

Preventie van influenza in de huisartspraktijk

Herziening

Saphia Mokrane, Nicolas Delvaux, Marco Schetgen

In opdracht van de Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn van
EBMPracticeNet

Gevalideerde versie:

30 maart 2018

EBM PracticeNet
Werkgroep
ontwikkeling
richtlijnen
eerste lijn



Inbreng van de patiënt en afweging door de huisarts

Richtlijnen voor de klinische praktijk bieden handvaten en zijn een ondersteuning bij het nemen van diagnostische of therapeutische beslissingen in de huisartsengeneeskunde. Zij vatten voor de huisarts samen wat voor de gemiddelde patiënt wetenschappelijk gezien het beste beleid is. Daarnaast is er de context van de patiënt, die een gelijkwaardige partner is bij het nemen van beslissingen. Daarom verheldert de huisarts de vraag van de patiënt door een gepaste communicatie en geeft informatie over alle aspecten van de mogelijke beleidsopties. Het kan dus voorkomen dat huisarts en patiënt samen verantwoord en beredeneerd een andere beste keuze maken. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de richtlijnen aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld.

Informatie

Opdrachtgever

Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn (WOREL)

Financiering

RIZIV

Auteurs

Dr Mokrane Saphia, huisarts (DMG ULB),

Dr Delvaux Nicolas, huisarts (ACHG KU Leuven, Domus Medica),

Dr Schetgen Marco, huisarts (DMG ULB)

Expertpanel betrokken bij de ontwikkeling van deze richtlijn

Bossuyt	Nathalie	Epidemiology	WIV ISP	
Gérard	Michèle	Infection control & prevention/infectiology	CHU St Pierre	ULB
Govaerts	Frans	Family practice	Domus Medica	
Jacobs	Frederique	Infection control & prevention/infectiology	Hôpital Erasme	ULB
Michiels	Barbara	Family practice		UAntwerp
Pepersack	Thierry	Geriatrics	CHU St Pierre	ULB
Theeten	Heidi	Vaccinology		UAntwerp
Trefois	Patrick	Family practice	Question santé	
Tuerlinckx	David	Pediatrics	CHU Mont-Godinne - HCG	UCL Namur
Van Ranst	Marc	Virology	UZ Leuven	KU Leuven

Belangenconflicten en financiering

De auteursgroep kon zijn werk in alle onafhankelijkheid doen. Deze richtlijn werd niet beïnvloed door de meningen of belangen van de financierende partner, de Rijksdienst voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV), noch door de opdrachtgever, m.n. de Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste lijn.

Bij aanvang van dit richtlijnproject vulden de auteurs en experts een gedetailleerde belangenverklaring in. Deze documenten zijn op vraag beschikbaar bij de Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste lijn.

Gebruikte afkortingen

ARR	Absolute Risk Reduction
95% CI (95% BI)	95% Confidence Interval (95% betrouwbaarheidsinterval)
ILI	Influenza-Like Illnesses
IV	Inactivated Vaccine
LAIV	Live Attenuated Influenza Vaccine (nasaalvaccin)
NNTB	Number Needed to Benefit
NNTH	Number Needed to Harm
NNT	Number Needed to Treat
NPI	Non Pharmaceutical Intervention
PPE	Personal Protection Equipment
RCT	Randomised Control Trials
RD	Risk Difference
RR	Relative Risk
SR	Systematische Review

Validatie

Het Belgisch Centrum voor Evidence Based Medicine (CEBAM) valideerde een eerste versie van de richtlijn met mineure opmerkingen op 17 januari 2018. Deze versie werd herwerkt rekening houdende met de opmerkingen van de validatiecommissie en definitief gevalideerd op 30 maart 2018.

Inhoud

INFORMATIE	2
OPDRACHTGEVER	2
FINANCIERING	2
AUTEURS	2
EXPERTPANEL BETROKKEN BIJ DE ONTWIKKELING VAN DEZE RICHTLIJN	2
BELANGENCONFLICTEN EN FINANCIERING	3
GEBRUIKTE AFKORTINGEN	3
VALIDATIE	3
INLEIDING	6
EPIDEMIOLOGIE EN KLINISCH BEELD	6
INFLUENZA	6
VACCINS	6
DOELSTELLING EN DOELGROEP VAN DE RICHTLIJN	7
GRADING VAN DE AANBEVELINGEN	7
GELDIGHEIDSDUUR EN UPDATE	8
OVERZICHT VAN DE AANBEVELINGEN	9
ALGEMEEN: NIET-MEDICAMENTEUZE MAATREGELEN	9
SPECIFIEK: ANTIVIRALE MIDDELEN EN VACCINS	10
RISICOGROEPEN	12
BASIS VOOR DE AANBEVELING	12
GRIEPVACCINATIE VAN RISICOGROEPEN	13
OVERZICHT VAN DE AANBEVELINGEN	13
KINDEREN	14
GEZONDE VOLWASSENEN	24
GEZONDE OUDEREN (>65 ANS)	26
OUDEREN (>65 JAAR) IN EEN WOONZORGCENTUM	29
ZWANGERE VROUWEN	32
GEZONDHEIDZORGPERSONEEL	35
DIABETESPATIËNTEN	37
PATIËNTEN MET COPD, ASTMA, BRONCHIËCTASIËN OF MUCOVISCIDOSE	40
PATIËNTEN MET CHRONISCHE NIERINSUFFICIËNTIE	43
PATIËNTEN MET EEN LEVERZIEKTE	45
PATIËNTEN MET HIV	47
PATIËNTEN MET STOORNISSEN VAN HET IMMUUNSYSTEEM	48

MEDICAMENTEUZE PREVENTIE	50
OVERZICHT VAN DE AANBEVELINGEN	50
KINDEREN	51
GEZONDE VOLWASSENEN EN OUDEREN	53
OUDE RE RISICOPERSONEN	55
GEÏNSTITUTIONALISEERDE VOLWASSENEN EN OUDEREN	57
NIET-MEDICAMENTEUZE PROFYLAXE	59
OVERZICHT VAN DE AANBEVELINGEN	59
PERSOONLIJKE BESCHERMINGSMAATREGELEN	60
HET DRAGEN VAN EENVOUDIGE BESCHERMINGSMAATREGELEN	60
HANDHYGIËNE	62
HET DRAGEN VAN EEN MASKER	64
VIRUSDODENDE MIDDELEN	68
ISOLATIEMAATREGELEN	70
OPLEIDING EN EDUCATIE M.B.T. NIET-MEDICAMENTEUZE INTERVENTIES	71
GEÏNTEGRERDE MAATREGELEN (EDUCATIE EN PERSOONLIJKE BESCHERMINGSMAATREGELEN)	72
INDICATOREN VOOR DE IMPLEMENTATIE VAN DE RICHTLIJN IN DE HUISARTSPRAKTIJK	74
INFORMATIEVE HULPMIDDELEN M.B.T. DE MAATREGELEN VOORGESTELD IN DE AANBEVELINGEN	75
M.B.T. GRIEPPVACCINATIE	75
M.B.T. NIET-MEDICAMENTEUZE PREVENTIEVE MAATREGELEN	75
BESLISSINGSONDERSTEUNENDE TOOLS OM DE TOEPASSING VAN DE AANBEVELINGEN TE VERGEMAKKELIJKEN	76
REFERENTIES	77

Inleiding

Epidemiologie en klinisch beeld

Influenzavirussen zijn verantwoordelijk voor een aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit, voornamelijk in de winter, tijdens seizoensepidemieën. Het virus treft 5 à 15% van de wereldbevolking en veroorzaakt 500.000 overlijdens per jaar. In België telt men de laatste jaren, tijdens het hoogtepunt van de epidemie, tussen de 300 en 1000 grieppatiënten per 100.000 inwoners. Alle leeftijdsgroepen kunnen griep oplopen, maar bepaalde kwetsbare populaties, zoals ouderen en patiënten met onderliggende aandoeningen, zijn vatbaarder voor complicaties of overlijden ten gevolge van een influenza-infectie. Het griepvaccin en hygiënische maatregelen worden beschouwd als de belangrijkste bescherming tegen de ziekte en de complicaties ervan.

Het klinisch beeld van griep is niet specifiek, en omvat meestal lichamelijke zwakte, koorts en spierpijn. Slechts een minderheid van de griepgevallen wordt bevestigd door laboanalyse. Het is met andere woorden moeilijk om de impact van griep te kwantificeren, waardoor deze vaak worden onderschat.

Influenza

Verschillende influenzavirustypes kunnen de ziekte bij de mens veroorzaken: ze verschillen qua virulentie, getroffen groepen en tijdstip. Nieuwe virusvarianten duiken op ten gevolge van frequente en kleine wijzigingen. Continue veranderingen in de circulerende virusstammen kunnen ervoor zorgen dat het virus gedeeltelijk kan ontsnappen aan de immuunrespons, en zich dus sneller kan verspreiden binnen de bevolking. Het griepseizoen varieert van jaar tot jaar, zowel qua tijdstip als qua getroffen groepen en ernst.

Vaccins

De samenstelling van de vaccins wordt ieder jaar aangepast volgens de in de wereld vastgestelde virusstammen die het meest kans maken om toe te slaan tijdens het eerstvolgende griepseizoen.

In België komen de meeste epidemieën van seizoensgriep voor tussen november en april, maar het begin van de epidemie, het hoogtepunt en de duur ervan variëren van jaar tot jaar.

De tegenwoordig gebruikte vaccins tegen seizoensgriep zijn de geïnactiveerde trivalente of tetravalente vaccins, die worden toegediend tussen oktober en december. Er bestaan ook levend afgezwakte vaccins, maar die zijn thans niet beschikbaar in België.

Uit de gezondheidsenquête van 2013 blijkt een vaccinatiedekking van 44% van de risicogroepen in België, en dat 56% van de risicopersonen minstens eenmaal gevaccineerd werd tegen de griep (Tafforeau 2015).

Doelstelling en doelgroep van de richtlijn

De belangrijkste taak van de huisarts met betrekking tot influenza is het beschermen van risicogroepen, patiënteducatie en een snelle interventie in geval van influenza-infectie om de verspreiding en complicaties ervan tegen te gaan. De aanbevelingen in deze richtlijn zijn in de eerste plaats bedoeld als leidraad voor eerstelijnszorgverleners, en vooral de huisarts, in het nemen van maatregelen ter preventie van influenza in de algemene bevolking.

Deze richtlijn gebruikt de risicogroepen zoals ze door de Hoge Gezondheidsraad zijn gedefinieerd, en geeft evidence based aanbevelingen die gestoeld zijn op de analyse van recent wetenschappelijk bewijs aangepast aan de Belgische zorgcontext.

Grading van de aanbevelingen

Er werd voor alle aanbevelingen in deze richtlijn op volgende manier een Grade bepaald:

Graden van aanbeveling		Voordelen versus nadelen en risico's	Methodologische kwaliteit van de studies	Implicaties
1A	Sterke aanbeveling, hoge graad van evidentie	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies	Sterke aanbeveling, kan worden toegepast bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden
1B	Sterke aanbeveling, matige graad van evidentie	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's	RCT's met beperkingen of sterke evidentie van observationele studies	Sterke aanbeveling, kan worden toegepast bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden
1C	Sterke aanbeveling, lage of zeer lage graad van evidentie	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's	Observationele studies of casestudies	Sterke aanbeveling, maar dit kan nog veranderen als er sterkere evidentie beschikbaar komt

2A	Zwakke aanbeveling, hoge graad van evidentie	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen naargelang de omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden	
2B	Zwakke aanbeveling, matige graad van evidentie	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's	RCT's met beperkingen of sterke evidentie van observationele studies	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen naargelang de omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden	
2C	Zwakke aanbeveling, lage of zeer lage graad van evidentie	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's	Observationele studies of casestudies	Erg zwakke aanbeveling, alternatieven kunnen evengoed te verantwoorden zijn	
GPP	Good Praticice Point	In afwezigheid van tastbaar bewijs kan een expertpanel aanleiding geven tot het formuleren van een GPP			Expertadvies

Tabel 1: Graden van aanbeveling, op basis van Van Royen (Van Royen 2008)

Geldigheidsduur en update

De auteursgroep stelt voor om deze praktijkrichtlijn 5 jaar na publicatie te herzien.

Overzicht van de aanbevelingen

Algemeen: niet-medicamenteuze maatregelen

Aanbevelingen	Grade
Algemene maatregelen	
Overweeg eenvoudige persoonlijke beschermingsmaatregelen (dragen van handschoenen, masker, handhygiëne) om de overdracht van luchtwegvirussen waaronder influenza te verminderen.	Grade 2C
Handhygiëne	
Pas handhygiëne toe om de overdracht van influenza, vooral in de buurt van kinderen, te voorkomen.	Grade 1B
Masker	
We bevelen gezondheidswerkers aan om een mondneusmasker te dragen in zorginstellingen voor langdurig verblijf voor ouderen.	Grade 1C
Draag geen FFP2-ademhalingsmasker om overdracht van influenza te voorkomen.	Grade 1B
Virusdodend middel topisch gebruik	
Virusdodende middelen voor topisch gebruik zijn niet aanbevolen om de overdracht van influenza te voorkomen.	Grade 1C
Isolatiemaatregelen	
De patiënt isoleren om de overdracht van influenza te voorkomen wordt in de huisartspraktijk niet aanbevolen.	Grade 1B
Opleiding-informatie	
Informeer de patiënt over het toepassen van eenvoudige en goedkope preventiemaatregelen (waaronder handhygiëne) om overdracht van influenza, vooral in de buurt van kinderen, te voorkomen.	Grade 1C
Gecombineerde maatregelen	
Overweeg de combinatie van maatregelen (patiënteducatie en persoonlijke beschermingsmaatregelen) om de overdracht van influenza te voorkomen.	Grade 2C

Specifiek: antivirale middelen en vaccins

Aanbevelingen	Grade
Zwangere vrouwen	
Vaccineer zwangere vrouwen zonder contra-indicaties tegen influenza.	Grade 1B
Gezonde kinderen <18 jaar	
Overweeg om gezonde kinderen (jonger dan 18 jaar) niet routinematig te vaccineren tegen influenza.	Grade 2B
Gebruik geen oseltamivir om influenza bij gezonde kinderen te voorkomen.	Grade 1C
Personen >6 maanden met chronische aandoening	
Vaccineer kinderen ouder dan 6 maanden met chronische aandoeningen en zonder contra-indicaties conform de aanbevelingen voor deze risicogroepen.	Grade 1C
Vaccineer kinderen tussen 6 maanden en 8 jaar voor de eerste maal met 2 doses (0,50 ml IM) met een interval van 4 weken. Nadien is 1 enkele dosis voldoende. Voor kinderen ouder dan 9 jaar is 1 dosis steeds voldoende.	Grade 1B
Vaccineer volwassen diabetespatiënten zonder contra-indicatie jaarlijks tegen influenza.	Grade 1C
Vaccineer patiënten met COPD, astma, bronchiëctasiën of mucoviscidose zonder contra-indicaties jaarlijks tegen influenza.	Grade 1C
Vaccineer patiënten met chronische nierinsufficiëntie zonder contra-indicaties jaarlijks tegen influenza.	Grade 1C
Overweeg vaccinatie tegen influenza van volwassen patiënten met een leverziekte (acuut of chronisch) zonder contra-indicaties.	Grade 2C
Overweeg de vaccinatie tegen influenza van volwassen patiënten met hiv zonder contra-indicaties.	Grade 2B
Vaccineer patiënten met stoornissen van het immuunsysteem zonder contra-indicaties jaarlijks tegen influenza. Wees bedacht dat het immunosuppressivum MMF (mycophenolate mofetil) de effectiviteit van het vaccin vermindert.	Grade 1B
We beschikken niet over gegevens m.b.t. het gebruik van oseltamivir bij kinderen die behoren tot een risicogroep.	
Kinderen tussen 6 maanden en 18 jaar onder langdurige behandeling met aspirine	
Vaccineer kinderen ouder dan 6 maanden met chronische aandoeningen en zonder contra-indicaties conform de aanbevelingen voor deze risicogroepen.	Grade 1C

Vaccineer kinderen tussen 6 maanden en 8 jaar voor de eerste maal met 2 doses (0,50 ml IM) met een interval van 4 weken. Nadien is 1 enkele dosis voldoende. Voor kinderen ouder dan 9 jaar is 1 dosis steeds voldoende.	Grade 1B
Gezonde volwassenen en ouderen	
Vaccineer gezonde volwassenen tussen 18 en 65 jaar niet routinematig tegen influenza.	Grade 1B
Gebruik geen oseltamivir voor pre-exposurepreventie van influenza bij gezonde volwassenen en ouderen.	Grade 1B
Gebruik geen oseltamivir voor post-exposurepreventie van influenza bij gezonde volwassenen en ouderen.	Grade 1B
>65 jaar	
Overweeg de vaccinatie van gezonde, thuiswonende ouderen (>65 jaar) zonder contra-indicaties tegen influenzavaccinatie.	Grade 2C
We raden af om oseltamivir te gebruiken voor pre-exposurepreventie van influenza bij oudere risicopatiënten (vanaf 65 jaar). De behandelende arts beslist, rekening houdend met de nevenwerkingen, of hij/zij oseltamivir wil inzetten in deze indicatie.	Grade 2C
Ouderen in een zorginstelling	
Vaccineer ouderen (>65 jaar) zonder contra-indicaties opgenomen in een woon-zorgcentrum jaarlijks tegen influenza.	Grade 1B
Gebruik geen oseltamivir om overdracht van influenza te voorkomen bij geïstitutionaliseerde volwassenen en ouderen.	Grade 1C
Gezondheidszorgpersoneel	
Overweeg de vaccinatie van gezondheidszorgpersoneel zonder contra-indicaties tegen influenzavaccinatie.	Grade 2C

Risicogroepen

Groep 1: personen met risico op complicaties:

- **zwangere vrouwen in het tweede of derde zwangerschapstrimester tijdens de seizoensgriep. Zij worden gevaccineerd vanaf het tweede zwangerschapstrimester;**
- **elke patiënt vanaf 6 maanden met een onderliggende, zelfs gestabiliseerde, chronische aandoening van de luchtwegen (met inbegrip van ernstig astma), van het hart (met uitzondering van hypertensie), van de lever, nieren, metabole aandoening (met inbegrip van diabetes), neuromusculaire aandoening, BMI >35 of immuniteitsstoornissen (aangeboren of geïnduceerd);**
- **alle personen ≥65 jaar;**
- **geïstitutionaliseerde personen;**
- **kinderen tussen 6 maanden en 18 jaar onder langdurige behandeling met aspirine.**

Groep 2: personeel werkzaam in de zorgsector.

Groep 3: personen die onder hetzelfde dak leven als

- **personen behorend tot risicogroep 1;**
- **kinderen jonger dan 6 maanden.**

Basis voor de aanbeveling

De risicogroepen in het kader van preventie van influenza werden in deze richtlijn bepaald op basis van de risicogroepen die werden geïdentificeerd tijdens de literatuurzoektocht.

Hieronder de in de literatuurzoektocht geïdentificeerde doelgroepen voor preventieve maatregelen voor influenza-infectie:

- gezonde kinderen
- kinderen die drager zijn van een chronische aandoening
- gezonde volwassenen
- gezonde personen ouder dan 65 jaar
- geïstitutionaliseerde personen ouder dan 65 jaar
- zwangere vrouwen
- gezondheidszorgpersoneel
- patiënten met een chronische aandoening: diabetes, respiratoire aandoeningen (COPD, astma, mucoviscidose, bronchiëctasieën) chronische nierinsufficiëntie, leverlijden, hiv, immuniteitsstoornissen.

De Hoge Gezondheidsraad (HGR) adviseert bovendien om alle personen van 50 tot en met 64 jaar te vaccineren, ook al hebben ze geen van bovenvermelde risicoaandoeningen. Naast het verhoogd risico op griepcomplicaties omwille van hun leeftijd, hebben ze inderdaad ook één kans op drie om minstens een factor te hebben die het risico op complicaties verhoogt. Dit risico is zeker aanwezig bij rokers, overmatige drinkers en personen met obesitas (*Body Mass Index* >30) (HGR 2017).

