

Fortbildungstelegramm Pharmazie

Zertifizierte Fortbildung

FORTE-PHARM

*Neuraminidasehemmer zur
Prophylaxe und Therapie
verschiedener Formen
der Influenza*

Therapeutischer Wert
von Zanamivir und
Oseltamivir



Influenza

Influenzaviren

Variabilität von
Influenza-A-Viren

Neuraminidasehemmer

Neue Oseltamivir-Resistenzen

Neuraminidasehemmer bei
Influenza-Pandemie

Neuraminidasehemmer zur Prophylaxe und Therapie verschiedener Formen der Influenza

Therapeutischer Wert von Zanamivir und Oseltamivir

PD Dr. rer. nat. Jutta Meyer-Kirchrath¹
Fachpharmakologin,

Prof. Dr. Georg Kojda,
Fachpharmakologe,
Fachapotheker für Arzneimittelinformation,

Institut für Pharmakologie und klinische Pharmakologie,
Universitätsklinikum Düsseldorf

¹Korrespondenzadresse:

Institut für Pharmakologie und klinische Pharmakologie
Universitätsklinikum Düsseldorf,
Heinrich-Heine-Universität
Moorenstr. 5,
40225 Düsseldorf
Jutta.Meyer@uni-duesseldorf.de

Lektorat:

N.N.

Den Fortbildungsfragebogen zur Erlangung eines Fortbildungspunktes zum
Fortbildungstelegramm Pharmazie finden Sie hier:

<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Kurzportraet.html>

Abstract

Influenza infection is caused by several types of influenza viruses A and B. In contrast, the much more abundant cold results from infection with one of the many different types of rhinoviruses. Influenza viruses are highly variable and can form new and severely pathogenic variants any time. Both, the bird flu (SARS-virus) and the recently emerging variant of the swine flu (Mexican flu) are examples for this. For more than 10 years the neuraminidase inhibitors zanamivir and oseltamivir are available to treat infections with human influenza virus variants. These drugs inhibit both, the infection of airway epithelial cells (host cells) and budding of newly generated viruses from those host cells. Oseltamivir is an important part of worldwide pandemic strategies designed to prevent spreading of such new viruses and to effectively treat infections. However, the genetic variability of human influenza viruses has resulted in mutations of the amino acid sequence of neuraminidase which have caused almost complete resistance of the seasonally variants of A-H1N1 circulating in the season 2007/2008. Fortunately, the virus variant A-H5N1 causing bird flu and the new variant of A-H1N1 causing the Mexican flu are still sensitive to Oseltamivir. Thus, the current pharmacologic strategies to cope with possible pandemic appear to be still effective.

Abstrakt

Die Influenza („echte“ Grippe) ist eine Erkrankung, die durch Viren aus den Gattungen der Influenzaviren A und B hervorgerufen wird. Im Gegensatz dazu ist der wesentlich milder verlaufende grippale Infekt (Erkältung) auf verschiedene andere Viren beispielsweise Rhinoviren oder Adenoviren zurückzuführen. Influenzaviren bilden durch einen Austausch von Genen immer wieder neue hochpathogene Varianten. Hierzu gehören auch der Vogelgrippevirus (SARS-Virus, A(H5N1)) und eine kürzlich aufgetretene Variante des humanen Virus A(H1N1), der mexikanischen Grippe (Schweinegrippe). Seit mehr als 10 Jahren stehen die Neuraminidasehemmer

Zanamivir und Oseltamivir zur Behandlung von Infektionen mit humanen Influenzavarianten zur Verfügung. Diese Arzneistoffe hemmen sowohl die Infektion der Epithelzellen (Wirtszellen) der Atemwege als auch die Ausschleusung neuer Viren aus infizierten Wirtszellen. Oseltamivir wurde weltweit zum Bestandteil von Pandemieplänen, die der Verbreitung neu auftretender Influenzavarianten entgegenwirken und deren fatale Wirkungen vermindern sollen. Bedingt durch die Variabilität der Viren sind inzwischen in vielen Ländern der Erde in 2007/2008 saisonale A(H1N1)-Varianten isoliert worden, die durch eine Veränderung der Aminosäuresequenz der Neuraminidase resistent gegen die Wirkung von Oseltamivir geworden sind. Dagegen ist sowohl der Vogelgrippevirus A (H5N1) als auch der Erreger der mexikanischen Grippe A (H1N1) noch nicht resistent gegen Oseltamivir. Insofern kann davon ausgegangen werden, dass die prophylaktischen pharmakologischen Maßnahmen dieser Pandemiepläne nach wie vor sinnvoll sind.

Einleitung

Die Influenza („echte“ Grippe) ist eine Erkrankung, die durch Viren aus den Gattungen der Influenzaviren A und B hervorgerufen wird. Im Gegensatz dazu ist der wesentlich milder verlaufende grippale Infekt (Erkältung) auf verschiedene andere Viren wie z.B. Rhinoviren oder Adenoviren zurückzuführen.

Die saisonal auftretende Influenza gehört zu den Infektionskrankheiten mit den höchsten bevölkerungsbezogenen Sterblichkeiten. Jedes Jahr kommt es im Zeitraum von November bis April zu Grippe-Epidemien. In Deutschland sterben jährlich 7.000 bis 13.000 Menschen an der Grippe (Gesundheitsberichterstattung des Bundes). Besonders gefährdet sind bei den üblicherweise umlaufenden Viren vor allem Personen über 60 Jahre, Kinder sowie Jugendliche und Erwachsene mit einer chronischen Grunderkrankung, etwa mit Lungen- oder Herzleiden, Diabetes oder HIV-Infektion.

Neben der saisonalen Influenza gab es in der Vergangenheit wiederholt weltweite Grippe-Ausbrüche (Pandemien), welche

durch besonders virulente, neu auftretende Erreger ausgelöst wurden. So forderte die „Spanische Grippe“ (zwischen 1918 und 1920) mindestens 25 Millionen Todesopfer. Eine Besonderheit der „Spanischen Grippe“ war, dass ihr im Gegensatz zur saisonal umlaufenden Influenza vor allem 20- bis 40-jährige Menschen erlagen. 1957-1958 führte die „Asiatische Grippe“ zu ca. 2 Millionen Todesfällen weltweit. In den Jahren 1968-1970 verursachte die „Hongkong-Grippe“, die bisher letzte große Grippepandemie, weltweit mindestens 800.000 Todesopfer. In Deutschland fielen rund 30.000 Menschen der „Hongkong-Grippe“ zum Opfer.

