

# Onderzoek in het kort

## PEpPIE-onderzoek naar effectiviteit van oseltamivir-postexpositieprofylaxe in verpleeghuizen

M.A.B. van der Sande, F. Kerpiclic, R. Enserink, W. van der Hoek, B.H.B. van Benthem, A. Meijer

Influenza-uitbraken in verpleeghuizen kunnen tot aanzienlijke belasting van bewoners en personeel leiden, met hoge morbiditeit en mortaliteit bij de bewoners. (1) Hoewel meer dan 90% van de verpleeghuisbewoners in Nederland wordt gevaccineerd tegen influenza, is vaccinatie in deze groep maar beperkt effectief in het voorkomen van influenza en haar complicaties. Antivirale middelen zoals oseltamivir zouden kunnen bijdragen aan het bestrijden van influenzauitbraken. Om vast te stellen of het geven van oseltamivir (Tamiflu®) als postexpositieprofylaxe (PEP) effectief is in verpleeghuizen, is in 2009 het PEpPIE-onderzoek (Post-Expositie Profylaxe In Evaluatie) gestart. In dit artikel worden de achtergronden en stand van zaken van dit onderzoek toegelicht.

De effectiviteit van profylaxe en behandeling met oseltamivir is aangetoond in trials onder gezonde volwassenen en hun huis-houdcontacten (2), maar voornamelijk niet bij kwetsbare risicogroepen zoals ouderen in verpleeghuizen. Toch wordt in de richtlijnen voor verpleeghuisartsen van Verenso en de LCI aanbevolen om bij een laboratoriumbevestigde influenza-uitbraak oseltamivir te geven aan blootgestelde bewoners. Als postexpositieprofylaxe (PEP), om verdere verspreiding te beperken. Deze aanbeveling wordt gedaan omdat bij verpleeghuisbewoners een grote gezondheidswinst behaald kan worden, aangezien de sterfte gerelateerd aan seizoensinfluenza voor het grootste deel onder ouderen plaats vindt. (3) Echter, dit profylactische beleid brengt ook aanzienlijke kosten en werkdruk met zich mee. Uit een evaluatie een jaar na het uitbrengen van deze richtlijnen bleek dat tweederde van de verpleeghuizen in meer of mindere mate antivirale middelen profylactisch had gebruikt. In meer dan eenderde van de verpleeghuizen gaf men echter aan bezwaren te hebben tegen deze aanbeveling in de richtlijnen, met name vanwege het ontbreken van een wetenschappelijke onderbouwing ervan (4).

Naar aanleiding van deze uitkomst is in 2009 het PEpPIE-onderzoek gestart door het RIVM samen met de Nederlandse Vereniging voor Verpleeghuisartsen (Verenso) en financieel ondersteund door ZonMW. Doel van dit gerandomiseerde, dubbelblind, placebo gecontroleerde onderzoek is om te kijken of PEP met oseltamivir bij deze populatie leidt tot minder geïnfecteerde personen, en daardoor minder morbiditeit en mortaliteit. Het onderzoek wordt volgens de richtlijnen Good Clinical Practice uitgevoerd en gemonitord. Dertig verpleeghuizen door heel Nederland waren bereid om deel te nemen.

### Methode

Om de start van het onderzoek tijdens een drukke uitbraak te vergemakkelijken worden de bewoners van de verpleeghuizen en/of hun (wettelijke) vertegenwoordigers voor het begin van het influenzaseizoen al benaderd door een onderzoeksmedewerker van het RIVM. Die geeft hen informatie over het onderzoek en vraagt hen of zij er aan mee willen doen. Als zij dat niet willen dan wordt voor hen het reguliere griepbeleid van het verpleeghuis ingezet (dat kan dus zowel PEP als geen PEP zijn). (3) Tijdens een uitbraak wordt overigens alsnog nagevraagd bij bewoners en/of vertegenwoordigers van wie nog geen reactie bekend is of ze bereid zijn mee te doen. Een verpleeghuisafdeling kan eenmaal per griepseizoen meedoen. Wel kunnen meer afdelingen uit hetzelfde verpleeghuis meedoen als er sprake is van indexpatiënten op verschillende afdelingen.

