

# Neuraminidasehemmer für alle Patienten mit Verdacht auf Influenza?

## Neuraminidase Inhibitors for All Patients with Suspected Influenza?

Maria de la Cruz Gomez Pellin, Georg Garger, Valentin Marzoner, Andreas Sönnichsen



### Frage

Wir sind bereits mitten in der Influenzasaison und es stellt sich die Frage, ob es zusätzlich zu oder statt der Impfung therapeutische Optionen gibt, welche die Erkrankung verhindern oder verkürzen und vor allem Komplikationen und Todesfälle vermeiden helfen. Virustatische Arzneimittel gegen das Influenzavirus werden hier häufig als ursächliche Behandlung einer vermuteten oder bewiesenen Infektion verschrieben. Wie sieht es mit der Evidenz für die Wirksamkeit beziehungsweise für das Verhältnis von Nutzen zu Risiken dieser Therapie aus?

### Antwort

Die Evidenz für eine Effektivität der Behandlung einer vermuteten oder bewiesenen Influenza mit Neuraminidasehemmern ist aufgrund der mangelhaften Qualität der vorliegenden Studien schwach. Die Gabe von Oseltamivir und Zanamivir sollte derzeit *nur für Patienten mit hohem Risiko für Komplikationen erwogen* werden (wegen Influenza hospitalisierte Patienten, Patienten mit schwerem oder progressivem Verlauf oder hohem Komplikationsrisiko, Patienten mit relevanten chronischen Erkrankungen, Immunsupprimierte, Kinder unter 2 Jahren, Erwachsene  $\geq 65$  Jahren, Schwangere und Frauen innerhalb von zwei Wochen nach Entbindung). Beide Substanzen können allenfalls die Zeit bis zum Beginn der Symptomlinderung etwas verkürzen. Es gibt keine belastbare Evidenz, dass Komplikationen verhindert werden oder die Mortalität reduziert wird. Die prophylaktische Gabe kann möglicherweise das Risiko für einen Krankheitsausbruch vermindern. Ob eine Reduktion des Risikos für Komplikationen wie Pneumonien erzielt werden kann, ist aus den vorliegenden Studien nicht abzuleiten. Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, psychiatrische und renale Komplikationen bei Erwachsenen und Erbrechen bei Kindern müssen bei der Entscheidung berücksichtigt werden.

### Hintergrund

Influenza ist eine der global bedeutendsten Infektionskrankheiten. Die sich jährlich wiederholende saisonale Grippewelle ist für vermehrte Arztkonsultationen, Krankenstände, Krankenhausaufenthalte sowie für eine relevante Übersterblichkeit verantwort-

lich und stellt eine beträchtliche volkswirtschaftliche Belastung für die Gesellschaft dar. Die Zahl der Infektionen während einer Grippewelle wird auf 5–20 % der Bevölkerung geschätzt [1].

Die Influenza wird durch RNA-Viren der Familie Orthomyxoviridae

### Question

In the middle of the 2019/20 influenza-season, the question arises whether there are therapeutical options in addition or as a surrogate for vaccination which prevent or shorten influenza and help to avoid complications and reduce mortality. With this intention, antiviral treatment against influenza is frequently prescribed for any patient with confirmed or suspected influenza during regional influenza outbreaks. Do we have reliable evidence from clinical trials regarding this treatment option?

### Answer

The evidence from clinical trials for relevant treatment effects of neuraminidase-inhibitors is weak because of the poor quality of existing studies. Clinicians should consider antiviral treatment with oseltamivir or zanamivir *only for persons with high risk of complications* (patients hospitalized with influenza, outpatients with severe or progressive illness, outpatients who are at high risk of complications, patients with chronic medical conditions, immunocompromised patients, children younger than 2 years, adults  $\geq 65$  years, pregnant women and those within 2 weeks postpartum). Either drug has only minor effects on reducing the time to alleviation of influenza symptoms. There is no reliable evidence that neuraminidase inhibitors prevent complications or reduce mortality. As prophylaxis, they possibly reduce the risk of developing symptomatic influenza. The question whether the complications of influenza (such as pneumonia) are reduced cannot be answered from existing studies. Adverse effects, such as nausea, vomiting, psychiatric effects and renal events in adults and vomiting in children should be considered when making the treatment decision.

ausgelöst. Es sind vier Gattungen bekannt (A, B, C, D), wobei nur A und B für den Menschen pathogenetische Relevanz besitzen. Die durchgemachte Infektion hinterlässt keine bleibende Immunität, weil bei Influenzaviren regelhaft Veränderungen der Antigenstruktur zu beobachten sind.

