



Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : Briefadvies *Antivirale middelen bij een griep pandemie*
Uw kenmerk : 661046-125680-PG
Ons kenmerk : U-881642/ES/KG/db/031-A Publicatienr. 2015/30
Bijlagen : 2
Datum : 8 december 2015

Geachte minister,

In uw brief d.d. 24 september 2014 (kenmerk 661046-125680-PG, zie bijlage A) vroeg u mij naar de actuele stand van kennis over de werkzaamheid van antivirale middelen bij een griep pandemie. U schrijft te willen weten in hoeverre de inzet van deze middelen kan bijdragen aan het beschermen van de volksgezondheid. Verder licht u toe dat het gevraagde advies van belang is voor de toekomstige besluitvorming over (gedeeltelijke) vervanging van de huidige voorraad middelen. Ter beantwoording van uw adviesaanvraag heb ik een commissie geïnstalleerd, waarvan de samenstelling is vermeld in bijlage B. Deze brief bevat de beschouwingen van de commissie over de voorgelegde kwesties. Eerst blikt de commissie terug op eerdere Gezondheidsraad-adviezen over dit onderwerp en enkele ontwikkelingen sindsdien. Vervolgens gaat zij na wat wetenschappelijk bekend is over de waarde van de verschillende toepassingsvormen van de betreffende antivirale middelen. Hierbij gaat speciale aandacht uit naar lopende discussies van methodologische aard. De commissie besluit haar beschouwingen met een aantal conclusies en aanbevelingen.

Eerdere adviezen van de Gezondheidsraad

De vorige adviezen van de Gezondheidsraad over antivirale middelen bij een griep pandemie dateren van 2004 en 2005.^{1,2} Destijds stond de advisering in het teken van het massale optreden van vogelgriep in Zuidoost-Azië en de toegenomen dreiging dat een virusstam zou ontstaan die voor een pandemie kon zorgen. Kort tevoren was een nieuwe groep antivirale middelen beschikbaar gekomen: de zogeheten neuraminidaseremmers. Hiertoe behoorden oseltamivir en zanamivir. Zoals de naam al zegt, berust hun werking op remming van neuraminidase, een enzym aan het oppervlak van het griepvirus dat virusdeeltjes uit geïnfecteerde cellen vrijmaakt en hun verspreiding van cel tot cel bevordert.



Onderwerp : Briefadvies *Antivirale middelen bij een griep пандemie*
Ons kenmerk : U-881642/ES/KG/db/031-A Publicatienr. 2015/30
Pagina : 2
Datum : 8 december 2015

De Gezondheidsraad was onder meer gevraagd te beoordelen in hoeverre deze middelen griep weten te voorkomen en de duur en ernst van de ziekte weten te verminderen. Volgens de raad waren er aanwijzingen voor een sterk beschermend effect van deze middelen bij preventief gebruik, zowel bij profylaxe (door iemand die niet geïnfecteerd is) als bij postexpositie-profylaxe (door iemand die mogelijk geïnfecteerd is door een grieppatiënt in zijn omgeving, maar zelf (nog) geen klachten heeft). Behandeling van overigens gezonde mensen zou de ziekteduur met één tot twee dagen bekorten, tot minder antibioticagebruik leiden en de kans op longontsteking verkleinen. Of neuraminidaseremmers ernstige complicaties en sterfte kunnen voorkomen bij grieppatiënten met bijvoorbeeld hart- of luchtwegaandoeningen, was door schaarste aan gegevens echter veel minder duidelijk. De raad wees er verder op dat het meeste onderzoek betrekking had op de seizoensgriep. De situatie tijdens een пандemie kan heel anders zijn, met een mogelijk afwijkend klinisch beloop van het ziekteproces of met het ontstaan van пандemiespecifieke risicogroepen.

Tegen de achtergrond van deze overwegingen deed de Gezondheidsraad een reeks aanbevelingen. In de vroege fase, bij de eerste ziektegevallen dus, zou moeten worden overgegaan tot behandeling van de patiënt en tot postexpositie-profylaxe van diens gezins- of huisgenoten en andere nauwe contacten. Het doel hiervan is de пандemie te vertragen of liefst in de kiem te smoren. Tegelijk wordt dan tijd gewonnen voor de ontwikkeling van een nieuw vaccin. Bij een manifeste grootschalige пандemie adviseerde de raad om iedereen met een griepachtig ziektebeeld, liefst zo snel mogelijk maar uiterlijk binnen 48 uur, te behandelen. Naar schatting zou maximaal dertig procent van de Nederlandse bevolking ziek kunnen worden en zou dus een voorraad van ongeveer vijf miljoen kuren nodig zijn. Algemene profylaxe werd ontraden, omdat na beëindiging van de neuraminidasekuur mensen nog steeds vatbaar zijn voor het virus. Profylaxe voor specifieke groepen mensen, bijvoorbeeld patiënten met een slecht functionerend afweersysteem, of in specifieke situaties, bijvoorbeeld een goed te isoleren afdeling van een verzorgings- of verpleeghuis, zou wel overwogen kunnen worden. De behandelend arts zou daarover kunnen beslissen.

