

Folia Pharmacotherapeutica augustus 2020

Influenza 2020-2021

1. Influenzavaccins

- Voor het influenzaseizoen 2020-2021 zijn er, zoals vorig jaar, enkel tetravalente vaccins (d.w.z. met 2 influenza A-componenten en 2 influenza B-componenten) beschikbaar in België. Het zijn “geïnactiveerde”, injecteerbare vaccins.
- De prioritaire doelgroepen voor influenzavaccinatie zoals gedefinieerd door de Hoge Gezondheidsraad (HGR) voor het seizoen 2020-2021, zijn niet gewijzigd ten opzichte van vorig seizoen. In het kader van de COVID-19 pandemie, roept de HGR nog meer dan anders op dat de groepen met risico van influenzacomPLICaties en personeel werkzaam in de gezondheidssector zich laten vaccineren tegen influenza. Deze groepen moeten prioriteit krijgen bij het toebedelen van griepvaccins en de HGR vraagt dat andere groepen pas in tweede instantie (en dus later) gevaccineerd worden.
- Enkele recente studies die hier kort worden besproken, bevestigen dat influenzavaccinatie gedeeltelijke bescherming biedt tegen influenzabesmetting, dat hun impact op morbiditeit en mortaliteit onduidelijk is (maar waarschijnlijk beperkt), en dat het veiligheidsprofiel, op basis van de huidige evidentie, gunstig is, ook bij zwangere vrouwen en hun kinderen.

2. Neuraminidase-inhibitoren (oseltamivir)

Een recente studie met oseltamivir in *The Lancet* wijzigt voor het BCFI niets aan de plaatsbepaling bij de behandeling en preventie van influenza: deze is nog steeds zeer beperkt.

Kort vooraf over **het griepseizoen 2019-2020**. Volgens de gegevens van Sciensano vertoonde de griep epidemie (van ongeveer week 4 tot week 11 van 2020) een matige intensiteit, vergelijkbaar met de vorige drie griepseizoenen. Er circuleerden bijna uitsluitend influenza A virussen, met een lichte predominantie van influenza A(H1N1) (op basis van analyse van stalen uit de huisartspraktijk; bron: resultaten¹ van de jaarlijkse surveillance van griep en griepaal syndroom in België door [Sciensano](#)).

Gezien de huidige context van de COVID-19 pandemie is het essentieel, of men gevaccineerd is of niet, om de **basis-voorzorgsmaatregelen** zoals regelmatig handen wassen met zeep en een goede nies- en hoesthygiëne correct toe te passen.^{2,3} **Deze voorzorgsmaatregelen zijn essentieel om verspreiding en infectie met zowel het influenzavirus als het coronavirus** (zie onder andere <https://covid-19.sciensano.be/nl>) en andere virussen die griepale aandoeningen veroorzaken **te beperken**.

1. De influenzavaccins

De vaccins voor seizoen 2020-2021

- **Welke vaccins zullen in België beschikbaar zijn?** Enkel tetravalente influenzavaccins (d.w.z. met twee influenza A-componenten en twee influenza B-componenten), zoals in vorig influenzaseizoen. Het gaat om: α -RIX-Tetra[®], Vaxigrip Tetra[®], Influvac Tetra[®] (op onze website vermeld met de update van augustus 2020). Het zijn geïnactiveerde, injecteerbare vaccins.
- **Wat is hun samenstelling?** Hun samenstelling, op basis van de aanbevelingen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO)⁴, is als volgt.
 - A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09 of een verwante stam
 - A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2) of een verwante stam
 - B/Washington/02/2019 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 2019-2020 een aanpassing van beide influenza A-componenten en van de B-Victoria-lijn-component.

- **Hoe influenzavaccins voorschrijven en afleveren?** Wanneer de arts op het voorschrift “Influenzavaccin” vermeldt in plaats van een specialiteitsnaam, mag de apotheker één van de drie vaccins afleveren.
- **Zijn er tussen de influenzavaccins verschillen in de leeftijd vanaf wanneer het vaccin mag gebruikt worden ?** Volgens de SKP's kunnen α -RIX-Tetra® en Vaxigrip tetra® gebruikt worden vanaf de leeftijd van 6 maanden, Influvac Tetra® vanaf de leeftijd van 3 jaar.
- We verwijzen naar het [Repertorium](#) voor meer details over toediening en dosering van de influenzavaccins.

