

DE PANDEMIE MET HET NIEUWE H1N1-INFLUENZAVIRUS (situatie op 01/09/09)

Indien bij een patiënt met verhoogd risico van influenzacomplicaties symptomen van influenza optreden, kan, in functie van de klinische context, een behandeling met een neuraminidase-inhibitor overwogen worden. Het door evidentie ondersteunde effect van de neuraminidase-inhibitoren bij seizoensgebonden influenza is beperkt. Wat de doeltreffendheid van deze middelen bij influenza door het pandemische H1N1-virus betreft, zijn er geen klinische studies gepubliceerd, maar de resultaten bij seizoensgebonden influenza doen vrezen dat ook hier het effect beperkt zal zijn. De ongewenste effecten van de neuraminidase-inhibitoren en de dosis gebruikt bij de behandeling van influenza worden besproken.

Het ziekteverloop en de risicogroepen

De virulentie en het ziekmakend vermogen van het pandemische H1N1-virus zijn momenteel niet zorgwekkend, en zijn vergelijkbaar met deze van de seizoens-influenzavirussen van de laatste jaren. Men verwacht dan ook dat de meeste patiënten met influenza door het pandemische H1N1-virus, een gunstige evolutie zullen kennen. Er is echter een dubbel probleem. Enerzijds zullen er waarschijnlijk meer mensen ziek worden omdat er bij de bevolking nog bijna geen immuniteit is tegenover dit nieuwe virus. Anderzijds kunnen de groepen met verhoogd risico van complicaties en hoge morbiditeit nog niet gevaccineerd worden.

Op dit ogenblik (situatie op 01/09/09) wordt aangeraden om een behandeling met een neuraminidase-inhibitor [oseltamivir (Tamiflu®), zanamivir (Relenza®)] enkel te **overwegen** bij de patiënten met symptomen van influenza die behoren tot een van de door het *Interministeriële Commissariaat Influenza* gedefinieerde risicogroepen. De risicogroepen gedefinieerd door het *Interministeriële Commissariaat Influenza*

(www.influenza.be) zijn de volgende.

- Patiënten met een chronische respiratoire aandoening, inclusief astma.
- Patiënten met chronisch hartlijden.
- Patiënten met matige tot ernstige nier- of leverinsufficiëntie.
- Patiënten met immuundepressie wegens ziekte of een behandeling.
- Diabetespatiënten.
- Zwangere vrouwen.
- Personen ouder dan 65 jaar.
- Kinderen jonger dan 5 jaar.
- Patiënten die gehospitaliseerd zijn met een ernstig klinisch beeld.

Gezien onder andere de moeilijkheden om een griepaal syndroom te definiëren, zeker bij jonge kinderen en ouderen, en de bedenkingen over de doeltreffendheid van de neuraminidase-inhibitoren (zie verder in dit artikel), zal de arts in ieder individueel geval in functie van de klinische context beslissen al of niet een dergelijke behandeling te starten. De behandeling heeft, in de ambulante setting, maar zin indien ze binnen de 48 uur na optreden van de symptomen wordt gestart. Hierbij dient ook te worden opgemerkt dat het afbakenen van de risicogroepen vooral

gebeurt op basis van consensus, en dat er maar weinig harde evidentie is waarop men zich kan baseren. Dit maakt dat de aanbevelingen inzake de risicogroepen nogal uiteenlopen tussen de verschillende instanties [bv. WGO, het Amerikaanse *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), het Nederlandse Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)]. Zo worden voor wat betreft het starten van een neuraminidase-inhibitor bij zwangere vrouwen en kinderen, door het RIVM enkel deze met onderliggend lijden (en dan vooral in het derde zwangerschapstrimester) en kinderen jonger dan 2 jaar beschouwd als hoog risico (www.rivm.nl, aanbeveling van 13/08/09).

Bij de risicogroepen dient men in het bijzonder attent te zijn op eventuele complicaties van influenza; een frequente complicatie is pneumonie. Bij diabetespatiënten met symptomen van influenza zal men daarenboven de glykemiewaarden extra volgen en de behandeling waar nodig aanpassen.

