

Oseltamivir bij infectie door een humaan coronavirus

Post-hocanalyse van gegevens uit 2016-2018

Alike van der Velden, Daniela Cianci, Emily Bongard, Benjamin Saville, Margareta Ieven, Herman Goossens, et al.

In een onderzoek tijdens 3 griepseizoenen tussen 2016 en 2018 bleek dat patiënten met griepachtige klachten een dag sneller herstelden wanneer oseltamivir werd toegevoegd aan de gebruikelijke zorg. Een nadere analyse laat zien dat dat niet alleen zo was bij influenza-infectie, maar ook bij infectie met humane coronavirussen.

INLEIDING

Patiënten die besmet zijn met het nieuwe coronavirus SARS-CoV-2 en die lijden aan COVID-19 worden empirisch behandeld met combinaties van geneesmiddelen, waaronder oseltamivir. In een trial bij 3266 patiënten met *influenza-like illness* (ILI), uitgevoerd in de 1e lijn tijdens 3 griepseizoenen tussen januari 2016 en april 2018, herstelde de groep waarin oseltamivir werd toegevoegd aan gebruikelijke zorg gemiddeld 1 dag sneller dan bij gebruikelijke zorg alleen.¹ Bij patiënten met risicofactoren, zoals leeftijd > 65 jaar, comorbiditeit en ernstiger ILI, was dit effect groter. We vonden deze effecten ook bij patiënten bij wie geen influenzavirus werd geïdentificeerd met PCR van hun nasofaryngeale wat. We hebben destijds de uitkomsten niet afzonderlijk geanalyseerd bij patiënten die positief testten voor een humaan coronavirus. Gegeven de huidige COVID-19-pandemie hebben we een post-hoc exploratieve analyse uitgevoerd van deze open-label, pragmatische, gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT) om na te gaan of oseltamivir met gebruikelijke zorg ook het herstel versneld had bij patiënten met ILI die positief testten op coronavirus.

METHODE

Wij voerden een post-hoc exploratieve analyse uit van een eerdere RCT, waarvan de methode elders uitgebreid wordt beschreven.^{1,2} De deelnemers waren patiënten > 1 jaar

die zich met ILI-klachten presenteerden in huisartsenpraktijken in 15 Europese landen en werden gerandomiseerd naar routine eerstelijnszorg, of routine eerstelijnszorg plus oseltamivir. Beide groepen werden vergeleken op patiëntkenmerken bij aanvang. De primaire uitkomst was tijd tot herstel, gedefinieerd als terugkeer naar de normale dagelijkse activiteiten in combinatie met geringe of geen aanwezigheid van koorts, hoofdpijn en spierpijn, zoals vastgesteld op basis van een 14-daags dagboekje en/of telefoontjes met de patiënt. Met een coxoverlevingsduuranalyse bepaalden we de hazardratio (HR) met 95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI). Deze post-hoc exploratieve analyse betreft de deelnemers die positief getest waren voor een humaan coronavirus.

RESULTATEN

Van de 3266 patiënten met ILI die werden geïncludeerd tussen januari 2016 en april 2018 testten er 308 (9%) positief op een coronavirus (het betrof de bekende humane pathogenen CoV-229E, CoV-OC43, CoV-KU1 en CoV-NL63). Uit deze groep waren er 153 gerandomiseerd naar gebruikelijke zorg en 155 naar gebruikelijke zorg plus oseltamivir en de primaire uitkomst was beschikbaar voor respectievelijk 136 en 147 patiënten. De demografische en klinische kenmerken van beide groepen, en co-infecties met influenza, waren vergelijkbaar [tabel].

De kaplan-meiercurven tonen een sneller herstel voor patiënten die ook oseltamivir kregen. De tijd tot herstel was mediaan 5 dagen (interkwartielafstand 3-8) voor gebruikelijke zorg en 4 dagen (interkwartielafstand 3-6) voor gebruikelijke zorg plus oseltamivir [figuur]. Het gemiddelde aantal dagen tot herstel was respectievelijk 6,35 (SD 4,93) en 5,20 dagen (SD 3,93), een significant verschil (HR 1,31; 95%-BI 1,03 tot 1,66; $p = 0,026$).

