

1 NEURAMINIDASEREMMERS BIJ PANDEMIE DOOR NIEUWE INFLUENZA A(H1N1)

4 **INDELING:**

5 **1. INLEIDING, ACHTERGROND EN VRAAGSTELLING – 2**

6 **2. KLINISCHE PRESENTATIE VAN NIEUWE INFLUENZA A(H1N1) – 4**

7 **3. NEURAMINIDASEREMMERS – 7**

8 *WERKZAAMHEID – 7*

9 *BIJWERKINGEN EN SCHADELIJKHEID – 10*

10 *RESISTENTIE – 11*

11 **4. AFWEGING BEHANDELING VAN NIEUWE INFLUENZA A(H1N1) MET NEURAMINIDASEREMMERS – 12**

12 **WELKE PATIËNTEN HEBBEN EEN BELANGRIJK RISICO OP ERNSTIGE GRIEP EN Zouden BETER MET**
13 **NEURAMINIDASEREMMERS BEHANDELD MOETEN?**

14 **4.1 Patiënten die behoren tot griepvirus specifieke risicogroepen – 14**

15 **4.2 Patiënten die vanwege een onderliggende medische conditie bij elke infectie, ook griep,**
16 **een belangrijk gezondheidsrisico lopen, omdat het onderliggend lijden door de infectie kan**
17 **decompenseren en ernstige morbiditeit veroorzaken – 15**

18 **4.3 Patiënten die op grond van een ernstig gestoorde afweer, op basis van een aangeboren**
19 **defect of verworven defect door ziekte of medicatie, bij doormaken van griep een sterk**
20 **verhoogd risico lopen op complicaties van de griep (zoals voortgang tot viruspneumonie,**
21 **en bacteriële superinfecties) – 16**

22 **4.4 Kinderen jonger dan 2 jaar – 17**

23 **4.5 Zwangeren in derde trimester – 18**

24 **4.6 Patiënten die niet tot een van de bovengenoemde risicogroepen behoren, maar bij wie de**
25 **griep een ongewoon ernstig en/of gecompliceerd beloop heeft. Dit betreft patiënten bij wie**
26 **de huisarts een gecompliceerd beloop vermoedt, en personen die wegens complicaties en**
27 **ernst van ziekte naar het ziekenhuis verwezen worden – 19**

28 **5. IS ER EEN PLAATS VOOR PROFYLACTISCHE TOEPASSING VAN NEURAMINIDASEREMMERS? – 21**

29 **6. OSELTAMIVIR BIJ PASGEBORENEN, JONGE KINDEREN EN ZWANGERE VROUWEN – 21**

30 **7. TOT SLOT: HET BELOOP VAN DE PANDEMIE EN VOORTSCHRIJDEND INZICHT BETREFFENDE**
31 **SPECIFIEKE RISICOGROEPEN – 22**

32 **8. AANBEVELINGEN – 23**

33 **SAMENSTELLING VAN DE COMMISSIE – 25**

34 **REFERENTIES – 26**

35 **APPENDIX – 31**

36 *AANPASSING DOSERING OSELTAMIVIR:*

37 *I. LICHAAMSGEWICHT EN LEEFTIJD – 31*

38 *II. GESTOORDE NIERFUNCTIE – 32*

NEURAMINIDASEREMMERS BIJ PANDEMIE DOOR NIEUWE INFLUENZA A(H1N1)

1 INLEIDING, ACHTERGROND EN VRAAGSTELLING

In februari 2005 adviseerde de gezondheidsraad over het gebruik van neuraminidaseremmers bij een griepandemie ('Gebruik van antivirale middelen en andere maatregelen bij een griepandemie', Gezondheidsraad 14 februari 2005). Bij een pandemie vindt brede verspreiding van een nieuw influenzavirus in de Nederlandse bevolking plaats: aangenomen wordt dat één op elke drie tot vijf personen griepverschijnselen krijgt. De commissie adviseerde in 2005 om tijdens een manifeste pandemie iedere inwoner van Nederland met een griepachtig ziektebeeld te behandelen met neuraminidaseremmers. Doel van de behandeling was niet alleen de gevolgen van infectie voor het besmette individu te bestrijden, maar ook – door reductie van het aantal geïnfecteerden en zieken – de pandemie in de tijd te spreiden. In het advies werd rekening gehouden met een uitbraak door een aviari influenzavirus; deze mogelijkheid was destijds beslist niet denkbeeldig: in Zuidoost-Azië was er toen sprake van een ziektebeeld met opvallend hoge mortaliteit in sporadisch optredende gevallen van vogelgriep in mensen; dit virus vormt nog steeds een potentiële bedreiging.

Recent heeft de WHO het pandemisch karakter van Mexicaanse griep, vernoemd tot 'Nieuwe Influenza A(H1N1)' of 'Pandemische Influenza (H1N1) 2009', bevestigd. Hoeveel mensen griep krijgen, ernstig ziek worden of komen te overlijden tijdens een griepandemie door de Nieuwe Influenza hangt af van veel factoren. Waarschijnlijk de belangrijkste betreft de eigenschappen van het nieuwe griepvirus. De eerste gegevens duiden erop dat het Nieuwe Influenzavirus overgaat van mens-op-mens maar een veel milder ziektebeeld veroorzaakt dan het vogelgriepvirus. De ziektegerelateerde sterfte komt waarschijnlijk weinig uit boven die van de 'gewone' seizoensgriep, en zou vergelijkbaar zijn met de sterfte door Azië-griep in 1957 (Fraser, 2009). Voor de medische zorgbelasting zijn twee zaken bepalend: 1) de mate waarin geïnfecteerde individuen complicaties krijgen, zoals een viruspneumonie of secundaire bacteriële longontsteking, en 2) hoeveel grieppatiënten in het ziekenhuis opgenomen moeten worden. Het is duidelijk dat karakteristieken van het Nieuwe Influenzavirus, zoals gemak van overdracht en ziekmakend vermogen (virulentie), een belangrijke afweging vormen bij het vaststellen van de noodzakelijk geachte maatregelen tegen manifeste, pandemische griep.

In het advies van de Gezondheidsraad uit 2005 waren karakteristieken van een nieuw pandemisch griepvirus als Nieuwe Influenza A(H1N1) onbekend en niet in het advies betrokken. De huidige commissie is nagegaan of, en zo ja hoe, voortschrijdend inzicht in de overdracht- en

75 virulentiekenmerken van het Nieuwe Influenzavirus meegenomen moet worden bij de
76 implementatie van het Gezondheidsraadadvies uit 2005. Concreet leidt dit tot de volgende
77 vraagstelling: moet bij een manifeste pandemie door de Nieuwe Influenza A(H1N1) iedere
78 inwoner van Nederland met een griepachtig ziektebeeld behandeld worden met
79 neuraminidaseremmers, of is het gezien het relatief milde ziektebeeld van de Nieuwe Influenza
80 beter behandeling te richten op nader te omschrijven hoogrisicopatiënten?

81

82 Uitgangspunt is een manifeste grieppandemie in Nederland. Anders dan tijdens incidentele of
83 beperkte introductie van het Nieuwe Influenzavirus is het in die situatie niet langer zinvol om
84 verspreiding van het griepvirus onder de bevolking tegen te gaan door profylactische
85 behandeling van contacten van bewezen gevallen.

86

87 Antivirale middelen zoals oseltamivir zullen op voorschrift van een arts uitgegeven worden. De
88 door het Rijk aangeschafte voorraad van neuraminidaseremmers maakt het mogelijk bij een
89 komende pandemie iedere inwoner van Nederland met een griepachtig ziektebeeld te
90 behandelen; er is geen sprake van een tekort. Naar het zich nu laat aanzien is het ziektebeeld
91 van de Nieuwe Influenza mild, en veel meer gelijkend op een 'venijnige' seizoensgriep dan op
92 de ernstige vogelgriep. Als dit beeld de komende tijd stand houdt, is er alle reden aan te nemen
93 dat de grote meerderheid besmette personen de griep vanzelf te boven komt. Waarschijnlijk zal
94 lang niet iedereen een behandeling met neuraminidaseremmers wensen, zeker niet als het
95 extra risico op complicaties tengevolge van het pandemievirus ten opzichte van de bekende
96 seizoensgriep onvoldoende vaststaat. Velen zullen er waarschijnlijk voor kiezen de griep zelf
97 'uit te zieken', en niet de moeite te nemen hun arts tijdig te benaderen voor een recept
98 oseltamivir. Als er wegens koorts en griepverschijnselen wel contact gezocht wordt met de
99 behandelende arts is het diens verantwoordelijkheid over individuele ziektegevallen te oordelen.

100

101 De arts zal een behandeling richten op de patiënt en diens persoonlijke situatie. Dit advies
102 beoogt om de arts te helpen in ieder geval die patiënten te herkennen, bij wie naar oordeel van
103 de commissie om louter medische redenen neuraminidaseremmers aangeraden moeten
104 worden. De vraag bij welke personen om louter medische redenen neuraminidaseremmers
105 aangeraden moeten worden, hangt allereerst af van de virulentie van het virus en ernst en aard
106 van complicaties van de griep, en kennis over risicogroepen, in relatie tot de balans
107 werkzaamheid/schadelijkheid van neuraminidase-remmers.

108 Buiten de reikwijdte van dit advies valt de vraag of profylaxe met neuraminidaseremmers van
109 personen op sleutelposities in de maatschappij (politie, brandweer, e.d.) gewenst is;
110 bijvoorbeeld als deze individuen aan griep blootgesteld worden. Ook is niet meegenomen of het
111 wenselijk is het verloop van de epidemie door inzet van neuraminidaseremmers af te vlakken

112 (zie ook hoofdstuk 7 en aanbevelingen). Tenslotte wordt de beschikbaarheid van een vaccin
113 tegen de nieuwe griep buiten beschouwing gelaten. Als vaccinatie van de bevolking heeft
114 plaatsgevonden, gelden de overwegingen zoals genoemd in dit advies evenzo voor patiënten
115 die ondanks vaccinatie toch griepverschijnselen ontwikkelen.

116
117

118 **2 KLINISCHE PRESENTATIE VAN NIEUWE INFLUENZA A/H1N1:**

119 Er zijn geen systematische, prospectieve, klinische cohortonderzoeken van patiënten met
120 Nieuwe Influenza gerapporteerd. Een beschrijving van de griepverschijnselen, het spectrum en
121 de ernst van klinische ziektebeelden door het Nieuwe Influenzavirus moet zich daarom baseren
122 op enkele vroegtijdige en incomplete rapportages, en anekdotische beschrijvingen van kleine
123 series van patiënten.

124 Zowel uit Mexico (Perez-Padilla, 2009; Chowell, 2009), de VS (Dawood, 2009; Fonseca, 2009),
125 Australië (Senanayake, 2009), Japan (Komiya, 2009), als Europa (<http://www.ecdc.europa.eu>)
126 zijn nu overzichten van de Nieuwe Influenza A(H1N1) gerapporteerd. De ziekteverschijnselen
127 van de griep verschillen weinig van de seizoensgriep: de patiënt heeft koorts, een droge hoest,
128 zere keel en verstopte neus. De meerderheid heeft hoofd- en spierpijn, en malaiseklachten. De
129 rapportage vanuit New York dat circa 30 procent van de gevallen klachten van diarree en
130 braken heeft (Dawood, 2009) – meer dan tijdens een gewone seizoensgriep – wordt in de
131 andere beschrijvingen niet teruggevonden, of uitsluitend gerapporteerd voor kleine kinderen.
132 Overigens, naar schatting verloopt een belangrijk deel van de infecties asymptomatisch.

133

134 Vanuit het ECDC zijn de eerste 415 Europese patiënten met Nieuwe Influenza beschreven, de
135 gevallen waren afkomstig uit 21 van de 25 lidstaten die de griep rapporteren. Iets meer dan de
136 helft (56 %) van deze groep liep het influenzavirus op in Mexico of de Verenigde Staten.
137 Opmerkelijk is dat – evenals in Mexico en de VS – vooral personen tussen de 15 en 50 jaar zijn
138 aangedaan. De gegevens kunnen beïnvloed zijn doordat in deze eerste analyses relatief veel
139 jonge mensen op groepsreizen en tijdens vakantieverblijf in het buitenland besmet zijn, en
140 wellicht nog een relatief gering aantal 'klassieke' hoogrisicopatiënten, kleuters en bejaarden. Dit
141 blijkt onder andere uit een vergelijking van de leeftijdsincidentie tussen personen die op reis in
142 het buitenland besmet zijn en degenen op wie het virus is overgedragen binnen de landen van
143 Europa: vooral in de eerste groep zijn jongeren oververtegenwoordigd. Ook epidemiologische
144 gegevens uit Mexico betreffende patiënten met ernstige pneumonie in het ziekenhuis
145 opgenomen in maart en april jl., tonen een toename van morbiditeit én sterfte in de
146 leeftijdsgroepen van vijftien tot vijftig jaar, ten opzichte van de gebruikelijke seizoensgriep in de
147 voorafgaande twee jaar (Chowell, 2009). Ofschoon het aandeel van personen van zestig jaar en
148 ouder onder de patiënten met ernstige pneumonie in 2009 niet belangrijk afweek van dat tijdens

149 voorafgaande griepseizoenen, was de sterfte in deze groep slechts een tiende van normaal.
150 Personen geboren vóór 1957 zijn blootgesteld aan destijds circulerende influenza A(H1N1)-
151 virussen en zouden door kruisreactiviteit enigszins beschermd zijn tegen het Nieuwe
152 Influenzavirus (Chowell, 2009; Dawood, 2009).

