

Medikamentöse Behandlung von Influenzaerkrankungen – Mythen und Fakten

Die Überschätzung der Wirksamkeit von Neuraminidaseinhibitoren (Oseltamivir, Zanamivir) in der Prophylaxe und Therapie von Influenzaerkrankungen kann zu einer Vernachlässigung der üblichen organisatorischen und hygienischen Massnahmen führen und somit die Ausbreitung des Virus begünstigen. Eine pharmakotherapeutische Lösung einer Grippeepidemie oder -pandemie ist nicht in Sicht. Andere Massnahmen, zum Beispiel Planung von Quarantänezonen, Entwicklung und Anwendung von Impfstoffen sowie ein Überdenken der Massentierhaltung als ständiger potenzieller Herd für neue humanpathogene Viren, müssen in die Überlegungen zu Präventionsmassnahmen einbezogen werden.

DER ARZNEIMITTELBRIEF

Die Diskussion um eine neue Grippepandemie, möglicherweise verursacht durch ein Vogelgrippe-Virus (H5N1, H7N7 oder H7N3), hat die Diskussion um die medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten solcher Erkrankungen angeregt. Immerhin haben verschiedene Regierungen für sehr viel Geld die Substanz Oseltamivir (Tamiflu®) einlagern lassen. Auch Privathaushalte haben sich mit diesem Medikament vorsorglich ein-

Merksätze

- Weder M2-Ionenkanalblocker (z.B. Amantadin) noch Neuraminidaseinhibitoren sollten zur Prophylaxe und Therapie der saisonalen Influenza A eingesetzt werden, weil sie die Virusausscheidung nicht verhindern und auch asymptomatische Verläufe nicht vermindern.
- Die Wirksamkeit der Neuraminidaseinhibitoren in der Therapie der Influenza A ist gering und liegt im Wesentlichen in einer statistisch marginalen Verkürzung der Krankheitsdauer.
- Bei bestimmten klinischen Indikationen, die am besten durch einen Infektiologen gestellt werden, kann eine frühzeitige Therapie mit Neuraminidaseinhibitoren sinnvoll sein.
- Ansonsten sollten diese Medikamente im Zusammenhang mit anderen Massnahmen für grössere Epidemien oder Pandemien reserviert bleiben.

gedeckt. Eine rationale Grundlage für dieses Handeln gibt es bisher nicht. Für Oseltamivir wird eine Umsatzsteigerung von 110 Mio. US-Dollar im Jahr 2003 auf über 700 Mio. US-Dollar bis Ende 2005 prognostiziert (14).

T. Jefferson et al. haben in einem in «The Lancet» publizierten Review alle verfügbaren klinischen Daten zur Anwendung von Medikamenten gegen Influenza zusammengetragen und kritisch ausgewertet (1). Der Hauptautor hat seine Verbindungen zur Pharmaindustrie offen angegeben. Hieraus geht hervor, dass er von 1998 bis 2004 Aktien von GlaxoSmithKline (Hersteller von Zanamivir = Relenza®) und Beraterverträge mit Sanofi-Synthelabo 2002 sowie 1997 bis 1999 mit Roche (einer der Hersteller von Oseltamivir) hatte. Die hier vorgestellte Studie wurde von der britischen Regierung, Cochrane Review Incentive Scheme und Cochrane Vaccines Fields finanziell unterstützt. Diese Sponsoren hatten keinen Einfluss auf das Studiendesign.

Die Autoren haben verschiedene Datenbanken (Ovid Medline, WebSpisr Embase, Cochrane Library) nach der Thematik durchsucht und mit den Autoren sowie den Firmen Kontakt aufgenommen, um zusätzlich auch nicht publizierte Informationen zu bekommen. In die sehr aufwändige Analyse wurden Studien aufgenommen, die die prophylaktische oder therapeutische Wirksamkeit von M2-Ionenkanalblockern (Amantadin und Rimantadin) oder Neuraminidaseinhibitoren (Zanamivir und Oseltamivir) untersucht haben. Die Vorgehensweise wird sehr genau und transparent dargestellt. Insgesamt wurden nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien 53 Studien (19 zu Neuraminidaseinhibitoren und 34 zu M2-Ionenkanalblockern) berücksichtigt.