Hiervon sind bei der Influenza A zwei Membranproteine betroffen, die in die Lipidhülle des Viruspartikels eingebettet sind und als antigene Spikes aus der Hülle herausragen. Diese als Hämagglutinin (H) und Neuraminidase (N) bezeichneten Antigene können entweder von kleineren genetischen Veränderungen betroffen sein (Antigen-Drift), oder es kann ein Typenwechsel stattfinden, z.B. von H1N1 auf H2N3 (Antigen-Shift). Bisher sind 18 Typen des H-Antigens und 9 (oder 11; divergierende Angaben) Typen des N-Antigens bekannt. Nur bestimmte Subtypen sind für Menschen pathogen (z.B. H1N1, H2N2 und H3N2, andere für diverse Spezies, z.B. H5N1 [Vogelgrippe, Geflügelpest]). Neben den verschiedenen Typen der Influenza A sind für den Menschen vor allem zwei Stammlinien der Influenza B pathogen, die Victoria-Linie und die Yamagata-Linie [2].

Zu sogenannten Pandemien kommt es in der Regel durch Antigen-Shift und das Auftreten von speziellen Pathogenitätsfaktoren. In den letzten 100 Jahren traten die wichtigsten Pandemien in 1918/19 (Spanische Grippe H1N1), 1957/58 (Asiatische Grippe H2N2) und 1968/69 (Hong Kong Grippe H3N2) auf und forderten Millionen Menschenleben. Im Winter 1918/19 beispielsweise infizierten sich 2 Milliarden Menschen mit Influenza weltweit. Davon starben mindestens 50 Millionen, 2,3 Millionen davon in Europa [3, 4].

Dagegen forderte die Grippewelle 2009/10 (Schweinegrippe H1N1), die von der WHO auch als „Pandemie“ ausgerufen worden war, kaum Todesopfer. Pathogenität und Ausbreitung der Influenza variieren stark von Jahr zu Jahr. Die Todesfälle werden durch eine sogenannte Excess-Schätzung ermittelt, das heißt, die Übersterblichkeit über die normale Todesfallrate während einer Grippewelle wird der Influenza zugeschrieben [5]. Die Anzahl der Excess-Grippe-Toten, der laborbestätigten Todesfälle sowie die Verteilung auf die Virustypen in Deutschland in den letzten Jahren sind in Tabelle 1 dargestellt.

Wie auch in der Tabelle erkennbar, war 2017/18 eine „schwere“ Grippesaison. Nach Schätzungen des

EuroMomo Networks starben in der Saison 2017/18 152.000 Menschen in Verbindung mit der Grippeerkrankung in Europa [6]. In Deutschland gab es 25.100 Grippe-Tote [5] und in Österreich 2851 [7].

Neben der jährlich zu erneuernden Schutzimpfung stehen nach gängigen Empfehlungen zur Behandlung von Influenza im ambulanten Bereich die seit bald zwanzig Jahren zugelassenen Neuraminidasehemmer Oseltamivir (Tamiflu®) und Zanamivir (Relenza®) insbesondere bei Patienten mit hohem Komplikationsrisiko zur Verfügung. Die Therapie soll innerhalb der ersten 48 Stunden nach Beginn der Symptome initiiert werden, um eine Wirksamkeit zu gewährleisten. Außerhalb dieser Zeitfenster wird die Gabe nur bei Patienten mit schweren Verläufen empfohlen. Als symptomatische Maßnahmen dienen ausreichende Flüssigkeitszufuhr, (Bett-)Ruhe und antipyretische Medikamente (Paracetamol, Ibuprofen oder andere NSAR) [8].

Bereits bei der Markteinführung im Jahr 2002 wurden erhebliche Zweifel am Nutzen der Neuraminidasehemmer geäußert [9]. Es stellt sich die Frage, welche Erkenntnisse zum Nutzen dieser Medikamente in den vergangenen 17 Jahren gesammelt werden konnten. Deshalb gingen wir der Frage nach, welche Evidenz es zur Effektivität der virustatischen Therapie mit Neuraminidasehemmern in der Behandlung von Influenza gibt.