Gezien de diverse onzekerheden pleitte de Gezondheidsraad er voor om wetenschappelijk de vinger aan de pols te houden en om de voorgestelde maatregelen te wijzigen, mochten nieuwe inzichten daartoe aanleiding geven.

Ontwikkelingen sindsdien

Mede op basis van de adviezen van de Gezondheidsraad schafte de overheid vanaf 2005 ongeveer vijf miljoen kuren van de neuraminidaseremmers oseltamivir en zanamivir aan. Die beslissing



Onderwerp : Briefadvies *Antivirale middelen bij een griep пандemie*
Ons kenmerk : U-881642/ES/KG/db/031-A Publicatienr. 2015/30
Pagina : 3
Datum : 8 december 2015

heeft de afgelopen jaren toenemend kritiek gekregen.³ Enerzijds kwam dat door het relatief milde verloop van de Mexicaanse griep in 2009, op basis waarvan het Centrum Infectieziektebestrijding adviseerde bij de verstrekking van de antivirale middelen over te gaan tot een risicogroepenbenadering.⁴ Anderzijds laaide in wetenschappelijke kring de discussie op over de kwaliteit van de gegevens waarop de beleidsbeslissingen waren gebaseerd. Onder aanhoudende druk van onderzoekers van Cochrane^a gaf de fabrikant van oseltamivir uiteindelijk de volledige klinische rapportages vrij over het onderzoek naar de werkzaamheid van dit middel. Een systematische analyse van dit geheel aan gegevens – afkomstig van *randomised controlled trials* (RCT's) bij patiënten met seizoensgriep – wees uit dat de waarde van oseltamivir minder groot was dan eerder gedacht of geclaimd.⁵ Er zou vooral geen goed bewijs zijn dat het gebruik van dit middel complicaties en ziekenhuisopnames bij grieppatiënten kan verminderen. Er zijn echter ook analyses verschenen van onderzoekers die het tegendeel beweren. Hierbij gaat het niet alleen om RCT's bij patiënten met seizoensgriep maar ook om observationeel onderzoek bij grieppatiënten tijdens de пандemie.^{6,7} In de voorliggende adviesaanvraag aan de Gezondheidsraad wordt eveneens gewezen op dit debat onder wetenschappers.

Werkwijze van de commissie

In de adviesaanvraag staat het volksgezondheidsbelang centraal. Daaraan zitten verschillende kanten. Het verminderen van de ziektelast door de inzet van neuraminidaseremmers is er vanzelfsprekend één van. Maar het gaat ook om de bijdrage die deze middelen kunnen leveren aan het remmen van de overdracht van het virus. Zo zou spreiding van grieppatiënten in de tijd kunnen worden bereikt en zouden ziekenhuizen minder gauw overbelast raken.

De accenten in de adviesaanvraag sluiten nauw aan bij de lijn van de eerdere adviezen van de Gezondheidsraad. De koers van de commissie is dan ook hoe de conclusies en aanbevelingen van destijds te beoordelen zijn in het licht van de huidige gegevens. Zij baseert zich daarbij vooral op systematische overzichtsartikelen en meta-analyses, die de afgelopen jaren in ruime mate beschikbaar zijn gekomen. Zoals de commissie in de vorige paragraaf al aanstipte, is er de laatste tijd veel discussie over de gehanteerde analysemethoden en de zeggingskracht van de daarop gebaseerde uitkomsten. Gezien deze situatie wijdt zij eerst enkele opmerkingen aan methodologische kwesties.

^a Cochrane is een onafhankelijke non-profit organisatie die als doel heeft actuele informatie over de effectiviteit van de gezondheidszorg toegankelijk te maken.



Onderwerp : Briefadvies *Antivirale middelen bij een griep пандemie*
Ons kenmerk : U-881642/ES/KG/db/031-A Publicatienr. 2015/30
Pagina : 4
Datum : 8 december 2015

Vervolgens passeren de verschillende toepassingsvormen van neuraminidaseremmers de revue: profylaxe, postexpositie-profylaxe en behandeling. Bij dit laatste wordt in de literatuur vaak onderscheid gemaakt tussen vroege (binnen 48 uur) en late behandeling (na 48 uur). De commissie doet dat ook, niet alleen vanwege de klinische verschillen tussen de behandelde personen in die stadia, maar ook gezien het werkingsmechanisme van de neuraminidaseremmers. Een remmend effect op de verspreiding van virusdeeltjes van cel naar cel zal immers het grootst zijn in die fases waarin de verspreiding het meest prominent is: kort na besmetting. Bij elk van de toepassingsvormen besteedt de commissie aandacht aan het effect op de ziekte (optreden dan wel ernst ervan), op de immuniteit en op de overdracht van het virus. Vervolgens gaat zij na wat momenteel bekend is over de bijwerkingen van neuraminidaseremmers en over resistentievorming ertegen. Tot besluit richt zij zich op de plaats van deze middelen bij de voorbereiding op en bestrijding van een griep пандemie en doet zij enkele aanbevelingen.