M2-Ionenkanalblocker (Amantadin und Rimantadin)

Prophylaxe: Die Prophylaxeanalyse ergab, dass Amantadin (Symmetrel®) 61 Prozent der Influenza-A-Erkrankungen und 25 Prozent der Influenza-ähnlichen Erkrankungen verhindern konnte (beides war signifikant). Die Effektivität von Amantadin war nur in der Gruppe der Nichtgeimpften, nicht aber bei den Geimpften nachweisbar. Als unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) traten Übelkeit, Schlafstörungen und Halluzinationen auf. Die Ergebnisse mit Rimantadin (in der Schweiz nicht zugelassen) waren insgesamt ähnlich wie die mit Amantadin (1).

Therapie: Die Analyse ergab, dass Amantadin und Rimantadin die Dauer des Fiebers gegenüber Placebo verkürzen (1). Allerdings zeigte die Analyse auch, dass Amantadin und Rimantadin die nasale Freisetzung oder die Persistenz von Influenza-A-Viren im oberen Respirationstrakt nicht beeinflussen (1). Darüber hinaus war eine Standardtherapie mit antiinflammatorischen Substanzen oder Antibiotika hinsichtlich der Verkürzung der Fieberperiode gleichwertig (2, 3). Eine systematische Untersuchung zur Resistenzentwicklung wurde in keiner Studie durchgeführt. Informationen aus einer Studie deuten darauf hin, dass 10 bis 27 Prozent der Patienten, die mit Amantadin behandelt wurden, in den ersten fünf Tagen nach Behandlungsbeginn Amantadin-resistente Influenza-A-Viren freisetzen (4).

Neuraminidaseinhibitoren (Oseltamivir und Zanamivir)

Prophylaxe: Oseltamivir 75 mg täglich oral als Prophylaxe bietet einen 61-prozentigen Schutz gegen eine symptomatische Influenza-A-Infektion (1). Die Erhöhung der Dosis auf 150 mg/Tag zeigt eine Effektivität von 73 Prozent (5). Die Inhalation von Zanamivir hat eine ähnliche Wirksamkeit (1). Asymptomatische Infektionen werden nicht verhindert (1).

Postexpositionsprophylaxe: In einer Arbeit wird die Effektivität der Postexpositionsprophylaxe durch Oseltamivir (zweimal 75 mg/Tag) mit 58,5 Prozent für Haushaltskontakte und mit 68 bis 89 Prozent für Individualkontakte mit einem Index-

Zur Situation in der Schweiz

Im Umgang mit der Grippebedrohung setzt das Bundesamt für Gesundheit (BAG) unverändert an erster Stelle auf Impfkampagnen. Der Bundesrat hat beschlossen, acht Millionen Dosen eines neuen «präpandemischen» Impfstoffs zu beschaffen. Die Lieferung soll durch die Firma GlaxoSmithKline ab Januar 2007 erfolgen. Ausserdem will er mit der Industrie Reservationsverträge für einen Pandemieimpfstoff abschliessen. Die beiden Impfstoffe sind für die gesamte Bevölkerung bestimmt. Beim präpandemischen Impfstoff handelt es sich laut BAG um einen H5N1-Impfstoff, der einen Zusatzstoff enthält, der die Wirksamkeit des Impfstoffs auf Virenstämme ausdehnt, die mit dem aviären H5N1-Virus verwandt sind. Das BAG verspricht sich davon einen ersten Schutz für die Bevölkerung für den Fall, dass sich die Pandemiebedrohung verstärkt, insbesondere wenn sich die Mensch-zu-Mensch-Übertragung bestätigen sollte. So könnte der Zeitraum überbrückt werden bis zur Produktion eines Pandemieimpfstoffs, der das die Influenzapandemie auslösende Virus enthält. Ab dem Zeitpunkt, an dem ein Pandemievirus und seine Merkmale bekannt sind, ist mit rund sechs Monaten für die Entwicklung und die Massenproduktion dieses Impfstoffs zu rechnen. Auch vor dem Schreckgespenst einer Pandemie sind keine Zwangsimpfungen vorgesehen. Die Gesamtkosten für die Präpandemie- und Pandemieimpfstoffe betragen etwa 180 Millionen Franken. Bei einer Pandemie würden die Krankenkassen die Impfkosten übernehmen.

