

Efficacy of oseltamivir treatment started within 5 days of symptom onset to reduce influenza illness duration and virus shedding in an urban setting in Bangladesh: a randomised placebo-controlled trial

Alicia M. Fry, Doli Goswami, Kamrun Nahar, Amina Tahia Sharmin, Mustafizur Rahman, Larisa Gubareva, Tasnim Azim, Joseph Bresee, Stephen P. Luby & W. Abdullah Brooks
Lancet Infectious Diseases 2014;14; 109-118

Hintergrund

- Influenza ist assoziiert mit hoher Morbidität und Mortalität weltweit
- zwei Optionen zur Reduktion von Morbidität und Mortalität: Impfung oder antivirale Medikamente
- Behandlung mit Neuraminidase-Inhibitoren (Oseltamivir, Zanamivir) innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn reduziert Dauer der Erkrankung sowie Virus-Shedding
- keine Daten vorhanden, die die Effektivität einer Behandlung mit Neuraminidase-Inhibitoren mehr als 48 Stunden nach Symptombeginn evaluieren

Studienziel

- Erfassung der Effektivität von Oseltamivir auf die Symptombdauer und das Virus-Shedding wenn Therapiebeginn mehr oder weniger als 48 Stunden nach Symptombeginn ist

Methoden

- doppel-blinde, randomisierte (1:1), Placebo-kontrollierte Studie in Dhaka, Bangladesch, zwischen Mai 2008 und Dezember 2010
- Primäre Endpunkte: Symptombdauer und Dauer des Virus-Shedding in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Therapiebeginns
- Einschlusskriterien: Erwachsene und Kinder mit respiratorischen Symptomen in den letzten 5 Tagen, bei welchen im Schnelltest (Quickvue, Quidel, San Diego, USA; Sensitivität 94%, Spezifität 90% für Influenza A) aus einem „nasal wash“ Influenza (A oder B) nachgewiesen wurde
- Ausschlusskriterien: Schwangerschaft, Kinder < 1 Jahr, bekannte Epilepsie
- Klinische Kriterien für respiratorischen Infekt (1 Major oder 2 Minor Kriterien):
 - o *Major Kriterium*: Fieber, Tachypnoe, Atembeschwerden, Ohrenschmerzen, Lethargie, veränderter Bewusstseinszustand, Zyanose, Krampfanfälle, Zuhilfenahme der Atemhilfsmuskulatur)
 - o *Minor Kriterium*: Husten, Halsschmerzen, Schnupfen, Kopfschmerzen, Frösteln, Muskelschmerzen, Erbrechen
- Oseltamivir während 5 Tagen. Dosis:
 - o < 15 kg: 30mg 2xtgl.
 - o 15-22 kg: 45mg 2xtgl.
 - o 23-39 kg: 60mg 2xtgl.
 - o ≥ 40kg: 75mg 2xtgl.
- tägliche klinische Kontrollen zu Hause bis 7 Tage nach Symptomende (Vitalparameter, standardisierter Fragebogen)
- „Nasal Wash“ Tag 0, 2, 4 und 7; reverse Transkriptase-PCR (gemäss CDC), Virus-Titer-Bestimmung, Virus-Isolierung; Sensibilität des Influenza-Virus auf Oseltamivir (NA-Star-Kit, Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)
- Statistik: intention-to-treat Analyse, univariate und multivariate Analyse

Resultate

- Screening von 8'828 Personen, 5'504 erhielten den Schnell-Test, davon 1'191 (22%) mit positivem Test, davon 1'1090 Personen in endgültiger Studie (Abbildung 1)
- bei 794 (67%) Einschluss weniger, und bei 396 (33%) Einschluss mehr als 48 Stunden nach Symptombeginn (Baseline Charakteristika **Tabelle 1**)
- 80% der Studienteilnehmer < 10 Jahre
- Influenza A: H3N2 in 35%, saisonale H1N1 in 11% (alle resistent auf Osteltamivir), H1N1pdm09 in 18%, Influenza B in 33%
- Mediane Symptombdauer nach Einschluss:
 - o alle Patienten: 1 Tag kürzer in der Oseltamivir-Gruppe (p=0.01)
 - o < 48 Stunden: 1 Tag kürzer in der Oseltamivir-Gruppe (p=0.09)
 - o > 48 Stunden: Dauer signifikant kürzer (p=0.04), bei allerdings gleichem Median
- Vorhandensein residueller Symptome nach Abklingen der „Major Symptome“:
 - o alle Patienten: 19% in Oseltamivir-Gruppe vs. 26% in Placebo-Gruppe (p=0.01)
 - o < 48 Stunden: 18% in Oseltamivir-Gruppe vs. 26% in Placebo-Gruppe (p=0.09)
 - o > 48 Stunden: 20% in Oseltamivir-Gruppe vs. 27% in Placebo-Gruppe (p=0.04)
- Virus-Nachweis
 - o signifikante Reduktion von Virus-Detektion mittels PCR, Virus-Isolierung und Virus-Titration in Oseltamivir-Gruppe vs. Placebo-Gruppe an Tag 2, 4 und 7 (**Tabelle 2**)
 - o signifikante Reduktion der Virus-Isolierung an Tag 2 und 4 in der Oseltamivir- vs. Placebo-Gruppe mit Therapiebeginn > 48 Stunden
- Multivariate Analyse (korrigiert für Alter, Atemnot bei Einschluss in die Studie, Typ und Subtyp von Influenza-Virus): Oseltamivir reduziert die Dauer der Hauptsymptome um 13%, die Residualsymptome nach Abklingen der Hauptsymptome um 33% und das Virus-Shedding um 10% (**Tabelle 3**)

Diskussion

- in einem Bevölkerungs-dichten, urbanen Setting reduziert Oseltamivir verglichen mit Placebo die Symptombdauer um 1 Tag und die Virus-Isolierung an Tag 4 um 30.2%
- Virus-Shedding wird auch durch einen Therapiebeginn > 48 Stunden nach Symptombeginn signifikant reduziert
- die erste Studie, die zeigt, dass Oseltamivir im Vergleich zu Placebo die Virusmenge zu jedem Zeitpunkt um 12-50% reduziert
- Influenza ist eine wichtige Ursache für respiratorische Erkrankungen bei Kindern mit schweren Verläufen v.a. in tropischen Ländern mit tiefem Einkommen; zudem spielen Kinder eine wichtige Rolle bei der Virusübertragung in der Bevölkerung → Rolle von Oseltamivir bei Kindern in der Influenza-Saison

Limitationen

- 80% Kinder -> schlechte Generalisierbarkeit für die Allgemeinbevölkerung
- zu wenig statistische Power, da Resultate zur Symptombdauer in der Gruppe <48 Stunden nicht signifikant sind?
- die meisten Probanden der Gruppe > 48 Stunden wurden an Tag 3 eingeschlossen

Konklusionen

- Oseltamivir scheint auch mehr als 48 Stunden nach Symptombeginn einen Einfluss auf Symptombdauer und Virus-Shedding zu haben -> mögliche Rolle v.a. bei Epidemien/Pandemien bei Leuten mit hoher Virus-Last und Kindern