Griepvaccinatie van risicogroepen

Overzicht van de aanbevelingen

Aanbevelingen	Grade
Kinderen (tussen 6 maanden en 18 jaar)	
Overweeg om gezonde kinderen (jonger dan 18 jaar) niet routinematig te vaccineren tegen influenza.	Grade 2B
Vaccineer kinderen ouder dan 6 maanden met chronische aandoeningen en zonder contra-indicaties conform de aanbevelingen voor deze risicogroepen.	Grade 1C
Vaccineer kinderen tussen 6 maanden en 8 jaar voor de eerste maal met 2 doses (0,50 ml IM) met een interval van 4 weken. Nadien is 1 enkele dosis voldoende. Voor kinderen ouder dan 9 jaar is 1 dosis steeds voldoende.	Grade 1B
Gezonde volwassenen en ouderen meer dan 65 jaar	
Vaccineer gezonde volwassenen tussen 18 en 65 jaar niet routinematig tegen influenza.	Grade 1B
Overweeg de vaccinatie tegen influenza van gezonde, thuiswonende ouderen (>65 jaar) zonder contra-indicaties.	Grade 2C
Vaccineer ouderen (>65 jaar) zonder contra-indicaties opgenomen in een woon-zorgcentrum jaarlijks tegen influenza.	Grade 1B
Zwangere vrouwen	
Vaccineer zwangere vrouwen zonder contra-indicaties tegen influenza.	Grade 1B
Gezondheidszorgpersoneel	
Overweeg de vaccinatie van gezondheidszorgpersoneel zonder contra-indicaties.	Grade 2C

Chronische Ziekten	
Vaccineer volwassen diabetespatiënten zonder contra-indicaties jaarlijks tegen influenza.	Grade 1C
Vaccineer patiënten met COPD, astma, bronchiëctasiën of mucoviscidose zonder contra-indicaties jaarlijks tegen influenza.	Grade 1C
Vaccineer patiënten met chronische nierinsufficiëntie zonder contra-indicaties jaarlijks tegen influenza.	Grade 1C
Overweeg vaccinatie tegen influenza van volwassen patiënten met een leverziekte (acuut of chronisch) zonder contra-indicaties.	Grade 2C
Overweeg de vaccinatie tegen influenza van volwassen patiënten met hiv zonder contra-indicaties.	Grade 2B
Vaccineer patiënten met stoornissen van het immuunsysteem zonder contra-indicaties jaarlijks tegen influenza. Wees bedacht dat het immunosuppressivum MMF (mycophenolate mofetil) de effectiviteit van het vaccin vermindert.	Grade 1B

Kinderen

Overweeg om gezonde kinderen (jonger dan 18 jaar) niet routinematig te vaccineren tegen influenza.

Grade 2B

Basis voor de aanbeveling

Hoewel griepvaccinatie doeltreffend is om griep en griepaal syndroom (of Influenza-Like Illness (ILI)) te voorkomen bij gezonde kinderen tussen de 2 en 18 jaar, wordt systematische vaccinatie van deze groep niet aanbevolen wegens niet kosteneffectief.

Geïnactiveerd vaccin (inactivated vaccine - IV)

Het geïnactiveerd vaccin (IV) vermindert het aantal gevallen van influenza of ILI met 36% (Jefferson 2012). Dit komt overeen met een relatieve risicoreductie (RR) van 0,64 (95% BI 0,54 – 0,76) en een number needed to vaccinate (NNV) van 8, maar men stelt verschillen vast naargelang de leeftijdscategorie waarin vaccinatie werd bestudeerd.

Leeftijdscategorie	Uitskomst (incidentie van influenza tijdens de studie)	Effect
<2 jaar	Bewezen influenza (10%)	Geen significant effect
<2 jaar	ILI	Geen gegevens
<6 jaar	Bewezen influenza (37,2%)	Geen significant effect
<6 jaar	ILI (31,4%)	61% (95% BI 31-79)
≥6 jaar	Bewezen influenza (35,4%)	69% (95% BI 55-78)
≥6 jaar	ILI (29,7%)	28% (95% BI 22-34)

Tabel 2: Samenvatting van de gegevens over de werkzaamheid van het geïnactiveerd vaccin (IV) op bewezen influenza en ILI. Volgens Jefferson et al (Jefferson 2012) en Michiels et al (Michiels 2011)

Influenzavaccinatie lijkt geen invloed te hebben op pneumonie, absenteïsme van ouders van kinderen met influenza en het aantal voorschriften. De invloed van influenzavaccinatie op afwezigheid van school en otitis media is onduidelijk, met wisselende gegevens uit verschillende onderzoeken. Bij kinderen met recidiverende otitis media heeft influenzavaccinatie mogelijk een invloed op het aantal episodes van acute otitis media (AOM) en het antibioticagebruik. Er lijkt bewijs te zijn dat het IV het aantal consultaties voor pneumonie en influenza vermindert met 78 per 1000 (95% BI 134 minder – 7 minder). Er lijkt geen voordeel te zijn van een dubbele dosis t.a.v. een enkele dosis. Door een grote variatie in de rapportering van nevenwerkingen is het moeilijk om de veiligheid van het geïnactiveerd influenza vaccin te beoordelen.

Levend afgezwakt vaccin (Live Attenuated Influenza Vaccine, LAIV)

Influenzavaccinatie vermindert het aantal gevallen van influenza of ILI met ongeveer 33% bij kinderen ouder dan 2 jaar. Dit komt overeen met een relatieve risicoreductie van 0,67 (95% BI 0,62-0,72) en een NNV van 12 (Jefferson 2012). Op basis van gegevens over antigeenrespons, lijkt er een voordeel te zijn voor een dubbele dosis in vergelijking met enkele dosis, maar de meeste gegevens over effectiviteit zijn afkomstig van studies die gebruik maakten van een enkele dosis. Meerdere studies rapporteerden veiligheidsgegevens van het influenzavaccin waardoor een helder oordeel moeilijk is.

Effectiviteit bij kinderen <2 jaar

Twee systematische reviews (Jefferson 2012, Prutsky 2014) rapporteren gegevens uit gerandomiseerd onderzoek over influenzavaccinatie (zowel geïnactiveerd als levend afgezwakt vaccin) voor kinderen jonger dan 2 jaar. Hieruit blijkt dat zowel het geïnactiveerd als het levend afgezwakt vaccin de kans op influenza verkleinen, maar omwille van imprecisie werd dit besluit naar onder gewaardeerd. Eén studie vergeleek de effectiviteit van LAIV rechtstreeks met het geïnactiveerd vaccin en ondervond een sterkere effectiviteit voor het LAIV (RR 0,76, 95% BI 0,45-1,30). Tot op heden is er geen goedkeuring voor het gebruik van het levend afgezwakt vaccin bij kinderen onder

2 jaar, maar dit besluit kan nog wijzigen. Er is op heden weinig bewijs om LAIV sterker aan te bevelen dan het geïnactiveerd vaccin, maar toekomstig onderzoek zal wellicht meer inzicht verschaffen in deze discussie.

Uitkomsten	Risico controle	Risico interventie	Relatief effect (95% BI)	Aantal deelnemers (studie)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)
	Placebo vaccin	Influenza vaccin			
Influenza – Geïnactiveerd vaccin	100 per 1000	55 per 1000 (82 minder – 69 meer)	RR 0,55 (0,18 – 1,69)	786 (2 RCT's)	Matig
ILI – Geïnactiveerd vaccin	-	-	-	Geen RCT's gevonden	-
Influenza – levend afgezwakt vaccin	94 per 1000	34 per 1000 (72 minder – 39 minder)	RR 0,36 (0,23 – 0,58)	1232 (1 RCT)	Matig
ILI – levend afgezwakt vaccin	-	-	-	Geen RCT's gevonden	-

TABEL 3: GEGEVENS UIT JEFFERSON ET AL (JEFFERSON 2012) EN PRUTSKY (PRUTSKY 2014) ET AL VOOR KINDEREN ONDER 2 JAAR VOOR ZOWEL GEÏNACTIVEERD ALS LEVEND AFGEZWAKT INFLUENZAVACCIN

Effectiviteit bij kinderen tussen 2-6 jaar

De effectiviteit van influenzavaccinatie bij kinderen tussen 2 en 6 jaar oud werd bestudeerd in 4 verschillende systematische reviews. De resultaten van de reviews van Rhorer et al (Rhorer 2009) en Ambrose et al (Ambrose 2014) werden niet gebruikt in deze synthese omwille van methodologische

beperkingen van deze studies. De auteurs van beide studies voerden hun studie uit in opdracht van farmaceutische bedrijven en includeerden enkel observationele onderzoeken van deze bedrijven. De reviews van Jefferson et al (Jefferson 2012) en Michiels et al (Michiels 2011) toonden aan dat het moeilijk is duidelijke conclusies te trekken over de effectiviteit van influenzavaccinatie (zowel voor het geïnactiveerd vaccin als het levend afgezwakt vaccin) omwille van belangrijke inconsistentie tussen studies en het overwicht van studies gesponsord door farmaceutische bedrijven (die vaak betere resultaten rapporteren dan onafhankelijke studies).

Recente voorlopige gegevens van een pilootstudie uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk, waar alle kinderen tussen 2 en 16 jaar systematisch werden gevaccineerd met het levend afgezwakt vaccin, toont een effectiviteit van 54,5% (95% BI 31,5% - 68,4%) van het vaccin in het voorkomen van hospitalisaties tegen gevolge van influenza en een effectiviteit van 52,4% (95% BI 41,0% - 61,6%) in het voorkomen van consultaties voor influenza (in labo bewezen influenza) (Pebody 2016, Pebody 2017). Deze resultaten duiden op de mogelijke effectiviteit van het levend afgezwakt vaccin om influenza te voorkomen. Deze studies suggereren ook dat vaccinatie van kinderen eveneens een invloed heeft op de preventie van influenza in de algemene bevolking.

Uitkomsten	Risico controle	Risico interventie	Relatief effect (95% BI)	Aantal deelnemers (studie)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)
	Placebo vaccin	Influenza vaccin			
Influenza – Geïnactiveerd vaccin	372 per 1000	227 per 1000 (246 minder – 30 meer)	RR 0,61 (0,34 – 1,08)	132 (2 RCT's)	Laag
ILI – Geïnactiveerd vaccin	314 per 1000	122 per 1000 (192 minder – 97 minder)	RR 0,39 (0,21 – 0,69)	476 (3 RCT's)	Matig
Influenza – levend afgezwakt vaccin	177 per 1000	32 per 1000 (158 minder – 126 minder)	RR 0,18 (0,11 – 0,29)	9115 (6 RCT)	Matig
ILI – levend afgezwakt vaccin	375 per 1000	251 per 1000 (161 minder – 86 minder)	RR 0,67 (0,57 – 0,77)	38646 (5 RCT)	Matig

TABEL 3: GEGEVENS VOOR ZOWEL HET GEÏNACTIVEERD VACCIN ALS HET LEVEND AFGEZWAKT VACCIN UIT JEFFERSON ET AL (JEFFERSON 2012) EN MICHIELS ET AL (MICHIELS 2011)

Effectiviteit bij kinderen >6 jaar

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat influenzavaccinatie (zowel met het geïnactiveerd vaccin als het levend afgezwakt vaccin) het risico op ILI vermindert (Michiels 2011, Jefferson 2012). Er is bovendien bewijs van matige kwaliteit dat het geïnactiveerde vaccin de kans op bewezen influenza doet dalen. Een kleine cohortstudie in het VK rapporteert geen nevenwerkingen van het geïnactiveerd vaccin in deze leeftijdsgroep (Mc Naughton 2016). Er zijn geen betrouwbare data over nevenwerkingen in deze leeftijdsgroep.

Uitkomsten	Risico controle	Risico interventie	Relatief effect (95% BI)	Aantal deelnemers (studie)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)
	Placebo vaccin	Influenza vaccin			
Influenza – Geïnactiveerd vaccin	354 per 1000	110 per 1000 (276 minder – 195 minder)	RR 0,31 (0,22 – 0,45)	710 (3 RCT's)	Matig
ILI – Geïnactiveerd vaccin	297 per 1000	214 per 1000 (101 minder – 65 minder)	RR 0,72 (0,66 – 0,78)	18912 (4 RCT's)	Hoog
Influenza – levend afgezwakt vaccin	516 per 1000	243 per 1000 (397 minder – 15 minder)	RR 0,47 (0,23 – 0,97)	60 (1 RCT)	Zeer laag
ILI – levend afgezwakt vaccin	232 per 1000	155 per 1000 (93 minder – 60 minder)	RR 0,67 (0,60 – 0,74)	149772 (8 RCT)	Hoog

Tabel 4: Gegevens uit Jefferson et al (Jefferson 2012)

Algemeen besluit m.b.t. kinderen

Er is weinig bewijs dat influenzavaccinatie bij kinderen invloed heeft op belangrijke uitkomsten behalve bewezen influenza of ILI (Jefferson 2012). Enkel op ambulante consultaties voor pneumonie of influenza is er een bewezen voordeel voor vaccinatie in vergelijking met placebo of geen vaccinatie.

Uitkomsten	Risico controle	Risico interventie	Relatief effect (95% BI)	Aantal deelnemers (studie)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)
	Placebo vaccin	Influenza vaccin			
Otitis media	616 per 1000	604 per 1000 (31 minder – 6 meer)	RR 0,98 (0,95 – 1,01)	2873 (2 RCT's)	Matig
Verloren werkdagen door ouders	262 per 1000	181 per 1000 (141 minder – 8 meer)	RR 0,69 (0,46 – 1,03)	2874 (2 RCT's)	Matig
Medicatie-voorschriften	360 per 1000	356 per 1000 (4 minder – 43 meer)	RR 0,99 (0,87 – 1,12)	1784 (1 RCT)	Zeer laag
Ambulante consultaties influenza of pneumonie	326 per 1000	248 per 1000 (134 minder – 7 minder)	RR 0,76 (0,59 – 0,98)	2874 (2 RCT)	Hoog

Tabel 5: Gegevens uit Jefferson et al (Jefferson 2012)

Afweging voor- en nadelen

De vaccinatie van gezonde kinderen kan twee doelen hebben: het vermijden van influenza bij het kind zelf, of het vermijden van de transmissie van influenza in de bredere bevolking. In vergelijking met gezonde volwassenen, is het effect van influenzavaccinatie bij gezonde kinderen opmerkelijk groter. In de Verenigde Staten en het Verenigd Koninkrijk zijn proefprojecten begonnen die het effect bestuderen van influenzavaccinatieprogramma's voor schoolgaande kinderen op de incidentie van influenza in de bredere bevolking (Kassianos 2015, Hodgson 2017). Resultaten van deze proefprojecten laten nog niet toe om hier duidelijke conclusies uit te trekken, maar er zijn aanwijzingen dat een veralgemeende influenzavaccinatie bij schoolgaande kinderen kosteneffectief kan zijn voor de preventie van influenza in de algemene populatie, vooral in landen waar er georganiseerde vaccinatieprogramma's bestaan bij schoolgaande kinderen (Hodgson 2017, Perman 2017). Het KCE berekende dat een veralgemeende vaccinatie van kinderen jonger dan 18 jaar een daling in ziekenhuisopnames van zowel kinderen als ouderen zou betekenen alsook 70 overlijdens bij ouderen zou vermijden (Beutels 2013, Hanquet 2011). Een veralgemeende vaccinatie zou evenwel niet kosteneffectief zijn. In afwachting van de conclusies van de proefprojecten in de VS en het VK wordt een veralgemeende influenzavaccinatie bij kinderen op heden niet aanbevolen.

Validatie via expertconsensus

Deze aanbeveling werd gevalideerd door de experts via een consensusprocedure in de tweede ronde:

Aantal respondenten	Mediaan	% respondenten die de aanbeveling hebben gevalideerd
6	7,5	44%

Vaccineer kinderen ouder dan 6 maanden met chronische aandoeningen en zonder contra-indicaties conform de aanbevelingen voor deze risicogroepen.

Grade 1C

Vaccineer kinderen tussen 6 maanden en 8 jaar voor de eerste maal met 2 doses (0,50 ml IM) met een interval van 4 weken. Nadien is 1 enkele dosis voldoende. Voor kinderen ouder dan 9 jaar is 1 dosis steeds voldoende.

Grade 1B

Toelichting

Contra-indicaties voor influenzavaccinatie zijn:

- Ernstige allergische reacties op een vorige toediening van een influenzavaccin of bestanddeel van een influenzavaccin,

Voorzichtigheid is geboden bij:

- koorts of ernstige infectie,
- voorgeschiedenis van een Guillain-Barrésyndroom binnen de 6 weken na toediening van een influenzavaccin,
- voorgeschiedenis van een ernstige allergische reactie (angioedeem, ernstige luchtwegklachten, aanhoudend braken, nood aan medische zorg) na contact met eieren.

Uitsluitend urticaria na contact met eieren is geen contra-indicatie voor influenzavaccinatie.

Basis voor de aanbeveling

Effectiviteit bij kinderen

Er zijn weinig onderzoeken die het effect bestudeerden van influenzavaccinatie bij kinderen met een onderliggende aandoening of pathologie. Indien er gegevens bestaan over het effect van influenzavaccinatie bij kinderen met luchtwegaandoeningen, leverziekte, immuunstoornissen of andere aandoeningen, werd dit verder in deze richtlijn gerapporteerd bij de bespreking van influenzavaccinatie bij patiënten met deze aandoeningen. Algemeen genomen is er vrijwel geen bewijs van effectiviteit van influenzavaccinatie bij kinderen met onderliggende pathologie.

Voor de keuze van een enkele dosis versus een dubbele dosis vaccin bestaan wel gegevens. Er is bewijs van matig tot hoge kwaliteit dat zowel één enkele als dubbele dosis influenzavaccinatie (zowel geïnactiveerd als levend afgezwakt) werkzaam zijn in de preventie van influenza of ILI (Jefferson 2012).

De meeste huidige richtlijnen, alsook bijsluiters raden nog steeds aan om bij zeer jonge kinderen een halve dosis vaccin te gebruiken (0,25 ml IM). Deze adviezen zijn gebaseerd op gegevens van oudere studies die een hoge immunogeniciteit rapporteerden (met meer lokale en systemische reacties) bij deze zeer jonge kinderen aan de standaarddosis van 0,50 ml. Recentere studies, met nieuwere vaccins, tonen geen uitgesproken lokale en systemische reacties en geven aan dat ook zeer jonge kinderen vanaf de leeftijd van 6 maanden mogen gevaccineerd worden met 0,5 ml IM (Halasa 2015).

Uitkomsten	Risico controle	Risico interventie	Relatief effect (95% BI)	Aantal deelnemers (studie)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)
	Placebo vaccin	Influenza vaccin			
Influenza – één dosis	260 per 1000	94 per 1000 (187 minder – 135 minder)	RR 0,36 (0,28 – 0,48)	1628 (5 RCT's)	Hoog
ILI – één dosis	220 per 1000	77 per 1000 (187 minder – 42 minder)	RR 0,35 (0,15 – 0,81)	267 (2 RCT's)	Matig
Influenza – twee doses	0 per 1000	0 per 1000	-	Geen studies	-
ILI – twee doses	298 per 1000	215 per 1000 (92 minder – 72 minder)	RR 0,72 (0,69 – 0,76)	18777 (2 RCT's)	Hoog

Tabel 6: Gegevens over effectiviteit van het geïnactiveerd influenzavaccin bij kinderen (alle leeftijden).
Uit: Jefferson et al (Jefferson 2012)

Uitkomsten	Risico controle	Risico interventie	Relatief effect (95% BI)	Aantal deelnemers (studie)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)
	Placebo vaccin	Influenza vaccin			
Influenza – één dosis	251 per 1000	58 per 1000 (221 minder – 133 minder)	RR 0,23 (0,12 – 0,47)	3038 (5 RCT's)	Matig
ILI – één dosis	160 per 1000	102 per 1000 (131 minder – 195 meer)	RR 0,64 (0,18 – 2,22)	3306 (2 RCT's)	Laag
Influenza – twee doses	151 per 1000	17 per 1000 (145 minder – 112 minder)	RR 0,11 (0,04 – 0,26)	3043 (2 RCT's)	Matig
ILI – twee doses	270 per 1000	178 per 1000 (116 minder – 65 minder)	RR 0,66 (0,57 – 0,76)	121300 (6 RCT's)	Matig

Tabel 7: Gegevens over effectiviteit van het levend afgezwakt influenzavaccin bij kinderen (alle leeftijden). Uit Jefferson et al (Jefferson 2012)

Contra-indicaties

De wetenschappelijke bijsluiters van influenzavaccins raden af om bij kinderen met een bewezen allergie aan kippen-eiwitten het vaccin toe te dienen. In huidige influenzavaccins is het aandeel kippen-eiwit zeer klein waardoor kinderen met een voorgeschiedenis van urticaria na contact met kippen-eiwit veilig kunnen gevaccineerd worden. In de VS beschouwt het Center for Disease Control (CDC) een bewezen kippen-eiwit allergie zonder voorgeschiedenis van anafylaxie niet langer als een absolute contra-indicatie (Grohskopf 2016). In het Adverse Event Reporting System (FAERDS) van de Food and Drug Administration (FDA) werden na meer dan 7,4 miljoen geïnactiveerde influenzavaccins maar 10 gevallen van anafylaxie gerapporteerd (FAERDS). In de meerderheid van deze gevallen was er bovendien geen sprake van een voorgeschiedenis van een allergie aan kippen-eiwit. Onderbouwing voor de andere contra-indicaties is zeer zwak of zelfs afwezig en berust op consensus. Deze contra-indicaties zijn consistent met de gegevens van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (<http://www.bcfi.be/nl/chapters/13?frag=11247> geraadpleegd op 22/05/2017) en van het CDC (Grohskopf 2016).