153
154 Het Nieuwe Influenza A(H1N1)-virus is gevoelig voor de neuraminidaseremmers oseltamivir en
155 zanamivir, maar resistent tegen amantadine en rimantadine. In de Amerikaanse publicaties
156 wordt niet vermeld welk percentage van de personen met griepverschijnselen
157 neuraminidaseremmers gebruikt heeft. Bij navraag schat het CDC dat percentage op minder
158 dan de helft van de beschreven eerste griepgevallen. In Europa is ook ongeveer de helft van de
159 gevallen waarover gerapporteerd wordt, met neuraminidaseremmers behandeld. De reden om
160 sommige wel en andere personen niet te behandelen is onbekend, evenmin of in de groep die
161 behandeld werd minder complicaties opgetreden zijn. Het is overigens niet uitgesloten dat
162 slechts het topje van de ijsberg van vele zieken bekend is, en artsen alleen de meer ernstig
163 zieke patiënten zagen. Dit geldt vrijwel zeker voor de situatie in Mexico, waar waarschijnlijk
164 maar een fractie van de griepgevallen bevestigd is en desondanks het aantal gecompliceerde
165 gevallen en sterfte – waarvoor een onderrapportage minder waarschijnlijk is – toch beperkt
166 bleef.

167
168 Dat de griepverschijnselen door het Nieuwe Influenzavirus – ook zonder behandeling – in het
169 algemeen mild zijn (Fraser, 2009), neemt niet weg dat de infectie bij sommige personen
170 gecompliceerd verloopt. Uit de eerste beschrijvingen blijkt dat 1 - 2 % van de grieppatiënten een
171 longontsteking krijgt. In de serie van 642 grieppatiënten uit New York werd 9 % opgenomen in
172 een ziekenhuis, de helft wegens bacteriële superinfectie of viruspneumonie. Van vier beademde
173 patiënten overleden er twee (Dawood, 2009). In een mededeling over de eerste 10.000
174 patiënten in de VS blijkt het opnamepercentage circa 6 % van de griepgevallen (Harriman,
175 2009), een afname ten opzichte van de eerdere rapportage (Dawood, 2009). In een serie van
176 30 gehospitaliseerde patiënten in Californië (uit een groep van 553 griepgevallen) had 60 % een
177 longinfiltraat, en werden vier patiënten beademd. Geen van de patiënten kwam te overlijden, en
178 bijna driekwart van de patiënten was binnen een week uit het ziekenhuis ontslagen (Louie,
179 2009).

180
181 In New York kreeg driekwart van de opgenomen patiënten oseltamivir; in Californië werd de
182 helft van patiënten in het ziekenhuis behandeld met neuraminidaseremmers. Europese
183 gegevens over ziekenhuisopnames (circa 50 % van alle gerapporteerde gevallen) zijn niet
184 indicatief voor de ernst van de klinische situatie omdat de opname van patiënten vaak
185 ingegeven zou zijn uit oogpunt van isolatie van de zieke. Van 260 gevallen waarover

186 gedetailleerde klinische informatie beschikbaar is, hadden drie patiënten (circa 1 %) een
187 longontsteking. Vanuit een tertiair verwijscentrum in Mexico stad werd een retrospectief
188 statusonderzoek gerapporteerd van achttien patiënten met pneumonie bij bevestigde infectie
189 door het Nieuwe Influenzavirus (Perez-Padilla, 2009). De patiënten werden 4 tot 25 dagen na
190 de eerste griepverschijnselen opgenomen, 12 na verwijzing door een ander ziekenhuis – het
191 betreft dus een zeer geselecteerde groep. Er wordt niet vermeld of de longontstekingen geduid
192 werden als primaire viruspneumonie of als bacteriële superinfectie. Geen van de 18 personen
193 was vóór ziekenhuisopname met oseltamivir behandeld; 3 van 8 patiënten met een
194 onderliggende medische conditie kwamen te overlijden, tegen 5 van 11 voorheen gezonde
195 patiënten (Perez-Padilla, 2009).

196
197 Ofschoon hierover nog grote onzekerheid bestaat wordt de sterfte geassocieerd met Nieuwe
198 Influenza geschat op tussen de 0.25 tot 2.0 op de duizend grieppatiënten (Fraser, 2009;
199 Morens, 2009). Dat oversterfte door de pandemische griep beperkt is, blijkt onder andere uit de
200 sterfteregistratie in de Verenigde Staten: in de weken dat de Nieuwe Influenza zich snel
201 verspreidde onder de bevolking bleef het aandeel van sterfte door longontsteking en influenza
202 op het totaal van sterfte rond de voor die weken gebruikelijke epidemische drempel (FluView,
203 www.cdc.gov, update tot en met week eindigend op 27 juli 2009). Hierbij moet aangetekend
204 worden dat de sterftestatistiek per definitie achterloopt op de rapportage van ziektegevallen.
205 Van gepubliceerde sterfgevallen blijkt de meerderheid (50 tot 65 %) afkomstig uit ‘klassieke’
206 hoogrisicocategorieën, dat wil zeggen patiënten met een onderliggende medische conditie en
207 verhoogd risico op een gecompliceerd beloop van seizoensgriep. Onder sterfgevallen bij
208 personen zónder onderliggende medische conditie bevinden zich relatief veel personen in de
209 leeftijdscategorie van vijftien tot vijftig jaar (Chowell, 2009). Of hiermee een voor deze
210 influenzavirus-specifieke risicogroep gedefinieerd wordt, is onzeker omdat disproportioneel veel
211 jonge mensen zijn besmet, en waarschijnlijk slechts een relatief gering aantal ‘klassieke’
212 hoogrisicopatiënten (zie boven).

213
214 Duidelijk is dat het Nieuwe Influenzavirus ook bij voorheen gezonde personen in de leeftijd van
215 vijftien tot vijftig jaar een ernstig, levensbedreigend ziektebeeld kan veroorzaken. Een dergelijk
216 ernstig beloop lijkt maar in een klein percentage van de besmettingen met Nieuwe Influenza op
217 te treden, maar wordt bij de gewone seizoensgriep toch zelden gezien. In het beloop van de
218 pandemie zal duidelijk worden of, en zo ja welke, pandemie-eigen risicogroepen zijn aan te
219 wijzen.

220

221 Samenvattend: ofschoon rapportages over het spectrum van ziekte en ernst van de
222 griepverschijnselen incompleet zijn, is toch aannemelijk dat het Nieuwe Influenzavirus in de

223 meeste gevallen milde griepverschijnselen veroorzaakt. Ook wat betreft type complicaties (zoals
224 bacteriële bronchitis en pneumonie, viruspneumonie) onderscheidt de Nieuwe Influenza zich
225 niet van seizoensgriep. De belangrijkste morbiditeit en sterfte treden op in 'klassieke'
226 hoogrisicopatiënten met een onderliggende medische conditie. Echter, in bijna evenzoveel
227 gevallen veroorzaakt het Nieuwe Influenzavirus ook bij voorheen gezonde personen een
228 ernstig, soms zelfs levensbedreigend ziektebeeld, voornamelijk bij personen in de
229 leeftijdscategorie van vijftien tot vijftig jaar. Omdat tijdens een pandemie in Nederland één op
230 elke drie tot vijf personen griepverschijnselen krijgt, moet rekening gehouden worden met
231 ernstige griepgevallen onder zowel 'klassieke' hoogrisicopatiënten als voorheen gezonde
232 individuen.

233

234

235 **3 NEURAMINIDASEREMMERS**

236

237 *3.1 WERKZAAMHEID*

238 Grieppatiënten die neuraminidaseremmer krijgen, hebben één tot twee dagen korter koorts dan
239 patiënten die niet behandeld zijn (Kaiser, 2003; Opstelten, 2007). Om een zinvolle afname van
240 griepduur te bereiken, moet het geneesmiddel binnen 48 uur na eerste klacht zoals koorts,
241 ingenomen worden. Hoe eerder een behandeling begonnen wordt, hoe groter het
242 waargenomen effect: inname van oseltamivir binnen zes uur na optreden van koorts reduceert
243 griepverschijnselen met drie dagen bovenop de één tot maximaal twee dagen afname van
244 klachten door inname 48 uur na start van koorts en griepverschijnselen (Aoki, 2003; Moscona,
245 2005). Bij toediening van een placebo bedraagt de ziekteduur vijf tot zeven dagen. Als ná de
246 eerste griepverschijnselen en koorts met behandeling begonnen wordt, bouwt een geïnfecteerd
247 individu toch immuniteit tegen het virus op, waardoor hij of zij bij een tweede besmetting niet (of
248 veel minder) ziek wordt (Whitley, 2001). Profylactisch gebruik na een expositie aan griepvirus
249 blijkt ziekteverschijnselen in de meeste gevallen weliswaar te voorkomen, maar voorkómt
250 eveneens dat een natuurlijke immuniteit ontstaat.

251

252 In meta-analyses van klinische onderzoeken van patiënten met koorts en griepverschijnselen
253 was het antibioticagebruik lager, traden minder longontstekingen op, en waren er minder
254 ziekenhuisopnames wegens complicaties in de groep met neuraminidaseremmers vergeleken
255 met de placebogroep (Kaiser, 2003; zie Tabel). De gunstige uitkomsten op griepcomplicaties
256 zijn robuuster bij voorheen gezonde personen dan onder 'klassieke' risicopatiënten:
257 bijvoorbeeld, in het onderzoek reduceerde behandeling met neuraminidaseremmers de
258 incidentie van longontsteking onder voorheen gezonde personen van 1.4 % tot 0.2 %, en bij
259 risicopatiënten van 2.5 % tot 1.9 %. Antibioticagebruik wegens vermoeden op een bacteriële

260 superinfectie van de lagere luchtwegen bij bevestigde influenza verminderde van 5.3 % tot 1.7
 261 % bij voorheen gezonde patiënten, maar bij risicopatiënten slechts van 18.5 % tot 12.2 %
 262 (Kaiser, 2003). Neuraminidaseremmers reduceerden de noodzaak tot een ziekenhuisopname –
 263 ongeacht de aanleiding – van 1.7 % naar 0.7 % van griepgevallen (Kaiser, 2003). Deze
 264 percentages geven een indruk van het aantal grieppatiënten dat behandeld moet worden om
 265 één uitkomst te voorkómen, bijvoorbeeld: één geval van ziekenhuisopname wordt voorkómen
 266 door naar schatting 100 patiënten te behandelen: $100/[1.7\% - 0.7\%]$. Onder voorheen gezonde
 267 personen met griep is dit aantal circa 200, onder risicopatiënten met onderliggend medische
 268 conditie circa 55.
 269

Uitkomst	<i>bevestigde influenza (totale dataset n=2413)</i>					
	alle patiënten		voorheen gezonden		risicopatiënten ^{*)}	
	placebo	oseltamivir	placebo	oseltamivir	placebo	oseltamivir
bronchitis	8.2%	3.9%	3.8%	1.5%	15.5%	10.3%
pneumonie	1.8%	0.7%	1.4%	0.2%	2.5%	1.9%
Opname wgs:						
-comorbiditeit	1.1%	0.4%	0.5%	0.1%	2.2%	1.4%
-longaandoening	0.3%	0.6%				
-alle redenen	1.7%	0.7%	0.8%	0.3%	3.2%	1.6%

270 meta-analyse van tien prospectieve, placebogecontroleerde, dubbel blinde, klinische onderzoeken
 271 (Kaiser, 2003). ^{*)} met onderliggende medische condities.
 272

273 Hiermee in overeenstemming nam in gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek van
 274 629 – overigens gezonde – volwassenen met griep de incidentie van een secundaire bacteriële
 275 infectie van de luchtwegen met grofweg 50 % af door behandeling met neuraminidaseremmer
 276 (Treanor, 2000). Bij kinderen werd een gelijke reductie (44 %) gevonden wat betreft optreden
 277 van secundaire otitis media (Whitley, 2001; Whitley 2006).
 278