Enkele methodologische opmerkingen vooraf

Naar het oordeel van de commissie gaat het in het debat over de waarde van neuraminidaseremmers deels om een methodestrijd die op veel terreinen in de geneeskunde speelt: welk onderzoek telt mee en welke bewijskrachtscore wordt gehanteerd? Sommige onderzoekers, zoals die van Cochrane, leggen zeer sterk de nadruk op gerandomiseerd klinisch onderzoek (RCT's) en stellen hoge eisen aan de methodologische verantwoording, bijvoorbeeld met betrekking tot de betrouwbaarheid van uitkomstmaten. De statistische zeggingskracht van RCT's schiet echter al gauw tekort voor relatief zeldzame uitkomstmaten als longontsteking, ziekenhuisopnames en sterfte. Observationeel onderzoek kan daar soms beter zicht op bieden, maar heeft als nadeel dat de kans op vertekening van de uitkomsten door de invloed van versturende variabelen groter is. Voor die versturende invloed kan deels worden gecorrigeerd, maar de wijze waarop dat gebeurt kan ook weer tot verschillen leiden.

Bij meta-analyses worden afzonderlijke onderzoeken gebundeld om een overkoepelende conclusie te kunnen trekken. De daarbij gehanteerde inclusiecriteria en de heterogeniteit van de geïncludeerde studies hebben grote invloed op de uitkomst en de zeggingskracht van de analyse. Ook andere kwesties kunnen daarbij een rol spelen. Gaat het bijvoorbeeld alleen om resultaten van gepubliceerde gegevens of worden ook achterliggende klinische rapportages gebruikt? En is de meta-analyse wel of niet uitgevoerd met gegevens over individuele patiënten, waardoor een analyse op subgroepniveau beter mogelijk wordt? Naarmate de beschikbare meta-analyses in dit soort opzichten een grotere heterogeniteit vertonen, valt te verwachten dat de uitkomsten van de analyses meer uiteenlopen. Verderop gaat de commissie hier nader op in.



Onderwerp : Briefadvies *Antivirale middelen bij een griep пандemie*
Ons kenmerk : U-881642/ES/KG/db/031-A Publicatienr. 2015/30
Pagina : 5
Datum : 8 december 2015

Profylaxe

De commissie schreef al dat tien jaar geleden de beschikbare gegevens over profylaxe wezen op een sterk beschermend effect tegen verspreiding van griep. Systematische overzichten van de laatste jaren, waarbij de uitkomsten van het eerdere onderzoek betrokken zijn, bevestigen dat beeld.^{5,8,9} Profylactische toediening verkleint de kans op ziekte met zo'n zeventig tot negentig procent, afhankelijk van de onderzoekspopulatie en onderzoeksomstandigheden.

Er is de commissie geen onderzoek bij mensen bekend naar de opbouw van immuniteit tegen het griepvirus onder profylaxe. Dierexperimenteel onderzoek biedt wel aanwijzingen voor opbouw van immuniteit.^{10,11} Die immuniteit omvat ook het zogeheten immunologische geheugen, dat bij een tweede infectie een snellere en betere immuunrespons mogelijk maakt.

Evenmin kent de commissie onderzoek waarin gekeken is naar de overdracht van het griepvirus door profylactisch behandelde personen. Gezien het sterk beschermende effect van profylaxe tegen griep is naar haar inschatting de kans op besmetting echter dermate afgenomen dat overdracht zeer onwaarschijnlijk is.

Postexpositie-profylaxe

De tweede vorm van profylaxe, preventieve bescherming van een ring van mensen rond een grieppatiënt en daarom wel ringprofylaxe genoemd, sorteert ook blijkens enkele na 2005 verschenen systematische overzichten duidelijk effect.^{8,9,12} Wel zijn er eveneens onderzoekers die het te vroeg achten voor harde conclusies vanwege methodologische tekortkomingen in de onderzoeksofzet.⁵ Specifiek onderzoek naar postexpositie-profylaxe bij een daadwerkelijke пандemie, te weten de Mexicaanse griep, is schaars. De commissie heeft weet van ervaringen daarmee in het Verenigd Koninkrijk en in militaire kampen in Singapore.^{13,14} Daar wist postexpositie-profylaxe een sterke daling in het aantal nieuwe griepinfecties te bewerkstelligen. Deze bevindingen ondersteunen volgens de commissie de waarde van postexpositie-profylaxe.

