

BUNDESÄRZTEKAMMER

KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG

Mitteilungen

Empfehlungen zum Einsatz antiviraler Arzneimittel für die Postexpositions- und Langzeitprophylaxe während einer Influenzapandemie

Stand: 14. 11. 2007

In Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Vorwort

Das Risiko einer neuen Influenzapandemie besteht unverändert. Die Spitzenverbände der verfassten Ärzteschaft haben im Jahr 2005 mit Unterstützung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft in einer Situation der sich widersprechenden Meinungen, der vom einzelnen Arzt nicht mehr überblickbaren staatlichen Planungen und der daraus resultierenden Unsicherheit eine erste Handreichung zum praktischen Umgang mit einer möglichen, in ihren Ausmaßen schwer abzuschätzen Katastrophe vorgelegt.

Der spezielle und komplexe Aspekt des prophylaktischen Einsatzes antiviraler Arzneimittel ist darin aber nicht im Detail behandelt. Ebenso besteht bei Ärztinnen und Ärzten ein großer Informationsbedarf zur Relevanz des prophylaktischen Einsatzes von antiviralen Arzneimitteln im Arbeitsschutz.

Diese Lücke soll mit dem nachstehenden Memorandum geschlossen werden. Das Thema der Postexpositions- bzw. Langzeitprophylaxe, insbesondere mit Neuraminidasehemmern, wird aufgrund der unzureichenden wissenschaftlichen Evidenzlage im Hinblick auf eine Influenzapandemie häufig kontrovers diskutiert. Unbestrittene Basis einer effektiven Infektionsprophylaxe ist die Impfung. Dieser Impfstoff steht aber möglicherweise erst drei bis sechs Monate nach Identifizierung des Pandemievirus zur Verfügung. Bis dahin erscheint neben allgemeinen Hygienemaßnahmen der Einsatz von antiviralen Arzneimitteln nicht nur zur Therapie, sondern für einen bestimmten Personenkreis auch zur Postexpositions- und Langzeitprophylaxe nach ärztlicher Abwägung sinnvoll. Angesichts der weitreichenden Konsequenzen einer solchen Einschätzung verdient die Begründung zu den vorliegenden Empfehlungen besondere Beachtung.

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Jörg-Dietrich Hoppe

Präsident der Bundesärztekammer
und des Deutschen Ärztetages

Dr. med. Andreas Köhler

Vorstandsvorsitzender der
Kassenärztlichen Bundesvereinigung

Prof. Dr. med. Bruno Müller-Oerlinghausen

Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft

1 Einleitung

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) geht seit einer von ihr veranstalteten Tagung im Jahr 2002 davon aus, dass antivirale Arzneimittel zur Prophylaxe im Fall einer Influenzapandemie wirksam sind (1).

Seither ist die Sinnhaftigkeit einer solchen Maßnahme, die staatliches und ärztliches Handeln impliziert, immer wieder, so auch an dieser Stelle, kontrovers diskutiert worden (2–5). Die deutsche Ärzteschaft hat im Rahmen eines gemeinsam mit Vertretern wichtiger Institutionen des öffentlichen Gesundheitsdienstes verfassten Memorandums 12/2005 zu notwendigen Maßnahmen im Hinblick auf eine drohende Influenzapandemie Stellung genommen. Diese Stellungnahme hat zusammen mit anderen Vorschlägen insofern Wirkung gezeigt, als sie zum Aufbau einer staatlichen Bevorratung mit antiviralen Substanzen für die Therapie akut Erkrankter beigetragen hat. Der mögliche prophylaktische Einsatz dieser Substanzen war seinerzeit von uns nur angedeutet, jedoch nicht detailliert erörtert worden (2).

Dieser wichtigen und schwierigen Fragestellung ist das nachfolgende Dokument gewidmet, das wiederum im Konsensus mit Vertretern öffentlicher Institutionen erarbeitet wurde (vgl. *Autorenliste*). Ausgangspunkt ist die drängende Frage, wie die kritische Phase zwischen Ausbruch einer Pandemie und Verfügbarkeit eines entsprechenden Impfstoffs medizinisch bewältigt wer-

den kann. Der vorliegende Text beschreibt die, insbesondere im Hinblick auf eine Influenzapandemie, unbefriedigende Evidenz einer prophylaktischen Wirksamkeit antiviraler Arzneimittel, stellt die existierenden gesetzlichen, insbesondere arbeitsschutzrechtlichen Grundlagen dar und versucht vor dem Hintergrund der Analyse potenzieller ärztlicher Entscheidungssituationen vorläufige Handlungsempfehlungen zu formulieren.

Über die Notwendigkeit der Entwicklung einer staatlichen Katastrophenplanung hinaus müssen Strukturen auch im Rahmen der Regelbetreuung aufgebaut werden. Es müssen in Kooperation von Politik, Krankenkassen und Ärzteschaft dringlich tragfähige Konzepte entwickelt werden, wie die tatsächliche Zugänglichkeit antiviraler Arzneimittel im Pandemiefall ermöglicht und die Vergabe dieser Arzneimittel unter ärztlicher Verantwortung für den einzelnen Bürger bei gegebener Indikation realisiert werden können.

2 Wissensstand zur Evidenz der Wirksamkeit antiviraler Arzneimittel bei einem Einsatz zur Postexpositions- und Langzeitprophylaxe

In der Prophylaxe und Therapie von Influenzainfektionen sind die M2-Ionenkanal-Blocker Amantadin und Rimantadin (Adamantane) sowie die Neuraminidaseinhibitoren Oseltamivir und Zanamivir prinzipiell wirksam. ▷

TABELLE

Empfohlene Dosierungen antiviraler Arzneimittel zur Therapie und Prophylaxe der Influenza, wesentliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen gemäß Fachinformation (8–11)

Wirkstoff	Arzneimittel	Dosierung	Anwendungsdauer	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	Bemerkungen
Amantadin	Generika	Prophylaxe und Therapie: Kinder ab fünf Jahren: 1 × 100 mg pro Tag Kinder ab zehn Jahren oder ab 45 kg Körpergewicht: 2 × 100 mg pro Tag Erwachsene bis 64 Jahren: 2 × 100 mg pro Tag Erwachsene ab 65 Jahren: 1 × 100 mg pro Tag	Prophylaxe: Zehn Tage, bei wiederholter Exposition vorbeugende Anwendung über drei Monate Therapie: Beendigung der Behandlung sobald klinisch möglich, typischerweise nach drei bis fünf Tagen oder 24–48 Stunden nach Verschwinden der Symptome (12)	Gastrointestinale Beschwerden, ZNS-Symptome (z. B. Schwindel, Schlafstörungen), sehr selten Selbstmordversuche, kardiale Arrhythmien	Nur bei Influenza A wirksam! Dosisreduktion in Abhängigkeit von der Kreatinin-Clearance. Bestimmung der QTc-Zeit vor Therapiebeginn
Oseltamivir	Tamiflu®	Prophylaxe: Kinder ab einem Jahr: ≤ 15 kg: 30 mg einmal pro Tag > 15 kg bis 23 kg: 45 mg einmal pro Tag > 23 kg bis 40 kg: 60 mg einmal pro Tag Erwachsene, Jugendliche ab 13 Jahren und Kinder ab 40 kg Körpergewicht: 75 mg einmal pro Tag Therapie: Dosierungen, wie oben angegeben, jedoch jeweils zweimal pro Tag	Postexpositions-Prophylaxe: Einnahmebeginn so früh wie möglich (innerhalb von 48 Stunden) nach Kontakt mit infizierter Person, Einnahmedauer: zehn Tage Saisonale Prophylaxe: Bis zu sechs Wochen Therapie: Einnahmebeginn so früh wie möglich (innerhalb von 48 Stunden) nach dem Auftreten der ersten Symptome, Behandlungsdauer fünf Tage	Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, möglicherweise ZNS-Symptome (z. B. Krampfanfälle, psychiatrische Erscheinungen)	Dosisreduktion in Abhängigkeit von der Kreatinin-Clearance. Nicht empfohlen für Kindern < ein Jahr. Suspension erhältlich für Kinder und Erwachsene, die nicht schlucken können
Zanamivir	Relenza®	Prophylaxe: Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab fünf Jahren: 1 × 2 Hub pro Tag Therapie: Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab fünf Jahren: 2 × 2 Hub pro Tag	Postexpositions-Prophylaxe: Anwendungsbeginn so früh wie möglich (innerhalb von 36 Stunden) nach Kontakt mit infizierter Person Anwendungsdauer: zehn Tage Saisonale Prophylaxe: Bis zu 28 Tage Therapie: Anwendungsbeginn so früh wie möglich (bei Erwachsenen innerhalb von 48 Stunden, bei Kindern innerhalb von 36 Stunden) nach dem Auftreten der ersten Symptome, Behandlungsdauer fünf Tage	Bronchospasmus, allergische Reaktionen	Inhalative Bronchodilatoren ggf. vor Zanamivir anwenden. Keine Dosisanpassung bei Leber-, Niereninsuffizienz oder älteren Patienten notwendig

Amantadin und Rimantadin sind nur bei Influenza A wirksam. In Deutschland sind verschiedene Amantadin enthaltende Arzneimittel sowohl für die Behandlung des Morbus Parkinson als auch zur Prophylaxe und Therapie der Influenza A (ab dem fünften Lebensjahr) zugelassen. Rimantadin ist hierzulande nicht zugelassen.

Die Neuraminidaseinhibitoren Oseltamivir (Tamiflu®) und Zanamivir (Relenza®) sind in der Prophylaxe und Therapie der saisonalen Influenza A und B wirksam (6). Tamiflu® ist hierfür bei Kindern ab dem vollendeten ersten Lebensjahr, Relenza® bei Kindern ab dem vollendeten fünften Lebensjahr zugelassen.

Angaben zu Dosierung und wesentlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Amantadin, Oseltamivir und Zanamivir findet man in der *Tablette*. Die Behandlung bzw. Postexpositionsprophylaxe sollte so bald wie möglich, spätestens jedoch 36 bis 48 Stunden nach Auftreten der Symptome oder nach Kontakt mit einer infizierten Person begonnen werden. Für detaillierte Angaben zu den Arzneimittelmerkmalen siehe z. B. unter (7) oder in den Fachinformationen (8–11).

2.1 Saisonale Influenza

Ein systematisches Review (13) von Studien zur *prophylaktischen* Wirksamkeit von antiviralen Arzneimitteln ergibt, dass Amantadin, rechtzeitig eingenommen, 61 % (95 % Konfidenzintervall 35–76 %) der Influenza-A-Erkrankungen und 25 % (13–36 %) von influenza-ähnlichen Erkrankungen verhindern kann. Beide Ergebnisse sind statistisch signifikant ($p < 0,05$). Die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Rimantadin ähneln denen von Amantadin, unerwünschte Arzneimittelwirkungen treten jedoch seltener auf. Zu den Adamantanen wurden 34 Studien ausgewertet.

