

Zusammenfassung

Neuraminidase-Hemmer zur Prävention und Behandlung der Influenza bei gesunden Erwachsenen und Kindern

Hintergrund

Neuraminidase-Hemmer werden von öffentlichen Gesundheitsbehörden bevorratet und zur Behandlung und Prävention von saisonaler oder pandemischer Influenza (Grippe) empfohlen. Sie werden weltweit klinisch eingesetzt.

Ziele

Beschreibung des potentiellen Nutzens und Schadens von Neuraminidase-Hemmern bei Grippe in allen Altersgruppen durch Zusammenfassung aller klinischen Studienberichte von veröffentlichten und unveröffentlichten randomisierten, plazebo-kontrollierten Studien sowie den Kommentaren der Zulassungsbehörden.

Literatursuche

Um alle Studien zu finden, haben wir Studienregister, elektronische Datenbanken (bis 22. Juli 2013) und Dokumente der Zulassungsbehörden durchsucht und mit den Herstellern korrespondiert. Zusätzlich wurden klinischen Studienberichte angefordert. Wir haben uns auf die Originaldaten der Hersteller konzentriert. Um sicherzustellen, dass es keine veröffentlichten randomisierten kontrollierten Studien gibt, die nicht von den Herstellern stammen, haben wir zusätzlich elektronische Datenbanken durchsucht (Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, MEDLINE (Ovid), EMBASE, Embase.com, PubMed (ohne MEDLINE), Database of Reviews of Effects, NHS Economic Evaluation Database und Health Economic Evaluations Database).

Auswahlkriterien

Randomisierte plazebo-kontrollierte Studien bei Erwachsenen und Kindern mit bestätigtem oder vermutetem Kontakt mit natürlich vorkommender Grippe.

Datenerhebung und -analyse

Wir haben die Daten aus klinischen Studienberichten extrahiert und mittels hierfür entwickelter Instrumente das Bias-Risiko eingeschätzt. Wir haben die Wirkung von Zanamivir und Oseltamivir auf die Zeit bis zur Besserung der Symptome, Influenza-spezifische Studienendpunkte, Komplikationen, Krankenhausaufnahmen und Nebenwirkungen in der Intention-to-treat (ITT) Population untersucht. Alle Studien wurden von den Herstellern finanziert.

Wesentliche Ergebnisse

Wir erhielten 107 klinische Studienberichte von der European Medicines Agency (EMA), GlaxoSmithKline und Roche. Wir hatten Zugang zu den Kommentaren der US Food and Drug Administration (FDA), der EMA und der japanischen Zulassungsbehörde. Wir berücksichtigten 53 Studien in Schritt 1 (Bewertung, ob Studiendesign angemessen) und 46 in Schritt 2 (formale Analyse), davon 20 Studien mit Oseltamivir (9623 Teilnehmer) und 26 Studien mit Zanamivir (14628 Teilnehmer). Wegen mangelhafter Berichterstattung hatten die meisten Zanamivir-Studien und die Hälfte der Oseltamivir-Studien ein hohes Risiko für Selektionsbias. Elf Oseltamivir-Studien benützten ein Placebo, das in der Darreichungsform nicht identisch war; Performance Bias war daher möglich. In den Oseltamivir-Studien war das Risiko von Attrition Bias (durch Abgang von Studienteilnehmern) gross. Es gab auch Hinweise, dass sowohl bei Zanamivir- als auch Oseltamivir-Studien Ergebnisse selektiv berichtet wurden. In beiden Gruppen von Studien enthielt das Placebo möglicherweise aktive Wirkstoffe.

Zeit bis zur Besserung der Symptome. In der Behandlung Erwachsener reduzierte Oseltamivir die Zeit bis zur Besserung der Symptome um 16.8 Stunden (95% Konfidenzintervall (KI): 8.4 bis 25.1 Stunden, $P < 0.0001$). Dies entspricht einer Verkürzung der Zeit bis zur Symptombesserung von 7 auf 6.3 Tage. Es gab keinen Effekt bei Kindern mit Asthma, jedoch bei sonst gesunden Kindern (durchschnittliche Verminderung um 29 Stunden, 95% KI: 12 bis 47 Stunden, $P = 0.001$). Zanamivir verkürzte bei Erwachsenen die Zeit bis zur Symptombesserung um 0.60 Tage (95% KI: 0.39 bis 0.81 Tage, $P < 0.00001$), was einer Reduktion der mittleren Symptombesserung von 6.6 auf 6.0 Tage entspricht. Die Wirkung bei Kindern war nicht signifikant unterschiedlich. Bei Erwachsenen fanden wir in einer Subgruppenanalyse keinen Hinweis dafür, dass Zanamivir bezüglich der Zeit bis zur Symptombesserung in der Gruppe mit bzw. ohne Influenza-Infektion unterschiedlich wirkt ($P = 0.53$).