Opbouw van immuniteit werd in Singapore ook onderzocht.¹⁵ Uit dat onderzoek kwamen aanwijzingen naar voren dat zich tijdens postexpositie-profylaxe asymptomatische infecties kunnen voordoen die bescherming zouden kunnen bieden tegen toekomstige infecties.

Onderzoek naar het effect van deze vorm van profylaxe op het uitscheiden van virusdeeltjes is al wat langer geleden uitgevoerd.¹⁶ Met de daling van het aantal mensen dat griep kreeg, bleken ook minder mensen deeltjes uit te scheiden. Weer in Singapore resulteerde postexpositie-profylaxe, in combinatie met andere maatregelen, in verminderde virusoverdracht.¹³



Onderwerp : Briefadvies *Antivirale middelen bij een griep пандemie*
Ons kenmerk : U-881642/ES/KG/db/031-A Publicatienr. 2015/30
Pagina : 6
Datum : 8 december 2015

Behandeling

Het leeuwendeel van het onderzoek naar neuraminidaseremmers betreft de werkzaamheid van deze middelen bij de behandeling van grieppatiënten. Zoals de commissie al opmerkte, is hierover inmiddels veel discussie. Sinds de eerdere adviezen van de Gezondheidsraad is een groot aantal meta-analyses en systematische overzichtsartikelen verschenen. De meeste daarvan zijn op hun beurt in een overkoepelende analyse uit 2013 methodologisch tegen het licht gehouden.⁹ De laatste twee jaar zijn daar nog publicaties bij gekomen die het debat verder op scherp hebben gezet. Dat debat is inmiddels ook stevig ingekleurd door de rol van de farmaceutische industrie. Punt van discussie is vooral in hoeverre industriële sponsoring van onderzoek de uitkomst beïnvloedt.¹⁷

Concreet gesproken is de situatie als volgt. Vorig jaar kwam de recentste analyse van de onderzoekers van Cochrane volop in het nieuws met de conclusie dat de therapeutische waarde van oseltamivir en zanamivir overschat is.⁵ Heranalyse van RCT's tijdens seizoensgriep met gebruikmaking van de vrijgegeven klinische rapportages zou onvoldoende bewijs leveren dat deze middelen complicaties van griep bij gezonde volwassenen en kinderen kunnen verminderen. Wel werd herbevestigd dat de ziekteduur met ongeveer een dag wordt bekort. In de eerder vermelde overkoepelende analyse uit 2013 werd al geconcludeerd dat over het effect bij ouderen en risicogroepen onvoldoende gegevens beschikbaar zijn.⁹ Dit jaar verscheen een door de industrie gesponsorde meta-analyse van RCT's op basis van individuele patiëntgegevens.⁷ Daaruit zou blijken dat behandeling van volwassenen met oseltamivir in minder complicaties en ziekenhuisopnames resulteert. Hierop volgde een discussie over en weer in wetenschappelijke tijdschriften.^{18,19} Methodologisch lijkt zich momenteel een patstelling voor te doen.

De commissie wees er al op dat de meeste gegevens betrekking hebben op de seizoensgriep. Na de Mexicaanse griep van 2009 zijn er echter ook enkele meta-analyses uitgevoerd van observationele onderzoeken naar de effectiviteit van neuraminidaseremmers tijdens deze pandemie.^{6,20} De betreffende onderzoeken waren eveneens gesubsidieerd door de farmaceutische industrie. Volgens de onderzoekers leidde behandeling van grieppatiënten met deze middelen tot minder complicaties en een lagere sterfte. Het effect zou het grootst zijn bij behandeling binnen 48 uur, maar ook de overleving van later behandelde patiënten op de intensive care zou er gunstig door worden beïnvloed. Een andere meta-analyse van observationele onderzoeken besloot met een wat voorzichtiger conclusie: de gegevens zouden weliswaar aanwijzingen bieden voor een dergelijk gunstig effect, maar de bewijskracht is gering.²¹

Er is de commissie geen onderzoek bekend naar de invloed van behandeling met neuraminidaseremmers op de immuniteit. Zij acht het zeer waarschijnlijk dat de tijd tussen moment van infectie en aanvang van de behandeling lang genoeg is geweest voor (een begin van)



Onderwerp : Briefadvies *Antivirale middelen bij een griep пандemie*
Ons kenmerk : U-881642/ES/KG/db/031-A Publicatienr. 2015/30
Pagina : 7
Datum : 8 december 2015

de opbouw van immuniteit. Bij sommige groepen patiënten, vooral mensen met een slecht functionerend afweersysteem, zou die opbouw achter kunnen blijven.

