

Consensusvergadering

6 mei 2010

Juryrapport

Samenvattende tabel

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 Samenvattende tabel

**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). Het juryrapport kan ook worden geconsulteerd op de RIZIV-website (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)

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 preventie van een influenza-infectie? <ul style="list-style-type: none"> • bij volwassenen • bij kinderen • bij adolescenten 	In geval van influenza epidemie kunnen neuraminidase inhibitoren gebruikt worden in het kader van secundaire preventie bij gezonde kinderen en gezonde volwassenen . 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 M2 Inhibitoren 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 risicopatiënten is er geen overtuigende evidence om postexpositie profylaxe aan te raden. Toch pleiten meerdere richtlijnen ervoor. (GRADE C)	ZWAK
	Bij pandemie worden neuraminidase inhibitoren zowel in primaire als in secundaire profylaxe afgeraden. (GRADE C)	STERK
	Aanbevelingen voor adolescenten ontbreken.	
	Wat de dosis betreft, wordt het volgende aanbevolen (Clinical Practice Guideline 2009):	

	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	
	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.			
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? <ul style="list-style-type: none"> • bij volwassenen • bij kinderen • bij adolescenten 	Antibiotica hebben geen plaats in de preventie van influenza-infectie.		STERK	
	Vitamine C en polyvitaminen hebben geen plaats in de preventie van influenza-infectie.		STERK	
	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'.		ZWAK	
3. Hoe doeltreffend zijn antivirale geneesmiddelen bij de behandeling van een influenza-infectie (met uitzondering van complicaties)? <ul style="list-style-type: none"> • bij volwassenen • bij kinderen • bij adolescenten 	Amantadine wordt niet aanbevolen bij de behandeling van influenza. (GRADE A)		STERK	
	Neuraminidase inhibitoren 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)		ZWAK	
	Er bestaat geen wetenschappelijk bewijs over een voordeel van een behandeling van personen met verhoogd risico op complicaties . Toch raden verschillende richtlijnen een behandeling met neuraminidase inhibitoren aan bij virologisch bevestigde influenza (GRADE C)		ZWAK	
	Bij gezonde personen met klinisch vermoeden van influenza heeft antivirale medicatie geen nut. (GRADE C)		STERK	
	Bij zwangeren (en bij borstvoeding) is zanamivir eerste keuze. (GRADE B).		ZWAK	
	Bij kinderen jonger dan 12 jaar korten 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)		ZWAK	
	Over adolescenten bestaan weinig gegevens.			

	<p>Bij dreigende pandemie kan een behandeling opgestart worden na virologische bevestiging.</p> <p>Bij bevestigde pandemie, 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 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)?</p> <ul style="list-style-type: none"> • bij volwassenen • bij kinderen • bij adolescenten 	<p>Antibiotica hebben geen plaats in de behandeling van influenza-infectie zonder complicaties.</p>	STERK
	<p>Vitamine C 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 phytotherapeutica.</p> <p>Mogelijks is er een effect op 'common cold'.</p>	ZWAK
<p>5. Hoe veilig zijn antivirale geneesmiddelen bij de preventie en behandeling van een influenza-infectie?</p> <ul style="list-style-type: none"> • bij volwassenen • bij kinderen • bij adolescenten 	<p>Voor oseltamivir 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>Zanamivir 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, slapeloosheid, 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 influenza gevallen bij gezonde volwassenen, vooral bij een goede overeenkomst tussen vaccin en circulerende virusstam en een hoge influenza incidentie. (GRADE A)</p>	STERK
	<p>Vaccinatie van gezonde volwassenen is minder doeltreffend om influenza-like aandoeningen te voorkomen en hebben een zeer beperkt effect op verloren werkdagen. (GRADE A)</p>	STERK

Vaccinatie is doeltreffend gebleken om het aantal raadplegingen van artsen te verminderen. (GRADE A)	STERK
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)	
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 geattenueerd vaccin dan met een geïnactiverde 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 jonger dan 2 jaar . Er bestaat een groot verschil tussen doeltreffendheid en werkzaamheid. (GRADE B)	
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 bestaat daarentegen een goed bewijsniveau voor de vermindering van het aantal hospitalisaties voor influenza of pneumonie. (GRADE B)	
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)	
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)	
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)	
Er bestaat onvoldoende evidentie, wegens gebrek aan goede studies, op relevante klinische uitkomsten (exacer-	

