

Deutsche Akademie für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

Kommission für Infektionskrankheiten und Impfungen

Stellungnahme zur Verwendung von Neuraminidasehemmern zur Therapie bzw. Prophylaxe der Influenza bei Kindern und Jugendlichen

Hintergrund

Die Influenza (Grippe) ist eine akute virale Infektionskrankheit der Atemwege. Sie beginnt meist plötzlich mit hohem Fieber, Schüttelfrost, Abgeschlagenheit und geht mit Kopf-, Rücken- und Gliederschmerzen sowie starkem Krankheitsgefühl einher. Gefürchtet sind perakute Formen, die durch akutes Herz-Kreislaufversagen und/oder fulminante Pneumonie zum Tode führen können. Oftmals sind bakterielle Sekundärinfektionen (meist durch Pneumokokken) für diese Komplikationen verantwortlich (1). Besonders komplikationsgefährdet sind Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion (z.B. bronchopulmonale Dysplasie, Asthma bronchiale oder Mukoviszidose), chronischen Herz- und Nierenleiden, neuromuskulären Erkrankungen, Diabetiker, Patienten mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten, Schwangere, Säuglinge sowie allgemein Personen im höheren Lebensalter (ab ca. 60 Jahren).

Zur Prophylaxe der jährlich epidemisch im Winterhalbjahr auftretenden Grippe (hervorgerufen durch Influenza-A-, seltener –B-Viren) sind Impfstoffe verfügbar, die jährlich entsprechend dem Antigenmuster der aktuell zirkulierenden Influenzaviren in neuer Zusammensetzung produziert werden. Sie werden von der STIKO u.a. für die oben angeführten Risikogruppen als Indikationsimpfung empfohlen (2). Regionale und/oder nationale Influenza-Überwachungssysteme erlauben eine zuverlässige Einschätzung von Beginn und Ende der alljährlichen Epidemien (meist Ende Dezember bis Mitte Februar).

Neben den Impfstoffen zur Prophylaxe ist in Deutschland seit vielen Jahren Amantadin zur Therapie der Influenza zugelassen. Es hemmt die Replikation der Influenza A-Viren (nicht aber die der Influenza B-Viren!). Ein therapeutischer Effekt ist aber nur zu erwarten, wenn die Behandlung innerhalb der ersten 24 (-48) Stunden beginnt (3).

Neuerdings sind in Deutschland zwei Neuraminidasehemmer - Zanamivir (RELENZA®) bzw. Oseltamivir (TAMIFLU®) - zur Behandlung bzw. Prophylaxe der Influenza zugelassen und erhältlich. Zum Einsatz dieser Medikamente bei Kindern und Jugendlichen nehmen wir im folgenden Stellung.

Pathogenetische Rolle der viralen Neuraminidase

Auf der Hülle des Influenzavirus befinden sich die Glykoproteine Hämagglutinin (H) und Neuraminidase (N), die als wichtige Virulenzfaktoren gelten. Das Hämagglutinin dient der Virusbindung an Zellrezeptoren und der anschließenden Fusion mit der zellulären Membran der infizierten Zelle. Die Neuraminidase bewirkt die Freisetzung neugebildeter Viren aus der infizierten Zelle. Sowohl das Hämagglutinin wie auch die Neuraminidase unterliegen durch den Austausch von Genomsegmenten verschiedener Influenzaviren einem häufigen antigenen Wandel (Antigendrift bzw. –shift), der die oben erwähnte regelmässige Anpassung der Impfstoffzusammensetzung erfordert (1).

Anwendung und Wirkprinzip der Neuraminidasehemmer

Zanamivir (RELENZA®) ist ab dem Alter von 12 Jahren zur Therapie der Influenza zugelassen. Es wird wegen seiner unzureichenden oralen Bioverfügbarkeit als einzeldosiertes Pulver (5 mg) zur Inhalation angeboten. Dazu sind über 5 Tage alle 12

Stunden je 2 Inhalationen (mit Hilfe eines produktspezifischen sogenannten "Diskhalers") erforderlich.

