

Pediatrische indicaties van oseltamivir in het kader van griepedemie A/H1N1v2009

Redactie : Anne Vergison pour le groupe Influenza A H1N1v pédiatrique : Jack Levy, Marc raes, Anne Malfroot, Petra Schelstraete, Ludo Mahieu, David Tuerlinckx, Anne Vergison

Wetenschappelijke basis waarop de voorgestelde aanpak berust

- **De klinische diagnose van griep** is moeilijk bij kinderen die vaak koorts hebben, maar minder vaak myalgie en hoofdpijn.(1) De klinische kenmerken zijn des te minder specifiek naarmate het kind jonger is. Vooral bij baby's jonger dan 2-3 maanden, kan koorts het enige symptoom zijn, en de differentiële diagnose met een ernstige bacteriële infectie is niet altijd makkelijk.(2) Wat de diagnose van H1N1-griep betreft, heeft het WIV een definitie opgesteld van mogelijke gevallen waarin sprake is van koorts met een of meerdere respiratoire symptomen en tekens. Er moet echter rekening mee gehouden worden dat een recente publicatie van ziekenhuispediaters uit Birmingham aangeeft dat 19% van de kinderen die werden binnengebracht met een bevestigde diagnose van H1N1 geen koorts vertoonden.(3)
- **De complicaties van de seizoensgriep** (vooral acute middenoorontsteking, infectie van de lagere luchtwegen, bacteriëmieën) komen vaker voor bij kinderen jonger dan 2 jaar. (4)
- **De complicaties van de A/H1N1v-griep**
Tot nog toe werden er weinig gegevens gepubliceerd, maar kinderen jonger dan 5 jaar lijken niet vaker ernstige complicaties te vertonen die een verblijf op intensieve zorgen vereisen. Ze zijn ook niet vaker het slachtoffer van mortaliteit die verband houdt met deze griep.

Ernstige morbiditeit en Mortaliteit

De ervaringen van 4 afdelingen intensieve zorgen in Groot-Brittannië werden recent gerapporteerd en vergeleken met de seizoensgriep tijdens de seizoenen 2004-07. De mediane leeftijd van de patiënten met A/H1N1v bedroeg 9 jaar, tegenover 2,7 jaar voor de seizoensgriep. Van de 13 kinderen waarvan bewezen was dat ze geïnfecteerd waren met H1N1, vertoonden 77% gekende comorbiditeiten, 38% overleed (tegenover 16% bij seizoensgriep), het merendeel door orgaanfalen na een refractaire shock. Deze plotse evolutie deed zich niet voor bij de seizoensgriep.(5) Amerikaanse gegevens afkomstig uit de monitoring van 15 staten maken melding van 36 pediatrische overlijdens door H1N1v. De mediane leeftijd van de kinderen bedroeg 9 jaar en 67% van de kinderen vertoonden minstens 1 comorbiditeit (in 92% van de gevallen was er sprake van een bestaande verstoring van de neurologische ontwikkeling). In 43% van de gevallen waarvoor biologische gegevens beschikbaar waren (23 kinderen), was er ook sprake van een bacteriële surinfectie (hoofdzakelijk *Staphylococcus aureus* met een hoge proportie MRSA).(6)

- **De bevestiging door een microbiologische diagnose** kan als volgt gebeuren:
 - Detecteren van Influenza A-antigen (sneltest): beschikbaar in de meeste ziekenhuizen, maar beperkte gevoeligheid (maximum 50% via immunofluorescentie). Nuttig indien positief en in de mate dat voor het ogenblik enkel H1N1 circuleert. Resultaten binnen de 2 uur bij een geschikte infrastructuur.
 - Detectie van andere ademhalingsvirussen: RSV, Adenovirus, Para-influenza: zou nuttig kunnen blijken tijdens herfst- of winter epidemieën veroorzaakt door deze virussen. Bij een positieve RSV bij voorbeeld, zal deze etiologie aangewend worden om symptomen van bronchiolitis te verklaren. Men mag echter niet uit het oog verliezen dat virale co-infecties geregeld voorkomen, (7) en zich waarschijnlijk ook zullen voordoen met H1N1.
 - PCR Influenza A (en eventueel andere ademhalingsvirussen): uitgevoerd in bepaalde laboratoria, vooral universitaire: 1 à 3 x per week.
 - PCR Influenza A/H1N1v momenteel enkel uitgevoerd ter bevestiging in bepaalde gevallen in 10 laboratoria en het WIV.

