

INFLUENZA 2015-2016

Zoals elk jaar besteden we in de Folia van juli aandacht aan influenza. Eerst is er aandacht voor de influenzavaccins, met bespreking van de aangekondigde “trivalente” influenzavaccins. Nadien wordt kort herinnerd aan de beperkte plaats van de neuraminidase-inhibitoren.

1. Influenzavaccins

Voor het influenzaseizoen 2015-2016 worden, naast de “trivalente” vaccins, ook twee “tetravalente” influenzavaccins aangekondigd. Deze tetravalente vaccins bevatten, vergeleken met de trivalente vaccins, een bijkomende influenza B-viruscomponent. Voor het seizoen 2015-2016 wordt door de Wereldgezondheidsorganisatie volgende samenstelling van de tri- en tetravalente vaccins aanbevolen.

- A/California/7/2009 (H1N1) of een verwante stam;
- A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2) of een verwante stam;
- B/Pukhet/3073/2013 of een verwante stam (de zogenaamde “B-Yamagata-lijn”);
- voor de tetravalente vaccins: daarenboven B/Brisbane/60/2008 of een verwante stam (de zogenaamde “B-Victoria-lijn”).

De specialiteiten die beantwoorden aan de normen van de WGO voor 2015-2016 zijn de volgende (situatie op 01/07/15; voor praktische gegevens, zie bericht van 18/06/15 in de rubriek "Goed om te weten" op onze website).

- Trivalente vaccins: Intanza®, Vaxigrip®, Influvac S®.
- Tetravalente vaccins:
 - Alpharix Tetra®: een geïnactiveerd vaccin voor intramusculaire toediening, vergund voor toediening bij volwassenen en kinderen vanaf 3 jaar. De publieksprijs bedraagt

12,60 euro. De terugbetalingsvoorwaarden voor Alpharix Tetra® zijn dezelfde als voor Influvac S® en Vaxigrip®. Wanneer de arts op het voorschrift “Injecteerbaar influenzavaccin” of “Geïnactiveerd influenzavaccin” vermeldt in plaats van een specialiteitsnaam, kan de apotheker zowel een trivalent vaccin als Alpharix Tetra® afleveren.

- Fluenz Tetra®, een vaccin op basis van levende, verzwakte influenzavirussen voor intranasale toediening, en vergund voor toediening bij kinderen en adolescenten van 2 tot en met 17 jaar. Er wordt verwacht dat dit levend vaccin slechts in beperkte mate ter beschikking zal worden gesteld (ongeveer 7.000 doses) voor toediening aan kinderen uit risicogroepen. De publieksprijs bedraagt 35,64 euro. Er is geen terugbetaling voorzien (situatie op 01/07/15).

Op 21 mei 2015 verscheen volgende informatie in de rubriek “Goed om te weten” op onze website.

1.1. Tetravalente versus trivalente vaccins¹

De tetravalente vaccins bevatten ten opzichte van de trivalente vaccins een tweede influenza B-viruscomponent.

Waarom een tweede influenza B-viruscomponent?

De laatste 25 jaar behoren de belangrijkste circulerende influenza B-virussen tot de “B-Victoria-lijn” of de “B-Yamagata-lijn”. Deze twee influenza B-viruslijnen verschillen qua antigene eigenschappen, en kruisprotectie tussen de twee viruslijnen is beperkt. In de laatste influenzaseizoenen circuleerden beide influenza B-virussen vaak simultaan. Welke influenza B-virussen het

1 *N Engl J Med* 2013 ;369 :2481-91 (doi: 10.1056/NEJMoa1215817) ;2547-9 (doi: 10.1056/NEJMe1315317) ; *J Infect Dis*. 2013;208:539-40 (doi:10.1093/infdis/jit264)

meest frequent zullen circuleren in een bepaald seizoen, is moeilijk te voorspellen.

Wat is de evidentie dat tetravalente vaccins voordelen bieden ten opzichte van trivalente vaccins?

