

Voorschriften voor oseltamivir bij een verdenking influenza in het UMC Utrecht: volgen we de richtlijn?

Oseltamivir prescriptions for suspected influenza in the UMC Utrecht: do we adhere to the guideline?

Drs. R. Rood¹, dr. L.M. Vos², dr. J.J. Oosterheert³

SAMENVATTING

Oseltamivir is het middel van eerste keuze voor de behandeling van influenza. De lokale richtlijn van het UMC Utrecht voor het voorschrijven van oseltamivir bij op influenza verdachte volwassen patiënten in de tweede lijn, wordt tijdens het griepseizoen in 75% van de gevallen correct gevolgd. Deze suboptimale naleving van de richtlijn, in combinatie met de vaak onjuiste klinische inschatting van de aanwezigheid van influenza, maken dat er veel onder- en overbehandeling is met oseltamivir. Het invoeren van snel-diagnostiek ter vervanging van de klinische blik en het aanpassen van de richtlijn door een meer directe formulering, kunnen foutieve behandeling met oseltamivir reduceren.

(TIJDSCHR INFECT 2019;14(6):228-33)

SUMMARY

Oseltamivir is the treatment of choice for influenza. Adherence to the local guideline of the UMC Utrecht for the prescription of oseltamivir in adult patients suspected of influenza in a hospital setting is only 75%. This suboptimal adherence to the guideline and the frequent misjudgment of the clinical suspicion for influenza lead to frequent under- and over-treatment with oseltamivir. The implementation of rapid influenza diagnostics to replace the clinical judgment, and adjustment of the guideline with more directive recommendations might reduce both under- and overtreatment with oseltamivir.

INLEIDING

Capaciteitsproblemen op verpleegafdelingen en afdelingen Spoedeisende Hulp (SEH) zijn tijdens de wintermaanden een terugkerend probleem in veel Nederlandse ziekenhuizen.¹ Infecties met influenzavirus leiden frequent tot ziekenhuispresentaties en -opnames. Hoewel influenza bij gezonde volwassenen meestal een relatief onschuldig ziektebeloop kent, komen morbiditeit en mortaliteit substantieel voor bij kinderen, ouderen en patiënten met onderliggend chronisch lijden.^{2,3} Accurate en tijdige behandeling van een infectie met influenza bij deze groepen patiënten kunnen leiden tot een kortere duur van symptomen, efficiëntere inzet van iso-

latiecapaciteit, een kortere opnameduur en verminderde transmissie van het virus.⁴

Voor de behandeling van influenza hebben artsen de meeste ervaring met de neuraminidaseremmer oseltamivir.⁵ De effectiviteit van oseltamivir is niet onomstreden. Het gros van de effectiviteitsstudies is echter verricht in de eerste lijn en/of in populaties van voorheen gezonde patiënten. In deze groepen is de effectiviteit dubieus.⁶ Wel zijn er sterke aanwijzingen dat patiënten die moeten worden opgenomen en de genoemde risicogroepen baat hebben bij behandeling met oseltamivir.^{7,8} De in Nederland gehanteerde lokale richtlijnen zijn veelal gebaseerd op de richtlijn van de Landelijke

¹medisch student, ² aios interne geneeskunde, ³ internist-infectioloog, allen afdeling Interne Geneeskunde en Infectieziekten, UMC Utrecht.

Correspondentie graag richten aan: mw. dr. L.M. Vos, divisie Infectieziekten, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht, tel.: 088 756 30 22, e-mailadres: l.m.vos-6@umcutrecht.nl

Belangenconflict/financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: influenza, oseltamivir, richtlijn, sneldiagnostiek, ziekenhuis.

Keywords: guideline, hospital, influenza, oseltamivir, rapid testing.

ONTVANGEN 6 SEPTEMBER 2018, GEACCEPTTEERD 6 FEBRUARI 2019.