Als zweiten Pfeiler verfügt die Schweiz seit Ende 2005 über eine Reserve an Oseltamivir. Mit dieser können über zwei Millionen Erkrankte behandelt und das medizinische Personal prophylaktisch geschützt werden. Diese von der WHO empfohlene Abdeckung eines Viertels der Bevölkerung deckt den Bedarf während einer ersten Pandemiewelle. Sobald eine Pandemie unausweichlich erscheint, werden 10 Prozent dieser Reserve an die Kantone verteilt. Dies, damit keine Engpässe entstehen, wenn das Arzneimittel auf dem freien Markt nicht mehr erhältlich ist. Zusätzlich legt der Bund eine Notreserve für 10 000 rasch durchführbare Behandlungen an.

Die Vorkehrungen bei Impfstoffen und antiviralen Medikamenten sind jedoch nur Bausteine im Rahmen eines imposanten Pandemieplans, den das BAG in Zusammenarbeit mit den kantonalen Behörden, der Arbeitsgruppe Influenza und zahlreichen Fachleuten erarbeitet und auf rund 250 Seiten veröffentlicht hat. Der Pandemieplan ist für Interessierte als pdf-Datei abrufbar unter: <http://www.bag.admin.ch/influenza/01120/01134/index.html?lang=de>.

H.B.

patienten angegeben (6, 7). Keine Studie geht genauer auf die Entwicklung von Resistenzen ein.

Therapie: Die Analyse zur Therapie von Influenza-A-Patienten (alle wurden innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Symptome behandelt) ergab, dass die Wahrscheinlichkeit, die Symptome durch diese Behandlung zu mildern, um 24 Prozent grösser war als in der Placebogruppe. Die Ergebnisse waren für beide Neuraminidaseinhibitoren ähnlich (1, siehe auch 15, 16). Vier Studien haben auch die Zeitspanne vom Beginn der Erkrankung bis zur Rückkehr zur normalen täglichen Aktivität berücksichtigt. Das Ergebnis lag in drei Studien gerade unterhalb der Signifikanz und in einer ergab sich ein gerade signifikanter Wert für die behandelte Gruppe. Die Häufigkeit von Komplikationen (Bronchitis, Pneumonie) wird durch die Behandlung gesenkt, wie und warum bleibt unklar. Die Therapie mit Neuraminidaseinhibitoren senkte zwar die Viruskonzentration im Nasalsekret, aber mit keiner Dosis wurde die nasale Ausscheidung von Viren verhindert. Schwere UAW wurden unter Behandlung mit Neuraminidaseinhibitoren nicht beobachtet (1).

Vogelgrippe-Virus (H5N1, H7N7 oder H7N3)

Die Daten zur Behandlung dieser Infektionen sind begrenzt. Bei den an H5N1 erkrankten Menschen in Südostasien hatte die Behandlung mit Oseltamivir keinen Effekt auf die Letalität. Dies könnte unter anderem an einem zu späten Therapiebeginn oder auch an sehr hohen initialen Viruskonzentrationen liegen. Resistenzen traten bei 16 Prozent (7 von 43 behandelten Kindern) und bei 25 Prozent (2 von 8 Vietnamesen zwischen 8 und 35 Jahren) unter Oseltamivir auf (8, 9, 10).

