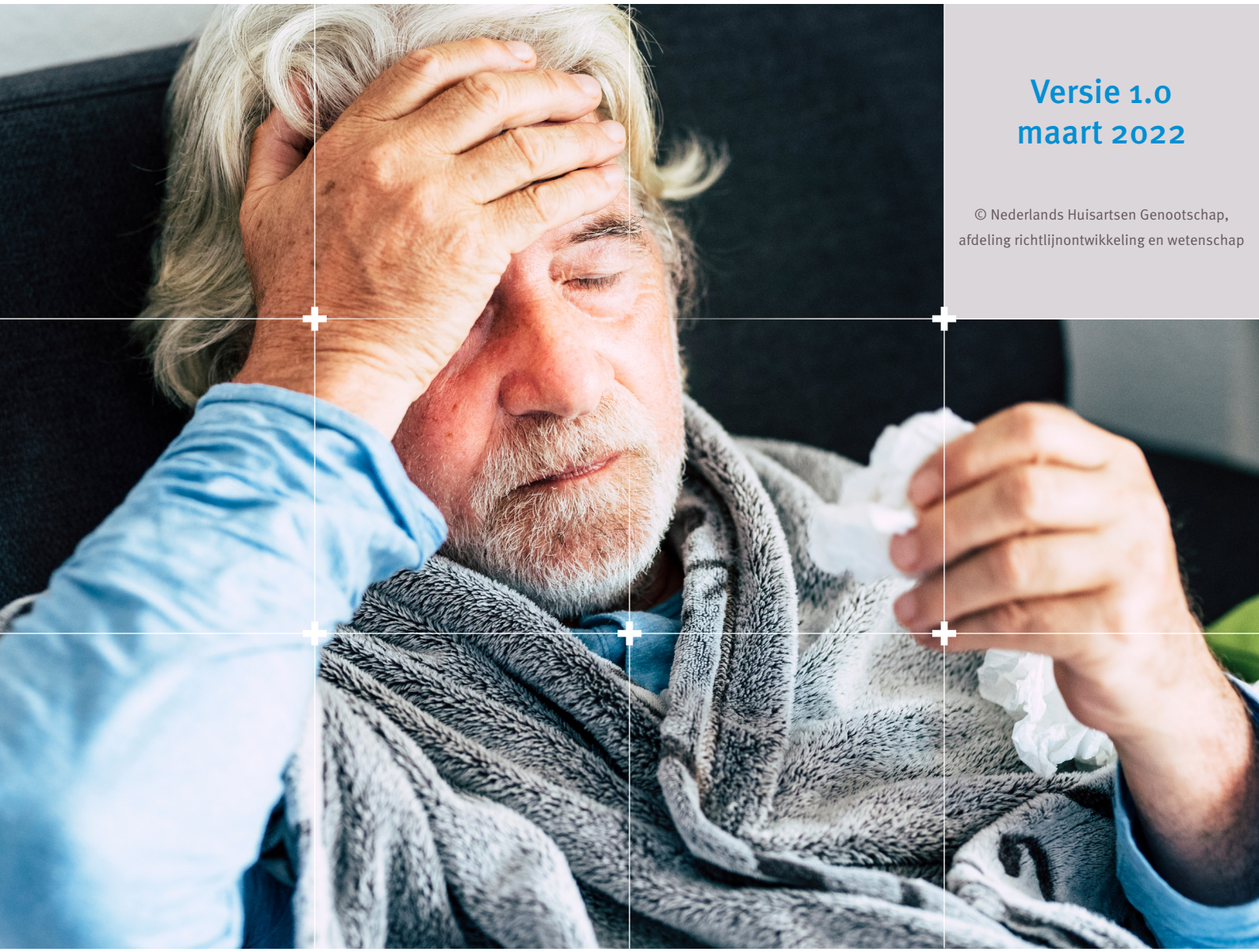
Totstandkoming en methoden

NHG-Behandelrichtlijn Influenza



Versie 1.0
maart 2022

© Nederlands Huisartsen Genootschap,
afdeling richtlijnontwikkeling en wetenschap

Nederlands
Huisartsen
Genootschap

Totstandkoming en methoden

NHG-Behandelrichtlijn Influenza

Versie 1.0, maart 2022

Nederlands Huisartsen Genootschap

Inhoudsopgave

1 Samenstelling werkgroep 3

2 Inleiding 4

2.1 Doel van de standaard 4
2.2 Afbakening van het onderwerp 4
2.3 Werkwijze 4
2.4 Gebruikers van de richtlijn 4
2.5 Betrokkenheid beroeps- en patiëntenorganisaties 4
2.6 Presentatie 4
2.7 Implementatie 4
2.8 Juridische status van richtlijnen 4
2.9 Belangenverstrengeling 5
2.10 Financiering 5

3 Methoden 6

3.1 Voorbereidingsfase 6
Knelpuntenanalyse 6
Opstellen van uitgangsvragen 6
3.2 Ontwikkelingsfase – uitgangsvragen met GRADE 6
Zoekstrategie en selectie van literatuur 6
Samenvatting van het wetenschappelijke bewijs 6
Beoordeling en gradering van het wetenschappelijke bewijs 6
Van bewijs naar aanbeveling 7
Synthese van bewijs en opstellen van aanbevelingen 8
3.3 Ontwikkelingsfase – overig 8
Niet-GRADE-onderdelen 8
Patiëntenperspectief 8
Kennislacunes 9
3.4 Commentaar- en autorisatiefase 9
3.5 Procedure voor herziening 9

BIJLAGEN 10

Bijlage 1 Betrokken wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisaties en patiëntenverenigingen 11
Bijlage 2 Samenvattende tabel KNAW belangenverklaringen 12
Bijlage 3 Uitgangsvragen 14
Bijlage 4 Zoekstrategieën 15
Bijlage 5 PRISMA-stroomdiagram per zoekvraag 18
Bijlage 6 Uitgesloten artikelen na full-tekst beoordeling 19
Bijlage 7 Samenvatting onderzoekskarakteristieken 21
Bijlage 8 Risk of bias-tabellen 22
Bijlage 9 Forest plots 23

1 Samenstelling werkgroep

Werkgroeplid*	Functie
Dr. M. (Margriet) Bouma	Programmaleider richtlijnen NHG, huisarts n.p.
Prof. dr. J.W.L. (Jochen) Cals	Hoogleraar huisartsgeneeskunde, huisarts
Dr. Ir. J.P. (Jacoba) Greving	Epidemioloog en wetenschappelijk medewerker NHG
S. (Suzanne) Jongerius	Huisartsopleider, huisarts
Dr. A.C. (Ton) Kuijpers	Programmaleider richtlijnen NHG
M. (Masja) Loogman	Senior wetenschappelijk medewerker NHG, huisarts
M. (Miesje) Nijs	Wetenschappelijk medewerker NHG, huisarts
Dr. A.C. (Alma) van de Pol	Wetenschappelijk medewerker NHG, huisarts
Dr. A. (Annelies) Riezebos	Arts-microbioloog
K. (Klaartje) Spijkers	Patiëntenvertegenwoordiger, namens PFN
Prof. dr. F. (Frank) van de Veerdonk	Internist
Dr. R. (Roderick) Venekamp	Associate professor, huisarts

* Op alfabetische volgorde

De volgende NHG-medewerkers hebben de werkgroep ondersteund:
- C. (Carla) Sloof-Enthoven, medisch informatiespecialist, cluster Richtlijnontwikkeling
- E.H. (Lies) Jansen, projectondersteuner, cluster Richtlijnontwikkeling
- M.J. (Miranda) Kurver, senior wetenschappelijk medewerker richtlijnontwikkeling, cluster Richtlijnontwikkeling
- C.D.M. (Carolien) Hooymans, wetenschappelijk medewerker farmacotherapie, cluster Richtlijnontwikkeling
- M.M. (Monique) Verduijn, programmaleider farmacotherapie, cluster Richtlijnontwikkeling
- L. (Lisette) van de Laar, wetenschappelijk medewerker preventie, cluster Kwaliteit, Beleid en Implementatie
- K.M.A. (Karin) van Haaren, wetenschappelijk medewerker beleid, cluster Kwaliteit, Beleid en Implementatie

Dr. M.D. de Jong heeft als meelezer (namens NVMM) deelgenomen aan de werkgroep.

2 Inleiding

2.1 Doel van de standaard

Deze behandelrichtlijn geeft aanbevelingen voor de huisarts voor de diagnostiek en behandeling van patiënten met een (vermoeden van) influenza binnen de huisartsenpraktijk.