Afweging voor- en nadelen

In tegenstelling tot de vaccinatie van gezonde kinderen, is het doel van de vaccinatie van kinderen met een onderliggende aandoening niet de preventie van transmissie, maar de preventie van complicaties bij deze kinderen zelf. Er is vrijwel geen bewijs van effectiviteit van influenzavaccinatie bij deze groep aan kinderen. Het KCE rapport bespreekt de kosteneffectiviteit van deze groep kinderen niet (Beutels 2013, Hanquet 2011). Op basis van het theoretisch voordeel van influenzavaccinatie bij kinderen met onderliggende aandoeningen, besloot het expertenpanel om een sterke aanbeveling te formuleren in het voordeel van vaccinatie. Er blijkt geen klinisch relevant verschil te zijn tussen de effectiviteit van het geïnactiveerd vaccin en het levend afgezwakt vaccin, en mogelijk zijn er meer nevenwerkingen bij het LAIV. Bovendien is het levend afgezwakt vaccin op heden niet beschikbaar in België. Daarom besloot het expertenpanel om de voorkeur te geven aan het geïnactiveerd vaccin boven het levend afgezwakt vaccin.

Validatie via expertconsensus

De eerste aanbeveling werd gevalideerd door de experts via een consensusprocedure in de tweede ronde:

Aantal respondenten	Mediaan	% respondenten die de aanbeveling hebben gevalideerd
6	7	70%

De tweede aanbeveling werd gevalideerd door de experts via een consensusprocedure in de derde ronde:

Aantal respondenten	Mediaan	% respondenten die de aanbeveling hebben gevalideerd
7	7	100%

Gezonde volwassenen

Vaccineer gezonde volwassenen tussen 18 en 65 jaar niet routinematig tegen influenza.

Grade 1B

Basis voor de aanbeveling

Uit een uitgebreide systematische review blijkt dat influenzavaccinatie bij gezonde volwassenen een beperkt effect heeft op influenzasymptomen en absenteïsme zonder belangrijke nevenwerkingen (Demicheli 2014). De effectiviteit van het influenzavaccin bij volwassenen is zeer sterk afhankelijk van de ernst van de griep epidemie en de overeenkomst tussen de circulerende stammen en die vervat in het vaccin. Hierdoor is het moeilijk om gegevens van verschillende jaren met elkaar te vergelijken.

Het geïnactiveerd vaccin vermindert de kans op ILI met ongeveer 16% (95% BI 5-25%). Dit komt overeen met een number needed to vaccinate (NNV) van 40 (95% BI 26-128). Het effect op bewezen influenza is groter, en vermindert het risico met 60% (95% BI 53-66%). Omwille van de lagere kans op een bewezen influenza (ongeveer 2,4%) in vergelijking met ILI (ongeveer 15,6%) is de NNV hoger (71, 95% BI 64-80), en dit vrijwel onafhankelijk van de overeenkomst tussen de circulerende stammen en de stammen in het vaccin. Er lijkt geen invloed te zijn op het aantal doktersbezoeken, aantal ziekte dagen, antibioticavoorschriften of hospitalisatie. Er is mogelijk een zeer beperkt effect op absenteïsme. Er zijn geen gegevens over het effect op pneumonie. Het IV heeft ook een aantal bewezen nevenwerkingen zoals lokale pijn (RR 3,13, 95% BI 2,44 – 4,02), roodheid (RR 2,59, 95% BI 1,77 – 3,78) en induratie (RR 4,28, 95% BI 1,25 – 14,67). Er is geen invloed op lokale stijfheid. Er is bovendien een invloed op enkele systemische nevenwerkingen zoals veralgemeende spierpijn (RR 1,77, 95% BI 1,40 – 2,24), koorts (RR 1,54, 95% BI 1,22 – 1,95), hoofdpijn (RR 1,17, 95% BI 1,01 – 1,36), vermoeidheid (RR 1,23, 95% BI 1,07 – 1,42) en malaise (1,51, 95% BI 1,18 – 1,92).

Uitkomsten	Risico controle	Risico interventie	Relatief effect (95% BI)	Aantal deelnemers (studie)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)
	Placebo vaccin	Influenza vaccin			
ILI	377 per 1000	313 per 1000 (87 minder – 41 minder)	RR 0,83 (0,77 – 0,89)	4760 (7 controlled trials)	Matig

Influenza	28 per 1000	10 per 1000 (19 minder – 15 minder)	RR 0,37 (0,31 – 0,45)	26947 (12 controlled trials)	Matig
Consultaties bij artsen	86 per 1000	50 per 1000 (54 minder – 8 minder)	RR 0,58 (0,37 – 0,91)	1178 (1 controlled trial)	Matig
Hospitalisatie	0 per 1000	0 per 1000 (593 – 678)	RR 0,97 (0,91 – 1,04)	12307 (11 controlled trials)	Laag
Lokale nevenwerkingen	357 per 1000	871 per 1000 (293 meer – 814 meer)	RR 2,44 (1,82 – 3,28)	2049 (1 controlled trial)	Matig
Systemische nevenwerkingen	142 per 1000	165 per 1000 (18 minder – 75 meer)	RR 1,16 (0,87 – 1,53)	2128 (6 controlled trials)	Laag
Aantal ziektedagen	1,54 dagen	0,96 dagen	MD 0,58 lager (0,85 lager – 0,32 lager)	2003 (2 controlled trials)	Matig
Aantal verloren werkdagen	2,03 dagen	1,94 dagen	MD 0,09 lager (0,19 lager – 0,02 hoger)	2596 (3 controlled trials)	Laag

Tabel 8: Gegevens uit Demichelli et al. (Demichelli 2014)

Afweging voor- en nadelen

Studies over influenzavaccinatie bij gezonde volwassen tonen aan dat IV eerder beperkt effectief zijn in het voorkomen van influenza en ILI maar niet op hospitalisatie en absenteïsme. Het KCE berekende dat de vaccinatiegraad in deze leeftijdscategorie tussen 11 en 25% ligt, afhankelijk van leeftijd (Beutels 2013, Hanquet 2011). Het verhogen van de vaccinatiegraad met een aanvullende 20% van deze populatie zou ongeveer 20 ziekenhuisopnames vermijden maar niet kosteneffectief zijn. Omwille van deze gegevens werd door het richtlijn panel besloten dat er geen redenen zijn om een veralgemeende vaccinatie van alle gezonde volwassenen aan te bevelen.

Validatie via expertconsensus

Deze aanbeveling werd gevalideerd door de experts via een consensusprocedure in de eerste ronde:

Aantal respondenten	Mediaan	% respondenten die de aanbeveling hebben gevalideerd
10	4,5	70%

Gezonde ouderen (>65 ans)

Overweeg de vaccinatie tegen influenza van gezonde, thuiswonende ouderen (>65 jaar) zonder contra-indicaties.

Grade 2C

Toelichting

Contra-indicaties voor influenzavaccinatie zijn:

- Ernstige allergische reacties (anafylaxie) op een vorige toediening van een influenzavaccin of actief bestanddeel van een influenzavaccin,

Voorzichtigheid is geboden bij:

- koorts of ernstige infectie,
- voorgeschiedenis van een Guillain-Barré syndroom binnen de 6 weken na toediening van een influenzavaccin,
- voorgeschiedenis van een ernstige allergische reactie (angioedeem, ernstige luchtwegklachten, aanhoudend braken, nood aan medische zorg) na contact met eieren.

Uitsluitend urticaria na contact met eieren is geen contra-indicatie voor influenzavaccinatie.

Basis voor de aanbeveling

Influenzavaccinatie kan de kans op influenza bij thuiswonende gezonde ouderen verminderen met 25-58%, maar is sterk afhankelijk van de ernst van de epidemie en de overeenkomst tussen de circulerende stammen en de stammen in het vaccin omdat de voorkans op influenza in deze populatie laag is (Darvisian 2014, Darvisian 2017). In een oudere Cochrane review kon men geen effect van influenzavaccinatie aantonen op ILI, influenza of pneumonie bij thuiswonende ouderen (Jefferson 2010). Sommige cohortstudies konden een effect aantonen voor influenzavaccinatie op totale mortaliteit en hospitalisatie door influenza of pneumonie (Wong 2012, Baxter 2010), maar deze gegevens dienen voorzichtig geïnterpreteerd te worden. Er zijn sterke aanwijzingen dat er in deze studies sprake was van zogenaamde *healthy vaccinee bias*, waarbij vooral gezonde personen werden gevaccineerd en dat de daling in mortaliteit en hospitalisatie wellicht beter te verklaren is door een verschil in comorbiditeit dan door het influenzavaccin (Brookhart 2012).

Het is dus noodzakelijk om statistische en klinische significantie van de resultaten van elkaar te onderscheiden.

Er zijn geen gegevens over nevenwerkingen specifiek in deze populatie, maar de Cochrane review (Jefferson 2010) toonde dat bij ouderen (zowel thuiswonend als geïnstitutionaliseerd), het effect op nevenwerkingen beperkt is. Uit gegevens van RCT's blijkt parenterale influenzavaccinatie vooral een invloed te hebben op lokale roodheid en induratie, lokale pijn of stijfheid van de arm en mogelijk ook op algemene malaise, koorts, bovenste luchtwegklachten, hoofdpijn en nausea. Gegevens over de relatie tussen influenzavaccinatie en het ontstaan van Guillan Barré syndroom zijn onduidelijk.

Uitkomsten	Risico controle	Risico interventie	Relatief effect (95% BI)	Aantal deelnemers (studie)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)
	Placebo vaccin	Influenza vaccin			
ILI – RCT	98 per 1000	56 per 1000 (57 minder – 21 minder)	RR 0,57 (0,42 – 0,79)	2047 (2 RCT's)	Matig
ILI – Cohort studies	14 per 1000	6 per 1000 (11 minder – 3 minder)	RR 0,44 (0,24 – 0,81)	9613 (4 cohort studies)	Zeer laag
Influenza – RCT	42 per 1000	17 per 1000 (32 minder – 11 minder)	RR 0,41 (0,23 – 0,74)	1838 (1 RCT)	Matig
Influenza – Cohort studies	4 per 1000	2 per 1000 (3 minder – 1 meer)	RR 0,57 (0,27 – 1,17)	11399 (1 cohort studie)	Zeer laag
Hospitalisatie voor ILI of pneumonie	17 per 1000	13 per 1000 (6 minder – 2 minder)	RR 0,74 (0,62 – 0,88)	727776 (6 cohort studies)	Laag
Overlijden door influenza of pneumonie	4 per 1000	3 per 1000 (1 minder – 0 minder)	RR 0,87 (0,70 – 1,09)	163391 (1 cohort studie)	Zeer laag
Alle overlijdens – Cohort studies	12 per 1000	7 per 1000 (6 minder – 4 minder)	RR 0,59 (0,50 – 0,7)	300332 (4 cohort studies)	Laag

Alle overlijdens – RCT	6 per 1000	6 per 1000 (5 minder – 52 meer)	RR 1,02 (0,11 – 9,72)	699 (1 RCT)	Laag
Algemene malaise	16 per 1000	25 per 1000 (1 minder – 27 meer)	RR 1,57 (0,92 – 2,71)	2519 (3 RCT's)	Laag
Lokale pijn/pijnlijke arm	37 per 1000	132 per 1000 (60 meer – 143 meer)	RR 3,56 (2,61 – 4,87)	2560 (4 RCT's)	Matig
Zwelling, oedeem, induratie	9 per 1000	74 per 1000 (27 meer – 144 meer)	RR 8,23 (3,98 – 17,05)	1847 (2 RCT's)	Matig

Tabel 10 : Gegevens uit Jefferson et al. (Jefferson 2010)

Contra-indicaties

De wetenschappelijke bijsluiters van influenzavaccins raden af om bij volwassenen of ouderen met een bewezen allergie aan kippen-eiwitten het vaccin toe te dienen. In de huidige influenzavaccins is het aandeel kippen-eiwit zeer klein waardoor personen met een voorgeschiedenis van urticaria na contact met kippen-eiwit veilig kunnen gevaccineerd worden. In de VS beschouwt het Center for Disease Control (CDC) een bewezen kippen-eiwitallergie zonder voorgeschiedenis van anafylaxie niet langer als een absolute contra-indicatie (Grohskopf 2016). In het Adverse Event Reporting System (FAERDS) van de Food and Drug Administration (FDA) werden na meer dan 7,4 miljoen geïnactiveerde influenzavaccins maar 10 gevallen van anafylaxie gerapporteerd (FAERDS). In de meerderheid van deze gevallen was er bovendien geen sprake van een voorgeschiedenis van een allergie aan kippen-eiwit. Onderbouwing voor de andere contra-indicaties is zeer zwak of zelfs afwezig en berust op consensus. Deze contra-indicaties zijn consistent met de gegevens van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (<http://www.bcfi.be/nl/chapters/13?frag=11247> geraadpleegd op 22/05/2017) en van het CDC (Grohskopf 2016).

Afweging voor- en nadelen

Het effect van influenzavaccins bij thuiswonende ouderen (> 65 jaar) op alle uitkomsten is beperkt. Het is onduidelijk wat het effect van een veralgemeende vaccinatie van thuiswonende ouderen zou betekenen op grote schaal. Het KCE-rapport (Beutels 2013, Hanquet 2011) doet een poging om hierin een schatting te maken. In dit rapport wordt geen onderscheid gemaakt tussen geïnstitutionaliseerde ouderen en thuiswonende ouderen. Het

besluit dat het verhogen van de vaccinatiegraad met 5 tot 25% (van een vaccinatiegraad van 50% bij de groep 65-74 jarigen en 71% bij de groep >75-jarigen naar telkens 75%) een daling van 214 ziekenhuisopnames en 14 overlijdens zou kunnen betekenen. Omwille van het onduidelijke effect op belangrijke uitkomsten, maar ook de beperkte nevenwerkingen werd door het expertenpanel besloten om voor deze groep een zwakke aanbeveling voor griepvaccinatie te formuleren.

Validatie via expertconsensus

Deze aanbeveling werd gevalideerd door de experts via een consensusprocedure in 1 ronde:

Aantal respondenten	Mediaan	% respondenten die de aanbeveling hebben gevalideerd
10	9	90%

Ouderen (>65 jaar) in een woonzorgcentrum

Vaccineer ouderen (>65 jaar) zonder contra-indicaties opgenomen in een woon-zorgcentrum jaarlijks tegen influenza.

Grade 1B

Toelichting

Contra-indicaties voor influenzavaccinatie zijn:

- Ernstige allergische reacties (anafylaxie) op een vorige toediening van een influenzavaccin of actief bestanddeel van een influenzavaccin,

Voorzichtigheid is geboden bij:

- koorts of ernstige infectie,
- voorgeschiedenis van een Guillain-Barré syndroom binnen de 6 weken na toediening van een influenzavaccin,
- voorgeschiedenis van een ernstige allergische reactie (angioedeem, ernstige luchtwegklachten, aanhoudend braken, nood aan medische zorg) na contact met eieren.

Uitsluitend urticaria na contact met eieren is geen contra-indicatie voor influenzavaccinatie.

Basis voor de aanbeveling

Vrijwel alle gegevens over influenzavaccinatie bij ouderen opgenomen in woon- en zorgcentra zijn afkomstig uit cohortstudies en dus onderhevig aan bias. Een Cochrane review van 30 cohortstudies kon aantonen dat influenzavaccinatie de kans op influenza, ILI, pneumonie en overlijden ten gevolge van pneumonie of griep deed dalen (Jefferson 2010). Deze gegevens werden bevestigd in een recentere meta-analyse van gecontroleerde studies, waarbij een gelijkaardige effect op de preventie van pneumonie (37%, 95% BI 18-53%) en overlijden door pneumonie of griep (34%, 95% BI 10-53%) bleek (Chan 2014). Het kwaliteit van bewijs is beperkt omwille van het gebrek van randomisatie in deze studies en de grote kans op bias door andere factoren zoals comorbiditeit. Er zijn geen gegevens over nevenwerkingen specifiek in deze populatie, maar de Cochrane review (Jefferson 2010) toonde aan dat bij ouderen (zowel thuiswonend als geïnstitutionaliseerd), het effect op nevenwerking beperkt is. Uit gegevens van RCT's blijkt parenterale influenzavaccinatie vooral een invloed te hebben op lokale roodheid en induratie, lokale pijn of stijfheid van de arm en mogelijk ook op algemene malaise, koorts, bovenste luchtwegklachten, hoofdpijn en nausea. Gegevens over de relatie tussen influenzavaccinatie en het ontstaan van Guillan Barré syndroom zijn onduidelijk.

Uitkomsten	Risico controle	Risico interventie	Relatief effect (95% BI)	Aantal deelnemers (studie)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)
	Placebo vaccin	Influenza vaccin			
ILI – Cohort studies	283 per 1000	218 per 1000 (102 minder – 17 meer)	RR 0,77 (0,64 – 0,94)	5963 (16 cohort studies)	Laag
ILI - RCT	39 per 1000	21 per 1000 (25 minder – 8 minder)	RR 0,54 (0,37 – 0,80)	4180 (1 RCT)	Matig
Influenza – Cohort studies	112 per 1000	116 per 1000 (64 minder – 169 meer)	RR 1,04 (0,43 – 2,51)	658 (4 cohort studies)	Zeer laag
Influenza - RCT	128 per 1000	64 per 1000 (102 minder – 32 meer)	RR 0,50 (0,20 – 1,25)	202 (1 RCT)	Laag
Pneumonie	78 per 1000	42 per 1000 (45 minder – 23 minder)	RR 0,54 (0,36 – 0,84)	2027 (8 cohort studies)	Laag

Hospitalisatie voor ILI of pneumonie	61 per 1000	34 per 1000 (39 minder – 10 minder)	RR 0,55 (0,36 – 0,84)	2027 (8 cohort studies)	Laag
Overlijden door influenza of pneumonie	38 per 1000	22 per 1000 (22 minder – 6 minder)	RR 0,58 (0,41 – 0,83)	6127 (16 cohort studies)	Laag
Algemene malaise	16 per 1000	25 per 1000 (1 minder – 27 meer)	RR 1,57 (0,92 – 2,71)	2519 (3 RCT's)	Laag
Lokale pijn/pijnlijke arm	37 per 1000	132 per 1000 (60 meer – 143 meer)	RR 3,56 (2,61 – 4,87)	2560 (4 RCT's)	Matig
Zwelling, oedeem, induratie	9 per 1000	74 per 1000 (27 meer – 144 meer)	RR 8,23 (3,98 – 17,05)	1847 (2 RCT's)	Matig

Tabel 11: Gegevens uit Jefferson et al (Jefferson 2010)

Afweging voor- en nadelen

Influenzavaccinatie bij ouderen opgenomen in woon- en zorgcentra lijkt effectief in het vermijden van influenza, ILI, pneumonie en overlijden door pneumonie of griep, maar het kwaliteit van bewijs is laag. In vergelijking met thuiswonende ouderen is de voorkans op influenza weliswaar hoger, wat een invloed heeft op de effectiviteit. In het rapport van het KCE doet men geen uitspraak over kosteneffectiviteit van influenzavaccinatie bij geïnstitutionaliseerde ouderen (Beutels 2013, Hanquet 2011). Men besluit dat het verhogen van de huidige vaccinatiegraad van 50% bij de groep 65-74 jaar en 71% bij de groep >75 jaar naar telkens 75% een daling van 214 ziekenhuisopnames en 14 overlijdens zou kunnen betekenen. Omwille van de mogelijke voordelen (invloed op mortaliteit) en de beperkte nevenwerkingen heeft het expertenpanel besloten om voor ouderen opgenomen in een woon- en zorgcentrum, influenzavaccinatie sterk aan te bevelen.

Validatie via expertconsensus

Deze aanbeveling werd gevalideerd door de experts via een consensusprocedure in de eerste ronde:

Aantal respondenten	Mediaan	% respondenten die de aanbeveling hebben gevalideerd
10	9	80%

Zwangere vrouwen

Vaccineer zwangere vrouwen zonder contra-indicaties tegen influenza.

Grade 1B

Toelichting

Vaccineer zwangere vrouwen vanaf de tweede trimester van de zwangerschap op het ogenblik van het griepseizoen.

Contra-indicaties voor influenzavaccinatie zijn:

- Ernstige allergische reacties (anafylaxie) op een vorige toediening van een influenzavaccin of actief bestanddeel van een influenzavaccin,

Voorzichtigheid is geboden bij:

- koorts of ernstige infectie,
- voorgeschiedenis van een Guillain-Barré syndroom binnen de 6 weken na toediening van een influenzavaccin,
- voorgeschiedenis van een ernstige allergische reactie (angioedeem, ernstige luchtwegklachten, aanhoudend braken, nood aan medische zorg) na contact met eieren.

Uitsluitend urticaria na contact met eieren is geen contra-indicatie voor influenzavaccinatie.

Basis voor de aanbeveling

Influenzavaccinatie lijkt de kans op influenza te doen dalen bij zwangere vrouwen en hun pasgeboren kinderen, maar het is onduidelijk of er ook een invloed is op hospitalisatie en mortaliteit.