Dit is een bewerkte vertaling van: Coenen S, Van der Velden AW, Cianci D, Goossens H, Bongard E, Saville BR, et al. Oseltamivir for coronavirus illness: post-hoc exploratory analysis of an open-label pragmatic randomised controlled trial in European primary care. *Br J Gen Pract* 2020;70(696):e444-e49. Publicatie gebeurt met toestemming.

Tabel

Aanvangskenmerken van de subpopulatie patiënten met ILI die positief testten op een coronavirus [alle cijfers zijn n (%)]

	Gebruikelijke zorg	Gebruikelijke zorg + oseltamivir
n	153	155
Geslacht (man)	65 (42%)	65 (42%)
Leeftijd		
< 12 jaar	14 (9%)	15 (10%)
12-65 jaar	130 (85%)	132 (85%)
> 65 jaar	9 (6%)	8 (5%)
Comorbiditeit		
hart- en vaatziekten	6 (4%)	9 (6%)
diabetes	6 (4%)	7 (5%)
COPD/astma	12 (8%)	11 (7%)
Ernst ILI		
mild	36 (24%)	36 (23%)
matig	94 (61%)	101 (65%)
ernstig	23 (15%)	18 (12%)
Klachtenduur voor inclusie		
≤ 24 uur	51 (33%)	38 (25%)
> 24-48 uur	62 (41%)	58 (37%)
> 48 uur	40 (26%)	59 (38%)
Griepseizoen		
2015-2016	32 (21%)	29 (19%)
2016-2017	68 (44%)	63 (41%)
2017-2018	53 (35%)	63 (41%)
Co-infectie		
geen	85 (56%)	97 (63%)
influenza	20 (13%)	20 (13%)

BESCHOUWING

Sneller herstel met oseltamivir

Onze analyse van deze subgroep suggereert dat patiënten met ILI die positief testen op coronavirus na gemiddeld 6,35 dagen (mediaan 5) hun dagelijkse activiteiten hervatten zonder nog veel last van specifieke griepachtige klachten als ze routine eerstelijnszorg krijgen. Dat wordt een ruime dag eerder als ze ook oseltamivir krijgen.

Vergelijking met de literatuur

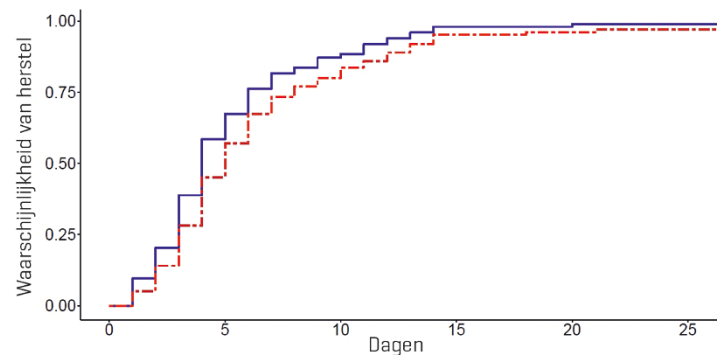
Onze resultaten komen overeen met bevindingen van andere onderzoeken en placebogecontroleerde trials die voordelen van oseltamivir aantoonde bij patiënten met ILI, met in sommige onderzoeken ook een effect ongeacht infectie met een influenza- of ander virus. Eerder voorgestelde verklaringen zijn dat oseltamivir een specifieke werking zou kunnen hebben, bijvoorbeeld ontstekingsremming en/of activiteit tegen een grotere groep virussen.

Sterke en zwakke punten

Deze open trial bood niet de mogelijkheid het werkingsmechanisme van oseltamivir te achterhalen of het waargenomen