Influenza

Influzaviren können per Tröpfcheninfektion, Schmierinfektion oder durch Kot übertragen werden. Erste Symptome einer Erkrankung (siehe Kasten) treten gewöhnlich nach wenigen Stunden bis Tagen auf. Viren können aber bereits 2 Tage vor dem Auftreten der ersten Symptome weitergegeben werden. Das Gefährliche an der Influenza sind oftmals aber nicht die Viren selbst, sondern bakterielle Sekundärinfektionen, die schließlich durch Auslösung einer Pneumonie zum Tode führen. Auch kann die Infektion mit besonders virulenten Influzaviren eine unkontrollierte „überschäumende“ Immunantwort (Zytokin-Sturm) auslösen, die zu akuten Atemproblemen führt (Acute Respiratory Distress Syndrom, ARDS). Die Entwicklung eines ARDS wird als Hauptursache dafür angesehen, dass mehr als die Hälfte der Toten der Spanischen Grippe gesunde Menschen zwischen 18 und 40 Jahren traf.

Influzaviren

Influzaviren besitzen wie alle Viren keinen eigenen Stoffwechsel. Ihnen fehlen Organellen, beispielsweise Ribosomen oder Mitochondrien. Sie können somit nicht eigenständig Proteine synthetisieren, Energie gewinnen oder sich selbst replizieren. Die Virusvermehrung bedarf deshalb stets einer Wirtszelle. Im Falle der Influzaviren sind dies die Epithelzellen der Atemwege.

Symptomatik der Influenza

meist schlagartiger Krankheitsbeginn,
meist hohes Fieber
sehr starkes Krankheitsgefühl
Muskel- und Gliederschmerzen
Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit,
Müdigkeit und Schwächegefühl
Halsschmerzen/Schluckbeschwerden
Appetitlosigkeit
Übelkeit und Erbrechen
trockener Husten/oft zäher Schleim

Es werden drei Gattungen der Influzaviren unterschieden (Influenza A, B, C), welche alle zur Familie Orthomyxoviridae gezählt werden. Dabei handelt es sich um behüllte Viren mit einer einzelsträngigen, segmentierten RNA von negativer Polarität als Genom. Das Genom der Influzaviren der Gattungen A und B besteht aus acht RNA-Abschnitten (Segmente) welche die genetische Information, die für die Vermehrung und den Zusammenbau der Viruspartikel benötigt wird, beinhalten. Diese acht Segmente kodieren die zehn viralen Proteine: Hämagglutinin (HA), Neuraminidase (NA), Nukleoprotein (NP), die Matrixproteine (M1) und (M2), die Polymerase Proteine (PB1), (PB2) und (PA) und die Nichtstrukturproteine (NS1) und (NS2) (**Abb. 1**).

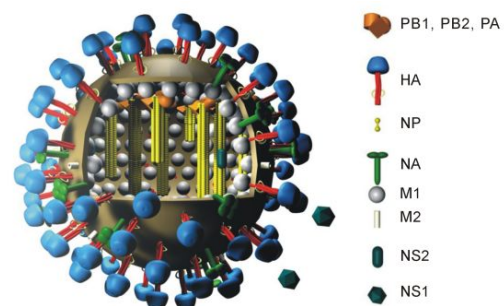


Abb. 1: Aufbau des Influenza-A-Virus. HA: Hämagglutinin, NA: Neuraminidase, NP: Nukleoprotein, M1, M2: Matrixproteine, PB1, PB2, PA: Polymerase Proteine, NS1, NS2: Nichtstrukturproteine (**Web-link 1**).

Strukturelle Unterschiede zwischen Influenza A und B-Viren beruhen auf den antigenen Eigenschaften des Nucleoproteins und der Matrixproteine. Influenza C

Viren besitzen nur 7 RNA-Fragmente und führen, wenn überhaupt, nur zu sehr milden Symptomen. Das Oberflächenprotein **Hämagglutinin** (HA) vermittelt das „Andocken“ des Virus an die Wirtszellen (Bronchialepithelzelle) durch Interaktion mit auf der Wirtszelle befindlichen Sialylsäure-Resten („Sialylsäure-Rezeptoren“, SA-Rezeptoren). Insgesamt sind bei Influenza A-Viren 16 verschiedene HA-Varianten (HA1-HA16) bekannt, welche in ihrer Affinität zu wirtsspezifischen SA-Rezeptoren voneinander abweichen. So bindet beispielsweise die HA5-Variante des Vogelgrippevirus bevorzugt an SA-Rezeptoren des Vogels (aviär), wogegen die HA1-Variante bevorzugt Sialylsäure-Rezeptoren des Menschen und des Schweins binden kann. Daraus ergibt sich eine gewisse Wirtsspezifität der verschiedenen Influenza A-Subtypen.

Die **Neuraminidase** (NA) spielt als weiteres Oberflächenmolekül insbesondere für die Freisetzung neu entstandener Viruspartikel aus der Wirtszelle eine entscheidende Rolle (siehe unten). Bei Influenza A-Viren sind insgesamt 9 verschiedene Varianten der NA bekannt. Wirtsspezifische Unterschiede gibt es auch bei den viralen Proteinen PB2 (Temperatursensitivität, Replikationseffizienz) sowie dem NS-1-Protein, welches die antivirale Immunantwort der Wirtszelle reprimieren kann. Daraus ergibt sich eine Anpassung der verschiedenen Virustypen (z.B. aviär, porcine, human) an den jeweiligen Reservoirwirt.

Jeder isolierte Virusstamm wird mit den Kennungen Typus (A/B), Ort der erstmaligen Isolierung (Virusanzucht), Isolierungsnummer, Isolierungsjahr und bei Influenza A-Viren auch zusätzlich mit der Kennung des Oberflächenantigens benannt (**Abb. 2**). Saisonale Influenza-Erkrankungen sind beim Menschen hauptsächlich durch Influenza A-Viren der Varianten H1N1 sowie H3N2 verursacht.

Da der erste Nachweis von H1N1 im Jahr 1930 aus Schweinen erfolgte, werden durch diesen Subtyp verursachte Infektionen beim Menschen manchmal auch als Schweinegrippe bezeichnet. Eine Variante von A/H1N1 wurde auch als Auslöser der „Spanischen Grippe“ von 1918/1920 im Lungengewebe von Opfern nachge-

wiesen. Auch die Variante A/H3N2 ist in Europa und in den USA verbreitet. Ein weltweiter Ausbruch dieses Subtyps war 1968 die Ursache der „Hongkong-Grippe“.