Uit direct vergelijkend onderzoek tussen trivalente en tetravalente vaccins blijkt dat de immuunrespons op de gemeenschappelijke influenza A- en B-viruscomponenten vergelijkbaar is; daarenboven lokken tetravalente vaccins een hogere immuunrespons uit op de influenza B-viruscomponent die wel in het tetravalente vaccin maar niet in het trivalente vaccin aanwezig is. Er zijn wel geen vergelijkende studies met morbiditeit of mortaliteit als eindpunt. Het veiligheidsprofiel van de tetravalente vaccins en de trivalente vaccins lijkt vergelijkbaar. Het mogelijk voordeel van een tetravalent vaccin

hangt ook af van de aard en de virulentie van de influenzavirussen die in een bepaald seizoen circuleren. In de meeste seizoenen circuleren influenza B-virussen duidelijk minder frequent dan influenza A-virussen. In de laatste vier influenzaseizoenen varieerde in België het percentage influenza B-virussen tussen de 1,5 en 50% van de influenza-positieve stalen². De influenza B-virussen behoorden vooral, maar niet uitsluitend, tot de B-Yamagata-lijn, aanwezig in het trivalent vaccin³. Influenza B-virussen blijken bij volwassenen daarenboven minder ernstige influenza en minder omvangrijke epidemieën te veroorzaken dan influenza A-virussen. Bij kinderen lijkt de ziektelast door influenza B-virussen daarentegen groter, waardoor het potentiële voordeel van een tetravalent vaccin bij kinderen die omwille van een verhoogd risico moeten worden gevaccineerd, mogelijk groter is.

Besluit

Tetravalente vaccins beperken de kans op “mismatch” tussen de influenza B-viruscomponent in het vaccin en de circulerende influenza B-virussen. Dit kan theoretisch voordelen bieden, maar in de Belgische situatie bestaan weinig argumenten om een duidelijke voorkeur te geven aan een tetravalent vaccin, zeker bij volwassenen.

1.2. Levende (nasale) vaccins versus geïnactiveerde (inspuitbare) vaccins⁴

In België wordt vaccinatie met geïnactiveerde influenzavaccins bij kinderen en adolescenten niet systematisch aanbevolen, maar enkel wanneer ze behoren tot volgende risicogroepen: (1) bij onderliggende chronische aandoening (ook indien gestabiliseerd) van longen, hart, lever, nieren, en bij metabole aandoeningen of immuunstoornissen (natuurlijk of geïnduceerd) of (2) onder langdurige behandeling met acetylsalicylzuur.

Wat is de evidentie dat het levend (nasaal) vaccin bij deze risicogroepen voordelen biedt ten opzichte van geïnactiveerde (inspuitbare) vaccins?

- Er zijn met Fluenz Tetra® geen studies met klinische eindpunten. Voor gegevens over klinische doeltreffendheid zijn we aangewezen op studies uitgevoerd met Fluenz®, een levend trivalent vaccin dat - behalve het feit dat het slechts één influenza B-viruscomponent bevat - identiek is aan Fluenz Tetra® (Fluenz® is nooit gecommmercialiseerd geweest in België).

- Met het levend vaccin Fluenz® was de incidentie van “symptomatische influenza, bevestigd door cultuur” lager dan met een geïnactiveerd vaccin (3 à 5% resp. 6 à 10%; 3 studies bij kinderen en adolescenten). De studies konden echter geen verschil tonen in termen van hospitalisatie, nood voor antibiotica of astma-exa-

2 Ongeveer 5% in het influenzaseizoen 2011-2012, ongeveer 50% in 2012-2013, ongeveer 1,5% in 2013-2014 en ongeveer 15% in 2014-2015 (bron: <http://influenza.wiv-isp.be/nl/Pages/default.aspx>)

3 <http://influenza.wiv-isp.be/nl/Pages/default.aspx>

4 *La Revue Prescrire* 2013 ;33 :250-55 ; www.ema.europa.eu > Find Medicine > zoekterm : « Fluenz tetra » en « Fluenz »

cerbaties. In de studies was het aantal kinderen met onderliggende chronische aandoeningen beperkt; één studie betrof kinderen met mild tot matig ernstig astma.