	<p>baties, hospitalisatie, sterfte) over de doeltreffendheid van influenzavaccinatie bij mucoviscidose patiënten. (GRADE C)</p>	
	<p>Er bestaat onvoldoende evidentie, wegens gebrek aan goede studies, op relevante klinische uitkomsten over de doeltreffendheid van influenzavaccinatie bij astmapatiënten. (GRADE C)</p>	
	<p>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)</p>	
	<p>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)</p>	
	<p>Eén RCT kon een doeltreffendheid en werkzaamheid van vaccinatie van zwangeren (derde trimester) aantonen bij pasgeborenen (< 6 maanden). Bevestiging en onderzoek in gematigde klimaatzones is aangewezen. (GRADE B)</p>	
	<p>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)</p>	
	<p>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 immuungedeprimeerde kinderen. (GRADE C)</p>	
7.Hoe veilig zijn de verschillende anti-influenzavaccins?	<p>Als contraïndicaties voor vaccinaties worden vermeld: acute luchtweginfectie en/of koorts op het moment van vaccinatie en allergie aan componenten van het vaccin. (GRADE C)</p>	STERK
	<p>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)</p>	
	<p>Enkel voor zwangeren en kinderen jonger dan 2 jaar zijn er weinig gegevens. (GRADE C)</p>	
	<p>De jury benadrukt het jarenlang gebruik van griepvaccins zonder belangrijke neveneffecten. (GRADE A)</p>	
	<p>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</p>	

	seizoensgriep, zonder dat dit wijst op een verband met de vaccinatie.	
8. Welke doelgroepen komen in aanmerking voor vaccinatie?	Gezonde personen kunnen niet als een doelgroep worden beschouwd hoewel vaccinatie bewezen doeltreffend is. (GRADE A)	STERK
	Grootschalige vaccinatie van volwassenen kan, vanuit volksgezondheidsoogpunt, aanbevolen worden wegens de impact van influenza op de maatschappij en op de arbeidsmarkt. Indien de meerderheid (> 80%) van de bevolking zou gevaccineerd zijn zal het aantal dragers en ook de besmettelijkheid drastisch verminderen waardoor het risico op epidemie sterk zou verminderen (en misschien zelfs verdwijnen). Momenteel is dit in België logistiek niet mogelijk.	
	Ouderen vanaf 65 jaar moeten worden beschouwd als een doelgroep ook al is er weinig evidentie. Het gegeven dat de mortaliteit ten gevolge influenza toeneemt met de leeftijd en geconfronteerd met een verouderende populatie lijkt het ethisch niet verantwoord geen gebruik te maken van een preventieve maatregel, die weinig kostelijke, eenvoudige en zonder ernstige neveneffecten is. In de richtlijnen is er geen consensus betreffende het verlagen van deze leeftijdsgrens naar 60 of 50 jaar te vinden. (GRADE A)	STERK
	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)	STERK
	Vaccineren van patiënten met onderliggende pathologie, met risico op complicaties, wordt aanbevolen ondanks het ontbreken van studies van goede kwaliteit. Deze vaccinaties worden opgenomen in verschillende richtlijnen (COPD, diabetes, cardiovasculaire, renale en pulmonaire aandoeningen). De bestaande gegevens verantwoorden evenmin geen gebruik te maken van een preventieve maatregel, die weinig kostelijke, eenvoudige en zonder ernstige neveneffecten is. (GRADE C)	STERK
	Het vaccineren van immunogedeprimeerde patiënten, HIV inbegrepen, blijft aanbevolen ondanks het ontbreken van studies van goede kwaliteit. De bestaande gegevens verantwoorden evenmin geen gebruik te maken van een preventieve maatregel, die weinig kostelijke, eenvoudige en zonder ernstige neveneffecten is. Het lijkt dan ook redelijk HIV en immunogedeprimeerde patiënten op te nemen in vaccinatiecampagnes ondanks het ontbreken van sterke bewijzen. (GRADE B)	STERK
	Zwangere vrouwen, die in een risicogroep vallen door een chronische aandoening, moeten worden gevaccineerd. 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 risicofac-	STERK

	<p>toren.</p> <p>Indien vaccinatie bij zwangeren wordt uitgevoerd, meent de jury wel dat een (trivalent) geïnactiveerd virus dient gebruikt 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.</p>	STERK
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>	