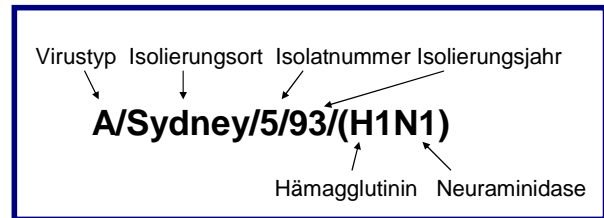


Abb. 2: Nomenklatur von Influenza A-Viren

Variabilität von Influenza-A-Viren

Eine Besonderheit der Influenza-A-Viren ist ihre im Vergleich zu den anderen Gattungen starke Variabilität durch eine hohe Mutationsfrequenz (**Antigendrift**). Punktmutationen in der genetischen Information der Oberflächenproteine Hämagglutinin und Neuraminidase führen dazu, dass ein Mensch mehrmals in seinem Leben mit einer anderen nur geringfügig veränderten Virusvariante (Driftvariante) infiziert werden kann. Diese Antigendrift ist auch der Grund dafür, dass sowohl Epidemien wie regional begrenzte Ausbrüche regelmäßig wiederkehren. Derartige Punktmutationen können, wie in der Saison 2008/2009, auch zu einer Resistenz gegenüber antiviralen Pharmaka führen (siehe unten).

Zudem kann es zu Neugruppierung der 8 viralen RNA-Segmente kommen, wenn ein Organismus gleichzeitig von zwei Virusvarianten infiziert wird. Bei einer solchen Doppelinfektion kann es zur Neuzusammenstellung der zweimal acht Genomsegmenten der beteiligten Influenzaviren kommen, bei dem einzelne oder mehrere RNA-Moleküle zwischen den Influenzaviren ausgetauscht werden. Dieser Vorgang, den man als genetische Reassortierung bezeichnet, kann im Menschen, aber auch in anderen Reservoirwirten wie beispielsweise bei Schweinen erfolgen. Insbesondere das Schwein, das sowohl von aviären Influenza A Viren sowie auch von humanen Influenza A Viren infiziert werden kann, wird als „mixing vessel“ bei der Entstehung neuer Virus-Varianten angesehen. Die bei der

Reassortierung verursachten größeren Veränderungen werden als **Antigenshift** bezeichnet (**Abb. 3**). Solche durch Antigenshift entstehende neue Virusvarianten können dann Ursache eine Pandemie wie der asiatischen Grippe von 1957/1958 sein, welche durch einen Influenzavirus mit dem Subtyp A/H2N2 (Kombination aus einem menschlichen und einem Geflügelpestvirus) ausgelöst wurde. Später entwickelte sich der Erreger der asiatischen Grippe durch Vermischung mit weiteren Grippeviren aviären Ursprungs zum Subtyp H3N2 und verursachte die **Hong-Kong-Grippe**.

Vogelgrippe Hochpathogene Viren (highly pathogenic avian influenza viruses, HPAIV) des Subtyps A/H5N1 sind Auslöser der Vogelgrippe (Geflügelpest). Trotz mehrfacher schwerwiegender Infektionen des Menschen durch infizierte Vögel kam es nur in sehr seltenen Einzelfällen direkt zur Übertragung von Mensch zu Mensch (1).

Schweineinfluenza und porzine Reassortanten Die klassischen porzinen Virusstämme verursachen beim Menschen selten eine Infektion und dann nur milde Erkrankungen. Durch genetische Durchmischung von Genomsegmenten humaner, aviärer und porziner Virusstämme kann es aber zur Durchbrechung der Speziesbarriere kommen (Reassortanten, Antigenshift, s.o.). Auch bei der Influenza-Epidemie in Mexiko (April 2009) handelt es sich nicht um einen klassischen porzinen Virusstamm, sondern um eine neue Variante des Subtyps H1N1 der Influenza A Viren. Informationen von WHO und Robert-Koch-Institut zufolge besitzen isolierte Viren der „Mexikanischen Influenza“ eine Kombination von RNA-Segmenten aus einem nordamerikanischen Schweine-Influenza-Virus, dem Virus einer nordamerikanischen Vogel-Influenza, einem menschlichen Influenzavirus und einem Schweine-Influenzavirus eurasischer Herkunft, das bis dahin noch nie in den USA gefunden worden war.

Antivirale Therapie

Zur Influenza-Therapie beim Menschen sind Medikamente aus zwei Substanzklassen zugelassen: Amantadin und Ri-

mantadin, welche als Hemmer des viralen Membranproteins (M2), das Einschleusen viraler RNA in die Wirtszelle (Uncoating) verhindert, und den erst vor wenigen Jahren entwickelten Neuraminidase-Hemmern, die die Aktivität des viralen Oberflächenenzym Neuraminidase blockieren und damit die Freisetzung neu gebildeter Virus-Partikel von der Wirtszelle verhindern.

Die neue Variante des im April 2009 in Mexiko und den USA bekannt gewordenen Virus (**Schweinegrippe, Mexiko-Grippe**) ist nach ersten Angaben gegen die Influenza-Mittel Amantadin und Rimantadin resistent, aber empfindlich gegen die Neuraminidase-Hemmer Oseltamivir und Zanamivir. Im Vergleich dazu zeigen die während der Saison 2008/2009 umlaufenden gewöhnlichen H1N1-Viren in zahlreichen Ländern eine plötzliche Resistenz-Zunahme gegen Oseltamivir (siehe unten).

