

Folia Pharmacotherapeutica augustus 2019

Influenza 2019 - 2020

1. Influenzavaccins

- Voor het influenzaseizoen 2019-2020 zijn er, zoals vorig jaar, tetravalente vaccins (d.w.z. met 2 influenza A- en 2 influenza B-componenten) beschikbaar. Het zijn “geïnactiveerde”, injecteerbare vaccins.
- De prioritaire doelgroepen voor vaccinatie, zoals vastgelegd door de Hoge Gezondheidsraad (HGR) voor het seizoen 2019-2020, zijn niet gewijzigd ten opzichte van vorig seizoen.
- Recente updates (2018) van een aantal *Cochrane Reviews* bevestigen dat vaccinatie gedeeltelijke bescherming biedt tegen influenzabesmetting bij ouderen, gezonde volwassenen en gezonde kinderen, en dat vaccinatie bij COPD-patiënten het exacerbatierisico vermindert. Deze updates tonen echter opnieuw het gebrek aan kwaliteitsvolle gegevens over de impact van de vaccinatie op morbiditeit en mortaliteit.
- Men neemt aan dat de risico-batenverhouding van influenzavaccinatie gunstig is bij personen met hoog risico van complicaties, zeker de patiënten met onderliggend lijden en immuungedepimeerden. Deze personen behoren tot de prioritaire groepen voor vaccinatie zoals vooropgesteld door de HGR. De richtlijn “Preventie van influenza in de huisartspraktijk” (2018, EBMPPracticeNet) beveelt vaccinatie het sterkst aan voor patiënten met chronische ziekten, ouderen opgenomen in een woon-zorgcentrum en zwangere vrouwen.

2. Neuraminidase-inhibitoren (oseltamivir)

- Oseltamivir heeft slechts een zeer beperkte plaats in de **behandeling** van influenza.
- De richtlijn “Preventie van influenza in de huisartspraktijk” (2018, EBMPPracticeNet) ziet geen plaats voor **preventieve** toediening van oseltamivir.

In dit artikel wordt aandacht besteed aan

- de influenzavaccins
- de neuraminidase-inhibitoren (oseltamivir)

Vooraf even over **het griepseizoen 2018-2019**: de griepepidemie (week 4 tot week 11 van 2019) vertoonde een matige intensiteit, te vergelijken met de vorige drie griepseizoenen. Er circuleerden bijna uitsluitend influenza A virussen, met een predominantie van influenza A(H3N2) (bron: resultaten¹ van de jaarlijkse surveillance van griep en griepaal syndroom in België door Sciensano).

Gevaccineerd of niet, een aantal **eenvoudige voorzorgsmaatregelen** zoals regelmatig handen wassen met zeep en een goede nies- en hoesthygiëne blijven essentieel om verspreiding van het influenzavirus en besmetting te beperken, zeker bij een griepepidemie.^{2,3}

De influenzavaccins

De specialiteiten voor seizoen 2019-2020

- In België zullen, zoals in vorig influenzaseizoen, enkel tetravalente influenzavaccins (d.w.z. met twee influenza A-componenten en twee influenza B-componenten) beschikbaar zijn. Het gaat om: α -RIX-Tetra®, Vaxigrip Tetra®, Influvac Tetra® (op onze website vermeld met de update van augustus 2019). Het zijn geïnactiveerde, injecteerbare vaccins. Wanneer de arts op het voorschrift “Influenzavaccin” vermeldt in plaats van een specialiteitsnaam, mag de apotheker één van de drie vaccins afleveren.
- De samenstelling van de tetravalente influenzavaccins voor seizoen 2019 - 2020, op basis van de aanbevelingen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO)⁴, is als volgt.
 - A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09 of een verwante stam
 - A/Kansas/14/2017 (H3N2) of een verwante stam

- B/Colorado/06/2017 of een verwante stam (de zogenaamde "B-Victoria-lijn")
- B/Pukhet/3073/2013 of een verwante stam (de zogenaamde "B-Yamagata-lijn").



Er is ten opzichte van het influenzaseizoen 2018-2019 een aanpassing van beide influenza A-componenten; de influenza B-componenten zijn ongewijzigd.

