

wordt als belangrijkste probleem genoemd. Verder zijn de beschikbaarheid, de feedback en de begeleiding bij toetsing op dit moment onvoldoende. Slechts een beperkt aantal noemt motivatie en zelfdiscipline als belemmering.

De aangedragen oplossingen vereisen grote veranderingen in de huisartsenpraktijk en in de organisatie van kwaliteitsverbetering. De gewenste vermindering van de werkdruk zal echter op korte termijn waarschijnlijk niet gerealiseerd worden door het dreigende huisartsentekort. Hoe dan ook is het nodig de ondersteuning bij het gebruik van toetsresultaten voor kwaliteitsverbetering verder uit te werken, bijvoorbeeld met begeleiding door getrainde collega's. De winst die dit zal opleveren moet onderzocht worden, net zoals de haalbaarheid van dergelijke ondersteuning. Het is ook de vraag of huisartsen deze nieuwe manier van werken en veranderen, die zo anders is dan de huidige nascholing, kunnen aanleren.¹⁴ Daarnaast is het de vraag of meer ondersteuning tegemoetkomt aan de andere genoemde knelpunten zoals tijdgebrek of gebrekkige samenwerking.

De resultaten maken duidelijk dat alleen het ontwikkelen en beschikbaar stellen van toetsen onvoldoende is. De toetsen zijn nu een geïsoleerd instrument in het grote aanbod van nascholing. Herbezinning op de rol en de vorm van toetsing in het kwaliteitsbeleid is dringend gewenst. Voordat nieuw beleid en instrumenten worden ontwikkeld, is onderzoek noodzakelijk naar de vorm waarin systematische toetsing en kwaliteitsverbetering moeten worden uitgewerkt, en de effectiviteit hiervan.

Literatuur

- 1 Kwaliteits- en Deskundigheidsbevordering. Utrecht: LHV; 1990.
- 2 Deskundigheidsbevordering. Beleidsplan Kwaliteit en Deskundigheidsbevordering. Utrecht: LHV/NHG; 1995.
- 3 Kwaliteit op Koers. Rapport No. 99/1070/BK. Utrecht: LHV/NHG, februari 1999.
- 4 Meten en toetsen als onderdeel van kwaliteitsbevordering. Utrecht: NHG, 2001.
- 5 Grol R, Wensing M. Implementation of quality assurance and medical audit: general practitioners' perceived obstacles and requirements. *Br J Gen Pract* 1995;45:548-52.
- 6 Ram PM. Comprehensive assessment of General Practitioners [Proefschrift]. Maastricht: Universiteit Maastricht, 1998.
- 7 Oxman AD, Thomson MA, Davis DA, Haynes RB. No magic bullets: a systematic review of 102 trials of interventions to improve professional practice. *Can Med Assoc J* 1995;153:1423-31.
- 8 Davis DA, Taylor Vaisey A. Translating guidelines into practice. A systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines. *Can Med Assoc J* 1997;157:408-16.
- 9 Balas EA, Boren SA, Brown GD, Ewigman BG, Mitchell JA, Perkoff GT. Effect of physician profiling on utilization. Meta-analysis of randomized clinical trials. *J Gen Intern Med* 1996;11:584-90.
- 10 Berwick DM. Developing and testing changes in delivery of care. *Ann Intern Med* 1998;128:651-6.
- 11 Chambers R, Bowyer S, Campbell I. Audit activity and quality of completed audit projects in primary care in Staffordshire. *Qual Health Care* 1995;4:178-83.
- 12 Eliasson G, Berg L, Carlsson P, Lindstrom K, Bengtsson C. Facilitating quality improvement in primary health care by practice visiting. *Qual Health Care* 1998;7:48-54.
- 13 Wolfersteig J, Dunham S. Performance improvement: a multidimensional model. *Int J Qual Health Care* 1998;10(4):351-4.
- 14 Van Berkestijn L. Leren leren. Over de vernieuwing van de huisartsopleiding. *Huisarts Wet* 2002;45:248-52.

