



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2013

Neuraminidase-Inhibitoren - Lektionen aus der Schweinegruppe

Markun, Stefan

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001301>

Other titles: Neuraminidase inhibitors - lessons from the swine flu

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-90683>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Markun, Stefan (2013). Neuraminidase-Inhibitoren - Lektionen aus der Schweinegruppe. *Praxis*, 102(11):687-688.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001301>

Neuraminidase-Inhibitoren – Lektionen aus der Schweinegrippe

Frage:

Welches waren die Auswirkungen von Neuraminidase-Inhibitoren während der Influenzapandemie 2009/2010?

Hintergrund:

Neuraminidase-Inhibitoren (NAI) wurden zur Behandlung von Influenzainfektionen entwickelt. Trotz beschränkter Datenlage wurden grosse Vorräte von NAI angelegt um einer schweren Pandemie im Notfall begegnen zu können. Insbesondere verspricht man sich von NAI einen kürzeren Krankheitsverlauf, eine geringere Rate von sekundären Komplikationen, eine geringere Hospitalisierungsrate, sowie nicht zuletzt eine Verringerung der Mortalität. Diese Studie trägt die Erkenntnisse über NAI zusammen, die in Studien im Rahmen der Influenzapandemie mit dem Erreger H1N1, auch bekannt unter dem Namen Schweinegrippe 2009/2010 gewonnen wurden.

Einschlusskriterien:

- Epidemiologische Vergleichsstudien (Fall Serien, Fall-Kontroll-Studien und Kohortenstudien), sowie randomisierte Studien im Zeitraum der Grippepandemie 2009/2010
- Studien mit hospitalisierten Patienten mit einer klinisch oder laborchemisch diagnostizierten H1N1 Infektion
- Behandlungen mit NAI (Oseltamivir, Zanamivir und Peramivir)
- Studien, die Mortalität, den Bedarf intensivmedizinischer Überwachung und Pneumonien im Zusammenhang mit Influenza rapportieren

Ausschlusskriterien:

- Studien mit <10 Teilnehmer
- Studien, die auch andere Influenza Subtypen untersuchten

Studiendesign und Methode:

Systematic Review und Metaanalyse

Interventionen:

- Frühe NAI Behandlung (<48h nach Symptombeginn)
- Späte NAI Behandlung (>48h nach Symptombeginn)
- Keine NAI Behandlung

Outcomes:

- Mortalität
- Schwerwiegender Outcome (Tod oder Bedarf von intensivmedizinischer Überwachung)
- Pneumonien im Zusammenhang mit Influenza

Resultat:

- Von 8783 identifizierten Studien erfüllten 90 die Einschlusskriterien. 40 Studien rapportierten Mortalität (23723 Patienten untersucht), 52 schwere Outcomes (31428 Patienten untersucht) und 13 Studien rapportierten Influenza assoziierte Pneumonien (3271 Patienten untersucht). 89% der Studien beschränkten sich auf laborchemisch bestätigte Fälle von H1N1. In 50% aller Studien wurde Oseltamivir (Wirkstoff in Tamiflu®) als einziger NAI untersucht.

- Die Mortalität erwies sich allgemein unter NAI um 28% reduziert, dies war statistisch jedoch nicht signifikant. Beim genaueren Vergleich von früher versus später NAI Behandlung, sowie beim Vergleich frühe versus keine Behandlung zeigte sich jedoch eine grössere Reduktion (um 63% und 65%) der Mortalität durch NAI, welche statistisch signifikant war. Die Autoren bemerken bei diesem Resultat allerdings, dass bei den untersuchten Studien der Verdacht auf Verzerrung aufkam.
- Das Risiko für einen schwerwiegenden Outcome zeigte sich bei Patienten, die mit NAI behandelt wurden signifikant erhöht. In der Analyse bezüglich Behandlungsbeginn war die frühe Behandlung mit signifikant geringerem Risiko für einen schwerwiegenden Outcome assoziiert. Der Vergleich zwischen früher NAI Behandlung versus keine NAI Behandlung zeigte keinen signifikanten Unterschied.
- Influenza assoziierte Pneumonien traten signifikant häufiger bei mit NAI behandelten Patienten auf. Wiederum liess sich zeigen, dass Pneumonien signifikant seltener bei früh behandelten Patienten auftraten. Erneut fand sich kein Unterschied im Vergleich von früh behandelten Patienten versus nicht behandelten Patienten.

Kommentar:

- Unter früher NAI Therapie zeigte sich eine verminderte Mortalität im Vergleich zu später NAI Therapie. Ein analoger Effekt fand sich für den schweren Outcome und für die Pneumonie. Auf den ersten Blick verwirrend ist aber das Resultat, dass nicht behandelte Patienten das gleiche Risiko hatten wie die früh mit NAI behandelten Patienten, und die Risiken bei später Behandlung ansteigen. Auch erstaunlich scheint, dass NAI behandelte Patienten ein höheres Risiko für einen schlechteren Outcome hatten. Dieses Resultat stellt den Therapieeffekt einer frühen Behandlung infrage und impliziert sogar einen möglichen negativen Effekt der späten Behandlung. Das Resultat muss aber im Kontext der analysierten Studien interpretiert werden:
- Randomisierte Studien wurden zwar in der Suchstrategie berücksichtigt, es konnten jedoch am Ende keine in diese Metaanalyse eingeschlossen werden. Die Zuweisungen der Patienten zu diversen Interventionen geschahen somit nicht nach dem Zufallsprinzip und richteten sich nach klinischen Überlegungen und den lokalen Ressourcen. Somit sind schwerere Fälle von Influenza wahrscheinlich eher mit NAI behandelt worden. Die Gruppe der nicht behandelten Fälle enthält somit tendenziell die leichteren Fälle, die Gruppe der behandelten die schwereren Fälle. Somit lässt sich auch interpretieren, dass eine frühe Intervention mit NAI die Influenza assoziierten Risiken bei schwerer erkrankten Patienten reduzieren liess auf das Risiko, der leicht erkrankte Patienten.
- Insgesamt muss anerkannt werden, dass die Erkenntnisse über NAI weiterhin vor allem aus nicht gut kontrollierten Beobachtungsstudien stammen. Diese Metaanalyse legt den NAI gleichwohl auf plausible Art und Weise einen deutlichen Nutzen nahe, vermutlich vor allem durch eine frühe Intervention bei schwerer erkrankten Patienten.

Literatur:

Muthuri SG, Myles PR, Venkatesan S, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam JS. Impact of neuraminidase inhibitor treatment on outcomes of public health importance during the 2009-2010 influenza A(H1N1) pandemic: a systematic review and meta-analysis in hospitalized patients. *J Infect Dis.* Feb 2013;207(4):553-563

Verfasser:

Stefan Markun