


Consensus 
Statement

Therapie der Grippe

Vorsitz: Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch.
Teilnehmer: Dr. Christian Euler, Dr. Rainer Gattringer, Univ.-Prof. DDr. Wolfgang Graninger, Dr. Ursula Karnthaler, Univ.-Prof. Dr. Herwig Kollaritsch, o. Univ.-Prof. Dr. Michael Kunze, OA Dr. Hermann Laferl, o. Univ.-Prof. DDr. Egon Marth, Univ.-Prof. Dr. Ingo Mutz, Univ.-Prof. Dr. Theresia Popow-Kraupp, Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Popp, Univ.-Prof. Dr. Wolfgang R. Sperr, Univ.-Prof. Dr. Günter Weiss, Univ.-Prof. Dr. Werner Zenz, Prim. Univ.-Prof. Dr. Karl Zwiauer.

Unter Patronanz der



Österreichische Gesellschaft
für Infektionskrankheiten



Univ.-Prof.
Dr. Florian Thalhammer
Klin. Abt. für Infektionen
und Tropenmedizin
Univ.-Klinik für Innere
Medizin I, MU Wien



Prim. Univ.-Doz.
Dr. Christoph Wenisch
4. Medizinische Abteilung
mit Infektiologie
SMZ Süd KfJ-Spital
der Stadt Wien

Influenza ist eine der wenigen Infektionskrankheiten, die ausreichende Pathogenität und Infektivität aufweist, um global devastierende Pandemien zu verursachen, wie sich auch drei Mal im letzten Jahrhundert zeigte.

Die Bedeutung der Erkrankung für Österreich zeigt sich durch mehrere 100.000 Erkrankte und deren Krankenstände, 2.000–4.000 an Influenza Verstorbene und tausende PatientInnen, die wegen der Influenza eine Exazerbation ihrer unheilbaren Grunderkrankungen (Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, Koronare Herzerkrankung, Artherosklerose etc.) an zerebralem Insult oder Herzinfarkt jedes Jahr versterben. Damit wird die Influenza an individueller, sozialer und damit auch ökonomischer Bedeutung von keiner anderen Erkrankung überboten.

Zwei Arzneimittelklassen stehen für die Behandlung der Influenza zur Verfügung: die Adamantane und die Neuraminidasehemmer. Dabei ist zu beachten, dass diese nicht überall immer verfügbar sind und die Resistenzentwicklung der Influenzaviren gegenüber diesen Substanzen ein klassisches Problem jeglicher Therapie darstellt. Für Nicht-Risiko-Personen, d.h. Erwachsene ohne weitere Grunderkrankungen, ist deshalb in Epidemien mit niedriger Virulenz hinsichtlich der antiviralen Therapie mit Zanamivir (Relenza®) oder Oseltamivir (Tamiflu®) Zurückhaltung geboten. Als Gründe dafür sind einerseits die schwache Datenlage bezüglich der Effektivität bei milder Infektion, andererseits die mit einer Therapie induzierte Selektion resistenter Virenstämme zu nennen. Letzteres bedingt den gezielten Einsatz dieser Präparate, vor allem für Risikogruppen. Der ubiquitäre Einsatz würde nur das Auftreten antiviraler Resistenz weiter beschleunigen.

Schwere Verläufe sowie die Letalität der Influenza sind zum Teil mit einer bakteriellen Superinfektion assoziiert. Entsprechende prophylaktische als auch therapeutische Maßnahmen zur Bekämpfung bakterieller Infektionen sind daher wichtige Methoden um die Komplikationen inklusive der Sterblichkeit bei Influenza zu minimieren. Das gilt sowohl für Patienten mit Grunderkrankungen als auch nicht vorerkrankte Personen mit schwerem Verlauf.

Mit diesem nun vorliegenden Consensus Statement möchte Ihnen die Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten (ÖGI) in Zusammenarbeit mit der angeführten interdisziplinären Expertenrunde eine wissenschaftlich basierte, praxisorientierte Empfehlung zur Diagnostik und Therapie der Influenza geben. Wir hoffen Sie damit beim Management einer Erkrankung zu unterstützen, die sowohl in der Öffentlichkeit als auch in der Kollegenschaft häufig sehr kontroversiell diskutiert wird.

In diesem Sinne zeichnen

Univ.-Prof.
Dr. Florian Thalhammer

Prim. Univ.-Doz.
Dr. Christoph Wenisch

1. Einleitung

Die Influenza (Inkubationszeit 1–3 Tage) gilt als potenziell folgenschwere Infektionskrankheit. Sich jährlich wiederholende saisonale Grippewellen (Epidemien) und die seltenere globale Ausbreitung eines neuen, bisher unbekanntes Influenza-Virus (Pandemie) haben hohe Erkrankungsraten zur Folge, die auch volkswirtschaftlich von Bedeutung sind.

Saisonale Influenza-Epidemien erfassen etwa 5 bis 10% der Erwachsenen und bis zu 15% der Kinder. Mit der jährlich zu erneuernden Schutzimpfung und antiviralen Medikamenten stehen Optionen zur Prophylaxe und Therapie der Influenza und deren Komplikationen zur Verfügung.

Seit gut zehn Jahren kommen Neuraminidasehemmer (Oseltamivir und Zanamivir) für die kausale Behandlung und in besonderen Fällen für die Prophylaxe der Influenza zum Einsatz. Vorrangiges Ziel der frühzeitigen Therapie in den ersten 24 bis maximal 48 Stunden ist die Abwendung eines schweren Verlaufs. Im Zuge der Influenza-Pandemie 2010 („Schweinegrippe“ oder „Neue Grippe“) haben die Gesundheitsbehörden einen forcierten Einsatz von Neuraminidasehemmern zur Eindämmung der Virusausbreitung empfohlen. Das vorliegende Konsensus-Papier behandelt maßgebliche Aspekte der therapeutischen Anwendung antiviraler Medikamente im Rahmen einer Influenza-Infektion und bezieht kritisch Stellung zum Einsatz von Neuraminidasehemmern. Es befasst sich jedoch nicht mit der Influenza-Schutzimpfung.

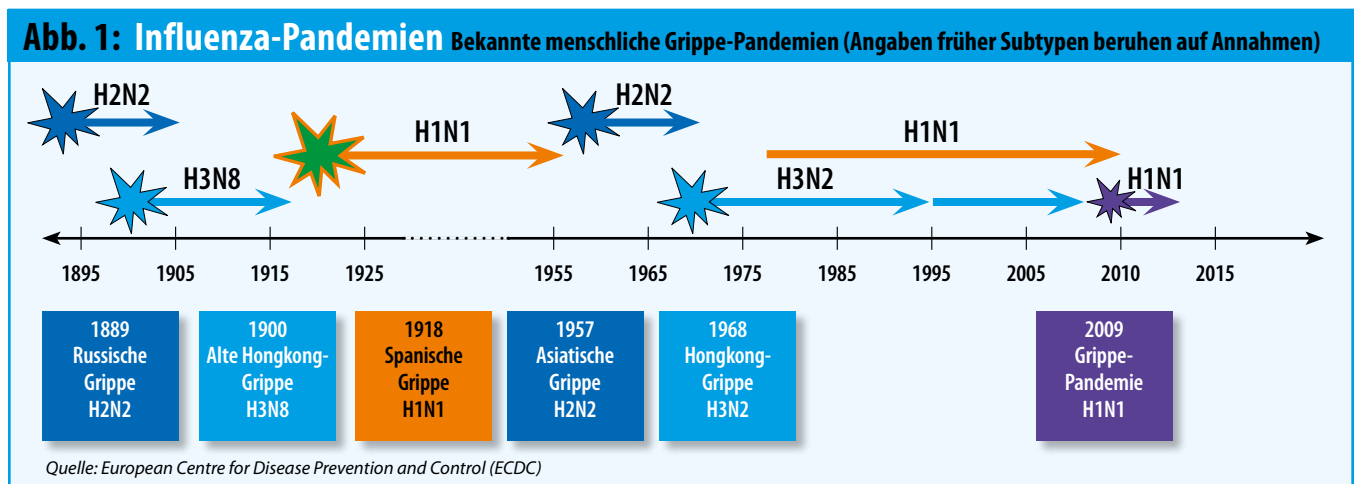
2. Epidemiologie – virologische Grundlagen – Resistenzen

2.1 Epidemiologie: Epidemie oder Pandemie?

Die medizinische Versorgung von Influenza-Patienten im Zuge der sich jährlich wiederholenden saisonalen Epidemie ist zur Routine geworden. Durch die internationale Awareness stehen Informationen über den bevorstehenden Ausbruch einer Grippewelle, die aktuell zirkulierenden Virusstämme und den zu erwartenden Schweregrad der Symptomatik schon sehr früh zur Verfügung.