279 De dataset in de meta-analyse van Kaiser is beperkt tot 2.413 patiënten, de helft hiervan kreeg
 280 neuraminidaseremmers. Recent is een grote retrospectieve analyse gerapporteerd naar
 281 aanleiding van ziektekostenopgaven wegens complicaties bij influenza gedurende vijf
 282 griepseizoenen in Florida (Gums, 2008; zie Tabel). Patiënten die oseltamivir kregen
 283 voorgeschreven werden voor leeftijd en onderliggend medische condities gematched met
 284 evenzoveel patiënten die geen oseltamivir gebruikt hadden. De totale dataset betreft 91.502
 285 patiënten (20 % van hen behoorde tot ‘klassieke’ hoogrisicogroepen). Het retrospectieve
 286 onderzoek van Gums toont dat onder patiënten die oseltamivir voorgeschreven kregen, de
 287 diagnosen pneumonie met 11 %, otitis media met 16 % gereduceerd waren (en

288 ziekenhuisopnames met 29 %) vergeleken met de groep die niet met de neuraminidaseremmer
 289 behandeld was (Gums, 2008). Op grond van deze gegevens zou één geval van
 290 ziekenhuisopname te voorkómen zijn door naar schatting 300 patiënten te behandelen:
 291 100/[1.0% - 0.7%]. Het verschil met bovengenoemd onderzoek van Kaiser kan mede erin
 292 gelegen zijn dat er relatief weinig personen ouder dan zestig jaar in het onderzoek opgenomen
 293 waren, en slechts 20 % een onderliggende medische conditie had.
 294

Uitkomst	<i>diagnose 'influenza' (totale dataset n=91.502)</i>					
	alle patiënten		kinderen 0-5 jr (n=7653)		volwassenen (n=60,417)	
	-	oseltamivir	-	oseltamivir	-	oseltamivir
otitis media	2.7%	2.3%	13.1%	10.6%	1.1%	1.1%
pneumonie	1.4%	1.3%	2.4%	1.9%	1.4%	1.4%
opname: -alle redenen ^{*)}	1.0%	0.7%	0.8%	0.8%	1.2%	0.9%

295 analyse naar aanleiding van rekeningen wegens 'influenza', ziektekostenverzekeraar Florida (Gums,
 296 2008). ^{*)} alle ziekenhuisopnames binnen dertig dagen na diagnose 'influenza'

297
 298 Aangetekend moet worden dat de meeste klinische onderzoeken uitgevoerd zijn tijdens de
 299 seizoensgriep onder voorheen gezonde volwassenen die al enige immuniteit hebben
 300 opgebouwd tegen circulerende seizoensgriepvirussen. Er zijn weinig gegevens over effectiviteit
 301 van behandeling van ouderen of van 'klassieke' hoogrisicopatiënten met diabetes mellitus, long-
 302 of hartvaatlijden (Cooper, 2003; Turner, 2003; Orzeck, 2007). In een meta-analyse van 10
 303 dubbelblind placebogecontroleerde onderzoeken werden 368 risicopatiënten samengenomen;
 304 binnen 36 uur na griepverschijnselen werd een behandeling met oseltamivir begonnen. Bij de
 305 hoogrisicopatiënten nam het aantal lage luchtweginfecties waarvoor een behandeling met
 306 antibiotica gestart werd met 34 % af door behandeling met een neuraminidaseremmer (Kaiser,
 307 2003). In een retrospectieve analyse van 9.090 patiënten met diabetes mellitus en
 308 seizoensinfluenza was 32 % met oseltamivir behandeld en 68 % niet; in de behandelde groep
 309 was het risico op ziekenhuisopname – ongeacht de reden – met circa 30 % gereduceerd, maar
 310 er was geen effect op het optreden van een longontsteking, otitis media, of ziekenhuisopname
 311 wegens longontsteking (Orzeck, 2007). Onder grieppatiënten die recent een allogene of
 312 autologe beenmergtransplantatie ondergingen, leidt behandeling met neuraminidaseremmer tot
 313 een afname van complicaties zoals viruspneumonie, vergeleken met historische controles
 314 (Machado, 2004; Nichols, 2004; Nichols, 2003). Bij patiënten met leukemie resulteerde
 315 behandeling met neuraminidaseremmer in een daling van de mortaliteit van griep (Chemaly,
 316 2007).
 317

318 Samenvattend staat de werkzaamheid van neuraminidaseremmers bij voorheen gezonde
319 personen met seizoensgriep vast, al is het effect voor de overgrote meerderheid van de
320 griepgevallen beperkt tot een bescheiden afname van de koortsduur met één tot twee dagen.
321 Naast verkorting van de koortsduur zijn er aanwijzingen dat behandeling van voorheen gezonde
322 personen griepcomplicaties zoals otitis media, bronchitis, longontsteking of noodzaak van
323 ziekenhuisopname reduceert: deze afname van complicaties verschilt tussen onderzoeken van
324 circa 15 % tot maximaal 50 %. Er is minder bewijs voor effectiviteit van neuraminidaseremmers
325 bij hoogrisico patiënten met onderliggend medische condities, die van een griepinfectie het meest
326 te duchten hebben. Daarnaast, hoe de effecten op seizoensgriep zich vertalen naar een gunstig
327 effect op het beloop van Nieuwe Influenzagriep, staat niet op voorhand vast. Immers, tegen de
328 seizoensgriep zijn de meeste personen door eerdere immuniteitsopbouw (kruisreactiviteit
329 opgedaan tegen eerder circulerende seizoensinfluenza) al enigszins beschermd. Tijdens een
330 pandemie met het Nieuwe Influenzavirus moeten alle infecties als primaire infectie beschouwd
331 worden, met uitzondering wellicht van personen geboren vóór 1957 (zie eerder; Chowell, 2009).
332 In de meeste onderzoeken wordt zo spoedig mogelijk na de eerste griepverschijnselen begonnen
333 met de inname van neuraminidaseremmers. Tijdens een grieppandemie is de voorafkans op
334 influenza bij respiratoire klachten groot en kan vroegbehandeling gerealiseerd worden door de
335 drempel tot uitgifte en inname van neuraminidaseremmers laag te leggen.

336

337 *3.2 BIJWERKINGEN EN SCHADELIJKHEID*

338 Neuraminidaseremmers zijn relatief veilige geneesmiddelen: bijwerkingen die vaak
339 gerapporteerd worden zijn misselijkheid (5-10 %), braken, buikpijn (2 %), en diarree (Moscona,
340 2005; Jefferson, 2006; McGeer, 2004). Onder 730 hoogbejaarden had circa 2 % diarree na
341 behandeling met oseltamivir (Bowles, 2002). Door inname van het middel met voedsel nemen
342 gastro-intestinale klachten af; voedsel beïnvloedt de opname van oseltamivir niet. Minder vaak
343 wordt gerapporteerd over duizeligheid, vermoeidheid, slapeloosheid, allergie zich uitend in
344 huidafwijkingen, en leverchemieafwijkingen. Bijwerkingen leiden bij minder dan 2 % tot
345 stopzetten van de behandeling (Aoki, 2003).

346 Het optreden van convulsie en 'neuropsychiatrische' bijwerkingen zoals concentratiezwakte,
347 slaapproblemen, optreden van nachtmerries, en zelden delier en hallucinaties bij kinderen en
348 adolescenten tijdens oseltamivirgebruik is gesuggereerd (voornamelijk in post-marketing
349 onderzoek uitgevoerd in Japan), maar een causaal verband werd niet waarschijnlijk geacht
350 (FDA, 2005). In een groot cohort van meer dan 40.000 grieppatiënten in de leeftijd van één tot
351 vijftig jaar kwamen bovengenoemde klachten niet vaker voor dan in een op leeftijd gematchte
352 controlegroep, zowel onder voorheen gezonde personen als hoogrisicopatiënten (Blumentals,
353 2007). In een retrospectief cohort onderzoek echter traden stemmingswisselingen en
354 slaapproblemen vaker op onder met oseltamivir-behandelde jongeren, vergeleken met een

355 controle groep zonder antivirale behandeling (Smith, 2009). Tenslotte, in recent onderzoek
356 uitgevoerd onder schoolkinderen in Engeland gaf de helft van de kinderen aan bijwerkingen
357 zoals misselijkheid, braken, concentratie- en slaapproblemen, te ondervinden van profylactisch
358 voorgeschreven oseltamivir, (Kitching, 2009; Wallensten, 2009). Het is niet uit te sluiten dat, bij
359 gebruik door heel grote aantallen personen, nieuwe zeldzame of zelfs ernstige bijwerkingen aan
360 het licht komen.

361
362 Neuraminidaseremmers hebben geen klinisch relevante interacties met andere
363 geneesmiddelen, inbegrepen middelen die bij griep vaak voorgeschreven worden zoals
364 paracetamol. Oseltamivir fosfaat wordt in de lever omgezet tot de actieve stof oseltamivir
365 carboxylaat. De actieve stof is voor minder dan 3 % aan plasma eiwitten gebonden, verdeelt
366 zich over de extracellulaire vloeistof (verdelingsvolume $V_d \sim 24L$), en bereikt gelijke concentratie
367 in plasma en bronchoalveolaire vloeistof. Zowel de prodrug als actieve stof worden renaal
368 geklaard door glomerulaire filtratie en renale tubulaire excretie. Voorzichtigheid is geboden bij
369 gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die renaal tubulair worden uitgescheiden en een smalle
370 therapeutische breedte kennen (bijvoorbeeld chloorpropamide, methotrexaat, mogelijk
371 angiotensine convertende enzymremmers) (Moscona, 2005; Turner, 2003). Bij een
372 creatinineklaring van 30 ml/min of minder wordt de dosering aangepast (De Jong, 2004); bij een
373 klaring van 10 tot 30 ml/min wordt oseltamivir gedoseerd op eenmaal daags 75 mg (zie
374 Appendix II).

375 Omdat inhalatie van zanamivir kan leiden tot bronchospasmen wordt bij patiënten met astma of
376 ernstige vormen van andere chronische luchtwegaandoeningen uitsluitend oseltamivir
377 toegepast. Bovendien blijkt het zanamivir inhalatiesysteem voor oudere, gehospitaliseerde
378 mensen soms moeilijk te hanteren (Diggory, 2001).

379
380 *3.3 RESISTENTIE*
381 Het ontstaan van resistente influenzastammen is een reëel gevaar bij het behandelen van griep
382 (Reece, 2007). Resistentie tegen neuraminidaseremmers ontstaat door éénstaps-mutaties;
383 oseltamivir-resistente virusvarianten zijn tijdens en na behandeling geïsoleerd, in het bijzonder
384 bij personen met hoge virale replicatie en secretie (Whitley, 2001; Kiso, 2004). Vanuit
385 Denemarken is de eerste oseltamivir-resistente Nieuwe Influenza A(H1N1) gerapporteerd; de
386 resistente virusvariant is geïsoleerd na profylactische toediening van oseltamivir aan een kind;
387 verspreiding werd niet vastgesteld (www.promedmail.org 20090630.2359). Ook vanuit Japan en
388 Hong Kong zijn meldingen over resistente varianten. Kinderen en personen met een ernstig
389 gestoorde afweer behoren tot de risicogroep voor ernstige influenzainfecties en onderscheiden
390 zich door hoge virusreplicatie en uitscheiding van griepvirus en daardoor gemakkelijk optreden
391 van resistente virusvarianten (Nichols, 2004; Baz, 2006; Ison, 2006; Whitley, 2006; De Jong,

392 2005; Koopmans, 2009). De hoge replicatie wordt veroorzaakt doordat bij primaire infectie geen
393 enkele beschermende kruisreactiviteit (opgedaan tegen eerder circulerende seizoensinfluenza)
394 bestaat; daarnaast zal bij patiënten met een ernstig gestoorde immuniteit het afweersysteem
395 onvoldoende op het influenzavirus kunnen reageren. In de laatstgenoemde patiëntencategorie
396 is het opkomen van resistente virusvarianten samengegaan met het uitblijven van een reductie
397 van virologische *load* na behandelen en progressie van ziekte. Ook in het laboratorium kunnen
398 door celweek in aanwezigheid van neuraminidaseremmers resistente stammen geïsoleerd
399 worden. Deze virusisolaten toonden mutaties in het Hemagglutinine of Neuraminidase-gen of in
400 beide genen (Besselaar, 2008).