Advies Hoge Gezondheidsraad (HGR) influenzaseizoen 2020-2021

De **risicogroepen voor vaccinatie tegen influenza** zoals gedefinieerd door de HGR voor het seizoen 2020-2021⁵ zijn niet gewijzigd ten opzichte van vorig seizoen. **In het kader van de COVID-19 pandemie**, roept de HGR nog meer dan anders op dat personen uit categorie A (zie “+ meer info”) zich laten vaccineren tegen influenza; het gaat daarbij vooral om personen met risico van influenzacomplicaties (om op die manier de bezetting van ziekenhuisbedden potentieel te verminderen indien het griepseizoen zou samenvallen met een piek van COVID-19) en personeel werkzaam in de gezondheidszorg; verder stelt de HGR dat “*het wenselijk is om ook de nadruk te leggen op het vaccineren van personen tussen 50 en 65 jaar*” (categorie B, zie “+ meer info”). Deze groepen, en vooral de personen uit categorie A, moeten prioriteit krijgen bij het toedelen van griepvaccins en de HGR vraagt dat andere groepen pas in tweede instantie (en dus later) gevaccineerd worden.



Risicogroepen zoals gedefinieerd door de HGR⁵ (in volgorde van prioriteit voor het geval zich een schaarste aan influenzavaccin zou voordoen):

- **Categorie A**
 - **Groep 1: personen met een hoger risico van complicaties bij influenza (“hoogrisicopersonen”),** 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.
- **Categorie B**
 - Alle personen tussen 50 en 65 jaar, zeker als ze roken, excessief drinken of zwaarlijvig zijn.

Nieuwe publicaties rond de influenzavaccins

- **Interim-analyse van de werkzaamheid van het influenzavaccin seizoen 2019-2020** (periode september 2019 – januari 2020) op basis van 6 Europese studies (o.a. Nederland, Frankrijk, Duitsland; geen Belgische gegevens) toont een vaccin-effectiviteit (gedefinieerd als bescherming tegen laboratorium-bevestigde influenza) variërend van 29% tot 61% (huisartsgegevens) en van 35% tot 60% (gegevens over gehospitaliseerde 65-plussers).⁶ 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 [zie [Folia augustus 2019](#)].
- Een Britse observationele studie toont een **uitgesproken stijging van de influenzavaccinatiegraad vanaf de leeftijd van 65 jaar** (56% ten opzichte van 33% bij < 65-jarigen), **maargeen daarmee gepaard gaande daling van hospitalisatie en mortaliteit** bij 65-70 jarigen ten opzichte van 60-65 jarigen tijdens

de onderzochte influenzaseizoenen (2000 tot 2014).⁷ De onderzoekers kunnen bias en confounding factors niet volledig uitsluiten, maar ze besluiten dat de winst van jaarlijkse griepvaccinatie van 65 tot 70-jarigen op de incidentie van ernstige morbiditeit en mortaliteit in ieder geval beperkt zal zijn, en dat bijkomende strategieën noodzakelijk zijn om het risico van ernstige influenzacomplicaties te beperken.⁷

- Een Franse observationele studie toont **geen verband** tussen influenzavaccinatie en optreden van **Guillain-Barré syndroom** (GBS) binnen de 42 dagen na vaccinatie, op basis van de gegevens van 3 influenzaseizoenen (2010-211 tot en met 2013-2014).⁸ Er was een geringe toename van het risico in het seizoen 2012-2013, maar dit resultaat is voorzichtig te interpreteren. De onderzoekers besluiten dat, ondanks de geruststellende resultaten, verder onderzoek naar GBS na influenzavaccinatie zinvol blijft gezien de jaarlijkse wijzigingen in samenstelling van de vaccins. Ter herinnering: met het influenzavaccin Pandemrix® (gebruikt tijdens de influenzapandemie 2009-2010) toonde een studie evenmin een verband, ondanks signalen op basis van spontane meldingen [zie Folia november 2011].
- Een Canadese observationele studie toont **geen verband** tussen **vaccinatie van zwangere vrouwen** met de pandemische H1N1-influenzavaccins (seizoen 2009-2010) en **allerlei negatieve gezondheidsuitkomsten bij hun kinderen op de leeftijd van 5 jaar**.⁹ Het ging onder andere om luchtweginfecties, kankers, gehoor- of gezichtsverlies, chronische aandoeningen (cardiovasculair, neurologisch, respiratoir...) en mortaliteit. Er werd bij de kinderen een zeer lichte toename van het risico van astma gevonden, ook wanneer rekening gehouden werd met de aanwezigheid van astma bij de moeder; de onderzoekers kunnen deze toename niet verklaren. De publicatie zegt niet op welk moment van de zwangerschap het vaccin werd toegediend. Voor de auteur van het bijbehorend editoriaal¹⁰ voegt deze studie zich bij de talrijke andere studies naar de veiligheid - op korte en op lange termijn - van influenzavaccinatie tijdens de zwangerschap, en is de beschikbare evidentie unaniem dat dit veilig is.