Oseltamivir (TAMIFLU®) ist in Deutschland ab dem Alter von 1 Jahr (= 1. Geburtstag) zur Therapie sowie ab dem Alter von 13 Jahren zur Prophylaxe der Influenza zugelassen. Die Gabe erfolgt per os (Suspension oder Kapseln) alle 24 Stunden über 7 Tage (postexpositionell als Prophylaxe) bzw. einmal täglich für bis zu 6 Wochen (saisonale Prophylaxe). Die therapeutische Gabe erfolgt alle 12 Stunden für 5 Tage. Die Einzeldosis beträgt gewichtsabhängig 30 bis 75 mg. Nähere Angaben zu beiden Medikamenten befinden sich in den Fachinformationen.

Beide Stoffe hemmen selektiv die Neuraminidase von Influenzaviren A und B und verhindern dadurch die Virusfreisetzung aus infizierten Zellen. Zanamivir und Oseltamivir entfalten ihre Wirkung (in vitro Untersuchungen) gegenüber allen Influenza B-Viren und allen bislang bekannten Neuraminidase-Subtypen der Influenza A-Viren. Eine Resistenzentwicklung ist vereinzelt beobachtet worden. Da diese aber mit reduzierter Virulenz und Kontagiosität des mutierten Virus einher geht, ist ihre klinische Bedeutung vermutlich gering (4).

Relevante Interaktionen mit anderen Medikamenten sind bislang nicht bekannt.

Klinische Studien zur Therapie mit Neuraminidasehemmern

Die bisherigen Erkenntnisse stammen vorwiegend aus randomisierten, plazebo-kontrollierten Studien bei Jugendlichen (ab 12 J) und Erwachsenen (gesund bzw. mit Asthma und/oder chronisch-obstruktiver Lungenkrankheit = COPD). Sowohl Zanamivir als auch Oseltamivir bessern im Vergleich zu Plazebo signifikant die Symptome der Influenza, verkürzen die Krankheitsdauer im Median um etwa 36 Stunden (Spanne: 24 bis 60 Stunden) und reduzieren die Komplikationsrate, vorausgesetzt der Patient hat Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) und die Behandlung setzt spätestens innerhalb von 36 (-48) Stunden nach Beginn der ersten Symptome ein (5,6). Als "Besserung" definierte man dabei Entfieberung und Rückbildung der charakteristischen Influenza-Begleitsymptome (z.B. Muskel- und Kopfschmerzen, Husten). Studien mit direktem Vergleich von Oseltamivir und Zanamivir liegen nicht vor.

Inhalationen mit Zanamivir führen weder bei primär Gesunden noch bei Patienten mit leichtem oder mittelschwerem Asthma und/oder COPD zu einer Beeinträchtigung der Atmungsparameter (FEV1 u.a.). Auch sind bislang keine anderen spezifischen Nebenwirkungen bekannt geworden. Bei schwerem Asthma sind vereinzelt nach Inhalation von Zanamivir passagere Verschlechterungen beobachtet worden (4).

Die Verträglichkeit von Oseltamivir ist gut und für eine Behandlungsdauer von bis zu 6 Wochen belegt. Im Vergleich zu Plazebo war Oseltamivir bei Kindern lediglich etwas häufiger mit Erbrechen (15% vs. 9%) assoziiert. Dies beschränkte sich meist auf die erste Gabe und führte nur selten zum Abbruch der Behandlung. Andere Symptome traten in beiden Gruppen etwa gleich häufig auf. Da Oseltamivir renal ausgeschieden wird, ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) eine Dosisreduzierung erforderlich (7).

Die spezifische Antikörperproduktion wird durch Neuraminidasehemmer nicht beeinträchtigt.

Bei Kindern liegen bislang nur wenige Erfahrungen vor. Sie beschränken sich auf Oseltamivir, da die inhalative Anwendung (Zanamivir) für Kinder wenig geeignet ist. Mehr als 1000 Kinder wurden bislang in Studien mit Oseltamivir behandelt (7). Die Wirksamkeit von Oseltamivir bei Kindern ist in einer publizierten Studie nachgewiesen (8). In dieser Studie erhielten 695 Kinder (97% davon nicht gegen Influenza geimpft) in den USA im Alter von 1-12 Jahren (Median: 5 Jahre) doppelblind-randomisiert entweder Oseltamivir (n=344) oder Plazebo (n=351). Bei 65% der Kinder konnte eine Influenza