Het effect van neuraminidaseremmers bij de behandeling en preventie van influenza is beperkt

Louwrens Boomsma, Pim Assendelft

Inleiding

Zanamivir en oseltamivir zijn nieuwe vertegenwoordigers van de groep neuraminidaseremmers. Oseltamivir is in het najaar van

Auteursgegevens

NHG, afdeling Richtlijnen en Wetenschapsbeleid, Postbus 3231, 3502 GE Utrecht: L.J. Boomsma, huisarts, wetenschappelijk medewerker; W.J.J. Assendelft, huisarts, hoofd afdeling Richtlijnen en Wetenschapsbeleid. Correspondentie: renw@nhg-nl.org
Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

2002 in Nederland geïntroduceerd. Deze medicijnen remmen het enzym neuraminidase van het influenza-A- en -B-virus. Virale neuraminidase bevordert de penetratie van het virus in de epitheelcellen en de afgifte van nieuw gevormde viruspartikels.

Voor de plaatsbepaling van deze medicamenten zijn vier vragen van belang:

- ▶ Wat is het effect van het gebruik van neuraminidaseremmers op het ziektebeloop bij personen bij wie influenza vermoed wordt?
- ▶ Wat is het effect van het gebruik van neuraminidaseremmers op het ziektebeloop bij hoogrisicopatiënten met relevante comorbiditeit?

- ▶ Wat is het effect van preventief gebruik van neuraminidaseremmers voor personen die intensief contact hebben met een influenzapatiënt (familieleden, verzorgenden)?
- ▶ Is een eventueel in onderzoek aangetoond effect ook klinisch relevant in de praktijk?

Methode

Aan de hand van deze vragen hebben wij een literatuuronderzoek uitgevoerd in Medline; de gevolgde procedure en de uitkomsten en ook de uitgebreide weergave van de resultaten zijn weergegeven in de tabel. Ook hebben wij de Cochrane Library, Clinical Evidence (juni 2002), het *Geneesmiddelenbulletin* (1999 en verder), het tijdschrift *Prescrire* (idem) en de richtlijnen van het Engelse National Institute for Clinical Excellence (NICE) geraadpleegd.

Bij de beoordeling van de literatuur rijzen een aantal problemen. Influenza wordt gedefinieerd op basis van klinisch vermoeden of op basis van serologische bevestiging in het laboratorium. Bij de gepubliceerde onderzoeken was het aantal in het laboratorium bevestigde gevallen van influenza ongeveer twee derde van de klinische vermoede gevallen. Bovendien worden er verschillende uitkomstmaten in de onderzoeken gebruikt, zoals de ziekteduur, symptoomscoringslijsten en antibioticagebruik.

Aan systematische reviews kenden wij de hoogste bewijskracht toe; indien die ontbraken, kozen wij voor bespreking van de aparte RCT's.

Resultaten

Hier worden de uitkomsten van de klinisch vermoede gevallen van influenza weergegeven, die minder gunstig zijn dan de gevallen waarbij de diagnose op grond van laboratoriumuitslagen is vastgesteld (zie ook de tabel).

De kern

- ▶ Uit onderzoeken blijkt dat neuraminidaseremmers werkzaam zijn.
- ▶ De bij onderzoek aangetoonde werking van neuraminidaseremmers blijft voor de huisartsenpraktijk van weinig klinisch belang.
- ▶ Er is mogelijk een indicatie voor neuraminidaseremmers bij hoogrisicopatiënten met relevante comorbiditeit, die geen vaccinatie gekregen hebben en op korte termijn beschermd moeten worden.