Doeltreffendheid van de neuraminidase-inhibitoren

- Het voordeel van de neuraminidase-inhibitoren in het kader van **seizoensgebonden-influenza** is beperkt. Noch bij kinderen, noch bij volwassenen is er evidentie van een gunstig effect op de ernstige complicaties van influenza bij risicopatiënten of op de mortaliteit, maar de gegevens zijn schaars. Voor oseltamivir treedt daarenboven meer en meer resistentie op van de seizoensgebonden H1N1-virussen [zie Folia augustus 2009]. Wat kinderen betreft, wordt dit bevestigd in een meta-analyse van gerandomiseerde gecontroleerde studies over deze middelen

bij kinderen tot 12 jaar [*Brit Med J* 2009;339:b3172]. Enkele details.

- *Beperkingen van de meta-analyse.* De studies waarop deze meta-analyse steunt, waren niet van optimale kwaliteit, en door de heterogeniteit (o.a. van de eindpunten) konden de gegevens niet worden gepoold. Geen van de studies had voldoende “power” om een eventueel effect van de antivirale middelen op ernstige complicaties (bv. pneumonie) te evalueren. Er is slechts één studie bij kinderen met hoog risico (het ging om kinderen met astma), en er zijn geen gegevens bij kinderen jonger dan 1 jaar.
- *Curatieve behandeling.* De studies werden uitgevoerd bij niet-gehospitaliseerde kinderen met bewezen of vermoede influenza. De meta-analyse toont, zoals verwacht, dat oseltamivir en zanamivir – gestart binnen de 48 uur na optreden van de symptomen – een beperkt gunstig effect hebben op de influenzasympptomen: verkorting van hun duur met 0,5 tot 1,5 dag. Er kon geen significant effect worden aangetoond op de incidentie van astma-exacerbaties of op de longfunctie (ook niet in de studie bij kinderen met astma), op het gebruik van antibiotica of op de incidentie van otitis media.
- *Profylactische behandeling.* De studies werden uitgevoerd bij kinderen waarvan een huisgenoot influenza had, vastgesteld op klinische basis. De meta-analyse toont een daling met 8% [95%-betrouwbaarheidsinterval van 5 tot 12%] van de incidentie van bewezen influenza. De NNT (*Number Needed to Treat*) bedroeg 13: 13 kinderen moesten profylactisch worden behandeld om

t.o.v. placebo bij één bijkomend kind symptomatische influenza te voorkómen.

- Oseltamivir verhoogde het risico van braken, met een NNH (*Number Needed to Harm*) van 20: per 20 behandelde kinderen braakte één bijkomend kind.
- Het **pandemische H1N1-virus** is gevoelig voor de neuraminidase-inhibitoren, maar enkele gevallen van resistentie tegen oseltamivir zijn vastgesteld. Er zijn geen klinische studies gepubliceerd waarin de doeltreffendheid van deze middelen bij influenza door het pandemische H1N1-virus werd onderzocht. De resultaten bij seizoensgebonden influenza doen vrezen dat ook hier het effect beperkt zal zijn.
- Als een behandeling met een neuraminidase-inhibitor begonnen wordt na de eerste griepsymptomen en koorts, bouwt een geïnfecteerde persoon toch immuniteit tegen het virus op, waardoor hij of zij bij een tweede besmetting niet (of veel minder) ziek wordt. Bij profylactisch gebruik zullen bij blootstelling aan het griepvirus eventueel de ziekteverschijnselen voorkomen worden, maar de patiënt bouwt geen immuniteit op.
- Hoewel het Europese Geneesmiddelenagentschap geoordeeld heeft dat bij een influenzapandemie, de voordelen van oseltamivir bij kinderen jonger dan 1 jaar, en van oseltamivir en zanamivir bij zwangere vrouwen, opwegen tegen de mogelijke risico's, dient benadrukt dat de gegevens over veiligheid van gebruik bij deze groepen, zeer beperkt zijn.
- Het blijft belangrijk om mensen er van te overtuigen geen persoonlijke voorraad antivirale middelen aan te leggen.