2.2 Afbakening van het onderwerp

Zie voor de afbakening van het onderwerp de paragrafen 'scope' en 'buiten de scope' in de tekst van de behandelrichtlijn.

2.3 Werkwijze

Versie 1.0

De ontwikkeling van deze behandelrichtlijn is gestart in november 2021; in 5 werkgroepbijeenkomsten stelde de werkgroep een conceptstandaard op. Alma van de Pol en Miesje Nijs schreven conceptteksten. Jacoba Greving vatte het bewijs systematisch samen en bereidde de conceptaanbevelingen voor ter bespreking tijdens de werkgroepbijeenkomsten, in nauwe samenspraak met de leden van de werkgroep. Margriet Bouma was betrokken als voorzitter van de werkgroep.

2.4 Gebruikers van de richtlijn

De richtlijn is primair ontwikkeld voor huisartsen.

2.5 Betrokkenheid beroeps- en patiëntenorganisaties

Bij de herziening van deze standaard waren verschillende wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisaties en patiëntenverenigingen betrokken. Zie voor de betrokken organisaties bij de knelpunteninventarisatie en de commentaarronde **bijlage 1**.

2.6 Presentatie

De richtlijn kent een digitale modulaire presentatie met als doel toekomstige gedeeltelijke herzieningen te vereenvoudigen.

2.7 Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling heeft de werkgroep rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij heeft de werkgroep expliciet gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren.

2.8 Juridische status van richtlijnen

Richtlijnen bevatten geen wettelijke voorschriften, maar aanbevelingen die zo veel mogelijk op bewijs gebaseerd zijn. Zorgverleners kunnen aan de aanbevelingen voldoen in het streven om kwalitatief goede of 'optimale' zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen gebaseerd zijn op 'algemeen bewijs voor optimale zorg' en de inzichten van de werkgroep hierover, kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig in individuele gevallen afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, zelfs noodzakelijk. Wanneer zorgverleners van deze richtlijn afwijken, wordt het aanbevolen om dit beargumenteerd en gedocumenteerd, en waar relevant in overleg met de patiënt, te doen.

Bij deze richtlijn hoort een *disclaimer.*

2.9 Belangenverstrengeling

Alle werkgroepleden hebben een KNAW Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling ingevuld. Zie **bijlage 2** voor een samenvattend overzicht. De leden van de werkgroep hebben geen belangenverstrengeling gemeld. De volledige belangenverklaringen zijn op te vragen via het Kenniscentrum van het NHG (kenniscentrum@nhg.org).

2.10 Financiering

Het Nederlands Huisartsen Genootschap heeft de totstandkoming van deze richtlijn gefinancierd, met aanvullende financiering van ZonMw.

3 Methoden

Deze standaard is ontwikkeld volgens de *Handleiding Ontwikkelen van NHG-richtlijnen.* De verkorte versie hiervan is te vinden op *Totstandkoming NHG-Standaarden | NHG-Richtlijnen*.

3.1 Voorbereidingsfase

Knelpuntenanalyse
Bij de start van het traject hebben de NHG-Adviesraad Standaarden (NAS) en de leden van de huidige werkgroep knelpunten ingebracht. Er is geen uitgebreide knelpunteninventarisatie gedaan bij externe organisaties. Wel is gekeken naar de (knelpunten) bij de recent verschenen FMS-richtlijn Behandeling influenza.

Opstellen van uitgangsvragen
De werkgroep heeft aan het begin van het traject besloten welke uitgangsvragen met de GRADE-methodiek beantwoord worden. Dit betreft vooral de onderdelen diagnostische en therapeutische interventies. Deze uitgangsvragen zijn geformuleerd volgens het zogenoemde PICO-format (*patient, intervention, control, outcome*). Aan het begin van het traject heeft de werkgroep per uitgangsvraag de patiëntrelevante uitkomstmaten vastgesteld. Deze uitkomstmaten zijn vervolgens geprioriteerd: ze werden gelabeld als cruciaal, belangrijk en niet-belangrijk aan de hand van een scoresysteem. Een overzicht van de uitgangsvragen, inclusief de geprioriteerde uitkomstmaten, is opgenomen in **bijlage 3**.

3.2 Ontwikkelingsfase – uitgangsvragen met GRADE

Zoekstrategie en selectie van literatuur
Voor elke uitgangsvraag voerde een medisch informatiespecialist van het NHG een literatuursearch uit. Zie **bijlage 4** voor de zoekstrategieën per uitgangsvraag. De gevonden literatuur is gescreend op basis van titel en abstract. De meest relevante literatuur werd geselecteerd en de volledige tekst van het artikel aangevraagd. De resultaten van de literatuurselectie zijn samengevat in PRISMA-stroomdiagrammen, zie **bijlage 5**. In **bijlage 6** zijn de artikelen weergegeven die zijn uitgesloten na beoordeling van de volledige tekst, met de redenen voor exclusie.
In eerste instantie zijn systematische reviews (SR's) en (buitenlandse) richtlijnen van goede kwaliteit gebruikt voor de beantwoording van de uitgangsvragen; daarna werd naar individuele onderzoeken gekeken, waarbij werd gefilterd op methodologie (bijvoorbeeld RCT's bij interventievragen). De kwaliteit van de SR's of van de evidence-samenvattingen die deel uitmaakten van een richtlijn werd beoordeeld met de *AMSTAR-criteria* ; alleen SR's die aan enkele minimale eisen voldeden (componenten PICO beschreven; PICO aansluitend bij uitgangsvraag; systematische search uitgevoerd; geïncludeerde artikelen beschreven; recente zoekdatum) werden gebruikt. Indien er voor een uitgangsvraag een geschikte SR werd gevonden, zijn aanvullend individuele onderzoeken van na de sluitingsdatum van de zoekactie van deze SR gescreend.

Samenvatting van het wetenschappelijke bewijs
Indien er voor een uitgangsvraag een geschikte SR werd gevonden, werd de samenvatting van het wetenschappelijk bewijs uit deze SR gebruikt. Anders werden de resultaten van individuele primaire onderzoeken samengevat, zie **bijlage 7**. Voor enkele uitgangsvragen heeft de epidemioloog de resultaten van individuele onderzoeken gepoold met behulp van Review Manager 5.3. De beoordeling van het risico op vertekening van deze onderzoeken is weergegeven in **bijlage 8**, de forest plots (gepoolde resultaten) zijn weergegeven in **bijlage 9**.

Beoordeling en gradering van het wetenschappelijke bewijs
Het beoordelen en graderen van het bewijs heeft plaatsgevonden met de GRADE-methode. GRADE beoordeelt de zogenoemde *body of evidence*: de verzameling van alle gevonden onderzoeken per uitkomstmaat. De onderverdeling van de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs kent 4 niveaus: hoog, redelijk, laag of zeer laag. Een hoge kwaliteit wil

zeggen dat het geschatte en het werkelijke effect dicht bij elkaar liggen. Naarmate de kwaliteit van bewijs lager is, neemt de onzekerheid daarover toe (zie **tabel 1**).

Tabel 1. Definitie kwaliteit van bewijs

Kwaliteit	Interpretatie
Hoog	Het werkelijke effect ligt dicht in de buurt van de schatting van het effect.
Redelijk	Het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij de schatting van het effect, maar er is een mogelijkheid dat het hier substantieel van afwijkt.
Laag	Het werkelijke effect kan substantieel verschillend zijn van de schatting van het effect.
Zeer laag	We zijn onzeker over het werkelijke effect.

Bij het beoordelen van het verschil in effecten tussen interventies is gelet op het bestaan van klinisch relevante verschillen tussen interventies. Daarvoor wordt bij voorkeur gelet op absolute verschillen (indien deze gegevens beschikbaar zijn). De NHG-werkgroep heeft per uitkomstmaat bepaald wat de grens voor een klinisch relevant verschil (voor- of nadeel) is:

- Ziekenhuisopname: absoluut risicoverschil > 1%
- Overlijden: absoluut risicoverschil > 1%
- Complicaties (pneumonie, myocarditis, pericarditis): RR < 0,80
- Bijwerkingen: RR > 1,25
- Duur tot aan het verdwijnen van influenza klachten: > 1 dag
- Tijd tot volledig herstel: > 1 dag

Indien bovenstaande uitgangspunten niet bruikbaar waren, ging de werkgroep uit van de door GRADE voorgestelde standaardgrenzen van een *Minimally Important Difference* (MID) van 0,5 SMD voor continue uitkomstmaten en 25% relatieve risicoreductie (RRR) (dat correspondeert met een RR van 0,75 of 1,25) voor dichotome uitkomstmaten.

