

Influenza-Pandemie: Impfstoffe

Dr. Wolfgang Gelbmann (BIFA – karenziert; derzeit: EFSA – Europäische Behörde für Ernährungssicherheit/Brüssel)

Dr. Christoph Baumgärtel (BIFA, Bundesinstitut für Arzneimittel; BMGF)

1. Einleitung

Im Falle einer drohenden Pandemie ist es vordringlichstes Ziel, **rasch einen wirksamen und verträglichen Impfstoff** herzustellen und verfügbar zu machen. Diese Aufgabe für Hersteller und Zulassungsbehörden erfordert bereits in der inter pandemischen Phase weitest mögliche Vorarbeiten hinsichtlich Herstellung, Prüfung und Zulassungsverfahren eines solchen Impfstoffes.

2. Herstellung, Dokumentation und Zulassung eines sicheren und wirksamen Impfstoffes

Die Vaccine Expert Group (VEG) der EMEA (Europäische Arzneimittelagentur) hat aus dieser Erfordernis heraus zwei Leitlinien erarbeitet (Draft, Stand Dezember 2003). Beide Leitlinien sollen sowohl die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Impfstoffes einerseits, als auch ein gemeinsames Vorgehen der Zulassungsbehörden mit den Herstellern und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) andererseits sicherstellen. Im Folgenden werden die beiden Leitlinien zusammengefasst:

Siehe dazu „**Note for Guidance on Dossier Structure and Content for Pandemic Influenza Vaccine Marketing Authorisation**“ (EMEA/CPMP/VEG/4717/03), <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/veg/471703en.pdf>.

2.1. Qualität

Allgemeines

Aus heutiger Sicht ist es nicht möglich, detaillierte Angaben über die tatsächliche Endformulierung einer Influenza-Pandemie-Vaccine zu machen. Die Herstellung und die Endformulierung eines Influenza-Pandemie Impfstoffes werden sich aber in einigen Aspekten von den Influenza-Impfstoffen in inter pandemischen Phasen unterscheiden.

Mit großer Wahrscheinlichkeit dürfte ein solcher Impfstoff eine **inaktivierte, monovalente und adjuvantierte „Whole-virus“-Vakzine mit Konservierungsmittel** sein.

Aufgrund der im Pandemiefall wesentlich höheren benötigten Stückzahl und der erforderlichen raschen Verfügbarkeit, wird nach der **Inaktivierung** wahrscheinlich keine weitere Aufbereitung der Oberflächenantigene erfolgen. Die Vorteile einer solchen „**Whole-virus**“-**Vakzine** sind der geringere Verlust der im Bedarfsfall großen Menge an benötigtem Antigen und eine wahrscheinlich bessere Immunogenität. Um zusätzlich für eine ausreichende Immunogenität zu sorgen und die benötigte Antigenmenge für eine Einzeldosis gering zu halten, ist anzunehmen, dass der Impfstoff **adjuvantiert** sein wird.

Da ein Influenza-Pandemie-Impfstoff aus Gründen einer rascheren Herstellung, einer besseren Stabilität (Kühlung) und einer einfacheren, platzsparenden Lagerung vermutlich in Mehrfachdosisbehältnissen abgepackt sein wird, ist laut Angaben der Impfstoffhersteller aus heutiger Sicht der Zusatz eines Konservierungsmittels wahrscheinlich nicht zu vermeiden.

Bei der Herstellung des Impfstammes kann möglicherweise auch die **Gentechnik** erforderlich werden und zum Einsatz kommen.

Herstellung

Die Vermehrung des Impfvirus kann – wie bei den derzeit am Markt befindlichen Influenzavakzinen – in **embryonierten Hühnereiern** erfolgen oder auch mit der moderneren **Zellkulturmethode**. Hierzu werden nach aktuellem Stand des Wissens „Vero“- oder „MDCK“-Zellen verwendet, die seit vielen Jahren für Zellkulturen verwendet werden, biologisch und genetisch sehr gut charakterisiert sind, frei von Krankheitserregern sind und die auch für die Herstellung anderer Impfstoffe verwendet werden.