Ergebnisse verschiedener Untersuchungen zeigen eine *prophylaktische* Wirksamkeit von Oseltamivir. Hinweise darauf ergeben sich z. B. aus einer Studie mit experimentell infizierten Probanden (14). Sie werden durch die Resultate von zwei Studien mit insgesamt 1 559 gesunden, nicht geimpften Erwachsenen bestätigt, die während einer Influenzaepidemie sechs Wochen lang 75 mg Oseltamivir (einmal oder zweimal täglich) oder Placebo einnehmen (15). Während der Anteil der Personen mit einer labordiagnostisch gesicherten Influenzaerkrankung unter Placebo bei 4,8 % (25/519)

liegt, beträgt er 1,3 % (13/1040) unter Oseltamivir ($p < 0,001$). Zwischen beiden Dosierungen besteht kein Unterschied in der Wirksamkeit (15). Demnach müssen 29 Menschen Oseltamivir anwenden, damit eine Influenzaerkrankung verhindert wird (number needed to treat [NNT] = 29), das entspricht ca. 1 200 Dosen Oseltamivir (bei einmal täglicher Gabe über sechs Wochen).

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie (16) zur postexpositionellen Prophylaxe (PEP) bei Haushaltsmitgliedern von klinisch an Influenza erkrankten Personen ergibt eine geringere Rate an laboridiagnostisch gesicherten Influenzaerkrankungen unter den mit Oseltamivir 75 mg/Tag über sieben Tage behandelten Kontakten (4/493 = 0,8 % vs. 34/462 = 7,4 % unter Placebo, NNT = 15; $p < 0,001$).

In einer weiteren Studie zur Postexpositionsprophylaxe in Haushalten dauert die Oseltamivir-Prophylaxe zehn Tage (17). In der Gesamtpopulation zeigt sich eine Reduktion der Inzidenz von mittels Laboridiagnostik bestätigter Influenza von 20 % (27/136) in der mit Placebo behandelten Gruppe auf 7 % (10/135) in der mit Oseltamivir behandelten Gruppe (NNT = 8; $p < 0,0042$). Auch eine Subgruppenanalyse bei Kindern im Alter von ein bis zwölf Jahren zeigt eine signifikante Reduktion der Inzidenz einer laboridiagnostisch bestätigten Influenza in der prophylaktisch behandelten Gruppe (21/111 = 18,9 % vs. 7/104 6,7 %; $p = 0,0188$).

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (18) bei älteren, in Gemeinschaftseinrichtungen lebenden Personen (= 65 Jahre, mittleres Alter 81 Jahre), die zumeist geimpft sind (80 %), wird die Wirksamkeit einer sechswöchigen Prophylaxe mit 75 mg Oseltamivir einmal täglich geprüft. Unter Oseltamivir kommt es bei 0,4 % (1/276) der Bewohner zu einer laboridiagnostisch bestätigten Grippeerkrankung, unter Placebo bei 4,4 % (12/276; NNT = 25; $p = 0,002$). Auch die Inzidenz sekundärer Infektionen ist unter Oseltamivir geringer.

Die Wirksamkeit von Zanamivir in der *Prophylaxe* der saisonalen Influenza ist ebenfalls durch mehrere Studien belegt.

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie bei 1 107 gesunden Probanden wenden die Teilnehmer ab Beginn der Influenzasaison für 28 Tage entweder Zanamivir 10 mg einmal täglich oder Placebo an (19). Die Gabe von Zanamivir führt zu einer absoluten Reduktion des Risikos (ARR), an einer laboridiagnostisch gesicherten Influenza zu erkranken von 4 % (11/553 unter Zanamivir vs. 34/554 unter Placebo, NNT = 25). Auch bei in Gemeinschaftseinrichtungen lebenden Personen mit einem höheren Risiko für schwere Erkrankungsverläufe (Menschen mit chronischen Herz- oder Lungenerkrankungen beziehungsweise älter als 65 Jahre), die zu 67 % geimpft sind, werden weniger symptomatische Influenzainfektionen unter Zanamivir beobachtet als unter Placebo (4/1687 vs. 23/1685, NNT = 84; $p < 0,001$) (20).

In einer weiteren randomisierten Untersuchung (21) zur Postexpositionsprophylaxe wenden in 337 Familien, in denen jeweils ein Mitglied an Influenza erkrankt ist, sowohl die Erkrankten als auch die nicht erkrankten Familienmitglieder 10 mg Zanamivir bzw. Placebo an. Unter Zanamivir treten in den Familien weniger Erkrankungen auf als unter Placebo (4 % vs. 19 %; $p < 0,001$).

Ein Cochrane Review ergibt, dass bei gesunden Erwachsenen im Vergleich zu Placebo die prophylaktische Wirksamkeit von 75 mg Oseltamivir gegen symptomatische Influenza 61 % (15–82 %) bzw. 73 % (33–89 %) bei 150 mg täglich beträgt. In der Postexpositionsprophylaxe hat Oseltamivir eine protektive Wirksamkeit von 58,5 % (15,6–79,6 %) in Haushalten und 68 % (34,9–84,2 %) bis 89 % (67–97 %) bei Kontakten mit Indexpersonen (13, 22).

Für Zanamivir ergeben sich ähnliche Daten. Eine andere Untersuchung kommt bei verschiedenen Bevölkerungsgruppen zu übereinstimmenden Resultaten (23). Gegen asymptomatische Influenza oder influenzaähnliche Erkrankungen scheinen die Neuraminidaseinhibitoren nicht wirksam zu sein (13, 22).

Einer saisonalen Grippe lässt sich am besten durch eine Gripeschutzimpfung vorbeugen. Deswegen sollten primär alle Anstrengungen unternommen werden, dass die Menschen, für die diese Impfung empfohlen wird, sich auch tatsächlich impfen lassen (s. a. aktuelle Empfehlungen der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut) (24). Neuraminidaseinhibitoren sollten nur in Ausnahmefällen eingesetzt werden, wie z. B. bei Kontraindikationen für eine Impfung oder zur Überbrückung der Zeit, bis Schutz durch eine Impfung besteht (2).

Amantadin wird wegen seines Risikoprofils, der fehlenden Wirkung gegen Influenza-B-Viren und der raschen Resistenzbildungen nicht zur Prophylaxe der saisonalen Influenza empfohlen.

2.2 Aviäre Influenza

Zur *prophylaktischen* Wirksamkeit von antiviralen Arzneimitteln bei Infektionen mit aviärer Influenza (z. B. H5N1, H7N7 oder H7N3) beim Menschen gibt es nur sehr spärliche Daten.

Daher werden im Folgenden auch Kasuistiken zur therapeutischen Wirksamkeit vorgestellt.

Aufgrund der jeweils geringen Fallzahl, der zum Teil lückenhaften Dokumentation und dem oft späten Therapiebeginn ist eine sichere Beurteilung des klinischen Nutzens antiviraler Arzneimittel nicht möglich.

In einem Bericht aus dem Jahr 1997 über 18 Patienten mit H5N1-Infektion in Hongkong wird Amantadin bei acht Patienten therapeutisch eingesetzt (25, 26). Von diesen versterben vier, während drei unbehandelte Patienten überleben (26). Die Behandlung mit Amantadin wurde in den Fällen mit fatalem Ausgang jedoch später als vier Tage nach Erkrankungsbeginn begonnen. Auch befanden sich die meisten Patienten zu Beginn der antiviralen Therapie bereits in einem kritischen Zustand.

Oseltamivir wird prophylaktisch und therapeutisch bei einem Ausbruch von H7N7-Infektionen in niederländischen Höfen mit Vogel-zu-Mensch- und Mensch-zu-Mensch-Übertragung im Jahr 2003 eingesetzt. Bei 90 Arbeitern, die mit möglicherweise infiziertem Geflügel umgehen, wird eine Prophylaxe mit 75 mg Oseltamivir pro Tag eingeleitet. Eine aviäre Influenza wird bei einer von 38 Personen, die Oseltamivir eingenommen haben, nachgewiesen (2,6 %), verglichen mit 5 von 52 (9,6 %) ohne prophylaktische Medikation. Der Unterschied ist nicht signifikant, vermutlich aufgrund der kleinen Fallzahl (27).

Ein ähnlicher Ausbruch von Influenza A/H7N7 ereignet sich 2004 in Kanada (28). Von den 55 Personen mit Verdacht auf eine Infektion erhalten 23 Oseltamivir, bei den übrigen 22 Personen wird die Verdachtsdiagnose zu spät (> 48 Stunden nach dem Beginn der Erkrankung) gestellt, oder sie lehnen die Einnahme ab. Alle Patienten genesen.

Die bisher veröffentlichten Fallberichte über an H5N1 erkrankte Personen in Südostasien bzw. der Türkei, die mit Oseltamivir behandelt werden, lassen keine Rückschlüsse auf dessen Wirksamkeit zu (29–35).

In einer Übersicht der WHO über H5N1-Infektionen beim Menschen wird darauf hingewiesen, dass die therapeutische Gabe von Oseltamivir zu einer verminderten Virusausscheidung und einer reduzierten Infektiosität führen könnte (29). ▷

Auf eine *prophylaktische* Wirksamkeit von Oseltamivir gegen H5N1 deuten die Ergebnisse von Tierversuchen (36).

In einem Editorial zu zwei Publikationen, die den Verlauf der Vogelgrippe bei Patienten in der Osttürkei und in Indonesien beschreiben, wird betont, dass der H5N1-Virusstamm 2, der in Indonesien beobachtet wurde, größtenteils sensibel gegenüber Adamantanen ist und dass alle bisher getesteten H5N1-Stämme sensibel gegenüber Neuraminidaseinhibitoren sind (37). Jedoch dürfte das zeitliche Fenster, innerhalb dessen eine prophylaktische Gabe wirksam werden kann, bei ein bis zwei Tagen postexpositionell liegen.

Es ist unklar, ob sich die Daten zur Wirksamkeit antiviraler Arzneimittel bei der saisonalen Influenza auf die aviäre Influenza oder das erwartete Pandemievirus übertragen lassen.

Trotz der schwachen Evidenzlage wird bei sporadischen Infektionen mit aviärer Influenza A (H5N1) von der WHO eine Behandlung und Chemoprophylaxe mit Oseltamivir empfohlen (38).

Gegen ein rekombinantes Virus mit den Genen des Influenzavirus, das 1918 die Pandemie verursachte, erweisen sich im Labor- und Tierversuch sowohl die Neuraminidaseinhibitoren als auch die Adamantane als wirksam (39).

3 Evidenzlage zur Gefahr von Resistenzentwicklung bei einem Einsatz zur Postexpositions- und Langzeitprophylaxe antiviraler Arzneimittel

3.1 Adamantane

Punktmutationen der RNA-Sequenz, die das M2-Protein des Influenza-A-Virus codiert, können zu Aminosäureveränderungen im transmembranösen Teil des Moleküls und zur Kreuzresistenz gegen Amantadin und Rimantadin führen (40). In-vitro-Untersuchungen zeigen, dass eine hohe Anzahl dieser Spontanmutationen zu Resistenzen gegen Adamantane führt (40).

Eine prospektive Studie, in der Rimantadin zur Behandlung des erkrankten Haushaltsmitglieds (Index-Patienten) und zur Postexpositionsprophylaxe von Familienmitgliedern verwendet wird, zeigt eine rasche Selektion resistenter, weiterhin infektiöser und virulenter Viren (41). Resistenz kann bereits nach einer zweibis dreitägigen Therapie auftreten (42).