In Canada waren tijdens de griepvaccinatie van 2009-2010 twee vaccins beschikbaar, het ene met adjuvans (vergelijkbaar met het bij ons beschikbare Pandemrix®), het andere zonder adjuvans (niet in België beschikbaar geweest). Zwangere vrouwen in Canada kregen waarschijnlijk vooral het niet-geadjuveerde vaccin.

Plaatsbepaling van het BCFI anno 2020 van de influenzavaccins

- De huidig beschikbare influenzavaccins bieden gedeeltelijke bescherming tegen het risico van influenzabesmetting (bv. daling van 6% naar 2,4% bij ouderen, zie “+ meer info”). Hun globaal effect is bescheiden, 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 beperkte kwaliteit van de studiegegevens onduidelijk.



De laatste updates van de Cochrane Reviews (2018) over het effect van influenzavaccinatie tonen dat 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.

- Het risicoprofiel van de influenzavaccins is gunstig. De influenzavaccins kunnen als veilig worden beschouwd tijdens de zwangerschap, al is de ervaring over toediening in het eerste trimester gering [zie ook Folia augustus 2018]; het is wel zo dat de grootte van de onderzochte groep en de onderzoeksmethoden maken dat men niet kan uitsluiten dat er zeldzame ernstige ongewenste effecten zijn.
- Ondanks de beperkingen van de huidige influenzavaccins kan influenzavaccinatie aangemoedigd worden bij personen met hoog risico van complicaties, zeker patiënten met onderliggend lijden en

immuungedeprimeerden. Deze patiënten behoren tot de prioritaire groepen voor vaccinatie zoals vooropgesteld door de Hoge Gezondheidsraad. Er wordt voor het komende influenzaseizoen gevreesd voor relatieve tekorten aan influenzavaccins, omdat de vraag naar influenzavaccinatie naar verwachting zal toenemen, ook voor personen die niet behoren tot de risicogroepen, gezien de vele onzekerheden rond de COVID-19 pandemie. Het is daarom des te belangrijker voorrang te geven aan de risicogroepen in volgorde van prioriteit, zoals gedefinieerd door de HGR (zie hoger). In verband met vaccinatie van immuungedeprimeerden verwijzen we ook naar het advies van de HGR “Vaccinatie van immuungecompromitteerde en chronische zieke kinderen en/of volwassenen (september 2019, Advies 9158)”

