

# Consensusvergadering

6 mei 2010

**Juryrapport**  
Volledige (lange) tekst

## **Doelmatig gebruik van medische interventies bij de aanpak van influenza in de ambulante sector**

## **Promotor**

Mevrouw L. ONKELINX, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG)

*Voorzitter:* M. VERMEYLEN

*Vice-voorzitter:* G. VERPOOTEN

*Secretaris:* H. BEYERS

*Leden:* M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, S. BOULANGER, A. BOURDA, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, Ch. de GALOCSY, J. DE HOON, M. DE ROECK, Ph. EHLINGER, J. GERARD, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, C. LUCET, G. NIESTEN, F. PROFILI, G. PUTZEYS, J.-Y. REGINSTER, G. SCHRAEPEN, W. SCHROOYEN, N. SCHUHMANN, C. SMETS, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, J. VOISEY, D. ZAMUROVIC.

## **Organisatiecomité:**

Voorzitter: P. CHEVALIER

Secretaris: H. BEYERS (RIZIV-INAMI)

Deskundigen: P. GOUBAU, D. VOGELAERS

Vertegenwoordigers Bibliografiegroep: P. VAN DAMME, E. VERMEIRE

Vertegenwoordiger Jury: I. LEUNCKENS

Leden CEG: F. SUMKAY, G. VERPOOTEN, J. VOISEY

RIZIV: A. DE SWAEF

## **Bibliografiegroep:**

Vakgroep eerstelijnsgezondheidszorg, interdisciplinaire zorg en geriatrie van de Universiteit Antwerpen

## **Praktische voorbereiding**

H. BEYERS en D. VAN DEN BERGH, Beheerseenheid voor de Farmaceutische Verstrekkingen, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: J. DE COCK, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel

# Consensusvergadering

6 mei 2010

## Doelmatig gebruik van medische interventies bij de aanpak van influenza in de ambulante sector

### Juryrapport Volledige (lange) tekst

**Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering  
Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen**

Het systematisch onderzoek naar de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur (uitgevoerd door de Vakgroep eerstelijnsgezondheidszorg, interdisciplinaire zorg en geriatrie van de Universiteit Antwerpen), de teksten van de deskundigen en eventuele bijkomende exemplaren van het juryrapport kunnen worden aangevraagd bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (fax 02/739 77 11, e-mail [herman.beyers@riziv.fgov.be](mailto:herman.beyers@riziv.fgov.be)). Het juryrapport kan ook worden geconsulteerd op de RIZIV-website ([www.riziv.fgov.be](http://www.riziv.fgov.be): "Geneesmiddelen en andere..." – "Consensusvergaderingen": <http://www.riziv.fgov.be/drug/nl/statistics-scientific-information/consensus/index.htm> ).

## **Samenstelling van de jury**

### *Vertegenwoordigers artsen*

Daniel Burdet (huisarts)  
Michel Coffernils (specialist) Vice-voorzitter  
Frank De Ridder (huisarts)  
Ivan Leunckens (huisarts) Voorzitter  
Paul Van Belle (huisarts)  
Claire Wachters (specialist)

### *Vertegenwoordigers verzekeringsinstellingen*

Els De Baerdemaeker  
Christiaan Van haecht

### *Vertegenwoordigers apothekers*

Chantal Leirs  
Joris Maesschalck

### *Vertegenwoordiger paramedici*

Theo Claes

### *Vertegenwoordiger publiek*

François Demesmaeker

### *Secretariaat tijdens de juryvergaderingen*

Herman Beyers (RIZIV)  
André De Swaef (RIZIV)

# Lijst van gebruikte afkortingen

Adj	Adjusted
AHT	Arteriële Hypertensie
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CCT	Cochrane Controlled Trial
CODA	Centrum voor Onderzoek in Diergeneeskunde en Agrochemie
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CVA	Cerebrovasculair accident
EBM	Evidence Based Medicine
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EMA	European Medicines Agency
FAVV	Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen
g	gram
GBS	Guillain-Barrésyndroom
HIV	Human Immunodeficiency Virus (menselijk immuundeficiëntievirus)
HPAI	Highly Pathogen Avian Influenza
i.d.	Intradermaal
i.m.	Intramusculair
KCE	Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
kg	Kilogram
µg	Microgram
mg	Milligram
mL	Milliliter
NAI	Neuraminidase-inhibitoren
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NNH	Number Needed to harm
OR	Odds Ratio
PCR	Polymerase chain reaction
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relative Risk
RSV	Respiratory syncytial virus (Respiratoir Syncytiaal Virus)
RVT	Rust-en verzorgingstehuis
s.c.	Subcutaan
WGO	Wereldgezondheidsorganisatie
WHO	World Health Organisation

# Inleiding

Op donderdag 6 mei 2010 organiseerde het RIZIV een consensusconferentie over het doelmatig gebruik van medische interventies bij de aanpak van influenza in de ambulante sector.

## Waarom in mei 2010 een consensusconferentie over “Het doelmatig gebruik van medische interventies bij de aanpak van influenza in de ambulante sector?”

In zijn voorwoord legt de voorzitter van het organisatiecomité uit dat er, naast de klassieke seizoensgriep, de laatste jaren andere influenza-infecties op min of meer grote schaal doorgebroken zijn met het risico op pandemieën, zoals in 2009 en begin 2010. De vraag stelt zich of de maatregelen van volksgezondheid, de vaccinatieprogramma's en het gebruik van de specifieke geneesmiddelen, de neuraminidaseremmers, al dan niet gelijkwaardig zijn om die verschillende influenza-infecties preventief en/of curatief te behandelen. Tevens zijn er vragen gerezen over de politieke beslissingen om de grieppandemie van het A/H1N1 griepvirus onder controle te houden en over de gevolgen ervan zoals de overstock aan griepvaccins en antivirale geneesmiddelen en de maatschappelijke kosten van deze beslissingen.

## Voorafgaande opmerkingen van de jury bij de literatuur

De jury wil de aandacht trekken op een aantal opgemerkte problemen waardoor mogelijk bias bestaat in de klinische studies:

- o Vooreerst is er de moeilijkheid om de diagnose 'influenza' correct te stellen. Zoals een deskundige uitlegde, kan een klinisch vermoeden van influenza (hoge koorts, spierpijn, moeheid, hoesten) best helemaal geen influenza zijn, terwijl een veel banalere symptomatologie zoals bijv. een 'loopneus' wel influenza kan zijn.
- o De jury vraagt zich af waarom niet meer klinische studies gebeurd zijn met een labo-bevestiging van de diagnose influenza.
- o Andere bias kan voortkomen uit het verschil aan onderzochte populaties, aan regio, aan periode van vaccineren, aan het al dan niet optreden van een epidemie, aan het type van vaccin, aan gebruikte eindpunten zoals verhoging van de titer aan antistoffen, hospitalisaties, de morbiditeit of de mortaliteit.
- o De jury ziet ook de logica niet, bij het registreren van het effect van een vaccin tegen een welbepaalde infectie nm. influenza, ook te kijken naar een eventuele vermindering van andere infectieuze aandoeningen zoals influenzalike-disease of 'common cold'
- o Ook het feit dat in deze studies als 'placebo' meestal een ander vaccin gebruikt wordt roept bij de jury vragen op. Alsof dergelijk 'placebo' zelf geen effecten of neveneffecten zou hebben.
- o De jury wil tevens opmerken dat in de literatuurstudie geen gegevens over intradermale griepvaccins terug te vinden zijn

## Wat is Influenza?

In de literatuurstudie staat een mooi overzicht als antwoord op deze vraag:

Influenza is een acute ziekte die wordt veroorzaakt door RNA-virussen van de Orthomyxoviridae-familie. De infectie is bij de mens meestal zelfgelimiteerd. De infectie neemt meestal epidemische vormen aan. Herhaaldelijk hebben zich in de geschiedenis pandemieën voorgedaan met nieuwe types van Influenza A-virus. De recente epidemieën van vogelgriep en het hoge aantal reizigers in de wereld, hebben de waakzaamheid verscherpt voor het optreden van een nieuwe influenzapandemie bij de mens (Swartz 2007, Voordouw 2005, Folia Pharmacotherapeutica 2009, [www.influenza.be](http://www.influenza.be), [www.rivm.nl/infectieziekten/nieuwe\\_influenza\\_A](http://www.rivm.nl/infectieziekten/nieuwe_influenza_A), ECDC Panel report 2007, ECDC 2008, Van Essen 2008).

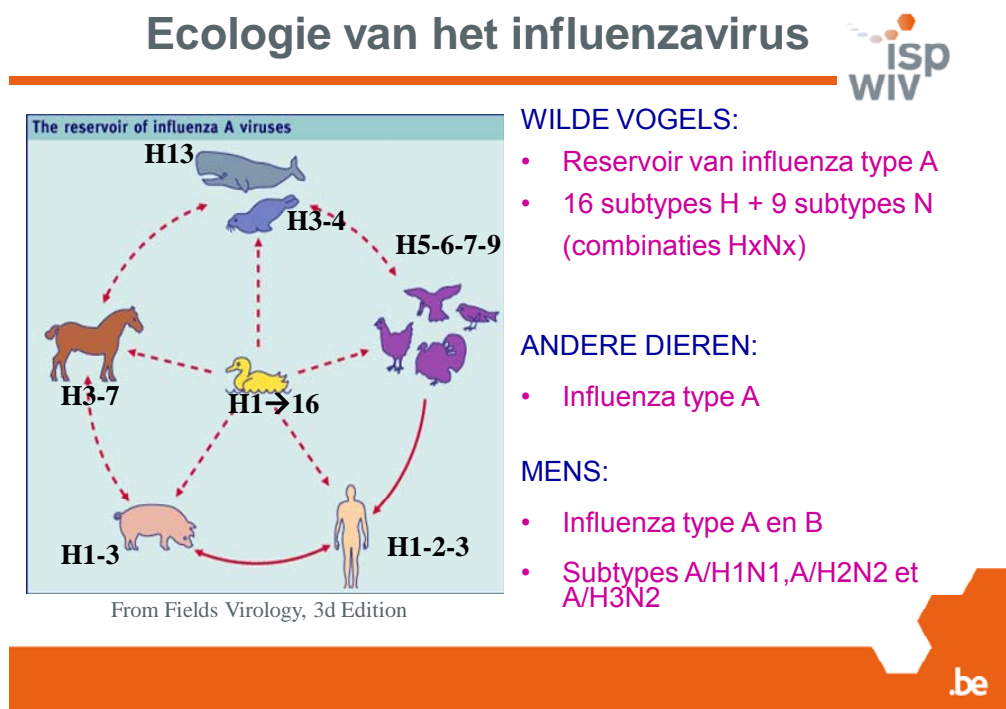
### Geschiedenis

Griepepidemieën werden reeds gesignaleerd in 1679. De grootste pandemie heeft zich voorgedaan in 1918 en zou wereldwijd het leven hebben gekost aan meer dan 50 miljoen personen in een periode van 25 weken. Twee nieuwe pandemieën deden zich voor in 1957 en 1968 met nieuwe types griepvirussen en in 1977 deed er zich een voor met een type dat erg gelijkt op dat van 1918.

### Epidemiologie

Influenza komt voor bij alle soorten dieren; watervogels worden echter beschouwd als het natuurlijk reservoir omdat alle types HA en NA bij hen voorkomen. Bij deze dieren verloopt de influenza-infectie asymptomatisch. Deze virussen hebben een verschillend infectieus vermogen zodat een concept wordt gehanteerd van 'avian like' virussen die vooral pluimvee besmetten 'human like' virussen die influenza bij de mens veroorzaken. Bovendien kunnen zoogdieren zoals het varken worden besmet door de twee types virussen.

Figuur 1: Ecologie van het influenza virus



Er wordt gesproken van een epidemie als minstens 15 per 10.000 inwoners een 'influenza like illness' vertonen.

Een influenza-achtig ziektebeeld is een acute infectie met algemene (koorts, malaise, hoofdpijn en/of spierpijn) en respiratoire (hoest, keelpijn, kortademigheid en/of neusverkoudheid) symptomen, veroorzaakt door bijvoorbeeld het adenovirus, het influenzavirus, het para-influenzavirus, het respiratoir-syncytieel virus of het rinovirus.

## Ziekte

De transmissie van influenza en andere virale infecties gebeurt via respiratoire secreties. Het virus komt het lichaam binnen via de nasofarynx. De infectie zal niet doorgaan als de persoon al antistoffen heeft om de precieze influenzastam te neutraliseren.

Na een incubatietijd van 1 tot 7 dagen ontstaan typische symptomen: hoge koorts (minstens 38° rectaal), spierpijnen, pijn op de borst en algemene malaise. Daarboven treden ook vaak op: keelpijn, droge hoest en kortademigheid. De symptomen kunnen een week duren. Overlijden komt meestal voor bij jonge kinderen en bejaarden, hoewel tijdens de pandemie in 1918 vooral de personen van 15 tot 44 jaar het ergst werden getroffen.

De belangrijkste complicatie is het optreden van een pneumonie (viraal of secundair bacterieel). Niet-pulmonaire complicaties zijn: myositis, myocarditis en pericarditis, toxich shock syndroom, Reye syndroom en complicaties van het centrale zenuwstelsel (syndroom van Guillain-Barré en encephalitis). Influenza A zorgt jaarlijks voor oversterfte schommelend tussen 8 tot 44 extra overlijdens per 100.000 inwoners. Hoewel er veel belang gehecht wordt aan de impact van pandemieën, sterven er veel meer mensen door de jaarlijks terugkerende seizoensgriep.

## Diagnose

In de ambulante praktijk is het niet mogelijk om de diagnose op klinische gronden te stellen. De diagnose gebeurt voornamelijk door real-time polymerase chain reaction (PCR), namelijk een PCR ter detectie van het influenzavirus type A matrixgen en een specifieke PCR op het H1 en/of N1 gen. Buiten het ziekenhuis wordt meestal aangeraden om deze bepaling uit te voeren bij bijzondere klinische indicaties zoals zwangeren in het 3<sup>e</sup> trimester en bij een ernstig verloop.

## Besmettelijkheid

De besmettelijkheid is het hoogst bij het begin van de ziekte. Het basis reproductiegetal, het te verwachten aantal secundaire infecties veroorzaakt door een besmettelijk individu in een geheel vatbare populatie, is iets lager dan 2 voor de nieuwe H1N1-griep. Dit is vergelijkbaar met schattingen voor de Spaanse griep en lijkt ook consistent met de seizoensgriep.

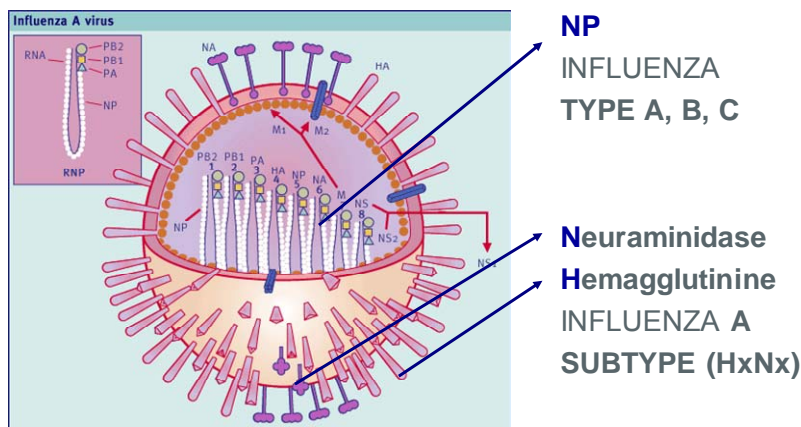
## Virologie

De humane influenzavirussen worden onderverdeeld in 3 types A, B en C naargelang de antigenische eigenschappen van het kapsel. Influenza A-virussen worden onderverdeeld in subtypes van hemagglutinine (H of HA) en neuraminidase (N of NA) proteïnen. Typisch voor het influenza A-virus is zijn capaciteit om zich razendsnel te vermenigvuldigen en frequent te muteren. Dit noemt men de antigenic drift die de basis vormt voor epidemieën van seizoensgriep. Een tweede mechanisme dat het optreden van nieuwe virussen bij de mens verklaart, is de directe overdracht van vogel- of varkengriepvirussen vanuit deze dieren naar de mens: de zogenoemde antigenic shift.



**Figuur 2:** Structuur van het influenza virus

## Structuur van het influenzavirus



.be

**Welke gevolgen hebben de medicamenteuze preventie en behandeling van influenza op het budget van de ziekteverzekering (en van de rechthebbende)?**

### Griepvaccins

Het influenzavaccin wordt volgens bepaalde vergoedingsvoorwaarden (hoofdstuk IV) vergoed in categorie Cs, d.w.z. 40% wordt betaald door de verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen, de overige 60% wordt betaald door de rechthebbende.

De vergoedingsvoorwaarden voor een tegemoetkoming van een griepvaccin zijn:

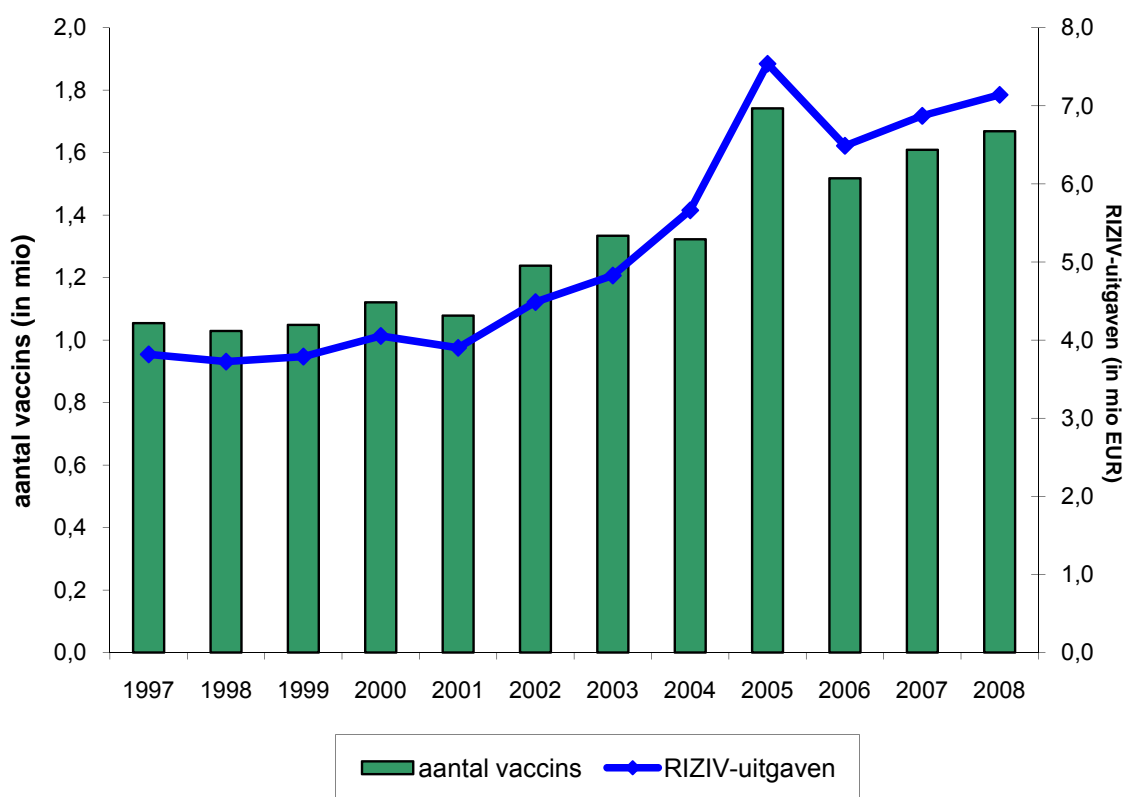
- a) voor rechthebbenden van 50 jaar of ouder;
- b) voor rechthebbenden die een van de volgende chronische ziekten hebben: hart-, long- of nieraandoeningen, diabetes, hemoglobinopathie of lijden aan immunodepressie, welke situaties hen bijzonder vatbaar maken voor complicaties van griep;
- c) voor professionele kwekers van gevogelte en/of varkens en hun gezinsleden die onder hetzelfde dak wonen en voor personen die beroepshalve dagelijks in contact komen met levend gevogelte en varkens;
- d) voor rechthebbenden die behoren tot het verzorgend personeel die in direct contact komen met personen met een verhoogd risico op complicaties;
- e) voor zwangere rechthebbenden na het eerste trimester van de zwangerschap;
- f) voor rechthebbenden opgenomen in een instelling;
- g) voor rechthebbenden tussen 6 maanden en 18 jaar die een langdurige acetylsalicylzuurtherapie ondergaan.

De vergoeding mag worden verleend zonder dat de adviserend geneesheer daarvoor toestemming moet geven, voor zover de behandelende arts op het voorschrift “derdebetalingsregeling van toepassing” heeft vermeld. Onder die voorwaarden is de apotheker gerechtigd om de derdebetalersregeling toe te passen.

Specifiek voor de griepvaccins zien we uit de IMS-gegevens dat 82% van het aantal vaccins dat in 2008 afgeleverd werd door de apotheken opengesteld voor het publiek, vergoed werden door de verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen.

In figuur 2 zien we dat het aantal afgeleverde griepvaccins in de periode 1997 – 2008<sup>1</sup> quasi jaarlijks toenam van ongeveer 1.054.000 naar 1.668.000, wat een gemiddelde jaarlijkse stijging van 4,3% betekent. Ook de RIZIV-uitgaven hadden een gelijkaardig verloop.

**Figuur 3:** Evolutie van de uitgaven en het verbruik in de periode 1997 - 2008 voor de vergunde geneesmiddelen (vaccins) bij de aanpak van influenza (Farmanetgegevens)



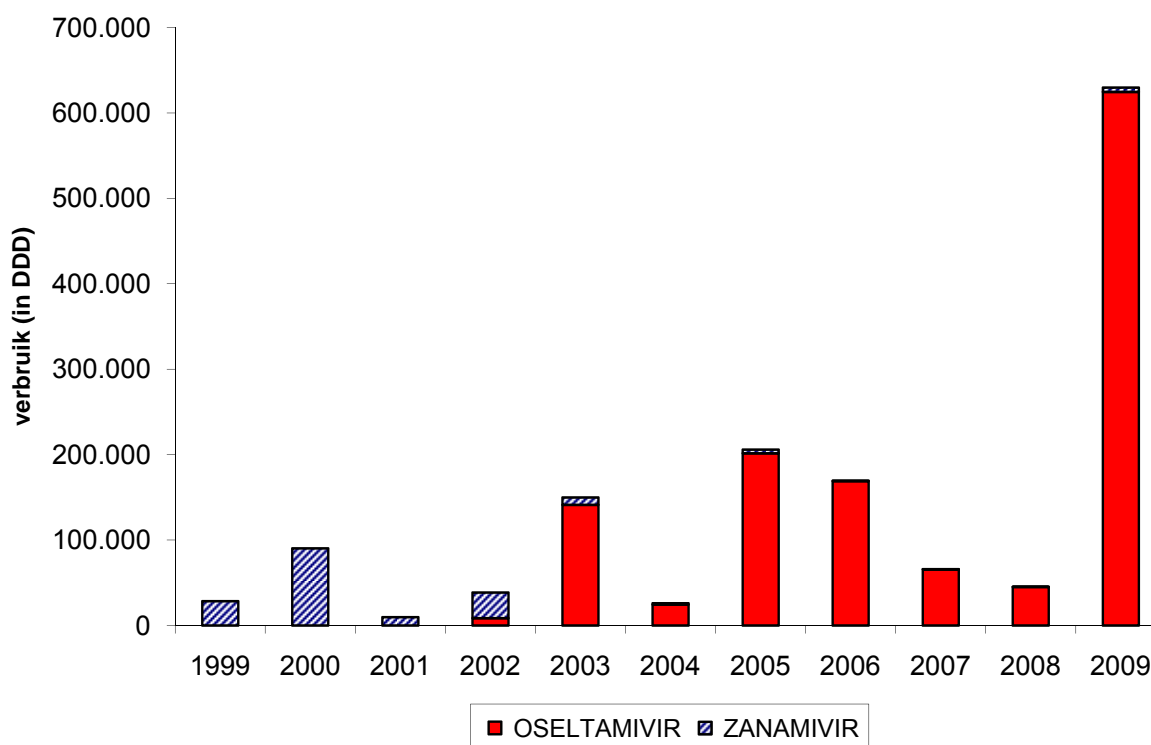
<sup>1</sup> Vanaf 1 januari 2008 werden de kleine risico's van de zelfstandigen (ongeveer 8% van de bevolking) opgenomen in de verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen. Deze integratie heeft de uitgaven en het verbruik met een (geschatte) 5,4% bijkomend doen toenemen t.o.v. 2007.

**Tabel 1:** Evolutie van uitgaven en verbruik (in aantal vaccins) in de periode 1997 - 2008 voor de vergunde geneesmiddelen bij de aanpak van influenza (Farmanetgegevens)

Jaar	Aantal vaccins	RIZIV-uitgaven (in EUR)	Persoonlijke bijdrage (in EUR)	Brutokost (in EUR)
1997	1.054.200	3.817.492	5.712.515	9.530.007
1998	1.028.940	3.724.314	5.576.029	9.300.343
1999	1.048.605	3.789.016	5.682.911	9.471.926
2000	1.120.974	4.052.745	6.078.508	10.131.253
2001	1.078.332	3.900.304	5.849.295	9.749.599
2002	1.238.229	4.486.698	6.713.482	11.200.180
2003	1.333.694	4.827.033	7.239.558	12.066.591
2004	1.322.584	5.661.709	8.478.791	14.140.500
2005	1.741.558	7.537.890	11.291.079	18.828.969
2006	1.517.677	6.487.944	9.728.843	16.216.787
2007	1.608.726	6.871.196	10.295.162	17.166.358
2008	1.668.253	7.140.761	10.699.680	17.840.441

### Antivirale middelen

**Figuur 4:** evolutie van het verbruik in DDD van de niet-vergoedbare antivirale geneesmiddelen bij de aanpak van influenza in de periode 1999 – 2009 (IMS-cijfers)



We merken op dat naast de niet-vergoedbare werkzame bestanddelen osetamivir en zanamivir ook het vergoedbare<sup>2</sup> werkzame bestanddeel amantadine aangewend kon worden in de behandeling tegen influenza A. In 2008 werden er ongeveer 285.000 DDD's aan amantadine afgeleverd in de open-

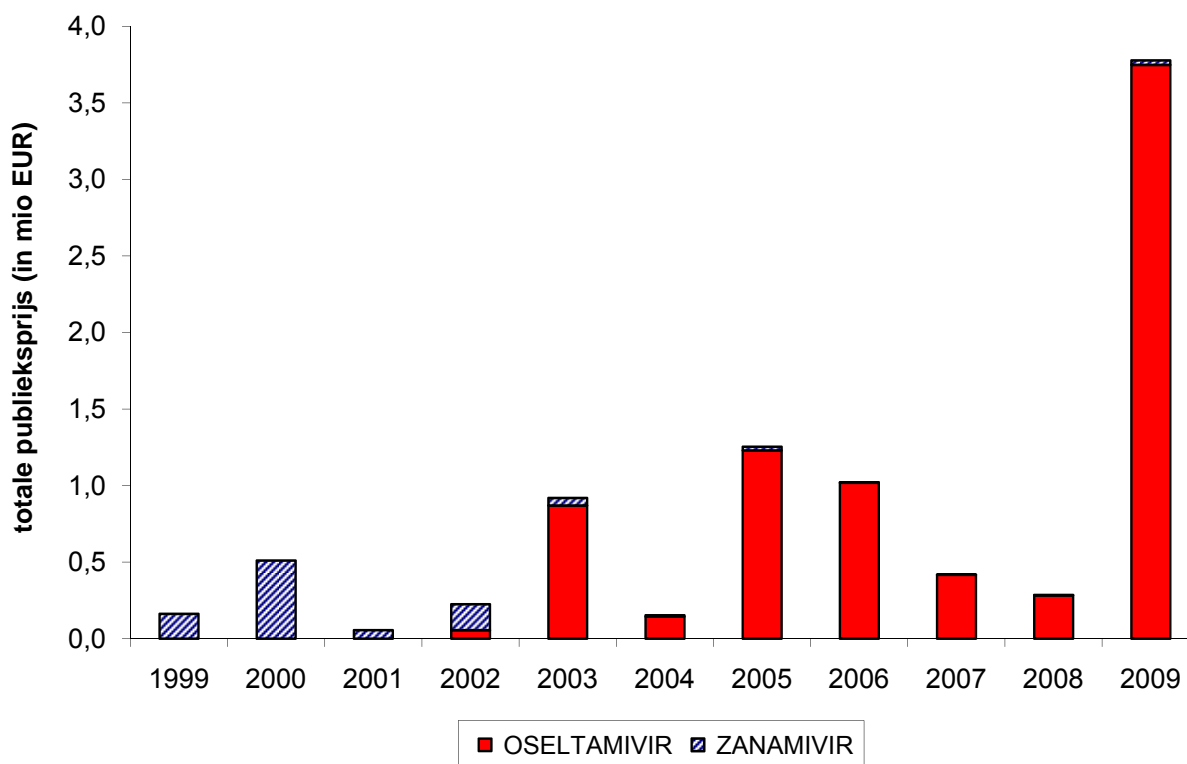
<sup>2</sup> Vergoed in categorie B, d.w.z. 80% van de verkoopprijs aan publiek wordt terugbetaald door de verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen

bare officina, goed voor een RIZIV-uitgave van ongeveer € 50.000. Er kan echter geen onderscheid gemaakt worden tussen de tegemoetkoming als antiparkinson en eventueel gebruik tegen griep.

Opmerking van de jury: amantadine is sinds 02/03/2010 niet meer verkrijgbaar in België.

Oseltamivir is een prodrug van een selectieve neuramidaseremmer van influenza A en B. Dit geneesmiddel kan oraal toegediend worden in tegenstelling tot zanamivir dat geïnhaled wordt.

**Figuur 5:** Evolutie van de totale verkoopprijs aan publiek uitgegeven aan antivirale middelen bij de aanpak van influenza in 1999 – 2009 (IMS-cijfers)

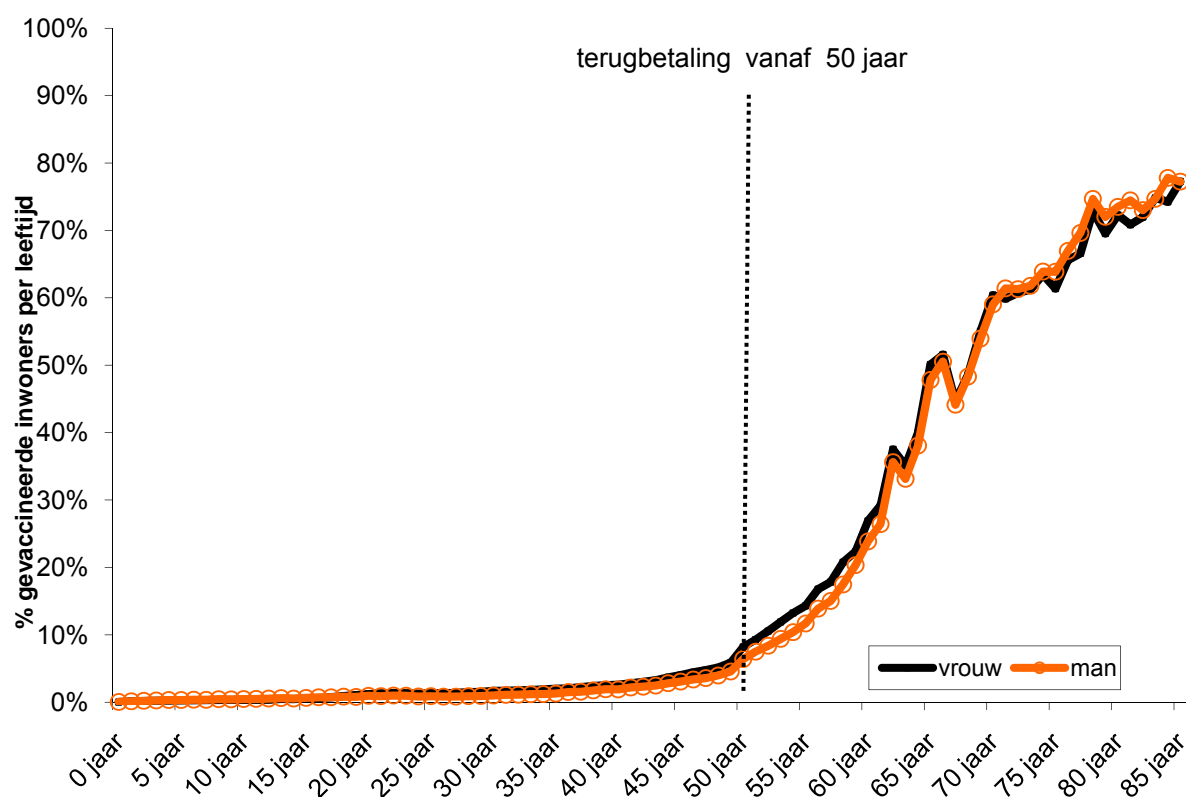


**Tabel 4:** Evolutie van verbruik en verkoopprijs aan publiek voor de antivirale middelen bij de aanpak van influenza in de periode 1999 – 2009 (IMS-cijfers)

Jaar	Oseltamivir		Zanamivir	
	DDD	Verkoopprijs aan publiek (in EUR)	DDD	Verkoopprijs aan publiek (in EUR)
1999	0	0	28.585	161.276
2000	0	0	90.430	510.206
2001	0	0	9.815	55.376
2002	8.654	55.545	29.975	169.119
2003	141.334	869.967	8.605	48.549
2004	24.616	144.380	1.460	8.236
2005	201.743	1.229.647	4.180	23.583
2006	168.988	1.017.874	665	3.754
2007	65.735	416.662	35	197
2008	45.182	283.232	290	1.634
2009	624.781	3.748.684	5.105	28.802

### Gegevens over aantal patiënten met griepvaccins

**Figuur 6:** Vaccinatiegraad voor de griepvaccins in 2008



Er werden in Farmanet 1.646.945 patiënten teruggevonden die zich tijdens het jaar 2008 lieten inenten tegen influenza.

Bovenstaande figuur 6 toont ons de verdeling van deze patiënten per geslacht en leeftijd.

Hieruit blijkt dat er ongeveer eenzelfde percentage mannen als vrouwen ingeënt werd tegen influenza in 2008.

Maar de vaccinatiegraad schommelt wel sterk naargelang de leeftijd van de inwoner. Zo is de vaccinatiegraad bij inwoners jonger dan 50 jaar gelijk aan 1,6%. Vanaf de leeftijd van 50 jaar zien we een grote stijging in het vaccinatiepercentage. Dit komt omdat het vaccin gedeeltelijk wordt terugbetaald vanaf deze leeftijd. Voor de inwoners ouder of gelijk aan 50 jaar ligt de vaccinatiegraad op 40,6%.

De algemene vaccinatiegraad in 2008 lag op 15%.

**Tabel 5:** vaccinatiegraad per leeftijdscategorie voor de griepvaccins in 2008

Leeftijdscategorie	Aantal vaccins	Bevolking	Vaccinatiegraad
0 - 10 jaar	3.644	1.311.841	0,3%
11 - 20 jaar	8.292	1.268.305	0,7%
21 - 30 jaar	13.555	1.335.637	1,0%
31 - 40 jaar	24.340	1.467.018	1,7%
41 - 50 jaar	59.706	1.612.509	3,7%
51 - 60 jaar	192.439	1.395.075	13,8%
61 - 70 jaar	428.166	1.012.657	42,3%
71 - 80 jaar	544.020	828.912	65,6%
81 - 90 jaar	286.784	386.787	74,1%
91 jaar en ouder	38.946	48.125	80,9%

De jury wil hierbij opmerken dat deze cijfers enkel terugbetaalde vaccins omvatten en dus geen rekening houden met enerzijds vaccins die zonder terugbetaling aangeschaft en toegediend werden, en anderzijds met vaccins die werden terugbetaald en niet toegediend werden.

### Welke is de samenstelling van de bestaande vaccins?

(Cox 2004, E-Compendium, Folia Pharmacotherapeutica, McKee 2007, Reddy 2009, Tagliabue 2008, [www.influenza.be](http://www.influenza.be), [www.who.int](http://www.who.int))

Vaccins voor de seizoensgriep zijn trivalent. Het vaccin 2009-2010 bevatte volgende virussen (of delen ervan): A/Brisbane/59/2007 (H1N1), A/Brisbane/10/2007 (H3N2), B/Brisbane/60/2008.

Een pandemie griepvaccin is monovalent. In 2009-2010 bevatte het A/California/7/2009 (H1N1) virussen (of delen ervan).

Op de wereldmarkt vindt men enerzijds geïnactiveerde injecteerbare vaccins met het virus ofwel 'volledig', ofwel 'gefragmenteerd' (split met of zonder AS03 adjuvant), ofwel enkel 'sub-unit met of zonder MF59 adjuvant'. Anderzijds bestaat er in de USA ook een geattenuëerd levend vaccin voor intranasaal gebruik.

Bij de productie van geïnactiveerde injecteerbare vaccins worden de stammen gekweekt in bebroede kippeneieren en wordt het allantoïs vocht 'geogost'. Het virus wordt dan geconcentreerd, in hoge mate gezuiverd en geïnactiveerd met formaldehyde of B-propionolacton.

Om split-vaccin te bekomen, wordt het volledig virus met detergenten gefragmenteerd en bij de sub-unit vaccins worden de oppervlakte glucoproteïnen verder gezuiverd.

Als adjuvans worden ASO3 en MF59 gebruikt.

