

Antivirale Therapie und Prophylaxe der Influenza

Empfehlungen der Konsensuskonferenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. (PEG) und der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e. V. (DVV) *

P. Wutzler¹, K.-D. Kossow², H. Lode³, B. Ruf⁴, H. Scholz⁵, G. E. Vogel⁶
unter Mitwirkung einer Expertengruppe**

Ausgangssituation

In Deutschland sind zur Behandlung der Influenza der Ionenkanal-Blocker Amantadin (nur Influenza A) und die Neuraminidase-Hemmer Zanamivir und Oseltamivir zugelassen.

Amantadin, das nur gegen Influenzavirus A wirkt, wurde bereits in den 60er Jahren zur Prophylaxe und Therapie der Influenza eingeführt. Wenn es innerhalb von 48 h nach dem Auftreten der ersten Symptome verabreicht wird, verkürzt sich die Dauer des Fiebers um etwa einen Tag [4]. Die Einnahme des Präparates ist oft mit Nebenwirkungen wie Übelkeit, Gleichgewichts- und Konzentrationsstörungen verbunden. Ein weiterer Nachteil von Amantadin ist, dass es häufig unter der Behandlung innerhalb von 2 bis 3 Tagen zum Auftreten resistenter Virusstämme kommt, die noch virulent sind. In Deutschland wurde und wird Amantadin kaum angewendet.

Zanamivir und Oseltamivir sind Vertreter einer neuen Klasse von Virostatika. Sie blockieren die Neuraminidase des Influenzavirus und unterbinden so die Freisetzung neu gebildeter Viruspartikel von der infizierten Zelle. Beide antiviralen Medikamente sind in nanomolarer Konzentration gegen alle neun bekannten Neuraminidase-Subtypen des Influenza-A-Virus sowie gegen die Neuraminidase des Influenza-B-Virus wirksam. Die Hemmstoffe weisen eine hohe Selektivität auf, sodass die humane Neuraminidase in therapeutischen Dosierungen nicht beeinflusst wird. Zanamivir (RelenzaTM), das seit 1999 zur Therapie der Influenza A und B bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zugelassen ist, wird als Pulver inhaliert. Oseltamivir (Tamiflu[®]), seit Juli 2002 in Deutschland zugelassen, wird aufgrund der guten oralen Bioverfügbarkeit als Kapsel oder Suspension verabreicht. Mit Oseltamivir können Jugendliche

und Erwachsene sowie Kinder ab 1 Jahr behandelt werden. Es ist auch zur Prophylaxe bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 13 Jahren zugelassen.

Die Neuraminidase-Hemmer bewirken eine deutliche Reduzierung der Viruslast, so dass die Dauer der Influenza verkürzt und die Schwere der Erkrankung gemildert werden [3, 5, 6, 9, 10, 12]. Bei einem Therapiebeginn innerhalb von 48 Stunden nach Auftreten der ersten Krankheitszeichen nimmt die Influenza durch Abschwächung der Symptome wie Fieber, Kopfschmerzen, Myalgien und Husten einen leichteren Verlauf, und es kommt zu einer rascheren Linderung der Beschwerden. Folgeerkrankungen durch bakterielle Infektionen wie Bronchitis, Sinusitis, Pneumonie sowie Otitis media bei Kindern treten seltener auf. Die Dauer der akuten Erkrankung kann insgesamt um 1 bis 3 Tage verkürzt werden. Die Betroffenen können 2 bis 3 Tage eher ihren normalen Alltagsaktivitäten nachgehen. Der Behandlungserfolg ist um so besser, je frühzeitiger mit der Therapie begonnen wird.

Eine klinisch relevante Resistenzentwicklung von Influenzaviren gegenüber Neuraminidase-Hemmern ist bisher nicht beobachtet worden. Als seltene Nebenwirkungen von Oseltamivir sind gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Erbrechen) zu nennen, die vorübergehend auftreten und durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme weitgehend verhindert werden können. Bei Zanamivir ist zu beachten, dass Patienten, die unter einer Dauertherapie mit inhalativen Bronchodilatoren stehen, angewiesen werden sollten, diese vor der Inhalation des Virostatikums anzuwenden, da es anderweitig zu einer Bronchialobstruktion kommen kann. Bei primär Gesunden und bei Patienten mit leichtem oder mittelschwerem Asthma und/oder COPD führen Inhalationen mit Zanamivir nicht

zu einer Beeinträchtigung der Atmungsparameter [8].