- ▶ *Het effect op het ziektebeloop bij gezonden.* Bij gezonden bekorten de neuraminidaseremmers de duur van symptomen met één dag (95%-BI 0,6-1,3) en hervatting van normale activiteiten met een halve dag (95%-BI 0,1-1,1).¹ Als symptoomscoringslijsten als uitkomstmaat worden genomen, komt men vaak tot indrukwekkende cijfers van 35-40% (relatieve) reductie.^{2,3}

Een systematische review over het effect van zanamivir, waarbij antibioticagebruik als uitkomstmaat was gekozen, gaf een absolute risicoreductie (ARR) van 0,03 en een resulterende number-needed-to-treat (NNT) van 29 bij klinisch vermoede gevallen.⁴

- ▶ *Het effect op het ziektebeloop bij hoogrisicopatiënten met relevante comorbiditeit.* Bij de hoogrisicopatiënten bleek uit een systematische review dat de ziekteduur van de groep patiënten bij wie op grond van klinische verschijnselen influenza vermoed werd, door zanamivir bekort werd met 1,5 dag (95%-BI 0,0-3,5); de ARR van antibioticagebruik bedroeg 0,09, waarmee het NNT kwam op 11.¹

- ▶ *Preventief effect voor personen die intensief contact hebben met een influenzapatiënt.* Bij de preventie van de gezinnen van een patiënt met influenza bleek uit onderzoek met zanamivir bij klinisch vermoede influenzagevallen een ARR van besmette gezinnen (dit was de eenheid van analyse!) van 0,15 en een NNT (van gezinnen) van 7.⁶

Tabel Effect van neuraminidaseremmers bij verschillende patiëntengroepen

auteur/soort/jaar	populatie	diagnose	interventie	uitkomst	ARR (95%-BI)	NNT (95%-BI)
Kaiser ⁴ SR/2000	gezonden n=3815	klinisch vermoeden	zanamivir	antibioticagebruik	0,03 (0,011-0,058)	29 (17-91)
Kaiser SR/2000	gezonden n=2499	kweek/serologie	zanamivir	antibioticagebruik	0,06 (0,043-0,077)	17 (13-23)
Lalezari ⁵ SR/2001	hoog risico n=321	klinisch vermoeden	zanamivir	antibioticagebruik	0,09 (0,003-0,17)	11 (6-333)
Lalezari SR/2001	hoog risico n=227	kweek/serologie	zanamivir	antibioticagebruik	0,104 (0,005-0,20)	9 (5-200)
Hayden ⁶ RCT/2000	gezinnen n=337	klinisch vermoeden	zanamivir	ziekte serologisch bevestigd	0,15 (0,08-0,21)	7 (5-12)
Hayden RCT/2000	gezinnen n=165	kweek/serologie	zanamivir	ziekte serologisch bevestigd	0,21 (0,098-0,32)	5 (3-10)
Welliwer ⁷ RCT/2001	gezinnen n=377	klinisch vermoeden	oseltamivir	ziekte serologisch bevestigd	0,125 (0,07-0,18)	8 (6-14)
Welliwer RCT/2001	gezinnen n=163	kweek/serologie	oseltamivir	ziekte serologisch bevestigd	0,11 (0,03-0,33)	9 (3-30)
Welliwer RCT/2001	gezonden n=955	klinisch vermoeden	oseltamivir	ziekte serologisch bevestigd	0,065 (0,04-0,09)	15 (11-25)
Welliwer RCT/2001	gezonden n=415	kweek/serologie	oseltamivir	ziekte serologisch bevestigd	0,11 (0,06-0,16)	9 (6-16)
Hayden ¹⁸ RCT/1999	gezonden n=1559	klinisch vermoeden	oseltamivir	ziekte niet serologisch bevestigd	0,003 (0,009-0,015)	344 (67-111)
Hayden RCT/1999	gezonden n=1559	kweek/serologie	oseltamivir	ziekte serologisch bevestigd	0,053 (0,023-0,083)	19 (12-43)

