

De influenzavaccins

Op basis van de gegevens verzameld door het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV) kan besloten worden dat er in het seizoen 2013-2014 relatief weinig griep was, met een lichte griepepidemie van korte duur¹. De geringe intensiteit van vorig griepseizoen heeft vooral te maken met verworven immuniteit van de bevolking ten opzichte van de stammen die in dat seizoen circuleerden, en de virulentie van deze stammen.

De vaccins die beantwoorden aan de normen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) voor de winter 2014-2015 hebben volgende samenstelling:

- A/California/7/2009 (H1N1) of een verwante stam;
- A/Texas/50/2012 (H3N2) of een verwante stam;
- B/Massachusetts/2/2012 of een verwante stam.

Het pandemische influenzavirus A/H1N1 (A/California/7/2009) blijft dus ook voor het komende seizoen aanwezig in de beschikbare vaccins. Enkel de H3N2-stam werd gewijzigd ten opzichte van het seizoen 2013-2014.

De specialiteiten die beantwoorden aan de normen van de WGO voor 2014-2015 zijn: α -Rix®, Influvac S®, Intanza®, Vaxigrip® (situatie op 01/07/14).

- α -Rix®, Influvac S® en Vaxigrip® worden bij voorkeur *intramusculair* toegediend (m. deltoideus). *Subcutane* toediening leidt mogelijk tot een lagere immunerespons en tot meer lokale reacties, maar kan

overwogen worden bij contra-indicatie voor intramusculaire toediening zoals bij behandeling met anticoagulantia. Inderdaad wordt bij patiënten met verhoogde bloedingsneiging (bv. hemofilie of behandeling met anticoagulantia) intramusculaire toediening van vaccins, omwille van het risico van hematomen, vaak vermeden. Er blijkt evenwel weinig onderbouwing voor deze praktijk, en de kans op het ontstaan van hematomen na intramusculaire vaccinatie bij deze patiënten blijkt klein. Er wordt daarom aangenomen dat intramusculaire vaccinatie toch mag worden uitgevoerd bij deze patiënten, op voorwaarde dat een dunne naald (gauge \leq 23) gebruikt wordt en dat er langdurig (minstens 1 minuut, maar best langer) druk wordt uitgeoefend op de injectieplaats (zonder te masseren)².

- Intanza® moet *intrademaal* ter hoogte van de bovenarm worden toegediend.

Al deze vaccins bevatten een voldoende hoeveelheid oppervlakte-antigenen nodig om een vergelijkbare immunerespons op te wekken.

Voor de influenzavaccinatie dient prioriteit te worden gegeven aan de risicogroepen. De risicogroepen voor het seizoen 2014-2015 zoals vastgelegd door de Hoge Gezondheidsraad verschillen niet van deze voor het seizoen 2013-2014: o.a. zwangere vrouwen in het 2^{de} of 3^{de} trimester; personen ouder dan 65 jaar; personen die in een instelling verblijven; personen vanaf de leeftijd van 6 maanden met een onderliggende chronische aandoening ter hoogte

1 zie <http://influenza.wiv-isp.be/nl/Pages/default.aspx>, en de grafiek op http://influenza.wiv-isp.be/nl/Documents/Influenza_2014_19.pdf

2 *Handboek Vaccinaties, deel A, Theorie en uitvoeringspraktijk*, hoofdstuk 24.10. Van Gorcum; 2de druk, 2011

van longen, hart, lever, nieren [zie Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2014, hoofdstuk 12.1.1.5.].

Er is geen evidentie dat het effect van het vermijden van griep voor de vaccins onderling verschilt. Zoals besproken in de Folia van juli-augustus 2013 kan aangenomen worden dat de momenteel beschikbare, geïnactiveerde influenzavaccins gedeeltelijke bescherming bieden, maar dat het globale effect bescheiden is en op zijn minst onvolledig, zeker in de seizoenen waarin er onvolledige matching is tussen de vaccinvirussen en de circulerende virussen.

In de Folia van november 2013 bespreken we de vaccinatie tegen influenza van zwangere vrouwen. De conclusie was dat vaccinatie tegen influenza van vrouwen in het 2^{de} of 3^{de} trimester van de zwangerschap een beperkte gezondheidswinst kan geven, maar meer gegevens zijn noodzakelijk over de winst van vaccinatie in termen van morbiditeit en mortaliteit voor moeder en kind. Vanzelfsprekend kunnen bijkomende risicofactoren bij zwangere vrouwen, zoals respiratoire of cardiale aandoeningen, de noodzaak voor vaccinatie versterken. De influenzavaccins worden als veilig beschouwd tijdens de zwangerschap, ook tijdens het 1^{ste} trimester, maar de ervaring in het 1^{ste} trimester is gering.