Uit onderzoek in Bangladesh blijkt dat behandeling van grieppatiënten met oseltamivir resulteert in een (geringe) daling in de virusoverdracht, gemeten als het al dan niet ontstaan van secundaire ziekte.²²

Al met al stelt de commissie vast dat het beschikbare onderzoek een aanmerkelijke heterogeniteit vertoont met betrekking tot relatief zeldzame uitkomstmaten als longontsteking, ziekenhuisopnames en sterfte. Zoals zij in de methodologische paragraaf al opmerkte, viel dat te verwachten. De commissie kan slechts concluderen dat de werkzaamheid van neuraminidaseremmers tegen complicaties bij (pandemische) griep inmiddels meer ter discussie is komen te staan.

Bijwerkingen

In 2005 stelde de Gezondheidsraad op basis van het tot dan toe gepubliceerde wetenschappelijk onderzoek dat behandeling met neuraminidaseremmers betrekkelijk weinig bijwerkingen gaf.² Het Centrum Infectieziektebestrijding kwam in 2009 tot een soortgelijke conclusie.⁴ De meest gerapporteerde bijwerkingen betroffen misselijkheid en klachten aan maag en darmen, zoals braken en diarree. Een causaal verband met sporadisch gerapporteerde psychische en psychiatrische klachten werd niet waarschijnlijk geacht. Uit recente analyses komen opnieuw misselijkheid en braken als bijwerkingen van oseltamivir naar voren, terwijl over psychische en psychiatrische klachten onduidelijkheid blijft bestaan.^{5,7,9}

Resistentie

In het advies uit 2005 werd gewezen op het belang van monitoring naar resistentie tegen de neuraminidaseremmers, mede naar aanleiding van een publicatie uit Japan over een verhoogde resistentie tegen oseltamivir bij behandelde kinderen.² Onderzoek naar resistentie is sindsdien op verschillende manieren uitgevoerd. Uit een systematische analyse van patiënten die of behandeld werden met oseltamivir of het middel als profylaxe ontvingen, bleek de incidentie van resistente virusstammen 2,6 procent.²³ Resistente virusstammen werden vooral aangetroffen bij patiënten met een verminderde afweer. De resistentie onder virusstammen verzameld bij mensen die (hoogstwaarschijnlijk) niet met oseltamivir in aanraking waren gekomen was veel lager: 0,2 procent.²⁴

Resistentie tegen zanamivir is slechts incidenteel gemeld.²⁵ Daarom wordt er wel voor gepleit om bij aangetoonde resistentie tegen oseltamivir over te gaan tot behandeling met zanamivir of



Onderwerp : Briefadvies *Antivirale middelen bij een griepandemie*
Ons kenmerk : U-881642/ES/KG/db/031-A Publicatienr. 2015/30
Pagina : 8
Datum : 8 december 2015

daar, bij behandeling van patiënten met een ernstig verminderde afweer, zelfs al direct mee te beginnen.²⁶

De balans opgemaakt

Tien jaar en een griepandemie verder sinds de vorige adviezen van de Gezondheidsraad zijn sommige conclusies van toen naar het oordeel van de huidige commissie herbevestigd en andere overwegingen met meer onzekerheden omgeven. Om te beginnen is het algemene beeld niet veranderd: het remmend effect van neuraminidaseremmers neemt sterk af met het verstrijken van de tijd na infectie. Gelet op het werkingsmechanisme van deze middelen valt dat ook te verwachten. Anders gezegd, de werkzaamheid bij profylaxe en postexpositie-profylaxe is beter dan bij behandeling en hoe later die behandeling, hoe geringer naar verwachting de nog te behalen gezondheidswinst.

Profylaxe en postexpositie-profylaxe

Voor profylaxe en postexpositie-profylaxe ziet de commissie geen redenen om de eerdere aanbevelingen bij te stellen. Het advies blijft dus om in de vroege fase van een pandemie gezins- en huisgenoten van een griepatiënt en andere nauwe contacten antivirale middelen voor te schrijven. Dit kan bijdragen aan spreiding van de pandemie in de tijd, maar in welke mate is moeilijk te voorspellen. Ook valt profylaxe te overwegen voor specifieke groepen mensen, bijvoorbeeld mensen met een slecht functionerend afweersysteem, of in specifieke situaties, zoals een goed te isoleren afdeling van een verzorgings- of verpleeghuis.