Eine genotypische Untersuchung von mehr als 7 000 Influenza-A-Isolaten, weltweit gewonnen in den Jahren 1994 bis 2005, zeigt einen dramatischen Anstieg in der Inzidenz Amantadin- und Rimantadin-resistenter H3N2-Viren, möglicherweise aufgrund des verbreiteten und teils unkontrollierten Einsatzes (43, 44). In den Vereinigten Staaten wird Ende 2005 bei 92 % und 2006 bei 96,4 % der H3N2-Virusisolate eine Mutation gefunden, die mit Amantadinresistenz assoziiert ist (45, 46). Alle 71, in der Saison 2005/2006 untersuchten H3N2-Virusisolate aus China, Hongkong, Japan, Südkorea und Taiwan sind adamantanresistent (46).

Isolate von H5N1-Influenzaviren aus Vietnam, Kambodscha und Malaysia zeigen Mutationen, die mit einer Resistenz gegen Adamantane einhergehen (47–49). Dagegen sind die meisten H5N1-Viren, die in der Mongolei, Russland, der Türkei und Rumänien zirkulieren, Amantadin-sensitiv (50). Widersprüchliche Ergebnisse gibt es hinsichtlich der Isolate aus Indonesien (49, 50).

3.2 Neuraminidaseinhibitoren

Im Vergleich zu Amantadin und Rimantadin scheinen Resistenzen von Influenzaviren gegen Neuraminidaseinhibitoren *in vivo* und *in vitro* weniger leicht aufzutreten.

Sie können durch Mutationen sowohl der Neuraminidase als auch des Hämagglutinins entstehen (51).

Bei Kindern lassen sich häufiger Influenzaviren mit einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Oseltamivir nachweisen als bei Erwachsenen (10, 52, 53). So werden in einer japanischen Studie bei 9/50 untersuchten Kindern H3N2-Virusstämme mit Veränderungen der Neuraminidase gefunden, die bei acht Kindern mit einer Resistenz gegenüber Oseltamivir einhergehen (52). Es wird vermutet, dass diese erhöhte Resistenzrate von einer relativen Unterdosierung herrührt (5).

In einer japanischen Untersuchung werden bei 8/496 Kindern Influenza-B-Viren mit verminderter Oseltamivir-Empfindlichkeit nachgewiesen (54).

Ergebnisse von Labor- und Tierversuchen weisen bei Oseltamivir-resistenten Viren auf eine verminderte Fähigkeit zur Replikation und eine geringere Infektiosität hin (55, 56).

Bei einem vietnamesischen Mädchen wird unter Gabe von Oseltamivir, das trotz bestehender Symptome in prophylaktischer Dosierung (75 mg Oseltamivir einmal täglich) gegeben wird, ein H5N1-Virusstamm mit Oseltamivir-Resistenz isoliert (57, 58).

In einem weiteren Bericht wird der Verlauf einer H5N1-Infektion bei zwei Patienten beschrieben. Während der Therapie mit Oseltamivir, die bei einem der beiden Patienten zeitgerecht begonnen wurde, werden resistente Viren isoliert. Diese Nachweise von Resistenzen bei H5N1-Viren sowie die Ergebnisse von Tierversuchen und In-vitro-Studien führen zu der Überlegung, dass die Dosierung und die Dauer der Therapie für H5N1-Infektionen nicht ausreichend und die Kombinationstherapie mit anderen antiviralen Arzneimitteln sinnvoll sein könnten (30, 59–61). Weiterhin wird über zwei aviäre H5N1-Virusstämme mit Oseltamivir-Resistenz, aber Empfindlichkeit gegen Zanamivir und Amantadin aus Ägypten berichtet. Derzeit ist unklar, ob sich die beiden mit Oseltamivir behandelten Patienten mit einem primär resistenten Erreger infiziert haben oder ob sich die Resistenz unter Behandlung entwickelt hat (62).

In Gewebekulturen werden Zanamivir-resistente Influenza-A- und -B-Viren selektiert (63). Kreuzresistenz zwischen Oseltamivir und Zanamivir kommt vor, wie *in vitro* gezeigt wurde (64, 65).

Ein Virus mit einer 1 000-fach reduzierten Sensitivität gegen Zanamivir wird von einem nach einer Knochenmarktransplantation immunsupprimierten Mädchen isoliert, das ab dem sechsten Tag nach der Diagnose einer Influenza-B-Infektion über zwei Wochen mit dem Neuraminidaseinhibitor behandelt worden ist (66). Bisher gibt es keine Nachweise Zanamivir-resistenter Viren bei immunkompetenten Patienten (3). Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass hierfür auch die im Vergleich zu Oseltamivir seltenere Anwendung von Zanamivir eine Rolle spielt.

Nach virologischer Kenntnis erhöht sich grundsätzlich der Selektionsdruck – und damit die Wahrscheinlichkeit für Resistenzbildung – mit der Dauer der prophylaktischen Anwendung von Antiinfektiva (30, 57, 67, 68).

4 Nicht medikamentöse Expositionsprophylaxe

Neben der Impfung und der antiviralen Medikation hat die nicht medikamentöse Expositionsprophylaxe zum Schutz vor einer Infektion einen hohen Stellenwert. Durch sie soll die Übertragung des Pandemievirus verhindert werden, bis ein ausreichender Individualschutz durch eine Immunisierung besteht. Unabhängig davon, ob bei Mitarbeitern oder Dritten ein Immunschutz besteht oder eine medikamentöse Prophylaxe durchgeführt wird, soll insbesondere durch die Expositionsprophylaxe, z. B. durch das Tragen geeigneter Schutzhandschuhe bzw. von Schutzhelmen, Atemschutz sowie Schutzbrillen, eine Infizierung über Tröpfchen und ggf. Aerosole,

Hautkontakt (z. B. Hände) oder Kleidung verhindert werden. Das Meiden von menschlichen Kontakten während einer Pandemie, Reisebeschränkungen sowie Versammlungseinschränkungen einschließlich Schulschließungen sind weitere Möglichkeiten der Expositionsprophylaxe. Weitere Hinweise geben die Empfehlungen des Robert Koch-Instituts „Hygienemaßnahmen bei Patienten mit Verdacht auf bzw. nachgewiesener Influenza“ (69).

Erkrankte oder Erkrankungsverdächtige können durch Tragen eines Mund-Nasen-Schutzes (MNS) die Weiterverbreitung via Tröpfcheninfektion vermindern. Für allgemeine Tätigkeiten beim Umgang und Kontakt mit Erkrankten oder Krankheitsverdächtigen wird das Tragen von Atemschutzmasken empfohlen, die die Anforderungen der Geräteklasse FFP1 nach DIN EN 149 (70) erfüllen (71). Bei Tätigkeiten, bei denen das medizinische Personal Hustenstößen ausgesetzt sein kann, sind mindestens FFP2-Masken erforderlich (72). Bei bestimmten Tätigkeiten am Patienten, bei dem Hustenstöße des Patienten provoziert werden (z. B. bei Bronchoskopien, Intubationen, Absaugungen), ist sogar das Tragen von FFP3-Masken angebracht. Grundsätzlich ist zu berücksichtigen, dass das Tragen von Atemschutzmasken zur Erhöhung des Atemwiderstands führt. Wünschenswert wären Studien, die die Wirkung von medikamentöser Prophylaxe gegenüber Mund-Nasen-Schutz bzw. Atemschutzmasken prüfen.

Besteht die Gefahr, dass erregerehaltige makroskopische Tröpfchen oder Spritzer die Augenschleimhäute benetzen können, sind Schutzbrillen mit seitlichem Schutz zu tragen (72, 73).

Immer empfiehlt sich eine entsprechende Händehygiene nach dem Patientenkontakt oder unmittelbar nach dem Verlassen des Krankenzimmers (69). Nach direktem Patientenkontakt, Kontakt mit erregerehaltigen Materialien oder kontaminierten Gegenständen müssen die Hände mit einem gegen Viren wirksamen Händedesinfektionsmittel desinfiziert werden. Geeignete Händedesinfektionsmittel müssen zumindest die Anforderungen „begrenzt viruzid“ (d. h. wirksam gegen behüllte Viren) erfüllen.

Im Pandemiefall sind beim Betreten des Krankenzimmers bzw. des Behandlungsraums von Praxen Schutzkittel und Schutzhandschuhe, wie medizinische Einmalhandschuhe nach DIN EN 455 Teil 1–3 (74–76), anzulegen. Vor dem Verlassen der Räume sind die Schutzhandschuhe in einem geschlossenen Behältnis zu entsorgen. Schutzkittel sind abzulegen und müssen in dem Raum verbleiben. Anschließend muss eine Händedesinfektion vorgenommen werden. Während der Pandemie können von der zuständigen Behörde besondere Maßnahmen angeordnet werden, die entsprechend zu befolgen sind (77). Der Arbeitgeber ist gemäß Biostoffverordnung verpflichtet, in seinem Betrieb entsprechend der Gefährdungsbeurteilung Schutzmaßnahmen für seine Beschäftigten zu treffen (78).

5 Simulationsmodelle zur Wirksamkeit prophylaktischer Maßnahmen

Für die Planung und Vorbereitung von Maßnahmen im Rahmen einer Influenzapandemie ist ein Abschätzen der möglichen Auswirkungen der Erkrankungswelle notwendig bzw. hilfreich. Es wurden daher von verschiedenen Autoren Simulationsmodelle entwickelt, die die Ausbreitung der Influenza in unterschiedlichen Regionen beschreiben sollen (79–85).

Dabei ist zu beachten, dass die aufgestellten Modelle jeweils mit spezifischen Annahmen bezüglich Übertragungsraten, Virulenz und Wirksamkeit arbeiten. Es werden hierfür zum Teil Einzeluntersuchungen historischer Pandemien oder Mittelwerte der Pandemien des vergangenen Jahrhunderts als Grundlage herangezogen.

Ein wichtiger Teil der Gesamtstrategie während einer Pandemie ist der Versuch, die Ausbreitung der Influenza einzudämmen oder zumindest zu verlangsamen, um Zeit für weitere Vorbereitungen zu erlangen. Zur Abschätzung des Einflusses bestimmter Maßnahmen auf die Ausbreitungsdynamik und Erkrankungsraten werden die genannten Simulationsmodelle eingesetzt. In der Regel werden in den Modellen medizinische – wie die Gabe von antiviralen Medikamenten und Impfungen – und nicht medizinische – wie Reisebeschränkungen und Schulschließungen etc. – Präventionsmaßnahmen einzeln und auch kombiniert untersucht.

Wenn Ressourcen begrenzt sind oder, wie z. B. möglicherweise bei Impfstoffen der Fall, produktionsbedingt nur schrittweise verfügbar werden, können Simulationsmodelle dazu dienen, die optimale Ressourcenverteilung mit dem Ziel des größten Nutzens für die Bevölkerung zu untersuchen. Hierbei steht das Ziel einer möglichst großen Reduktion der Gesamtmorbidität und -mortalität im Vordergrund. Es können in den Modellen auch weitere Kriterien festgelegt werden, nach denen eine vorrangige Zuteilung geeigneter Ressourcen an vorher festgelegte Bevölkerungsgruppen erfolgen soll.