Bei den bisherigen saisonalen Grippewellen waren vor allem Influenza-Viren des Typs A von Bedeutung. Infektionen mit Influenza-B-Viren zeigen meist einen mildereren Verlauf. Die dominierenden Erreger der letzten saisonalen Epidemien waren Influenza-Viren der Subtypen A/H1N1 und A/H3N2. Influenza-viren der Subtypen A/H5N1 und A/H7N7 verursachten in den vergangenen Jahren Ausbrüche in Vogelpopulationen; beim Menschen kommen Infektionen mit diesen Vogelgrippeviren derzeit fast ausschließlich als Zoonosen (direkte Übertragung des Virus vom Vogel auf den Menschen) vor. Für die kommende Influenza-Saison 2010/2011 erwarten Virologen, dass vorwiegend der Virusstamm der vergangenen Pandemiewelle (H1N1v) zirkulieren wird.

Die vergangenes Jahr als Pandemie klassifizierte Influenza mit dem H1N1v-Virus („Neue Grippe“) sorgte für anhaltende Diskussionen über die Zuverlässigkeit der von offiziellen Institutionen wie der WHO und dem Gesundheitsministerium zur Verfügung gestellten Informationen bzw. der veranlassten Maßnahmen. In der Tat ist die Festlegung, ob ein endemisches oder pandemisches Ausmaß der Grippewelle zu erwarten ist, schwierig. Eine definitive Klassifikation kann durchwegs erst im Nachhinein erfolgen (Abb. 1). Unabhängig da-





Dr. Christian Euler
Österreichischer Haus-
ärzteverband, Rust



Dr. Rainer Gattringer
Institut für Hygiene, Mikro-
biologie und Tropenmedizin
Krankenhaus der Elisabethi-
nen, Linz



Univ.-Prof.
DDr. Wolfgang Graninger
Klin. Abt. für Infektionen
und Tropenmedizin,
Univ.-Klinik für Innere
Medizin I, MU Wien



Dr. Ursula Karntaler
Fachbereich
Infektionsvorsorge
MA 15 – Gesundheitsdienst
der Stadt Wien



Univ.-Prof.
Dr. Herwig Kollaritsch
Institut für spezifische
Prophylaxe und Tropen-
medizin, MU Wien

von kommt der Eindämmung der Infektionsausbreitung durch adäquate medizinische Maßnahmen ein hoher Stellenwert zu.

2.2 Virologische Grundlagen

Das Influenzavirus zählt zu den Orthomyxoviren und besitzt eine segmentierte genomische RNA. Es werden die Influenza-Typen A, B und C unterschieden. Influenza-Viren zeichnen sich durch eine starke Antigen-Variabilität aus. Man unterscheidet:

- Antigen-Drift: Punktmutationen im Genom führen zu strukturellen Antigen-Veränderungen. Die so entstandenen Virusvarianten sind die Verursacher der jährlichen Grippe-Epidemien.
- Antigen-Shift: Neuankordnungen von Genom-Segmenten durch Austausch solcher Segmente mit anderen Influenza-Virus-Subtypen, z.B. auch aus dem Tierreich. Dadurch entsteht genetisch ein neues Virus mit einer neuen Antigen-Zusammensetzung. Die so entstandenen Viren sind die Verursacher von Influenza-Pandemien.

Die beiden wichtigsten Oberflächenproteine des Influenza-Virus sind das Hämagglutinin (H) und die Neuraminidase (N). In der Natur kann man bei den Influenza-A-Viren 16 H- und 9 N-Subtypen unterscheiden, danach erfolgt auch die

Klassifizierung der Influenza-A-Viren (H1N1, H3N2, H5N1, H7N7). Das H ist der Träger der Rezeptorbindungsstelle und somit verantwortlich für das Anheften des Virus an den Sialinsäurerezeptor der Wirtszelle, und es sind auch wichtige Antikörperbindungsstellen am H lokalisiert. Die N hingegen ermöglicht das Loslösen der in der Wirtszelle replizierten Viruspartikel von der Zelloberfläche und ist daher für die Virusfreisetzung aus der infizierten Zelle wichtig. Genau hier liegt auch der Angriffspunkt der Neuraminidasehemmer Oseltamivir und Zanamivir. Sie hemmen die Neuraminidaseaktivität und verhindern somit die Freisetzung der Viruspartikel.

2.3 Resistenzentwicklung bei Influenza-Viren

In Analogie zu Bakterien können auch Influenza-Viren gegen Virustatika resistent werden – es gilt auch hier: „hit hard and early“. Seit 1981 sind Amantadin-resistente Influenza-A-Viren durch Mutationen an bestimmten Stellen bekannt, 2005 betrug die Resistenzrate schon 92%. Die Resistenzentstehung gegen Amantadin erfolgt sehr rasch – resistente Influenza-A-Stämme können unter Amantadin-Therapie innerhalb von zwei bis drei Tagen selektiert werden. Der Virusstamm der Neuen Grippe (H1N1v) ist ebenfalls resistent gegen Amantadin. Grundsätzlich kann man bei der Entstehung von resistenten

Abb. 2: Influenza versus grippaler Infekt – zeitlicher Verlauf ohne antivirale Therapie

Symptome grippaler Infekt*							
Infektion mit Erkältungsviren	langsamer Beginn und Steigerung der Symptomatik			verdicktes Nasensekret; gelblich bis grün		Abklingen der	
Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	Tag 8
Infektion mit Influenza-Virus	plötzlicher Beginn einer intensiven Symptomatik	Höhepunkt der Symptomatik, hohes Fieber		Fieber sinkt, Abklingen der meisten Symptome. Bei schwerem Verlauf verstärkte Atemwegs-Symptomatik mit Beginn von Komplikationen oder bakteriellen Superinfektionen möglich.			
Symptome Influenza*							

* Ausprägung und Dauer der Symptome können variieren; typische Symptome siehe Abb. 3

Influenza-Virusstämmen von zwei Mechanismen ausgehen: erstens Spontanmutation und zweitens Entstehen von Mutationen unter dem Selektionsdruck einer antiviralen Therapie. Die Oseltamivir-Resistenz der A/H1N1-Influenza-Virusstämme der Grippesaison 2007/2008 ist mit ziemlicher Sicherheit auf eine Spontanmutation der zirkulierenden Viren zurückzuführen, während sie gegen Zanamivir weiterhin empfindlich waren [1]. Therapieinduzierte Resistenzen treten unter der Behandlung mit Neuraminidasehemmern auf. Die Inzidenz einer Resistenzentwicklung unter einer Oseltamivir-Therapie ist sehr gering (0,3% bei immunkompetenten Erwachsenen, 4,0% bei immunkompetenten Kindern) [2]. Resistente Varianten konnten vor allem bei immunsupprimierten Patienten nach Langzeittherapie oder nach erfolgloser Postexpositionsprophylaxe isoliert werden [3, 4]. Generell treten weniger häufig Zanamivir-resistente als Oseltamivir-resistente Influenza-Virusstämme auf; Zanamivir ist somit bisher gegen die meisten Oseltamivir-resistenten Stämme wirksam.

Trotz des vermehrten Einsatzes von Neuraminidasehemmern im Rahmen der H1N1v-Pandemie 2009/2010 konnten in Österreich keine Neuraminidase-resistenten Influenza-Virusstämme nachgewiesen werden. Auch in anderen Ländern zeigen die Resistenzdaten der jeweiligen virologischen Institute keine beunruhigende Entwicklung (Tab. 1).

Zur antiviralen Resistenztestung der zirkulierenden Influenza-Viren liegen aus Österreich Daten der letzten drei Grippesaisonen vor. Während der Saison 2007/2008 (dominantes Virus A/H1N1) wurden 177 H1N1-Isolate auf Resistenz getestet, 165 davon waren empfindlich und bei 12 konnte eine Resistenz gegen Oseltamivir nachgewiesen werden. In der Saison 2008/2009 (dominantes Virus A/H3N2) konnten bei keinem der 50

Tab. 1: H1N1v-Resistenzen gegen Neuraminidasehemmer

Laut Angaben des Robert-Koch-Instituts in Deutschland sind nur 0,2% der Isolate des neuen H1N1-Virus resistent gegen Oseltamivir. Das haben Untersuchungen des Nationalen Referenzzentrums ergeben. In den USA liegt die Resistenzrate nach Untersuchungen der Centers for Disease Control and Prevention bei 1,6%. Von knapp 700 in den USA untersuchten Isolaten war keines gegen Zanamivir resistent. *Jänner 2010*

Quellen: Robert-Koch-Institut, Deutschland;
Centers for Disease Control and Prevention, USA

getesteten H3N2-Viren Resistenzmutationen nachgewiesen werden, hingegen wurden in dieser Saison 11 Oseltamivir-resistente H1N1-Viren gefunden. In der letzten Grippewelle 2009/2010 (dominantes Virus A/H1N1v) wurden 261 H1N1v-Isolate geprüft und keine einzige Resistenz festgestellt. Die Entwicklung von Resistenzen unterliegt heute einer ständigen Beobachtung durch die virologischen Institute weltweit. Bei neuen Influenza-Virusstämmen können innerhalb von drei Tagen resistente Mutanten nachgewiesen werden.