Wat betreft tabel 2 en 3 in de NHG-Behandelrichtlijn Influenza: voor de meeste uitkomsten waarderen we tweemaal af voor risico op bias. In de richtlijn Behandeling Influenza van de FMS 2021 waardeert de FMS éénmaal af. Dit komt omdat de beoordeling van de FMS in 2019 plaatsvond en sindsdien het NHG en de FMS een nieuwe werkwijze hebben vastgesteld (Invloed van sponsoring door industrie op Risk of Bias en Publicatiebias) waardoor we nu met de huidige werkwijze komen tot tweemaal afwaarderen.

Van bewijs naar aanbeveling

Na de samenvatting en beoordeling van het wetenschappelijk bewijs volgt de vertaling van de resultaten naar aanbevelingen voor de praktijk, ofwel de zogenoemde vertaalslag ‘Van bewijs naar aanbeveling’. Ook praktische en contextuele factoren spelen een rol, om tot goed toepasbare aanbevelingen te komen. De volgende 6 factoren komen hierbij aan de orde:

- Voor- en nadelen
- Kwaliteit van bewijs
- Waarden en voorkeuren van patiënten
- Kosten (NB De werkgroep heeft geen formele kosteneffectiviteits- of budgetimpactanalyses gedaan)
- Aanvaardbaarheid
- Haalbaarheid

GRADE maakt een onderverdeling in sterke en voorwaardelijke (zwakke) aanbevelingen. Het NHG brengt dit tot uitdrukking door de formulering van de aanbeveling (zie tabel 2). De hierboven genoemde factoren bepalen of een

aanbeveling sterk of zwak wordt geformuleerd.

Tabel 2. Voorkeursformuleringen aanbevelingen op basis van GRADE

Gradering aanbeveling	Betekenis	Voorkeursformulering
STERK VOOR	De voordelen zijn groter dan de nadelen voor bijna alle patiënten. Alle of nagenoeg alle geïnformeerde patiënten zullen waarschijnlijk deze optie kiezen.	We bevelen [interventie] aan.
ZWAK VOOR	De voordelen zijn groter dan de nadelen voor een meerderheid van de patiënten, maar niet voor iedereen. De meerderheid van geïnformeerde patiënten zal waarschijnlijk deze optie kiezen.	Overweeg [interventie], bespreek de voor- en nadelen.
NEUTRAAL	…	
ZWAK TEGEN	De nadelen zijn groter dan de voordelen voor een meerderheid van de patiënten, maar niet voor iedereen. De meerderheid van geïnformeerde patiënten zal waarschijnlijk deze optie kiezen.	Wees terughoudend met [interventie], bespreek de voor- en nadelen.
STERK TEGEN	De nadelen zijn groter dan de voordelen voor bijna alle patiënten. Alle of nagenoeg alle geïnformeerde patiënten zullen waarschijnlijk deze optie kiezen.	We bevelen [interventie] niet aan.

Synthese van bewijs en opstellen van aanbevelingen

De epidemioloog uit de werkgroep heeft de literatuur samengevat en beoordeeld; vervolgens werd in samenwerking met een inhoudelijk deskundig werkgroeplid en/of de wetenschappelijk medewerker een concepttekst geschreven waarop de werkgroep commentaar kon leveren. De conclusies die de werkgroep uit de literatuur trok, vormden de basis voor het opstellen van de aanbevelingen. Het verantwoordelijke werkgroeplid en/of de wetenschappelijk medewerker deed daarvoor een voorzet, die tijdens de werkgroepvergadering werd besproken. Op basis van discussies binnen de werkgroep werden vervolgens aanpassingen gemaakt. De aanbevelingen zijn tot stand gekomen op basis van (informele) consensus binnen de werkgroep.

3.3 Ontwikkelingsfase – overig

Niet-GRADE-onderdelen

Soms wordt ervoor gekozen een uitgangsvraag niet te beantwoorden met GRADE, omdat de interventie niet voldoende hoog werd geprioriteerd. Ook zijn sommige onderdelen niet gebaseerd op een gestructureerde uitgangsvraag. Dit is vaak het geval in het hoofdstuk achtergronden (paragraaf epidemiologie, etiologie, pathofysiologie en prognose).
Er is soms wel een systematische zoekactie uitgevoerd. Er vond geen systematische selectie, beoordeling en gradering van de evidence plaats, maar de literatuur is narratief beschreven.
Daarnaast geven we in de hoofdtekst ook praktische adviezen die niet worden onderbouwd (in een detail), zoals de paragrafen anamnese, lichamelijk onderzoek, evaluatie, controles en verwijzingen. Deze en alle overige tekstgedeelten in de hoofdtekst (zonder een gekoppeld detail) zijn – na discussie door de werkgroep – op basis van consensus tot stand gekomen.

Patiëntenperspectief

Patiëntvertegenwoordiger neemt zitting in de werkgroep.

Op de NHG-publiekssite *Thuisarts.nl* staan teksten die ontleend zijn aan de standaard en bedoeld zijn als de patiëntversie van de standaard.

Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van de standaard werd ook duidelijk waar de kennislacunes zitten rond het onderwerp van de standaard. Aan het eind van het traject selecteerde de werkgroep 3 kennislacunes. Deze kennislacunes zijn gepubliceerd op *Lacunes & onderzoeken | NHG-Richtlijnen*. Door onderzoek ingevulde kennislacunes kunnen bij een toekomstige herziening van de standaard worden meegenomen als onderbouwing voor de aanbevelingen.

3.4 Commentaar- en autorisatiefase

In februari 2022 vond de commentaarronde plaats. De conceptstandaard werd ter commentaar verzonden naar verschillende wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisaties en patiëntenverenigingen, zie **bijlage 1**. Naamsvermelding betekent overigens niet dat een vereniging/organisatie/referent de standaard inhoudelijk op ieder onderdeel onderschrijft.

Eén lid van de NHG-Adviesraad Standaarden (NAS) heeft tijdens de commentaarronde de standaard beoordeeld. 11 huisartsen gaven via het HAweb ledenforum commentaar op de standaard.

De NHG Autorisatiecommissie (AC) heeft de standaard op 23 maart 2022 geautoriseerd.

3.5 Procedure voor herziening

Deze standaard wordt periodiek herzien. Uiterlijk in 2027 bepaalt het NHG of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de standaard te herzien. De geldigheid van deze standaard komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn om een herzieningstraject te starten.

BIJLAGEN

Bijlage 1 Betrokken wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisaties en patiëntenverenigingen

De volgende wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisaties en patiëntenverenigingen zijn benaderd tijdens de knelpunteninventarisatie en/of commentaarronde of op een andere manier betrokken bij het ontwikkelen van de standaard. Vermelding betekent niet dat de vereniging/organisatie de standaard inhoudelijk op ieder detail onderschrijft.

Reacties per vereniging (ja = benaderd, – = niet benaderd)

Benaderde organisaties	**Knelpunten-inventarisatie**	**Commentaar-ronde**	**Overig**
Organisaties die standaard door NHG worden benaderd (alfabetische volgorde)	nvt		
COPD & Astma Huisartsen Advies Groep (CAHAG)		ja	
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG)		ja	
Domus Medica België		ja	
Federatie Medisch Coördinerende Centra (FMCC)		ja	
Huisarts & Wetenschap (H&W)		ja	
Ineen, vereniging van organisaties voor eerstelijnszorg		ja	
Instituut Verantwoord Medicijngebruik (IVM)		ja	
Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP)		ja	
Long Alliantie Nederland (LAN)		ja	
Landelijke registratie evaluatie bijwerkingen (Lareb)		ja	
Landelijke Huisartsen Vereniging (LHV)		ja	
Longfonds		ja	
Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)		ja	Lid werkgroep
Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)		ja	
Nederlandse Vereniging voor Infectiebestrijding (NVIB)		ja	
Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC)		ja	
Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM)		ja	Lid werkgroep
Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)		ja	
Patiëntenfederatie Nederland (PFN)		ja	Lid werkgroep
Pharos		ja	
Vereniging van specialisten ouderengeneeskunde (Verenso)		ja	
Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG)		ja	
Zorginstituut Nederland (Zinl)		ja	
Zorgverzekeraars Nederland (ZN)		ja	