Im Folgenden werden drei der o. g. Simulationen und die sich daraus ergebenden Schlussfolgerungen dargestellt. Das von Ferguson et al. (79) erstellte Modell untersucht den Einfluss verschiedener Interventionen wie Grenzschießungen, Reisebeschränkungen, Gabe von antiviralen Arzneimitteln (therapeutisch und prophylaktisch), Schulschließungen, Haushaltquarantäne und Impfungen. In diesem Modell wird für die USA und für Großbritannien der mögliche Verlauf einer Influenzapandemie unter dem Einfluss dieser Maßnahmen beschrieben. Für die Simulation wird angenommen, dass 30 % der Übertragungsereignisse innerhalb von Haushalten, 70 % jedoch außerhalb von Haushalten (z. B. in Schulen und an Arbeitsplätzen) stattfinden. Hierbei werden Kontaktraten in Schulen als doppelt so hoch eingestuft wie an Arbeitsplätzen, um die höheren Erkrankungsraten von Kindern, die in früheren Pandemien und bei den jährlichen Grippewellen gesehen werden, zu imitieren. In diesem Modell kann durch Grenzschießungen und Reisebeschränkungen nur bei einer fast 100-prozentigen Durchführung eine relevante Verzögerung der Ausbreitung um mehr als zwei bis drei Wochen erzielt werden. Schulschließungen haben nach dem Modell nur wenig Einfluss auf die Gesamterkrankungsrate im Laufe der Pandemie, können aber die Neuerkrankungsraten während des Höhepunkts der Pandemie um bis zu 40 % senken und so eventuell zur Entlastung des Gesundheitssystems und zu einem Zeitgewinn für die Impfstoffentwicklung beitragen.

Wenn bei klinischen Fällen innerhalb eines Tages nach Symptombeginn mit einer antiviralen Arzneimitteltherapie über fünf Tage begonnen wird, kann dies eine Verringerung der Infektiosität um etwa 60 % ab dem Zeitpunkt der Einnahme des Arzneimittels und damit eine Reduktion der Gesamterkrankungsrate bewirken. Bei einer angenommenen hohen Übertragungsraten von $R_0 = 2$ (d. h. ein Erkrankter infiziert durchschnittlich zwei weitere Personen in einer Bevölkerung ohne Immunität) würde nach Ferguson und Koautoren die Erkrankungsrate in der Bevölkerung durch diese Maßnahme von 34 % auf 29 % sinken. In dem vorliegenden Modell wäre dann ein Vorrat an antiviralen Arzneimitteln für 25 % der Bevölkerung notwendig.

Eine zusätzliche Prophylaxe mit antiviralen Arzneimitteln für alle im selben Haushalt lebenden Kontaktpersonen könnte zu einer Reduktion der Erkrankungsraten um mindestens ein Drittel führen. Hierfür würden jedoch bei einer hohen Übertragungsraten

($R_0 = 2$) Vorräte an antiviralen Arzneimitteln für 57 %, bei einer mittleren Übertragungsrate ($R_0 = 1,7$) für 46 % der Bevölkerung benötigt. Das Risiko einer Resistenzentwicklung und deren Einfluss werden in diesem Modell nicht berücksichtigt.

Wenn frühzeitig eine Impfung als zusätzliche Maßnahme zur Verfügung steht, kann die Erkrankungsrate weiter gesenkt werden, selbst wenn die Wirksamkeit des Impfstoffs gegenüber dem zirkulierenden Influenzavirus eingeschränkt wäre. Eine vorrangige Impfung von Kindern im Schulalter – Wirksamkeit und Verträglichkeit des Impfstoffs in diesen Altersstufen vorausgesetzt – hätte in diesem Modell den größten Effekt.

Auch Germann et al. (81) zeigen mit ihrem Modell für die USA, dass Reisebeschränkungen nur einen geringen Effekt auf die Ausbreitungsgeschwindigkeit einer Influenzapandemie haben. Für eine angenommene Transmissionsrate von $R_0 = 1,9$ zeigt auch dieses Modell, dass eine zügige Impfung der Bevölkerung, insbesondere von Kindern, die Erkrankungsrate auf bis zu < 10 % der Bevölkerung senken könnte. Eine umfassende, gezielte, wirksame antivirale Prophylaxe bei Kontaktpersonen Erkrankter zu Beginn einer Pandemie könnte die Ausbreitung stark eindämmen.

Gani et al. (80) kommen in ihrer Untersuchung zu dem Schluss, dass eine Bevorratung von antiviralen Arzneimitteln für 20–25 % der Bevölkerung ausreichen kann, um durch Behandlung der klinischen Fälle die Zahl der Krankenhauseinweisungen um 50–77 % zu reduzieren. Dabei wurde angenommen, dass die Therapie über eine Verkürzung der Erkrankungsdauer um etwa 1,5 Tage zu einer entsprechend kürzeren Infektiosität führt. Für die Berechnungen wurde die Bevölkerung Großbritanniens als Grundlage genommen. Die Verteilungslogistik wurde als optimal vorausgesetzt. Zusätzlich wird beschrieben, dass bei einer Verfügbarkeit von antiviralen Arzneimitteln für lediglich bis zu 7 % der Bevölkerung die Therapie von Risikogruppen die beste Strategie zur Verringerung von Krankenhauseinweisungen darstellt, während bei einem Vorrat zwischen 7 und 10 % Kinder (ein bis 14 Jahre) und ältere Menschen (> 65 Jahre) bevorzugt behandelt werden sollten. Ab einem Vorrat von > 12 % ist nach Gani die Therapie aller Erkrankten am günstigsten.

An den genannten Beispielen wird deutlich, dass Simulationsmodelle zu möglichen Verläufen einer Influenzapandemie auf zahlreichen Annahmen beruhen, deren tatsächliche Ausprägungen in einer Pandemie ungewiss sind. Die Gegebenheiten in einer Pandemie können davon in unterschiedlichem Maß abweichen. Mithilfe der Modelle lässt sich jedoch für verschiedene Interventionen abschätzen, in welcher Größenordnung eine Wirksamkeit erwartet werden kann bzw. mit welchen Wechselwirkungen aufgrund der komplexen Interaktion von Übertragungsdynamik und Interventionen gerechnet werden muss.

6 Arbeitsschutz und Pflichten des Arbeitgebers

Nach § 3 (1) Arbeitsschutzgesetz (ArbSchG) ist der Arbeitgeber verpflichtet, die erforderlichen Maßnahmen des Arbeitsschutzes unter Berücksichtigung der Umstände zu treffen, die die Sicherheit und Gesundheit der Beschäftigten bei der Arbeit beeinflussen (86). Er hat die Maßnahmen auf ihre Wirksamkeit zu überprüfen und erforderlichenfalls sich ändernden Gegebenheiten anzupassen. Dabei hat er eine Verbesserung von Sicherheit und Gesundheitsschutz der Beschäftigten anzustreben.

§ 3 (2) ArbSchG beinhaltet (86): Zur Planung und Durchführung der Maßnahmen nach Absatz 1 hat der Arbeitgeber unter Berücksichtigung der Art der Tätigkeiten und der Zahl der Beschäftigten erstens für eine geeignete Organisation zu sorgen und

die erforderlichen Mittel bereitzustellen sowie zweitens Vorkehrungen zu treffen, dass die Maßnahmen erforderlichenfalls bei allen Tätigkeiten und eingebunden in die betrieblichen Führungsstrukturen beachtet werden und die Beschäftigten ihren Mitwirkungspflichten nachkommen können.

Kosten für Maßnahmen nach diesem Gesetz darf der Arbeitgeber nach § 3 (3) ArbSchG nicht den Beschäftigten auferlegen (86). Die Biostoffverordnung (BioStoffV) regelt den Schutz der Beschäftigten bei Tätigkeiten mit biologischen Arbeitsstoffen und betrifft insbesondere Beschäftigte im Gesundheitswesen (78). Zweck dieser¹ Verordnung ist der Schutz der Beschäftigten vor der Gefährdung ihrer Sicherheit und Gesundheit bei diesen Tätigkeiten (§ 1 BioStoffV) (78). Um seinen Aufgaben als Arbeitgeber nachkommen zu können, hat der Arbeitgeber nach Maßgabe des § 1 Arbeitssicherheitsgesetz (ASiG) Betriebsärzte und Fachkräfte für Arbeitssicherheit zu bestellen (87).

Im Betrieb wird die Indikation zur Prophylaxe mit antiviralen Arzneimitteln und zur Impfung bei Beschäftigten durch eine arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchung gemäß § 15 Abs. 2 Nr. 4 BioStoffV gestellt (78). Daraus lässt sich ableiten, dass der Arbeitgeber bei Exposition der Beschäftigten am Arbeitsplatz die Untersuchung und die Verschreibung des antiviralen Arzneimittels zu ermöglichen und die Kosten des Medikamentes zu übernehmen hat (§ 3 Abs. 3 ArbSchG) (86). Bei der Indikationsstellung hat freilich zuvor eine Abwägung der wissenschaftlichen Evidenz für die zu erwartende prophylaktische Wirksamkeit, insbesondere im Vergleich zu nicht medizinischen Schutzmaßnahmen zu erfolgen.

Der Ausschuss für biologische Arbeitsstoffe (ABAS) erstellt konkrete Handlungsempfehlungen für Arbeitgeber und Beschäftigte. Der Arbeitgeber kann davon ausgehen, dass er die Anforderungen der BioStoffV erfüllt, wenn er die ABAS-Beschlüsse einhält. Der Arbeitgeber braucht diese Empfehlungen nicht umzusetzen, wenn andere gleichwertige Schutzmaßnahmen getroffen werden. Die Gleichwertigkeit ist auf Verlangen des Gewerbeaufsichtsamts nachzuweisen.