Behandeling

De aanbeveling om iedere patiënt met klinische verschijnselen van pandemische griep zo snel mogelijk antivirale middelen te geven, vraagt in het licht van de huidige stand van kennis wel om bijstelling. De therapeutische werkzaamheid van deze middelen tegen complicaties is onvoldoende duidelijk. Aanwijzingen daarvoor zijn er wel, maar de bewijskracht is beperkt. Wel zouden naar het oordeel van de commissie risicogroepen bij klinische verschijnselen altijd voor behandeling met neuraminidaseremmers in aanmerking moeten komen. Bij een pandemie kunnen dat naast de standaard risicogroepen bij griep, bijvoorbeeld hartpatiënten, ook pandemiespecifieke risicogroepen zijn, bijvoorbeeld zwangere vrouwen of jonge kinderen. Het *Outbreak Management Team* zal hier scherp zicht op moeten houden en heeft daarbij naar de mening van de commissie een



Onderwerp : Briefadvies *Antivirale middelen bij een grieppandemie*
Ons kenmerk : U-881642/ES/KG/db/031-A Publicatienr. 2015/30
Pagina : 9
Datum : 8 december 2015

leidende adviserende taak. Verder is het aan artsen om de ernst van de situatie bij patiënten te beoordelen. Antivirale medicatie zou dan, zoals te doen gebruikelijk, op medische indicatie moeten worden voorgeschreven. Aandacht voor eventuele bijwerkingen hoort ook bij de klinische beoordeling.

Hoe verder?

Juist omdat een grieppandemie veel onvoorspelbare kanten kent, niet alleen wat betreft moment van optreden maar ook qua verloop en ernst, zullen essentiële gegevens voor beleidsacties pas tijdens een nieuwe pandemie gaandeweg beschikbaar komen. Toch kan nu al het nodige in gang worden gezet. Zo worden in het Europese PREPARE project (*Platform for European Preparedness Against (Re-) emerging Epidemics*) clinical trials voorbereid die snel informatie kunnen opleveren over de werkzaamheid van neuraminidaseremmers tegen complicaties.²⁷ Verder is het belangrijk dat feitelijke gegevens over het eerste verloop van een pandemie snel beschikbaar komen en in modellen worden ingevoerd, zodat het toekomstige verloop beter kan worden voorspeld en daarop beter kan worden geanticipeerd.^{28,29}

Het is aan de overheid en uitvoerende instanties en instellingen om te zorgen voor een toereikende voorraad antivirale middelen. Wat toereikend is, is in belangrijke mate een beleidsmatige kwestie, namelijk in hoeverre men uit voorzorg wil handelen. Hoe dan ook zal een snelle distributie van deze middelen steeds een cruciale rol spelen. Ook daartoe moeten voorbereidingen worden getroffen. Tot besluit acht de commissie het van belang dat de punten die zij in dit advies heeft besproken, ook bij het *up to date* houden van draaiboeken ter voorbereiding op een pandemie worden betrokken.

Gehoord de Beraadsgroepen Gezondheidszorg en Volksgezondheid onderschrijf ik de conclusies en aanbevelingen van de commissie.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. W.A. van Gool,
voorzitter Gezondheidsraad



Onderwerp : Briefadvies *Antivirale middelen bij een griep pandemie*
Ons kenmerk : U-881642/ES/KG/db/031-A Publicatienr. 2015/30
Pagina : 10
Datum : 8 december 2015

Literatuur

- 1 Gezondheidsraad. Antivirale middelen bij een griep pandemie. Den Haag: Gezondheidsraad; 2004: publicatienr. 2004/05.
- 2 Gezondheidsraad. Gebruik van antivirale middelen en andere maatregelen bij een griep pandemie. Den Haag: Gezondheidsraad; 2005: publicatienr. 2005/05.
- 3 Croonen H. Inkoop griepremmers was onbezonnen. Medisch Contact 2014; 1614-1617.
- 4 Centrum voor Infectieziektebestrijding. Neuraminidaseremmers bij pandemie door Nieuwe Influenza A(H1N1). 2009.
- 5 Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ e.a. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2014; 4: CD008965.
- 6 Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Al Khuwaitir TS, Al MA e.a. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. Lancet Respir Med 2014; 2(5): 395-404.
- 7 Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet 2015; 385(9979): 1729-1737.
- 8 Jackson RJ, Cooper KL, Tappenden P, Rees A, Simpson EL, Read RC e.a. Oseltamivir, zanamivir and amantadine in the prevention of influenza: a systematic review. J Infect 2011; 62(1): 14-25.
- 9 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): e60348.
- 10 Burger RA, Billingsley JL, Huffman JH, Bailey KW, Kim CU, Sidwell RW. Immunological effects of the orally administered neuraminidase inhibitor oseltamivir in influenza virus-infected and uninfected mice. Immunopharmacology 2000; 47(1): 45-52.
- 11 Bird NL, Olson MR, Hurt AC, Oshansky CM, Oh DY, Reading PC e.a. Oseltamivir prophylaxis reduces inflammation and facilitates establishment of cross-strain protective T cell memory to influenza viruses. PLoS One 2015; 10(6): e0129768.
- 12 Okoli GN, Otete HE, Beck CR, Nguyen-Van-Tam JS. Use of neuraminidase inhibitors for rapid containment of influenza: a systematic review and meta-analysis of individual and household transmission studies. PLoS One 2014; 9(12): e113633.



