

Wirkstoff AKTUELL

EINE INFORMATION DER KBV IM RAHMEN DES § 73 (8) SGB V IN ZUSAMMENARBEIT MIT DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

Oseltamivir (Tamiflu®); Zanamivir (Relenza™)

Die Neuraminidaseinhibitoren (NI) Oseltamivir und Zanamivir bringen nach den derzeitigen epidemiologischen Erkenntnissen keinen zusätzlichen generellen Nutzen bei der Therapie der saisonalen Influenza, erhöhen aber die Kosten. Die Prophylaxe der Wahl ist neben infektionshygienischen Maßnahmen die Gripeschutzimpfung. Die Wirksamkeit von NI zur Prophylaxe und Therapie der aviären Influenza („Vogelgrippe“) beim Menschen ist nicht erwiesen.

Indikation

- ❑ **Tamiflu® 75 mg Hartkapseln, Tamiflu® 12 mg/ml Pulver:** Therapie der Influenza; Prophylaxe der Influenza
- ❑ **Relenza™ 5 mg/Dosis, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation:** Therapie der Influenza

Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- ❑ Ein umfassendes infektionshygienisches Management sollte die vorrangige präventive Maßnahme gegen eine Influenza-Pandemie sein [1]. Die Empfehlungen des Nationalen Referenzzentrums für Influenza (Robert Koch-Institut) [2] und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) [3] zum infektionshygienischen Management in der Pandemiesituation sind zu beachten.
- ❑ In der Behandlung der saisonalen Influenza ist der Nutzen der NI Oseltamivir und Zanamivir gering, die nasale Ausscheidung der Viren wird nicht verhindert. Die Verkürzung der Krankheitsdauer bei ansonsten gesunden Erwachsenen um 1 Tag und Kindern um 1,5 Tage rechtfertigt keine generelle Verordnung von NI bei der selbstlimitierenden Influenza. Bei ansonsten gesunden Erwachsenen und Kindern können sie zu einer Verminderung von Komplikationen wie Bronchitis und Pneumonie beitragen, ihr Einsatz führt aber nicht zu einem geringeren Verbrauch an Antibiotika und symptomatisch wirksamen Grippemitteln [1]. Eine Reduzierung der Sterblichkeit von an Influenza erkrankten Patienten durch NI ist nicht erwiesen.
- ❑ Die Behandlung mit NI muss so schnell wie möglich, spätestens jedoch 48 Stunden nach Auftreten der Symptome einer Influenza oder nach Kontakt mit einer infizierten Person begonnen werden [4;5]. NI wirken nur bei durch Influenzaviren hervorgerufenen Infektionen. Wegen der unspezifischen Symptomatik der Influenza ist es schwierig, sie von anderen respiratorischen Erkrankungen sicher zu unterscheiden, bei denen die Gabe von NI unwirksam und unnötig ist. Die Diagnose einer Influenza sollte anhand klinischer und epidemiologischer Parameter gestellt werden [6]. Der Stellenwert von Schnelltests zum Nachweis von Influenzaviren ist umstritten.
- ❑ Patientengruppen, die in der Akutsituation der Influenza eindeutig von NI profitieren, können nach der derzeitigen Datenlage *nicht* identifiziert werden. Die Wirksamkeit von Oseltamivir zur Therapie oder postexpositionellen Prophylaxe bei immunsupprimierten Patienten ist nicht gesichert. Bei Patienten mit Risikofaktoren für Komplikationen der Influenza (z. B. chronische kardiale und/oder respiratorische Erkrankungen, ältere Patienten) führt die antivirale Therapie mit NI *nicht* zur Verkürzung der Krankheitsdauer oder Verringerung von Komplikationen [4;5;7;8].
- ❑ Die zunehmend auftretenden Resistenzen von Influenzaviren gegen Oseltamivir *in vivo* [9;10] und gegen Zanamivir *in vitro* [11–13] verbieten eine Verordnung der NI zur Prävention. Der unkontrollierte Gebrauch kann diese Entwicklung beschleunigen. Zur prä-/postexpositionellen Prophylaxe der Influenza sollten NI Reservemittel für die Pandemiesituation oder einen Antigenshift des Influenzavirus bleiben [14].
- ❑ Mittel der Wahl zur Prophylaxe ist neben infektionshygienischen Maßnahmen die Gripeschutzimpfung. Voraussetzung für einen ausreichenden Impfschutz ist, dass der Impfstoff gegen die zirkulierenden Influenzaviren wirkt. Bei der Durchführung der Impfung sind die jeweils geltenden Impfvereinbarungen zu berücksichtigen. Diese richten sich im Allgemeinen nach den STIKO-Empfehlungen.
- ❑ Bei Personen mit Kontraindikationen gegen die Gripeschutzimpfung oder bei fehlender Verfügbarkeit eines Impfstoffes kann eine Prophylaxe der saisonalen Influenza mit NI indiziert sein.
- ❑ Die Wirksamkeit von NI zur Prophylaxe und Behandlung der aviären Influenza („Vogelgrippe“) beim Menschen ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht endgültig beurteilbar [1;15]. Im Fall einer Pandemie könnten sie aber Teil einer therapeutischen Strategie sein [16].