SR= systematische review; RCT= randomized controlled trial; ARR= absolute risicoreductie; NNT= number needed to treat; 95%-BI= 95%-betrouwbaarheidsinterval

Uitgaande van de patiënt met klinisch vermoede influenza bleek bij toediening van oseltamivir de ARR van het aantal besmette gezinnen in de omgeving 0,11 met een corresponderend NNT van 9. Als het om de individuen ging, was de ARR 0,065 en het NNT 15.⁷

Klinische relevantie

Uit deze onderzoeken blijkt dat neuraminidaseremmers werkzaam zijn. Dat wordt ook bevestigd door de Cochrane-review.¹ Bij vergelijking van neuraminidaseremmers met langer bestaande interventies, zoals amantadine, blijkt dat neuraminidaseremmers ongeveer hetzelfde effect hebben als amantadine, maar minder bijwerkingen hebben en niet alleen bij influenza A werkzaam zijn.⁸ Het effect van neuraminidaseremmers is het grootst bij de gevallen waarbij de diagnose door laboratoriumuitslagen is bevestigd en neemt duidelijk af bij klinisch vermoede gevallen van influenza. Voor deze laatste categorie blijft nog wel een winst van één dag eerder genezing en dat maar één patiënt een behandeling met antibiotica bespaard blijft wanneer ongeveer 29 gezonde mensen binnen 2 dagen op basis van een klinisch vermoeden van influenza behandeld worden.

Bij de hoogrisicopatiënten gaat het om een winst bij de klinisch vermoede influenzagevallen van anderhalve dag; bovendien moeten elf patiënten binnen twee dagen na het vermoeden van influenza met zanamivir behandeld worden om één patiënt behandeling met antibiotica te besparen. Een effect op mortaliteit of ziekenhuisopnames in deze groep is niet aangetoond.

Als het gaat om gezonde volwassenen gezinsleden van een indexpatiënt met influenza, is er weliswaar bescherming door neuraminidaseremmers, maar dan dienen wel zeven tot negen gezinnen te worden behandeld ter voorkoming van één nieuwe casus. In het NICE-advies wordt zanamivir voorbehouden aan de groepen met een verhoogd risico, maar dat zijn dezelfde groepen die in Nederland in aanmerking komen voor vaccinatie.⁹ In de Nederlandse praktijk zal het dan gaan om hoogrisicopatiënten die gevaccineerd hadden moeten worden, maar bij wie dat niet is gebeurd. Het zou geen goed beleid zijn om vaccinatie door preventief gebruik van neuraminidaseremmers te vervangen. Alleen in bovengenoemde uitzonderingsgevallen is er plaats voor een neuraminidaseremmer.

Vaccinatie heeft de voorkeur vanwege de lagere kosten, de ervaring in de huisartsenpraktijk en het bespaart een bezoek aan het spreekuur van de huisarts om een recept voor neuraminidaseremmers bij vermoeden op griep te krijgen (kosten zanamivirkuur € 9,75; tarief griepvaccinatie € 8,65.)

Een combinatie van drie systematische reviews over het gebruik van vaccinaties, amantadine en neuraminidaseremmers bij gezonde volwassenen tijdens een influenza-epidemie geeft aan dat ook voor deze groep vaccinatie de voorkeur verdient, omdat dit het meest effectief is.¹⁰ Ook het *Farmacotherapeutisch Kompas* en het tijdschrift *Prescrire* geven de voorkeur aan vaccinatie boven zanamivir.¹¹

Conclusie

De bij onderzoek aangetoonde werking van neuraminidaserem-

mers blijft voor de huisartsenpraktijk van weinig klinisch belang.^{12,13} Deze medicijnen hebben mogelijk een plaats voor hoogrisicopatiënten met relevante comorbiditeit, die geen vaccinatie gekregen hebben en op korte termijn beschermd moeten worden.⁹