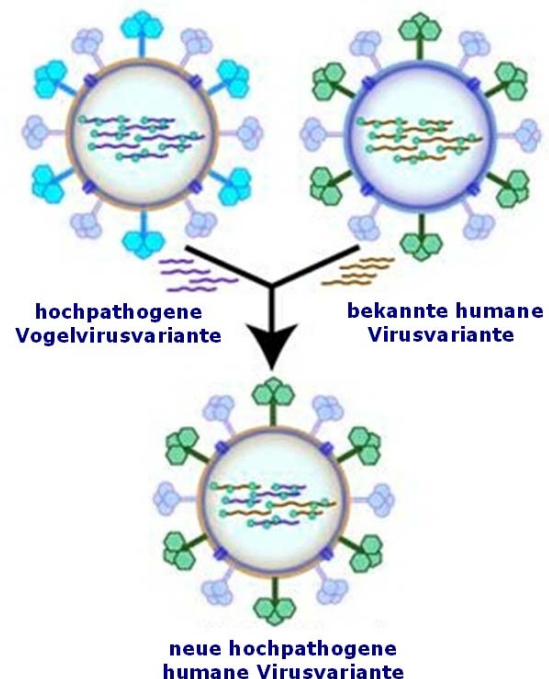


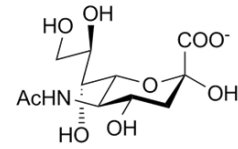
Abb. 3: Darstellung des Antigenshifts: Durch Rekombination der 8 RNA-Abschnitte der viralen RNA können bei Doppelinfektion in einem Wirt – beispielsweise dem Schwein - neue und unter Umständen hochpathogene Influenza-Virus-Varianten entstehen. Voraussetzung hierfür ist, dass beide Virusvarianten denselben Wirt infizieren können.

Neuraminidasehemmer

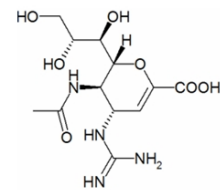
Derzeit sind in Deutschland zwei verschiedene Neuraminidasehemmer zugelassen (**Abb. 4**). Es handelt sich dabei um die Wirkstoffe **Zanamivir** (Relenza[®]) und **Oseltamivir** (Tamiflu[®]). Beide Arzneistoffe sind für die Behandlung der Influenzainfektion sowie zur Postexpositionsprophylaxe zugelassen (**Weblink 2**). Oseltamivir (Reinsubstanz) wurde von deutschen Landes- und Bundesbehörden im Rahmen des 2007 aktualisierten Pandemieplans (Anlass: **Vogelgrippe H5N1**) im Tonnenmaßstab eingekauft und für den Notfall gelagert (**Weblink 3**).

Wirkungsmechanismus Wie oben beschrieben, exprimieren alle Influenzaviren zwei variable Oberflächen-Glykoproteine, ein **Hämagglutinin** und eine **Neuraminidase** (2). Beide Proteine sind Antigene, die einen bestimmten Virustyp kennzeichnen. **Hämagglutinine** sind Homotrimere, die der Erkennung von Rezeptoren auf der Oberfläche der Wirtszellen dienen. Sie binden an Sialylsäure und vermitteln auf diese Weise den Eintritt des Erregers in die Wirtszelle. **Neuraminidasen** sind an der Infektion der Wirtszelle beteiligt. Sie erleichtern den Zugang der Viren durch die Schleimoberfläche der Epithelzellen des HNO-Traktes, die vermutlich auf einer Spaltung von Sialylsäureresten innerhalb der Proteoglykane des Mukus beruht (2)

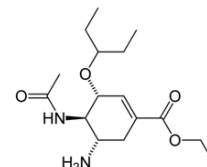
(**Abb. 5**). Ohne die Neuraminidase würden die Influenzaviren an diese Proteoglykane binden, jedoch eine Zelle nicht infizieren können.



Sialylsäure



Zanamivir



Oseltamivir

Abb. 4: Chemische Struktur der Sialylsäure und der Neuraminidasehemmer (**Weblinks 4-6**).

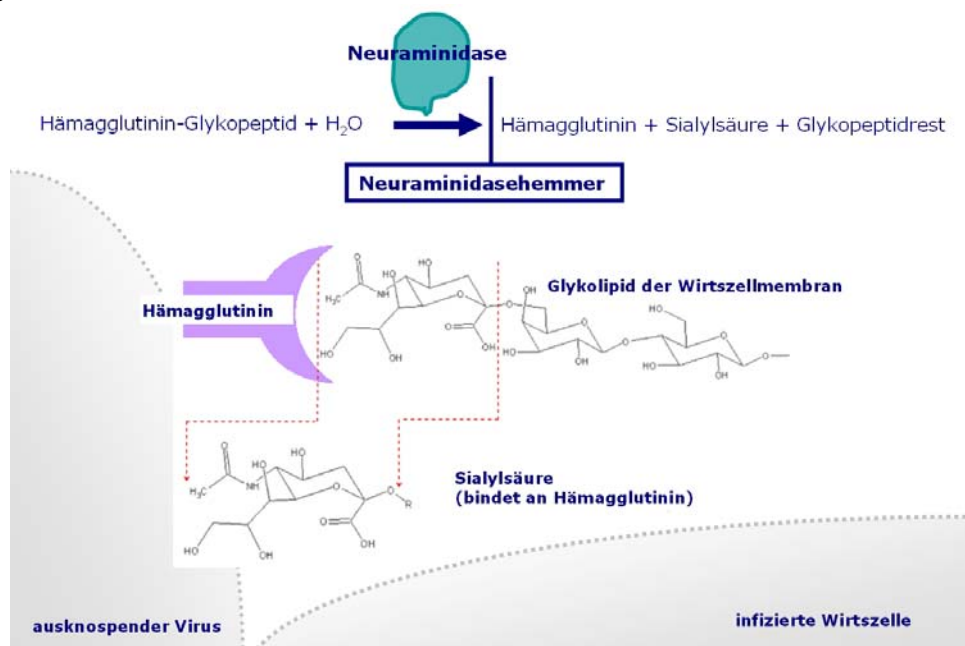


Abb. 5: Wirkungsmechanismus der Neuraminidasehemmer. Die Neuraminidase ist essentiell für die Infektion von Wirtszellen und die Ausknospung neu gebildeter Viren aus der infizierten Wirtszelle (dargestellt ist die Ausknospung).

Eine weitere wichtige Aufgabe der **Neuraminidasen** beruht ebenfalls auf der Spaltung der Bindung zwischen Hämagglutinin und einem Glykopeptid der Wirtszellmembran mit endständiger **Sialylsäure** (N-Acetyl-neuraminsäure). Dabei entstehen das freie Hämagglutinin, Sialylsäure und der Glykopeptidrest der Wirtszellmembran. Diese Reaktion ist sehr wichtig für die Ausschleusung neu gebildeter Viren aus den Wirtszellen (**Abb. 5**). Bleibt die Bindung von Hämagglutinin an das Glykopeptid der Wirtszellen erhalten, kommt es nicht zur Freisetzung der vollständig assemblierten Viren, sondern zu deren Verklumpung (3). Damit können die Viren keine neuen Zellen infizieren und sind eine leichte Beute des körpereigenen Immunsystems (**Abb. 6**).