Uit gegevens van twee cohortstudies concluderen Demicheli et al. dat influenzavaccinatie niet effectief is in het vermijden van ILI bij pasgeboren, beperkt effectief is in het vermijden van ILI bij zwangere vrouwen (NNV 92, 95% BI C63 – 201) en effectief is in het vermijden van bevestigde influenza bij pasgeborenen van gevaccineerde vrouwen (NNV 27, 95% BI 18 – 185) (Demichelli 2014). De auteurs vonden geen associatie tussen seizoensgebonden vaccinatie met geïnactiveerde influenzavaccins en Guillain-Barré of andere ernstige nevenwerkingen (multiple sclerose, optische neuritis en immuun trombocytopenische purpura).

Een recentere Cochrane review van Salam et al (Salam 2015) includeerde één gecontroleerde studie (Mahdi 2014) en besloot dat influenzavaccinatie

effectief is in het vermijden van PCR bevestigde influenza bij zowel zwangere vrouwen (RR 0,50, 95% BI 0,29 – 0,86) als de pasgeboren kinderen van gevaccineerde vrouwen (RR 0,51, 95% BI 0,30 – 0,88). Er was geen effect op primaire uitkomsten zoals mortaliteit bij vrouwen, perinatale sterfte, ILI bij zwangere vrouwen, ILI bij pasgeborenen, respiratoire ziekte bij zwangere vrouwen of respiratoire ziekte bij pasgeborenen. Dit kan te wijten zijn aan het kleine aantal patiënten dat in deze studie werd geïnculceerd.

Uitkomsten	Risico controle	Risico interventie	Relatief effect (95% BI)	Aantal deelnemers (studie)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)
	Placebo vaccin	Influenza vaccin			
Overlijden zwangere vrouwen	0 per 1000	0 per 1000	RR 4,96 (0,24 – 103,24)	2116 (1 observationele studie)	Zeet laag
Overlijden pasgeborene (tot 175 dagen)	21 per 1000	15 per 1000 (13 minder – 8 meer)	RR 0,71 (0,37 – 1,37)	2049 (1 observationele studie)	Zeet laag
Perinatale sterfte (doodgeboorte en overlijden in de eerste week)	18 per 1000	24 per 1000 (5 minder – 25 meer)	RR 1,32 (0,73 – 2,38)	2083 (1 observationele studie)	Zeet laag
Influenza bij pasgeborenen	36 per 1000	18 per 1000 (25 minder – 4 minder)	RR 0,51 (0,30 – 0,88)	2049 (1 observationele studie)	Laag
Influenza bij moeders	36 per 1000	18 per 1000 (26 minder – 5 minder)	RR 0,50 (0,29 – 0,86)	2116 (1 observationele studie)	Laag
Hospitalisatie zwangere vrouwen wegens luchtweginfectie	1 per 1000	9 per 1000 (1 minder – 165 meer)	RR 8,93 (0,48 – 165,7)	2116 (1 observationele studie)	Zeet laag
Hospitalisatie pasgeborene wegens luchtweginfectie	32 per 1000	27 per 1000 (15 minder – 12 meer)	RR 0,85 (0,52 – 1,39)	2049 (1 observationele studie)	Zeet laag
Nevenwerkingen (minstens 1 systemische reactie)	494 per 1000	524 per 1000 (64 minder – 148 meer)	RR 1,06 (0,87 – 1,30)	353 (1 observationele studie)	Laag

Tabel 9: Resultaten uit Salam et al (Salam 2015) voor primaire uitkomsten

Afweging voor- en nadelen

Influenza lijkt gepaard te gaan met een verhoogde mortaliteit bij zwangere vrouwen en hun ongeboren kinderen. Dit blijkt uit de verhoogde mortaliteit van zwangere vrouwen in de verschillende pandemieën uit de vorige eeuw (Freeman 1959, Hardy 161, Harris 1919, Nuzum 1976). Omwille van deze reden werd deze groep als risicogroep aangeduid door de Hoge Gezondheidsraad (HGR 2016). Tot op heden is er nog geen bewijs dat influenzavaccinatie effectief is het vermijden van sterfte bij zwangere vrouwen of hun pasgeborenen. Er is zwak bewijs dat influenzavaccinatie geen belangrijke nevenwerking veroorzaakt (Salam 2015, Mc Millan 2015). De Hoge Gezondheidsraad raadt aan om zwangere vrouwen te vaccineren met het quadrivalent vaccin. Zij baseren deze aanbeveling op het theoretisch voordeel dat dit vaccin biedt tegen circulerende B stammen en een associatie tussen B stammen en toegenomen morbiditeit bij kinderen (Glezen 2013). Deze associatie is echter gebaseerd op zwakke kwaliteit van bewijs.

Voor de evaluatie van kosteneffectiviteit van influenzavaccinatie bij zwangere vrouwen, vertrok het KCE vanuit een situatie waarbij geen zwangere vrouwen werden gevaccineerd en berekende dat de vaccinatiegraad optrekken naar 15% een daling van maximaal 1000 influenzagevallen en 6 hospitalisaties zou betekenen (Beutels 2013, Hanquet 2011).

Gezien het theoretische voordeel dat influenzavaccinatie kan bieden, besliste het panel om een sterke aanbeveling te formuleren voor de vaccinatie van zwangere vrouwen.

Validatie via expertconsensus

Deze aanbeveling werd gevalideerd door de experts via een consensusprocedure in een tweede ronde:

Aantal respondenten	Mediaan	% respondenten die de aanbeveling hebben gevalideerd
6	9	80%

Overweeg de vaccinatie tegen influenza van gezondheidszorgpersoneel zonder contra-indicaties.

Grade 2C

Toelichting

Contra-indicaties voor influenzavaccinatie zijn:

- Ernstige allergische reacties op een vorige toediening van een influenzavaccin of bestanddeel van een influenzavaccin,
- Immunodeficiëntie of immunosuppressie (voor levend afgezwakte influenzavaccins).

Voorzichtigheid is geboden bij:

- koorts of ernstige infectie,
- voorgeschiedenis van een Guillain-Barré syndroom binnen de 6 weken na toediening van een influenzavaccin,
- voorgeschiedenis van een ernstige allergische reactie (angioedeem, ernstige luchtwegklachten, aanhoudend braken, nood aan medische zorg) na contact met eieren.

Uitsluitend urticaria na contact met eieren is geen contra-indicatie voor influenzavaccinatie.

Basis voor de aanbeveling

Jaarlijks sterven er patiënten aan influenza ten gevolge van een besmetting door verzorgend personeel (in het ziekenhuis, woon- en zorgcentrum (WZC) of ander centrum voor residentiële zorg) (Syndor 2014). Het doel van deze aanbeveling is het vermijden van influenzatransmissie van zieke gezondheidszorgwerkers naar hun patiënten. Tot de helft van de Vlaamse gezondheidswerkers laat zich niet vaccineren tegen influenza (Vandermeulen 2016).

Influenzavaccinatie bij gezondheidsmedewerkers zorgt voor een daling van influenza bij deze personen zelf, maar het is onduidelijk of dit ook zorgt voor minder influenza, hospitalisatie ten gevolge van influenza of pneumonie en mortaliteit bij patiënten die door deze gezondheidszorgwerkers worden verzorgd. Uit gegevens van 4 cluster RCT's, konden Jefferson et al (Jefferson 2016) aantonen dat influenzavaccinatie van gezondheidsmedewerkers geen

invloed heeft op mortaliteit of morbiditeit bij patiënten die door deze gezondheidszorgwerkers worden verzorgd.

Uitkomsten	Risico controle	Risico interventie	Relatief effect (95% BI)	Aantal deelnemers (studie)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)
	Placebo vaccin	Influenza vaccin			
Overlijden tgv influenza of complicaties	7 per 1000	11 per 1000 (2 minder – 15 meer)	RR 1,54 (0,75 – 3,17)	1789 (1 RCT)	Laag
Hospitalisatie tgv luchtweg-aandoeningen	85 per 1000	87 per 1000 (15 minder – 23 meer)	RR 1,02 (0,82 – 1,27)	1789 (1 RCT)	Laag
Influenza	65 per 1000	53 per 1000 (38 minder – 39 meer)	RR 0,81 (0,41 – 1,60)	333 (1 RCT)	Laag
Overlijden (alle oorzaken)	117 per 1000	102 per 1000 (40 minder – 16 meer)	RR 0,87 (0,66 – 1,14)	3500 (3 RCT's)	Laag
Influenza bij huisartsen	147 per 1000	87 per 1000 (106 minder – 35 meer)	RR 0,59 (0,28 – 1,24)	237 (1 RCT)	Laag

Tabel 10: Gegevens uit Jefferson et al (Jefferson 2016) en uit Michiels et al (uitkomst Influenza bij huisartsen) (Michiels 2011)

Afweging voor- en nadelen

Tot op heden is er slechts zwak bewijs dat vaccinatie van gezondheidswerkers kan bijdragen tot een vermindering van griep bij patiënten (en de complicaties ervan). Ze kan nochtans wel bijdragen tot een daling van het aantal griepinfecties bij gezondheidswerkers zelf. De gevolgen van een griepinfectie bij mensen opgenomen in een ziekenhuis, een rust- en verzorgingstehuis of een andere instelling voor residentiële zorg kunnen ernstig zijn, vooral in geval van onderliggende problemen waarvoor ze werden opgenomen en behandeld. Het expertpanel was van oordeel dat elke maatregel om een mogelijke griepverspreiding door zorgpersoneel te verhinderen, moet worden aangemoedigd. Dit oordeel ligt in de lijn van de Vlaamse doelstelling om bij gezondheidswerkers een griepvaccinatiegraad van 80 % te bereiken tegen 2020 (Vandermeulen 2016).

Validatie via expertconsensus

Deze aanbeveling werd gevalideerd door de experts via een consensusprocedure in een eerste ronde:

Aantal respondenten	Mediaan	% respondenten die de aanbeveling hebben gevalideerd
9	7	67%

Diabetespatiënten

Vaccineer volwassen diabetespatiënten zonder contra-indicaties jaarlijks tegen influenza.

Grade 1C

Toelichting

Vaccineer diabetespatiënten jaarlijks tegen griep, behalve in geval van contra-indicaties.

Contra-indicaties voor influenzavaccinatie zijn:

- Ernstige allergische reacties op een vorige toediening van een influenzavaccin of bestanddeel van een influenzavaccin,

Voorzichtigheid is geboden bij:

- koorts of ernstige infectie,
- voorgeschiedenis van een Guillain-Barré syndroom binnen de 6 weken na toediening van een influenzavaccin,
- voorgeschiedenis van een ernstige allergische reactie (angioedeem, ernstige luchtwegklachten, aanhoudend braken, nood aan medische zorg) na contact met eieren.

Uitsluitend urticaria na contact met eieren is geen contra-indicatie voor influenzavaccinatie.

Basis voor de aanbeveling

Een recente systematische review uit 2015 includeerde 11 observationele studies die het effect van influenzavaccinatie onderzochten bij patiënten met diabetes mellitus (Renschmidt 2015). In de subgroep van diabetespatiënten tussen 18 en 65 jaar bleek influenzavaccinatie effectief om het percentage hospitalisaties te verminderen (zowel hospitalisaties voor influenza, pneumonie, als alle hospitalisaties). De kwaliteit van het bewijs is echter laag tot zeer laag. Bij oudere diabetespatiënten (≥ 65 jaar), blijft influenzavaccinatie effectief om mortaliteit, hospitalisatie, hospitalisatie ten gevolge van influenza of pneumonie en ILI te doen dalen. Ook hier is de kwaliteit van het bewijs laag tot zeer laag. Alle studies geïnccludeerd in deze systematische review werden weliswaar uitgevoerd voor bijna alle hoogrisico uitkomstmaten tijdens een seizoen waarin geen influenza voorkwam. Er is dus sprake van een mogelijke confounder, met een negatieve impact op de kwaliteit van het bewijs.

18-65 jaar

Uitkomsten	Risico controle	Risico interventie	Relatief effect (95% BI)	Aantal deelnemers (studie)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)
	Placebo vaccin	Griepvaccin			
Overall mortaliteit	5 per 1000 (schatting)	4 per 1000 (5 minder – 34 meer)	OR 0,76 (0,07 – 8,06)	(1 observationele studie)	Zeer laag
Overall hospitalisaties	50 per 1000 (schatting)	22 per 1000 (40 minder – 3 minder)	OR 0,42 (0,19 – 0,94)	(3 observationele studies)	Zeer laag
Hospitalisatie voor influenza of pneumonie	50 per 1000 (schatting)	29 per 1000 (26 minder – 13 minder)	OR 0,57 (0,46 – 0,72)	(1 observationele studies)	Laag
ILI	50 per 1000 (schatting)	50 per 1000 (1 minder – 0)	OR 0,99 (0,97 – 1,01)	(1 observationele studies)	Laag

Tabel 14: Gegevens afkomstig van Renschmidt et al. (Renschmidt 2015)

≥65 jaar

Uitkomsten	Risico controle	Risico interventie	Relatief effect (95% BI)	Aantal deelnemers (studie)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)
	Placebo vaccin	Griepvaccin			
Overall mortaliteit	10 per 1000 (schatting)	4 per 1000 (6 minder – 5 minder)	OR 0,44 (0,36 – 0,53)	(2 observationele studies)	Laag
Overall hospitalisaties	100 per 1000 (schatting)	79 per 1000 (37 minder – 1 minder)	OR 0,77 (0,6 – 0,99)	(3 observationele studies)	Ze er laag
Hospitalisatie voor influenza of pneumonie	100 per 1000 (schatting)	58 per 1000 (50 minder – 32 minder)	OR 0,55 (0,47 – 0,66)	(1 observationele studies)	Ze er laag
ILI	100 per 1000 (schatting)	88 per 1000 (15 minder – 9 minder)	OR 0,87 (0,84 – 9)	(1 observationele studies)	Ze er laag

Tabel 15: Gegevens afkomstig van Remschmidt et al. (Remschmidt 2015)

Afweging voor- en nadelen

De huidige aanbevelingen m.b.t. de behandeling van diabetes mellitus (zoals die in de Domus Medica-richtlijn Diabetes Mellitus type 2 (Koeck 2015)) raden aan om diabetespatiënten jaarlijks te vaccineren tegen influenza. Nochtans ontbreken hiervoor nog steeds harde wetenschappelijke bewijzen. Er zijn aanwijzingen uit een retrospectieve coortstudie dat actieve volwassen personen met diabetes een groter risico hebben op complicaties en hospitalisaties in vergelijking met een populatie van dezelfde leeftijdsgroep zonder diabetes (Lau 2014). Influenzavaccinaties lijkt daarentegen minder effectief om in deze groep diabetespatiënten complicaties te verminderen, in vergelijking met de oudere groep diabetespatiënten (≥65 jaar).

Een KCE-rapport maakt geen enkel onderscheid tussen de verschillende comorbiditeiten; er zijn dus geen gegevens voorhanden over de kosteneffectiviteit van influenzavaccinatie specifiek in de groep diabetespatiënten (Beutels 2013, Hanquet 2011). Volgens dit rapport kan de toename van de vaccinatiegraad met 20% (huidige baselinegraad) tot 40% bij kinderen en volwassenen (van 1 tot 64 jaar) met comorbiditeiten, en van 20% bij oudere personen (ouder dan 65 jaar), het aantal hospitalisaties met 400 doen dalen en het aantal overlijdens met 1 tot 15 verminderen.

Ondanks de lage kwaliteit van het bewijs, beveelt het expertpanel de vaccinatie van diabetespatiënten sterk aan, en dit op basis van de theoretische voordelen ervan en de afwezigheid van nadelen.

Validatie via expertconsensus

Deze aanbeveling werd gevalideerd door de experts via een consensusprocedure in de eerste ronde:

Aantal respondenten	Mediaan	% respondenten die de aanbeveling hebben gevalideerd
9	9	89%

Patiënten met COPD, astma, bronchiëctasiën of mucoviscidose

Vaccineer patiënten met COPD, astma, bronchiëctasiën of mucoviscidose zonder contra-indicaties jaarlijks tegen influenza.

Grade 1C

Toelichting

Contra-indicaties voor influenzavaccinatie zijn:

- Ernstige allergische reacties op een vorige toediening van een influenzavaccin of bestanddeel van een influenzavaccin,

Voorzichtigheid is geboden bij:

- koorts of ernstige infectie,
- voorgeschiedenis van een Guillain-Barré syndroom binnen de 6 weken na toediening van een influenzavaccin,
- voorgeschiedenis van een ernstige allergische reactie (angioedeem, ernstige luchtwegklachten, aanhoudend braken, nood aan medische zorg) na contact met eieren.

Uitsluitend urticaria na contact met eieren is geen contra-indicatie voor influenzavaccinatie

Basis voor de aanbeveling

COPD

Uit een meta-analyse van 11 gerandomiseerde studies bleek dat influenzavaccinatie effectief is in het vermijden van COPD exacerbaties

zonder toename van nevenwerkingen of invloed op longfunctie in de periode onmiddellijk na vaccinatie (Poole 2006). Bij een gemiddeld aantal exacerbaties van 1,35 per patiënt, vermindert influenzavaccinatie het aantal exacerbaties met 0,37. Op andere uitkomsten kon men geen significante effecten waarnemen. Er lijkt geen toename van het aantal nevenwerkingen voor te komen.

Uitkomsten	Risico controle	Risico interventie	Relatief effect (95% BI)	Aantal deelnemers (studie)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)
	Placebo vaccin	Influenza vaccin			
Aantal patiënten met minstens 1 exacerbatie	529 per 1000	543 per 1000 (179 minder – 195 meer)	OR 1,06 (0,48 – 2,33)	97 (2 RCT's)	Matig
Totaal aantal exacerbaties	1,35 (gemiddeld)	0,98 (0,45 – 1,51)	MD 0,37 (0,11 – 0,64)	180 (2 RCT's)	Hoog
Vroege acute respiratoire ziekte (binnen 1 week na vaccinatie)	63 per 1000	64 per 1000 (47 meer – 160 minder)	OR 1,02 (0,24 – 4,26)	125 (1 RCT)	Matig
Hospitalisatie wegens exacerbaties	69 per 1000	10 per 1000 (68 minder – 81 meer)	OR 0,14 (0,01 – 2,33)	55 (1 RCT)	Matig
Hospitalisatie – influenza gerelateerd	79 per 1000	33 per 1000 (71 minder – 61 meer)	OR 0,41 (0,09 – 1,89)	125 (1 RCT)	Matig
Mortaliteit	76 per 1000	66 per 1000 (53 minder – 106 meer)	OR 0,87 (0,28 – 2,7)	180 (2 RCT's)	Matig
Systemische nevenwerking	810 per 1000	759 per 1000 (51 minder – 71 meer)	OR 0,74 (0,31 – 1,74)	125 (1 RCT)	Matig

Tabel 16: Gegevens uit Poole et al (Poole 2006)

Astma

Influenzavaccinatie lijkt geen invloed te hebben op het aantal astma-exacerbaties (Cates 2013). Het is onduidelijk wat de invloed is van

influenzavaccinatie op andere belangrijke uitkomsten of op belangrijke nevenwerkingen.

Uitkomsten	Risico controle	Risico interventie	Relatief effect (95% BI)	Aantal deelnemers (studie)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)
	Placebo vaccin	Influenza vaccin			
Aantal patiënten met influenza-gerelateerde exacerbaties	49 per 1000	58 per 1000 (18 minder – 60 meer)	RR 1,18 (0,63 – 2,22)	696 (1 RCT)	Matig
Aantal patiënten met exacerbaties	900 per 1000	855 per 1000 (45 minder – 9 meer)	RR 0,95 (0,9 – 1,01)	696 (1 RCT)	Matig
Nevenwerkingen	Geen data	Geen data	Geen data	2894 (4 RCT's)	Zeer laag

Tabel 17: Gegevens uit Cates et al. (Cates 2013)

Mucoviscidose

Er zijn thans geen studies beschikbaar die influenzavaccinatie vergelijken met placebo bij patiënten met mucoviscidose. Een recente systematische review kon enkele head-to-headstudies identificeren, maar kon hieruit geen conclusies formuleren over de effectiviteit van influenzavaccinatie bij deze populatie (Dharmaraj 2014).

Afweging voor- en nadelen

De effecten van influenzavaccinatie bij patiënten met longaandoeningen lijken beperkt te zijn op basis van gegevens uit gerandomiseerde studies. Anderzijds lijken nevenwerkingen niet vaker voor te komen bij deze populatie in vergelijking met de algemene bevolking. Op basis van gegevens uit deze studies blijkt de kans op exacerbaties in deze populatie hoger (tot 900 op 1000 bij patiënten met astma en 529 per 1000 bij patiënten met COPD) (Cates 2013, Poole 2006).