- ASO3 is een olie-in-water emulsie bestaande uit squaleen (10,69 mg), vitamine E (11,86 mg) en polysorbaat 80 (4,86 mg). Squaleen is aanwezig in planten, dieren en mensen. Het is een precursor van de cholesterol biosynthese. Het squaleen olie, gebruikt in het vaccin is afkomstig van haaienlever. ASO3 wordt gebruikt in een malaria-vaccin bij > 43.000 patiënten en in een seizoensgebonden influenzavaccin bij > 24.000 patiënten.
- MF59 is een olie-in-water emulsie bestaande uit squaleen (9,75 mg), polysorbaat 80 (1,175 mg), sorbitane trioleaat (1,175 mg) en een citraatbuffer. MF59 wordt, sinds meer dan 10 jaar, gebruikt in een seizoensgebonden influenzavaccin (Fluad®) bij > 45 miljoen patiënten in andere Europese landen zonder ongewone bijwerkingen.

De seizoensgriepvaccins voor de komende winter (2010 -2011) bevatten geen adjuvantia.

De Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) heeft midden februari de samenstelling van de antigriepvaccins voor het komende winterseizoen in het noordelijk halfrond vrijgegeven. De samenstelling is in vergelijking met vorige winter gewijzigd voor wat de A-stam betreft. De aanbeveling is de volgende:

- een stam analoog aan A/California/7/2009 (H1N1)
- een stam analoog aan A/Perth/16/2009 (H3N2)
- een stam analoog aan B/Brisbane/60/2008.

De befaamde A-griep (A/California/7/2009 (H1N1)) bevindt zich dus in de seizoensgriepvaccins voor de komende winter.

Volgens de gegevens waarover wij vandaag beschikken ziet het gamma griepvaccins voor de winter 2010 – 2011 er als volgt uit:

- Agrippal® (Novartis) (i.m.)
- Alpharix® (GSK Biologicals) (i.m.)
- Influvac S® (Solvay Pharma) (i.m.)
- Intanza® (Sanofi Pasteur MSD) (i.d.)
- Vaxigrip® (Sanofi Pasteur MSD) (i.m.)

Naast de klassieke griepvaccins, die langs intramusculaire weg worden toegediend, komt er dit winterseizoen ook een intradermaal vaccin op de markt: Intanza®. Het is geregistreerd voor de preventie van griep bij volwassenen van 60 jaar en ouder, in het bijzonder bij personen met een verhoogd risico op aanverwante complicaties. De immunisatie moet gebeuren via intradermale weg in de deltoïdale regio. Het micro-injectiesysteem voor intradermale injectie bestaat uit een voorgevulde spuit met micronaald (1,5 mm) en een naaldbeschermingssysteem die de micronaald bedekt na gebruik.

De immuunreactie evenals het systemisch veiligheidsprofiel stemt overeen met deze bij vaccinaties via intramusculaire weg. Enkel lokale reacties werden frequenter gerapporteerd met het intradermale vaccin.

De uiteindelijke antigenen die in een influenzavaccin terecht komen, kunnen op verschillende wijzen bekomen worden. Vertaald naar de Belgische markt voor 2010-2011, beschikken we over:

- Seizoensgebonden split vaccins zonder adjuvans, trivalent, met 15 mg HA van elk virus type, in totaal 45 mg (voor i.m. of s.c. injectie: a-Rix®, Vaxigrip®, unidosis flacons en voor i.d. injection: Intanza®, unidosis flacons)
- Seizoensgebonden sub-unit vaccin zonder adjuvans, trivalent, 15 mg HA van elk virustype, in totaal 45 mg (voor i.m. of s.c. injectie: Influvac S®, Agrippal®, unidosis flacons)

- Het pandemievaccin was in 2009 een split vaccin met adjuvans, monovalent, 3,75 mg HA van de pandemische stam, met het adjuvans AS03 (10,69 mg squaleen, 11,86 mg vitamine E, 4,86 mg polysorbaat 80), met als conserveermiddel thiomersal (Na 2-ethylmercuriothio-benzoaat, T1 / 2 < 1 week) (voor i.m. injectie: Pandemrix ®, multi-dosis flacons)

### Zijn niet-medicamenteuze strategieën effectief?

Onder niet-medicamenteuze strategieën wordt verstaan: hygiënische maatregelen ter preventie van overdracht van influenzavirus van een geïnfecteerd persoon (of "index case") naar andere personen. Het gaat hier dus stricto sensu niet om een preventieve of therapeutische interventie bij een individuele persoon om bij deze het risico op influenza-infectie te verkleinen of om de evolutie van een ingestelde influenza-infectie klinisch te beïnvloeden.

Het literatuuroverzicht sluit twee systematische reviews (Jefferson 2006, Jefferson 2009d) in die wijzen op de effectiviteit van hygiënische maatregelen (wassen van de handen) en barrièremaatregelen (dragen van masker, handschoenen, schort) om de transmissie van "respiratoire virussen" (waaronder ook influenzavirus) te verminderen. Deze maatregelen hebben dus een plaats in de preventie van overdracht van influenza van een individu naar anderen en naar de gemeenschap.

De beste RCT's suggereren dat de verspreiding van respiratoire virussen kan worden verhinderd door hygiënische maatregelen bij kleine kinderen. Andere studies – niet RCT's – bevestigen de verminderde transmissie van virussen van kinderen naar andere gezinsleden. Case control studies (n=6) bevestigen het effect van barrières. Of het gebruik van ontsmettingsmiddelen de effectiviteit van het handen wassen verhoogt, is niet duidelijk.

De meta-analyse van de case control studies – bij ernstige acute respiratoire syndromen - tot 2003 is dezelfde als in de Cochrane review. De analyse van de case controle studies erna geven het volgende gepoolde resultaat:

Interventie	Case control studies	OR en NNT
Frekwent handen wassen (> 10x/dag)	n=6	0,45 (95% BI 0,36-0,57) NNT 4,95 (95% BI 3,65-5,52)
Masker	n=5	0,32 (95% BI 0,25-0,40) NNT 6 (95% BI 4,54-8,03)
Handschoenen	n=4	0,43 (95% BI 0,20-0,65) NNT 5,4 (95% BI 4,15-15,41)
Schort	n=4	0,23 (95% BI 0,14-0,37) NNT 5 (95% BI 3,37-7,12)
Samen	n=19	0,09 (95% BI 0,02-0,35) NNT 3 (95% BI 2,66-4,97)

Het routinematig langdurig gebruik van deze maatregelen, concluderen de auteurs van de literatuurstudie, stopt de verspreiding van virussen niet. (GRADE A) Wel is er verminderde transmissie. (GRADE A)

De jury merkt op dat over doelmatigheid van deze interventies in de literatuurstudie geen gegevens beschikbaar zijn.

De jury meent toch dat deze verminderde transmissie belangrijk is en dat deze maatregelen dus verder, vooral in ziekenhuizen, in woonzorgcentra e.a. 'gemeenschappen', moeten aangemoedigd worden. (sterke aanbeveling)



## 1. Methodologie van de consensusvergadering

De methodologie gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse NAAGE (Nationaal Agentschap voor Accreditering en GezondheidsEvaluatie<sup>3</sup>).

1. De **promotor** is het RIZIV en de conferentie is georganiseerd door het “Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen”. Dit organisme beslist over de keuze van het onderwerp en bepaalt de te bereiken doelen.
2. Het **organisatiecomité** is opgericht door het RIZIV op initiatief van het Comité onder 1. Het specificeert de te bespreken thema's, en stelt de leden aan van respectievelijk de bibliografische groep, de groep deskundigen, en de jury.
3. De **bibliografiegroep** heeft een overzicht van de literatuur gemaakt, op basis van publicaties die hun wetenschappelijke waarde bewezen hebben. De literatuurgegevens worden gewogen naar niveau van zekerheid, volgens de principes van EBM.
4. De **deskundigen** hebben, ieder rond een specifieke topic, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 6 mei 2010. Een synthesetekst hiervan werd ter beschikking gesteld.
5. De **jury** heeft deelgenomen aan de conferentie en is nadien in discussie samengekomen om de conclusies in het hiernavolgende rapport op te stellen. Deze discussies vonden plaats in een zeer constructieve sfeer en leidden tot een gemeenschappelijk standpunt verwoord in deze consensustekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografie groep en de deskundigen, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen.

---

<sup>3</sup> Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé  
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13  
I.S.B.N. :2-910653-45-5

## **2. - GRADE: Niveaus van bewijskracht, toegekend aan conclusies - Graden van aanbeveling**

### **GRADE: Niveaus van bewijskracht**

#### **A. High quality of evidence**

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT van uitstekende methodologische kwaliteit en dat de bevindingen consistent zijn over meerdere studies.

#### **B. Moderate quality of evidence**

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische tekortkomingen (serious limitations) of dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

#### **C. Low quality of evidence**

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met zeer ernstige methodologische tekortkomingen (very serious limitations) of dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische tekortkomingen (serious limitations) en dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

### **Graad van aanbeveling**

#### **1. Sterke aanbeveling**

De voordelen van een bepaalde interventie of actie overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.

#### **2. Zwakke aanbeveling**

Er is een evenwicht tussen de voordelen en de nadelen of risico's van een bepaalde interventie of actie.

### 3. Overzicht vragen

Aan de jury werd gevraagd, na het doornemen van de bibliografie en het aanhoren van de deskundigen, een antwoord te formuleren op volgende vragen:

1. Hoe doeltreffend zijn antivirale geneesmiddelen bij de **preventie** van een influenza-infectie?
  - bij volwassenen
  - bij kinderen
  - bij adolescenten
2. Bestaan er, voor de **preventie** van een influenza-infectie, andere geneesmiddelen dan de antivirale geneesmiddelen en bestaan er fytotherapeutische producten, waarvan de doeltreffendheid en de veiligheid zijn bewezen?
  - bij volwassenen
  - bij kinderen
  - bij adolescenten
3. Hoe doeltreffend zijn antivirale geneesmiddelen bij de **behandeling** van een influenza-infectie (met uitzondering van complicaties)?
  - bij volwassenen
  - bij kinderen
  - bij adolescenten
4. Bestaan er, voor de **behandeling** van een influenza-infectie, andere geneesmiddelen dan de antivirale geneesmiddelen en bestaan er fytotherapeutische producten, waarvan de doeltreffendheid en de veiligheid zijn bewezen (met uitzondering van complicaties)?
  - bij volwassenen
  - bij kinderen
  - bij adolescenten
5. Hoe veilig zijn antivirale geneesmiddelen bij de **preventie** en **behandeling** van een influenza-infectie?
  - bij volwassenen
  - bij kinderen
  - bij adolescenten
6. Hoe doeltreffend zijn de verschillende anti-influenzavaccins?
7. Hoe veilig zijn de verschillende anti-influenzavaccins?
8. Welke doelgroepen komen in aanmerking voor vaccinatie?
9. Op welke wetenschappelijke grondslagen is de Belgische anti-influenzapolitiek gebaseerd?

## 4. Overzicht van de specialiteiten

Wij beschikken over 2 klassen geneesmiddelen ter preventie en behandeling van influenza A.

### 5.1. De neuraminidase-inhibitoren (NAI): oseltamivir (TAMIFLU) en zanamivir (RELENZA)

Neuraminidase is een enzym op het oppervlak van de A- en B-griepvirussen dat glycoconjugaten tot expressie brengt: de sialzuurrestiduen. Hun hydrolyse is een noodzakelijke fase voor de verspreiding van de virale infectie door het verspreiden van virale deeltjes vanaf het oppervlak van de geïnfecteerde cellen naar nieuwe doelcellen.

Zanamivir wordt via de bronchiën of via de neus toegediend. Oseltamivir wordt via de mond toegediend en is een pro-drug dat in het lichaam wordt omgezet in een werkzaam product.

### 5.2. De M2 ion kanaalinhibitoren: amantadine (AMANTAN) en rimantadine (FLUMADINE)

Amantan is van de Belgische markt gehaald sinds 02/03/2010.

Flumadine is nooit beschikbaar geweest in België.

Voor een constant bijgewerkt overzicht van de vergunde geneesmiddelen die aan bod komen in dit juryrapport verwijzen wij naar de webstek van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) (<http://www.bcfi.be>).

## 5. Definities<sup>4</sup>

### Incidentie

De incidentie is het aantal nieuwe zieken of ziekten in een populatie over een bepaalde periode (meestal één jaar). De incidentie kan op twee manieren worden weergegeven; als cumulatieve incidentie of al incidentiecijfer.

De *cumulatieve incidentie* is de proportie van het aantal personen in een populatie dat binnen een bepaalde tijdsperiode een ziekte ontwikkelt. Deze wordt berekend door het aantal nieuwe gevallen tijdens de onderzoeksperiode te delen door het aantal personen zonder ziekte in de populatie in het begin van de onderzochte tijdsperiode.

Het *incidentiecijfer* wordt berekend door het aantal nieuwe zieken in een bepaalde periode te delen door de "populatie at risk". De "populatie at risk" wordt bepaald door het totaal tijdseenheden dat alle personen in het onderzoek het risico liepen om de ziekte te ontwikkelen, bijv. per 1000 patiëntjaren.

### Offsettijd

De periode tijdens dewelke het effect van de behandeling voortduurt na het stopzetten ervan.

### Prevalentie

De prevalentie is het aantal zieken of ziekten in een populatie op een gegeven moment. De prevalentie wordt meestal weergegeven als een percentage, het *prevalentiecijfer*. Dit is het aantal zieken of ziekten gedeeld door het totale aantal onderzochte personen.

### Quality Adjusted Life Years (QALY)

Hierbij wordt de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven bij perfecte gezondheid gelijkgesteld aan 1 en komt de dood overeen met waarde 0. De voor kwaliteit van leven gecorrigeerde jaren (Quality Adjusted Life Years, QALY) is dan de kwaliteit van leven in een bepaalde toestand vermenigvuldigd met de tijd doorgebracht in deze toestand.

### Werkzaamheid

Het begrip "**werkzaamheid**" ("**efficacy**") verwijst naar het effect van een interventie in een gecontroleerde omgeving.

### Doeltreffendheid / Doelmatigheid

Het begrip "**doeltreffendheid**" of "**effectiviteit**" ("**effectiveness**") verwijst naar het effect van een interventie in de dagelijkse klinische praktijk. De "doeltreffendheid" of "effectiviteit" van een interventie is over het algemeen lager dan de "werkzaamheid" omwille van factoren zoals de beperkte therapietrouw van de patiënt.

Een economische evaluatie is een vergelijkende analyse van minstens twee interventies op basis van zowel de kosten als hun effect op de gezondheid. Een economische evaluatie doet uitspraak over de

---

<sup>4</sup> Bronnen:

- van Driel M. Minerva Verklarende woordenlijst voor Evidence-Based Medicine. 2001  
- Farmaco-economie, Prof. Simoens, KULeuven

**“efficiëntie” of “doelmatigheid”** van een interventie door de kosten met de effectiviteit te vergelijken. Efficiëntie is dus de verhouding tussen de kosten en het effect op de gezondheid in de normale klinische praktijk.

Een algemene regel is dat een te evalueren interventie wordt vergeleken met het meest efficiënte huidige alternatief. Indien dit niet gebeurt dan verhoogt men de efficiëntie van de te evalueren interventie op een misleidende manier.

## Primaire preventie

Primaire preventie betreft interventies met als doel een ziekte te voorkomen. De interventies richten zich op de etiologische factoren van de desbetreffende ziekte. De doelgroep is de populatie, vrij van de desbetreffende ziekte. Voorbeelden zijn het promoten van stoppen met roken ter preventie van longkanker of vaccinatie ter preventie van infectieziekten.

## Secundaire preventie

Secundaire preventie betreft vroegtijdige diagnostiek met als doel ziekten vroegtijdig op te sporen. Voorbeelden zijn mammografische screening voor borstkanker, screening voor hypertensie of diabetes door de huisarts.

## Tertiaire preventie

Tertiaire preventie betreft activiteiten die zich richten op het verbeteren van de gezondheidstoestand van personen met een (chronische) aandoening door herstel te versnellen of recidief en/of complicaties te voorkomen. Voorbeelden hiervan zijn de inname van acetylsalicylzuur na een cerebrovasculair accident (CVA), psychoeducatie over diabetes en regelmatige glycemiecontrole bij diabetici.

## Postexpositie profylaxie

Behandeling ter preventie van een welbepaalde ernstige ziekte na mogelijke besmetting. Voorbeelden hiervan zijn antiretrovirale therapie ter preventie van HIV na mogelijke HIV-besmetting (na prikaccident of onveilig/risicovol seksueel contact) of de morning after pil ter preventie van ongewenste zwangerschap na onveilig seksueel contact.

## Influenza like illness

Een geheel aan symptomen gelijkaardig aan de symptomen te wijten aan echte influenza, maar veroorzaakt door andere virussen dan het influenza A, B of C. (CKS Clinical knowledge summary)

Het ziektebeeld omvat algemene symptomen (koorts, malaise, hoofdpijn en/of spierpijn) en respiratoire (hoest, keelpijn, kortademigheid en/of neusverkoudheid) symptomen. (Literatuurstudie)

‘Andere virussen’ kunnen het adenovirus, het para-influenzavirus, het respiratoir-syncytieel virus of het rinovirus zijn. (Literatuurstudie)

# Besluiten

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 6 mei 2010 en na beraadslaging, tot de volgende besluiten:

## 1. Antivirale geneesmiddelen (vraag 1 + vraag 3 + vraag 5)

### 1.1. Inleiding

Door de richtlijnen die werden opgenomen in de literatuurstudie worden als pathologieën en personen met verhoogd risico van complicaties door griep beschouwd (Nice Guidance 158 2008, Nice Guidance 168 2009, Clinical Practice Guideline 2009):

- kinderen < 5 jaar
- chronische respiratoire aandoeningen
- chronische hartaandoeningen die hemodynamisch significant zijn
- immunodeficiënte personen en HIV+-personen
- patiënten die langdurig worden behandeld met acetylsalicylzuur
- chronische nierinsufficiëntie
- chronische stofwisselingsziekten
- neuromusculaire aandoeningen, epilepsie
- personen > 65jaar
- niet unaniem vermeld:
  - bewoners van rust- en verzorgingstehuizen (RVT) of andere centra voor chronische zorg
  - niet-gevaccineerde patiënten
  - hemoglobinopathie
  - neoplasië
  - cognitieve disfunctie (risico van foutief slikken).

### 1.2. Hoe doeltreffend zijn antivirale geneesmiddelen bij de preventie van een influenza-infectie? • bij volwassenen • bij kinderen • bij adolescenten

#### 1.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

##### 1.2.1.1. Richtlijnen

- **NHG-Standaard Influenza en influenzavaccinatie 2008 M35**

Doeltreffendheid van de neuraminidase-inhibitoren (NAI) bij primaire profylaxe van influenza bevestigd bij gezonde volwassenen (67-74%).

Doeltreffendheid (68-89%) van oseltamivir bij secundaire profylaxe bij gezonde volwassenen (1 x 75 mg per dag, gedurende 7 dagen na het contact en met vermindering van de dosis tot 75 mg elke 2 dagen in geval van nierinsufficiëntie).

Tegenstrijdige resultaten op basis van gecontroleerde gerandomiseerde onderzoeken over zanamivir (1 x 2 inhalaties van 5 mg per dag, gedurende 7 dagen na het contact).

- **NHG-Standaard Influenzapandemie 2007 M88**

Primaire profylaxe op basis van neuraminidase-inhibitoren wordt afgeraden tijdens elke fase van een pandemie maar is geïndiceerd in geval van dreigende pandemie.

- **NICE Guidance 158 : oseltamivir, amantadine (review) and zanamivir for the prophylaxis of influenza 2008**

Aanbeveling van neuraminidase-inhibitoren voor secundaire profylaxe bij risicopersonen, personen die nauw contact hebben met iemand die sinds korte tijd influenzasymptomen vertoont, niet-gevaccineerde personen of personen met een contra-indicatie tegen vaccinatie of bij wie het vaccin nog niet werkzaam is.

Wetenschappelijke bewijzen: 73% bescherming door oseltamivir, ter preventie van seizoensgriep bij gezonde volwassenen (meta-analyse, n=1039, RR: 0,27 (95% BI 0,09-0,83), 92% bescherming in een populatie van bejaarde personen (RCT, n=548, p: 0,02), geen conclusies voor amantadine, 68% bescherming door zanamivir (10 dagen), bij gezonde volwassenen (1 RCT), 83% bij adolescenten en volwassenen met een verhoogd risico (1 RCT), 79% bij secundaire profylaxe bij alle leden van eenzelfde familie die in contact staan met een patiënt die lijdt aan bewezen influenza (1 RCT), bewezen bescherming door zanamivir toegediend gedurende 5 dagen (2 RCT's), geen bescherming bij personen die werken in de gezondheidszorg (1 RCT).

- **KCE reports: Antivirale middelen bij seizoensgriep en grieppandemie. Literatuurstudie en ontwikkeling van praktijkrichtlijnen**

Neuraminidase-inhibitoren hebben aangetoonde doeltreffendheid, maar worden niet aanbevolen voor de primaire en secundaire preventie bij gezonde volwassenen.

Geen primaire profylaxe bij kinderen en risicopersonen.

Secundaire profylaxe kan worden overwogen bij hoogrisicopersonen, die niet gevaccineerd zijn en die in nauw contact leven met een waarschijnlijk geval van influenza.

Geen gegevens beschikbaar voor zwangere vrouwen.

Geen profylaxe voor personen die werken in de gezondheidszorg.

In woonzorgcentra en RVT's: geen primaire profylaxe, secundaire profylaxe bij hoogrisicopersonen na contact met een mogelijk geval van griep onafhankelijk van de vaccinatiestatus.

Doeltreffendheid bij secundaire preventie: 81% door zanamivir (1 x 10 mg/dag, gedurende 5 tot 10 dagen) in gezinnen, 69% bij volwassenen in goede gezondheid (10 mg/dag, gedurende 28 dagen), 74% oseltamivir (75 mg/dag, gedurende 42 dagen) bij volwassenen in goede gezondheid, 90% in gezinnen (75 mg/dag, gedurende 7 dagen), 92% (75 mg/dag, gedurende 42 dagen) bij inwoners van een woonzorgcentrum (80% vaccinatie) tijdens een epidemie van seizoensgriep.

- **WHO guidelines for pharmacologic management of pandemic H1N1 2009 influenza and other**

Postexpositie profylaxe van risicopersonen, personen die werken in de gezondheidszorg, in gemeenschappen of groepen. (GRADE B)

Geen profylaxe voor personen met een beperkt risico. (GRADE C)



- **Clinical Practice Guideline by the Infectious Disease Society of America 2009**

Profylaxe bij hoogrisicopersonen (gedurende 2 weken) na vaccinatie, bij volwassenen en kinderen van een jaar of ouder, gevaccineerd of niet gevaccineerd en immunodeficiënt, bij kinderen van een jaar en ouder en personen met een verhoogd risico van complicaties, bij alle inwoners (al dan niet gevaccineerd) van woonzorgcentra, in gemeenschappen indien geen vaccinatie of bij beperkte doeltreffendheid van vaccinatie.

Type behandeling: zanamivir of oseltamivir bij influenza A (H3N2), zanamivir bij influenza A H1N1.

- **ECDC Interim Guidance. Public health use of antivirals during influenza pandemics 2009**

Profylaxe bij personen die direct contact hebben met een zieke, belangrijke personen voor het garanderen van de continuïteit van de werking van bedrijven.

Seizoensgriep: 70 tot 90% doeltreffendheid.

- **Antiviral prophylaxis. Guidance on the use of prophylaxis with antiviral medicines during the H1N1 pandemic. Department of Health October 2009**

Geen routinematige profylaxe bij personen die in contact geweest zijn met het virus.

In geval van comorbiditeitsfactoren of bij zwangere vrouwen: houding wordt overgelaten aan de beoordeling van de arts.

#### 1.2.1.2. Cochrane review

- **Matheson 2009**

Profylaxe tegen griepachtig ziektebeeld:

75 mg oseltamivir/dag (2 RCT's, RR 1,08; 95% BI 0,45- 3,66)

150 mg oseltamivir/dag (1 RCT, RR 1; 95% BI 0,25-3,95)

6,4 mg zanamivir/dag (1 RCT, RR 0,79; 95% BI 0,21-2,95)

10 mg zanamivir/dag (2 RCT's, RR 1,51; 95% BI 0,77-2,95)

- **Jefferson 2010a**

Primaire profylaxe (4 RCT's): 76% doeltreffendheid met 75 mg oseltamivir/dag, 73% met 150 mg oseltamivir/dag, identieke doeltreffendheid wat betreft zanamivir (10 mg/dag).

Secundaire profylaxe (4 RCT's): 58 tot 84% doeltreffendheid met oseltamivir, zelfde effect met zanamivir in 2 RCT's.

#### 1.2.1.3. Meta-analysen

- **Jefferson 2009a**

Primaire profylaxe (4 RCT's), secundaire profylaxe (4 RCT's): doeltreffendheid bij secundaire profylaxe na expositie aan bevestigde influenza.

- **Jefferson 2009b**

Vergeleken met placebo is oseltamivir (75 mg/dag, gedurende 10 dagen) doeltreffender in het kader van secundaire profylaxe bij gezinnen en in geval van individueel contact, bij gezonde volwassenen

en bij kinderen van een jaar en ouder, reductie met 59% voor familieleden en 68% voor individuele contacten (1 RCT).

Tweede RCT betreffende secundaire profylaxe bij gezonde volwassenen (gezinnen) (75 mg oseltamivir/dag gedurende 7 dagen + 500 mg acetaminofen, indien nodig): vermindering met 89% van symptomatische influenzagevallen voor individuen, en met 84% voor gezinnen.

Vergeleken met placebo is secundaire profylaxe met zanamivir doeltreffender wat betreft de duur van de symptomen, de verhouding gevallen van symptomatische influenza en van griepachtig ziektebeeld in gezinnen (huishoudens) en bij individuen (2 RCT's).

- **Khazeni 2009b**

7 RCT (n=7021)

Langdurige toediening van neuraminidase-inhibitoren is erg doeltreffend voor de preventie van symptomatische influenza bij blanke immunocompetente personen.

- **Shun-Shin 2009**

Kinderen jonger dan 12 jaar.

Beoordelingscriteria: verdwijnen van de symptomen, incidentie van influenza bij het kind, in een gezin (huishouden), in contact met een indexgeval van influenza.

Oseltamivir (1 RCT) en zanamivir (2 RCT) verminderen de overdracht met 8%.

- **Tappenden 2009**

Amantadine, oseltamivir, zanamivir bij seizoensprofylaxe en bij secundaire profylaxe.

Gebrek aan RCT's voor oseltamivir en zanamivir bij seizoensprofylaxe, bij volwassenen met een verhoogd risico en bij bejaarde personen in goede gezondheid, bij kinderen in goede gezondheid en kinderen met een verhoogd risico (oseltamivir), bij adolescenten met een verhoogd risico (zanamivir), onduidelijkheid wat betreft de leeftijdsgroepen en de risicogroepen in de studies op niveau van de gezinnen.

#### 1.2.1.4. Opmerkingen over de studies

Wat betreft de risicopersonen beschikken we niet over studies. Meerdere richtlijnen bevelen en post-expositie-profylaxe aan. Het zou voordeel kunnen hebben om profylaxe voor te stellen aan personen die werkzaam zijn in de gezondheidszorg (KCE 2006, WHO 2009).

Bij griepachtig ziektebeeld is er geen enkel voordeel om profylaxe toe te passen bij gezonde volwassenen en kinderen (cfr Tabel 1).

**Tabel 1:** Profylaxe tegen griepachtig ziektebeeld

Oseltamivir 75 mg/dag	2 gerandomiseerde studies	gecontroleerde	RR 1,08 (95% BI 0,45-3,66)
Oseltamivir 150 mg/dag	1 gerandomiseerde studie	gecontroleerde	RR 1 (95% BI 0,25-3,95)
Zanamivir 6,4 mg/dag	1 gerandomiseerde studie	gecontroleerde	RR 0,79 (95% BI 0,21-2,95)
Zanamivir 10 mg/dag	2 gerandomiseerde studies	gecontroleerde	RR 1,51 (95% BI 0,77-2,95)

Bij bevestigde gevallen van influenza daarentegen, werd het voordeel van een behandeling met NAï bevestigd (cfr Tabel 2).

**Tabel 2:** Profylaxe in geval van Laboratory Confirmed Influenza (LCI)

Oseltamivir 75 mg/dag	2 gerandomiseerde studies	gecontroleerde	RR 0,39 (95% BI 0,18-0,85)
Oseltamivir 150 mg/dag	1 gerandomiseerde studie	gecontroleerde	RR 0,27 (95% BI 0,11-0,67)
Zanamivir 6.4 mg/dag	1 gerandomiseerde studie	gecontroleerde	RR 1,06 (95% BI 0,54-2,08)
Zanamivir 10 mg/dag	2 gerandomiseerde studies	gecontroleerde	RR 0,38 (95% BI 0,17-0,85)

### 1.2.1.5. Conclusies van de literatuurstudie

De M2-inhibitoren zijn geen eerste keuze voor profylaxe maar, vergeleken met placebo, zijn ze doeltreffend bij de profylaxe van influenza A bij inname gedurende 14 tot 18 weken bij goed gezonde kinderen (GRADE C).

Het is gepast om deze farmacologische middelen te vermijden in het kader van de profylaxe van influenza A omwille van de hoge graad van resistentie van het virus tegen deze middelen (GRADE B).

Er is geen wetenschappelijk bewijs betreffende het nut van de M2-inhibitoren bij bejaarde personen in goede gezondheid of met verhoogd risico, bij volwassenen met verhoogd risico, bij zwangere vrouwen en bij kinderen met verhoogd risico (GRADE C).

Vergeleken met placebo zijn de neuraminidase-inhibitoren doeltreffend bij primaire en secundaire profylaxe (in geval van virologisch bevestigde influenza A). (GRADE A)

Wij beschikken niet over bewijzen betreffende de doeltreffendheid van neuraminidase-inhibitoren bij bejaarde gezonde of risicopersonen, volwassenen met een verhoogd risico en zwangere vrouwen. (GRADE C)

Beperkingen van de studies:

- er is geen informatie over complicaties, hospitalisatiepercentages, mortaliteit en levenskwaliteit
- er is geen directe vergelijking tussen farmacologische middelen onderling
- er zijn gegevens betreffende de percentages resistentie tegen de verschillende middelen voor en tijdens de behandeling
- er zijn geen nauwkeurige gegevens betreffende de vaccinatiestatus van de patiënten.

### 1.2.2. Wat zegt de deskundige?

De doeltreffendheid van de antivirale geneesmiddelen bij de preventie van griep werd bewezen in talrijke gerandomiseerde gecontroleerde studies zowel bij volwassenen als bij kinderen (Harper 2009, Nice Guidance 158 2008, Jefferson 2010a, Shun-Shin 2009, Burch 2009). De studies toonden vooral de doeltreffendheid aan van de NAI bij postexpositie preventie (griep voorkomen bij personen die recent in contact kwamen met een persoon die aan een bevestigde griep leed), met een doeltreffendheid van 68% - 92%.

Amantadine werd gebruikt bij de profylaxe van influenza A maar de belangrijke aantallen stammen die hiertegen resistent zijn (meer dan 40% in Europa) en het eventueel optreden van resistentie in de loop van de behandeling pleiten tegen het gebruik ervan in eerstelijnszorg (Nice Guidance 158 2008, Clinical Practice Guideline 2009).

Dit middel zou nog steeds overwogen kunnen worden in geval van resistentie van een virale stam tegen oseltamivir. Tot op vandaag werd nog geen resistentie tegen zanamivir aangetroffen.

Er zijn geen studies met betrekking tot adolescenten. De resultaten voor volwassenen worden naar die groep geëxtrapoleerd.

Profylactisch gebruik van antivirale middelen kan worden overwogen bij volgende personen:

- al dan niet gevaccineerde inwoners die in een instelling verblijven
- risicopatiënten van minstens een jaar oud die het jaarlijks vaccin niet kunnen krijgen
- risicopatiënten van minstens een jaar oud in afwachting van de werkzaamheid van een recent toegediend vaccin (latentie van 2 weken bij volwassenen, 6 weken bij kinderen).

### 1.2.3. Besluit van de jury

In geval van een epidemie kunnen neuraminidase-inhibitoren worden gebruikt maar ze worden niet aanbevolen in het kader van postexpositie preventie bij gezonde kinderen en volwassenen. Met profylaxe moet worden gestart binnen de 48 uur voor oseltamivir en binnen de 36 uur voor zanamivir na contact en voortgezet gedurende 7 dagen voor oseltamivir en gedurende 7 dagen voor zanamivir. (GRADE A, sterke aanbeveling)

Gezien het hoge percentage resistentie tegen M2-inhibitoren, mogen die alleen worden overwogen in geval van resistentie tegen oseltamivir. (GRADE C, zwakke aanbeveling) Deze behandeling is momenteel niet meer beschikbaar in België.

Voor risicopatiënten beschikken we niet over overtuigend bewijsmateriaal om secundaire profylaxe aan te bevelen. Verschillende richtlijnen prijzen dit echter wel aan. (GRADE C, zwakke aanbeveling)

In geval van pandemie worden neuraminidase-inhibitoren met als doel primaire of secundaire profylaxe afgeraden. (GRADE C, sterke aanbeveling)

Gegevens met betrekking tot adolescenten zijn niet voorhanden.

Wat de dosis betreft, wordt het volgende aanbevolen (Clinical Practice Guideline 2009):

<b>Oseltamivir</b>	<b>profylaxe</b>	<b>duur</b>
> 13 jaar	1x 75 mg	7-14 dagen
1-13 jaar		
< 15 kg	1 x 30 mg	7-14 dagen
15-23 kg	1 x 45 mg	7-14 dagen
24-40 kg	1 x 60 mg	7-14 dagen
> 40 kg	1 x 75 mg	7-14 dagen
<b>Zanamivir</b>		
≥ 5 jaar	1 x 2 inhalaties van 5 mg per dag	7-14 dagen

Opmerking van de jury: de Belgische richtlijnen bevelen 10 dagen behandeling bij secundaire profylaxe aan.

### **1.3. Hoe doeltreffend zijn antivirale geneesmiddelen bij de behandeling van een influenza-infectie (met uitzondering van complicaties)?** **• bij volwassenen • bij kinderen • bij adolescenten**

#### **1.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?**

##### **1.3.1.1. Amantadine**

###### ***Richtlijnen***

Amantadine wordt niet aanbevolen bij de behandeling van influenza (NHG 2008). De meeste influenza-virussen zijn hiertegen inderdaad resistent (alle type B influenza-virussen en bepaalde type A stammen) (NHG 2008, Nice Guidance 168 2008, ECDC 2009).

Het gebruik ervan wordt niet meer aanbevolen omwille van toxiciteit en resistentie. We onthouden echter dat deze behandeling veel goedkoper is dan die op basis van de NAI (ECDC 2009).

###### ***Cochrane Review en meta analyse***

Amantadine mag niet worden gebruikt voor de vroegtijdige behandeling van influenza A : « likely to be ineffective or harmful » (Jefferson 2009b).

De meeste studies die met een amantadine werden uitgevoerd zijn van een slechte kwaliteit. Men beschikt over veel te weinig bewijsmateriaal wat betreft personen ouder dan 65 jaar, personen die in RVT verblijven, zwangere vrouwen en kinderen (Tappenden 2009, Turner 2003).

###### ***Conclusies van de literatuurstudie***

Vergeleken met placebo is amantadine doeltreffend bij de behandeling van influenza type A (vermindering van koorts op de derde dag) bij kinderen in goede gezondheid. (GRADE C)

Het effect van amantadine werd niet onderzocht op basis van volgende beoordelingscriteria: mortaliteit en hospitalisaties. (GRADE C)

Er is geen enkel wetenschappelijk bewijs wat betreft de preventie van de complicaties die samenhangen met influenza. (GRADE C)

Er is geen wetenschappelijk bewijs wat betreft de doeltreffendheid van amantadine bij bejaarde personen, bejaarde risicopersonen, volwassenen met verhoogd risico, zwangere vrouwen en kinderen met verhoogd risico. (GRADE C)

##### **1.3.1.2. Neuraminidase-inhibitoren**

Twee middelen werden onderzocht: zanamivir en oseltamivir.

## **Richtlijnen**

- **NHG 2008**

Therapeutisch gebruik van antivirale middelen is alleen geïndiceerd bij personen die een verhoogd risico van complicaties hebben, vooral indien ze niet gevaccineerd zijn.

- **NHG 2007**

Bij een dreigende pandemie zal men een behandeling met NAI opstarten na virologische bevestiging. Tijdens een bevestigde griepandemie is het niet meer nodig om zich te baseren op een virologische bevestiging vooraleer een behandeling te starten in geval van klinische tekenen van influenza.

- **NICE 2009**

NAI worden aanbevolen bij de behandeling van influenza bij volwassenen en kinderen met een verhoogd risico van complicaties. Er is geen verschil tussen beide producten. Oseltamivir en zanamivir werden niet rechtstreeks met elkaar vergeleken. Op basis van een indirecte vergelijking (Bayes-logica) lijken beide geneesmiddelen gelijkwaardig.

- **KCE 2006**

Behandeling met neuraminidase-inhibitoren verkort de duur van de symptomen maar er bestaat geen wetenschappelijk bewijs dat het de mortaliteit of ernstige complicaties zoals pneumonie significant doet dalen. Gegeneraliseerde behandeling met NAI bij volwassenen en kinderen met een griepachtig ziektebeeld wordt niet aanbevolen.