Sowohl **Zanamivir** als auch **Oseltamivir** sind durch gezielte Strukturänderung erzeugte Sialylsäure-Analoga und falsche Substrate der Neuraminidase (**Abb. 4**). Sie hemmen daher die katalytische Aktivität der Neuraminidase. Beide Wirkstoffe hemmen alle verschiedenen Neuraminidasen von Influenza A- und B-Viren. Allerdings besteht ein wichtiger Unterschied zwischen beiden Wirkstoffen. Zanamivir ist dem eigentlichen Substrat Sialylsäure noch sehr ähnlich, weshalb sich die Kinetik der Bindung an die Neuraminidase wenig von Sialylsäure unterscheidet. Dies ist bei Oseltamivir anders. Für die Bindung des hydrophoben Molekülteils von Oseltamivir an die Neuraminidase ist eine Konformationsänderung der an der Bindung beteiligten Aminosäuren Arg224, Glu276 und Asn294 erforderlich. Aus diesem Grund wurde bereits früh vermutet, dass die Resistenzbildung der Influenzaviren gegen Oseltamivir erleichtert sein könnte. Dies hat sich nach heutigen Erkenntnissen leider bestätigt (siehe unten).

Indikation und Dosierung Beide Neuraminidasehemmer sind für die Behandlung der Influenzainfektion sowie zur Postexpositionsprophylaxe zugelassen (**Weblink 2**). Im Gegensatz zu Oseltamivir gilt die Zulassung bei Zanamivir für Kinder erst ab einem Lebensalter von 5 Jahren, während im Fall von Oseltamivir lediglich Kinder unter einem Jahr von der Indikation ausgenommen werden.

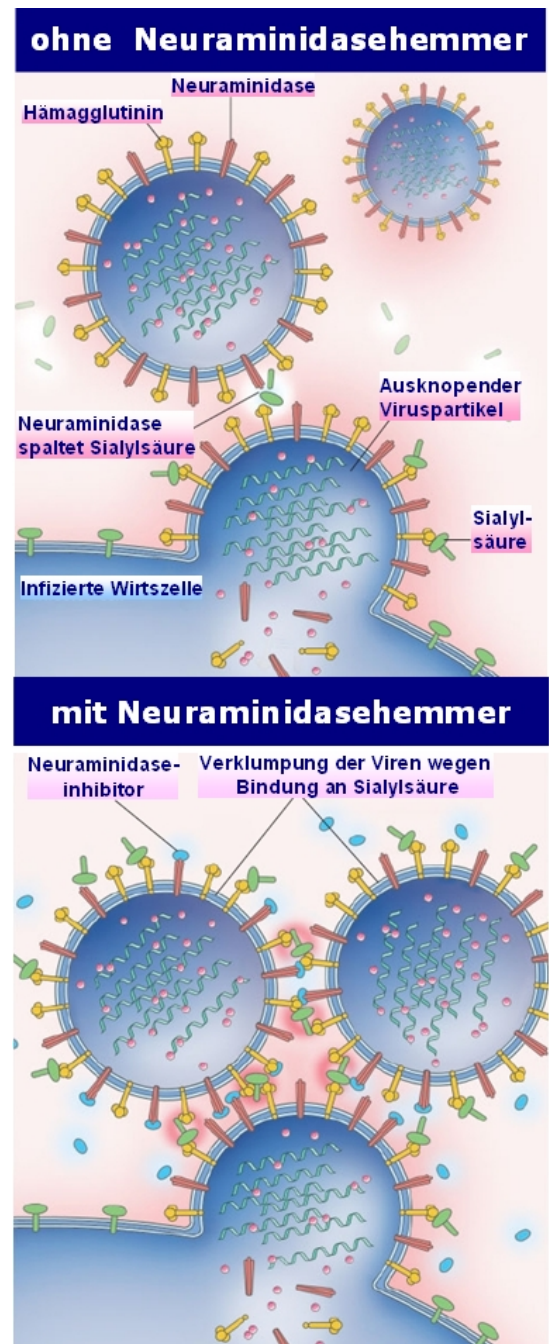


Abb. 6: Wirkungsmechanismus der Neuraminidasehemmer. Dargestellt ist die Ausschleusung neu gebildeter Viren aus der Wirtszelle. Durch die Hemmung der Neuraminidase wird die Ausschleusung infektiöser Viren aus der Wirtszelle verhindert (nach (3)).

Grund hierfür sind nicht ausreichende Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Zanamivir, also Eckpfeilern des § 1 des Arzneimittelgesetzes. Wegen der Wirkweise (siehe oben) müssen beide Arzneistoffe so früh wie möglich nach Beginn der Symptomatik eingesetzt werden. Als Zeitpunkte werden spätestens 48 Stunden nach Auftreten der Sympto-

me bei Erwachsenen und 36 Stunden bei Kindern genannt. Die empfohlenen Dosierungen für beide Arzneistoffe sind in **Tab. 2** aufgeführt.

Neuraminidasehemmer Dosierung nach Lebensalter	
Zanamivir (altersunabhängig)	
Behandlung	2x5 mg 2x pro Tag für 5 Tage
Postexpositions- prophylaxe	2x5 mg 1x pro Tag für 10 Tage
saisonale Prophylaxe	2x5 mg 1x pro Tag für bis zu 28 Tage
Oseltamivir (Kinder 2-12 Jahre)	
Behandlung:	für 5 Tage
< 15 kg	2x30 mg pro Tag
>15 – 23 kg	2x45 mg pro Tag
>23 - 40 kg	2x60 mg pro Tag
>40 kg	2x75 mg pro Tag
Postexpositions- prophylaxe:	für 10 Tage
< 15 kg	1x30 mg pro Tag
>15 – 23 kg	1x45 mg pro Tag
>23 - 40 kg	1x60 mg pro Tag
>40 kg	1x75 mg pro Tag
saisonale Prophylaxe	keine Angaben
Oseltamivir (Jugendliche ab 13 Jahren und Erwachsene)	
Behandlung	2x75 mg pro Tag für 5 Tage
Postexpositions- prophylaxe	1x75 mg pro Tag für 10 Tage
saisonale Prophylaxe	1x75 mg pro Tag für bis zu 42 Tage

Tab. 2: Dosierungen der Neuraminidasehemmer. Eine Inhalation von Zanamivir-Pulver entspricht 4 mg Zanamivir, d.h. von der abgeteilten 5 mg Dosis werden nur 4 mg aus dem Mundstück des Diskhalers freigegeben (**Weblinks Fachinfos**).