De neuraminidase-inhibitor oseltamivir

Nieuwe publicaties rond oseltamivir

- Er verscheen een open-label, gerandomiseerde Europese studie¹¹, uitgevoerd in de eerste lijn bij 3.266 volwassenen en kinderen met influenza-achtige symptomen (19 % Belgische patiënten) over een periode van 3 influenzaseizoenen (2015-2016 tot 2017-2018). Bij de patiënten die naast standaardzorg ook oseltamivir kregen, trad “herstel” gemiddeld 1 dag sneller op dan bij deze die enkel standaardzorg kregen (na 5,7 dagen vs. na 6,7 dagen, verschil statistisch significant). “Herstel” werd gedefinieerd als heropnemen van de gebruikelijke dagelijkse activiteiten, en weinig of geen koorts, hoofdpijn of spierpijn. Nausea en braken waren frequenter in de oseltamivirgroep (31% vs. 16%). Dit komt overeen met eerdere studies. De studie toont ook enkele nieuwe bevindingen. (1) Het effect van oseltamivir was onafhankelijk van positief of negatief testen voor influenza. Dit kan niet worden verklaard. In-vitro en in-vivo studies tonen immers geen effect van oseltamivir op niet-influenzavirussen¹². (2) Starten van oseltamivir 48 à 72 uur na optreden van de symptomen gaf hetzelfde resultaat als starten binnen de 48 uur. (3) Bij de patiënten ≥ 65 jaar die én zieker waren, én langer ziek waren alvorens oseltamivir werd gestart én meer comorbiditeiten vertoonden, trad herstel gemiddeld 2 à 3 dagen sneller op dan bij dezelfde subpopulatie die geen oseltamivir had gekregen (na 9 à 10 dagen vs. na 11 à 13 dagen). Er dient opgemerkt dat bij 65-plussers het effect van oseltamivir bij meerdere van de uitgevoerde subanalyses statistisch niet significant was. (4) Gebruik van antibiotica (9% vs. 13%, verschil statistisch significant) en influenzatransmissie binnen het gezin (39% vs. 45%; verschil statistisch significant) waren iets lager in de oseltamivirgroep. De studie toonde geen effect op hospitalisatie of influenzacomplicaties zoals pneumonie, maar bezat daarvoor onvoldoende power. De auteur van een bijbehorend editoriaal¹² stelt dat de resultaten van deze studie moeten bevestigd worden in andere studies, en dat ook de kosten-batenverhouding een in rekening te nemen element is.

Plaatsbepaling van het BCFI anno 2020 van oseltamivir

- Oseltamivir (Tamiflu®) heeft slechts een zeer beperkte plaats in de **behandeling** van influenza [zie Folia augustus 2019 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. De hierboven vermelde studie in *The Lancet* wijzigt voor het BCFI niets aan deze plaatsbepaling.
- De plaats van oseltamivir in de **preventie** van influenza is nog meer beperkt [zie Folia augustus 2019 en [Repertorium hoofdstuk 11.4.2.](#)]

Specifieke bronnen

1 Sciensano. Resultaten surveillance van griep en griepaal syndroom in België. Via <https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/diseases/Pages/Influenza.aspx> en https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/diseases/SiteAssets/Pages/Influenza/Influenza_2020_26.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/2021_en.pdf (document van 08/05/2020)
- 5 Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen seizoensgebonden griep. Winterseizoen 2020-2021 (HGR NR 9581), via <https://www.health.belgium.be/nl/avis-9581-vaccinatie-griep-winterseizoen-2020-2021> (mei 2020)
- 6 Rose A, Kissling E, Emborg H-D et al. Interim 2019/20 influenza vaccine effectiveness: six European studies, September 2019 to January 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(10):pii=2000153 (<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000153>). Zie ook <https://flunewseurope.org/> > "2019/20 season overview"
- 7 Anderson ML, Dobkin C en Gorry D. The Effect of Influenza Vaccination for the Elderly on Hospitalization and Mortality. An Observational Study With a Regression Discontinuity Design. *Ann Intern Med* 2020;172:445-52 (<http://dx.doi.org/10.7326/M19-3075>), met discussie in *Minerva* (15 juli 2020) <http://www.minerva-ebm.be/NL/Analysis/20519>
- 8 Grave C, Boucheron P, Rudant J et al. Seasonal Influenza Vaccine and Guillain-Barré Syndrome: A Self-Controlled Case Series Study. *Neurology* 2020;94:e2168-e2179 (<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000009180>)
- 9 Walsh LK, Donelle J, Dodds L et al. Health outcomes of young children born to mothers who received 2009 pandemic H1N1 influenza vaccination during pregnancy: retrospective cohort study. *BMJ* 2019;366:l4151 (<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l4151>)
- 10 Haberg SE. Flu vaccination in pregnancy. Vaccination of pregnant women saves lives. Editorial. *BMJ* 2019;366:l4454 (<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l4454>)
- 11 Butler CC, van der Velden AW, Bongard E et al. Oseltamivir plus usual care versus usual care for influenza-like illness in primary care: an open-label, pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet* 2020;395:42-52 ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32982-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32982-4))
- 12 Lee N en Ison M. Neuraminidase inhibitors for influenza-like illness in primary care. Comment. *Lancet* 2020;395:4-6 ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33097-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33097-1))

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.