Coördinatie Infectieziektenbestrijding (LCI). De LCI-richtlijn Influenza uit 2012 stelt dat elke patiënt die klinisch moet worden geobserveerd in aanmerking komt voor antivirale therapie, ongeacht de duur van de symptomen. Daarbij is behandeling het effectiefst indien de patiënt minder dan 48 uur klachten heeft. Bij immuungecompromitteerden moet een behandeling altijd worden overwogen.⁹

In Nederland lijkt dus een consensus te zijn dat het zinvol is om influenzapositieve patiënten te behandelen met antivirale middelen als zij in een ziekenhuis worden opgenomen. Het starten van de behandeling met oseltamivir binnen 48 uur is daarbij geassocieerd met een lagere morbiditeit.⁸ Reguliere moleculaire diagnostiek voor het aantonen van een influenza-infectie duurt echter vaak 24-48 uur. In de praktijk wordt het al dan niet behandelen met oseltamivir daarom vaak gebaseerd op een verdenking op infectie en niet op basis van een bewezen infectie. Het klinische beeld van een infectie met het influenzavirus is echter moeilijk te onderscheiden van een infectie door andere respiratoire pathogenen. Dit blijkt bijvoorbeeld uit het feit dat in een SEH-setting 35% van de volwassen patiënten met een klinische verdenking en uiteindelijk positieve influenzatest geen behandeling met oseltamivir krijgt, terwijl 53% van de klinisch verdachte, maar uiteindelijk influenzanegatieve patiënten onterecht wordt behandeld.¹⁰ Men kan ervoor kiezen om tijdens het griepseizoen, als de a-priori-kans op influenza groot is, iedereen te behandelen met oseltamivir. Overbehandeling is echter eveneens onwenselijk, gezien de bijwerkingen van oseltamivir. Vanwege de hoge belasting door influenza voor zowel de individuele patiënt als de gezondheidszorg als geheel, is het daarom essentieel om de juiste patiënten te behandelen en zowel over- als onderbehandeling met oseltamivir tot een minimum te beperken. Een richtlijn zou hierin moeten voorzien.

Het doel van de studie in dit artikel is om een aanbeveling te formuleren voor het verbeteren van de bestaande richtlijn voor het voorschrijven van neuraminidaseremmers bij influenza in de tweede lijn. Deze studie is uitgevoerd in het UMC Utrecht (UMCU), waar oseltamivir het aangewezen antivirale middel is bij influenza. De lokale richtlijn voor het voorschrijven van oseltamivir stelt dat oseltamivir kan worden overwogen bij iedereen die wordt opgenomen met symptomen die korter dan 48 uur duren. Bij ernstig zieke en immuungecompromitteerde personen kan dat eventueel ook nog na 48 uur. Dit advies is gebaseerd op de richtlijn van de LCI. Deze studie evalueert hoe de richtlijn wordt nageleefd, wat redenen zijn om deze niet te volgen en wat onafhankelijke voorspellers zijn voor het voorschrijven van oseltamivir. Daarnaast wordt geëvalueerd hoeveel van de opgenomen volwassen patiënten wordt over- en onderbe-

handeld met oseltamivir en in hoeverre de richtlijn van het UMCU een juiste voorspelling biedt voor het al dan niet besmet zijn met influenzavirus.

METHODEN

SETTING

Het UMCU is een academisch tertiair centrum met meer dan 1.000 ziekenhuisbedden. Van een prospectief cohort van volwassen SEH-patiënten die zich met een verdenking op een luchtweginfectie presenteerden tijdens het influenzaseizoen van 2016-2017, werden retrospectief aanvullende data verzameld. Deze studie werd door de medisch ethische toetsingscommissie van het UMCU als niet WMO-plichtig beoordeeld.