Mit großer Wahrscheinlichkeit sind mit der Zellkulturmethode die im Pandemiefall erforderlichen großen Mengen an Impfvirus schneller zu erzeugen. Experten gehen zusätzlich davon aus, dass mittels Zellkulturtechnik eine höhere Reinheit erzielt werden kann als mit embryonierten Hühnereiern.

Bei der Herstellung ist nebst allgemeinen EMEA-Leitlinien und Monographien des Europäischen Arzneimittelbuches entweder die Monographie des Europäischen Arzneimittelbuches „für die Virusvermehrung mittels embryonierter Hühnereier“ oder die „Note for Guidance on Cell Culture inactivated Influenza Vaccines“ (CPMP/BWP/2490/00) zu berücksichtigen.

Das Referenzvirus

Die Typisierung der Influenza-A-Viren erfolgt anhand ihrer **Oberflächenproteine** Hämagglutinin (HA) und Neuraminidase (N).

Als Ursprungswirte der letzten drei großen Pandemien durch Influenza-A-Viren – die „Spanische Grippe“ (1918/19), die „Asiatische Grippe“ (1957) und die „Hong-Kong-Grippe“ (1968) – konnten Enten identifiziert werden. Durch „**Antigen-drift**“ (hohe Rate an Punktmutationen) und/oder durch „**Antigen-shift**“ (Reassortierung des 8-teiligen Virusgenoms) können jederzeit aus „Geflügel-Influenzaviren“ neue Influenza-A-Viren entstehen, die schließlich auch für den Menschen infektiös und pathogen werden können.

Für die Reassortierung der viralen Genome werden in erster Linie Mischinfektionen bei Schweinen verantwortlich gemacht. Da zur Zeit 14 verschiedene HA-Subtypen und 9 N-Subtypen bekannt sind, sind viele theoretische Kombinationsmöglichkeiten gegeben. Die oben erwähnte Möglichkeit der Antigendrift der Influenzaviren vervielfacht die Anzahl neuer möglicher Varianten um ein Vielfaches. Aus diesem Grund ist es vor der tatsächlichen Entstehung eines (potenziellen) Pandemievirus nicht möglich, ein solches genetisch und antigenetisch zu charakterisieren und einen Impfstoff präventiv herzustellen.

Die meisten Experten gehen davon aus, dass auch zukünftige Influenza-A-Viren mit Pandemiepotential wahrscheinlich ebenfalls von Geflügel-Influenzaviren stammen werden.

Der tatsächliche Virusstamm für die Impfstoffherstellung wird im gegebenen Fall von der WHO oder von einem von der WHO dafür bestimmten Referenzlabor bestimmt und zur Verfügung gestellt werden.

Möglicher Einsatz der Gentechnik

Da es keine absolute Garantie gibt, dass ein Pandemievirus rasch und in großen Mengen mittels Ei- oder Zellkulturmethode vermehrungsfähig sein wird, ist es möglich, dass die Gentechnik zum Einsatz kommen wird, um dieses Problem zu lösen.

Eine mögliche sehr hohe Pathogenität könnte es für Hersteller aus Sicherheitsgründen zudem unmöglich machen, direkt von diesem Virus ausgehend einen Impfstoff herzustellen.

Beide potentiellen Probleme für die Herstellung (schlechte Vermehrungsfähigkeit und hohe Pathogenität) könnten mit der gentechnischen Methode „Reverse genetics“ gelöst werden. Mit dieser Methode werden in einem Biosafety Labor der Klasse 3 oder 4 „Virushybride“ hergestellt, welche die für die Immunogenität hauptverantwortlichen Oberflächenproteine HA und N des Pandemievirus tragen. Die anderen Gene stammen jedoch von einem nur schwach pathogenen aber gut vermehrungsfähigen Influenza-A-Virus.

Die Herstellung eines solchen Impfstammes wurde im NIBSC (National Institute for Biological Standards and Control, United Kingdom) erfolgreich getestet und könnte auch im Pandemiefall erfolgen. Anschließend könnte dieser gentechnisch erzeugte, aber wenig pathogene und zugleich gut vermehrungsfähige Impfstamm den Impfstoffherstellern zur Verfügung gestellt werden. Ein solches Vorgehen würde von der WHO geleitet werden.

