

Afgiftekantoor:
8400 Oostende Mail
P209156

Bijlage aan de „Folia Pharmacotherapeutica”
Volume 38 – Nummer 2 – Februari 2011

CONSENSUS VERGADERING

6 mei 2010

Het doelmatig gebruik van medische interventies bij de aanpak van influenza in de ambulante sector

RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE- EN INVALIDITEITSVERZEKERING
COMITÉ VOOR DE EVALUATIE VAN DE MEDISCHE PRAKTIJK INZAKE GENEESMIDDELEN

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)

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 Farmaceutisch Beleid, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

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

Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen

CONSENSUSVERGADERING

**HET DOELMATIG GEBRUIK
VAN MEDISCHE INTERVENTIES
BIJ DE AANPAK VAN INFLUENZA
IN DE AMBULANTE SECTOR**

JURYRAPPORT

Brussel, 6 mei 2010

I. VOORWOORD

Op donderdag 6 mei 2010 werd door het Belgisch Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV) een consensusvergadering over het gebruik van geneesmiddelen georganiseerd. Het onderwerp was: “Doelmatig gebruik van medische interventies bij de aanpak van influenza in de ambulante sector”.

Het behoort tot de opdracht van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen om dergelijke consensusvergaderingen tweemaal per jaar te organiseren. De consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector te evalueren en om aanbevelingen te formuleren ten behoeve van alle voorschrijvende artsen. Deze consensusvergadering is de drieëntwintigste van een reeks.

Het RIZIV organiseert die consensusvergaderingen volgens een bepaalde methodologie. Een multidisciplinaire jury stelt de richtlijnen op als antwoord op gestelde vragen. Hierbij baseert de jury zich enerzijds op een uitgebreid literatuuroverzicht gemaakt door een onafhankelijke bibliografiegroep. Alle relevante systematische reviews en meta-analyses werden getoetst op methodologische kwaliteit in twee stappen. Minimale criteria, zoals systematische zoekstrategie, vermelding van bronnen en gebruik van gerandomiseerde studies, fungeerden als filter. De weerhouden studies werden gescoord op methodologische kwaliteit op basis van bestaande criteria.

Anderzijds was er een openbare voorstelling van rapporten van deskundigen, die de beschikbare kennis samenvatte, gevolgd door een democratisch debat waarin elke deelnemer (jury en publiek) de gelegenheid had zijn standpunt samen te vatten.

De hiernavolgende tekst is de weergave van de besluiten van een multidisciplinaire onafhankelijke jury (**korte tekst**). Deze tekst geeft dus niet noodzakelijk het standpunt weer van de inrichter van de consensusconferentie, in casu het RIZIV of het Ministerie van Sociale Zaken.

De **volledige (lange) tekst** van de besluiten, het literatuuroverzicht en de teksten van de deskundigen kunnen worden aangevraagd bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (faxnr. (02) 739 77 11, e-mail consensus@riziv.fgov.be). De lange tekst kan ook worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be: “Geneesmiddelen en andere...” – “wetenschappelijke informatie” – “consensusvergaderingen”).

II. SAMENSTELLING VAN DE JURY

Vertegenwoordigers van de 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 van de verzekeringsinstellingen

Els De Baerdemaeker
Christiaan Van haecht

Vertegenwoordigers van de apothekers

Chantal Leirs
Joris Maesschalck

Vertegenwoordiger van de paramedici

Theo Claes

Vertegenwoordiger van het publiek

François Demesmaeker

Secretariaat tijdens de juryvergaderingen

Herman Beyers (RIZIV)
André De Swaef (RIZIV)

III. LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN

COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
HIV	Human Immunodeficiency Virus (menselijk immuundeficiëntievirus)
kg	Kilogram
mg	Milligram
mL	Milliliter
NAI	Neuraminidase-inhibitoren
PCR	Polymerase chain reaction
RCT	Randomized Controlled Trial
RVT	Rust-en verzorgingstehuis
WGO	Wereldgezondheidsorganisatie

IV. - GRADE: NIVEAUS VAN BEWIJSKRACHT, TOEGEKEND AAN CONCLUSIES

- GRADEN VAN AANBEVELING

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.