Bijlage 2 Samenvattende tabel KNAW belangenverklaringen

Werk-groeplid	Functie	Nevenfuncties/-werkzaamheden	(Mogelijke) belangen#	Getekend op	Actie
Klaartje Spijkers	- Senior adviseur patiëntenbelang Patiëntenfederatie Nederland			09-11-2021	Geen
Roderick Venekamp	- Praktiserend huisarts, huisartsenpraktijk Verwielstraat in Waalwijk, 0,45 FTE - Associate professor, Julius Centrum, UMC Utrecht, 0,55 FTE	- Lid NHG Autorisatiecommissie, vacatiegelden - Werkgroeplid NHG multidisciplinaire richtlijn COVID-19 nazorg, vacatiegelden - De onderzoeksgroep van de afdeling Huisartsgeneeskunde van het Julius Centrum, UMC Utrecht, verricht onderzoek naar alledaagse infectieziekten dat wordt gefinancierd door (semi)overheidsinstellingen, met name ZonMw, en fondsen. Het Julius Centrum heeft het nadrukkelijke beleid om niet met een bepaalde subsidiegever of industriële partner samen te werken		09-11-2021	Geen
Suzanne Jongerius	- Huisarts, praktijkhouder, huisartsenpraktijk Admiraalsplein in Dordrecht, fulltime - Huisartsopleider aan Erasmus MC, Rotterdam	- Hagro-voorzitter (onbetaald) - Lid stuurgroep Albert Events (maandelijkse nascholingen van Albert Schweitzer Ziekenhuis voor huisartsen en specialisten ouderengeneeskunde, onbetaald) - Erkend Kwaliteitsconsulent (bewaking kwaliteit intercollegiale toetsing) binnen Hagro en intervisie-groep, onbetaald		09-11-2021	Geen
Jochen Cals	- Praktijkhoudend huisarts,j De Stadspraktijk Huisartsen Sittard 0,6 fte - Hoogleraar vakgroep huisartsgeneeskunde Universiteit Maastricht 0,5fte	- Sectieredacteur NTvG, onbetaald - Commissielid ZonMW Gezondheidsbevordering, onkostenvergoeding - Kwartiermaker Consortium Onderzoek Huisartsgeneeskunde		09-11-2021	Geen
Annelies Riezebos	- Arts-microbioloog, Labmicta, Hengelo	- Voorzitter werkgroep Behandeling Influenza, onbetaald - Lid werkgroep Expertiseteam Diagnostiek COVID-19, onbetaald - Lid richtlijncommissie NVK Koorts bij kinderen, onbetaald		23-11-2021	Geen
Frank van de Veerdonk	- Internist, Radboudumc, Nijmegen	- ZonMW VIDI voor onderzoek naar effecten van oseltamivir op vatbaarheid voor aspergillose		14-12-2021	Geen
NHG					
Margriet Bouma	Programmaleider richtlijnen NHG, huisarts n.p.	Bestuurslid NVVC Connect sinds september 2020			Geen
Masja Loogman	Senior wetenschappelijk medewerker NHG, huisarts				Geen

Jacoba Greving	Epidemioloog en wetenschappelijk medewerker NHG	Copromotor van aios'en neurologie (UMC Utrecht), voortvloeisel van mijn vorige baan als onderzoeker/klinisch epidemioloog bij het UMC Utrecht	ZonMw-subsidie voor project Versnelde ontwikkeling van aanbevelingen in richtlijnen (Rapid), projectnummer 516022525. Geen projectleider		Geen
Miesje Nijs	Wetenschappelijk medewerker NHG, huisarts				Geen
Alma van de Pol	Wetenschappelijk medewerker NHG, huisarts	Huisarts-onderzoeker bij de afdeling Huisartsgeneeskunde van het Julius Centrum, UMC Utrecht,			Geen
Ton Kuijpers	Programmaleider richtlijnen, NHG				Geen

Dit betreft: persoonlijke financiële belangen, persoonlijke relaties, extern gefinancierd onderzoek, intellectuele belangen of reputatie, overige belangen (zie voor de uitgebreide vragen de KNAW belangenverklaring). Een blanco cel in de tabel geeft aan dat de betreffende persoon geen van de genoemde belangen heeft.

Bijlage 3 Uitgangsvragen

Uitgangsvraag (PICO)	**Uitkomstmaten (O)**
Beleid	
Is antivirale medicatie (versus placebo of gebruikelijke zorg) aan te bevelen voor de behandeling van volwassenen met een influenza-achtig ziektebeeld (IAZ) ten tijde van een influenza-epidemie in de huisartsenpraktijk (met bewezen infectie met influenzavirus, of met IAZ zonder diagnostiek naar influenzavirus)? P: Volwassenen met een influenza-achtig ziektebeeld I: Oseltamivir oraal of baloxavir oraal C: placebo of gebruikelijke zorg	Cruciaal: - Ziekenhuisopname - Overlijden - Complicaties (gedefinieerd als pneumonie, myocard infarct, myocarditis of pericarditis) Belangrijk: - Duur van de klachten - Tijd tot volledig herstel - Bijwerkingen

Bijlage 4 Zoekstrategieën

Uitgangsvraag	**Is antivirale medicatie (I) versus placebo of gebruikelijke zorg (C) aan te bevelen voor de behandeling van volwassenen met een influenza-achtig ziektebeeld (IAZ) ten tijde van een influenza-epidemie in de huisartsenpraktijk (met bewezen infectie met influenzavirus, of met IAZ zonder diagnostiek naar influenzavirus) (P)?**
Zoekdatum	15-11-2021 (update 7-2-2022: 16 extra resultaten)
Database	PubMed (116 resultaten)
Zoektermen	*Systematic reviews* ("Influenza, Human"[Mh] OR "Influenzavirus A"[Mh] OR "Influenzavirus B"[Mh] OR influenza*[tiab] OR flu[tiab] OR flue[tiab] OR ILI[tiab]) AND ("Antiviral agents"[mj:noexp] OR "Oseltamivir"[Mh] OR "Zanamivir"[Mh] OR "baloxavir"[Supplementary Concept] OR oseltamivir[tiab] OR tamiflu[tiab] OR zanamivir[tiab] OR relenza[tiab] OR baloxavir[tiab] OR xofluza[tiab] OR Neuraminidase-inhibitor*[tiab] OR NAI[tiab] OR NAIs[tiab] OR Endonuclease-Inhibitor*[tiab] OR antiviral*[ti] OR anti-viral*[ti] OR antivirus[ti] OR anti-virus[ti]) AND ("General Practice"[Mh] OR "Comprehensive Health Care"[Mh:NoExp] OR "Primary Health Care"[Mh] OR "Physicians, Primary Care"[Mh] OR "Physicians, Family"[Mh] OR "General Practitioners"[Mh] OR General-practi*[tiab] OR primary-health-care[tiab] OR primary-healthcare[tiab] OR primary-care[tiab] OR family-doctor*[tiab] OR family-physician*[tiab] OR family-practi*[tiab] OR family-medicine[tiab] OR "Outpatients"[Mh] OR prehospital*[tiab] OR pre-hospital*[tiab] OR out-of-hospital[tiab] OR nonhospital*[tiab] OR non-hospital*[tiab] OR outpatient*[tiab] OR out-patient*[tiab] OR ambulatory[tiab] OR early[tiab] OR mild[tiab] OR uncomplicated[tiab] OR home[tiab] OR high-risk[tiab] OR at-risk[tiab] OR admittance*[tiab] OR hospital-admission*[tiab] OR hospitalization-rate*[tiab] OR hospitalisation-rate*[tiab]) NOT ("Child"[mh] NOT "adult"[mh]) AND (english[la] OR dutch[la]) AND ("2013/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]) NOT (("Animals"[mh] OR "models, animal"[mh]) NOT "Humans"[mh]) NOT (letter[pt] OR comment[pt] OR editorial[pt]) AND ("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR metaanaly*[tiab] OR meta-analy*[tiab] or metanaly*[tiab] OR "Systematic Review" [Publication Type] OR systematic[sb] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal] or prisma[tiab] OR preferred reporting items[tiab] OR prospero[tiab] OR ((systemati*[ti] OR scoping[ti] OR umbrella[ti] OR structured literature[ti]) AND (review*[ti] OR overview*[ti])) OR systematic review*[tiab] OR scoping review*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR structured literature review*[tiab] OR systematic qualitative review*[tiab] OR systematic quantitative review*[tiab] OR systematic search and review[tiab] OR systematized review[tiab] OR systematised review[tiab] OR systemic review[tiab] OR systematic literature review*[tiab] OR systematic integrative literature review*[tiab] OR systematically review*[tiab] OR scoping literature review*[tiab] OR systematic critical review[tiab] OR systematic integrative review*[tiab] OR systematic evidence review[tiab] OR Systematic integrative literature review*[tiab] OR Systematic mixed studies review*[tiab] OR Systematized literature review*[tiab] OR Systematic overview*[tiab] OR Systematic narrative review*[tiab] OR ((systemati*[tiab] OR literature[tiab] OR database*[tiab] OR data-base*[tiab] OR structured[tiab] OR comprehensive*[tiab] OR systemic*[tiab]) AND search*[tiab]) OR (Literature[ti] AND review[ti] AND (database*[tiab] OR data-base*[tiab] OR search*[tiab])) OR ((data extraction[tiab] OR data source*[tiab]) AND study selection[tiab]) OR (search strategy[tiab] AND selection criteria[tiab]) OR (data source*[tiab] AND data synthesis[tiab]) OR medline[tiab] OR pubmed[tiab] OR embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR ((critical[ti] OR rapid[ti]) AND (review*[ti] OR overview*[ti] OR synthes*[ti])) OR (((critical*[tiab] OR rapid*[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (search*[tiab] OR database*[tiab] OR data-base*[tiab]))) OR metasynthes*[tiab] OR meta-synthes*[tiab])

