

ORIGINALARBEIT

Antivirale Arzneimittel bei saisonaler und pandemischer Influenza

Ein systematisches Review

Regine Lehnert, Mathias Pletz, Annicka Reuss, Tom Schaberg

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Für die Prophylaxe und Therapie der Influenza sind in Deutschland Amantadin, Oseltamivir und Zanamivir verfügbar. Dieser Beitrag gibt eine Übersicht über deren Wirksamkeit und Verträglichkeit.

Methode: Diese Übersicht basiert auf einer systematischen Literatursuche zu randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) und systematischen Reviews, unter Berücksichtigung weiterer Literatur.

Ergebnisse: Die Wirksamkeit der antiviralen Arzneimittel zur Prophylaxe symptomatischer Influenzaerkrankungen betrug in Abhängigkeit von Population und Art der Prophylaxe 60–90 % („number needed to treat“ [NNT]: 8–89). Antivirale Arzneimittel verkürzten die Krankheitsdauer um 0,5–1,5 Tage, wenn sie innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn angewendet wurden. Bronchitiden bei Erwachsenen und Otitis media bei Kindern traten unter Neuraminidasehemmern nicht signifikant seltener auf. Bei angegebenen, aber diagnostisch oftmals nicht gesicherten Pneumonien zeigten sich bei Erwachsenen positive Effekte (NNT: 89 [50–232]). In die RCTs wurden nur leicht bis moderat erkrankte Patienten eingeschlossen. Sie ließen keinen Einfluss auf schwere Erkrankungsverläufe oder Letalität erkennen, positive Hinweise liegen aber aus Beobachtungsstudien vor. Die häufigsten Nebenwirkungen von Oseltamivir (> 10 %) waren Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, von Zanamivir (> 1 %) Hautausschlag und von Amantadin (> 1 %) Appetitlosigkeit, Übelkeit und zentralnervöse Effekte.

Schlussfolgerung: Das Nutzen-Risiko-Verhältnis der antiviralen Arzneimittel, insbesondere der Neuraminidasehemmer, wird als positiv bewertet. Die Indikationsstellung sollte unter Abwägung der Eigenschaften der zirkulierenden Viren sowie der individuellen Risikokonstellation des Patienten gemäß klinischer Therapieempfehlungen gestellt werden.

► Zitierweise

Lehnert R, Pletz M, Reuss A, Schaberg T: Antiviral medications in seasonal and pandemic influenza—a systematic review. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 799–807. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0799

Zur Prophylaxe und Therapie der Influenza stehen in Deutschland Amantadin sowie die Neuraminidasehemmer (NIs) Oseltamivir und Zanamivir zur Verfügung. Anders als die Neuraminidasehemmer ist Amantadin als M2-Membrankanalhemmer nur gegen Influenza-A-Viren wirksam. Vor allem wegen schneller Resistenzentwicklung unter der Anwendung und hohen Resistenzraten bei zirkulierenden Influenzaviren sowie der schlechten Verträglichkeit wird Amantadin nicht mehr empfohlen (1, 2).

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) – Goldstandard für den Beleg der Wirksamkeit – sind für Amantadin, Zanamivir und Oseltamivir zumeist über fünfzehn Jahre alt. Diese Studien wurden zwischenzeitlich in mehreren systematischen Reviews und Metaanalysen zusammengefasst. Die vorliegende Übersicht entstand im Rahmen der nationalen Pandemieplanung durch eine Arbeitsgruppe des Expertenbeirats Influenza beim Robert Koch-Institut (RKI). Sie ist ein Kondensat der wichtigsten Erkenntnisse aus dem Kapitel „Pandemierelevante Arzneimittel“ des wissenschaftlichen Teils des Nationalen Pandemieplans. Dort werden detailliert die Anzahl der jeweils zugrundeliegenden Daten und auch die Epidemiologie der Influenza umfassend beschrieben (3). Zu Fragen nach politischen Implikationen und der Datentransparenz wird auf frühere Artikel im Deutschen Ärzteblatt verwiesen (4, 5).

Therapieempfehlungen zur Anwendung antiviraler Arzneimittel gegen Influenza wurden von Public-Health-Instituten und Fachgesellschaften publiziert (*Kasten*). Im Hinblick auf die in der Öffentlichkeit zum Teil tendenziös geführten Diskussionen ist eine sachliche Darstellung der verfügbaren Evidenz zu antiviralen Arzneimitteln von besonderer Bedeutung.