STUDIEPOPULATIE

Het initiële prospectieve cohort betrof alle volwassen patiënten (≥ 18 jaar) die zich tussen 14 november 2016 en 26 maart 2017 op de SEH presenteerden met symptomen van een luchtweginfectie voor de specialismen Interne geneeskunde, Longgeneeskunde en/of de SEH. Uit dit initiële cohort zijn door screening van individuele SEH-dossiers patiënten geselecteerd bij wie tijdens hun SEH-presentatie een verdenking bestond op influenza. Een verdenking op influenza werd gedefinieerd als een differentiaaldiagnose, werkdiagnose of beleid in de status van de behandelend arts op de SEH die getuigde van een verdenking op influenza. Afgenomen nasofaryngeale swabs werden met RT-PCR onderzocht op de aanwezigheid van influenzavirus. In het influenzaseizoen van 2016-2017 was sneldiagnostiek naar influenza in het UMCU nog geen standaardzorg en alle swabs werden met de reguliere RT-PCR geanalyseerd, met een doorlooptijd van meer dan 24 uur. Resultaten van de virale diagnostiek waren dan ook bij geen enkele patiënt beschikbaar tijdens het besluitvormingsproces op de SEH.

DATAVERZAMELING

Klinische en virologische gegevens werden op basis van een gestandaardiseerd protocol handmatig verzameld uit het elektronisch patiëntendossier. In geval van twijfel werd consensus bereikt door discussie met een tweede of, indien noodzakelijk, derde onderzoeker. De duur van de symptomen werd genoteerd in aantal dagen, inclusief de dag van het SEH-bezoek. In het geval van meerdere symptomen werd de langst aanwezige influenza-gerelateerde klacht, afgeleid van de WHO-definitie van 'influenza-like illness', gebruikt om de duur van de symptomen te berekenen.¹¹ Van elke patiënt werd geregistreerd of die oseltamivir kreeg voorgeschreven naar aanleiding van het SEH-bezoek. Op basis van het medisch dossier werd bepaald of werd voldaan aan

BOX 1. Gehanteerde criteria voor het al dan niet terecht voorschrijven van oseltamivir (strikte interpretatie richtlijn Universitair Medisch Centrum Utrecht).

Behandeling moet worden gestart bij verdenking of aangetoonde influenza bij alle patiënten die:

- worden opgenomen;
- zich presenteren binnen 48 na het ontstaan van de eerste ziekteverschijnselen.

Indien langer dan 48 uur sprake is van klachten, zou behandeling ook moeten worden gestart bij:

- ernstig zieke patiënten, gedefinieerd als de noodzaak tot opname op de Medium of Intensive Care, ook als dit vervolgens niet werd uitgevoerd wegens een behandelbeperking.
- immuungecompromitteerde patiënten, gedefinieerd als 1 of meer van de volgende criteria:
 - corticosteroïdengebruik: prednisolon of een equivalent in een cumulatieve dosis >700 mg en/of >20 mg/dag gedurende minimaal 3 weken in de afgelopen 6 maanden
 - neutropenie $<0,5 \times 10^9/l$ veroorzaakt door systemische chemotherapie
 - autologe of allogene stamceltransplantatie in de afgelopen 6 maanden
 - gebruik van biologicals, anti-CD-20-therapie of antireumatische medicatie in de afgelopen 6 maanden
 - functionele of anatomische hypo- of asplenie
 - primaire immuundeficiëntie
 - CD4-penie $<200/mm^3$
 - hypogammaglobulinemie

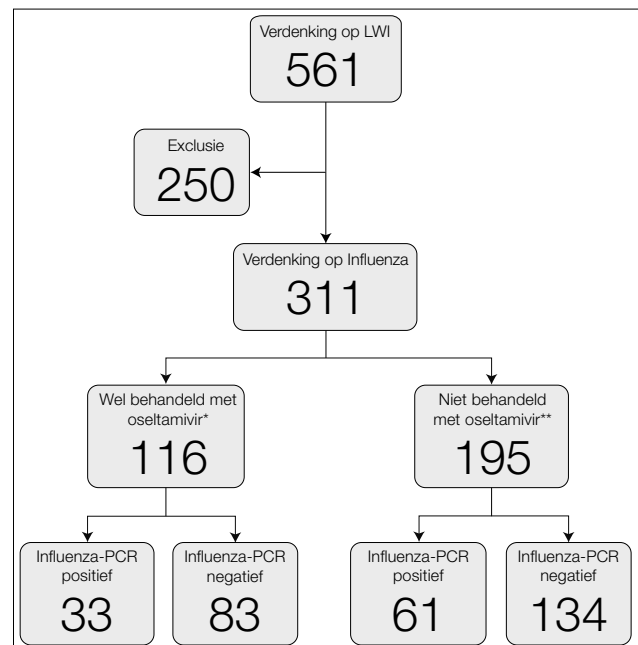
Indien de patiënt **binnen** bovenstaande criteria viel, maar **geen** oseltamivir kreeg, OF indien de patiënt **buiten** bovenstaande criteria viel, maar **wel** oseltamivir kreeg, is dit gescoord als **niet naleven van de richtlijn**.

