

RICHTLIJN KLINISCHE BEHANDELING MET ANTIVIRALE THERAPIE VAN OPGENOMEN PATIËNT MET INFLUENZA. SEIZOEN 2012-2013

Deze richtlijn is voor het laatst aangepast 10 januari 2011, maar is voor het influenzaseizoen 2012-2013 nog steeds van kracht.

Inleiding

In de zomer van 2009 is het advies “Neuraminidaseremmers bij pandemie door Nieuwe Influenza A/H1N1” uitgebracht. Ofschoon uitgevoerde placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken met neuraminidaseremmers bij seizoensgriep een te gering aantal personen betreffen om uitspraken te kunnen doen over de relatief zeldzame complicaties van griep, werd aanbevolen om patiënten met risicofactoren, en patiënten bij wie de Nieuwe Influenza een ongewoon ernstig en/of gecompliceerd beloop heeft, te behandelen met oseltamivir. Factoren die bij deze afweging onder andere een rol speelden waren het gegeven dat het een nieuw type virus betrof, waartegen de meeste inwoners geen kruisimmunititeit hadden, én de mogelijkheid snel te kunnen starten met antivirale therapie in een pandemische setting waarin de meeste individuen met griepachtige verschijnselen inderdaad ook Influenza en niet een andere respiratoir virus hebben. In de literatuur is ondersteuning voor de geadviseerde aanpak, zo bleek de Mexicaanse griep een aanzienlijke morbiditeit te veroorzaken onder patiënten met een solide orgaantransplantatie, en was een vroege start van antivirale therapie geassocieerd met verminderde noodzaak tot IC opname en beademing (Kumar et al, 2010). Ook een onderzoek als dat van McGeer (Toronto, 2007) onder wegens seizoensgriep opgenomen patiënten is consistent met een reductie van morbiditeit en sterfte bij vroeg behandelde opgenomen patiënten. Tot eenzelfde conclusie komt Lee (Hong Kong, 2011), die een lagere sterfte, kortere noodzaak van zuurstoftoediening en eerder ontslag rapporteert bij patiënten behandeld met antivirale geneesmiddelen, versus hen die niet behandeld werden, in een prospectief observationeel cohort onderzoek; hoe eerder de behandeling gestart, hoe beter lijkt de uitkomst (waarbij ‘late presenters’ op grond adviezen overigens vaker onbehandeld bleven). Resultaten uit registratietrials onder patiënten met community-acquired IAZ/griep onderschatten waarschijnlijk het nut van een prompte antivirale behandeling van patiënten die wegens (bevestigde) ernstige influenza in het ziekenhuis opgenomen worden (Jain 2009, Scanbinski 2011).

De Mexicaanse A H1N1 griep wordt nu als onderdeel van de seizoensgriep beschouwd. Het afgelopen jaar zijn veel personen uit de risicogroepen gevaccineerd en zo’n 40% van de 5-20 jarigen is geïnfecteerd geweest. Voor veel individuen is het Mexicaanse A H1N1 influenza virus nog steeds een ‘nieuw’ virus. In tegenstelling tot ‘klassieke’ seizoensgriep wordt de Mexicaanse griep vooralsnog met name bij jonge volwassenen (personen geboren ná 1957) gezien.

Alarmsymptomen bij uitzielen thuis

De meeste patiënten zullen thuis door hun huisarts behandeld worden, en vaak zal het advies zijn de griep ‘uit te zieken’. Voor beoordeling van hernieuwde consultatie bij een verslechtering van de patiënt, of een verwijzing naar het ziekenhuis, maakt de huisarts gebruik van de NHG-richtlijnen ‘Influenza’ en ‘Influenza Pandemie’ (NHG-standaard, Van Essen, 2008). Hierin wordt geadviseerd dat de patiënt altijd contact opneemt met de huisarts bij benauwdheid, opgeven van bloederig sputum, een koorts die langer dan vijf dagen zonder verbetering aanhoudt, of een temperatuurstijging na een koortsvrij interval, en bij elke verwardheid, sufheid of apathie bij oudere patiënten. Een snelle ademfrequentie (>25/min) is een belangrijk alarmsignaal voor een ongunstig klinisch beloop bij volwassenen (NVIC-richtlijn, Van Vliet, 2005). Klinische beoordeling kan ondersteund worden door *bed side*-meting van de zuurstofsaturatie (saturatie \leq 95 % wordt als alarmsignaal opgevat).

Bij alarmsymptomen voor een gecompliceerd beloop beoordeelt de huisarts of de patiënt naar het ziekenhuis verwezen wordt, of thuis behandeld, al dan niet met antivirale middelen, volgens hun NHG-standaard.