- In verband met de leeftijd vanaf wanneer het influenzavaccin mag gebruikt worden, zijn er verschillen volgens de SKP's: α -RIX-Tetra® en Vaxigrip tetra® vanaf 6 maanden; Influvac Tetra® vanaf 3 jaar. We verwijzen naar het Repertorium voor meer details over toediening en dosering van de influenzavaccins.

Advies Hoge Gezondheidsraad

- De Hoge Gezondheidsraad (HGR) heeft naar jaarlijkse gewoonte de **risicogroepen** gedefinieerd⁵, en dit in volgorde van prioriteit voor het geval er zich een schaarste aan influenzavaccin zou voordoen. De risicogroepen zoals vastgelegd voor het seizoen 2019-2020 zijn **niet gewijzigd** ten opzichte van vorig seizoen.



Groepen zoals gedefinieerd door de HGR⁵:

- Groep 1: personen met een hoger risico van complicaties bij influenza, d.w.z.
 - Alle zwangere vrouwen ongeacht de fase van de zwangerschap [zie daarover ook Folia augustus 2018];
 - patiënten vanaf de leeftijd van 6 maanden die lijden aan een onderliggende chronische aandoening (ook indien gestabiliseerd) van longen, hart, lever, nieren, aan metabole of neuromusculaire aandoeningen of aan immuniteitsstoornissen (natuurlijk of geïnduceerd);
 - personen vanaf 65 jaar;
 - personen die in een instelling opgenomen zijn;
 - kinderen tussen 6 maanden en 18 jaar onder chronische behandeling met acetylsalicylzuur.
- Groep 2: personen werkzaam in de gezondheidssector [zie ook Folia augustus 2017].
- Groep 3: personen die onder hetzelfde dak wonen als
 - de risicopersonen van groep 1;
 - kinderen jonger dan 6 maanden.
- Daarnaast raadt de Hoge Gezondheidsraad vaccinatie ook aan bij alle personen tussen 50 en 64 jaar, zelfs indien ze niet aan een risicoaandoening lijden, vooral als ze roken, excessief drinken of zwaarlijvig zijn.

Plaatsbepaling influenzavaccins

- De huidig beschikbare influenzavaccins bieden gedeeltelijke bescherming tegen het risico van influenzabesmetting. Hun globale effect is bescheiden en op zijn minst onvolledig, zeker in de seizoenen waarin er onvolledige matching is tussen de vaccinvirussen en de circulerende virussen. Hun impact op morbiditeit en mortaliteit blijft door de kwaliteit van de studiegegevens hierover onduidelijk [zie ook Folia juli 2013]. Recente updates (2018) van de *Cochrane Reviews* over het effect van influenzavaccinatie bij ouderen⁶, COPD-patiënten⁷, gezonde volwassenen⁸ en gezonde kinderen⁹ wijzigen dit standpunt niet.¹⁰



- Het risico van influenzabesmetting daalt bij gevaccineerden: van 6% naar 2,4% bij ouderen (lage kwaliteit van evidentie); van 2,3% naar 0,9% bij gezonde volwassenen (matige kwaliteit van evidentie); van 30% naar 11% bij gezonde kinderen van 2 tot 16 jaar (hoge kwaliteit van evidentie). Bij COPD-patiënten vermindert vaccinatie het aantal influenza-gerelateerde exacerbaties (lage kwaliteit van evidentie); de RCT's laten niet toe om de impact van de vaccinatie op zeldzamere uitkomsten zoals hospitalisatie of mortaliteit te bepalen. De *Cochrane Reviews* tonen opnieuw hoe weinig nieuwe goede evidentie de laatste jaren beschikbaar is gekomen. We verwijzen ook naar de kritische bespreking van de resultaten door de auteurs van de *Cochrane Reviews* en het *Acute Respiratory Infections Group-editorial team* [*Cochrane Community blog* van 29 /01/2018]¹⁰

- Het veiligheidsprofiel van de griepvaccins is in de verschillende *Cochrane Reviews* gunstig.