401
402 Resistente virusstammen tonen niet per definitie een afgenomen virulentie. Begin 2008 werd in
403 Europa een belangrijke resistentie tegen oseltamivir vastgesteld bij het seizoensgriep H1N1-
404 virus (Kramarz, 2009; Lackenby, 2008); de resistente virusvarianten waren even besmettelijk en
405 ziekmakend als de niet-resistente virussen. Tijdens een seizoensgriep waarin slechts beperkt
406 gebruik werd gemaakt van neuraminidase-remmers, was er geen relatie tussen gebruik van
407 neuraminidaseremmers en opkomen en verspreiding van resistente virusvarianten (Kramarz,
408 2009). Of het Nieuwe Influenzavirus in korte tijd een sterk verminderde gevoeligheid voor
409 neuraminidaseremmers zal ontwikkelen, of resistent griepvirus overgedragen kan worden, en in
410 hoeverre het ziekmakend vermogen behouden blijft, is onzeker (Matheson, 2007; Moscona,
411 2005; Kiso, 2004; Stephenson, 2009). Stammen die resistent zijn voor oseltamivir kunnen
412 gevoelig blijven voor zanamivir (Baz, 2006; Ison, 2006).

413
414
415 **4 AFWEGING BEHANDELING VAN NIEUWE INFLUENZA A(H1N1) MET NEURAMINIDASE-REMMERS**

416
417 In dit hoofdstuk komt aan bod: welke patiënten een belangrijk risico op ernstige griep hebben en
418 daarom beter met neuraminidaseremmers behandeld kunnen worden; en welke patiënten met
419 een ongewoon, gecompliceerd beloop van de griep eveneens met neuraminidaseremmers
420 behandeld zouden moeten worden?

421
422 In de meeste symptomatische gevallen veroorzaakt het Nieuwe Influenzavirus een mild
423 verlopende griep waarvoor op louter medische gronden niet altijd behandeling nodig is. Immers,
424 na een koortsduur van twee tot zeven dagen zullen bij de meesten de klachten volledig hersteld
425 zijn in één tot drie weken. Gebruik van oseltamivir of zanamivir levert bij de meeste personen
426 met griepverschijnselen een beperkte gezondheidswinst op, namelijk dat de betreffende
427 persoon één tot twee dagen korter koorts en griepverschijnselen heeft dan een patiënt die niet
428 behandeld wordt. Deze winst gaat overigens soms gepaard met misselijkheid of andere

429 maagdarmlachten die bij één op elke tien behandelde personen optreden. Lang niet iedereen
430 zal een behandeling met neuraminidaseremmers wensen, zeker niet als het extra risico op
431 complicaties tengevolge van het pandemievirus ten opzichte van de bekende seizoensgriep
432 onvoldoende vaststaat.

433
434 Neuraminidaseremmers kunnen het optreden van complicaties bij griep terugdringen, maar
435 voorkómen zeker niet alle gevallen daarvan. Bij voorheen gezonde personen treden door een
436 behandeling 15 tot 50 % minder griepcomplicaties op, bij hoogrisicopatiënten zijn deze
437 percentages lager. Kortom, het is van belang zich te realiseren dat zelfs als iedere inwoner met
438 griepverschijnselen tijdig neuraminidaseremmers krijgt, lang niet alle gevallen van bacteriële
439 otitis media, bronchitis of longontsteking, of viruspneumonie – en eventuele gevolgen daarvan –
440 voorkómen kunnen worden.

441
442 Onder overigens gezonde individuen is het aantal personen met griepverschijnselen dat
443 behandeld moet worden om een klinisch relevante complicatie te voorkómen aanzienlijk.
444 Bijvoorbeeld: om bij één patiënt een bacteriële superinfectie van de luchtwegen te voorkómen,
445 moeten tussen de honderd en driehonderd personen met griepverschijnselen met oseltamivir
446 behandeld worden (Kaiser, 2003; Turner, 2003; Gums, 2008). Eenzelfde berekening leert dat
447 om één ziekenhuisopname te voorkómen tussen de tweehonderd en driehonderd personen
448 behandeld moeten worden (Kaiser, 2003; Gums, 2008). Daarbij is voorkómen niet altijd beter
449 dan behandelen: bijvoorbeeld, de uitkomst van een bacteriële superinfectie bij een voorheen
450 gezonde persoon hoeft niet slechter te zijn als deze patiënt een prompte behandeling krijgt
451 wanneer deze complicatie zich voordoet, dan wanneer hij de complicatie ontwikkelt tijdens
452 behandeling met een neuraminidaseremmer. De relatief zeldzame sterfgevallen betreffen in
453 ruim de helft van de gevallen personen uit 'klassieke' hoogrisicogroepen voor gecompliceerd
454 beloop van griep, maar er zijn – anders dan bij een seizoensgriep – ook ernstige griepgevallen
455 en sterfte onder voorheen gezonde personen. Of met name deze laatste sterftegevallen
456 voorkómen kunnen worden door iedereen met griepverschijnselen direct met oseltamivir te
457 behandelen is niet bekend. Een grootschalige inzet van neuraminidaseremmers zal
458 waarschijnlijk zeldzame en mogelijk ernstige bijwerkingen aan het licht brengen, en de vraag
459 oproepen of bij een bevolkingsbrede inzet van de middelen de balans werkzaamheid/
460 schadelijkheid positief blijft.

461
462 Door inzet van neuraminidaseremmers juist te richten op hoogrisicogroepen, en tot patiënten
463 die een gecompliceerd beloop van de griep hebben en ernstiger ziek worden, wordt een
464 aanzienlijke overbehandeling van de grote meerderheid van personen die de griep vanzelf te
465 boven komen, voorkómen. Een gericht gebruik zal er wellicht ook aan bijdragen om

466 resistentievorming – en daarmee de onmogelijkheid om de strategische voorraad van deze
467 middelen überhaupt in te zetten – te voorkómen. Ook is het verstandig de landelijke voorraad
468 op peil te houden voor eventueel later gebruik, bijvoorbeeld als de Nieuwe Influenza bij een
469 volgende griepgolf een meer ziekmakend vermogen aan de dag legt.

470
471 Tijdens een pandemie zal behandeling met neuraminidaseremmers zich bij voorkeur richten op:
472 **1)** patiënten die behoren tot Nieuwe Influenzavirus-specifieke risicogroepen; **2)** patiënten met
473 onderliggende medische condities ('klassieke' risicogroepen), die bij elke infectie – griep
474 inbegrepen – een belangrijk gezondheidsrisico lopen door decompensatie van het onderliggend
475 lijden; **3)** patiënten met een ernstig gestoorde afweer die bij doormaken van griep een verhoogd
476 risico lopen op complicaties van de griep; en **4)** kinderen jonger dan twee jaar en **5)** zwangere
477 vrouwen in het laatste, derde trimester van de zwangerschap. Personen die behoren tot één
478 van deze groepen zouden zo spoedig mogelijk ná opkomen van koorts en griepverschijnselen
479 met de inname van neuraminidaseremmers moeten beginnen.

480 Daarnaast zouden **6)** personen die ondanks hun voorheen goede gezondheid toch een
481 gecompliceerd beloop van de griep hebben – en bijvoorbeeld in het ziekenhuis opgenomen
482 moeten worden – een behandeling met neuraminidaseremmers moeten krijgen.

483
484 Bij een manifeste pandemie door het Nieuwe Influenzavirus zal voor sommige personen uit de
485 'klassieke' risicogroepen een infectie door het nieuwe influenzavirus een ernstig risico inhouden
486 en voor anderen in veel mindere mate. Bijvoorbeeld: de kans op ontregeling van een
487 onderliggende medische conditie zal groter zijn naarmate het onderliggend lijden – zelfs met
488 medicamenteuze therapie – slechts marginaal gecompenseerd is. In de praktijk zal het niet
489 gemakkelijk zijn om een prioritering te geven van patiënten uit 'klassieke' risicocategorieën,
490 doordat relevante gegevens over ziektegeschiedenis en medicatiegebruik van individuele
491 patiënten niet altijd beschikbaar zijn. Er is daarom voor gekozen, de 'klassieke' risicogroepen
492 voor griep – te weten alle personen die in aanmerking komen voor jaarlijkse vaccinatie tegen de
493 seizoensgriep – aan te houden.

494
495 Achtereenvolgens worden de bovengenoemde groepen toegelicht.

496
497 **(1) Patiënten die behoren tot griepvirusspecifieke risicogroepen.**
498 In zeldzame gevallen blijkt het Nieuwe Influenzavirus ook bij voorheen kerngezonde personen
499 een ernstig, levensbedreigend ziektebeeld te veroorzaken. Onder sterfgevallen bij personen
500 zónder onderliggende medische conditie bevinden zich opvallend veel jongeren in de
501 leeftijdscategorie van vijftien tot vijftig jaar. Momenteel is het extra risico op complicaties ten tijde
502 van een pandemie voor deze leeftijdscategorie nog onvoldoende te specificeren. Mogelijk zijn

503 personen met ernstig overgewicht meer dan anderen gepredisponeerd voor een gecompliceerd
504 beloop (Napolitano, 2009). Of hiermee een voor dit influenzavirus specifieke risicogroep
505 gedefinieerd wordt, is nog onzeker en zal in het beloop van de pandemie duidelijk worden. Als
506 de pandemie snel ons land bereikt, zal een eventuele specifieke risicogroep duidelijk worden via
507 ziekenhuisopnames of zelfs sterfteregistratie. Als de pandemie ons land later bereikt, zullen
508 epidemiologische gegevens uit eerder getroffen landen gebruikt kunnen worden. Voor veel
509 onderdelen van dit advies zal op basis van verzamelde gegevens en voortschrijdend inzicht
510 regelmatige herijking van het beleid overigens noodzakelijk zijn. Doet zich inderdaad een
511 pandemiespecifieke risicogroep voor, dan moeten personen die tot deze groep behoren met
512 neuraminidaseremmers worden behandeld op het moment van optreden van de eerste
513 griepverschijnselen. Dit advies is alleen relevant wanneer de pandemiespecifieke risicogroep
514 duidelijk is te definiëren.

515

516 **(2) Patiënten die bij elke infectie – griep inbegrepen – een belangrijk gezondheidsrisico**
517 **lopen, op grond van een onderliggende medische conditie die door griep een sterk**
518 **verhoogd risico heeft te decompenseren en ernstige morbiditeit te veroorzaken.**

519 Het betreft hier in feite de ‘klassieke’ risicogroepen voor griep, te weten degenen die in
520 aanmerking komen voor jaarlijkse vaccinatie tegen de seizoensgriep (‘Vaccinatie bij een
521 griepandemie’, Gezondheidsraad, 2000/01; en ‘Griepvaccinatie: herziening van de
522 indicatiestelling’, Gezondheidsraad, 2007). Deze groep is goed gedefinieerd, en vormt een
523 selectie die goed hanteerbaar is voor de huisarts. De commissie adviseert om oseltamivir te
524 verstrekken aan personen in hoogrisicogroepen, indien zij zich binnen 48 uur na optreden van
525 koorts en griepverschijnselen bij de (huis)arts melden.

526

527 Naar analogie van de indicatie voor de jaarlijkse griepvaccinatie, gaat het om de volgende
528 risicogroepen:

- 529 • Patiënten met afwijkingen en functiestoornissen aan de luchtwegen of de longen. Hiertoe
530 behoren onder andere patiënten met astma, ook als zij jonger zijn dan 18 jaar.
- 531 • Patiënten met een ernstige, acute of chronische, stoornis van de hartfunctie.
- 532 • Patiënten met diabetes mellitus.
- 533 • Patiënten met chronische nierinsufficiëntie. Deze groep omvat onder meer patiënten
534 die behandeld worden met hemodialyse en chronische ambulante peritoneale dialyse
535 (CAPD), en mensen die een niertransplantatie hebben ondergaan.
- 536 • Patiënten die recent een beenmerg- of orgaantransplantatie hebben ondergaan.
- 537 • Personen met een verstandelijke handicap in intramurale voorzieningen.

- 538 • Kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 maanden tot 18 jaar die langdurig
539 salicylaten gebruiken.
- 540 • Personen met verminderde weerstand tegen infecties: zie onder **groep 3**.
- 541 • Personen van 60 jaar en ouder.

542

543 Zoals aangegeven in hoofdstuk 2 suggereert de rapportage van Chowell (2009) dat personen
544 geboren vóór 1957 zijn blootgesteld aan destijds circulerende influenza A(H1N1)-virussen en
545 door kruisreactiviteit juist enigszins beschermd zijn tegen het Nieuwe Influenzavirus. Echter,
546 een relatief groot percentage van de personen van 60 jaar of ouder heeft een onderliggende
547 medische conditie en behoort tot een risicogroep; op die gronden wordt voor hen behandeling
548 aangeraden. Zonder bevestiging van de gegevens van Chowell (2009) vindt de commissie dat
549 nog onvoldoende vaststaat dat de morbiditeit door griep onder personen uit de leeftijdsgroep
550 van 60 jaar en ouder inderdaad lager is dan onder andere leeftijdsgroepen; wijziging van
551 bovengenoemde doelgroepen is daarom dus nog niet gerechtvaardigd.