2.2. Präklinische Testung

Für die Reaktogenität sind neben einer Adjuvantierung vor allem die Reinheit der Vakzine, die Art des Antigens („Whole virus“ versus „gereinigtes Antigen“) und die Menge des Antigens verantwortlich. Das Wissen und die Erfahrung aus über 50 Jahren „Influenzaimpfstoffe“ werden im gegebenen Fall in eine Nutzen-Risikoanalyse miteinbezogen, sodass unter Umständen eine verkürzte präklinische Testung als ausreichend angesehen wird.

2.3 Klinische Testung

Eine klinische Erprobung soll eine ausreichende Immunogenität, ebenso wie die Sicherheit des Impfstoffes nachweisen. Um die Wirksamkeit gewährleisten zu können, ist die Evaluierung eines geeigneten Impfschemas von besonderer Bedeutung. Dabei ist der Status der Bevölkerung, die Eigenschaften der Vakzine (Adjuvantierung, Antigenmenge, Art des Antigens) sowie der mögliche Infektionsdruck im Falle einer Pandemie zu berücksichtigen.

Für eine gegenüber einem Pandemievirus völlig ungeschützte Bevölkerung ist wahrscheinlich zumindest eine Booster-Impfung notwendig. Die klinische Entwicklung hat dem, entsprechend der oben zitierten EMEA-Leitlinie, Rechnung zu tragen.

2.4. Fach- und Gebrauchsinformation

Genauere Angaben zur sicheren und wirksamen Anwendung sind im Pandemiefall der Fach- und Gebrauchsinformation des Pandemieimpfstoffes zu entnehmen.

3. Zulassungsverfahren

Siehe dazu: **„Guideline on the Submission of Marketing Authorisation Applications for Pandemic Influenza Vaccines through the Centralized Procedure“ (EMEA/CPMP/VEG/4986/03)**,
<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/veg/498603en.pdf>.

Das Zulassungsverfahren dient der Überprüfung von Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Impfstoffes. Gleichzeitig muss jeder unnötige Zeitverlust im Pandemiefall vermieden werden. Aus diesem Grund ist schon jetzt in der inter-pandemischen Zeit ein gemeinsames, koordiniertes Vorgehen der Zulassungsbehörden und der Hersteller notwendig.

Die Zulassung eines Pandemieimpfstoffes kann im Rahmen eines „gegenseitigen Anerkennungsverfahrens“ (Mutual Recognition Procedure = MRP) erfolgen oder im Rahmen eines „zentralen Zulassungsverfahrens“ erfolgen, welches von der EMEA geleitet wird.

Charakteristisch für das Zulassungsverfahren eines Pandemieimpfstoffes ist in beiden Fällen eine „2-stufige Zulassung“. Das bedeutet, dass bereits VOR Auftreten einer Pandemie – also bereits in der inter-pandemischen Phase ein sogenanntes „Core Pandemic“-Dossier eingereicht und begutachtet wird. Da zu diesem Zeitpunkt das Pandemievirus nicht vorliegt, wird stattdessen ein „Modelvirus“ verwendet. Die EMEA-Leitlinie **(EMEA/CPMP/VEG/4717/03)** führt dafür Empfehlungen und Beispiele für die Auswahl eines solchen „Modelvirus“ an, welches für die Herstellung einer sogenannten „Mock-up“-Vakzine („Modelvakzine“) verwendet werden soll.

Die zweite Phase des Zulassungsverfahrens und die Erlaubnis des Inverkehrbringens der Vakzine erfolgt erst im tatsächlichen Pandemiefall, so schnell also möglich nachdem die WHO das notwendige Referenzvirus für die Herstellung des tatsächlichen Pandemieimpfstoffes zur Verfügung gestellt hat. Diese zweite Zulassungsphase läuft als so genannte „Variation“ (Änderung). Bei dieser Variation wird das Modelvirus durch das tatsächliche Pandemievirus ersetzt.

Um jeden unnötigen Zeitverlust zu vermeiden, wird die „Joint EMEA-Industry Task Force“ aufgestellt, die das koordinierte Vorgehen schon jetzt in der interpandemischen Phase als auch im Pandemiefall sicherstellen sollen.