de criteria van de richtlijn van het UMCU voor behandeling met oseltamivir (zie Box 1). Bij de dataverzameling is gekozen om de criteria van de richtlijn strikt te interpreteren, ondanks dat de richtlijn de criteria aanbiedt ter 'overweging'. De immuunstatus werd vastgesteld op basis van criteria die worden toegepast in enkele grote studiecohorten in het UMCU. Een positieve RT-PCR voor influenzavirus A of B ('cycle time'-waarde <40) op de afgenomen nasofaryngeale swab werd beschouwd als bewijzend voor infectie.

DATA-ANALYSE

Ontbrekende data van zowel uitkomsten als andere variabelen werden geïmputeerd met multiële imputatie. De data-analyse werd uitgevoerd op basis van gepoolde data van de geïmputeerde datasets. Het volgen van de richtlijn en de juistheid van de richtlijn betreffende influenza-infectie werd onderzocht middels 2x2-tabellen, waaruit de sensitiviteit en specificiteit van de richtlijn konden worden berekend, alsmede Cohen's kappa (een voor kans gecorrigeerde maat van overeenkomst tussen 2 middelen voor diagnostiek of beoordelingen, in dit geval de richtlijn). Onafhankelijke voorspellers voor het voorschrijven van oseltamivir zijn geïdentificeerd met multivariabele logistische regressie, waarbij gebruik werd gemaakt van 'backward variable selection' op basis van de 'likelihood ratio'. Niet-significante voorspellers die grote veranderingen in de regressiecoëfficiënten van de

andere voorspellers teweegbrachten werden meegenomen in het uiteindelijke model. De discriminerende waarde van het regressiemodel werd beoordeeld door middel van een bere-



FIGUUR 1. Stroomdiagram van patiënteninclusie. *Ontbrekende data influenza-PCR vóór multiële imputaties: n=2. **Ontbrekende data influenza-PCR vóór multiële imputaties: n=47. LWI=luchtweginfectie.

