



Neuraminidasehemmer gegen Influenza: was ist gesichert?

Neuraminidase Inhibitors for Treatment of Influenza: What is Evidence-based?

Andreas Sönnichsen

Frage

Soeben wurde eine neue Metaanalyse zu Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Oseltamivir publiziert, diesmal in dem hochrangigen Fachjournal *Lancet*. Es zeigte sich eine deutliche Krankheitsverkürzung und Reduktion der Komplikationsrate. Sollte nun jeder Patient mit typischer Influenza-Symptomatik einen Neuraminidasehemmstoff erhalten?

Antwort

Nachdem nun die jahrelang zurückgehaltenen Daten zu den Neuraminidase-Hemmern Oseltamivir und Zanamivir weitgehend veröffentlicht wurden, kommen die Cochrane-Autoren im letzten Update ihres Reviews zu dem Ergebnis, dass die Substanzen weitgehend wirkungslos sind und allenfalls die Zeit bis zur Symptomlinderung um wenige Stunden verkürzen. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse scheinen zwar nur sehr selten aufzutreten, aber vor allem Oseltamivir führt häufig zu passagerer Übelkeit und Erbrechen. Diese Ergebnisse werden auch durch eine neue Metaanalyse, die im Gegensatz zum Cochrane-Review auf Patientenebene durchgeführt wurde, nicht wesentlich verändert. Die post hoc eingeführte Einschränkung des Zeitfensters für Komplikationen auf „mehr als 48 Std. nach Behandlungsbeginn“ führt zu einer Überbewertung der Effekte, ebenso die fehlende Verblindung und die nicht objektivierte Erfassung von Komplikationen in manchen Studien. Selbst wenn man diese Verzerrungen der Ergebnisse außer Acht lässt, ist der Effekt – absolut betrachtet – marginal und mit einer hohen Number needed to treat verbunden. In Anbetracht einer fehlenden relevanten Wirkung muss daher – natürlich auch aus gesundheitsökonomischen Gründen – von der Verordnung abgeraten werden. Dies gilt natürlich vor allem auch für die oft propagierte prophylaktische Verschreibung. Es ist absolut unverständlich, warum Oseltamivir nach wie vor auf der Liste der „Essential drugs“ der WHO geführt wird.

Question

Recently a new meta-analysis about the efficacy and adverse effects of Oseltamivir has been published in the *Lancet* which showed a significant reduction in time to symptom alleviation and complications. Should every patient with typical symptoms of influenza receive a neuraminidase-inhibitor?

Answer

After many years of struggle, most of the data about the efficacy and adverse effects of Oseltamivir, hidden by the manufacturer for a long time, have been released. The Cochrane authors conclude that neuraminidase inhibitors are largely without beneficial effects in the treatment of influenza. These drugs marginally reduce time to symptom alleviation and have no relevant influence on complication rates or hospitalisation. Although serious adverse events appear to be rare, Oseltamivir leads quite frequently to nausea and vomiting.

These results are not significantly altered by a new meta-analysis which has been carried out on the patient level instead of study level as in the Cochrane review. The post hoc definition of the time frame for complications “more than 48 hours after initiation of treatment” in this meta-analysis leads to an overestimation of effects, as does the lack of blinding and objective verification of complications in some of the trials. Even if we discard these biases, the effects – in absolute values – are rather marginal and require large numbers needed to treat. In sight of a missing relevant benefit and for health economical reasons the prescription of neuraminidase inhibitors does not appear to be justified. This is especially true for the frequently propagated preventive prescription. It is not understandable that Oseltamivir is still on the list of „essential drugs“ of the WHO.

Die Wirksamkeit von Oseltamivir war bereits vor der Zulassung des Arzneimittels umstritten. So wurde die Substanz zwar im Dezember 2000 in den USA und in Japan für die Behandlung der Influenza zugelassen, in Europa zog die Firma Roche ihren Zulassungsantrag jedoch im Jahr 2000 zunächst zurück, nachdem Zweifel an der Wirksamkeit aufgekommen und weitere Studiendaten nachgefordert worden waren. Im Juni 2002 erfolgte schließlich auch die Zulassung in der Europäischen Union. Die Zulassungen stützten sich ausschließlich auf Firmendaten, die eine positive Bewertung rechtfertigten schienen.

