

COMMENTAAR

Geen bewijs voor minder griepcomplicaties door oseltamivir

Luc Bonneux

Sinds 7 augustus heeft men het Nederlandse beleid in verband met de Mexicaanse griep bijgesteld en wordt de behandeling met griepremmers, dat wil zeggen met neuraminidaseremmers, alleen nog aangeraden bij patiënten die een verhoogd risico lopen: zwangeren in het derde trimester, patiënten die een oproep voor de jaarlijkse griepvaccinatie krijgen, kinderen jonger dan 2 jaar en mensen met een ernstige immuunstoornis of een gecompliceerd verloop van de griep (www.rivm.nl/cib/actueel/nieuws/beleid-aangepast.jsp).¹

Neuraminidaseremmers werken profylactisch, waarbij men het klinische en maatschappelijke nut van bescherming van gezonde personen tegen een banale griep moet afwegen tegen de kosten en bijwerkingen van in dit geval oseltamivir.² Meer dan de helft van de schoolkinderen die profylactisch oseltamivir kregen, rapporteerden bijwerkingen en vooral bij jongere kinderen stopte men met het gebruik van dit middel.³

Voor de behandeling bij symptomatische griep zijn neuraminidaseremmers weinig effectief, niet kosteneffectief en hebben ze een onzekere klinische betekenis.⁴⁻⁶

In dit commentaar reageer ik op de verkondigde stelling dat neuraminidaseremmers ernstige complicaties bij griep kunnen voorkomen (www.rivm.nl/cib/binaries/NeuraminidaseremmersBijPandemieDoorNieuweInfluenza-v1.4a_tcm92-61884.pdf#%20class). In mijn ogen is deze stelling zwak onderbouwd door slechts één studie over oseltamivir,⁷ die zo voordelig mogelijk wordt voorgesteld zonder enige methodologische of statistische evaluatie. Daarom beschrijf ik eerst deze studie en haar resultaten meer in detail.

METHODOLOGISCHE BEZWAREN

De aangehaalde studie is gefinancierd en uitgevoerd door Roche, een partij met belangen in dit debat. Het betreft een meta-analyse van 10 kleinere studies, die niet als meta-analyse is geanalyseerd. De data worden geaggregeerd en de gegevens gepresenteerd na vaststelling van de serologische status. Er wordt geen 'intention to treat'-analyse gegeven. Ook wordt geen informatie gegeven over de individuele studies; de referenties verwijzen naar abstracts en conferentieverlagen.

De onevenwichtige verdeling in de gezonde bevolking tussen de controle- en de oseltamivirgroep in de studie kan niet worden verklaard door toeval (tabel). Er wordt daar nergens opheldering over gegeven. De interventiegroep met oseltamivir was gemiddeld 40 jaar en gemiddeld 4,5 jaar jonger dan de placebogroep (44,5 jaar). Maar het is bekend dat de kans op ziekenhuisopname na het krijgen van griep 6 maal zo groot is bij 50-64-jarigen als bij 5-49-jarigen:⁸ een verschil in leeftijd van 5 jaar kan een toename van complicaties met 80% verklaren. In de studie wordt niet statistisch gecorrigeerd voor dit verschil. Bovendien zijn er geen verdere klinische gegevens die aantonen dat beide onderzoekspopulaties vergelijkbaar zijn.

RESULTATEN BIJ GEZONDE PERSONEN

De tabel toont de gegevens uit de studie, met in de 2 eerste cijferkolommen een herschikking van de resultaten als intention-to-treatanalyse. De toediening van neuraminidaseremmers werd al gestart bij een griepachtig syndroom, niet na een serologisch bevestigde influenza-infectie. Waar de werking van neuraminidaseremmers beperkt is tot griep, zijn de bijwerkingen dat niet: zo kan frequent braken leiden tot een ziekenhuisopname.

Bij gezonde personen met griepachtige symptomen had oseltamivir geen effect op de ziekenhuisopnames. Het aantal longontstekingen was te klein om daar enige uitspraak over te doen. Om 1 geval van bronchitis te voorkomen, moeten in de intention-to-treatanalyse 60 (95%-BI: 42-227) gezonde personen met griepachtige symptomen worden behandeld met oseltamivir (= 1/(33/940-26/1418)). Dit effect is statistisch significant; de oddsratio (OR) voor bronchitis bij behandeling met oseltamivir is: 0,51 (95%-BI: 0,31-0,87). Bij een prevalentie

Nederlands Interdisciplinair Demografisch
Instituut (NIDI/KNAW), Den Haag.
Dr. L. Bonneux, arts-epidemioloog
(bonneux@nidi.nl).