TABEL 1. Gegevens van geïncludeerde patiënten.*

	Totaal	Osetamivir gestart	Geen osetamivir gestart
Aantal patiënten - n	311	116	195
Mannelijk geslacht - n (%)	156 (50,1)	58 (50,0)	98 (50,2)
Leeftijd (jaren) - mediaan (IQR)	62 (48-70)	64 (53-72)	61 (44-70)
Leeftijd ≥65 jaar - n (%)	139 (44,7)	57 (49,1)	82 (42,1)
Ziekenhuisopname - n (%)	200 (64,3)	102 (87,9)	98 (50,3)
Duur van symptomen (dagen) - mediaan (IQR)	3 (2-7)	3 (2-5)	4 (2-7)
Duur <48 uur - n (%)	117 (37,6)	51 (44,0)	66 (33,7)
Zuurstofbehoefte - n (%)	124 (40,0)	61 (52,6)	63 (32,3)
PaO ₂ in mmHg - mediaan (IQR)	69,5 (60,0-84,8)	65,0 (57,3-80,8)	72,0 (64,0-85,0)
Hypoxemie - n (%)	98 (31,5)	47 (40,5)	51 (26,1)
Lymfocyten (10 ⁹ /l) - mediaan (IQR)	1,00 (0,59-1,60)	0,78 (0,42-1,41)	1,14 (0,68-1,99)
Lymfocytopenie - n (%)	120 (38,6)	58 (50,0)	62 (31,8)
GCS <15 - n (%)	45 (18,1)	15 (16,1)	29 (19,6)
AMBU-65-score ≥3 - n (%)	63 (20,3)	26 (22,4)	37 (19,0)
Influenzavaccinatie - n (%)	178 (57,2)	67 (57,8)	110 (56,4)
Comorbiditeit ^a - n (%)	239 (76,8)	90 (77,5)	149 (76,4)
Chronische longziekten	98 (31,5)	25 (21,6)	73 (37,4)
Diabetes mellitus	65 (20,9)	25 (21,5)	40 (20,5)
Hart- en vaatziekten	129 (41,5)	52 (44,8)	77 (39,5)
Maligniteit	81 (26,0)	40 (34,5)	41 (21,0)
Immuungecompromitteerde status	145 (46,7)	75 (64,7)	70 (35,9)
Influenza-PCR positief - n (%)	94 (30,2)	33 (28,4)	61 (31,3)

*Baselinedata zijn gebaseerd op de gepoolde resultaten van imputatiesets. Er was sprake van ontbrekende data voor de duur van symptomen (21%), PaO₂ (5%), lymfocyten (50%), AMBU-65-score (66%), GCS (41%), influenzavaccinatie (82%) en influenza-PCR (16%). ^a=Comorbiditeit is positief gescoord indien 1 of meer van de 4 subcategorieën positief was. AMBU-65=ademhalingsfrequentie, acute verwardheid, bloeddruk, ureum, leeftijd >65 jaar, GCS=Glasgow comascore, IQR=interquartile range, PaO₂=arteriële partiële zuurstofspanning

kening van de C-statistiek, wat overeenkomt met de ‘area under the receiver operating characteristics curve’. De data-analyse werd uitgevoerd met IBM SPSS versie 21.

RESULTATEN
STUDIEPOPULATIE

561 patiënten presenteerden zich tijdens het influenzaseizoen van 2016-2017 op de SEH met symptomen van een luchtweginfectie. Binnen deze groep hadden 311 patiënten (55%) een verdenking op influenza (zie *Figuur 1*). Hiervan was bij 262 patiënten (84%) een nasofaryngeale swab afgenomen en 116 patiënten (37%) hadden osetamivir voorgeschreven gekregen. In totaal hadden 94 patiënten (30%) een positieve RT-PCR voor influenzavirus. Patiënten waren gemiddeld 62 jaar oud, 156 patiënten (50%) waren van het mannelijk geslacht, de mediane duur van de symptomen was 3 dagen en bij 200 patiënten (64%) volgde een ziekenhuisopname (zie *Tabel 1*).

HOE VAAK WERD DE RICHTLIJN GEVOLGD EN KREGEN PATIËNTEN OSELTAMIVIR?

Bij 232 patiënten (75%) werd de richtlijn gevolgd; bij 99 patiënten werd een behandeling met osetamivir gestart en bij 133 patiënten niet. Van de 79 patiënten (25%) bij wie werd afgeweken van de richtlijn, werden 62 patiënten onterecht niet behandeld met osetamivir en 17 onterecht wel behandeld. Van de patiënten die na het SEH-bezoek werden opgenomen in het ziekenhuis (n=200) werd bij 67 patiënten (34%) afgeweken van de richtlijn, waarvan 57 patiënten onterecht niet en 10 patiënten onterecht wel werden behandeld. Criteria waarop de richtlijn niet werd gevolgd, waren de duur van symptomen <48 uur bij 36 patiënten, immuungecompromitteerde status bij 32 patiënten en ernstig ziek zijn bij 2 patiënten. Van de patiënten die vanuit de SEH werden ontslagen (n=111) ontvingen 14 patiënten (13%) osetamivir, waarvan 12 patiënten korter dan 48 uur klachten hadden en/of immuungecom-