Figuur

Kaplan-meiercurven voor de tijd tot herstel bij alleen gebruikelijke zorg (rood) en gebruikelijke zorg plus oseltamivir (blauw)



effect toe te schrijven aan een specifiek virusremmend effect, een specifiek effect of andere effecten zoals een placebo-effect. Het is echter onwaarschijnlijk dat het effect volledig aan een placebo-effect valt toe te schrijven, want wij vonden geen differentieel voordeel voor subgroepen waarin volgens een eerdere systematische review een meer uitgesproken placebo-effect zou kunnen optreden. Bovendien kwam voor de hele onderzoekspopulatie het effect dat wij vonden overeen met het effect dat in placebogecontroleerde trials werd geconstateerd. De pragmatische opzet maakt wel dat de waargenomen resultaten waarschijnlijk de werkelijke effecten in de 1e lijn weerspiegelen. Omdat ons onderzoek in de 1e lijn is gedaan, zijn de bevindingen niet zonder meer te extrapoleren naar patiënten die ernstiger ziek zijn of in het ziekenhuis liggen. Een laatste overweging is dat oseltamivir bij SARS-CoV-2 wellicht een ander effect heeft dan bij de onderzochte coronavirussen. Dat lijkt ons niet erg waarschijnlijk.

CONCLUSIE

In combinatie met nieuw placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met COVID-19 kunnen secundaire analyses van placebogecontroleerde RCT's met oseltamivir bij ILI veroor-

WAT IS BEKEND?

- Patiënten met COVID-19 worden empirisch met oseltamivir behandeld.
- Voor deze behandeling is nauwelijks bewijs op basis van gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek.

WAT IS NIEUW?

- Patiënten met griepachtige klachten die positief testten op een coronavirus [niet SARS-CoV-2] herstelden sneller als ze naast gebruikelijke zorg ook oseltamivir kregen.
- Oseltamivir zou overwogen kunnen worden om patiënten met COVID-19 in de eerste lijn te behandelen.



Osetamivir kan in de 1e lijn overwogen worden om patiënten met (vermoeden van) COVID-19 te behandelen.

Foto: Margot Scheerder

zaakt door andere coronavirussen helpen een eventueel effect van osetamivir bij COVID-19-patiënten aan het licht te brengen. Het lijkt erop dat het toevoegen van osetamivir aan gebruikelijke zorg het herstel van ILI-patiënten bespoedigt, ook als ze positief testen op een coronavirus. We hebben nog niet aangetoond dat SARS-CoV-2 vergelijkbaar reageert als andere, bekendere coronavirussen, maar osetamivir zou in de 1e lijn wel overwogen kunnen worden bij patiënten met (vermoeden van) COVID-19. ■

LITERATUUR

1. Butler CC, Van der Velden AW, Bongard E, Saville BR, Coenen S, et al. Osetamivir plus usual care versus usual care for influenza-like illness in primary care: an open-label, pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet* 2020;395:42-52.

Voor meer referenties, een uitgebreidere beschrijving, financiering en dankwoord verwijzen we naar de originele publicatie.

Van der Velden AW, Goossens H, Ciani D, Bongard E, Saville BR, Ieven MM, Verheij ThJ, Butler CC, Coenen S. Osetamivir bij infectie door een humaan coronavirus. Post-hocanalyse van gegevens uit 2016-2018. *Huisarts Wet* 2020;63(8):24-6. DOI:10.1007/s12445-020-0792-5. UMC Utrecht, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns geneeskunde, Utrecht: dr. A.W. van der Velden, senior onderzoeker huisartsgeneeskunde, a.w.vandervelden@umcutrecht.nl; dr. D. Ciani, senior onderzoeker biostatistiek; prof. dr. Th.J.M. Verheij, huisarts, hoogleraar huisartsgeneeskunde. University of Antwerp, Laboratory of Medical Microbiology, Vaccine and Infectious Disease Institute, Antwerpen [B]; prof. dr. H. Goossens, microbioloog. University of Oxford, Nuffield Department of Primary Care, Oxford [UK]; E. Bongard, PhD, senior trial manager; C.C. Butler, PhD, professor of primary care, NIHR senior investigator. Vanderbilt University, Department of Biostatistics, Nashville [TN] en Berry Consultants, Austin [TX]; B.R. Saville, PhD, professor of biostatistics. Universiteit Antwerpen, Laboratorium Medische Microbiologie, Antwerpen: prof. dr. M.M. Ieven, microbioloog; prof. dr. H. Goossens, microbioloog. Universiteit Antwerpen, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Antwerpen: prof. dr. S. Coenen, hoogleraar klinische epidemiologie. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.