



Cochrane
Netherlands

Literatuuronderzoek ten behoefte van de Richtlijn Virale luchtweginfecties - Preventie

30 juni 2025

Kim van der Braak
Pauline Heus
Demy Idema
Mike Kusters
Marle Lokerse
Lotty Hooft



Samenstelling projectteam:

Onderzoekers

Cochrane Netherlands, Universitair Medisch Centrum Utrecht

- Drs. K. van der Braak
- Dr. P. Heus
- Drs. D.L. Idema
- Drs. M.P.T. Kusters
- Drs. M.E. Lokerse
- Prof. dr. L. Hooft

Contactgegevens

Prof. dr. Lotty Hooft
Cochrane Netherlands / Julius Centrum
Universitair Medisch Centrum Utrecht
Huispostnummer Str. 6.131
Postbus 85500
3508 GA Utrecht
T: 088 755 9301
E: cochrane@umcutrecht.nl
W: www.cochrane.nl

Disclaimer: The views and opinions expressed in this document are those of the authors and do not necessarily reflect those of The Cochrane Collaboration.

Lijst met gebruikte afkortingen

BI	Betrouwbaarheidsinterval
CI	Confidence interval (betrouwbaarheidsinterval)
dd	Daily dose / dagelijkse dosering
MD	Mean difference (gemiddeld verschil, of: verschil in gemiddelden)
NA	Not applicable (niet van toepassing)
NVAVG	Nederlandse Vereniging van Artsen voor Verstandelijk Gehandicapten
NVT	Niet van toepassing
NR	Not reported (niet gerapporteerd)
OR	Odds ratio
PICO	Populatie, interventie, controle en uitkomst [<i>outcome</i>]
PWID	People with intellectual disabilities
RAILZ	Richtlijnen Artsen in de Langdurige Zorg
RCT('s)	Randomized Controlled Trial(s)
ROBINS-I	Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions
ROBIS	Risk Of Bias In Systematic reviews
SD	Standaarddeviatie
SR('s)	Systematische review(s)
UK	United Kingdom
US(A)	United States (of America)
VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Inhoudsopgave

1. Inleiding	5
2. PICO	6
3. Methoden	7
3.1 Identificatie van relevante onderzoeken	7
3.2 Selectie van relevante onderzoeken	7
3.3 Data-extractie en analyses	7
4. Resultaten	8
4.1 Selectie van de onderzoeken	8
4.2 Resultaten.....	9
5. Conclusies	12
Referenties	13
Bijlagen	16
Bijlage 1. Study flow	17
Bijlage 2. Uitgesloten onderzoeken	18
Bijlage 3. Tabellen met studiekarakteristieken	25
Bijlage 4. Kwaliteitsbeoordeling van ingesloten studies.....	28
Bijlage 5. GRADE Evidenceprofielen	29

1. Inleiding

In het door VWS gefinancierde, vierjarige programma 'Richtlijnen Artsen in de Langdurige Zorg' (RAILZ) ontwikkelen de Vereniging van Specialisten Ouderengeneeskunde (Verenso) en de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Verstandelijk Gehandicapten (NVAVG) 13 richtlijnen en handreikingen. Daarnaast is het programma gericht op het verbeteren en doorontwikkelen van de kwaliteitscyclus en richtlijnmethodologie.

Eén van de richtlijnen die binnen het programma RAILZ ontwikkeld wordt, is de Richtlijn Virale luchtweginfecties. Deze richtlijn biedt zorgverleners en zorgaanbieders een actueel overzicht van de nieuwste inzichten rondom de zorg voor kwetsbare ouderen en mensen met een verstandelijke beperking met (risico op) een virale luchtweginfectie.

RAILZ heeft Cochrane Netherlands benaderd om systematisch literatuuronderzoek uit te voeren voor de volgende uitgangsvraag binnen deze richtlijn: Wat is het aangewezen preventieve beleid voor virale luchtweginfecties met het oog op het voorkomen van gecompliceerd beloop en overlijden en/of het verkleinen van het risico op (verdere) verspreiding binnen de doelpopulatie?

2. PICO

RAILZ formuleerde de zoekvraag en de PICO-elementen (PICO staat voor populatie, interventie, controle, uitkomst [*outcome*]) voor de uitgangsvraag als volgt:

Welke medicamenteuze pre/post expositie behandelopties met antivirale middelen in termen van klinische verbetering en/of het voorkomen/vermindere van morbiditeit, mortaliteit en verdere verspreiding zijn geïndiceerd bij het vóórkomen van/een uitbraak van virale luchtweginfecties bij de doelpopulatie?

P	<ul style="list-style-type: none"> • (1a) Personen die in aanraking zijn gekomen of kunnen komen met personen met een virale luchtweginfectie die verblijven in een zorginstelling (inclusief geriatrische revalidatiezorg en eerstelijnsverblijf) of kleinschalige woonvorm in de langdurige zorg • (1b) (Kwetsbare) oudere patiënten (≥65 jaar) die in aanraking zijn gekomen of kunnen komen met personen met een virale luchtweginfectie • (2) Volwassen, adolescenten en kinderen met een verstandelijke beperking die in aanraking zijn gekomen of kunnen komen met personen met een virale luchtweginfectie die verblijven in een zorginstelling of kleinschalige woonvorm in de langdurige zorg OF die thuis wonen (eerstelijns)
I	Pre/post expositie behandeling met nirmatrelvir/ritonavir, oseltamivir, ribavirine (virusremmers)
C	Placebo en/of standaard beleid/andere medicamenteuze behandelmaatregel gericht op hetzelfde behandel doel/ hetzelfde type medicatie
O	<ul style="list-style-type: none"> • Ontstaan (van klachten) van een (gediagnosticeerde) virale luchtweginfectie /aantal vastgestelde virale luchtweginfectie • Bijwerking van behandeling, • Voorkomen van langdurige klachten (>3 maanden), • Ziekte duur, • Ziekenhuisopname, • Overlijden, • Virusshedding (hoe lang is een patiënt infectieus voor anderen), • Gegevens uitbraak (bijv. duur/attack rate)
Onderzoeksopzet	<ul style="list-style-type: none"> • Alle typen vergelijkend onderzoek: Systematic review of meta-analyse van vergelijkend onderzoek, RCT (randomized controlled trial), Observatieel onderzoek (case-control, cohort-onderzoek, chart review) • Evidence-based richtlijnen

De richtlijnwerkgroep heeft vooraf geen uitkomsten geprioriteerd (ingedeeld in cruciaal of belangrijk) en geen klinische relevantiegrenzen vastgesteld.

3. Methoden

3.1 Identificatie van relevante onderzoeken

Voor een eerder uitgewerkte uitgangsvraag over de medicamenteuze behandelmogelijkheden bij virale luchtweginfecties is breed gezocht naar systematische reviews (SR's) en primair onderzoek over de inzet van antivirale middelen. Deze zoekactie werd in opdracht van RAILZ uitgevoerd door Van Dusseldorp, Delvaux & Ket op 1 november 2024.

Artikelen over de preventieve toepassing van antivirale middelen werden voor deze eerdere uitgangsvraag uitgesloten. Aangezien de zoekactie wel relevante artikelen bevatte t.a.v. de preventieve inzet van antivirale middelen, is besloten om de literatuurdataset van de eerdere uitgangsvraag opnieuw te doorzoeken. De referenties werden in EndNote (software voor referentiemanagement) gezet en doorzocht met de termen: 'prophy' OF 'expo' OF 'prevent'. De gevonden referenties werden opnieuw gescreend.

3.2 Selectie van relevante onderzoeken

Relevante onderzoeken waren onderzoeken waarin de preventieve inzet van antivirale middelen werd vergeleken met placebo, standaardbeleid of een andere medicamenteuze behandelmaatregel gericht op hetzelfde behandeldoel. Relevante onderzoekspopulaties waren ouderen woonachtig in een verblijf waarin zorg wordt verleend (zoals verpleeghuis, woonzorgcentrum, kleinschalige woonvormen), of (kwetsbare) ouderen met een leeftijd ≥ 65 jaar of met een gemiddelde/mediane leeftijd ≥ 75 jaar, of volwassenen, adolescenten en kinderen met een verstandelijke beperking ongeacht verblijfplaats. Daarnaast moesten de onderzoeken informatie rapporteren over de relevante uitkomsten zoals beschreven in de PICO.