TABEL Gepubliceerde resultaten over de profylactische betekenis van oseltamivir bij personen met griepachtige symptomen,⁷ herschikt als 'intention to treat'-analyse. Percentages tussen haakjes

personen met griepachtige symptomen	intention-to-treatanalyse		serologisch bevestigde griepinfectie		geen griepinfectie	
	placebo	oseltamivir	placebo	oseltamivir	placebo	oseltamivir
gezond; n (%)	940	1418	662	982	278	436
bronchitis	33 (3,5)	26 (1,8)*	25 (3,8)	15 (1,5)	8 (2,9)	11 (2,5)
longontsteking	12 (1,3)	3 (0,2)	9 (1,4)	2 (0,2)	3 (1,1)	1 (0,2)
ziekenhuisopname	7 (0,7)	10 (0,7)	5 (0,8)	3 (0,3)	2 (0,7)	7 (1,6)
risicogroep;† n (%)	601	605	401	368	200	237
bronchitis	75 (12,1)	57 (9,4)	62 (15,5)	38 (10,3)*	13 (6,5)	19 (8,0)
longontsteking	16 (2,7)	10 (1,7)	10 (2,5)	7 (1,9)	6 (3,0)	3 (1,3)
ziekenhuisopname	19 (3,2)	12 (2,0)	13 (3,2)	6 (1,6)	6 (3,0)	6 (2,5)

*Verskil met de placebogroep: $p < 0,05$.

†Al dan niet geïmmuniseerde personen van 65 jaar en ouder, volwassenen en adolescenten met chronische obstructieve longziekte, astma en/of cardiale ziekte, die ernstig genoeg waren voor geregelde poliklinische zorg.

van longontsteking van 1,3% en een halvering van het risico, zouden er 150 personen moeten worden behandeld om 1 longontsteking te voorkomen. Bij gezonde personen heeft secundaire bacteriële bronchitis en longontsteking een uitstekende prognose. De klinische betekenis van dit resultaat is derhalve beperkt en bovendien weinig betrouwbaar door de methodologische tekortkomingen.

RESULTATEN BIJ RISICOGROEPEN

Bij de risicogroepen met griepachtige symptomen was het effect van behandeling met oseltamivir op ziekenhuisopname gering en statistisch niet-significant (OR: 0,63; 95%-BI: 0,30-1,30). Het aantal voorkómen longontstekingen was in dezelfde orde van grootte (OR: 0,62; 95%-BI: 0,30-1,29). Het effect op bronchitis was evenmin significant (OR: 0,73; 95%-BI: 0,51-1,05). Er moesten in de intention-to-treatanalyse respectievelijk 33, 99 en 85 personen met griepachtige symptomen worden behandeld om 1 geval van bronchitis, longontsteking of een ziekenhuisopname te voorkomen. De bovenste betrouwbaarheidsgrens bevat oneindig. De cijfers zijn vertekend door de hogere leeftijd van de controlegroep; de werkelijke aantallen zijn hoger.

Het is niet onmogelijk dat neuraminidaseremmers de kansen op ernstige complicaties verlagen. Maar om dat zeker te weten heeft men grotere en betere studies nodig dan de hier gepresenteerde. Een op 11 augustus gepubli-

ceerd overzicht, uitgevoerd in opdracht van het Britse National Institute of Clinical Excellence (NICE), bevestigde het ontbreken van informatie over het effect van griepremmers op complicaties.⁴ Dit overzicht bevestigde bovendien de lage effectiviteit, de geringe klinische significantie en de slechte kosteneffectiviteit van griepremmers. Deze middelen hebben alleen een beperkt nut bij mensen die een hoog risico lopen.

Het lijkt erop dat griepremmers een beschermde status genieten. Het is namelijk niet gebruikelijk dat de werkzaamheid van een middel wordt beargumenteerd met percentages, zonder methodologische en statistische evaluatie. De inzet van mensen en middelen bij de bestrijding van de Mexicaanse griep moet worden geëvalueerd, samen met de rol van deskundigen en adviesorganen in dezen. Bij een beperkt budget voor gezondheidszorg betalen zieken en bejaarden steeds de rekening van verspilling.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 14 augustus 2009

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2009;153:A1127

[Meer op www.ntvg.nl/opinie](http://www.ntvg.nl/opinie)

LITERATUUR

- 1 Van den Wijngaard CC, van Steenberghe JE, van der Sande MAB, Koopmans MPG. Nieuwe influenza A (H1N1): geadviseerde indicatie en voorschrijfgedrag van antivirale middelen. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2009;153:A1053.
- 2 Bonneux L. Dreigende griepandemie: landelijke voorraad van oseltamivir geldverspilling. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2005;149:1619.
- 3 Kitching A, Roche A, Balasegaram S, Heathcock R, Maguire H. Oseltamivir adherence and side effects among children in three London schools affected by influenza A(H1N1)v, May 2009 – an internet-based cross-sectional survey. *Euro Surveill.* 2009;14:19287.
- 4 Burch J, Corbett M, Stock C, Nicholson K, Elliot AJ, Duffy S, et al. Prescription of anti-influenza drugs for healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* [ter perse].
- 5 Matheson NJ, Harnden AR, Perera R, Sheikh A, Symmonds-Abrahams M. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children [Cochrane review]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD002744.
- 6 Jefferson TO, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Jones M, Rivetti D. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults [Cochrane review]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD001265.
- 7 Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med.* 2003;163:1667-72.
- 8 Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA.* 2004;292:1333-40.