Onderwerp : Briefadvies *Antivirale middelen bij een griep пандemie*
Ons kenmerk : U-881642/ES/KG/db/031-A Publicatienr. 2015/30
Pagina : 11
Datum : 8 december 2015

-
- 13 Lee VJ, Yap J, Cook AR, Chen MI, Tay JK, Tan BH e.a. Oseltamivir ring prophylaxis for containment of 2009 H1N1 influenza outbreaks. *N Engl J Med* 2010; 362(23): 2166-2174.
 - 14 Pebody RG, Harris R, Kafatos G, Chamberland M, Campbell C, Nguyen-Van-Tam JS e.a. Use of antiviral drugs to reduce household transmission of pandemic (H1N1) 2009, United Kingdom. *Emerg Infect Dis* 2011; 17(6): 990-999.
 - 15 Lee VJ, Yap J, Tay JK, Barr I, Gao Q, Ho HJ e.a. Seroconversion and asymptomatic infections during oseltamivir prophylaxis against Influenza A H1N1 2009. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 164.
 - 16 Welliver R, Monto AS, Carewicz O, Schatteman E, Hassman M, Hedrick J e.a. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285(6): 748-754.
 - 17 Dunn AG, Arachi D, Hudgins J, Tsafnat G, Coiera E, Bourgeois FT. Financial conflicts of interest and conclusions about neuraminidase inhibitors for influenza: an analysis of systematic reviews. *Ann Intern Med* 2014; 161(7): 513-518.
 - 18 Kmietowicz Z. Tamiflu reduces complications of flu, new review finds. *BMJ* 2015; 350: h537.
 - 19 Kelly H, Cowling BJ. Influenza: the rational use of oseltamivir. *Lancet* 2015; 385(9979): 1700-1702.
 - 20 Muthuri SG, Myles PR, Venkatesan S, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam JS. Impact of neuraminidase inhibitor treatment on outcomes of public health importance during the 2009-2010 influenza A(H1N1) pandemic: a systematic review and meta-analysis in hospitalized patients. *J Infect Dis* 2013; 207(4): 553-563.
 - 21 Hsu J, Santesso N, Mustafa R, Brozek J, Chen YL, Hopkins JP e.a. Antivirals for treatment of influenza: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 2012; 156(7): 512-524.
 - 22 Fry AM, Goswami D, Nahar K, Sharmin AT, Rahman M, Gubareva L e.a. Effects of oseltamivir treatment of index patients with influenza on secondary household illness in an urban setting in Bangladesh: secondary analysis of a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2015; 15(6): 654-662.
 - 23 Thorlund K, Awad T, Boivin G, Thabane L. Systematic review of influenza resistance to the neuraminidase inhibitors. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 134.
 - 24 Meijer A, Rebelo-de-Andrade H, Correia V, Besselaar T, Drager-Dayal R, Fry A e.a. Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors, 2012-2013. *Antiviral Res* 2014; 110: 31-41.



Onderwerp : Briefadvies *Antivirale middelen bij een griep пандemie*
Ons kenmerk : U-881642/ES/KG/db/031-A Publicatienr. 2015/30
Pagina : 12
Datum : 8 december 2015

-
- 25 Gubareva LV, Matrosovich MN, Brenner MK, Bethell RC, Webster RG. Evidence for zanamivir resistance in an immunocompromised child infected with influenza B virus. *J Infect Dis* 1998; 178(5): 1257-1262.
- 26 Hurt AC, Chotpitayasunondh T, Cox NJ, Daniels R, Fry AM, Gubareva LV e.a. Antiviral resistance during the 2009 influenza A H1N1 pandemic: public health, laboratory, and clinical perspectives. *Lancet Infect Dis* 2012; 12(3): 240-248.
- 27 Platform for European Preparedness Against (Re-)emerging Epidemics. Internet: <http://www.prepare-europe.eu> geraadpleegd op 04-12-2015
- 28 Kerkhove MD van, Ferguson NM. Epidemic and intervention modelling - a scientific rationale for policy decisions? Lessons from the 2009 influenza pandemic. *Bull World Health Organ* 2012; 90(4): 306-310.
- 29 Lee BY, Haidari LA, Lee MS. Modelling during an emergency: the 2009 H1N1 influenza pandemic. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19(11): 1014-1022.

De adviesaanvraag

Op 25 september 2014 ontving de voorzitter van de Gezondheidsraad het verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport om advies over antivirale middelen als volksgezondheidsmaatregel. De minister schreef (kenmerkbrief 661046-125680-PG):

In februari 2005 adviseerde de Gezondheidsraad over het gebruik van neuraminidaseremmers bij een griep-pandemie ('Gebruik van antivirale middelen en andere maatregelen bij een grieppandemie', Gezondheidsraad 14 februari 2005). Een commissie van de GR adviseerde 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 beperken, maar ook – door reductie van het aantal geïnfecteerden en zieken – de pandemie in de tijd te spreiden.

