

Frühdiagnose und Therapie der Influenza mit Neuraminidase-Hemmern



Professor Dr. Georg E. Vogel

Das Gewesene

Über viele Jahre der Medizin und Forschungsgeschichte trat die Erkenntnis über das Wesen der Influenza, einer seit Jahrhunderten bekannten Krankheit, auf der Stelle. Die Schrecken von Epidemien und Pandemien im Laufe der Zeiten mussten hingenommen werden. So entstand aufgrund der Ähnlichkeit von echter Influenzaerkrankung und anderen viralen Infektionen der oberen und unteren Luftwege der vielfach irreführende Gesamtbegriff der „Grippe“, dem noch der Beigeschmack des Banalen anhaftete.

Durch die Entdeckung der Neuraminidase-Inhibitoren 1983 durch Peter Colman in Australien haben wir ein ursächlich wirkendes antivirales Präparat in die Hand bekommen, das die Schrecken des Gewesenen für die Zukunft überwinden lassen kann. Im Rahmen eines Heilversuchs wandten wir in unserer Praxis das Zanamivir – Relenza® – die erste Substanz dieser Klasse als inhalierbare Substanz am 31. Januar 1999 bei einem 96-jährigen Influenza-positiven Patienten an.

Am 1. Oktober 2002 wurde das zweite oral wirkende Präparat in Deutschland eingeführt: Oseltamivir – Tamiflu®. Angesichts von jährlichen influenzabedrohten Todesfällen in normalen, das heißt nicht Epidemiezeiten von 10 000 bis 15 000, eine wahrlich erschreckend hohe Zahl.

Man muss sich dazu immer klar machen, dass wir ca. 8000 Straßentote (laut ADAC) pro Jahr beklagen. Es scheint so zu sein, wenn es einen Wirkstoff gegen die Ursache einer Erkrankung gibt, dass die Forschungsaktivität in jeglicher Richtung einen besonderen Schub erhält. So war es auch hier auf allen Ebenen. Vornehmlich die Pharmaindustrie, die medizinischen Fachgesellschaften, die gesetzlichen Gesundheitsinstitutionen, Laien- und Fachmedien haben sich in den letzten vier Jahren besonders um die Influenza angenommen.

Die Prophylaxe

Durch diese erhöhte öffentliche Aufmerksamkeit ist die Bereitschaft in der Bevölkerung für die Impfung für die jeweils nächste Saison im Oktober, November angestiegen. Im Vergleich zu Ländern wie USA und Kanada, wo der so genannte „Flushot“ schon jährlich obligatorisch geworden ist (ca. 65 % Gesamtbevölkerung inklusive der Kinder werden dort geimpft), ist die Zahl, die bei uns erreicht wird, bedauernd niedrig (ca. 15 %) und außerhalb der Zahl, die gegen eine epidemische Ausbreitung des Virus geeignet wäre. Die Aufforderung, sich impfen zu lassen, ist meiner Meinung nach eine ärztliche Aufgabe im Rahmen der Gesundheitsfürsorge für die dem Arzt anvertrauten Patienten. Dem Laien die Notwendigkeit dieser und anderer Impfungen entscheiden zu lassen, ist falsch. Nur Ärzte können jeweils aus den Vorkommnissen der vergangenen Saison ermitteln, welche Folgen für einen Nichtimmunisierten entstehen können. Im Rahmen einer Pandemiesitzung (im Mai 2001 in Potsdam des Robert-Koch-Institutes – RKI) einberufenen Konferenz sagte der Schweizer Vertreter Professor Diethelm Hartmann aus Bern: „Die Strategie der Eidgenossen gegen eine Influenza ist Informieren, Sensibilisieren, Entbanalisieren“.