Nachfolgend wird die Evidenzlage zur Wirksamkeit und Sicherheit der in Deutschland verfügbaren antiviralen Arzneimittel gegen Influenza geschildert. Dies erfolgt anhand der Beantwortung von Fragen, die für den potenziellen Einsatz dieser Arzneimittel aus klinischer Sicht besonders wichtig sind.

Methoden

Es wurde systematisch nach Metaanalysen, systematischen Reviews und randomisierten kontrollierten Studien in deutscher oder englischer Sprache für den Pu-

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn: Regine Lehnert

Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Jena: Prof. Dr. med. Pletz

Robert Koch-Institut, Berlin: Dr. rer. medic. Reuss

Agaplesion Diakoniekrankenhaus Rotenburg (Wümme): Prof. Dr. med. Schaberg

KASTEN

Klinische Empfehlungen

Zusammenfassung der wichtigsten aktuellen Empfehlungen zum Einsatz antiviraler Arzneimittel bei Influenza seitens der Weltgesundheitsorganisation (WHO), der europäischen und US-amerikanischen Centers for Disease Control (ECDC/CDC) sowie Public Health England (PHE) (6–9).

- **Wer sollte behandelt werden?**

Eine Therapie wird empfohlen für Patienten mit bestätigter oder vermuteter Influenza,

- die hospitalisiert werden
- die eine schwere, komplizierte oder progressive Erkrankung haben oder
- bei denen ein hohes Risiko für influenzaassoziierte Komplikationen besteht.*

Ein erhöhtes Risiko von Influenza-assoziierten Komplikationen besteht bei

- Kindern unter 2 Jahre (PHE: unter 6 Monate)
- Erwachsenen ab 65 Jahre
- chronischen Erkrankungen, wie chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, schwerwiegenden neurologischen Grunderkrankungen, morbidem Adipositas (Body-mass-Index [BMI] von ≥ 40)
- Immunsuppression (zum Beispiel iatrogen oder HIV-Infektion)
- schwangeren oder postpartalen (< 2 Wochen) Frauen
- Personen < 19 Jahre mit Aspirin-Langzeittherapie (Gefahr des Reye-Syndroms)
- Bewohnern von Pflegeheimen und anderen Einrichtungen, in denen chronisch kranke Personen versorgt werden.

- **Womit sollte behandelt werden?**

Primär werden die zugelassenen Neuraminidasehemmer genannt. Sofern keine Resistenz der zirkulierenden Viren oder eine enterale Resorptionsstörung bei dem Patienten bekannt sind, wird Oseltamivir per os als Mittel der ersten Wahl empfohlen.

- **Wann sollte die Therapie begonnen werden?**

Es sollte so früh wie möglich, das heißt bei klinischem Verdacht ohne Laborbestätigung, begonnen werden, da der größte Nutzen einer antiviralen Therapie bei Behandlungsbeginn innerhalb von 48 Stunden nach Auftreten influenzaatypischer Symptome zu erwarten ist. Bei Patienten mit einer schweren, komplizierten oder progressiven Erkrankung und für hospitalisierte Patienten, wird seitens aller genannten Institutionen eine Therapieeinleitung auch zu einem späteren Zeitpunkt empfohlen, da Hinweise auf einen Nutzen bei Therapiebeginn bis zu fünf Tage nach Symptombeginn vorliegen.

- **Mit welcher Dosierung sollte behandelt werden?**

siehe eKasten 1

- **Wie lange sollte behandelt werden?**

Die optimale Behandlungsdauer bei schwerer, komplizierter oder progressiver Erkrankung sowie bei immunsupprimierten Patienten ist nicht bekannt. Insbesondere die individuelle klinische Einschätzung wird für Erwägungen zur Therapieverlängerung über 5 Tage hinaus als bedeutsam angesehen.

- **Wer sollte eine Prophylaxe erhalten?**

Eine breite Anwendung antiviraler Arzneimittel zur Post- und Prä-Expositions-Chemoprophylaxe wird nicht empfohlen. Bei den oben erwähnten Risikogruppen kann eine individuelle Indikation gestellt werden.