3. Diagnostik und Klinik

Für den sinnvollen Einsatz einer virustatischen Influenza-Therapie ist eine schnelle und zielführende Diagnostik essenziell. In diesem Zusammenhang besteht bei den laborgestützten Möglichkeiten noch großer Verbesserungsbedarf, so-

meisten Symptome		Husten kann weiter bestehen				
Tag 9	Tag 10	Tag 11	Tag 12	Tag 13	Tag 14	→
Husten und Abgeschlagenheit halten an						



o. Univ.-Prof.
Dr. Michael Kunze
Institut für Sozialmedizin
Zentrum für Public Health,
MU Wien



OA
Dr. Hermann Laferl
4. Medizinische Abteilung
mit Infektiologie
SMZ Süd KfJ-Spital
der Stadt Wien



o. Univ.-Prof.
DDr. Egon Marth
Institut für Hygiene,
Mikrobiologie und
Umweltmedizin, MU Graz



Univ.-Prof.
Dr. Ingo Mutz
Niedergelassener Facharzt
für Kinderheilkunde
St. Marein i.M.



Univ.-Prof.
Dr. Theresia Popow-Kraupp
Klinisches Institut für
Virologie, MU Wien

dass sich die eigentliche therapieentscheidende Diagnostik auf die Klinik stützt. Entsprechend große klinische Erfahrung („Kennen der eigenen Patienten“) und Kenntnis der aktuellen epidemiologischen Situation sind notwendig, um möglichst treffsicher zwischen einer Influenza (Grippe) und Infektionen mit anderen respiratorischen Viren (common cold – grippaler Infekt) unterscheiden zu können (Abb. 2 bzw. 3).

3.1 Klinische Diagnostik

Voraussetzung für den therapeutischen Einsatz eines Neuraminidasehemmers ist die möglichst exakte Abklärung des Symptombeginns. Die Inkubationszeit einer Influenza beträgt 1–3 Tage, bei wenigen Patienten kann sie sich auf bis zu sieben Tage erstrecken. Die antivirale Therapie muss innerhalb von maximal 48 Stunden – der größte Benefit ist bei Beginn innerhalb von 12–24 Stunden gegeben – nach Auftreten der ersten Symptome begonnen werden. Die Festlegung dieses Zeitfensters erfordert eine genaue Anamnese.

Fieber ist ein Kardinalsymptom der Influenza-Infektion, das – kontinuierlich oder intermittierend – meist vorliegt und 4–8 Tage andauern kann. Im Normalfall kommt es zu einem raschen Fieberanstieg bis auf 40–41°C. Fieber kann aber auch

mit 6–8 Stunden Verzögerung auftreten, so dass die Festlegung des Symptombeginns andere typische Symptome (Abb. 3) berücksichtigen muss. Frühe und häufige Beschwerden bei immunkompetenten Erwachsenen sind vor allem Frösteln und Schüttelfrost, Husten, Kopf- und Halsschmerzen.

Bei Kindern und Jugendlichen, insbesondere aber bei Säuglingen, tritt hohes Fieber eher abrupt auf, häufig begleitet von Fieberkrämpfen. Darüber hinaus ist bei Kindern – vor allem Kleinkindern – oft ein abweichendes klinisches Bild zu beobachten. Appetitlosigkeit, Apathie, Atemprobleme durch nasale Obstruktion, aber auch gastrointestinale Symptome können dominieren.

Bei Personen mit geschwächter Immunitätslage tritt Fieber als diagnostisches Kriterium gelegentlich in den Hintergrund. Das ist auch bei älteren Menschen (ab 65 Jahren) der Fall, bei denen die allgemeine Symptomatik nicht „Influenza-typisch“ ausfallen kann.

Das Fieber sollte nach dem 2.–4. Tag langsam absinken. Andere Symptome klingen bei komplikationslosem Verlauf meist nach 4–6 Tagen ab. Sekundärkomplikationen verlängern die Krankheitsdauer erheblich.

Abb. 3: Häufigkeit und Schweregrad von typischen Symptomen bei Influenza und grippalem Infekt

Wichtige Symptome	Erkältung (z.B. Rhinoviren)		Grippe (Influenza-Virus)	
	Anteil der Patienten	Schweregrad	Anteil der Patienten	Schweregrad
Rhinitis	80–100%	●●●	20–30%	●
Kopfschmerzen	25%	●	85%	●●●
Halsschmerzen	50%	●●	50–60%	●●●
Abgeschlagenheit, Unwohlsein	20–25%	●●	80%	●●●
Husten	40%	●●	90%	●●●
Frösteln	10%	●	90%	●●●
Fieber >37,5°C	0–1%		95%	
Muskelschmerzen	10%	●	60–75%	●●●

schwer: ●●● mäßig: ●● mild: ●

Zirkuliert das Influenza-Virus bereits in der Bevölkerung, dann liegt bei Personen mit spezifischer Symptomatik mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Influenza-Infektion vor. Deshalb darf die Therapieentscheidung keinesfalls von einer weitergehenden labordiagnostischen Abklärung abhängig gemacht werden. Zuverlässige Testergebnisse sind für niedergelassene Ärzte nicht schnell genug verfügbar bzw. Schnelltests in der Praxis nicht sensitiv und spezifisch genug, um als sinnvolle Entscheidungsgrundlage für eine antivirale Therapie dienen zu können. Ist die Influenza-Welle angelauten, dann ist die klinische Diagnose in der Praxis ohnehin sehr zuverlässig.

3.2 Risikofaktoren (siehe Tab. 2 und 3)

3.3 Komplikationen

Von den möglichen Komplikationen einer Influenza (Tab. 4) tritt am häufigsten eine Pneumonie auf. Die Influenza ist auch Wegbereiter für Pneumokokkeninfektionen bis zu einem halben Jahr nach einer Influenza-Virusinfektion.

3.4 Labordiagnostik

Wichtigste Aufgabe der Labordiagnostik ist es, den Beginn, den Höhepunkt und das Ende der Influenza-Virusaktivität durch die Untersuchung von Stichproben im Rahmen des Diagnostischen Influenza-Netzwerks Österreich (DINÖ, Sentinella-System) zu erfassen. Ist eine Grippewelle voll ange laufen, korrelieren klinische und Labordiagnose in 80–85% der Fälle, die labordiagnostische Abklärung einzelner Erkrankungsfälle ist daher nicht erforderlich. Die Bestimmung von virusspezifischen Antikörpern hat nur für die Impferfolgs-

kontrolle Bedeutung.

Prinzipiell sind Probenentnahmen nur in der akuten Erkrankungsphase, d.h. innerhalb der ersten 2–3 Tage nach Symptombeginn, sinnvoll. Art und Weise der Probenentnahme und des Transports sind für die Aussagekraft der Testergebnisse von entscheidender Bedeutung. Das optimale klinische Material ist entweder Rachenspülflüssigkeit, Nasenwaschflüssigkeit, Nasen-, Rachenabstrich oder ein nasopharyngeales Aspirat.

Die am Point of Care eingesetzten Schnelltests weisen leider eine hohe Schwankung bei der Sensitivität (Actim Influenza A&B 40%, Binax Now Influenza A&B 19%, Quick S-Influ A/B 18%, Inflü – A&B Respi-Strip 26%) auf [7, 8], sodass weniger

Tab. 3: Risikofaktoren bei Kindern

- Hochrisiko: 0–6 Monate, teilweise 6–24 Monate
- Chronische Krankheiten
 - Lungenerkrankungen (vor allem Asthma und <4 Jahre alt)
 - Kardiovaskuläre Erkrankungen und kongenitale Herzkrankheiten
 - Nieren-, Leber-, hämatologische und metabolische Erkrankungen
- Krankheiten mit gestörter Lungenfunktion, Sekretion oder mit Aspirationsgefahr
- Langzeit-Aspirin/Salizylat-Therapie
- Heimbetreuung

Quelle: [5]

Tab. 2: Risikofaktoren für schwerwiegende Influenza-assoziierte Komplikationen bei Erwachsenen

- Alter über 50 Jahre
- Chronische Erkrankungen des Herzens (z.B. KHK und Herzinsuffizienz), der Lunge (z.B. Asthma, COPD, Mukoviszidose), der Niere (inkl. Dialysepflichtigkeit) oder der Leber
- Diabetes mellitus
- Zerebrale Durchblutungsstörung
- Onkologische Erkrankungen
- Patienten unter immunsuppressiver Therapie
- Bewohner von Altenheimen

Quelle: [5]

Tab. 4: Mögliche Komplikationen bei Influenza

- Sekundäre virale und bakterielle Infektionen, insbesondere Pneumonie
- Primäre Viruspneumonie
- Exazerbation einer COPD oder Asthma
- Pseudokrapp bei Kindern
- Otitis media (vor allem bei Kindern)
- Erschöpfung
- Myositis, Rhabdomyolyse
- Kardiale Komplikationen
- Diabetesentgleisung
- Abortus
- ZNS: Enzephalitis, Myelitis, Meningitis u. a.
- Toxisches Schock-Syndrom
- Reye-Syndrom

Quelle: [6]



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Wolfgang Popp
11. Med. Abt. mit
Lungenkrankheiten
Geriatrizentrum am
Wienerwald, Wien



Univ.-Prof.
Dr. Wolfgang R. Sperr
Klin. Abt. für Hämatologie
und Hämostaseologie
Univ.-Klinik für
Innere Medizin I
MU Wien



Univ.-Prof.
Dr. Günter Weiss
Klinische Infektiologie
und Immunologie
Univ.-Klinik für
Innere Medizin I
MU Innsbruck



Univ.-Prof.
Dr. Werner Zenz
Klin. Abt. für Allgemeine
Pädiatrie
Univ.-Klinik für Kinder- und
Jugendheilkunde
MU Graz



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Karl Zwiauer
Abteilung für Kinder-
und Jugendheilkunde
Zentralklinikum St. Pölten

als ein Viertel der gesicherten Influenza-Infektionen bei Erwachsenen durch einen Schnelltest erfasst werden. Derzeit erfüllt kein Schnelltest das in der Praxis wünschenswerte Kriterium, innerhalb von 15 Minuten ein verlässliches Testergebnis zu liefern. Ein negativer Schnelltest schließt bei klinischem Verdacht während der Influenza-Saison eine Influenza-Infektion nicht aus.