## Methodik

Wir führten eine nicht systematische Literaturrecherche in der Cochrane database of systematic reviews und in PubMed durch. Als Suchterminus setzten wir „(Oseltamivir or Zanamivir) and influenza and (randomized or randomised or systematic review or meta-analysis)“ ein. Zudem suchten wir nach aktuellen Leitlinien.

## Ergebnisse

### Cochrane Review

Im Jahr 2014 wurde ein Cochrane Review zu Neuraminidasehemmern für die Prävention und Behandlung der Influenza bei Erwachsenen und Kindern publiziert [10]. Die Autoren schlossen 46 randomisierte kontrol-

lierte Studien ein, 20 davon für Oseltamivir (9623 Teilnehmer) und 26 für Zanamivir (14.628 Teilnehmer). Den meisten der Studien attestierten sie eine mangelhafte Qualität mit hohem Risiko für Bias. Die untersuchten Populationen umfassten Erwachsene und Kinder mit bestätigter oder vermuteter Exposition, teilweise auch ältere Patient\*innen und Patient\*innen mit chronischen Erkrankungen. Immunsupprimierte wurden ausgeschlossen. Als primäre Endpunkte für die Behandlungsstudien wurden festgelegt:

- Zeit bis zum Beginn der Symptomlinderung
- Hospitalisierung
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Als sekundäre Endpunkte wurden Krankheitsrückfall, Resistenzen und Virusausscheidung betrachtet.

Die Resultate zeigten kleine Effekte in der Reduktion der Zeit bis Symptomlinderungsbeginn bei Erwachsenen für beide Substanzen, jedoch keinen Effekt für asthmatische Kinder. Oseltamivir reduzierte die Zeit bei Erwachsenen um 16,8 Stunden (95%-Konfidenzintervall [KI] 8,4–25,1 Stunden,  $P < 0,0001$ ), was einer Reduktion von 7 auf 6,3 Tage entspricht. Bei Zanamivir betrug die Reduktion bei Erwachsenen 14,4 Stunden (0,6 Tage, 95%-KI 0,39–0,81 Tage,  $P < 0,00001$ ), was einer Reduktion von 6,6 auf 6 Tage entspricht. Bei gesunden Kindern betrug die Reduktion durch Oseltamivir 29 Stunden (95%-KI 12–47 Stunden,  $P = 0,001$ ). Es gab jedoch keinen Effekt bei asthmatischen Kindern. Der Effekt der Behandlung mit Zanamivir auf die Zeit bis zur Symptomlinderung bei Kindern war nicht signifikant.

Hinsichtlich der Prävention von schweren Komplikationen lag keine Evidenz vor, dass Oseltamivir das Risiko für Hospitalisierungen senkt (Relatives Risiko [RR] 0,92, 95%-KI 0,57–1,50). Für Zanamivir gibt es hierfür keine Daten. Es gab inkonsistente Resultate für den Endpunkt Pneumonie durch verschiedene Substanzen, Altersgruppen und Einnahmeindikationen als Behandlung oder Prophylaxe. Oseltamivir verminderte die selbstvermuteten nicht-verifizier-

Saison	Exzess-Todesfälle	Laborbestätigte Todesfälle	Influenza A (H3N2) %	Influenza A (H1N1) %	Influenza B %
2001/02	0	8	47	0	53
2002/03	8 000	17	86	0	14
2003/04	0	6	99	0	1
2004/05	11 700	13	54	26	20
2005/06	0	5	20	10	70
2006/07	200	8	85	14	1
2007/08	900	7	1	51	48
2008/09	18 800	10	72	6	21
2009/10	0	258	0	100	0
2010/11	0	165	1	62	37
2011/12	2 400	14	75	1	24
2012/13	20 700	1 296	31	34	35
2013/14	0	23	61	30	9
2014/15	21 300	274	62	15	23
2015/16	0	237	2	43	55
2016/17	22 900	722	93	1	6
2017/18	25 100	1 674	4	28	68
2018/19	n.v.	954	49	51	0