V. OVERZICHT VAN DE SPECIALITEITEN IN HET KADER VAN INFLUENZA PREVENTIE EN BEHANDELING (2 KLASSEN)

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 siaalzuurrestiduen. 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.

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>).

VI. INLEIDING

WAAROM IN MEI 2010 EEN CONSENSUSCONFERENTIE OVER “HET DOELMATIG GEBRUIK VAN MEDISCHE INTERVENTIES BIJ DE AANPAK VAN INFLUENZA IN DE AMBULANTE SECTOR”?

Naast de klassieke seizoensgriep braken de laatste jaren andere influenza-infecties op min of meer grote schaal door met risico op pandemieën (2009 - 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.

WAT IS INFLUENZA?

Influenza is een acute ziekte die wordt veroorzaakt door RNA-virussen van de Orthomyxoviridae-familie, die bij de mens meestal zelfgelimiteerd is en meestal epidemische vormen aanneemt. 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 pandemie (www.influenza.be, www.rivm.nl/infectieziekten/nieuwe_influenza_A).

Influenza komt voor bij alle soorten dieren; watervogels worden echter beschouwd als het natuurlijk reservoir omdat alle types HA en NA bij hen voorkomen.

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.

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, toxisch 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). Buiten het ziekenhuis wordt meestal aangeraden om deze bepaling uit te voeren bij bijzondere klinische indicaties zoals zwangeren in het 3^e 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.

WELKE GEVOLGEN HEBBEN DE MEDICAMENTEUZE PREVENTIE EN BEHANDELING VAN INFLUENZA OP HET BUDGET VAN DE ZIEKTE-VERZEKERING (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.

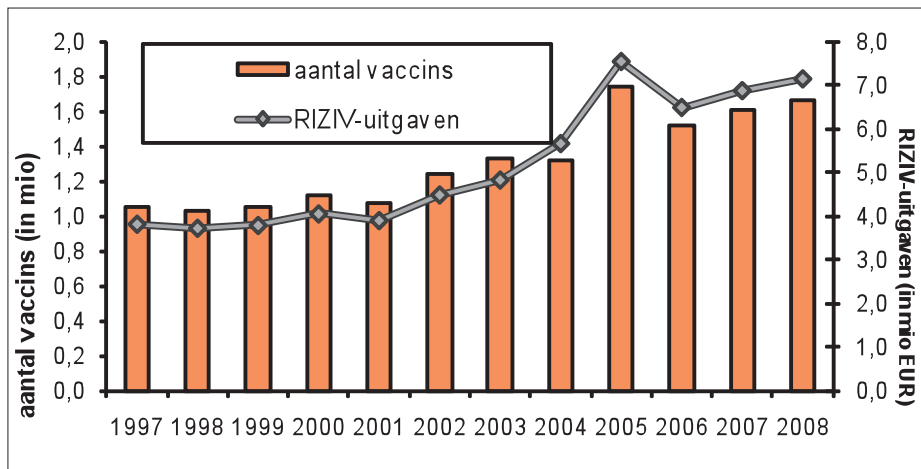
De vergoedingsvoorwaarden voor een tegemoetkoming van een griepvaccin zijn:

- a) voor rechthebbenden van 50 jaar of ouder;
- b) voor rechthebbenden die een van de volgende chronische ziekten hebben: hart-, long- of nieraandoeningen, diabetes, hemoglobinoopathie of lijden aan immunodpressie;
- 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.

