

Effect of double dose oseltamivir on clinical and virological outcomes in children and adults admitted to hospital with severe influenza: double blind randomised controlled trial

BMJ 2013;346:f3039 (30 May 2013) South East Asia Infectious Disease Clinical Research Network

Einleitung:

- Die klinische und virologische Wirksamkeit von Oseltamivir (Neuraminidase-Inhibitor) ist bei unkomplizierter Influenza-Infektion nachgewiesen wenn verabreicht innert 48h nach Symptombeginn
- Randomisierte Studien mit Patienten mit schwerer Influenza-Infektion fehlen
- Die Standarddosis von Oseltamivir beträgt 2x 75mg p.o./d. Höhere Dosen wurden bei Patienten mit unkomplizierter Influenza-Infektion getestet, jedoch konnte kein klarer Benefit hinsichtlich klinischem oder virologischen Outcome gezeigt werden
- Trotz fehlender Evidenz empfehlen Experten bei schwerer Influenza die doppelte Dosierung zu verabreichen (WHO 2011 für H5N1; Kumar D. Am J Transpl 2009 für pandemische A/H1N1 bei Solidorgan Tx), Überlegungen sind: höhere Virusreplikation und schlechtere Clearance im unteren Respirationstrakt, Fälle von klinischer Progredienz unter 2x75mg trotz früher Verabreichung, gute Verträglichkeit der doppelten Dosis
- Die Verabreichung der doppelten Dosis hat beträchtliche gesundheitsökonomische Folgen im Falle einer nächsten Pandemie (Planung der Vorräte, Kosten etc.)

Studienhypothese:

- Verbessert die doppelte Dosis Oseltamivir im Vergleich zur Standarddosis den klinischen Outcome und kommt es zur rascheren Kontrolle der viralen Replikation bei Patienten mit schwerer Influenza-Infektion?

Methodik:

- **Design:** prospektiv, multizentrisch, doppel-blind, randomisiert
- **Länder:** Indonesien, Singapur, Thailand, Vietnam (total 13 Spitäler)
- **Patienten:** Alter ≥ 1 Jahr, respiratorischer Infekt mit ≤ 10 Tagen Symptomen, Bestätigung der Influenza im Labor und entweder schwere Infektion oder positiv für H5N1
- **Definition schwere Influenza:** Spitaleinweisung plus ≥ 1 der folgenden Befunde: Neues Infiltrat im Rx Thorax, Tachypnoe, Dyspnoe oder Hypoxie (arterielle $SO_2 \leq 92\%$)
- **Ausschluss:** Schwanger, Stillen, verzögerte Oseltamivir-Gabe ($\geq 72h$), Krea-Clearance $\leq 10ml/min$
- **Behandlung:** Standardarm: 75mg 1-0-1 plus Placebo Kps. 1-0-1 (bei Kindern < 15 J. und $< 40kg$ Dosisäquivalent) vs. Interventionsarm: 75mg 2-0-2 p.o. (bzw. pädiatr. Dosisäquivalent)
- **Therapiedauer:** 5 Tage
- **Virologischer Verlauf:** Nasen-/Rachenabstrich Tag 0 bis 10 und Tag 14
- **Primärer Endpunkt:** negative Influenza RT-PCR im Nasen-/Rachenabstrich am Tag 5
- **Sekundäre Endpunkte:** Mortalität, mechanische Ventilation, ICU-admission
- **Power Calculation:** 242 Patienten nötig um eine Verbesserung des prim. Endpunktes um 20% zu zeigen bei 85% power und einem 2-seitigen α von 0.05.
- **Statistik:** Analyse mit Stata v10, ITT Population (= alle randomisierten Pat.), univariate logistische Regression für kategorische Daten, Mantel-Haenszel Methode bei kleiner Patientenzahl, multiple logistische Regression zur Analyse unabhängiger Prädiktoren für virale Clearance am Tag 5

Resultate:

- **Graphik letzte Seite:** 326 wurden im Zeitraum von April 2007-Februar 2010 eingeschlossen und randomisiert
- 165 Patienten erhielten 2x150mg (bzw. pädiatrisches Äquivalent) vs. 161 mit Standarddosis
- **Patientencharakteristika Tab. 1, S. 8:** 75% Kinder (Median 2 Jahre), 72% aus Vietnam, 22% aus Thailand, Rest Indonesien und Singapur
- **260 (79.8%) mit Influenza A** (40% H3N2, 22% H1N1-pdm09, 11.7% saisonale H1N1 und 5% H5N1) **und 53 (16.2%) mit Influenza B** und **13 (4%) falsch positiv**
- **Primärer Endpunkt,** negative RT-PCR am Tag 5: 115/159 (72.3%) im Interventionsarm vs. 105/154 (68.2%) im Standardarm ($P=0.42$), bei den Erwachsenen waren es 77% im Interventionsarm vs. 72% im Standardarm ($P=0.64$)