Zowel SR's als primaire onderzoeken die voldeden aan de bovenstaande criteria werden geselecteerd. Onderzoeken onder volwassenen of ouderen met een leeftijd < 65 jaar of waarin de gemiddelde/mediane leeftijd < 75 jaar was, of onder patiënten met (verdenking op) een luchtweginfectie, met een lage luchtweginfectie of bacteriële luchtweginfectie, of onderzoeken naar Covid-19 die vóór november 2021 de dataverzameling hadden afgerond, werden uitgesloten. Onderzoeken die geen relevante uitkomstmaten rapporteerden, werden ook uitgesloten. Van de relevante SR's werden de referentielijsten gecontroleerd op potentieel relevante primaire onderzoeken. Wanneer er meerdere relevante SR's waren met een vergelijkbare PICO, werd uiteindelijk één review geselecteerd op basis van relevantie, compleetheid en meest recente zoekactie.

Twee onderzoekers hebben onafhankelijk van elkaar 10% van de titels en abstracts beoordeeld op relevantie. Verschillen tussen twee beoordelaars werden bediscussieerd. Bij voldoende overeenstemming werden de overige referenties door een enkele onderzoeker beoordeeld. Vervolgens werden de overgebleven relevante onderzoeken op basis van hun volledige tekst nogmaals op relevantie beoordeeld door één onderzoeker. Bij twijfel werd overlegd met een tweede onderzoeker.

3.3 Data-extractie en analyses

Van ingesloten publicaties werden beschrijvende gegevens verzameld (kenmerken van het onderzoek, de populatie, interventies en controlebehandelingen), klinische uitkomsten en de resultaten. Indien niet

gerapporteerd, werden zo mogelijk effectschattingen met een bijbehorend 95% betrouwbaarheidsinterval (95%-BI) uiterekend o.b.v. de beschikbare informatie. Ook werd van ieder onderzoek de methodologische kwaliteit bepaald. Voor SR's werd daartoe de ROBIS-tool gebruikt, voor gerandomiseerde onderzoeken de Cochrane RoB2 tool gebruikt en voor niet-gerandomiseerde onderzoeken de ROBINS-I tool (versie 2)(1-3). Extractie van de resultaten en beoordeling van de methodologische kwaliteit werden uitgevoerd door één onderzoeker en gecontroleerd door een tweede onderzoeker.

Een meta-analyse werd alleen uitgevoerd als de populaties, interventies en uitkomsten in de verschillende onderzoeken voldoende vergelijkbaar waren, volgens de methoden beschreven in de Cochrane Handboeken (4, 5). Waar meta-analysen niet mogelijk waren, werden resultaten beschrijvend samengevat.

Eén onderzoeker kende aan de hand van de GRADE-methodiek *certainty of evidence* toe aan de bevindingen (6-8). Dit werd vervolgens gecontroleerd door een tweede onderzoeker. Omdat deze door de werkgroep vooraf niet waren vastgesteld, werden geen klinische relevantiegrenzen meegenomen bij de beoordeling van het GRADE-domein imprecisie.

Ten slotte werden voor iedere deelvraag conclusies geformuleerd (inclusief een niveau van bewijs).

De GRADE *levels of certainty* hebben de volgende betekenis:

High: er is veel vertrouwen dat het werkelijk effect dicht in de buurt ligt van de schatting van het effect

Moderate: er is redelijk vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijk effect ligt waarschijnlijk dicht bij de schatting van het effect, maar er is een mogelijkheid dat het hier substantieel van afwijkt

Low: er is beperkt vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijke effect kan substantieel verschillend zijn van de schatting van het effect.

Very low: er is weinig vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijke effect wijkt waarschijnlijk substantieel af van de schatting van het effect

4. Resultaten

4.1 Selectie van de onderzoeken

De zoekactie resulteerde in 1620 potentieel relevante artikelen (Bijlage 1). Daarvan vielen op basis van de titel en/of het abstract 1532 referenties af. Van de overige 88 onderzoeken werd het volledige artikel bekeken, waarvan 22 onderzoeken aan de inclusiecriteria voldeden. Voor de 66 uitgesloten onderzoeken staat de reden voor exclusie beschreven in Bijlage 2.

Onder de ingesloten onderzoeken waren zeven systematische reviews (9-15), vier gerandomiseerde onderzoeken (16-19) en 11 observationele onderzoeken (20-30). Via referenties van de systematische review vonden we twee aanvullende observationele studies(31, 32). Eén observationele studie onderzocht profylaxe met oseltamivir bij mensen met een verstandelijke beperking (20). De andere

ingesloten onderzoeken betroffen reviews, gerandomiseerde onderzoeken en observationele onderzoeken die de effectiviteit van profylaxe met oseltamivir bij ouderen onderzochten (9-19, 21-32).

Van de zeven reviews werd de meest recente en complete geselecteerd (9). Deze systematische review, die de effectiviteit van profylaxe met oseltamivir versus geen profylaxe of placebo bij ouderen in een instelling onderzocht, vatte de resultaten samen van drie (17-19) van de vier door ons ingesloten gerandomiseerde onderzoeken. Besloten werd om deze systematische review in het literatuuroverzicht op te nemen en niet de drie gerandomiseerde onderzoeken apart. Het vierde gerandomiseerde onderzoek onderzocht een andere vergelijking (5 dagen versus 10 dagen profylaxe met oseltamivir) en werd apart uitgewerkt (16). Omdat de observationele studies t.a.v. de effectiviteit van profylaxe met oseltamivir bij ouderen in een instelling weinig nieuwe informatie opleveren ten opzichte van de gevonden gerandomiseerde onderzoeken over oseltamivir, zijn deze observationele studies niet verder uitgewerkt.

De observationele studie t.a.v. de effectiviteit van profylaxe met oseltamivir bij mensen met een verstandelijke beperking is wel uitgewerkt(20).

4.2 Resultaten

4.2.1 Oseltamivir versus placebo of standaardzorg voor influenzaprofylaxe bij ouderen

Eén systematische review vergeleek oseltamivir met geen profylaxe of placebo bij ouderen(9). De tabel met karakteristieken van deze systematische review is te vinden in Bijlage 3A.

Voor deze review werd in april 2023 in de databases CINAHL, MEDLINE, Embase en Cochrane gezocht naar studies over interventies ter preventie van transmissie van luchtweginfecties in verpleeg- en verzorgingshuizen. We schatten de kans op vertekening in deze review als laag (Bijlage 4A). De review omvatte 21 studies, waaronder drie RCT's die oseltamivir met placebo of standaardzorg vergeleken voor profylaxe tijdens een influenza-uitbraak. De duur van de profylaxe met oseltamivir varieerde van 10 dagen tot zes weken. Twee van de ingesloten RCT's hadden een hoge kans op vertekening en in de derde RCT werd deze kans ingeschat als 'enige kans op vertekening (*some concerns*)'.

De reviewauteurs rapporteerden resultaten voor het optreden van influenza, wat een uitkomstmaat was in alle drie de RCT's. Daarbij werden verschillende uitkomstdefinities gebruikt: de incidentie van symptomatische, in het laboratorium aangetoonde influenza (waarbij de definitie van symptomatisch bestond uit luchtwegsymptomen in combinatie met verhoging/koorts en/of systemische symptomen), incidentie van influenza-achtige ziekte (niet alleen door het laboratorium bevestigde influenza) en incidentie van in het laboratorium aangetoonde influenza. De resultaten staan in Bijlage 3A en in het evidenceprofiel in Bijlage 5A. Voor de andere uitkomsten van interesse (bijwerkingen, voorkomen van langdurige klachten, ziekteduur, ziekenhuisopname, overlijden, virusshedding, gegevens uitbraak) werden geen resultaten gerapporteerd.

Voor de incidentie van symptomatische, in het laboratorium aangetoonde influenza werd in een meta-analyse van drie RCT's (n=1299 deelnemers) een significant verschil gevonden in het voordeel van oseltamivir (gepoolde OR= 0,39; 95%-BI: 0,16 tot 0,94). Vanwege kans op vertekening en imprecisie werd *certainty of evidence* voor deze uitkomst beoordeeld als *low*. Twee RCT's (n=1200) konden in een meta-analyse van de incidentie van influenza-achtige ziekte worden opgenomen. Er werd een significant

verschil gevonden in het voordeel van oseltamivir (gepoolde OR=0,50; 95%-BI: 0,36 tot 0,69). De *certainty of evidence* voor deze uitkomst werd beoordeeld als *moderate*, na afwaarderen voor de kans op vertekening. Een verschil in incidentie van in het laboratorium aangetoonde influenza tussen oseltamivir en placebo/geen profylaxe kon niet worden aangetoond in een meta-analyse van twee RCT's (n=647; gepoolde OR=0,59; 95%-BI: 0,32 tot 1,08). Vanwege kans op vertekening en imprecisie werd *certainty of evidence* voor deze uitkomst beoordeeld als *low*.