Diese positive Bewertung hinsichtlich einer signifikanten Krankheitsverkürzung und einer Verminderung der Komplikationsrate an Pneumonien und Hospitalisierungen wurde dann in einer ersten Metaanalyse von Kaiser et al. aus dem Jahr 2003 bestätigt, die allerdings von Firmenangehörigen von Roche publiziert wurde und überwiegend unpublizierte Daten des Herstellers beinhaltete, was letztendlich einer selektiven Auswahl von Positivdaten entsprach [1]. Nur zwei der zehn inkludierten Studien waren zuvor in Zeitschriften mit Peer Review publiziert worden. Nach dieser Analyse betrug die relative Risikoreduktion für Komplikationen der unteren Atemwege 55 % und für die Notwendigkeit einer Krankenhausaufnahme 59 %. Die Inklusion dieser Metaanalyse führte 2006 zu einer ebenfalls positiven Bewertung des Medikaments in einem Cochrane Review [2].

Der Cochrane Review wurde daraufhin massiv kritisiert, weil er unkritisch die Hersteller-Metaanalyse und die unveröffentlichten Herstellerdaten mit einbezogen hatte. Die anhaltende Kritik veranlasste Roche damals, einen Teil der bis dahin zurückgehaltenen Studiendaten öffentlich zu machen. Die Cochrane-Autoren überarbeiteten daher ihren Review unter Ausschluss der Kaiser-Arbeit und ausschließlicher Verwendung veröffentlichter bzw. vom Hersteller öffentlich gemachter Daten und publizierten die Überarbeitung 2009 im BMJ und 2010 als Revision des Cochrane-Reviews aus dem Jahr 2006 [3, 4]. Eine Reduktion der Komplikationen Pneumonie und Hospitalisierungen war in der korrigierten Metaanalyse nicht mehr nachweisbar. Allerdings zeigten

auch die damals verfügbaren Daten noch einen signifikanten Vorteil der Neuraminidase-Hemmer bezüglich Symptomlinderung und Krankheitsverkürzung.

Es war aber bereits erkennbar, dass die zugänglichen Studiendaten immer noch unvollständig waren. Aus diesem Grunde wurde der Cochrane-Review im Jahr 2011 zurückgezogen [5]. Die Autoren begründen die Rücknahme ihres Reviews im BMJ mit Intransparenz der Datenlage und unklaren Sicherheitsrisiken [6].

Die Cochrane-Autoren starteten daraufhin eine inzwischen fünf Jahre andauernde Kampagne, um die vollständige Herausgabe aller Studiendaten durch Hersteller und auch EMA bzw. FDA zu erwirken. Hierbei ging es den Cochrane-Vertretern nicht nur um die Primärdaten der durchgeführten und publizierten Studien, sondern vielmehr um die vollständigen Clinical Study Reports (CRS), in denen alle Details der Studien umfassend dargestellt werden, um mögliche Verzerrungen durch Designfehler und Firmeneinfluss aufzudecken. In einer systematischen Übersichtsarbeit konnte gezeigt werden, dass der Zugang zu vollständigen Datensätzen für eine transparente und valide Beurteilung von pharmazeutischen Studien unumgänglich ist [7].

Bezüglich der Datentransparenz und -vollständigkeit im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit von Neuraminidasehemmstoffen konnten mittlerweile deutliche Erfolge erzielt werden, sodass die Cochrane-Autoren um Thomas Jefferson 2014 einen erneuten, umfassenderen Systematic Review mit Metaanalyse über die beiden Neuraminidasehemmstoffe Oseltamivir und Zanamivir vorlegen konnten [8–10]. Bei ihrer Literatur- und Datensuche beschränkten die Autoren sich nicht auf die üblichen, jedermann zugänglichen Datenbanken, sondern griffen auch auf Hersteller und Zulassungsbehörden zu, um alle bisher publizierten und unpublizierten Daten berücksichtigen zu können.

Insgesamt konnten für Oseltamivir elf Therapiestudien mit Erwachsenen, vier Therapiestudien mit Kindern und fünf Prophylaxestudien in den Review eingeschlossen werden. Bei Erwachsenen zeigte sich eine Verkürzung der Zeit bis zur Symptombesserung von 7,0

auf 6,3 Tage oder um 16,7 Stunden (95%-KI 8,4–25,1 Std., $p < 0,001$). Bei Kindern sind die Ergebnisse wegen signifikanter Studienheterogenität nicht verwertbar. Die Hospitalisierungsrate unterschied sich weder bei Erwachsenen noch bei Kindern oder in den Prophylaxestudien zwischen Verum und Placebo. Bezüglich der vom nur teilweise verblindeten Untersucher festgestellten, aber nicht durch entsprechende Untersuchungen verifizierten Pneumonie fand sich eine relative Risikoreduktion um 45 % (absolute Risikoreduktion 1 %, Number needed to treat [NNT] 100). Nur in fünf der eingeschlossenen Studien wurde die Diagnose Pneumonie unabhängig verifiziert, und in diesen Studien fand sich kein Unterschied in der Pneumoniehäufigkeit zwischen Verum und Placebo.