- **Behandeling met Oseltamivir bij kinderen**

- In België is het niet gebruikelijk om Oseltamivir te gebruiken om seizoensgriep te behandelen.
- Bepaalde landen maken vaker gebruik van dit geneesmiddel bij kinderen, zoals de VS (zie aanbevelingen IDSA 2009)(8) of Japan.
- Er bestaan weinig gegevens uit gerandomiseerde gecontroleerde studies over het gebruik van antivirale middelen in de pediatrie. De studies hebben betrekking op gezonde kinderen ouder dan 1 jaar en tonen een lichte daling van de duur van de symptomen (van 0,5 tot 1,5 dag) en misschien een lichte daling van het aantal diagnoses van acute middenoorontsteking (wetende wat de moeilijkheden zijn die verbonden zijn aan deze diagnose).(9)
- Zowel bij volwassenen als bij kinderen moet de behandeling worden aangevat binnen de 48u volgend op het begin van de symptomen voor een maximaal effect.
- Er bestaan maar weinig gegevens over het gebruik van oseltamivir bij pediatrische patiënten met comorbiditeiten die in verband worden gebracht met een verhoogd risico op griepcomplicaties. Een recente retroactieve studie in Pediatrics, die betrekking had op meer dan 5000 kinderen tussen 1 en 17 jaar met een chronische ziekte, toonde aan dat het aantal hospitalisaties binnen de maand daalt bij patiënten die werden behandeld met oseltamivir. Deze studie heeft echter methodologische beperkingen. Naast het feit dat ze retrospectief is, worden de gegevens erg vertekend doordat de met Oseltamivir behandelde patiënten vaker waren gevaccineerd tegen de griep.(10)
- Oseltamivir® heeft bijwerkingen: hoofdzakelijk misselijkheid en braakneigingen (40% van de gevallen) die hinderlijk kunnen zijn bij profylaxe op grote schaal, zoals in bepaalde scholen in Engeland. In die scholen rapporteerde men eveneens

lichte neuropsychiatrische gevolgen, zoals bij voorbeeld nachtmerries en slapeloosheid (18%), maar in een context van ‘relatieve paniek’.(11) De Japanners rapporteerden eveneens een toename van risicogedrag, tot zelfs zelfmoordneigingen, bij jongeren, zonder dat dit systematisch werd onderzocht.(12)

- Er is nauwelijks ervaring met dit geneesmiddel bij kinderen jonger dan 1 jaar, waardoor de FDA geweigerd heeft het te laten registreren. Hoge dosissen (55 keer de dosis) zijn namelijk dodelijk bij jonge ratten (en niet bij de volwassen dieren) en de drug stapelt zich op in de hersencellen. De reeksen die melding maken van gebruik bij zuigelingen zijn momenteel beperkt. (9)
In het kader van de huidige H1N1-pandemie, heeft de FDA echter dringend een uitbreiding van de indicaties goedgekeurd voor kinderen jonger dan 1 jaar, waarvoor ze zich baseerde op gegevens ingezameld bij 180 zuigelingen in 15 centra in de VS en op farmacologische gegevens die reeds beschikbaar waren in een prospectieve studie die momenteel wordt uitgevoerd. Er bestaan echter geen gegevens over baby's jonger dan 3 maanden.).
- De resistentie van de griepvirussen tegen oseltamivir kan zich voordoen tijdens de behandeling, in het bijzonder bij pediatrie patiënten. De meeste mutaties die leiden tot resistentie lijken het aanpassingsvermogen en/of de overdraagbaarheid van het virus te wijzigen. (13) Het huidige pandemische H1N1v is gevoelig voor oseltamivir ; toch werden op 25/09/09 reeds 26 resistente stammen gerapporteerd aan de WGO, die allemaal dezelfde mutatie vertoonden op meer dan 10.000 sequenties. Die stammen waren geïsoleerd bij patiënten onder profylaxe in 12 gevallen, waarvan 5 langdurig. (http://www.who.int/csr/don/2009_09_18/en/index.html). Daarnaast werd het ontstaan, tijdens behandeling met oseltamivir, van resistente H1N1v-stammen beschreven bij 2 immunodepressieve patiënten; bij wie de kans bestaat dat ze het virus dragen gedurende langere periodes. (14)