Methode van literatuuronderzoek

Een search op oseltamivir OR zanamivir met een specifiek zoekfilter voor behandeling leverde 66 artikelen op.¹⁴ Beperking tot meta-analyses met toepassing van het beschreven zoekfilter voor systematische reviews leverde elf artikelen op.¹⁴ De systematische reviews (n=6) en alle dubbelblinde RCT's (n=18) werden geanalyseerd. Experimenteel onderzoek, ouder onderzoek bij gezonde vrijwilligers en bij uitsluitend kinderen vielen af, zodat 11 RCT's overbleven. De systematische reviews die toegankelijk waren en waarbij een ARR en NNT berekend konden worden, hadden de voorkeur. Deze waren gebaseerd op RCT's die ook bij de search gevonden waren en ongepubliceerde onderzoeken als fase-III-onderzoek.^{1,4,5}

Bij de beantwoording van de vragen hebben we gekozen voor onderbouwing door middel van de systematische reviews en indien dat niet mogelijk was, zijn de resultaten weergegeven van de RCT's in de tabel. Drie RCT's die in de systematische review besproken werden en geen aanvullende informatie gaven, zijn niet in de tabel opgenomen.¹⁵⁻¹⁷

In de tabel is wel een onderscheid gemaakt tussen klinisch vermoede influenza en in het laboratorium bevestigde influenza. In een fase-III-onderzoek komt men tot 77% overeenstemming tijdens een epidemie.¹⁹

Onlangs werden een aantal fase-III-onderzoeken over zanamivir besproken met de nadruk op de tijdswinst voor verlichting van de symptomen, zonder dat een ARR of NNT te berekenen was.²⁰

Literatuur

- 1 Jefferson T, Demicheli V, Deeks J, Rivetti D. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software.
- 2 Makela MJ, Pauksens K, Rostilla T, Fleming DM, Man CY, Keene ON, et al. Clinical efficacy and safety of the orally inhaled neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza: a randomized, double-blind, placebo-controlled European study. *J Infect* 2000;40:42-8.
- 3 Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, Barbarash R, Bettis R, Riff D, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Neuraminidase Study Group. *JAMA* 2000;283:1057-9.
- 4 Kaiser L, Keene ON, Hammond JMJ, Elliott M, Hayden FG. Impact of zanamivir on antibiotic use for respiratory events following acute influenza in adolescents and adults. *Arch Intern Med* 2000;160:3234-40.
- 5 Lalezari J, Campion K, Keene O, Silagy C. Zanamivir for the treatment of Influenza A and B infection in high-risk patients. *Arch Intern Med* 2001;161:212-7.
- 6 Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, Klein TC, Elliott MJ, Hammond JM, et al. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. *N Engl J Med* 2000;343:1282-9.
- 7 Welliver R, Monto AS, Carewicz O, Schattman E, Hassman M, Hedrick J, et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in

- household contacts. JAMA 2001;285:748-54.
- 8 Jefferson TO, Demicheli V, Deeks JJ, Rivetti D. Amantadine and rimantadine for preventing and treating influenza A in adults (Cochrane review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software.
 - 9 National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of Zanamivir (Relenza) in the treatment of influenza. Technology Appraisal Guidance No. 15;2000, review 2002 via <http://www.nice.org.uk>
 - 10 Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D, Deeks J. Prevention and early treatment of influenza in healthy adults. Vaccine 2000;18:957-1030.
 - 11 Zanamivir still no tangible impact on influenza. Prescrire International; 2001;10:175-7.
 - 12 Van der Laan J, Van den Hoogen J. Influenza. Advies met betrekking tot zanamivir. Huisarts Wet 1999;42:634-5.
 - 13 Van Essen GA. Influenza: vaak voorkomen, soms genezen. Huisarts Wet 1999;42:437-8.
 - 14 Zaat J, Assendelft WJ. Slim zoeken in Pubmed. Huisarts Wet 2001;44:364.
 - 15 The MIST (Management of influenza in the Southern hemisphere trials) Study Group. Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B infections. Lancet 1998;352:1877-81.
 - 16 Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, Hinson JM, Elliot MJ, Crisp A. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults. A randomized controlled trial. JAMA 1999;282:31-5.
 - 17 Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus ADME, Trottler S, Carewicz O, Mercier CH et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. Lancet 2000;355:1845-50.
 - 18 Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, Johnson C, Poretz D, Paar D, et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. N Engl J Med 1999;341:1336-43.
 - 19 Zambon M, Hays J, Webster A, Newman R, Keene O. Diagnosis of influenza in the community: relationship of clinical diagnosis to confirmed virological, serologic, or molecular detection of influenza. Arch Int Med 2001;161:2116-22.
 - 20 Kloosterboer S, Jansman FGA, Harting JW. Zanamivir (Relenza). Pharmaceutisch Weekblad 2002;137:602-9.