552

553 **(3) Patiënten die op grond van een ernstig gestoorde afweer – op basis van een**
554 **aangeboren defect of verworven defect door ziekte of medicatie – bij het doormaken van**
555 **griep een sterk verhoogd risico lopen op complicaties van de griep (zoals voortgang tot**
556 **viruspneumonie, bacteriële superinfecties, encefalitis).**

557 Het betreft hier patiënten die veelal onder medisch-specialistische controle staan wegens een
558 aangeboren defect van hun afweer en die zich in het verleden gepresenteerd hebben met
559 wederkerende of ongewoon ernstig of langdurig verlopende infecties, of infecties door weinig
560 virulente micro-organismen. Tevens gaat het om patiënten met een verworven defect in hun
561 afweer, door onderliggende ziekte (bijvoorbeeld HIV/AIDS) of door het gebruik van medicatie
562 zoals bijvoorbeeld prednison. Deze groep onderscheidt zich van de andere risicogroepen
563 doordat niet verwacht mag worden dat de patiënten na het doormaken van griep een verworven
564 afweer en immunologisch geheugen ontwikkelen. De commissie adviseert om oseltamivir te
565 verstrekken aan personen met gestoorde afweer, ook indien zij zich na 48-72 uur na het
566 optreden van de eerste griepverschijnselen zouden melden bij de (huis)arts; bij gebruik van
567 bepaalde geneesmiddelen zoals bijvoorbeeld prednison kan de koorts bij griep onderdrukt zijn.
568 De reden om bij deze groep de tijdsspanne tot het starten van de behandeling ruimer te kiezen,
569 is de verwachting dat de virusreproductie bij deze patiënten – door het uitblijven van een
570 immuunreactie – langer doorgaat en hoger uitvalt. Wel acht de commissie het noodzakelijk om
571 de drempel om patiënten met een afweerstoornis te gaan behandelen, laag te leggen; het liefst
572 bij de eerste griepverschijnselen kan dan met de inname van neuraminidaseremmers begonnen
573 worden. Dit betekent dat oseltamivir (recept) bij voorkeur al in het bezit van deze patiënten moet

574 zijn, en dat zij al instructies moeten hebben (dan wel moeten kunnen overleggen met hun
575 huisarts of specialist) wanneer zij met innemen moeten beginnen.

576
577 Het betreft met name de volgende risicogroepen:

- 578 • Patiënten met a- of hypogammaglobulinaemie; deze groep heeft tijdens griep waarschijnlijk
579 een verhoogd risico op een gecompliceerd beloop van de griep, vooral vanwege risico op
580 een bacteriële superinfectie met gekapselde micro-organismen zoals pneumokokken.
581 Voorbeelden zijn: Bruton's X-linked en autosomaal recessieve vormen van
582 agammaglobulinaemie; *common variable immunodeficiency*; en de
583 hypogammaglobulinaemie secundair aan chronisch lymfatische leukemie; Morbus Kahler
584 stadium II-III; behandeling met anti-CD20 Mab zoals Rituximab, en dergelijke. Al deze
585 patiënten staan meestal onder medisch specialistische controle, en krijgen ofwel
586 antibioticaprofylaxe of suppletie door intraveneus of subcutaan toegediend
587 immuunglobuline.
588 N.B. De immuunglobulines bevatten antistoffen tegen bacteriële verwekkers van
589 longontsteking, maar uiteraard niet tegen het Nieuwe Influenzavirus.
- 590 • Patiënten met een defect van hun cellulaire afweer; deze groep heeft tijdens griep
591 eveneens een verhoogd risico op een gecompliceerd beloop. Voorbeelden zijn: personen
592 met status na allogene beenmergtransplantatie; Morbus Hodgkin (de eerste vijf jaren na
593 een behandeling inbegrepen); langdurige lymfopenie na chemotherapie of gebruik van Mab
594 zoals ATG en OKT3; langdurig gebruik van glucocorticosteroiden zoals prednison (of
595 cumulatieve dosis van equivalent van 1000 mg prednison) of methotrexaat; patiënten die
596 met HIV geïnfecteerd zijn; patiënten die anti-TNFalpha Mab (Infliximab, Etanercept of
597 Adalimumab) gebruiken in combinatie met methotrexaat; en patiënten met status na solide
598 orgaantransplantatie die een immuunmodulerende of suppressieve therapie ondergaan.

599

600 **(4) Kinderen jonger dan twee jaar.**

601 Kinderen jonger dan zes maanden hebben een verhoogde kans om tijdens het griepseizoen in
602 het ziekenhuis opgenomen te worden (Neuzil, 2000). Uit Amerikaans onderzoek blijkt dat er bij
603 kinderen jonger dan twee jaar sprake is van een toename in het aantal ziekenhuisopnames
604 tijdens periodes waarin het influenzavirus circuleert (Neuzil, 2000; Izurieta, 2000; Turner, 2003).
605 Een toename van sterfte door seizoensgriep werd niet gevonden. Het Julius Centrum heeft een
606 aantal jaren terug onderzoek gedaan naar sterfte en ziektelast door griep bij kinderen (Jansen,
607 2007). Uit dat onderzoek kwam naar voren dat er onder nul- tot tweejarigen geen sprake is van
608 extra sterfte tijdens griepperiodes. Wel gingen de griepperiodes gepaard met een overmaat aan
609 huisartsbezoeken en ziekenhuisopnames. Wat betreft dit laatste bleek overigens het respiratoir
610 syncytieel virus, vergeleken met het influenzavirus, bij nul- tot tweejarigen verantwoordelijk voor

611 een minimaal vier keer hogere opname voor onderste luchtweginfecties. De conclusie was dat
612 de periodes waarin influenzavirus bij kinderen tot twee jaar circuleert niet samengaan met een
613 overmaat aan sterfte, maar waarschijnlijk wel met extra ziekenhuisopnames. Het grootste deel
614 van de ziekenhuisopnames betreft kinderen in de leeftijd tussen de nul en zes maanden. Op
615 grond van de verhoogde zorgvraag tijdens seizoensgriep adviseert de commissie kinderen
616 jonger dan twee jaar te behandelen met neuraminidaseremmers ook al is er onzekerheid of het
617 beloop van de Nieuwe Influenza ernstiger is in deze groep.

618
619 Bij kinderen van twee jaar en ouder is uit onder andere Amerikaans onderzoek gebleken dat er
620 slechts sprake is van een beperkte toename in het aantal ziekenhuisopnames tijdens periodes
621 waarin het influenzavirus circuleert. In deze leeftijdscategorie was er geen toename van sterfte
622 door griep (Neuzil, 2000; Izurieta, 2000). Ook uit onderzoek van het Julius Centrum kwam geen
623 extra ziektelast door griep bij kinderen van twee jaar en ouder naar voren (Jansen, 2007).

624
625 **(5) Zwangeren in derde trimester.**
626 Er is weinig informatie over de effecten van Nieuwe Influenza A(H1N1) bij zwangere vrouwen,
627 behoudens enkele anekdotische beschrijvingen: drie van dertien zwangeren uit zeven staten in
628 de Verenigde Staten werden wegens griepverschijnselen opgenomen, één van hen overleed
629 aan de complicaties van ARDS (Fonseca, 2009). Ook in het Verenigd Koninkrijk is een
630 zwangere vrouw aan de gevolgen van Nieuwe Influenza overleden; bij haar zou sprake zijn van
631 een ernstige, onderliggende medische conditie.

632 Tijdens het wintergriepseizoen zijn ziekenhuisopnames onder voorheen gezonde zwangere
633 vrouwen zeldzaam, terwijl sterfte door griep in deze groep eigenlijk niet voorkwam (Hartert,
634 2003; Black, 2003). Koorts vroeg in de zwangerschap is geassocieerd met een licht verhoogd
635 risico op aangeboren afwijkingen bij het kind (Moretti, 2005). Griep tijdens de zwangerschap
636 resulteert bij gezonde vrouwen niet in een verhoogd risico op zwangerschapscomplicaties (Acs,
637 2006). Wel is gebleken dat zwangere vrouwen met een aandoening die het risico van
638 complicaties door griep verhoogt (bijvoorbeeld astma of een hartaandoening) een verhoogd
639 risico hebben op ziekenhuisopnames tijdens het griepseizoen, in vergelijking met gezonde
640 zwangere vrouwen (Rasmussen, 2008; Neuzil 1998; Acs, 2006). In een retrospectief cohort
641 onderzoek in Nova Scotia onder meer dan 130.000 zwangere vrouwen bleek dat 0.4 % in het
642 ziekenhuis opgenomen werd wegens een longaandoening; de meeste opnames vonden plaats
643 in het derde trimester van de zwangerschap. Tijdens het influenzaseizoen was de kans om
644 opgenomen te worden in het ziekenhuis circa twee keer zo groot als buiten het griepseizoen.
645 Iets meer dan 10 % van de zwangere vrouwen had een onderliggende medische conditie (zoals
646 astma), en in deze groep lag het aantal opnames relatief hoger dan onder voorheen gezonde,
647 zwangere vrouwen (Dodds, 2007). Ook tijdens seizoensgriep betreffen de meeste

648 ziekenhuisopnames onder zwangeren personen in het laatste zwangerschapstrimester, zowel in
649 de groep vrouwen met als zonder onderliggend medische condities (Dodds, 2007). Helaas geeft
650 het onderzoek geen uitsluitsel over de exacte reden of uitkomst van de ziekenhuisopnames.
651 Of zwangere vrouwen een risicogroep vormen bij Nieuwe Influenza staat niet vast,
652 anekdotische beschrijvingen alleen geven hiervoor onvoldoende bewijs (Fonseca, 2009). Uit
653 een recente publicatie blijkt wel dat ziekenhuisopname onder zwangeren met Nieuwe Influenza
654 vaker voorkomt dan onder de algemene bevolking (Jamieson, 2009). Ofschoon bij opname in
655 het ziekenhuis vele factoren naast ernst van ziekte kunnen meespelen, bleek ook het
656 percentage zwangeren onder opgenomen patiënten die door complicaties van griep kwamen te
657 overlijden, relatief hoog (Jamieson, 2009); het betrof vrijwel uitsluitend zwangeren in het laatste
658 zwangerschapstrimester. Overigens, in al deze gevallen werd een behandeling laat gestart:
659 geen van hen kreeg oseltamivir binnen zes dagen na de eerste griepverschijnselen.

660
661 Op voorhand lijkt geen bijzondere prioriteit toe te komen aan de groep van zwangeren als
662 geheel, en wordt voorlopig alleen bij zwangere vrouwen die behoren tot een hoogrisicogroep
663 (bijv. astma) – onafhankelijk van het trimester – vroegbehandeling aangeraden (Dodds, 2007).
664 Voor de deelgroep van zwangeren in het derde zwangerschapstrimester is grote oplettendheid
665 geboden, omdat bij deze vrouwen een diafragmahoogstand het functioneren van de
666 ademhalingsorganen kan belemmeren (cf. Napolitano, 2009). In bijzondere situaties,
667 bijvoorbeeld bij meerlingzwangerschap of polyhydramnion kan een dergelijke diafragma-
668 hoogstand al eerder, in het tweede trimester optreden. Op grond van bovenstaande adviseert
669 de commissie om zwangeren in het derde trimester (en in bijzondere gevallen ook eerder, zie
670 bovenstaand) te behandelen met oseltamivir, ingeval van koorts en griepverschijnselen.