- **Wie sollen erwachsene Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie behandelt werden?**

In der deutschen S3-Leitlinie empfehlen die hier vereinigten Fachgesellschaften bei einer Influenza-Pandemie oder hohen Aktivität einer saisonalen Influenza eine kalkulierte frühzeitige Gabe von Oseltamivir bei hospitalisierten Patienten mit mittelschwerer beziehungsweise schwerer Pneumonie.

Diese Behandlung soll zusätzlich zur antibakteriellen Therapie erfolgen. Ein zeitlicher Maximalabstand zwischen Symptom- und Behandlungsbeginn ist nicht angegeben. Bleibt in der Folge der initiale Influenza-PCR-Nachweis negativ, soll die antivirale Therapie wieder beendet werden. Die Evidenz für diese Empfehlung wird in der S3-Leitlinie als schwach bewertet (Evidenz C) (10).

* Bei der Indikationsstellung wird die Bedeutung der individuellen klinischen Einschätzung des jeweiligen Patienten betont.
PCR, Polymerasekettenreaktion

blikationszeitraum bis 2. Dezember 2015 in den Datenbanken Cochrane Library, PubMed und Scopus gesucht (Details zur Literaturrecherche siehe *eKasten 2, eTabelle 1, eGrafik*).

Darüber hinaus wurden selektiv randomisierte kontrollierte Studien, Beobachtungsstudien und publizierte Informationen aus den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel berücksichtigt.

Ergebnisse

Die hier dargestellten Ergebnisse beruhen auf einem Review systematischer Reviews (11), 13 systematischen Reviews/Metanalysen von RCTs und 6 zusätzlichen RCTs.

Prophylaxe der Influenza

Eine Prophylaxe gegen Influenza ist grundsätzlich sowohl mit Oseltamivir und Zanamivir als auch mit Amantadin (nur Influenza A) möglich.

Wie wirksam sind antivirale Arzneimittel in der prophylaktischen Anwendung?

Bei gesunden Erwachsenen wird sowohl in der Postexpositions- als auch in der Langzeitprophylaxe für die antiviralen Arzneimittel gezeigt, dass weniger symptomatische Influenzafälle auftreten, wobei es für Amantadin in den Studien keine klare Trennung nach Art der Prophylaxe gibt (*Tabelle 1*) (12–18). Die „number needed to treat“ (NNT) liegt zwischen 8 und 89 bei besserer Wirksamkeit der Neuraminidasehemmer in der Postexpositionsprophylaxe (NNT: 8–25). Für Kinder und Risikopatienten ist die Evidenz teilweise lückenhaft (12–14, 17, 18); je nach Arzneimittel und Population liegt die NNT zwischen 12 und 89. In der Langzeitprophylaxe bei älteren Risikopatienten wurde für Oseltamivir eine Wirksamkeit belegt (NNT: 25) (12–14).

Zur prophylaktischen Anwendung bei immunsupprimierten Patienten gibt es lediglich eine RCT mit 475 Patienten. Diese Studie lässt für Oseltamivir – in der üblichen Dosierung über 12 Wochen zur Prophylaxe angewendet – keinen signifikanten Unterschied im Auftreten bestätigter symptomatischer Influenzafälle im Vergleich zu Placebo erkennen (19).

Spielt der Zeitpunkt der Anwendung eine Rolle für die Wirksamkeit?

Nur in einer RCT mit Zanamivir wird dazu berichtet, dass die Postexpositionsprophylaxe zumeist in den ersten Tagen der Anwendung versagte, was darauf hindeuten könnte, dass die Zeit zwischen Exposition und Beginn der Prophylaxe in diesen Fällen zu lang war (20).

Therapie der Influenza

In die „intention-to-treat“ (ITT)-Analyse gehen die Daten aller Studienteilnehmer mit einer klinischen Influenzadiagnose ein, das heißt auch die Daten derjenigen, die influenzaartige Symptome zeigen („influenzali-like illness“ [ILI]), deren Erkrankung aber nicht durch Influenzaviren ausgelöst wurde. In die „intention-to-treat infected“ (ITTi)-Analyse werden dagegen nur die Daten derjenigen einbezogen, bei denen die Influenza-

diagnose zumeist nachträglich labordiagnostisch mittels Antigennachweis oder Antikörperbestimmung gesichert wurde. Da der Wirkmechanismus der antiviralen Arzneimittel influenzaspezifisch ist, spiegelt die ITTi-Analyse die Wirksamkeit der antiviralen Arzneimittel gegen die Influenzaviren wider, während die ITT-Analyse eher die klinische Praxis abbildet. Aufgrund der besonderen Bedeutung der Analysepopulation werden nachfolgend die Ergebnisse für beide Analysepopulationen – die ITT- und die ITTi-Population – dargestellt.