Ongewenste effecten van de neuraminidase-inhibitoren

In de hierboven besproken meta-analyse kwam voor oseltamivir braken als enig ongewenst effect naar voren. Braken is inderdaad een frequent ongewenst effect voor *oseltamivir* (frequentie tot 10% in de klinische studies). De studies zijn echter te kleinschalig om meer zeldzame ongewenste effecten te detecteren. Met *oseltamivir* en *zanamivir* zijn bijvoorbeeld neuropsychiatrische effecten (convulsies, delirium, agitatie, hallucinaties...) gerapporteerd, vooral bij kinderen en adolescenten, maar de incidentie is niet bekend, en de causaliteit staat niet vast. Met *zanamivir* zijn ook allergische reacties (bv. orofaryngaal oedeem of oedeem van het aangezicht, huidrupties) en respiratoire problemen (bv. bronchospasme, vooral bij patiënten met astma of COPD) beschreven. In Britse scholen werden een aantal kinderen gevolgd nadat ze profylactisch, in het kader van influenza door het pandemische H1N1-virus, oseltamivir hadden gekregen [*Eurosurveillance* 2009;14, n°30 via www.eurosurveillance.org]. Gastro-intestinale effecten werden frequenter gemeld dan in gerandomiseerde studies; ook centrale effecten (vooral slaapstoornissen, nachtmerries, concentratiestoornissen) waren vrij frequent (1 op 5 behandelde kinderen of adolescenten). Ook hier geldt natuurlijk de beperking dat de causaliteit moeilijk te bewijzen is (o.a. door afwezigheid van een controlegroep; vaak gaat het om symptomen die ook ten gevolge van influenza kunnen optreden).

Posologie van de neuraminidase-inhibitoren (curatieve dosis)

De behandelingsduur bedraagt voor beide neuraminidase-inhibitoren 5 dagen.

Oseltamivir (Tamiflu®)

- Kinderen < 1 jaar: 3 mg/kg 2 maal per dag.
- Kinderen van 1 tot en met 13 jaar:
 - < 15 kg: 30 mg 2 maal per dag
 - 15 tot 23 kg: 45 mg 2 maal per dag
 - 23 tot 40 kg: 60 mg 2 maal per dag
 - > 40 kg: 75 mg 2 maal per dag.
- Personen > 13 jaar:
 - 75 mg 2 maal per dag
 - bij creatinineklaring 30 tot 10 ml/min: 75 mg per dag in 1 gift, of 30 mg 2 maal per dag
 - bij creatinineklaring < 10 ml/min en bij dialysepatiënten: niet toedienen.

Wanneer de tabletten/capsules Tamiflu® niet kunnen ingeslikt worden, kunnen deze geplet/geopend worden en gemengd met een zoet voedingsmiddel zoals jam om de bit-

tere smaak te maskeren. Een alternatief is de inhoud van de capsule te verdunnen in een beetje water, en eenzelfde hoeveelheid zoete, viskeuze vloeistof (bv. een siroop) toe te voegen, met goed mengen.

Zanamivir (Relenza®)

- Kinderen < 5 jaar: niet aangewezen.
- Vanaf de leeftijd van 5 jaar: 10 mg (2 inhalaties) 2 maal per dag.

Nota

Iedereen is benieuwd naar de specifieke vaccins tegen het pandemische H1N1-virus, maar het is niet mogelijk meer details te geven. In ieder geval wordt aangeraden om bij de klassieke risicogroepen de vaccinatie met de seizoensgebonden influenzavaccins te starten zoals andere jaren (dus vanaf begin oktober). Zodra meer gegevens beschikbaar zijn over het pandemische vaccin, komen we hierop terug (in eerste instantie via de rubriek “Goed om te weten” op onze website).

Flash

- **Insuline glargine** is een insuline-analoog met lange werkingsduur, beschikbaar in België onder de specialiteitsnaam Lantus®. Er werd recent in de medische pers gesproken over een mogelijk verband tussen insuline glargine en een **risico van kanker**. Deze bezorgdheid ontstond naar aanleiding van de recente publicatie van 4 retrospectieve studies daaromtrent [via www.diabetologia-journal.org/cancer.html]. De resultaten van deze studies zijn niet consistent. Twee studies suggereren een verband tussen insuline glargine in monotherapie en een risico van borstkanker. De derde studie toont een dosisafhankelijk verband tussen insuline glargine en risico van kanker (zonder specificatie van het type kanker). De vierde studie toont geen verband tussen kanker

(borst-, pancreas-, of prostaatkanker of colorectale kanker) en toediening van insuline glargine. Deze gegevens laten geen conclusies toe maar ze zijn een signaal dat verder moet worden onderzocht. Het Comité voor Geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA) voert een gedetailleerde analyse uit van deze studies en andere beschikbare gegevens. In afwachting van de resultaten van deze evaluatie wordt aan de patiënten aangeraden hun gebruikelijke behandeling voort te zetten en deze niet te wijzigen zonder medisch advies. [Voor meer details, zie bericht van het EMA via www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Lantus/40847409en.pdf en het FAGG via www.fagg-afmps.be/nl/news/news_lantus.jsp]