4. Therapeutisches Management

Vorrangige Ziele der Influenza-Therapie sind die Abwendung eines schweren Krankheitsverlaufs, die rasche Heilung und die Verhinderung der Verbreitung auf andere Personen. Bei Diagnose einer Influenza ist eine virustatische Therapie mit einem Neuraminidasehemmer innerhalb der ersten 24 bis maximal 48 Stunden nach Auftreten der ersten Symptome indiziert. Zur symptomatischen Behandlung kommen Antipyretika zur Fiebersenkung und Entlastung des Kreislaufs in Betracht. Antibiotika sind bei bakteriellen Sekundärinfektionen (Pneumokokken, Staphylokokken) notwendig. Zusätzliche therapeutische Basismaßnahmen sind Bettruhe und ausreichende Flüssigkeitszufuhr sowie der Verzicht auf Alkohol und Nikotin.

4.1 Antivirale Therapie

4.1.1 Amantadine (M2-Kanalblocker)

Die ersten antiviralen Medikamente für die Influenza-Therapie waren die M2-Kanalblocker Amantadin (1967) und Rimantadin (1993), die zur Behandlung des Morbus Parkinson eingesetzt werden. Beide Substanzen hemmen durch Blockierung des viralen M2-Protein-Ionenkanals, der für die Freisetzung der Virusnukleinsäure essenziell ist, die Virusreplikation. Die Amantadine sind gegen Influenza-A-Viren, nicht jedoch gegen Influenza-B-Viren aktiv. Die Erkrankungsdauer konnte bei sofortigem Therapiebeginn innerhalb von 48 Stunden um einen Tag verkürzt werden. Neuropsychiatrische (Schwindel, Halluzinationen, Depressionen) sowie gastrointestinale (Übelkeit, Erbrechen) Nebenwirkungen (Amantadin mehr als

Rimantadin) sind beschrieben.

Rimantadin steht in der Indikation Influenza-Therapie mittlerweile nicht mehr zur Verfügung, Amantadin ist nur mehr für die Prophylaxe zugelassen. Aufgrund hoher Resistenzraten und unerwünschter Wirkungen wird der Einsatz eines M2-Kanalblockers zur Behandlung der Influenza heute als obsolet erachtet.

4.1.2 Ribavirin

Als weitere Option für die antivirale Therapie kommt der Polymerasehemmer Ribavirin, ein Analogon von Guanosin, in Betracht. Die Substanz hemmt kompetitiv die Bildung des Guanosinmonophosphats. Der Wirknachweis gegen Influenza-Viren erfolgte in vitro, beweiskräftige klinische Daten fehlen.

Bei schweren Verläufen einer Influenza-Infektion kann eine Kombinationstherapie in Erwägung gezogen werden. Mögliche Kombinationen sind:

- Oseltamivir plus Amantadin oder
- Oseltamivir plus Amantadin plus Ribavirin.

In-vitro-Tests ergaben synergistische Effekte bei verschiedenen Influenza-A-Typen mit einer Überlegenheit der Dreifach- gegenüber der Zweifachkombination. Allerdings sind auch für diese Therapieoption kaum klinische Daten vorhanden, welche die Anwendung dieser Kombinationstherapien zur Behandlung von Patienten mit schweren Infektionen unterstützen würden.

4.1.3 Neuraminidasehemmer

Seit 1999 sind Neuraminidasehemmer Mittel der Wahl in der Influenza-Therapie. Sie unterbinden die Freisetzung und Ausbreitung neu gebildeter Influenza-Viren aus infizierten Zellen. Die Neuraminidasehemmer sind im Gegensatz zu den Amantadinen sowohl gegen Influenza-A- als auch gegen Influenza-B-Virusstämme wirksam und zugelassen. Zanamivir, Oseltamivir und eingeschränkt Peramivir (parenteral – derzeit noch keine Zulassung) sind als Neuraminidasehemmer erhältlich.

Die klinische Wirksamkeit wird in der Literatur kritisch diskutiert. Ein rezentes Review bescheinigt den Neuraminidase-

Tab. 5: Assoziation zwischen Zeit des Therapiebeginns und Verkürzung der Krankheitsdauer

Studie	Patientenzahl	Patientencharakteristika*	Zeit vom Symptombeginn bis zum Behandlungsbeginn	Verkürzung der Krankheitsdauer**
Zanamivir				
Hayden et al. [12] Cooper et al. [13] Monto et al. [14] Makela et al. [15] MIST Studiengruppe [16] Matsumoto et al. [17]	2.600 (gepoolte Daten)	Gesunde Erwachsene	36–48 Stunden	1–2 Tage
Cooper et al. [13]	Gepoolte Daten (Metaanalyse)	Ältere und Hochrisiko-Patienten	36–48 Stunden	2 Tage
Hedrick et al. [18]	471	Kinder 5–12 Jahre	36–48 Stunden	1 Tag
Oseltamivir				
Cooper et al. [13]	Gepoolte Daten	Gesunde Erwachsene mit labordiagnostisch nachgewiesener Influenza	<48 Stunden	1,4 Tage
Treanor et al. [19]	629	Gesunde Erwachsene mit labordiagnostisch nachgewiesener Influenza	<36 Stunden	1,3 Tage
Nicholson et al. [20]	726	Gesunde Erwachsene mit labordiagnostisch nachgewiesener Influenza	24–36 Stunden	1–2 Tage
Aoki et al. [11]	1.426 (gesamt)	Gesunde Erwachsene (12–70 Jahre) mit labordiagnostisch nachgewiesener Influenza	0–6 Stunden	4,1 Tage ⁺
Aoki et al. [11]	1.426 (gesamt)	Gesunde Erwachsene (12–70 Jahre) labordiagnostisch nachgewiesener Influenza	6–12 Stunden	3,1 Tage ⁺
Cooper et al. [13] Kaiser et al. [21]	Gepoolte Daten verschiedener Studien	Ältere und Hochrisikopatienten mit labordiagnostisch nachgewiesener Influenza	36–48 Stunden	0,5 Tage ⁺⁺
Whitley et al. [22]	695	Kinder (1–12 Jahre) mit Influenza-ähnlicher Erkrankungen (bei 65% labordiagnostisch nachgewiesene Influenza)	<48 Stunden	1,5 Tage ⁺⁺⁺

* In Fällen, in denen Ergebnisse sowohl für Influenza-ähnliche Erkrankungen als auch für labordiagnostisch nachgewiesene Influenza vorlagen, werden nur die nachgewiesenen Influenza-Infektionen dargestellt.

** Vergleich Neuraminidase-Therapie versus unbehandelt – Ausnahmen mit Hinweis (+ / ++ / +++)

+ Vergleich zwischen frühem Beginn einer Neuraminidasehemmer-Therapie und Beginn erst 48 Stunden nach Symptombeginn

++ Bei diesen Studienteilnehmern kam es auch zu einer Reduktion der Antibiotikagabe gegen Infektionen der unteren Atemwege um 34%

+++ Bei diesen Studienteilnehmern kam es auch zu einer Inzidenzreduktion von Otitis media um 44%

Quelle: [10]

hemmern einen – je nach Therapiebeginn – unterschiedlichen Einfluss auf den Krankheitsverlauf bei immunkompetenten Patienten [9]. In den vorliegenden Studien konnte gezeigt werden, dass Zanamivir sowie Oseltamivir die Krankheitsdauer im Schnitt um ca. 0,8–1,5 Tage verkürzen, die Intensität und Dauer der Symptome um 40% reduzieren und die Rate an Sekundärkomplikationen um bis zu 50% (Zanamivir) bzw. bis zu 70% (Oseltamivir) senken können. Um diesen Benefit der Neuraminidasehemmer realisieren zu können, ist ein frühzeitiger Therapiebeginn innerhalb von maximal 48 Stunden nach Auftreten der ersten Symptome notwendig – im Idealfall innerhalb der ersten 12 Stunden (Reduktion der Krankheitsdauer um 3,1 Tage).