	RCT's ("Influenza, Human"[Mh] OR "Influenzavirus A"[Mh] OR "Influenzavirus B"[Mh] OR influenza*[tiab] OR flu[tiab] OR flue[tiab] OR ILI[tiab]) AND ("Antiviral agents"[mj:noexp] OR "Oseltamivir"[Mh] OR "Zanamivir"[Mh] OR "baloxavir"[Supplementary Concept] OR oseltamivir[tiab] OR tamiflu[tiab] OR zanamivir[tiab] OR relenza[tiab] OR baloxavir[tiab] OR xofluza[tiab] OR Neuraminidase-inhibitor*[tiab] OR NAI[tiab] OR NAIs[tiab] OR Endonuclease-Inhibitor*[tiab] OR antiviral*[ti] OR anti-viral*[ti] OR antivirus[ti] OR anti-virus[ti]) AND ("General Practice"[Mh] OR "Comprehensive Health Care"[Mh:NoExp] OR "Primary Health Care"[Mh] OR "Physicians, Primary Care"[Mh] OR "Physicians, Family"[Mh] OR "General Practitioners"[Mh] OR General-practi*[tiab] OR primary-health-care[tiab] OR primary-healthcare[tiab] OR primary-care[tiab] OR family-doctor*[tiab] OR family-physician*[tiab] OR family-practi*[tiab] OR family-medicine[tiab] OR "Outpatients"[Mh] OR prehospital*[tiab] OR pre-hospital*[tiab] OR out-of-hospital[tiab] OR nonhospital*[tiab] OR non-hospital*[tiab] OR outpatient*[tiab] OR out-patient*[tiab] OR ambulatory[tiab] OR early[tiab] OR mild[tiab] OR uncomplicated[tiab] OR home[tiab] OR high-risk[tiab] OR at-risk[tiab] OR admittance*[tiab] OR hospital-admission*[tiab] OR hospitalization-rate*[tiab] OR hospitalisation-rate*[tiab]) NOT ("Child"[mh] NOT "adult"[mh]) AND (english[la] OR dutch[la]) AND ("2013/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]) NOT (("Animals"[mh] OR "models, animal"[mh]) NOT "Humans"[mh]) NOT (letter[pt] OR comment[pt] OR editorial[pt]) AND ("Randomized Controlled Trial"[pt] OR ((random*[tiab] AND (controlled[tiab] OR control[tiab] OR placebo[tiab] OR versus[tiab] OR vs[tiab] OR group[tiab] OR groups[tiab] OR comparison[tiab] OR compared[tiab] OR arm[tiab] OR arms[tiab] OR crossover[tiab] OR cross-over[tiab]) AND (trial[tiab] OR study[tiab])) OR ((single[tiab] OR double[tiab] OR triple[tiab]) AND (masked[tiab] OR blind*[tiab])))
Database	Embase (162 resultaten)
Zoektermen	*Systematic reviews* ('influenza'/exp/mj OR 'Influenzavirus A'/exp/mj OR 'Influenzavirus B'/exp/mj OR 'Influenza virus'/de/mj OR influenza:ab,ti,kw OR flu:ab,ti,kw OR flue:ab,ti,kw OR ILI:ab,ti,kw) AND ('oseltamivir'/exp/mj OR 'zanamivir'/exp/mj OR 'baloxavir'/exp/mj OR oseltamivir:ab,ti,kw OR tamiflu:ab,ti,kw OR zanamivir:ab,ti,kw OR relenza:ab,ti,kw OR baloxavir:ab,ti,kw OR xofluza:ab,ti,kw OR Neuraminidase-inhibitor*:ab,ti,kw OR NAI:ab,ti,kw OR Endonuclease-Inhibitor*:ab,ti,kw OR antiviral*:ti,kw OR anti-viral*:ti,kw OR antivirus:ti,kw OR anti-virus:ti,kw) AND ('general practice'/exp OR 'general practitioner'/exp OR 'primary health care'/exp OR 'family medicine'/exp OR General-practi*:ab,ti OR primary-health-care:ab,ti OR primary-healthcare:ab,ti OR primary-care:ab,ti OR family-doctor*:ab,ti OR family-physician*:ab,ti OR family-practi*:ab,ti OR family-medicine:ab,ti OR 'outpatient'/exp OR 'outpatient care'/exp OR prehospital*:ab,ti,kw OR pre-hospital*:ab,ti,kw OR out-of-hospital:ab,ti,kw OR nonhospital*:ab,ti,kw OR non-hospital*:ab,ti,kw OR outpatient*:ab,ti,kw OR out-patient*:ab,ti,kw OR ambulatory:ab,ti,kw OR early:ab,ti,kw OR mild:ab,ti,kw OR uncomplicated:ab,ti,kw OR home:ab,ti,kw OR high-risk:ab,ti,kw OR at-risk:ab,ti,kw OR admittance*:ab,ti,kw OR hospital-admission*:ab,ti,kw OR hospitalization-rate*:ab,ti,kw OR hospitalisation-rate*:ab,ti,kw) NOT ('child'/exp NOT 'adult'/exp) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [01-01-2013]/sd NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) AND ('meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic*

	NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR ((((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab) *RCT's* ('influenza'/exp/mj OR 'Influenzavirus A'/exp/mj OR 'Influenzavirus B'/exp/mj OR 'Influenza virus'/de/mj OR influenza:ab,ti,kw OR flu:ab,ti,kw OR flue:ab,ti,kw OR ILI:ab,ti,kw) AND ('oseltamivir'/exp/mj OR 'zanamivir'/exp/mj OR 'baloxavir'/exp/mj OR oseltamivir:ab,ti,kw OR tamiflu:ab,ti,kw OR zanamivir:ab,ti,kw OR relenza:ab,ti,kw OR baloxavir:ab,ti,kw OR xofluza:ab,ti,kw OR Neuraminidase-inhibitor*:ab,ti,kw OR NAI:ab,ti,kw OR Endonuclease-Inhibitor*:ab,ti,kw OR antiviral*:ti,kw OR anti-viral*:ti,kw OR antivirus:ti,kw OR anti-virus:ti,kw) AND ('general practice'/exp OR 'general practitioner'/exp OR 'primary health care'/exp OR 'family medicine'/exp OR General-practi*:ab,ti OR primary-health-care:ab,ti OR primary-healthcare:ab,ti OR primary-care:ab,ti OR family-doctor*:ab,ti OR family-physician*:ab,ti OR family-practi*:ab,ti OR family-medicine:ab,ti OR 'outpatient'/exp OR 'outpatient care'/exp OR prehospital*:ab,ti,kw OR pre-hospital*:ab,ti,kw OR out-of-hospital:ab,ti,kw OR nonhospital*:ab,ti,kw OR non-hospital*:ab,ti,kw OR outpatient*:ab,ti,kw OR out-patient*:ab,ti,kw OR ambulatory:ab,ti,kw OR early:ab,ti,kw OR mild:ab,ti,kw OR uncomplicated:ab,ti,kw OR home:ab,ti,kw OR high-risk:ab,ti,kw OR at-risk:ab,ti,kw OR admittance*:ab,ti,kw OR hospital-admission*:ab,ti,kw OR hospitalization-rate*:ab,ti,kw OR hospitalisation-rate*:ab,ti,kw) NOT ('child'/exp NOT 'adult'/exp) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [01-01-2013]/sd NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) AND ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'double blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti)
Totaal aantal resultaten (ontdubbeld)	199