Het KCE-rapport maakt geen onderscheid tussen de soorten comorbiditeit, dus er zijn geen gegevens over de kosteneffectiviteit van influenzavaccinatie specifiek bij patiënten met COPD (Beutels 2013, Hanquet 2011). Volgens dit rapport zou het verhogen van de vaccinatiegraad bij kinderen en volwassenen (1 tot 64 jaar) met comorbiditeit van 20% naar 40% en van ouderen (ouder dan 65 jaar) met 20% een daling van het aantal ziekenhuisopnames met 400 kunnen veroorzaken en het aantal overlijdens met 1 tot 15 kunnen doen dalen.

Ondanks het feit dat het voordeel van influenzavaccinatie in deze populatie niet bewezen is, heeft het expertenpanel besloten om influenzavaccinatie sterk aan te bevelen omwille van het theoretische voordeel van vaccinatie op invaliderende exacerbaties.

Validatie via expertconsensus

Deze aanbeveling werd gevalideerd door de experts via een consensusprocedure in de eerste ronde:

Aantal respondenten	Mediaan	% respondenten die de aanbeveling hebben gevalideerd
10	8	80%

Patiënten met chronische nierinsufficiëntie

Vaccineer patiënten met chronische nierinsufficiëntie zonder contra-indicaties jaarlijks tegen influenza.

Grade 1C

Toelichting

Contra-indicaties voor influenzavaccinatie zijn:

- Ernstige allergische reacties (type anafylaxie) op een vorige toediening van een influenzavaccin of bestanddeel van een influenzavaccin,

Voorzichtigheid is geboden bij:

- koorts of ernstige infectie,
- voorgeschiedenis van een Guillain-Barré syndroom binnen de 6 weken na toediening van een influenzavaccin,
- voorgeschiedenis van een ernstige allergische reactie (angioedeem, ernstige luchtwegklachten, aanhoudend braken, nood aan medische zorg) na contact met eieren.

Uitsluitend urticaria na contact met eieren is geen contra-indicatie voor influenzavaccinatie

Basis voor de aanbeveling

Influenzavaccinatie zou kunnen zorgen voor een daling in mortaliteit, hospitalisatie ten gevolge van influenza of pneumonie en ILI bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie (Remschmidt 2014). Op basis van een recente meta-analyse

van 5 observationele studies concludeerden de auteurs dat er zeer lage kwaliteit van bewijs is dat influenzavaccinatie bij patiënten met gevorderde nierinsufficiëntie zou kunnen leiden tot een daling in totale mortaliteit, hospitalisatie ten gevolge van influenza of pneumonie en ILI. De kwaliteit van het bewijs werd naar beneden gewaardeerd wegens de observatie dat gelijkaardige effecten zichtbaar waren in periodes wanneer er geen influenzavirussen circuleerden, wat doet vermoeden dat er, ondanks correctie voor verschillende confounders, er toch nog een belangrijke confounder ongekend bleef. Deze aanbeveling werd verder naar beneden gewaardeerd omwille van het verschil in populaties in beide onderzoeksvragen. Waar de huidige aanbeveling zich richt op alle patiënten met chronische nierinsufficiëntie, beschreef de meta-analyse van Remschmidt et al (Remschmidt 2014a) enkel het effect van influenzavaccinatie op patiënten met gevorderde nierinsufficiëntie en niervervangende therapie.

Uitkomsten	Risico controle	Risico interventie	Relatief effect (95% BI)	Aantal deelnemers (studie)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)
	Placebo vaccin	Influenza vaccin			
Totale mortaliteit	171 per 1000	123 per 1000 (59 minder – 35 minder)	OR 0,68 (0,61 – 0,76)	4 observationele studies	Zeer laag
Hospitalisatie tgv influenza of pneumonie	179 per 1000	158 per 1000 (30 minder – 10 minder)	OR 0,86 (0,8 – 0,93)	4 observationele studies	Zeer laag
ILI	322 per 1000	295 per 1000 (32 minder – 23 minder)	OR 0,88 (0,86 – 0,9)	1 observationele studie	Zeer laag

Tabel 18: Gegevens uit de meta-analyse van Remschmidt et al. (Remschmidt 2014a)

Afweging voor- en nadelen

Omwille van de hoge mortaliteit en morbiditeit van influenza bij patiënten met (gevorderde) nierinsufficiëntie, besliste het expertenpanel om, ondanks de lage kwaliteit van bewijs, een sterke aanbeveling voor het vaccineren van patiënten met chronische nierinsufficiëntie.

Validatie via expertconsensus

Deze aanbeveling werd gevalideerd door de experts via een consensusprocedure in een eerste ronde:

Aantal respondenten	Mediaan	% respondenten die de aanbeveling hebben gevalideerd
9	8	89%

Patiënten met een leverziekte

Overweeg vaccinatie tegen influenza van volwassen patiënten met een leverziekte (acuut of chronisch) zonder contra-indicaties.

Grade 2C

Toelichting

Contra-indicaties voor influenzavaccinatie zijn:

- ernstige allergische reacties (type anafylaxie) op een vorige toediening van een influenzavaccin of bestanddeel van een influenzavaccin,

Voorzichtigheid is geboden bij:

- koorts of ernstige infectie,
- voorgeschiedenis van een Guillain-Barré syndroom binnen de 6 weken na toediening van een influenzavaccin,
- voorgeschiedenis van een ernstige allergische reactie (angioedeem, ernstige luchtwegklachten, aanhoudend braken, nood aan medische zorg) na contact met eieren.

Uitsluitend urticaria na contact met eieren is geen contra-indicatie voor influenzavaccinatie

Basis voor de aanbeveling

Bij patiënten met (acute of chronische) leverziekte kan influenzavaccinatie de kans op influenza, ILI en acute leverdecompensatie (de ontwikkeling van ascites, oligurie, verminderd bewustzijn en secundaire bacteriële pneumonie) doen verminderen, maar de kwaliteit van bewijs hiervoor is zeer laag. Deze conclusies werden gerapporteerd door Song et al. (Song 2007) en werden

geciteerd in de systematische review door Michiels et al. (Michiels 2011). De kwaliteit van bewijs werd lager ingeschat omwille van de kwaliteit van de studie (gecontroleerde maar niet-gerandomiseerde studie) en de populatie (uitsluitend patiënten met ernstige cirrose).

Uitkomsten	Risico controle	Risico interventie	Relatief effect (95% BI)	Aantal deelnemers (studie)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)
	Placebo vaccin	Influenza vaccin			
ILI	143 per 1000	84 per 1000 (97 minder – 5 meer)	OR 0,55 (0,29 – 1,04)	265 (1 non-randomised trial)	Ze er laag
Influenza	23 per 1000	6 per 1000 (21 minder – 4 minder)	OR 0,24 (0,07 – 0,82)	265 (1 non-randomised trial)	Ze er laag
Lever-decompensatie	56 per 1000	6 per 1000 (50 minder – 7 minder)	RR 0,1 (0,01 – 0,87)	265 (1 non-randomised trial)	Ze er laag

Tabel 19: Gegevens uit Song et al (Song 2007) en geciteerd door Michiels en al. (Michiels 2011).

Afweging voor- en nadelen

De beschikbare gegevens over het effect van influenzavaccinatie bij patiënten met leverziekte zijn van lage kwaliteit. Daarenboven werd dit enkel bestudeerd bij patiënten met ernstige leverziekte en is het onduidelijk of deze effecten ook gelden voor patiënten met minder ernstige leverziekte. Er is zeer zwak bewijs dat influenzavaccinatie mogelijk een acute leverdecompensatie (inclusief hospitalisatie wegens pneumonie) kan verminderen. Omwille van het theoretisch voordeel dat influenzavaccinatie zou kunnen betekenen in deze populatie heeft het panel besloten om een zwakke aanbeveling te formuleren voor de vaccinatie van patiënten met leverziekte.

Validatie via expertconsensus

Deze aanbeveling werd gevalideerd door de experts via een consensusprocedure in een eerste ronde:

Aantal respondenten	Mediaan	% respondenten die de aanbeveling hebben gevalideerd
6	7	70%

Patiënten met HIV

Overweeg de vaccinatie tegen influenza van volwassen patiënten met HIV zonder contra-indicaties.

Grade 2B

Toelichting

Contra-indicaties voor influenzavaccinatie zijn:

- Ernstige allergische reacties (type anafylaxie) op een vorige toediening van een influenzavaccin of bestanddeel van een influenzavaccin,

Voorzichtigheid is geboden bij:

- koorts of ernstige infectie,
- voorgeschiedenis van een Guillain-Barré syndroom binnen de 6 weken na toediening van een influenzavaccin,
- voorgeschiedenis van een ernstige allergische reactie (angioedeem, ernstige luchtwegklachten, aanhoudend braken, nood aan medische zorg) na contact met eieren.

Uitsluitend urticaria na contact met eieren is geen contra-indicatie voor influenzavaccinatie.

Basis voor de aanbeveling

Influenzavaccinatie lijkt effectief in het vermijden van influenza en ILI bij patiënten met hiv. Uit een systematische review van 6 studies (waarvan 3 gerandomiseerde studies) bleek dat influenzavaccinatie effectief was in de preventie van bewezen influenza bij volwassenen (Renschmidt 2014b). Op andere uitkomsten bij volwassenen en op alle uitkomsten bij kinderen kon nog geen effect worden aangetoond.

Uitkomsten	Risico controle	Risico interventie	Relatief effect (95% BI)	Aantal deelnemers (studie)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)
	Placebo vaccin	Influenza vaccin			
ILI	619 per 1000	248 per 1000 (371 minder – 241 meer)	RR 0,4 (0,12 – 1,39)	216 (2 RCT's)	Laag
Influenza	74 per 1000	11 per 1000 (72 minder – 16 minder)	RR 0,15 (0,03 – 0,78)	608 (2 RCT's)	Matig

Alle luchtweginfecties	235 per 1000	172 per 1000 (110 minder – 5 meer)	RR 0,73 (0,53 – 1,02)	608 (2 RCT's)	Laag
---------------------------	-----------------	--	-----------------------------	---------------	------

Tabel 1: Gegevens uit Remschmidt et al (Remschmidt 2014b)

Afweging voor- en nadelen

Omwille van het bewezen effect op influenza en het theoretisch gecompliceerd verloop van influenza bij patiënten met HIV heeft het panel gekozen voor een zwakke aanbeveling voor de vaccinatie van influenza bij patiënten met HIV.

Validatie via expertconsensus

Deze aanbeveling werd gevalideerd door de experts via een consensusprocedure in een eerste ronde:

Aantal respondenten	Mediaan	% respondenten die de aanbeveling hebben gevalideerd
10	7,5	70%

Patiënten met stoornissen van het immuunsysteem

Vaccineer patiënten met stoornissen van het immuunsysteem zonder contra-indicaties jaarlijks tegen influenza.

Wees bedacht dat het immunosuppressivum MMF (mycophenolate mofetil) de effectiviteit van het vaccin vermindert.

Grade 1B

Toelichting

Contra-indicaties voor influenzavaccinatie zijn:

- Ernstige allergische reacties (type anafylaxie) op een vorige toediening van een influenzavaccin of bestanddeel van een influenzavaccin,

Voorzichtigheid is geboden bij:

- koorts of ernstige infectie,
- voorgeschiedenis van een Guillain-Barré syndroom binnen de 6 weken na toediening van een influenzavaccin,

- voorgeschiedenis van een ernstige allergische reactie (angioedeem, ernstige luchtwegklachten, aanhoudend braken, nood aan medische zorg) na contact met eieren.

Uitsluitend urticaria na contact met eieren is geen contra-indicatie voor influenzavaccinatie.

Basis voor de aanbeveling

Er zijn aanwijzingen dat influenzavaccinatie werkzaam is in de preventie van ILI, maar het kwaliteit van bewijs is laag (Eliakim-Raz 2013). Andere studies, die ook niet-gerandomiseerd onderzoek includeerden, konden ook een effect op bewezen influenza aantonen (Beck 2013). Er zijn wel aanwijzingen dat de immuunrespons bij patiënten onder chemotherapie of immunosuppressiva lager is. Michiels et al (Michiels 2011) constateerde dat de immuunrespons bij kinderen onder chemotherapie zwakker was dan verwacht, maar zonder toename van ernstige nevenwerkingen. Karbasi-Afshar et al (Karbasi-Afshar 2015) onderzocht de serologische efficiëntie van influenzavaccinatie bij patiënten onder immunosuppressiva. Over vele van deze medicijnen is het onmogelijk om een uitspraak te doen over de invloed op efficiëntie van influenzavaccinatie, maar mycophenolate mofetil (MMF) lijkt te zorgen voor een lagere efficiëntie. Tacrolimus, sirolimus, cyclosporine en azathioprine lijken geen invloed te hebben op serologische efficiëntie. Er zijn geen gegevens over invloed op klinische effectiviteit.

Uitkomsten	Risico controle	Risico interventie	Relatief effect (95% BI)	Aantal deelnemers (studie)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)
	Placebo vaccin	Influenza vaccin			
ILI	720 per 1000	316 per 1000 (404 minder – 109 minder)	OR 0,18 (0,05 – 0,61)	50 (1 RCT)	Laag
Pneumonie	160 per 1000	17 per 1000 (160 minder – 100 meer)	OR 0,09 (0,00 – 1,84)	50 (1 RCT)	Laag
Hospitalisatie	480 per 1000	77 per 1000 (462 minder – 169 minder)	OR 0,09 (0,02 – 0,49)	50 (1 RCT)	Zeer laag
Mortaliteit (alle oorzaken)	397 per 1000	367 per 1000 (58 minder – 0 minder)	OR 0,88 (0,78 – 1)	1577 (1 RCT)	Zeer laag

TABEL 2: INFLUENZAVACCINATIE BIJ PATIËNTEN MET KANKER OF MET IMMUUNSTOORNIS. UIT ELIAKIM-RAZ ET AL (ELIAKIM-RAZ 2013)

Afweging voor- en nadelen

Patiënten met kanker of met een stoornis van het immuunsysteem hebben een theoretisch verhoogd risico op complicaties bij influenza omwille van een zwakkere immuunrespons. Er is lage kwaliteit van bewijs dat influenzavaccinatie bij deze groep aan patiënten het risico op influenza vermindert. Er zijn geen gegevens bekend over kosteneffectiviteit van influenzavaccinatie in deze groep. Ondanks het lage kwaliteit aan bewijs, besloot het panel om een sterke aanbeveling te formuleren voor de vaccinatie van deze groep op basis van het theoretische voordeel.

Validatie via expertconsensus

Deze aanbeveling werd gevalideerd door de experts via een consensusprocedure in een eerste ronde:

Aantal respondenten	Mediaan	% respondenten die de aanbeveling hebben gevalideerd
10	7,5	70%

Medicamenteuze preventie

Overzicht van de aanbevelingen

Aanbevelingen	Grade
Kinderen	
Gebruik geen oseltamivir om influenza bij gezonde kinderen te voorkomen. We beschikken niet over gegevens m.b.t. kinderen die behoren tot een risicogroep	Grade 1C
Gezonde volwassenen en ouderen	
Gebruik geen oseltamivir voor pre-exposurepreventie van influenza bij gezonde volwassenen en ouderen	Grade 1B
Gebruik geen oseltamivir voor post-exposurepreventie van influenza bij gezonde volwassenen en ouderen	Grade 1B
Oudere risicopatiënten	
We raden af om oseltamivir te gebruiken voor pre-exposurepreventie van influenza bij oudere risicopatiënten (vanaf 65 jaar). De behandelende arts beslist, rekening houdend met de nevenwerkingen, of hij/zij oseltamivir wil inzetten in deze indicatie	Grade 2C
Geïstitutionaliseerde volwassenen en ouderen	
Gebruik geen oseltamivir om overdracht van influenza te voorkomen bij geïstitutionaliseerde volwassenen en ouderen	Grade 1C

Kinderen

**Gebruik geen oseltamivir om influenza bij gezonde kinderen te voorkomen.
We beschikken niet over gegevens m.b.t. kinderen die behoren tot een
risicogroep.**

Grade 1C

Toelichting

Neuraminidase-inhibitoren, voornamelijk oseltamivir en zanimivir, zijn de meest gebruikte antivirale geneesmiddelen om influenza te voorkomen. Ze zijn actief voor influenza A en B. Ze inactiveren een enzym waarvan de activiteit ervoor zorgt dat de geïnfecteerde cel nieuwe virale partikels vrijgeeft, en het virus dus verspreidt (Michiels 2013, Wang 2012). Adamantanen (amantadine en rimantadine) worden niet meer aanbevolen gezien hun grote resistentiegraad.

Enkel oseltamivir is in België in de handel verkrijgbaar. Bij profylactisch gebruik volstaat één inname per dag (per os), volgens het gewicht, gedurende 10 dagen (Michiels 2013, Wang 2012). Oseltamivir mag niet worden toegediend vóór de leeftijd van 1 jaar (Wang 2012).

Basis voor de aanbeveling

Deze aanbeveling is gebaseerd op een systematische review van RCT's (Wang 2012) en een systematische review (Michiels 2013) die één RCT includeert (Hayden 2004). Er zijn geen gegevens beschikbaar over pre-exposurepreventie.

De Cochrane-review heeft enkel betrekking op kinderen (0-12 jaar) en enkel op gepubliceerde studies, wat aanleiding geeft tot een belangrijke publicatiebias.

De studies over zanimivir werden niet in aanmerking genomen omdat deze molecule in België niet is gecommercialiseerd. De onderstaande resultaten beschrijven de effectiviteit van oseltamivir in postpreventieprofylaxe bij kinderen onder de 12 jaar.

In de systematische review van Michiels toont één studie (Hayden 2004) een effectiviteit van oseltamivir van 64% (95% BI 16-85) in het verminderen van het risico op influenza in postpreventieprofylaxe (zwakke aanbeveling) (Michiels 2013).

In de meta-analyse van Wang (Wang 2012) is de belangrijkste preventie-uitkomst de symptomatische influenza-infectie attack rate bij personen in een gemeenschap waarin het influenzavirus circuleert. Eén RCT toont dat oseltamivir een effectiviteit heeft van 64% om influenzatransmissie te

verminderen (laag bewijs). Eén studie heeft betrekking op oseltamivir in post-exposureprofylaxe. De beschrijving van de randomiseringsmethoden is niet duidelijk en de studie werd niet blind gevoerd (open label trial). De vaccinatiedekkingsgraad is niet gekend. Deze studie toont dat oseltamivir (2mg/kg, eenmaal daags, gedurende 10 dagen versus 'watchful waiting') het risico op influenza na introductie van een griepgeval in de familie (in deze studie werd het indexgeval behandeld) met 24% (18/74) à 11% (6/55) vermindert, maar het effect is niet significant ($p = 0,089$). Oseltamivir gaf in deze studie aanleiding tot braken bij 10% van de kinderen die het middel preventief kregen (10/99). Risicopersonen werden uit de studie geweerd. Deze studie werd gefinancierd door Roche.

Globaal genomen oordeelt de Cochrane-studie dat oseltamivir aanleiding geeft tot braken bij één kind op 17 (NNH 17, BI 10-34) (Wang 2012).

Oseltamivir geeft aanleiding tot resistentie van variabele omvang naargelang de studies en de influenzatypes. De resistentiegraad lijkt laag (tot 4%) in de profylactische studies bij volwassenen (Thorlund 2011), maar recente gegevens hierover ontbreken.

Afweging voor- en nadelen

Afweging voordelen en risico's: matig beschermend effect en niet te verwaarlozen nevenwerkingen.

Kwaliteit van bewijs: laag

Validatie via expertconsensus

Deze aanbeveling werd gevalideerd door de experts via een consensusprocedure in een eerste ronde :

Aantal respondenten	Mediaan	% respondenten die de aanbeveling hebben gevalideerd
7	9	89%

Gebruik geen oseltamivir voor pre-exposurepreventie van influenza bij gezonde volwassenen en ouderen.

Grade 1B

Toelichting

Pre-exposurepreventie is het gebruik van oseltamivir wanneer blootstelling aan het influenzavirus in de nabije toekomst wordt verwacht (Jefferson 2014b). In pre-exposureprofylaxe volstaat één inname per dag (per os), à rato van 75 mg/inname, (Michiels 2013). Toediening wordt over verschillende weken gespreid (42 dagen – seizoensprofylaxe) (Michiels 2013).

Basis voor de aanbeveling

Deze aanbeveling is gebaseerd op twee meta-analyses die de effectiviteit van oseltamivir evalueren in pre-exposurepreventie van influenzatransmissie bij gezonde volwassenen en ouderen (Michiels 2013, Jefferson 2014a).

Studies over zanimivir werden niet in aanmerking genomen omdat deze molecule in België niet is gecommmercialiseerd.

Michiels et al. (Michiels 2013) tonen een effectiviteit van oseltamivir die varieert tussen 55% (RD 13,6%, BI 9,52% -15,4%) en 76% (BI 42-90) (RRA 3,6%, BI 2,0-4,3).

Er bestaat bewijs van een rechtstreeks werkingsmechanisme van oseltamivir op de symptomen, maar niet van een rechtstreekse werkzaamheid op transmissie van het virus (Jefferson 2012).