4.2.2 Vijf versus 10 dagen oseltamivir voor influenzaprofylaxe bij ouderen

Één gerandomiseerde studie onderzocht het effect van vijf dagen oseltamivir ten opzichte van 10 dagen oseltamivir voor de profylaxe van influenza bij ouderen(16). De tabel met karakteristieken van deze studie is te vinden in Bijlage 3B.

Deelnemers aan de studie waren 222 in het ziekenhuis opgenomen patiënten (mediane leeftijd 75 jaar) die oseltamivir voorgeschreven kregen na blootstelling aan influenza. Het risico op vertekening van deze studie werd ingeschat als 'enige kans op vertekening (*some concerns*)' (Bijlage 4B).

De studie evalueerde het effect van vijf dagen oseltamivir (1 keer per dag 75mg) ten opzichte van 10 dagen oseltamivir op het optreden van in het laboratorium aangetoonde influenza en vond geen verschil (RR=5,09; 95%BI: 0,25 tot 104,83). Vanwege grote imprecisie werd de *certainty of evidence* als *very low* beoordeeld. De resultaten staan in Bijlage 3B en het evidenceprofiel in Bijlage 5B.

De studie rapporteerde geen resultaten voor één van de andere uitkomsten van interesse.

4.2.3 Oseltamivir voor influenzaprofylaxe bij mensen met een verstandelijke beperking

Één observationele studie onderzocht profylaxe met oseltamivir bij mensen met een verstandelijke beperking (20). De tabel met karakteristieken van deze studies is te vinden in Bijlage 3C.

Dit retrospectieve dossieronderzoek werd uitgevoerd onder 287 volwassenen in een woonvoorziening voor mensen met een verstandelijke beperking. Hun leeftijd lag tussen de 32 en 79 jaar (mediaan 46). Er werd in het onderzoek gekeken naar bijwerkingen van antivirale profylaxe tijdens twee verschillende uitbraken van influenza. Tijdens de eerste uitbraak (voorjaar 1999) werd amantadine gebruikt voor de profylaxe en tijdens een tweede uitbraak (voorjaar 2000) oseltamivir. Ook werden data verzameld in een tussenliggende periode zonder uitbraak (november 1999). Van 273 deelnemers waren data beschikbaar in alle drie de periodes. Daarvan ontvingen er tijdens de eerste uitbraak 112 amantadine (in verschillende doseringen). Tijdens de tweede uitbraak ontvingen 272 deelnemers gedurende 14 dagen 1 keer per dag 75 mg oseltamivir. De kans op vertekening in deze studie werd ingeschat op kritiek, doordat er niet gecorrigeerd werd voor confounding, terwijl er aanzienlijke verschillen waren in groeps- en uitbraakkenmerken (Bijlage 4C).

Van de 272 deelnemers die oseltamivir voorgeschreven kregen (tweede uitbraak), werd er bij acht (2,9%) een bijwerking genoteerd: misselijkheid en braken (n=3), een val, pijnlijke heup, huiduitslag op de borst, agitatie en een hypothermie of bradycardie die twee uur duurde en spontaan overging. Geen van de deelnemers stopte met de medicatie. Ter vergelijking: bij de 112 deelnemers die amantadine kregen tijdens de eerste uitbraak werd 28 keer (25%) een bijwerking genoteerd en 18 deelnemers (16%) stopten met de medicatie.

In een van de tabellen in het artikel over dit onderzoek worden echter andere aantallen bijwerkingen bij oseltamivir genoemd dan in de tekst. Wanneer we o.b.v. de gegevens uit de betreffende tabel de vergelijking maken tussen oseltamivir (tweede uitbraak, groep die eerder geen amantadine ontving [n=161]) en amantadine (eerste uitbraak [n=112]), zien we dat het optreden van een willekeurige bijwerking lager is bij oseltamivir (RR=0,27; 95%-BI: 0,14 tot 0,53). Hetzelfde geldt voor het optreden van bijwerkingen van neurologische aard (RR=0,10 (95%-BI: 0,04 tot 0,28). Voor gastro-intestinale bijwerkingen en overige bijwerkingen werd geen verschil aangetoond tussen oseltamivir en amantadine (relatieve risico's van respectievelijk: 2,78 [95%-BI: 0,32 tot 24,57] en 2,09 [95%-BI: 0,22 tot 19,81]).

In de groep die geen amantadine voorgeschreven kreeg (n=161), rapporteerden tijdens de eerste uitbraak 15 (9,3%) deelnemers een bijwerking. Tijdens de tweede uitbraak (profylaxe met oseltamivir) waren dat 11 (6,8%) deelnemers. Specifiek voor gastro-intestinale bijwerkingen waren de aantallen deelnemers in de groep zonder amantadine voor de twee periodes respectievelijk 5 (3,1%) en 4 (2,5%), voor neurologische bijwerkingen 6 (3,7%) en 4 (2,5%), en voor overige bijwerkingen 3 (1,9%) en 5 (3,1%).

De onderzoekers concludeerden dat het aantal bijwerkingen dat met oseltamivir geassocieerd wordt, laag is en dat met name het optreden van neurologische bijwerkingen significant minder is bij oseltamivir dan bij amantadine. Vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet (kritieke kans op vertekening) en imprecisie beoordeelden we de *certainty of evidence* als *very low*. De evidenceprofielen staan in Bijlage 5C. De studie rapporteerde geen resultaten voor één van de andere uitkomsten van interesse. De auteurs geven zelf aan dat de verschillen tussen de beide uitbraken het onmogelijk maakten om de effectiviteit van antivirale profylaxe te beoordelen.

5. Conclusies

Ouderen

- Voor antivirale profylaxe met oseltamivir bij ouderen kan het volgende geconcludeerd worden:
 - Ten opzichte van placebo of geen profylaxe lijkt profylaxe met oseltamivir het optreden van **symptomatische, door het laboratorium bevestigde influenza** (3 RCT's; GRADE: *low*) en **door het laboratorium bevestigde influenza** te verlagen (2 RCT's; GRADE *low*). Profylaxe met oseltamivir verlaagt waarschijnlijk het optreden van **influenza-achtige ziekte** (2 RCT's; GRADE: *moderate*).
 - De evidence is zeer onzeker over een verschil in het optreden van **door het laboratorium bevestigde influenza** tussen een profylactische behandeling met oseltamivir gedurende vijf dagen of 10 dagen (1 RCT; GRADE: *very low*).
 - Er werden geen RCT's gevonden naar een effect van profylaxe met oseltamivir op **bijwerkingen, voorkomen van langdurige klachten, ziekteduur, ziekenhuisopname, overlijden, virusshedding** en de **uitbraak zelf (zoals duur, attack rate)** bij ouderen.
- Er werden geen relevante studies gevonden naar het effect van antivirale profylaxe met nirmatrelvir/ritonavir of ribavirine bij ouderen.

Mensen met een verstandelijke beperking

- Voor antivirale profylaxe met oseltamivir bij mensen met een verstandelijke beperking kan het volgende geconcludeerd worden:
 - Ten opzichte van amantadine lijkt profylaxe met oseltamivir tijdens een influenza-uitbraak het optreden van **willekeurige bijwerkingen** en **bijwerkingen van neurologische aard** te verminderen, maar de evidence is zeer onzeker. De evidence is ook zeer onzeker over het optreden van **gastro-intestinale bijwerkingen** en alle **overige bijwerkingen** (1 observationeel onderzoek; GRADE: *very low*).
 - Profylaxe met oseltamivir tijdens een influenza-uitbraak lijkt relatief weinig bijwerkingen te geven (<7%), maar de beschikbare evidence is zeer onzeker (1 observationeel onderzoek; GRADE: *very low*). In het onderzoek lag het percentage bijwerkingen bij oseltamivir lager dan het aantal gemelde bijwerkingen tijdens een eerdere uitbraak, waarin geen profylaxe gegeven werd.
 - Er werden geen RCT's gevonden naar een effect van profylaxe met oseltamivir op het **ontstaan van (klachten van) een virale luchtweginfectie, voorkomen van langdurige klachten, ziekteduur, ziekenhuisopname, overlijden, virusshedding** en de **uitbraak zelf (zoals duur, attack rate)** bij mensen met een verstandelijke beperking.
- Er werden geen relevante studies gevonden naar het effect van antivirale profylaxe met nirmatrelvir/ritonavir of ribavirine bij mensen met een verstandelijke beperking.