Die Notwendigkeit eines frühzeitigen Behandlungsbeginns erfordert die Diagnosestellung bei der Erstkonsultation. Zur Abgrenzung von anderen respiratorischen Erkrankungen kann ein Schnelltest durchgeführt werden, der innerhalb von 10 bis 20 Minuten ein Ergebnis liefert. Mit diesem Test werden etwa 70 bis 80 % der Infizierten erkannt. Bei be-

*Anlässlich des 1. Deutschen Influenza-Kongresses, der vom 8. bis 10. Oktober 2001 auf der Wartburg bei Eisenach stattfand, wurde von den anwesenden ca. 150 Ärzten angeregt, nationale Empfehlungen für die antivirale Behandlung und Prophylaxe der Influenza zu erarbeiten. Ein erster Schritt dazu war ein Diskussionspapier, das auf der Basis der referierten internationalen Studien gemeinsam mit den Konferenzteilnehmern erstellt wurde. Im Juni 2002 wurde von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) und der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V. (DVV) eine Konsensuskonferenz durchgeführt, an der kompetente Wissenschaftler der jeweiligen medizinischen Fachgesellschaften teilnahmen, um über diese Vorschläge abschließend zu beraten und entsprechende Empfehlungen zu formulieren.

¹Institut für Virologie und Antivirale Therapie, Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena

²Bundesvorstand der Allgemeinärzte Deutschlands, Hausärzterverband – BDA e.V., Köln

³Zentralklinik Emil von Behring, Lungenklinik Heckeshorn Berlin

⁴Städtisches Klinikum „St. Georg“, Leipzig

⁵Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, Berlin

⁶Internistische Praxis, München

**Dr. med. M. Ehlers, Hamburg,

Prof. Dr. med. I. Färber, Jena

Prof. Dr. med. R. Fock, Berlin

Prof. Dr. med. A. Gillissen, Leipzig

Dr. med. Dr. rer. nat. R. Heckler, Hannover

Prof. Dr. med. G. Höffken, Dresden

Dr. med. H.-W. Lüdke, Freiburg

Dr. med. S. Schade, Sindelfingen

Prof. Dr. med. R. E. Schmidt, Hannover

Prof. Dr. med. H. Skopnik, Worms

Gast: Prof. Dr. med. T. Szucs, Zürich

Chemother J 2003;12:1-3.

Tab. 1. Empfohlene antivirale Medikamente zur Therapie der Influenza

Virostatikum	Anwendung	Dosis	Anmerkungen
Influenza A und B (Reihenfolge der Präparate nach dem Zeitpunkt ihrer Zulassung)			
Zanamivir (Pulver zur Inhalation)	Ab 12 Jahre*	2-mal tägl. 10 mg über 5 Tage	Bei Dauertherapie mit inhalativen Bronchodilatoren sollten diese vor dem Virostatikum angewendet werden (siehe auch Fachinfo!)
Oseltamivir (Kapseln, Suspension)	Ab 1 Jahr	2-mal tägl. 75 mg über 5 Tage, Kinder ≤ 40 kg nach Körpergewicht** über 5 Tage	Dosisanpassung bei Creatinin-Clearance 10–30 ml/min auf 1-mal tägl. 75 mg (siehe auch Fachinfo!)
Nur Influenza A			
Amantadin (Tabletten, Sirup)	1–9 Jahre	2-mal tägl. 2,5 mg/kg, maximal 150 mg/Tag über 7 Tage	Nur bei Influenza A wirksam! Gegenanzeigen: Herzinsuffizienz u. a. Nebenwirkungen beachten!
	10–64 Jahre	2-mal tägl. 100 mg über 7 Tage	Dosisreduzierung bei eingeschränkter Nierenfunktion
	Ab 65 Jahre	1-mal tägl. 100 mg über 7 Tage	Schnelle Resistenzentwicklung! (siehe auch Fachinfo)
* Nach Empfehlungen der Konsensuskonferenz Anwendung bei Personen ab 5 Jahren in der Dosierung 2-mal tägl. 10 mg			
** 2 x 2 mg/kgKG/Tag oder 1 bis 3 Jahre: 2 x 30 mg/Tag, 4–7 Jahre: 2 x 45 mg/Tag, 8–12 Jahre: 2 x 60 mg/Tag (DGPI-Handbuch, 4. Auflage, 2003)			

kanntem Ausbruch der Influenza in der Region liegt die Trefferquote der abschließlichen klinischen Diagnose ebenfalls in diesem Bereich [13].