Verwijzing naar ziekenhuis

Bij pneumonie (door het virus veroorzaakt of door bacteriële superinfectie) is vrijwel altijd sprake van voortgaande virusrepletie, en is behandeling met antivirale middelen geïndiceerd, ook al duren de klachten al langer dan 48 uur. In de literatuur is dier-experimentele ondersteuning voor behandeling met antivirale middelen bij een viruspneumonie of bacteriële bronchopneumonie of longontsteking. **Uiteraard wordt de patiënt bij aanwijzingen voor een secundaire bacteriële infectie met antibiotica behandeld!** Wat betreft inschatting van de ernst van ziekte bij een patiënt met een pneumonie zijn klinische scoresystemen beschreven.

Op dit moment ontbreken gegevens om voor patiënten met een gecompliceerd of geprotaheerd beloop van griep een 'evidence-based' behandelingsadvies te geven. Op grond van *in vitro* gegevens, ervaring bij patiënten met ernstige H1N1, en ervaring in Vietnam en Thailand met H5N1, is deze richtlijn opgesteld, bedoeld om de clinicus in zijn afwegingen te helpen.

Kliniek en real-time PCR

In het ziekenhuis bepaalt naast het klinisch beloop (temperatuur, algemeen ziekzijn en malaiseklachten, hoesten), zuurstofsaturatie en beloop infiltraat op X-foto, het beloop in virale load in representatief materiaal (afgemeten aan Cycle Time (Ct-)equivalenten in real-time influenza matrix PCR) het beleid ten aanzien van de keuze van medicamenteuze behandeling. Aangenomen wordt dat de virale load in de **nasofarynxwat (bij kinderen nasofaryngeaal aspiraats of spoelsel; bij geïntubeerde patiënten ook wel sputum/afzuigsel)** een redelijke afspiegeling van de virale repletie in het lichaam is, in het bijzonder van het beloop van de virale load in de luchtwegen. Dit gaat overigens niet altijd op: bij een geïntubeerde patiënt is de nasofarynxwat wel negatief bevonden terwijl het afzuigsel nog ruim boven de detectie grens positief was.

In het ziekenhuis bepaalt het **klinisch beloop**, én het **beloop in virale load van een respiratoir materiaal** afgemeten aan Ct-waarden het beleid ten aanzien van de keuze en duur van antivirale medicamenteuze behandeling. Van belang is dat de vergelijking van Ct-waarden binnen één type materiaal (nasofarynxwat, nasofaryngeaal aspiraats of afzuigsel) moet plaatsvinden!

Het beleid ten aanzien van keuze en duur van empirische antivirale behandeling, en screening op antivirale resistentie in het ziekenhuis is afhankelijk van:

(1) de **behandelgeschiedenis van de patiënt** voorafgaande aan de ziekenhuisopname:

- thuis nog geen oseltamivir gebruikt;
- thuis <5 dagen oseltamivir 75 mg 2 dd gebruikt;
- thuis al volledige kuur van 5 dagen oseltamivir 75 mg 2 dd afgemaakt.

Dit bepaalt hoe snel na ziekenhuisopname nagegaan wordt of de patiënt een hoge of lage virale load heeft en oseltamivir-resistente influenza bij zich draagt. Materiaalafname geschiedt altijd op de dag van opname, en na opname op de dag juist voordat de eerste kuur van 5 dagen gecompleteerd is, of op dag 4 van de in het ziekenhuis aangevangen 5-daagse kuur van oseltamivir.

(2) de **expositie geschiedenis van de patiënt** voorafgaande aan de ziekenhuisopname:

- geen gevallen van griep door oseltamivir-resistente influenza bij contacten patiënt;
- oseltamivir-resistente influenza vastgesteld bij een contact van patiënt.

Dit bepaalt of behandeling met oseltamivir gegeven dan wel gecontinueerd wordt, of dat – in geval van oseltamivir-resistente influenza bij direct contact van de patiënt – een behandeling met zanamivir begonnen wordt, in afwachting van de oseltamivir-resistentie bepaling.

(3) de **inschatting van orale resorptie van oseltamivir**:

- geen beperking op orale inname van voedsel en geneesmiddelen, met of zonder maagsonde;
- maagsonde bij beademde patiënt op IC afdeling;

- noodzaak tot volledig parenterale voeding bij ernstig verstoorde darmfunctie (bijv. short bowel syndroom, ileus).

Dit bepaalt of de patiënt behandeld wordt met oseltamivir 75 mg 2 dd, of bij opname op de IC (maagsonde bij beademing) oseltamivir 150 mg 2 dd, of – in geval van ernstig verstoorde darmfunctie – met zanamivir intraveneus.

(4) de **afweer van de patiënt:**

- geen onderliggend medische conditie, of onderliggend medische conditie zoals astma of hartfalen, niet primair de afweer betreffende;
- onderliggend medische conditie primair de afweer betreffende, zoals M. Hodgkin, M. Kahler, status na recente chemotherapie, diepe hypogammaglobulinaemie.

Dit bepaalt of deze in principe 5 dagen therapie krijgt, of – dan afhankelijk van de virale load op dag 4 – bij afweerstoornis 10 dagen therapie. Ook bij patiënten met een ernstig, gecompliceerd beloop is de behandelingsduur vaak 10 dagen (zie verder in protocol).