n.v. = noch nicht verfügbar

**Tabelle 1** Todesfälle durch Influenza und vorherrschende Virustypen in Deutschland [5]

ten Pneumonien bei Erwachsenen deutlich (RR 0,55, 95%-KI 0,33–0,90). Absolut wurde das Pneumonierisiko um 1 % gesenkt (95%-KI 0,22–1,49; *number needed to treat* [NNT] = 100; 95%-KI 67–451). Der Effekt war nicht signifikant in den Studien, in denen die Pneumonien durch Bildgebung verifiziert wurden. Auch bei Kindern fand sich kein Effekt auf die Pneumonie-Häufigkeit. Der Effekt von Zanamivir war insgesamt nicht signifikant – weder für vermutete noch für gesicherte Pneumonien bei Kindern oder Erwachsenen, zeigte aber eine geringfügige Reduktion der Bronchitis-Häufigkeit (RR 0,75; 95%-KI 0,61–0,91). Auch weitere Komplikationen (Sinusitis, Otitis media) oder schwerwiegende Ereignisse wurden weder bei Kindern noch bei Erwachsenen durch Oseltamivir oder Zanamivir beeinflusst.

Die Behandlung mit Oseltamivir bei Erwachsenen erhöhte das Risiko für Übelkeit (RR 1,57; 95%-KI 1,14–2,15). Absolut stieg das Risiko um 3,66 %; 95%-KI 0,9–7,39; *number needed to harm* (NNH) = 28 (95%-KI

14–112). Das Risiko für Erbrechen (RR 2,43; 95%-KI 1,75–3,38) stieg absolut um 4,56 %; 95% KI 2,39 bis 7,58; NNH = 22 (14 bis 42). Bei Kindern trat Übelkeit unter Verum nicht häufiger auf als unter Placebo. Das Risiko für Erbrechen war jedoch erhöht (RR 1,7; 95%-KI 1,23–2,35). Die absolute Risikoerhöhung lag bei 5,34 % (95%-KI 1,75–10,29; NNH = 19; 95%-KI 10–57).

Die Einnahme der beiden Substanzen als Prophylaxe nach einer vermuteten Ansteckung konnte das Risiko eines Ausbruchs der Influenza bei Erwachsenen reduzieren (RR für Oseltamivir 0,45; 95%-KI 0,3–0,67; RR für Zanamivir 0,39; 95%-KI 0,22–0,70). Noch effektiver war die Prophylaxe für Gesundgebliebene, wenn ein anderes Haushaltsmitglied bereits an Influenza erkrankt war (RR für Oseltamivir 0,20, 95%-KI 0,09–0,44; RR für Zanamivir 0,22; 95%-KI 0,13–0,36). Komplikationen wie Hospitalisierung, Pneumonie oder Sinusitis wurden durch eine Prophylaxe aber nicht signifikant beeinflusst. Hingegen kam es zu vermehrtem Auftreten von

Kopfschmerzen (RR 1,18; 95%-KI 1,05–1,33) und Übelkeit (RR 1,96; 95%-KI 1,20–3,20). Für Kinder gibt es zur Prophylaxe keine Daten in dem Cochrane Review.

### PubMed

Mithilfe des oben aufgeführten Suchterminus erzielten wir 351 Treffer. Hier werden nur Arbeiten besprochen, die nach dem Cochrane Review von 2014 publiziert wurden.

### Systematic Reviews

Eine im Lancet publizierte systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse aus dem Jahr 2015 [11] schloss neun randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 4328 Patienten ein, die Oseltamivir 75 mg zweimal täglich mit Placebo verglichen. Alle diese Studien waren vom Hersteller gesponsert (wie auch die Metaanalyse selbst) und waren auch in dem Cochrane Review enthalten. Die Qualität dieser Studien war im Cochrane Review in der Mehrzahl bzw. in einem Fall sogar in allen der Cochrane-Tool-Items negativ bewertet worden. Die

Autoren errechneten etwas deutlichere Effekte als der Cochrane Review: Oseltamivir reduzierte die Zeit bis zur Symptomlinderung bei Erwachsenen um 25,2 Stunden (95%-KI -36,2 bis -16,0), sowie das Risiko für Hospitalisierungen (0,6 % Oseltamivir vs 1,7 % Placebo, Risikodifferenz (RD) -1,1 %; 95%-KI -1,4 bis -0,3) und für Komplikationen des unteren Respirationstrakts (4,9 % Oseltamivir vs 8,7 % Placebo, RD -3,8%, 95%-KI -5,0 bis -2,2). Ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen wie Übelkeit oder Erbrechen wurde festgestellt, aber neurologische, psychiatrische oder schwere Komplikationen wurden nicht berichtet. Die Lancet-Arbeit wurde offenbar als „Gegendarstellung“ zu dem kritischen Cochrane Review von einem Jahr zuvor konzipiert und ist ein gutes Beispiel dafür, wie Hersteller versuchen, gezielt durch Publikationen in hochrangigen medizinischen Journalen produktfreundliche Aussagen zu platzieren. Gezielt wurden die für das Produkt weniger vorteilhaften Studien ausgeschlossen bzw. nicht berücksichtigt.