Referenties

Methoden

1. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
2. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
3. Whiting P, Savovic J, Higgins JP, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol*. 2016;69:225-34.
4. Deeks JJ, Bossuyt PMM, Gatsonis C. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 1.0.*: The Cochrane Collaboration, 2010. Available from <http://srdta.cochrane.org/>; 2010.
5. Higgins JPT TJ, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1 (updated September 2020)*. : Cochrane, 2020. Available from: www.training.cochrane.org/handbook; 2020.
6. Foroutan F, Guyatt G, Zuk V, Vandvik PO, Alba AC, Mustafa R, et al. GRADE Guidelines 28: Use of GRADE for the assessment of evidence about prognostic factors: rating certainty in identification of groups of patients with different absolute risks. *J Clin Epidemiol*. 2020;121:62-70.
7. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383-94.
8. Schunemann HJ, Cuello C, Akl EA, Mustafa RA, Meerpohl JJ, Thayer K, et al. GRADE guidelines: 18. How ROBINS-I and other tools to assess risk of bias in nonrandomized studies should be used to rate the certainty of a body of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2019;111:105-14.

Uitgewerkte onderzoeken

9. Willcox ML, Lavu D, Yousaf U, Dalton S, Roberts N, Pluddemann A. The effectiveness of interventions to reduce the transmission of acute respiratory infections in care homes: a systematic review. *J Public Health (Oxf)*. 2024;46(4):551-63.
16. Lepen L, Blagus R, Veluscek M, Saletinger R, Petrovec M, Bajrovic FF, et al. Five-Day vs 10-Day Postexposure Chemoprophylaxis With Oseltamivir to Prevent Hospital Transmission of Influenza: A Noninferiority Randomized Open-Label Study. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(8):ofaa240.
20. McGeer AJ, Lee W, Loeb M, Simor AE, McArthur M, Green K, et al. Adverse effects of amantadine and oseltamivir used during respiratory outbreaks in a center for developmentally disabled adults. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004;25(11):955-61.

RCTs welke opgenomen zijn in de uitgewerkte systematische review

17. Booy R, Lindley RI, Dwyer DE, Yin JK, Heron LG, Moffatt CR, et al. Treating and preventing influenza in aged care facilities: a cluster randomised controlled trial. *PLoS One*. 2012;7(10):e46509.
18. Peters PH, Jr., Gravenstein S, Norwood P, De Bock V, Van Couter A, Gibbens M, et al. Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older population. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(8):1025-31.
19. van der Sande MA, Meijer A, Sen-Kerplick F, Enserink R, Cools HJ, Overduin P, et al. Effectiveness of post-exposition prophylaxis with oseltamivir in nursing homes: a randomised controlled trial over four seasons. *Emerg Themes Epidemiol*. 2014;11(1):13.

Systematische reviews die niet zijn uitgewerkt

10. Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Wailoo A, Turner D, Nicholson KG. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2003;326(7401):1235.
11. Jackson RJ, Cooper KL, Tappenden P, Rees A, Simpson EL, Read RC, et al. Oseltamivir, zanamivir and amantadine in the prevention of influenza: a systematic review. *J Infect*. 2011;62(1):14-25.
12. Michiels B, Van Puyenbroeck K, Verhoeven V, Vermeire E, Coenen S. The value of neuraminidase inhibitors for the prevention and treatment of seasonal influenza: a systematic review of systematic reviews. *PLoS One*. 2013;8(4):e60348.
13. Tappenden P, Jackson R, Cooper K, Rees A, Simpson E, Read R, et al. Amantadine, oseltamivir and zanamivir for the prophylaxis of influenza (including a review of existing guidance no. 67): a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2009;13(11):iii, ix-xii, 1-246.
14. Turner D, Wailoo A, Nicholson K, Cooper N, Sutton A, Abrams K. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *Health Technol Assess*. 2003;7(35):iii-iv, xi-xiii, 1-170.
15. Wang KN, Bell JS, Chen EYH, Gilmartin-Thomas JFM, Ilomaki J. Medications and Prescribing Patterns as Factors Associated with Hospitalizations from Long-Term Care Facilities: A Systematic Review. *Drugs Aging*. 2018;35(5):423-57.

Observationele studies die niet zijn uitgewerkt

21. Chang YM, Li WC, Huang CT, Huang CG, Tsao KC, Cheng YH, et al. Use of oseltamivir during an outbreak of influenza A in a long-term care facility in Taiwan. *J Hosp Infect*. 2008;68(1):83-7.
22. Chiu KC, Chu LW, Luk JKH, Choi A. Control of influenza A outbreak in old age home residents in Hong Kong: Pharmacological and non-pharmacological approaches. *Hong Kong Practitioner*. 2009;31(2):51-7+60-2.
23. Dronavalli M, Lord H, Alexander K, Boonwaat L, Pal N, Fletcher-Lartey SM. Effectiveness of Oseltamivir Prophylaxis in Influenza Outbreaks in Residential Aged Care. *J Epidemiol Glob Health*. 2020;10(2):184-9.
24. Gorisek Miksic N, Ursic T, Simonovic Z, Lusa L, Lobnik Rojko P, Petrovec M, et al. Oseltamivir prophylaxis in controlling influenza outbreak in nursing homes: a comparison between three different approaches. *Infection*. 2015;43(1):73-81.
25. Mahmud SM, Thompson LH, Nowicki DL, Plourde PJ. Outbreaks of influenza-like illness in long-term care facilities in Winnipeg, Canada. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013;7(6):1055-61.
26. Meshreky W, Hennessy D, Gilmour R, Tobin S, Sheppard V. Examining the use of antiviral prophylaxis for influenza outbreaks in residential aged care facilities in NSW, Australia. *Public Health Res Pract*. 2020;30(1).
27. Millership S, Cummins A. Oseltamivir in influenza outbreaks in care homes: challenges and benefits of use in the real world. *J Hosp Infect*. 2015;90(4):299-303.
28. Singh D, Jiang D, Van Caesele P, Loepky C. The effect of timing of oseltamivir chemoprophylaxis in controlling influenza A H3N2 outbreaks in long-term care facilities in Manitoba, Canada, 2014-2015: a retrospective cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018;39(8):955-60.
29. Singh D, Jiang D, Van Caesele P, Loepky C. The effect of timing of oseltamivir chemoprophylaxis in controlling influenza B outbreaks in long-term care facilities in Manitoba, Canada, 2017-2018: A retrospective cohort study. *Canadian Journal of Infection Control*. 2020;34(4):179-82.
30. Ye M, Jacobs A, Khan MN, Jaipaul J, Oda J, Johnson M, et al. Evaluation of the use of oseltamivir prophylaxis in the control of influenza outbreaks in long-term care facilities in Alberta, Canada: a retrospective provincial database analysis. *BMJ Open*. 2016;6(7):e011686.

31. Jones M, Tett SE, Del Mar C. Psychiatric adverse events in oseltamivir prophylaxis trials: Novel comparative analysis using data obtained from clinical study reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27(11):1217-22.
32. Yip JLY, Kapadia S, Ahmed A, Millership S. Outbreaks of influenza-like illness in care homes in the East of England: impact of variations in neuraminidase inhibitor provision. *Public Health.* 2018;162:98-103.