Indicaties van oseltamivir bij kinderen in het kader van de epidemie veroorzaakt door infectie met het H1N1v2009-virus :

NB: De voorgestelde aanpak is gebaseerd op de situatie op de dag waarop dit document werd opgesteld. De aanbevelingen zullen indien nodig worden aangepast.

1. Gevalsbeschrijving

Mogelijk geval:

Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$ met aantasting van de bovenste en/of onderste luchtwegen

2. Indicatie van de behandeling met oseltamivir bij kinderen

- **Mogelijk geval bij gehospitaliseerde kinderen met een ernstige aandoening:** zuurstofafhankelijkheid en/of neurologische aandoening. (16)

- **Mogelijk geval bij kinderen die lijden aan een chronische ziekte** van wie de toestand geen hospitalisatie vereist en van wie de symptomen aanwezig zijn sinds minder dan 48 uur.

Chronische ziektes die mogelijk in verband gebracht kunnen worden met griepcomplicaties bij kinderen *

- Chronische respiratoire aandoeningen (mucoviscidose, bronchodysplasie, ernstige astma,...)
- Drepanocytose, asplenie
- Neuromusculaire ziekten
- Ernstige neurologische aandoeningen (bv: hersenverlamming)
- Erfelijke metabolische aandoeningen
- Diabetes
- Aangeboren of verworven immunodepressie (bloedziektes, immunosuppressieve therapie, HIV...)
- Hartaandoeningen
- Chronische nefropathie (nefrotisch syndroom,...)
- Chronische leveraandoening

*op basis van referenties (8, 17)

Op basis van de elementen die eerder in dit document besproken werden, vormt de leeftijd op zich geen indicatie.

3. Gebruik van oseltamivir bij kinderen jonger dan 1 jaar

Tijdens de huidige epidemie mag oseltamivir worden toegediend aan kinderen jonger dan 1 jaar die beantwoorden aan bovengenoemde criteria. Er moet bijzondere aandacht worden besteed aan het toezicht op deze kinderen.

4. Posologie

- Tabletten van 30 mg die geplet kunnen worden en vermengd met confituur of choco.
- Perorale behandeling 2X per dag gedurende 5 dagen.
 - < 1 jaar: 3 mg / kg 2X per dag
 - ≤ 15 kg en > 1 jaar: 30 mg / dosis 2X per dag
 - 15-23 kg: 45 mg / dosis 2X per dag
 - 23-40 kg: 60 mg / dosis 2X per dag
 - 40 kg en meer: 75 mg / dosis 2X per dag

In geval van creatinineklaring < 10 ml/min, niet toedienen (de behandelende specialist raadplegen)

5. Moet men wachten op het virologisch resultaat vooraleer te behandelen ?

Neen. In de meeste gevallen bestaat het risico dat de diagnose de behandeling vertraagt met meer dan de 48uur waarin het resultaat maximaal is. Bij een negatief PCR Influenza A of A/H1N1v-resultaat is het daarentegen mogelijk de antivirale behandeling snel stop te zetten als ze zinloos is, aangezien de gevoeligheid van de techniek erg groot is.(15)