Het gebruik van NAI kan worden overwogen bij hoogrisicovolwassenen met comorbiditeitsfactoren, onafhankelijk van de vaccinatiestatus, voor zover de behandeling kan worden gestart binnen de 48 uur voor oseltamivir en binnen de 36 uur voor zanamivir.

- **WHO 2009**

Aanbevolen wordt NAI te gebruiken voor de populatie met een verhoogd risico in geval van lichte tot matig ernstige ziekte en voor alle patiënten in geval van ernstige of progressieve ziekte. Oseltamivir zal worden gecombineerd met een amantadine in geval van influenza A (risico van resistentie).

- **CPG (Infectious disease society of America) 2009**

Behandeling aanbevolen ongeacht de ernst van de symptomen en de vaccinatiestatus voor personen met een vermoedelijke infectie met het influenza-virus of die lijden aan virologisch bevestigde influenza en die een verhoogd risico lopen van complicaties binnen de 48 uur na optreden van de symptomen en bij personen die moeten worden opgenomen in het ziekenhuis.

- **ECDC 2009**

Deze richtlijn stelt een prioriteitenlijst op betreffende het gebruik van antivirale middelen:

- patiënten die een ernstige klinische toestand vertonen, zelfs na 48 uur
- patiënten die een hoog risico van complicaties lopen
- anderen (voorkeur geven aan patiënten die gedurende < 48 uur ziek zijn).

De NAI verkorten de duur van de symptomen, verminderen de ernst van de ziekte en verlagen het percentage complicaties bij volwassenen en kinderen. Er zou zelfs een voordeel zijn in geval van

laattijdig beginnen met oseltamivir in termen van progressie tot een ernstiger ziekte of mortaliteit bij de risicopersoon (observatieve studies).

- **De Keyzer 2010**

Behandeling van risicopatiënten (immunodeficiëntie). In geval van terminale nierinsufficiëntie (GFR < 10 mL/minuut) en bij zwangere vrouwen (2<sup>de</sup> zwangerschapstrimester) → gebruik van zanamivir. Er is interactie met methotrexaat (verhoging van het gehalte hiervan).

- **Royal college of obstetricians and gynaecologist 2009**

Antivirale behandeling wordt aanbevolen. Zanamivir is eerste keuze, maar oseltamivir kan eveneens worden gebruikt (voorkeur in geval van ernstige gevallen van influenza).

- **Department of health UK 2009**

Wat betreft de H1N1-griep zijn oseltamivir als zanamivir even doeltreffend. Oseltamivir is eerste keuze voor de meeste patiënten. Zanamivir geniet de voorkeur voor zwangere vrouwen die niet ernstig ziek zijn en voor kinderen ouder dan 5 jaar die lijden aan nierinsufficiëntie.

Wat de dosis betreft zijn de aanbevelingen redelijk uniform.

<b>Oseltamivir</b>	<b>behandeling</b>	<b>duur</b>
> 13 jaar	2 x 75 mg	5 dagen
1-13 jaar		
< 15 kg	2 x 30 mg	5 dagen
15-23 kg	2 x 45 mg	5 dagen
24-40 kg	2 x 60 mg	5 dagen
> 40 kg	2 x 75 mg	5 dagen
Nierinsufficiëntie (clearance <30-10mL/min)	1 x 75 mg	
<b>Zanamivir</b>		
≥ 7 jaar	2 x 2 inhalaties van 5 mg per dag	5 dagen

Alle aanbevelingen (richtlijnen) zijn voorstander van het behandelen van personen die een hoog risico van complicaties lopen (zie 1.1. Inleiding).

Worden bedoeld, personen met vermoedelijke of bevestigde influenza (virus A en B in circulatie) en die een verhoogd risico van complicaties vertonen: opstarten van de behandeling binnen de 48 uur na het verschijnen van de symptomen voor oseltamivir en binnen de 36 uur voor zanamivir (NHG 2008). In een richtlijn suggereren de auteurs het belang de behandeling toe te dienen zelfs buiten deze beperking (d.w.z. na meer dan 48 of 36 uur) bij patiënten die een hoog risico van complicaties lopen en die een ernstig griepachtig ziektebeeld vertonen (ECDC 2009).

### **Cochrane synthese en meta-analyses**

- Voor oseltamivir en zanamivir is er bewijs geleverd voor het verkorten van de gemiddelde duur en de verlichting van de symptomen: verkorting met 0,5 tot 1 dag zowel bij de volwassene als bij kinderen met bevestigde influenza (Matheson 2009, Jefferson 2010a, Burch 2009, Burls 2002). Deze gegevens houden meestal geen rekening met de vaccinatiestatus van de patiënten.

- Voor patiënten met een verhoogd risico van complicaties beschikt men niet over voldoende informatie om te bevestigen dat deze behandelingen doeltreffend zijn. De meeste studies werden uitgevoerd met gezonde personen en geëxtrapoleerd naar risicopatiënten. Voor deze laatste blijft de behandeling aanbevolen, voornamelijk omwille van de ernst van de mogelijke complicaties (Jefferson 2010a).
- Sommige meta-analyses bestudeerden het voordeel van NAI bij risicopatiënten voor wat betreft de gemiddelde duur van het aanhouden van de symptomen. Oseltamivir en zanamivir verminderen de symptomen significant (ongeveer 1 tot 1,5 dag). Dit voordeel is des te sterker indien men een risicopopulatie in overweging neemt met virologisch bevestigde influenza. (Burch 2009, Burls 2002)
- Er is weinig bewijs dat deze behandelingen significant het risico op complicaties, het percentage hospitalisaties of mortaliteit verminderen (KCE 2006).
- In een studie stelt men met name vast dat oseltamivir, toegediend aan gezonde adolescenten en volwassenen met influenza een daling veroorzaakt met 5,3 tot 1,7% van het risico van infectie van de luchtwegen waarvoor een beroep moet worden gedaan op antibiotica. Voor hoogrisicopatiënten bedraagt de vermindering 18 tot 12,2% (NHG 2008).
- Vier gerandomiseerde studies met oseltamivir versus placebo tonen een gunstig effect van deze behandeling op complicaties waarvoor een beroep op een antibioticakuur noodzakelijk wordt in geval van bevestigde griep (RR 0,33; 95% BI 0,18-0,58) (Alves Galvao 2009). Men noteerde een significatieve daling in het gebruik van antibiotica in de groep die oseltamivir kreeg in vergelijking met de placebogroep (RR 0,62; 95% BI 0,46-0,83; n=2175) (NICE 2009).
- Blijkbaar treedt er ook een significante daling op van het gebruik van antibiotica bij kinderen en volwassenen, die zanamivir toegediend kregen, in vergelijking met de placebogroep (NICE 2009) (RC 0,79; 95% BI 0,63-0,99).
- Bij zwangere vrouwen (en bij borstvoeding) is zanamivir de eerste keuze (behalve in geval van chronische respiratoire aandoening), maar oseltamivir kan ook worden gebruikt (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists 2009).
- Voor kinderen jonger dan 12 jaar, beschikt men over voldoende gegevens betreffende het nut van deze behandelingen. Het antivirale middel moet worden opgestart binnen de 48 eerste uren na het optreden van de symptomen, nadat een bacteriële aandoening uitgesloten werd (vooral bij zuigelingen en jonge kinderen die niet-specifieke symptomen vertonen) en na bevestiging van de griep. Klinische studies tonen dat het antivirale middel de duur van de ziekte met 1,5 dagen verkort voor zanamivir en oseltamivir. Men stelt een snellere verlichting van de symptomen vast in vergelijking met een placebo (RR 1,20; 95% BI 1,06-1,35 voor oseltamivir, vergelijkbaar resultaat met zanamivir).
- In vergelijking met placebo is oseltamivir doeltreffender bij de preventie van complicaties zoals middenoorontsteking bij het kind en infectie van de onderste luchtwegen bij volwassenen die aan griep lijden (Jefferson 2009b).
- Het optreden van geassocieerde acute middenoorontstekingen zou met 40 % verminderen (Jefferson 2009b).
- We beschikken niet over specifieke gegevens voor adolescenten.

Sommige observationele studies maken ook gewag van een verminderde progressie naar ernstiger vormen van de ziekte bij risicopersonen door een behandeling met oseltamivir. (ECDC 2009).

### **Conclusies van het literatuuronderzoek**

Vergeleken met placebo hebben de neuraminidase-inhibitoren een gematigd effect op de influenzasymptomen bij volwassenen in goede gezondheid. (GRADE A)

De doeltreffendheid van de neuraminidase-inhibitoren werd niet onderzocht op basis van de volgende beoordelingscriteria: mortaliteit en hospitalisaties. (GRADE C)

Er is geen enkel wetenschappelijk bewijs op gebied van de preventie van complicaties die samenhangen met influenza. (GRADE C)

Er is geen wetenschappelijk bewijs betreffende de doeltreffendheid van neuraminidase-inhibitoren bij bejaarde personen, bejaarde personen met verhoogd risico, volwassenen met verhoogd risico en zwangere vrouwen. (GRADE C)



### 1.3.2. Wat zegt de deskundige?

De behandeling van een seizoensgriep berust voornamelijk op de NAI (Swartz 2007, Voordouw 2005, Folia Pharmacotherapeutica 2009, [www.influenza.be](http://www.influenza.be), ECDC 2008). De doeltreffendheid van amantadine wordt in vraag gesteld omwille van een mogelijk verhoogd aantal resistente virusstammen.

De NAI verkorten de duur van de symptomen en de terugkeer naar normale activiteiten met 0,5 to 1,5 dag in vergelijking met placebo, zowel bij kinderen als bij volwassenen. De meeste studies werden uitgevoerd bij gezonden personen en geëxtrapoleerd naar risicopatiënten. Er zijn geen statistisch significante gegevens betreffende het percentage complicaties en hospitalisaties samenhangend met de griep. De invloed op de mortaliteit is onvoldoende onderzocht. Bij risicopersonen blijft de behandeling aanbevolen, voornamelijk omwille van de ernst van de mogelijke complicaties en gezien in deze populatie het gebruik van de NAI "cost-effective" blijkt te zijn (Govaerts 2006).

Het gebruik van amantadine mag alleen worden overwogen indien de circulerende virusstam gevoelig is voor dit middel en een belangrijk resistentiegraad tegen NAI vertoont.

Het plots opduiken van resistentie tegen amantadine in de loop van de behandeling moet worden gevreesd en kan 27% tot 80% bereiken (ECDC 2007). Het optreden van resistentie tegen NAI in de loop van de behandeling is minder frequent en werd vooral gemeld voor oseltamivir, voornamelijk bij kinderen (0,4% à 18%).

### 1.3.3. Besluit van de jury

Amantadine wordt niet aanbevolen bij de behandeling van influenza. (GRADE A, sterke aanbeveling)

Neuraminidase-inhibitoren kunnen de symptomen verlichten en de duur van de ziekte verkorten. Beide middelen zijn even doeltreffend bij de behandeling van influenza A bij gezonde volwassenen en kinderen. Ze verkorten de duur van de symptomen met gemiddeld een dag. (GRADE A, zwakke aanbeveling)

Er zijn geen wetenschappelijke bewijzen met betrekking tot het voordeel van de behandeling bij personen met risico voor complicaties (zie 1.1. Inleiding). Verschillende richtlijnen bevelen echter het opstarten aan van een behandeling op basis van NAI in geval van virologisch bevestigde influenza. (GRADE C, zwakke aanbeveling)

Bij personen in goede gezondheid die lijden aan influenza gediagnosticeerd op basis van de klinische beschrijving heeft het geen nut een antivirale behandeling op te starten. (GRADE B, sterke aanbeveling)

Bij zwangere vrouwen (of vrouwen die borstvoeding geven) is zanamivir de eerste keuze. (GRADE B, zwakke aanbeveling)

Bij kinderen jonger dan 12 jaar verkorten de neuraminidase-inhibitoren de duur van de symptomen van de infectie indien snel met de behandeling wordt gestart. De twee middelen blijken nuttig op gebied van vermindering van de symptomen. (GRADE A, zwakke aanbeveling)

Er zijn weinig gegevens met betrekking tot adolescenten.

In geval van dreigende pandemie kan men de behandeling aanvangen met NAI na virologische bevestiging. Tijdens een erkende pandemie, bij patiënten met een hoog risico van complicaties die klinische tekenen van influenza vertonen, is het niet nodig om een virologische bevestiging te krijgen vooraleer een behandeling op te starten. (GRADE C, zwakke aanbeveling)

Er zijn geen overtuigende gegevens betreffende het percentage mortaliteit en hospitalisaties en evenmin over de invloed op de preventie van complicaties.

## 1.4. Hoe veilig zijn antivirale geneesmiddelen bij de preventie en behandeling van een influenza-infectie?

- bij volwassenen • bij kinderen • bij adolescenten

### 1.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 1.4.1.1. Amantadine

- **NICE 2008**

Betreft profylaxis in alle leeftijdsgroepen.

De bijwerkingen zijn: nausea en braken, symptomen van het centrale zenuwstelsel (concentratieverlies, duizeligheid, agitatie, zenuwachtigheid, depressie, slapeloosheid), vermoeidheid en spierpijnen. De bijwerkingen ter hoogte van het centrale zenuwstelsel komen vooral voor bij oudere personen.

- **Cochrane Review 2007** (Alves Galvao 2009)

Betreft profylaxis en therapie in alle leeftijdsgroepen.

Er werd geen significante toename van ongewenste effecten gevonden, maar de studies hadden onvoldoende power.

- **Systematic Review BMJ** (Jefferson 2009b)

Betreft profylaxis en therapie in alle leeftijdsgroepen.

Amantadine kan aanleiding geven tot slapeloosheid, hallucinaties en agitatie.

**BESLUIT:** Amantadine kan aanleiding geven tot slapeloosheid, hallucinaties en agitatie. (GRADE A)

#### 1.4.1.2. Neuraminidase-inhibitoren

##### 1.4.1.2.1. Oseltamivir

- **NHG 2007**

Alleen bij langdurig profylactisch gebruik van oseltamivir werd vaker misselijkheid en braken gerapporteerd in een meta-analyse dan tijdens placebo-gebruik. Verder komt ook buikpijn voor. Nierfunctiestoornissen vereisen dosisaanpassing van oseltamivir en het mag niet worden toegediend bij een creatinineklaring < 10 mL/minuut en aan dialysepatiënten. Een absolute contra-indicatie is overgevoeligheid aan oseltamivir.

Relatieve contra-indicaties zijn: nierinsufficiëntie, borstvoeding, zwangerschap en een leeftijd jonger dan één jaar. Bij kinderen zou ongewoon gedrag kunnen optreden.

- **NICE 2008**

Betreft profylaxis in alle leeftijdsgroepen.

De bijwerkingen zijn: gastrointestinale klachten, bronchitis en hoesten, duizeligheid, vermoeidheid en neurologische symptomen zoals hoofdpijn, slapeloosheid en vertigo. Huidrupties, allergische reacties

en, uitzonderlijk, hepatobiliaire problemen worden eveneens vermeld. Bij kinderen en adolescenten kunnen ook convulsies en psychiatrische ziektebeelden optreden.

- **NICE 2009**

Betreft behandeling in alle leeftijdsgroepen.

In geen enkele trial is er een verschil in ernstige medicatiegerelateerde neveneffecten in de twee studie-armen.

- **Guideline Tijdschr Geneesk (De Keyzer 2010)**

Betreft patiënten met immuungemedieerde aandoeningen onder immunotherapie.

De tubulaire anionsecretie van oseltamivir via de nieren kan in theorie leiden tot een geneesmiddeleninteractie met methotrexaat. Methotrexaat is immers ook een zwak zuur dat via anionsecretie uitgescheiden wordt. Competitie van beide geneesmiddelen voor dit verzadigbare transportmechanisme via de nieren zou een verhoging van de methotrexaatspiegel in het bloed tot potentieel toxische waarden tot gevolg kunnen hebben. In de praktijk werd nog geen methotrexaatotoxiciteit gemeld na gelijktijdige behandeling met oseltamivir. De National Health Services (UK) raden gelijktijdig gebruik van beide geneesmiddelen dan ook niet af.

- **Cochrane Review 2005 (Matheson 2009)**

Betreft profylaxis en behandeling bij kinderen.

Effect van oseltamivir op nausea: 75 mg/dag → OR 1,79 (95% BI 1,10-2,93)  
150 mg/dag → OR 2,29 (95% BI 1,34-3,92).

- **Cochrane Review 2010 (Jefferson 2010a)**

Betreft profylaxis en behandeling bij volwassene.

Profylaxis: nausea → OR 1,79 (95% BI 1,10-2,93).

Behandeling: "adverse events all types" → OR 0,67 (95% BI 0,43-1,05).

- **Systematic Review BMJ 2009 (Jefferson 2009a)**

Betreft profylaxies en therapie bij volwassenen.

Nausea → OR 1,79 (95% BI 1,10-2,96).

Evidence over zeldzamere neveneffecten: studies van slechte kwaliteit.

- **Systematic Review BMJ Clinical Evidence (Jefferson 2009b)**

Betreft profylaxis en behandeling in alle leeftijdsgroepen.

Preventie: Oseltamivir geeft nausea en kan leiden tot zelfmutilatie en delier.

Nausea → OR 1,79 (95% BI 1,10-2,93).

Behandeling: Oseltamivir kan aanleiding geven tot nausea/braken, automutilatie en delier.

Kinderen: braken neemt toe van 9 tot 15%, OR 1,68 (95% BI 1,15-2,47).

Volwassenen: gelijk aan placebo.

- **Systematic Review Ann Int Med** (Khazeni 2009)

Betreft langdurige prophylaxis.

Toename van nausea en braken → RR 1,18 (95% BI 1,16-2,33).

- **Systematic Review BMJ** (Shun-Shin 2009)

Betreft profylaxis (10 dagen post-expositie) en behandeling bij kinderen.

Toename van braken → NNH 20.

- In een artikel over het updaten van de Cochrane Review (Alves Galvao 2009) wordt melding gemaakt van het opvragen van de niet-gepubliceerde data bij de firma Roche en wordt vastgesteld dat er slechts één studie (Freemantle 2009) bij zat die de geneesmiddelenveiligheid bestudeerde.

**BESLUIT:** De neveneffecten van oseltamivir zijn nausea, zelfmutilatie en delier. (GRADE A)

#### 1.4.1.2.2. *Zanamivir*

- **NHG 2007**

Inhalatie van zanamivir kan bij patiënten met astma en COPD bronchospasmen veroorzaken. Verder komen ook neus- en keelklachten voor en hoofdpijn. Een absolute contra-indicatie is overgevoeligheid aan zanamivir. Relatieve contra-indicaties zijn: borstvoeding, chronische luchtwegaandoeningen en immuundeficiëntie.

- **NICE 2008**

Bijwerkingen komen zelden voor: bronchospasmen en allergische verschijnselen.

- **NICE 2009**

Geen vaststelling van significante ongewenste effecten.

- **Cochrane Review 2010** (Jefferson 2010a)

Betreft profylaxis en behandeling bij volwassene.

Behandeling: “adverse events all types” → OR 0,88 (95% BI 0,69-1,14).

- **Systematic Review BMJ Clinical Evidence** (Jefferson 2009a)

Betreft profylaxis en behandeling in alle leeftijdsgroepen.

Preventie: deze review rapporteerde geen neveneffecten van zanamivir.

Behandeling: nadelen gelijk aan placebo.

- **Systematic Review Ann Int Med** (Khazeni 2009)

Betreft langdurige prophylaxis.

Neveneffecten niet toegenomen bij zanamivir: RR 1,01 (95 BI 0,94-1,08).

- **Systematic Review BMJ** (Shun-Shin 2009)

Betreft profylaxis (10 dagen post-expositie) en behandeling bij kinderen.

Behandeling en post-expositieprofylaxis worden goed verdragen.

## 1.4.2. Wat zegt de deskundige?

### 1.4.2.1. Amantadine en rimantadine

Amantadine en rimantadine veroorzaken significante gastro-intestinale ongewenste effecten (bijv. anorexia). Ongewenste effecten van het centraal zenuwstelsel en terugtrekkingen uit studies kwamen significant meer voor bij amantadine dan bij rimantadine.

### 1.4.2.2. Neuraminidase-inhibitoren

De neuraminidase-inhibitoren worden over het algemeen goed verdragen.

#### 1.4.2.2.1. Oseltamivir

Oseltamivir wordt geassocieerd met een verhoogd risico op braken (kinderen) en nausea (volwassenen), vooral bij de therapeutische dosis. Oseltamivir kan plotse gedragsveranderingen induceren zoals hallucinaties, zelfmoordneiging, en plotse dood in de slaap, in het bijzonder bij personen jonger dan 20 jaar (0,01% à 0,50%).

#### 1.4.2.2.2. Zanamivir

Zanamivir veroorzaakt zeer zelden bronchospasmen of problemen met de ademhaling aangezien het via inhalatie wordt toegediend. Dit vormt echter geen contra-indicatie voor toediening aan patiënten met COPD of astma.

## 1.4.3. Besluit van de jury

Amantadine kan aanleiding geven tot gastro-intestinale klachten (bijv. anorexia, nausea, braken) en zeldzamer tot effecten op het centraal zenuwstelsel (bijv. vertigo, slaperigheid, hallucinaties en agitatie). (GRADE A)

Oseltamivir heeft als meest frequente ongewenste effecten de gastro-intestinale klachten (nausea, braken), die meestal van voorbijgaande aard zijn en geen strikte reden om de behandeling te stoppen. (GRADE C, zwakke aanbeveling)

Na gebruik van oseltamivir werden ook ernstige neuropsychiatrische effecten gerapporteerd zoals abnormaal gedrag, convulsies, delirium en hallucinaties. (GRADE C)

Nierfunctiestoornissen vereisen een dosisaanpassing van oseltamivir en bij dialyse wordt het best niet gebruikt. (GRADE C, sterke aanbeveling)

Zanamivir wordt goed getolereerd. Het moet via inhalatie worden toegediend en dit kan wel aanleiding geven tot bronchospasmen. COPD of astma vormen echter geen absolute contra-indicatie voor het gebruik van zanamivir. (GRADE C, zwakke aanbeveling)

Overgevoeligheid aan zowel oseltamivir als zanamivir komt voor en is een absolute contra-indicatie. (GRADE C, sterke aanbeveling)

Zowel het profylactisch als het therapeutisch gebruik van al deze geneesmiddelen, in alle leeftijdsgroepen, moet gepaard gaan met een beleid van farmacovigilantie waarbij specifieke aandacht moet gaan naar de neuropsychiatrische effecten. (GRADE C, sterke aanbeveling)

## 2. Andere geneesmiddelen dan de antivirale geneesmiddelen + fytotherapeutische producten (vraag 2 + vraag 4)

### 2.1. Bestaan er, voor de preventie van een influenza-infectie, andere geneesmiddelen dan de antivirale geneesmiddelen en bestaan er fytotherapeutische producten, waarvan de doeltreffendheid en de veiligheid zijn bewezen?

- bij volwassenen
- bij kinderen
- bij adolescenten

#### 2.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

##### 2.1.1.1. Antibiotica

In het literatuurrapport zijn geen richtlijnen, systematische reviews, meta-analyses, noch RCT's weerhouden/opgenomen over het gebruik van antibiotica ter preventie van een influenza-infectie. Ook gegevens over veiligheid/nevenwerkingen ontbreken.

Antibiotica hebben geen plaats in de preventie van influenza.

##### 2.1.1.2. Vitamine C

In het literatuurrapport zijn geen richtlijnen, systematische reviews, meta-analyses, noch RCT's weerhouden/opgenomen over het gebruik van vitamine C ter preventie van een influenza-infectie. Ook gegevens over veiligheid/nevenwerkingen ontbreken.

Vitamine C werd wel bestudeerd bij 'common cold'.

In de systematische review van Clinical Evidence (Arroll 2008) wordt vitamine C omschreven als 'unlikely to be beneficial'. De auteurs stellen dat er high-quality evidence is dat vitamine C niet effectiever is dan placebo om de ernst noch de duur te verminderen. (GRADE A)

Een Cochrane meta-analyse (Hemilä 2009a) includeerde 13 RCT's met in totaal 11350 deelnemers. Het RR om een verkoudheid te ontwikkelen tijdens de inname van 1 tot 4 g vitamine C per dag gedurende weken of maanden, was 0,96 (95% BI 0,92-1,00). Een subgroep van 642 marathonlopers en soldaten die oefenden in erg koude omstandigheden hadden een RR van 0,50 (95% BI 0,38-0,66). Er was wel een reductie van de duur van de symptomen met 8% (95% BI 3%-13%) bij volwassenen en 13,6% (95% BI 5%-22%) bij kinderen. (GRADE A)

Een review van de evidence (Heimer 2009) komt ook tot de conclusie dat de duur kan worden verkort, maar niet de ernst van de infectie. Vitamine C werkt ook niet als profylacticum.

In een systematische review uit 2009 (Hemilä 2009b) werd vitamine C bestudeerd bij de preventie en de behandeling van pneumonie. In de vitamine C-groep stelt men in 3 RCT's een daling vast van  $\geq 80\%$  van de incidentie van pneumonie. (GRADE A)

Als vitamine C gebruikt wordt bij de behandeling van pneumonie dan stelt men een daling van de mortaliteit vast voornamelijk in de groep van personen die het ziekst waren en bij wie de vitamine C-bloedspiegels het laagst waren.

Deze resultaten moeten met omzichtigheid worden geïnterpreteerd omwille van de heterogeniteit van de studies en omwille van biologische verschillen.

De systematische review 'community-acquired pneumonia' van Clinical Evidence neemt deze evidence niet op.

### 2.1.1.3. Fytotherapie

In het literatuurrapport zijn geen richtlijnen, systematische reviews, meta-analyses, noch RCT's weerhouden/opgenomen over het gebruik van fytotherapeutica ter preventie van een influenza-infectie. Ook gegevens over veiligheid/nevenwerkingen ontbreken.

## 2.1.2. Wat zegt de deskundige?

### 2.1.2.1. Antibiotica

Antibiotica hebben geen primaire werkzaamheid tegen infectieziekten verwekt door virussen. De eventuele rol van antibiotica inzake de hier geanalyseerde materie (namelijk preventie en behandeling van influenza-infectie) kan dus enkel betrekking hebben op de preventie en/of behandeling van complicaties van influenza onder de vorm van bacteriële infecties

Een niet-gerandomiseerde observationele Franse studie kon geen verschil aantonen tussen "clinical " of "societal outcome" wanneer antibiotica in "initiële" of "secundaire" behandeling werden voorgeschreven (Carrat 2004). Onnodig gebruik van antibiotica is bovendien te mijden omwille van het risico op selectie van resistente bacteriën (Low 2008).

### 2.1.2.2. Vitamine C

We kunnen met vitamine C geen griep voorkomen. Vitamine C zal ook de kans op verkoudheden niet verminderen. Het tempert mogelijks het catarrale stadium van verkoudheden.

De literatuursearch volgens hoger vermelde methodologie leverde geen wetenschappelijke argumenten op die het gebruik van vitamine C in de preventie of de behandeling van influenza kunnen ondersteunen.

### 2.1.2.3. Vitaminen en mineralen

Met het verouderen verandert de regularisatie van het immuunsysteem. Het vaker voorkomen van infecties van de bovenste luchtwegen, gordelroos, tuberculose en kanker bij ouderen en een trager herstel na een periode van ziekte, laten een verslechtering van het immuunsysteem veronderstellen.

Verschillende onderzoekers suggereren dat de voedingsstatus van sommige ouderen niet optimaal is. Een niet-adequate voedselinname kan te wijten zijn aan chronische ziektes, economische, psychosociale, fysische en geneesmiddel-gerelateerde problemen. Dit zou kunnen bijdragen tot immunologische veranderingen.

Tal van vitaminen en mineralen spelen een regulerende rol in het immuunsysteem. Vandaar de interesse om aan ouderen multivitaminen en mineralen te supplementeren. Hierdoor hoopt men de immunologische functies te verbeteren en de kans op infecties te verminderen.

Er zijn slechts weinig placebo gecontroleerde studies gepubliceerd die het effect van multivitaminen en mineralen op de immunofunctie van ouderen weergeven. De resultaten van deze studies lopen uiteen.

In een pragmatische prospectieve, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie kregen thuiswonende 65-plussers dagelijks ofwel een tablet van een complex met vitaminen en mineralen (n=456) ofwel een placebo (n=454). Het complex bevatte 800 µg vitamine A, 60 mg vitamine C, 5 µg vitamine D3, 10 mg vitamine E, 1,4 mg thiamine, 1,6 mg riboflavine, 18 mg niacine, 6 mg pantoteenzuur, 2 mg pyridoxine, 1 µg vitamine B12, 200 µg foliumzuur, 14 mg ijzerfumaraat, 150 µg iodine, 0,75 mg koper, 15 mg zink en 1 mg mangaan. Elke inname van een supplement van vitaminen of mineralen dat niet in de studie werd geëvalueerd, was verboden. De studie liep over twaalf maanden. Deze studie toonde geen voordeel van de toediening van supplementen met vitaminen en mineralen ter preventie van infecties bij bejaarden. Een meta-analyse van eerdere (kleine) studies, gecorrigeerd in functie van de



validiteit van deze studies, kwam tot dezelfde conclusie. Er is geen onderbouwing voor het toedienen van vitaminen en mineralen ter preventie van infecties bij thuiswonende bejaarden (Avenell 2005).

#### 2.1.2.4. Propolis (Koninginnebrij)

We beschikken niet over krachtige klinische studies met Propolis. Onderzoek heeft veelal een preklinisch laboratoriumkarakter. Propolis treffen we meestal aan in mengpreparaten. Zo is er een studie uitgevoerd met een samenstelling waarin zowel propolis, vitamine C als Echinacea gegeven werd aan kinderen.

Deze studie besluit dat een preparaat met Echinacea, propolis en vitamine C kinderen tussen één en vijf jaar tegen infecties van de luchtwegen beschermt. Aangezien het om een zeer specifieke groep kinderen gaat kunnen deze resultaten niet worden geëxtrapoleerd. Daarbij komt dat het preparaat in België niet beschikbaar is. Een gelijkaardige studie met een monopreparaat (propolis) en patiënten die vergelijkbaar zijn met kinderen in de eerste lijn, kan meer duidelijkheid scheppen (Laekeman 2005).

#### 2.1.2.5. Fytotherapie

De literatuursearch leverde geen klinische studies met harde eindpunten op die het gebruik van fytotherapeutica in de preventie van influenza kunnen ondersteunen.

Interpretatie van de resultaten van klinisch onderzoek van geneesmiddelen op basis van planten wordt bemoeilijkt door tal van factoren, ondermeer door de grote variatie in inclusiecriteria van de patiënten, in de gebruikte subspecies van een plant, in het gebruikte plantendeel en in de bereidingswijze.

Op basis van het werkingsmechanisme kan Echinacea theoretisch tegen griep beschermen. Echinacea werkt via de zogenaamde 'para'-immunitet of cellulaire immunitet. Echinacea (vooral *E. purpurea*) preparaten activeren macrofagen *ex vivo*. Piloottudies met gezonde vrijwilligers wijzen op grote individuele spreidingen wat het immunologisch antwoord betreft. Hoogstwaarschijnlijk reageert niet iedereen even sterk op Echinacea.

Wanneer we de publiciteit mogen geloven verhoogt Echinacea *purpurea* de lichaamsweerstand tegen bacteriële en virale infecties. Het bevordert bovendien de activiteit van de witte bloedcellen, voorkomt dat infecties zich uitbreiden en stimuleert het lymfesysteem.

Een meta-analyse geeft Echinacea een positief rapport. Zowel de incidentie van verkoudheden vermindert als de ernst en de duur van de symptomen (Shah 2007). Wanneer we de bevindingen in de praktijk willen omzetten, stoten we op meer dan één hindernis.

De variatie in inclusiecriteria in de gebundelde studies is groot: Variatie in populatie (gezonde volwassenen en kinderen), variatie in behandelduur (kortere of langere tijd), preventieve of curatieve behandeling, natuurlijke infectieweg of inoculatie.

Maar ook de interventie scheidt problemen. Van Echinacea bestaan 3 soorten: *E. purpurea*, *E. angustifolia* of *E. pallida*. In de studies kon elk van deze 3 plantenspecies gebruikt zijn. Bovendien worden zowel de bovengrondse als de ondergrondse delen van de plant gebruikt, afzonderlijk of gemengd. Preparaten van Echinacea kunnen vloeibaar (perssap van de bovengrondse delen, tincturen, meestal moedertincturen, extracten) of vast zijn. Extracten worden gemaakt met ethanol.

Ook over de regimes van behandeling bestaat geen eensgezindheid. Studies suggereren dat na een initiële stimulatie van de fagocytose deze fagocytose terug normaliseert bij dagelijkse inname gedurende meer dan 5 dagen.

Zoals al eerder vermeld heeft de uitkomst betrekking op verkoudheden. Ze is dus niet direct transferbaar naar influenza. Toch schetst de analyse de moeilijkheden waarmee klinisch onderzoek van geneesmiddelen op basis van planten (herbal medicines) te maken heeft.

Neveneffecten:

Echinaceapreparaten kunnen bij 5 tot 20% van de atopische patiënten allergische reacties uitlokken. (Mullins 1988, Mullins 2002, Laekeman 2005)

Ingeven van *Uncaria tomentosa* (Willd) G.C. (Cat's claw) in PubMed geeft 112 referenties. De pentacyclische variëteit heeft een biologische activiteit gericht op ontsteking en immuniteit. We beschikken niet over klinische studies en kunnen enkel verwijzen naar preklinisch (meestal in vitro) onderzoek.

*Uncaria tomentosa*: spijs hoopvolle resultaten van experimenteel onderzoek nog wat prematuur en niet direct een kandidaat met een overtuigende evidentie in de strijd tegen griep (Wagner 1985, García Giménez 2010).

Voor Ginseng onderscheiden we de Aziatische (Koreaanse) *Panax ginseng* C.A. Meyer en de Noord-amerikaanse *Panax quinquefolius* L. Bescherming tegen infecties van de bovenste luchtwegen werd onderzocht in 4 klinische Canadese studies met een welomschreven extract van de Noordamerikaanse Ginseng. Een andere studie werd uitgevoerd met extract G115 van Aziatische Ginseng. Vergeleken met placebo, daalde het aantal infecties van de bovenste luchtwegen, maar niet significant (RR 0,70; 95% BI 0,48-1,02). Noordamerikaanse Ginseng schijnt wel de duur van de verkoudheden te verkorten bij preventieve inname over een periode van 8 tot 16 weken (Seida 2009).

Klinische studies met Russische Ginseng of *Eleutherococcus senticosus* beogen vooral een adaptogene werking (stress), met eventueel een bescherming tegen Herpes infecties. De gebruikte extracten zijn niet steeds voldoende duidelijk beschreven. Extrapolatie naar de preventie van influenza blijft dus speculatief.

Aan ginseng worden immunomodulerende effecten toegeschreven op basis van studies met een experimenteel muizenmodel (Quan 2007). Een kritische review gebaseerd op een systematische literatuursearch die niet opgenomen is in hoger vermeld literatuuronderzoek kon evenmin op evidentie gebaseerde argumenten naar voren brengen die de toepassing van "complementaire" of "alternatieve" therapie bij influenza ondersteunen (Guo 2007).

Wie op zoek gaat naar 'evidence based medicine' voor toepassing van kruidengeneesmiddelen (herbal medicinal products) en polyvitaminen-mineralen preparaten blijft op zijn honger. Toch kunnen deze preparaten in de toekomst een rol spelen, zij het dan niet met de conventionele 'harde' evidentie. Traditioneel gebruik en veralgemening van therapeutische indicaties en zelfs gezondheidsbeweringen in de richting van 'verhogen van de weerstand' leiden mogelijks tot een officiële positionering.

### 2.1.3. Besluit van de jury

Antibiotica hebben geen plaats in de preventie van influenza-infectie. (GRADE A, sterke aanbeveling)

Vitamine C en polyvitaminen hebben geen plaats in de preventie van influenza-infectie. (GRADE A, sterke aanbeveling)

Er zijn geen overtuigende studies die toelaten om conclusies te trekken over de doeltreffendheid in de preventie van influenza-infectie door phytotherapeutica. Mogelijks is er een effect op 'common cold'. (GRADE C, zwakke aanbeveling)

## **2.2. Bestaan er, voor de behandeling van een influenza-infectie, andere geneesmiddelen dan de antivirale geneesmiddelen en bestaan er fytotherapeutische producten, waarvan de doeltreffendheid en de veiligheid zijn bewezen (met uitzondering van complicaties)?**

- bij volwassenen
- bij kinderen
- bij adolescenten

### **2.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?**

#### **2.2.1.1. Antibiotica**

Antibiotica worden gebruikt ter preventie van influenza-gerelateerde complicaties, niet voor de behandeling van influenza zelf.

In de literatuursearch waren er 285 hits die 45 reviews opleverden.

Er bestaan geen studies die het effect bestuderen van het gebruik van antibiotica om influenza-gerelateerde complicaties, zoals pneumonie, te voorkomen. Verschillende studies tonen aan dat antibiotica te frequent worden voorgeschreven bij personen met een griepaal syndroom of aangetoonde influenza, zelfs als er geen tekens zijn van een bacteriële infectie en bij afwezigheid van comorbiditeit.

In een Franse studie werden klinische en sociale uitkomsten bestudeerd bij 701 personen (56% influenza-positief) naargelang ze al of niet met antibiotica werden behandeld. Op het einde van de studie werd er geen verschil gevonden voor wat betreft de duur van de ziekte, het aantal tweede consultaties en het aantal dagen werkonbekwaamheid. De auteurs besluiten dat antibiotica toegediend bij de initiële behandeling van influenza nutteloos is en duur (Chidiac 2006, Carrat 2004).