Bijlagen

Bijlage 1. Study flow

Bijlage 2. Uitgesloten onderzoeken

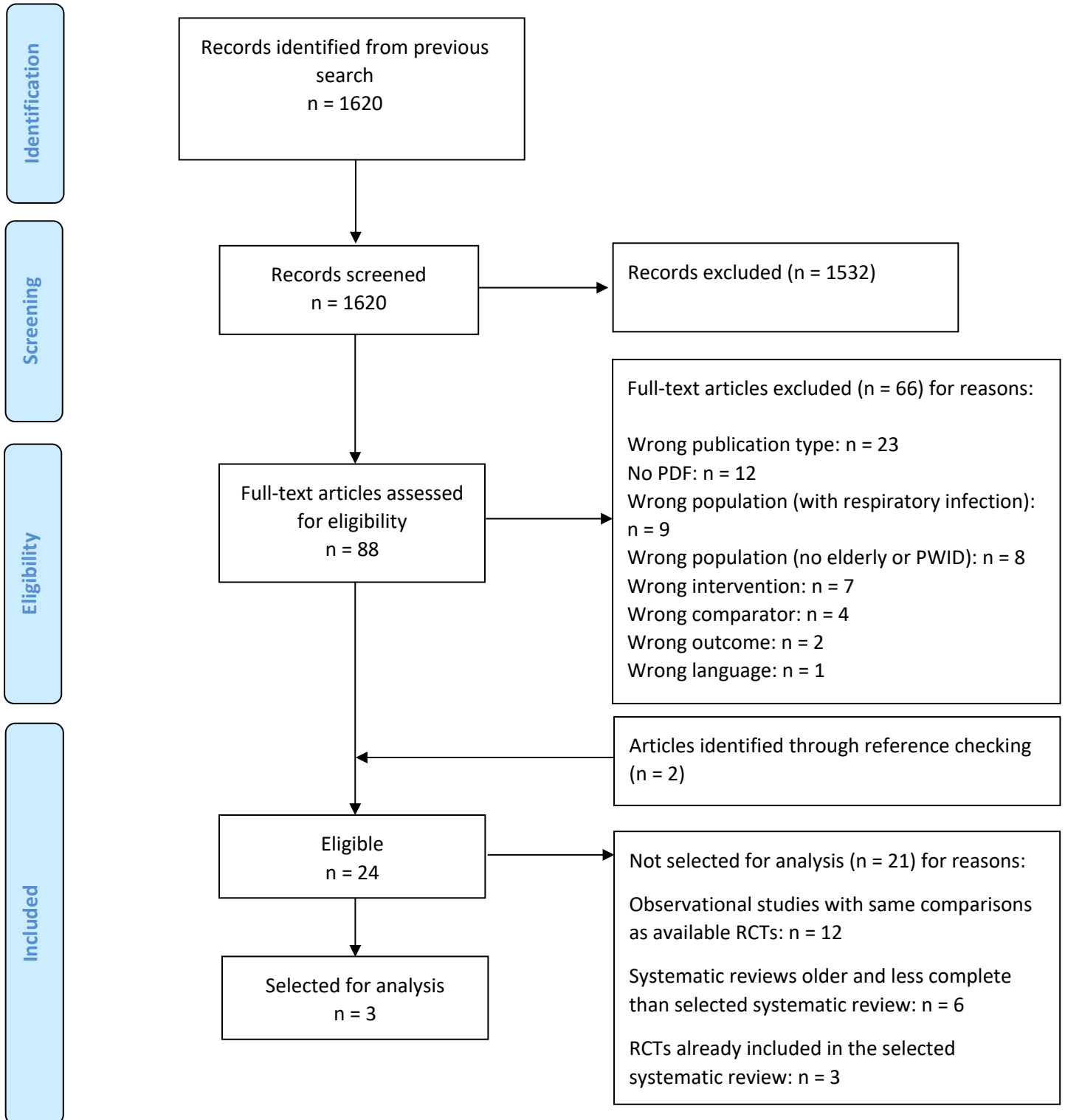
Bijlage 3. Tabellen met studiekarakteristieken

Bijlage 4. Kwaliteitsbeoordeling van ingesloten studies

Bijlage 5. GRADE-evidenceprofielen

Bijlage 1. Study flow

Figuur. Study flow van de selectie van SR's en primair onderzoek betreffende effectiviteit van antivirale profylaxe bij ouderen of mensen met een verstandelijke beperking



Bijlage 2. Uitgesloten onderzoeken

Uitgesloten SR's en primair onderzoek betreffende effectiviteit van antivirale profylaxe van een virale luchtweginfectie bij ouderen of mensen met een verstandelijke beperking

Reference	Reason for exclusion
Abe 2006	Wrong comparator
Abraham 2016	Wrong publication type
Adema 2004	No PDF
Advisory Committee on Immunization Practices 2006	Wrong publication type
Agrawal 2010	No PDF
Al-Obaidi 2023	Wrong population
Alharbi 2021	Wrong publication type
Anand 2024	Wrong population
Andrieu 2006	Wrong intervention
Arbel 2022	Wrong population
Asif 2021	Wrong publication type
Beck 2013	Wrong publication type
Bihan 2023	Wrong population: no elderly or PWID
Bluestein 2005	No PDF
Boikos 2017	Wrong population: no elderly or PWID
Bowles 2002	Wrong publication type
Bridges 2000	Wrong publication type
Büla 2006	No PDF
Cha-Silva 2024	Wrong population
Cheng 2018	Wrong intervention
Collins 2002	Wrong publication type
Cools 2005	No PDF
Fiore 2008	Wrong publication type
Gaspard 2014	Wrong publication type
Guay 2010	Wrong publication type

Gupta 2007	Wrong comparator
Guy 2005	Wrong intervention
Haas 2013	Wrong publication type
Hall 2002	Wrong publication type
Halloran 2020	Wrong intervention
Hampson 2002	No PDF
Hannoun 2004	No PDF
Harling 2004	Wrong comparator
Hayden 2004	Wrong population: no elderly or PWID
Hota 2007	Wrong intervention
Jefferson 2012	Wrong population: no elderly or PWID
Kashiwagi 2000	Wrong language
Lenzi 2012	Wrong population
Levin-Rector 2015	Wrong outcome
Lopez-Medrano 2023	Wrong publication type
Lynd 2005	Wrong population: no elderly or PWID
Manti 2023	Wrong population: no elderly or PWID
Morland 2005	No PDF
Murti 2018	Wrong publication type
Organizacion Panamericana de la Salud 2022	Wrong population: no elderly or PWID
Rainwater-Lovett 2014	Wrong publication type
Ralston 2014	Wrong intervention
Reis 2023	Wrong population
Risebrough 2005	Wrong population
Shah 2019	Wrong intervention
Shijubo 2002	Wrong comparator
Simoës 2018	Wrong population: no elderly or PWID
Smith 2008	Wrong publication type

Sturpe 2002	No PDF
Tan 2022	Wrong publication type
Uhnoo 2003	Wrong publication type
Unknown 2005	No PDF
Unknown 2006	No PDF
Uyeki 2019	Wrong intervention
van der Sande 2006	Wrong outcome
Whitley 2006	Wrong publication type
Woodhead 2011	Wrong publication type
Yin 2013	No PDF
Zadeb 2000	Wrong publication type
Zhao 2024	Wrong population
Zheng 2020	Wrong population

Abbreviations: PWID: people with intellectual disabilities

Referenties

1. Practical guide for the management of influenza outbreaks in nursing homes. *Revue de Geriatrie*. 2005;30(7):457-62.
2. Antiviral drugs in influenza: an adjunct to vaccination in some situations. *Prescrire Int*. 2006;15(81):21-30.
3. Abe M, Smith J, Urae A, Barrett J, Kinoshita H, Rayner CR. Pharmacokinetics of oseltamivir in young and very elderly subjects. *Ann Pharmacother*. 2006;40(10):1724-30.
4. Abraham MK, Perkins J, Vilke GM, Coyne CJ. Influenza in the Emergency Department: Vaccination, Diagnosis, and Treatment: Clinical Practice Paper Approved by American Academy of Emergency Medicine Clinical Guidelines Committee. *J Emerg Med*. 2016;50(3):536-42.
5. Adema HH. Oseltamivir in the treatment and prevention of influenza in the nursing home. *Tijdschrift voor Verpleeghuisgeneeskunde*. 2004;28(3):15-8.
6. Advisory Committee on Immunization P, Smith NM, Bresee JS, Shay DK, Uyeki TM, Cox NJ, et al. Prevention and Control of Influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2006;55:1-42.
7. Agrawal R, Rewatkar PV, Kokil GR, Verma A, Kalra A. Oseltamivir: a first line defense against swine flu. *Med Chem*. 2010;6(4):247-51.
8. Al-Obaidi MM, Gungor AB, Murugapandian S, Thajudeen B, Mansour I, Wong RC, et al. The Impact of Nirmatrelvir-Ritonavir in Reducing Hospitalizations Among High-Risk Patients With SARS-CoV-2 During the Omicron Predominant Era. *Am J Med*. 2023;136(6):577-84.
9. Alharbi AS, Alzahrani M, Alodayani AN, Alhindi MY, Alharbi S, Alnemri A. Saudi experts' recommendation for RSV prophylaxis in the era of COVID-19: Consensus from the Saudi Pediatric Pulmonology Association. *Saudi Med J*. 2021;42(4):355-62.

