

# Neuraminidaseremmers voor de behandeling en preventie van influenza bij kinderen

- **Klinische vraag** Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van oseltamivir en zanamivir bij kinderen voor de behandeling van seizoensgriep en voor de preventie van overdracht van het griepvirus in huisgezinnen?
- **Achtergrond** De neuraminidaseremmers (oseltamivir en zanamivir) hebben de oudere antivirale middelen amantadine en rimantidine vervangen voor de behandeling en de profylaxe van influenza. De klinische relevantie van hun effect blijft voor veel discussie zorgen, a fortiori bij kinderen. De review van de Cochrane Collaboration (2007)<sup>1</sup>, gebaseerd op drie behandelingsstudies en één profylactische studie, was aan herziening toe.

**Analyse**  
B. Michiels

**Referentie**  
Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C, et al. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3172.

## Methodologie

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central register of Controlled Trials, Medline, Embase (tot half 2009), Clinical trial registers van Glaxo-SmithKline (oseltamivir) en Roche Pharmaceuticals (zanamivir), [www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com)
- ongepubliceerde data van de farmaceutische industrie
- literatuurlijsten van gevonden publicaties
- richtlijnen van NICE en technische rapporten van het U.K. Health Technology Assessment Programme.

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's over het effect van neuraminidaseremmers voor de behandeling en de profylaxe van klinische en microbiologisch bewezen influenza buiten het hospitaal, geen taalrestrictie
- exclusiecriteria: verhoogd risico van bias
- inclusie van vier RCT's (n=1 766) over behandeling: twee met oseltamivir, twee met zanamivir; influenza bevestigd in 1 243 gevallen
- inclusie van drie RCT's (n=863) over profylaxe: één met oseltamivir en twee met zanamivir.

### Bestudeerde populatie

- kinderen tot en met twaalf jaar.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten
  - voor behandelingsstudies: tijd tot genezing
  - voor profylactische studies: incidentie van klinische en/of microbiologisch bevestigde influenza bij kinderen van gezinnen waar influenza bij een ander gezinslid werd vastgesteld
- secundaire uitkomstmaten: tijd tot verdwijnen van symptomen; tijd tot hervatting van school, dagopvang en normale activiteiten; effect op respiratoire functie bij astma; ongewenste effecten.

## Resultaten

### Behandeling van influenza

- winst in aantal ziektedagen: 1,5 (0,3 tot 2,5) dagen voor microbiologisch bewezen influenza (significant in één studie met oseltamivir); 0,9 (0,2 tot 1,9) dagen voor klinische influenza (significant in één studie met oseltamivir)
- geen daling van het antibioticagebruik en van het aantal astma-aanvallen (telkens één studie met oseltamivir)
- geen daling van het aantal gevallen van otitis media in de leeftijdsgroep van vijf tot twaalf jaar (N=2); wel bij kinderen jonger dan vijf jaar (van 31% naar 15%; p=0,009) (N=1 studie met oseltamivir)
- geen significant verschil in studie-uitval omwille van ongewenste effecten tussen oseltamivir of zanamivir versus placebo; significant hogere kans op braken met oseltamivir (NNH= 20 (11-50))

Preventie van influenza: risicoreductie van 8% (5 tot 12%) (NNT =13 (9-20); p<0,001) op ontwikkeling van microbiologisch bevestigde influenza door een profylactische behandeling van tien dagen nadat bij één gezinslid influenza werd vastgesteld.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het gebruik van neuraminidaseremmers bij kinderen met seizoensgriep de ziekteduur minimaal verkort en de overdracht van influenza binnen gezinnen vermindert. Er is weinig effect op het aantal astma-aanvallen en het antibioticagebruik. Het effect op A/H1N1 en het risico voor het ontwikkelen van ernstige ongewenste effecten moet nog verder onderzocht worden.

**Financiering:** geen financiering uit de commerciële of non-profit sector; de studiegroep was lid van de NIHR School of Primary Care Research.

**Belangenconflicten:** de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

1. Matheson NJ, Harnden AR, Perera R, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 1.
2. Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, et al. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet* 2006;367:303-13.
3. Michiels B. Antivirale middelen tegen influenza bij gezonde volwassenen. *Minerva* 2007;6(1):2-4.
4. Oseltamivir: troubles neuropsychiatriques. *Rev Prescr* 2007;27:435.
5. Oseltamivir. Prévention de la grippe chez les enfants à risque: la vaccination avant tout. *Rev Prescr* 2006;26:649.

6. Oseltamivir: troubles visuels et cardiaques. *Rev Prescr* 2009; 29:107.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Antivirals and Antiviral Resistant Influenza - Resistance to Oseltamivir. September 2008.
8. Van de Vyver N, De Sutter A, Michiels B, et al. Antivirale middelen bij seizoensgriep en griepandemie. Literatuurstudie en ontwikkeling van praktijkrichtlijnen. Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE): Brussel, 2006. KCE reports 49 A.

## Methodologische beschouwingen

Deze systematische review werd nauwkeurig uitgevoerd volgens de richtlijnen van de Cochrane Collaboration: twee onafhankelijke beoordelaars, zoeken naar niet-gepubliceerde data om publicatiebias te vermijden, kwaliteitsbeoordeling op basis van de 'risk of bias'-methode van de Cochrane Collaboration, bepaling van de statistische heterogeniteit, meta-analyse volgens het random-effects model bij afwezigheid van heterogeniteit, subgroepanalyse. De kwaliteit van de geïncludeerde studies was matig: voor behandeling was er slechts één studie op vier van hoge kwaliteit en voor profylaxe waren er drie studies van matige kwaliteit. Een meta-analyse voor 'behandeling' was jammer genoeg niet mogelijk wegens klinische heterogeniteit van de uitkomsten en onvolledige rapportering van de resultaten.