Ein Jahr später wurde ein Systematic Review mit HTA publiziert, der weitgehend zu ähnlichen Ergebnissen kam wie der Cochrane Review von 2014 [12]. Im Unterschied zum Cochrane Review wurde auch der Endpunkt Mortalität untersucht. Nach Adjustierung für Covariaten fanden die Autoren keinen Unterschied zwischen Oseltamivir und Placebo hinsichtlich der Mortalität (Hazard Ratio [HR] 1,03; 95%-KI 0,64–1,65).

Im Jahr 2018 wurde eine systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse publiziert, die nur Studien an Kindern einschloss. Die Autoren fanden eine Krankheitsverkürzung um 17,6 Stunden (95%-KI -34,7 bis -0,62) und eine Verminderung des Otitis-media-Risikos, allerdings nur bei Kindern mit virologisch nachgewiesener Infektion. Erbrechen trat unter Oseltamivir signifikant häufiger auf [13].

Ein 2017 publizierter systematischer Review inkludierte 165 Studien, davon 95 % Beobachtungsstudien. Die Autoren konstatieren selbst, dass die meisten Studien von schlechter Qualität und ohne Adjustierung für

Störfaktoren durchgeführt wurden, wodurch das positive Ergebnis dieses Reviews stark relativiert wird [14].

### Randomisiert kontrollierte Studien

Im Folgenden werden nur Studien referiert, die nicht in den Cochrane Review inkludiert waren und die über patientenrelevante Outcomes berichten (also keine Studien, die ausschließlich immunologische Laborparameter untersuchten).

In einer neueren randomisiert-kontrollierten Studie wurden Effektivität und unerwünschte Wirkungen einer Dosisverdoppelung versus Standarddosierung von Oseltamivir bei immunsupprimierten Patienten untersucht [15]. Die Dosiserhöhung führte lediglich zu einer Zunahme an Nebenwirkungen, während die Zeit bis zur Linderung der Symptomatik in beiden Gruppen gleich war. Eine höhere Dosis führt also nicht zu einer Verbesserung des Therapieeffekts.

Eine randomisiert kontrollierte Studie aus dem Jahr 2018 mit 1107 hospitalisierten Patienten mit Influenza fand keinen Effekt von Oseltamivir auf die Zeit bis zur Symptomlinderung oder die Komplikationsrate [16].

Eine weitere nicht-verblindete randomisiert kontrollierte Studie von 2017 aus China mit 229 Kindern fand keinen Effekt von Oseltamivir auf klinisch relevante Endpunkte [17].

Daten aus einer randomisiert placebokontrollierten Studie in Bangladesch [18] aus dem Jahr 2014 zur Effektivität der Behandlung mit Oseltamivir (innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn) dokumentierten eine bescheidene Verkürzung der Symptombdauer und der Virusausscheidung in Patienten (n = 1190) mit unkomplizierter Influenza unabhängig vom Behandlungsbeginn. Eine sekundäre Analyse der Daten [19] stellte eine geringe Reduktion von Influenzafällen im Haushalt von behandelten Influenzapatienten fest. Die Autoren folgerten, dass im Falle einer Grippewelle dieser geringe Effekt bereits eine Reduktion der Gesamtbelastung der Bevölkerung durch Influenza bewirken könnte.

Eine chinesische randomisiert-kontrollierte Einzelstudie aus 2019 [20] evaluierte die Effektivität und Si-

cherheit von Peramivir verglichen mit Oseltamivir und Placebo in 129 Patienten. Der primäre Endpunkt war Krankheitsdauer, Surrogatendpunkte waren Zeit bis Fieberende, normale Alltagsaktivitäten und virologische Reaktion. Es zeigte sich keine signifikante Reduktion der Krankheitsdauer durch die Therapie im Vergleich zu Placebo.