NB. Bij ernstige afweerstoornis c.q. diepe lymfopenie kunnen patiënten ondanks klinisch herstel langdurig drager blijven van het virus, en is de kans op resistentie-ontwikkeling onder behandeling aanzienlijk. Er is in deze groep daarom geen rol voor preventieve toediening van oseltamivir éénmaal daags.

Controle na therapie (en klinisch herstel) van de virale load in de **nasofarynxwat (bij kinderen nasofaryngeaal aspiraats of spoelsel; bij geïntubeerde patiënten ook wel sputum/afzuigsel)** is dan belangrijk om te controleren op aanwezigheid en load van resistent virus. Dit beïnvloedt het beleid t.a.v. gewenste maatregelen thuis en in het ziekenhuis (hygiëne-instructies voor thuis; gedurende ziekenhuisopname voorkeur voor eenpersoonskamer, op IC maatregelen tegen verspreiding door aerosol bij procedures) en de behandeling bij wederkeren van klachten!

(5) de **bepaling van resistentie tegen oseltamivir** (met behulp van H275Y-specifieke PCR voor Mexicaanse griepvirus A (H1N1) en sequencing bij andere influenza virussen en eventueel fenotypische bepalingen):

- oseltamivir is therapie van keuze bij elk oseltamivir-gevoelige influenza;
- zanamivir uitsluitend toepassen bij aangetoonde oseltamivir resistentie (of bij een mengsel van gevoelige/resistente influenza), of gegrond vermoeden op resistentie (bijv. ontbreken klinische en virologische reactie en in afwachting van resistentiebepaling; of contact oseltamivir-resistent influenza geval).

Dit bepaalt of behandeling met oseltamivir gegeven dan wel gecontinueerd wordt, of dat een switch naar zanamivir i.v. gemaakt wordt. Als uitsluitend van een bovenste luchtweginfectie door influenza sprake is valt te overwegen zanamivir te laten inhaleren, vermits de patiënt dit kan uitvoeren.

Elke patiënt die ziek genoeg geoordeeld wordt om klinisch te worden geobserveerd komt in aanmerking voor antivirale therapie; dan geldt:

I. Patiënt opgenomen in ziekenhuis wegens vermoeden op Influenza met ernstig of gecompliceerd beloop, maar nog geen oseltamivir gebruikt.
Zie Pag 4

II. Patiënt opgenomen in ziekenhuis wegens vermoeden op Influenza met ernstig of gecompliceerd beloop, én thuis al met oseltamivir begonnen.
Zie Pag 5

III. Patiënt opgenomen in ziekenhuis wegens vermoeden op Influenza met ernstig of gecompliceerd beloop, én thuis al 5 dagen met oseltamivir behandeld.
Zie Pag 6

I. Patiënt opgenomen in ziekenhuis wegens vermoeden op Influenza met ernstig of gecompliceerd beloop, maar nog geen oseltamivir gebruikt.

Bij ziekenhuisopname:

Diagnostiek: nasofarynxwat voor **diagnostiek** én **virale load** bepaling.

Behandeling: **oseltamivir 75 mg 2 dd** per os in afwachting bevestiging diagnose.

Indien Influenza wordt bevestigd: continueer oseltamivir;

én behandel eventuele bacteriële superinfectie of andere oorzaken van ernstig gecompliceerd beloop!

Voor patiënten die in uren tot een dag al snel achteruitgaan, zie ook ad IV, pag 6.

I.1. De patiënt knapt op en wordt <4 dagen naar huis ontslagen:

Continueer oseltamivir – naast evt andere behandeling– voor in totaal 5 dagen.

I.2. De patiënt is op dag 4 van de oseltamivir behandeling nog in ziekenhuis opgenomen:

Monitoren behandeling: nasofarynxwat voor **virale load** bepaling. De uitslag van deze bepaling volgt binnen 24 uur (d.i., op dag 5 therapie).

Op dag 5 van ziekenhuisopname/therapie, indien de patiënt nog opgenomen is:

Evalueer behandeling op grond van:

- klinische conditie van de patiënt (beloop koorts, griepklachten, algemeen ziekzijn, benauwdheid, sputumopgave, infiltraten op X-thorax).
- beloop virale load

Als:

- temperatuur is genormaliseerd en klinische conditie verbeterd, én virale load lager dan de drempelwaarde influenza matrix real-time PCR, en/of een toename van tenminste 6 cycli in real-time PCR (bijv. van Ct25 naar Ct 32) ten opzichte van eerder soortgelijk monster:
 - stop oseltamivir;
- temperatuur is genormaliseerd en klinische conditie verbeterd, én virale load toont een toename van minder dan 6 cycli in realtime PCR (bijv. van Ct25 naar Ct27) ten opzichte van eerder soortgelijk monster:
 - stop oseltamivir (bij ernstige afweerstoornis: continueer oseltamivir 10 dagen)
 - bepaal **virale resistentie tegen oseltamivir** met behulp van PCR/sequencing, van belang ingeval patiënt binnen enkele dagen toch een klinische terugslag krijgt en opnieuw zieker wordt (en in verband met eventuele transmissie naar huisgenoten);
- koorts persisteert en klinische conditie is onveranderd of slechter, én virale load lager dan de drempelwaarde influenza matrix real-time PCR, en/of een toename van tenminste 6 cycli in real-time PCR (bijv. van Ct25 naar Ct 32) ten opzichte van eerder soortgelijk monster:
 - stop oseltamivir, **én**
 - zoek naar oorzaak van klinische achteruitgang bijv. **bacteriële superinfectie**
- koorts persisteert en klinische conditie is onveranderd of slechter, én virale load toont een toename van minder dan 6 cycli in realtime PCR (bijv. van Ct25 naar Ct27) ten opzichte van eerder soortgelijk monster:

