

Effect neuraminidaseremmers bij influenza

INLEIDING

In 2002 bespraken we in dit tijdschrift de rol van neuraminidaseremmers bij de behandeling en profylaxe van influenza.¹ Die bleek zeer beperkt. In 2009 circuleerde een pandemie influenza A/H1N1, die bij vele regeringen leidde tot grootschalige inkoop van neuraminidaseremmers. Recent analyseerde het onderzoeksinstituut van de Britse NHS alle gegevens rond de neuraminidaseremmers opnieuw op basis van oorspronkelijke publicaties, waarbij verschillende verstoringen variabelen en selectiebias werden uitgesloten. Dit heeft geleid tot een zeer grondig en transparant rapport van ruim 200 pagina's met duidelijke aanbevelingen.

ONDERZOEK

Opzet In dit onderzoek werd een antwoord geformuleerd op de volgende twee vragen. Wat zijn de positieve en negatieve effecten van neuraminidaseremmers bij de behandeling en profylaxe van seizoensgriep op basis van klinische onderzoeken in al dan niet gepubliceerde gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken en commentaren? En: wat is het effect van oseltamivir op de sterfte door influenza A/H1N1, gebaseerd op individuele patiëntgegevens?

De onderzoekers verzamelden in verschillende zoekmachines alle literatuur over neuraminidaseremmers en deden schriftelijk navraag bij de individuele onderzoekers en producenten over de oorspronkelijke gegevens en mogelijk niet gepubliceerde literatuur (twintig onderzoeken oseltamivir, 26 zanamivir). Ook de gegevens van patiënten die overleden waren aan influenza A/H1N1 werden opgevraagd (dertig artikelen, waarvan vier met alle patiëntgegevens). Als uitkomstmaten ging het om het tijdstip van (de reductie in het) optreden van griepsymptomen, het optreden van complicaties als pneumonie en sterfte, en de verschillende bijwerkingen.

Resultaten Oseltamivir verkort de symptomen van influenza met 16,8 uur (95%-BI 8,4 tot 25,1 uur), zanamivir reduceerde het optreden van symptomen met 0,60 dag (niet in uren uitgewerkt; 95%-BI 0,39 tot 0,81). Oseltamivir reduceerde het risico op (niet-bevestigde) pneumonie met 1% (95%-BI 0,2 tot 1,49%) en zanamivir deed dat in 0,32% (95%-BI 0,09 tot 0,41%). Er was geen verschil in ziekenhuisopnames. Bij gezonde kinderen hadden de medicijnen een vergelijkbaar effect, maar bij kinderen met astma was het effect ongunstiger. Dat wil zeggen dat zij een gemiddeld vijf uur langere ziekte duur hadden.

Bij de profylaxe bleek oseltamivir een risicoreductie op individuele besmetting met influenza te geven van 3,05% (95%-BI 1,83 tot 3,88%) en zanamivir van 1,98% (95%-BI 0,98 tot 2,54%). In

gezinnen zorgde oseltamivir voor een reductie van 13,6% (95%-BI 9,52 tot 15,47%) en zanamivir van 14,84% (95%-BI 12,18 tot 16,55%).

Conclusie van de auteurs De sterfte bij influenza A/H1N1 was ongewijzigd door behandeling met neuraminidaseremmers, maar bij de interpretatie van de gegevens bleek sprake van tijdgebonden bias en verschillende confounders. Oseltamivir had als bijwerkingen misselijkheid en braken (ongeveer 3%), het laatste vooral bij kinderen (ongeveer 5%). Hoofdpijn en psychiatrische symptomen (1%) werden eveneens als bijwerkingen vastgesteld.

INTERPRETATIE

Dit onderzoek, onder auspiciën van de NHS, geeft aan dat het effect van de neuraminidaseremmers zeer beperkt is: de winst bij seizoensgriep is ongeveer een halve dag minder ziek voor beide middelen. De kans op het optreden van pneumonie neemt met 1% af, maar wel zijn er de nodige bijwerkingen. In dit onderzoek werd geen effect gevonden op een ziekenhuisopname. Bij de profylaxe is er wel enig effect, maar het NNT geeft aan dat ruim dertig personen behandeld moeten worden om een ziektegeval te voorkomen. Voor gezinnen lag dat wat gunstiger.

De sterfte werd bij de (Mexicaanse) influenza A/H1N1 niet verminderd door deze medicatie, zoals de eerdere rapporten suggereerden. Dat leidde destijds tot grootschalige inkoop van griepremmers, die uiteindelijk nauwelijks gebruikt werden en gezien het beperkte effect een slechte investering zijn geweest. Lastig is dat ook bij dit rapport meerdere auteurs adviesfuncties bij de NHS hebben en daarnaast ook financiële banden met de farmaceutische industrie hebben.

In 2002 wezen we op het beperkte klinische belang van de neuraminidaseremmers voor de huisartsenpraktijk, maar ook het publieke belang van deze middelen tijdens de pandemie van 2009 was zeer beperkt. De terughoudendheid om neuraminidaseremmers toe te passen bij de behandeling en preventie van influenza die in 2002 werd aangegeven, blijkt op langere termijn sterker onderbouwd te zijn vanwege hun minimale effect. ■

LITERATUUR

- 1 Boomsma LJ, Assendelft WJ. Het effect van neuraminidaseremmers bij de behandeling en preventie van influenza is beperkt. *Huisarts Wet* 2002;45:729-32.
- 2 Heneghan CJ, Onakpoya I, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, et al. Neuraminidase inhibitors for influenza: a systematic review and meta-analysis of regulatory and mortality data. *Health Technol Assess* 2016;20(42):1-242.