Het feitelijke onderzoek begint zodra er een mogelijke uitbraak is op een afdeling. Op het moment dat een verpleeghuisbewoner mogelijk een influenzavirusinfectie heeft, wordt door het verpleeghuis laboratoriumdiagnostiek aangevraagd. Dit moet zo spoedig mogelijk gebeuren, omdat oseltamivir het meest effectief is als de behandeling gestart wordt binnen 48 uur na het begin van de klachten. Voor het onderzoek is het van belang om zo snel mogelijk te starten met de studiemedicatie om het effect van oseltamivir op verspreiding van de infectie zo goed mogelijk in kaart te brengen. Het is daarom nodig dat een verpleeghuis goede afspraken heeft met een medisch microbiologisch laboratorium over diagnostiek, zodat het ook buiten kantooruren mogelijk is om snel een diagnostische uitslag te hebben. Als de influenzavirusinfectie wordt bevestigd, neemt het verpleeghuis contact op met het RIVM. Er wordt dan diezelfde dag nog

studiemedicatie afgeleverd voor alle deelnemende bewoners van de afdeling. Dit kan dus oseltamivir zijn of placebomedicatie. Alle bewoners op één afdeling waarop influenza is vastgesteld, en die zelf of via hun vertegenwoordigers, toestemming hebben verleend, krijgen dezelfde medicatie. Ook komt een RIVM-onderzoeker zo snel mogelijk langs bij het verpleeghuis, om de verpleging te ondersteunen bij de benodigde dataverzameling over de bewoners die studiemedicatie ontvangen. Gedurende 10 dagen krijgen de niet zieke bewoners de studiemedicatie en wordt bijgehouden of zij al dan niet griepachtige klachten krijgen. Het al dan niet krijgen van griepachtige klachten is de uitkomstmaat van de studie. Als iemand griepachtige klachten krijgt, wordt er een neus- en keeluitstrijk voor diagnostiek afgenomen en opgestuurd naar het RIVM. De verpleeghuisarts beslist over het individuele therapeutische beleid bij zieke bewoners. Bij alle bewoners die profylaxe hebben gekregen wordt aan het eind van deze 10-daagse profylaxe (of aan het eind van oseltamivirtherapie als die is voorgeschreven) een neus- en keeluitstrijk afgenomen, waarmee in het RIVM kan worden vastgesteld of er al dan niet influenzavirus aanwezig is. Deze monsters zijn met name belangrijk om na te gaan of er eventuele resistentievorming tegen oseltamivir is opgetreden.<sup>(5)</sup> Van elke deelnemende afdeling wordt nagegaan wat de vaccinatiegraad is van personeel en bewoners. Voor alle deelnemers wordt gedurende een griepuitbraak door het verpleeghuispersoneel een dagboekje bijgehouden. Hierin worden de persoonlijke gegevens en de situatie waarin de bewoner tijdens een griepuitbraak verkeert vastgelegd. Na de 10 dagen studiemedicatie bepaalt de verpleeghuisarts weer het eventuele verdere beleid met betrekking tot diagnostiek en interventies. Nadat de verpleeghuisarts het einde van de uitbraak heeft vastgesteld, worden alle onderzoeksmaterialen verzameld en bewaard totdat een RIVM-medewerker ze komt ophalen.

## PEpPiE in 2011-2012

Pas in het seizoen 2011-2012 kon het feitelijk onderzoek van start gaan. Er waren daarvoor 2 influenzaseizoenen met het nieuwe pandemische virus geweest waarbij nauwelijks sprake was van griep bij ouderen. In 2011-2012 waren er diverse uitbraken waarvan er 11 in 7 verpleeghuizen in het onderzoek opgenomen zijn en gerandomiseerd. De meeste van deze uitbraken deden zich voor op psychogeriatrische afdelingen.