Zum Effekt von Zanamivir und Oseltamivir hinsichtlich Reduktion der Krankheitsdauer liegen zahlreiche Studienergebnisse für unterschiedliche Patientenkollektive (gesunde Erwachsene, ältere Patienten und Kinder) vor [10]. Mit der Pharmakotherapie wurde je nach Studie zwischen 0 und 48 Stunden nach Auftreten von Symptomen begonnen. Die Ergebnisse zeigen, dass die Reduktion der Krankheitsdauer eindeutig mit dem Therapiebeginn korreliert.

Auf den sehr frühen (0–12 Stunden) Einsatz der antiviralen Therapie mit Oseltamivir fokussierte eine Studie von Aoki et al. bei einer hohen Patientenzahl (n=1.426) [11]. Wurde mit der Behandlung innerhalb von 0–6 Stunden nach Auftreten der typischen Grippe-symptomatik begonnen, dann verringerte sich die Krankheitsdauer um durchschnittlich 4,1 Tage. Bei Behandlungsbeginn zwischen 6 und 12 Stunden kam es zu einer Reduktion von im Mittel 3,1 Tagen. In anderen Studien mit Therapiebeginn nach 24 Stunden schwankte die Verkürzung der Krankheitsdauer zwischen 0,5 und 2 Tagen (Tab. 5).

Den Effekt einer antiviralen Therapie auf die klinische Symptomatik (alle Symptome, Fieber und respiratorische Symptome) untersuchte eine rezent veröffentlichte Studie mit Oseltamivir im niedergelassenen Bereich [23]. Insgesamt wurden 384 Patienten (90 mit und 294 ohne antivirale Therapie) in der Grippesaison 2007/2008 über zehn Tage nachverfolgt.

Signifikant waren die Ergebnisse für Patienten mit Neuraminidasehemmer-Therapie hinsichtlich Nachlassen der Symptomatik insgesamt und Rückgang respiratorischer Symptome (Husten und Auswurf). Für Fieber ergab sich kein signifikanter Unterschied. In der Verumgruppe wurde auch eine Differenzierung nach Therapiebeginn vorgenommen. Basis des Vergleichs bildete der für unbehandelte Patienten mit 1 festgesetzte Index für alle Symptome. Zu einer signifikanten Reduktion der klinischen Symptomatik kam es nur

bei Verabreichung der Medikation innerhalb von 24 Stunden nach Auftreten der Symptome.

Ling et al. wiesen in einer rezenten Studie nach, dass trotz Therapiebeginn innerhalb der ersten zwei Tage 37% der Patienten am Tag 7 sowie 9% am Tag 10 das Influenzavirus noch ausschieden [24].

Ng et al. untersuchten auch die Ansteckungsgefahr im Haushalt. Erfasst wurden fast 1.000 Kontakte, davon erkrankten 80 Personen (8,1%) an Influenza. In der Auswertung erfolgte die Differenzierung nach Kontakten mit behandelten und unbehandelten Virusträgern sowie nach Therapiebeginn. Die Reduktion der Häufigkeit von Sekundärinfektionen war mit etwa 46% nur bei Behandlungsbeginn innerhalb von 24 Stunden signifikant [23].

Das maximale Zeitfenster beträgt 48 Stunden nach Auftreten der ersten Symptome, ein optimaler therapeutischer Benefit ist bei Verabreichung innerhalb der ersten 24 Stunden nach Symptombeginn zu erwarten. Es fehlen jedoch aussagekräftige Studien für Hochrisikopopulationen (Patienten >65 Jahre, chronisch kranke Patienten, immunsupprimierte Patienten) sowie für einen Therapiebeginn nach den ersten 48 Stunden bei den oben angeführten Hochrisikopatienten. Bei der Entscheidung über eine Anwendung von Oseltamivir sowie Zanamivir bei Schwangeren bzw. Stillenden ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis im Einzelfall abzuwägen und die Schwangere bzw. Stillende über die Vor- und Nachteile der Anwendung zu informieren.

Die Neuraminidasehemmer Oseltamivir und Zanamivir werden von den österreichischen Krankenkassen erstattet, wenn

- aufgrund der vorliegenden epidemiologischen Daten Influenzaviren in der Bevölkerung zirkulieren,
- bei dem Patienten klinisch die Diagnose einer Influenza gestellt ist und
- der effektive Krankheitsbeginn nicht länger als 48 Stunden zurückliegt.

Zur Dosierung der Neuraminidasehemmer siehe Tabelle 7.

4.1.3.1 Oseltamivir

Oseltamivir ist als Kapsel und Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für die orale Therapie verfügbar, für kritisch kranke Patienten kann es als Infusionslösung beim Hersteller (off-label, Compassionate Use Programm) angefordert werden. Die Bioverfügbarkeit ist etwa 75%. Die reguläre Dosierung beträgt ab dem 13. Lebensjahr bzw. ab einem Körpergewicht von >40kg 2 x 75mg p.o. über fünf Tage. Für Kinder bis zum 13. Lebensjahr muss die Dosierung körperlsgewichtsadaptiert als Suspension oder als Kinder-

kapsel zum Einnehmen verabreicht werden (Zulassung für Kinder unter 1 Lj. jedoch nur im Pandemiefall, siehe Tab. 7). Eine Dosisanpassung ist bei schwerer Niereninsuffizienz notwendig. Bei erwachsenen Patienten an der chronischen Hämodialyse dürfte eine Dosierung von 30mg Oseltamivir post HD p.o. ausreichend sein [25] (die Verabreichung von Oseltamivir an Dialysepatienten wird jedoch laut Fachinformation nicht empfohlen, s. dazu Tab. 7).

Die optimale Dosierung von Oseltamivir bei Patienten mit Immunsuppression ist nicht gesichert; von einigen Experten wird zur Resistenzvermeidung und in Erwartung eines besseren Therapieerfolges eine höhere Dosierung (2 x 150mg Oseltamivir) und eine längere Therapiedauer (10 Tage) als die Standardempfehlungen in Erwägung gezogen [26, 27].

Die Hauptnebenwirkungen von Oseltamivir sind Übelkeit (bis 11%), gastrointestinale Symptome (Einnahme mit Nahrung wird empfohlen!) sowie neuropsychiatrische Veränderungen im Sinne von Verwirrtheit, vor allem bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren (bei Jugendlichen 1,9 Ereignisse pro 100.000 Verschreibungen, bei Kindern 9,9/100.000). Die neuropsychiatrischen Veränderungen sind allerdings nicht als typische Nebenwirkungen gesichert, da ebenso viele Fälle ohne antivirale Therapie aufgetreten sind. Bei Vorliegen einer Oseltamivir-Resistenz kann stattdessen – abhängig von der Resistenzsituation – Zanamivir (jedoch nicht Peramivir) parenteral gegeben werden (Tab. 6).

4.1.3.2 Peramivir

Peramivir ist ein neuer, noch nicht zugelassener Neuraminidasehemmer (Phase II/III), der im Rahmen der H1N1v-Pandemie bei schweren Krankheitsfällen nur als „emergency treatment“ nach Versagen einer Standardtherapie und bei Verdacht auf Persistenz der Viruserkrankung als Infusionslösung vom Hersteller off-label zur Verfügung gestellt wurde. Die empfohlene Dosierung beträgt einmalig 600mg Peramivir i.v.. Peramivir ist gleich effektiv wie orales Oseltamivir.

4.1.3.3 Zanamivir

Zanamivir ist als Diskhaler zur Inhalation verfügbar und kann für kritisch kranke Patienten als Infusionslösung (Dosierung 2 x 600mg i.v.) beim Hersteller (off-label) angefordert werden. Die Bioverfügbarkeit der inhalierten Dosis beträgt etwa 10–20%. Die reguläre Dosierung beträgt ab dem 5. Lebensjahr 2 x 10mg Zanamivir p. inh. über 5 Tage. Während mit der Einnahme von Kapseln oder Saft die meisten Patienten vertraut sind, hat sich die inhalative Verabreichung in der Praxis als begrenzt einsetzbar erwiesen. Die Handhabung eines Diskhalers wird bei Patienten ohne Vorerfahrung zusätzlich durch die Beeinträchtigung aufgrund der Erkrankung, z.B. hohes Fieber, erschwert.

Die Hauptnebenwirkung von Zanamivir sind Bronchospasmen (mit Todesfolgen) bei älteren bzw. bei Patienten mit

Tab. 6: Medikamentenempfindlichkeit von Influenzaviren A und B, erhoben bei Patienten mit Oseltamivir- und Zanamivir-Therapie

Virustyp/Subtyp	Medikament	Neuraminidase-Mutation ¹	Medikamentenempfindlichkeit ²		
			Oseltamivir	Zanamivir	Peramivir
A/H3N2	Oseltamivir	R292K	R	,R'	R
		E119V	R	S	S
		E119V + I222V	R	S	,R'
		N294S	,R'	S	S
		Δ244 – 247	R	S	
A/H1N1	Oseltamivir	H274Y	R	S	R
A/H5N1	Oseltamivir	H274Y	R	S	
		N294S	,R'	S	
B	Oseltamivir	D198N	,R'	,R'	S
	Zanamivir	R152K	R	R	R

1) Aminosäuren nummeriert nach N2-Sequenz

2) Bestimmt mittels Neuraminidase-Test (R = Ausgeprägte Resistenz; ,R' = mittlere Reduktion des Ansprechens auf das Medikament; S = relativ geringe Veränderung der Medikamenten-Empfindlichkeit)

Quelle: [37]

chronischen Atemwegserkrankungen. Deshalb gelten diese Erkrankungen als Kontraindikation für die Verordnung von Zanamivir.