De neuraminidase-inhibitoren

(Zie ook bericht van 16/06/14 in de rubriek "Goed om te weten" op onze website)

Op 10 april 2014 werd op de website van de *British Medical Journal* (BMJ) een update

gepubliceerd van de *Cochrane Review* van 2012 over het gebruik bij influenza van de neuraminidase-inhibitoren oseltamivir (Tamiflu®) en zanamivir (sinds 2013 niet meer beschikbaar in België); het gaat om twee systematische reviews (één over oseltamivir, de andere over zanamivir), samen met bijbehorende editorialem en commentaren. Deze publicaties kunnen vrij geraadpleegd worden via www.bmj.com/tamiflu; de review is ook gepubliceerd in de *Cochrane Database of Systematic Reviews*³. Volgens de auteurs van de *Cochrane Review* is het nu duidelijk, op basis van alle beschikbare evidentie uit gerandomiseerd onderzoek, dat het voordeel van oseltamivir en zanamivir bij influenza zeer gering is, en nog beperkter dan tevoren gedacht. Dit doet vragen rijzen bij de promotionele campagnes en de beleidsbeslissingen rond het aanleggen van stocks en het promoten van Tamiflu® bij de griepandemie van enkele jaren geleden.

Hierna geven we kort de resultaten van de *Cochrane Review* voor oseltamivir bij volwassenen. De studies met oseltamivir bij kinderen en de studies met zanamivir toonden zeker geen grotere doeltreffendheid in vergelijking met de studies met oseltamivir bij volwassenen; er waren met zanamivir wel minder ongewenste effecten.

Wat toont de Cochrane Review voor oseltamivir?

- Bij de *behandeling* van influenza verkortte oseltamivir, wanneer gestart binnen de 48 uur na optreden van de symptomen, de duur van de symptomen met ongeveer 17 uur ten opzichte van placebo (van 7,0 da-

3 Jefferson T, Jones MA, Doshi P et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 4. Art. No.: CD008965. DOI: 10.1002/14651858.CD008965.pub4.

gen naar 6,3 dagen). Dit gebeurde ten koste van een verhoogde incidentie van nausea en braken; de twee belangrijkste studies wezen ook op een dosisafhankelijke toename van het risico van psychiatrische ongewenste effecten. Er werd geen effect gezien op het risico van hospitalisatie, van complicaties zoals bronchitis, otitis of pneumonie, en van overlijden.

- Bij de *profylaxe* van influenza verminderde oseltamivir bij gezonde volwassenen het risico van symptomatische influenza met ongeveer de helft (van ongeveer 6% naar ongeveer 3%). Oseltamivir had geen effect op de virale transmissie. Bij gebruik in de profylaxe was er een verhoogd risico van psychiatrische ongewenste effecten, hoofdpijn, nausea en nierstoornissen. Om het risico van symptomatische influenza voor een persoon te halveren, moet deze gedurende heel de epidemische periode oseltamivir blijven nemen, waarin ongewenste effecten kunnen optreden en wat zijn kostprijs heeft. Daarenboven zal dit langdurige gebruik van oseltamivir resistentieontwikkeling mogelijk maken.

Enkele commentaren

- De auteurs van de *Cochrane Review* hebben voor de eerste keer een analyse van de neuraminidase-inhibitoren kunnen uitvoeren op basis van alle beschikbare gegevens uit gerandomiseerd placebocontroleerd onderzoek, in plaats van gebruik te maken van de beperkte gegevens uit de gepubliceerde studies. Het is pas na jarenlang aandringen door de *Cochrane Collaboration* en de BMJ dat alle data door de fabrikanten zijn vrijgegeven.

- De resultaten van de hier besproken *Cochrane Review* staan in schril contrast met

de resultaten van de meta-analyse over het gebruik van de neuraminidase-inhibitoren tijdens het seizoen 2009-2010 bij infectie met het pandemisch influenzavirus A/H1N1 [zie Goed om te weten-bericht van 8 april 2014]. Deze meta-analyse steunde louter op observationele gegevens verzameld tijdens de griepandemie en is methodologisch fel betwistbaar.

- In de hier besproken *Cochrane Review* werden enkel gerandomiseerde, placebocontroleerde studies geïncludeerd. Ook deze studies geven niet op alle onderzoeksvragen een antwoord; gegevens over influenzacomplicaties bijvoorbeeld waren vaak geen primair eindpunt, en de verzameling van de gegevens over complicaties of over ongewenste effecten gebeurde niet consequent en systematisch.

- Het is duidelijk dat de doeltreffendheid van de neuraminidase-inhibitoren jarenlang is overschat, en dat de ongewenste effecten van oseltamivir zijn onderschat door het gebrek aan transparantie en door het niet ter beschikking stellen van alle onderzoeksgegevens aan onafhankelijke onderzoekers zoals deze van de *Cochrane Collaboration*. Slechts door analyse van de volledige onderzoeksgegevens uit gerandomiseerd onderzoek kan een duidelijk beeld worden gegeven van het nut van deze middelen en van geneesmiddelen in het algemeen. Deze *Cochrane Review* zal zeker het debat over transparantie en het openbaar maken van de originele studiegegevens doen opblaaien, een discussie die ook bij het *European Medicines Agency* (EMA) en de Europese Commissie lopende is.