In einer neueren US-amerikanischen randomisiert-kontrollierten Studie mit 558 Patienten zeigte sich unter Oseltamivir zwar eine signifikant geringere Viruslast in der Interventionsgruppe drei Tage nach Therapiebeginn. Auf die Symptomatik hatte die Behandlung mit Oseltamivir jedoch keinen Einfluss [21].

Eine weitere randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie untersuchte die Sicherheit der Behandlung mit Oseltamivir bei hospitalisierten Kindern zwischen 0 und 9 Jahren in El Salvador und Panama [22]. Die Autoren fanden zwar keine relevanten Unterschiede in den Nebenwirkungen bei beiden Gruppen, aber auch nicht in Aufenthaltsdauer (3 Tage, Interquartilsabstand (IQR) 2–4 vs. 5 Tage, IQR 3–7, p = 0,22) oder in erhöhter Atemarbeit (36 Stunden, IQR 24–72 vs. 96 St., IQR 13–108, p = 0,14). Die Autoren schließen daraus, dass die kleine Studiengröße die Effektivität der Therapie nicht stützen konnte.

### Leitlinien

Die im Jahr 2019 publizierte Leitlinie zur „Diagnose, Behandlung, Chemoprophylaxe und zum institutionellen Management des Ausbruchs“ der Infectious Diseases Society of America empfiehlt [23]: Eine antivirale Therapie mit einem Neuraminidasehemmer sollte bei Erwachsenen und Kindern mit bestätigter oder vermuteter Infektion, unabhängig vom Influenza-Impfstatus eingeleitet werden, wenn folgende Kriterien zutreffen:

- wegen Influenza hospitalisierte Patienten jeden Alters, unabhängig vom Zeitpunkt des Symptombeginns (A-II [Evidenz aus qualitativ hochwertigen, nicht-randomisierten klinischen Studien])
- ambulante Patienten mit schwerem oder progressivem Verlauf unab-



hängig vom Zeitpunkt des Symptombeginns (A-III [Expertenmeinung])

- ambulante Patienten mit hohem Komplikationsrisiko, einschließlich Patienten mit chronischen Erkrankungen und Immunsupprimierte (A-II)
- Kinder unter 2 Jahren und Erwachsene  $\geq$  65 Jahren (A-III)
- Schwangere und Frauen innerhalb von 2 Wochen nach Entbindung (A-III).

In den EbM-Guidelines wird die Gabe nur bei Patienten mit schweren Verläufen, bei Risikopatienten, Schwangeren, Kindern und in speziellen Fällen wie z.B. Hochrisiko-Gruppe, falls der Symptombeginn unter 48 Stunden liegt, erwogen [24].

Die lokalen Guidelines in England empfehlen die Gabe von Neuraminidasehemmern bei bisher gesunden influenzainfizierten Patienten, wenn der Arzt der Ansicht ist, dass der Patient ein ernstes Risiko für die Entwicklung von Komplikationen hat [25].

In der AWMF-Datenbank konnten wir keine entsprechende Leitlinie identifizieren. Das Robert-Koch-Institut drückt sich vorsichtig aus und sagt lediglich, dass eine antivirale Therapie bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf und bei Schwangeren erwogen werden sollte [2]. Die letzte NICE-Guidance wurde zuletzt im Jahr 2009 aktualisiert und wurde deshalb hier nicht berücksichtigt.

### Unerwünschte Wirkungen

Die Hauptnebenwirkungen von Oseltamivir sind gastrointestinale Symptome wie Übelkeit und Erbrechen (vor allen bei Kindern), Kopfschmerzen, Hautreaktionen sowie seltener vorübergehende neuropsychiatrische Veränderungen wie Verwirrung, Delir und Selbstverletzung.

Bei Zanamivir stehen die zwar selten auftretenden, aber dann gravierenden Bronchospasmen mit Todesfolgen bei älteren Menschen und Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen im Vordergrund. Darüber hinaus wurden allergische Reaktionen wie oropharyngeales Ödem, Hautausschlag, Sinusitis, Otitis, Pha-

ryngitis, Vertigo und kurzzeitige neuropsychiatrische Veränderungen beobachtet.