- **Posthoc Subgruppen Analysen** (Tab. 2 und 3) zeigten keine signifikanten Unterschiede zw. den beiden Behandlungsarmen (Alter, Virus, Krankheitstage vor Einschluss)
 - o **Primärer Endpunkt nur saisonale Influenza** (A/H1N1, H3N2 und B; total 224 Patienten): Anteil der Patienten mit neg. RNA (Nase und Rachenabstrich): 72% Interventionsarm vs. 67% im Standardarm ($P=0.45$), bei den Erwachsenen 80% und 75% ($P=0.74$)
- **Logistische Regressionsanalyse** (Tab. 4): Virusclearance am Tag 5 war assoziiert mit folgenden Faktoren:
 - o tiefe baseline VL in Nase, OR 0.73 (95% CI 0.62-0.86, $P<0.01$)
 - o Karnofsky score ≥ 50 , OR 0.24 (95% CI 0.08-0.78, $P=0.02$)
 - o Non-avian H5N1 influenza, OR 0.03 (95% CI 0-0.64, $P=0.03$)
- **Sekundäre Endpunkte:** Anteil der Patienten mit klinischem Versagen am Tag 5 war 10% (16/161) im Interventionsarm vs. 13% (20/158) im Standardarm ($P=0.44$), auch wenn Subgruppen (z.B. nach Virustyp) untersucht, 50% dieser hatten auch persist. Nachweis von Influenza RNA
- **Mortalität** (Tab. 5): overall 21/326 (6.4%), $n=12$, 7.3% im Interventionsarm vs. $n=9$, 5.6% im Standardarm, 15 (8 vs. 7) starben an/mit H5N1
- **Spitalverlauf** (Tab. 6): keine Unterschiede zw. Behandlungsarmen bei O2-Bedarf, ICU-Tagen und Ventilationstagen, ARDS in 3 Patienten (2 im Interventionsarm vs. 1 im Standardarm)
- **adverse events** (Tab. 7): Oseltamivir generell gut toleriert, 16.9% im Interventions- vs. 16.8% im Standardarm mit Nebenwirkungen
- **Resistenzentwicklung:** bei 4 mit H1N1 (nur 7 insgesamt, 2 in Doppeldosis und 5 Standarddosis konnten sequenziert werden) kam es zu einer H275Y Resistenzmutation unter Therapie (alle bei Standarddosis)

Kommentar:

- grösste randomisierte Studie über Behandlung der schweren Influenza
- Studie konnte keinen klinischen od. virologischen Benefit der doppelten Oseltamivir-Dosis zeigen
- unklar bleibt, weshalb die doppelte Dosis nicht besser ist (Autoren vermuten weil Prozess der Neuraminidase-Hemmung ein Sättigungsprozess ist und die Sättigung mit der Standarddosis erreicht wird)
- verzögerte Virus-Clearance bei verspätetem Therapiebeginn (\rightarrow nichts Neues, Wirksamkeit bei Gabe innert 48h am besten wurde mehrfach gezeigt)
- Zukunft: Peramivir i.v. (erreicht 20-fach höhere Plasmakonzentrationen)?

Limitationen:

- Patienten präsentierten sich relativ spät im Krankheitsverlauf (Median 5 Tage)
- ca. 65% der Erwachsenen vs. ca. 10% bei Kindern erhielt vor Einschluss einen Neuraminidase-Hemmer (Dosis unklar), was die Effektgrösse des primären Endpunktes in beiden Behandlungsarmen beeinflusst haben könnte
- es wurden keine Materialien des unteren Respirationstraktes untersucht
- Subgruppen waren z.T. sehr klein
- Generalisierbarkeit?
 - o 75% der Studienteilnehmer waren Kinder
 - o Teilnehmer aus Südostasien
 - o BMI normal bis tief

Fazit:

- grundsätzlich konnte kein Benefit einer doppelten Oseltamivir-Dosis gezeigt werden
- frühe Gabe innert 48h nach Symptombeginn entscheidender
- CAVE mit Standarddosis bei Adipositas und schwerer Influenza sowie chronischen Grunderkrankungen