10. Anand ST, Vo AD, La J, Do NV, Fillmore NR, Brophy M, et al. Severe COVID-19 in Vaccinated Adults With Hematologic Cancers in the Veterans Health Administration. *JAMA Netw Open*. 2024;7(2):e240288.
11. Andrieu AG, Paute J, Glomot L, Jarlier V, Belmin J. [Nosocomial influenza outbreak in a geriatrics department: Effectiveness of preventive measures]. *Presse Med*. 2006;35(10 Pt 1):1419-26.
12. Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, Battat E, Lavie G, Sergienko R, et al. Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge. *N Engl J Med*. 2022;387(9):790-8.
13. Asif M, Patel A, Bin-Jumah M, Gilani SJ, Rahat I, Taleuzzaman M, et al. Pathogenesis, Clinical Manifestation, Diagnosis, Pathological Findings, Treatment Options, Preventive Measures, and Risk Factors of COVID-19. *Coronaviruses*. 2021;2(1):59-72.
14. Beck CR, Sokal R, Arunachalam N, Puleston R, Cichowska A, Kessel A, et al. Neuraminidase inhibitors for influenza: a review and public health perspective in the aftermath of the 2009 pandemic. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013;7 Suppl 1(Suppl 1):14-24.
15. Bihan K, Lipszyc L, Lemaitre F, Dautriche A, Fedrizzi S, Atzenhoffer M, et al. Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid(R)): French pharmacovigilance survey 2022. *Therapie*. 2023;78(5):531-47.
16. Bluestein D. Preventive services: immunization and chemoprevention. *Geriatrics*. 2005;60(3):35-9.
17. Boikos C, Caya C, Doll MK, Kraicer-Melamed H, Dolph M, Delisle G, et al. Safety and effectiveness of neuraminidase inhibitors in situations of pandemic and/or novel/variant influenza: a systematic review of the literature, 2009-15. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(6):1556-73.
18. Bowles SK, Lee W, Simor AE, Vearncombe M, Loeb M, Tamblyn S, et al. Use of oseltamivir during influenza outbreaks in Ontario nursing homes, 1999-2000. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(4):608-16.
19. Bridges CB, Winquist AG, Fukuda K, Cox NJ, Singleton JA, Strikas RA, et al. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2000;49(RR-3):1-38; quiz CE1-7.
20. Büla C. *Geriatrics. Revue Medicale Suisse*. 2006;2(47):19-24.
21. Cha-Silva AS, Gavaghan MB, Bergroth T, Alexander-Parrish R, Yang J, Draica F, et al. Effectiveness of Nirmatrelvir-Ritonavir for the Prevention of COVID-19-Related Hospitalization and Mortality: A Systematic Literature Review. *Am J Ther*. 2024;31(3):e246-e57.
22. Cheng HY, Chen WC, Chou YJ, Huang AS, Huang WT. Containing influenza outbreaks with antiviral use in long-term care facilities in Taiwan, 2008-2014. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018;12(2):287-92.
23. Collins CL, Pollard AJ. Respiratory syncytial virus infections in children and adults. *J Infect*. 2002;45(1):10-7.
24. Cools HJ, van Essen GA, Dutch Society of Nursing Home S. [Practice guideline 'Influenza prevention in nursing homes and care homes', issued by the Dutch Society of Nursing Home Specialists; division of tasks between nursing home specialist, general practitioner and company doctor]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2005;149(3):119-24; discussion 6-8.
25. Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, et al. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. *MMWR Recomm Rep*. 2008;57(RR-7):1-60.

26. Gaspard P, Mosnier A, Gunther D, Lochert C, Larocca S, Minery P, et al. Influenza outbreaks management in a French psychiatric hospital from 2004 to 2012. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014;36(1):46-52.
27. Guay DRP. Influenza Viral Infection in the Elderly. *Aging Health*. 2010;6(3):319-44.
28. Gupta RK, Zhao H, Cooke M, Harling R, Regan M, Bailey L, et al. Public health responses to influenza in care homes: a questionnaire-based study of local Health Protection Units. *J Public Health (Oxf)*. 2007;29(1):88-90.
29. Guy R, Lambert S, Kelly H. Estimating influenza vaccine effectiveness in an outbreak when anti-viral medications were used as a control measure. *Aust N Z J Public Health*. 2005;29(6):540-3.
30. Haas LE, Thijsen SF, van Elden L, Heemstra KA. Human metapneumovirus in adults. *Viruses*. 2013;5(1):87-110.
31. Hall R. Influenza immunisation. *Australian Prescriber*. 2002;25(1):5-7.
32. Halloran NF, Harries AD, Ghebrehewet S, Cleary P. Factors associated with influenza-like illness in care homes in Cheshire and Merseyside during the 2017-2018 influenza season. *Public Health*. 2020;187:89-96.
33. Hampson AW. Influenza: Developments in its prevention and control. *Medicine Today*. 2002;3(5):55-9.
34. Hannoun C, Veyssier P, Vetel JM. Influenza in geriatric practice. *Revue de Geriatrie*. 2004;29(8):613-28.
35. Harling R, Hayward A, Watson JM. Implications of the incidence of influenza-like illness in nursing homes for influenza chemoprophylaxis: descriptive study. *BMJ*. 2004;329(7467):663-4.
36. Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, Lanno R, Hughes C, Small I, et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis*. 2004;189(3):440-9.
37. Hota S, McGeer A. Antivirals and the control of influenza outbreaks. *Clin Infect Dis*. 2007;45(10):1362-8.
38. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Heneghan CJ, Hama R, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD008965.
39. Kashiwagi S, Kudoh S, Watanabe A, Yoshimura I. [Efficacy and safety of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir for prophylaxis against influenza--placebo-controlled double-blind multicenter phase III trial]. *Kansenshogaku Zasshi*. 2000;74(12):1062-76.
40. Lenzi L, Mello AM, Silva LR, Grochocki MH, Pontarolo R. Pandemic influenza A (H1N1) 2009: risk factors for hospitalization. *J Bras Pneumol*. 2012;38(1):57-65.
41. Levin-Rector A, Nivin B, Yeung A, Fine AD, Greene SK. Building-level analyses to prospectively detect influenza outbreaks in long-term care facilities: New York City, 2013-2014. *Am J Infect Control*. 2015;43(8):839-43.
42. Lopez-Medrano F, Alfayate S, Carratala J, Chamorro-Camazon J, Cordero E, Cruz-Canete M, et al. Executive summary - Diagnosis, treatment and prophylaxis of influenza virus infection - Consensus statement of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases (SEIP), the Spanish Association of Vaccinology (AEV), the Spanish Society of Family and Community Medicine (SEMFYC) and the Spanish Society of Preventive Medicine, Public Health and Health Management (SEMPSPGS). *Aten Primaria*. 2023;55(6):102629.
43. Lynd LD, Goeree R, O'Brien BJ. Antiviral agents for influenza: a comparison of cost-effectiveness data. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(11):1083-106.

44. Manti S, Staiano A, Orfeo L, Midulla F, Marseglia GL, Ghizzi C, et al. UPDATE - 2022 Italian guidelines on the management of bronchiolitis in infants. *Ital J Pediatr.* 2023;49(1):19.
45. Morland B, Brantsaeter AB, Fuglesang JE, Haaheim LR, Lovoll O, Salmen R, et al. Effect of Oseltamivir (Tamiflu R) for the Prevention and Treatment of Influenza During an Influenza Pandemic. 2005.
46. Murti M, Fung CK, Chan K, Bigham M. Duration of influenza outbreaks in long-term care facilities after antiviral prophylaxis initiation: Fraser Health, British Columbia, 2014-2017. *Am J Infect Control.* 2018;46(9):1077-9.
47. Organizacion Panamericana de la S. [Synthesis of evidence and recommendations: guidelines for prophylaxis and management of patients with mild and moderate COVID-19 in Latin America and the Caribbean Sintese de evidencias e recomendacoes: diretrizes para a profilaxia e o manejo de pacientes com COVID-19 leve e moderada na America Latina e no Caribe]. *Rev Panam Salud Publica.* 2022;46:e134.
48. Rainwater-Lovett K, Chun K, Lessler J. Influenza outbreak control practices and the effectiveness of interventions in long-term care facilities: a systematic review. *Influenza Other Respir Viruses.* 2014;8(1):74-82.
49. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics.* 2014;134(5):e1474-502.
50. Reis S, Metzendorf MI, Kuehn R, Popp M, Gagyor I, Kranke P, et al. Nirmatrelvir combined with ritonavir for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;11(11):CD015395.
51. Risebrough NA, Bowles SK, Simor AE, McGeer A, Oh PI. Economic evaluation of oseltamivir phosphate for postexposure prophylaxis of influenza in long-term care facilities. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(3):444-51.
52. Shah A, Harries AD, Cleary P, McGivern M, Ghebrehewet S. Use of prophylactic antivirals and care home characteristics associated with influenza in care homes with confirmed outbreaks. *Public Health.* 2019;177:48-56.
53. Shijubo N, Yamada G, Takahashi M, Tokunoh T, Suzuki T, Abe S. Experience with oseltamivir in the control of nursing home influenza A outbreak. *Intern Med.* 2002;41(5):366-70.
54. Simoes EAF, Bont L, Manzoni P, Fauroux B, Paes B, Figueras-Aloy J, et al. Past, Present and Future Approaches to the Prevention and Treatment of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children. *Infect Dis Ther.* 2018;7(1):87-120.
55. Smith PW, Bennett G, Bradley S, Drinka P, Lautenbach E, Marx J, et al. SHEA/APIC guideline: infection prevention and control in the long-term care facility, July 2008. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(9):785-814.
56. Sturpe D, Seaton TL. Is oral oseltamivir safe and effective for the prevention of influenza and its complications in frail elderly long-term care residents who have received influenza vaccine? *J Fam Pract.* 2002;51(1):87.
57. Tan MP, Sekawi Z, Abdul Manap R, Razali RM, Mahadzir H, Nordin N, et al. A Malaysian consensus recommendation for the prevention of influenza in older persons. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):943.
58. Uhnou I, Linde A, Pauksens K, Lindberg A, Eriksson M, Norrby R, et al. Treatment and prevention of influenza: Swedish recommendations. *Scand J Infect Dis.* 2003;35(1):3-11.
59. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis.* 2019;68(6):e1-e47.