Pharmakokinetik Zanamivir und Oseltamivir unterscheiden sich ganz wesentlich in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften (**Weblinks Fachinfos**). Diese

Unterschiede haben auch Relevanz für die Therapie. Zanamivir muss als Pulver mittels Diskhaler inhaliert werden, während Oseltamivir in Form von Hartkapseln und Suspension bzw. im Notfall auch als in Apotheken hergestellte Rezeptur-Lösung verfügbar ist. Diese Unterschiede bedingen beispielsweise, dass Zanamivir nicht bei Kindern unter 5 Jahren indiziert ist (siehe oben).

Zanamivir Die orale Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs liegt unter 10 % und die Halbwertszeit im Plasma beträgt 2-5 Stunden. Zanamivir wird nicht metabolisiert und unverändert renal ausgeschieden. Eine Dosisanpassung bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion und älteren Patienten ist nicht erforderlich.

Oseltamivir Im Gegensatz zu Zanamivir ist Oseltamivir ein Prodrug, welches nach Resorption durch hepatische Esterasen nahezu vollständig zu dem aktiven Metaboliten **Oseltamivircarboxylat** hydrolysiert wird. Die orale Bioverfügbarkeit von Oseltamivir liegt unter 5 %, während die Bioverfügbarkeit von Oseltamivircarboxylat ≥ 75 beträgt. Die Halbwertszeit im Plasma beträgt 6-10 Stunden. Oseltamivircarboxylat wird nicht weiter verstoffwechselt und vollständig durch renale Elimination ausgeschieden. Bei Leberfunktionsstörungen oder älteren Menschen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Im Gegensatz dazu muss die Dosis bei eingeschränkter Niereninsuffizienz entsprechend der Kreatinin-Clearance angepasst werden (**Tab. 3**).

Dosisanpassung bei Oseltamivir (Erwachsene)	
Kreatininclearance (ml/min)	Dosis für Therapie und Prophylaxe
> 30	2x75 mg pro Tag
>10 - ≤ 30	1x75 mg pro Tag, oder 2x30 mg pro Tag
≤ 10	Anwendung wird nicht empfohlen
Dialysepatienten	

Tab. 3: Empfohlene Dosisanpassung von Oseltamivir bei eingeschränkter Nierenfunktion.

Wirkungen Nach Inhalation eines **Zanamivir**-haltigen Pulvers mittels Diskhaler kommt es zu einer Besserung der Symptomatik einer Influenza (siehe oben) sowie einer geringfügigen mittleren Verkürzung der Krankheitsdauer um ca. 1,5 Tage (4). Dabei wurde der Wirkstoff innerhalb der ersten 30 Stunden nach Auftreten der Symptome angewandt (4).

Ähnliche Wirkungen sind auch für **Osetamivir** beschrieben. In der Behandlungsstudie kam es zu einer Besserung der Symptomatik einer Influenza (siehe oben) sowie einer geringfügigen mittleren Verkürzung der Krankheitsdauer um ca. 1,5 Tage (5). Insgesamt haben die klinischen Studien damit gezeigt, dass Neuraminidasehemmer nützliche Arzneistoffe zur Behandlung der Influenza sind. Dies gilt selbstverständlich nur solange keine Resistenzen gegenüber diesen Wirkstoffen vorliegen. Wie sich jedoch in der letzten Grippesaison herausgestellt hat, sind die saisonalen Influenzavirustypen bereits nahezu vollständig resistent gegenüber Osetamivir (6). Dies schränkt die Effektivität von Osetamivir außerhalb von Pandemien mit noch empfindlichen Virustypen sehr stark ein.

Nebenwirkungen Im Rahmen der klinischen Prüfung von **Zanamivir** wurden im Wesentlichen Nebenwirkungen festgestellt, die direkt mit der Infektion in Zusammenhang gebracht werden können. Signifikante Unterschiede in der Häufigkeit zwischen der Placebo- und der Zanamivir-Gruppe wurden nicht gefunden. Im Vordergrund standen Beschwerden im Nasenraum, Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden, Bronchitis und Husten (**Weblink 2**).

Ähnliche Beobachtungen wurden auch für **Osetamivir** berichtet. Numerisch häufiger auftretende Nebenwirkungen gegenüber Placebo betrafen bei Erwachsenen und Jugendlichen Halluzinationen, Krampfanfälle und Rhinorrhö, während Übelkeit und Erbrechen gegenüber Placebo signifikant häufiger auftraten (**Weblink 2**). In Studien mit Kindern traten Erbrechen, Ohrenscherzen sowie Magen- und Bauchschmerzen häufiger auf als in der Placebogruppe.

Kontraindikationen **Zanamivir** ist bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff kontraindiziert. In der Schwangerschaft

und Stillzeit soll Zanamivir nicht angewendet werden. Nach Tierversuchen ist Zanamivir placentagängig und wird in die Muttermilch ausgeschieden. **Osetamivir** ist ebenfalls bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff kontraindiziert. In der Schwangerschaft und Stillzeit soll Osetamivir nicht angewendet werden. Nach Tierversuchen wird Osetamivir in die Muttermilch ausgeschieden.

Neue Osetamivir-Resistenzen

Ursprünglich war davon ausgegangen worden, dass fehlende Resistenzen von Influenzaviren gegenüber Neuraminidasehemmern einen wichtigen Vorteil dieser Substanzgruppe darstellt (2). Diese Situation hat sich aus heutiger Sicht drastisch verändert. Dies betrifft vor allem die Influenzavarianten von A(H1N1), die in der Influenza-Saison 2008/2009 für die meisten Fälle von Influenza verantwortlich waren (**Weblink 7**). Eine im März dieses Jahres erschienene Untersuchung bestätigt diese Situation eindrucksvoll (7). Danach sind solche Osetamivir-resistenten A(H1N1) Viren in den USA weit verbreitet. Etwa 98,5 % der getesteten Viren zeigten sich gegenüber Osetamivir resistent. In Europa ergibt sich nach Angaben der WHO ein ähnliches Bild. So sind beispielsweise in Deutschland heute 99 % der zirkulierenden A(H1N1) resistent gegenüber Osetamivir (**Weblink 7, Abb. 7**).