In den Prophylaxestudien konnte zwar durch Oseltamivir eine Risikoreduktion von 55 % für den Ausbruch einer symptomatischen, mikrobiologisch verifizierten Influenza, nicht jedoch für alle influenzaartigen Erkrankungen nachgewiesen werden. Auch eine Verhinderung der weiteren Verbreitung der Influenza durch Oseltamivir konnte nicht gezeigt werden, und es fand sich auch kein Unterschied in der Komplikationsrate.

Bei der Untersuchung der unerwünschten Wirkungen von Oseltamivir konnte in der Metaanalyse ein erhöhtes Risiko für Übelkeit und Erbrechen sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern nachgewiesen werden (Erwachsene: RR 1,57, 95%-KI 1,14–2,51, absolute Risikozunahme 3,7 %, Number needed to harm [NNH] 28 bzw. RR 2,43, 95%-KI 1,75–3,38, absolute Risikozunahme 4,6 %, NNH 22, Kinder noch etwas höheres Risiko). Psychiatrische unerwünschte Wirkungen wurden nicht signifikant öfter beobachtet als unter Placebo. In den Prophylaxestudien zeigte sich ein höheres Risiko für Kopfschmerzen, Übelkeit und psychiatrische Nebenwirkungen mit NNH von 25 bis 94. Insgesamt wurden in allen Studien fünf Todesfälle beobachtet, davon drei in der Placebo- und zwei in der Verumgruppe. Kein einziger Todesfall stand mit einer Influenza in Zusammenhang.

Die Ergebnisse des Systematic Reviews zu Zanamivir (Relenza, Hersteller GlaxoSmithKline) ähneln weitgehend

denen zu Oseltamivir [9]. Im metaanalytischen Ergebnis über alle inkludierten Studien kommt es durch Zanamivir zu einer Krankheitsverkürzung um 14,4 Std. (0,60 Tage, 95%-KI 0,39–0,81, $p < 0,001$) entsprechend einer Verkürzung von 6,6 auf 6,0 Tage bis zum deutlichen Symptomrückgang. Es fand sich kein Unterschied zwischen Erwachsenen und Kindern. Auch hinsichtlich der Komplikationsraten (Pneumonie, Otitis media, Sinusitis) konnte kein Unterschied zwischen Zanamivir und Placebo nachgewiesen werden mit Ausnahme eines geringfügigen Effekts auf akute Bronchitis. In allen Studien zusammen wurden acht Todesfälle berichtet, zwei davon in Zusammenhang mit einer Influenza-Pneumonie, wovon einer der Verum- und einer der Placebogruppe zuzurechnen ist.

In den Prophylaxestudien wurde das Risiko für eine mikrobiologisch verifizierte, symptomatische Influenza durch Zanamivir signifikant gesenkt (RR 0,39, 95%-KI 0,22–0,70, absolute Risikoreduktion 1,98 %, NNT 51). Es liegt jedoch eine relativ große Studienheterogenität bei insgesamt geringen Fallzahlen vor, sodass das Ergebnis nur mit Einschränkung bewertet werden kann. Dazu kommt, dass von allen 28 Studien zu Zanamivir nur zwei verblindet waren, was alle Aussagen bezüglich selbstberichteter Komplikationen und Symptomatik zweifelhaft erscheinen lässt.

Im Januar 2015 wurde nun eine neue Metaanalyse vorgelegt, welche die Daten der vorliegenden randomisierten Studien nicht auf Studienbasis, sondern auf individueller Patientenbasis analysierte [11]. Im Unterschied zur Metaanalyse von Jefferson et al. mussten zwei Studien ausgeschlossen werden, für die keine individuellen Patientendaten zur Verfügung standen. Gegenüber der Metaanalyse von Jefferson et al. führte dies zu einem Ausschluss von etwa 10 % der Patienten, was eine etwas positivere Bewertung der Wirkung zur Folge hatte. Wie im Cochrane-Review zeigte sich eine statistisch signifikante Krankheitsverkürzung unter Oseltamivir (-25,2 Std.; 95%-KI -36,2 bis -16,0 Std. in Probanden mit virologisch nachgewiesener Influenza; -17,8 Std.; 95%-KI -27,1 bis -9,3 Std. in der gesamten Studienpopulation [Intention-to-treat]).