Heeft het levend vaccin bijkomende contra-indicaties, ongewenste effecten en bijzondere voorzorgen?

Alle influenzavaccins zijn gecontra-indiceerd bij personen met allergie aan kippeneieren of kippenei-eiwitten [zie ook Folia april 2013]. Daarenboven is het levend influenzavaccin gecontra-indiceerd in volgende situaties.

- Immunodepressie als gevolg van een aandoening (o.a. symptomatische HIV-infectie, leukemie, lymfoom) of een immuunsuppressieve behandeling (bv. met hoge doses systemische corticosteroïden, TNF-remmers, methotrexaat, antitumorale middelen) [i.v.m. vaccinatie van patiënten met immunodepressie, zie Folia mei 2010 en april 2013].

- Behandeling met acetylsalicylzuur (gezien de theoretische mogelijkheid van optreden van Reye syndroom door gebruik van acetylsalicylzuur bij infectie met het influenzavirus). Gebruik van het levend vaccin wordt afgeraden bij kinderen en adolescenten met ernstig astma of wheezing, nochtans een belangrijke doelgroep voor griepvaccinatie.

Ongewenste effecten van het levend vaccin zijn vooral nasale congestie, rinorroe, verminderde eetlust, zwaktegevoel, hoofdpijn, spierpijn en koorts (in de studies met Fluenz® frequenter dan met een geïnactiveerd vaccin). Er is met het levend vaccin een theoretisch risico van overdracht van het vaccinivirus; daarom wordt aanbevolen om na vaccinatie met Fluenz Tetra® gedurende 1 à 2 weken nauw contact met personen met ernstige immunodepressie te vermijden; er zijn voor zover bekend nog geen gevallen van overdracht met klinische influenza gerapporteerd.

Besluit

Met levende influenzavaccins worden minder influenzagevallen gezien dan met geïnactiveerde vaccins, maar er is op dit ogenblik geen bewijs dat de levende vaccins ook het risico van ernstige influenzacomplicaties meer verminderen. Er is nood aan vergelijkende studies met klinische eindpunten bij de doelgroep voor de vaccinatie met levende influenzavaccins, namelijk kinderen en adolescenten met risico van ernstige influenzacomplicaties. Juist bij een aantal van deze kinderen (bv. deze met immunodepressie of met ernstig astma) is het levend vaccin gecontra-indiceerd. De gebruiksvriendelijkheid van de nasale toediening wijzigt niets aan het feit dat het levend vaccin slechts een beperkte plaats heeft bij de hoogrisicokinderen.

2. Neuraminidase-inhibitoren

Op basis van de *Cochrane Review* over de neuraminidase-inhibitoren oseltamivir (Tamiflu®) en zanamivir (Relenza®, niet meer beschikbaar in België) was het besluit in de Folia van juli 2014 dat het voordeel met deze middelen zeer gering is. De *Cochrane Review* toonde dat behandeling van volwassenen met oseltamivir de duur van de symptomen van influenza met ongeveer 17 uur vermindert (wanneer gestart binnen de

48 uur na optreden van de symptomen), maar dit ten koste van een aantal ongewenste effecten (vooral nausea en braken); een effect op influenzacomplicaties werd niet aangetoond.

Een meta-analyse over oseltamivir die dit jaar verscheen in *The Lancet*⁵ toont gunstigere resultaten dan de *Cochrane Review*, maar wordt ook bekritiseerd⁶. Deze meta-analyse wijzigt dan ook niets aan de plaats die het BCFI geeft aan de neuraminidase-inhibitoren.

5 *The Lancet* 2015 ;385 :1729-37 (doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62449-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62449-1)), met commentaar 1700-02 (doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60074-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60074-5)) (online publicatie op 29/01/15)

6 *The BMJ* 2015;350:h537 (doi: [10.1136/bmj.h537](http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h537)) en *The BMJ* 2015;350:h658 (doi: [10.1136/bmj.h658](http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h658))