671
672 **(6) Patiënten die niet tot één van de bovengenoemde risicogroepen behoren, maar bij wie**
673 **de griep een ongewoon ernstig en/of gecompliceerd beloop heeft. Dit betreft patiënten bij**
674 **wie de huisarts een gecompliceerd beloop vermoedt, en personen die wegens**
675 **complicaties en ernst van ziekte naar het ziekenhuis verwezen worden.**

676 Er zijn geen prospectieve, placebogecontroleerde onderzoeken naar de werkzaamheid van
677 neuraminidaseremmers bij patiënten met een gecompliceerd beloop van griep, of bij patiënten
678 die wegens complicaties van griep in het ziekenhuis opgenomen worden. Sommige
679 complicaties van griep treden relatief snel – binnen enkele dagen na de eerste
680 griepverschijnselen – op, andere zoals bacteriële superinfecties van de luchtwegen in een latere
681 fase. Voor een dergelijk late complicatie zou dat betekenen, dat neuraminidaseremmers
682 mogelijk later dan 48 uur na eerste griepverschijnselen begonnen worden; later dus dan in de
683 meeste klinische onderzoeken naar de werkzaamheid van neuraminidaseremmers was
684 toegestaan. Toch zijn er in de literatuur aanwijzingen dat het zinvol is in een dergelijke situatie

685 neuraminidaseremmers te geven. In een cohort van gehospitaliseerde patiënten had oseltamivir
686 – ook als de behandeling ná 48 uur na eerste klachten begonnen was – een gunstig effect op
687 late mortaliteit (McGeer, 2007). Ook bij patiënten met een gecompliceerd beloop van aviaire
688 influenza – vaak met een virus-pneumonie – had behandeling met neuraminidaseremmers nog
689 een gunstig effect op het klinisch beloop (Abel, 2008). In Thailand is een retrospectief case-
690 controle onderzoek uitgevoerd onder patiënten die gehospitaliseerd werden wegens ernstige
691 influenza A(H5N1), A(H3N2), A(H1N1), of type B (Hanshaoworakul, 2009). Een kwart van de
692 patiënten had bij opname een longontsteking, bevestigd op X-thorax. Van deze patiënten
693 overleed 1.5 % (5/318) van de groep die met oseltamivir behandeld was, tegen 5 % (17/131)
694 van de patiënten die geen behandeling gekregen had (Hanshaoworakul, 2009). De oseltamivir
695 werd tussen de twee en dertien dagen na de eerste griepverschijnselen begonnen. In Toronto
696 werd grofweg dezelfde reductie in sterfte bevestigd in een prospectieve cohortstudie van
697 gehospitaliseerde patiënten met ernstige influenza (McGeer, 2007; Bar, 2009).

698 Krijgt een patiënt met griep die niet met neuraminidaseremmers behandeld wordt een
699 complicatie zoals pneumonie (door het virus zelf of door bacteriële superinfectie), dan is vrijwel
700 altijd sprake van voortgaande virusrepletie, en is alsnog behandeling met neuraminidase-
701 remmers geïndiceerd (Klimov, 1995; Weinstock, 2003; Harper, 2009). In de literatuur is ook
702 dierexperimentele ondersteuning voor de conclusie dat inname van neuraminidaseremmers bij
703 een ontwikkelde viruspneumonie of bacteriële bronchopneumonie of longontsteking inderdaad
704 een gunstig effect heeft op herstel van de longontsteking (McCullers, 2003).

705

706 De arts zal bij een voorheen gezonde patiënt met griepverschijnselen nagaan of de presentatie
707 van de infectie ongewoon ernstig en/of gecompliceerd is, en als dat het geval blijkt de patiënt of
708 naar het ziekenhuis verwijzen of zelf thuis behandelen. Als bij griep een complicatie optreedt,
709 gaat het vaak om een secundaire bacteriële bronchopneumonie of longontsteking, of een
710 viruspneumonie. In beide gevallen is op grond van bovenstaande overwegingen een
711 behandeling met neuraminidaseremmers geïndiceerd. Bij aanwijzingen voor een secundaire
712 bacteriële infectie wordt een patiënt uiteraard ook met antibiotica behandeld. De Stichting
713 Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) heeft de richtlijn voor behandeling van een thuis
714 opgelopen longontsteking recent herzien (Schouten, 2005).

715

716 Wat betreft de noodzaak tot hernieuwde consultatie bij een verslechtering van de patiënt, of een
717 verwijzing naar het ziekenhuis, maakt de huisarts gebruik van de NHG-richtlijnen 'Influenza' en
718 'Influenza Pandemie'. In elk van deze richtlijnen wordt geadviseerd de patiënt contact op te
719 laten nemen bij benauwdheid, opgeven van bloederig sputum, een koorts die langer dan vijf
720 dagen zonder verbetering aanhoudt, of een temperatuurstijging na een koortsvrij interval, en bij
721 elke verwardheid, sufheid of apathie bij oudere patiënten. Ter ondersteuning van de voorlichting

722 kan de huisarts gebruikmaken van de NHG-patiëntenbrief (www.nhg.org). Een snelle
723 ademfrequentie (> 25/min) is een belangrijk alarmsignaal voor een ongunstig klinisch beloop bij
724 volwassenen (NVIC-richtlijn, Van Vliet, 2005); de beoordeling kan ondersteund worden met een
725 *bed side*-meting van de zuurstofsaturatie (waarbij elke saturatie ≤ 95 % als alarmsignaal wordt
726 opgevat).

727

728

729 **5 IS ER EEN PLAATS VOOR PROFYLACTISCHE TOEPASSING VAN NEURAMINIDASEREMMERS?**

730

731 De commissie meent dat voor profylactisch gebruik van neuraminidaseremmers geen strikt
732 klinische indicaties bestaan, en dat gebruik van neuraminidaseremmers gekoppeld zou moeten
733 zijn aan griepverschijnselen zoals koorts. Bij profylaxe wordt slechts bescherming geboden
734 zolang het middel wordt gebruikt: na stoppen is de persoon – wegens het ontbreken van
735 immuniteitsopbouw – weer direct vatbaar voor het influenzavirus. Bij manifeste pandemie zou
736 profylaxe dus weken, zo niet maanden, lang gecontinueerd moeten worden; en daar zijn niet
737 alleen geen gegevens over, maar oseltamivir is voor dergelijk gebruik ook niet op veiligheid
738 beoordeeld of geregistreerd. Daarnaast is het risico reëel dat een patiënt met ‘subklinisch’
739 verlopende influenza bij profylaxe behandeld wordt met een suboptimale dosering oseltamivir;
740 vooral bij kinderen en patiënten met een ernstige afweerstoornis kan dit leiden tot resistent
741 virus. Het eerste geval van een voor oseltamivir resistent Nieuwe Influenzavirus is geïsoleerd na
742 profylactische toediening van oseltamivir aan een kind (www.promedmail.org 20090630.2359).

743

744

745 **6 OSELTAMIVIR BIJ PASGEBORENEN, JONGE KINDEREN EN ZWANGERE VROUWEN**

746

747 Oseltamivir is geregistreerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen vanaf één jaar, en
748 zanamivir voor volwassenen en kinderen vanaf vijf jaar. Er zijn weinig gegevens of
749 neuraminidaseremmers zonder nadelige gevolgen gegeven kunnen worden aan kinderen onder
750 één jaar (Okamoto, 2005; Tamura, 2005; Shalabi, 2007), of tijdens borstvoeding (Tanaka,
751 2009). De European Medicine Evaluation Agency (EMA) en FDA hebben een beoordeling
752 gemaakt over het gebruik van oseltamivir tijdens de zwangerschap en door kinderen onder de 1
753 jaar. Op basis van retrospectieve en nog niet-gepubliceerde gegevens over 180 behandelde
754 kinderen <1 jaar en circa 230 zwangerschappen is de conclusie getrokken dat bij gebruik van
755 oseltamivir op advies van de arts de potentiële voordelen van toepassing opwegen tegen de
756 nadelen (Committee for Human Medicinal Products (CHMP), EMA, 2009). Er zijn geen
757 aanwijzingen voor een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen bij het kind of

758 zwangerschapscomplicaties door gebruik van oseltamivir, maar voor een correcte risico-
759 inschatting ontbreken nog de grote aantallen. De CHMP adviseert om kinderen onder de drie
760 maanden in ieder geval onder medische supervisie, dat wil zeggen in het ziekenhuis te
761 behandelen; bij kinderen tot één jaar acht zij dit weliswaar gewenst, maar in een pandemische
762 setting feitelijk niet uitvoerbaar. De commissie neemt dit advies over en wijst op het grote
763 belang de toediening bij kinderen <1 jaar nauwkeurig te documenteren, zodat het advies en/of
764 de dosering aangepast kan worden naar aanleiding van opgedane ervaring.

765

766

767 **7 TOT SLOT: HET BELOOP VAN DE PANDEMIE EN VOORTSCHRIJDEND INZICHT BETREFFENDE** 768 **SPECIFIEKE RISICOGROEPEN**

769

770 Antivirale middelen tegen het Nieuwe Influenza A(H1N1) worden op voorschrift van een arts
771 uitgegeven. Zoals bij elke medische behandeling zal de arts zich richten op de individuele
772 patiënt en diens persoonlijke situatie, en de overwegingen bij het kiezen van een behandeling
773 met de patiënt bespreken. De commissie beoogt met dit advies de arts te helpen in ieder geval
774 die patiënten te herkennen, bij wie naar oordeel van de commissie om louter medische redenen
775 neuraminidase-remmers aangeraden moeten worden. De commissie baseert haar
776 aanbevelingen omtrent de medische indicaties voor behandeling van patiënten ten tijde van
777 een griepdemie van Nieuwe Influenza A(H1N1) op: 1) beschikbare publicaties over de
778 effectiviteit van neuraminidaseremmers tijdens de seizoensgriep; en 2) de eerste, vaak
779 vroegtijdige en incomplete, rapportages over de griepverschijnselen door het Nieuwe Influenza
780 A(H1N1)-virus. De situatie bij seizoensgriep kan echter zeer verschillen ten opzichte van de
781 situatie tijdens pandemie door het Nieuwe Influenza A(H1N1)-virus, bijvoorbeeld door:
782 kruisimmunitet opgedaan door contact met eerder circulerende seizoensgriepvirussen; een
783 ander klinisch verloop; of door pandemiespecifieke risicogroepen. Aan de afwegingen zijn dus
784 de nodige onzekerheden verbonden, vanwege de geringe hoeveelheid gegevens die de
785 commissie tot haar beschikking heeft.

786

787 Het Nieuwe Influenza A(H1N1)-virus is tot nu toe tamelijk stabiel en virusstammen in
788 verschillende landen lijken erg op elkaar. We staan echter nog aan het begin van de pandemie;
789 de belangrijkste vraag op dit moment is daarom of het virus nog zal veranderen in een virus dat
790 een ernstiger ziekte veroorzaakt. Een andere onzekere factor is dat voor de effectiviteit van
791 behandeling met neuraminidaseremmers het minste bewijs bestaat bij juist die hoogrisico-
792 groepen die van een infectie het meest te duchten hebben. De commissie adviseert dan ook de
793 behandeling en de resultaten van juist deze groepen zodanig te documenteren dat de gegevens
794 voor onderzoek en bijsturing van het beleid te gebruiken zijn. Ook zou een cohort van

795 patiënten die geen behandeling wensen, opgebouwd moeten worden. Op basis van
796 verzamelde gegevens en voortschrijdend inzicht zal een frequente herijking van het
797 voorgestelde beleid noodzakelijk blijven.

798

799 Het advies richt zich op gebruik van oseltamivir; de commissie heeft zanamivir buiten
800 beschouwing gelaten. De reden hiervan is dat de beschikbare voorraad van neuraminidase-
801 remmers hoofdzakelijk oseltamivir betreft. In het beloop van de pandemie zou kunnen blijken
802 dat lokale toediening van zanamivir van voordeel is in bepaalde situaties, bijvoorbeeld bij
803 zwangeren. Ook hier zal een frequente toetsing van het voorgestelde beleid noodzakelijk
804 blijven.

805

806 In dit advies is nadrukkelijk niet meegewogen of het wenselijk is door inzet van neuraminidase-
807 remmers het verloop van de epidemie af te vlakken of te trachten de belasting voor de tweede
808 lijn (capaciteit ziekenhuis- en/of IC-bedden) te reduceren. Beide factoren kunnen een reden zijn
809 de indicatie voor behandeling met neuraminidaseremmers te verruimen, bijvoorbeeld als op
810 voorhand duidelijk is dat de vraag naar ziekenhuis- of IC-bedden de (regionale) capaciteit
811 overschrijdt. Niet alleen bedden capaciteit moet in dit verband genoemd worden, het gaat ook
812 om 'de handen aan het ziekbed': thuiszorgmedewerkers en huisartsen; en personeel in
813 ziekenhuizen, verzorgingshuizen en verpleeghuizen dat in het dagelijks werk direct in contact
814 komt met patiënten, en van wie veel patiënten – met en zonder griep – ook in de thuissituatie,
815 afhankelijk zijn. Ofschoon mensen met een (para-)medische beroep op zich niet meer last van
816 griep hebben dan mensen in andere beroepen, kan de extra afname in koortsdagen en kortere
817 ziekte-uitval door juist hen neuraminidaseremmers voor te schrijven, een belangrijke winst
818 opleveren als het gaat om de zorg voor anderen. De commissie raadt aan naar zulke scenario's
819 modelanalyses uit te voeren.