Wirkungsweise

Das oral zu applizierende **Oseltamivir**, ein Prodrug des aktiven Metaboliten Oseltamivircarboxylat, und das inhalativ wirksame **Zanamivir** hemmen selektiv die Neuraminidasen der Influenza-A- und -B-Viren und verhindern damit die Lösung neu gebildeter Viruspartikel von der Zelloberfläche.

Die Influenzaviren bleiben gebunden und können keine weiteren Zellen infizieren. Die Replikation bleibt auf das Oberflächenepithel des Respirationstraktes begrenzt. Die Ausscheidung von Oseltamivircarboxylat und Zanamivir erfolgt in unveränderter Form über die Nieren.

Wirksamkeit

Zur Beurteilung der Wirksamkeit von **Oseltamivir** für die Behandlung der Influenza wurden in einer Studie 475 Patienten mit einer labor diagnostisch gesicherten Influenza je nach Gruppenzugehörigkeit mit jeweils 2 x 75 mg oder 2 x 150 mg Oseltamivir oder 2 x täglich Placebo über 5 Tage behandelt. Unter Oseltamivir war die Krankheitsdauer gegenüber Placebo signifikant verkürzt – unter der niedrigeren bzw. höheren Dosis um 29 bzw. 35 Stunden gegenüber einer Krankheitsdauer von 116 Stunden unter Placebo ($p = 0,02$ respektive $p = 0,01$) [17]. In einer weiteren Untersuchung erhielten insgesamt 1559 nicht geimpfte Erwachsene als Influenzaphylaxe für sechs Wochen 1 oder 2 x 75 mg/Tag Oseltamivir oder Placebo. Die Rate der an Influenza Erkrankten wurde in Abhängigkeit von der Dosis von 4,8 % auf 1,2 % (1 x 75 mg/Tag) bzw. 1,3 %

(2 x 75 mg/Tag) ($p < 0,001$ respektive $p = 0,001$) reduziert. Die NNT (number needed to treat) betrug 29 [18]. Bei Kindern verkürzte sich die Krankheitsdauer einer diagnostisch gesicherten Influenza von 137 Stunden auf 101 Stunden [19].

In einer der Studien zur Zulassung von **Zanamivir** wurden 455 Personen mit Influenzasymptomatik über fünf Tage entweder mit Zanamivir (2 x 10 mg/Tag als Pulverinhalation) oder mit Placebo behandelt. Im Vergleich zu Placebo trat unter Zanamivir bei den auf Influenza positiv getesteten Personen die Besserung um 1,5 Tage früher ein (4,5 Tage versus 6 Tage, $p = 0,004$) [20]. Vergleichsstudien, die eine Überlegenheit gegenüber Oseltamivir beweisen, existieren nicht. Die Applikation des Wirkstoffes per Inhalation ist unsicher [21].

Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen

Oseltamivir (1;4):

- Gastrointestinale Beschwerden (Erbrechen, Übelkeit, Diarrhoe)
- Schwere Haut- bzw. Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Stevens-Johnson-Syndrom) [22]
- Inhibition der Wirksamkeit durch Clopidogrel [23]
- Neuropsychiatrische Störungen bei Kindern (Autoaggression, Verwirrheitszustände) [24;25]
- Dosisreduktion in Abhängigkeit von der Kreatinin-Clearance erforderlich

- Keine Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit
- Keine Zulassung bei Kindern unter einem Jahr

Zanamivir (1;5):

- Bronchospasmus bei Patienten mit oder ohne chronische Atemwegserkrankung (COPD, Asthma bronchiale)
- Allergieartige Reaktionen
- Keine Dosisreduktion bei Leber-, Niereninsuffizienz oder älteren Patienten notwendig
- Keine Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit
- Keine Zulassung bei Kindern unter 5 Jahren