In diesem Zusammenhang stellte das RKI eine erschreckend niedrige Impfquote beim medizinischen Personal fest. Bei einer Recherche im Jahre 2001 war nur jeder Zehnte des medizinischen Personals geimpft. Es muss nicht sein, dass ein Patient im Wartezimmer oder vom ärztlichen Hilfspersonal einer Arztpraxis das gefährliche Virus übertragen bekommt. Die Impfquote in unserer Praxis lag vor 16 Jahren bei 15 % und ist heute auf 75 % angestiegen. Eine vermeintlich besonders gescheite Laborantin von uns, wollte ihrem Chef beweisen, dass man auch ohne Impfschutz auskommen kann, wenn man regelmäßig Aerobic mache (sie hatte ihre Impfung bewusst in den Abfluss gespritzt). Sie wäre fast an einer Bronchopneumonie verstorben, wenn sie nicht rechtzeitig ihren Fehler eingestanden hätte und Hilfe von Neuraminidase-Inhibitoren, gefolgt vom passenden Antibiotikum, erhalten hätte. So konnte ihr Schicksal noch gewendet werden.

Die Klinik

Die klar beweisende Diagnose einer Influenza ist das Problem, da so viele andere, meist virale Infektionen, als so genannte banale Erkältung fälschlich eingeschätzt werden. Ein Satz in England – um 1950 entstanden – beinhaltet alles. Smith hatte festgestellt: „Wer



„Ich hatte das Gefühl, dass etwas ganz Bedrohliches um mich herum ist.“

Abbildung 1: Patientin vorher und nachher.

die Influenza kennt, kennt die gesamte Virologie.“ Dahinter steckt die klassische Erfahrung, ein oberer Luftwegsinfekt ist in 90 % viraler Genese.

Das praktische Vorgehen in Deutschland widerspricht dieser Tatsache total.

Jährlich finden 50 Millionen Antibiotika-Verschreibungen statt. Die erste Näherung, an die virale Diagnose zu gelangen, ist immer, an die Möglichkeit ihres Vorhandenseins zu denken. Dies gilt auch für die erste telefonische Beratung im Rahmen eines akut respiratorischen Infektes. Mittlerweile ist bekannt, dass die Diagnose einer Influenza in 80 % der Fälle klinisch zu stellen möglich ist. An erster Stelle ist die Anamnese, in der der betroffene Patient berichtet: „Aus heiterem Himmel hat mich die Erkrankung angefallen (so genannter sudden onset). Bis zu dieser Stunde habe ich alles genauso wie gewohnt erledigt und von sofort an konnte ich nicht mehr (der Patient weiß genau, wann das Ereignis über ihn hereingebrochen ist)“. Er berichtet: „Den Brief zu Ende schreiben ging nicht mehr, meine Stiefel vermochte ich nicht mehr anzuziehen, den Malerpinsel führen, als ich auf der Leiter stand, ging nicht mehr, ich konnte mein Auto nicht mehr weiter lenken oder beim Kämmen konnte ich den Kamm nicht mehr führen.“ Solche und ähnliche vergleichbare nicht mehr mögliche Tagesverrichtungen sind als Signal auch am Telefon zu erkennen und müssen umgehend dazu führen, den Patienten in die Arztpraxis einzubestellen. Im Gesichtsausdruck und in der Mimik (Abbildung 1) ist die empfundene Angst über das drohend Bevorstehende eines sich anbahnenden komplizierenden Verlaufs zu lesen. „Imminere“, lateinisch für „drohend Bevorstehende“, beschreibt die Situation treffend. Das Gesicht imponiert als: verrotzt, verheult, geschwollen. Man sollte nicht versäumen, den Rachenraum zu inspizieren und den Zungenrund mit einer Spatel (es gibt dafür speziell Leuchtspatel) nach unten zu drücken. Besonders ins Auge fällt eine deutlich in sich angeschwollene Uvula. Es ist sehr viel Platz für das reaktive Ödem. Der Rachen ist livide bläulich verfärbt und zeigt bei Nahnacht eine besonders charakteristische Gefäßzeichnung der Mikrozirkulation, die an eine Stase im Gefäß erinnert. Dieser Zustand wird auch als so genannte „flammende Röte“ bezeichnet.