820

821

822 **8 AANBEVELINGEN**

823

824 *8.1 PER DIRECT*

- 825 • Voorlichting richten op personen uit risicogroepen die zich nu wellicht onvoldoende
826 realiseren dat behandeling met neuraminidaseremmers voor hen aanbevolen wordt.
- 827 • Zorgen voor goede communicatie tussen huisarts en medisch specialist over medische
828 indicaties van neuraminidaseremmers bij risicogroepen en chronisch zieken die behandeld
829 worden door de medische specialist.

- 830 • Zorgen voor intensieve communicatie met patiënten met een afweerstoornis – omschreven
831 in hoofdstuk 4 (groep 3) – zodat deze groep straks bij de eerste griepverschijnselen (en
832 koorts) met de inname van neuraminidaseremmers kan beginnen.
- 833 • Zorg dragen voor een meldingssysteem voor bijwerkingen van neuraminidaseremmers (in
834 samenspraak met *stake holders* op het gebied van registratie van bijwerkingen van
835 geneesmiddelen).
- 836 • *Case record (web)forms* opstellen ten behoeve van de controle en documentatie van
837 oseltamivir toediening bij kinderen < 1 jaar en bij zwangeren.
- 838 • Zorgen voor goede communicatie met huisartsen (en medisch specialisten) over de
839 ziekenhuisopnameindicatie van kinderen <3 maanden met Nieuwe Influenza, ten behoeve
840 van intensieve monitoring van de behandeling.

841

842 8.2 TIJDENS PANDEMIE (TEN BEHOEVE VAN BIJSTURING BELEID)

- 843 • Onderzoek laten uitvoeren naar daadwerkelijke indicaties voor gebruik van
844 neuraminidaseremmers bij Nieuwe Influenza A(H1N1), en naar resultaten van de
845 behandeling (inbegrepen virale diag-nostiek en monitoring).
- 846 • Onderzoek laten uitvoeren naar de groep patiënten (zowel voorheen gezonden als evt
847 individuen uit risicogroepen) met Nieuwe Influenza A(H1N1) die ervoor gekozen hebben
848 geen neuraminidaseremmers te gebruiken, en naar de uitkomsten van hun
849 griepverschijnselen.
- 850 • De toediening van oseltamivir bij kinderen <1 jaar nauwkeurig documenteren, zodat het
851 advies en/of de dosering naar aanleiding van opgedane ervaringen aangepast kan worden.
- 852 • De toediening van oseltamivir aan zwangere vrouwen nauwkeurig documenteren, plus de
853 uitkomst van de zwangerschap.
- 854 • Modelanalyses laten uitvoeren naar de effecten van het inzetten van neuraminidase-
855 remmers op het afvlakken van de epidemie en op de zorgvraag (in relatie tot ziekenhuis- en
856 IC-bedden, en tot de uitval van (para)-medisch personeel).

857

858

859 **SAMENSTELLING VAN DE COMMISSIE**

- 860 prof.dr JG Aarnoudse, hoogleraar obstetrische perinatologie; UMC Groningen
- 861 prof.dr CAB Boucher, arts-microbioloog, hoogleraar virologie; Erasmus MC, Rotterdam
- 862 prof.dr RA Coutinho, directeur Centrum Infectieziektenbestrijding van het RIVM en
863 hoogleraar epidemiologie en preventie van infectieziekten; AMC, Amsterdam
- 864 prof.dr GJ Dinant, hoogleraar huisartsgeneeskunde; UMC Maastricht
- 865 prof.dr JT van Dissel, hoogleraar interne geneeskunde en infectieziekten; LUMC, *voorzitter*
- 866 dr GA van Essen, huisarts; Nederlands Huisartsen Genootschap; UMC Utrecht
- 867 dr H Houweling, arts-epidemioloog; Gezondheidsraad, Den Haag, adviseur
- 868 prof.dr M de Jong, hoogleraar virologie; AMC, Amsterdam
- 869 dr RE Jonkers, longarts; AMC, Amsterdam
- 870 prof.dr JWM van der Meer, hoogleraar inwendige geneeskunde; UMC St Radboud, Nijmegen
- 871 drs MN Peters-Christodoulou, internist-intensivist; Leiden, *secretaris*
- 872 prof.dr JM Prins, hoogleraar infectieziekten; AMC, Amsterdam
- 873 dr JE van Steenbergen, arts M&G-epidemioloog; RIVM/CIB-LCI, Bilthoven, adviseur
- 874 drs A Timen, arts M&G; RIVM/CIB-LCI, Bilthoven, adviseur
- 875 dr AC Voordouw, arts; secr College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Den Haag, adviseur
- 876 dr ThFW Wolfs, kinderarts-infectioloog; Wilhelmina Kinderziekenhuis, UMC Utrecht
- 877

878 **REFERENTIES**

- 879
- 880 Abdel-Ghafar AN, Chotpitayasunondh T, Gao Z, et al. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection
881 in humans. *N Engl J Med* 2008; 358: 261-73.
- 882
- 883 Acs N, Banhidy F, Puho E *et al.* Pregnancy complications and delivery outcomes of pregnant women with
884 influenza. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006; 19: 135-40.
- 885
- 886 Aoki FY, Macleod MD, Paggiaro P, Carewicz O, El Sawy A, Wat C, Griffiths M, Waalberg E, Ward P Early
887 administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. *J Antimicrob Chemother*
888 2003; 51: 123-9.
- 889
- 890 Bar SA, Herrington JD, Busti AJ, et al. Is oseltamivir (Tamiflu®) effective if administered greater than 48
891 hours after the onset of flu-like symptoms from the swine-origin influenza A (H1N1) viral infection? *PW*
892 *Pharmacother Newsl* 2009; 1(23): 1-4. www.pharmacologyweekly.com
- 893
- 894 Baz M, Abed Y, McDonald J, Boivin G. Characterization of multidrug-resistant influenza A/H3N2 viruses
895 shed during 1 year by an immunocompromised child. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1555–61.
- 896
- 897 Besselaar TG, Dhamari N, Buys A, et al. Widespread oseltamivir resistance in influenza A viruses
898 (H1N1), South Africa. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1809–10.
- 899
- 900 Black SB, Shinefield HR, France EK, et al. Effectiveness of influenza vaccine during pregnancy in pre-
901 venting hospitalizations and outpatient visits for respiratory illness in pregnant women and their infants.
902 *Am J Perinatol* 2004; 21: 333-8.
- 903
- 904 Blumentals, WA, Song, X. The Safety of Oseltamivir in Patients with Influenza: Analysis of Healthcare
905 Claims Data from Six Influenza Seasons. *MedGenMed* 2007; 30: 23.
- 906
- 907 Bowles SK, Lee W, Simor AE, Vearncombe M, Loeb M, Tamblyn S, Fearon M, Li Y, McGeer A. Use of
908 oseltamivir during influenza outbreaks in Ontario nursing homes, 1999-2000. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:
909 608-16.
- 910
- 911 Castro-Jimenez MA, Castillo-Pabon JO, Rey-Benito GJ, et al. Epidemiologic analysis of the laboratory-
912 confirmed cases of influenza A(H1N1)v in Colombia. *Eurosurveillance* 2009; 30: 1-3.
- 913
- 914 Chemaly RF, Torres HA, Aguilera EA, et al. Neuraminidase inhibitors improve outcome of patients with
915 leukemia and influenza: an observational study. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 964–7.
- 916
- 917 Chowell G, Bertozzi SM, Colchero A, et al. Severe Respiratory Disease Concurrent with the Circulation of
918 H1N1 Influenza. *N Engl J Med* 2009; 361: a0904023.
- 919
- 920 Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Wailoo A, Turner DA, Nicholson KG. Effectiveness of neuraminidase
921 inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of ran-
922 domised controlled trials. *BMJ* 2003; 326: 1235-41.
- 923
- 924 Dawood and Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a Novel
925 Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans. *N Engl J Med* 2009; 360: 2605-15.
- 926
- 927 Diggory P, Fernandez C, Humphrey A, Jones V, Murphy M. Comparison of elderly people's technique in
928 using two dry powder inhalers to deliver zanamivir: randomised controlled trial. *BMJ* 2001; 322: 577-9.
- 929
- 930 Dodds L, McNiel SA, Fell DB, et al. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and
931 physicians visits because of respiratory illness among pregnant women. *CMAJ* 2007; 176: 463-8.
- 932
- 933 European Medicines Agency (EMA). CHMP Assessment Report on Novel Influenza (H1N1) outbreak
934 Tamiflu (oseltamivir) Relenza (zanamivir). EMA/CHMP/287662/2009.
- 935
- 936 Van Essen GA, Berg HF, Bueving HJ, et al. NHG-richtlijn Pandemie. NHG 2007. 2008.
937 www.nhg.artsenet.nl of www.nhg.org

938
939 US Food and Drug Administration (FDA). Tamiflu Pediatric Adverse Events: Questions and Answers. [17
940 November 2005]. Available from: <http://www.fda.gov/Cder/Drug/infopage/tamiflu/QA20051117.htm>
941
942 Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify
943 low-risk patients with community acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997; 336: 243-50.
944
945 Fonseca V, Davis M, Wing R, et al. Novel Influenza A (H1N1) virus infections in three pregnant women –
946 United States, April–May. *MMWR* 2009; 58: 497-500.
947
948 Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, Hanage WP et al. Pandemic Potential of a Strain of
949 Influenza A (H1N1): Early Findings. *Science* 2009; 324: 1557-324
950
951 Gezondheidsraad. Gebruik van antivirale middelen en andere maatregelen bij een grieppandemie. Den
952 Haag: Gezondheidsraad; 14 februari 2005.
953
954 Gezondheidsraad, Commissie Vaccinatie bij een grieppandemie. Vaccinatie bij een grieppandemie. Den
955 Haag: Gezondheidsraad; 2000/01.
956
957 Gezondheidsraad. Griepvaccinatie: herziening van de indicatiestelling. Den Haag: Gezondheidsraad; 8
958 maart 2007.
959
960 Gums JG, Pelletier EM, Blumentals WA. Oseltamivir and influenza-related complications, hospitalization
961 and healthcare expenditure in healthy adults and children. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9: 151-61.
962
963 Hanshaoworakul W, Simmerman JM, Narueponjirakul U, et al. Severe human influenza infections in Thai-
964 land: oseltamivir treatment and risk factors for fatal outcome. *Plos One* 2009; 4: e6051.
965
966 Harper SA, Bradley JS, Englund JA, et al. Seasonal influenza in adults and children - diagnosis, treat-
967 ment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical and practice guidelines of the
968 infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1003-32.
969
970 Harriman K, Rosenberg J, Robinson S, et al. Novel Influenza A (H1N1) virus infections among health-
971 care personnel – United States April-May 2009. *MMWR* 2009; 58: 641-5.
972
973 Hartert TV, Neuzil KM, Shintani AK *et al.* Maternal morbidity and perinatal outcomes among
974 pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;
975 189: 1705-12.
976
977 Ison MG, Gubareva LV, Atmar RL, Treanor J, Hayden FG. Recovery of drug-resistant influenza virus from
978 immunocompromised patients: a case series. *J Infect Dis* 2006; 193: 760–4.
979
980 Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P et al. Influenza and the rates of hospitalization for
981 respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med.* 2000; 342: 232-9.
982
983 Jamieson D, Honein MA, Rasmussen SA, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in
984 the USA. *The Lancet* 2009; online July 29. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61304-0.
985
986 Jansen AGSC, Sanders EAM, Groen EJ, et al. Schatting van de sterfte en ziektelast door het
987 influenzavirus en het respiratoir syncytieel virus in Nederland gedurende 1997-2003: een
988 epidemiologische benadering. Julius Center for Primary Care and Health Sciences, 2007.
989 Gezondheidsraadrapport.
990
991 Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, di Pietrantonj C, Rivetti A. Antivirals for influenza in healthy
992 adults: systematic review. *Lancet.* 2006; 367: 303-13.
993
994 De Jong JC, Beyer WEP, Rimmelzwaan GF, Fouchier RAM, Osterhaus ADME. De
995 neuraminidaseremmers oseltamivir en zanamivir: een nieuw schild in de verdediging tegen influenza. *Ned*
996 *Tijdschr Geneeskd.* 2004; 148: 73-9.
997