Beeinflussen antivirale Arzneimittel die Erkrankungsdauer?

Bei einer Erkrankungsdauer unter Placebo von 6,6–7 Tagen und Einleitung der Therapie bis zu 48 Stunden nach Symptombeginn wird die Zeit bis zum Erreichen von Symptombefreiheit durch antivirale Arzneimittel durchschnittlich um etwa 0,5–1,5 Tage verkürzt (*eTabelle 2*) (15–18, 21). Auch eine aktuelle Metaanalyse von Patientendaten aus Oseltamivir-Studien zeigt, dass Oseltamivir die Zeit bis zum Erreichen von Symptombefreiheit um etwa 1 Tag (21 %) verringert (22). Für Kinder und Erwachsene ohne Komorbiditäten ist dieser Effekt nahezu durchweg statistisch signifikant. Dass im Cochrane Review von Jefferson et al. 2014 für Zanamivir bei der Behandlung von Kindern kein signifikanter Unterschied nachgewiesen wurde, ist möglicherweise methodisch bedingt, denn die beiden in die Metaanalyse eingehenden Einzelstudien berichten jeweils statistisch signifikante Unterschiede (15). Bei Älteren und Risikopatienten (Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen oder kardiovaskulären Erkrankungen) ergeben sich für die Neuraminidasehemmer zwar überwiegend numerische Vorteile, es gibt jedoch zumeist keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zu Placebo.

Im Durchschnitt kehren Patienten bei der Behandlung mit Neuraminidasehemmern 0,5–1 Tag früher zu normaler Aktivität zurück. Im Großteil der Studien stellen sich die Ergebnisse der ITTi-Auswertung als vorteilhafter für die antiviralen Arzneimittel im Vergleich zu der ITT-Auswertung dar. Unklar bleibt, warum dies in der Studie von Burch et al. nicht der Fall ist (21).

Beeinflussen antivirale Arzneimittel die Erkrankungsschwere?

Es gibt keine Daten zu Letalität oder Intensivpflichtigkeit aus RCTs. Eine Metaanalyse mit Datensätzen von etwa 30 000 während der Pandemie 2009/2010 hospitalisierten Patienten ergab, dass die Anwendung von Neuraminidasehemmern – zumeist Oseltamivir – bei Erwachsenen unabhängig vom Zeitpunkt ihrer Anwendung mit einer Verminderung des Letalitätsrisikos einhergeht (Odds Ratio [OR]: 0,81; 95%-Konfidenzintervall: [0,70; 0,93]) (23). Für die relevante (adjustierte) Analyse lassen sich aus methodischen Gründen weder die absolute Risikoreduktion noch die NNT bestimmen.

Die Subgruppenanalysen für intensivmedizinisch betreute Erwachsene, Schwangere und für Patienten mit frühzeitiger Anwendung der Neuraminidasehemmer (≤ 2 Tage nach Symptombeginn) weisen auf deutli-

TABELLE 1

Ergebnisse systematischer Reviews (11–17) zur Wirksamkeit der antiviralen Arzneimittel in der prophylaktischen Anwendung im Vergleich zu Placebo