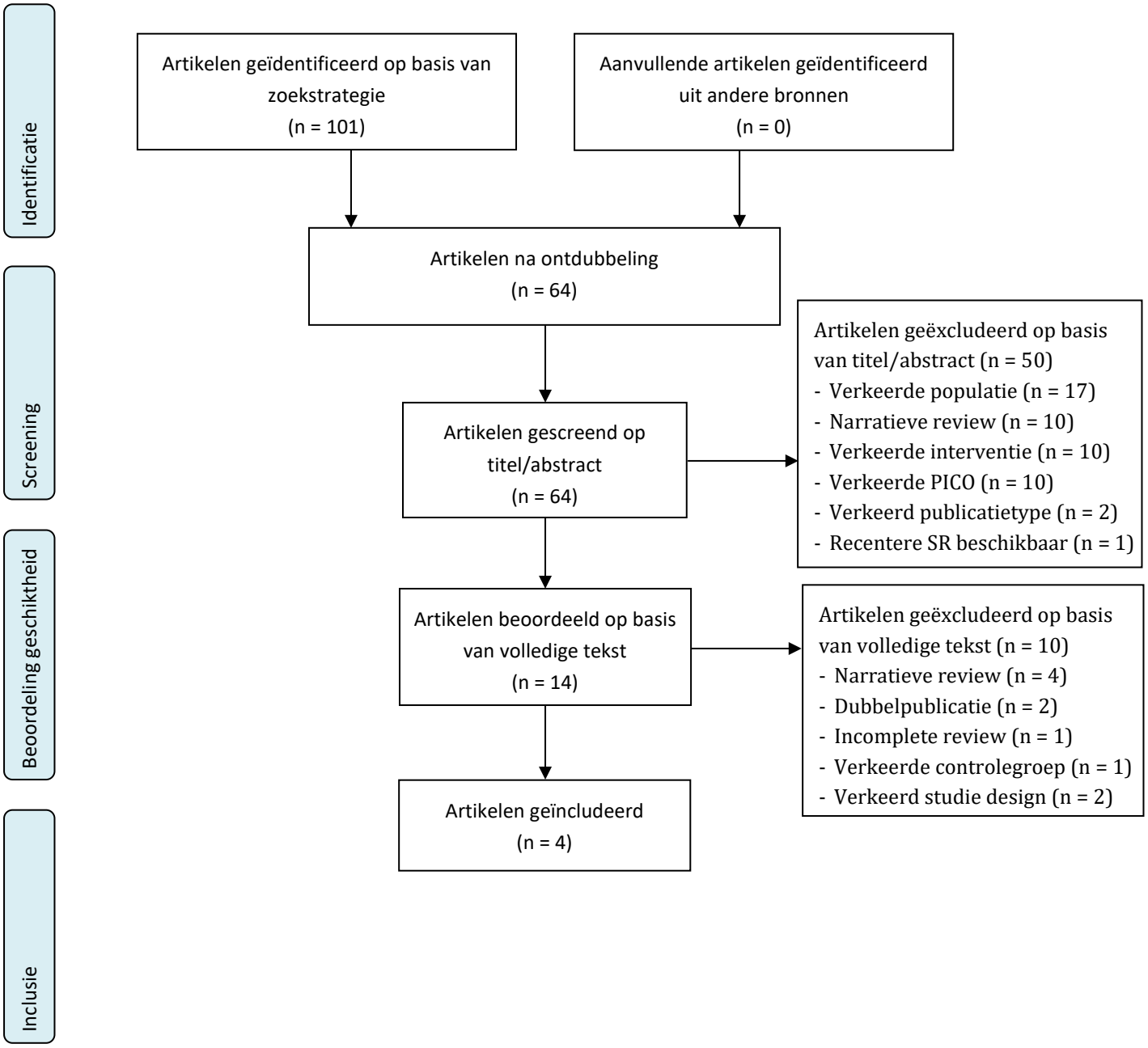
Bijlage 5 PRISMA-stroomdiagram per zoekvraag

Uit: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses): The PRISMA Statement. PLoS Med 2009;6:e1000097.

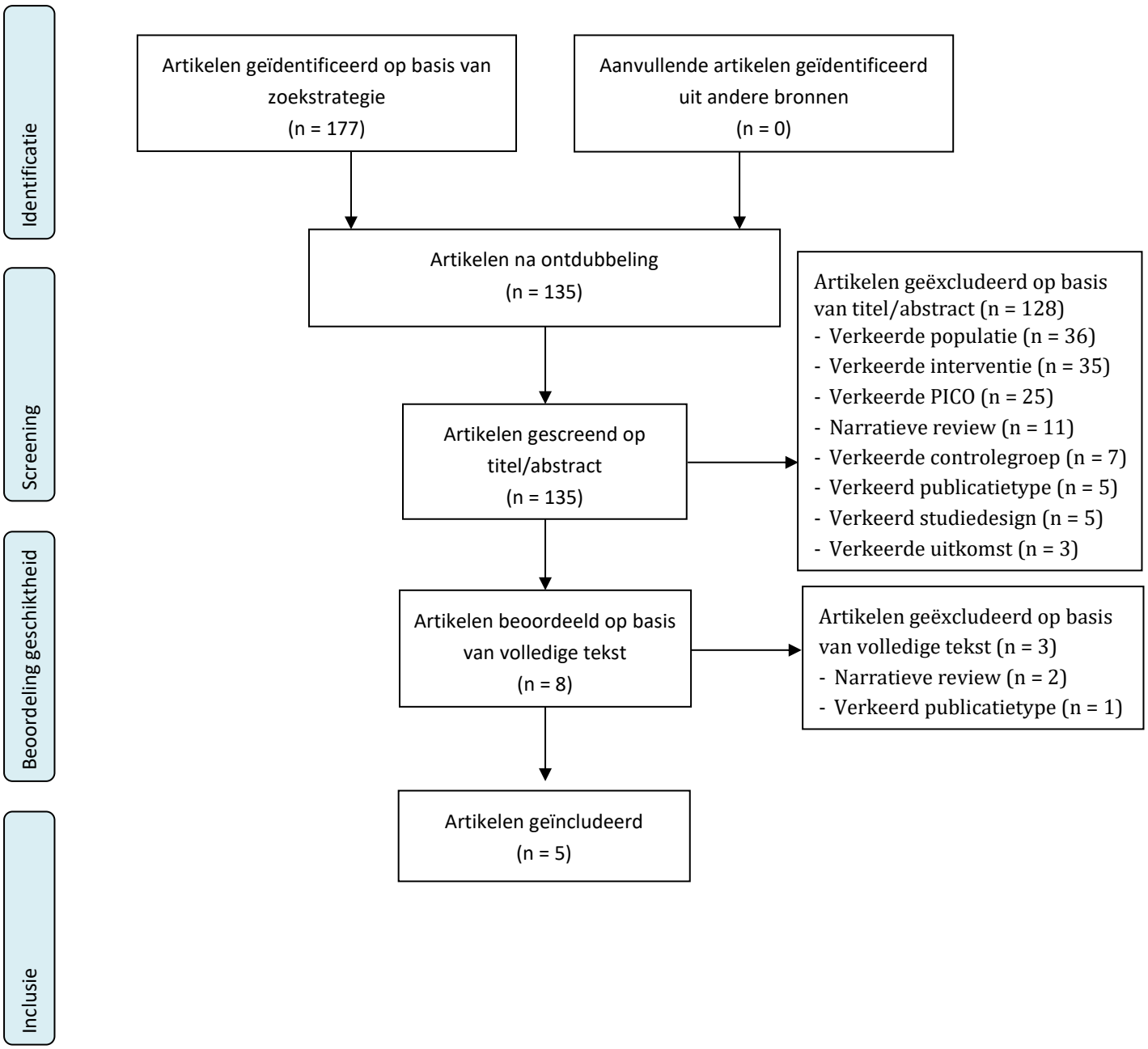
Uitgangsvraag

Is antivirale medicatie (versus placebo of gebruikelijke zorg) aan te bevelen voor de behandeling van volwassenen met een influenza-achtig ziektebeeld (IAZ) ten tijde van een influenza-epidemie in de huisartsenpraktijk (met bewezen infectie met influenzavirus, of met IAZ zonder diagnostiek naar influenzavirus)?