H&W

Nieuwe redactieleden en een juniorredactielid gevraagd

Elke maand een nieuwe H&W maken is ongeveer het leukste wat een huisarts of onderzoeker kan doen – naast gewoon dokter zijn of onderzoek doen. De redactie leest en beoordeelt vele manuscripten, schrijft jaartalstukjes en commentaren en bedenkt plannen hoe we H&W verder kunnen verbeteren.

Elk jaar treedt er een redactielid af en elke twee jaar komen er twee nieuwe redactieleden bij. De redactie van H&W heeft per mei 2003 plaats voor twee nieuwe redactieleden en één juniorredactielid.

Taken redactieleden

- ▶ Redactieleden beoordelen binnengekomen manuscripten en bespreken deze beoordelingen in de maandelijkse vergadering (derde donderdag van de maand van 17.30-21.00 uur).
- ▶ Ze begeleiden auteurs bij het herschrijven van manuscripten.
- ▶ We verwachten van redactieleden dat ze geregeld jaartalstukjes en ten minste één commentaar per jaar schrijven.
- ▶ Redactieleden leveren met nieuwe ideeën over inhoud en samenstelling van H&W een bijdrage aan de verdere ontwikkeling van ons wetenschappelijke tijdschrift.

Eisen

- ▶ Zin in schrijven en een kritische geest zijn de belangrijkste eisen. We willen graag naast een onderzoeker ook een praktiserend huisarts benoemen. Ervaring met het beoordelen en publiceren van wetenschappelijke literatuur en/of het geven

van onderwijs is gewenst. Al met al zijn redactieleden vier uur per week voor H&W aan het lezen en schrijven.

- ▶ Redactieleden dienen lid van het NHG te zijn. Redactieleden krijgen een vergoeding.

Juniorredactielid

Als juniorredactielid zoeken we een enthousiaste jonge huisarts/onzoeker die het leuk vindt om te (leren) schrijven. We denken daarbij aan aanstormend talent dat zich niet voor vijf jaar vast wil leggen, maar wel ervaring wil opdoen met het beoordelen van manuscripten en het maken van een wetenschappelijk tijdschrift. De voorzitter van de redactiecommissie zal hem of haar intensief begeleiden.

Procedure

De sollicitatiecommissie bestaat uit Joost Zaat, Henriëtte van der Horst, Henk van Weert (redactieleden) en Ted van Essen (NHG-bestuur). Redactieleden hebben een zittingstermijn van vijf jaar, die ingaat na officiële benoeming door het ledencongres in december 2003. Het juniorredactielid verbindt zich voor twee jaar en wordt niet officieel benoemd.

Verdere informatie kunt u krijgen bij Joost Zaat (tel. 0299-660130 (privé) of 030-2881700 (redactie) of per e-mail: j.zaat@chello.nl) Sollicitatiebrieven voorzien van een curriculum vitae – indien van toepassing met een lijst van belangrijkste publicaties – kunt u voor 15 januari sturen aan Redactie H&W, postbus 3231, 3502 GE Utrecht.