Intervention	kumulative Anzahl Studienteilnehmer	Relatives Risiko [95%-Konfidenzintervall]*1	„number needed to treat“ (NNT)
Langzeitprophylaxe: Erwachsene	1 039–2 479	Oseltamivir: 0,24–0,45 [0,09; 0,83]	OSV: 18–35
	1 107–5 275	Zanamivir: 0,32–0,39 [0,17; 0,70]	ZNV: 14–55
Postexpositionsprophylaxe (PEP): Erwachsene	405–1 747	Oseltamivir: 0,0–0,20 [0,0; 0,44]	OSV: 8–15
	1 525–2 416	Zanamivir: 0,21–0,33 [0,13; 0,36]	ZNV: 9–22
Prophylaxe (PEP und Langzeit kombiniert): Erwachsene	4 645	Amantadin: 0,39 [0,24; 0,65]	AMT: 16
Postexpositionsprophylaxe: Kinder	215	Oseltamivir: 0,36 [0,15; 0,84]	OSV: 25*2
	863	Oseltamivir und Zanamivir: absolute Risikoreduktion: 8 % [5; 12]	OSV + ZNV: 12
Langzeitprophylaxe: Kinder	773	Amantadin: 0,11 [0,04; 0,30]	AMT: 12
Langzeitprophylaxe: ältere Risikopatienten*3	548	Oseltamivir: 0,08 [0,01; 0,63]	OSV: 16
	1 896	Zanamivir: 0,20 [0,02; 1,72]	ZNV: 238*3
Langzeitprophylaxe: jugendliche/erwachsene Risikopatienten (68 % geimpft)	3 363	Zanamivir: 0,17 [0,07; 0,44]	ZNV: 89

*1 Relatives Risiko für das Auftreten symptomatischer Influenzaerkrankungen. Die Anwendungsdauer beträgt zwischen 10 Tagen und 6 Wochen, ist jedoch nicht für alle Amantadin-Studien angegeben.

*2 Das 95%-Konfidenzintervall ist nach oben offen, was an sehr ähnlichen Risikoraten beziehungsweise insgesamt kleinen Fallzahlen in den beiden Behandlungsgruppen liegt. Die NNT ist folglich mit einer erheblichen Unsicherheit behaftet.

*3 Risikopatienten: Bewohner von Langzeit-Gemeinschaftswohnheimen, Patienten 65 Jahre oder älter, und/oder an chronischen kardiovaskulären, respiratorischen oder renalen Erkrankungen leidend.

AMT, Amantadin; OSV, Oseltamivir; ZNV, Zanamivir

chere Risikominderungen hin. Bei einem späteren Therapiebeginn und für Kinder wird kein Effekt auf die Letalität gezeigt.

Eine Metaanalyse von drei nach sehr stringenten Kriterien ausgewählten Beobachtungsstudien zum Einfluss von Oseltamivir auf die Letalität bei saisonaler beziehungsweise aviärer (H5N1) Influenza deutet auf die Wirksamkeit der Neuraminidasehemmer hin (24).

Weder für die Neuraminidasehemmer noch für Amantadin wird ein signifikanter Einfluss auf die Rate an Hospitalisierungen oder auf die Hospitalisierungsdauer bei der ITT-Auswertung nachgewiesen.

Beeinflussen antivirale Arzneimittel influenza-bedingte Komplikationen?

Während die Punktschätzer bei den meisten Auswertungen auf einen Effekt der Neuraminidasehemmer im Hinblick auf die Verminderung influenza-bedingter Komplikationen hindeuten, sind statistisch signifikante Unterschiede für die jeweiligen Neuraminidasehemmer nicht konsistent nachweisbar (Tabellen 2 und 3) (15, 21, 25). Eine signifikante Verminderung von berichteten Pneumonien wird nur in einer Metaanalyse für Oseltamivir bei Erwachsenen ohne Komorbiditäten belegt (NNT: 89 [50; 232]) (15). Ein verminderter Anti-

biotikaverbrauch (wie in einigen doppelblinden Studien berichtet) kann allenfalls als Surrogatparameter für das verminderte Auftreten von bakteriologischen Komplikationen interpretiert werden.

Eine weitere Metaanalyse von 11 RCTs zur Behandlung mit Oseltamivir bei insgesamt 3 908 Patienten, die auch Daten aus nichtpublizierten Studien berücksichtigt (26), zeigt eine absolute Risikoreduktion für antibiotikapflichtige Atemwegserkrankungen (zumeist Bronchitiden) von 3,42 % (relative Risikoreduktion 37 %; NNT: 20). Bronchitis ist allerdings keine schwerwiegende Komplikation und bedarf üblicherweise keiner antibiotischen Therapie.

Für Amantadin sind keine Daten zum Einfluss auf Komplikationen veröffentlicht.