In een andere systematische review toont Jefferson dat in profylactische studies, oseltamivir het aantal symptomatische griepgevallen met 55% vermindert bij de deelnemers (RD 3.05% (95% BI 1.83 - 3.88); NNTB = 33 (26 - 55)) en hun omgeving (RD 13.6% (95% BI 9.52 - 15.47); NNTB = 7 (6 - 11)). Deze gegevens zijn slechts op één enkele studie gebaseerd. Er is geen effect op symptomatische influenza (RR 1.14 (95% BI 0.39 - 3.33)) noch bewijs van een reductie van overdracht. Het bewijs van klinische effectiviteit op de overdracht is beperkt om twee redenen: de klinische events zijn zeldzaam en de studiedesigns bestuderen deze uitkomsten niet (Jefferson 2014a).

In profylactische studies geeft het gebruik van oseltamivir aanleiding tot een toename van het risico op hoofdpijn tijdens de behandeling (RD 3.15%, 95% BI 0.88 - 5.78, NNTH 32, 95% BI 18-1150), misselijkheid tijdens de behandeling (RD 0.67%, 95% BI -2.93 - 0.01; NNTH 25, 95% BI 11-116), nierproblemen tijdens de behandeling (RD 0.67%, 95% BI -2.93 - +0.01); NNTH = 150 (NNTH 35 - NNTB > 1000), psychiatrische

nevenwerkingen tijdens de behandeling en « off-treatment periods » (RD 1.06%, 95% BI 0.07 - 2.76); NNTH 94, 95% BI 36-1538) (Jefferson 2014a).

De resistentiegraad lijkt laag (tot 4%) in de profylactische studies bij volwassenen (Thorlund 2011), maar recente gegevens hierover ontbreken.

Afweging voor- en nadelen

Afweging voordelen en risico's: balans in het nadeel van het gebruik van oseltamivir.

Kwaliteit van bewijs: matig

Validatie via expertconsensus

Deze aanbeveling werd gevalideerd door de experts via een consensusprocedure in een tweede ronde:

Aantal respondenten	Mediaan	% respondenten die de aanbeveling hebben gevalideerd
6	8	67%

Gebruik geen oseltamivir voor post-exposurepreventie van influenza bij gezonde volwassenen en ouderen.

Grade 1B

Toelichting

Post-exposureprofylaxe is het gebruik van oseltamivir na vermoedelijke blootstelling aan influenza, maar voordat de symptomen optreden (Jefferson 2014a). In post-exposureprofylaxe volstaat een orale inname per dag per os, à _____ rato _____ van 75 mg/inname gedurende 10 weken (Michiels 2013).

Basis voor de aanbeveling

Twee meta-analyses evalueren de effectiviteit van oseltamivir in de preventie van overdracht van influenza bij gezonde volwassenen en ouderen (Michiels 2013, Jefferson 2014a).

Studies over zanimivir werden niet in aanmerking genomen omdat deze molecule in België niet is gecommercialiseerd.

In post-exposureprofylaxe toont oseltamivir een effectiviteit van 81% (95% BI 55–92%) en een absolute risicoreductie van 7,0% (BI 4,8–8,0%), met matig kwaliteit van bewijs (Michiels 2013). De andere meta-analyse (Jefferson 2014a)

includeert twee studies in post-exposureprofylaxe van slechte kwaliteit die niet toelaten om conclusies te trekken voor overdrachtpreventie. Het bewijs van klinische effectiviteit op de overdracht is beperkt om twee redenen: de klinische events zijn zeldzaam en de studiedesigns bestuderen deze uitkomsten niet.

In profylactische studies geeft het gebruik van oseltamivir aanleiding tot een toename van het risico op hoofdpijn tijdens de behandeling (RD 3.15%, 95% BI 0.88 - 5.78, NNTH 32, 95% BI 18-1150), misselijkheid tijdens de behandeling (RD 0.67%, 95% BI -2.93 - 0.01; NNTH 25, 95% BI 11-116), nierproblemen tijdens de behandeling (RD 0.67%, 95% BI -2.93 - +0.01); NNTH = 150 (NNTH 35 - NNTB > 1000), psychiatrische nevenwerkingen tijdens de behandeling en « off-treatment periods » (RD 1.06%, 95% BI 0.07 - 2.76); NNTH 94, 95% BI 36-1538) (Jefferson 2014a).

De resistentiegraad lijkt laag (tot 4%) in de profylactische studies bij volwassenen (Thorlund 2011), maar recente gegevens hierover ontbreken.

Afweging voor- en nadelen

Afweging voordelen en risico's: balans in het nadeel van het gebruik van oseltamivir.

Kwaliteit van bewijs: matig

Validatie via expertconsensus

Deze aanbeveling werd gevalideerd door de experts via een consensusprocedure in een tweede ronde:

Aantal respondenten	Mediaan	% respondenten die de aanbeveling hebben gevalideerd
6	7	67%

Oudere risicopersonen

We raden af om oseltamivir te gebruiken voor pre-exposurepreventie van influenza bij oudere risicopatiënten (vanaf 65 jaar). De behandelende arts moet beslissen of hij/zij, rekening houdend met de nevenwerkingen, oseltamivir wil inzetten in deze indicatie.

Grade 2C

Toelichting

Neuraminidase-inhibitoren, voornamelijk oseltamivir en zanimivir, zijn de meest gebruikte antivirale geneesmiddelen om influenza te voorkomen. Ze zijn actief voor influenza A en B. Ze inactiveren een enzym waarvan de activiteit ervoor zorgt dat de geïnfecteerde cel nieuwe virale partikels vrijgeeft, en het virus dus verspreidt (Michiels 2013, Wang 2012). Enkel oseltamivir is in België in de handel verkrijgbaar. In profylaxie volstaat een orale inname per dag, à rato van 75 mg/inname (Michiels 2013). Pre-exposurepreventie is het gebruik van oseltamivir wanneer blootstelling aan het influenzavirus in de nabije toekomst wordt verwacht (Jefferson 2014b). Toediening wordt over verschillende weken gespreid (42 dagen – seizoensprofylaxe) (Michiels 2013).

Basis voor de aanbeveling

Een meta-analyse evalueert de effectiviteit van oseltamivir in pre-exposurepreventie bij oudere risicopersonen (Michiels 2013). Studies over zanimivir werden niet in aanmerking genomen omdat deze molecule in België niet is gecommercialiseerd.

In deze review bespreken Michiels et al. een studie uit 2001 over de effectiviteit van oseltamivir in pre-exposurepreventie van influenza bij oudere risicopersonen. Deze studie toont een werkzaamheid van 92%, maar het niveau van bewijskracht is laag. Er kon geen majeur voordeel worden gevonden van neuraminidase-inhibitoren op complicaties bij risicopersonen: de studiedesigns waren niet bedoeld om de klinische pertinentie van neuraminidase-inhibitoren te evalueren op complicaties, hospitalisaties en overlijdens.

We konden geen gegevens terugvinden over de invloed van de vaccinatiestatus op de profylaxe met oseltamivir.

In een andere profylactische studie geeft het gebruik van oseltamivir aanleiding tot een toename van het risico op hoofdpijn tijdens de behandeling (RD 3.15%, 95% BI 0.88 - 5.78, NNTH 32, 95% BI 18-1150), misselijkheid tijdens de behandeling (RD 0.67%, 95% BI -2.93 - 0.01; NNTH 25, 95% BI 11-116), nierproblemen tijdens de behandeling (RD 0.67%, 95% BI -2.93 - +0.01); NNTH = 150 (NNTH 35 - NNTB > 1000), psychiatrische nevenwerkingen tijdens de behandeling en « off-treatment periods » (RD 1.06%, 95% BI 0.07 - 2.76); NNTH 94, 95% BI 36-1538) (Jefferson 2014a). Op 5 profylactische studies stelt men tevens 8 gevallen vast van metabole stoornissen (hyperglykemie) op 2000 personen die oseltamivir kregen, ten opzichte van 0 gevallen op 1434 personen die een placebo kregen. Er werden geen meta-analyses uitgevoerd gezien het kleine aantal vastgestelde gevallen, maar de auteurs maken zich wel zorgen over deze bevinding (Jefferson 2014a).

De resistentiegraad lijkt laag (tot 4%) in de profylactische studies bij volwassenen (Thorlund 2011), maar recente gegevens hierover ontbreken.

Afweging voor- en nadelen

Afweging voordelen en risico's: balans bescherming/nevenwerkingen in het nadeel van het gebruik van oseltamivir.

Kwaliteit van bewijs: laag

Validatie via expertconsensus

Deze aanbeveling werd gevalideerd door de experts via een consensusprocedure in een derde ronde:

Aantal respondenten	Mediaan	% respondenten die de aanbeveling hebben gevalideerd
8	7,5	100%

Geïstitutionaliseerde volwassenen en ouderen

Gebruik geen oseltamivir om overdracht van influenza te voorkomen bij geïstitutionaliseerde volwassenen en ouderen.

Grade 1C

Basis voor de aanbeveling

Een meta-analyse evalueert de effectiviteit van oseltamivir in de preventie van overdracht van influenza bij geïstitutionaliseerde volwassenen en ouderen (Rainwater-Lovett 2013). Studies over zanamivir werden niet in aanmerking genomen omdat deze molecule in België niet is gecommercialiseerd

De bedoeling van deze review was om de effectiviteit te evalueren van chemoprophylaxe (adamantanen en/of neuraminidase-inhibitoren) op de reductie van het percentage lageluchtweginfecties bij volwassenen en ouderen die langdurig in een instelling verblijven. Men kon geen effectiviteit aantonen van antivirale middelen op de overdracht van influenza. In de geïnccludeerde studies werd oseltamivir alleen of in combinatie met een adamantaan gebruikt. Deze studie toont daarentegen wel aan dat chemoprophylaxe aanleiding geeft tot nevenwerkingen zoals slikproblemen, misselijkheid en braken die soms leiden tot stopzetting van de behandeling (Rainwater-Lovett 2013).

Een andere systematische review geeft geen informatie over de effectiviteit van oseltamivir in post-exposurepreventie van influenza bij geïstitutionaliseerde personen (Jefferson 2014a).

Deze review toont anderzijds dat in profylaxestudies oseltamivir het risico doet stijgen op hoofdpijn tijdens de behandeling (RD 3.15%, 95% BI 0.88 - 5.78, NNTH 32, 95% BI 18-1150), misselijkheid tijdens de behandeling (RD 0.67%, 95% BI -2.93 - 0.01; NNTH 25, 95% BI 11-116), nierproblemen tijdens de behandeling (RD 0.67%, 95% BI -2.93 - +0.01); NNTH = 150 (NNTH 35 - NNTB > 1000), psychiatrische nevenwerkingen tijdens de behandeling en « off-treatment periods » (RD 1.06%, 95% BI 0.07 - 2.76); NNTH 94, 95% BI 36-1538) (Jefferson 2014a).

Op 5 profylactische studies stelt men tevens 8 gevallen vast van metabole stoornissen (hyperglykemie) op 2000 personen die oseltamivir kregen, ten opzichte van 0 gevallen op 1434 personen die een placebo kregen. Er werden geen meta-analyses uitgevoerd gezien het kleine aantal vastgestelde gevallen, maar de auteurs maken zich wel zorgen over deze bevinding (Jefferson 2014a).

De resistentiegraad lijkt laag (tot 4%) in de profylactische studies bij volwassenen (Thorlund 2011), maar recente gegevens hierover ontbreken.

Afweging voor- en nadelen

Afweging voordelen en risico's: balans in het voordeel van de risico's.

Kwaliteit van bewijs: laag

Validatie via expertconsensus

Deze aanbeveling werd gevalideerd door de experts via een consensusprocedure in een eerste ronde:

Aantal respondenten	Mediaan	% respondenten die de aanbeveling hebben gevalideerd
8	8,5	88%

Niet-medicamenteuze profylaxe

Overzicht van de aanbevelingen

Aanbevelingen	Grade
Algemene maatregelen	
Overweeg eenvoudige persoonlijke beschermingsmaatregelen (dragen van handschoenen, masker, handhygiëne) om de overdracht van luchtwegvirussen waaronder influenza te verminderen	Grade 2C
Handhygiëne	
Pas handhygiëne toe om de overdracht van influenza, vooral in de buurt van kinderen, te voorkomen	Grade 1B
Masker	
We bevelen gezondheidswerkers aan om een mondneusmasker te dragen in zorginstellingen voor langdurig verblijf voor ouderen	Grade 1C
Draag geen FFP2-ademhalingsmasker om overdracht van influenza te voorkomen	Grade 1B
Virusdodend middel topisch gebruik	
Virusdodende middelen voor topisch gebruik zijn niet aanbevolen om de overdracht van influenza te voorkomen	Grade 1C
Isolatiemaatregelen	
De patiënt isoleren om de overdracht van influenza te voorkomen wordt in de huisartspraktijk niet aanbevolen	Grade 1B
Opleiding-informatie	
Informeer de patiënt over het toepassen van eenvoudige en goedkope preventiemaatregelen (waaronder handhygiëne) om overdracht van influenza, vooral in de buurt van kinderen, te voorkomen	Grade 1C
Gecombineerde maatregelen	
Overweeg de combinatie van maatregelen (patiënteducatie en persoonlijke beschermingsmaatregelen) om de overdracht van influenza te voorkomen	Grade 2C

De niet-medicamenteuze profylaxe (non pharmaceutical intervention – NPI) omvat verschillende soorten maatregelen die de reductie beogen van de overdracht van respiratoire ziektekiemen in de gemeenschap en in ziekenhuizen.

Zo zijn er de persoonlijke beschermingsmaatregelen en het isoleren van de patiënt, alsook informeren en educeren. Deze interventies kunnen eveneens gecombineerd worden.

Persoonlijke beschermingsmaatregelen

Het dragen van eenvoudige beschermingsmaatregelen

Overweeg eenvoudige persoonlijke beschermingsmaatregelen (dragen van handschoenen, masker, handhygiëne) om de overdracht van luchtwegvirussen waaronder influenza te verminderen

Grade 2C

Toelichting

Persoonlijke beschermingsmaatregelen omvatten lichamelijke bescherming zoals het dragen van een masker, handschoenen, bril, ontsmetting van woonruimten, hand- en neushygiëne, tandzorg enzovoort.

Basis voor de aanbeveling

Drie systematische reviews onderzochten de effectiviteit van persoonlijke beschermingsmaatregelen om de overdracht van influenza te voorkomen (Jefferson 2011, Rainwater-Lovett 2013, Smith 2015).

Doorgaans tonen de studies een matig of geen effect op de preventie van overdracht van influenza. De studies zijn veelal heterogeen (uitgevoerd in scholen, militaire voorzieningen, verschillende ziekenhuisdiensten, in de omgeving van patiënten, in wijken met bevolking met verschillende socio-economische achtergrond). De meeste studies hanteren een niet blind design zowel voor de deelnemers (omwille van het type interventie) als voor de beoordelaars. Sommige studies bevatten een rapporterings- of randomisatiebias. De controlegroep geeft soms problemen (niet geschikte placebo's). Ook observeert men een compliantieprobleem aan interventies in de studies over opleidingsprogramma's. Bovendien wisselt de virusincidentiegraad.

Tal van in deze systematische reviews geïnccludeerde studies hebben betrekking op ILI alleen of ILI samen met influenza. De gegevens met het hoogste niveau van bewijs betreffen SARS. Slechts enkele studies gaan over influenza.

Een Cochrane-review uit 2011 suggereert dat niet-medicamenteuze profylaxe effectief zijn om de overdracht van luchtwegvirussen te doorbreken of te verminderen. Er werden meta-analyses uitgevoerd op basis van meerdere case-controlstudies, per interventie, maar niet globaal (Jefferson 2011).

Uitkomstmaat of benaming van de subgroep	Relatief effect (95 % BI)	Aantal deelnemers (case-controlstudies)	Niveau van bewijs (GRADE)
Grondige ontsmetting van de woonruimten	OR 0,30 (0,23 – 0,39)	990 (1)	Laag
Handhygiëne	OR 0,54 (0,44 – 0,67)	2825 (7)	Laag
Dragen van een masker	OR 0,32 (0,26 – 0,39)	3216 (7)	Laag
Dragen van een ademhalingsmasker N95	OR 0,17 (0,07 – 0,43)	817 (3)	Laag
Dragen van handschoenen	OR 0,32 (0,23 – 0,45)	1836 (5)	Laag
Dragen van een schort	OR 0,33 (0,24 – 0,45)	1460 (5)	Laag
Alle interventies	OR 0,09 (0,02 – 0,35)	369 (2)	Laag
Bescherming van de ogen (masker/bril)	OR 0,10 (0,05 – 0,17)	1482 (3)	Laag
Neushygiëne	OR 0,30 (0,16 – 0,57)	1225 (2)	Laag

Tabel 22: Effectiviteit van de niet-medicamenteuze preventiemaatregelen om de overdracht van luchtwegvirussen te voorkomen. Uit Jefferson et al. (Jefferson 2011)

In een review over ouderen die langdurig in een zorginstelling verblijven, waren de niet-medicamenteuze maatregelen vaag gedefinieerd. Deze review toont dat persoonlijke beschermingsmaatregelen van het zorgpersoneel een matig effect kunnen hebben in het voorkomen van de overdracht van influenza bij bewoners (geen significant verschil tussen de niet-aangepaste gemiddelde attack rates zonder enige interventie van 41% (95% BCI : 24 – 51) en de niet-aangepaste gemiddelde attack rates met interventie van 30% (95% BI : 19 – 37)) (enkel influenza A-epidemieën: OR 0,75 (95 BI : 0,33 – 1,19), influenza A of B- epidemieën: OR 0,99 (0,49 – 1,93)) (Rainwater-Lovett 2014).

Afweging voor- en nadelen

Afweging voordelen en risico's: winst-risicobalans in het voordeel van de interventie

Kwaliteit van het bewijs: laag (design van de studies, definitie van de interventies, ILI/Influenza/SARS)

Toepasbaarheid: makkelijk toepasbaar aan lage kostprijs.

Validatie via expertconsensus

Deze aanbeveling werd gevalideerd door de experts via een consensusprocedure in een eerste ronde:

Aantal respondenten	Mediaan	% respondenten die de aanbeveling hebben gevalideerd
9	8	78%

Handhygiëne

Pas handhygiëne toe om de overdracht van influenza, vooral in de buurt van kinderen, te voorkomen.

Grade 1B

Toelichting

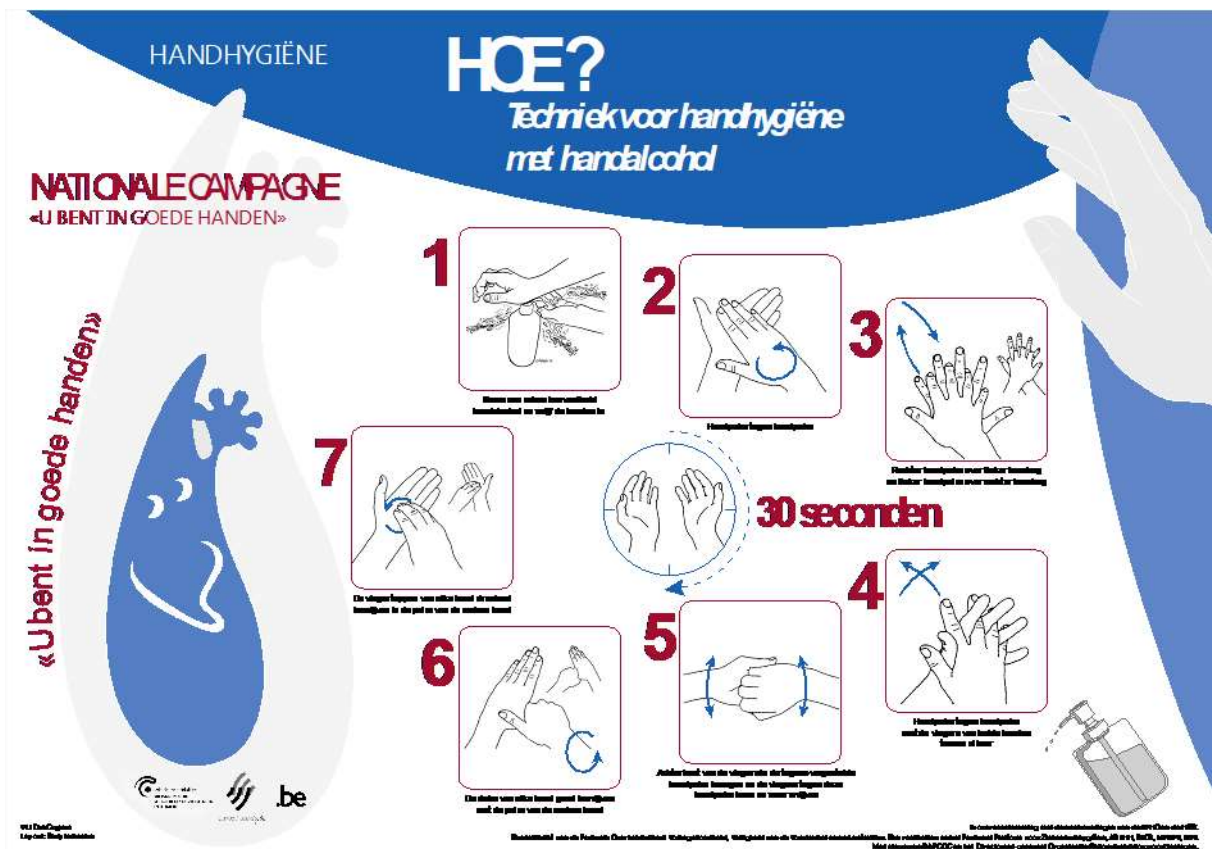
Bij contact met een patiënt of diens omgeving worden de handen kortstondig gekoloniseerd (van enkele minuten tot enkele uren) door micro-organismen die kunnen worden doorgegeven bij contact met andere mensen. Ontsmetting van de handen vermindert deze transitoire flora en dus ook het risico om de ziektekiemen via de handen door te geven.