Hoewel de meeste luchtwegeninfecties van virale oorsprong zijn, zijn zij verantwoordelijk voor  $\frac{3}{4}$  van de volledige antibioticaconsumptie. Recente studies tonen dat de proportie van personen met een influenza-achtig ziektebeeld die antibiotica voorgeschreven krijgen, het dubbele is van de actuele incidentie van de infecties waarvoor antibiotica bedoeld zijn (Low 2008).

Uit epidemiologisch onderzoek blijkt dat 17% van de adolescenten en volwassenen met influenza like illness een antibioticum voorgeschreven krijgen voor een luchtwegeninfectie tijdens een influenza-epidemie.

Pneumonie komt voor bij 1-2% van de patiënten. *Staphylococcus aureus* is een veel voorkomende pathogeen voor post-influenza pneumonie (Low 2008).

In geval van milde respiratoire verschijnselen is er op dit ogenblik geen evidentie om op empirische wijze met antibiotica te behandelen tijdens een pandemie. Er is geen evidence om af te wijken van de influenza-richtlijnen die enkel antibiotica voorzien bij personen met tekens en symptomen van een pneumonie zeker bij zeer jonge kinderen en de bejaarden. Het bredere gebruik van antibiotica kan alleen maar de resistentie doen toenemen.

Het is vaak moeilijk om een virale van een bacteriële pneumonie te onderscheiden. Daarom geeft men best antibiotica aan personen met een pneumonie (Bonten 2006).

Een aanbeveling brengt ondersteuning voor de dagelijkse praktijk (British Infection Society 2007).

Algemeen:

- Ongecompliceerde influenza geneest meestal spontaan binnen 7 dagen, hoewel de hoest en de vermoeidheid weken kunnen aanslepen.
- Patiënten waarvan de toestand achteruitgaat of die voorafbestaande comorbide pathologie vertonen worden best behandeld volgens de gepaste goede medische praktijkvoering voor deze aandoening, als deze voor handen is.

Influenza zonder pneumonie:

Antibiotica zijn te overwegen bij voorheen gezonde volwassenen wiens symptomen verergeren (aanhoudende koorts of toenemende dyspnoe): bij voorkeur: amoxiclavulaanzuur of een tetracycline.

Influenza met niet-ernstige pneumonie:

Meestal volstaan orale antibiotica.

Influenza met ernstige pneumonie:

Opname in ziekenhuis voor parenterale antibiotica.

Antibiotica bij kinderen:

Als orale antibiotica nodig zijn: bij voorkeur amoxiclavulaanzuur.

Opmerking van de jury: richtlijnen komen niet overeen met de BAPCOC aanbevelingen. (<http://www.health.belgium.be/eportal/Myhealth/Care/Properuse/Antibiotics/BAPCOC/index.htm> of via [http://www.pubmed.be/832250\\_BW\\_NL\\_01\\_84\\_IC.pdf](http://www.pubmed.be/832250_BW_NL_01_84_IC.pdf))

### 2.2.1.2. Vitamine C

Er werden geen studies gevonden die de effectiviteit van vitamine C bestuderen bij influenza.

### 2.2.1.3. Fytotherapie

Over fytotherapeutica bestaan geen klinische studies met harde eindpunten.

Plantenstoffen worden onderzocht op een antivirale activiteit tegen influenza (Halkes 2009, Demeyer 2009).

- Flavonoïden hebben een remmend effect op de neuraminidaseactiviteit.
- Polyfenolen verminderen de aanhechting van het influenzavirus aan de gastheercellen.
- Hypericum perforatum (Sint-Janskruid) is virusdodend.
- Glycyrrhiza glabra (zoethout) voorkomt de opname van het virus in de gastheercel en bevordert de interferonproductie door T-cellen.

Fytotherapeutica ter behandeling van influenza.

- Vlier (*Sambucus nigra*): het extract van de vlierbes dat is gestandaardiseerd op flavonoïden (Sambucol) blokkeert het hemaglutinine en remt de neuraminidase-activiteit.

In een kleine RCT (n=27) bij volwassenen en kinderen met virologisch bevestigde influenza B of een influenza-achtig ziektebeeld werd een significante verbetering vastgesteld tegenover een controlegroep. De koorts daalde na 2,4 dagen in de vlierbesgroep ten opzichte van 3,3 dagen in de controlegroep. De gemiddelde ziekteduur bedroeg 2,7 dagen in de vliergroep tegenover 4 dagen in de controlegroep. (Demeyer 2009)

In een tweede RCT (n=60) bij volwassenen met virologisch bevestigde influenza A of B trad verbetering op in de vliergroep na 3,1 dagen tegenover na 7,1 dagen in de placebogroep. (Demeyer 2009)

Van Echinacea, een product dat wellicht meer dan 200 verschillende bereidingen kent, wordt in de systematische review van 'common cold' in Clinical Evidence bestempeld als 'unknown effectiveness'. Nevenwerkingen van dit product zijn niet gekend.

## 2.2.2. Wat zegt de deskundige?

### 2.2.2.1. Antibiotica

Antibiotica hebben geen primaire werkzaamheid tegen infectieziekten verwekt door virussen. De eventuele rol van antibiotica betreffende de hier geanalyseerde materie (namelijk preventie en behandeling van influenza-infectie) kan dus enkel betrekking hebben op de preventie en/of behandeling van complicaties van influenza onder de vorm van bacteriële infecties.

Complicaties onder de vorm van acute bacteriële infecties van de luchtwegen treden bij influenza frequent op (Low 2007, Chidiac 2006). Antibiotica hebben wel een plaats in de behandeling van deze secundaire infecties, maar deze discussie valt strictu sensu buiten de context van de hierboven geformuleerde vraagstelling.

De uitdaging voor de arts ligt erin om een correct onderscheid te maken tussen virale en bacteriële luchtweginfectie. Niet-correct gebruik van antibiotica bij influenza komt dan neer op het voorschrijven van antibiotica omwille van een vermeende bacteriële infectie die er in werkelijkheid niet is. Er zijn namelijk geen data die aantonen dat het voorschrijven van antibiotica nuttig is bij patiënten met influenza-infectie zonder bacteriële infectie (Chidiac 2006). Een nietgerandomiseerde observationele Franse studie kon geen verschil aantonen tussen "clinical " of "societal outcome" wanneer antibiotica in "initiële" of "secundaire" behandeling werden voorgeschreven (Carrat 2004). Onnodig gebruik van antibiotica is bovendien te mijden omwille van het risico op selectie van resistente bacteriën (Low 2007).

Men kan dus besluiten dat antibiotica geen plaats hebben in de preventie noch in de behandeling van influenza-infectie. Antibiotica kunnen wel gebruikt worden ter behandeling van secundaire bacteriële infecties doch in dat geval dient de beslissing genomen te worden op geleide van gevalideerde richtlijnen, om onnodig antibioticumgebruik te vermijden. In de literatuurstudie wordt gerefereerd aan Britse richtlijnen (British Infection Society 2007) die evenwel specifiek gericht zijn op een scenario van pandemische influenza.

### 2.2.2.2. Vitamine C

Het curatief effect van vitamine C op griep is niet bewezen (Hemilä 2009a).

De literatuursearch volgens hoger vermelde methodologie leverde geen wetenschappelijke argumenten op die het gebruik van vitamine C in de behandeling van influenza kunnen ondersteunen.

### 2.2.2.3. Vitaminen, mineralen en probiotica

Over influenza zijn hiervan geen gegevens bekend

### 2.2.2.4. Fytotherapie

De literatuursearch leverde geen klinische studies met harde eindpunten op die het gebruik van fytotherapeutica in de behandeling van influenza kunnen ondersteunen.

Sommige publicaties wijzen wel op antivirale effecten in vitro van bepaalde producten, zoals vlierbesextract (Vlachojannis 2010).

Een kritische review gebaseerd op een systematische literatuursearch die niet opgenomen is in hoger vermeld literatuuronderzoek kon evenmin op evidentie gebaseerde argumenten naar voren brengen die de toepassing van "complementaire" of "alternatieve" therapie bij influenza ondersteunen (Guo 2007).

Interpretatie van de resultaten van klinisch onderzoek van geneesmiddelen op basis van planten wordt bemoeilijkt door tal van factoren, ondermeer door de grote variatie in inclusiecriteria van de patienten, in de gebruikte subspecies van een plant, in het gebruikte plantendeel en in de bereidingswijze.

In België is Echinacin® als geneesmiddel geregistreerd. Als indicatie geldt: ... *wordt gebruikt bij de behandeling van de symptomen van bovenste luchtweginfecties, na uitsluiting van elke ernstige aandoening* ... Het is het concentraat van perssap uit de bovengrondse delen van *Echinacea purpurea*. Daarnaast beschikken we over moedertincturen van *Echinacea purpurea*. Moedertincturen worden vervaardigd met de verse plant. Ze bevatten een hoog gehalte aan alcohol (meestal 60 %). In het geval van *Echinacea* wordt de tinctuur gemaakt als een mengeling van bovengrondse delen (95%) en de wortel (5%). Moedertincturen zijn grondstoffen voor homeopathische bereidingen, maar worden ook onverdund gebruikt. Ze dragen geen therapeutische indicatie.

De Europese monografie van *Echinacea purpurea* vermeldt als 'well-established use' indicatie: ... *Herbal medicinal product for the short-term prevention and treatment of common cold...* De monografie suggereert een immunostimulerend effect. Enkel het perssap als dusdanig of in gedroogde vorm werd weerhouden voor 'well established use' (EMA monografie *Echinacea* 2008).

Ingeven van "Uncaria tomentosa (Willd) G.C." (Cat's claw) in PubMed geeft 112 referenties. De pentacyclische variëteit heeft een biologische activiteit gericht op ontsteking en immuniteit. We beschikken niet over klinische studies en kunnen enkel verwijzen naar preklinisch (meestal *in vitro*) onderzoek.

*Uncaria tomentosa*: spijs hoopvolle resultaten van experimenteel onderzoek nog wat prematuur en niet direct een kandidaat met een overtuigende evidentie in de strijd tegen griep (Wagner 1985, Garcia Giménez 2010).

Wie op zoek gaat naar 'evidence based medicine' voor toepassing van kruidengeneesmiddelen (herbal medicinal products) en polyvitaminen-mineralen preparaten blijft op zijn honger. Toch kunnen deze preparaten in de toekomst een rol spelen, zij het dan niet met de conventionele 'harde' evidentie. Traditioneel gebruik en veralgemening van therapeutische indicaties en zelfs gezondheidsbeweringen in de richting van 'verhogen van de weerstand' leiden mogelijks tot een officiële positionering.

### 2.2.3. Besluit van de jury

Antibiotica hebben geen plaats in de behandeling van influenza-infectie zonder complicaties. (GRADE A, sterke aanbeveling)

Vitamine C heeft geen plaats in de behandeling van influenza-infectie. (GRADE A, sterke aanbeveling)

Er zijn geen overtuigende studies die toelaten om conclusies te trekken over de doeltreffendheid in de behandeling van influenza-infectie door phytotherapeutica. Mogelijks is er een effect op 'common cold'. (GRADE C, zwakke aanbeveling)

### 3. Vaccins (vraag 6 + vraag 7 + vraag 8)

#### 3.1. Hoe doeltreffend zijn de verschillende anti-influenzavaccins?

##### 3.1.1. Influenzavaccins bij gezonde volwassenen (tot de leeftijd van 65 jaar)

###### 3.1.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

###### **Richtlijnen**

Dept. of health UK ([http://www.cks.nhs.uk/immunizations\\_seasonal\\_influenza/evidence](http://www.cks.nhs.uk/immunizations_seasonal_influenza/evidence)), Fiore 2009, ECDC 2008, Opstelten 2008, Hoge Gezondheidsraad 2009: alle richtlijnen geven aan dat vaccinatie niet aanbevolen is voor gezonde volwassenen, enkel voor risicopersonen (chronische aandoening).

In sommige richtlijnen worden vermeld: kinderen jonger dan 6 jaar, zwangeren en personen die contact hebben met kinderen jonger dan 5 jaar (Fiori 2009) of onder hetzelfde dak wonen met kinderen jonger dan 6 maanden (Hoge Gezondheidsraad 2009).

Tegenstrijdige aanbevelingen voor 50-plussers: volgens ECDC 2008 en Fiore 2009 is er onvoldoende evidentie om vanaf deze leeftijd te vaccineren; de Hoge Gezondheidsraad 2009 raadt dat wel aan.

###### **Systematische reviews – meta-analyses**

Het effect van influenzavaccinatie bij gezonde volwassenen werd onderzocht in een Cochrane systematische review (zoekdatum: tot januari 2006). Opmerking: beperkingen van deze meta-analyse: verschillende doseringen en schema's, studies over laatste 4 decennia (wijziging productie vaccins).

###### 1. Geïnactiveerde influenzavaccins (32 studies, n=27876)

###### 1.1 Influenza

80% werkzaamheid (95% BI 57-91%) zo vaccin goed matcht met circulerende stam en WGO-aanbevelingen.

50% werkzaamheid (95% BI 27-65%) zo vaccin niet goed matcht.

Artsbezoeken -42% (95% BI 9-63%).

Ziekte-dagen -0,48 dagen (95% BI -0,62 tot -0,34).

Werkverlet -0,21 dagen (95% BI -0,36 tot -0,05).

In vergelijking met placebo of een niet-gevaccineerde groep, geeft griepvaccinatie geen vermindering voor opname in het ziekenhuis (4 studies) of pneumonie (2 studies). Vaccinatie had geen invloed op de vraag of een geneesmiddel (bijvoorbeeld een antibioticum) werd voorgeschreven.

###### 1.2 Influenza-like-illness:

Doeltreffendheid van 30% (95% BI 27-41%) en slechts 16% indien uitsluiting van de studies van 1968-1969 (pandemie) (en 12% als vaccin niet goed matcht).

Besluit: De Cochrane systematische review van Demicheli 2004 geeft aan dat de doeltreffendheid van de geïnactiveerde griepvaccins in deze groep te klein is ter voorkoming van influenza-achtige aandoeningen en zij hebben een bescheiden invloed op ziekteverzuim.

## 2. Levende geattenueerde intranasale vaccins (19 studies, n=29955)

Werkzaamzaamheid tegen influenza van 62% (95% BI 45 tot 73%, 6 studies) en een doeltreffendheid tegen influenza-achtige aandoeningen van 10% (95% BI 4 tot 16%, 6 studies) ongeacht de overeenkomst met WGO-aanbevelingen of circulerende stam.

Geen effect op mortaliteit. Geen effect op complicaties zoals pneumonie, otitis, bronchitis.

## 3. Geïnactiveerde intranasale vaccins (4 studies, n=1674)

Doeltreffendheid tegen influenzachtige aandoeningen van 42% (95% BI 17 tot 60%, 4 studies) ongeacht de overeenkomst met WGO-aanbevelingen of circulerende stam.

Geen evidentie (geen studies) over effect op complicaties. Ernstig neveneffect: Bell's palsy sterke associatie met een intranasaal geïnactiveerd virosomaal vaccin in Zwitserland (van de markt genomen).

### ***Randomised clinical trials (RCTs) na januari 2006***

#### 1. Geïnactiveerde vaccins

Een studie van Beran (2009; n=7652) met een trivalent geïnactiveerd splitvirus influenzavaccin versus placebo toont een werkzaamheid van 62% (95% BI 46 tot 73%) tegen influenza (alle virusstammen, bevestigd door cultuur) bij gezonde volwassenen. De kwaliteit van de studie is matig. (GRADE B)

Een studie van Monto (2009; n=1138) met een trivalent geïnactiveerd influenzavaccin versus placebo toont een werkzaamheid van 68% (95% BI 46 tot 81%) tegen influenza (alle virusstammen, bevestigd door cultuur of PCR) bij gezonde volwassenen. De kwaliteit van de studie is goed. (GRADE A)

Een studie van Ohmit (2006; n=728) met een trivalent geïnactiveerd influenzavaccin versus placebo toont een werkzaamheid van 75% (95% BI 42 tot 90%) tegen influenza (alle virusstammen, bevestigd door cultuur of PCR) bij gezonde volwassenen gedurende het winterseizoen 2004-2005 (met een slechte overeenkomst tussen vaccin en circulerende virusstammen). Deze werkzaamheid daalde naar 16% (95% BI -171 tot 70%) in het daarop volgende jaar 2005-2006 toen er weinig influenza circuleerde waardoor de studie te weinig power had in dit tweede jaar (Ohmit 2008; n=1205). De kwaliteit van de studie is goed. (GRADE A)

#### 2. Levende geattenueerde intranasale vaccins

Een studie van Monto (2009; n=1139) met een trivalent levend geattenuerd influenzavaccin versus placebo toont een werkzaamheid van 36% (95% BI 0 tot 59%) tegen influenza (alle virusstammen, bevestigd door cultuur of PCR) bij gezonde volwassenen. De kwaliteit van de studie is goed. (GRADE A)

Een studie van Ohmit (2006; n=725) met een trivalent levend geattenuerd influenzavaccin versus placebo toont een werkzaamheid van 48% (95% BI 0 tot 72%) tegen influenza (alle virusstammen, bevestigd door cultuur of PCR) bij gezonde volwassenen gedurende het winterseizoen 2004-2005 (met een slechte overeenkomst tussen vaccin en circulerende virusstammen). Deze werkzaamheid daalde naar 8% (95% BI -194 tot 67%) in het daarop volgende jaar 2005-2006 toen er weinig influenza circuleerde waardoor de studie te weinig power had in dit tweede jaar (Ohmit 2008; n=1191). De kwaliteit van de studie is goed. (GRADE A)



## **Cohortstudies en case-control studies**

Omwille van de problemen van betrouwbaarheid van de resultaten met deze onderzoeksdesigns en de goede evidentie op basis van RCTs werden zij in deze literatuurstudie niet weerhouden.

### **Besluit van literatuuronderzoek**

Influenzavaccins (injecteerbaar en intranasale) zijn effectief in het verminderen van het aantal influenza-gevallen bij gezonde volwassenen, vooral bij een goede overeenkomst tussen vaccin en circulerende virusstam en een hoge influenza incidentie. (GRADE A) Recentere RCT's staven dit voor zowel geïnactiveerd inspuikbaar als voor levend geattenueerde intranasale vaccins.

Enkel voor de geïnactiveerde nasaal toegediende vaccins lijkt de evidentie minder betrouwbaar omwille van het kleine aantal studies dat opgenomen is in de Cochrane systematische review (4 studies) en het gebrek aan RCT's.

Vaccinatie van gezonde volwassenen is minder doeltreffend om influenza-like aandoeningen te voorkomen en hebben een zeer beperkt effect op verloren werkdagen. (GRADE A)

De anti-influenzavaccinatie bleek doeltreffender te zijn om het aantal raadplegingen bij artsen te verminderen. (GRADE A)

Er is onvoldoende evidentie om de doeltreffendheid van vaccinatie van gezonde volwassenen op complicaties te kunnen beoordelen. (GRADE A)

Er is geen doeltreffendheid tegen pneumonie, hospitalisatie door pneumonie en sterfte door pneumonie. Bijkomende RCT's van hoge kwaliteit zijn aangewezen. (GRADE B)

### **3.1.1.2. Wat zegt de deskundige?**

Deze studies tonen ongetwijfeld aan dat het vaccin (in de globale zin van het woord, zonder dat het mogelijk is het ene product van het andere te onderscheiden) niet alleen immuniteit geeft bij de meest gezonde gevaccineerde volwassenen, maar ook klinische bescherming tegen bewezen influenza-infecties. Het is belangrijk om de doeltreffendheid van het vaccin in deze klinische context te « beoordelen » want er bestaat geen concentratie aan antilichamen die een totale bescherming garandeert tegen klinische infectie (Davies 1989). De beschermende gehalten van 1/40 in indirecte hemagglutinaties, die deel uitmaken van de criteria die werden geëvalueerd tijdens de registratiestudies, vormen inderdaad slechts concentraties die +/- 50% van de personen beschermen. Indien er een parallellisme bestaat tussen een hoog gehalte en bescherming kan het zijn dat een hoog gehalte een bejaarde persoon bijvoorbeeld niet beschermt (Gravenstein 1994). Het feit dat, in de studies, deze bescherming vermindert in geval van een slechte overeenkomst tussen de vaccinatiestammen en die van de epidemiepiek, mag dit oordeel niet beïnvloeden: het gaat daar over een "gokspel met de volksgezondheid", voortvloeiend uit internationale gegevens die worden geanalyseerd door een supranationaal ad hoc orgaan (comité van de WGO) waarvan de adequatie (die in de meeste gevallen goed is) alleen achteraf kan worden beoordeeld en waarop de verantwoordelijken voor de volksgezondheid, evenmin als de arts, geen vat hebben. Het feit dat de klinische doeltreffendheid maar 30 of zelfs 16% bedraagt ten overstaan van een griepachtig ziektebeeld in de ruime betekenis van het woord mag evenmin onrust wekken. In de winterperiode circuleren talrijke respiratoire virussen (bijvoorbeeld het RSV (verkoudheidsvirus, Respiratoir Syncytiaal Virus) waarvan de pathogenese en de invloed op volwassenen en bejaarde personen onbetwist onderschat worden) en men kan van het vaccin niet verwachten dat het bescherming biedt tegen alle systemische virale infecties van dat ogenblik. Tenslotte moet men zich niet verbazen over een "gebrek aan impact" op criteria zoals hospitalisaties, pneumonie..., die behoorlijk zeldzaam zijn bij deze groep personen van gemiddelde leeftijd en in goede gezondheid.

Daarentegen vermindert de vaccinatie het aantal medische consultaties en het absentisme in het kader van bevestigde griep en een goede overeenkomst tussen het circulerende virus en de vaccinatiestammen, hetgeen een meer ter zake doend criterium is voor deze patiënten. Dat dit niet evenzo is wanneer deze overeenkomst er niet is of indien alle griepsyndromen worden in overweging genomen,

doet niets af aan het belang van het vaccin ten aanzien van het beoogde doel (cf supra) (Demicheli 2004). Men verwacht van een kogelvrij vest niet dat het bescherming biedt tegen wurging ("alle oorzaken van het griepachtig ziektebeeld") of tegen de kogel uit een zwaar machinegeweer (gebrek aan toereikendheid).

De auteurs van het literatuuronderzoek benadrukken zeker de onvolkomenheden die inherent zijn aan dit soort meta-analyse die de studies die over verschillende decennia werden uitgevoerd, samenbrengen (evolutie in de productie van het vaccin) en die gebruik maken van substraten die uiteindelijk niet strikt identiek zijn bij de producenten onderling.

Tenslotte gaan de meer recente studies, die van goede globale kwaliteit zijn, van Ohmit (2006), Beran (2009) en Monto (2009) in dezelfde richting (klinische bescherming tegen epidemische stammen mits adequatie). De toegepaste redenering blijft geldig.

De gegevens betreffende de levende geattenueerde vaccins zijn minder relevant voor ons land/Europa waar ze momenteel niet worden verdeeld. Hun doeltreffendheid lijkt meer onafhankelijk te zijn (zowel in de meta-analyse als in de meer recente studies) van de overeenkomst vaccinatie-stam/epidemische stam, waarschijnlijk door de inductie van een meer globale immuniteit ter hoogte van de nasofaryngeale toegangspoort (rol van de secretoire IgA,...). Voor de rest blijven de overwegingen inzake geïnactiveerde vaccins ook hier geldig.

Er zijn onvolkomenheden in de meta-analyses die voornamelijk veroorzaakt worden door het feit dat de studies in de loop van verschillende jaren plaatsvonden, dat het vaccin in de loop van die tijdsperiode evolueert en dat de substraten voor de studies niet identiek zijn. Er dient te worden opgemerkt dat in de Europese en Belgische context alleen gegevens met betrekking tot geïnactiveerde vaccins relevant zijn omdat de levende geattenueerde vaccins (met name via intranasale weg) momenteel niet gebruikt worden.

### 3.1.1.3. Besluit van de jury

Influenzavaccins (injecteerbaar en intranasale) zijn effectief in het verminderen van het aantal influenza-gevallen bij gezonde volwassenen, vooral bij een goede overeenkomst tussen vaccin en circulerende virusstam en een hoge influenza-incidentie. (GRADE A, sterke aanbeveling)

Vaccinatie van gezonde volwassenen is minder doeltreffend om influenza-like aandoeningen te voorkomen en hebben een zeer beperkt effect op verloren werkdagen. (GRADE A, sterke aanbeveling)

Vaccinatie tegen influenza is doeltreffend gebleken om het aantal raadplegingen van artsen te verminderen. (GRADE A, sterke aanbeveling)

Er is onvoldoende evidentie om de doeltreffendheid van vaccinatie van gezonde volwassenen op complicaties te kunnen beoordelen. (GRADE A)

Er is geen bewijs van doeltreffendheid tegen pneumonie, hospitalisatie door pneumonie en sterfte door pneumonie. Bijkomende RCT's van hoge kwaliteit zijn aangewezen. (GRADE B)

## 3.1.2. Gezonde kinderen

### 3.1.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### **Richtlijnen**

- **Department of health (UK):**  
[http://www.cks.nhs.uk/immunizations\\_seasonal\\_influenza/evidence/](http://www.cks.nhs.uk/immunizations_seasonal_influenza/evidence/)

Influenza immunisatie wordt niet aanbevolen voor gezonde kinderen door de meeste richtlijnen in de UK.

- **Committee on Infectious Diseases (2009)**

Alle kinderen vanaf 6 maanden tot 18 jaar krijgen jaarlijks een vaccinatie met trivalent seizoensvaccin (< 9 jaar twee dosissen, ≥ 9 jaar één dosis), met bijzondere aandacht voor die kinderen die een verhoogd risico hebben op influenzacomplicaties (o.a. kinderen met een chronische aandoening of met immunosuppressie).

- **ECDC: Guidance Priority Risk Groups for influenza vaccination (2008)**

Jongeren (< 16 jaar) die langdurig acetylsalicylzuur innemen. Onvoldoende data beschikbaar om kinderen als hoog risico te beschouwen.

- **NHG standaard (Opstellen 2008)**

Kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 maanden tot 18 jaar die langdurig salicylaten gebruiken.

### ***Systematische reviews en meta-analyses***

Opmerking: studies van slechte kwaliteit.

Het effect van griepvaccinatie bij gezonde kinderen werd onderzocht in een Cochrane systematische review (Jefferson 2008). (GRADE B)

#### Geïnactiveerde influenza vaccins

Werkzaamheid van 69% (95% BI 55 tot 78%) (n=710) tegen bewezen influenza bij kinderen ouder dan 6 jaar, een niet significante werkzaamheid van 39% (95% BI 0 tot 66%) (n=132) bij kinderen jonger dan 6 jaar en een niet significante werkzaamheid van 45% (95% BI 0 tot 82%) (n=786) bij kinderen onder de twee jaar.

De doeltreffendheid van geïnactiveerde vaccins op het voorkomen van influenza-achtige infecties bedraagt slechts 36% (95% BI 24 tot 46%) (n=19388). Er werd geen bewijs gevonden voor kinderen jonger dan 2 jaar. Geen gegevens over de veiligheid bij kinderen onder de twee jaar.

#### Levende geattenueerde intranasale vaccins

Werkzaamheid van 53% (95% BI 28 tot 38%) (n=60) tegen bewezen influenza bij kinderen ouder dan 6 jaar, een werkzaamheid van 85% (95% BI 77 tot 90%) (n=5941) bij kinderen jonger dan 6 jaar en geen evidentie van werkzaamheid bij kinderen jonger dan 2 jaar.

De doeltreffendheid van levende vaccins op het voorkomen van influenza-achtige infecties bedraagt slechts 33% (95% BI 28 tot 38%) (n=188418) in vergelijking met placebo of 'geen interventie'. Er werd geen bewijs gevonden voor kinderen jonger dan 2 jaar.

Het is niet bewezen dat de doeltreffendheid verbetert na toediening van 2 dosissen.

### ***Andere meta-analyses***

Na september 2007 is er nog één meta-analyse verschenen: Rhorer 2009. Samenvatting: werkzaamheid tegen bewezen influenza in de leeftijdscategorie 6 maand – 71 maand (n=10716, per protocol analyse) van één of twee dosissen van een trivalent geattenueerd influenzavaccin: 77% (95% BI 72 tot 80%). Opmerking: kwaliteit B, 9 studies, 1 specifiek vaccin, enkel per protocol analyse (geen intention-to-treat).

### **Randomised clinical trials (RCTs) na september 2007**

Volgende RCTs werden opgenomen in de meta-analyse van Rhorer: Ashkenazi (2006), Belshe (2007) en Bracco Neto (2009).

In een interessante studie (RCT) van Zaman (2008) werd nagegaan wat het voordeel was van vaccinatie met een geïnactiveerd vaccin van zwangere vrouwen op pasgeboren baby's (< 6 maanden): werkzaamheid van 63% (95% BI 5 tot 85%) voor bewezen influenza, doeltreffendheid van 29% (95% BI 7 tot 46%) voor elke luchtweginfectie met koorts bij de pasgeborene. Doeltreffendheid bij de moeder = 36% (95% BI 4 tot 57%). (GRADE B)

### **Besluit van literatuuronderzoek**

Bij gezonde kinderen boven de 6 jaar zijn influenzavaccins doeltreffend en werkzaam. (GRADE B)

Tussen 2 en 6 jaar daarentegen is er enkel evidentie voor de levende geattenueerde intranasale vaccins. (GRADE B)

Kinderen jonger dan 2 jaar: evidentie van werkzaamheid is slechts vastgesteld in 1 meta-analyse (Rhorer 2009; GRADE B. Tabel 3) en tegengesproken in een Cochrane review (Jefferson 2008; GRADE B). De evidentie voor werkzaamheid in deze leeftijdscategorie is te klein.

Er bestaat een groot verschil tussen doeltreffendheid en werkzaamheid. (GRADE B)

#### **3.1.2.2. Wat zegt de deskundige?**

Het aangevoerde bewijsmateriaal is hier van minder goede kwaliteit. (GRADE B)

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor kinderen jonger dan 2 jaar voor wie de clinicus niets kan aanbevelen (behalve in de vorm van cohortbescherming voortvloeiend uit de vaccinatie van het gezin/de omgeving).

Voor kinderen ouder dan 6 jaar (schoolleeftijd) liggen de gegevens over bescherming zeer dicht bij die van volwassenen en kan dezelfde redenering worden toegepast bij de interpretatie ervan. Op individueel gebied en in het kader van bescherming tegen griep (en niet een van de vele virusziekten die op die leeftijd veelvuldig voorkomen!), is het vaccin doeltreffend.

Tussen 2 en 6 jaar is de echte klinische relevantie van de vaccinatie daarentegen niet bewezen (in ieder geval met een enkele dosis van geïnactiveerd vaccin) door goede studies.

De levende geattenueerde vaccins die via de neus worden toegediend (bij ons niet beschikbaar) lijken doeltreffender te zijn bij kinderen ouder dan 2 jaar en voor de schoolleeftijd, vooral indien twee doses worden toegediend. Het type lokale immuniteit dat hier wordt veroorzaakt, vervult ter dege zijn taak en (hierop komen we nog terug) de aanvaarding van de vaccinatie – en van twee doses – maakt deze weg eens zo interessant voor de toekomst. In drie comparatieve gerandomiseerde studies: met trivalent levend geattenuerd intrasale vaccin (twee voor de schoolleeftijd, en een van 6 tot 17 jaar) was de bescherming die door dit levende vaccin werd geboden aanzienlijk hoger tegen bewezen influenza-infecties.

De levende geattenueerde intranasale vaccins lijken doeltreffender te zijn vanaf 2 jaar indien 2 doses worden toegediend. Deze manier van toediening wordt goed aanvaard. Wat betreft de bescherming tegen bewezen influenza-infecties wordt deze doeltreffendheid bevestigd in 3 comparatieve gerandomiseerde studies.

#### **3.1.2.3. Besluit van de jury**

Bij gezonde kinderen boven de 6 jaar zijn influenzavaccins doeltreffend en werkzaam. (GRADE B)

Tussen 2 en 6 jaar daarentegen is er enkel evidentie voor de levende geattenueerde intranasale vaccins. (GRADE B) Kinderen onder de 6 jaar lijken beter beschermd te zijn met een levend geattenuerd vaccin dan met een geïnactiveerde variant. Beide meta-analyses tonen een significante werkzaamheid aan voor dit soort vaccin. (Jefferson 2008; GRADE B en Rhorer 2009; GRADE B) Tesa-men met de betere acceptabiliteit van een nasaal preparaat, lijkt het de jury hierom zinvol dat het op de markt brengen van een nasaal preparaat wordt overwogen in België.

Er is onvoldoende evidentie bij kinderen jonger dan 2 jaar. Er bestaat een groot verschil tussen doel-treffendheid en werkzaamheid. (GRADE B)

### 3.1.3. Ouderen

#### 3.1.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

##### **Richtlijnen**

Influenza immunisatie wordt aanbevolen voor mensen ouder dan 65 jaar door het ministerie van Volksgezondheid in de UK. Goede gegevens uit gerandomiseerde gecontroleerde studies ontbreken. Er zijn aanwijzingen uit cohort studies dat voor ouderen opgenomen in zorginstellingen griepvaccins (indien overeenstemmend met circulerende stammen en indien virus circulatie hoog is) effectief zijn in het verminderen van influenza-achtige ziekte, longontsteking, ziekenhuisopname voor influenza of pneumonie en de mortaliteit door griep of longontsteking. Voor thuis verblijvende ouderen vermindert influenza immunisatie ziekenhuisopnames en mortaliteit door alle oorzaken.  
[http://www.cks.nhs.uk/immunizations\\_seasonal\\_influenza/evidence/](http://www.cks.nhs.uk/immunizations_seasonal_influenza/evidence/)

- **Fiore 2009**

Deze richtlijn kijkt naar optreden van influenza op zich, niet naar de complicaties. Iedereen was ouder dan 50 jaar.

- **ECDC: Guidance Priority Risk Groups for influenza vaccination (2008)**

Ouderen: gewoonlijk mensen ouder dan 65 jaar.

- **NHG standaard (Opstelten 2008)**

Leeftijd verlaagd naar 60 jaar.

- **Domus medica (Govaerts 2006)**

Het is aangetoond dat het vaccin bij 65-plussers beschermt tegen ernstige complicaties en overlijden na infecties met influenza (niveau van bewijskracht 1).

- **Hoge Gezondheidsraad (2009)**

Alle personen vanaf 65 jaar.

##### **Systematische reviews en meta-analyses**

De effecten van griepvaccinatie bij ouderen werden onderzocht in een Cochrane systematische re-view (zoekdatum: tot oktober 2009) (Jefferson 2010b).

Bewijs op basis van gerandomiseerde gecontroleerde studies was beperkt en slecht gerapporteerd. Samenvattend: doeltreffendheid tegen influenza-achtige infecties bij ouderen in instellingen en thuis-verblijvend al of niet met co-morbiditeit (4 studies; n=6894) = 41% (95% BI 27 tot 53%); werkzaamheid tegen bewezen influenza (3 studies; n=2217) = 58% (95% BI 34 tot 73%). Onvoldoende evidentie om een uitspraak te kunnen doen over het voorkomen van pneumonie. Bewezen effectiviteit voor het verminderen van het aantal hospitalisaties voor influenza of pneumonie (RR 0,52; 95% BI 0,30 tot 0,90); geen evidentie over sterfte door influenza of pneumonie; onvoldoende evidentie over effect op totale mortaliteit.

## **Cohortstudies**

### 1. Ouderen opgenomen in woonzorgcentra

Doeltreffendheid voor het voorkomen van influenza-achtige ziekte: (26 cohort studies; n=12388) 24% (95% BI 12 tot 34%).

De werkzaamheid voor de preventie van influenza (tegen laboratorium bevestigde gevallen): (8 cohortstudies; n=1941) geen significant effect: 35% (95% BI 0 tot 68%).

- Pneumonie: 17 cohort studies (n=10274) RR 0,53 (95% BI 0,43 tot 0,66).
- Hospitalisatie voor griep of pneumonie: (12 cohortstudies; n=28032) RR 0,51 (95% BI 0,32 tot 0,81).
- Sterfte door griep of pneumonie: (27 cohortstudies; n=32179) RR 0,46 (95% BI 0,33 tot 0,63).
- Totale mortaliteit: (1 studie; n=305, slechts 6 maanden follow-up) RR 0,40 (95% BI 0,21 tot 0,77).

Opmerking: aanzienlijke heterogeniteit in de gegevens.

### 2. Thuisverblijvende ouderen met risico's voor influenza complicaties

Doeltreffendheid voor het voorkomen van influenza-achtige ziekte: geen studies.

Werkzaamheid voor het voorkomen van bewezen influenza: (1 cohort studie; n=6423) 60% (95% BI 0 tot 86%).

- Pneumonie: geen effect: 1 cohort studie (n=6423) RR 1,22 (95% BI 0,76 tot 1,94).
- Hospitalisatie voor griep of pneumonie: (1 cohortstudie; n=45932) RR 0,74 (95% BI 0,63 tot 0,86).
- Sterfte door griep of pneumonie: (1 cohortstudie; n=142464) RR 0,92 (95% BI 0,86 tot 0,98).
- Totale mortaliteit: (3 cohortstudies; n=68032) RR 0,39 (95% BI 0,16 tot 0,97).

### 3. Thuisverblijvende ouderen zonder risico's voor influenza complicaties

Doeltreffendheid voor het voorkomen van influenza-achtige ziekte: geen studies.

Werkzaamheid voor het voorkomen van bewezen influenza: (1 cohort studie; n=11399) 43% (95% BI 0 tot 73%).

