

Fragen und Antworten

Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, Di Pietrantonj C, Rivetti A. Antivirale Therapie für Influenza in gesunden Erwachsenen: systematische Übersicht. Lancet 2006; 367. <http://www.thelancet.com/journals/eop>

WAS IST DAS ZIEL DER VERÖFFENTLICHUNG?

Diese Arbeit berichtet über die Ergebnisse zweier Übersichtsarbeiten der Cochrane Collaboration (siehe unten) über die Wirkung zugelassener antiviraler Medikamente gegen Influenza („echte“ Grippe). Die Übersichten stellen die aktuelle Datenlage aus klinischen Studien zu diesen Medikamenten zusammen, um eine Abschätzung der Wirksamkeit zu ermöglichen. Die Veröffentlichung enthält Informationen aus über 50 klinischen Studien, die über einen Zeitraum von 50 Jahren zu zwei Substanzklassen veröffentlicht wurden. Dabei handelt es sich um die sogenannten M2 Ionenkanalblocker (Amantadin – *Lysovir* und Rimantadin – *Fluvirin*, 34 Studien) sowie die neueren Neuraminidasehemmer (Zanamivir – *Relenza* und Oseltamivir – *Tamiflu*, 19 Studien). Elf der Amantadinstudien wurden während der „Hong Kong“ Grippe – Pandemie 1968-69 durchgeführt.

WELCHE WIRKUNGEN WURDEN UNTERSUCHT?

Die klinischen Studien untersuchten die Wirksamkeit der Medikamente zur Prophylaxe und Therapie der Influenza und ihren Komplikationen (z.B. Lungenentzündung) sowie bei grippeähnlichen Erkrankungen und deren Komplikationen. Einige der Studien untersuchten zudem Nebenwirkungen der Medikamente und erfassten Kennzeichen einer viralen Infektion wie zum Beispiel die Antikörperbildung und die Ausscheidung von Influenzaviren im Nasensekret. Die Virusausscheidung im Nasensekret ist wesentlich für die Ausbreitung der Influenza.

WAS IST DER UNTERSCHIED ZWISCHEN INFLUENZA UND INFLUENZA-ÄHNLICHER ERKRANKUNG?

Influenza („echte Grippe“) wird durch Influenza A oder B Viren verursacht. Dagegen kann eine influenza-ähnliche Erkrankung (grippeähnliche Erkrankung, hier häufig auch „grippaler Infekt“ genannt) durch eine ganze Reihe verschiedener anderer Viren ausgelöst werden. Die Beschwerden der Influenza und der grippeähnlichen Erkrankung sind gleich. Ein Arzt kann ohne weitere diagnostische Tests nicht feststellen, wodurch die Infektion verursacht wurde. Diese Durchführung dieser Tests sind in einer vollen Praxis häufig nicht praktikabel. Aus diesem Grund stellt der Arzt in der Regel die Diagnose „grippeähnlichen Erkrankung“, wenn er keine weiteren Tests durchgeführt hat oder die Ergebnisse der Tests noch ausstehen.

IST DIESER UNTERSCHIED WICHTIG?

Wenn ein Arzt nicht einfach feststellen kann, warum der Patient in seiner Sprechstunde krank ist, kann er keine spezifisch wirksame Therapie verschreiben. Dies gilt auch für antivirale Medikamente, die nur gegen Influenza, nicht aber gegen andere Viren zugelassen sind. Der Arzt muss „blind“, d.h. aufgrund unzureichender Information entscheiden.

KÖNNTE DIE WIRKUNG DIESER MEDIKAMENTE UNTERSCHIEDLICH SEIN, JE NACHDEM OB JEMAND DIE „ECHTE“ GRIPPE ODER EINE GRIPPEÄHNLICHE ERKRANKUNG HAT?

Die Fähigkeit antiviraler Medikamente, eine „echte“ Grippe zu verhüten oder zu behandeln, wird Wirksamkeit (efficacy), genannt. Diese ist nur dann hoch, wenn die meisten der damit behandelten Patienten an der echten Grippe leiden. Die Fähigkeit antiviraler Medikamente, eine grippeähnliche Erkrankung zu verhüten oder zu behandeln, wird dagegen Wirkung (effectiveness) genannt. Informationen über die Wirkung (effectiveness) sind wichtig für die üblichen Alltagsbedingungen in einer Praxis, wenn der Arzt nicht die Möglichkeit hat, das die Erkrankung verursachende Virus nachzuweisen. Dies ist ein wichtiger und praxisrelevanter Unterschied. Er wird aus den Studien aller antiviralen Medikamente deutlich, die in der Übersichtsarbeit untersucht wurden.

WAS WAREN DIE ERGEBNISSE DER ÜBERSICHT?

Obwohl dies die aktuellste und umfassendste Übersichtsarbeit zur antiviralen Therapie der Influenza ist, fanden die Cochrane Reviewer keinen Hinweis darauf, dass diese Medikamente wirksam in der Behandlung influenza-ähnlicher Infektionen sind. Beide Substanzklassen scheinen die Beschwerden der „echten“ Grippe zu lindern, verhindern jedoch nicht die Infektion. Während M2-Ionenkanalblocker keine Wirkung auf das Virusausscheidung im Nasensekret und die Viruspersistenz in den oberen Atemwegen hatten, verminderten Neuraminidasehemmer die Virusausscheidung. Diese Wirkung hielt an, solange der Patient das Medikament einnahm.