Der Beschluss 608 des ABAS „Empfehlung spezieller Maßnahmen zum Schutz der Beschäftigten vor Infektionen durch den Erreger der Klassischen Geflügelpest“ thematisiert den Arbeitsschutz bei aviärer Influenza (88). In dem Beschluss 609 des ABAS „Arbeitsschutz beim Auftreten von nicht impfpräventabler Influenza unter besonderer Berücksichtigung des Atemschutzes“ wird zur Influenza mit pandemischem Potenzial im Kapitel „Medikamentöse Prophylaxe“ erläutert:

„Die zur Therapie der Influenza eingesetzten antiviralen Arzneimittel sind ebenfalls für eine prophylaktische Behandlung von

¹ Die Verordnung über Sicherheit und Gesundheitsschutz bei Tätigkeit mit biologischen Arbeitsstoffen (BioStoffV vom 27. 1. 1999) dient in Verbindung mit dem Arbeitsschutzgesetz der Umsetzung der EG-Richtlinie 90/679/EWG des Rates vom 26. 11. 1990 über den Schutz der Arbeitnehmer gegen Gefährdung durch biologische Arbeitsstoffe bei der Arbeit. Es wird dort unterschieden in gezielte und nicht gezielte Tätigkeiten. „Gezielte Tätigkeiten“ sind diejenigen, bei denen der biologische Arbeitsstoff mindestens der Spezies nach bekannt ist, die Tätigkeiten auf einen oder mehrere biologische Arbeitsstoffe unmittelbar ausgerichtet sind und die Exposition der Beschäftigten im Normalbetrieb hinreichend bekannt oder abschätzbar ist. Dies ist z. B. in Gentechnik-Laboratorien der Fall. „Nicht gezielte Tätigkeiten“ liegen dann vor, wenn mindestens eine der Voraussetzungen nach den o. g. Kriterien nicht gegeben ist. Dies ist der Fall bei Tätigkeiten im Gesundheitswesen. Da im Gesundheitswesen die Gefahren primär nicht abzuschätzen sind, sind Gefährdungsbeurteilungen nach § 7 BioStoffV durchzuführen. Je nachdem welches Infektionsrisiko von den biologischen Arbeitsstoffen ausgeht, sind sie in vier Risikogruppen einzuteilen und die Sicherheitsmaßnahmen in Schutzstufen einzuordnen. Kann die Tätigkeit einer Schutzstufe zugeordnet werden, sind im Rahmen der Gefährdungsbeurteilung die in Betracht kommenden Schutzmaßnahmen zu ermitteln und die erforderlichen Schutzmaßnahmen so auszuwählen und festzulegen, dass die Gefährdung der Beschäftigten dadurch so weit wie möglich verringert wird. Um effektive Schutzmaßnahmen treffen zu können, ist eine vorhergehende Gefährdungsbeurteilung im Bereich des Gesundheitswesens unabdingbar.

Kontaktpersonen wirksam. Diese erscheint sinnvoll für ungeimpfte, enge Kontaktpersonen (ggf. auch geimpfte Personen, bei denen der Impferfolg weniger sicher ist, z. B. sehr alte oder immunsupprimierte Personen) mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf. Gegebenenfalls sollte eine Chemoprophylaxe mit geeigneten Virusstatika (z. B. Neuraminidaseinhibitoren oder Amantadinen) für nicht geimpfte Kontaktpersonen oder Kontaktpersonen, bei denen der zeitliche Abstand zwischen Impfung und Erkrankung zu gering ist und daher noch kein Impfschutz besteht, in Absprache mit einem Arbeitsmediziner und Gesundheitsamt durchgeführt werden“ (72).

Diese Beschlüsse des ABAS ergänzen die Technische Regel für biologische Arbeitsstoffe (TRBA) 250 (73). Grundlage für diesen Beschluss war unter anderem der Nationale Influenzapanemieplan Teil III (89).

Weitere Regelungen und Normen sind für die Gefährdungsanalyse hilfreich: TRBA 100 Schutzmaßnahmen für gezielte und nicht gezielte Tätigkeiten mit biologischen Arbeitsstoffen in Laboratorien (90), BGR 189 Einsatz von Schutzkleidung (91), BGR 190 Benutzung von Atemschutzgeräten (92), DIN EN 149 Filtrierende Halbmasken (70).

Der Arbeitgeber ist verpflichtet, zum Schutz der Beschäftigten geeignete Maßnahmen zu ergreifen. Geeignete Maßnahmen können nur dann ergriffen werden, wenn eine (Gefährdungs-) Analyse des Betriebs mit allen Gegebenheiten und Gefährdungen erfolgt. Hierfür ist die Erstellung eines betriebsspezifischen Pandemie Notfallplans auch für Arztpraxen (93, 94) und Krankenhäuser sinnvoll. Anhand des Notfallplans können effizient und umfassend für den Betrieb spezifische Maßnahmen ergriffen werden, wie die Freistellung bestimmter Mitarbeiter, die Einrichtung von Telearbeitsplätzen, die Bevorratung von Schutzkleidung, Atemschutzmasken, Schutzhandschuhen und antiviralen Arzneimitteln für die Postexpositions- und Langzeitprophylaxe oder das Angebot einer Impfung gegen die saisonale Influenza. Die Vorbereitung einschließlich der Bevorratung sollte rechtzeitig erfolgen – denn, wenn die Pandemie ausgebrochen ist, ist es zu spät.

Die beste Maßnahme zum Schutz der Beschäftigten ist die Verabreichung eines Pandemieimpfstoffs. Da dieser Impfstoff während der ersten Monate nach Auftreten des Pandemievirus nicht zur Verfügung stehen wird, ist der Einsatz von antiviralen Arzneimitteln zu prüfen (89).

Bund und Länder beabsichtigen nach derzeitigem Sachstand zur Postexpositions- und Langzeitprophylaxe keine Bevorratung von antiviralen Arzneimitteln. Sie haben jedoch durch eine Gesetzesänderung dem Arbeitgeber ermöglicht, selbst für seine Beschäftigten antivirale Arzneimittel zu bevorraten. Durch die Einführung des § 47 Abs. 1 Nr. 5 Arzneimittelgesetz (AMG) ist die Bevorratung antiviraler Arzneimittel, außer durch öffentliche Apotheken, auch in bestimmten Fällen mittels zentraler Beschaffungsstellen möglich. Diese „zentralen Beschaffungsstellen“ können auch Unternehmen/Betriebe sein. Voraussetzung für den Bezug von antiviralen Arzneimitteln für die Betriebe ist, dass sie als „zentrale Beschaffungsstellen“ von der zuständigen Behörde anerkannt sind und dass die Arzneimittelbeschaffung dem in § 47 Abs. 2 Satz 1 AMG genannten Zweck dient, indem das Unternehmen diese Arzneimittel nur für den eigenen Bedarf im Rahmen der Erfüllung seiner Aufgaben beziehen darf. Darüber hinaus muss der Betrieb die in § 47 Abs. 2 Satz 2 AMG genannten Anforderungen erfüllen, indem er nachweisen muss, dass die Vorräte unter fachlicher Leitung eines Apothekers stehen und geeignete

te Räume und Einrichtungen zur Prüfung, Kontrolle und Lagerung der Arzneimittel vorhanden sind (95).

Insbesondere international agierende Konzerne wie Banken oder Autohersteller haben bereits Pandemiepläne erstellt und auf dieser rechtlichen Grundlage antivirale Arzneimittel bevorratet.

Zur Gewährleistung einer sachgemäßen Anwendung ist anzuraten, dass der Arbeitgeber dem Betriebsarzt nicht nur die Verordnung der antiviralen Arzneimittel zur Postexpositions- und Langzeitprophylaxe überträgt, sondern auch die Verabreichung der antiviralen Arzneimittel.

7 Möglichkeiten der Eigenvorsorge

Die Konzepte und Pandemiepläne der Bundesländer sehen, wie oben erwähnt, nur eine Bevorratung antiviraler Arzneimittel für therapeutische Indikationen vor. Unter der Annahme, dass im Fall einer Pandemie aufgrund der dann herrschenden Knappheit, antivirale Arzneimittel kaum noch über eine reguläre Verschreibung zu beziehen sein werden, ist zu vermuten, dass sich viele Personen bereits jetzt einen Vorrat antiviraler Arzneimittel für den Fall einer Influenzapanemie zulegen möchten.

Grundsätzlich kann in Zusammenhang mit einer eigenvorsorglichen, präventiven Beschaffung antiviraler Arzneimittel nicht im Vorfeld festgelegt werden, ob diese Arzneimittel im Fall einer Pandemie therapeutisch bei Erkrankung oder prophylaktisch, z. B. anlässlich der Pflege von erkrankten Familienangehörigen, eingesetzt werden (3–5). Unabhängig von der Entscheidung, ob eine Eigenbevorratung zur Therapie oder zur Postexpositionsprophylaxe wünschenswert sein kann, wird in jedem Fall Folgendes zu gelten haben:

- Diese Form der Bevorratung unterliegt der individuellen ärztlichen Prüfung und Entscheidung, in Abstimmung mit der nachfragenden Person.
- Vor Einnahme des antiviralen Arzneimittels (im Pandemiefall) sollte der Patient in jedem Fall mit einem Arzt Kontakt aufnehmen, damit die Indikation gezielt festgestellt werden kann und eine inadäquate Anwendung vermieden wird.
- Die notwendige ärztliche Verschreibung zur Eigenbevorratung kann nicht zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung und nur mittels Privat Rezept auf eigene Kosten erfolgen; die Aufgabe des Arztes ist es dabei, seiner Sorgfalts- und Aufklärungspflicht nachzukommen.

8 Praktische Konsequenzen

8.1 Situationsanalyse

Die vorstehend dargestellten Simulationsmodelle (*s. Kapitel 5*) lassen es möglich erscheinen, dass eine zu Beginn einer Pandemie bei exponierten Personen gezielt eingesetzte Postexpositionsprophylaxe mit Neuraminidaseinhibitoren eine weitere Ausbreitung des pandemischen Infektionsgeschehens verlangsamen kann.

Aufgrund der möglichen hohen Infektiosität des Pandemievirus, das auf eine immunologisch „naive“ Bevölkerung trifft, muss deshalb für Personengruppen mit hohem Infektions- bzw. Erkrankungsrisiko, wie medizinisches Personal, pflegende Angehörige, Kinder, Menschen mit chronischen Erkrankungen sowie Mitarbeitern von Institutionen der öffentlichen Ordnung bzw. Personen mit häufigen oder intensiven Kontakten mit Erkrankten, eine Postexpositions- oder Langzeitprophylaxe mit Neuraminidaseinhibitoren, insbesondere in der ersten Phase der Influenzapanemie (vgl. Anhang zum Influenzapanemieplan [96]) ernsthaft geprüft werden (3–5).

Eine absehbare berufliche Exposition mit dem Pandemievirus kann neben der nicht medikamentösen Expositionsprophylaxe

(allgemeine Hygienemaßnahmen, s. Kapitel 4) eine Postexpositionsprophylaxe mit antiviralen Arzneimitteln, die im Individualfall möglicherweise als Langzeitprophylaxe anzulegen ist, erforderlich machen. Dies würde nicht nur den jeweils exponierten Personen dienen, sondern vor allem die medizinische Versorgung der Patienten sichern und die Übertragungswahrscheinlichkeit für gesunde Kontaktpersonen verringern.

Eine Langzeitprophylaxe bei Beschäftigten sollte vom Arbeitgeber mithilfe des Betriebsarztes nur unter strenger Prüfung der Notwendigkeit durchgeführt werden. In erster Linie ist diese bei medizinischem Personal anzunehmen, könnte aber auch bei exponierten Gruppen mit häufigem Personenkontakt, wie z. B. Polizisten oder bei Beschäftigten in kritischen Bereichen der Grundversorgung, wie z. B. in der Energie-, oder Wasserwirtschaft, gegeben sein. In diesen Fällen dient die prophylaktische Anwendung des antiviralen Arzneimittels der Aufrechterhaltung der öffentlichen Sicherheit und Ordnung. Der Gesetzgeber hat gesetzliche Möglichkeiten geschaffen, dass Arbeitgeber für ihre Beschäftigten eine Eigenbevorratung vorsehen können.