### Fazit

Die Evidenz für die Effektivität der Neuraminidasehemmer Oseltamivir und Zanamivir ist insgesamt wenig überzeugend. Der Nachweis von positiven Effekten stammt vor allem aus vom Hersteller finanzierten und durchgeführten Studien mit erheblichen Qualitätsmängeln. Aus diesem Grund räumt sogar die Amerikanische Gesellschaft für Infektiologie ein, dass ihre Empfehlungen des Einsatzes der Neuraminidasehemmer bei Patienten mit hohem Risiko für Komplikationen lediglich aus zweitklassigen Studien und Expertenmeinungen abgeleitet wurden. Abgesehen von einer allenfalls minimalen Krankheitsverkürzung sind keine patientenrelevanten Effekte zu erwarten. Eine Reduktion von relevanten Komplikationen oder gar der Mortalität wurde bisher nicht schlüssig nachgewiesen.

Neuraminidasehemmer können in Ermangelung weiterer Therapiealternativen nur bei Patienten mit vermuteter oder bestätigter Influenza erwogen werden, welche entweder hospitalisiert sind, einen schweren oder progressiven Verlauf oder ein hohes Risiko für Komplikationen aufweisen. Zu diesen zählen Patienten mit chronischen Erkrankungen, Immunsupprimierte, Kinder unter 2 Jahren, Erwachsene  $\geq$  65 Jahren, Heimbewohner, Schwangere oder Frauen innerhalb von 2 Wochen nach Entbindung.

Eine evidenzbasierte Behandlungsempfehlung mit antiviralen Medikamenten für symptomatische, aber bisher gesunde ambulante Patienten ohne Risiko für Komplikationen und mit mildem Erkrankungsverlauf, kann aufgrund der aktuellen schwachen Evidenzlage, der geringen Effektivität und des Risikos für Resistenzentwicklung nicht gegeben werden.

In jedem Fall sollte die Entscheidung für eine antivirale Behandlung im Rahmen einer informierten partizipativen Entscheidungsfindung mit sorgfältigem Abwägen von Risiken und Nutzen getroffen werden.

### Literatur

1. Robert-Koch-Institut. Häufig gestellte Fragen und Antworten zur Grippe. RKI-Infektionskrankheiten. 2019. [www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Influenza/FAQ\\_Liste.html](http://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Influenza/FAQ_Liste.html) (letzter Zugriff am 15.01.2019)
2. Robert-Koch-Institut. Influenza (Teil 1): Erkrankungen durch saisonale Influenza-Viren. RKI-Ratgeber. 2018. [www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_Influenza\\_saisonal.html](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Influenza_saisonal.html);jsessionid=FA4995E3E57218C4D6CDA50758F34207.2\_cid390#doc2382022bodyText2 (letzter Zugriff am 15.01.2019)
3. Paget WJ, Aguilera J. Influenza pandemic planning in Europe. *Eurosurveillance* 2001; 6: 136–40
4. Johnson NP, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918–1920 „Spanish“ influenza pandemic. *Bull Hist Med* 2002; 76: 105–15
5. Robert-Koch-Institut. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2018/19. Robert Koch-Institut. 2019. <https://edoc.rki.de/handle/176904/6253> (letzter Zugriff am 15.01.2019)
6. Nielsen J, Vestergaard LS, Richter L, et al. European all-cause excess and influenza-attributable mortality in the 2017/18 season: should the burden of influenza B be reconsidered? *Clin Microbiol Infect* 2019; 25: 1266–76
7. AGES. Grippe – Der Influenza zugeschriebene Sterblichkeit. Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH 2019. [www.ages.at/themen/krankheitserreger/grippe/mortalitaet/](http://www.ages.at/themen/krankheitserreger/grippe/mortalitaet/) (letzter Zugriff am 15.01.2019)
8. Arznei&Vernunft. Antiinfektiva – Einsatz in Therapie und Prophylaxe. Arznei & Vernunft. 2019. [www.arzneiundvernunft.at/uploads/190902\\_Leitlinie\\_Antiinfektiva\\_Onlineversion\\_610\\_DE.pdf](http://www.arzneiundvernunft.at/uploads/190902_Leitlinie_Antiinfektiva_Onlineversion_610_DE.pdf) (letzter Zugriff am 15.11.2019)
9. NN. Prophylaxe und Therapie der Virusgrippe mit Oseltamivir (Tamiflu)? *Arznei-Telegramm* 2002; 33: 98–100
10. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: Cd008965
11. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2015; 385: 1729–37
12. Heneghan CJ, Onakpoya I, Jones MA, et al. Neuraminidase inhibitors for influenza: a systematic review and me-