## Resultaten in perspectief

Omwille van de wisselende, niet altijd significante resultaten in de behandelingsstudies blijft er onzekerheid bestaan over de **effectgrootte** en de overeenkomstige betrouwbaarheidsintervallen. Het effect op griepcomplicaties zoals astma-exacerbaties en otitis media is inconsistent, waardoor we geen eenduidige conclusies kunnen trekken. Tot op heden zijn er geen studies uitgevoerd bij kinderen met co-morbiditeit, zoals o.a. immunosuppressie, mucoviscidose en hartafwijkingen. Er zijn evenmin studies beschikbaar bij kinderen jonger dan één jaar. De auteurs van deze review vermelden dat er momenteel nog zeven lopende studies zijn bij kinderen (zes behandelingsstudies, waarvan drie bij kinderen met immunosuppressie en één in een ontwikkelingsland, en één profylactische studie).

Geen enkele studie van de besproken review had voldoende power om een effect te kunnen aantonen op relevante klinische uitkomsten zoals pneumonie en hospitalisatie. De effecten op microbiologisch bewezen influenza blijken steeds groter te zijn dan op klinisch vastgestelde influenza. Dit bemoeilijkt de toepasbaarheid van de resultaten in de eerste lijn, vooral wanneer er geen duidelijke epidemie aanwezig is. Bovendien eist de behandeling een snelle start (binnen de 48 uur na het begin van de symptomen) om de beschreven resultaten te bekomen.

De Cochrane review van 2007 concludeerde dat neuraminidaseremmers effectief zijn voor het verkorten van de ziekteduur, maar dat een significant effect van profylaxe niet kan aangetoond worden<sup>1</sup>. De hier besproken review inclueerde twee nieuwe post-exposure profylactische studies en kan wel een effect aantonen van neuraminidaseremmers bij post-exposure profylaxe: dertien kinderen moeten gedurende tien dagen zanamivir of oseltamivir krijgen om één nieuwe infectie met influenza binnen een huisgezin te

voorkomen. De klinische relevantie van profylaxe bij gezonde kinderen blijft echter onduidelijk. Er zijn geen studies uitgevoerd bij kinderen jonger dan twaalf jaar waarbij het effect van langdurige profylaxe met neuraminidaseremmers (langer dan vier weken) is onderzocht.

Een andere systematische review die het effect van behandeling en profylaxe met antivirale middelen beschrijft bij volwassenen is reeds besproken in Minerva en concludeerde dat de effectiviteit van neuraminidaseremmers te laag is om nuttig te zijn bij seizoensgriep<sup>2,3</sup>. De rol van deze medicatie bij een nieuw virustype met een ernstiger ziektebeeld is onduidelijk.

## Ongewenste effecten

Vooral oseltamivir wordt meer en meer in verband gebracht met ernstige ongewenste effecten. Specifiek bij kinderen zijn er belangrijke psychische neveneffecten vastgesteld, zoals verhoogd suïcidaal gedrag, hallucinaties, convulsies, delirium en extrapiramidale verschijnselen<sup>4</sup>. Er bestaat ook een verhoogde kans op angio-oedeem en toxische epidermolymolyse<sup>5</sup>. Tevens komen er met deze medicatie meer visuele stoornissen (diplopie) en cardiale problemen (tachycardie en voorkamerfibrillatie) voor<sup>6</sup>. Deze postmarketinggegevens staan in schril contrast met de resultaten van RCT's, waarbij alleen de verhoogde kans op braken als ongewenst effect van oseltamivir naar voor is gekomen.

Daarnaast bestaat er een toenemend probleem van resistentievorming door het gebruik van neuraminidaseremmers: in 2007-2008 werd in België 53% van de circulerende A/H1N1virussen resistent bevonden voor oseltamivir<sup>7</sup>.

## Voor de praktijk

Het KCE-rapport van 2006 over het gebruik van antivirale middelen bij seizoensgriep beveelt aan om neuraminidaseremmers niet systematisch te gebruiken voor de behandeling van influenza bij kinderen, al of niet met co-morbiditeit, omwille van een gebrek aan bewijzen voor klinisch relevante uitkomsten zoals verwickelingen, hospitalisatie en mortaliteit en een te grote kans op ongewenste effecten en ontwikkeling van resistentie. Dit KCE-rapport beschikt evenmin over voldoende studies om een uitspraak te doen over post-exposure of langdurige primaire profylaxe bij kinderen. Vaccinatie en hygiënische maatregelen blijven de voornaamste preventiestrategie<sup>8</sup>.

Het is niet zinvol om op grote schaal neuraminidaseremmers in te zetten (profylactisch en therapeutisch) tijdens een seizoensgriep, gezien het risico van overbehandeling en resistentievorming, de hoge kostprijs en de ongewenste effecten. De plaats van neuraminidaseremmers tijdens een pandemie moet nog bepaald worden.

## Besluit Minerva

Deze systematische review toont aan dat bij kinderen jonger dan twaalf jaar neuraminidaseremmers (oseltamivir en zanamivir) een positief effect hebben op de ziekteduur van influenza en op het verminderen van de transmissie van influenza binnen gezinnen, indien snel wordt gestart (binnen de 48 uur na het verschijnen van de eerste symptomen). Op basis van deze review kan geen uitspraak gedaan worden over het nut van antivirale middelen bij kinderen met co-morbiditeit.