Die Entscheidung für einen Einsatz von antiviralen Arzneimitteln zur Postexpositions- und Langzeitprophylaxe ist von einem Arzt unter Berücksichtigung der betrieblichen Gefähr-

dungsanalyse bzw. der individuell gegebenen Indikationen zu treffen.

Da die Gabe von Neuraminidaseinhibitoren nur für vier bzw. sechs Wochen zugelassen ist und noch keine wissenschaftlichen Daten für die darüber hinausgehende Anwendung des Arzneimittels vorliegen, muss der Off-label-Gebrauch von antiviralen Arzneimitteln in Betracht gezogen werden. Denn nach gängigen Simulationsmodellen besteht die Möglichkeit, dass sich die pandemische Phase über sechs Wochen hinaus ausdehnen wird. Hierbei ist jedoch im Rahmen der Regelbetreuung zu beachten, dass die Haftung des pharmazeutischen Unternehmens gemäß § 84 Arzneimittelgesetz nur greift, wenn das Arzneimittel bei „bestimmungsgemäßen Gebrauch“ schädliche Wirkungen hat. Ein bestimmungsgemäßer Gebrauch kann auch dann vorliegen, wenn der entsprechende Off-label-Gebrauch des Arzneimittels dem pharmazeutischen Unternehmer bekannt ist und er dem Gebrauch nicht widersprochen hat.

Für den Arzt bedeutet dies, dass ihm bei Einsatz über den von der Zulassung abgedeckten Zeitraum hinaus gegenüber dem Patienten eine gesteigerte Aufklärungspflicht zukommt. Der Patient ist darüber aufzuklären, dass er mit einem Präparat in einer Art und Weise behandelt wird, die nicht in klinischen Studien erprobt

Fallbeispiele ärztlicher Entscheidungssituationen im Pandemiefall

1. Ein Patient stellt sich noch symptomlos vor. Er ist hochgradig exponiert und möglicherweise schon infiziert, weil er seinen frisch erkrankten Ehepartner zu Hause pflegt. Er wünscht für sich und für die drei im Haushalt lebenden Kinder die Verordnung einer Postexpositionsprophylaxe mit Neuraminidaseinhibitoren, um diese und sich selbst vor einer Erkrankung zu schützen.

Überlegungen für die ärztliche Entscheidung

- Bei intensiven Haushaltskontakten gelten aus Gründen der unzureichenden Praktikabilität übliche nicht medikamentöse Prophylaxemaßnahmen (Isolierung, Atemschutzmasken u. Ä.) mit Ausnahme des Händewaschens und der Händedesinfektion als wenig effektiv.
- In der geschilderten Situation besteht eine begründete individuelle Indikation für eine medikamentöse Postexpositionsprophylaxe. Sie steht im Einklang mit der arzneimittelrechtlichen Zulassung von Oseltamivir und Zanamivir.

2. Mehrere nicht ärztliche Mitarbeiterinnen ärztlicher Praxen stellen sich jeweils symptomlos bei einem anderen Arzt mit dem Wunsch vor, bis zur Verfügbarkeit eines Impfstoffs eine medikamentöse Langzeitprophylaxe zu erhalten. Sie sind berufsbedingt durch zahlreiche Kontakte mit frisch Influenzaerkrankten exponiert.

Überlegungen für die ärztliche Entscheidung

- Der Praxisinhaber ist hier als Arbeitgeber gemäß Biostoffverordnung (BioStV) für (umfassende) Schutzmaßnahmen seiner Angestellten bei beruflicher Exposition verantwortlich und hat sich aufgrund eines in der interpandemischen Phase erstellten Pandemienotfallplans mit Händedesinfektionsmitteln, Schutzhandschuhen, Schutzmitteln, Atemschutzmasken sowie antiviralen Arzneimitteln zur Postexpositions- oder Langzeitprophylaxe etc. zu bevorraten. Die Praxismitarbeiterinnen sollten sich somit an ihren Arbeitgeber wenden. Er wird die antiviralen Arzneimittel nach sorgfältiger individueller Risikoabwägung verabreichen. Expositionsmaßnahmen sind hierbei gleichermaßen zu treffen.

3. Eine freigestellte Krankenschwester, die nach dem Pandemieplan der Klinik bei Ausfall des Stammpersonals als Reservekraft die Patienten-

versorgung sichern soll, stellt sich symptomlos vor. Sie wünscht für sich eine medikamentöse Langzeitprophylaxe, obwohl sie zurzeit keinen Patientenkontakt hat.

Überlegungen für die ärztliche Entscheidung

- Ohne erhöhte berufliche oder sonstige Exposition, die eine über das Infektionsrisiko der Allgemeinbevölkerung hinausgehende Gefährdung darstellt, ist weder eine medikamentöse Postexpositions- noch eine Langzeitprophylaxe gerechtfertigt.
- Maßnahmen zur Herabsetzung einer potenziellen Übertragung [BioStV] treten erst mit Beginn der Tätigkeit unter exponierten Bedingungen in Kraft.

4. Mehrere Mitarbeiter einer Regierungs- oder örtlichen Verwaltungsbehörde stellen sich symptomlos vor und wünschen eine Langzeitprophylaxe mit dem Ziel, die Funktionsfähigkeit ihrer Dienststellen, die viele Bürgerkontakte implizieren, aufrechtzuerhalten.

Überlegungen für die ärztliche Entscheidung

- Im Pandemiefall wird die zuständige Regierungs- und örtliche Behörde zu entscheiden haben, ob die Behörde geschlossen wird, direkte Bürgerkontakte minimiert werden (Kontakt z. B. nur noch per Telefon oder E-Mail) oder ob bestimmte Personen Präsenzpflicht haben.
- Idealerweise sind diese Überlegungen schon in der interpandemischen Phase im Rahmen eines behördlichen Pandemienotfallplans angestellt worden, sodass im Pandemiefall zielgerichtet gehandelt werden kann.
- Die zur Aufrechterhaltung der öffentlichen Ordnung unbedingt notwendige Mindestzahl von Mitarbeitern in Regierungs- und örtlichen Verwaltungsbehörden mit Präsenzpflicht sollte zunächst die nicht medikamentösen Maßnahmen zur Expositionsprophylaxe (kein Händeschütteln, Händedesinfektion, Atemschutzmasken u. Ä.) anwenden.
- Eine generelle medikamentöse Langzeitprophylaxe für diesen Personenkreis ist aus Gründen der möglichen Zunahme von Resistenzen und der frühzeitigen Erschöpfung der Arzneimittelvorräte nicht zu empfehlen.
- Eine Ausnahme von dieser Empfehlung bilden die Schutzgruppen mit notwendigerweise vielen direkten Bürgerkontakten (Polizei, Feuerwehr, Zoll u. Ä.). Als Ergebnis einer Gefährdungsanalyse kann in solchen Fällen eine Langzeitprophylaxe mit antiviralen Arzneimitteln indiziert sein, die immer unter ärztlicher Verantwortung erfolgen muss.

worden ist, und dass der Einsatz des Arzneimittels möglicherweise bisher noch unbekannt bzw. unentdeckte Risiken in sich birgt. Es empfiehlt sich, die Aufklärung ausdrücklich zu dokumentieren und eine schriftliche Einwilligung des Patienten einzuholen. Aufgrund der Ausnahmesituation kann überlegt werden, unterstützende Aufklärungsformulare anzuwenden.

8.2 Fazit und Empfehlung

Bund und Länder beabsichtigen, sich für den therapeutischen Einsatz für bis zu 20 % der Bevölkerung mit Neuraminidaseinhibitoren zu bevorraten, so wie es auch die Empfehlungen der Ärzteschaft vorsehen. Daneben wurden gesetzliche Bestimmungen geändert, die den Arbeitgebern erlauben, sich ausreichend für ihre Beschäftigten mit antiviralen Arzneimitteln zur Postexpositions- und Langzeitprophylaxe zu bevorraten. Insbesondere haben sich bereits international agierende Konzerne und Großunternehmen sehr früh auf einen Pandemiefall vorbereitet und auch mit antiviralen Arzneimitteln bevorratet. Es wird berichtet, dass zunehmend auch mittelständische Unternehmen mithilfe von Betriebsärzten Pandemienotfallpläne erstellen und sich anhand dieser Pläne auf den möglichen Katastrophenfall einstellen. Dieser Aufgabe sollten sich alle Betriebe stellen. Dies schließt auch die Konzeption der allgemeinen Hygienemaßnahmen ein, z. B. bei beruflicher Exposition auch die Bevorratung von Atemschutzmasken.

Die Bundesärztekammer und die Kassenärztliche Bundesvereinigung haben bereits Pandemienotfallpläne für ärztliche Organisationen und für niedergelassene Ärztinnen und Ärzte verfasst. Darüber hinaus haben sie weitere Empfehlungen für ärztliche Institutionen, für Ärztinnen und Ärzte sowie für Patienten erarbeitet, die auch die Empfehlung beinhalten, dem medizinischen Personal eine antivirale Prophylaxe anzubieten. Unter www.bundesaerztekammer.de sind diese Informationen im Internet abrufbar. Derzeit erstellen Bundesärztekammer und Kassenärztliche Bundesvereinigung gemeinsam mit der Berufsge nossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege Pandemienotfallpläne in Form von Checklisten für die Arztpraxis.

Das Bundesministerium für Gesundheit sowie die Landesgesundheitsbehörden erkennen einerseits das Erfordernis für Arbeitgeber an, antivirale Arzneimittel zu bevorraten, sehen aber andererseits bisher keinen Regelungsbedarf für weitere schützenswerte Gruppen, die nicht unter arbeitsschutzrechtliche Bestimmungen fallen, wie Kinder bzw. alte und chronisch kranke Menschen, und die daher möglicherweise nicht mit antiviralen Arzneimitteln zur Postexpositionsprophylaxe versorgt werden (können).

Aus ärztlicher Sicht muss dafür Sorge getragen werden, allen Bevölkerungsgruppen mit hohem Expositionsrisiko bei gegebener Indikation eine Postexpositionsprophylaxe, insbesondere in der ersten Phase der Influenzapandemie, zu ermöglichen.

Hierzu sind von der Politik praktikable Konzepte gemeinsam mit Krankenversicherungen und Ärzteschaft zu entwickeln, die den Zugang zu antiviralen Arzneimitteln und die Finanzierung zum Zweck des prophylaktischen Einsatzes gewährleisten können.

Es wird nicht verkannt, welche finanziellen Anstrengungen dies vor dem Hintergrund des potenziell großen betroffenen Personenkreises bei gleichzeitig bestehender Notwendigkeit zur therapeutischen Anwendung dieser Arzneimittel impliziert. Umso notwendiger und dringlicher sind Bevorratungs- und Verteilungskonzepte zu erstellen. Da diese Arbeiten auf vielen Ebenen zu vollziehen sind, stellen sie eine gesamtgesellschaftliche Herausforderung dar.