- stop oseltamivir en start **zanamivir 2 dd** intraveneus (voor dosering zie tabel zanamivir) voor nog eens 5 dagen, **én** bepaal **virale resistentie tegen oseltamivir**

Op dag 4 van de zanamivir behandeling wordt opnieuw een nasofarynxwat (of materiaal als tevoren) afgenomen voor evaluatie van beleid en bepaling van virale load.

II. Patiënt opgenomen in ziekenhuis wegens vermoeden op Influenza met ernstig of gecompliceerd beloop, én thuis al met oseltamivir begonnen.

Bij ziekenhuisopname:

Diagnostiek: nasofarynxwat voor **diagnostiek** en **virale load** bepaling.

Behandeling: **oseltamivir 75 mg 2 dd** per os in afwachting bevestiging diagnose.

Indien Influenza wordt bevestigd: continueer oseltamivir, **én** behandel eventuele bacteriële superinfectie of andere oorzaken van ernstig gecompliceerd beloop.

II.1. De patiënt knapt snel op en wordt <4 dagen na start van oseltamivir naar huis ontslagen:

Continueer oseltamivir – naast eventueel andere behandeling– voor in totaal 5 dagen.

II.2. De patiënt is op dag 4 van de oseltamivir behandeling nog in ziekenhuis opgenomen:

Monitoren behandeling: nasofarynxwat voor **virale load** bepaling. De uitslag van deze bepaling volgt binnen 24 uur (d.i., op dag 5 therapie).

Op dag 5 van oseltamivir behandeling, indien de patiënt nog opgenomen is:

Evalueer behandeling op grond van:

- klinische conditie van de patiënt (beloop koorts, griepklachten, algemeen ziekzijn, benauwdheid, sputumopgave, infiltraten op X-thorax).
- beloop virale load

Als:

- temperatuur is genormaliseerd en klinische conditie verbeterd, én virale load lager dan de drempelwaarde influenza matrix real-time PCR, en/of een toename van tenminste 6 cycli in real-time PCR (bijv. van Ct25 naar Ct 32) ten opzichte van eerder soortgelijk monster:
 - stop oseltamivir;
- temperatuur is genormaliseerd en klinische conditie verbeterd, én virale load toont een toename van minder dan 6 cycli in realtime PCR (bijv. van Ct25 naar Ct27) ten opzichte van eerder soortgelijk monster (en tenminste 3 dagen tussen beide monsters!):
 - stop oseltamivir (bij ernstige afweerstoonis: continueer oseltamivir 10 dagen)
 - bepaal **virale resistentie tegen oseltamivir** met behulp van PCR/sequencing, van belang ingeval patiënt binnen enkele dagen toch een klinische terugslag krijgt en opnieuw zieker wordt (en in verband met eventuele transmissie naar huisgenoten);
- koorts persisteert en klinische conditie is onveranderd of slechter, én virale load lager dan de drempelwaarde influenza matrix real-time PCR, en/of een toename van tenminste 6 cycli in real-time PCR (bijv. van Ct25 naar Ct 32) ten opzichte van eerder soortgelijk monster:
 - stop oseltamivir, **én**
 - zoek naar oorzaak van klinische achteruitgang zoals bijv. **bacteriële superinfectie**

- koorts persisteert en klinische conditie is onveranderd of slechter, én virale load toont een toename van minder dan 6 cycli in realtime PCR (bijv. van Ct25 naar Ct27) ten opzichte van eerder soortgelijk monster:
 - stop oseltamivir en start **zanamivir 2 dd** intraveneus (voor dosering zie tabel zanamivir) voor nog eens 5 dagen, **én bepaal virale resistentie tegen oseltamivir**

Op dag 4 van de zanamivir behandeling wordt opnieuw een nasofarynxwat (of materiaal als tevoren) afgenomen voor evaluatie van beleid en bepaling van virale load.

III. Patiënt opgenomen in ziekenhuis wegens vermoeden op Influenza met ernstig of gecompliceerd beloop, én thuis al 5 dagen met oseltamivir behandeld.

Bij ziekenhuisopname:

Diagnostiek: nasofarynxwat voor **diagnostiek** en **virale load** bepaling.

Behandeling: **oseltamivir 75 mg 2 dd** per os in afwachting bevestiging diagnose.