- Europese (niet-Belgische) eerstelijnsgegevens (o.a. uit Spanje, Denemarken, Verenigd Koninkrijk) tonen voor het seizoen 2018-2019 een vaccin-effectiviteit tegen influenza A (gedefinieerd als bescherming tegen laboratorium-bevestigde influenza A) van 32 tot 43%, maar statistische significantie werd niet altijd bereikt (subanalyses per land/studie, en in functie van leeftijd of doelgroep).¹¹ De vaccin-effectiviteit specifiek tegen influenza A(H3N2) was zeer laag of statistisch niet significant. Dat de werkzaamheid van de huidige influenzavaccins tegen influenza A(H3N2) beperkt is, is reeds enkele jaren bekend.



Uit onderzoek blijkt dat de vaccin-effectiviteit tegen laboratorium-bevestigde influenza beduidend lager zou zijn tegen influenza A(H3N2)-virussen, dan tegen influenza A(H1N1)pdm09- en influenza B-virussen, zeker bij ouderen.^{12,13} Antigene drifts (d.w.z. kleine virus-DNA-wijzigingen) alsook veranderingen van antigene eigenschappen tijdens het productieproces zouden frequenter zijn voor H3N2-virussen dan voor de andere influenzavirussen, en zouden de beperkte werkzaamheid van het vaccin verklaren.

- Ondanks de beperkingen van de huidige influenzavaccins wordt aangenomen dat bij personen met hoog risico van complicaties, zeker de patiënten met onderliggend lijden en immuungedepimeerden, de risico-batenverhouding van influenzavaccinatie gunstig is. Deze personen behoren tot de prioritaire groepen voor vaccinatie zoals vooropgesteld door de HGR. De richtlijn "Preventie van influenza in de huisartspraktijk" (2018, EBMPPracticeNet)¹⁴ komt hier grotendeels mee overeen, en beveelt vaccinatie het sterkst aan voor patiënten met chronische ziekten, ouderen opgenomen in een woon-zorgcentrum en zwangere vrouwen [in verband met griepvaccinatie van zwangere vrouwen, zie ook *Folia augustus 2018*]. Bij andere groepen (bv. thuiswonende personen ouder dan 65 jaar, gezondheidszorgpersoneel) wordt in de richtlijn aanbevolen om de vaccinatie te "overwegen".



De auteurs van een artikel in *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* (reeks "Ter discussie")¹⁵ pleiten vóór griepvaccinatie van **gezondheidszorgpersoneel**, al was het maar om uitval van zorgverleners tijdens een griep epidemie te voorkómen. Zoals in de *Folia* van augustus 2017 gesteld, is verder onderzoek vereist om te weten in welke mate vaccinatie van het gezondheidspersoneel een effect heeft op influenza-gerelateerde morbiditeit en mortaliteit bij de kwetsbare patiënt.

De neuraminidase-inhibitoren: oseltamivir

- Oseltamivir (Tamiflu®) heeft een zeer beperkte plaats in de **behandeling** van influenza [zie *Folia* juli 2014, juli 2015 en juli 2016 en *Repertorium* hoofdstuk 11.4.2.]. Wanneer gestart bij een volwassene binnen de 48 uur na optreden van de symptomen, vermindert oseltamivir de duur van de symptomen van influenza met ongeveer 17 uur, dit echter ten koste van een aantal ongewenste effecten (vooral nausea en braken). Er is geen bewijs dat oseltamivir een invloed heeft op de complicaties en de mortaliteit door influenza en op de verdere verspreiding van het virus. Onderzoekers van de *Cochrane Collaboration* kwamen in 2014 tot dit besluit nadat hen alle beschikbare gegevens uit gerandomiseerd onderzoek ter beschikking waren gesteld. Sindsdien zijn er geen studies die deze conclusie wijzigen.



- Alle data uit gerandomiseerd onderzoek kwamen pas ter beschikking na jarenlang aandringen bij de fabrikant door de *Cochrane Collaboration* en de *BMJ (open data campaign)*.