Die oben zitierte EMEA-Leitlinie betreffend die Zulassung legt detailliert den Ablauf des zentralen Zulassungsverfahrens im zeitlichen und organisatorischen Zusammenhang mit dem WHO-Alarmssystem bei einer Influenza-Pandemie fest.

Die Zulassung im Rahmen eines zentralen Zulassungsverfahrens gilt für alle Mitgliedstaaten der EU. Im Falle eines gegenseitigen Anerkennungsverfahrens (MRP) erfolgen die Begutachtung und die Entscheidung über eine Zulassung dezentralisiert auf nationaler Ebene.

Influenza: Medikamente (Virostatika)

Dr. Christoph Baumgärtel (BIFA, Bundesinstitut für Arzneimittel; BMGF)

Dr. Wolfgang Gelbmann (BIFA – karenziert; derzeit: EFSA – Europäische Behörde für Ernährungssicherheit/Brüssel)

1. Allgemeines zu influenza-wirksamen Virostatika

Aus epidemiologischer Sicht ist es notwendig, besonders sensible oder disponierte Bevölkerungsgruppen zum ehest möglichen Zeitpunkt vor einer Influenzainfektion zu schützen. Um den zeitlichen Abstand zwischen dem Bekanntwerden einer Pandemie, der Identifizierung und Bereitstellung des Virus durch die WHO, der Herstellung eines adäquaten Impfstoffes, der Impfung der Bevölkerung bis hin zum Aufbau einer ausreichenden Immunität des Einzelindividuums zu überbrücken und um während dieses Zeitraumes (der voraussichtlich etwa 12 Wochen betragen könnte) bereits prophylaktische als auch therapeutische Maßnahmen ergreifen zu können, ist der breite Einsatz von geeigneten Virostatika zu überlegen.

Grundsätzlich stehen dazu 2 Gruppen zur Verfügung: auf der einen Seite Amantadinpräparate, auf der anderen Neuraminidasehemmer.

1.1. Amantadin:

Amantadin, das bereits seit mehr als 30 Jahren zur Prophylaxe und Therapie der Influenza verwendet wird, ist ein Ionenkanalblocker des M2-Ionenkanals in der Membran von Influenza-A-Viren und verhindert das Uncoating (Hemmung der Freisetzung des Virusgenoms) der viralen Nukleinsäure in der infizierten Zelle. Folgende Punkte lassen jedoch diese Präparate für einen breiten Einsatz im Falle einer Pandemie ungeeignet erscheinen:

- Die bereits nach kurzer Behandlungsdauer (2–3 Tagen) bestehende Möglichkeit einer Ausbildung von **resistenten Varianten des Virus**, die sich ebenfalls weiter verbreiten könnten und daher diese Therapie alsbald nutzlos machen würden.
- Amantadin verfügt über ein schmaleres Wirkungsspektrum als die neueren, spezifisch gegen Influenza A und B wirksamen Medikamente. So ist es **nur gegen Influenza A** einsetzbar, was im Falle einer Grippe-Pandemie, die nach Expertenmeinung aufgrund des Antigenshifts nur durch das Influenza-A-Virus auslösbar ist, ausreichend scheint. Jedoch kann es als unvorteilhaft angesehen werden, dass Amantadin bei möglichen, zeitgleich zu der Pandemie auftretenden Infektionen durch ein Influenza-B-Virus nicht wirksam wird.
- Bei den in jüngster Zeit aufgetretenen **Avian-Influenza-Virus Infektionen (H5/N1)** bei Geflügel, speziell Hühnern (die so genannte Vogelgrippe), in Asien zeigten erste Untersuchungen des WHO Global Influenza Laboratory Network, dass diese speziellen Viren gegen Amantadin resistent zu sein scheinen. Da gerade auch diese Viren als wahrscheinliches Reservoir für die Bildung einer humanpathogene, pandemieauslösenden Variante in Betracht

kommen, muss damit gerechnet werden, dass Amantadin in diesem Falle dann überhaupt wirkungslos wäre.