60. van der Sande MA, Ruijs WL, Meijer A, Cools HJ, van der Plas SM. Use of oseltamivir in Dutch nursing homes during the 2004-2005 influenza season. *Vaccine*. 2006;24(44-46):6664-9.
61. Whitley RJ, Monto AS. Prevention and treatment of influenza in high-risk groups: children, pregnant women, immunocompromised hosts, and nursing home residents. *J Infect Dis*. 2006;194 Suppl 2:S133-8.
62. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17 Suppl 6(Suppl 6):E1-59.
63. Yin JK, Heron L, Salkeld G, Rashid H, Booy R. Oseltamivir use in adolescents and adults: clinical and economic considerations. *Infect Disord Drug Targets*. 2013;13(1):53-8.
64. Zadeh MM, Bridges CB, Thompson WW, Arden NH, Fukuda K. Influenza outbreak detection and control measures in nursing homes in the United States. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2000;48(10):1310-5.
65. Zhao Y, Gao Y, Guyatt G, Uyeki TM, Liu P, Liu M, et al. Antivirals for post-exposure prophylaxis of influenza: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2024;404(10454):764-72.
66. Zheng L, Han Y, Guan Y, Zhang X, Song C, Yang J. Risks in clinical applications of oseltamivir phosphate in the real world. *Pharmazie*. 2020;75(6):284-7.

Bijlage 3. Tabellen met studiekarakteristieken

3A: Karakteristieken van systematische review naar oseltamivir versus placebo of standaardzorg voor influenzaprofylaxe bij ouderen

Review characteristics	Patient characteristics	Intervention	Control	Risk of bias of included studies	Results
<p>Willcox 2024</p> <p>Systematic review</p> <p>Search date: April 2023</p> <p>Included studies: n=21, of which 3 RCTs (1299 participants) addressed the comparison oseltamivir vs. placebo or usual care</p> <p>Countries of included studies: Australia, Belgium, France, Netherlands, UK, US</p> <p>Funding: NIHR SPCR</p>	<p>Residents (frail, elderly) of nursing/care homes during an influenza outbreak. One study also includes staff.</p> <p>Age range not reported</p> <p>81-100% vaccinated against influenza</p>	<p>Oseltamivir prophylaxis (once daily 75 mg) for 10-42 days</p> <p>Drug name: Oseltamivir</p> <p>Dosage: once daily 75 mg</p> <p>Duration: 10-42 days</p>	<p>No prophylaxis or placebo</p>	<p>Two studies have overall high risk of bias, due to risk of bias in the randomization process (one study), deviations from intended interventions (both studies), risk of bias in measurement of the outcome (one study), and selective reporting (one study).</p> <p>One study has overall some concerns for bias due to selective reporting.</p>	<p><u>Symptomatic, laboratory-confirmed influenza (SLCI)</u></p> <p>Number of participants with SLCI for oseltamivir vs. placebo (n=1299 analyzed): Pooled OR=0.39 (95% CI 0.16 to 0.94)</p> <p><u>Influenza-like illness (ILI)</u></p> <p>Number of participants with ILI (includes not laboratory-confirmed cases) for oseltamivir vs. control (n=1200 analyzed): Pooled OR=0.50 (95% CI 0.36 to 0.69)</p> <p><u>Laboratory-confirmed influenza (LCI)</u></p> <p>Number of participants with LCI (includes non-symptomatic cases) for oseltamivir vs. placebo (n=647): Pooled OR=0.59 (95% CI 0.32 to 1.08)</p>

Abbreviations: CI: confidence interval; mg: milligramme; NIHR: National Institute for Health Research; OR: odds ratio; RCT: randomized controlled trial; SPCR: School for Primary Care Research; UK: United Kingdom; US: United States

3B: Karakteristieken van de gerandomiseerde studie naar vijf versus 10 dagen oseltamivir voor influenzaprofylaxe bij ouderen

Study characteristics	Patient characteristics	Intervention 1	Intervention 2	Results
Lepen 2020 Study design: RCT Total no. participants: 222 Country: Slovenia Funding: University Medical Center Ljubljana	Hospitalized adult patients who were prescribed oseltamivir prophylaxis because of influenza exposure Age of study population, median: 75 years Setting: Hospital	Drug name: Oseltamivir Dosage: 1dd 75 mg Duration: 5 days	Drug name: Oseltamivir Dosage: 1dd 75 mg Duration: 10 days	<u>Laboratory confirmed influenza</u> No. of patients with breakthrough influenza for 5 vs. 10 days oseltamivir prophylaxis measured during and up to 10 days after discontinuation of oseltamivir prophylaxis: 2/110 vs. 0/112, RR=5.09 (95%CI: 0.25 to 104.83)

Abbreviations: dd: daily dose; mg: milligramme; RCT: randomized controlled trial; RR: risk ratio

3C: Karakteristieken van de observationele studie naar oseltamivir voor influenzaprofylaxe bij mensen met een verstandelijke beperking

Study characteristics	Patient characteristics	Intervention	Control	Results
McGeer 2004 Study design: Retrospective chart review Total no. participants: 287 (273 analyzed) Country: Canada Funding: NR	Adults residing in a center for the developmentally disabled that received profylaxis during a respiratory outbreak period. Age of study population, median (range): 46.4 (31.7-78.7) years Setting: Center for developmentally disabled adults	Drug name: Oseltamivir Dosage: 1dd 75 mg Duration: 14 days, during second outbreak	<i>Comparison 1</i> Drug name: Amantadine Dosage: various: 1 dd 200 mg, 1 dd 100 mg, or alternating 1dd 200 mg and 100 mg Duration: during first outbreak <i>Comparison 2</i> No prophylaxis (during first outbreak)	<u>Adverse events (during first 30 days of influenza outbreak)</u> <i>Oseltamivir vs. amantadine</i> <ul style="list-style-type: none"> Any adverse event: 11/161 (6.8%) vs. 28/112 (25%); RR=0.27 (95%CI: 0.14 to 0.53) Adverse gastro-intestinal events: 4/161 (2.5%) vs. 1/112 (0.9%); RR=2.78 (95%CI: 0.32 to 24.57) Adverse neurological events: 4/161 (2,5%) vs. 28/112 (25%); RR=0.10 (95%CI: 0.04 to 0.28) Other adverse events: 3/161 (1.9%) vs. 1/112 (0.9%); RR=2.09 (95%CI: 0.22 to 19.81) <i>Oseltamivir vs. no oseltamivir</i> Comparing outbreak 2 with outbreak 1 for participants having not received amantadine during outbreak 1 (n=161) <ul style="list-style-type: none"> Any adverse event: 11 (6.8%) vs. 15 (9.3%)

- Adverse gastro-intestinal events: 4 (2.5%) vs. (5%)
- Adverse neurological events: 4 (2.5%) vs. 6 (3.7%)
- Other adverse events: 3 (1.9%) vs. 5 (3.1%)

N.B. conflicting percentages between text and table in publication, i.e. text mentions 8 adverse events overall for n=272 participants receiving oseltamivir, while the table mentions 17 adverse events.

Not adjusted for confounders

Abbreviations: AE: adverse event; CI: confidence interval; dd: daily dose; mg: milligramme; NR: not reported; RR: risk ratio

Bijlage 4. Kwaliteitsbeoordeling van ingesloten studies

4A: Kwaliteitsbeoordeling van systematische review naar oseltamivir versus placebo of standaardzorg voor influenzaprofylaxe bij ouderen (ROBIS)

Author, year	1. Concerns regarding specification of study eligibility criteria	2. Concerns regarding methods used to identify and/or select studies	3. Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies	4. Concerns regarding the synthesis and findings	Overall risk of bias
Willcox 2024	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk

4B: Kwaliteitsbeoordeling van de gerandomiseerde studie naar vijf versus 10 dagen oseltamivir voor influenzaprofylaxe bij ouderen (RoB2)

Author, year	1. Risk of bias arising from the randomization process	2. Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)	3. Missing outcome data	4. Risk of bias in measurement of the outcome	5. Risk of bias in selection of the reported result	Overall risk of bias
Lepen 2020	Some concerns	Low	Low	Low	Some concerns	Some concerns

4C: Kwaliteitsbeoordeling van de observationele studie naar oseltamivir voor influenzaprofylaxe bij mensen met een verstandelijke beperking (ROBINS-I)

Author, year	1. Bias due to confounding	2. Bias of classification of interventions	3. Bias in selection of participants into the study	4. Bias due to deviations from intended interventions (effect of assignment to intervention)	5. Bias due to missing data	6. Bias in measurement of outcomes	7. Bias in selection of the reported result	Overall risk of bias
McGeer 2004*	-	-	-	-	-	-	-	Critical

* Some characteristics of a study or a result may lead directly to the result being at critical risk of bias, and so make detailed risk-of-bias assessments unnecessary. In the case of this study, the authors did not make any attempt to control for confounding, while there was potential for substantially different baseline characteristics between the oseltamivir group (in outbreak 3) and “no amantidine” group (in outbreak 1), both related to the population studied as well as the outbreak characteristics.

