

## **Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie (SGI) zur Therapie mit Oseltamivir (Tamiflu<sup>®</sup>) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Verdachts- oder bestätigter Diagnose einer "pandemische Grippe (H1N1) 2009"**

ANMERKUNG: Die folgenden Empfehlungen basieren auf der jetzigen epidemiologischen Lage mit niedriger Virulenz des zirkulierenden pandemischen Grippestamms und keinen weitverbreiteten viralen Resistenzen. Bei veränderter epidemiologischer Situation müssen diese Empfehlungen gegebenenfalls angepasst werden. Zur Behandlung erkrankter Kinder beachten Sie bitte die Empfehlungen der „Pediatric Infectious Disease Group of Switzerland PIGS“ ([www.pigs.ch](http://www.pigs.ch)).

### **Indikationen für die Behandlung**

Eine Therapie mit Oseltamivir:

1. soll nicht routinemässig erfolgen bei Patienten mit milder Erkrankung, die nicht zu einer Risikogruppe gehören.
2. soll bei allen Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen komplizierten Verlauf einer H1N1-Infektion in Erwägung gezogen werden. Für die Risikobeurteilung siehe weiter unten.
3. soll bei allen Patienten mit schwerer Erkrankung erfolgen.

Eine frühzeitige empirische Behandlung soll bei allen Influenza-Patienten mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen oder bei einem schweren Krankheitsverlauf erwogen werden,, insbesondere während hoher Grippeaktivit t, und infolgedessen mit einer hohen „Vortest-Wahrscheinlichkeit“ für Influenza.

Patienten welchen eine empirische Behandlung mit Oseltamivir verschrieben wird, sollten auf eine H1N1-Infektion getestet werden. Die Therapieindikation soll bei Erhalt des Testresultats reevaluiert werden. Bei einem negativen Testergebnis soll die Therapie generell gestoppt werden. Die Fortführung der Behandlung sollte jedoch dann in Betracht gezogen werden, wenn eine schwere Influenzaerkrankung vorliegt (dies gilt insbesondere für Patienten in Intensivpflege) oder wenn Gründe zur Annahme eines falsch negativen Testergebnisses bestehen (z.B. zu späte Probenentnahme).

### **Risikobeurteilung**

Die Verschreibung von Oseltamivir an einzelne Patienten soll stets eine Risikobeurteilung einschliessen in Bezug auf:

1. Vorliegen einer Grunderkrankung / eines Risikofaktors
2. Schweregrad der Symptome

Zu Punkt 1: Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf der pandemischen Grippe (H1N1) 2009 (siehe BAG-Publikation „Umgang mit Grippef llen in Zusammenhang mit der Grippepandemie“)

Zusätzliche Bemerkungen:

Es kann davon ausgegangen werden, dass das Risiko für eine komplizierte Grippeinfektion bei gut kontrollierten Grunderkrankungen, etwa einem gut eingestellten Diabetes mellitus ohne Organschäden oder einem gut kontrollierten stabilen Asthma nicht wesentlich erhöht ist.

Immunsuppression ist ein Risikofaktor für eine komplizierte Influenzainfektion. Dies schliesst alle Patienten mit Chemotherapie, Radiotherapie, systemischer Kortikosteroidtherapie (>20 mg/kg Prednison pro Tag über >14 Tage) und Einnahme immunmodulierender Medikamente

(z.B. TNF-alpha-Blocker) ein. Eine Immunsuppression muss bis 1 Monat nach Ende einer Steroidtherapie, bis 3 Monate nach Ende einer Chemotherapie und für 2 Jahre nach einer allogenen Knochenmark-Transplantation angenommen werden.

Bei HIV-Infektion muss eine Erhöhung des Komplikationsrisikos angenommen werden, bei:

- Patienten mit einer zusätzlichen Komorbidität oder altersbedingten Risikogruppe ODER
- Patienten ohne antiretroviraler Therapie mit einer CD4-Zahl  $<350/\text{mm}^3$  oder  $<18\%$  oder HIV-RNA  $>30'000$  Kopien/ml ODER
- Patienten unter antiretroviralen Behandlung und virologischem Versagen (HIV RNA  $>400$  Kopien/ml oder CD4  $<350/\text{mm}^3$  oder  $<18\%$  oder CD4 Nadir  $<100/\text{mm}^3$ ).

Bei Patienten mit einer Kombination verschiedener Risikofaktoren ist mit einem höheren Risiko für einen komplizierten Grippeverlauf zu rechnen. Dies bedeutet z.B. dass bei einer schwangeren Patientin mit einer vorbestehenden Erkrankung eine empirische Therapie mit Oseltamivir früher in Erwägung gezogen werden soll, und zwar auch bei nur milden Symptomen.

## 2. Schweregrad der Symptome

Symptome gelten als mild wenn die Körpertemperatur  $39.0^\circ\text{C}$  nicht übersteigt, der Allgemeinzustand nicht oder kaum reduziert ist, und respiratorische Symptome wie Husten mild sind und sich im Krankheitsverlauf bessern.

Die hauptsächlichen Komplikationen bei Influenza sind virale Pneumonie, bakterielle Sekundär-Pneumonie oder Dekompensation einer Grunderkrankung. Seltener Komplikationen sind Enzephalitis, Rhabdomyolyse und Myokarditis. Ein Fortschreiten zu einer schweren Erkrankung kann sehr schnell sein (teilweise innert 24 Stunden) oder auch mehrere Tage dauern.