- **Nebenwirkungsprofil** und Kontraindikationen lassen Amantadin in einem deutlich **ungünstigeren** Licht erscheinen als die übrigen zur Behandlung der Influenza A Infektion zur Verfügung stehenden Präparate.

1.2. Neuraminidasehemmer:

Die Neuraminidasehemmer stellen die Gruppe der neueren, spezifisch **gegen Influenza A und B** wirksamen Medikamente dar. **Zanamivir** und **Oseltamivir** stehen als Wirkstoffe zur Verfügung.

- Beide Substanzen blockieren die Neuraminidase des Influenzavirus und unterbinden so die Freisetzung von neugebildeten Viruspartikel aus bereits infizierten Zellen. Sowohl Zanamivir als auch Oseltamivir sind gegen alle neun bekannten Neuraminidase (N)-Subtypen des Influenza-A-Virus sowie gegen die Neuraminidase des Influenza-B-Virus wirksam. Eine Wirksamkeit dürfte daher, nach heutigen Erkenntnissen, auch gegen humanpathogene, pandemie-auslösende Virusvarianten, die auf Basis des in jüngster Zeit aufgetretenen Erregers der so genannten Vogelgrippe, des **Avian-Influenza-Virus** (H5/N1), gebildet werden könnten, gegeben sein.
- Bei beiden Substanzen bleiben bei bereits erfolgter Infektion etwa 36 bis 48 Stunden vom Auftreten erster Symptome an, um mit der Therapie zu beginnen und dadurch einen Behandlungserfolg zu erzielen. Während jedoch Zanamivir derzeit in Österreich nur zur Therapie zugelassen ist, kann **Oseltamivir** sowohl zur **Therapie** als auch zur **Prophylaxe** verwendet werden.
- Auch die Art der Verabreichung (Oseltamivir wird per os verabreicht, Zanamivir hingegen ist nur als Inhalativ verfügbar) spricht für die Verwendung von Oseltamivir im Falle einer Influenzapandemie:

Nicht nur, dass eine inhalative Verabreichung wie bei Zanamivir im Falle einer Pandemie von seiten der Praktikabilität fragwürdig erscheint (Zanamivir ist nicht zuletzt auch aufgrund der Art der Verabreichung für Kleinkinder/Kinder ungeeignet und daher im Gegensatz zu Oseltamivir erst ab 12 Jahren zugelassen) kann es auch, vor allem bei Patienten mit schwerem Asthma oder chronischen Atemwegserkrankungen sowie älteren Patienten, zum akuten Bronchospasmus mit einer ernsthaften Abnahme der Atemfunktion kommen.

- Bezüglich der Problematik einer möglichen Resistenzentwicklung haben Studien im Labor gezeigt, dass **Resistenzen** gegen beide Neuraminidasehemmer **wesentlich seltener** auftreten als gegen Amantadin. Die Frage einer Resistenzentwicklung bei einer sehr breiten Verwendung dieser Substanzgruppe, wie im Falle einer Pandemie, lässt sich derzeit jedoch noch nicht genau abschätzen. Das geringe Potential zum Auftreten von resistenten Virusvarianten durch Oseltamivir in durchgeführten klinischen Tests lässt allerdings auf eine ausreichend lange Sensibilität des Erregers gegenüber der Substanz hoffen.

- Die möglichen Nebenwirkungen einer Behandlung mit Oseltamivir sind überwiegend gastrointestinaler Natur (Übelkeit, Erbrechen) und waren meist mit den Werten der beobachteten Nebenwirkungen der Placebogruppe vergleichbar bzw. leicht erhöht (bei Erbrechen ca. 5 % höher als Placebo). Aufgrund der vorliegenden Daten lässt sich daher eine, nicht nur im Vergleich mit Amantadin, sehr gute Sicherheits-/Wirksamkeitsrelation ableiten. Die bei einer breiten Anwendung von Oseltamivir zu erwartenden Nebenwirkungen sind daher als vertretbar anzusehen.
- Im Falle einer Pandemie lässt sich daher **Oseltamivir**, vor allem weil es nicht nur die Möglichkeit zur Therapie, sondern auch präventiven Anwendung, d.h. Prophylaxe (sowohl saisonal als auch postexponentiell) bietet und bereits für Kinder ab einem Jahr geeignet ist, als die **am besten geeignete** am Markt befindliche virostatistische Substanz für den Pandemieeinsatz benennen.