Krankenhausaufnahmen. Die Behandlung von Erwachsenen mit Oseltamivir hatte keinen signifikanten Effekt auf die Wahrscheinlichkeit für Krankenhausaufnahmen: Risikodifferenz (RD) 0.15% (95% KI: -0.78 bis 0.91). Auch bei Kindern oder in Prophylaxe-Studien gab es keinen signifikanten Effekt. Für Zanamivir wurden keine Daten zu Krankenhausaufnahmen berichtet.

Schwerwiegende Influenza-Komplikationen oder solche, die zum Studienabbruch führten. In Therapiestudien konnte Oseltamivir Komplikationen, die als schwerwiegend eingestuft wurden oder zum Studienabbruch führten, bei Erwachsenen nicht signifikant vermindern (RD 0.07%, 95% CI: -0.78 bis 0.44); auch nicht bei Kindern. Dies war auch mit Zanamivir in der Behandlung von Erwachsenen oder bei prophylaktischem Einsatz nicht der Fall. Aufgrund der unzureichenden Ereigniszahlen konnte dieser Studienendpunkt für den Einsatz von Oseltamivir als Prophylaxe und für Zanamivir in der Behandlung von Kindern nicht analysiert werden.

Pneumonie. Oseltamivir verminderte signifikant Pneumonien, die von Patienten selbst berichtet und durch Untersucher erhoben, jedoch nicht bestätigt wurden (RD 1.00%, 95% KI: 0.22 bis 1.49); die Number needed to treat to benefit (NNTB) in der behandelten Gruppe war 100 (95% KI: 67 bis 451). Dieser Effekt war nicht signifikant in den fünf Studien, die einen ausführlicheren Fragebogen zur Diagnose von Pneumonien einsetzten. In keiner Studie wurden

Definitionen von Pneumonie (oder anderen Komplikationen) angegeben. Keine der Oseltamivir-Therapiestudien berichtete einen Effekt für radiologisch bestätigte Pneumonien. Es gab auch keine signifikante Wirkung auf unbestätigte Pneumonien bei Kindern. Zanamivir hatte keinen signifikanten Effekt auf Pneumonien, die entweder selbst berichtet oder radiologisch bestätigt waren. In der Prophylaxe konnte Zanamivir das Risiko von Pneumonien (von Patienten selbst berichtet, durch Untersucher erhoben, jedoch nicht bestätigt) bei Erwachsenen signifikant vermindern (RD 0.32%, 95% KI: 0.09 bis 0.41); NNTB = 311 (95% KI: 244 bis 1086). Dies war mit Oseltamivir nicht der Fall.

Bronchitis, Sinusitis und Otitis media. Zanamivir verminderte das Risiko einer Bronchitis bei Erwachsenen signifikant (RD 1.80%, 95% KI: 0.65 bis 2.80); NNTB = 56 (36 to 155), jedoch nicht Oseltamivir. Keiner der beiden Neuraminidase-Hemmer reduzierte signifikant das Risiko einer Otitis media oder Sinusitis bei Erwachsenen oder Kindern.

Nebenwirkungen. Bei Erwachsenen erhöhte Oseltamivir das Risiko von Übelkeit (RD 3.66%, 95% KI: 0.90 bis 7.39); Number needed to treat to harm (NNTH) = 28 (95% KI: 14 bis 112) und von Erbrechen (RD 4.56%, 95% KI: 2.39 bis 7.58); NNTH = 22 (14 bis 42). Der Anteil der Teilnehmer mit vierfacher Erhöhung des Antikörpertiters war in der behandelten Gruppe signifikant geringer als in der Kontrollgruppe (Relatives Risiko (RR) 0.92, 95% KI: 0.86 bis 0.97, I^2 -Wert = 0%) (absolute Differenz zwischen Studiengruppen: 5%). Im Vergleich zu Placebo verminderte Oseltamivir signifikant das Risiko für Durchfall (RD 2.33%, 95% KI: 0.14 bis 3.81); NNTB = 43 (95% KI: 27 bis 709) und für kardiale Ereignisse (RD 0.68%, 95% KI: 0.04 bis 1.0); NNTB = 148 (101 bis 2509) während der Behandlungsperiode. Es zeigte sich ein Dosis-Wirkungs-Effekt für psychiatrische Ereignisse in den beiden wichtigsten Oseltamivir-Behandlungsstudien („pivotal trials“) WV15670 und WV15671 mit Tagesdosis 150 mg (Standard) und 300 mg (Hochdosis) ($P = 0.038$). Bei der Behandlung von Kindern führte Oseltamivir zu Erbrechen (RD 5.34%, 95% KI: 1.75 bis 10.29); NNTH = 19 (95% KI: 10 to 57). Bei Kindern, die Oseltamivir erhielten, war der Anteil mit einer vierfachen Erhöhung der Antikörpertiter signifikant geringer (RR 0.90, 95% KI: 0.80 bis 1.00, $I^2 = 0\%$).