mikrobiologisch gesichert werden (Plazebo: n=235, Oseltamivir: n=217). Bei den mit Oseltamivir behandelten, infizierten Kindern war die Krankheitsdauer signifikant verkürzt (101 versus 137 Stunden). Ferner war eine signifikante Linderung der Symptome "Fieber", "Husten" und "Schnupfen" in Dauer (um 26%) und Schwere (um 29% gemäss Symptomen-Score) zu verzeichnen. Schließlich war auch eine verminderte Rate an Otitiden (12% versus 21%) und entsprechend geringere Antibiotikabehandlungen (31% versus 41%) zu verzeichnen. Die Verträglichkeit von Oseltamivir war gut, die Abbruchrate betrug 1.8% (Plazebo: 1.1%). Lediglich Erbrechen trat bei Einnahme von Oseltamivir signifikant häufiger als nach Plazebo auf (14.3% versus 8.5%).

Klinische Studien zur Influenza-Prophylaxe mit Neuraminidasehemmern

Die bisherigen Erkenntnisse stammen ebenfalls vorwiegend aus randomisierten, plazebo-kontrollierten Untersuchungen jenseits des Kindesalters. Sowohl Zanamivir als auch Oseltamivir wurden dabei jeweils in der halben therapeutischen Dosierung angewendet (einmal statt zweimal täglich).

Inhalation von einmal täglich 10 mg Zanamivir während der Influenzasaison (bis zu 6 Wochen in Studien erprobt) kann bei ungeimpften Erwachsenen fieberhafte Erkrankungen durch Influenzaviren im Vergleich zu unbehandelten Kontrollpersonen um 84% reduzieren (9). Die Inhalation von einmal täglich 10 mg für 10 Tage, begonnen innerhalb von 48 Stunden nach Kontakt mit einem an Influenza erkrankten Haushaltsmitglied, zeigte eine Wirksamkeit von 79% (10). Zanamivir ist bislang noch nicht zur Prophylaxe der Influenza zugelassen.

Einmal täglich 75 mg Oseltamivir über 6 Wochen während der Influenzasaison kann bei ungeimpften Erwachsenen fieberhafte Erkrankungen durch Influenzaviren im Vergleich zu unbehandelten Kontrollpersonen um 82% reduzieren (11). Nach Kontakt mit einem an Influenza erkrankten Haushaltsmitglied zeigte sich für Oseltamivir bei Erwachsenen eine Wirksamkeit von 89%. Bei Kindern, die von einem Geschwisterkind mit Influenza exponiert wurden, zeigte die 10tägige Prophylaxe eine Wirksamkeit von 82% (12).

Stellungnahme zum Einsatz von Zanamivir (RELENZA®) und Oseltamivir (TAMIFLU®)

Vorbemerkungen

Neuraminidasehemmer können die Bekämpfung der Influenza durch Impfprävention sinnvoll ergänzen. Voraussetzung für den Einsatz der Neuraminidasehemmer ist das aktuelle, epidemische Auftreten von Influenza. Diese Information wird alljährlich durch das Sentinella-System publik gemacht (www.grippe-online.de, Epidemiologisches Bulletin, Tagespresse u.a.). Der mikrobiologische Nachweis einer Influenzainfektion beim Patienten oder einer Kontaktperson muss nicht erbracht werden, da der Grossteil (>50%) fieberhafter Atemwegsinfektionen während der Influenzasaison – die im allgemeinen auf wenige Wochen des Jahres begrenzt ist - durch Influenzaviren hervorgerufen wird.

Die Anwendung sollte sich auf die Kinder und Jugendliche beschränken, für die durch die STIKO aufgrund bestimmter Grunderkrankungen die jährliche Impfung empfohlen wird (2). Ferner sollten sie nur im Rahmen ihrer Zulassung (Oseltamivir ab 13 Jahren zur Prophylaxe bzw. ab 1 Jahr zur Therapie der Influenza, Zanamivir ab 12 Jahren nur zur Behandlung der Influenza) eingesetzt werden. Je schwerer die entsprechende Grundkrankheit ist bzw. je höher das individuelle Erkrankungs- oder Komplikationsrisiko eingeschätzt wird, desto eher sollte der Einsatz eines Neuraminidasehemmers erwogen werden.