Vorteile von Oseltamivir:

- Therapie und
- Prophylaxe: saisonal
postexponentiell
- Anwendbar bei Kindern ab einem Jahr als Therapie
- Geringe Nebenwirkungen, sichere Anwendung

2. Therapie/Prophylaxe – Oseltamivir/Tamiflu® (Roche)

Der Sinn der Therapie bzw. Prophylaxe mit Oseltamivir liegt, wie schon oben angeführt, vor allem in einer Überbrückung der Zeitspanne bis zum Vorhandensein ausreichender Mengen eines wirksamen Impfstoffes, zuzüglich der Zeit bis zur Entwicklung einer schützenden Immunität. Ein breiter Einsatz von Oseltamivir im Falle einer Pandemie scheint daher notwendig um Mortalität und Morbidität in der Bevölkerung so gering wie möglich zu halten.

Da davon ausgegangen werden muss, dass beim Eintreffen der ersten Pandemieperiode in Österreich noch kein bzw. in noch nicht ausreichender Menge Impfstoff vorrätig ist, stellt Oseltamivir somit den einzigen pharmakologischen Schutz gegen eine Pandemie in der Anfangsphase dar und ist daher von wichtiger Bedeutung.

2.1. Prophylaxe mit Tamiflu®:

Eine ausreichende und frühzeitige Prophylaxe mit Oseltamivir ist vor allem für besonders exponierte oder gefährdete Personengruppen notwendig. Insbesondere ist auch eine breite Prophylaxe bei Personen zum Erhalt der Infrastruktur anzustreben, wie auch Krankenhaus- und Pflegepersonal. Letztere sind nicht nur für die Versorgung der bereits Erkrankten notwendig und haben dadurch ein erhöhtes Eigenrisiko, sondern stellen auch ihrerseits eine nicht zu unterschätzende Infektionsquelle dar. (Potter et al., J Infect Dis, 1997)

Grundsätzlich muss zwischen 2 verschiedenen Prophylaxeformen unterschieden werden:

Postexpositionsprophylaxe: bei ungeimpften Personen nach Kontakt mit Erkrankten, wenn innerhalb von 48 h mit der Chemoprophylaxe begonnen werden kann.

Saisonale Prophylaxe: bei ungeimpften Personen, unabhängig von einem nachgewiesenen Kontakt zu Erkrankten, über die Dauer der Grippewelle bis zum Eintreten des Impfschutzes.

Während einer Pandemie sollte daher vor allem die **saisonale Prophylaxe** zur Anwendung kommen. Von Vorteil ist, dass es keine Interaktionen zwischen einer Prophylaxe mit Oseltamivir und der Ausbildung eines Impfschutzes gibt und daher auch eine Überbrückung des Zeitraumes zwischen der Schutzimpfung und dem Eintritt der Schutzwirkung möglich ist. Allerdings muss erwähnt werden, dass für eine erfolgreiche Prophylaxe eine hohe Compliance (d.h. regelmäßige und verlässliche Einnahme des Medikamentes) entscheidend ist und das auch der Bevölkerung entsprechend vermittelt werden muss.

Oseltamivir ist zur Prophylaxe bei **Erwachsenen und Jugendlichen über 13 Jahre** zugelassen. Die Dosierung beträgt:

- 1-mal täglich 75 mg Oseltamivir für die Dauer von mindestens **7 Tagen** bei der **postexpositionellen** Prophylaxe bzw. bis zu **6 Wochen** bei der Anwendung als **saisonale** Prophylaxe. Dosisanpassung bei Kreatinin-Clearance 10–30 ml/min auf 1-mal 75 mg jeden 2. Tag oder 30 mg Suspension 1-mal täglich (siehe auch Fachinformation).

2.2. Therapie mit Tamiflu®:

Oseltamivir bietet bei Personen, bei denen die Krankheit bereits ausgebrochen ist, die Möglichkeit, kausal-therapeutisch tätig zu werden. Allerdings muss das Medikament so früh wie möglich (innerhalb von 48 Stunden) nach Auftreten der ersten Symptome zur Anwendung kommen.