Indien Influenza wordt bevestigd: continueer oseltamivir.

én behandel eventuele bacteriële superinfectie of andere oorzaken van ernstig gecompliceerd beloop.

Zodra de uitslag van de virale load bekend wordt, binnen 24 uur,d.i., op **dag 2** van ziekenhuisopname:

Evalueer behandeling op grond van:

- klinische conditie van de patiënt (beloop koorts, griepklachten, algemeen ziekzijn, benauwdheid, sputumopgave, infiltraten op X-thorax).
- beloop virale load (Ct cycli in real-time PCR)

Als:

- temperatuur is genormaliseerd en klinische conditie verbeterd, én virale load lager dan drempelwaarde real-time PCR:
 - stop oseltamivir;
- temperatuur is genormaliseerd en klinische conditie verbeterd, én virale load <30 cycli in real-time PCR:
 - stop oseltamivir (bij ernstige afweerstoornis: continueer oseltamivir 10 dagen)
 - bepaal **virale resistentie tegen oseltamivir** met behulp van PCR/sequencing, van belang ingeval patiënt binnen enkele dagen toch een klinische terugslag krijgt en opnieuw zieker wordt (en in verband met eventuele transmissie naar huisgenoten);
- koorts persisteert en klinische conditie is onveranderd of slechter, én virale load in relevant materiaal (bij beademde patiënt bijv. zowel nasofarynxmateriaal als sputum/afzuigsel) lager dan de drempelwaarde influenza matrix real-time PCR:
 - stop oseltamivir, **én**
 - zoek naar oorzaak van klinische achteruitgang zoals bijv. **bacteriële superinfectie**
- koorts persisteert en klinische conditie is onveranderd of slechter, én virale load <30 cycli in real-time PCR:
 - stop oseltamivir en start **zanamivir 2 dd** intraveneus (voor dosering zie tabel zanamivir) voor nog eens 5 dagen, **én bepaal virale resistentie tegen oseltamivir**

Op dag 4 van de zanamivir behandeling wordt opnieuw een nasofarynxwat (of materiaal als tevoren) afgenomen voor evaluatie van beleid en bepaling van virale load.

IV. Tenslotte, sommige patiënt worden opgenomen in ziekenhuis wegens vermoeden op Influenza, en hebben in korte tijd, d.i. uren tot één dag, een zeer ernstig of gecompliceerd beloop, waarvoor beademing en IC verpleging noodzakelijk blijken.

Bij de behandeling van dergelijke patiënten zal de opname van oraal toegediend (ook via maag of duodenumsonde) oseltamivir over het algemeen adequaat zijn (Ariano, 2009). Bij onzekerheid hieromtrent kan de bloedconcentratie van oseltamivir bepaald worden (o.a. in ErasmusMC), en in afwachting daarvan overgegaan worden op zanamivir intraveneus. Een dergelijke situatie geldt bijvoorbeeld als ook enterale-voeding wegens ernstig ziek-zijn niet mogelijk lijkt. De combinatie van beide middelen blijkt niet effectiever dan monotherapie oseltamivir, maar ook niet antagonistisch (Duval, 2010). In bepaalde omstandigheden en in onderzoek setting wordt soms overgegaan op een combinatietherapie van oseltamivir en zanamivir (overleg ErasmusMC).

Behandeling antivirale middelen

Voor elke patiënt dient de onzekerheid over potentiële schadelijkheid van (niet-geregistreerde) toepassing van zanamivir intraveneus steeds afgewogen te worden tegen klinische indicatie voor toediening en mogelijke efficacy; dit geldt expliciet voor zeer jonge en zwangere patiënten. Dit protocol is bedoeld de clinicus daarbij steun te bieden.

Oseltamivir (Tamiflu®):

Na orale toediening is de bioavailability van de actieve metaboliet van oseltamivir, oseltamivir carboxylaat, hoog, circa 80%. De maximale serumconcentratie is na circa 3 tot 4 uur bereikt. Voedselinname stelt de maximale serumconcentratie met circa een uur uit, maar heeft geen effect op de overall expositie aan het geneesmiddel. Het geneesmiddel verdeelt zich over het extracellulair lichaamswater (~20-25 L; $V_d = \text{ca. } 0,33 \text{ l/kg}$). Er treedt nauwelijks eiwitbinding op (<5%). Oseltamivir heeft een goede penetratie in de longen, nasale mucosa en middenoor, maar dringt slecht door in het centraal zenuwstelsel en liquor. De eliminatie van oseltamivircarboxylaat (>90% renaal, glomerulaire filtratie én renale tubulaire excretie door het tubulaire anionen transport systeem – te remmen met probenecid) geschiedt na orale inname met een halfwaardetijd van 6 tot 10 uur (He, 1999); deze halfwaardetijd wordt bepaald door trage orale resorptie.

Ook bij de meeste IC patiënten zal orale tube (per maag- of duodenumsonde) toediening van de standaarddosering tot adequate bloedconcentraties leiden (Ariano, 2009).