Een positief antigeen voor een andere virale etiologie (bv. RSV) maakt het mogelijk een behandeling met oseltamivir niet op te starten of stop te zetten, behalve als de toestand van het kind hospitalisatie op intensieve zorgen vereist (we wachten het resultaat af van PCR Influenza A of A/H1N1)

6. Indicatie voor profylactische behandeling

Momenteel nagenoeg geen. Altijd op advies van een specialist, te bespreken als het gaat om een patiënt waarvan de immuniteit ernstig aangetast is (bv. beenmergtransplantatie).

Referenties

1. Silvennoinen H, Peltola V, Lehtinen P, Vainionpää R, Heikkinen T. Clinical presentation of influenza in unselected children treated as outpatients. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 May;28(5):372-5.
2. Krief WI, Levine DA, Platt SL, Macias CG, Dayan PS, Zorc JJ, et al. Influenza virus infection and the risk of serious bacterial infections in young febrile infants. *Pediatrics*. 2009 Jul;124(1):30-9.
3. Hackett S, Hill L, Patel J, Ratnaraja N, Ifeyinwa A, Farooqi M, et al. Clinical characteristics of paediatric H1N1 admissions in Birmingham, UK. *Lancet*. 2009 Aug 22;374(9690):605.
4. Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR, Edwards KM, Thompson JM, Tollefson SJ, et al. Burden of interpandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study. *J Infect Dis*. 2002 Jan 15;185(2):147-52.
5. Lister P, Reynolds F, Parslow R, Chan A, Cooper M, Plunkett A, et al. Swine-origin influenza virus H1N1, seasonal influenza virus, and critical illness in children. *Lancet*. 2009 Aug 22;374(9690):605-7.
6. Surveillance for pediatric deaths associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection - United States, April-August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009 Sep 4;58(34):941-7.
7. Stempel HE, Martin ET, Kuypers J, Englund JA, Zerr DM. Multiple viral respiratory pathogens in children with bronchiolitis. *Acta Paediatr*. 2009 Jan;98(1):123-6.
8. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, et al. Seasonal influenza in adults and children--diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009 Apr 15;48(8):1003-32.
9. Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C, Perera R, Harnden A, Mant D. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339:b3172.

10. Piedra PA, Schulman KL, Blumentals WA. Effects of oseltamivir on influenza-related complications in children with chronic medical conditions. *Pediatrics*. 2009 Jul;124(1):170-8.
11. Kitching A, Roche A, Balasegaram S, Heathcock R, Maguire H. Oseltamivir adherence and side effects among children in three London schools affected by influenza A(H1N1)v, May 2009 - an internet-based cross-sectional survey. *Euro Surveill*. 2009;14(30):19287.
12. Yoshino T, Nisijima K, Shioda K, Yui K, Kato S. Oseltamivir (Tamiflu) increases dopamine levels in the rat medial prefrontal cortex. *Neurosci Lett*. 2008 Jun 13;438(1):67-9.
13. Hayden FG. Antivirals for influenza: historical perspectives and lessons learned. *Antiviral Res*. 2006 Sep;71(2-3):372-8.
14. Oseltamivir-Resistant Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection in Two Immunosuppressed Patients --- Seattle, Washington, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009 Aug 21;58(32):893-6.
15. Whiley DM, Bialasiewicz S, Bletchly C, Faux CE, Harrower B, Gould AR, et al. Detection of novel influenza A(H1N1) virus by real-time RT-PCR. *J Clin Virol*. 2009 Jul;45(3):203-4.
16. Neurologic complications associated with novel influenza A (H1N1) virus infection in children - Dallas, Texas, May 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009 Jul 24;58(28):773-8.
17. Nicoll A, Coulombier D. Europe's initial experience with pandemic (H1N1) 2009 - mitigation and delaying policies and practices. *Euro Surveill*. 2009;14(29).