- Pneumonie: (1 cohort studies; n=11399) RR 0,59 (95% BI 0,37 tot 0,92).
- Hospitalisatie voor griep of pneumonie: (1 cohortstudie; n=101619) RR 0,50 (95% BI 0,40 tot 0,63).
- Sterfte door griep of pneumonie: (1 cohortstudie; n=281424) RR 1,41 (95% BI 1,31 tot 1,53).

- Totale mortaliteit: (3 cohortstudies; n=43821) RR 0,65 (95% BI 0,33 tot 1,29).

### **Besluit van literatuurstudie**

De schaarse RCT's over influenzavaccinatie tonen een werkzaamheid en doeltreffendheid aan bij ouderen. (GRADE A)

Er is onvoldoende evidentie dat er een gunstig effect is van vaccinatie bij ouderen op pneumonie en op totale mortaliteit. (GRADE B) Er is wel voldoende bewijs op het verminderen van het aantal hospitalisaties voor influenza of pneumonie. (GRADE A)

Bij ouderen (> 65 jaar) is de evidentie over het effect van influenzavaccinatie onvoldoende (RCT's zijn beperkt en van onvoldoende kwaliteit) en biedt dus geen onderbouwing voor de veiligheid, werkzaamheid en doeltreffendheid van influenzavaccins in deze groep. (GRADE B)

#### **3.1.3.2. Wat zegt de deskundige?**

De recente Cochrane review benadrukt, paradoxaal genoeg, dat er niet veel goede gerandomiseerde gecontroleerde studies bestaan voor deze groep patiënten die nochtans bovenaan staat bij alle wetenschappelijke of nationale richtlijnen!

Nochtans toont Cochrane aan dat we beschikken over 3 studies die betrekking hebben op meer dan 2.000 patiënten en die een klinische doeltreffendheid aantonen van bijna 60% op bevestigde influenza evenals een aanzienlijke daling van hospitalisaties door influenza of pneumonie (die kan worden beschouwd als ernstige tot zeer ernstige vormen). Desondanks is er geen invloed aangetoond op het voorkomen van pneumonie in het algemeen of op de globale of toe te schrijven mortaliteit bij deze patiënten. Dit kan verband houden met een onvoldoende aantal voorvallen (studies met onvoldoende power, zelfs indien gepoold) of met een "onvermijdelijke" sterfte die samenhangt met de meer gevorderde leeftijd van de ernstigst getroffen patiënten, en die vaak ook gekoppeld is aan talrijke comorbiditeit (Bridges 2009).

Cohortstudies, met al hun mogelijke bias, slagen er niet in de klinische doeltreffendheid te bewijzen op bevestigde influenza, of de patiënten nu thuis zijn met of zonder risico van complicaties, of indien ze opgenomen zijn in een instelling: telkens is het BI nul. De meeste van deze studies toonden echter wel een daling aan van pneumonie, hospitalisaties voor pneumonie/griep of mortaliteit (globaal of specifiek). Zoals de auteurs in het bibliografisch overzicht vermelden, zijn er talrijke bias mogelijk, waaronder preferentiële vaccinatie van personen in relatief goede gezondheid (en een zeker doemdenken voor bedlegerige patiënten)

De review behandelt niet het cohorteffect van een massale vaccinatie van inwoners van woonzorgcentra. Studies lijken aan te tonen dat het vaccineren van meer dan 80% van deze personen het risico van epidemie bij de niet-gevaccineerde subpopulatie aanzienlijk vermindert (Oshitani 2000).

Wat betreft de respiratoire aandoeningen van bejaarde personen zijn er geen goede gegevens uit gerandomiseerde en gecontroleerde studies. Drie studies tonen een klinische doeltreffendheid van 60% aan voor bevestigde influenza met een daling van het aantal hospitalisaties en gevallen van pneumonie, maar zonder aangetoonde invloed op de globale of toe te schrijven mortaliteit. Maar er zijn talrijke bias (onvoldoende aantal voorvallen, gecombineerde mortaliteitsoorzaken bij deze leeftijdsgroep). Het cohorteffect van een massale vaccinatie wordt niet behandeld in het literatuuroverzicht terwijl in talrijke studies wordt vastgesteld dat een drempel van 80% vaccinaties aanzienlijk het risico van epidemie in de niet-gevaccineerde subpopulatie doet dalen.

#### **3.1.3.3. Besluit van de jury**

De schaarse RCT's over influenzavaccinatie tonen een werkzaamheid en doeltreffendheid aan bij ouderen. (GRADE A)

Er is onvoldoende evidentie dat er een gunstig effect is van vaccinatie bij ouderen op pneumonie en op totale mortaliteit. Er is wel voldoende bewijs op het verminderen van het aantal hospitalisaties voor influenza of pneumonie. (GRADE B)

### 3.1.4. Gezondheidswerkers in woonzorgcentra

#### 3.1.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

##### **Richtlijnen**

- **Committee on Infectious Diseases.** (2009)

Gezinsleden en buitenhuisopvang van alle kinderen en adolescenten met verhoogd risico, alle kinderen en adolescenten met verhoogd risico en alle gezonde kinderen jonger dan 5 jaar moeten een influenzavaccinatie krijgen elk jaar.

- **Pickering 2009**

Alle gezondheidswerkers.

- **Fiore 2009**

De richtlijn kijkt naar optreden van influenza op zich, niet naar de complicaties. Personeel van alle woonvormen waarin mensen met verhoogd risico verblijven en wie daar opgeleid wordt. Iedereen actief in de thuisverpleging en de thuiszorg voor mensen met verhoogd risico plus wie daar opgeleid wordt.

- **ECDC 2008: Guidance Priority Risk Groups for influenza vaccination**

Consensus op Europese schaal dat iedere gezondheidswerker die in contact komt met influenzapatiënten zou gevaccineerd moeten worden, dit om zichzelf te beschermen. Te schaarse elementen om alle gezondheidswerkers te laten vaccineren. Geen goede evidentie voor het vaccineren van huisgenoten van mensen uit de risicogroepen

- **NHG standaard** (Opstellen 2008)

Influenzavaccinatie wordt ook aanbevolen voor werkers in de gezondheidszorg met veelvuldige en intensieve contacten met patiënten: personeel in verpleeghuizen, verzorgingshuizen, ziekenhuizen en in huisartsenpraktijken.

##### **Systematische reviews en meta-analyses**

Het effect van griepvaccinatie bij gezondheidspersoneel die werken in verzorgingsinstellingen voor ouderen werd onderzocht in een Cochrane systematische review (zoekdatum tot september 2009) (Thomas 2010). Kwaliteit van de systematische review is goed; kwaliteit van de evidentie is matig. (GRADE B)

- **RCT's**

Doeltreffendheid in het voorkomen van influenza-achtige infecties bij de ouderen, die zelf gevaccineerd werden: (1 studie; n=538) 86% (95% BI 40 tot 97%).

Doeltreffendheid in het voorkomen van influenza-achtige infecties bij de ouderen, die zelf niet gevaccineerd werden: (1 studie; n=521) 13% (95% BI 0 tot 51%).



Werkzaamheid in het voorkomen van influenza bij de ouderen (gevaccineerd en niet gevaccineerd): (1 studie; n=527) 20% (95% BI 0 tot 61%).

Werkzaamheid in het voorkomen van influenza bij de ouderen, die zelf niet gevaccineerd werden: (1 studie; n=225) geen effect.

Andere uitkomsten:

Lagere luchtweginfecties: (1 studie; n=1059) RR 0,70 (95% BI 0,41 tot 1,20).

Sterfte door pneumonie: (2 studies; n=4459) RR 0,82 (95% BI 0,45 tot 1,49).

Totale mortaliteit: (4 studies; n=8468) RR 0,66 (95% BI 0,55 tot 0,79).

- **Cohort studie: n=12742**

Doeltreffendheid in het voorkomen van influenza-achtige infecties bij de ouderen, die zelf gevaccineerd werden: (1 studie; n=6591) 61% (95% BI 53 tot 67%).

Doeltreffendheid in het voorkomen van influenza-achtige infecties bij de ouderen, die zelf niet gevaccineerd werden: (1 studie; n=6151) 74% (95% BI 38 tot 89%).

### ***Randomised clinical trials (RCTs) na mei 2006***

De cluster-RCT van Hayward (2006) werd opgenomen in de resultaten van de Cochrane review.

Lemaitre (2009) (n=3483) toont in een cluster-RCT aan dat de doeltreffendheid van vaccinatie van verzorgingspersoneel op het voorkomen van influenza-achtige aandoeningen bij ouderen die gevaccineerd werden gelijk is aan 31% (95% BI 9% tot 48%). Er kon in deze studie geen effect aangetoond worden op hospitalisatie en totale sterfte. Kwaliteit van evidentie is goed. (GRADE A) Deze studie werd eveneens opgenomen in de laatste versie van de Cochrane systematische review (februari 2010).

Michiels (2006) (n=262) toont in een open CT dat vaccinatie van huisartsen vooral werkzaam en doeltreffend is bij jonge artsen (op 30 jaar is de OR adj = 0,35; 95% BI: 0,13 – 0,96 voor het voorkomen van een influenza-achtige luchtweginfectie en de OR adj = 0,1; 95% BI: 0,01 – 0,75 voor het voorkomen van bewezen influenza). De kwaliteit van de evidentie is matig. (GRADE B)

### ***Besluit van literatuuronderzoek***

Inflenzavaccins toegediend aan zorgverleners in woonzorgcentra kunnen geen werkzaamheid bij de ouderen (al of niet zelf gevaccineerd) aantonen; deze strategie zou wel een zekere doeltreffendheid tegen griepachtige aandoeningen hebben bij gevaccineerde ouderen, wat tegenstrijdig is en mogelijks een vorm van bias betekent (aanwezig in alle studies). (GRADE B)

#### **3.1.4.2. Wat zegt de deskundige?**

In de recente Cochrane review, bij het bekijken van alle gerandomiseerde en cohortstudies die tot op heden gepubliceerd werden, is de doeltreffendheid van de vaccinatie van dit personeel duidelijk inzake griep-achtige aandoeningen wanneer de patiënten zelf gevaccineerd zijn (een gecontroleerde gerandomiseerde studie evenals de cohortstudie), maar andere studies slagen er niet in om dit effect aan te tonen bij niet-gevaccineerde patiënten. Heeft dit te maken met het relatief laag aantal onderzochte patiënten (enkele honderden) waardoor de studies te weinig power hebben? De cohortstudie die betrekking had op meer dan 6.000 personen per groep, toont een doeltreffendheid in dezelfde

orde van grootte aan, ongeacht de vaccinatiestatus van de patiënt, op de griepachtige syndromen.... De aantallen zijn meer significant, maar het risico van bias geassocieerd met dit type studie is dit ook.

Bij vaccinatie van meer dan 80% van de doelpopulatie optimaliseert men de bescherming van de residenten.

### 3.1.4.3. Besluit van de jury

Influenzavaccins toegediend aan zorgverleners in woonzorgcentra kunnen geen werkzaamheid bij de ouderen (al of niet zelf gevaccineerd) aantonen; deze strategie zou wel een zekere doeltreffendheid tegen griepachtige aandoeningen hebben bij gevaccineerde ouderen, wat tegenstrijdig is en mogelijk een vorm van bias betekent (aanwezig in alle studies). (GRADE B)

## 3.1.5. COPD

### 3.1.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### **Richtlijnen**

- **Fiore 2009**

De richtlijn kijkt naar optreden van influenza op zich, niet naar de complicaties. Kinderen en volwassenen met chronische respiratoire aandoeningen.

- **ECDC 2008: Guidance Priority Risk Groups for influenza vaccination:**

Personen met chronische respiratoire aandoeningen.

- **NHG standaard** (Opstellen 2008)

Patiënten met afwijkingen en functiestoornissen van de luchtwegen en longen. Dit betreft patiënten met COPD.

- **Domus medica** (Govaerts 2006)

Vaccinatie bij COPD zou beschermen tegen hospitalisatie en overlijden (niveau van bewijskracht 3). Het is aangetoond dat vaccinatie leidt tot significant minder opstoten (niveau van bewijskracht 1).

- **Hoge Gezondheidsraad 2009**

Alle patiënten vanaf de leeftijd van 6 maanden die lijden aan een onderliggende chronische aandoening, ook indien gestabiliseerd, van de longen.

#### **Systematische reviews en meta-analyses**

Het effect van influenzavaccinatie bij personen lijdend aan COPD werd onderzocht in een Cochrane systematische review (Poole 2006; zoekdatum: tot juni 2009).

Effect op totaal aantal exacerbaties bij geïnactiveerd vaccin versus placebo: (2 studies; n=180) gemiddelde verschil=-0,37 (95% BI -0,64 tot -0,11).

Doeltreffendheid op respiratoire infecties en/of exacerbaties: (3 studies; n=222) 19% (0 tot 56%).

Doeltreffendheid op respiratoire infecties die nadien als influenza gerelateerd werden bestempeld: (2 studies; n=180) 81% (95% BI 52% tot 93%).

Hospitalisaties: (2 studies; n=180) geen effect RR 0,33 (95% BI 0,09 tot 1,24).

Totale sterfte: (2 studies; n=180) geen effect RR 0,87 (95% BI 0,28 tot 2,70).

Beperkingen van de studies opgenomen in de analyse: er werd slechts een klein aantal studies gevonden met een beperkt aantal deelnemers, kwaliteitsverschil in rapportering.

### **Besluit literatuuronderzoek**

Geen doeltreffendheid van influenzavaccinatie op respiratoire infecties en/of exacerbaties bij personen met COPD, geen effect op hospitalisaties en totale sterfte, maar gebaseerd op een te klein aantal patiënten. (GRADE B)

Voor patiënten met COPD bedraagt de klinische doeltreffendheid 81% voor respiratoire infecties die samenhangen met influenza. Er lijkt geen klinische doeltreffendheid te zijn wat betreft het aantal hospitalisaties of totale mortaliteit. (GRADE B)

#### **3.1.5.2. Wat zegt de deskundige?**

Opnieuw toont een Cochrane review (slechts weinig studies, met weinig patiënten) aan dat in twee studies, op 180 patiënten, er een statistisch significante daling optreedt van het aantal episoden van exacerbatie; het is moeilijk om de echte klinische impact te ramen van deze '1/3 episoden minder per jaar (gemiddeld)', bij patiënten die er minstens twee tot drie per jaar hebben.

#### **3.1.5.3. Besluit van de jury**

Geen doeltreffendheid van influenzavaccinatie op respiratoire infecties en/of exacerbaties bij personen met COPD, geen effect op hospitalisaties en totale sterfte, maar gebaseerd op een te klein aantal patiënten. (GRADE B)

### **3.1.6. Bronchiëctasieën**

#### **3.1.6.1. Wat zegt de literatuurstudie?**

##### **Richtlijnen**

- **Fiore 2009**

De richtlijn kijkt naar optreden van influenza op zich, niet naar de complicaties. Volwassenen en kinderen met chronische longziekten.

- **ECDC 2008: Guidance Priority Risk Groups for influenza vaccination**

Personen met chronische respiratoire aandoeningen. Pleiten voor brede interpretatie bij personen met pathologie aan orgaansystemen.

- **NHG standaard** (Opstellen 2008)

Patiënten met afwijkingen en functiestoornissen van de luchtwegen en longen. Dit betreft patiënten met astma (indien er sprake is van onderhoudsbehandeling met inhalatiecorticosteroiden), COPD, longcarcinoom, antracosilicose, longfibrose, mucoviscidose, ernstige kyfoscoliose, status na longresectie, ademhalingsstoornissen door neurologische en andere aandoeningen.

- **Domus medica** (Govaerts 2006)

Bronchiëctasieën wordt niet expliciet vermeld, kan eventueel onder “andere aandoeningen” gerekend worden

- **Hoge Gezondheidsraad 2009**

Alle patiënten vanaf de leeftijd van 6 maanden die lijden aan een onderliggende chronische aandoening, ook indien gestabiliseerd, van de longen.

### ***Systematische reviews en meta-analyses***

Zoekdatum: tot juli 2006.

Er werd geen enkele valabele studie gevonden over patiënten met bronchiëctasieën.

### ***Besluit van literatuuronderzoek***

Geen evidentie die de effectiviteit van influenzavaccinatie beoordeelt voor het verminderen van de ernst en de frequentie van exacerbaties bij kinderen en volwassenen met bronchiëctasieën. (GRADE C)

#### **3.1.6.2. Wat zegt de deskundige?**

Er werd geen enkele studie van voldoende kwaliteit gepubliceerd. Evenwel moet worden benadrukt dat deze pathologie, geïsoleerd, erg zeldzaam geworden is in de ontwikkelde landen en dat zijn impact op de volksgezondheid (buiten concomiterende COPD) eerder gering is.

#### **3.1.6.3. Besluit van de jury**

Geen evidentie, wegens gebrek aan goede studies, die de effectiviteit van influenzavaccinatie beoordeelt voor het verminderen van de ernst en de frequentie van exacerbaties bij kinderen en volwassenen met bronchiëctasieën. (GRADE C)

### **3.1.7. Mucoviscidosis**

#### **3.1.7.1. Wat zegt de literatuurstudie?**

##### ***Richtlijnen***

- **Fiore 2009**

De richtlijn kijkt naar optreden van influenza op zich, niet naar de complicaties. Volwassenen en kinderen die een chronische aandoening hebben (inclusief respiratoir).

- **ECDC 2008: Guidance Priority Risk Groups for influenza vaccination**

Chronische respiratoire aandoeningen. Pleiten voor brede inclusie van chronische pathologie van orgaansystemen.

- **NHG standaard** (Opstelten 2008)

Patiënten met afwijkingen en functiestoornissen van de luchtwegen en longen. Dit betreft patiënten met astma (indien er sprake is van onderhoudsbehandeling met inhalatiecorticosteroiden), COPD, longcarcinoom, antracosis, longfibrose, mucoviscidose, ernstige kyfosciose, status na longresectie, ademhalingsstoornissen door neurologische en andere aandoeningen.

- **Domus medica** (Govaerts 2006)

Bij mucoviscidose is er geen bewijs uit gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek (RCT) van enig beschermend effect.

- **Hogegezondheidsraad 2009**

Alle patiënten vanaf de leeftijd van 6 maanden die lijden aan een onderliggende chronische aandoening van de longen, ook indien gestabiliseerd.

### **Systematische reviews en meta-analyses**

De effectiviteit van griepvaccinatie bij kinderen en volwassenen met cystische fibrose werd onderzocht in een Cochrane systematische review (zoekdatum: tot februari 2007) (Dharmaraj 2009). Echter slechts klein aantal studies (4 studies, totaal aantal geanalyseerde gevallen = 145).

Slechts vier studies voldeden aan de inclusiecriteria (n=179 kinderen ingeschreven, maar slechts 145 gevallen geanalyseerd). Twee Amerikaanse dubbelblinde studies (n=41 en n=55) onderzochten een intranasaal levend vaccin met een geïnactiveerd vaccin. De andere twee studies vergeleken een splitvirus vaccin met een subunit vaccin (single-blind, n=19, Verenigd Koninkrijk), en een virosoom vaccin met een subunit vaccin (open-label ontwerp, n=64, Zwitserland )

#### **Resultaten:**

Over het effect op aantal ziekenhuisopnames als gevolg van respiratoire exacerbatie en het effect op mortaliteit zijn geen zinvolle uitspraken te doen (te hoge drop-out, te kleine aantallen). Het effect op aantal ziekenhuisopnames als gevolg van respiratoire exacerbatie: dit resultaat werd slechts gemeld in één dubbel-blinde studie (n=41) waarin de drop-out percentage hoog (41%) was. De aantallen waren te klein voor een zinvolle vergelijking.

### **Besluit van het literatuuronderzoek**

Er bestaat onvoldoende evidentie op relevante klinische uitkomsten (exacerbaties, hospitalisatie, sterfte) over de doeltreffendheid van influenzavaccinatie bij mucoviscidose patiënten. (GRADE C)

#### **3.1.7.2. Wat zegt de deskundige?**

Wat betreft mucoviscidose zijn de wetenschappelijk valabele studies te klein in aantal en bevatten ze te weinig analyseerbare patiënten. Het valt ook te betreuren dat geen enkele studie getracht heeft om het vaccin te evalueren t.o.v. placebo (alle studies vergelijken twee geïnactiveerde vaccintypes of een geïnactiveerd vaccin met een geattenuerd vaccin).

Er kan dus geen enkele conclusie worden getrokken wat betreft de doeltreffendheid van dit type vaccin bij personen met mucoviscidose.

### 3.1.7.3. Besluit van de jury

Er bestaat onvoldoende evidentie, wegens gebrek aan goede studies, op relevante klinische uitkomsten (exacerbaties, hospitalisatie, sterfte) over de doeltreffendheid van influenzavaccinatie bij mucoviscidose patiënten. (GRADE C)

### 3.1.8. Astma

#### 3.1.8.1. Wat zegt de literatuurstudie?

##### **Richtlijnen**

- **Fiore 2009 :**

De richtlijn kijkt naar optreden van influenza op zich, niet naar de complicaties. Iedereen tussen 2 en 4 jaar met antecedenten van wheezing moeten geïnactiveerd vaccin krijgen. Alle kinderen en volwassenen met astma moeten geïnactiveerd vaccin krijgen.

- **ECDC 2008: Guidance Priority Risk Groups for influenza vaccination**

Chronische respiratoire aandoeningen. Matige vormen van astma worden expliciet uitgesloten.

- **NHG standaard** (Opstelten 2008)

Patiënten met afwijkingen en functiestoornissen van de luchtwegen en longen. Dit betreft patiënten met astma (indien er sprake is van onderhoudsbehandeling met inhalatiecorticosteroiden).

- **Domus medica** (Govaerts 2006)

Astma is geen indicatie voor vaccinatie.

- **Hoge Gezondheidsraad 2009**

Alle patiënten vanaf de leeftijd van 6 maanden die lijden aan een onderliggende chronische aandoening, ook indien gestabiliseerd, van de longen (inclusief astma).

##### **Systematische reviews en meta-analyses**

De effectiviteit van griepvaccinatie bij kinderen (ouder dan 2 jaar) en volwassenen met stabiel astma werd onderzocht in een Cochrane systematische review (zoekdatum: tot september 2007) (Cates 2008).

#### 1. Geïnactiveerd influenzavaccin (Split virus of oppervlakte-antigeen vaccin versus placebo)

##### Kinderen

Effect op de incidentie van influenza-gerelateerde astma-exacerbaties: (1 studie; n=696) risico verschil RR 0,01 (95% BI -0,02 tot 0,04).

Effect op de duur van astma-exacerbaties: gemiddelde verschil -2,00 dagen (95% BI -4,84 tot 0,84).

Effect op de ernst van astma-exacerbaties (gemiddelde verschil (symptoom scores) -1,70 (95% BI -3,49 tot 0,09)).

Er werd geen verbetering van de longfunctie gevonden tijdens de influenza-positieve weken (gebaseerd op de resultaten van 41 kinderen).

Twee andere studies werden ook geïdentificeerd, maar de resultaten waren beperkt.

### Volwassenen

Er werden (1 studie, n=328) geen verschillen gevonden tussen het vaccin en de controle in termen van peak flow, symptoom scores, de dagelijkse medicatie, oraal corticosteroïd gebruik, hospitalisatie in de 8 maanden na vaccinatie, maar de incidentie van influenza was laag, met slechts één bevestigd geval.

## 2. Levende geattenueerde intranasale vaccins

Geen gegevens over voordelen t.o.v. placebo, geen verschil in effect t.o.v. geïnactiveerde vaccins (Cates 2008).

### **Besluit van literatuuronderzoek**

De richtlijnen zijn tegenstrijdig: sommige raden aan alle astma-patiënten te vaccineren, sommige adviseren alleen de astmapatiënten onder onderhouds-corticoidenbehandeling te vaccineren, sommige vinden astma geen indicatie voor vaccinatie.

Het voordeel van influenza immunisatie bij mensen met astma is onzeker. Bij kinderen met stabiele astma werd geen vermindering van astma exacerbaties gevonden. Bewijs bij volwassenen ontbreekt. (GRADE B-C)

De toediening van levende geattenueerde vaccins aan astmapatiënten toont geen verschil in effect aan ten overstaan van geïnactiveerde vaccins. (GRADE C)

#### **3.1.8.2. Wat zegt de deskundige?**

Geen enkele van de pediatrische studies die in de Cochrane review werden opgenomen, laat toe om wetenschappelijk de klinische doeltreffendheid te bevestigen bij deze patiënten, met name wat betreft het aantal, de duur, of de ernst van de aanvallen. Opnieuw kan dat te wijten zijn aan het beperkt aantal geïncludeerde patiënten. Dit geldt ook voor de enige weerhouden studie bij volwassenen die bovendien werd uitgevoerd in een jaar met een zwakke incidentie van seizoensgriep.

#### **3.1.8.3. Besluit van de jury**

Er bestaat onvoldoende evidentie, wegens gebrek aan goede studies, op relevante klinische uitkomsten over de doeltreffendheid van influenzavaccinatie bij astmapatiënten. (GRADE C)

## **3.1.9. Diabetes - chronische nierziekten**

### **3.1.9.1. Wat zegt de literatuurstudie?**

#### **Richtlijnen**

- **Fiore 2009**

Alle kinderen en volwassenen met metabole aandoeningen, inclusief diabetes en met nierfunctiestoornissen.

- **ECDC 2008: Guidance Priority Risk Groups for influenza vaccination**

Chronische metabole aandoeningen en chronische nierziekten.

- **NHG standaard** (Opstellen 2008)

Patiënten met diabetes mellitus en met ernstige nierinsufficiëntie, leidend tot dialyse of niertransplantatie.

- **Domus medica** (Govaerts 2006)

Bij diabetici is het aannemelijk dat vaccinatie beschermt tegen hospitalisatie, ernstige complicaties en overlijden (niveau van bewijskracht 2). Nierziekten staan niet vermeld als indicatie voor vaccinatie.

- **Hoge Gezondheidsraad 2009**

Alle patiënten vanaf de leeftijd van 6 maanden die lijden aan metabole aandoeningen (inclusief diabetes).

### ***Systematische reviews, meta-analyses en RCT's***

Voor mensen met diabetes of chronische nierziekten konden geen gerandomiseerde gecontroleerde trials of systematische reviews over het voordeel van influenzavaccins opzichte van placebo of 'geen interventie' teruggevonden worden.

### ***Besluit van literatuuronderzoek***

Voor mensen met diabetes of met chronische nierziekte konden geen gerandomiseerde gecontroleerde trials of systematische reviews over het voordeel van influenzavaccins ten opzichte van placebo of 'geen interventie' teruggevonden worden. (GRADE C)

#### **3.1.9.2. Wat zegt de deskundige?**

Wat betreft deze twee chronische pathologieën die steeds meer voorkomen, heeft geen enkele gerandomiseerde studie of andere verdedigbare wetenschappelijke evaluatie een voordeel aangetoond voor de vaccinatie tegen influenza. Dit is gewoon te wijten aan het ontbreken van beschikbare gegevens door gebrek aan specifieke goed uitgevoerde studies.

#### **3.1.9.3. Besluit van de jury**

Voor mensen met diabetes of met chronische nierziekte konden geen gerandomiseerde gecontroleerde trials of systematische reviews over het voordeel van influenzavaccins ten opzichte van placebo of 'geen interventie' teruggevonden worden. (GRADE C)



### 3.1.10. Cardiovasculaire aandoeningen

#### 3.1.10.1. Wat zegt de literatuurstudie?

##### **Richtlijnen**

- **Davis 2006**

Vaccinatie met geïnactiveerd vaccin als onderdeel van secundaire cardiovasculaire preventie.

- **Fiore 2009**

De richtlijn kijkt naar optreden van influenza op zich, niet naar de complicaties. Kinderen en volwassenen met chronische hart- en vaatziekten, uitgezonderd hypertensie.

- **ECDC 2008: Guidance Priority Risk Groups for influenza vaccination**

Chronische cardiovasculaire aandoeningen.

- **NHG standaard** (Opstellen 2008)

Patiënten met een chronische stoornis van de hartfunctie. Dit betreft aandoeningen die kunnen leiden tot hartfalen, zoals doorgemaakt hartinfarct, angina pectoris, ritmestoornissen, klepgebreken of chronische longstuwung.

- **Domus medica** (Govaerts 2006)

Bij patiënten met chronische hartziekten zijn er aanwijzingen dat vaccinatie het risico vermindert op hospitalisatie, ernstige complicaties en overlijden (niveau van bewijskracht 3)

- **Hoge Gezondheidsraad 2009**

Alle patiënten vanaf de leeftijd van 6 maanden die lijden aan een onderliggende chronische aandoening van het hart (uitgezonderd hypertensie), ook indien gestabiliseerd.

##### **Systematische reviews en meta-analyses**

Het potentiële voordeel van de griepvaccinatie voor primaire en secundaire preventie van hart-en vaatziekten bij volwassenen werd onderzocht in een Cochrane systematische review (zoekdatum: tot januari 2008) (Keller 2008). Slechts twee gerandomiseerde gecontroleerde studies (FLUVACS en FLUCAD) voldeden aan de inclusiecriteria.

Op basis van de gepoolde resultaten van deze twee studies, blijkt er een kleine afname in cardiovasculaire gebeurtenissen in de gevaccineerde groep.

Effect op cardiovasculaire sterfte (primaire en secundaire preventie gecombineerd): (3 studies; n=959) RR 0,39 (95% BI 0,22 tot 0,77).

In primaire preventie was er geen effect op cardiovasculaire sterfte of het voorkomen van acuut myocardinfarct, maar de evidentie is zeer beperkt: 1 studie n=102.

In secundaire preventie was er een effect op cardiovasculaire sterfte (2 studies; n=858) RR 0,26 (95% BI 0,11 tot 0,63), maar niet op het voorkomen van acuut myocardinfarct

Beperkingen: de studies waren klein en de methodologische kwaliteit van één studie was matig, waardoor het niet mogelijk is om een conclusie te trekken over de positieve of schadelijke effecten van griepvaccinatie voor de preventie van acute hart-en vaatziekten.

### ***Besluit van het literatuuronderzoek***

Influenzavaccinatie (secundaire preventie) bij personen met een cardiovasculair lijden toont een kleine afname in cardiovasculaire gebeurtenissen in de gevaccineerde groep. De studies waren klein en de methodologische kwaliteit van één studie was matig, waardoor het niet mogelijk is om een conclusie te trekken over de positieve of schadelijke effecten van griepvaccinatie voor de preventie van acute hart-en vaatziekten. (GRADE B)

#### **3.1.10.2. Wat zegt de deskundige?**

Ook voor deze pathologieën, die uitermate frequent zijn, werden slechts weinig studies van goede kwaliteit uitgevoerd.

Uit twee kleine gerandomiseerde studies (waarbij de ene studie een significant effect op de cardiovasculaire mortaliteit aantoonde, maar de andere niet) komt een, niet significante, tendens naar voren wat betreft het beschermende effect van het vaccin. (Warren-Gash 2009).

De effecten lijken meer aanwezig te zijn bij secundaire preventie in vergelijking met primaire preventie, zowel omdat een groter aantal patiënten kon worden geanalyseerd maar ook misschien omdat de abnormale status/hartfunctie gewijzigd door een eerste episode logischerwijze meer baat zou kunnen vinden bij een vermindering van het inflammatoire proces en een minder verstoorde zuurstoftoevoer die door het vaccin worden geboden indien het beschermt tegen griepinfectie.

Er zijn te weinig gegevens wat betreft cardiovasculaire aandoeningen, waarvoor echter toch een licht, niet significant, effect zou zijn bij secundaire preventie.

#### **3.1.10.3. Besluit van de jury**

Er is evidentie voor beperkt voordeel op vermindering van cardiovasculaire sterfte bij secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen. Voor primaire preventie is dit niet duidelijk. We merken wel op dat hypertensie op zich geen indicatie voor vaccinatie is. (GRADE B)

### **3.1.11. Zwangeren**

#### **3.1.11.1. Wat zegt de literatuurstudie?**

In het literatuuronderzoek worden geen richtlijnen vermeld.

De recente studie van Zaman (2008) toont een beschermend effect, niet alleen bij de moeder, maar ook bij de pasgeborene. Dit indirecte beschermingsperspectief voor een leeftijdsgroep die niet kan worden gevaccineerd tegen influenza is erg interessant, zelfs al moet deze eerste studie op dit gebied nog worden bevestigd door andere studies in epidemiologische en maatschappelijke contexten die meer bij de onze aansluiten. In ieder geval geeft deze studie een extra argument in het voordeel van vaccinatie van zwangere vrouwen.

### ***Besluit van literatuuronderzoek***

Eén RCT uitgevoerd in Bangladesh kon een doeltreffendheid en werkzaamheid van vaccinatie van zwangeren (derde trimester) aantonen bij pasgeborenen (< 6 maanden). Bevestiging en onderzoek naar veiligheid in gematigde klimaatzones is aangewezen. (GRADE B)

### 3.1.11.2. Wat zegt de deskundige?

De gegevens zijn in hoofdzaak van epidemiologische aard wat betreft het effect van het vaccin op de vrouw zelf. Hoewel tijdens de recente A/H1N1 pandemie de overmaat aan morbiditeit en mortaliteit bij zwangere vrouwen overduidelijk was, weet men al zeer lang dat deze patiënten een toegenomen risico van complicaties hebben tijdens het 2<sup>de</sup> en 3<sup>de</sup> zwangerschapstrimester die gekoppeld is aan de seizoensgriep. Ze hebben bovendien, ondanks hun relatieve immunosuppressie, een immuniteit die hen toelaat adequaat te reageren op een vaccinatie (zoals trouwens ook al werd aangetoond voor verschillende andere vaccins). Er is geen enkel argument dat wijst op toxiciteit voor het embryo van geïnactiveerde vaccins (a fortiori tijdens de twee laatste zwangerschapstrimesters). Het beschermende effect geldt ook voor de pasgeborene.

### 3.1.11.3. Besluit van de jury

Eén RCT van goede kwaliteit in Bangladesh (340 patiënten) kon een doeltreffendheid en werkzaamheid van vaccinatie van zwangeren (3<sup>de</sup> trimester) aantonen bij pasgeborenen (< 6 maanden). Bevestiging en onderzoek in gematigde klimaatzones is aangewezen. (GRADE B).

## 3.1.12. HIV

### 3.1.12.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### **Richtlijnen**

- **Fiore 2009**

De richtlijn kijkt naar optreden van influenza op zich, niet naar de complicaties. Alle kinderen en volwassenen met verminderde immuniteit, verworven of aangeboren.

- **ECDC 2008: Guidance Priority Risk Groups for influenza vaccination**

Mensen met “deficiënte” immuniteit, congenitaal of verworven. Er is onvoldoende evidentie om te besluiten dat deze groep een verhoogd risico heeft, noch om een beschermend effect van vaccinatie aan te tonen.

- **NHG standaard** (Opstelten 2008)

Personen die geïnfecteerd zijn met HIV.

- **Domus medica** (Govaerts 2006)

Voor vaccinatie overleggen met behandelende specialist.

- **Hoge Gezondheidsraad 2009**

Alle patiënten vanaf de leeftijd van 6 maanden die lijden aan immuniteitsstoornissen (natuurlijk of geïnduceerd).

#### **Systematische reviews en meta-analyses**

De effectiviteit van griepvaccinatie bij personen met HIV werd onderzocht in een systematische review (zoekdatum: tot juni 2007) (Anema 2008). Influenzavaccins vergeleken met controle (placebo of niet vaccineren met influenzavaccin):

Gegevens van drie studies werden samengevoegd (twee cohort studies (n=473) en een gerandomiseerde gecontroleerde trial (n=102)). De gepoolde RR voor het ontwikkelen van symptomatische maar bewezen influenza is 0,34 (95% BI 0,18 tot 0,64, p <0,0001), overeenkomend met een werkzaamheid van 66%. Significante heterogeniteit werd gevonden.

Wanneer alleen de gegevens van de RCT werden beschouwd, werd de berekende werkzaamheid verlaagd tot 41% (95% BI 2 tot 55%). Nadelige effecten: Geen gegevens werden gerapporteerd.

Beperkingen: Het bewijs was beperkt, slecht gekwantificeerd en gekenmerkt door aanzienlijke methodologische tekortkomingen.

### **Randomised clinical trials (RCT's) na juni 2007**

Er werden geen nieuwe studies gepubliceerd.

### **Besluit van literatuuronderzoek**

Evidentie om de doeltreffendheid, werkzaamheid en veiligheid van influenzavaccinatie van HIV-positieve personen aan te tonen is beperkt en niet betrouwbaar door studies met onvoldoende deelnemers en met belangrijke methodologische tekortkomingen. Bijkomend onderzoek van goede kwaliteit en voldoende bewijskracht is aanbevolen. (GRADE B)

#### **3.1.12.2. Wat zegt de deskundige?**

Voor HIV bestaat een significante klinische doeltreffendheid, zowel in de gerandomiseerde studie als in de twee cohortstudies. De transpositie naar de ganse HIV + populatie is echter niet evident, omwille van de verschillende mate van immunosuppressie die kan optreden.

#### **3.1.12.3. Besluit van de jury**

Evidentie om de doeltreffendheid, werkzaamheid en veiligheid van influenzavaccinatie van HIV-positieve personen aan te tonen is beperkt en niet betrouwbaar door studies met onvoldoende deelnemers en met belangrijke methodologische tekortkomingen. Bijkomend onderzoek van goede kwaliteit en voldoende bewijskracht is aanbevolen. (GRADE B)

### **3.1.13. Immunogedeprimeerde patiënten**

#### **3.1.13.1. Wat zegt de literatuurstudie?**

##### **Richtlijnen**

- **Pickering 2009**

Alle immuungecompromiteerde kinderen, adolescenten en volwassenen, rekening houdend met contra-indicaties en voorzorgen. Enkel geïnactiveerde vaccins. Huishoudelijke contacten van deze mensen zouden ook gevaccineerd moeten worden.