In onderzoeken over seizoensinfluenza werd wat betreft verlichting van klachten en koorts geen verschil vastgesteld tussen een behandeling met oseltamivir 75 mg 2 dd en 150 mg 2 dd oraal. Bij patiënten die op de IC opgenomen zijn, beademd worden en een maagsonde hebben wordt op WHO advies oseltamivir in een dosering van **150 mg 2 dd** door de sonde gegeven, als er onzekerheid bestaat over voldoende opname en vrees is voor onderbehandeling.

Dosisaanpassing en voorwaarden van gebruik in kinderen, zie Appendix **Tabel I**.

Dosisaanpassing bij nierfunctiestoornis en bij niervervangende therapie: zie Appendix **Tabel II**.

Zanamivir (Relenza®):

Na orale toediening is de bioavailability van Zanamivir laag, minder dan 2-5%. Bij inhalatie wordt driekwart van de dosis in de orofarynx gedeponed, en circa 15% diep in de long. Slechts 10 tot 20% van de toegediende dosis wordt in de circulatie opgenomen, en geeft een maximale serumconcentratie na 1 tot 2 uur. Zanamivir verdeelt zich over het extracellulair lichaamswater (~16-20 L; $V_d = \text{ca. } 0,33 \text{ l/kg}$). De eliminatie (~90% onveranderd in urine) kent een eerste-orde

kinetiek met een halfwaardetijd van circa 2 uur (Cass, 1999). Zanamivir inhalatie is geregistreerd voor gebruik bij kinderen vanaf 5 jaar.

De onzekerheid hoeveel van een geïnhalerde dosis bij een ernstig zieke patiënt diep in de long gedeponeerd wordt, is de reden in dit protocol te kiezen voor intraveneuze toediening van zanamivir! Bij een minder zieke patiënt die betrouwbaar kan inhaleren is deze toedieningsweg uiteraard wel een optie.

Zanamivir voor intraveneuze toediening is verkrijgbaar na overleg met de apotheken van een van de academische ziekenhuizen in Nederland of de Cib/LCI (030- 2747000).

Intraveneus zanamivir kan **niet** toegediend worden aan kinderen <6 maanden.
Dosering zanamivir intraveneus: zie Appendix **Tabel III**.

Bepalingen resistentie tegen oseltamivir:

Resistentiebepalingen kunnen verricht worden in het AMC, A'dam, ErasmusMC (R'dam), UMCG (Groningen), LUMC (Leiden), en Cib/LCI (Bilthoven), **na overleg**. Daarnaast is de PCR voor genetische bepaling van oseltamivir resistentie in meerdere laboratoria in ontwikkeling.

Contactonderzoek bij neuraminidase-resistente Influenza:

Bij een vastgestelde resistentie kan **contact onderzoek** nodig zijn, om eventuele verspreiding en de consequenties daarvan zo snel mogelijk in kaart te brengen. Daarom wordt u verzocht om nieuwe gevallen van resistentie onmiddellijk te melden bij het Cib via de dienstdoende viroloog (7/24 tel: 030-2748558). Daarbij zal worden gevraagd om enkele achtergrondinformatie gegevens. In overleg tussen melders, LCI en GGD worden nagegaan worden of nader onderzoek naar verspreiding noodzakelijk of wenselijk is.

Documentatie en Case Record Form:

Documenteer uw bevindingen nauwkeurig. Stuur u svp een rapport van elke patiënt met resistent virus naar het Cib/LCI ivm de landelijke surveillance, adam.meijer@rivm.nl, of meld telefonisch via 030-2748558.

RICHTLIJN OPGESTELD NAV VOORSTEL DOOR LANDELIJKE WERKGROEP:

prof.dr JT van Dissel, internist-infectioloog, LUMC, Leiden, e: j.t.van_dissel@lumc.nl

dr A Vossen, arts-viroloog, LUMC, Leiden, e: a.c.t.m.vossen@lumc.nl

prof.dr CAB Boucher, arts-viroloog, ErasmusMC Rotterdam, e: c.boucher@erasmusmc.nl

dr. PLA Fraaij, kinderarts, ErasmusMC-Sophia, Rotterdam, e: p.fraaij@erasmusmc.nl

prof.dr JM Prins, internist-infectioloog, AMC, Amsterdam, e: j.m.prins@amc.uva.nl

prof. dr M Koopmans, (dieren)arts-viroloog, Cib/RIVM, Bilthoven, e: marion.koopmans@rivm.nl

prof.dr M. de Jong, arts-viroloog, AMC, Amsterdam, e: m.dejong@amc.uva.nl

ENKELE REFERENTIES

Ariano RE, DS Sitar, SA Zelenitsky et al, Enteric absorption and pharmacokinetics of oseltamivir in critically ill patients with pandemic (H1N1) influenza. Can Med Ass J 2009; DOI:10.1503/cmaj.092127.