promitteerd waren. Multivariabele logistische regressie identificeerde 5 onafhankelijke voorspellers voor het voorschrijven van oseltamivir: immuungecompromitteerde status ('odds ratio' [OR] 3,6; 95%-BI: 2,1-6,2), zuurstofbehoefte van ≥ 1 liter (OR 2,4; 95%-BI: 1,4-4,2), lymfocytopenie $< 0,8 \times 10^9/l$ (OR 1,9; 95%-BI: 0,9-3,9), de aanwezigheid van een chronische longziekte (OR 0,4; 95%-BI: 0,2-0,7) en leeftijd (OR 1,014 per jaar leeftijdstoename, 95%-BI: 0,997-1,032). Het model had een C-statistiek van 0,752.

VOORSPELENDE WAARDE VAN DE RICHTLIJN

Van de opgenomen patiënten ontvingen influenzapositieve patiënten in 44% van de gevallen geen oseltamivir en werden influenzanegatieve patiënten in 52% van de gevallen onterecht behandeld met oseltamivir. Wanneer het advies van de richtlijn van het UMCU wordt vergeleken met de RT-PCR-resultaten, blijkt dat de richtlijn de aan- of afwezigheid van influenzavirus correct heeft voorspeld bij slechts 139 patiënten (45%) (95%-BI: 39-50%; Cohen's kappa -0,085), met een sensitiviteit van 45% (95% BI: 34-55%), een specificiteit van 45% (95%-BI: 38-52%), een positief voorspellende waarde van 26% (95%-BI: 21-31%) en een negatief voorspellende waarde van 65% (95%-BI: 60-70%). Het aandeel patiënten met een influenzapositieve RT-PCR was groter in de groep die volgens de richtlijn niet behandeld zou moeten worden (52 van de 150 patiënten, 35%) dan in de groep die wel behandeld zou moeten worden (42 van de 161 patiënten, 26%) ($p=0,08$).

DISCUSSIE

De richtlijn met criteria voor het voorschrijven van oseltamivir wordt matig nageleefd. Door deze suboptimale naleving in combinatie met een vaak onjuiste inschatting of sprake is van influenza, is sprake van veel over- en onderbehandeling met oseltamivir.

Het naleven van deze specifieke richtlijn moet in het licht worden geplaatst van de naleving van medische richtlijnen in het algemeen. In een systematische review uit 2016 worden percentages tussen 8-65% gevonden voor het niet naleven van richtlijnen. Daarbij worden patiëntvoorkeur en contra-indicaties het meest gerapporteerd als redenen om van richtlijnen af te wijken.¹² Het niet volgen van een richtlijn zal daarnaast ook sterk samenhangen met de potentiële risico's die het niet volgen van de richtlijn met zich meebrengt. Voor de patiëntengroep waarin deze studie is uitgevoerd, zou het percentage van 25% waarbij de richtlijn niet is gevolgd omlaag moeten kunnen, omdat van weinig contra-indicaties sprake is en het een relatief patiëntvriendelijke behandeling betreft. In de beschreven studie was zowel onder- als overbehandeling met oseltamivir ten opzichte van het advies van