- **Fiore 2009**

De richtlijn kijkt naar optreden van influenza op zich, niet naar de complicaties. Alle volwassenen en kinderen met verminderde immuniteit, aangeboren of verworven; inclusief door medicamenteuze behandeling voor HIV.

- **ECDC 2008 : Guidance Priority Risk Groups for influenza vaccination**

Personen met “deficiënte” immuniteit, congenitaal of verworven. Er is onvoldoende evidentie om te besluiten dat deze groep een verhoogd risico heeft, noch om een beschermend effect van vaccinatie aan te tonen.

- **NHG standaard** (Opstellen 2008)

Personen met een verminderde weerstand tegen infecties. Dit betreft bijvoorbeeld patiënten met levercirrose, (functionele) asplenie of een auto-immuunziekte, en patiënten die chemotherapie ondergaan of immuunsuppressieve medicatie gebruiken.

- **Domus medica** (Govaerts 2006)

Bij patiënten met verminderde immuniteit zijn er aanwijzingen dat vaccinatie de kans verkleint op ernstige complicaties, hospitalisatie en overlijden (niveau van bewijskracht 3)

- **Hoge Gezondheidsraad 2009**

Alle patiënten vanaf de leeftijd van 6 maanden die lijden aan immuniteitsstoornissen (natuurlijk of geïnduceerd).

### ***Systematische reviews, meta-analyses en RCT's***

Het effect van influenzavaccinatie bij kinderen behandeld met chemotherapie voor kanker, werd onderzocht in een Cochrane systematische review (zoekdatum: tot februari 2007; Goossen 2009).

Voor personen met immunosuppressie én geen HIV konden geen gerandomiseerde gecontroleerde trials over het klinisch voordeel van influenzavaccins ten opzichte van placebo of 'geen interventie' teruggevonden worden.

Eén RCT en 8 Cochrane Controlled Trials (CCT) (n=708) werden geïnccludeerd: alleen immunerespons en neveneffecten werden gerapporteerd. De immunerespons bij kinderen onder chemotherapie was zwakker (aantal gevaccineerden met viervoudige titerstijging van 25% tot 52%) dan bij kinderen na chemotherapie (50% tot 86%) en gezonde kinderen (71% tot 89%). Neveneffecten: milde lokale reacties en lichte koorts. Geen levensbedreigende of blijvende neveneffecten.

### ***Randomised clinical trials (RCT's) na februari 2007***

Er werden geen nieuwe studies gepubliceerd.

### ***Besluit van literatuuronderzoek***

Alle richtlijnen adviseren vaccinatie bij immunogedeprimeerde patiënten.

Pediatische oncologische patiënten onder chemotherapie zijn in staat een immunerespons te genereren (hoewel zwakker), maar het blijft onduidelijk of deze respons voldoende is om bescherming te bieden tegen influenza en zijn complicaties. Hiervoor is het wachten op goed uitgevoerde RCTs met klinische uitkomsten. (GRADE C)

### **3.1.13.2. Wat zegt de deskundige?**

Wat betreft 'immunosuppressie van andere oorsprong' hebben de enige studies die werden gevonden betrekking op kinderen die chemotherapie ondergaan en die onderwerp waren van een Cochrane

review. Geen enkele daarvan behandelt echter klinische doeltreffendheid, waarover dus geen informatie beschikbaar is.

Deze studies tonen een bestaande immunologische respons die echter verminderd is tijdens de chemotherapie in vergelijking met de periode voor de chemotherapie of bij een gezond kind.

### 3.1.13.3. Besluit van de jury

Alle richtlijnen adviseren vaccinatie bij immunogedeprimeerde patiënten. Bij gebrek aan studies met klinische eindpunten, kunnen we enkel besluiten dat er na vaccinatie een immuunrespons, hoewel zwakker, optreedt bij immuogedeprimeerde kinderen. (GRADE C)

## 3.2. Hoe veilig zijn de verschillende anti-influenzavaccins?

### 3.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 3.2.1.1. Influenzavaccins bij gezonde volwassenen

De NHG-standaarden vermelden acute infectieziekte en/of koorts op het moment van vaccinatie als contra-indicatie voor vaccinatie.

#### **Systematische reviews – meta-analyses**

Het effect van influenzavaccinatie bij gezonde volwassenen werd onderzocht in een Cochrane systematische review (zoekdatum: tot januari 2006).

Verschillende doseringen en schema's werden samengevoegd in de meta-analyse.

De studies werden gepubliceerd in de afgelopen vier decennia. Sindsdien zijn de methoden van de vaccin productie aanzienlijk veranderd (bijvoorbeeld vaccinzuiverheid, de gebruikte hulpstoffen).

Na januari 2006 zijn er geen nieuwe meta-analyses verschenen.

#### 1. Geïnactiveerde influenza vaccins

32 studies (n=27876) met de geïnactiveerde vaccins werden geïnccludeerd.

De volgende bijwerkingen kwamen vaker voor na vaccinatie, in vergelijking met placebo:

- Lokale gevoeligheid en pijn (RR 3,11; 95% BI 2,08 tot 4,66).
- Erytheem (RR 4,01; 95% BI 1,91 tot 8,41).
- Myalgie (RR 1,54; 95% BI 1,12 tot 2,11).

Ernstige neveneffecten:

- Oculo-respiratoir syndroom (bilaterale conjunctivitis, hoest, dyspnoe, wheezing, dysfagie, heesheid) gemeld in 1 studie.
- Guillain-Barré syndroom wordt geschat op 1,6 extra gevallen per 1.000.000 vaccinaties (3 cohortstudies)

Demyeliniserende aandoeningen: geen aanwijzingen in 2 case-control studies.

Huidmelanoma: misschien beschermend effect, maar slechts één studie van lage kwaliteit.

Hartstilstand: misschien beschermend effect, maar slechts één studie van lage kwaliteit.

## 2. Levende geattenueerde intranasale vaccins

19 studies (n=29955) werden geïnccludeerd met levende aerosolvaccins versus placebo of 'geen interventie'.

De volgende bijwerkingen kwamen vaker voor na vaccinatie, in vergelijking met placebo: bovenste luchtweginfecties, keelpijn, neusklachten, koorts, vermoeidheid en spierpijn.

## 3. Geïnactiveerde intranasale vaccins

Geen evidentie (geen studies) over effect op complicaties.

Geen verschil tussen gevaccineerde en niet-gevaccineerde groep wat lokale nadelige effecten betreft.

Ernstig neveneffect: Bell's palsy sterke associatie met een intranasaal geïnactiveerd virosomaal vaccin in Zwitserland (van de markt genomen).

### ***Randomised clinical trials(RCTs) na januari 2006***

#### Geïnactiveerde vaccins

Een studie van Ohmit (2006: n=728) met een trivalent geïnactiveerd influenzavaccin versus placebo toont volgende nadelige effecten: in 53,9% van de gevallen hadden deelnemers last van pijngevoeligheid t.h.v. de injectieplaats versus 20,2% in de placebogroep, ook neusklachten kwamen iets frequenter voor in het eerste jaar, spierpijn, rode ogen, pijngevoeligheid en roodheid t.h.v. de injectieplaats kwam meer voor in de gevaccineerde groep in het tweede jaar. Andere locale en algemene klachten kwamen niet frequenter voor. De kwaliteit van de studie is goed. (GRADE A)

#### Levende geattenueerde intranasale vaccins

Een studie van Ohmit (2006: n=725) met een trivalent levend geattenuerd influenzavaccin versus placebo toont volgende nadelige effecten: in het eerste jaar kwamen neusklachten, hoest, hoofd en spierpijn frequenter voor in de gevaccineerde groep; in het tweede jaar werden vooral neusklachten en keelpijn meer vermeld. De kwaliteit van de studie is goed. (GRADE A)

### ***Besluit van literatuuronderzoek***

Wat betreft geïnactiveerde vaccins bij volwassenen in goede gezondheid brengen de studies geen enkel verschil aan het licht wat betreft het aantal complicaties in vergelijking met placebo, nl. ze vermelden een toename van de frequentie van lichte ongewenste voorvallen (gevoeligheid/lokale pijn, lokaal erytheem, myalgie, rode ogen). De frequentie van deze nevenwerkingen bedraagt 53,9% tegen 20,2% voor placebo (RCT, GRADE A). Ernstige neveneffecten zoals Guillain-Barrésyndroom of het oculo-respiratoir syndroom worden gemeld, maar zonder voldoende statistische power om de vaccinatie te impliceren. Dit geldt ook voor de relatieve bescherming tegen melanoom of hartstilstand, die eveneens worden vermeld als gunstige indirecte effecten van de vaccinatie.

Voor levende geattenueerde intranasale vaccins zijn de gemelde nevenwerkingen: infecties van de bovenste luchtwegen, keelpijn, verkoudkheid, koorts, vermoeidheid en myalgie. (GRADE A)

#### **3.2.1.2. Gezonde kinderen**

##### ***Systematische reviews en meta-analyses***

Het effect van griepvaccinatie bij gezonde kinderen werd onderzocht in een Cochrane systematische review (datum laatste zoekopdracht: tot september 2007) (Jefferson 2008). (GRADE B)

### Geïnactiveerde influenza vaccin

Pooling van de gegevens voor meta-analyse was niet mogelijk als gevolg van verschillen in de studieontwerpen en de presentatie van gegevens. Lokale reacties en koorts lijken meer voor te komen in de gevaccineerde groep.

Gegevens over de veiligheid bij kinderen jonger dan 2 jaar ontbreken.

### Levende geattenueerde intranasale vaccins

Geen ernstige neveneffecten te melden, lokale reacties en koorts werden onoverzichtelijk weergegeven in de verschillende studies.

### **Andere meta-analyses**

Belshe et al hebben nog een studie gepubliceerd in 2008 over de werkzaamheid en veiligheid van levende influenzavaccins in de leeftijdscategorie 2 tot en met 7 jaar. Ook deze maakt een samenvatting van de gegevens over Flumist met drie studies die al eerder in de meta-analyse van Rhorer waren opgenomen.

### **Besluit van literatuuronderzoek**

Voor kinderen in goede gezondheid en ouder dan 2 jaar lijken geïnactiveerde vaccins meer koorts en lokale reacties te veroorzaken dan placebo. Er werd niets gemeld inzake levende geattenueerde intranasale vaccins. In het algemeen worden de studies beschouwd als zijnde van slechte kwaliteit.

### **3.2.1.3. Ouderen**

#### **Systematische reviews en meta-analyses**

De effecten van griepvaccinatie bij ouderen werden onderzocht in een Cochrane systematische review (zoekdatum: tot oktober 2009) (Jefferson 2010b). Geen rapportage over veiligheid; onvoldoende evidentie over effect op totale mortaliteit.

#### **Cohortstudies**

Deze resultaten zijn gebaseerd op cohort studies met duidelijke heterogeniteit en onvoldoende correctie voor confounding, vooral aangaande selectie bias (=gezonde worden gevaccineerd, ernstig zieken (preterminale patiënten) worden niet gevaccineerd met invloed op de totale mortaliteit). Hierover bestaat grote controverse tussen voor en tegenstanders. Bewijs op basis van gerandomiseerde gecontroleerde studies was beperkt (slechts 1 studie voldeed aan de kwaliteitscriteria) en slecht gerapporteerd.

Voor systemische bijwerkingen, was er geen statistisch verschil tussen het griepvaccin en de controle groepen.

Lokale bijwerkingen, zoals drukpijn, zwelling en roodheid t.h.v. injectieplaats kwamen vaker voor in de gevaccineerde groep (geïnactiveerd vaccin).

#### **Besluit van literatuuronderzoek**

Wat betreft bejaarde personen is er geen significant statistisch verschil tussen de gevaccineerde populatie en de controlegroep. Lokale nevenwerkingen (pijn, erytheem, zwelling) werden gemeld voor het geïnactiveerde vaccin. Er werd frequent bias vermeld met betrekking tot de studies en de meta-analyses.



### 3.2.1.4. COPD en Astma

#### **Systematische reviews en meta-analyses**

Het effect van influenzavaccinatie bij personen lijdend aan COPD werd onderzocht in een Cochrane systematische review (zoekdatum: tot juni 2009): geen duidelijke verschillen in neveneffecten tussen de gevaccineerde en niet-gevaccineerde groep.

De effectiviteit van griepvaccinatie bij kinderen (ouder dan 2 jaar) en volwassenen met stabiel astma werd onderzocht in een Cochrane systematische review (zoekdatum: tot september 2007) (Cates 2008). Erg weinig studies konden worden geïncludeerd. Er was grote variabiliteit in termen van deelnemers, instellingen en soorten influenzavaccin, evenals uitkomsten.

#### 1. Geïnactiveerd influenzavaccin (Split virus of oppervlakte-antigen vaccin versus placebo)

Zes studies werden geïdentificeerd. Geen statistisch verschil werd gevonden vergeleken met placebo, in astma-exacerbaties in de 2 weken na vaccinatie (2 studies, n=2306), longfunctie en intensiever gebruik van luchtwegdilatoren (4 studies, n=4924), medische consultaties (3 studies, n=5092) en nieuwe of oraal gebruik van corticosteroïden (2 studies, n=4419).

#### 2. Levende geattenueerde intranasale vaccins

Geen gegevens over voordelen t.o.v. placebo, geen verschil in effect t.o.v. geïnactiveerde vaccins, wel over nadelen: (1 studie) mogelijks een verhoogde kans op wheezing: risicoverschil 0,77% (95% BI 0,12 tot 1,46) en hospitalisatie: risicoverschil 3,5% (95% BI 1,4 tot 5,8%) bij kinderen van 6 tot 11 maanden.

#### **Besluit literatuuronderzoek**

Er is geen duidelijk verschil wat betreft frequentie van nevenwerkingen tussen gevaccineerde COPD-patiënten en de controlegroep. Dit geldt ook voor gevaccineerde astmapatiënten die werden gevaccineerd met een geïnactiveerd vaccin. Er bestaat echter wel een toegenomen risico van ongemakken bij astmatische kinderen tussen 6 en 11 maanden met de levende geattenueerde intranasale vaccins: verhoging van fluitende ademhaling (verschil in risico 0,77%) en hospitalisaties (3,5%).

### 3.2.1.5. Mucoviscidose

#### **Systematische reviews en meta-analyses**

De effectiviteit van griepvaccinatie bij kinderen en volwassenen met cystische fibrose werd onderzocht in een Cochrane systematische review (zoekdatum: tot februari 2007) (Dharmaraj 2009): slechts vier studies voldeden aan de inclusiecriteria (n=179 kinderen ingeschreven, maar slechts 145 gevallen geanalyseerd). Twee Amerikaanse dubbelblinde studies (n=41 en n=55) onderzochten een intranasaal levend vaccin met een geïnactiveerd vaccin. De andere twee studies vergeleken een split-virus vaccin met een subunit vaccin (single-blind, n=19, Verenigd Koninkrijk) en een virosoom vaccin met een subunit vaccin (open-label ontwerp, n=64, Zwitserland).

Geen van deze studies vergeleken influenzavaccins met placebo. Weinig studies en weinig deelnemers. Drop out was hoog in twee studies (41% in een studie VS en 37% in de studie uit het Verenigd Koninkrijk) en werd niet gemeld in de andere Amerikaanse studie.

Incidentie van gemelde bijwerkingen was hoog, afhankelijk van het symptoom- en vaccinatietype (24% voor levende intranasale vaccins, 43% voor split virus vaccin en 27% voor virosoom vaccin). Geen enkel was levensbedreigend of persistent. Zinnige vergelijking was niet mogelijk vanwege de kleine steekproef.

### **Besluit literatuuronderzoek**

Een verhoogde incidentie van nevenwerkingen werd gemeld bij patiënten met mucoviscidose: 24% voor de levende geattenueerde intranasale vaccins, 43% voor split vaccins en 27% voor vaccins van het virosoomtype.

#### **3.2.1.6. Immunosuppressie /HIV**

##### **Systematische reviews, meta-analyses en RCT's**

Het effect van influenzavaccinatie bij kinderen behandeld met chemotherapie voor kanker werd onderzocht in een Cochrane systematische review (zoekdatum: tot februari 2007; Goossen 2009): 1 RCT en 8 CCTs (n=708) werden geïnccludeerd.

Neveneffecten: milde locale reacties en lichte koorts. Geen levensbedreigende of blijvende neveneffecten.

In een systematische review (zoekdatum: tot juni 2007) (Anema 2008) bestaande uit 2 cohortstudies (n=473) en 1 RCT (n=102) werden geen nadelige effecten gerapporteerd.

#### **3.2.1.7. Chronische nierziekten/diabetes/cardiovasculaire aandoeningen/zwangeren/chronische leverziekten/bronchiëctasieën/gezondheidswerkers**

Er werden geen gegevens vermeld voor diabetes, cardiovasculaire aandoeningen, nieraandoeningen, HIV, chronische nierziekten, zwangeren, chronische leverziekten, bronchiëctasieën, gezondheidswerkers.

#### **3.2.2. Wat zegt de deskundige?**

De expert vermeldt allergie aan componenten van het vaccin als een contra-indicatie voor vaccinatie.

Uit het geheel van de beschikbare gegevens, vooral door de meta-analyses, blijkt dat de nevenwerkingen van geïnactiveerde vaccins beperkt blijven tot plaatselijke gevoeligheid en/of gelokaliseerd erytheem van korte duur, met in zeldzame gevallen minder belangrijke algemene symptomen van het type myalgie.

Het Guillain-Barrésyndroom (GBS) werd vaak vermeld als zeldzaam, maar ernstig, secundair effect van de vaccinatie tegen influenza. In verband hiermee moeten verschillende punten worden verduidelijkt. Enerzijds werd aangetoond dat de griep zelf twee tot drie maal meer verantwoordelijk is voor het optreden van GBS dan de vaccinatie tegen influenza. Alleen een specifieke vaccinatie in de USA (tegen een varkensvirus met plaatselijke humane implicaties) in 1976 werd gekoppeld aan een verhoging van GBS zonder dat hiervoor een eenduidige verklaring werd gevonden en zonder dat het fenomeen zich vervolgens heeft herhaald. Anderzijds zijn er talrijke andere infecties (voornamelijk van de luchtwegen en het spijsverteringskanaal) die met GBS worden geassocieerd en vormen een oorzakelijke achtergrondruis die leidt tot een frequentie van 1 tot 2 gevallen/100.000 inwoners/jaar (Black 2009). Recent werd geraamd dat hierdoor tijdens een massale vaccinatiecampagne (tijdens de H1N1-pandemie) 21 gevallen van GBS « natuurlijk » optraden in het Verenigd Koninkrijk binnen de 6 weken na de vaccinatie van 10 miljoen personen. Ruwweg geschat zouden zich in België dus enkele gevallen voordoen, elk jaar, na de toediening van het vaccin tegen de seizoensgriep, zonder dat dit wijst op een verband met de vaccinatie.

Er moet op worden gewezen dat de evolutie van de technieken (vaccin gekweekt op celculturen, adjuvantia, verschillende manieren waarop het antigeen aan ons immuunsysteem wordt aangeboden,...) een constante opvolging inhoudt teneinde het optreden van onbekende/onderschatte nevenwerkingen in de toekomst op te sporen.

### 3.2.3. Besluit van de jury

Als contra-indicaties voor vaccinaties worden vermeld: acute luchtweginfectie en/of koorts op het moment van vaccinatie en allergie aan componenten van het vaccin. (GRADE C, sterke aanbeveling)

Naast wat lokale reacties (roodheid, zwelling en pijn t.h.v. de injectieplaats) zijn er weinig ernstige neveneffecten (zeer zelden treden milde algemene neveneffecten op zoals koorts en spierpijnen) te vermelden van het geïnactiveerd influenzavaccin in de verschillende RCT's. (GRADE A) Enkel voor zwangeren en kinderen jonger dan 2 jaar zijn er weinig gegevens. (GRADE C)

We benadrukken het jarenlang gebruik van griepvaccins zonder belangrijke neveneffecten. (GRADE A)

Voor een bespreking van het risico op Guillain-Barré verwijzen we naar het advies van de expert. (GRADE C) (zie 3.2.2.)

## 3.3. Welke doelgroepen komen in aanmerking voor vaccinatie?

### 3.3.1. Gezonde volwassenen en gezonde kinderen

#### 3.3.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

De internationale richtlijnen zijn erg verschillende wat betreft de vaccinatie van volwassenen in goede gezondheid. Sommige raden deze vaccinatie niet aan. Andere doen een beroep op de persoonlijke wil om het risico van het oplopen van de griep te beperken. Nog andere bevelen aan die personen te vaccineren die in contact komen met risicopersonen of zwangere vrouwen of die zich bezig houden met personen met een verhoogd risico (met name chronische patiënten en kinderen jonger dan 6 maanden). De vaccinatie van elke persoon tussen 50 en 64 jaar wordt soms aanbevolen.

Voor de gezonde kinderen raden de Europese richtlijnen enkel een vaccinatie aan voor deze groep die langdurig salicylaten gebruikt.

Influenzavaccins (injecteerbaar en intranasale) zijn effectief in het verminderen van het aantal influenza gevallen bij gezonde volwassenen, vooral bij een goede overeenkomst tussen vaccin en circulerende virusstam en een hoge influenza incidentie. (GRADE A) Recentere RCT's staven dit voor zowel geïnactiveerd inspuikbaar als voor levend geattenueerde intranasale vaccins.

Enkel voor de geïnactiveerde nasaal toegediende vaccins lijkt de evidentie minder betrouwbaar omwille van het kleine aantal studies dat opgenomen is in de cochrane systematische review (4 studies) en het gebrek aan RCT's.

Vaccinatie van gezonde volwassenen is minder doeltreffend om influenza-like aandoeningen te voorkomen en hebben een zeer beperkt effect op verloren werkdagen. (GRADE A)

Vaccinatie tegen influenza is doeltreffender gebleken voor het verminderen van het aantal consultaties bij artsen. (GRADE A)

Er is onvoldoende evidentie om de doeltreffendheid van vaccinatie van gezonde volwassenen op complicaties te kunnen beoordelen. (GRADE A)

Er is geen doeltreffendheid tegen pneumonie, hospitalisatie door pneumonie en sterfte door pneumonie. Bijkomende RCT's van hoge kwaliteit zijn aangewezen. (GRADE B)

Bij gezonde kinderen boven de 6 jaar zijn influenzavaccins doeltreffend en werkzaam. Tussen 2 en 6 jaar daarentegen is er enkel evidentie voor de levende geattenueerde intranasale vaccins. Kinderen jonger dan 2 jaar: evidentie van werkzaamheid is slechts vastgesteld in 1 meta-analyse (Rhorer 2009; GRADE B. Tabel 3) en tegengesproken in Cochrane review (Jefferson 2008; GRADE B). De evidentie voor werkzaamheid in deze leeftijdscategorie is te klein. Er bestaat een groot verschil tussen doeltreffendheid en werkzaamheid. (GRADE B)

### 3.3.1.2. Wat zegt de deskundige?

Individueel belang zonder grote invloed op de gezondheid zowel voor het individu als voor de maatschappij:

Twee groepen hebben baat bij een werkelijke klinische doeltreffendheid van het vaccin: volwassenen in goede gezondheid en kinderen in de schoolleeftijd. In beide gevallen kan het individueel belang van een gedeeltelijke bescherming tijdens de winterperiode tegen onaangenaamheden van de "echte griep" en het ermee gepaard gaande absentisme, toediening van het vaccin rechtvaardigen, zonder dat die door de sociale zekerheid wordt terugbetaald. Een relatief goedkope prijs en het ontbreken van ernstige/frequente nevenwerkingen kan deze houding rechtvaardigen, vooral bij volwassenen. Voor hen, maar meer nog voor het kind in de schoolleeftijd zou de beschikbaarheid in ons land van levende geattenueerde vaccins in voldoende hoeveelheid, de vraag ernaar kunnen laten toenemen, maar ook opnieuw de vraag te berde brengen van een systematische vaccinatie van kinderen in de schoolleeftijd aangezien zij de eerste doelgroep zijn van de seizoensepidemie, maar ook een belangrijke bron van infectie voor volwassenen en bejaarde personen/risicopersonen. Om de Japanse studies die deze hypothese ondersteunen (Reichert 2001, Ghendon 2006) te bevestigen zouden nieuwe, beter gestructureerde studies op grote schaal moeten worden opgezet om de realiteit van deze cohortbescherming via pediatrische vaccinatie vast te stellen.

### 3.3.1.3. Besluit van de jury

Gezonde personen kunnen niet als een doelgroep worden beschouwd hoewel vaccinatie bewezen doeltreffend is. (GRADE A, sterke aanbeveling)

Vanuit het standpunt van de volksgezondheid zou vaccinatie op grotere schaal van gezonde volwassenen kunnen worden aanbevolen, omwille van de incidentie van de ziekte op sociaal gebied en op de arbeidsmarkt en ook rekening houdend met de mogelijkheid om het risico van epidemie sterk te verminderen, of zelfs bijna volledig te laten verdwijnen, door de meerderheid van de bevolking te vaccineren (> 80%), door een drastische vermindering van het risico van dragen van het virus en algemene besmetting. Momenteel is dit in België logistiek niet mogelijk.

## 3.3.2. Ouderen

### 3.3.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Alle richtlijnen bevelen vaccinatie aan van bejaarde personen. Maar de leeftijd waarop de vaccinatie moet plaatsvinden, verschilt tussen de aanbevelingen onderling: de vermelde leeftijden zijn 50 jaar (gezien een derde van de plus-vijftig jarigen een risicofactor zou vertonen), 60 jaar, 65 jaar. Een niveau van bewijskracht 1 wordt slechts vermeld voor patiënten vanaf de leeftijd van 65 jaar (Domus Medica; Govaerts 2006). Het is aangetoond dat het vaccin bij 65-plussers beschermt tegen ernstige complicaties en overlijden na infecties met influenza (niveau van bewijskracht 1).

De schaarse RCT's over influenzavaccinatie tonen een werkzaamheid en doeltreffendheid aan bij ouderen. (GRADE A)

Er is onvoldoende evidentie dat er een gunstig effect is van vaccinatie bij ouderen op pneumonie en op totale mortaliteit. (GRADE B) Er is een goed niveau van bewijskracht voor wat betreft de vermindering van het aantal hospitalisaties voor influenza of pneumonie.

Bij ouderen (> 65 jaar) is de evidentie over het effect van influenzavaccinatie onvoldoende (RCT's zijn beperkt en van onvoldoende kwaliteit) en biedt dus geen onderbouwing voor de veiligheid, werkzaamheid en doeltreffendheid van influenzavaccins in deze groep. (GRADE B)

### 3.3.2.2. Wat zegt de deskundige?

Ondanks het geringe aantal studies van goede kwaliteit die klinische bescherming aantonen bij bejaarde personen, moet het feit dat een vermindering van bevestigde gevallen van influenza evenals een invloed op de hospitalisatie van deze patiënten of een invloed op de mortaliteit (in cohortstudies met al hun onvolkomenheden) wordt aangetoond, niet alleen leiden tot het uitvoeren van nieuwe studies van een betere kwaliteit (de vraag stelt zich of dit nog aanvaardbaar in het licht van de aanbevelingen van de huidige richtlijnen?), maar (in afwachting) ook de vaccinatie in deze groep versterken. Studies inzake klinische doeltreffendheid zijn vooral wenselijk voor nieuwe vormen van vaccinatie: potentieel betere presentatie van het antigeen (virosoom, intradermale injectie), diverse adjuvantia,... Op basis van mortaliteit door griep gekoppeld aan leeftijd en geconfronteerd met een verouderende bevolking, lijkt het inderdaad ethisch moeilijk om een profylactisch middel dat weinig kost en uiterst weinig ernstige nevenwerkingen heeft, te laten verdwijnen.

### 3.3.2.3. Besluit van de jury

Ouderen vanaf 65 jaar moeten worden beschouwd als een doelgroep ook al is er weinig evidentie. Gezien mortaliteit door griep stijgt met de leeftijd en er een verouderende bevolking is, lijkt het inderdaad ethisch moeilijk te verantwoorden een profylactisch middel dat weinig kost en uiterst weinig ernstige nevenwerkingen heeft, niet te gebruiken. In de richtlijnen is er geen consensus betreffende het verlagen van deze leeftijdsgrens naar 60 of 50 jaar te vinden. (GRADE A, sterke aanbeveling)

## 3.3.3. Gezondheidswerkers

### 3.3.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Voor wat betreft het gezondheidspersoneel in woonzorgcentra verschillen de richtlijnen onderling ook sterk. Sommige bevelen aan om iedereen te vaccineren, met inbegrip van familieleden, kinderen en adolescenten met een verhoogd risico en kinderen jonger dan 5 jaar. Andere richtlijnen vermelden alle personen die in de gezondheidszorg werken. Een richtlijn richt zich op elke persoon die in een plaats werkt waar risicopersonen verblijven en elke persoon die actief is in de thuiszorg waarbij zeer veel contact is met risicopersonen. Personen in opleiding in deze sector worden ook bedoeld. De intensiteit en de veelvuldigheid van de contacten met risicopatiënten zijn factoren waarmee ook rekening moet worden gehouden. Het personeel in ziekenhuizen wordt eveneens vermeld.

Influenzavaccins toegediend aan zorgverleners in woonzorgcentra kunnen geen werkzaamheid bij de ouderen (al of niet zelf gevaccineerd) aantonen; deze strategie zou wel een zekere doeltreffendheid tegen griepachtige aandoeningen hebben bij gevaccineerde ouderen, wat tegenstrijdig is en mogelijks een vorm van bias betekent (aanwezig in alle studies). (GRADE B)

### 3.3.3.2. Wat zegt de deskundige?

Zonder een gelijktijdige vaccinatie van de patiënten heeft het concept van indirecte bescherming door vaccinatie van de contactpersonen waarmee deze bejaarde personen het meest frequent in contact komen, weinig zin (behalve op individuele basis voor de werknemer en collectief voor de groep zorgverleners).

Er zijn maar weinig kwaliteitsvolle gegevens beschikbaar, zelfs in het kader van vaccinatie van gepensioneerden. Het mogelijke belang van het verminderen van elke ziekenhuisinfectie (nosocomiale infectie) (aangezien ziekenhuisepidemieën van griep duidelijk beschreven werden met als startpunt het verzorgend personeel) lijkt voor de expert, als infectioloog, de aanbeveling te rechtvaardigen het personeel van RVT's en van ziekenhuizen te vaccineren. Betere studies zouden wenselijk zijn om beter het belang van de vaccinatie in de toekomst af te bakenen.

### 3.3.3.3. Besluit van de jury

Hoewel er geen sterke evidentie is, lijkt het toch aangewezen de gezondheidswerkers te vaccineren die in intensief contact komen met doelgroepen voor vaccinatie, zoals de richtlijnen aanbevelen. (GRADE B, sterke aanbeveling)

### 3.3.4. Personen met onderliggende aandoeningen

#### 3.3.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

##### **COPD**

De vaccinatie van patiënten met CPOD wordt in ruime mate aanbevolen in alle richtlijnen. In het algemeen worden alle respiratoire aandoeningen vermeld (met inbegrip van misvormingen of functiestoornissen van de luchtwegen en de longen). Wat kinderen betreft wordt de leeftijd niet vermeld behalve in één richtlijn (vanaf 6 maanden). De interpretatie van « chronische respiratoire aandoening » lijkt vrij ruim te zijn.

Geen doeltreffendheid van influenzavaccinatie op respiratoire infecties en/of exacerbaties bij personen met COPD, geen effect op hospitalisaties en totale sterfte, maar gebaseerd op een te klein aantal patiënten. (GRADE B)

Voor patiënten met CPOD bedraagt de doeltreffendheid 81% voor respiratoire infecties bestempeld als gekoppeld aan influenza. Er lijkt geen klinische doeltreffendheid te zijn wat betreft het percentage hospitalisaties en totale mortaliteit. (GRADE B)

##### **Bronchiëctasieën**

Geen evidentie die de effectiviteit van influenzavaccinatie beoordeelt voor het verminderen van de ernst en de frequentie van exacerbaties bij kinderen en volwassenen met bronchiëctasieën. (GRADE C)

##### **Mucoviscidose**

De meeste richtlijnen nemen mucoviscidose op bij de respiratoire aandoeningen behalve Domus Medica die besluit dat het beschermende effect afwezig is. Bij mucoviscidose is er geen bewijs uit gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek (RCT) van enig beschermend effect.

Er bestaat onvoldoende evidentie op relevante klinische uitkomsten (exacerbaties, hospitalisatie, sterfte) over de doeltreffendheid van influenzavaccinatie bij mucoviscidose patiënten. (GRADE C)

##### **Astma**

De richtlijnen zijn tegenstrijdig: sommige raden aan alle astma-patienten te vaccineren, sommige adviseren alleen de astmapatienten onder onderhouds-corticoidenbehandeling te vaccineren, sommige vinden astma geen indicatie voor vaccinatie.

Het voordeel van influenza immunisatie bij mensen met astma is onzeker. Bij kinderen met stabiele astma werd geen vermindering van astma exacerbaties gevonden. Bewijs bij volwassenen ontbreekt. (GRADE B-C)

De toediening van levende geattenueerde vaccins aan astmapatiënten vertoont geen verschil in effect in vergelijking met de geïnactiveerde vaccins. (GRADE C)

### **Diabetes - Chronische nierziekten**

Vaccinatie van diabetici wordt in de richtlijnen aanbevolen. Een niveau van bewijskracht 2 wordt vermeld door Domus Medica.

Alle richtlijnen behalve een (Domus Medica) vermelden nieraandoeningen bij de indicaties voor vaccinatie.

Voor mensen met diabetes of met chronische nierziekte konden geen gerandomiseerde gecontroleerde trials of systematische reviews over het voordeel van influenzavaccins opzichte van placebo of 'geen interventie' teruggevonden worden. (GRADE C)

### **Chronische leverziekten**

Chronische leverziekten worden ofwel opgenomen bij de chronische pathologieën in het algemeen, ofwel uitdrukkelijk vermeld (vaccinatie aanbevolen). Een richtlijn vermeldt dat er geen indicatie tot vaccinatie is.

### **Cardiovasculaire aandoeningen**

Voor wat betreft de cardiovasculaire aandoeningen wordt vaccinatie grotendeels aanbevolen behalve voor arteriële hypertensie (AHT) (niveau van bewijskracht 3 - Domus Medica). Een richtlijn suggereert om personen met een chronische hartaandoening te vaccineren vanaf 6 maanden.

Influenzavaccinatie (secundaire preventie) bij personen met een cardiovasculair lijden toont een kleine afname in cardiovasculaire gebeurtenissen in de gevaccineerde groep. De studies waren klein en de methodologische kwaliteit van één studie was matig, waardoor het niet mogelijk is om een conclusie te trekken over de positieve of schadelijke effecten van griepvaccinatie voor de preventie van acute harten- en vaatziekten. (GRADE B)

#### **3.3.4.2. Wat zegt de deskundige?**

Men moet vaststellen dat er weinig (en vaak zelfs geen) specifieke studies zijn die op een adequate manier deze potentieel erg diverse groep hebben onderzocht.

De « theoretische » indicatie voor vaccinatie, zoals ze in de meeste richtlijnen is opgenomen, berust op twee punten die al in de inleiding werden vermeld: een grotere frequentie van complicaties door bacteriële infecties (pneumokokken, hemofilus,...) bij bepaalde van deze patiënten (CPOD, cardiopathieën...), maar ook een acute decompensatie van hun chronische aandoening onder invloed van een belangrijke inflammatoire stimulus (CPOD, cardiopathie, diabetes...)

Hoewel het onbetwistbaar zo is dat betere studies gericht op deze pathologieën onmisbaar zijn, laten de epidemiologische gegevens en de betrokken fysiopathologische processen momenteel niet toe om een eenvoudige profylaxe, die weinig kost en (bijna) onschadelijk is, te negeren.

#### **3.3.4.3. Besluit van de jury**

De vaccinatie van patiënten met onderliggende pathologieën met risico van complicaties blijft aanbevolen, ondanks het gebrek aan studies van goede kwaliteit in dit verband. Deze vaccinatie wordt her-nomen in de richtlijnen (CPOD, diabetes, cardiovasculaire aandoeningen, nieraandoeningen, respiratoire aandoeningen, ...) De omgekeerde redenering is dat de gegevens niet toelaten om een goedkope, eenvoudige profylaxe zonder ernstige nevenwerkingen stop te zetten. (GRADE C, sterke aanbeveling).

### 3.3.5. HIV en immunogedeprimeerden

#### 3.3.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?

De meeste richtlijnen bevelen de vaccinatie aan van HIV-patiënten evenals van immunodeficiënte personen, maar het niveau van bewijskracht is onvoldoende.