Der Effekt der Behandlung liegt in einer Abschwächung der Krankheitssymptome (wie z.B. Fieber, Kopfschmerzen, Myalgien, Husten) sowie in einer Verkürzung der Erkrankungsdauer. Darüber hinaus werden typische Komplikationen (z.B. bakterielle Infektionen der unteren Atemwege, hauptsächlich Bronchitis) verringert.

Eine beobachtete, reduzierte Virusausscheidung der behandelten Personen könnte sich darüber hinaus positiv auf die Übertragungsrate auswirken.

Mit dem frühzeitigen Beginn der Behandlung, der für die Effektivität der Therapie relevant ist, stellt sich auch die Frage nach der sinnvollen **Diagnostik:**

Die Aussagekraft einer rein **klinischen Diagnose** ist von der Inzidenz der Influenza abhängig. Während also der prädiktive Wert der influenzatypischen Symptome für eine klinische Diagnose in Zeiten mit einer schwachen Influenza-Inzidenz eher gering ist, ist es in Zeiten einer Pandemie jedoch möglich, anhand der Symptome, mit einer ausreichenden Wahrscheinlichkeit, die Erkrankung zu diagnostizieren. Es wird geschätzt, dass so ein Anteil von über 70 % wahrer In-

fluenzafälle bei klinischer Diagnose erwartet werden können. Daher sind umfangreiche Labortest nicht erforderlich.

Der Einsatz von diversen **Schnelltests** ist derzeit noch umstritten. Sensitivität und Spezifität sind noch nicht ausreichend evaluiert und auch die Kosten spielen bei einem breiten Einsatz eine wesentliche Rolle. Zudem liegt die Rate an erkannten Influenzainfektionen auch nicht wesentlich über 70 %.

Aus diesen Gründen sollte die Diagnosestellung während einer Pandemie bereits im Zuge der Erstkonsultation nach **klinischen** Gesichtspunkten erfolgen, gefolgt von einem, für die Wirksamkeit der Therapie unabdingbaren, frühzeitigen Behandlungsbeginn.

Oseltamivir ist zur Therapie **bei Erwachsenen und Kindern ab einem Jahr** zugelassen. Die **Dosierung** beträgt

bei Erwachsenen und Jugendliche ab 13 Jahren:

- 2-mal täglich 75 mg Oseltamivir für die Dauer von 5 Tagen
Dosisanpassung bei Kreatinin-Clearance 10-30 ml/min auf 1-mal täglich 75 mg oder 30 mg Suspension 2-mal täglich (siehe auch Fachinformation).

bei Kindern ab einem Jahr (nur Suspension verwenden):

- gewichtsabhängig: < 15 kg: 2-mal täglich 30 mg
> 15–23 kg: 2-mal täglich 45 mg
> 23–40 kg: 2-mal täglich 60 mg
> 40 kg: 2-mal täglich 75 mg
jeweils für die Dauer von 5 Tagen

2.3. Darreichungsformen:

Tamiflu® steht in zwei bioäquivalenten Darreichungsformen zur Verfügung, als **Hartkapsel** sowie als **Pulver zur Herstellung einer Suspension**. Um auch Kinder erfassen zu können sollte sich die Lagerhaltung nicht zuletzt auch auf die Suspension konzentrieren, wenngleich die Haltbarkeit der Suspension mit 2 Jahren um ein Jahr geringer ist als bei den Hartkapseln.

Aufgrund des geplanten breiten Einsatzes des Arzneimittels im Falle einer Pandemie ist aber zusätzlich der Bedarf nach speziellen Darreichungsformen und Packungsgrößen gegeben.

Zu diesem Zweck wird der Wirkstoff vom Hersteller auch in Form von **Fässern** mit je einem Volumen von 107 Litern und einem Inhalt von 7 kg Oseltamivirphosphat, (entsprechend 5,33 kg reinem Wirkstoff) angeboten. Diese werden nach derzeitigem Stand nur im Pandemiefall als magistrale Rezeptur abgegeben.