Die Diagnostik

In den Anfängen der antiviralen Therapie mit Neuraminidase-Hemmer war es uns in der Praxis eine große Hilfe, auf die Unterstützung des deutschen nationalen Influenzazentrums in Hannover (Dr. Dr. Rolf Heckler – www.DGVI.de) zurückzugreifen. Dort wurde uns aus den abgenommenen Rachenabstrichen die virusbeweisende Polymeraseketten-



Abbildung 2: Influenza-Aktivitätskarte Deutschland Realflu™ Surveillance System *, Mittwoch, 31. Januar 2002. (www.grippe-online.de)

*) Roche Influenza Frühwarnsystem.

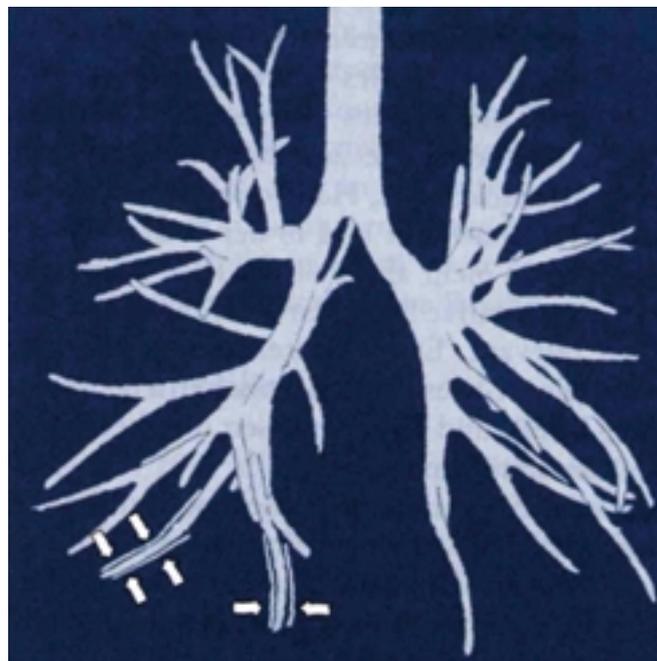


Abbildung 3: „Tram tracks“ (schematische Darstellung). Röntgenbilder (Abbildung 4) und Schema von unserem Konsiliarinstitut Radiologie Marienplatz – Dr. Gerhard Luttker und Dr. Christian Kutschker, München.

reaktion (PCR) bestimmt. Im Laufe der Zeit konnte dort durch den Einsatz des so genannten Lightcyclers® Roche die Bestimmungsdauer dieser Methode auf weniger als vier Stunden Bearbeitungszeit verkürzt werden. Durch diese zeitnahe Befunderhebung war die Basis geschaffen worden, dass wir im positiven Nachweisfall bei entsprechender Klinik den „compassionate use“, den so genannten Heilversuch am Patienten, wagen konnten. Dies geschah am 31. Januar 1999 um 16 Uhr in unserer Praxis. Der Patient war ein akut schwer erkrankter 96-jähriger Mann,

der im September grippegeimpft worden war. Die Klinik des Patienten besserte sich fraprierend vor unseren Augen innerhalb der ersten zwölf Stunden. Wir wandten den Neuraminidase-Inhibitor Zanamivir als Inhalationspulver an. Die Ehefrau des Patienten dagegen, eine 86-jährige Frau, nicht unsere Patientin, ebenfalls geimpft, erlag den Folgen der Influenzaskomplikationen. Durch die schnelle PCR-Bestimmung mittels des Lightcyclers konnte die Entwicklung der Diagnose noch schneller an Patient und Arzt gelangen im Sinne einer bedside-Methode. Auch dies gelang. Es war der klinische Ein-