Bijlage 5. GRADE Evidenceprofielen

5A: Evidenceprofiel voor oseltamivir versus placebo of standaardzorg voor influenzaprofylaxe bij ouderen

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Oseltamivir	Placebo or usual care	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Viral respiratory tract infection

Symptomatic, laboratory-confirmed influenza

3 ^{1,2,3}	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	46/709 (6.5%)	68/590 (11.5%)	OR 0.39 (0.16 to 0.94)	67 fewer per 1.000 (from 95 fewer to 6 fewer)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}	
--------------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	----------------	----------------------------------	---	----------------------------	--

Influenza-like illness

2 ^{1,3}	randomised trials	serious ^c	not serious	not serious	not serious	none	97/673 (14.4%)	109/527 (20.7%)	OR 0.50 (0.36 to 0.69)	91 fewer per 1.000 (from 121 fewer to 54 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate ^c	
------------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	-------------	------	----------------	-----------------	----------------------------------	---	-------------------------------	--

Laboratory-confirmed influenza

2 ^{1,2}	randomised trials	serious ^c	not serious	not serious	serious ^d	none	18/312 (5.8%)	33/335 (9.9%)	OR 0.59 (0.32 to 1.08)	38 fewer per 1.000 (from 65 fewer to 7 more)	⊕⊕○○ Low ^{c,d}	
------------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	---------------	----------------------------------	--	----------------------------	--

Adverse events - not measured

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--

Prolonged symptoms (>3 months) - not measured

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--

Duration of illness - not measured

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Oseltamivir	Placebo or usual care	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Hospitalisation - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Mortality - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Virus shedding - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Outbreak data - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

CI: confidence interval; OR: odds ratio

* The systematic review of Wilcox 2024 was used as a source of information to perform the GRADE assessment,

Explanations

- a. Two studies at high risk of bias, some concerns for bias for the third study.
- b. Wide 95% CI
- c. One study at high risk of bias, some concerns for the other.
- d. Wide 95% CI, including 'no effect'.

References

- 1.Peters 2001
- 2.Van der Sande 2014
- 3.Booy 2012

5B: Evidenceprofiel voor vijf versus 10 dagen oseltamivir voor influenzaprofylaxe bij ouderen

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	5 days Oseltamivir	10 days Oseltamivir	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Viral respiratory tract infection - Laboratory confirmed influenza												
1 ¹	randomised trials	not serious ^a	not serious	not serious	extremely serious ^b	none	2/110 (1.8%)	0/112 (0.0%)	RR 5.09 (0.25 to 104.83)	0 fewer per 1.000 (from 0 fewer to 0 fewer) ^c	⊕○○○ Very low ^{a,b}	
Adverse events - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Prolonged symptoms (>3 months) - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Duration of illness - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Hospitalisation - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Mortality - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Virus shedding - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Outbreak data - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Single study, for which some concerns regarding selective reporting. Not downgraded.
- b. Single study, n=222 participants, few events. 95% CI very wide, including 'no effect'.
- c. Not estimable because of zero events in 10 days Oseltamivir group. If one would take a background risk of 5.8%, (which is the risk of laboratory-confirmed influenza after oseltamivir in the meta-analysis by Willcox et al. 2024; see evidence profile in Bijlage 5A), the absolute effect of 5 days oseltamivir compared to 10 days oseltamivir would be 237 more per 1000 (from 44 fewer to 1000 more).

Reference

1. Lepen 2020

5C: Evidenceprofielen voor oseltamivir voor influenzaprofylaxe bij mensen met een verstandelijke beperking

Oseltamivir versus amantadine

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Oseltamivir	Amantadine	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Occurrence of viral respiratory tract infection - not measured

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--

Adverse events

Any adverse event

1 ¹	non-randomised studies	extremely serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	11/161 (6.8%)	28/112 (25.0%)	RR 0.27 (0.14 to 0.53)	183 fewer per 1.000 (from 215 fewer to 118 fewer)	⊕○○○ Very low ^{a,b}	
----------------	------------------------	--------------------------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	----------------	-------------------------------	--	---------------------------------	--

Gastrointestinal adverse events

1 ¹	non-randomised studies	extremely serious ^a	not serious	not serious	very serious ^c	none	4/161 (2.5%)	1/112 (0.9%)	RR 2.78 (0.32 to 24.57)	16 more per 1.000 (from 6 fewer to 210 more)	⊕○○○ Very low ^{a,c}	
----------------	------------------------	--------------------------------	-------------	-------------	---------------------------	------	--------------	--------------	--------------------------------	---	---------------------------------	--

Neurologic adverse events

1 ¹	non-randomised studies	extremely serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	4/161 (2.5%)	28/112 (25.0%)	RR 0.10 (0.04 to 0.28)	225 fewer per 1.000 (from 240 fewer to 180 fewer)	⊕○○○ Very low ^{a,b}	
----------------	------------------------	--------------------------------	-------------	-------------	----------------------	------	--------------	----------------	-------------------------------	--	---------------------------------	--

Other adverse events

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Oseltamivir	Amantadine	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1 ¹	non-randomised studies	extremely serious ^a	not serious	not serious	very serious ^c	none	3/161 (1.9%)	1/112 (0.9%)	RR 2.09 (0.22 to 19.81)	10 more per 1.000 (from 7 fewer to 168 more)	⊕○○○ Very low ^{a,c}	
Prolonged symptoms (>3 months) - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Duration of illness - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Hospitalisation - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Mortality - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Virus shedding - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Outbreak data - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- Single observational study at critical risk of bias.
- Small single study, n=287 participants.
- Small single study, n=287 participants; Very wide 95%CI including 'no effect'.

Reference

- McGeer 2004

Osetamivir versus no osetamivir

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			

Occurrence of viral respiratory tract infection - not measured

-	-	-	-	-	-	-		-	
---	---	---	---	---	---	---	--	---	--

Adverse events

Any adverse event

1 ¹	non-randomised studies	extremely serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	Comparing outbreak 2 with outbreak 1 for participants having not received amantadine during outbreak 1 (n=161): 11 (6.8%) vs. 15 (9.3%)	⊕○○○ Very low ^{a,b}	
----------------	------------------------	--------------------------------	-------------	-------------	----------------------	------	--	---------------------------------	--

Gastrointestinal adverse events

1 ¹	non-randomised studies	extremely serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	Comparing outbreak 2 with outbreak 1 for participants having not received amantadine during outbreak 1 (n=161): 4 (2.5%) vs. (5%)	⊕○○○ Very low ^{a,b}	
----------------	------------------------	--------------------------------	-------------	-------------	----------------------	------	--	---------------------------------	--

Neurologic adverse events

1 ¹	non-randomised studies	extremely serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	Comparing outbreak 2 with outbreak 1 for participants having not received amantadine during outbreak 1 (n=161) 4 (2.5%) vs. 6 (3.7%)	⊕○○○ Very low ^{a,b}	
----------------	------------------------	--------------------------------	-------------	-------------	----------------------	------	---	---------------------------------	--

Other adverse events

1 ¹	non-randomised studies	extremely serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	Comparing outbreak 2 with outbreak 1 for participants having not received amantadine during outbreak 1 (n=161): 3 (1.9%) vs. 5 (3.1%)	⊕○○○ Very low ^{a,b}	
----------------	------------------------	--------------------------------	-------------	-------------	----------------------	------	--	---------------------------------	--

Prolonged symptoms (>3 months) - not measured

-	-	-	-	-	-	-		-	
---	---	---	---	---	---	---	--	---	--

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			
Duration of illness - not measured									
-	-	-	-	-	-	-		-	
Hospitalisation - not measured									
-	-	-	-	-	-	-		-	
Mortality - not measured									
-	-	-	-	-	-	-		-	
Virus shedding - not measured									
-	-	-	-	-	-	-		-	
Outbreak data - not measured									
-	-	-	-	-	-	-		-	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Single observational study at critical risk of bias.
- b. Small single study, n=161 participants.

References

- 1. McGeer 2004