9 Autorenliste

Prof. Dr. med. Hans Wilhelm Doerr, Frankfurt/Main

Direktor des Instituts für Medizinische Virologie
Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt/Main

Dr. med. Henning Friebel, Magdeburg

Präsident der Ärztekammer Sachsen-Anhalt

Prof. Dr. med. Christoph Fuchs, Berlin

Hauptgeschäftsführer der Bundesärztekammer

Priv.-Doz. Dr. med. Walter Haas, Berlin

Robert Koch-Institut
Abteilung für Infektionsepidemiologie

Dr. med. Jörn Knöpnadel, Berlin

Kassenärztliche Bundesvereinigung
Dezernat I

Regine Lehnert, Bonn

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
Arzneimittelzulassung, Fachgebiet Antiinfektiva

Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, Berlin

Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Prof. Dr. med. Bruno Müller-Oerlinghausen, Berlin

Ordentliches Mitglied, ehemaliger Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Dr. med. Paul Rheinberger, Berlin

Influenza-Pandemiebeauftragter der Kassenärztlichen Bundesvereinigung
Leiter des Dezernats I – Nutzenbewertung ärztlicher Leistungen

Prof. Dr. med. Burkhard Schneeweiß, Berlin

Ehemaliger Chefarzt der Kinderklinik des Krankenhauses Berlin-Friedrichshain

Dr. med. Annegret Schoeller, Berlin

Influenza-Pandemiebeauftragte der Bundesärztekammer
Dezernat V – Krankenhaus, Arbeitsmedizin, Pandemieplanung

Dr. med. Gert Schomburg, Berlin

Bundesärztekammer
Leiter des Dezernats VI – Wissenschaft und Forschung

Dr. med. Gisela Schott, Berlin

Geschäftsstelle der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Dr. med. Irina Zuschned, Berlin

Robert Koch-Institut
Abteilung für Infektionsepidemiologie

Interessenkonflikt

Bei keinem der Mitglieder der Arbeitsgruppe wird ein Interessenskonflikt angegeben.

LITERATUR

- WHO: WHO guidelines on the use of vaccines and antivirals during influenza pandemics (WHO/CDS/CSR/RMD/2004.8): www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_RMD_2004_8/en/. Department of Communicable Disease, Surveillance and Response, WHO Global Influenza Programme, WHO 2004, zuletzt geprüft: 30. November 2007.
- Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung: Saisonale Influenza, Vogelgrippe und potenzielle Influenzapandemie: Empfehlungen zum Einsatz insbesondere von antiviralen Arzneimitteln und Impfungen. Stand: 29. 11. 2005. Unter Mitwirkung einer Arbeitsgruppe der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Dtsch Arztebl 2005; 102: A 3444–55.
- Moscona A: Oseltamivir resistance disabling our influenza defenses. N Engl J Med 2005; 353: 2633–6.
- Tröger U, Bode-Böger SM: Stellenwert von Neuraminidase-Hemmern in der Prophylaxe und Therapie der Influenza. Dtsch Arztebl 2007; 103: A 3486–92.
- Kurth R, Buchholz U, Haas W: Antivirale Arzneimittel – keine Wunderwaffe, aber ein wichtiger Baustein der Pandemieplanung. Dtsch Arztebl 2007; 103: A 3484–5.
- KBV, AkdÄ: Oseltamivir (Tamiflu®); Zanamivir (Relenza™). Dtsch Arztebl 2007; 104 (12): Wirkstoff aktuell 01/2007.
- Behrens G, Gottschalk R, Gürtler L, Harder TC, Hoffmann C, Kamps BS et al.: Kamps BS, Hoffmann C, Preiser W (Hrsg.): Influenza Report 2006: www.influenzaReport.com. Paris, Cagliari, Wuppertal, Sevilla: Flying Publisher, 2006.
- Desitin Arzneimittel GmbH: Fachinformation „Adekin® 100 mg“. Stand: Januar 2005.
- GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG: Fachinformation „Relenza™ 5 mg/Dosis, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation“. Stand: November 2006.
- Roche Registration Limited: Fachinformation „Tamiflu® 75 mg Hartkapseln“. Stand: Januar 2006. ▶

11. Roche Registration Limited: Fachinformation „Tamiflu® 12 mg/ml Pulver“. Stand: Januar 2006.
12. Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Bridges CB: Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2005; 54: 1–40.
13. Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, Di Pietrantonj C, Rivetti A: Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet* 2006; 367: 303–13.
14. Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS, Lobo M, Betts RF, Miller M et al.: Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomized controlled trials for prevention and treatment. *JAMA* 1999; 282: 1240–6.
15. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, Johnson C, Poretz D, Paar D et al.: Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med* 1999; 341: 1336–43.
16. Welliver R, Monto AS, Carewicz O, Schatteman E, Hassman M, Hedrick J et al.: Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 748–54.
17. EMA: Produktinformation Tamiflu. Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tamiflu/H-402-Pl-de.pdf. 10/07/2007 Tamiflu-H-C-402-IB-48, zuletzt geprüft: 30. November 2007.
18. Peters PH, Jr., Gravenstein S, Norwood P, De B, V, Van CA, Gibbins M et al.: Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older population. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 1025–31.
19. Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, Hinson JM, Jr., Elliott MJ, Crisp A: Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 31–5.
20. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG: Fachinformation „Relenza™ 5 mg/Dosis, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation“. Stand: November 2006.
21. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, Klein TC, Elliot MJ, Hammond JM et al.: Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. Zanamivir Family Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1282–9.
22. Jefferson TO, Demicheli V, Pietrantonj C, Jones M, Rivetti D: Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; Issue 3: CD001265.
23. Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Wailoo A, Turner D, Nicholson KG: Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2003; 326: 1235–40.
24. Mitteilung der Ständigen Impfkommision am Robert Koch-Institut: Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: Juli 2007. *Epidemiol Bull* 2007; Nr. 30: 267–86.
25. Yuen KY, Chan PK, Peiris M, Tsang DN, Que TL, Shortridge KF et al.: Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet* 1998; 351: 467–71.
26. Chan PK: Outbreak of avian influenza A (H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clin Infect Dis* 2002; 34 Suppl 2: S58–S64.
27. Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M, Natrop G, van der NH, Vennema H et al.: Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands. *Lancet* 2004; 363: 587–93.
28. Tweed SA, Skowronski DM, David ST, Larder A, Petric M, Lees W et al.: Human illness from avian influenza H7N3, British Columbia. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 2196–9.
29. Beigel JH, Farrar J, Han AM, Hayden FG, Hyer R, de J et al.: Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005; 353: 1374–85.
30. de Jong MD, Tran TT, Truong HK, Vo MH, Smith GJ, Nguyen VC et al.: Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med* 2005; 353: 2667–72.
31. Hien TT, Liem NT, Dung NT, San LT, Mai PP, van Vinh Chau N et al.: Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 2004; 350: 1179–88.
32. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, Kitphati R, Auwanit W, Puthavathana P et al.: Probable Person-to-Person Transmission of Avian Influenza A (H5N1). *N Engl J Med* 2005; 352: 333–40.
33. Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, Chunsuthiwat S, Sawanpanyalert P, Kijphati R et al.: Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 201–9.
34. Kandun IN, Wibisono H, Sedyaningih ER, Yusharmen, Hadisoedarsuno W, Purba W et al.: Three Indonesian Clusters of H5N1 Virus Infection in 2005. *N Engl J Med* 2006; 355: 2186–94.
35. Oner AF, Bay A, Arslan S, Akdeniz H, Sahin HA, Cesur Y et al.: Avian Influenza A (H5N1) Infection in Eastern Turkey in 2006. *N Engl J Med* 2006; 355: 2179–85.
36. Yen HL, Monto AS, Webster RG, Govorkova EA: Virulence may determine the necessary duration and dosage of oseltamivir treatment for highly pathogenic A/Vietnam/1203/04 influenza virus in mice. *J Infect Dis* 2005; 192: 665–72.
37. Webster RG, Govorkova EA: H5N1 Influenza – Continuing Evolution and Spread. *N Engl J Med* 2006; 355: 2174–7.
38. Schunemann HJ, Hill SR, Kakad M, Bellamy R, Uyeki TM, Hayden FG et al.: WHO Rapid Advice Guidelines for pharmacological management of sporadic human infection with avian influenza A (H5N1) virus. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 21–31.
39. Tumpey TM, Garcia-Sastre A, Mikulasova A, Taubenberger JK, Swaine DE, Palese P et al.: Existing antivirals are effective against influenza viruses with genes from the 1918 pandemic virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 13849–54.
40. Belshe RB, Smith MH, Hall CB, Betts R, Hay AJ: Genetic basis of resistance to rimantadine emerging during treatment of influenza virus infection. *J Virol* 1988; 62: 1508–12.
41. Hayden FG, Belshe RB, Clover RD, Hay AJ, Oakes MG, Soo W: Emergence and apparent transmission of rimantadine-resistant influenza A virus in families. *N Engl J Med* 1989; 321: 1696–702.
42. Hayden FG, Hay AJ: Emergence and transmission of influenza A viruses resistant to amantadine and rimantadine. *Curr Top Microbiol Immunol* 1992; 176: 119–30.
43. Bright RA, Medina MJ, Xu X, Perez-Orozco G, Wallis TR, Davis XM et al.: Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern. *Lancet* 2005; 366: 1175–81.
44. Guan Y, Chen H: Resistance to anti-influenza agents. *Lancet* 2005; 366: 1139–40.
45. Bright RA, Shay DK, Shu B, Cox NJ, Klimov AI: Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005–2006 influenza season in the United States. *JAMA* 2006; 295: 891–4.
46. Deyde VM, Xu X, Bright RA, Shaw M, Smith CB, Zhang Y et al.: Surveillance of resistance to adamantanes among influenza A(H3N2) and A(H1N1) viruses isolated worldwide. *J Infect Dis* 2007; 196: 249–57.
47. Li KS, Guan Y, Wang J, Smith GJ, Xu KM, Duan L et al.: Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia. *Nature* 2004; 430: 209–13.
48. Peiris JS, Yu WC, Leung CW, Cheung CY, Ng WF, Nicholls JM et al.: Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. *Lancet* 2004; 363: 617–9.
49. Hurt AC, Selleck P, Komadina N, Shaw R, Brown L, Barr IG: Susceptibility of highly pathogenic A(H5N1) avian influenza viruses to the neuraminidase inhibitors and adamantanes. *Antiviral Res* 2007; 73: 228–31.
50. Hayden F, Klimov A, Tashiro M, Hay A, Monto A, Kimm-Breschkin J et al.: Neuraminidase inhibitor susceptibility network position statement: antiviral resistance in influenza A/H5N1 viruses. *Antivir Ther* 2005; 10: 873–7.
51. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M: Influenza. *Lancet* 2003; 362: 1733–45.
52. Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, Shiraishi K, Kawakami C, Kimura K et al.: Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet* 2004; 364: 759–65.
53. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, Young N, Dutkowski R, Ipe D et al.: Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 127–33.
54. Hatakeyama S, Sugaya N, Ito M, Yamazaki M, Ichikawa M, Kimura K et al.: Emergence of influenza B viruses with reduced sensitivity to neuraminidase inhibitors. *JAMA* 2007; 297: 1435–42.
55. Herlocher ML, Truscon R, Elias S, Yen HL, Roberts NA, Ohmit SE et al.: Influenza viruses resistant to the antiviral drug oseltamivir: transmission studies in ferrets. *J Infect Dis* 2004; 190: 1627–30.
56. Ives JA, Carr JA, Mendel DB, Tai CY, Lambkin R, Kelly L et al.: The H274Y mutation in the influenza A/H1N1 neuraminidase active site following oseltamivir phosphate treatment leave virus severely compromised both in vitro and in vivo. *Antiviral Res* 2002; 55: 307–17.
57. Le QM, Kiso M, Someya K, Sakai YT, Nguyen TH, Nguyen KH et al.: Avian flu: Isolation of drug-resistant H5N1 virus. *Nature* 2005; 437: 1108.
58. Le QM, Kiso M, Someya K, Sakai YT, Nguyen TH, Nguyen KH et al.: Avian flu: Isolation of drug-resistant H5N1 virus (supplementary information). *Nature* 2005; 437: 1108.
59. Govorkova EA, Ilyushina NA, Boltz DA, Douglas A, Yilmaz N, Webster RG: Efficacy of oseltamivir therapy in ferrets inoculated with different clades of H5N1 influenza. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 1414–24.
60. Ilyushina NA, Bovin NV, Webster RG, Govorkova EA: Combination chemotherapy, a potential strategy for reducing the emergence of drug-resistant influenza A variants. *Antiviral Res* 2006; 70: 121–31.
61. Cinatl J, Jr., Michaelis M, Doerr HW: The threat of avian influenza A (H5N1). Part III: antiviral therapy. *Med Microbiol Immunol* 2007; 196: 203–12.