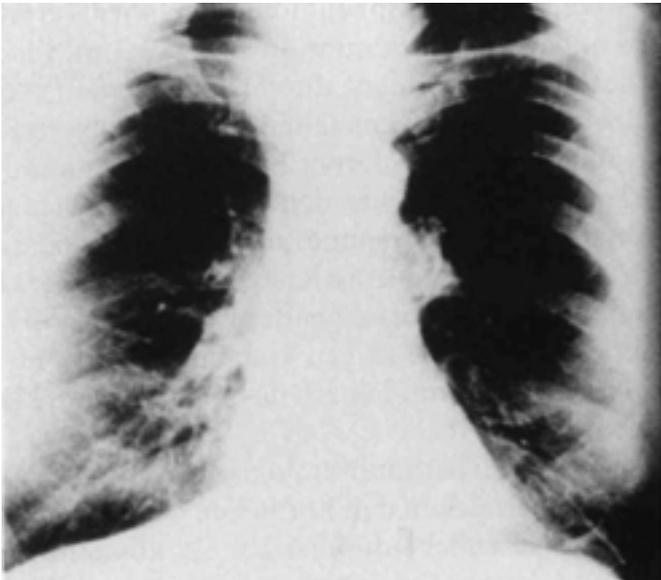


Abbildung 4: „Tram tracks“ mit nachfolgender Bronchopneumonie.

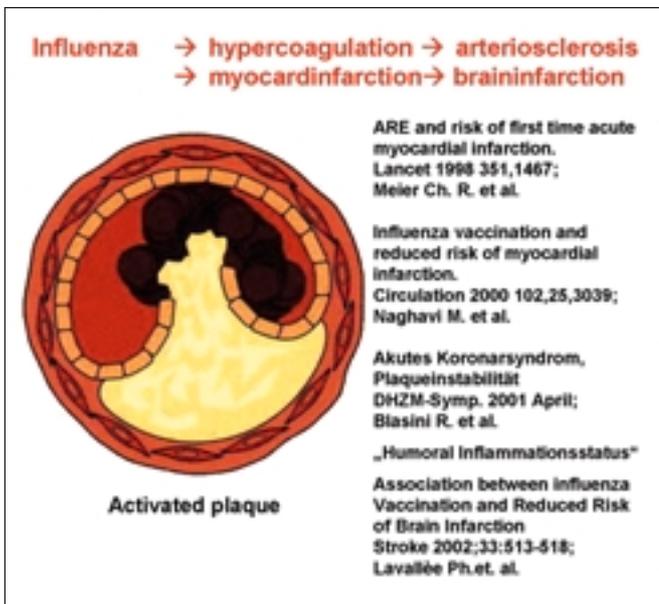


Abbildung 5: Von der Influenza über inflammatorische Prozesse zu Herzinfarkt und Schlaganfall – ein zusammenhängender Weg.

satz so genannter Schnelltestsysteme. Wir waren von Anfang an dabei und wir konnten parallel zur Methode mittels PCR die Schnellteste – Quick Vue® käuflich erwerben und dies innerhalb des geschlossenen Systems zur Surveillanceerforschung Rapid Flu von Hoffmann-La Roche überprüfen. Beide Schnellteste sind gut und haben eine vergleichbar gute Spezifität und Sensitivität, die bei ausreichenden 85 bis 80 % liegt. Mittlerweile arbeiten Internetspezialisten der Firma Hoffmann-La Roche mit zurzeit 280 interessierten und geschulten Kollegen zusammen. Sie haben das so genannte Real-Flu-System von Dr. Michael Schöttler entwickelt, das zusammen mit dem oralen Neuraminidase-Inhibitor Tamiflu® am 1. Oktober 2002 der Öffentlichkeit vorgestellt wurde. Fälschlich auslegbare Äußerungen in Tageszeitungen, wie dem *Tagesspiegel*, wo in der letzten Saison

zu lesen war „Schlappe Grippewelle“, die leider zu einer Banalisierung verleiten können, sind in der Zukunft nicht mehr möglich.

Die letzte Saison

Wir überprüften die Wertigkeit des neuartigen Surveillance-systems im letzten Winter. Wir hatten in der Vergangenheit immer wieder festgestellt, dass dort, wo das Influenzavirus zum ersten Mal intensiv auftrat, auch die ersten tödlichen Kasuistiken zu finden sind.