Diese kombinieren den Vorteil einer Anwendbarkeit bei Kindern mit dem Vorteil einer gesteigerten Haltbarkeit (derzeit ist die Haltbarkeit für 4 Jahre bestätigt, möglicherweise kann diese auf bis zu 10 Jahren ausgeweitet werden). Darüber hinaus bieten die Fässer auch deutliche Vorteile in Bezug auf Lagerhaltung und Kosten. So kostet etwa der benötigte Wirkstoff für die Behandlung eines erkrank-

ten Patienten nur etwa ein Siebentel (oder knapp 14 %) im Vergleich zur Einzeldarreichungsform.

Die **Zubereitung** der gebrauchsfertigen Lösung wird im Anlassfall an speziell dazu zu bestimmenden Orten bzw. Einrichtungen (voraussichtlich kommen dafür Apotheken und Anstaltsapotheken in Frage) von pharmazeutischem Fachpersonal vorgenommen werden.

Für die Zubereitung eines Fasses werden

- 355,3 Liter einer wässrigen 0,1 %igen Natriumbenzoatlösung (= 355,3 Liter H₂O und 355,3 g Natriumbenzoat) sowie, zur weiteren Verteilung an die Bevölkerung,
- 7106 dunkle 50-ml-Fläschchen zum Abfüllen samt Aufsatz zum Ansetzen des Dispensers/der Spritze und
- 7106 orale Dispenser (5-ml-Markierung) bzw. 5-ml-Spritzen benötigt.

Die Dosierung bei der aus Fässern bereiteten Lösung wird dann **nach ml** bemessen:

1 ml der fertig zubereiteten Lösung enthält 15 mg Oseltamivir, 5 ml (= Einzeldosis für Erwachsene) daher 75 mg Oseltamivir.

Der **Wirkstoffinhalt** eines Fasses reicht theoretisch für Einzelbehandlungen von **7.106** erkrankten Personen bzw. für ebenso viele postexponentielle Prophylaxen bei Gesunden, oder alternativ, ausgehend von einer zugelassenen Gesamtbehandlungsdauer von 6 Wochen, für **1.692** saisonale Prophylaxen aus.

3. Begleitende Therapie – Antibiotika/NSAR

Die **begleitende** Behandlung bei bereits ausgebrochener Infektion richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung und dem Allgemeinzustand des Betroffenen. Überwiegend wird man (neben dem bereits oben beschriebenen Einsatz von bestimmten Virostatika) mit einer **symptomatischen Therapie** das Auslangen finden: **Schmerzlinderung** und **Fiebersenkung** mit entsprechenden Medikamenten, Anwendung von Expectorantien oder Antitussiva (nicht in Kombination!) und vor allem ausreichende Bettruhe und Schonung.

Vorsicht ist bei der fiebersenkenden Behandlung von Kindern geboten: Hier darf während einer Influenza-Infektion keinesfalls Acetylsalicylsäure zur Fiebersenkung verwendet werden, da bei Gabe von ASS ein so genanntes **Reye-Syndrom** auftreten kann: es handelt sich dabei um eine seltene schwere Enzephalopathie mit Verfettung der Leberzellen und Symptomen wie Erbrechen, Fieber, Benommenheit bis hin zu Koma und einer Letalität von ca. 25 %. Daher ist **ASS** bei Virusinfektionen für Kinder **bis zur Pubertät kontraindiziert**.

Komplikationen, die eine über die symptomatische Therapie hinausgehende Behandlung erfordern, gibt es meist bei Patienten mit chronischen Herz-, Kreislauf- oder Lungenerkrankungen sowie bei älteren Patienten. Hierbei handelt es sich in der überwiegenden Zahl um sekundäre **bakterielle Superinfektionen** mit *Hämophilus influenzae* oder *Streptococcus pneumoniae* (Pneumokokken) die

oftmals mit einer Lungenentzündung einhergehen. Darüber hinaus kann es zu bakteriellen Entzündungen der Nasennebenhöhlen (Sinusitis) und des Mittelohrs (Otitis media) kommen. In diesen Fällen ist eine geeignete **antibiotische Therapie** angezeigt.