- 998 De Jong MD, Thanh TT, Khanh TH, et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza (H5N1)
999 infection. *N Engl J Med* 2005; 353: 2667-72.
- 1000
- 1001 Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-
1002 related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1667-72.
- 1003
- 1004 Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, Shiraishi K, Kawakami C, Kimura K, Hayden FG, Sugaya N, Ka-
1005 waoka Y. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet*
1006 2004; 364: 759-65.
- 1007
- 1008 Kitching A, Roche A, Balasegaram S, Heathcock R, Maguire M. Oseltamivir adherence and sideeffects
1009 among children in three London school affected by influenza A(H1N1)v, May 2009 – an internet-based
1010 cross-sectional survey. *Eurosurveillance* 2009; 30: 1-4.
- 1011
- 1012 Klimov AL, Rocha E, Hayden FG, et al. Prolonged shedding of amantadine-resistant influenza A virusen
1013 by immunodeficient patients: detection by polymerase chain reaction-restriction analysis. *J Infect Dis*
1014 1995; 172: 1352-5.
- 1015
- 1016 Komiya N, Gu Y, Kamiya H, et al. Clinical features of cases of influenza A(H1N1)v in Osaka prefecture,
1017 Japan, May 2009. *Eurosurveillance* 2009; 29: 1-3.
- 1018
- 1019 Koopmans MPG, Meijer A, van der Lubben MIM, Boucher C, Fouchier RAM, Osterhaus ADME, Timen A,
1020 de Jong MD, van Steenbergen JE. Bestrijding van de nieuwe influenza A (H1N1). *I. Ned Tijdschr*
1021 *Geneeskd.* 2009; 153: A770-4.
- 1022
- 1023 Kramarz P, Monnet D, Nicoll A, Yilmaz C, Ciancio B. Use of oseltamivir in 12 European countries be-
1024 tween 2002 and 2007 – lack of association with the appearance of oseltamivir-resistant influenza
1025 A(H1N1) viruses. *Euro Surveill.* 2009; 14: 19112.
- 1026
- 1027 Lackenby A, Hungnes O, Dudman SG, et al. Emergence of resistance to oseltamivir among influenza
1028 A(H1N1) viruses in Europe. *Euro Surveill* 2008; 13:8026.
- 1029
- 1030 Lim WS, Eerden MM van der, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, Lewis SA, McFarlane JT. De-
1031 fining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and
1032 validation study. *Thorax.* 2003; 58: 377-82.
- 1033
- 1034 Louie J, Winter K, Harriman K, et al. Hospitalized Patients with Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection --
1035 - California, April--May, 2009. *MMWR* 299; 58: 1-5.
- 1036
- 1037 Machado CM, Boas LSV, Mendes AVA. Use of oseltamivir to control influenza complications after bone
1038 marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 111–4.
- 1039
- 1040 Matheson NJ, Harnden A, Perera R, Sheikh A, Symmonds-Abrahams M. Neuraminidase inhibitors for
1041 preventing and treating influenza in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD002744.
- 1042
- 1043 McCullers JA, Bartmess KC. Role of neuraminidase in lethal synergism between influenza virus and
1044 *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 2003; 187: 1000-9.
- 1045
- 1046 McGeer AJ, Lee W, Loeb M, et al. Adverse effects of amantadine and oseltamivir used during respiratory
1047 outbreaks in a center for developmentally disabled adults. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 955–
1048 61.
- 1049
- 1050 McGeer A, Green KA, Plevneski A, et al. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitali-
1051 zation in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1568-75.
- 1052
- 1053 Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. T. The persistent legacy of the 1918 influenza virus. *N Engl J*
1054 *Med* 2009; 361: 225-9.
- 1055
- 1056 Moretti ME, BarOz B, Fried S, Koren G. Maternal Hyperthermia and the Risk for Neural Tube Defects in
1057 Offspring Systematic Review and Meta-Analysis. *Epidemiology* 2005; 16: 216-9.

1058
1059 Moscona A. Neuraminidase Inhibitors for Influenza. *N Engl J Med.* 2005; 353: 1363-73.
1060
1061 Napolitano LM, Park PK, Sihler KC, et al. Intensive-care patients with severe Novel Influenza A (H1N1)
1062 virus infection --- Michigan, June 2009. *MMWR* 2009; 58: 1-4.
1063
1064 Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF *et al.* Impact of influenza on acute cardiopulmonary
1065 hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol.* 1998; 148: 1094-1102.
1066
1067 Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF et al. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and
1068 courses of antibiotics in children. *N Engl J Med.* 2000; 342: 225-31.
1069
1070 Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF, Jr. et al. The burden of influenza illness in children with asthma and
1071 other chronic medical conditions. *J Pediatr.* 2000; 137: 856-64.
1072
1073 Nichols WG, Guthrie KA, Corey L, Boeckh M. Influenza infections after hematopoietic stem cell transplan-
1074 tation: risk factors, mortality, and the effect of antiviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1300-6.
1075
1076 Nichols WG. Combating infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Expert Rev Anti Infect*
1077 *Ther* 2003; 1: 57-73.
1078
1079 Okamoto S, Kamiya I, Kishida K, Shimakawa T, Fukui T, Morimoto T. Experience with oseltamivir for in-
1080 fants younger than 1 year old in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 575-6.
1081
1082 Opstelten W, van Steenberghe JE, van Essen GA, van der Sande MAB. Het gebruik van antivirale
1083 middelen tijdens een (dreigende) Influenzapandemie. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2007; 151: 1008-12.
1084
1085 Orzech EA, Shi N, Blumentals WA. Oseltamivir and the risk of influenza-related complications and hospi-
1086 talizations in patients with diabetes. *Clin Ther* 2007; 29:2246-55.
1087
1088 Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, et al. Pneumonia and Respiratory Failure from
1089 Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009; 361: a0904252
1090
1091 Rasmussen SA, Jamieson DJ, Bresee JS. Pandemic Influenza and Pregnant Women. *Emerging*
1092 *Infectious Diseases* 2008;14: 95-100.
1093
1094 Reece PA. Neuraminidase inhibitor resistance in influenza viruses. *J Med Virol.* 2007; 79: 1577-86.
1095
1096 Robson R, Buttimore A, Lynn K, et al. The pharmacokinetics and tolerability of oseltamivir suspension in
1097 patients on haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006;
1098 21: 2556-62.
1099
1100 Schouten JA, Prins JM, Bonten M, Degener JE, Janknegt R, Hollander JMR, Jonkers R, Wijnands W,
1101 Verheij T, Sachs A, Kullberg BJ. Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland. VIII. Herziene
1102 SWAB-richtlijnen voor antimicrobiële therapie bij thuis opgelopen pneumonie. *Ned Tijdschr Geneesk.*
1103 2005; 149: 2495-500.
1104
1105 Senanayake S. Swine flu update: bringing home the bacon. *Med J Australia* 2009; 191: 1-3.
1106
1107 Shalabi M, Abughali N, Abzug M, et al., for the NIAID Collaborative Antiviral Study Group (CASG). Safety
1108 of oseltamivir vs. amantadine or rimantadine in children under 1 year of age. In: Program and abstracts of
1109 the 45th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (San Diego). Alexandria, VA: In-
1110 fectious Diseases Society of America, 2007.
1111
1112 Smith JR, Sacks S. Incidence of neuropsychiatric adverse events in influenza patients treated with osel-
1113 tamivir or no antiviral treatment. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 596-605.
1114
1115 Stephenson I, Democratis J, Lackenby A, et al. Neuraminidase inhibitor resistance after oseltamivir
1116 treatment of acute influenza A and B in children. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 389-96.
1117

- 1118 Tamura D, Miura T, Kikuchi Y. Oseltamivir phosphate in infants under 1 year of age with influenza infection. *Pediatr Int* 2005; 47: 484.
- 1119
- 1120
- 1121 Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, et al. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A(H1N1) in pregnant and breastfeeding women. *CMAJ* 2009; 181: 55-8.
- 1122
- 1123
- 1124 Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor Oseltamivir in treating acute influenza. *JAMA* 2000; 283: 1016-24.
- 1125
- 1126
- 1127 Turner D, Wailoo A, Nicholson K, Cooper N, Sutton A, Abrams K. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *Health Technol Assess* 2003; 7: iii-xiii, 1.
- 1128
- 1129
- 1130
- 1131 Van Vliet J. NVIC Richtlijn Identificatie van de vital bedreigde patient. *Neth J Crit Care* 2005; 9: 227-31.
- 1132
- 1133 Wallensten A, Oliver I, Lewis D, Harrison S. Compliance and side effects of prophylactic oseltamivir treatment in a school in South West England. *Eurosurveillance* 2009; 30: 1-4.
- 1134
- 1135
- 1136 Weinstock DM, Gubareva LV, Zuccotti G. Prolonged shedding of a multidrug-resistant influenza A in an immunocompromised individual. *N Engl J Med* 2003; 348: 867-8.
- 1137
- 1138
- 1139 Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, Young N, Dutkowski R, Ipe D, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 127-33.
- 1140
- 1141
- 1142 Whitley RJ, Monto AS. Prevention and Treatment of Influenza in High-Risk Groups: Children, Pregnant Women, Immunocompromised Hosts, and Nursing Home Residents. *J Infect Dis* 2006; 194(Suppl 2): S133-8.
- 1143
- 1144
- 1145
- 1146 <http://www.ecdc.europa.eu>
- 1147
- 1148 <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tamiflu/28766209en.pdf>
- 1149

1150 **APPENDIX DOSERING OSELTAMIVIR / TAMIFLU:**

1151

1152 **I. AANPASSING AAN LICHAAMSGEWICHT EN LEEFTIJD**

1153

1154

Gewicht	Leeftijd	Behandeling influenza
Volwassenen en kinderen van 13 jaar en ouder		Eén capsule van 75mg iedere 12 uur, gedurende 5 dagen
40 kg of meer	10-12 jaar	
23 kg – 40 kg	6-9 jaar	2 capsules 30 mg iedere 12 uur, gedurende 5 dagen
15 kg - 23 kg	3-5 jaar	1 capsule 45 mg iedere 12 uur, gedurende 5 dagen
< 15 kg	1-2 jaar	1 capsule 30 mg iedere 12 uur, gedurende 5 dagen
Alléén in de context van Nieuwe Influenza A (H1N1) Kinderen van 6 maanden tot 1 jaar*		Onder medisch toezicht^{#)} 3 mg per kg lichaamsgewicht iedere 12 uur, gedurende 5 dagen
Alléén in de context van Nieuwe Influenza A (H1N1) Kinderen tot 6 maanden*		Onder medisch toezicht^{#)} 2 tot 3 mg per kg lichaamsgewicht iedere 12 uur, gedurende 5 dagen

1155

1156

1157 ^{#)} De CHMP, EMEA Londen, adviseert om **kinderen onder de 3 maanden** in ieder geval onder
 1158 directe medische supervisie, dat wil zeggen **in het ziekenhuis** te behandelen; bij kinderen tot 1
 1159 jaar acht zij dit weliswaar gewenst, maar in een pandemische setting is dit feitelijk niet
 1160 uitvoerbaar. Het is daarom van groot belang de toediening bij kinderen <1 jaar nauwkeurig te
 1161 documenteren, zodat het advies en/of de dosering aangepast kan worden naar aanleiding van
 1162 opgedane ervaring. Hiervoor wordt een *case record form* opgesteld.

1163

1164 NB. Iedere patiënt die neuraminidaseremmers krijgt wordt geadviseerd contact op te nemen
 1165 met zijn behandelende arts bij benauwdheid, opgeven van bloederig sputum, koorts die langer
 1166 dan 5 dagen aanhoudt zonder verbetering, of een temperatuurstijging na een koortsvrij interval,
 1167 en elke verwardheid, sufheid of apathie bij oudere patiënten (Van Essen GA, 2008 NHG-
 1168 standaard). Voor beoordeling op een CEH van de noodzaak tot ziekenhuisopname van een
 1169 patiënt met pneumonie zijn scoresystemen beschreven (Fine, 1997; Lim, 2003).

1170

1171

1172 **APPENDIX DOSERING OSELTAMIVIR / TAMIFLU:**

1173

1174 **II. AANPASSING AAN GESTOORDE NIERFUNCTIE (UITGAANDE VAN DOSERING VOLWASSENEN)**

1175

1176

kreatinine klaring	aanbevolen dosering Tamiflu
> 30 (ml/min)	75 mg tweemaal daags; duur: vijf dagen.
10 tot \leq 30 (ml/min)	75 mg éénmaal daags of 30 mg suspensie, tweemaal daags of 30 mg capsules, tweemaal daags; duur: vijf dagen.
< 10 (ml/min), of CAPD #	30 mg suspensie (bijv. bij wisselen CAPD), ná 4 dagen gevolgd door één enkele volgende dosis van 30 mg suspensie.
hemodialyse (3-4 dialyse/week) #	30 mg suspensie, gevolgd door één enkele volgende dosis van 30 mg suspensie, te nemen één uur ná de eerstvolgende <u>tweede</u> hemodialyse (d.w.z. één hemodialyse overslaan).

1177

1178 #) De dosering voor *end stage* nierinsufficiëntie en dialyse zijn overgenomen uit Robson R, et al,

1179 The pharmacokinetics and tolerability of oseltamivir suspension in patients on hemodialysis and

1180 continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transpl* 2006; 21: 2256-62.

1181