a. Systematic reviews



b. RCT's


Identificatie
Screening
Beoordeling geschiktheid
Inclusie
Artikelen geïdentificeerd op basis van zoekstrategie (n = 177)
Aanvullende artikelen geïdentificeerd uit andere bronnen (n = 0)
Artikelen na ontdubbeling (n = 135)
Artikelen gescreend op titel/abstract (n = 135)
Artikelen geëxcludeerd op basis van titel/abstract (n = 128)
- Verkeerde populatie (n = 36)
- Verkeerde interventie (n = 35)
- Verkeerde PICO (n = 25)
- Narratieve review (n = 11)
- Verkeerde controlegroep (n = 7)
- Verkeerd publicatietype (n = 5)
- Verkeerd studiedesign (n = 5)
- Verkeerde uitkomst (n = 3)
Artikelen beoordeeld op basis van volledige tekst (n = 8)
Artikelen geëxcludeerd op basis van volledige tekst (n = 3)
- Narratieve review (n = 2)
- Verkeerd publicatietype (n = 1)
Artikelen geïncludeerd (n = 5)

Bijlage 6 Uitgesloten artikelen na fulltext-beoordeling

Uitgangsvraag

Is antivirale medicatie (versus placebo of gebruikelijke zorg) aan te bevelen voor de behandeling van volwassenen met een influenza-achtig ziektebeeld (IAZ) ten tijde van een influenza-epidemie in de huisartsenpraktijk (met bewezen infectie met influenzavirus, of met IAZ zonder diagnostiek naar influenzavirus)?

Uitgesloten artikelen uit de zoekactie naar systematische reviews

Auteur en jaar	Redenen voor exclusie
Shim, 2021	Verkeerde studiedesign: combinatie RCT's en observationeel onderzoek
Taieb, 2021	Verkeerde controlegroep: baloxavir
Yang, 2019	Narratieve review
Dziewiatkowski, 2019	Narratieve review
Beard, 2018	Narratieve review
Boikes, 2017	Incomplete review, RCT's met oseltamivir of zanamivir vs. placebo ontbreken
Venkatesan, 2017	Verkeerde studiedesign: geen RCT's
Jefferson, 2014	Dubbelpublicatie: samenvatting cochranereview
Heneghan, 2014	Dubbelpublicatie (deel cochranereview)
Michiels, 2013	Narratieve review

Uitgesloten artikelen uit de zoekactie naar RCT's

Auteur en jaar	Redenen voor exclusie
Zaraket, 2021	Narratieve review
Campbell, 2020	Verkeerd publicatietype: comment
Song, 2015	Narratieve review

Bijlage 7 Samenvatting onderzoekskarakteristieken

Tabel 3 Samenvatting onderzoekskarakteristieken (uitgangsvraag Antivirale middelen)

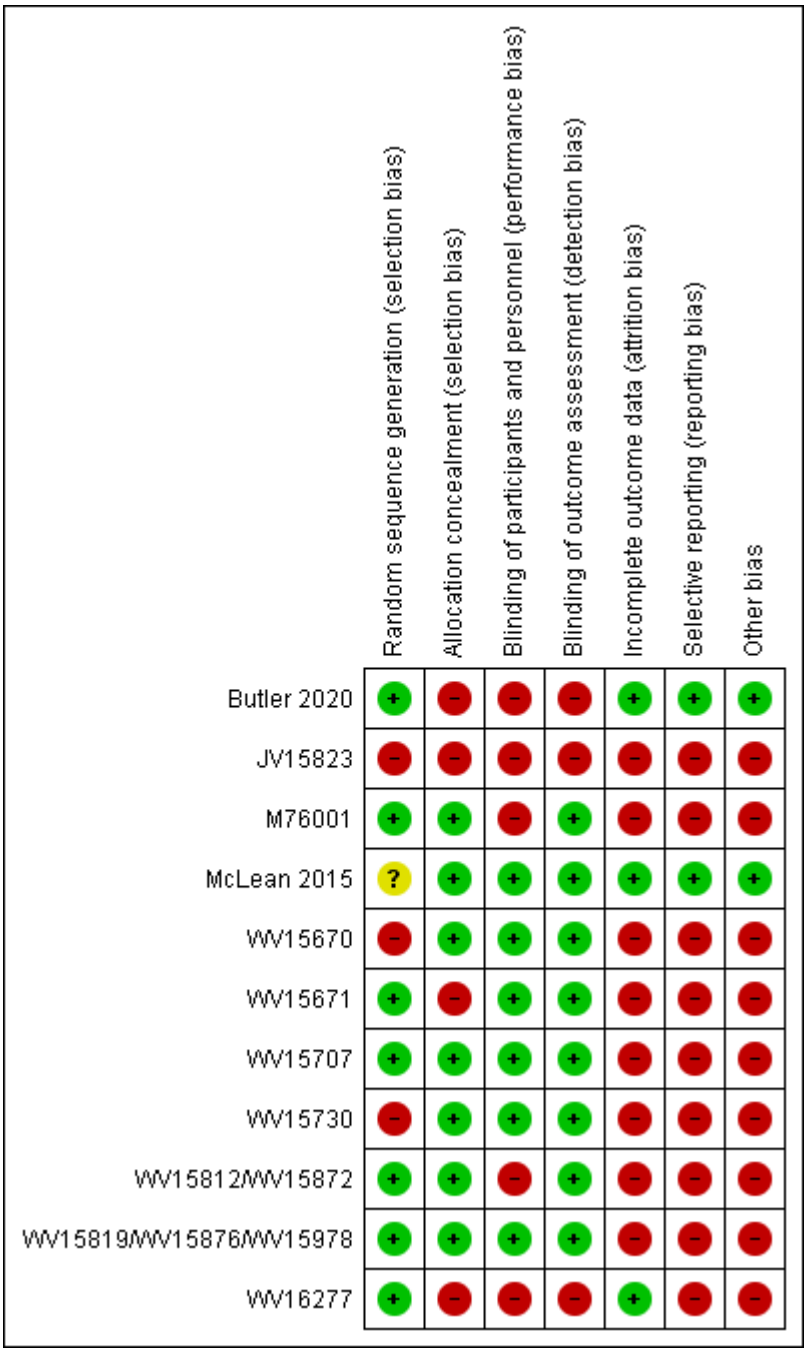
Study reference	Patient characteristics	Interventions	Outcome measures	Effect sizes	Comments
McLean et al., 2015 NCT00555893 **Study design**: RCT Placebo controlled **Setting**: Outpatients **Duration of follow-up**: 14 days	**Patient group**: outpatients ≥ 1 years with PCR-confirmed influenza primary care recruited during the influenza seasons between 2007-2008 and 2009-2011. **Inclusion Criteria**: - ≥ 1 years - PCR-confirmed influenza and symptom duration onset ≤ 120 hours during a seasonal influenza **Subgroup:** Late treatment (48-119 hours) **N**: 134 **Group 1** **N**: 95 Median (IQR) age: 20 (8, 38) **Group 2** **N**: 39 Median (IQR) age: 17 (11, 37)	**Group 1** Oseltamivir 75 mg twice daily for 5 days **Group 2** Placebo	**Time to symptom resolution (median, 95% CI)**	Group 1: 4 (3.5, 5) Group 2: 4 (3.5, 5)	**Funding**: Supported by Marshfield Clinic Research Foundation, Wisconsin, US
Butler et al., 2020 ALIC^{4}E ISRCTN 27908921 **Study design**: RCT Open-label **Setting**: Primary care **Duration of follow-up**: 28 days	**Patient group**: patients ≥ 1 years with influenza-like illness in primary care recruited between Jan 15, 2016 and April 12, 2018. **Inclusion Criteria**: - ≥ 1 years - symptom duration ≤ 72 hours during a seasonal influenza epidemic **Exclusion Criteria**: - chronic renal failure - substantial impaired immunity - immediate need for antiviral treatment or hospitalization - allergy to oseltamivir - comorbidity requiring hospitalization < 2 weeks - life expectancy < 6 months - severe hepatic impairment **All patients** **N**: 3266 Mean age: NR Age > 65 years: 6% **Group 1** **N**: 1629 Mean age: NR **Group 2** **N**: 1637 Mean age: NR	**Group 1** Oseltamivir 75 mg twice daily for 5 days plus usual care **Group 2** Usual care	**Hospitalization**	Group 1: 0.5% (8/1469) Group 2: 1.0% (14/1462)	**Funding**: European Commission's Seventh Framework Programme
			Mortality	NR	
			Complications	**X-ray confirmed pneumonia** Group 1: 47% (7/15) Group 2: 57% (12/21)	
			Mean days to recovery	Group 1: 5.71 days Group 2: 6.73 days (95% Bayesian credibility interval [BCrI] 6.50-6.96)	
			Adverse events	**Vomiting and/or nausea** Group 1: 27.2% (325/1197) Group 2: 20.8% (248/1192) **Dizziness** Group 1: 19.9% (248/1248) Group 2: 24.8% (309/1246)	

De karakteristieken van de andere geïncludeerde onderzoeken staan beschreven in de cochranereview [Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2014;2014:CD008965] en de systematische review [Tejada S, Tejo AM, Peña-López Y, Forero CG, Corbella X, Rello J. Neuraminidase inhibitors and single dose baloxavir are effective and safe in uncomplicated influenza: a meta-analysis of randomized controlled trials. Expert Rev Clin Pharmacol 2021;14:901-18].

