

# Treatment with Neuraminidase Inhibitors for critically ill patients with Influenza A (H1N1) pdm09

Janice K. Louie et al, CID (2012) 55 :1198-1204

## Hintergrund

Jedes Jahr verursacht die saisonale Influenza global 3-5 Mio schwere Infektionen und 250'000-500'000 Todesfälle (WHO 06/2012). Schwere Verläufe kommen nicht nur bei Kindern, älteren Erwachsenen und PatientInnen mit Comorbidität vor; zusätzlich sind auch Adipositas und Schwangerschaft ein Risikofaktor für komplizierte Verläufe (Lee 2012). Der Anteil der intensivpflichtigen PatientInnen von den Hospitalisierten beträgt 5-17% (H1N1 9-34%), die Letalität beträgt 3-12% (bzw. 2-15%).

Influenza A (H1N1) wurde im April 2009 in Kalifornien entdeckt und hatte eine globale Pandemie verursacht, die August 2010 für beendet erklärt wurde.

Vor kurzem wurde gezeigt, dass anlässlich der Pandemie von 2009 51-57% der mit bestätigter Influenza hospitalisierten Erwachsenen in den USA mit antiviraler Medikation behandelt wurde (versus 73-79% Behandlung mit Antibiotika). Dies kontrastiert mit der Empfehlung der CDC, alle (Verdachts-)fälle zu behandeln. Zur Verfügung stehen die Neuraminidase-Inhibitoren (NAI) Oseltamivir (Tamiflu) und Zanamivir (Relenza).

Gezeigt wurde, dass die NAI die Dauer der Erkrankung verkürzen und auch die Schwere der Erkrankung beeinflussen (CID 2011). Keine Daten bestehen bezüglich Timing und Krankheitsverlauf bei IPS-pflichtigen PatientInnen.

## Studienart/-ziel

Observationsstudie: Datenanalyse aller KalifornierInnen, die anlässlich der H1N1-Epidemie auf einer IPS hospitalisiert wurden oder gestorben sind, bezüglich Outcome bei Behandlung mit einem NAI.

Da die Influenza-Meldung obligatorisch war, kann davon ausgegangen werden, dass alle nachgewiesenen Fälle im Datenregister vorhanden sind.

## Methoden

Case-Definition:

Wohnhaft in CA

PCR eines respiratorischen Materials positiv auf H1N1

Hospitalisiert auf einer IPS mit einem respiratorischen Syndrom

Meldung an die Gesundheitsbehörden mit demographischen Daten, Comorbiditäten, klinischen Daten, Laborresultaten und Art/Dauer der antiviralen Medikation.

Definition sekundäre bakterielle Coinfektion: definiert als Bakterien-Isolation aus einem respiratorischen Material / sterilen Kompartiment plus neues Infiltrat im Th-Rx.

Vergleich der mit NAI behandelten (= minimal 1 Dosis eines NAI) mit den unbehandelten Fällen:

- Baseline Charakteristika
- Letalität insgesamt
- Überleben kategorisiert nach „Beschwerdetage bis antiviraler Behandlungsbeginn“

## Statistik

- Chi-Square-Test: kategorische Variablen mit grossem Wert
- Fisher-Test: kategorische Variablen mit Wert <5
- Wilcoxon-2-sample-Test: kontinuierliche Variablen
- Cochran-Armitage-Test: Assoziation zwischen Überleben mit Zeit bis Behandlungsbeginn und antiviraler Therapie.

## Resultate

Klinische und epidemiologische Daten

- 3. April 2009 bis 10. August 2010: 2144 Pat mit H1N1-Infektion: 1950 (91%) hospitalisiert auf ICU, 194 (9%) verstorben (zu Hause)
- Hosp. Pat: 1859 (95%) mit antiviraler Medikamentenanamnese → 1676 (90%) behandelt, 183 (10%) nicht behandelt

- **Table 1.**

Baseline-Characteristics: Medianes Alter 37 Jahre

Comorbidität bei 1473 (79%)

Todesfälle aller Hospitalisierten 492 (26%)  
Behandelte 416 (25%) versus Nicht-Behandelte 76 (42%) p<0.0001

Behandelte jünger (36 Jahre versus 44 Jahre) p=0.0109

Weniger metabolische Erkrankungen (32% versus 40%) p=0.0322

Mehr Schwangere (71 Pat. versus 1 Pat.) p=0.0208

Kein Unterschied bezüglich:

Pneumonie, Sepsis, Niereninsuffizienz, bakterielle Superinfektion, Beatmung

Beschwerdebeginn bis Hospitalisation: 3 Tage (0-42)

Hospitalisation bis IPS-Verlegung: 0 Tage (0-13)

Hospitalisationsdauer

aller Überlebenden: 9 Tage (1-238)

Behandelte: 10 Tage (1-238) versus Unbehandelte 6 Tage (1-94) p<0.0001

Behandlung (1676 Pat.)

Oseltamivir 1671 (99.7%)

NAI other than Oseltamivir 5 (<1%)

Doppelte Dosis Oseltamivir 278 (17%)

Oseltamivir plus NAI 141 (8%)

Beschwerdebeginn bis Beginn NAI 4 Tage (0-52)

Behandlungsdauer 5 Tage (0-32)

- **Figure 1.**

NAI-Behandlung assoziiert mit besserem Überleben

1260/1676 (75%) Behandelte versus 107/183 (58%) Nicht-Behandelte

Besseres Überleben bei früherer Behandlung (bis 5 Tage nach Beschwerdebeginn)

Gesamtes Kollektiv, aber auch in Subgruppen: K. 0-17 Jahre, Schwangere / adipöse Erw.

## Diskussion

- Analyse (Observationsstudie) des grössten Kollektives von schwer Kranken PatientInnen (IPS-pflichtig) mit H1N1
- Korrelation zwischen früher (bzw. eher früher, d.h. bis 5 Tage nach Beschwerdebeginn) Behandlung und besserem Überleben

## Limitationen

- Grundlage der Analyse: surveillance-Daten der Kalifornischen Gesundheitsbehörde.
- Schweregrad der Erkrankung in den verschiedenen Gruppen schwierig zu erfassen, sicher sehr heterogene Gruppe der Nicht-behandelten, auch keine Angabe SAPS-score o.ä.
- Jüngere Pat. überleben mehr da → weniger schwer krank?
- Nicht-Behandelte weniger lange hospitalisiert → weniger schwer krank?
- Oseltamivir-Resistenz whs. ohne Relevanz in diesem Kollektiv (Resistenzprüfung auf Oseltamivir wurde durchgeführt in Kalifornien anlässlich der Epidemie → bei 9/2260 Nachweis von H275Y-Mutation)
- Ausschliesslich schwer Kranke wurden untersucht → keine Extrapolation auf weniger schwer Kranke