Kosten

Saisonale Prophylaxe der Influenza

Wirkstoff	Präparat	Dosierung	Kosten [€]
Influenza-Impfstoff	z. B. Grippeimpfstoff ratiopharm®	1 Fertigspritze à 0,5 ml	19,90
Oseltamivir	Tamiflu®	Erwachsene: 1 x 75 mg/Tag über 6 Wochen	141,54

Postexpositionsprophylaxe der Influenza

Wirkstoff	Präparat	Dosierung	Kosten [€]
Oseltamivir	Tamiflu®	Erwachsene: 1 x 75 mg/Tag für 10 Tage	33,70

Therapie der Influenza

Wirkstoff	Präparat	Dosierung	Kosten [€]
Oseltamivir	Tamiflu®	Erwachsene: 2 x 75 mg/Tag für 5 Tage	33,70
Zanamivir	Relenza™	2 x 2 Hübe/Tag für 5 Tage	30,08

Preise: Lauertaxe, Stand: 15.02.2007

Literatur

1. Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D et al.: Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet* 2006; 367: 303-313.
2. Robert Koch-Institut: Influenza - RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten - Merkblätter für Ärzte: http://www.rki.de/clin_048/rn_200120/DE/Content/Infek/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_MBI_Influenza.html. Zuletzt geprüft: 23. Februar 2007.
3. WHO: WHO guidelines on the use of vaccines and antivirals during influenza pandemics: http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/11_29_01_A.pdf. Zuletzt geprüft: 23. Februar 2007.
4. Roche: Fachinformation "Tamiflu® 75 mg Hartkapseln". Stand: Januar 2006.
5. GlaxoSmithKline, GlaxoWellcome: Fachinformation "Relenza™ 5 mg/ Dosis, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation". Stand: November 2006.
6. Robert Koch-Institut: Arbeitsgemeinschaft Influenza: <http://influenza.rki.de/>. Zuletzt geprüft: 23. Februar 2007.
7. Hansen L: We need to determine who benefits most from flu treatments. *BMJ* 2003; 326: 1239-1240.
8. Stohr K: Preventing and treating influenza. *BMJ* 2003; 326: 1223-1224.
9. Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y et al.: Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet* 2004; 364: 759-765.
10. Jong MD, Tran TT, Truong HK et al.: Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med* 2005; 353: 2667-2672.
11. Colacino JM, Laver WG, Air GM: Selection of influenza A and B viruses for resistance to 4-guanidino-Neu5Ac2en in cell culture. *J Infect Dis* 1997; 176 Suppl 1: S66-S68.
12. Gubareva LV, Robinson MJ, Bethell RC, Webster RG: Catalytic and framework mutations in the neuraminidase active site of influenza viruses that are resistant to 4-guanidino-Neu5Ac2en. *J Virol* 1997; 71: 3385-3390.
13. Kimm-Breschkin JL, Blick TJ, Sahasrabudhe A et al.: Generation and characterization of variants of NWS/G70C influenza virus after in vitro passage in 4-amino-Neu5Ac2en and 4-guanidino-Neu5Ac2en. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 40-46.
14. Robert Koch-Institut: Influenzapandemieplanung - Nationaler Influenzapandemieplan: http://www.rki.de/clin_048/rn_200120/DE/Content/InfAZ/Influenza/Influenzapandemieplan.html. Zuletzt geprüft: 23. Februar 2007.
15. Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M et al.: Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands. *Lancet* 2004; 363: 587-593.
16. Moscona A: Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med* 2005; 353: 1363-1373.
17. 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: 1845-1850.
18. 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: 1336-1343.
19. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS et al.: Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 127-133.
20. The 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: 1877-1881.
21. Diggory P, Fernandez C, Humphrey A et al.: Comparison of elderly people's technique in using two dry powder inhalers to deliver zanamivir: randomised controlled trial. *BMJ* 2001; 322: 577-579.
22. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/AC/05/briefing/2005-4180b_06_01_Tamiflu%20AE_reviewed.pdf. Zuletzt geprüft: 23. Februar 2007.
23. Shi D, Yang J, Yang D et al.: Anti-influenza viral prodrug oseltamivir is activated by carboxylase-esterase HCE1 and the activation is inhibited by anti-platelet agent clopidogrel. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 319: 1477-1484.
24. http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/Tamiflu_dhcp_letter.pdf. Zuletzt geprüft: 23. Februar 2007.
25. <http://www.rocheusa.com/products/tamiflu/pi.pdf>. Zuletzt geprüft: 23. Februar 2007.