Warnsignale für einen schweren Krankheitsverlauf sind:

- Symptome einer Pneumonie: Anzeichen für Hypoxie (Dyspnoe, Tachypnoe etc.), Tachykardie  $>100/\text{Min.}$ , abnormaler Blutdruck (systolisch  $<90\text{mmHg}$  oder diastolisch  $\leq 60\text{mmHg}$ ), Infiltrate oder Verschattungen im Röntgen-Thorax.
- Bewusstseinsstörungen
- Anzeichen für Dekompensation einer Grunderkrankung (z.B. Asthma, COPD, chronisches Leber- oder Nierenversagen, Diabetes, andere kardiovaskuläre Erkrankungen),
- Anzeichen für Dehydrierung
- rapide Symptomverschlechterung oder anhaltendes hohes Fieber

## Zeitpunkt der Behandlung

Mit der Therapie soll möglichst frühzeitig (innerhalb von 24-48 Std.) begonnen werden. Bei schwerer Krankheit (z. B. bei künstlicher Beatmung) kann die Therapie auch mehr als 48 Std. nach Symptombeginn eingeleitet werden.

## Dosierung von Oseltamivir

Oseltamivir soll wie in den bisherigen Empfehlungen der SGI zuhanden des BAG (Oktober 2006) dosiert werden.

Indikation	Oseltamivir (Tamiflu®) pro Tag per os	Dauer (Tage)
<b>Behandlung</b>		
Ambulant oder hospitalisiert (nicht in Intensivpflege)	2 x 75 mg	5
Schwer erkrankt und in Intensivpflege	2 x 75 mg ODER 2 x 150 mg siehe ANMERKUNG	10

<b>Postexpositionelle Prophylaxe</b>	1 x 75 mg	10
--------------------------------------	-----------	----

ANMERKUNG: Von einigen Experten wird bei Patienten mit schwerer Krankheit die doppelte Dosis Oseltamivir empfohlen (<http://www.who.int/>). Im Weiteren empfehlen einige Experten bei sehr schweren Fällen, welche nicht auf die doppelte Dosis Oseltamivir reagieren, im Einzelfall Zanamivir intravenös anzuwenden (Compassionate Use).

Addendum: Oseltamivir-Dosierung bei erwachsenen Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz/Dialyse:

	<b>Behandlung (während 5 Tagen)</b>	<b>Prophylaxe (während 10 Tagen)</b>
<b>GFR 10-30 ml/Min.</b>	75 mg pro Tag	75 mg pro 48 Std.
<b>GFR &lt;10 ml/Min.</b>	Einmaldosis 30 mg	Einmaldosis 30 mg
<b>Peritonealdialyse</b>	Einmaldosis 30 mg (unmittelbar nach dem Wechsel verabreichen)	30 mg einmal pro Woche
<b>Hämodialyse<sup>1</sup> (HD)</b>	Anfangsdosis 30 mg, danach 30 mg nach jeder zweiten Dialyse	Anfangsdosis 30 mg, danach 30 mg nach jeder zweiten Dialyse
<b>Kontinuierliche Nierenersatzverfahren (CVVHF/CVVHD/CVVHDF)<sup>2</sup></b>	75 mg pro Tag	75 mg pro Tag

**BEMERKUNGEN**

<sup>1</sup> Bei Hämodialyse-Patienten führt eine Einmaldosis von 30 mg Oseltamivir zu einer 3-mal höheren Spitzenkonzentration als eine Einmaldosis von 75 mg bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die manchmal vorgeschlagene Dosierung von 75 mg nach jeder HD ist somit zu hoch. Falls eine hohe Konzentration erwünscht ist, kann die Dosis auf 30 mg nach jeder HD erhöht werden.

<sup>2</sup> Aufgrund tubulärer Sekretion beträgt die renale Clearance von Oseltamivir mehr als das Doppelte der GFR. Deshalb kann die Dosierung für eine GFR von 10-30 ml/Min. somit auch auf die Hochvolumentherapie angewendet werden (z. B. 3 l/Std., was einer Clearance von 50 ml/Min. mit einem Siebkoeffizienten von 1 entspricht).

Quelle: NHS Medicines Q&A, 2009. Robson R, NDT 2008. Karie S, NDT 2006. Holdiny M. AAC 2008. Hayden FG, JID 2004, Morrison D, PLoS ONE 2007 (ueh 07/2009)

**Prophylaxe mit Oseltamivir**

Die Prophylaxe mit Oseltamivir birgt das Risiko einer Entstehung resistenter Viren-Stämme. Die Indikation zur postexpositionellen Oseltamivir-Prophylaxe sollte deshalb auf ungeimpfte Patienten oder solche bei denen eine reduzierte Immunantwort erwartet wird (z.B. Patienten nach Lungentransplantation oder stark immunsupprimierte Patienten mit chronischer graft-versus-host Reaktion) und einem sehr hohen Risiko für schwerere Influenzazusammenhänge beschränkt bleiben. .

01. Dezember 2009

Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie, Präsidentin Prof. Dr. med. Ursula Flückiger