Bei einem Erkrankungsausbruch mit Vogelgrippe-Viren (A/H7N7) in einer niederländischen Einrichtung mit Massenhaltung von Geflügel wurden 85 der 453 Mitarbeiter symptomatisch. Unter anderen Massnahmen wurde auch eine Post-expositionsprophylaxe mit Oseltamivir (75 mg/Tag) gestartet. Eine Infektion wurde bei einem von 38 Mitarbeitern registriert, die das Medikament eingenommen hatten, und bei 5 von 52, die es nicht eingenommen hatten. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Dies könnte an der niedrigen Zahl liegen. Ein ähnlicher Ausbruch in Kanada mit A/H7N3 konnte hinsichtlich der Wirksamkeit in Prophylaxe und Therapie mit Oseltamivir auch keine schlüssigen Erkenntnisse liefern (11).

Weder M2-Ionenkanalblocker noch Neuraminidaseinhibitoren sollten zur Prophylaxe und Therapie der saisonalen Influenza A eingesetzt werden, weil sie die Virusausscheidung nicht ver-

hindern und auch asymptomatische Verläufe nicht vermindern. Hinzu kommt eine rasche Resistenzentwicklung (siehe auch 17). Die jährlich bereitgestellten Impfstoffe sind wesentlich effektiver. Bei Influenza A haben die M2-Ionenkanalblocker keinen Vorteil gegenüber einer symptomatischen Therapie.

Die Wirksamkeit der Neuraminidaseinhibitoren in der Therapie der Influenza A ist gering und liegt im Wesentlichen in einer statistisch marginalen Verkürzung der Krankheitsdauer.

Bei bestimmten klinischen Indikationen, die am besten durch einen Infektiologen gestellt werden, kann eine frühzeitige Therapie mit Neuraminidaseinhibitoren sinnvoll sein. Ansonsten sollten diese Medikamente im Zusammenhang mit anderen Massnahmen für grössere Epidemien oder Pandemien reserviert bleiben. Für die Wirksamkeit von Neuraminidaseinhibitoren bei Vogelgrippe (H5N1, H7N7 oder H7N3) gibt es bisher keine Evidenz. Auf die Mitteilung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung zu saisonaler Influenza, Vogelgrippe und potenzieller Influenzaepidemie wird ausdrücklich hingewiesen (12). Sie beschäftigt sich vor allem mit den Einsatzmöglichkeiten antiviraler Arzneimittel. Das Robert-Koch-Institut bearbeitet den nationalen Pandemieplan für alle möglichen Szenarien (13). ■

Literatur:

1. Jefferson, T. et al.: Lancet 2006; 367: 303.
2. Younkin, S.W. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 1983; 23: 577.
3. Ito, S. et al.: Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi 2000; 38: 897.
4. Aoki, F.: Amantadine and rimantadine. In: Nicholson, K.G., Webster, R.G., Hay, A.J. (Hrsgb.): Textbook of influenza. Oxford, Blackwell Science 1998. S. 457.
5. Hayden, F.G. et al.: N. Engl. J. Med. 1999; 341: 1336.
6. Hayden, F.G. et al.: J. Infect. Dis. 2004; 189: 440.
7. Welliver, R. et al.: JAMA 2001; 285: 748.
8. Writing committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. Avian influenza A (H5N1) infection in humans: N. Engl. J. Med. 2005; 353: 1374.
9. de Jong, M.D. et al.: N. Engl. J. Med. 2005; 353: 2667.
10. Kiso, M. et al.: Lancet 2004; 36: 759.
11. Tweed, S.A. et al.: Emerg. Infect. Dis. 2004; 10: 2196. Dtsch. Ärztebl. 2005; 102: 3444.
12. Robert-Koch-Institut: Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 2005; 48: 356.
13. Enserink, M.: Science 2005; 309: 871.
14. Arzneimittelbrief 2000; 34: 3.
15. Arzneimittelbrief 2003; 37: 62.
16. Arzneimittelbrief 2004; 38: 87.

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Arzneimittelbrief» Nr. 3, März 2006. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung der Herausgeber D. von Herrath und W. Thimme.