Empfehlungen zur Therapie der Influenza (Tab. 1)

Die Neuraminidase-Hemmer Oseltamivir und Zanamivir sind zur Behandlung der Influenza A und B indiziert, wenn bei Patienten klinisch die Diagnose einer Influenza gestellt wird und in der Region Influenzaviren zirkulieren oder Influenzaviren labordiagnostisch nachgewiesen werden und der Krankheitsbeginn nicht länger als 48 h zurückliegt. Der Behandlungserfolg ist um so besser je früher mit der Therapie begonnen wird. Daher sind die Patienten darauf hinzuweisen, dass sie beim Auftreten entsprechender Symptome sofort einen Arzt aufsuchen sollten. Die empfohlenen Medikamente sind in der Tabelle 1 aufgelistet.

Während einer Influenzawelle sollte im Sinne eines sparsamen Ressourcenverbrauchs und des unverzüglichen Therapiebeginns die Diagnose anhand der klinischen Befunde in Verbindung mit Surveillance-Daten (regionale Meldung von Frühwarnsystemen: www.rki.de/

INFEKT/AGI/AG_INFLUENZA.HTM; <http://www.grippe-online.de/>; Tagespresse u. a.) gestellt werden. Während einer Epidemie sprechen mit hoher Wahrscheinlichkeit (80%) für eine Influenza:

- Schlagartiges Auftreten von Fieber oder/und schwerem Krankheitsgefühl sowie
- Mindestens zwei der folgenden Symptome:
 - Gliederschmerzen
 - Kopfschmerzen
 - Husten
 - Abgeschlagenheit

Bei älteren Patienten sind atypische Verläufe möglich. Bei Schulkindern verläuft die Influenza wie bei Erwachsenen. Bei Säuglingen und Kleinkindern können neben der Beteiligung der Atemwege gastrointestinale Symptome im Vordergrund stehen. In Zeiten geringer Influenzaaktivität und bei unklarer klinischer Symptomatik ist die labordiagnostische Bestätigung, z. B. durch einen Schnelltest, erforderlich.

Indiziert ist die antivirale Therapie insbesondere bei Risikopatienten (Patienten mit chronischen Grundkrankheiten, wie Lungen-, Herz-, Leber- und Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus) und bei älteren Menschen sowie bei Kindern und Erwachsenen mit Kontakt zu Risi-

kopatienten. Trotz der derzeit noch unzureichenden Datenlage ist es sinnvoll, auch immunsupprimierte Patienten (z. B. HIV-Infizierte, Tumorpatienten, Patienten unter Chemotherapie, Dialysepatienten) antiviral zu behandeln.

Nicht antiviral behandelt werden sollten immunkompetente Patienten mit nicht- fieberhaften Erkrankungen oder Patienten, bei denen der Beginn der klinischen Symptomatik länger als 2 Tage zurückliegt.

Amantadin ist trotz des Preisvorteils durch die Beschränkung der Wirkung auf den Typ A des Influenzavirus, die schnelle Resistenzentwicklung und die nicht unerheblichen Nebenwirkungen keine Alternative zu den beiden Neuraminidase-Hemmern. Amantadin sollte nur dann angewendet werden, wenn die Influenza A labordiagnostisch nachgewiesen worden ist.

Empfehlungen zur Prophylaxe der Influenza mit Neuraminidase-Hemmern (Tab. 2)

Die effektivste und kostengünstigste Maßnahme zur Prävention der Influenza ist die Impfung. Die STIKO empfiehlt die Impfung allen Personen, die über 60