Der Erfolg einer Therapie mit Neuraminidasehemmern hängt nicht nur vom möglichst frühen Therapiebeginn, sondern ganz entscheidend auch von der Patientencompliance ab. Dazu gehört einerseits die rasche Einlösung des Rezepts in der Apotheke und andererseits die konsequente Einhaltung der Therapiedauer von fünf Tagen. Dies ist insofern von Bedeutung, als Vasoo et al. zeigen konnten, dass bei der Pandemie 2009/2010 die mediane Dauer bis zur Hospitalisierung drei Tage betrug und es noch weitere 27,3 (3,1–222,5) Stunden dauerte, bis die Patienten Oseltamivir erhielten [30].

4.2 Pro und kontra Neuraminidasehemmer-Therapie

Oseltamivir und Zanamivir (durch die Applikationsform etwas eingeschränkt) können einen positiven Einfluss auf den Influenza-Verlauf haben. Jedoch ist dieser positive Effekt von verschiedenen Faktoren abhängig, sodass sowohl die Literaturmeinung als auch jene der Experten differenziert ausfallen. Da das Zeitfenster für eine Neuraminidasehemmer-Therapie maximal 48 Stunden beträgt, im Idealfall aber kürzer sein sollte, muss die Therapieentscheidung sobald wie möglich fallen, da ein Zuwarten den möglichen Therapieerfolg reduziert.

Ein unkritischer Einsatz von Neuraminidasehemmern birgt allerdings das Risiko einer Resistenzzunahme, weshalb deren Einsatz innerhalb des zeitlichen therapeutischen Fensters auf

Risikogruppen und Patienten mit klarer Krankheitsymptomatik beschränkt werden sollte.

4.2.1 Wer soll behandelt werden?

Patienten mit gesicherter Diagnose sollen innerhalb der ersten 24 bis maximal 48 Stunden nach Auftreten der ersten Symptome mit einem Neuraminidasehemmer behandelt werden. Patienten, die einer Risikogruppe (Tab. 8) angehören, soll eine Neuraminidasehemmer-Therapie empfohlen werden, wenn die epidemiologischen, klinischen und zeitlichen Voraussetzungen erfüllt sind.

Patienten, die eine Neuraminidasehemmer-Therapie wünschen, kann diese nur dann verschrieben werden, wenn die epidemiologischen, klinischen und zeitlichen Voraussetzungen erfüllt sind.

Zu den Risikogruppen für Komplikationen durch Influenza-Erkrankungen gehören u.a. Kinder unter 5 Jahren (v.a. <1 Lj.), Schwangere, Patienten über 50 Jahren, mit Begleiterkrankungen des kardiovaskulären Systems, chronischen Erkrankungen der Lunge, der Niere, der Leber, mit Diabetes, Adipositas oder neurologischen Erkrankungen (v.a. St. p. Insult, oder Demenz).

Zum Vorgehen bei Kindern unter fünf Jahren: Die häufig auftretende Neben-

Tab. 7: Dosierung der Neuraminidasehemmer zur Influenza-Therapie

Oseltamivir									
Erwachsene, Kinder ab 13. Lj.	2 x 75mg p.o.								
Kinder ab 1. Lj.	<table border="0"> <tr> <td style="padding-right: 10px;">≤15kg</td> <td>2 x 30mg p.o.</td> </tr> <tr> <td>15–23kg</td> <td>2 x 45mg p.o.</td> </tr> <tr> <td>>23–40kg</td> <td>2 x 60mg p.o.</td> </tr> <tr> <td>>40kg</td> <td>2 x 75mg p.o.</td> </tr> </table>	≤15kg	2 x 30mg p.o.	15–23kg	2 x 45mg p.o.	>23–40kg	2 x 60mg p.o.	>40kg	2 x 75mg p.o.
≤15kg	2 x 30mg p.o.								
15–23kg	2 x 45mg p.o.								
>23–40kg	2 x 60mg p.o.								
>40kg	2 x 75mg p.o.								
Bei Kindern unter dem 1. Lebensjahr ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis im Einzelfall abzuwägen. Eine Zulassung besteht derzeit nur im Pandemiefall.									
Kinder	<table border="0"> <tr> <td style="padding-right: 10px;">≥3. LMo bis 12. LMo</td> <td>2 x 3,0mg/kg KG p.o.</td> </tr> <tr> <td>≥1. LMo bis 3. LMo</td> <td>2 x 2,5mg/kg KG p.o.</td> </tr> <tr> <td>bis 1. LMo</td> <td>2 x 2,0mg/kg KG p.o.</td> </tr> </table>	≥3. LMo bis 12. LMo	2 x 3,0mg/kg KG p.o.	≥1. LMo bis 3. LMo	2 x 2,5mg/kg KG p.o.	bis 1. LMo	2 x 2,0mg/kg KG p.o.		
≥3. LMo bis 12. LMo	2 x 3,0mg/kg KG p.o.								
≥1. LMo bis 3. LMo	2 x 2,5mg/kg KG p.o.								
bis 1. LMo	2 x 2,0mg/kg KG p.o.								
Bei Dialysepatienten wird der Einsatz von Oseltamivir laut Fachinformation nicht empfohlen. Die folgenden Dosierungen beruhen lediglich auf Literaturangaben.									
Dialysepatienten									
● Erwachsene, Kinder ab 13. Lj. [25, 28]	1 x 30mg post HD p.o.								
● Kinder ab 1. Lj. [29]									
<15kg	1 x 7,5mg post HD p.o.								
15–23kg	1 x 10mg post HD p.o.								
>23–40kg	1 x 15mg post HD p.o.								
>40kg	1 x 30mg post HD p.o.								
Zanamivir									
Erwachsene, Kinder ab 5. Lj.	2 x 10mg p. inh.								
Therapiedauer jeweils 5 Tage.									

Quelle: Fachinformation, sofern nicht gesondert angegeben

wirkung Erbrechen schränkt in der Praxis den Gebrauch von Oseltamivir bei sonst gesunden Kindern unter 5 Jahren ein. In vielen pädiatrischen Fachabteilungen bzw. Ambulanzen wird daher Oseltamivir als Option den Eltern angeboten, wobei auf das Nutzen-Nebenwirkungs-Profil explizit hingewiesen wird. Häufig kommt es in der Folge zu keiner Verordnung. Anders ist die Situation bei Kindern mit Immunsuppression, schweren Grunderkrankungen oder einem anderweitig erhöhten Risiko; diese Kinder sollen sehr wohl sofort mit Oseltamivir behandelt werden.

4.2.2 Wer soll nicht behandelt werden?

- Patienten, die einer Neuraminidasehemmer-Therapie ablehnend gegenüber stehen, sollten keine verschrieben bekommen, da das Risiko der fehlenden Compliance (= mangelhafte Einnahme) das Risiko einer Resistenzentwicklung in sich birgt.
- Patienten, die allergisch auf einen Neuraminidasehemmer reagiert haben, darf keine Therapie im Erkrankungsfall verschrieben werden.
- Bei Patienten, die mehr als 48 Stunden nach Symptombeginn kommen, ist die Verschreibung eines Neuraminidasehemmers nicht mehr indiziert.
- Patienten mit einem milden, selbstlimitierenden Verlauf der Erkrankung, wie er z.B. auch bei H1N1v vorkam, müssen nicht mit Neuraminidasehemmern behandelt werden.

4.2.3 Reduktion der Mortalität durch antivirale Therapie

Zur Frage der Reduktion von Mortalität und Sekundärkomplikationen bei Hochrisikopatienten durch eine antivirale Therapie gibt es bisher keine prospektiv randomisierten Studien. In mehreren retrospektiven und Observationsstudien bewirkte die Therapie mit Neuraminidasehemmern allerdings eine – signifikante – Reduktion der Mortalität bei schweren Verläufen der Infektion.

So konnten fünf Studien aus verschiedenen Kontinenten, bei verschiedenen Patientenkollektiven, eine Mortalitätsreduktion um bis zu 83% zeigen [31-35].

4.3 Antipyretische Therapie

Basismaßnahmen sind ausreichende Flüssigkeitszufuhr und (Bett-)Ruhe. Bei Kindern erfordern Temperaturen bis 38,5/39°C üblicherweise keine Behandlung, außer bei Anamnese von Fieberkrämpfen. Vorteilhaft ist die Antipyrese für Hochrisiko-Personen mit chronisch-kardiopulmonalen, neurologischen und Stoffwechselerkrankungen. Ab einer Temperatur über 41°C ist immer eine antipyretische Medikation indiziert.