de richtlijn. Onderbehandeling ten opzichte van de richtlijn kan worden verklaard door een zekere mate van scepsis ten aanzien van het gebruik van oseltamivir. Overbehandeling wordt mogelijk verklaard door andere motieven om oseltamivir voor te schrijven, zoals preventie van secundaire infecties en vermindering van het risico op transmissie naar andere patiënten. Dit zijn motieven die overbehandeling tot op zekere hoogte rechtvaardigen, maar in de sensitiviteit van de richtlijn is veel winst te behalen. De scepsis van artsen omtrent de effectiviteit van oseltamivir is begrijpelijk, gezien het beperkte bewijs over de effectiviteit van neuraminidaseremmers, de publicatiebias in effectiviteitsstudies en de grote heterogeniteit in geïncludeerde patiënten. De effectiviteitsstudies over neuraminidaseremmers bij influenza zijn grotendeels verricht in de eerste lijn of in een voorheen gezonde populatie. Onderzoek naar kwetsbare patiëntenpopulaties en risicogroepen, zoals kinderen jonger dan 1 jaar en immuungecompromitteerde patiënten, is schaars. Bovendien wordt beschreven dat behandeling met oseltamivir gepaard gaat met bijwerkingen, zoals misselijkheid, braken, hoofdpijn, nierfunctiestoornissen en psychiatrische symptomen.^{5,13} Voor een positief effect van neuraminidaseremmers bestaan echter wel aanwijzingen. Doll et al. beschrijven in een meta-analyse, die kijkt naar de effectiviteit van oseltamivir en zanamivir bij gehospitaliseerde patiënten, dat beide middelen een verlaagde mortaliteit (OR-bereik 0,2-0,8) geven.¹³ Het positieve effect op de mortaliteit bij opgenomen influenzapositieve patiënten zou zelfs bij het starten van oseltamivir na een symptoomduur van 48 uur nog aanwezig zijn (OR 0,2; 95%-BI: 0,1-1,1).⁷ Doll et al. tonen daarnaast aan dat oseltamivir en zanamivir de symptoomduur van opgenomen influenzapositieve patiënten met een halve tot een hele dag verkorten en zorgen voor minder secundaire transmissie van influenzavirus binnen het ziekenhuis (OR-bereik 0,1-0,5).¹³ De afname in symptoomduur wordt onderstreept in een Cochrane-review, waarin voornamelijk eerstelijnsstudies werden geïncludeerd. Hierin werd geconcludeerd dat oseltamivir resulteert in een afname van de duur van symptomen van 16,8 uur (95%-BI: 8,4-25,1 uur; $p<0,05$).⁵ Doll et al. bevestigen dat bij oseltamivir de bijwerkingen misselijkheid en braken optreden (OR-bereik 1,5-2,5), maar niet bij zanamivir.¹³

Meer vertrouwen in de effectiviteit van neuraminidaseremmers, gebaseerd op onderzoek bij een patiëntenpopulatie in het ziekenhuis, kan ertoe leiden dat artsen de richtlijn beter naleven. Een andere manier om het naleven van de richtlijn te verbeteren, is een meer directieve formulering.¹⁰ Een meer directieve formulering van de richtlijn kan in de hand worden gewerkt door het snel kunnen vaststellen of sprake is van influenza. De implementatie van sneldiagnostiek voor

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 De richtlijn voor het voorschrijven van oseltamivir kan in de praktijk beter worden gevolgd. Om dit te bewerkstelligen zou de richtlijn meer directief moeten worden geformuleerd.**
- 2 Het advies is om tijdens het griepseizoen laagdrempelig oseltamivir voor te schrijven aan patiënten die worden opgenomen met (een verdenking op) influenza, zeker bij immuungecompromitteerde en ernstig zieke personen, gezien de aanwijzingen voor een gunstig effect van oseltamivir bij deze patiënten.**
- 3 Het invoeren van sneldiagnostiek voor influenzavirus zal zowel over- als onderbehandeling met oseltamivir reduceren.**

influenza kan de lastige en foutgevoelige klinische beoordeling van influenza grotendeels vervangen, waardoor de vervolgaanbeveling ook stelliger kan worden geformuleerd. Dit zal de over- en onderbehandeling sterk reduceren. Het advies zou dan worden om bij een positieve sneltest voor influenza en opname in het ziekenhuis te behandelen met neuraminidaseremmers. Of de klachtenduur bij immunocompetente patiënten dan nog een rol moet spelen is de vraag, niet alleen vanwege het mogelijk gunstige effect na deze 48 uur, maar ook vanwege de potentieel kleinere kans op transmissie.^{7,14}