Tab. 2. Empfohlene antivirale Medikamente zur Prophylaxe der Influenza

Virostatikum	Anwendung	Dosis	Anmerkungen
Influenza A und B			
Oseltamivir (Kapseln, Suspension)	Ab 13 Jahre	75 mg über 7 Tage	Dosisanpassung bei Creatinin-Clearance 10–30 ml/min auf 1-mal tägl. 75 mg jeden zweiten Tag oder 30 mg Suspension (siehe auch Fachinfo!)
Zanamivir* (Pulver zur Inhalation)	Ab 5 Jahre	1-mal 10 mg/Tag über 7 Tage	
Nur Influenza A			
Amantadin (Tabletten, Sirup)	Kinder 1–9 Jahre	2-mal tägl. 2,5 mg/kg, maximal 150 mg/Tag über 10 bis 20 Tage	Nur bei Influenza A wirksam! Gegenanzeigen: Herzinsuffizienz u.a. Nebenwirkungen beachten!
	Kinder ab 10 Jahre	2-mal tägl. 50 mg über 10 bis 20 Tage	Dosisreduzierung bei eingeschränkter Nierenfunktion
	Erwachsene bis 64 Jahre	2-mal tägl. 100 mg über 10 bis 20 Tage	Schnelle Resistenzentwicklung!
	Ab 65 Jahre	1-mal tägl. 100 mg über 10 bis 20 Tage	(siehe auch Fachinfo)
* Zulassungsverfahren in Vorbereitung			

Jahre alt sind, sowie allen Personen, einschließlich Kindern, die eine erhöhte gesundheitliche Gefährdung infolge eines Grundleidens aufweisen oder bei denen eine gesundheitliche Gefährdung durch erhöhte Exposition besteht, wie z. B. medizinischem Personal und Personal in Einrichtungen mit umfangreichem Publikumsverkehr. Diese Impfempfehlungen wurden bisher nur unzureichend umgesetzt, wie die Impfraten von rund 15 % bei Beschäftigten im Gesundheitsdienst und von 50 % bei chronisch Kranken zeigen (<http://www.rki.de/INFEKT/AGI/HAAS.PDF>).

Zur medikamentösen Prophylaxe sind in Deutschland Oseltamivir und Amantadin zugelassen. Ein entsprechendes Zulassungsverfahren für Zanamivir ist in Vorbereitung. Die Wirksamkeit der Neuraminidase-Hemmer liegt bei 80 bis 90 %, wenn Postexpositionsprophylaxe betrieben wird [2, 11]. Werden die Präparate zur saisonalen Prophylaxe bei nichtgeimpften Personen angewendet, kommt es zu einer Reduktion der Erkrankungshäufigkeit um 70 bis 90 % [1, 7].

Die Chemoprophylaxe mit einem Neuraminidase-Hemmer ist allerdings kein Ersatz, sondern eine wirkungsvolle Ergänzung der Immunprophylaxe. Während einer Influenzaepidemie bestehen

folgende Indikationen zur medikamentösen Prophylaxe

- **Postexpositionsprophylaxe:** Ungeimpfte Personen nach engem Kontakt mit Erkrankten, wenn innerhalb von 48 h mit der Chemoprophylaxe begonnen werden kann.
- **Saisonale Prophylaxe:** Nur zu erwägen, wenn die im Impfstoff enthaltenen Virusstämme nicht mit den zirkulierenden Viren übereinstimmen, insbesondere im Falle einer Pandemie.

Literatur

- Hayden FG, Atmar RL, Schilling M et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med* 1999;341:1336-43.
- Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS et al. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. *N Engl J Med* 2000;343:1282-9.
- Hedrick JA, Barzilai A, Behre U et al. Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:410-7.
- Jefferson TO, Demicheli V, Deeks JJ, Rivetti D. Amantadine and rimantadine for preventing and treating influenza A in adults (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD001169.
- MIST(Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists) Study Group. Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. *Lancet* 1998;352:1877-881.

- Monto AS, Fleming DM, Henry D et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections. *J Infect Dis* 1999;180:254-61.
- Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML et al. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:31-5.
- Murphy KR, Eivindson A, Paukens K et al. Efficacy and safety of inhaled zanamivir for the treatment of influenza in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Drug Invest* 2000;20:337-40.
- Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. *Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. Lancet* 2000;355:1845-50.
- Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:1016-24.
- Welliver R, Monto AS, Carewicz et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:748-54.
- Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:127-33.
- Zambon M, Hays J, Webster A et al. Diagnosis of influenza in the community: relationship of clinical diagnosis to confirmed virological, serologic, or molecular detection of influenza. *Arch Intern Med* 2001;161:2116-22.