- In antwoord op de campagne van de *BMJ* en de analyses van de *Cochrane Collaboration* besliste de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) in 2017 om oseltamivir niet langer op de lijst van *core* essentiële geneesmiddelen te houden, maar te degraderen tot *complementary* essentieel geneesmiddel. Dit betekent dat de WGO oseltamivir niet meer ziet als essentieel voor een goede basis gezondheidszorg, maar het gebruik ervan nog slechts aanbeveelt in bepaalde omstandigheden (ernstige influenza bij heel zieke gehospitaliseerde patiënten). De WGO sluit daarenboven niet uit dat, wanneer geen nieuwe onderbouwing beschikbaar komt, oseltamivir in de toekomst volledig wordt geschrapt van de lijsten van "essentiële geneesmiddelen".^{16,17}

- De richtlijn "Preventie van influenza in de huisartspraktijk" (2018, EBMPRACTICENet)¹⁴ ziet geen plaats voor **preventieve toediening** van oseltamivir, noch in rusthuizen en andere gesloten gemeenschappen, noch elders.

Specifieke bronnen

- 1 Sciensano. Resultaten surveillance van griep en griepaal syndroom in België. Via <https://epidemiologie.wiv-isp.be/ID/diseases/Pages/Influenza.aspx> en https://epidemiologie.wiv-isp.be/ID/diseases/SiteAssets/Pages/Influenza/Influenza_2019_24.pdf
- 2 Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA, van Driel ML, Nair S, Jones MA, Thorning S, Conly JM. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 7. Art. No.: CD006207. (doi: 10.1002/14651858.CD006207.pub4.)
- 3 campagnes ondersteund door o.a. de FOD Volksgezondheid, zie www.ubentingoedehanden.be/nl en www.health.belgium.be/nl/gezondheid/zorg-voor-jezelf/omgevingsinvloeden/handhygiene.
- 4 Website EMA https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/biologics-working-party-bwp-ad-hoc-influenza-working-group-amended-european-union-recommendations/2020_en.pdf (document van 15/05/2019)
- 5 Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen seizoensgebonden griep. Winterseizoen 2019-2020. Maart 2019 (HGR NR 9531), via <https://www.health.belgium.be/nl/advies-9531-vaccinatie-tegen-griep>.
- 6 Demicheli V, Jefferson T, Di Pietrantonj C, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE, Rivetti A. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 2. Art.No.:CD004876. DOI: 10.1002/14651858.CD004876.pub4.
- 7 Kopsaftis Z, Wood-Baker R, Poole P. Influenza vaccine for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 6. Art. No.: CD002733. DOI: 10.1002/14651858.CD002733.pub3.
- 8 Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 2. Art. No.: CD001269. DOI: 10.1002/14651858.CD001269.pub6.
- 9 Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 2. Art. No.: CD004879. DOI: 10.1002/14651858.CD004879.pub5.
- 10 *Cochrane community Blog*. Jefferson T, Rivetti A en Demicheli V. Why have three long-running *Cochrane Reviews* on influenza vaccines been stabilised? Via <https://community.cochrane.org/news/why-have-three-long-running-cochrane-reviews-influenza-vaccines-been-stabilised>
- 11 Kissling E et al. Interim 2018/19 influenza vaccine effectiveness: six European studies, October 2018 to January 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(8):pii=1900121. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.1900121>
- 12 Belongia EA et al. Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. *Lancet Infect Dis* 2016;16:942-51 (doi: 10.1016/S1473-3099(16)00129-8)
- 13 <https://flunewseurope.org/> > 2018/19 season overview
- 14 Mokrane S, Delvaux N, Schetgen M, in opdracht van de Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn van EBMPRACTICENet. Preventie van influenza in de huisartspraktijk. Herziening. Gevalideerde versie: 30 maart 2018. Via <https://www.ebp-guidelines.be/home> (publicatiedatum: 12/07/2018)
- 15 Groeneveld GH et al. Ter discussie. Het intensieve griepseizoen van 2018. Een pleidooi voor influenzavaccinatie van zorgverleners. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2018;162:D3323
- 16 The selection and use of essential medicines. WHO Technical Report Series – 1006; 2017; ISBN: 978-92-4-121015-7. Via <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/trs-1006-2017/en/>
- 17 Ebell MH. WHO downgrades status of oseltamivir (editorial). *BMJ* 2017;358:j3266 (doi:10.1136/bmj.j3266) (met erratum *BMJ* 2017;359:j5281 (doi: 10.1136/bmj.j5281))

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.