Bijlage 8 Risk of bias-tabellen

Tabel 4 Risk of bias

oseltamivir ten opzichte van placebo RCT's (grotendeels overgenomen uit Jefferson, 2014)



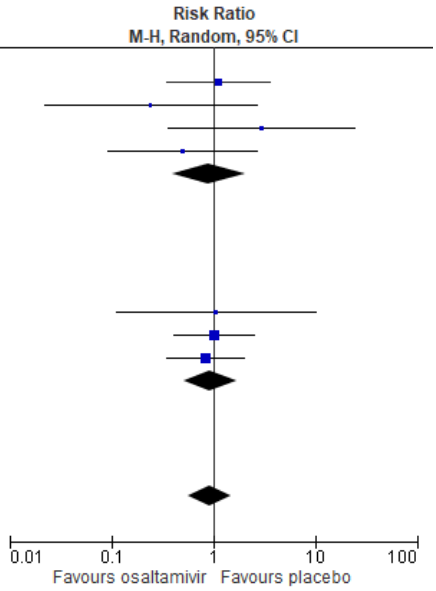
Bijlage 9 Forest plots

Uitgangsvraag

Is antivirale medicatie (versus placebo of gebruikelijke zorg) aan te bevelen voor de behandeling van volwassenen met een influenza-achtig ziektebeeld (IAZ) ten tijde van een influenza-epidemie in de huisartsenpraktijk (met bewezen infectie met influenzavirus, of met IAZ zonder diagnostiek naar influenzavirus)?

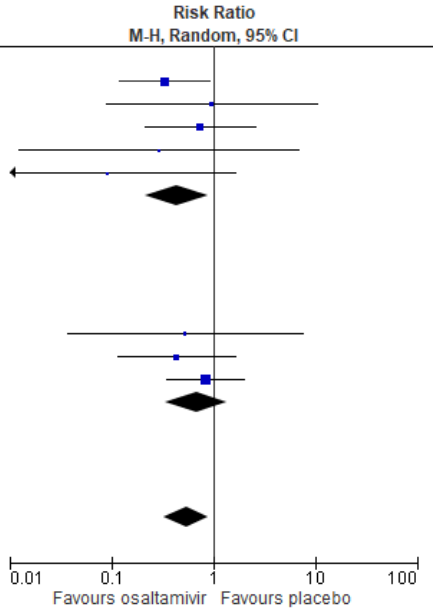
Ziekenhuisopname: oseltamivir ten opzichte van placebo, gehele groep IAZ-patiënten

Study or Subgroup	Osaltamivir Events	Osaltamivir Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
1.1.1 Laag risico						
M76001	9	965	4	482	17.2%	1.12 [0.35, 3.63]
WV15670	1	484	2	235	4.1%	0.24 [0.02, 2.66]
WV15671	6	411	1	204	5.3%	2.98 [0.36, 24.57]
WV16277	2	225	4	226	8.3%	0.50 [0.09, 2.71]
Subtotal (95% CI)		**2085**		**1147**	**35.0%**	**0.90 [0.39, 2.04]**
Total events	18		11			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 3.00, df = 3 (P = 0.39); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.26 (P = 0.80)						
1.1.2 Hoog risico						
WV15707	2	17	1	9	4.6%	1.06 [0.11, 10.15]
WV15812/WV15872	9	199	9	202	29.0%	1.02 [0.41, 2.50]
WV15819/WV15876/WV15978	9	362	11	373	31.4%	0.84 [0.35, 2.01]
Subtotal (95% CI)		**578**		**584**	**65.0%**	**0.93 [0.51, 1.70]**
Total events	20		21			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.10, df = 2 (P = 0.95); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.23 (P = 0.82)						
Total (95% CI)		**2663**		**1731**	**100.0%**	**0.92 [0.57, 1.50]**
Total events	38		32			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 3.09, df = 6 (P = 0.80); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.34 (P = 0.73)						
Test for subgroup differences: Chi² = 0.00, df = 1 (P = 0.95), I² = 0%						

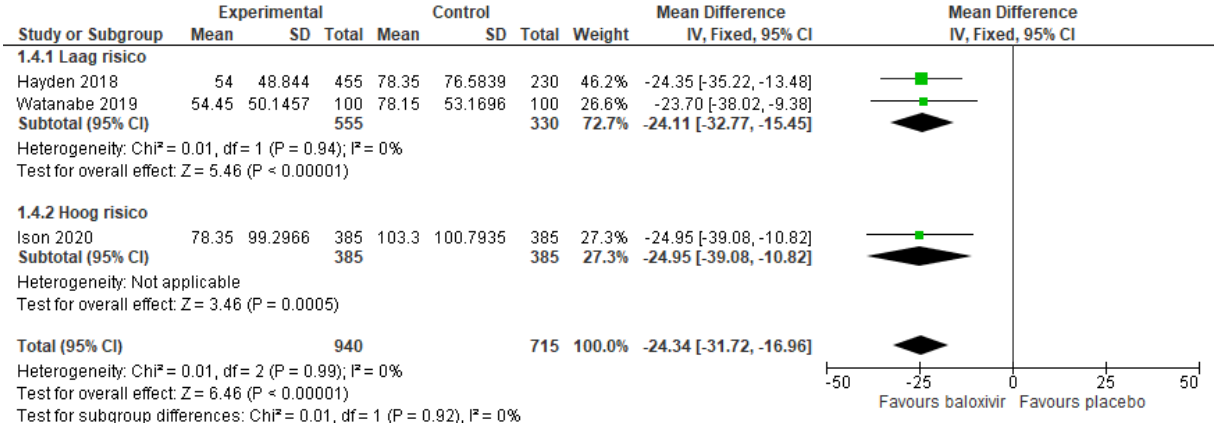


Complicaties (pneumonie): oseltamivir ten opzichte van placebo, gehele groep IAZ-patiënten

Study or Subgroup	Osaltamivir Events	Osaltamivir Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
1.2.1 Laag risico						
M76001	6	965	9	482	23.7%	0.33 [0.12, 0.93]
WV15670	2	484	1	235	4.4%	0.97 [0.09, 10.66]
WV15671	6	411	4	204	15.9%	0.74 [0.21, 2.61]
WV15730	0	31	1	27	2.5%	0.29 [0.01, 6.88]
WV16277	0	225	5	226	3.0%	0.09 [0.01, 1.64]
Subtotal (95% CI)		**2116**		**1174**	**49.4%**	**0.44 [0.21, 0.89]**
Total events	14		20			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.64, df = 4 (P = 0.62); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 2.29 (P = 0.02)						
1.2.2 Hoog risico						
WV15707	1	17	1	9	3.6%	0.53 [0.04, 7.50]
WV15812/WV15872	3	199	7	202	13.9%	0.44 [0.11, 1.66]
WV15819/WV15876/WV15978	9	362	11	373	33.1%	0.84 [0.35, 2.01]
Subtotal (95% CI)		**578**		**584**	**50.6%**	**0.68 [0.34, 1.37]**
Total events	13		19			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.70, df = 2 (P = 0.71); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.08 (P = 0.28)						
Total (95% CI)		**2694**		**1758**	**100.0%**	**0.55 [0.33, 0.90]**
Total events	27		39			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 4.09, df = 7 (P = 0.77); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 2.38 (P = 0.02)						
Test for subgroup differences: Chi² = 0.76, df = 1 (P = 0.38), I² = 0%						



Tijd tot aan verdwijnen van klachten (uren): baloxavir ten opzichte van placebo



Totstandkoming en methoden

NHG-Behandelrichtlijn Influenza

Mercatorlaan 1200
3528 BL Utrecht
Postbus 3231
3502 GE Utrecht

088 - 506 55 00
info@nhg.org
www.nhg.org

Nederlands
Huisartsen
Genootschap