- ta-analysis of regulatory and mortality data. *Health Technol Assess* 2016; 20: 1–242
13. Malosh RE, Martin ET, Heikkinen T, Brooks WA, Whitley RJ, Monto AS. Efficacy and safety of oseltamivir in children: systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 2018; 66: 1492–500
  14. Boikos C, Caya C, Doll MK, et al. Safety and effectiveness of neuraminidase inhibitors in situations of pandemic and/or novel/variant influenza: a systematic review of the literature, 2009–15. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 1556–73
  15. Mitha E, Krivan G, Jacobs F, et al. Safety, resistance, and efficacy results from a phase IIIb study of conventional- and double-dose oseltamivir regimens for treatment of influenza in immunocompromised patients. *Infect Dis Ther* 2019; 8: 613–26
  16. Ramirez J, Peyrani P, Wiemken T, Chaves SS, Fry AM. A randomized study evaluating the effectiveness of oseltamivir initiated at the time of hospital admission in adults hospitalized with influenza-associated lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 2018; 67: 736–42
  17. He CH, Liu CY, Lin GY, et al. [Efficacy and safety of oseltamivir in children with suspected influenza: a multicenter randomized open-label trial]. *Chinese Journal of Pediatrics* 2017; 55: 462–7
  18. Fry AM, Goswami D, Nahar K, et al. Efficacy of oseltamivir treatment started within 5 days of symptom onset to reduce influenza illness duration and virus shedding in an urban setting in Bangladesh: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 109–18
  19. Fry AM, Goswami D, Nahar K, et al. Effects of oseltamivir treatment of index patients with influenza on secondary household illness in an urban setting in Bangladesh: secondary analysis of a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 654–62
  20. Fan HW, Han Y, Liu W, et al. [A randomized controlled study of peramivir, oseltamivir and placebo in patients with mild influenza]. *Chinese Journal of Pediatrics* 2019; 58: 560–5
  21. Beigel JH, Manosuthi W, Beeler J, et al. Effect of oral oseltamivir on virological outcomes in low-risk adults with influenza: a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2019, Jul 27 [Epub ahead of print]
  22. Dawood FS, Jara J, Gonzalez R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating the safety of early oseltamivir treatment among children 0–9 years of age hospitalized with influenza in El Salvador and Panama. *Antiviral Res* 2016; 133: 85–94
  23. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. *Clin Infect Dis* 2019; 68: e1–e47
  24. Rabady S, Sönnichsen A, Kunnamo I. *EbM-Guidelines: Evidenzbasierte Medizin für Klinik & Praxis*. 7., vollst. überarb. Aufl. ed: Verlagshaus der Ärzte, Wien, 2018
  25. England PH. PHE guidance on use of antiviral agents for the treatment and prophylaxis of seasonal influenza. *Publ Health England* 2019; Version 10.0



## DEGAM-Leitlinien frei im Netz

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) stehen frei im Internet zur Verfügung. Die wissenschaftlich fundierten und vor der Veröffentlichung in Praxen erprobten DEGAM-Leitlinien richten sich nicht nur an Hausärztinnen und Hausärzte, sondern auch an Patientinnen und Patienten und Praxismitarbeiter/innen. Neben der Langversion gibt es zu jeder Leitlinie eine Kurzfassung für die Anwendung im Praxisalltag. Mehrere tausend Leitlinien-Sets werden in Praxen und Universitäten in der täglichen Arbeit mit Patienten eingesetzt. Alle Module können auf der DEGAM-Leitlinien-Homepage ([www.degam-leitlinien.de](http://www.degam-leitlinien.de)) oder auf der Homepage der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, <http://leitlinien.net/>) bei Bedarf heruntergeladen und ausgedruckt werden.

**Kontakt:**  
 Dr. Philipp Leson  
 DEGAM-Bundesgeschäftsstelle  
 Friedrichstraße 88  
 10117 Berlin  
 Tel.: 030 209669800  
 Fax: 030 209669899  
 E-Mail: [presse@degam.de](mailto:presse@degam.de)  
 Homepage: [www.degam.de](http://www.degam.de)

*Prof. Dr. med. Anne Barzel*  
 DEGAM-Geschäftsstelle Leitlinien  
 c/o Institut für Allgemeinmedizin  
 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
 Martinistraße 52  
 20246 Hamburg  
 Tel.: 040 741059769  
 Fax: 040 741053681  
 E-Mail: [leitlinien@degam.de](mailto:leitlinien@degam.de)