62. ProMED-mail: Avian Influenza, human: Egypt, drug resistance: www.promedmail.org. Archive number: 20070119.0253; published: 19. Januar 2007, zuletzt geprüft: 30. November 2007.
63. Colacino JM, Laver WG, Air GM: Selection of influenza A and B viruses for resistance to 4-guanidino-Neu5Ac2en in cell culture. *J Infect Dis* 1997; 176 Suppl 1: S66–S68.
64. Roche Laboratories Inc.: Tamiflu® (oseltamivir phosphate) capsules and for oral suspensions: www.rocheusa.com/products/tamiflu/pi.pdf. Revised: Juli 2007, zuletzt geprüft: 30. November 2007.
65. Mishin VP, Hayden FG, Gubareva LV: Susceptibilities of antiviral-resistant influenza viruses to novel neuraminidase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4515–20.
66. Gubareva LV, Matrosovich MN, Brenner MK, Bethell RC, Webster RG: Evidence for zanamivir resistance in an immunocompromised child infected with influenza B virus. *J Infect Dis* 1998; 178: 1257–62.
67. Baz M, Abed Y, McDonald J, Boivin G: Characterization of multidrug-resistant influenza A/H3N2 viruses shed during 1 year by an immunocompromised child. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1555–61.
68. Russell RJ, Haire LF, Stevens DJ, Collins PJ, Lin YP, Blackburn GM et al.: The structure of H5N1 avian influenza neuraminidase suggests new opportunities for drug design. *Nature* 2006; 443: 45–49.
69. Robert Koch-Institut: Empfehlungen des Robert Koch-Instituts zu Hygienemaßnahmen bei Patienten mit Verdacht auf bzw. nachgewiesener Influenza: www.rki.de/clin_049/nn_200120/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Erreger_ausgewaehlt/Influenza/Influ_.pdf, templateId=raw,property=publicationFile.pdf/Influ_.pdf. Stand: 25. August 2006, zuletzt geprüft: 30. November 2007.
70. DIN EN 149: Atemschutzgerät – Filternde Halbmasken zum Schutz gegen Partikel – Anforderungen, Prüfung, Kennzeichnung. Berlin: Beuth Verlag GmbH, Oktober 2001.
71. Dreller S, Jatzwauk L, Nassauer A, Paszkiewicz P, Tobys H-U, Rüden H: Zur Frage des geeigneten Atemschutzes vor luftübertragenen Infektionserregern. *Gefahrstoffe – Reinhaltung der Luft* 2006; 66: 14–24.
72. Arbeitsschutz beim Auftreten von impfprävalenter Influenza unter besonderer Berücksichtigung des Atemschutzes (Beschluss 609). Ausgabe: Dezember 2006: www.baua.de. GMBI 2007; Nr. 19: 408–16.
73. Biologische Arbeitsstoffe im Gesundheitsdienst und in der Wohlfahrtspflege (TRBA 250): www.baua.de. BArbBI 2006; Nr. 7: 193.
74. DIN EN 455: Medizinische Handschuhe zum einmaligen Gebrauch – Teil 1: Anforderungen und Prüfung auf Dichtheit. Berlin: Beuth Verlag GmbH, Januar 2001.
75. DIN EN 455: Medizinische Handschuhe zum einmaligen Gebrauch – Teil 2: Anforderungen und Prüfung der physikalischen Eigenschaften (einschließlich: Technische Korrektur 1, 1996). Berlin: Beuth Verlag GmbH, Januar 2001.
76. DIN EN 455: Medizinische Handschuhe zum einmaligen Gebrauch – Teil 3: Anforderungen und Prüfungen für die biologische Bewertung. Berlin: Beuth Verlag GmbH, Februar 2000.
77. Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (IfSG): http://bundesrecht.juris.de/ifsg/. Geltung ab 1. Januar 2001, zuletzt geprüft: 30. November 2007.
78. Verordnung über Sicherheit und Gesundheitsschutz bei Tätigkeiten mit biologischen Arbeitsstoffen (Biosstoffverordnung – BioStoffV): http://bundesrecht.juris.de/biostoffv/index.html. Ausfertigungsdatum: 27. Januar 1999; BGBl I 1999, 50, zuletzt geprüft: 30. November 2007.
79. Ferguson NM, Cummings DA, Fraser C, Cajka JC, Cooley PC, Burke DS: Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature* 2006; 442: 448–52.
80. Gani R, Hughes H, Fleming D, Griffin T, Medlock J, Leach S: Potential impact of antiviral drug use during influenza pandemic. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1355–62.
81. Germann TC, Kadau K, Longini IM, Jr., Macken CA: Mitigation strategies for pandemic influenza in the United States. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 5935–40.
82. Longini IM, Jr., Halloran ME, Nizam A, Yang Y: Containing pandemic influenza with antiviral agents. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 623–33.
83. Meltzer MI, Cox NJ, Fukuda K: The economic impact of pandemic influenza in the United States: priorities for intervention. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 659–71.
84. Postma MJ, Jansema P, Scheijbeler HW, van Genugten ML: Scenarios on costs and savings of influenza treatment and prevention for Dutch healthy working adults. *Vaccine* 2005; 23: 5365–71.
85. Fraser C, Riley S, Anderson RM, Ferguson NM: Factors that make an infectious disease outbreak controllable. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 6146–51.
86. Gesetz über die Durchführung von Maßnahmen des Arbeitsschutzes zur Verbesserung der Sicherheit und des Gesundheitsschutzes der Beschäftigten bei der Arbeit (Arbeitsschutzgesetz – ArbSchG): http://bundesrecht.juris.de/arbSchG/index.html. Ausfertigungsdatum: 07. August 1996; BGBl I 1996, 1246, zuletzt geprüft: 30. November 2007.
87. Gesetz über Betriebsärzte, Sicherheitsingenieure und andere Fachkräfte für Arbeitssicherheit (Arbeitssicherheitsgesetz – ASiG): http://bundesrecht.juris.de/asig/index.html. Ausfertigungsdatum: 12. Dezember 1973; BGBl I 1973, 1885, zuletzt geprüft: 30. November 2007.
88. Empfehlung spezieller Maßnahmen zum Schutz der Beschäftigten vor Infektionen durch hochpathogene aviäre Influenzaviren (Klassische Geflügelpest, Vogelgrippe) (Beschluss 608). Ausgabe: Februar 2007: www.baua.de. GMBI 2007; Nr. 19: 403–7.
89. Robert Koch-Institut: Nationaler Influenzapandemieplan – Teil III: Wissenschaftliche Zusammenhänge der Pandemieplanung in Deutschland: www.rki.de. Stand: Mai 2007, zuletzt geprüft: 30. November 2007.
90. Schutzmaßnahmen für gezielte und nicht gezielte Tätigkeiten mit biologischen Arbeitsstoffen in Laboratorien (TRBA 100). Ausgabe: Dezember 2006: www.baua.de. GMBI 2007; Nr. 21: 435–51.
91. Einsatz von Schutzkleidung (BGR 189): www.arbeitssicherheit.de. Stand: April 1994, zuletzt geprüft: 30. November 2007.
92. Benutzung von Atemschutzgeräten (BGR 190): www.arbeitssicherheit.de. Stand: April 2004, zuletzt geprüft: 30. November 2007.
93. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung: Empfehlungen für die Kassenärztlichen Vereinigungen und die Landesärztekammern zur organisatorischen Sicherstellung der ambulanten kassenärztlichen und privatärztlichen Behandlung im Pandemiefall: www.bundesaerztekammer.de/downloads/InfluenzaEmpfSicherstellung.pdf. Stand: 11. Dezember 2006, zuletzt geprüft: 30. November 2007.
94. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung: Empfehlungen zur Vorbereitung der Praxen auf eine Influenza-Pandemie: www.bundesaerztekammer.de/downloads/InfluenzaEmpfPraxen.pdf. Stand: 11. Dezember 2006, zuletzt geprüft: 30. November 2007.
95. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG): http://bundesrecht.juris.de/bundesrecht/amg_1976/gesamt.pdf. Ausfertigungsdatum: 24. August 1976; BGBl I 1976, 2445, 2448; neugefasst durch Bek. v. 12.12.2005, BGBl I 3394; zuletzt geändert durch Art. 2 G v. 24. 10. 2007, BGBl I 2510, zuletzt geprüft: 30. November 2007.
96. Robert Koch-Institut: Anhang zum Influenzapandemieplan: www.rki.de. Stand: Mai 2007, zuletzt geprüft: 30. November 2007.

Addendum der AkdÄ

Nach Verabschiedung der „Empfehlungen zum Einsatz antiviraler Arzneimittel für die Postexpositions- und Langzeitprophylaxe während einer Influenzapandemie“ durch die Vorstände der BÄK, der KBV und der AkdÄ erschien am 27. November von Jefferson et al. ein systematischer Review (1), in dem die Wirksamkeit physikalischer Maßnahmen gegen die Ausbreitung respiratorischer Viren untersucht wurde.

Es werden u. a. Ergebnisse einer Metaanalyse von Daten aus sechs Fall-Kontrollstudien zu SARS dargestellt, die zeigen, dass Händewaschen kombiniert mit der Verwendung von Masken, Kitteln und Handschuhen eine Erkrankung an SARS mit einer NNT = 3 verhindert. Auch in anderen Studien (insgesamt 51) zeigten sich physikalische Maßnahmen als effizient.

Die Arbeit unterstreicht die Bedeutung der nicht medikamentösen Expositionsprophylaxe, wie sie in Kapitel 4 der vorangehenden Empfehlungen dargestellt wird.

LITERATUR

1. Jefferson T, Foxlee R, Mar CD, Dooley L, Ferroni E, Hewak B et al.: Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses: systematic review. *BMJ* 2007; Nov 27, Epub ahead of print.