In Deutschland heute 99 % der zirkulierenden A(H1N1) resistent gegenüber Osetamivir!

Darüber hinaus scheint die Resistenzentwicklung nicht mit Osetamivir selbst zusammen zu hängen, d.h nicht unter einem Selektionsdruck entstanden zu sein (7). Auch die ursprüngliche Annahme, dass Osetamivir-resistente A(H1N1) Viren wegen der mutierten Neuraminidase weniger pathogen seien hat sich nicht bestätigt. Die Viren verursachten ähnliche Krankheitsverläufe wie die Osetamivir-empfindlichen A(H1N1). Schließlich sind einige tödliche verlaufende nosokomiale Infektionen mit osetamivir-resistenten A(H1N1) beschrieben (8,9).

Der **Mechanismus**, auf dem die Resistenzen gegen Oseltamivir beruhen, ist direkt verknüpft mit dem Wirkungsmechanismus dieses Virusstatikums. Wie beschrieben, erfordert die Bindung von Oseltamivir eine Konformationsänderung der an der Bindung beteiligten Aminosäuren Arg224, Glu276 und Asn294, wobei eine Rotation des Glu276-Restes zur Entfernung von der hydrophoben Pentyloxy-Gruppe von Oseltamivir zugrunde liegt. Die Pentyloxy-Gruppe kommt dann in Kontakt mit einer Methylengruppe von Glu276 (10). Im Gegensatz dazu erfordert die Bindung von Sialylsäure oder Zanamivir keine solche Konformationsänderung. Es war daher erwartet worden, dass Mutationen mit Veränderung räumlich benachbarter Aminosäuren diese Konformationsänderung behindern und somit eine Resistenz gegen Oseltamivir verursachen, ohne dass die Bindung an Sialylsäure und damit die Infektiosität des Erregers abnimmt. Auch die Bindung von Zanamivir und damit dessen Wirkung wird durch solche Mutationen nicht verändert (**Abb. 8**).

Zu den Aminosäuren-Mutationen, die eine Konformationsänderung zur Bindung von Oseltamivir verhindern könnten, zählen nach dieser Vorhersage Än-

derungen der Aminosäuren an folgenden Positionen der Aminosäuresequenz: Arg292Lys, Asn294Ser und His274Tyr (6). Exakt solche Mutationen konnten in klinischen Isolaten nachgewiesen werden, wobei die Mutation His274Tyr für die oben beschriebenen Oseltamivir-Resistenzen verantwortlich ist (**Abb. 8**). Es existieren jedoch einige Unterschiede im Hinblick auf die Neuraminidasen selbst. Während die His274Tyr-Mutation die Bindung von Oseltamivir an N1 aber nicht an N2 verhindert, führt die Mutation Arg292Lys eher zu einer Resistenz N2-exprimierender Virustypen.

Neuraminidasehemmer bei Influenza-Pandemie

Wegen der beschriebenen Mechanismen des Antigenshifts (**Abb. 3**) besteht immer wieder die Gefahr, dass sich ein hochpathogener Stamm von Influenzaviren entwickelt. Eine Pandemie mit einem solch gefährlichen Erreger würde weltweit viele Millionen Tote fordern, auch in Europa. Deshalb werden seitens nationaler und internationaler Gesundheitsbehörden Pandemiepläne mit Maßnahmen aufgestellt, die die Verbreitung des Virus eindämmen und seine fatale Wirkung

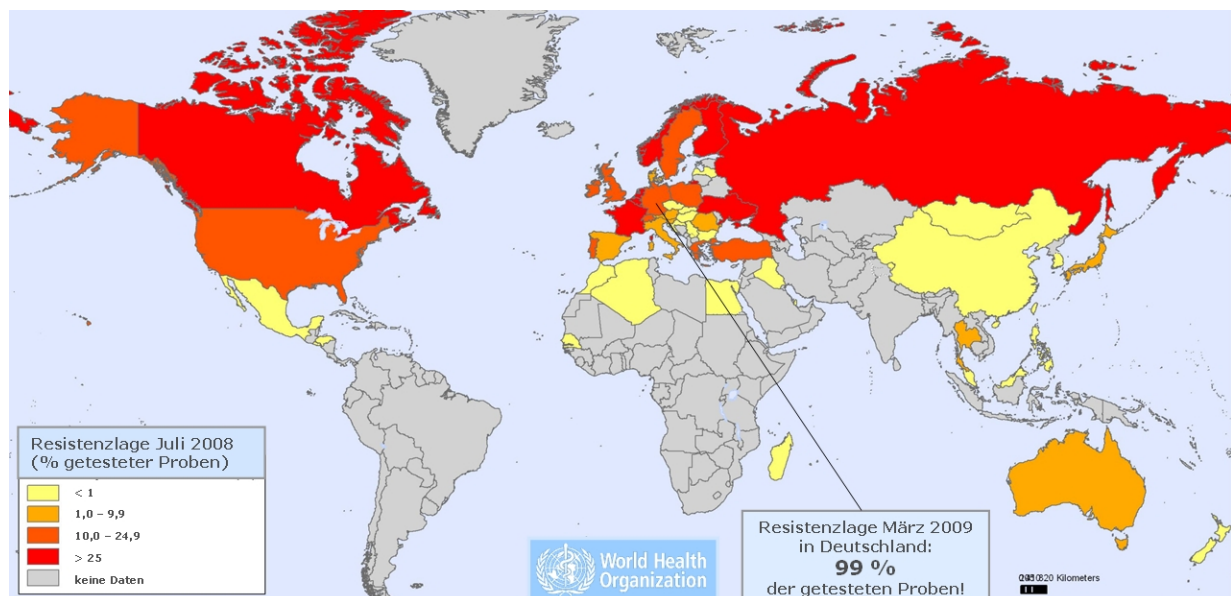


Abb. 7: Prävalenz von Oseltamivir-resistenten humanen Influenzaviren vom Typ A (H1N1) zum Zeitpunkt Juli 2008 (nach: **Weblink 8**). Danach waren im Sommer letzten Jahres maximal 25 % der getesteten H1N1-Proben in Deutschland resistent gegen Oseltamivir. Nach neuen Daten der WHO vom 18. März 2009 ist die zirkulierende A(H1N1) Variante in Europa insgesamt zu 98 % und in Deutschland zu 99 % resistent gegen Oseltamivir (**Weblink 7**).