Bar SA, Herrington JD, Busti AJ, et al. Is oseltamivir (Tamiflu®) effective if administered greater than 48 hours after the onset of flu-like symptoms from the swine-origin influenza A (H1N1) viral infection? PW Pharmacother NewsL 2009; 1(23): 1-4.
www.pharmacologyweekly.com

Cass LM. Pharmacokinetics of zanamivir after intravenous, oral, inhaled or intranasal administration to healthy volunteers. Clin Pharmacokinetics 1999; 36 Suppl 1: 1-11.

Cinatl J Jr, Michaelis M, Dierr HW. The threat of avian influenza A (H5N1). Part III: antiviral therapy. Med Microbiol Immunol 2007; 196: 203-212.

Doucette KE, Aoki FY. Oseltamivir: a clinical and pharmacological perspective. Expert Opin Pharmacother 2001; 2:1671-83.

Duval X, S van der Werf, T Blanchon, et al. Efficacy of oseltamivir-zanamivir combination compared to each monotherapy for seasonal influenza: a randomized placebo-controlled trial. *Plos Medicine* 2010; 7(11):1-11.

European Medicines Agency (EMA). CHMP Assessment Report on Novel Influenza (H1N1) outbreak Tamiflu (oseltamivir) and Relenza (zanamivir). EMA/CHMP/287662/2009.

Essen GA van, Berg HF, Bueving HJ, et al. NHG-richtlijn Pandemie. NHG 2008. www.nhg.org

Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243-50.

Gezondheidsraad. Gebruik van antivirale middelen en andere maatregelen bij een griepandemie. Den Haag: Gezondheidsraad; 14 februari 2005.

Hanshaoworakul W, Simmerman JM, Narueponjirakul U, et al. Severe human influenza infections in Thailand: oseltamivir treatment and risk factors for fatal outcome. *PlosOne* 2009; 4: e6051.

Harper SA, Bradley JS, Englund JA, et al. Seasonal influenza in adults and children - diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical and practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1003-32.

He G, Massarella J, Ward P. Clinical pharmacokinetics of the prodrug oseltamivir and its active metabolite Ro-640802. *Clin Pharmacokinetics* 1999; 37: 471-84.

Jain S, L Kamimoto, AM Bramley, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med*. 2009;361:1935-44.

Kumar D, MG Michaels, MI Morris et al. Outcomes from pandemic influenza A H1N1 infection in recipients of solid-organ transplants: a multicentre cohort study. *Lancet Infectious Diseases* 2010; 10:521-6.

Lee N, KW Choi, PKS Chan, et al. Outcomes of adults hospitalized with severe influenza. *Thorax*, on line 13 January 2011.

Massarella JW, He GZ, Dorr A, et al. The pharmacokinetics and tolerability of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir (Ro 64-0796/GS4104) in healthy adult and elderly volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000; 40:836-43.

McCullers JA, Bartmess KC. Role of neuraminidase in lethal synergism between influenza virus and *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 2003; 187: 1000-9.

McGeer A, Green KA, Plevneski A, et al. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1568-75.

Michaelis M, Doerr HW, Cinatl J Jr. Novel swine-origin influenza A virus in humans: another pandemic knocking at the door. *Med Microbiol Immunol* 2009; 198: 175-183.

Robson R, Buttimore A, Lynn K, et al. The pharmacokinetics and tolerability of oseltamivir suspension in patients on haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2556-62.

Scarbinski J, S Jain, A Bramley, et al. Hospitalized patients with 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus infection in the United States – September-October 2009. *Clin Infect Dis* 2011; 52:S50-S59.

Schouten JA, Prins JM, Bonten M, Degener JE, Janknegt R, Hollander JMR, Jonkers R, Wijnands W, Verheij T, Sachs A, Kullberg BJ. Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland. VIII. Herziene SWAB-richtlijnen voor antimicrobiële therapie bij thuis opgelopen pneumonie. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2005; 149: 2495-500.

Smith JR, Ariano RE, Toovey S, et al. The use of antiviral agents for the management of severe influenza. *Crit Care Med* 2009; doi: 10.1097/CCM.0b013e3181c85229.

Van Vliet J. NVIC Richtlijn Identificatie van vitaal bedreigde patiënt. *Neth J Crit Care* 2005; 9: 227-31.

WHO. Human infection with pandemic A(H1N1) 2009 influenza virus: clinical observations in hospitalized patients, Americas, July 2009 – update. *WHO Weekly Epidemiol Report* 2009; 84: 305-8. (24 juli 2009)

WHO guidelines for pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses. Aug 2009. www.who.com

Appendix

Tabel I: DOSERING OSELTAMIVIR: AANPASSING AAN LICHAAMSGEWICHT EN LEEFTIJD

| 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 3 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 1 tot 3 maanden* | | Onder medisch toezicht^{#)} 2.5 mg per kg lichaamsgewicht iedere 12 uur, gedurende 5 dagen |
| Alléén in de context van Nieuwe Influenza A (H1N1) Kinderen 0 tot 1 maand* | | Onder medisch toezicht^{#)} 2 mg per kg lichaamsgewicht iedere 12 uur, gedurende 5 dagen |

^{#)} De CHMP, EMEA Londen, adviseert om **kinderen onder de 3 maanden** in ieder geval onder directe medische supervisie, dat wil zeggen **in het ziekenhuis** te behandelen; bij kinderen tot 1 jaar acht zij dit weliswaar gewenst, maar in een pandemische setting is dit feitelijk niet uitvoerbaar.