Zwei große Metaanalysen zu hospitalisierten Patienten aus der Pandemie A(H1N1)pdm09 erbrachten keine eindeutigen Ergebnisse hinsichtlich der Anwendung von Neuraminidasehemmern und dem Auftreten von Pneumonien (27, 28). Insgesamt kann aus den Daten der vorliegenden Studien bisher nicht zweifelsfrei geschlossen werden, dass antivirale Arzneimittel einen Einfluss auf relevante, influenza-bedingte Komplikationen haben.

Beeinflussen antivirale Arzneimittel die Virusausscheidung?

Für die Neuraminidasehemmer wurde bei Studienteilnehmern ohne Komorbiditäten eine Verminderung der Virusausscheidung nach 24 beziehungsweise 48 Stunden nachgewiesen (29, 30). Da bisher der Nachweis fehlt, dass durch die verkürzte/verringerte Virusausscheidung auch eine Übertragung an Kontaktpersonen reduziert wird, bleibt die Frage nach der klinischen Relevanz noch offen.

Spielt der Zeitpunkt der Anwendung eine Rolle für die Wirksamkeit?

In einem RCT wurde gezeigt, dass Oseltamivir – innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn eingenommen – Influenzasymptome deutlicher, um 43 Stunden verkürzt (31). Mehrere Beobachtungsstudien liefern dazu übereinstimmende Ergebnisse (19, 24, 32, 33). Für Zanamivir und Amantadin fehlen entsprechende Daten. Eine Verkürzung/Abschwächung des Erkrankungsverlaufs wurde aber auch dann bestätigt, wenn die Therapieeinleitung mit Oseltamivir später als 48 Stunden nach Symptombeginn erfolgte (29, 33, 34). Für die Postexpositionsprophylaxe liegen entsprechende systematische Auswertungen zur Wirksamkeit in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Anwendungsbeginns bezogen auf den Kontakt zum Erkrankten nicht vor.

Wie ist die Verträglichkeit antiviraler Arzneimittel?

Die Art der Nebenwirkungen unterscheidet sich nicht zwischen prophylaktischer und therapeutischer Anwendung. Auch die Häufigkeit des Auftretens ist bei den Neuraminidasehemmern ähnlich (*eTabelle 3*). Daten zur Sicherheit der Langzeitanwendung der Neuraminidasehemmer liegen für einen Zeitraum von bis zu 16 Wochen vor (35). Bei Amantadin scheint die (kürzere) Therapie bei Erwachsenen insgesamt besser verträglich zu sein als die länger dauernde prophylaktische Einnahme.

Unter Amantadin wurden die meisten und auch die meisten schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen, beispielsweise neuropsychiatrischer Art, berichtet. Für Oseltamivir sind gastrointestinale Nebenwirkungen charakteristisch. Es kommt signifikant häufiger zu Übelkeit und Erbrechen als unter Placebo (NNT: 21 beziehungsweise 17). Daneben werden neuropsychiatrische Effekte kritisch diskutiert. Diese wurden speziell bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen, vor allem in Japan, berichtet. Auch bedingt durch seine Applikationsart betreffen die unerwünschten Wirkungen von Zanamivir besonders die Atemwege; dies ist gerade bei Patienten mit respiratorischen Vor- oder Begleiterkrankungen zu bedenken.

Darüber hinaus wird auf die Angaben aus den aktuellen Fachinformationen zu den einzelnen antiviralen Arzneimitteln verwiesen, da hier alle Daten aus den kontrollierten klinischen Prüfungen und aus der Marktüberwachung nach der Zulassung aufgeführt sind (36–38).

Diskussion

Zur Prophylaxe einer Influenza wird die Wirksamkeit sowohl der Postexpositions- als auch der Langzeitprophylaxe als gut gewertet, wobei die Schutzwirkung der antiviralen Arzneimittel nur während ihrer Anwendung besteht.

Bei therapeutischem Gebrauch verkürzen antivirale Arzneimittel die Erkrankungsdauer, wenn sie bis zu 48 Stunden nach Symptombeginn eingenommen werden, um 0,5 bis 1,5 Tage. Bei therapeutischem Gebrauch in verschiedenen saisonalen Influenzawellen verkürzen antivirale Arzneimittel die Erkrankungsdauer, wenn sie bis zu 48 Stunden nach Symptombeginn angewendet werden. Die Effekte sind in einzelnen Patientengruppen für die drei Wirkstoffe Oseltamivir, Zanamivir und Amantadin teilweise unterschiedlich ausgeprägt und insgesamt als moderat zu werten.