Die Pneumonierate für Erkrankungen, die mehr als 48 Std. nach Einnahme der ersten Oseltamivir-Tablette auf-

traten, war mit einem relativen Risiko von 0,34 (95%-KI 0,18–0,64) in der Oseltamivir-Gruppe signifikant niedriger als in der Placebogruppe. Absolut betrachtet traten Pneumonien aber nur bei 0,6 % der mit Oseltamivir behandelten und nur bei 1,7 % in der Placebogruppe auf, was einer Number needed to treat (NNT) von etwa 91 entspricht. Etwas größer war der Unterschied bei der akuten Bronchitis. Wurden allerdings auch Pneumonien und Bronchitiden außerhalb des gewählten Zeitfensters mit einbezogen, fiel die Risikoreduktion deutlich geringer aus. Absolute Zahlen hierfür wurden in der Publikation allerdings nicht berichtet. Das Risiko für Hospitalisierung wurde nur in der Gruppe mit mikrobiologisch nachgewiesener Influenza signifikant gesenkt (RR 0,37; 95%-KI 0,17–0,81). In der gesamten Intention-to-treat-Studienpopulation zeigte sich kein signifikanter Effekt (RR 0,61; 95%-KI 0,36–1,03).

In der Oseltamivir-Gruppe traten signifikant häufiger Übelkeit und Erbrechen auf (RR 1,60; 95%-KI 1,29–1,99 bzw. 2,43; 95%-KI 1,83–3,23). Die absoluten Häufigkeitsdifferenzen lagen bei 3,7 % für Übelkeit und bei 4,7 % für Er-

brechen, entsprechend einer Number needed to harm von 27 bzw. 21.

Insgesamt kann man festhalten, dass von den um die Jahrtausendwende verkündeten großartigen Wirkungen der beiden Neuraminidase-Hemmstoffe nur noch wenig übrig geblieben ist, und dass selbst dieses Wenige in Anbetracht des Herstellereinflusses auf die Studien kaum wirklich glaubwürdig ist. Besonders ist zu kritisieren, dass die Bewertung der Komplikationen in einigen der eingeschlossenen Studien unverblindet und auf Basis subjektiver Einschätzung erfolgte.

Ein breiter Einsatz von Neuraminidasehemmstoffen zur Behandlung der Influenza ist daher weder gesundheitsökonomisch noch im Hinblick auf den Patientennutzen zu rechtfertigen. Daran ändert auch die zuletzt vorgelegte Metaanalyse auf Patientenebene nichts, zumal auch diese Auswertung – wen wundert es – durch Zuwendungen der Firma Roche finanziert wurde. Der Effekt auf Komplikationen wurde durch die post hoc definierte Einschränkung des Zeitfensters auf Komplikationen, die mehr als 48 Std. nach Behandlungsbeginn auftraten, bewusst geschönt.

Literatur

1. Kaiser L, Wat C, Mills T, et al. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Int Med* 2003; 163: 1667–72
2. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *Cochrane* 2006; DOI: 10.1002/14651858.CD001265.pub2
3. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Del Mar C. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339: b5106
4. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *Cochrane* 2010; DOI: 10.1002/14651858.CD001265.pub3
5. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001265.pub3/abstract> (letzter Zugriff am 20.02.2015)
6. Jefferson T, Doshi P, Thompson M, Heneghan C. Ensuring safe and effective drugs: who can do what it takes? *BMJ* 2011; 342: c7258
7. Doshi P, Jefferson T. Clinical study reports of randomised controlled trials: an exploratory review of previously confidential industry reports. *BMJ open* 2013; 3: e002496
8. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. *Cochrane* 2014; DOI:10.1002/14651858.CD008965.pub4
9. Jefferson T, Jones M, Doshi P, et al. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ* 2014; 348: g2545
10. Heneghan CJ, Onakpoya I, Thompson M, et al. Zanamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ* 2014; 348: g2547
11. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2015 Jan 30 DOI 10.1016/S0140-6736(14)62449-1