Het is daarom van groot belang de toediening bij kinderen <1 jaar nauwkeurig te documenteren, zodat het advies en/of de dosering aangepast kan worden naar aanleiding van opgedane ervaring. Hiervoor wordt een *case record form* opgesteld door RIVM (www.rivm.nl).

Appendix

Tabel II: DOSERING OSELTAMIVIR: AANPASSING AAN GESTOORDE NIERFUNCTIE (UITGAANDE VAN DOSERING IN VOLWASSENEN)

| 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). |

#) De dosering voor *end stage* nierinsufficiëntie en dialyse zijn overgenomen uit Robson R, 2006.

Appendix

Tabel III: Zanamivir: Initiële Dosis¹ en de Tweemaal Daags Onderhoud Dosis voor intraveneus Zanamivir voor volwassenen, adolescenten, kinderen en personen met nierfunctiestoornis.

| Volwassenen en Adolescenten | Initiële Dosis ¹ | Onderhouds Dosis (2 dd i.v.) | | | | |
|-----------------------------|-----------------------------|---|-----------|-----------|------------------------|------------------|
| | | CL _{Cr} or CL _{CRRT} (mL/min) | | | | |
| | | ≥ 80 | 50 to <80 | 30 to <50 | 15 to <30 ³ | <15 ⁴ |
| | 600 mg | 600 mg | 400 mg | 250 mg | 150 mg | 60 mg |

| Kinderen (≥6 maanden) Gewichts-range | Initiële Dosis ¹ | Onderhouds Dosis 2 dd | | | | |
|---|-----------------------------|---|-----------|-----------|------------------------|------------------|
| | | CL _{Cr} or CL _{CRRT} (mL/min/1.73m ²) | | | | |
| | | ≥ 80 | 50 to <80 | 30 to <50 | 15 to <30 ³ | <15 ⁴ |
| 19 to 37 kg ² | 16 mg/kg | 16 mg/kg | 11 mg/kg | 6.5 mg/kg | 4 mg/kg | 1.5 mg/kg |
| 11 to <19 kg | 20 mg/kg | 20 mg/kg | 13 mg/kg | 8 mg/kg | 5 mg/kg | 2 mg/kg |
| <11 kg | 24 mg/kg | 24 mg/kg | 16 mg/kg | 10 mg/kg | 6 mg/kg | 2.5 mg/kg |

1. De initiële dosis voor elke patiënt is de dosis gespecificeerd voor CL_{Cr} or CL_{CRRT} ≥ 80, i.e. 600mg voor volwassenen en adolescenten and ofwel 16, 20 of 24 mg/kg for paediatrische patiënten ≤37 kg lichaamsgewicht.
2. Kinderen jonger dan 13 jaar, maar een lichaamsgewicht > 37kg moeten de aanbevolen dosering krijgen zoals gegeven voor volwassenen en adolescenten.
3. Het tijdsinterval tussen initiële dosis en start van onderhoudsdoses voor patiënten met CL_{Cr} or CL_{CRRT} van 15 to <30 is 24 uur.
4. Het tijdsinterval tussen initiële dosis en start van onderhoudsdoses voor patiënten met CL_{Cr} or CL_{CRRT} van <15 is 48 uur.

NB. Met de tweemaal daags toegediende onderhoudsdoses wordt begonnen op 12 uur na toediening van de initiële dosis, met uitzondering voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis waar er een langer interval aangehouden wordt:

- voor patiënten met CL_{Cr} or CL_{CRRT} van <15, wordt de tweemaal daags onderhoudsdoses pas gegeven 48 uur na de initiële dosis.
- voor patiënten met CL_{Cr} or CL_{CRRT} van 15 to <30, wordt de tweemaal daags onderhoudsdoses pas gegeven 24 uur na de initiële dosis.

Bij patiënten met intermitterende hemodialyse of peritoneaal dialyse wordt zanamivir, in een dosering volgens bovenstaande tabel berekend, direct in aansluiting op de dialyse gegeven.

Zanamivir

Zanamivir waterige oplossing 10mg/mL wordt geleverd als een steriele heldere kleurloze of licht gele oplossing, isotoon gemaakt met zoutoplossing, en aangeleverd in 20mL heldere glazen flesjes gesloten met rubberen stoppers. Elke vial van 20 mL bevat 200mg Zanamivir.

De flesjes kunnen – mits gesloten – bewaard worden <30°C.

Kortom, een standaardbehandeling (5 dagen 600 mg tweemaal daags intraveneus) van een adolescent of volwassene met normale nierfunctie vereist 30 flesjes.