Een beperking van de beschreven studie is dat door het observationele, retrospectieve karakter van de studie veel data ontbraken. Onder de aanname van ‘missingness at random’ zijn multiële imputaties toegepast. Ook is dit onderzoek slechts in 1 ziekenhuis verricht, een academisch centrum met een relatief hoog percentage immuungecompromitteerde patiënten en patiënten met comorbiditeiten. Hierdoor is de generaliseerbaarheid naar de situatie op de SEH in een perifeer centrum mogelijk beperkt. Verder zijn geen klinische uitkomsten gemeten van de geïncludeerde patiënten, waardoor geen uitspraak kan worden gedaan over de effectiviteit en de veiligheid van het al dan niet volgen van de richtlijn en het voorschrijven van oseltamivir. Tevens zijn de patiënten in deze studie geselecteerd op basis van een verdenking op influenza, waarbij het voorschrijven van oseltamivir als criterium werd meegenomen voor deze verdenking, vanwege het soms ontbreken van een duidelijke (differentiaal)diagnose. Aangezien het voorschrijven echter ook een belangrijke uitkomst is in deze studie, geeft deze manier van patiëntselectie mogelijk vertekende resultaten. Een laatste beperking van de studie wordt veroorzaakt door de vrije formulering van de richtlijn van het UMCU. Om de onderzoeksvraag te kunnen beantwoorden was het noodzakelijk om de criteria strikt te interpreteren, maar de niet-directieve formulering van de richtlijn draagt vermoedelijk bij aan het feit dat de richtlijn niet altijd wordt gevolgd.

CONCLUSIE

Artsen op de SEH houden zich bij 25% van de patiënten met een verdenking op influenza niet aan de richtlijn voor het voorschrijven van oseltamivir. Deze suboptimale naleving van de richtlijn in combinatie met de vaak onjuiste klinische inschatting van de aanwezigheid van influenza, maken dat sprake is van veel onder- en overbehandeling met oseltamivir. Het invoeren van sneldiagnostiek ter vervanging van de klinische blik en het aanpassen van de richtlijn door een meer directieve formulering, kunnen een foutieve behandeling met oseltamivir reduceren.

REFERENTIES

1. Bruins B. Verzoek uit regeling van werkzaamheden inzake de overbelasting van SEH's mede door de langdurige griepgolf (n.a.v. bericht NOS d.d. 6 maart 2018). [Kamerbrief]. Beschikbaar via <https://www.rijksoverheid.nl/binaries/rijksoverheid/documenten/kamerstukken/2018/03/14/kamerbrief-over-overbelasting-spoedeisende-hulp/kamerbrief-over-overbelasting-spoedeisende-hulp.pdf>. Geraadpleegd op 16 augustus 2018.
2. Thompson WW, et al. JAMA 2004;292:1333-40.
3. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. LCI Richtlijn Influenza. Beschikbaar via <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/influenza#literatuur>. Geraadpleegd op 16 augustus 2018.
4. Hayden F, et al. JAMA 1999;282:1240-6.
5. Jefferson T, et al. Cochrane Database Syst Rev 2014;10:CD008965.
6. Hayden F, et al. J Infect Dis 2006;194:S119-26.
7. McGeer A, et al. Clin Infect Dis 2007;45:1568-75.
8. Kumar D, et al. Clin Infect Dis 2018;67:1322-9.
9. Van Dissel JT, et al. Richtlijn klinische behandeling met antivirale therapie van opgenomen patiënt met influenza. Seizoen 2012-2013. Beschikbaar via <https://lci.rivm.nl/sites/default/files/2017-06/BehandelrichtlijnGriepv2.4.f.pdf>. Geraadpleegd op 16 augustus 2018.
10. Brendish N, et al. Lancet Respir Med 2017;5:401-11.
11. WHO Global epidemiological surveillance standards for influenza. Geneva; World Health Organization; 2013. p. 14.
12. Arts D, et al. Int J Med Inform 2016;89:55-62.
13. Doll MK, et al. J Antimicrob Chemother 2017;72:2990-3007.
14. Fry A, et al. Lancet Infect Dis 2014;14:109-18.