Im Gegensatz zu früheren Wintern, kam die Influenza in der letzten Saison (2001/02) nicht vom Osten her, sondern aus dem Westen. Und passend dazu waren auch die Inter-netkarten des Real-Flu-Systems von Hoffmann-La Roche, wo rot angefärbt bedeutet: intensiver Befall. Rot war es um die Gegend von Bochum und es wurde uns vom nationalen Referenzzentrum ein Todesfall mit einer Influenza B (Abbildung 2) gemeldet. Mit

dem Wissen einer sicheren klinischen Frühdiagnose, untermauert durch den PCR-Beweis und umgehend vom Nationalen Referenzzentrum Hannover per Fax mitgeteilt sowie später mit den beiden Schnelltests Quick Vue® und Rapidtest (Roche), waren wir für die Therapie einer bewiesenen Influenza stets präpariert.

Die Neuraminidase-Hemmer

Ab Februar 1999 behandelten wir alle Virus-positiven Patienten frühest möglich mit Neuraminidase-Hemmern. Unser Gesamteindruck seither ist, dass die erste frühe Gabe für den weiteren Verlauf der Infektion entscheidend ist. Dabei bestätigte sich der Eindruck: je früher, desto besser! Man kann jedoch diese Frühzeitigkeit nicht beeinflussen, das heißt den Zeitpunkt, wann der Patient zur Behandlung kommt. Man muss sich deshalb Strategien überlegen, wie man den Übergang von der viralen Primärschädigung in die Komplikation – die bakterielle Superinfektion – erkennen kann.

Durch eine sehr frühe Bildgebung erhielten wir die Hilfe unserer Radiologen Dr. Christian Kutschker und Dr. Gerhard Luttke. Sie zeigten uns sichtbar den Übergang viraler Epithelschäden mit konsekutiver bakterieller Peribronchitis mit den so genannten „Tram tracks“ auf (Abbildung 3 und 4). Es ist dabei sehr entscheidend, dass die Thoraxaufnahme perfekt belichtet ist. Bei unklaren Situationen hilft dann das HRCT weiter.

Im Labor kann man den Übergang virale/bakterielle Superinfektion genau mitverfolgen. Eine aktuelle Bestimmung des C-reaktiven Proteins (CRP), die älteste und erste Messung eines akute-Phase-Proteins, zeigt genau den Zeitpunkt an, wann im Organismus Zellen zugrunde gehen. In Kombination mit dem viralen Schnelltest (dieser ist nur am ersten bis zum Vormittag des dritten Tages positiv) kann man sehen, an welchem Tag der Infektion man sich befindet. Steigt das CRP unter laufender Neuraminidase-Hemmertherapie an, wird fast immer das Antibiotikum benötigt. Auch dann sind weitere CRP-Verlaufsmessungen günstig, um sich der Wirksamkeit des Antibiotikums zu vergewissern. Meist nicht am ersten Tag, aber sicher im Kontext zur Klinik, kann diese Frage am zweiten Tag beantwortet werden. Es gibt mehrere CRP-Schnelltests für die Praxis. Ohne den sofort verfügbaren CRP-Wert sehen wir uns nicht mehr in der Lage, die jeweilige Situation – recte et rite – beurteilen zu können.



Abbildung 6: Externes Kreislauf-Unterstützungssystem (Berlin-Heart) und ...

1.3.2002: Vormittags noch „total fit“, 15 Uhr schlagartig Fieber 38,5 °C, Gliederschmerzen, Halsschmerzen, matt, Paracetamol.
 4.3.2002: Arztbesuch, Patientin verlangt Antibiotikum, später Schweißausbrüche, Erschöpfung, Übelkeit
 5.3.2002: Hausbesuch, bettlägerig, aufgedunsenes Gesicht, zu Schlitten verengte Augen, „so ein Gesicht hatte ich noch nie gesehen“, RR 120/80
 6.3.2002: durchgeschwitzt aufgewacht, weiter bettlägerig, Hausbesuch, Atemnot, Angstgefühl, Appetitlosigkeit, kein Fieber, Infusion (500 ml G 5 %), 23.30 Uhr RR 85/50
 7.3.2002: Hausbesuch, RR 90/50, Hf 130 regelmäßig, Krankenseinweisung, Diagnose: akute Perimyokarditis (generalisierte Hypokinesie linker Ventrikel, EF 35 %, vorderer und hinterer Perikarderguss), 3 mg Beloc zok i. v., „passagere Schocksymptomatik“, Druckabfall, bewusstlos, Rettungshubschrauber, Herzzentrum, München
 7.3.2002: Herzzentrum München, Diagnose: akute Virus-Myokarditis, kardiogener Schock mit Multiorganversagen (Leber, Niere), linker Ventrikel EF 7 %
 8.3.2002: Herzoperation: Externes Kreislauf-Unterstützungssystem (Berlin-Heart), Implantat biventrikulär (Professor Dr. Rüdiger Lange, Herzchirurgie)
 9.3.2002: positiver Titer Influenza A (1 : 32)
 4.4.2002: Explantation Berlin-Heart, komplette Erholung, Herz- und übrige Organfunktionen
 19.4.2002: Entlassung, regelmäßige Kontrolle, deutliche klinische Besserung