Evidentie om de doeltreffendheid, werkzaamheid en veiligheid van influenzavaccinatie van HIV-positieve personen aan te tonen is beperkt en niet betrouwbaar door studies met onvoldoende deelnemers en met belangrijke methodologische tekortkomingen. Bijkomend onderzoek van goede kwaliteit en voldoende bewijskracht is aanbevolen. (GRADE B)

Pediatrie oncologische patiënten onder chemotherapie zijn in staat een immuunrespons te genereren (hoewel zwakker), maar het blijft onduidelijk of deze respons voldoende is om bescherming te bieden tegen influenza en zijn complicaties. Hiervoor is het wachten op goed uitgevoerde RCTs met klinische uitkomsten. (GRADE C)

#### 3.3.5.2. Wat zegt de deskundige?

In het kader van een HIV-infectie die adequaat wordt behandeld, zoals in ons land het geval is, is het niet evident dat deze populatie verschillend wordt behandeld van de algemene populatie tijdens de periode van de seizoensgriep. De aanbeveling om deze patiënten te vaccineren, die uitgaat van verschillende wetenschappelijke organisaties die betrokken zijn bij de opvolging en de behandeling van seropositieve personen, is gebaseerd op de notie dat elke inflammatoire stimulus een stimulering geeft van de reservoircellen van het HIV-virus (monocyten, macrofagen,...) en tijdelijk leidt tot een verhoging van de virale belasting, die zelf weer gekoppeld is aan een minder goede prognose. Bij patiënten die worden behandeld met retrovirale middelen is deze verhoging van de virale last van voorbijgaande aard, zeer gering en met een twijfelachtige impact. Studies van gemiddelde kwaliteit hebben een bescherming aangetoond die zeer dicht licht bij die van de gezonde volwassene, ten minste in geselecteerde gevallen van patiënten met een gecontroleerde HIV-infectie. Op basis van de hierboven uiteengezette argumenten lijkt het redelijk om deze patiënten op te nemen in de aanbevelingen voor vaccinatie, maar dit moet worden bevestigd door aanvullende studies.

Men wordt getroffen door een totaal ontbreken van goed uitgevoerde studies over de impact van de infectie enerzijds, en de klinische bescherming geboden door de vaccins anderzijds. Zelfs gegevens over bescherming op serologische basis ontbreken meestal. Deze groep patiënten vertegenwoordigt een zeer heterogene groep waarbij een beenmergtransplantatie niet kan worden vergeleken met een niertransplantatie, chemotherapie voor longkanker niet met acute leukemie in behandeling of een sarcoïdose behandeld met een hoge dosis corticoïden met een Crohn die monoclonale antilichamen krijgt. Ook hier zouden goede studies die al dan niet de klinische doeltreffendheid van vaccins tegen influenza zouden aantonen, noodzakelijk zijn. De komst van vaccins die misschien een betere immunogeniciteit (cf. supra) zouden bieden, zouden de ontwikkeling van dit type onderzoek in de verschillende vermelde situaties moeten stimuleren. Het is echter een illusie te denken dat men snel studies zal kunnen verkrijgen met voldoende power voor een aantal van deze pathologieën (waarvan de verscheidenheid praktisch oneindig is). Hier moet het principe om te trachten kwetsbare patiënten te beschermen via een goedkope (vergeleken met de zware investering tijdens hun behandeling) en onschadelijke weg, pragmatisch, het halen, op een concept van behandeling gebaseerd op het strikte principe van EBM.

#### 3.3.5.3. Besluit van de jury

De vaccinatie van immunodeficiënte patiënten, waaronder HIV, blijft aanbevolen, ondanks de afwezigheid of het gebrek aan studies van goede kwaliteit over het onderwerp. De omgekeerde redenering is dat de gegevens het niet toelaten om een vrij goedkope en eenvoudige profylaxe met weinig nevenwerkingen stop te zetten. Het lijkt redelijk om HIV-patiënten en patiënten met immunodeficiëntie op te nemen in de vaccinatiecampagnes, ondanks het gebrek aan bewijsmateriaal van goede kwaliteit. (GRADE B, sterke aanbeveling)



### 3.3.6. Zwangeren

#### 3.3.6.1. Wat zegt de literatuurstudie?

In het aangereikte literatuuronderzoek werden geen richtlijnen gevonden die zwangeren opnemen als doelgroep.

Eén RCT uitgevoerd in Bangladesh kon een doeltreffendheid en werkzaamheid van vaccinatie van zwangeren (derde trimester) aantonen bij pasgeborenen (< 6 maanden). Bevestiging en onderzoek naar veiligheid in gematigde klimaatzones is aangewezen. (GRADE B)

#### 3.3.6.2. Wat zegt de deskundige?

Wegens de dubbele problematiek van de grotere ernst van griep voor de moeder tijdens het 2<sup>de</sup> en 3<sup>de</sup> zwangerschapstrimester en de kwetsbaarheid van kleine kinderen aan de meer ernstige vormen van de pathologie (hoewel geen enkel vaccin goed onderzocht/doeltreffend is onder de 2 jaar) moet deze vaccinatieaanbeveling worden behouden, in afwachting van aanvullende studies zoals die van Zaman over beide facetten van de immuniteit die op deze wijze wordt geïnduceerd.

#### 3.3.6.3. Besluit van de jury

De jury komt tot het besluit dat zwangere vrouwen, die in een risicogroep vallen door een chronische aandoening, moeten worden gevaccineerd. (Sterke aanbeveling)

De jury is niet tot een consensus gekomen betreffende de vraag of zwangeren zonder bijkomende risicofactoren al dan niet een doelgroep zijn voor vaccinatie en beperkt zich daarom tot het op een rij zetten van de pro's en contra's van vaccinatie van zwangeren zonder bijkomende risicofactoren.

##### Argumenten pro

- Studie van Zaman (RCT van goede kwaliteit) toont werkzaamheid bij zwangeren en pasgeborenen aan.
- Aanbevelingen in verschillende landen om zwangeren te vaccineren (Belgische Hoge GezondheidsRaad, VS, Canada, Australië, Cyprus, Denemarken, Estland, Italië, Oostenrijk, Portugal, Slowakije, Spanje).
- Geen belangrijke neveneffecten tot nu toe.

##### Argumenten contra

- Studie van Zaman: bevestiging en onderzoek in gematigde klimaatzones lijkt aangewezen omdat deze studie zich situeerde in Bangladesh: het influenzavirus circuleert er het hele jaar door en ook de gewoontes rond borstvoeding kunnen verschillen van deze in België.
- Franse Hoge Gezondheidsraad en Nederlandse Gezondheidsraad – griepseizoen 2010-2011: zwangeren, zonder bijkomende risicofactoren zijn geen doelgroep.
- Weinig studies over veiligheid.

Indien vaccinatie bij zwangeren wordt uitgevoerd, meent de jury wel dat een (trivalent) geïnactiveerd virus moet gebruikt worden, zonder adjuvans (de seizoensgriepvaccins voor 2010 – 2011 voldoen allemaal aan deze voorwaarden). Bovendien kan men uit voorzorg beter wachten tot het tweede trimester van de zwangerschap. (Sterke aanbeveling)

## 4. Op welke wetenschappelijke grondslagen is de Belgische anti-influenzapolitiek gebaseerd?

### 4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Vraag 9 werd niet rechtstreeks behandeld door de literatuurgroep. In de lange versie van de literatuurstudie zijn toch enkele elementen terug te vinden. Enkele studies bevatten interessante gegevens over wetenschappelijke gegevens betreffende anti-influenzapolitiek.

#### NHG-Standaard Influenzapandemie 2007 M88

Deze aanbeveling werd opgesteld in de periode van het optreden van de aviaire influenza.

##### 1. Kernboodschappen

- Tijdens een dreigende influenzapandemie (WGO-fasen 3-5) is virologisch onderzoek van een patiënt met mogelijke influenza altijd noodzakelijk. Om verspreiding van het virus in deze fase zoveel mogelijk te beperken dient men profylactisch antivirale medicatie te geven aan contacten van patiënten met influenza (postexpositieprofylaxe).
- Tijdens een manifeste influenzapandemie (WGO-fase 6) is virologisch onderzoek niet meer nodig. Iedere patiënt met klinische verschijnselen van influenza wordt zo snel mogelijk met antivirale medicatie behandeld.

##### 2. Algemene principes op populatieniveau: afwenden en vertragen van een pandemie

###### *Antivirale geneesmiddelen*

Zij kunnen worden gebruikt zowel ter behandeling als ter preventie van influenza. Daarbij dient men te kiezen voor de neuraminidaseremmers. Op theoretische gronden is het waarschijnlijk dat deze middelen ook werkzaam zijn bij een nieuw pandemisch influenzavirus. De ontwikkeling van resistentie is de grote zorg.

###### *Primaire profylaxe*

Deze wordt in geen enkele fase van een pandemie geadviseerd. Na het stoppen van de profylaxe is de persoon door het ontbreken van immunologische bescherming nog steeds vatbaar.

###### *Postexpositieprofylaxe*

Het gebruik is alleen geïndiceerd bij een dreigende pandemie. Bij een manifeste pandemie is deze profylaxe zinloos.

###### *Behandeling*

Alle patiënten komen in aanmerking voor behandeling met antivirale middelen, bij voorkeur te starten binnen 48 uur na het begin van de griepachtige symptomen. Tijdens een dreigende pandemie dient het klinisch beeld virologisch bevestigd te zijn, wat niet meer noodzakelijk is tijdens een manifeste pandemie.

### 3. Algemene principes op patiëntniveau: beperking van de gevolgen voor het individu

#### **Antivirale middelen**

De gegevens van de neuraminidaseremmers zijn dezelfde als bij de NHG-Standaard M35, met de beperking dat de Standaard slechts veronderstelt dat de effectiviteit dezelfde is bij een pandemie. Bij een manifeste pandemie wordt geadviseerd om iedereen met een griepachtig ziektebeeld te behandelen met neuraminidaseremmers.

#### **Antibiotica**

Een secundaire bacteriële infectie bij influenza is mogelijk met voornamelijk *Staphylococcus aureus* en *pneumoniae*. Antibiotica zijn vooral geïndiceerd bij personen met een pneumonie. Bij behandeling buiten het ziekenhuis genieten amoxicilline en doxycycline de voorkeur. Het profylactisch gebruik van antibiotica wordt niet aanbevolen.

Bewijs voor de effectiviteit van de pneumokokkenvaccinatie tijdens een influenzapandemie ontbreekt.

### 4. Beleid bij dreigende pandemie (WGO-fasen 3-5)

- De persoon met een vermoeden van influenza moet thuis blijven.
- Tijdens het contact moet de huisarts persoonlijke beschermingsmaatregelen nemen: handschoenen, mond-neusmasker, bril, disposable schort.
- Ziektegevallen moeten altijd virologisch bevestigd worden.

#### **Medicamenteuze behandeling**

##### 1. Beleid bij personen met een virologisch bevestigde influenza

Iedere persoon met een virologisch bevestigde influenza moet zo snel mogelijk met een antiviraal middel behandeld worden gedurende vijf dagen.

##### 2. Beleid bij personen die in contact zijn geweest met een virologisch bevestigde influenza

Dit beleid behoort tot de verantwoordelijkheid van de gezondheidsdiensten.

#### **Overzicht van antivirale middelen bij pandemische influenza**

<b>middel</b>	<b>Leeftijd</b>	<b>gewicht</b>	<b>behandeling</b>	<b>profylaxe</b>
<b>oseltamivir</b>	1-13 jaar	< 15 kg	2 dd 30 mg	1 dd 30 mg
		15-23 kg	2 dd 45 mg	1 dd 45 mg
		24-40 kg	2 dd 60 mg	1 dd 60 mg
		> 40 kg	2 dd 75 mg	1 dd 75 mg
	> 13 jaar		2 dd 75 mg gedurende 5 dagen	1 dd 7 mg tot 7 dagen na het laatste onbeschermd contact
<b>zanamivir</b>	> 12 jaar		2 dd 2 inhalaties van 5 mg gedurende 5 dagen	1 dd 2 inhalaties van 5 mg tot 7 dagen na het laatste onbeschermd contact

### ***Niet-medicamenteuze adviezen***

- blijf thuis en beperk contacten met anderen
- gebruik papieren zakdoekjes en werp ze weg na eenmalig gebruik
- was de handen veelvuldig met water en zeep
- vermijd het aanraken van ogen, neus en mond

## **5. Beleid bij manifeste pandemie (WGO-fase 6)**

### ***Uitgangspunten***

- beleid is gericht op het beperken van transmissie, morbiditeit en mortaliteit.
- antivirale middelen spelen geen preventieve rol meer, maar worden gebruikt om de ziekte gunstiger te doen verlopen en de besmettelijkheid van de patiënt te verminderen.
- het therapeutisch inzetten van antivirale middelen zal de druk op de eerste- en tweedelijnsvoorzieningen verlichten.
- maatregelen van hygiëne zijn belangrijk.

Contactonderzoek is niet meer nodig omdat het virus al ruim verspreid is onder de bevolking.

### ***Medicamenteuze behandeling***

Tijdens een manifeste influenza-epidemie komt iedere patiënt met verschijnselen van influenza in aanmerking voor behandeling met antivirale middelen.

### ***Antivirale middelen als profylaxe***

Er wordt niet geadviseerd om neuraminidaseremmers profylactisch te gebruiken.

## **Antivirale middelen bij seizoensgriep en grieppandemie. Literatuurstudie en ontwikkeling van praktijkrichtlijnen. KCE reports vol.49A 2006**

### **1. Seizoensgriep**

#### ***Kernboodschappen***

- De behandeling met neuraminidase-inhibitoren verkort de duur van de symptomen, maar is geen bewijs voor een significante daling van de mortaliteit of van ernstige complicaties zoals pneumonie.
- Significant minder influenza wordt gezien na pre- en postexpositieprofylaxe met neuraminidase-inhibitoren met een NNT van respectievelijk 25 en 15.
- Veralgemeende behandeling met neuraminidase-inhibitoren van volwassenen en kinderen met een griepaal syndroom is niet aanbevolen.
- Het gebruik van neuraminidase-inhibitoren kan enkel aanbevolen worden geval per geval voor profylaxis of behandeling van hoogrisico patiënten met comorbiditeit.
- Het gebruik van neuraminidase-inhibitoren in woonzorgcentra en in ziekenhuizen dient te gebeuren volgens het lokale plan voor controle van overdraagbare ziekten.

- Het nut van de influenza antigen test is beperkt in de klinische routine.

## 2. Pandemische griep

- Er bestaan onvoldoende klinische gegevens om als basis te dienen voor richtlijnen voor gebruik van neuraminidase-inhibitoren gedurende een pandemie.
- Beslissingen worden gestuurd door niet-klinische criteria en prioriteiten.
- De meeste landen hebben een stockpile van neuraminidase-inhibitoren, vooral oseltamivir.
- Afhankelijk van de attack rate zijn meerdere opties mogelijk voor behandeling, pre- en post-expositieprofylaxe.

## 3. Discussies over RCT's en meta-analyses

Er zijn zeer weinig valide studies buiten deze uitgevoerd door de farmaceutische industrie.

Kwaliteit: te lage power en post hoc subgroepanalyses zijn de belangrijkste tekortkomingen. Bovendien werden nogal wat studies niet gepubliceerd in peer reviewed tijdschriften.

De definitie van de eindpunten is verschillend in vele studies zodat vergelijking van de resultaten en het uitvoeren van meta-analyses moeilijk is.

De inclusiecriteria verschillen ook onderling: influenza-achtig ziektebeeld of virologisch bevestigde influenza.

De belangrijkste uitkomsten namelijk de preventie van complicaties, hospitalisatie en mortaliteit in groepen van personen met een hoog risico werden slechts zelden gerapporteerd. Daarvoor was de power van de studies veel te klein.

Het primaire eindpunt van de meeste studies is de reductie van de tijd om te herstellen van influenza.

Slechts enkele studies werden uitgevoerd bij hoog risicopersonen. Er zijn geen studies over het effect van oseltamivir bij hoog risicovolwassenen. De gekende resultaten komen uit post hoc subgroepanalyses. Van zanamivir bestaat er één studie bij kinderen met astma en bij volwassenen met COPD.

Vaak ontbreekt ook informatie over de vaccinatiestatus van de studiepopulatie.

**WHO Guidelines for pharmacologic management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses. August 2009**

**Gebruik van antivirale middelen bij de behandeling van influenza**

populatie	Pandemische H1N1 influenza	Multipele influenza A subtypes	Sporadische zoönotische influenza zoals H5N1
<b>Milde tot matige ziekte</b>			
Risicopopulatie (a)	Oseltamivir of zanamivir (1C)	Zanamivir of oseltamivir + M2 inhibitor (b)	Oseltamivir of zanamivir
Gezonde personen	Geen (2C)	Geen	Oseltamivir
<b>Erstige of progressieve ziekte</b>			
risicopersonen	Oseltamivir (of zanamivir bij resistentie)	Oseltamivir + M2 inhibitor of zanamivir	Oseltamivir + M2 inhibitor
Gezonde personen	Oseltamivir (of zanamivir bij resistentie)(1C)	Oseltamivir + M2 inhibitor of zanamivir	Oseltamivir + M2 inhibitor

(a): kinderen < 5jaar, ouderen > 65 jaar, bewoners bejaardentehuizen, zwangeren, chronische ziekten, immunosuppressie (maligniteit, HIV, andere oorzaken)

(b): M2-inhibitoren niet aan zwangeren geven (1C)

Bij gekende resistentie aan M2-inhibitor zoals bij H1N-pandemie: geen M2-inhibitoren gebruiken (1C).

**Gebruik van antivirale middelen bij de post-expositieprofylaxe van influenza**

Hoog risico op complicaties (basisrisico hoog, virusstam)	Oseltamivir of zanamivir: - gemeenschap of groep - of risicopersonen - of gezondheidswerkers (2B)
Laag risico op complicaties	Geen profylaxe (2C)

## **1. Prioriteitenlijst**

Steunend op de bestaande evidence beveelt ECDC de volgende prioriteitslijst voor te behandelen personen te overwegen:

1. Personen met ernstiger ziektebeeld: zelfs als ze de 48 u overschrijden wat beschouwd wordt als een effectiviteitsvenster. Toch is het voor deze personen nog belangrijker dat er voldoende aangepaste antibiotica voor handen zijn om secundaire infecties te behandelen alsook andere essentiële geneesmiddelen.
2. Personen met een hoog risico op ernstige ziekte.  
Voor de seizoensgriep zijn dat de personen voor wie vaccinatie wordt aanbevolen: oudere personen, personen met een chronische aandoening, en gezondheidswerkers in direct contact met patiënten. Bij een pandemie is het mogelijk dat deze lijst moet worden aangepast. Bij het samengaan van de seizoensgriep en de pandemische griep zal het nodig zijn deze groepen te combineren.
3. Alle personen die ziek worden. Na de behandeling van de meest risicovolle personen komen de personen in aanmerking die ziek worden en  $\leq 48$  u symptomen hebben omdat dan de antivirale middelen het meest effectief zijn.
4. Profylactisch gebruik. Kandidaten zijn: personen in onmiddellijk contact met een zieke, kernpersonen voor de continuïteit van bedrijven.
5. Gezondheidswerkers in direct contact met een zieke. Toch blijven niet-medicamenteuze beschermingsmaatregelen van belang. Worden ze toch ziek dan moeten ze thuis blijven en onmiddellijk starten met antivirale middelen.

## **2. Operationele elementen bij de verspreiding en het management van nationale stocks van antivirale middelen**

1. In het beginstadium van een pandemie moet de beslissing worden genomen of de ernst van de infectie op het niveau van de individuele patiënt voldoende belangrijk is om onmiddellijk antivirale middelen te geven aan alle personen met symptomen, om te ziekte te vertragen of te beheersen.
2. Er voor te zorgen dat er steeds antivirale middelen voor handen zijn voor klinici om de meest zieke personen te kunnen behandelen.
3. In staat te zijn om de mensen die antivirale middelen nodig hebben deze te bezorgen binnen de 48 uren.
4. De groep te identificeren waarvan vooraf werd beslist deze te behandelen.
5. In staat zijn de prioriteiten te wijzigen.
6. Er over te waken dat de zones die het eerst door influenza worden getroffen, niet alle nationale middelen opgebruiken.
7. Een standpunt innemen tegenover individuen die een eigen stock willen aanleggen en tegenover bedrijven die hun personeel willen beschermen.
8. Antivirale resistentie op te sporen.
9. Er over te waken dat de eerstelijnsdiensten niet overstelpt worden met vragen naar antivirale middelen door lichte tot matig zieke personen.
10. Er over te waken dat andere sleutelgeneesmiddelen, waaronder aangepast antibiotica, voldoende voorradig zijn.
11. In staat zijn de therapietrouw te monitoren vooral bij die personen die licht ziek zijn en diegenen die profylaxe krijgen.
12. Bewust zijn van en voorbereid zijn op het feit dat minder frequente en ernstiger neveneffecten van oseltamivir worden gerapporteerd.
13. Trainingsmateriaal ter beschikking hebben om het gebruik van zanamivir-inhalers te faciliteren.
14. Benaderingen voor special groepen (zwangere vrouwen en jonge kinderen)<sup>b</sup> overwegen.
15. Beschikken over robuuste, betrouwbare communicatiestrategieën met het publiek omtrent de bovenvermelde punten.

### 3. Gebruik van antivirale middelen

- M2-inhibitoren  
Omwille van de toxiciteit en de resistentie wordt het gebruik ervan niet meer aanbevolen.
- Neuraminidase-inhibitoren

#### 3.1 Effectiviteit

Neuraminidase-inhibitoren zijn werkzaam bij de behandeling van influenza A en B waarbij ze de duur van een ongecompliceerde ziekte herleiden bij gezonde volwassenen. De reductie van de duur van de ziekte is beperkt tot één tot twee dagen. Bij de profylaxe is de effectiviteit groter en bedraagt 70-90%.

Neuraminidase-inhibitoren verminderen de kans op complicaties en de behoefte aan antibiotica.

Evidence ontbreekt over bepaalde groepen: jonge kinderen, zwangere vrouwen en talrijke specifieke aandoeningen.

Een volgende vraag is het effect van deze producten bij personen met ernstiger vormen van influenza en bij personen die starten na 48u. Hierover bestaan alleen enkele observationele studies. De evidence die bestaat wijst in de richting van een gereduceerde mortaliteit.

Over de effectiviteit tegen aviaire influenza (H5N1) die de mens besmet is beperkt. De WGO beveelt sterk aan in deze sporadische gevallen oseltamivir (en in mindere mate zanamivir) te gebruiken, ondanks de beperkte evidence.

#### 3.2 Seizoensgriep

Er bestaat evidence dat antivirale middelen een winst opleveren bij de behandeling van matige vormen van seizoensgriep als het middel wordt toegediend binnen de 48u na het optreden van de symptomen. Deze winst omvat een matige reductie in de duur van de symptomen, de ernst van de ziekte en de reductie van complicaties bij volwassenen en kinderen. Er bestaat tevens groeiende evidence, uit observationeel onderzoek, dat ook laattijdige behandeling met oseltamivir de evolutie naar ernstige ziektevormen of dood kan reduceren bij hoogrisicopersonen zoals residentiële ouderen en personen die moeten worden gehospitaliseerd.

Bij de profylaxe is de effectiviteit groter en bedraagt 70-90%. Bovendien lijkt het dat het gebruik van virusremmers de transmissie van het virus beperkt.

In Japan werden in de voorbije jaren op grote schaal virusremmers gebruikt bij de seizoensgriep. Dit hoger verbruik heeft echter niet geleid tot een betere controle van de morbiditeit, de mortaliteit of de transmissie in vergelijking met andere landen.

#### 3.3 Pandemische griep

De effectiviteit kan niet worden voorspeld, maar kan wel worden verondersteld voor oseltamivir en zanamivir. Hoewel resistentie voorkomt bestaat er – in augustus 2009 – nog geen evidence dat dit ook het geval is voor H1N1.

#### 3.4 Aviaire griep

De effectiviteit tegen H5N1 komt uitsluitend uit observationele studies. Resistentie bestaat tegen amantadine, maar niet tegen oseltamivir. Klinische studies zijn nog niet uitgevoerd in deze materie.



### **3.5 Kostprijs**

Oseltamivir en zanamivir kosten 6.80 maal meer dan amantadine.

### **3.6 Organisatie**

De ECDC guidance geeft ook aanbevelingen op het vlak van de organisatie en het management van de pandemische influenza. Zij neemt ook standpunten in over stockpiling.

### **Pandemic H1N1 Influenza: Clinical Management Guidelines for Pregnancy. UK Department of Health, Royal College of Obstetricians and Gynecologists December 2009**

Deze richtlijnen zijn gebaseerd op bestaande evidence in gelijkaardige ziektebeelden, maar met slechts beperkte informatie over de H1N1 pandemie van 2009.

Dit document is een update van de richtlijn uit 2007 opgesteld door de British Infection Society, de British Thoracic Society, de Health Protection Society in samenwerking met het UK Department of Health.

Vrouwen zijn doorgaans niet vatbaarder voor een H1N1 infectie. Men neemt wel aan dat zij een groter risico vertonen op het ontwikkelen van complicaties tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap. De globale maternale mortaliteit is niet gekend.

#### **Aanbevelingen voor de eerste lijn**

1. Algemene raadgevingen zijn niet verschillende van deze voor kinderen en niet zwangere volwassenen.
2. Zwangerschap, borstvoeding en antivirale middelen
  - de behandeling van zwangere vrouwen met antivirale middelen wordt aanbevolen
  - zanamivir is de eerste keuze bij de het optreden van een matige en ongecompliceerde influenza tijdens de zwangerschap, maar ook oseltamivir kan worden gebruikt (tenzij de vrouw een chronische longaandoening heeft)
  - bij ernstige of gecompliceerde influenza is oseltamivir te verkiezen

#### **Empirisch gebruik van antibiotica**

De algemene aanbevelingen zijn dezelfde als in de guidance voor kinderen en volwassenen, de keuze voor het antibioticum verschilt: amoxiclav of clarithromycine bij penicilline-allergie.

#### **Koorts bij de zwangere vrouw**

Koorts is een gekende risicofactor voor premature bevalling. De in dit verband geldende aanbevelingen zijn van toepassing.

## Antiviral prophylaxis. Guidance on the use of prophylaxis with antiviral medicines during the H1N1 pandemic. Department of Health October 2009

### Kernboodschappen

- Profylaxe met antivirale geneesmiddelen moet niet routinegewijs worden gegeven aan personen die in contact zijn geweest met pandemische influenza H1N1.
- In de meeste gevallen is onmiddellijke en vroege toediening aan te bevelen bij ziekteverschijnselen.
- Bij personen met comorbiditeit of bij zwangere vrouwen kan op klinische groonden worden geoordeeld dat profylaxe moet worden aangeboden.

### Pandemic H1N1 2009 influenza: Clinical management guidelines for adults and children Department of Health UK December 2009

Deze richtlijnen zijn gebaseerd op bestaande evidence in gelijkaardige ziektebeelden, maar met slechts beperkte informatie over de H1N1 pandemie van 2009.

Dit document is een update van de richtlijn uit 2007 opgesteld door de British Infection Society, de British Thoracic Society, de Health Protection Society in samenwerking met het UK Department of Health.

#### 1. Klinische epidemiologie

De kans op een infectie is groter bij kinderen dan bij personen boven de 60. Men neemt aan dat 60% van de personen met een virologisch aangetoonde H1N1 infectie tussen 16 en 64 jaar oud zijn. Slechts 1% van de patiënten wordt gehospitaliseerd, 40% onder hen hebben een pneumonie. Bij kinderen doet de H1N1-infectie zich soms voor onder de vorm van een ernstige gastro-enteritis.

Van de personen die in Australië en Nieuw-Zeeland werden opgenomen in het hospitaal met influenza H1N1 had 49% een virale 20% een secundaire bacteriële pneumonie.

#### 2. Antivirale therapie

Antivirale therapie is zeer effectief vooral indien toegediend binnen de 48 u na het begin van de symptomen.

De producten oseltamivir en zanamivir zijn beiden actief tegen influenza H1N1 en tot nu toe werd nog geen resistentie vastgesteld.

#### 3. Aanbevelingen voor de eerste lijn

##### 1. Kinderen

Het is vaak moeilijk om een onderscheid te maken tussen influenza en een ernstige bacteriële infectie. Alle zieke kinderen, zeker onder 1 jaar, moeten onderzocht worden door een huisarts.

##### 2. Volwassenen

2.1 Patiënten met klinisch gediagnosticeerde ongecompliceerde influenza hebben voldoende aan rust, voldoende vocht en symptomatische medicatie.

2.2 Patiënten met een opstoot van astma hebben naast de evidence-based behandeling ervan, ook nood aan antivirale therapie.

2.3 Patiënten met dyspnoe en aanhoudende koorts moeten worden onderzocht op de aanwezigheid van pneumonie en naar de nood voor hospitalisatie.

### **3. Antivirale middelen voor kinderen en volwassenen**

3.1 Oseltamivir draagt de voorkeur weg bij het grootste deel van de patiënten.

3.2 De dosis van oseltamivir wordt bepaald door de nationale aanbevelingen.

3.3 De kennis rond de indicaties en de dosering van antivirale middelen voor jonge kinderen groeit.

3.4 In de UK wordt de voorkeur gegeven aan zanamivir bij:

- zwangere vrouwen die niet ernstig ziek zijn, tenzij zij astma hebben of problemen hebben om geneesmiddelen te inhaleren
- kinderen  $\geq 5$  jaar met nierfalen

3.5 Antivirale middelen zijn ook aangewezen bij personen met tekenen van een H1N-infectie maar die geen koorts ontwikkelen:

- hoogbejaarden
- immuungedeprimeerde personen

### **4. Empirische toediening van antibiotica bij kinderen en volwassenen**

4.1 Overigens gezonde personen met ongecompliceerde influenza hebben geen antibiotica nodig.

4.2 Antibiotica kunnen wel toegediend worden aan personen met tekens van een lage luchtweginfectie, keelpijn, pijnlijke halsadenopathie en etterige otitis media.

4.3 Aan kinderen geeft men best amoxiclav of clarithromycine bij allergie. Aan volwassenen geeft men met doxycycline of amoxiclav. Vijf dagen zou adequaat moeten zijn.

4.4 Personen met co-morbiditeit worden best behandeld volgens de NICE richtlijnen voor luchtweginfecties.

Ook de kosten van een epidemie zijn een item voor de literatuurgroep:

#### **Kosten van een pandemie**

Keogh-Brown et al (2009) vroegen zich af wat de kosten kunnen zijn bij een moderne pandemie in vier Europese landen (waaronder België). Met dit rekenmodel komen zij tot een verlies van het bruto binnenlands product van 0,5-2 procent en nog groter wanneer kosten zoals absentieïsme wordt meegenomen. De studie van Lugner (2009), ook een rekenmodel, relateert de kosteneffectiviteit van grootschalige vaccinatiecampagnes. Vaccinatie in geval van een pandemie is enkel gerechtvaardigd bij een ernstige pandemie (veel echt zieken), hoge efficiëntie van het vaccin en lage kosten om het vaccin bij de bevolking te krijgen (Lee 2009).

Wanneer, door vaccinatie of in het verloop van een pandemie, de transmissiegraad van het virus daalt, daalt ook snel de kosteneffectiviteit van een vaccinatiecampagne. Tuite berekenden dat het bij voorkeur vaccineren van hoog risico groepen, het aantal complicaties sterk doet dalen (Tuite 2010).

#### **Besluit**

Door de verschillende invalshoeken van de studies van dit deelonderzoek zijn de resultaten die we hier beschrijven bijna exemplarisch te noemen en moeilijk toepasbaar in de Belgische gezondheidszorg. Ze moeten in elk geval met voorzichtigheid worden gebruikt in België.

In de toekomst is het aan te raden vooral te kijken naar studies met dynamische rekenmodellen. Omdat gezondheidszorg systemen zo verschillen moet er gekeken worden naar welke aspecten overdraagbaar en generiek zijn.

## 4.2. Wat zegt de deskundige?

### Anti-influenzabeleid in België

#### De griep

- A. Vogelgriep
  - Sporadische overdracht van een dierlijk virus op de mens met mogelijkheid tot overdracht tussen mensen onderling.
- B. Pandemische griep
  - Overdracht tussen mensen onderling van een nieuwe stam van het influenzavirus (weinig of geen immuniteit bij de bevolking).
- C. Seizoensgriep
  - Seizoensgebonden circulatie van gekende griepvirussen in de bevolking.

#### A. A/H5N1-griep

- In België momenteel niet actueel, maar de panzootie blijft actief en sporadische gevallen van menselijke besmetting worden nog regelmatig gemeld, dus essentieel:
  - **Intensieve surveillance** van het opduiken van HPAI (Highly Pathogen Avian Influenza) door het CODA (Centrum voor Onderzoek in Diergeneeskunde en Agrochemie) en de FAVV (Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen) (opvolging van dode vogels en toezicht op kwekerijen)
  - **Internationale surveillance** van H5N1.

#### Geval van menselijke infectie door het vogelvirus

- **Klinische patiënt:**
  - Klinische verzorging en behandeling met antivirale middelen
  - Strikte isolering van de patiënt.
- **Geïnfecteerd bedrijf:**
  - Diergeneeskundige maatregelen
  - Personen in de zone dicht bij de bron:
    - Klinische opvolging
    - Eventueel profylaxe met antivirale middelen
  - Het personeel van het slachthuis en van het transport van de geïnfecteerde dieren:
    - Toepassing van strikte maatregelen voor individuele bescherming
    - Moet worden gevaccineerd tegen de seizoensgriep om virale recombinitie te voorkomen
    - krijgen eventueel antivirale middelen als profylaxe.

#### B. Pandemische griep (A/H1N1)

- **Algemene doelstellingen:**
  - De verspreiding van de ziekte beperken
  - De verspreiding van het virus vertragen
  - De mortaliteit en ernstige vormen beperken
- Hygiënische maatregelen
- Vrijwillige isolering van de patiënten om overdracht te voorkomen.
  
- **Antivirale middelen in geval van pandemische griep /H1N1):**
  - Uitsluitend gebruik van neuraminidase-inhibitoren

- **Initiële fase van « containment »:**
    - Maximaal de verspreiding van het virus in België vertragen
    - De mortaliteit en ernstige vormen beperken
    - Behandeling met antivirale middelen van alle patiënten om de besmetting maximaal te beperken
    - Chemoprofylaxe van nauwe contacten van de positieve patiënt
  - **Fase van beperking van de impact « mitigation »:**
    - Geen routinematige profylactische behandeling
    - Behandeling met antivirale middelen
      - Voor patiënten met een verhoogd risico van complicaties (zoals voor seizoensgriep)
      - Voor ernstige gehospitaliseerde vormen.
- **Vaccins pandemische griep (A/H1N1) (situatie 2009)**
    - Opmerkingen (voor 2009) :
      - Uitsluitend beschikbaar tijdens de fase van beperking van de impact
      - Progressieve bevoorrading => fasering.
    - Keuze van het vaccin (voor 2009):
      - Uniek vaccin (geen discussie over de relatieve waarde van een vaccin in vergelijking met een ander) erkend door de Europese valideringsorganen (zoals voor andere vaccins of geneesmiddelen)
      - vaccin met adjuvans:
        - Betere immuunrespons, vooral bij immunodeficiënte personen
        - Noodzaak van minder antigeen in het vaccin
        - Mogelijke kruisbescherming tegen virale varianten.
    - 3 algemene doelstellingen
      1. de continuïteit van de werking van het gezondheidszorgsysteem
      2. de vermindering van de impact op morbiditeit en mortaliteit
      3. het zoveel mogelijk vermijden van een « domino » effect (sociaal-economische gevolgen).
  - **Doelstelling 1: de continuïteit van de werking van het gezondheidszorgsysteem. Te vaccineren populaties:**
    - Alle personeel van ziekenhuizen, met inbegrip van studenten geneeskunde, kandidaten
    - Specialisten en leerlingen verpleegkunde evenals het logistieke en administratief personeel
    - De andere zorgverstrekkers en personeel van instellingen.
  - **Doelstelling 2: het verminderen van de impact op morbiditeit en mortaliteit. Te vaccineren populatie:**
    - Zieken die lijden aan chronische pathologieën die de ademhalingsfunctie aantasten (ernstige astma, CPOD, mucoviscidose, broncho-dysplasie)
    - Chronische hartaandoeningen buiten ongecompliceerde hypertensie;
    - diabetici
    - patiënten met chronische neuromusculaire aandoeningen of een ernstige neurologische aantasting (bijv. paralyse)
    - nier- of leverinsufficiëntie (matige tot ernstige graad)
    - immunodeficiëntie ingevolge een ziekte of een behandeling
    - personen met erfelijke stofwisselingsaandoeningen
    - zwangere vrouwen in het 2de of 3de zwangerschapstrimester en vrouwen die ingeschreven zijn in een programma van begeleide voortplanting
    - ouders van kinderen jonger dan 6 maanden of personen die ervoor moeten zorgen.

- **Doelstelling 3: zoveel mogelijk het "domino"-effect vermijden. Te vaccineren populatie:**
  - Het kaderpersoneel van kinderdagverblijven, kleuterscholen, primaire en secundair onderwijs.

### C. Seizoensgriep (meerdere stammen van virus A + B)

- Geen biologische diagnose vereist
- **Antivirale middelen :**
  - Geen systematische profylactische behandeling
  - Behandeling met antivirale middelen uitsluitend voor ernstige vormen en voor patiënten met een verhoogd risico van complicaties
- **Vaccinatie** = preventieve maatregelen => bevoegdheid van de gemeenschappen:
  - Overeenkomst tussen de gemeenschappen om de promotiecampagne voor vaccinatie tegen seizoensgriep op te starten
  - Nationale erkenning van de aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad
  - Federale interventie via een geprivilegieerde terugbetaling voor prioritaire groepen.
- **Te vaccineren groepen (2009-2010) :**
  - In dalende volgorde, zijn volgende groepen personen prioritair:
    - groep 1: personen met verhoogd risico van complicaties, nl.:
      - elke persoon van 65 jaar en ouder
      - elke patiënt vanaf de leeftijd van 6 maanden die een onderliggende chronische aandoening heeft, zelfs al is die gestabiliseerd
      - zwangere vrouwen in het 2de of 3de zwangerschapstrimester op het ogenblik van het griepseizoen; ze zullen worden gevaccineerd vanaf het tweede zwangerschapstrimester
      - personen die in een instelling verblijven
      - kinderen van 6 maanden tot en met 18 jaar die langdurig behandeld worden met acetylsalicylzuur
    - groep 2: het personeel van de sector van de gezondheidszorg
    - groep 3: personen die onder hetzelfde dak leven als:
      - risicopersonen uit groep1
      - kinderen jonger dan 6 maanden
  - Het is ook aangeraden om alle personen van 50 tot en met 64 jaar te vaccineren, zelfs indien ze niet lijden aan een risicoaandoening zoals vermeld in groep 1; er bestaat inderdaad een kans op drie dat zij minstens een factor vertonen die het risico voor complicatie verhoogt
  - Gezien het risico van gezamenlijke circulatie in België van zowel dierlijke als menselijke stammen zal de seizoensvaccinatie worden aangeboden aan bepaalde beroeps categorieën om het risico op virale hergroepering te vermijden (uitwisseling van genetisch materiaal tussen tussen het griepvirus van dierlijke oorsprong en dat van menselijke influenza); deze groepen zijn:
    - Beroepsfokkers van gevogelte en varkens evenals hun familieleden die onder hetzelfde dak leven
    - Personen die door hun beroep in contact komen met levende vogels of varkens.