Als antipyretische Medikamente kommen bei Kindern und Erwachsenen Paracetamol (=Acetaminophen), Azetylsalizylsäure (bei Kindern kontraindiziert) und Ibuprofen (wirkt antipyretisch, analgetisch und antiphlogistisch) in Frage. Cave: Die antipyretische Therapie verlängert die Krankheitsdauer und die Dauer der Virusausscheidung. Die empfohlenen Dosierungen für Erwachsene sind:

- für Paracetamol 10–15mg/kg alle 4 Stunden,
- für Azetylsalizylsäure 0,5–2g pro Tag,
- für Ibuprofen 5–10mg/kg alle 6–8 Stunden.

4.4 Indikationen für antimikrobielle Therapien

Die begleitende Verabreichung von Antibiotika zur antiviralen Therapie ist nur dann notwendig, wenn im Verlauf der Influenza-Erkrankung eine bakterielle Sekundärinfektion auftritt. Eine prophylaktische Antibiotikagabe wird grundsätzlich als nicht notwendig erachtet.

Eine unkomplizierte Influenza bei Patienten ohne Risikofaktoren und ohne Pneumonie stellt demnach keine Indikation für eine antimikrobielle Therapie dar. Als klare Indikation gilt hingegen das Auftreten einer Pneumonie, die klinisch suspekt und verifiziert wird. Therapieempfehlungen für die Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie können dem Österreichischen Expertenstatement ([http://www.oeginfekt.at/download/experten_statement_ambulant_erworbene_pneumonie_\(cap\)_2008.pdf](http://www.oeginfekt.at/download/experten_statement_ambulant_erworbene_pneumonie_(cap)_2008.pdf)) entnommen werden. Es gibt 3 Möglichkeiten: eine virale Pneumonie, eine gleichzeitige Infektion oder eine Infektion nach Abklingen der Influenza. Mittel der Wahl sind Betalaktame, die gegen Pneumokokken, Staphylokokken und (vor allem bei Patienten mit COPD) *Hämophilus influenzae* wirksam sind. Als Alternative bei Allergie oder Therapieversagen kommen Chinolone (Moxifloxacin oder Levofloxacin) zur Anwendung.

5. Prophylaxemaßnahmen

5.1 Hygienemaßnahmen

Hygieneempfehlungen sind grundsätzlich immer einsetzbar und bieten eine individuelle Handlungsoption. Außerhalb medizinischer Bereiche steht eine forcierte Händehygiene, z.B. die Hände häufig und gezielt zu waschen bzw. ungewaschene Hände von Augen und Mund fernzuhalten, im Vordergrund. Da die Verbreitung der Influenzaviren über eine Tröpfcheninfektion erfolgt, ist korrektes Niesen in die Cubitae zur Vermeidung von Kontamination der eigenen Hände bzw. der Ausbreitung von Influenzaviren unabdingbar.

Bereits an Influenza Erkrankte sollten zu Hause bleiben, bis die Symptomatik abgeklungen ist.

Tab. 8: Antivirale Therapie bei gesunden Patienten und Risikogruppen

Risikogruppe	Antivirale Therapie	Bemerkungen
Gesunde Patienten mit unkomplizierter Erkrankung	Therapie mit Oseltamivir oder Zanamivir erwägen, abhängig von klinischem Zustand und Verfügbarkeit. Therapie ist sinnvoll, wenn sie <48h nach Beginn der fieberhaften respiratorischen Erkrankung begonnen werden kann	Alle Patienten anhalten, neuerlich zu erscheinen, wenn die Erkrankung fortschreitet bzw. sich bis 72h nach Symptombeginn keine Besserung zeigt
Patienten mit erhöhtem Komplikationsrisiko	Therapie mit Oseltamivir oder inhalativem Zanamivir so schnell wie möglich beginnen, wenn Patient eine unkomplizierte Erkrankung hat	Nicht auf Laborergebnisse warten
Patienten mit schwerer oder progredienter Erkrankung; hospitalisierte Patienten	Ev. erhöhte Oseltamivir-Dosis verwenden (z.B. 2 x 150 mg täglich) und Therapiedauer verlängern (z.B. auf zehn Tage). Die Verwendung von intravenösem Zanamivir oder Peramivir (falls verfügbar) stellt eine zuverlässige Medikamentenexposition sicher, vor allem bei kritisch kranken Patienten	Nicht auf Laborergebnisse warten und Therapie bei initial negativen Ergebnissen nicht beenden. Therapie (selbst verzögert) ist immer dann indiziert, wenn eine aktive Virusreplikation wahrscheinlich ist. Systemische Kortikoide nicht routinemäßig für die Therapie von Lungenerkrankungen verwenden
Neugeborene und Kleinkinder	Therapie mit Oseltamivir nach Körpergewicht (Dosierung siehe Tabelle 7) ¹	Falls orale pädiatrische Formulierung von Oseltamivir nicht verfügbar, modifizierte magistral zubereitete Suspension aus Hartkapseln einsetzen ²
Schwangere Frauen	Keine kontrollierten Studien, kritische Risiko-Nutzen Abwägung nötig. Therapie mit Oseltamivir oder Zanamivir so schnell wie möglich nach Einsetzen der Symptome beginnen	Falls Antipyretika erforderlich sind, Paracetamol verwenden; NSAR sowie auch Azetylsalizylsäure vermeiden, da sowohl Risiken für den Fötus als auch Blutungsgefahr bei der Mutter bestehen
Stillende Frauen	Keine kontrollierten Studien, kritische Risiko-Nutzen Abwägung nötig. Therapie mit Oseltamivir oder Zanamivir beginnen; Stillen kann fortgesetzt werden	Entsprechende Infektions-Vorsorgemaßnahmen treffen; Oseltamivir wurde im Tierexperiment in der Muttermilch nachgewiesen
Immunsupprimierte Patienten	Falls Oseltamivir verabreicht wird, ununterbrochene Verabreichung durch zehn Tage erwägen; Zanamivir ist eine Option für unkomplizierte Krankheitsfälle	Patienten hinsichtlich Virus-Clearance überwachen; falls Hinweise auf fortgesetzte Virusreplikation bestehen, Resistenzentwicklung gegen Oseltamivir erwägen
Patienten mit vermuteter oder nachgewiesener Resistenz gegen Oseltamivir	Bei Patienten mit unkomplizierter Erkrankung Therapie mit inhalativem Zanamivir beginnen; intravenöses Zanamivir (falls verfügbar) für Patienten mit schweren oder progredienten klinischen Verläufen	Erhöhtes Risiko für Oseltamivir-Resistenz bei Patienten mit langdauernder Erkrankung, besonders bei schwerer Immunsuppression und langdauernder Oseltamivir-Verabreichung sowie bei Patienten, bei denen eine Chemoprophylaxe versagt hat

1) Siehe hierzu jedoch die Bemerkungen unter Punkt 4.2.1

2) Details zur Zubereitung in der veröffentlichten österr. Fachinformation zu Tamiflu

Quelle: WHO-Empfehlungen zum Influenza-Pandemie-Management [36]

5.2 Medikamentöse Prophylaxe

Wichtigste Maßnahme, vor allem für besonders gefährdete Berufsgruppen und Personen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko, ist die saisonale Grippeimpfung. Mit Einsetzen des vollen Impfschutzes ist frühestens nach etwa 7 Tagen zu rechnen. Im Einzelfall kann bei nicht Geimpften dieser Kollektive nach individueller Nutzen-Risiko-Bewertung und unter Berücksichtigung von Faktoren, die eine Resistenz-

entwicklung begünstigen könnten, zur Überbrückung der Zeit ohne Immunschutz die prophylaktische Anwendung antiviraler Medikamente (ohne oder nach Exposition) zur Reduktion des Erkrankungsrisikos erwogen werden. Die Postexpositionsprophylaxe erfolgt mittels Oseltamivir 1 x 75mg per os über zehn Tage. Die Chemoprophylaxe wird für die Allgemeinbevölkerung im Rahmen einer saisonalen Influenza-Epidemie aber nicht empfohlen. ■