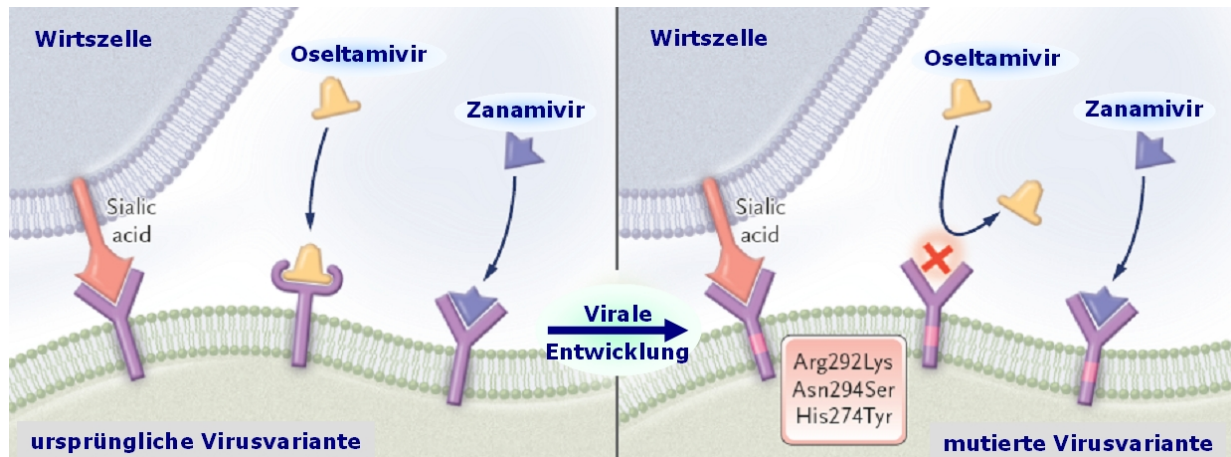


Abb. 8: Mechanismus der Entwicklung der Osetamivirresistenz humaner Influenzaviren vom Typ A (H1N1). Die Bindung von Osetamivir erfordert eine Konformationsänderung innerhalb der Neuraminidase (Rotation des Glu276-Restes), die durch den Aminosäureaustausch His274Tyr verhindert wird (Abb. nach (6))

vermindern sollen. Ein Bestandteil dieser Pandemiepläne ist die prophylaktische Bevorratung mit Virusstatika. Daher erfolgte wegen der Gefahr einer Pandemie mit einem Vogelgrippevirus vor 3 Jahren eine bundesweite Bevorratung mit Osetamivir ([Weblink 3](#)).

Auch im Fall der kürzlich aufgetretenen **mexikanischen Grippe (Schweinegrippe)** ist eine solche Pandemie denkbar. Dies betrifft nicht nur den neu aufgetretenen Virustyp selbst, sondern auch möglicherweise entstehende **hochpathogene Varianten**. Dies ist auch der Anlass der WHO einmal ausgerufenen Pandemie-

Warnstufen nicht bei den ersten Anzeichen eines Rückgangs der Erkrankungshäufigkeit zurück zu nehmen. Außerdem ist es wichtig zu beobachten, ob die möglicherweise pandemischen Virustypen noch empfindlich auf die Wirkung der Neuraminidasehemmer ansprechen. Dies kann bislang sowohl für den Vogelgrippevirus (SARS-Virus) als auch den neuen Erreger der mexikanischen Grippe bestätigt werden ([Weblink WHO](#)). Insofern haben die Pandemiepläne, an welchen auch Apotheken beteiligt sind, bislang nichts von ihrer möglicherweise notwendigen Effektivität eingebüßt.

Die Autorin

Frau PD Dr. rer. nat. Jutta Meyer-Kirchrath, geboren 1964 in Neuss, studierte Biologie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (1983-1989) und promovierte am dortigen Institut für Mikrobiologie (1993), seit 1994 wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Pharmakologie, Habilitation im Fach Pharmakologie 2004, Prüfung zur Fachpharmakologin 2007.



Weblinks

1. Influenzareport 2006, ein deutschsprachiges Online-Buch mit 240 Seiten zum kostenlosen Download unter: http://influenzareport.com/influenzareport_deutsch.pdf
2. Fachinformationen Relenza® und Tamiflu® <http://www.fachinfo.de>
3. Influenza Pandemie: Vorsorgeempfehlungen des Auswärtigen Amts. <http://www.auswaertiges-amt.de/diplo/de/Laenderinformationen/01-Laender/Gesundheitsdienst/Influenza.html>
4. Quellennachweis Strukturformel Oseltamivir aus Wikipedia. <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Oseltamivir-2D-skeletal.png>
5. Quellennachweis Strukturformel Zanamivir aus Wikipedia <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Zanamivir.png>)
6. Quellennachweis Strukturformel Sialylsäure aus Wikipedia <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Neu5Ac.png>
7. WHO, Quellennachweis weltweite Resistenz des Influenzavirus A(H1N1) gegen Oseltamivir http://www.who.int/csr/disease/influenza/H1N1webupdate20090318%20ed_ns.pdf
8. WHO, Aktuelles zum Influenzavirus A(H1N1) (swine flu) <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en/index.html>

Literatur

1. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). N Engl J Med 2005; 352: 333-40.
2. Moscona A Neuraminidase inhibitors for influenza. N Engl J Med 2005; 353:1363-73.
3. Monto AS The threat of an avian influenza pandemic. N Engl J Med 2005; 352: 323-5.
4. Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJ, 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: 874-80.
5. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, 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: 1016-24.
6. Moscona A Global transmission of oseltamivir-resistant influenza. N Engl J Med 2009; 360: 953-6.
7. Dharan NJ, Gubareva LV, Meyer JJ, et al. Infections with oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) virus in the United States. JAMA 2009; 301: 1034-41.
8. Gooskens J, Jonges M, Claas EC, Meijer A, van den Broek PJ, Kroes AM. Morbidity and mortality associated with nosocomial transmission of oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) virus. JAMA 2009; 301: 1042-6.
9. van d, V, van den BB, Schutten M. Fatal oseltamivir-resistant influenza virus infection. N Engl J Med 2008; 359: 1074-6.
10. Collins PJ, Haire LF, Lin YP, et al. Crystal structures of oseltamivir-resistant influenza virus neuraminidase mutants. Nature 2008; 453: 1258-61.

Impressum:

<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/impressum.html>