... Kasuistik: 37-jährige Krankenschwester, keine Vorerkrankungen, ungeimpft.

Die Zukunft

Die Ausrichtung in unserer Praxis mit besonderem Augenmerk auf die klinische Beurteilung an erster Stelle, gefolgt vom viralen Schnelltest, bildgebender Frühdiagnose (Bestätigung der vermuteten Zweitdiagnose), labormäßige Testung der Situation am Übergang von viralem Infekt zur bakteriellen Superinfektion, gefolgt von rechtzeitiger richtiger Antibiotikagabe und vor allem dem frühzeitigen Neuraminidase-Hemmer-Einsatz hat uns in die Lage versetzt, ambulant mit dem zweithäufigsten Arztbesuch so umzugehen, dass wir Komplikationen mit Folge eines notwendigen Klinikaufenthaltes verhindern können. Völlig unverstänlich erscheint in diesem Zusammenhang die kürzlich im *Arzneimitteltelegramm* Nr. 10/2002 gemachten kritischen Aussagen, die zu dem Schluss kommen:

„dass ein klinisch relevanter Nutzen von Tamiflu (Neuraminidase-Hemmer), nämlich ein günstiger Einfluss auf schwerwiegende Komplikationen und Tod durch Influenza, für keines der Anwendungsgebiete belegt sei. Deshalb raten die Verfasser von der Verwendung zur Therapie und Prophylaxe ab.“

Es sind übrigens dieselben abwertenden Aussagen zum zweiten Neuraminidase-Inhibitor Oseltamivir, wie sie bereits beim Einsatz von Zanamivir 1999, im selben *Arzneimitteltelegramm* gemacht worden sind. Es handelt sich bei diesen beiden Substanzen nicht um den soundsovielten Beta-Blocker, sondern um die beiden ersten antiviralen Substanzen gegen das Influenzavirus.

Arteriosklerose und Influenza

In der internationalen Literatur tauchen in den letzten vier Jahren immer wieder wichtige Arbeiten auf, die Hinweise auf eine Destabilisierung vorhandener arteriosklerotischer Plaques geben, ausgelöst durch ein entzündliches Geschehen. Wir verfolgten den so genannten humoralen Inflammationsstatus (CRP und Fibrinogen). Wir sahen in diesem Zusammenhang bei Influenzapatienten, die eine frühzeitige Neuraminidase-Hemmertherapie erhalten hatten, einen hochsigni-

fikanten Anstieg dieses prognostisch so wichtigen Laborparameters.

Von Professor Dr. Norbert Heimburger stammt der Satz:

„Es gibt keine Infektion, die nicht über Gefäße (Endothel) und damit über die Gerinnung geht.“

Dies scheint auch für die Mikrozirkulation am Myokard zuzutreffen, eine besondere Kasuistik in der letzten Saison konnten wir beobachten (Abbildung 6).

Beim 1. Europäischen Influenzakongress in Malta (Oktober ESWI 2002) wurde von über vier Millionen weltweit behandelten Fällen mit einer Erfolgsrate bei Influenzapatienten berichtet. Deutschland war erfreulicherweise das erste Land in Europa, das eine Therapieempfehlung für seine Ärzte vorgestellt hat.

Anschrift des Verfassers:
 Professor Dr. Georg E. Vogel, Internist,
 Stievestraße 5, 80638 München