### **4.3. Besluit van de jury**

De jury stelt vast dat de overheid gevolg gegeven heeft aan implementatie van de richtlijnen van de WGO inzake de H1N1 pandemie.

Gezien noch de literatuurstudie, noch de deskundige de wetenschappelijke basis van de Belgische anti-influenzapolitiek aangegeven hebben, kan de jury zich hierover niet uitspreken.

# Algemeen besluit

Worden door de richtlijnen weerhouden in de literatuurstudie beschouwd als pathologieën en personen met een verhoogd risico van complicaties door de griep:

- kinderen < 5 jaar
- chronische respiratoire aandoeningen
- chronische hartaandoeningen die hemodynamisch significant zijn
- immunodeficiënte patiënten en HIV +-patiënten
- patiënten die langdurig met acetylsalicylzuur worden behandeld
- chronische nierinsufficiëntie
- chronische stofwisselingsaandoeningen
- neuromusculaire aandoeningen, epilepsie
- personen > 65jaar
- Niet unaniem vermeld :
  - inwoners van RVT of ander centra voor chronische zorg
  - niet-gevaccineerde patiënten
  - hemoglobinopathie
  - neoplasie
  - cognitieve disfunctie (risico van foutief slikken)

## Antwoorden op de gestelde vragen

VRAAG	Antwoord / aanbeveling	Sterkte
1.Hoe doeltreffend zijn antivirale geneesmiddelen bij de <b>preventie</b> van een influenza-infectie? <ul style="list-style-type: none"><li>• bij volwassenen</li><li>• bij kinderen</li><li>• bij adolescenten</li></ul>	In geval van influenza epidemie kunnen <b>neuraminidase inhibitoren</b> gebruikt worden in het kader van secundaire preventie bij <b>gezonde kinderen en gezonde volwassenen</b> . Toch worden ze niet aanbevolen. Oseltamivir dient binnen de 48 uur na contact gestart en gedurende 7 dagen toegediend te worden. Zanamivir binnen de 36 uur en gedurende 5 dagen. (GRADE A)	STERK
	Voor <b>M2 Inhibitoren</b> is er een grote graad van resistentie. Het gebruik ervan kan overwogen worden bij resistentie aan oseltamivir (GRADE C). Momenteel zijn deze geneesmiddelen in België niet beschikbaar.	ZWAK
	Bij <b>risicopatiënten</b> is er geen overtuigende evidence om postexpositie profylaxe aan te raden. Toch pleiten meerdere richtlijnen ervoor. (GRADE C)	ZWAK
	Bij <b>pandemie</b> worden neuraminidase inhibitoren zowel in primaire als in secundaire profylaxe afgeraden. (GRADE C)	STERK
	Aanbevelingen voor adolescenten ontbreken.	

	<p>Wat de dosis betreft, wordt het volgende aanbevolen (Clinical Practice Guideline 2009):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Oseltamivir</th> <th>profylaxe</th> <th>duur</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&gt; 13 jaar</td> <td>1 x 75 mg</td> <td>7-14 dagen</td> </tr> <tr> <td>1-13 jaar</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>&lt; 15 kg</td> <td>1 x 30 mg</td> <td>7-14 dagen</td> </tr> <tr> <td>15-23 kg</td> <td>1 x 45 mg</td> <td>7-14 dagen</td> </tr> <tr> <td>24-40 kg</td> <td>1 x 60 mg</td> <td>7-14 dagen</td> </tr> <tr> <td>&gt; 40 kg</td> <td>1 x 75 mg</td> <td>7-14 dagen</td> </tr> <tr> <td><b>Zanamivir</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>≥ 5 jaar</td> <td>1 x 2 inhalaties van 5 mg per dag</td> <td>7-14 dagen</td> </tr> </tbody> </table> <p>Opmerking van de jury: de Belgische richtlijnen bevelen 10 dagen behandeling bij secundaire profylaxe aan.</p>	Oseltamivir	profylaxe	duur	> 13 jaar	1 x 75 mg	7-14 dagen	1-13 jaar			< 15 kg	1 x 30 mg	7-14 dagen	15-23 kg	1 x 45 mg	7-14 dagen	24-40 kg	1 x 60 mg	7-14 dagen	> 40 kg	1 x 75 mg	7-14 dagen	<b>Zanamivir</b>			≥ 5 jaar	1 x 2 inhalaties van 5 mg per dag	7-14 dagen	
Oseltamivir	profylaxe	duur																											
> 13 jaar	1 x 75 mg	7-14 dagen																											
1-13 jaar																													
< 15 kg	1 x 30 mg	7-14 dagen																											
15-23 kg	1 x 45 mg	7-14 dagen																											
24-40 kg	1 x 60 mg	7-14 dagen																											
> 40 kg	1 x 75 mg	7-14 dagen																											
<b>Zanamivir</b>																													
≥ 5 jaar	1 x 2 inhalaties van 5 mg per dag	7-14 dagen																											
<p>2. Bestaan er, voor de <b>preventie</b> van een influenza-infectie, andere geneesmiddelen dan de antivirale geneesmiddelen en bestaan er fytotherapeutische producten, waarvan de doeltreffendheid en de veiligheid zijn bewezen?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bij volwassenen</li> <li>• bij kinderen</li> <li>• bij adolescenten</li> </ul>	<p><b>Antibiotica</b> hebben geen plaats in de preventie van influenza-infectie.</p>	STERK																											
	<p><b>Vitamine C en polyvitaminen</b> hebben geen plaats in de preventie van influenza-infectie.</p>	STERK																											
	<p>Er zijn geen overtuigende studies die toelaten om conclusies te trekken over de doeltreffendheid in de preventie van influenza-infectie door <b>phytotherapeutica</b>. Mogelijks is er een effect op 'common cold'.</p>	ZWAK																											
<p>3. Hoe doeltreffend zijn antivirale geneesmiddelen bij de <b>behandeling</b> van een influenza-infectie (met uitzondering van complicaties)?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bij volwassenen</li> <li>• bij kinderen</li> <li>• bij adolescenten</li> </ul>	<p><b>Amantadine</b> wordt niet aanbevolen bij de behandeling van influenza. (GRADE A)</p>	STERK																											
	<p><b>Neuraminidase inhibitoren</b> kunnen symptomen verlichten en de ziekteduur inkorten. Beide producten zijn even werkzaam bij behandeling van influenza A bij gezonde volwassenen en kinderen. Zij verminderen de duur van de symptomen met gemiddeld 1 dag. (GRADE A)</p>	ZWAK																											
	<p>Er bestaat geen wetenschappelijk bewijs over een voordeel van een behandeling van <b>personen met verhoogd risico op complicaties</b>. Toch raden verschillende richtlijnen een behandeling met neuraminidase inhibitoren aan bij virologisch bevestigde influenza (GRADE C)</p>	ZWAK																											
	<p>Bij gezonde personen met <b>klinisch vermoeden van influenza</b> heeft antivirale medicatie geen nut. (GRADE C)</p>	STERK																											
	<p>Bij zwangeren (en bij borstvoeding) is zanamivir eerste keuze. (GRADE B).</p>	ZWAK																											
	<p>Bij <b>kinderen jonger dan 12 jaar korten</b> neuraminidase inhibitoren de duur van de symptomen in indien ze vlug opgestart worden. Beide moleculen lijken evenveel effect te hebben op de symptomen. (GRADE A)</p>	ZWAK																											
<p>Over <b>adolescenten</b> bestaan weinig gegevens.</p>																													



	<p>Bij <b>dreigende pandemie</b> kan een behandeling opgestart worden na virologische bevestiging.</p> <p>Bij <b>bevestigde pandemie</b>, dient men, bij hoogrisicopatiënten met vermoeden van influenza niet te wachten op virologische bevestiging om een behandeling te starten (GRADE C)</p> <p>Er zijn geen gegevens, die een effect op mortaliteit, op aantal hospitalisaties en op voorkomen van complicaties aantonen.</p>	ZWAK
<p>4. Bestaan er, voor de <b>behandeling</b> van een influenza-infectie, andere geneesmiddelen dan de antivirale geneesmiddelen en bestaan er fytotherapeutische producten, waarvan de doeltreffendheid en de veiligheid zijn bewezen (met uitzondering van complicaties)?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bij volwassenen</li> <li>• bij kinderen</li> <li>• bij adolescenten</li> </ul>	<p><b>Antibiotica</b> hebben geen plaats in de behandeling van influenza-infectie zonder complicaties.</p>	STERK
	<p><b>Vitamine C</b> heeft geen plaats in de behandeling van influenza-infectie</p>	STERK
	<p>Er zijn geen overtuigende studies die toelaten om conclusies te trekken over de doeltreffendheid in de behandeling van influenza-infectie door <b>phytotherapeutica</b>. Mogelijks is er een effect op 'common cold'.</p>	ZWAK
<p>5. Hoe veilig zijn antivirale geneesmiddelen bij de <b>preventie en behandeling</b> van een influenza-infectie?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bij volwassenen</li> <li>• bij kinderen</li> <li>• bij adolescenten</li> </ul>	<p>Voor <b>oseltamivir</b> zijn de meest voorkomende ongewenste effecten de gastro-intestinale klachten (nausea, braken). Deze zijn meestal van voorbijgaande aard. Ze zijn geen strikte reden om de behandeling te stoppen. (GRADE C)</p>	ZWAK
	<p>Bijzondere aandacht is toch gepast voor neuropsychiatrische effecten (abnormaal gedrag, convulsies, delirium, hallucinaties). (GRADE C)</p>	STERK
	<p><b>Zanamivir</b> wordt beter getolereerd, maar kan wel aanleiding geven tot bronchospasmen. Dit vormt toch geen contra-indicatie voor gebruik bij patiënten met COPD of astma. (GRADE C)</p>	ZWAK
	<p>Verdere opvolging via farmacovigilantie is noodzakelijk. (GRADE C)</p>	STERK
	<p>Amantadine kan aanleiding geven tot gastro-intestinale klachten (bv. anorexia, nausea, braken) en zeldzamer tot effecten op het centraal zenuwstelsel (bv. vertigo, slapeeloosheid, hallucinaties en agitatie). (GRADE A)</p>	
<p>6. Hoe doeltreffend zijn de verschillende anti-influenzavaccins?</p>	<p>Influenzavaccins (injecteerbaar en intranasale) zijn effectief in het verminderen van het aantal <b>influenza</b> gevallen bij <b>gezonde volwassenen</b>, vooral bij een goede overeenkomst tussen vaccin en circulerende virusstam en een hoge influenza incidentie. (GRADE A)</p>	STERK
	<p>Vaccinatie van <b>gezonde volwassenen</b> is minder doeltreffend om <b>influenza-like aandoeningen</b> te voorkomen en hebben een <b>zeer beperkt effect op verloren werkdagen</b>. (GRADE A)</p>	STERK

Vaccinatie is doeltreffend gebleken om het aantal <b>raadplegingen van artsen</b> te verminderen. (GRADE A)	STERK
Er is onvoldoende evidentie om de doeltreffendheid van vaccinatie van gezonde volwassenen op <b>complicaties</b> te kunnen beoordelen. (GRADE A)	
Er is geen bewijs van doeltreffendheid tegen <b>pneumonie</b> , hospitalisatie door pneumonie en sterfte door pneumonie. Bijkomende RCT's van hoge kwaliteit zijn aangewezen. (GRADE B)	
Bij <b>gezonde kinderen boven de 6 jaar</b> zijn influenzavaccins doeltreffend en werkzaam. (GRADE B)	
<b>Tussen 2 en 6 jaar</b> daarentegen is er enkel evidentie voor de levende geattenueerde intranasale vaccins. (GRADE B)	
Kinderen <b>onder de 6 jaar</b> lijken beter beschermd te zijn met een levend geattenueerd vaccin dan met een geïnactiveerde variant. Tesaamen met de betere acceptabiliteit van een nasaal preparaat, lijkt het de jury hierom zinvol dat het op de markt brengen van een nasaal preparaat wordt overwogen in België.	
Er is onvoldoende evidentie bij kinderen <b>jonger dan 2 jaar</b> . Er bestaat een groot verschil tussen doeltreffendheid en werkzaamheid. (GRADE B)	
De schaarse RCT's over influenzavaccinatie tonen een werkzaamheid en doeltreffendheid aan bij <b>ouderen</b> (GRADE A) Er is onvoldoende evidentie dat er een gunstig effect is van vaccinatie bij ouderen op pneumonie en op totale mortaliteit Er bestaat daarentegen een goed bewijsniveau voor de vermindering van het aantal hospitalisaties voor influenza of pneumonie. (GRADE B)	
Influenzavaccins toegediend aan <b>zorgverleners in woonzorgcentra</b> kunnen geen werkzaamheid bij de ouderen (al of niet zelf gevaccineerd) aantonen; deze strategie zou wel een zekere doeltreffendheid tegen griepachtige aandoeningen hebben bij gevaccineerde ouderen, wat tegenstrijdig is en mogelijks een vorm van bias betekent (aanwezig in alle studies). (GRADE B)	
Geen doeltreffendheid van influenzavaccinatie op respiratoire infecties en/of exacerbaties bij personen met <b>COPD</b> , geen effect op hospitalisaties en totale sterfte, maar gebaseerd op een te klein aantal patiënten. (GRADE B)	
Geen evidentie, wegens gebrek aan goede studies, die de effectiviteit van influenzavaccinatie beoordeelt voor het verminderen van de ernst en de frequentie van exacerbaties bij kinderen en volwassenen met <b>bronchiëctasieën</b> . (GRADE C)	
Er bestaat onvoldoende evidentie, wegens gebrek aan goede studies, op relevante klinische uitkomsten (exacerbaties, hospitalisatie, sterfte) over de doeltreffendheid van	

	influenzavaccinatie bij <b>mucoviscidose</b> patiënten. (GRADE C)	
	Er bestaat onvoldoende evidentie, wegens gebrek aan goede studies, op relevante klinische uitkomsten over de doeltreffendheid van influenzavaccinatie bij <b>astmapatiënten</b> . (GRADE C)	
	Voor mensen met <b>diabetes</b> of met <b>chronische nierziekte</b> konden geen gerandomiseerde gecontroleerde trials of systematische reviews over het voordeel van influenzavaccins ten opzichte van placebo of 'geen interventie' teruggevonden worden. (GRADE C)	
	Er is evidentie voor beperkt voordeel op vermindering van cardiovasculaire sterfte bij secundaire preventie van <b>cardiovasculaire aandoeningen</b> . Voor primaire preventie is dit niet duidelijk. We merken wel op dat hypertensie op zich geen indicatie voor vaccinatie is. (GRADE B)	
	Eén RCT kon een doeltreffendheid en werkzaamheid van vaccinatie van <b>zwangeren</b> (derde trimester) aantonen bij pasgeborenen (< 6 maanden). Bevestiging en onderzoek in gematigde klimaatzones is aangewezen. (GRADE B)	
	Evidentie om de doeltreffendheid, werkzaamheid en veiligheid van influenzavaccinatie van <b>HIV-positieve</b> personen aan te tonen is beperkt en niet betrouwbaar door studies met onvoldoende deelnemers en met belangrijke methodologische tekortkomingen. Bijkomend onderzoek van goede kwaliteit en voldoende bewijskracht is aanbevolen. (GRADE B)	
	Alle richtlijnen adviseren vaccinatie bij <b>immunogedeprimeerde</b> patiënten. Bij gebrek aan studies met klinische eindpunten, kunnen we enkel besluiten dat er na vaccinatie een immuunrespons, hoewel zwakker, optreedt bij immuungedeprimeerde kinderen. (GRADE C)	
7.Hoe veilig zijn de verschillende anti-influenzavaccins?	Als contraindicaties voor vaccinaties worden vermeld: acute luchtweginfectie en/of koorts op het moment van vaccinatie en allergie aan componenten van het vaccin. (GRADE C)	STERK
	Naast wat lokale reacties (roodheid, zwelling en pijn thv de injectieplaats) zijn er weinig ernstige neveneffecten (zeer zelden lichte algemene verschijnselen zoals koorts en spierpijn) te vermelden van het geïnactiveerd influenzavaccin in de verschillende RCT's. (GRADE A)	
	Enkel voor zwangeren en kinderen jonger dan 2 jaar zijn er weinig gegevens. (GRADE C)	
	De jury benadrukt het jarenlang gebruik van griepvaccins zonder belangrijke neveneffecten. (GRADE A)	
	Voor een bespreking van het risico op Guillain-Barré verwijst de jury naar het advies van de expert (GRADE C) en die tot het besluit komt dat er zich elk jaar in België enkele gevallen voordoen na toediening van het vaccin tegen de seizoensgriep, zonder dat dit wijst op een verband met de vaccinatie.	



	te worden, zonder adjuvans (de seizoensgriepvaccins voor 2010 – 2011 voldoen allemaal aan deze voorwaarden). Bovendien kan men uit voorzorg beter wachten tot het tweede trimester van de zwangerschap.	
9.Op welke wetenschappelijke grondslagen is de Belgische anti-influenzapolitiek gebaseerd?	<p>De jury stelt vast dat de overheid gevolg gegeven heeft aan implementatie van de richtlijnen van de WGO in zake de H1N1 pandemie.</p> <p>Gezien noch de literatuurstudie rechtstreeks, noch de expert de wetenschappelijke basis van de Belgische anti-influenzapolitiek aangegeven hebben, kan de jury zich hierover niet uitspreken.</p>	

# Bibliografie

Alves Galvao MG, Rocha Crispino Santos MA, Alves da Cunha AJL. Amantadine and rimantadine for influenza A in children and the elderly (Review 2007). The Cochrane Library, Wiley Publishers, 2009 Issue 4

Anema A, Mills E, Montaner J, Brownstein JS, Cooper C. Efficacy of influenza vaccination in HIV-positive patients: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med.* 2008 Jan;9(1):57-61. Review. PubMed PMID: 18199173.

Arroll B. Common cold. *BMJ Clinical Evidence.* 2008;66:150

Avenell A, Campbell MK, Cook JA, et al. Effect of multivitamin and multimineral supplements on morbidity from infections in older people (MAVIS trial): pragmatic, randomised, double blind, placebo controlled trial. *BMJ* 2005;331:324-329.

Beran J, Vesikari T, Wertzova V, Karvonen A, Honegr K, Lindblad N, Van Belle P, Peeters M, Innis BL, Devaster JM. Efficacy of inactivated split-virus influenza vaccine against culture-confirmed influenza in healthy adults: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Infect Dis.* 2009 Dec 15;200(12):1861-9. PubMed PMID: 19909082.

Black S, Escola J, Siegrist CA et al. Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunization with pandemic H1N1 influenza vaccines. *Lancet* 2009, 374 (9707) 2115-2122

Bonten MJM, Prins JM. Antibiotics in pandemic flu (Editorial). *BMJ* 2006;332:248-9

Bridges CB, Katz JM, Levandowski RA et al. Inactivated influenza vaccines. In *Vaccines* 2009

British Infection Society. Pandemic flu: clinical management of patients with an influenza-like illness during an influenza epidemic. Practice guidelines from the British Infection Society, British Thoracic Society, and Health Protection Agency in collaboration with the Department of Health. *Thorax* 2007;62(Suppl 1):i1-i13. doi: 10.1136/thx2006.073080

Burch J, Corbett M, Stock C, Nicholson K, Elliot AJ, Duffy S, Westwood M, Palmer S, Stewart L. Prescription of anti-influenza drugs for health adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2009;9:537-45

Burls A, Clark W, Stewart T, Preston C, Bryan S, Jefferson T, Fry-Smith A. Zanamivir for the treatment of influenza in adults: a systematic review and economic evaluation. *HTA* 2002;Vol.6:No.9

Carrat F, Schwarzinger M, Housset B, Valleron AJ. Antibiotic treatment for influenza does not affect resolution of illness, secondary visits or lost workdays. *Eur J Epidemiol* 2004;19(7):703-5

Cates CJ, Jefferson TO, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Apr 16;(2):CD000364. Review. PubMed PMID: 18425863.

Chidiac C, Maulin L. Revue générale. Utilisation des antibiotiques au cours de la grippe. *Médecine et maladies infectieuses* 2006;36:181-189

Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America. Seasonal influenza in adults and children: diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management 2009.

Committee on Infectious Diseases. Policy statement--recommendations for the prevention and treatment of influenza in children, 2009 -2010. *Pediatrics.* 2009 Oct;124(4):1216-26. Epub 2009 Sep 7. PubMed PMID: 19736264.

Cox RJ, Brokstad KA, Ogra P. Influenza virus : Immunity and vaccination strategies, Comparison of the immune response to inactivated and live, attenuated Influenza vaccines. *Scand. J. Immun.* 2004; 59 : 1-15.

Davies JR ,Grilli EA. Natural or vaccine-induced antibody as a predictor of immunity in the face of natural challenge with influenza viruses. *Epidemiol Infect* 1989 ,102(2) ,325-333

Davis MM, Taubert K, Benin AL, Brown DW, Mensah GA, Baddour LM, Dunbar S, Krumholz HM; American Heart Association; American College of Cardiology; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; American Association of Critical Care Nurses; American Association of Heart Failure Nurses; American Diabetes Association; Association of Black Cardiologists, Inc; Heart Failure Society of America; Preventive Cardiovascular Nurses Association; American Academy of Nurse Practitioners; Centers for Disease Control and Prevention and the Advisory Committee on Immunization. Influenza vaccination as secondary prevention for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association/American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Oct 3;48(7):1498-502. Epub 2006 Sep 15. Review. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2006 Dec 19;48(12):2610. PubMed PMID: 17010820.

De Keyzer F, De la Bressine M, Lambet J, Van Gompel A, Westhovens R, Van Ranst M. Preventie en behandeling van A/H1N1-influenza bij patiënten met immuundemedieerde inflammatoire aandoeningen onder immunotherapie. *Tijdschr Geneesk* 2010;66:57-64

Demeyer K, Delmulle L. *Ned Tijdschr Fytotherapie* 2009;22(3):8-12

Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ et al .Vaccines for preventing influenza in healthy adults . *Cochrane Database Syst Rev* 2004, (3)CDb001269

Department of Health. Antiviral prophylaxis. Guidance on the use of prophylaxis with antiviral medicines during the H1N1 pandemic. Department of Health, UK, Oct 2009

Department of Health UK. Pandemic H1N1 2009 influenza: Clinical management guidelines for adults and children Department of Health UK, December 2009

Dharmaraj P, Smyth RL. Vaccines for preventing influenza in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD001753. DOI: 10.1002/14651858.CD001753.pub2.

ECDC Panel report 2007

ECDC. Priority risk groups for influenza vaccination. Stockholm, August 2008

ECDC Interim Guidance: Public health use of influenza antivirals during influenza pandemics 2009.

E-Compendium

EMA monografie van Echinacea purpurea, herba: [http://www.ema.europa.eu/htms/human/hmpc/monograph/echinaceae\\_purpureae\\_herba.htm](http://www.ema.europa.eu/htms/human/hmpc/monograph/echinaceae_purpureae_herba.htm) (published 27/06/2008) (jongste raadpleging op 12 april 2010).

Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, Bresee JS, Cox NJ; Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep.* 2009 Jul 31;58(RR-8):1-52. Erratum in: *MMWR Recomm Rep.* 2009 Aug 21;58(32):896-7. PubMed PMID: 19644442.

Folia Pharmacotherapeutica. De pandemie met het nieuwe H1N1-influenzavirus (situatie op 01/09/09). *Folia Pharmacotherapeutica* 2009:77-80

Freemantle N, Calvert M. What can we learn from observational studies to treat influenza in health adults? *BMJ* 2009;339:1352-54

- García Giménez D, García Prado E, Sáenz Rodríguez T, Fernández Arche A, De la Puerta R. Cytotoxic Effect of the Pentacyclic Oxindole Alkaloid Mitraphylline Isolated from *Uncaria tomentosa* Bark on Human Ewing's Sarcoma and Breast Cancer Cell Lines. *Planta Med.* 2010; 76 (2): 133-136.
- Ghendon YZ, Kaira AN, Elshina GA. The effect of mass influenza immunization in children on the morbidity of the unvaccinated elderly. *Epidemiol Infect* 2006, 134(1) 71-78
- Goossen GM, Kremer LCM, van de Wetering MD. Influenza vaccination in children being treated with chemotherapy for cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD006484. DOI: 10.1002/14651858.CD006484.pub2.
- Govaerts F, Van De Vyver N, Pilaet A. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Preventie van influenza. *Huisarts Nu* 2006;34:4-18.
- Gravenstein S, Drinka P, Duthie EH et al. Efficacy of an influenza hemagglutinin-diphtheria toxoid conjugate vaccine in elderly nursing home subjects during an influenza outbreak. *J Am Geriatr Soc* 1994, 42(3), 245-251
- Guo R, Pittler MH and Ernst E. Complementary medicine for treating or preventing influenza or influenza-like illness. *Am J Med* 2007; 120: 923-929.
- Halkes SBA. Fytotherapie en influenza. *Ned Tijdschr Fytotherapie* 2009;22(3):2-7
- Harper SA, Bradley JS, Englund JA et al. Seasonal influenza in adults and children--diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:1003-1032.
- Hayward AC, Harling R, Wetten S *et al.* Effectiveness of an influenza vaccine programme for care home staff to prevent death, morbidity, and health service use among residents: cluster randomized controlled trial. *BMJ.* 2006;333:1241-1246.
- Heimer K, Hart AM, Martin LG, Rubio-Wallace S. Examining the evidence for use of vitamin C in the prophylaxis and the treatment of common cold. *J Am Ac Nurse Pract* 2009;21:295-300
- Hemilä H, Chalker E, Treacy B, Douglas B. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *The Cochrane Library* 2009, Issue 4
- Hemilä H, Louhiala P. Vitamin C for preventing and treating pneumonia. *The Cochrane Library* 2009, Issue 4
- Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen seizoensgebonden griep. Winterseizoen 2009-2010. Publicatie nr 8596, 2009
- Jefferson T, Rivetti A, Harnden A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Apr 16;(2):CD004879. Review. PubMed PMID: 18425905.
- Jefferson T, Jones M, Doshi P, Del Mar C. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults; systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b5106doi:10.1136mj.b5106
- Jefferson T. Influenza. *BMJ Clinical Evidence* 2009;03:911
- Jefferson T, Foxlee R, Del Mar C, et al. Interventions for the interruption or reduction of the spread of respiratory viruses (Review). *The Cochrane Library* 2009, Issue 4
- Jefferson T, Del Mar C, Dooley L et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses: systematic review. *BMJ* 2009;339:b3675doi:10.1132/bmj.b3675
- Jefferson T, Jones M, Doshi P, Del Mar C, Dooley L, Foxlee R. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Feb 17;2:CD001265. PubMed PMID: 20166059.



- Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Feb 17;2:CD004876. PubMed PMID: 20166072.
- Keller T, Weeda VB, van Dongen CJ, Levi M. Influenza vaccines for preventing coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jul 16;(3):CD005050. Review. PubMed PMID: 18646119.
- Keogh-Brown MR, Smith RD, Edmunds JW, Beutels P. The macroeconomic impact of pandemic influenza: estimates from models of the United Kingdom, France, Belgium and The Netherlands. *Eur J Health Econ.* 2009 Dec 9. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 19997956.
- Khazeni N, Bravata DN, Holty J-EC, Uyeki T, Stave CD, Gould MK. Systematic review: safety and efficacy of extended-duration antiviral chemoprophylaxis against pandemic and seasonal influenza. *Ann Int Med* 2009;151:464-473
- Khazeni N, Hutton DW, Garber AM, Hupert N, Owens DK. Effectiveness and cost-effectiveness of vaccination against pandemic influenza (H1N1) 2009. *Ann Intern Med.* 2009 Dec 15;151(12):829-39. PubMed PMID: 20008759.
- Khazeni N, Hutton DW, Garber AM, Owens DK. Effectiveness and cost-effectiveness of expanded antiviral prophylaxis and adjuvanted vaccination strategies for an influenza A (H5N1) pandemic. *Ann Intern Med.* 2009 Dec 15;151(12):840-53. PubMed PMID: 20008760.
- KCE reports: Antivirale middelen bij seizoensgriep en grieppandemie. Literatuurstudie en ontwikkeling van praktijkrichtlijnen. KCE reports vol. 49A (2006)
- Laekeman G. Beschermt fytotherapie jonge kinderen tegen infecties? *Minerva* 2005; 4 (1): 9-11.
- Lee VJ, Tok MY, Chow VT, Phua KH, Ooi EE, Tambyah PA, Chen MI. Economic analysis of pandemic influenza vaccination strategies in Singapore. *PLoS One.* 2009 Sep 22;4(9):e7108. PubMed PMID: 19771173; PubMed Central PMCID: PMC2743808
- Lemaitre M, Meret T, Rothan-Tondeur M, Belmin J, Lejonc JL, Luquel L, Piette F, Salom M, Verny M, Vetel JM, Veyssier P, Carrat F. Effect of influenza vaccination of nursing home staff on mortality of residents: a cluster-randomized trial. *J Am Geriatr Soc.* 2009 Sep;57(9):1580-6. Epub 2009 Aug 4. PubMed PMID: 19682118.
- Low D. Reducing antibiotic use in influenza: challenges and rewards. Review. *Clin Microbiol Inf* 2008;14:298-306
- Lugnér AK, Postma MJ. Mitigation of pandemic influenza: review of cost-effectiveness studies. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2009 Dec;9(6):547-58. PubMed PMID: 19941432.
- Matheson NJ, Harnden A, Perera R, Sheikh A, Symmonds-Abrahams M. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children (Review 2005). *The Cochrane Library*, Wiley Publishers, 2009 Issue 4
- McKee AS, Munks MW and Marrack P. How do adjuvants work ? Important considerations for new generation adjuvants. *Immunity.* 2007; 27 : 687-690.
- Michiels B, Philips H, Coenen S, Yane F, Steinhäuser T, Stuyck S, Denekens J, Van Royen P. The effect of giving influenza vaccination to general practitioners: a controlled trial [NCT00221676]. *BMC Med.* 2006 Jul 10;4:17. PubMed PMID: 16831228; PubMed Central PMCID: PMC1538610.
- Monto AS, Ohmit SE, Petrie JG, Johnson E, Truscon R, Teich E, Rotthoff J, Boulton M, Victor JC. Comparative efficacy of inactivated and live attenuated influenza vaccines. *N Engl J Med.* 2009 Sep 24;361(13):1260-7. PubMed PMID: 19776407.
- Mullins RJ. Echinacea-associated anaphylaxis. *Med J Aust* 1988;168:170-1.
- Mullins RJ, Hedde R. Adverse reactions associated with Echinacea: the Australian experience. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:42-51.

NHG-Standaard influenza en influenzavaccinatie (2008) M35

NHG-Standaard influenzapandemie (2007) M88

Nice Guidance 158: Oseltamivir, amantadine (review) and zanamivir for the prophylaxis of influenza 2008

Nice Guidance 168: Amantadine, oseltamivir and zanamivir for the treatment of influenza (Review of NICE technology appraisal) Feb 2009

Ohmit SE, Victor JC, Rotthoff JR, Teich ER, Truscon RK, Baum LL, Rangarajan B, Newton DW, Boulton ML, Monto AS. Prevention of antigenically drifted influenza by inactivated and live attenuated vaccines. *N Engl J Med*. 2006 Dec 14;355(24):2513-22. PubMed PMID: 17167134; PubMed Central PMCID: PMC2614682.

Ohmit SE, Victor JC, Teich ER, Truscon RK, Rotthoff JR, Newton DW, Campbell SA, Boulton ML, Monto AS. Prevention of symptomatic seasonal influenza in 2005-2006 by inactivated and live attenuated vaccines. *J Infect Dis*. 2008 Aug 1;198(3):312-7. PubMed PMID: 18522501; PubMed Central PMCID: PMC2613648.

Opstelten W, van Essen GA, van der Laan JR, Geijer RM, Goudswaard AN. [Summary of the practice guideline 'Influenza and influenza vaccination' (first revision) from the Dutch College of General Practitioners]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2008 Sep 27;152(39):2116-9. Dutch. PubMed PMID: 18856027.

Oshitani H, Saito R, Seki N et al. Influenza vaccination levels and influenza-like illness in long-term care facilities for elderly people in Niigata, Japan, during an influenza A(H3N2) epidemic. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000, 21(11) 728-730

Pickering LK, Baker CJ, Freed GL, Gall SA, Grogg SE, Poland GA, Rodewald LE, Schaffner W, Stinchfield P, Tan L, Zimmerman RK, Orenstein WA; Infectious Diseases Society of America. Immunization programs for infants, children, adolescents, and adults: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009 Sep 15;49(6):817-40. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2009 Nov 1;49(9):1465. PubMed PMID: 19659433.

Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD002733. Review. PubMed PMID: 16437444.

Quan FS, Compans RW, Cho YK et al. Ginseng and *Salviae* herbs play a role as immune activators and modulate immune responses during influenza virus infection. *Vaccine* 2007; 25: 272-282.

Reddy LH, Couvreur P. Squalene : A natural triterpene for use in disease management and therapy. *Adv. Drug Deliv. Rev*. 2009; 61 : 1412-1426.

Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS et al. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza *N Engl J Med* 2001, 344(12), 889-896

Rhorer J, Ambrose CS, Dickinson S, Hamilton H, Oleka NA, Malinoski FJ, Wittes J. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children: A meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Vaccine*. 2009 Feb 11;27(7):1101-10. Epub 2008 Dec 16. PubMed PMID: 19095024.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Pandemic H1N1 Influenza: Clinical Management Guidelines for Pregnancy. UK Department of Health, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Dec 2009

Seida JK., Durec T., Kuhle S. North American (*Panax quinquefolius*) and Asian Ginseng (*Panax ginseng*) preparations for prevention of the common cold in healthy adults: a systematic review. *Evidence based complementary and alternative medicine* 2009; July 10 (Epub ahead of print)

Shah SA., Sander S., White M., Coleman CI. Evaluation of *Echinacea* for the prevention and treatment of the common cold: a meta-analysis. *Lancet Infect. Dis*. 2007; 7: 473-480.

Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C, Perera R, Harnden A, Mant D. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3172doi:10.1136/bmj.b3172

Swartz KA, James PL. Pandemic influenza: a primer. *Texas Medicine* 2007:31-34

Tagliabue A and Rappuoli R. Vaccine adjuvants : The dream becomes real. *Human Vaccines*. 2008; 4: 347-349.

Tappenden P, Jackson R, Cooper K, Rees A, Simpson E, Read R, Nicholson K. Amantadine, oseltamivir and zanamivir for the prophylaxis of influenza (including a review of existing guidance no.67): a systematic review and economic evaluation. *HYA* 2009; Vol.13: No.11

Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who work with the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Feb 17;2:CD005187. PubMed PMID: 20166073.

Tuite A, Fisman DN, Kwong JC, Greer A. Optimal pandemic influenza vaccine allocation strategies for the canadian population. *PLoS Curr Influenza*. 2010 Jan 4:RRN1144. PubMed PMID: 20069034.

Turner D, Wailoo A, Nicholson K, Cooper N, Sutton A, Abrams K. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *HTA* 2003; Vol.7:No.35

Van Essen GA, Bueving HJ, Voordauw ACG, et al. NHG-standaard Influenza. *Huisarts Wet* 2008;51:4;bijlage 1-2

Vlachojannis JE, Cameron M and Chrubasik S. A systematic review on the Sambuci fructus effect and efficacy profiles. *Phytother Res* 2010; 24: 1-8.

Voordouw B. Influenza vaccination in community dwelling elderly persons. Doctoral thesis , Rotterdam 2005

Wagner H., Kreutzkamp B., Jurcic K. Die Alkaloide von *Uncaria tomentosa* und ihre Phagozytose-steigerende Wirkung. *Planta Medica* 1985; 51: 419-423.

Warren-Gash C, Smeeth L, Haywarth AC. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2009 ,9(10) 601-610

WHO Guidelines for pharmacologic management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses. Aug 2009

[www.influenza.be](http://www.influenza.be)

[www.rivm.nl/infectieziekten/nieuwe\\_influenza\\_A](http://www.rivm.nl/infectieziekten/nieuwe_influenza_A)

[www.who.int](http://www.who.int)

Zaman K, Roy E, Arifeen SE, Rahman M, Raqib R, Wilson E, Omer SB, Shahid NS, Breiman RF, Steinhoff MC. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med*. 2008 Oct 9;359(15):1555-64. Epub 2008 Sep 17. Erratum in: *N Engl J Med*. 2009 Feb 5;360(6):648.. Breiman, Robert E [corrected to Breiman, Robert F]. PubMed PMID: 18799552.