De ervaring tijdens dit eerste onderzoeksseizoen heeft geleerd dat ondanks de uitgebreide voorbereidingen - uitleg aan artsen en verpleegkundigen en informatiemateriaal - niet al het personeel genoeg op de hoogte was van de achtergrond van het onderzoek en de procedures. Ook gaven de verpleeghuizen aan dat een griepuitbraak een zeer drukke tijd is met niet alleen veel zieke bewoners maar ook ziek personeel. Tijdens het komende griepseizoen zal daarom nog meer aandacht besteed worden aan de ondersteuning van de verpleeghuizen door extra verpleegkundigen aan het onderzoeksteam toe te voegen. Overigens bleek het relatief makkelijk om tijdens een uitbraak bewoners te vragen of zij nog mee wilden doen.

Aannemend dat het komende griepseizoen 2012-2013 weer een 'gemiddeld' griepseizoen zal zijn, verwachten we circa 20 uitbraken in verpleeghuizen te kunnen opnemen in het onderzoek. De 30 verpleeghuizen die het afgelopen seizoen meededen

worden opnieuw benaderd maar er zullen ook andere verpleeghuizen worden benaderd om de deelnemersgroep uit te breiden. Verpleeghuizen die nog niet deelnemen maar dit wel overwegen, kunnen zich natuurlijk ook zelf melden (al dan niet via de GGD) om meer informatie te ontvangen.

## Verwachte resultaten

De belangrijkste vraag die we met dit onderzoek willen beantwoorden is of het geven van oseltamivir aan niet zieke bewoners op een afdeling waar influenza is vastgesteld, effectief is om griep te voorkomen. Als dit zo is, dan zullen we ook de kosteneffectiviteit van deze interventie gaan berekenen. Daartoe wordt van bewoners die deelnemen aan het onderzoek een inschatting gemaakt van de invloed van griep op hun kwaliteit van leven. Daarnaast is er een risico dat door het geven van oseltamivir in lagere (profylactische) dosering het influenzavirus makkelijker resistent kan worden, dus ook dat mogelijke bijeffect willen we in kaart brengen. Tot slot wordt voorbereidend onderzoek gedaan naar de barrières bij eventuele implementatie op grote schaal, en in dat kader is in samenwerking met het Julius Centrum (prof.dr. J. van Delden) onderzoek gestart naar de percepties rondom PEP van medewerkers van verpleeghuizen.

We hopen in 2014 voldoende data te hebben om antwoord op bovenstaande vragen te kunnen geven.

## Auteurs

M.A.B. van der Sande, F. Kerpiclic, R. Enserink, W. van der Hoek, B.H.B. van Benthem, A. Meijer, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven

## Correspondentie

M.A.B. van der Sande | marianne.van.der.sande@rivm.nl

## Literatuur

1. Enserink R, Meijer A, Dijkstra F, van Benthem B, van der Steen J, Haenen A, van Delden H, Cools H, van der Sande MAB, Veldman-Ariesen M-J. Absence of influenza A(H1N1) during seasonal and pandemic seasons in nursing home network. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:2301-05
2. Welliver R, Monto AS, Carewicz O, Schattelman E, Hassman M, Hedrick J, Jackson HC, Huson L, Ward P, Oxford JS; Oseltamivir Post Exposure Prophylaxis Investigator Group. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:748-54
3. van den Wijngaard CC, van Asten L, Koopmans M, van Pelt W, Nagelkerke N, Wielders CCH, van Lier A, van der Hoek W, Meijer A, Donker G, Dijkstra F, Harmsen C, van der Sande M, Kretzschmar M. Comparing pandemic to seasonal influenza mortality: Moderate impact overall but high mortality in young children. *PLoS One* 2012;7:e31197
4. van der Sande MAB, Ruijs WJM, Meijer A, Cools HJM, van der Plas SM. Use of oseltamivir in Dutch Nursing Homes during the 2004-2005 season. *Vaccine* 2006;24:6664-69
5. Dijkstra F, Jonges M, van Beek R, Donker GA, Schellevis FG, Koopmans M, van der Sande MAB, Osterhaus ADME, Boucher CAB, Rimmelzwaan GF, Meijer A. Influenza A(H1N1) Oseltamivir resistant viruses in the Netherlands during the winter 2007/2008. *The Open Virology Journal* 2011;5:154-62