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



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

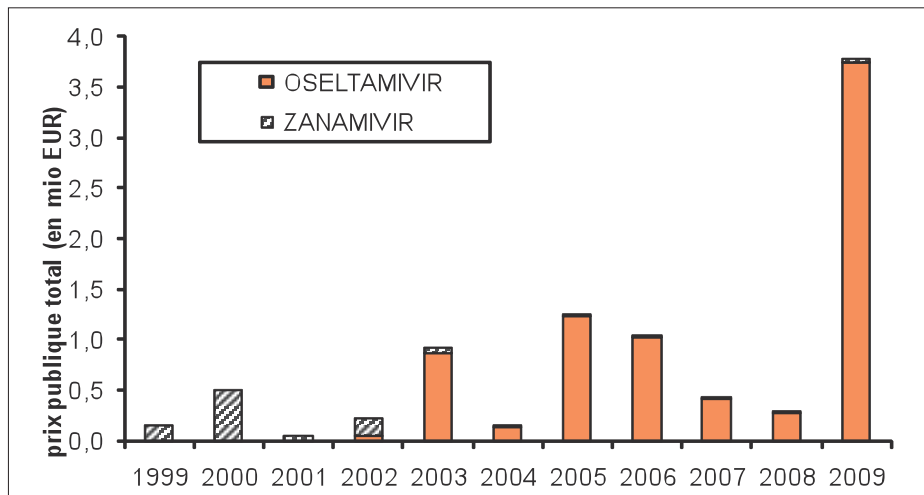
Maar de vaccinatiegraad schommelt wel sterk naargelang de leeftijd van de inwoner.

De algemene vaccinatiegraad in 2008 lag op 15%.

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.

Antivirale middelen

Figuur 2: Evolutie van de totale verkoopprijs aan publiek uitgegeven aan antivirale middelen bij de aanpak van influenza in 1999 – 2009 (IMS-cijfers)



WELKE IS DE SAMENSTELLING VAN DE BESTAANDE VACCINS?

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).

Voor de winter 2010-2011 zal het seizoensgriepvaccin naast het recente ‘pandemievirus’ A/California/7/2009 (H1N1), A/Perth/16/2009 (H3N2) en B/Brisbane/60/2008 bevatten.

ZIJN NIET-MEDICAMENTEUZE STRATEGIEËN EFFECTIEF?

Het routinematig langdurig gebruik van hygiënische maatregelen zoals frequent handen wassen, dragen van masker, handschoenen en schort, heeft aangetoond de verspreiding van virussen niet te stoppen wel de transmissie te verminderen. De jury meent dan ook dat deze maatregelen, vooral in ziekenhuizen, in woonzorgcentra e.a. ‘gemeenschappen’, moeten aangemoedigd worden. (sterke aanbeveling)

VII. 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

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
 - neoplasmie
 - 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

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):

Oseltamivir	profylaxe	duur
> 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
Zanamivir		
≥ 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

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 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.

Bij behandeling worden volgende dosissen aangeraden:

Oseltamivir	Behandeling	duur
> 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)	1x 75 mg	
Zanamivir		
≥ 7 jaar	2 x 2 inhalaties van 5 mg per dag	5 dagen

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

• bij volwassenen • bij kinderen • bij adolescenten

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

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

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

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

3.1. Hoe doeltreffend zijn de verschillende anti-influenzavaccins?

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

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

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 geattenuerde 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) Samen 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 doeltreffendheid en werkzaamheid. (GRADE B)

3.1.3. Ouderen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.1.12. HIV

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

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 immunogedeprimeerde kinderen. (GRADE C)

3.2. Hoe veilig zijn de verschillende anti-influenzavaccins?

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)

Wat het risico op Guillain-Barré betreft, verwijst de jury naar het advies van de deskundige (GRADE C) 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.

3.3. Welke doelgroepen komen in aanmerking voor vaccinatie?

3.3.1. Gezonde volwassenen en gezonde kinderen

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

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

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 (COPD, bronchiëctasieën, mucoviscidose, astma, diabetes, chronische nierziekten, chronische leverziekten, cardiovasculaire aandoeningen)

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 hernomen in de richtlijnen (COPD, 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

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

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?

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.