Diese Wirkung auf die Virusausscheidung über die Nase könnte erklären, warum Oseltamivir offensichtlich in der Lage ist, die Ausbreitung der saisonalen Grippe in einem häuslichen Umfeld zu unterbrechen. Allerdings verhindern sie nicht die Infektion an sich. Zudem sind weiterhin Viren im Nasensekret nachweisbar. Die Gabe von Amantadin führte rasch zur Selektion resistenter Virusstämme. Sowohl Amantadin als auch Rimantidin führten zu unangenehmen Nebenwirkungen, wie Halluzinationen und Agitation. Neuraminidasehemmer werden besser toleriert. Allerdings fühlen gaben einige Personen Übelkeit nach der Einnahme von Oseltamivir an.

WAS BEDEUTEN DIESE ERGEBNISSE?

- Da dieses Medikament bei grippe-ähnlichen Erkrankungen nicht wirken, ist die Routineanwendung während üblicher "Grippewellen" nicht praktikabel.
- Da Amantadin rasch Virusresistenzen induziert und unangenehme Nebenwirkungen hat, sprechen sich die Cochrane Reviewer gegen die weitere Anwendung dieses wie auch des anderen M2 Ionenkanalblockers Rimantadin aus.
- Da Neuraminidasehemmer nicht verhindern, dass von infizierten Personen Viren über die Nase ausgeschieden werden, können sie die Infektion während der Behandlung weiterhin auf andere Personen übertragen. Dies ist insbesondere in einer Pandemie der Fall, wenn die Viruskonzentration (Viruslast) in den oberen Luftwegen höher ist als bei der saisonalen Influenza.
- Wenn daher Neuraminidasehemmer zu Kontrolle einer schweren Epidemie oder Pandemie angewendet werden sollen, müssen zusätzliche weitere Maßnahmen zur Ausbreitungsverhinderung angewandt werden
- Maßnahmen der öffentlichen Gesundheitspflege wie Barrieremethoden (Masken, Schutzmäntel, Handschuhe), Isolierung (Quarantäne, Schleusen) und Massnahmen der persönlichen Hygiene (Hände waschen) sollten ebenfalls angewandt werden.
- Übergrosses Vertrauen auf medikamentöse Maßnahmen zur Kontrolle einer ernstern Epidemie oder Pandemie kann ein trügerisches Sicherheitsgefühl bedingen, Risikoverhalten und damit Virusausbreitung fördern und zu negativen Folgen für die öffentliche Gesundheit führen.

WAS BEDEUTET DIES FÜR DIE VOGELGRIPPE?

Die Reviewer fanden Daten zum Gebrauch von Oseltamivir (Tamiflu) durch Personen, die in drei verschiedenen Ausbrüchen, jeweils durch andere Virusstämme verursacht, betroffen gewesen waren (Fernost, Niederlande und Kanada). Diese Daten stammen nicht aus klinischen Studien, sondern geben lediglich Beobachtungen an behandelten Personen wieder. Hinweise auf eine Wirksamkeit ergaben sich nicht. Dies war möglicherweise durch eine zu späte Anwendung bedingt, es kann allerdings auch sein, dass das Medikament bei der Vogelgrippe nicht wirkt. In jedem Fall können aus den bisherigen Erfahrungen keine sicheren Schlüsse gezogen werden.

WAS IST SONST VON BESONDEREM INTERESSE?

Die Evidenzbasis für die Verwendung von Neuraminidasehemmern ist gering und spiegelt v.a. das Ziel der Hersteller wieder, die rechtlichen Bedingungen für eine Zulassung der Medikamente erfüllen. So wurde beispielsweise nur in fünf Studien - auf der Basis von insgesamt 1661 Patienten - die nasale Viruslast angegeben, und dies, obwohl zuverlässige Information hierzu vermutlich entscheidend für die Kontrolle einer Pandemie sind. Teilweise sind die Informationen in den Studien unzureichend für eine sinnvolle Interpretation, insbesondere wenn widersprüchliche Ergebnisse berichtet werden. So bleibt unklar, wieso Neuraminidasehemmer eine Infektion nicht verhindern können, die Anwendung andererseits aber die Häufigkeit schwerwiegender Komplikationen vermindert..

WER FINANZIERT DIESE SYSTEMATISCHE ÜBERSICHTSARBEIT?

Die Region Piemont Region in Italien und das Department of Health in England. Die Übersichtsarbeit wurde von der Cochrane Gruppe Akute Atemwegsinfektionen (Acute Respiratory Infections Group, Bond University, Australien) betreut. Die Gruppe erhielt hierfür eine Förderung der Cochrane Collaboration Steering Group.

WAS IST DIE COCHRANE COLLABORATION?

Die Cochrane Collaboration ist eine internationale unabhängige non-profit Organisation, die gegründet wurde, um die weltweite Verfügbarkeit aktueller und zuverlässiger Informationen über die Wirksamkeit von gesundheitsrelevanten Interventionen zu gewährleisten. Die Organisation erstellt systematische Übersichtsarbeiten zu gesundheitsrelevanten Interventionen und sorgt für deren Verbreitung. Sie fördert außerdem die Suche nach Evidenz in Form von klinischen Studien und anderen Untersuchungen der Wirkung von Interventionen.

Weitere Informationen zur Cochrane Collaboration finden Sie auf den Webseiten des Deutschen Cochrane Zentrums, <http://www.cochrane.de> und der Cochrane Collaboration (<http://www.cochrane.org>).

Weitere aktuelle Informationen zur Influenza gibt es auf den Webseiten des Robert-Koch-Institutes (<http://influenza.rki.de>) sowie der Infektiologie am Universitätsklinikum Freiburg (<http://www.if-freiburg.de>)

Übersetzung: A. Timmer, D. Wagner