Handhygiëne komt neer op het wassen van de handen gedurende 20 à 30 seconden met 3 ml water-alcoholoplossing met minstens 85% ethanol of 75% isopropanol of gedurende een minuut met neutrale zeep en water. Handhygiëne beoogt het verwijderen van de transitoire flora die de handen koloniseren en dus de reductie van de overdracht van micro-organismen tussen individuen onderling (Zanetti 2010).

Hieronder de gedetailleerde beschrijving van de ontsmettingsmethode van de handen door inwrijven met een water-alcoholoplossing (Sturtewagen 2011) :

- wrijf de handen als volgt droog:
 - handpalmen tegen elkaar
 - rechterhandpalm over de linkerhandrug en de linkerhandpalm over de rechterhandrug
 - handpalmen tegen elkaar met de vingers van beide handen tussen elkaar
 - breng de achterkant van de vingers in de andere handpalm en wrijf de vingers tegen deze handpalm heen en weer
 - wrijf de duim van elke hand goed in met de handpalm van de andere hand

- wrijf de vingertoppen van elke hand draaiend in de palm van de andere hand.
- Totale duur van de procedure: 20 – 30 seconden.



Illustratie 1: methode handenwassen met water-alcoholoplossing, Nationale campagne handhygiëne 2016, FOD Volksgezondheid
https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/a3-campagne-mains-hoe-2017.pdf

Opmerking

In geval u de handen hebt bevuild, was ze eerst voordat u een water-alcoholoplossing gebruikt, of was ze grondig met een ontsmettende zeep.

Het risico op dermatitis door irritatie is hoger bij veelvuldig gebruik van zeep dan met een water-alcoholoplossing (Zanetti 2010).

Basis voor de aanbeveling

Een Cochrane-review vermeldt dat handhygiëne (minstens 11 keer per dag) veel gevallen van SARS vermijdt (OR 0,54, 95% BI 0,44 – 0,67) (globaal effect $p < 0,00001$), op basis van 7 case-controlstudies (Jefferson 2011).

Deze review maakt tevens melding van een andere gecontroleerde voor/na-studie bij militaire rekruten en toont dat rekruten die het minst vaak de handen wassen (minder dan 5 keer per dag) het meest acute luchtweginfecties oplopen (4,7 keer per jaar versus 3,2 per rekrut per jaar (OR 1,5 ; 95% BI 1,2 – 1,8)), en minder worden gehospitaliseerd (OR 10,9 ; 95% BI 2,7 – 46,2) (Ryan 2001, Jefferson 2011).

In dezelfde review hebben zeven case-controlstudies betrekking op het voordeel van frequent handenwassen (controle-interventie varieert naargelang de studies) in het doorbreken of verminderen van de overdracht van luchtwegvirussen. Een meta-analyse toont een significant effect van de interventie ten opzichte van de controlegroep (OR 0,54 (95 BI 0,44 – 0,67 ; $I^2 = 60\%$)) (Jefferson 2011).

Afweging voor- en nadelen

Afweging voordelen en risico's: winst-risicobalans in het voordeel van de interventie

Kwaliteit van het bewijs: matig

Toepasbaarheid: makkelijk toepasbaar aan lage kostprijs.

Validatie via expertconsensus

Deze aanbeveling werd gevalideerd door de experts via een consensusprocedure in een eerste ronde:

Aantal respondenten	Mediaan	% deelnemers die de aanbeveling hebben gevalideerd
8	8	75%

Het dragen van een masker

We bevelen gezondheidswerkers aan om een mondneusmasker te dragen in zorginstellingen voor langdurig verblijf voor ouderen.

Grade 1C

Toelichting

Het influenzavirus, net zoals andere agentia voor luchtwegaandoeningen, wordt uit de luchtwegen uitgescheiden en uitgestoten, onder meer door

praten, hoesten, niezen. De luchtwegvirussen verspreiden zich via de lucht, gedragen door kleine druppeltjes die rondom rond neerkomen in een straal van een à twee meter. De overdracht vereist dicht contact en/of onrechtstreekse besmetting via de handen.

Het masker is een mechanisch hulpmiddel dat de overdracht van respiratoire ziektekiemen vermindert. Er worden in de gezondheidszorg twee soorten maskers gedragen: het gewone mondneusmasker (ook chirurgisch masker genoemd) en het ademhalingsmasker (of FFP2-masker) dat de ademhaling beschermt. Ze verschillen van elkaar door hun filtervermogen.

Het mondneusmasker filtert partikels van maximum 5 µm diameter uit de uitgeademde lucht. Het masker moet voldoen aan de Europese norm EN 14683:2006, conform de Europese richtlijn 93/42/CEE met betrekking tot medische hulpmiddelen (klasse I) (HCG 2008).

Het mondneusmasker beschermt tegen speekseldruppels of luchtwegsecreties (van de besmettelijke persoon naar zijn omgeving) door het verspreiden van geïnfecteerde luchtwegsecreties te beperken naar andere personen of andere oppervlakken.

Het mondneusmasker wordt eenmalig gebruikt. Voor een goed gebruik:

- het masker moet de neus, mond en kin goed bedekken
 - duw de neusbeugel goed tegen de neusbrug (zorg er dus voor dat het de vorm van de neus aanneemt)
 - raak het masker na plaatsing niet aan met de handen
 - laat het masker niet rond de nek hangen (hij is niet herbruikbaar)
 - controleer de uiterste gebruiksdatum van het masker bij de fabricant en overschrijd de voorziene datum niet
 - vervang het masker indien vochtig of gescheurd.
- (HCG 2008)



Illustratie 2 : juiste plaatsing van het mondneusmasker (© Fotolia – hin255)



Illustratie 3 : juiste positie van het mondneusmasker (© AngiePhotos)

Basis voor de aanbeveling

Een RCT die de effectiviteit van het dragen van alleen een mondneusmasker onderzocht tegen influenza toont geen significant verschil op virusoverdracht (% verschil ILI tussen controlegroep en interventiegroep: 40% (95% BI : -10% à 11%, $p=1,00$)) (Smith 2015).

In een systematische Cochrane-review hadden 7 case-controlstudies betrekking op het voordeel van het dragen van een mondneusmasker in het doorbreken of reduceren van de overdracht van luchtwegvirussen. Een meta-analyse toont een significant effect van de interventie ten opzichte van de controlegroep (OR 0,32 (95 BI 0,26 – 0,39 ; $I^2 = 44\%$) (Jefferson 2011).

Afweging voor- en nadelen

Afweging voordelen en risico's: winst-risicobalans in het voordeel van de interventie

Kwaliteit van het bewijs: matig tot laag

Toepasbaarheid: kostprijs maskers, gebruiksduur van de maskers.

Validatie via expertconsensus

Deze aanbeveling werd gevalideerd door de experts via een consensusprocedure in een eerste ronde:

Aantal respondenten	Mediaan	% deelnemers die de aanbeveling hebben gevalideerd
8	7	50%

Draag geen FFP2-ademhalingsmasker om overdracht van influenza te voorkomen.

Grade 1B

Toelichting

Het influenzavirus, net zoals andere agentia voor luchtwegaandoeningen, wordt uit de luchtwegen uitgescheiden en uitgestoten, onder meer door praten, hoesten, niezen. De luchtwegvirussen verspreiden zich via de lucht, gedragen door kleine druppeltjes die rondom rond neerkomen in een straal van een à twee meter. De overdracht vereist dicht contact en/of onrechtstreekse besmetting via de handen.

Het masker is een mechanisch hulpmiddel dat de overdracht van respiratoire ziektekiemen vermindert. Er worden in de gezondheidszorg twee soorten maskers gedragen: het gewone mondneusmasker (ook chirurgisch masker genoemd) en het ademhalingsmasker (of FFP2-masker) dat de ademhaling beschermt. Ze verschillen van elkaar door hun filtervermogen.

De bedoeling van een FFP2-ademhalingsmasker is de gebruiker te beschermen tegen de risico's van het inademen van vervuilde lucht (partikels, gas, stoom, aerosol). Het gebruik van het FFP2-ademhalingsmasker in de gezondheidszorg heeft tot doel de drager ervan te beschermen tegen de overdracht van ziekten via de lucht (zeer kleine druppels (Droplet nuclei < 5µm), die niet neerslaan en in de lucht blijven hangen).

Het ademhalingsmasker N95 (Amerikaanse norm: filter is niet resistent aan olie en filtert tot 95% van de partikels van < 1 tot > 100 µm) is vrij gelijkaardig aan het ademhalingsmasker type FFP2 (filtering facepiece performance (de filter beslaat het hele masker) van categorie 2: filtercapaciteit > 94% volgens de Europese norm EN 149:2001) (Brosseau 2009, NHG 2008).

Basis voor de aanbeveling

Een RCT geïnccludeerd in een systematische review van Cochrane (Jefferson 2011) evalueerde de effectiviteit van het mondneusmasker, ten opzichte van een ademhalingsmasker N95, in het beschermen van zorgpersoneel tegen influenza tijdens het verzorgen van patiënten die een luchtwegaandoening hadden die gepaard ging met koorts tijdens het griepseizoen (Loeb 2009). Het zorgpersoneel waren verpleegkundigen op de spoedgevallendienst, medische en pediatrie diensten van 8 ziekenhuizen voor tertiaire zorg. Deze studie toont dat het dragen van een ademhalingsmasker N95 niet doeltreffender is dan een mondneusmasker om influenza te voorkomen: absoluut risicoverschil: -0,73% ; 95% BI -8,8% - 7,3% ; p = 0,86.

Afweging voor- en nadelen

Afweging voordelen en risico's: winst-risicobalans in het voordeel van de interventie

Kwaliteit van het bewijs: matig

Voorkeuren en waarden: het dragen van een ademhalingsmasker is oncomfortabel

Toepasbaarheid: kostprijs ademhalingsmaskers hoger dan monneusmaskers.

Validatie via expertconsensus

Deze aanbeveling werd gevalideerd door de experts via een consensusprocedure in een eerste ronde:

Aantal respondenten	Mediaan	% deelnemers die de aanbeveling hebben gevalideerd
7	8	86%

Virusdodende middelen

Virusdodende middelen voor topisch gebruik zijn niet aanbevolen om de overdracht van influenza te voorkomen.

Grade 1C

Toelichting

Er zijn in de handel papieren zakdoeken verkrijgbaar die geïmpregneerd zijn met een virusdodend middel (bv. Lotus protect®, Kleenex anti-virus®). Ze zijn bedoeld voor het brede publiek. Ze zijn duurder dan niet-geïmpregneerde zakdoeken en gebruikers klagen soms van irritatie.

Basis voor de aanbeveling

Een Cochrane-review toont weinig bewijs van een bijkomend voordeel van de combinatie van virusdodend/antiviraal middel en handhygiëne in de preventie van overdracht van luchtwegvirussen.

Drie RCT's van matige tot lage kwaliteit hebben het effect onderzocht van wegwerpzakdoeken geïmpregneerd met een virusdodend middel op de incidentie van acute luchtweginfecties. De reductie van infecties was niet significant. Voor de eerste studie van matige kwaliteit (bias bij blindering en beperkte compliantie bij kinderen), lag het percentage luchtweginfecties lager in families die met een virusdodend middel geïmpregneerde wegwerpzakdoeken hadden gebruikt dan in andere groepen; geen significant verschil (3,4 ziekte/personen versus 3,9 voor de placebogroep ($p = 0,04$), en 3,6 voor de controlegroep (geen gebruik van de zakdoek) ($p = 0,2$) met een globale reductie van 14 à 5%) (Farr 1988). Een tweede studie van slechte kwaliteit (niet-inerte en irriterende placebo) suggereert dat zakdoeken geïmpregneerd met een virusdodend middel slechts beperkt het globale percentage acute luchtweginfecties vermindert in families die ze gebruiken (min 5%) (Farr 1988). Een derde studie, met eveneens een niet geschikt placebo, toont dat het gebruik van zakdoeken geïmpregneerd met een virusdodend middel de attack rate vermindert van 18,7% tot 11,8% (Longini 1988).

Een prospectieve cohortstudie toont geen extra voordeel van het bijkomend gebruik van een virusdodende zeep bovenop handhygiëne en educatie (geen cijfers beschikbaar).

Afweging voor- en nadelen

Afweging voordelen en risico's: matig voordeel van de interventie, rekening houden met huidproblemen door gebruik van de virusdodende agentia (irritatie, eczema)

Kwaliteit van het bewijs: laag

Toepasbaarheid: kostprijs virusdodende middelen.

Validatie via expertconsensus

Deze aanbeveling werd gevalideerd door de experts via een consensusprocedure in een tweede ronde:

Aantal respondenten	Mediaan	% deelnemers die de aanbeveling hebben gevalideerd
7	8	86%

Isolatiemaatregelen

De patiënt isoleren om de overdracht van influenza te voorkomen wordt in de huisartspraktijk niet aanbevolen.

Grade 1B

Toelichting

Isolatiemaatregelen beogen de beperking van lichamelijk contact tussen personen die mogelijk besmet zijn met influenza en hun omgeving of met niet-besmet zorgpersoneel. In de huisartspraktijk komt dat in hoofdzaak neer op het isoleren van de symptomatische persoon uit zijn omgeving (in de kamer blijven).

Basis voor de aanbeveling

Drie systematische reviews onderzochten de effectiviteit van niet-medicamenteuze maatregelen om de overdracht van influenza te voorkomen (Jefferson 2011, Rainwater-Lovett 2013, Smith 2015). De meeste studies hanteren een niet blind design zowel voor de deelnemers (omwille van het type interventie) als voor de beoordelaars. Tal van in deze systematische reviews geïnccludeerde studies hebben betrekking op ILI alleen of ILI samen met influenza. Meestal tonen de studies een beperkt of geen effect op de preventie van de overdracht van influenza.

Er bestaan weinig studies van goede kwaliteit over de screening van mogelijke dragers bij toegang tot diensten/gebouwen of over de afstand tussen personen (Jefferson 2011). Een case-controlstudie toont dat isolatiemaatregelen (afstand tussen bedden, dragen van handschoenen en ventilatiemaatregelen) kunnen helpen om de overdracht van SARS in een ziekenhuis te voorkomen: een afstand van minder dan een meter tussen de bedden wordt geassocieerd met een groter risico om SARS op te lopen (geen uitgesplitste gegevens, geen meta-analyse mogelijk) (Yu 2004, Jefferson 2011).

In een systematische review over ouderen met langdurig verblijf in een zorginstelling, waren de niet-medicamenteuze maatregelen vaag gedefinieerd en konden de isolatiemaatregelen geen effectiviteit aantonen: geen significant verschil tussen de niet-aangepaste gemiddelde attack rates zonder enige interventie maatregel van 41% (95% BCI : 24 – 51) en de niet-aangepaste gemiddelde attack rates met niet-medicamenteuze interventie maatregelen van 30% (95% BI : 19 – 37)) (enkel influenza A-

epidemieën: OR 0,75 (95 BI : 0,33 – 1,19), influenza A of B- epidemieën: OR 0,99 (0,49 – 1,93)) (Rainwater-Lovett 2014).

Afweging voor- en nadelen

Afweging voordelen en risico's: de interventie toont weinig voordelen

Kwaliteit van het bewijs: matig tot laag (design, bestudeerde virustypes)

Toepasbaarheid: maatregelen moeilijk te implementeren in de thuissituatie.

Validatie via expertconsensus

Deze aanbeveling werd gevalideerd door de experts via een consensusprocedure in een tweede ronde:

Aantal respondenten	Mediaan	% deelnemers die de aanbeveling hebben gevalideerd
7	8	86%

Opleiding en educatie m.b.t. niet-medicamenteuze interventies

Informeer de patiënt over het toepassen van eenvoudige en goedkope preventiemaatregelen (waaronder handhygiëne) om overdracht van influenza, vooral in de buurt van kinderen, te voorkomen.

Grade 1C

Basis voor de aanbeveling

Vijf studies onderzochten verschillende opleidingen in het juiste gebruik van niet-medicamenteuze interventies of over virusoverdracht als interventie versus controlegroep. Deze studies combineren educatie, richtlijnen en advies als globale niet-medicamenteuze aanpak. Iedere studie is geassocieerd met een verbetering van de kennis over influenza en draagt bij tot een algemeen interventie-effect (Smith 2015).

Acht RCT's bestudeerden educatieprogramma's om handenwassen in scholen en gezinnen met kinderen te promoten. Het verschil in onder andere studiedesign en gehanteerde definities lieten geen meta-analyses toe. Nochtans gaven de studies met hoge kwaliteit wel een significante daling aan van luchtweginfecties (niet specifiek influenza) bij kinderen tot 24 maanden

(RR 0,90, 195% BI 0,83 – 0,97), maar die niet significant was bij oudere kinderen (Roberts 2000, Jefferson 2011).

Afweging voor- en nadelen

Afweging voordelen en risico's: winst-risicobalans in het voordeel van de interventie

Kwaliteit van het bewijs: matig tot laag

Toepasbaarheid: maatregelen zijn makkelijk te implementeren in het kader van gezondheidspromotie en op vlak van volksgezondheid.

Validatie via expertconsensus

Deze aanbeveling werd gevalideerd door de experts via een consensusprocedure in een eerste ronde:

Aantal respondenten	Mediaan	% deelnemers die de aanbeveling hebben gevalideerd
8	8	75%

Gecombineerde maatregelen (educatie en persoonlijke beschermingsmaatregelen)

Overweeg de combinatie van maatregelen (patiënteducatie en persoonlijke beschermingsmaatregelen) om de overdracht van influenza in de huisartspraktijk te voorkomen.

Grade 2C

Toelichting

De combinatie van maatregelen heeft betrekking op zowel meerdere niet-medicamenteuze interventies als het toevoegen van opleiding/educatie aan niet-medicamenteuze interventies.

Basis voor de aanbeveling

Vier RCT's onderzochten de combinatie van educatie, gezichtsmaskers en handhygiëne hetzij in universitaire huisvesting, hetzij in gezinnen. Ze tonen een niet-significante daling van de overdracht van influenza vast ten opzichte van

enkelvoudige interventies. Globaal genomen zijn de beschermende effecten van elke interventie afzonderlijk moeilijk vast te stellen (Smith 2015).

Een Cochrane-review (Jefferson 2011) vermeldt één RCT (Cowling 2009) waarbij interventies (handhygiëne versus handhygiëne en maskers) werden geïmplementeerd in de 36 uur na het optreden van symptomen bij het indexgeval. De studie toont dat de overdracht van het virus (bevestigd via CPR) verminderde bij deelnemers die tegelijk een masker droegen en de handen wisten (adjusted OR 0,33, 95 BI 0,13 – 0,87).

Deze Cochrane-review vermeldt eveneens een RCT (Aiello 2010a) die suggereert dat het dragen van een masker én handhygiëne luchtweginfecties in gemeenschappen met 35% (95 BI 9-53) à 51% (BI 13 – 73%) doen dalen (na aanpassing voor vaccinatie en andere covariabelen), en de impact van de A/H1N1-epidemie indijkt, vergeleken met geen enkele interventie of met handontsmetting en educatie.

In de systematische review van Jefferson et al. (Jefferson 2011) hebben twee case-controlstudies betrekking op het voordeel van meervoudige interventies (controlegroep varieert naargelang de studie) in het doorbreken of reduceren van de overdracht van luchtwegvirussen. Een meta-analyse toont een significant effect van de interventie ten opzichte van de controlegroep (OR 0,09 (95 BI 0,02 – 0,35 ; $I^2 = 0,0\%$).

Afweging voor- en nadelen

Afweging voordelen en risico's: matig voordeel van de interventie

Kwaliteit van het bewijs: laag

Toepasbaarheid: Opleiding en educatie maatregelen zijn makkelijk te implementeren in het kader van gezondheidspromotie en op vlak van volksgezondheid.