Literatur

1. Dharan NJ et al.: Infections with oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) virus in the United States. *JAMA* 2009;301(10):1034-1041
2. Dutkowski R: Oseltamivir in seasonal influenza: cumulative experience in low- and high-risk patients. *J Antimicrob Chemother* 2010;65 Suppl 2:ii11-ii24
3. Gaur AH et al.: Intravenous zanamivir for oseltamivir-resistant 2009 H1N1 influenza. *N Engl J Med* 2010;362(1):88-89
4. Kidd IM et al.: H1N1 pneumonitis treated with intravenous zanamivir. *Lancet* 2009;374(9694):1036
5. Bhat N et al.: Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003-2004. *N Engl J Med* 2005;353(24):2559-2567
6. Hoffmann C: Clinical Presentation in Influenza, In: *Influenza Report, BS Kamps, Hoffmann, C, and Preiser, W (Hrsg.) 2006. ISBN 3-924774-51-X* <http://www.influenzareport.com/ir/cp.htm>
7. Steininger C et al.: Near-patient assays for diagnosis of influenza virus infection in adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2009;15(3):267-273
8. Bellmann-Weiler R et al.: Accuracy of bedside antigen tests in the diagnosis of new influenza A/H1N1v infection. *Clin Microbiol Infect* 2010
9. Moss RB et al.: Targeting pandemic influenza: a primer on influenza antivirals and drug resistance. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(6):1086-1093
10. Moscona A: Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med* 2005;353(13):1363-1373
11. Aoki FY et al.: Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. *J Antimicrob Chemother* 2003;51(1):123-129
12. Hayden FG et al.: Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections. *GG167 Influenza Study Group. N Engl J Med* 1997;337(13):874-880
13. Cooper NJ et al.: Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2003;326(7401):1235
14. Monto AS 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(2):254-261
15. Makela MJ et al.: Clinical efficacy and safety of the orally inhaled neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza: a randomized, double-blind, placebo-controlled European study. *J Infect* 2000;40(1):42-48
16. Keine Autoren angegeben: Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. The MIST (Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists) Study Group. *Lancet* 1998;352(9144):1877-1881
17. Matsumoto K et al.: Safety and efficacy of the neuraminidase inhibitor zanamivir in treating influenza virus infection in adults: results from Japan. *GG167 Group. Antivir Ther* 1999;4(2):61-68
18. Hedrick JA 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(5):410-417
19. Treanor JJ et al.: Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. *US Oral Neuraminidase Study Group. JAMA* 2000;283(8):1016-1024
20. Nicholson KG 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(9218):1845-1850
21. Kaiser L et al.: Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med* 2003;163(14):1667-1672
22. Whitley RJ et al.: Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(2):127-133
23. Ng S et al.: Effects of oseltamivir treatment on duration of clinical illness and viral shedding and household transmission of influenza virus. *Clin Infect Dis* 2010;50(5):707-714
24. Ling LM et al.: Effects of early oseltamivir therapy on viral shedding in 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection. *Clin Infect Dis* 2010;50(7):963-969
25. Robson R et al.: The pharmacokinetics and tolerability of oseltamivir suspension in patients on haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(9):2556-2562
26. Dulek DE et al.: Use of intravenous zanamivir after development of oseltamivir resistance in a critically ill immunosuppressed child infected with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus. *Clin Infect Dis* 2010;50(11):1493-1496
27. Casper C et al.: How I treat influenza in patients with hematologic malignancies. *Blood* 2010;115(7):1331-1342
28. Ariano RE et al.: Enteric absorption and pharmacokinetics of oseltamivir in critically ill patients with pandemic (H1N1) influenza. *CMAJ* 2010;182(4):357-363
29. Schreuder MF et al.: Oseltamivir dosing in children undergoing hemodialysis. *Clin Infect Dis* 2010;50(10):1427-1428
30. Vasoo S et al.: Timely administration of antivirals for pandemic (H1N1) 2009 influenza. *Clin Infect Dis* 2010;50(10):1428-1429
31. McGeer A et al.: Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis* 2007;45(12):1568-1575
32. Lee N et al.: Antiviral treatment for patients hospitalized with severe influenza infection may affect clinical outcomes. *Clin Infect Dis* 2008;46(8):1323-1324
33. Hanshaoworakul W et al.: Severe human influenza infections in Thailand: oseltamivir treatment and risk factors for fatal outcome. *PLoS One* 2009;4(6):e6051
34. Dominguez-Cherit G et al.: Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009;302(17):1880-1887
35. Jain S et al.: Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009;361(20):1935-1944
36. Bautista E et al.: *N Engl J Med* 2010;362:1708-1719
37. F. Hayden: *Clinical Infectious Diseases* 2009, 48:53-13

Zusammenfassung

Diagnostik

Während einer saisonalen Influenza-Epidemie ist die routinemäßige Labordiagnostik für Influenza nicht notwendig, da das Ergebnis für den einzelnen Patienten aus technischen Gründen nicht rechtzeitig mitgeteilt werden kann. Influenza-Schnelltests sind zurzeit nicht ausreichend sensitiv, sodass sie keine Entscheidungshilfe darstellen.

Voraussetzungen für eine erfolgreiche und sinnvolle Influenza-Therapie

- Vorliegen epidemiologischer Daten, die zeigen, dass das saisonale Influenza-Virus in der Bevölkerung zirkuliert. Der Beginn der jährlichen Grippesaison und ihr Ende werden vom Department für Virologie der Medizinischen Universität Wien basierend auf den Sentinella-Daten bekannt gegeben.
- Vorliegen Influenza-typischer Symptome beim Patienten und daher eine möglichst exakte Abklärung seiner Beschwerden. Frühe und häufige Beschwerden bei immunkompetenten Erwachsenen sind vor allem Frösteln und Schüttelfrost, Husten, Kopf- und Halsschmerzen. Fieber gilt als Kardinalsymptom der Influenza-Infektion, kann aber um 6–8 Stunden verzögert auftreten.
- Feststellung des eigentlichen Erkrankungsbeginns, der maximal 48 Stunden zurückliegen darf, und Beginn der Therapie mit einem Neuraminidasehemmer. Der maximale therapeutische Benefit wird erzielt, wenn mit der Neuraminidasehemmer-Therapie innerhalb von 12 Stunden begonnen wird. Ist das 48-Stunden-Zeitfenster geschlossen, hat die Neuraminidasehemmer-Gabe keinen Nutzen mehr für den Patienten und ist daher nicht indiziert.

Die Indikationsstellung für die Influenza-Therapie erfordert daher eine präzise Anamnese unter Berücksichtigung aller Symptome. Eine Selbstmedikation ist abzulehnen.

Therapie

Vorrangiges Ziel der spezifischen sowie symptomatischen Grippetherapie ist die Abwendung eines schweren Krankheitsverlaufs. Basismaßnahmen sind Bettruhe und viel trinken.

Die Beachtung zusätzlicher Risikofaktoren und der Schweregrad des bisherigen Krankheitsverlaufes dienen als Entscheidungshilfe, ob eine antivirale Therapie empfohlen, angeboten oder abgelehnt wird.

Mittel der Wahl sind heute die seit mehr als zehn Jahren zugelassenen Neuraminidasehemmer, die entweder als inhalative oder als orale Applikationsform zur Verfügung stehen, wobei die bessere Patientencompliance der oralen Therapieform den Vorzug gibt.

Resistenzsituation

Das Nichteinhalten von Dosierungsvorschreibungen (Unterdosierung, zu früher Abbruch der Behandlung) und falsche Indikationen (grippaler Infekt) können wie bei Antibiotika einer Resistenzentwicklung Vorschub leisten. Für Zanamivir wurde eine äußerst geringe Resistenzentwicklung erhoben, es kann in Abhängigkeit von der Resistenzmutation bei Oseltamivir-resistenten Influenza-Stämmen eingesetzt werden. Oseltamivir-Resistenzen treten etwas häufiger auf, wenngleich die Testergebnisse für Oseltamivir im 3-Jahres-Vergleich eine rückläufige Tendenz zeigen.

Der erfolgreiche Einsatz von Neuraminidasehemmern ist zusammenfassend von der raschen und richtigen klinischen Diagnose abhängig. Im Idealfall kann die Erkrankungsdauer um etwa 3–4 Tage verkürzt werden, im Regelfall sind es 0,8–1,5 Krankheitstage.

IMPRESSUM: Medieninhaber (Verleger) und Herausgeber: Verlagshaus der Ärzte GmbH, Nibelungengasse 13, A-1010 Wien, presse.verlag@oak.at; Chefredaktion: Dr. Agnes M. Mühlgassner; Verlagsleitung ÖÄZ, Anzeigenleitung: Ulrich P. Pachernegg Tel.: 01/5124486-18; **In Kooperation mit:** Medical Dialogue Kommunikations- und PublikationsgmbH. (Redaktionelle Umsetzung), Lederergasse 22/16, A-1080 Wien, Tel.: 01/4021754, Geschäftsführung: Karl Buresch, Redaktion dieser Ausgabe: Herbert Hauser. **Für den Inhalt dieser Ausgabe verantwortlich:** Vorsitz: Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch. Teilnehmer: Dr. Christian Euler, Dr. Rainer Gattringer, Univ.-Prof. DDr. Wolfgang Graninger, Dr. Ursula Karnthaler, Univ.-Prof. Dr. Herwig Kollaritsch, o. Univ.-Prof. Dr. Michael Kunze, OA Dr. Hermann Laferl, o. Univ.-Prof. DDr. Egon Marth, Univ.-Prof. Dr. Ingo Mutz, Univ.-Prof. Dr. Theresia Popow-Kraupp, Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Popp, Univ.-Prof. Dr. Wolfgang R. Sperr, Univ.-Prof. Dr. Günter Weiss, Univ.-Prof. Dr. Werner Zenz, Prim. Univ.-Prof. Dr. Karl Zwiauer; **Layout & DTP:** Konstantin Riemerschmid, **Fotos:** Hans Ringhofer; Titelbild: Mauritius Images; **Auflage:** 15.500 Stück; Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlagshauses der Ärzte GmbH. oder der Medical Dialogue GmbH. Mit freundlicher Unterstützung der Firma Roche