In 2005 heeft de toenmalige minister van VWS, in het kader van de voorbereiding op een grieppandemie, besloten tot de aanschaf van voldoende antivirale middelen om te zorgen dat voor een derde van de bevolking antivirale middelen beschikbaar waren. Dit besluit is mede onderbouwd met uw advies. Bij de besluitvorming is gebruik gemaakt van modelberekeningen van het RIVM. De modellen hielden er rekening mee dat mensen die antivirale middelen gebruiken minder lang besmettelijk zijn. Daarbij is uitgegaan van scenario's waarbij de inzet van antivirale middelen optimaal bijdraagt aan de beheersbaarheid van het zorgsysteem door het spreiden van zieken in de tijd.

In de toekomst zal het ministerie van VWS beslissingen moeten nemen over het vervangen van (een deel van) de strategische voorraad antivirale middelen. Daarbij zal opnieuw moeten worden gezien in hoeverre de inzet van antivirale middelen kan bijdragen aan het beschermen van de volksgezondheid, naast de indivi-

dule therapeutische waarde. Ik wil een dergelijk besluit mede baseren op actuele stand van wetenschap. Daarom vraag ik u een advies over de bijdrage die de inzet van nu op de markt beschikbare antivirale middelen kan hebben bij het beschermen van de volksgezondheid in een influenza pandemie. U heeft deze vraag al in uw werkprogramma 2014 opgenomen.

De kennis over antivirale middelen, over de bijwerkingen, de effectiviteit en resistentie is, sinds het initiële advies van de GR, toegenomen. Een van de door de overheid aangeschafte middelen Tamiflu, met de werkzame stof oseltamivir, is in 2002 als geneesmiddel geregistreerd. Sindsdien is een aantal studies en reviews verschenen over de werkzaamheid en is er discussie over de bijdrage van Tamiflu in het verminderen van ernstige complicaties en virale transmissie. Daarnaast zijn nieuwe (wetenschappelijke) inzichten ontstaan die de gebruikte pandemiemodellen beïnvloeden.

Ik benoem een aantal ontwikkelingen en ik verzoek uw commissie die te betrekken in uw overwegingen.

Antivirale middelen zouden complicaties en ziekenhuisopname kunnen verminderen en patiënten zouden minder besmettelijk of minder lang besmet zijn. De stand van de wetenschap op dit punt is cruciaal voor mijn oordeel over de wijze waarop ik de strategische voorraad positioneer als onderdeel van de algemene voorbereiding op een toekomstige pandemie.

Er bestaat een kans dat bij grootschalige inzet van oseltamivir bij een pandemie een resistente influenza-virusvariant in de populatie kan gaan circuleren. Ik realiseer mij dat pas bij een zich aandienende pandemie gerichte adviezen kunnen worden gegeven. Niettemin wil ik uw commissie vragen deze problematiek te verkennen en advies te geven over de mogelijke consequenties voor het behandelings- en het profylaxebeleid, dan wel over de aspecten die bij een dergelijke beslissing moeten worden meegewogen.

In september 2009 heeft de Gezondheidsraad gekeken of voortschrijdend inzicht in de overdracht- en virulentiekenmerken van het influenza A(H1N1) virus meegenomen moet worden bij de implementatie van het Gezondheidsraadadvies uit 2005.

In dit advies is al kennis verwoord en toegepast over therapietrouw en over de snelheid waarmee mensen een arts raadplegen en behandeling met middelen kan worden gestart. Ook hierover vraag ik u om advies op basis van de actuele stand van de wetenschap.

Ik hoop uw advies in het derde kwartaal van 2015 te ontvangen.

Hoogachtend,
de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,
(w.g.)
mw. drs. E.I. Schippers

De commissie

-
- prof. dr. W.J.H.M. van den Bosch, *voorzitter*
emeritus hoogleraar huisartsgeneeskunde, Radboudumc, Nijmegen
 - prof. dr. E. Hak
hoogleraar klinische farmacologie, Rijksuniversiteit Groningen
 - prof. dr. A.C.M. Kroes
hoogleraar medische microbiologie, Leids Universitair Medisch Centrum
 - prof. dr. M. Rovers
hoogleraar evidence-based surgery, Radboudumc, Nijmegen
 - prof. dr. E.W. Steyerberg
hoogleraar medische besliskunde, Erasmus MC, Rotterdam
 - prof. dr. M.P.G. Koopmans, *adviseur*
hoogleraar virologie, Erasmus MC, Rotterdam
 - drs. J.W. van den Brink, *waarnemer*
ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag
 - prof. dr. J.T. van Dissel, *waarnemer*
directeur van het Centrum Infectieziektenbestrijding, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
 - dr. K. Groeneveld, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
 - drs. E.J. Schoten, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
-

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseurschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.