Validatie via expertconsensus

Deze aanbeveling werd gevalideerd door de experts via een consensusprocedure in een eerste ronde:

Aantal respondenten	Mediaan	% deelnemers die de aanbeveling hebben gevalideerd
9	7	56%

Indicatoren voor de implementatie van de richtlijn in de huisartspraktijk

Rekening houdend met de indicatoren uit de NICE-richtlijn van 2017 (NICE 2017), stellen we de huisartsen voor om de toepassing van deze aanbevelingen te evalueren aan de hand van de griepvaccinatiegraad bij risicopatiënten en dit op volgende manier:

Percentage patiënten met diabetes en/of COPD die een griepvaccin kregen tussen 31/08 van het voorafgaande jaar en 31/03 van het lopende jaar.

Informatieve hulpmiddelen m.b.t. de maatregelen voorgesteld in de aanbevelingen

M.b.t. griepvaccinatie

In het Frans:

Gezondheidswebsite met affiches en sensibiliseringsmateriaal in kader van griepvaccinatie: <http://questionsante.org/promotion-sante/vaccination>

Website van het SSMG met algemene informatie over vaccinaties: <http://www.ssmg.be/cellules-specifiques/vaccination>

In het Nederlands :

De website Laatjevaccineren.be publiceert de tools voorgesteld door het Agentschap Zorg en Gezondheid (AZG) : <http://laatjevaccineren.be/laat-griep-deze-winter-in-de-kou-staan>

M.b.t. niet-medicamenteuze preventieve maatregelen

Handhygiëne:

In het Frans: website van de FOD Volksgezondheid

<https://www.health.belgium.be/fr/sante/prenez-soin-de-vous/influences-de-lenvironnement/hygiene-des-mains>

<https://www.health.belgium.be/fr/anciennes-affiches-de-campagne>

In het Nederlands: website Volksgezondheid

<https://www.health.belgium.be/nl/gezondheid/zorg-voor-jezelf/omgevingsinvloeden/handhygiene>

<https://www.health.belgium.be/nl/oude-campagneaffiches>

Hoesthygiëne:

In het Engels:

Website van het Amerikaanse CDC « good health habits for preventing seasonal flu » : <https://www.cdc.gov/flu/protect/habits/index.htm>

<https://www.cdc.gov/flu/protect/covercough.htm>

En de affiches in het Frans:

https://www.cdc.gov/flu/pdf/protect/fr/covercough_school8-5x11_fr.pdf en het Engels:

http://www.health.state.mn.us/divs/idepc/dtopics/infectioncontrol/cover/hcp/cycp_hceng.pdf

Beslissingsondersteunende tools om de toepassing van de aanbevelingen te vergemakkelijken

Tools voor gedeelde besluitvorming ("shared decision making") kunnen gebruikt worden om de therapietrouw te bevorderen, ingeval er verschillende behandelingsopties zijn, zonder dat de ene optie objectief beter is dan de andere (HAS 2013). Zoals de IPDAS (International Patient Decision Aid Standards) (International Patient Decision Aid Standards Collaboration 2013) ze definieert, zijn het tools die volgende doelstellingen beogen : a) patiënten en zorgprofessionals helpen om een beslissingselement en de hieraan gekoppelde opties te identificeren; (b) patiënten en zorgprofessionals helpen om informatie uit te wisselen over de voordelen en beperkingen van elk van die opties; (c) patiënten helpen om hun persoonlijke waarden en voorkeuren te verduidelijken en te communiceren; (d) patiënten helpen om samen met de verschillende zorgprofessionals na te denken over de verschillende opties; en (e) patiënten helpen om een geïnformeerde beslissing te nemen gebaseerd op hun eigen waarden. Een Cochrane-review van 110 RCT's legt krachtig bewijs voor van de effectiviteit van tools voor beslissingsondersteuning. Ze verbeteren de kennis van patiënten over de behandelopties, helpt hen om juistere verwachtingen te hebben tegenover de mogelijke winsten en nadelen, spoort hen aan om keuzes te maken die meer aansluiten bij hun waarden en om de gezondheidszorg beter te benutten. Ze hebben eveneens een gunstig effect op de arts-patiëntcommunicatie (Stacey 2011).

De website van het OTTAWA HOSPITAL stelt verschillende online tools voor beslissingsondersteuning voor in kader van influenza en is bedoeld voor patiënten. In het Engels:

<https://decisionaid.ohri.ca/AZsearch.php?criteria=influenza&search=Go>

- Over vaccinatie:
<https://decisionaid.ohri.ca/AZsumm.php?ID=1309;>
<https://www.healthwise.net/cochranedecisionaid/Content/StdDocument.aspx?DOCHWID=tb1913>
- Over het inzetten van antivirale middelen:
<https://decisionaid.ohri.ca/AZsumm.php?ID=1306;>
<https://www.healthwise.net/cochranedecisionaid/Content/StdDocument.aspx?DOCHWID=tb1911>
- Over de niet-medicamenteuze maatregelen:
<https://decisionaid.ohri.ca/AZsumm.php?ID=1562;>
<http://resources.cpha.ca/immunize.ca/data/1842e.pdf>

Referenties

Aiello AE, Murray GF, Perez V, Coulborn RM, Davis BM, Uddin M, et al. Mask use, hand hygiene, and seasonal influenza-like illness among young adults: a randomized intervention trial. *Journal of Infectious Diseases* 2010;201 (4):491–8

Ambrose CS, Wu X, Caspard H, Belshe RB. Efficacy of live attenuated influenza vaccine against influenza illness in children as a function of illness severity. *Vaccine*. 2014;32(43):5546-5548

Baxter R, Ray GT, Fireman BH. Effect of influenza vaccination on hospitalizations in persons aged 50 years and older. *Vaccine*. 2010;28(45):7267-7272

Beck CR, McKenzie BC, Hashim AB, Harris RC, Zanuzdana A, Agboado G et al. Influenza vaccination for immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis from a public health policy perspective. *PLOS One*. 2011;6(12):e29249

Beck CR, McKenzie BC, Hashim AB, Harris RC, Zanuzdana A, Agboado G et al. Influenza vaccination for immunocompromised patients: summary of a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013;7(Suppl 2):72-75

Beutels P, Vandendijck Y, Willem L, Goeyvaerts N, Blommaert A, Van Kerckhove K, Bilcke J, Hanquet G, Neels P, Thiry N, Liesenborgs J, Hens N. Seasonal influenza vaccination: prioritizing children or other target groups? Part II: cost-effectiveness analysis. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2013. KCE Reports 204. D/2013/10.273/43

Brookhart MA, McGrath L. The influenza vaccine in elderly persons: a shot in the dark? *Arch Intern Med*. 2012;172(6):492-3

rosseau L, Berry Ann R, N95 Respirators and Surgical Masks, *Centers of Disease Control and Prevention*, posted on Oct. 14, 2009, <https://blogs.cdc.gov/niosh-science-blog/2009/10/14/n95/>, consulté le 26/06/2017

Cates CJ, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013, Issue 2. Art. No.: CD000364. DOI: 10.1002/14651858.CD000364.pub4

Chan TC, Fan-Ngai Hung I, Ka-Hay Luk J, Chu LW, Hon-Wai Chan F. Effectiveness of influenzavaccination in institutionalized older adults: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(3):226.e1-6

Cowling BJ, Chan KH, Fang VJ, Cheng CKY, Fung ROP, Wai W, et al. Facemasks and hand hygiene to prevent influenza transmission in households. A randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 2009;151(7):437–46

Darvisian M, Bijlsma MJ, Hak E, van den Heuvel ER. Effectiveness of seasonal influenza vaccine in community-dwelling elderly people: a meta-analysis of test-negative design case-control studies. *Lancet infectious diseases*. 2014;14(12):1228-39

- Darvisian M, van den Heuvel ER, Bissielo A, Castilla J, Cohen C, Englund H, et al. Effectiveness of seasonal influenza vaccine in community-dwelling elderly people: an individual patient data meta-analysis of test-negative design case-control studies. *Lancet Respir Med*. 2017;5(3):200-211
- Dharmaraj P, Smyth RL. Vaccines for preventing influenza in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014, Issue 3. Art. No.:CD001753. DOI: 10.1002/14651858.CD001753.pub3
- Demicheli V, Jefferson T, Al-Ansary Lubna A, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014, Issue 3. Art. No. CD001269
- Dolin R. The quadrivalent approach to influenza vaccination. *J Infect Dis*. 2013;208:539-540
- Eliakim-Raz N, Vinograd I, Zalmanovici Trestioreanu A, Leibovici L, Paul M. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013, Issue 10. Art. No.:CD008983. DOI:10.1002/14651858.CD008983.pub2
- Farr BM, Hendley JO, Kaiser DL, Gwaltney JM. Two randomised controlled trials of virucidal nasal tissues in the prevention of natural upper respiratory infections. *American Journal of Epidemiology*. 1988;128:1162-72
- FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). U.S. Food & Drug Administration. <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/default.htm>, consulté le 22/05/2017
- Freeman DW, Barno A. Deaths from Asian influenza associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1959;78:1172
- Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines. *MMWR Recomm Rep*. 2016;65(No. RR-5):1-54
- Glezen WP, Schmier JK, Kuehn CM, Ryan KJ, Oxford J. The Burden of Influenza B: A Structured Literature Review. *Am J Public Health*. 2013;103:e43-e51
- Haberg S, Trogstad L, Gunnes N, Wilcox A, Gjessing H, Samuelson SO et al. Risk of fetal death after pandemic influenza virus infection or vaccination. *N Engl J Med*. 2013;368:333-340
- Halasa NB, Gerber MA, Berry AA, Anderson EL, Winokur P, Keyserling H, et al. Safety and Immunogenicity of Full-Dose Trivalent Influenza Vaccine (TIV) Compared with Half-Dose TIV Administered to Children 6 Through 35 Months of Age. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2015 Sep;4(3):214-24
- Hanquet G, Jonckheer P, Vlayen J, Vrijens F, Thiry N, Beutels P. Vaccinatie tegen seizoensinfluenza: prioritaire doelgroepen - Deel I. Good Clinical Practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2011. KCE Reports 162A. D/2011/10.273/43

Hardy JM, Azarowicz EN, Mannini A et al. The effect of Asian influenza on the outcome of pregnancy. *Am J Public Health Nations Health*. 1961;51:1182

Harris JW. Influenza occurring in pregnant women. *JAMA*. 1919;72:978

Haute Autorité de Santé, Patient et professionnels de santé : décider ensemble.^[1] Concept, aides destinées aux patients et impact de la décision médicale partagée, *Haute Autorité de Santé*, octobre 2013

Hodgson D, Baguelin M, van Leeuwen E, Panovska-Griffiths J, Ramsay M, Pebody R, Atkins KE. Effect of mass paediatric influenza vaccination on existing influenza vaccination programmes in England and Wales: a modelling and cost-effectiveness analysis. *The Lancet Public Health*. 2017;2(2):e74-e81

Hoge Gezondheidsraad, Aanbevelingen i.v.m. de infectiebeheersing tijdens de verzorging buiten de verzorgingsinstellingen (thuisverzorging en/of op een kabinet), *Publicaties van de Hoge Gezondheidsraad CSS-HCG*, 2008, advies nr 8279

Hoge Gezondheidsraad, Vaccinatie tegen seizoensgebonden griep. Winterseizoen 2017-2018, Brussel, *Advies van de Hoge Gezondheidsraad CSS-HCG*, 2017, nr 9418

International Patient Decision Aid Standards Collaboration, *What are patient decision aids?*, 2013, consulté le 7 juillet 2017 sur <http://ipdas.ohri.ca/what.html>

Jagannath VA, Asokan GV, Fedorowicz Z, Lee TW., Neuraminidase inhibitors for the treatment of influenza infection in people with cystic fibrosis, *Cochrane Database Systematic Review*. 2014, Issue 2

Jain VK, Rivera L, Zaman K, Espos RAJ, Sirivichayakul C, Quiambao B et al. Vaccine for prevention of mild and moderate-to-severe influenza in children. *N Engl J Med*. 2013;369:2481-91

Jefferson T, Di Pietrantonj C, AL-Ansary LA, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010, Issue 2. Art. No.:CD004876.DOI: 10.1002/14651858.CD004876.pub3

Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA, van Driel ML, Nair S, Jones MA, Thorning S, Conly JM. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011, Issue 6

Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012, Issue 8. Art. No.: CD004879

Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Heneghan CJ, Hama R, Thompson MJ., Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children, *Cochrane Database Systematic Review*. 2012 Jan 18

Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ., Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *British Medical Journal*, 2014 Apr 9;348:g2545. doi: 10.1136/bmj.g2545

Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA, Onakpoya IJ, Mahtani KR, Nunan D, Howick J, Heneghan CJ. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 4. Art. No.: CD008965

Karbasi-Afshar R, Izadi M, Fazel M, Khedmat H. Response of transplant recipients to influenzavaccination based on type of immunosuppression: a meta-analysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2015;26(5):877-883

Kassianos G, White S, Reynolds AJ, Rajaram S. Review of the experiences from the first childhood influenza vaccination programme with a live attenuated influenza vaccine in England and Scotland. *Drugs in Context.* 2015;4:212280

Koeck P, Bastiaens H, Benhalima K, Cloetens H, Feyen L, Sunaert P, et al. Diabetes Mellitus Type 2: Richtlijn voor Goede Medische Praktijkvoering. Domus Medica. Antwerpen, 2015

Lau D, Eurich DT, Majumdar SR, Katz A, Johnson JA. Working-age adults with diabetes experience greater susceptibility to seasonal influenza: a population-based cohort study. *Diabetologia.* 2014;57(4):690-8

Loeb M, Dafoe N, Mahony J, John M, Sarabia A, Glavin V, et al. Surgical mask vs N95 respirator for preventing influenza among health care workers: a randomized trial. *JAMA* 2009;302(17):1865–71

Longini IM Jr, Monto AS. Efficacy of virucidal nasal tissues in interrupting familial transmission of respiratory agents. A field trial in Tecumseh, Michigan. *American Journal of Epidemiology* 1988;128(3):639–44

Mahdi SA, Cutland CL, Kuwanda L, Weinberg A, Hugo A, Jones S, et al. Influenza vaccination of pregnant women and protection of their infants. *N Engl J Med.* 2014;371(10):918-31

McMillan M, Porritt K, Kralik D, Costi L, Marshall H. Influenza vaccination during pregnancy: a systematic review of fetal death, spontaneous abortion, and congenital malformation safety outcomes. *Vaccine.* 2015;33(18):2108-17

McNaughton R, Lynn E, Osborne V, Coughtrie A, Layton D, Shakir S. Safety of Intranasal Quadrivalent Live Attenuated Influenza Vaccine (QLAIV) in Children and Adolescents: A Pilot Prospective Cohort Study in England. *Drug Saf.* 2016;39(4):323-33

Michiels B, Govaerts F, Remmen R, Vermeire E, Coenen S. A systematic review of the evidence on the effectiveness and risks of inactivated influenza vaccines in different target groups. *Vaccine.* 2011;29(49):9159-9170

Michiels B, Van Puyenbroeck K, Verhoeven V, Vermeire E, Coenen S., The value of neuraminidase inhibitors for the prevention and treatment of seasonal influenza: a systematic review of systematic reviews, *PLoS One.* 2013;8(4)

Milne GJ, Halder N, Kelso JK, Barr IG, Moyes J, Kahn K, Twine R, Cohen C. Trivalent and quadrivalent influenza vaccination effectiveness in Australia and South Africa: results from a modelling study. *Influenza Other Respir Viruses*. 2016;10(4):324-32

National Institute for Health and Care Excellence, *New Indicators to be added to the NICE Indicator menu for general practice*, National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2017

Nuzum JW, Pilot I, Stangl FH, Bonar BE. 1918 pandemic influenza and pneumonia in a large civil hospital. *IMJ Ill Med J*. 1976;150:612

Pebody R, Warburton F, Ellis J, Andrews N, Potts A, Cottrell S et al. Effectiveness of seasonal influenza vaccine for adults and children in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: 2015/2016 end-of-season results. *Euro Surveill*. 2016;21(38):30348

Pebody R, Sile B, Warburton F, Sinnathamby M, Tsang C, Zhao H, Ellis J, Andrews N. Live attenuated influenza vaccine effectiveness against hospitalization due to laboratory-confirmed influenza in children two to six years of age in England in the 2015/2016 season. *Euro Surveill*. 2017;22(4):30450

Perman S, Turner S, Ramsay AI, Baim-Lance A, Utley M, Fulop NJ. School-based vaccination programmes: a systematic review of the evidence on organisation and delivery in high-income countries. *BMC Public Health*. 2017;17:252

Poole P, Chacko EE, Wood-Baker R, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006, Issue 1. Art. No.: CD002733. DOI: 10.1002/14651858.CD002733.pub2

Prutsky GJ, Domecq JP, Elraiyah T, Prokop LJ, Murad MH. Assessing the evidence: live attenuated influenza vaccine in children younger than 2 years. A systematic review. *The Pediatric infectious disease journal*. 2014;33(4):e106-15

Rainwater-Lovett K, Chun K, Lessler J., Influenza outbreak control practices and the effectiveness of interventions in long-term care facilities: a systematic review, *Influenza Other Respir Viruses*. 2014 Jan;8(1):74-82. doi: 10.1111/irv.12203. Epub 2013 Nov 7

Renschmidt C, Wichmann O, Harder T. Influenza vaccination in patients with end-stage renal disease: systematic review and assessment of quality of evidence related to vaccine efficacy, effectiveness, and safety. *BMC Medicine*. 2014;12:244

Renschmidt C, Wichmann O, Harder T. Influenza vaccination in HIV-infected individuals: Systematic review and assessment of quality of evidence related to vaccine efficacy, effectiveness and safety. *Vaccine*. 2014;32(43):5585-92

Renschmidt C, Wichmann O, Harder T. Vaccines for the prevention of seasonal influenza in patients with diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*. 2015;13:53 DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-015-0295-6>

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;27(7):1101-1110

Roberts L, Smith W, Jorm L, Patel M, Douglas RM, McGilchrist C. Effect of infection control measures on the frequency of upper respiratory infection in child care: a randomised controlled study. *Pediatrics* 2000;105:738–42

Salam RA, Das JK, Dojo Soeandy C, Lassi ZS, Bhutta ZA. Impact of *Haemophilus influenza* type B (Hib) and viral influenza vaccinations in pregnancy for improving maternal, neonatal and infant health outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015, Issue 6. Art. No.: CD009982. DOI: 10.1002/14651858.CD009982.pub2

Smith SM, Sonogo S, Wallen GR, Waterer G, Cheng AC, Thompson P., Use of non-pharmaceutical interventions to reduce the transmission of influenza in adults: A systematic review. *Respirology*. 2015 Aug;20(6):896-903

Song JY, Cheong HJ, Ha SH, Hwang IS, Kee SY, Jeong HW, Lee CG, Kim WJ. Clinical impact of influenza immunization in patients with liver cirrhosis. *Journal of Clinical Virology*. 2007;39(3):159-163

SPF Santé Publique, Affiches de campagne Comment, Campagne Nationale Hygiene des mains 2016:

https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/a3-campagne-mains-comment-2016.pdf

Stacey D, Bennett CL, Barry MJ, Col NF, Eden KB, Holmes-Rovner M, et al., Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 10. Art. No.: CD001431. DOI: 10.1002/14651858.CD001431.pub3

Sturtewagen JP, Infections en MRS, *Formul R info*, Farmaka, 2011, n°3

Syndor E, Perl TM. Healthcare providers as sources of vaccine-preventable diseases. *Vaccine*. 2014;32(38):4814-22

Tafforeau J. Vaccination, in Demarest S, Charafeddine R (éd.). *Enquête de santé 2013. Rapport 5 : Prévention*. WIV-ISP, Bruxelles, 2015

Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who care for people aged 60 or older living in long-term care institutions. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016, Issue 6. Art. No.: CD005187. DOI: 10.1002/14651858.CD005187.pub5

Tran D, Vaudry W, Moore D, Bettinger JA, Halperin SA, Scheifele DW et al. Hospitalization for influenza A and B. *Pediatrics*. 2016;138(3):e20154643

Vandermeulen C, Bral C, Roelants M, Hoppenbrouwers K, Van Ranst M, de Hoon J, Godderis L, De Schryver A. Studie in verband met de motivatie van gezondheidspersoneel over seizoensgriepvaccinatie. Leuven, 31 Maart 2016

Van Royen P. GRADE: Een system om niveau van bewijskracht en graad van aanbeveling aan te geven. *Huisarts Nu*. 2008;37(9):505-9

Wang K, Shun-Shin M, Gill P, Perera R, Harnden A., Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children (published trials only), *Cochrane Database Systematic Review*. 2012, Issue 4. Art. No.: CD002744

WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care, First Global Patient Safety Challenge Clean Care is Safer Care, World Health Organization 2009

Wong K, Campitelli MA, Stukel TA, Kwong JC. Estimating influenza vaccine effectiveness in community-dwelling elderly patients using the instrumental variable analysis method. *Arch Intern Med*. 2012;172(6):484-91

Zanetti G., Lazor-Blanchet C., Petignat C., Infections nosocomiales en médecine ambulatoire: importance et prévention. *Rev Med Suisse*. 2010;6:708-13