Therapie der Influenza (Oseltamivir oder Zanamivir)

Die Behandlung muss so früh wie möglich, spätestens binnen 48 Stunden nach Auftreten der ersten Symptome (Rhinitis, Husten, Fieber u.a.) einsetzen. Sie sollte erwogen werden bei Kindern und Jugendlichen mit erhöhtem Risiko (2), die

- nicht die prophylaktische Impfung erhalten haben
- trotz prophylaktischer Impfung erkranken (vermutliche Impfversager)

Prophylaxe der Influenza (Oseltamivir)

Während einer Influenzaepidemie kann die einmal tägliche prophylaktische Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ab 13 Jahren mit erhöhtem Risiko (2) erwogen werden wenn

- die Impfung wegen einer Kontraindikation nicht durchgeführt wurde (Anwendungsdauer: bis zu 6 Wochen)
- kein Impfstoff zur Prophylaxe verfügbar war (Anwendungsdauer: bis zu 6 Wochen)
- die Impfung spät, d.h. erst nach Beginn der Influenzaepidemie erfolgte und die Zeit bis zum Eintritt des Impfschutzes überbrückt werden soll (Anwendungsdauer: 10-14 Tage)
- die Impfung nicht stattgefunden hat und aktuell Exposition zu einer engen Kontaktperson (Haushalt) mit Influenzasymptomen besteht (Anwendungsdauer: 7 Tage)
- die Epidemie durch ein mutiertes Influenzavirus verursacht wird, welches antigene Unterschiede zu den im Impfstoff enthaltenen Virustypen aufweist. Diese Indikation ist unabhängig vom Influenza-Impfstatus des Patienten (Anwendungsdauer: bis zu 6 Wochen)

Bei Kindern und Jugendlichen, die einen Neuraminidasehemmer unter o.g. Voraussetzungen aufgrund der *versäumten prophylaktischen Impfung* erhalten, sollte die Impfprävention für die nächste Influenzasaison sorgfältig geplant werden.

Die Impfung ist nachwievor die günstigste Präventionsmassnahme der Influenza. Jeder Arzt sollte verantwortungsvoll alljährlich vor Beginn der Influenzasaison die Impfindikation seiner Patienten überprüfen.

Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen der
Deutschen Akademie für Kinderheilkunde und Jugendmedizin e.V.
Kommissionsvorsitzender:
Prof. Dr. med. Ulrich Heininger
Universitäts-Kinderspital beider Basel
Postfach
CH-4005 Basel

Literatur

- 1) Berner R, Forster J, Freihorst J, Willers H: Influenza. In: Scholz H, Belohradsky B, Heininger U, Kreth W, Roos R (Hrsg.). Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie: Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen (3. Auflage). Futuramed Verlag, München, S. 361-367; 2000.
- 2) <http://www.rki.de/GESUND/IMPFFEN/IMPFFEN.HTM>
- 3) Centers for disease control: Neuraminidase inhibitors for treatment of influenza A and B infections. MMWR 48; RR 14; 1999
- 4) Gubareva LV, Kaiser L, Hayden FG. Influenza virus neuraminidase inhibitors. Lancet 355:827-35; 2000.
- 5) Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, Barbarash R, Bettis R, Riff D, Singh S, Kinnersley N, Ward P, Mills RG. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir

- in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. *JAMA* 283:1016-24; 2000
- 6) Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, Trottier S, Carewicz O, Mercier CH, Rode A, Kinnersley N, Ward P. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. *Lancet* 355:1845-50; 2000
 - 7) Fachinformation Tamiflu®, Roche, Grenzach-Wyhlen
 - 8) Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, Young N, Dutkowski R, Ipe D, Mills RG, Ward P. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J*;20:127-33; 2001
 - 9) Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, Hinson JM Jr, Elliott MJ, Crisp A. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 282:31-5; 1999
 - 10) Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, Klein TC, Elliot MJ, Hammond JM, Sharp SJ, Ossi MJ. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. Zanamivir Family Study Group. *N Engl J Med* 343:1282-9; 2000.
 - 11) Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, Johnson C, Poretz D, Paar D, Huson L, Ward P, Mills RG. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med* 341:1336-43; 1999
 - 12) Hayden F, Belshe R, Villanueva C, et al: Oral oseltamivir prevents the spread of influenza between children and households. 42nd ICAAC 2002 (September 2002, San Diego); abstr V-244