Prophylaxe. In Prophylaxe-Studien verminderten Oseltamivir und Zanamivir das Risiko einer symptomatischen Grippe bei Einzelpersonen (Oseltamivir: RD 3.05% (95% KI: 1.83 bis 3.88); NNTB = 33 (26 bis 55); Zanamivir: RD 1.98% (95% KI: 0.98 bis 2.54); NNTB = 51 (40 bis 103)) und in Haushalten (Oseltamivir: RD 13.6% (95% KI: 9.52 bis 15.47); NNTB = 7 (6 bis 11); Zanamivir: RD 14.84% (95% KI: 12.18 bis 16.55); NNTB = 7 (7 bis 9)). Es gab keinen signifikanten Effekt auf asymptomatische Influenza-Grippe (Oseltamivir: RR 1.14 (95% KI: 0.39 bis 3.33); Zanamivir: RR 0.97 (95% KI: 0.76 bis 1.24)). Grippe-ähnliche Erkrankungen, die nicht durch Influenza verursacht sind, konnten nicht beurteilt werden, weil diesbezügliche Daten nicht vollständig berichtet wurden. In den Prophylaxe-Studien mit Oseltamivir waren psychiatrische Nebenwirkungen in der Interventionsgruppe erhöht, wenn der Zeitraum mit und ohne Behandlung kombiniert wurde (RD 1.06%, 95% KI: 0.07 bis 2.76); NNTH = 94 (95% KI: 36 bis 1538). Während der Behandlungsdauer erhöhte Oseltamivir das Risiko von Kopfschmerzen (RD 3.15%, 95% KI: 0.88 bis 5.78); NNTH = 32 (95% KI: 18 bis 115), Nierenproblemen (RD 0.67%, 95% KI: -2.93 bis

0.01); NNTH = 150 (NNTH 35 bis NNTB > 1000) und Übelkeit (RD 4.15%, 95% KI: 0.86 bis 9.51); NNTH = 25 (95% CI: 11 bis 116).

Schlussfolgerungen der Autoren

Oseltamivir und Zanamivir haben einen kleinen, unspezifischen Effekt im Sinne einer Reduktion der Zeit bis zur Besserung von Grippe-symptomen bei Erwachsenen, jedoch nicht bei Kindern mit Asthma. Die Anwendung beider Arzneimittel zur Prophylaxe reduziert das Risiko einer symptomatischen Grippe. Behandlungsstudien mit Oseltamivir oder Zanamivir beantworten mangels diagnostischer Definitionen nicht die Frage, ob Influenza-Komplikationen (wie z.B. Pneumonie) vermindert werden. Der Einsatz von Oseltamivir erhöht bei Erwachsenen das Risiko von Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, psychiatrischen Symptomen und Nierenproblemen und bei Kindern das Risiko von Erbrechen. Die niedrigere biologische Verfügbarkeit könnte die geringere Toxizität von Zanamivir im Vergleich zu Oseltamivir erklären. Vor einer Behandlung oder prophylaktischen Anwendung mit einem der beiden Neuraminidase-Hemmer sollten Nutzen und Schaden gegeneinander abgewogen werden. Die von den Herstellern angeführte spezifische Wirkung auf Influenza-Viren wird von der klinischen Evidenz nicht gestützt.

Übersetzt von: Cochrane Schweiz (swiss.cochrane.org)

Referenz: Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA, Onakpoya I, Mahtani KR, Nunan D, Howick J, Heneghan CJ. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 4. Art. No.: CD008965.

DOI: 10.1002/14651858.CD008965.pub4.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008965.pub4/abstract>