Klinisch besonders relevant ist die Wirksamkeit der antiviralen Arzneimittel auf influenzabedingte Komplikationen und Mortalität. Im Cochrane Review von 2014 (15), dem die größte Menge an Studiendaten zugrunde liegt, wurde für Oseltamivir bei Erwachsenen ohne Komorbiditäten eine Verminderung von Pneumonien festgestellt. Dieses Ergebnis ist jedoch nicht unstrittig, da in einigen Studien Influenzaskomplikationen nicht durch die Studienärzte diagnostiziert, sondern von den Teilnehmern selbst im Nachhinein berichtet wurden. Das Vorliegen einer Pneumonie wurde oftmals nicht diagnostisch gesichert.

Die RCTs wurden während saisonaler Influenzawellen mit zumeist mildem, unkompliziertem Krankheitsverlauf und nur vereinzelt Todesfällen durchgeführt und waren nicht primär darauf ausgelegt, einen Einfluss auf schwere Erkrankungsverläufe zu zeigen. Auch eine gepoolte Auswertung der RCTs erlaubte daher wegen kleiner Fallzahlen keine Rückschlüsse in Bezug auf die Mortalität (15). Bei einer künftigen schweren Influenzapandemie mit hoher Erkrankungsrate und hoch pathogenen, NI-sensitiven Viren könnten die Effekte sowohl hinsichtlich der NNT als auch des Einflusses auf Komplikationen stärker ausgeprägt sein. Allerdings ließen die untersuchten Influenzastämme der Saison 2008/2009 in Deutschland und den USA in 99 beziehungsweise 98 % der Fälle eine primäre Oseltamivir-Resistenz erkennen (39), wohingegen die pandemischen H1N1-Viren in den Folgejahren fast zu 100 % sensibel waren. Die Resistenzsituation der Viren muss daher kontinuierlich beobachtet werden.

Insgesamt ergeben die vorhandenen Daten zwar Hinweise, aber keine zweifelsfreie Evidenz für einen positiven Einfluss der antiviralen Arzneimittel auf klinisch relevante Influenzaskomplikationen.

Insbesondere die Ergebnisse der Beobachtungsstudie von Muthuri et al. während der Pandemie 2009/2010 sind in diesem Zusammenhang jedoch beachtenswert (23). Die Metaanalyse schließt Datensätze von 30 000 hospitalisierten Patienten aus 78 Einzelstudien ein und zeigt, dass die Anwendung von Neuraminidasehemmern, meist Oseltamivir, bei Erwachsenen mit einer statistisch signifikanten relativen Verminderung des Mortalitätsrisikos einherging. Das Ergebnis in der vermutlich homogenen Untergruppe der intensivmedizinisch betreuten Erwachsenen war konsistent mit dem Ergebnis in der Gesamtpopulati-

TABELLE 2

Einfluss von Oseltamivir auf Komplikationen bei verschiedenen Patientenpopulationen im Vergleich zu Placebo

Endpunkt (Literaturstelle)	Anzahl RCTs	Anzahl Teilnehmer	Effekt-schätzer	Wert [95%-KI]	„number needed to treat“ (NNT)
Erwachsene ohne Komorbiditäten					
alle Komplikationen (21)	1	419	OR	0,61 [0,3; 1,1]	21*²
ITTi (21)	3	564	OR	0,75 [0,41; 1,37]	46* ²
Pneumonie (15)	8	4 752	RR	0,55 [0,33; 0,90]	83
Pneumonie (21)	2	784	OR	0,33 [0,03; 3,16]	195* ²
Pneumonie ITTi (21)	3	610	OR	0,33 [0,05; 2,14]	103* ²
Bronchitis (15)	8	4 752	RR	0,75 [0,56; 1,01]	31
Bronchitis (21)	1	476	RR	1,38 [0,43; 4,4]	NNH: 129* ²
Bronchitis ITTi (21)	2	572	OR	0,94 [0,39; 2,24]	405* ²
Sinusitis (15)	8	4 752	RR	1,03 [0,76; 1,40]	194* ²
Otitis media (15)	6	4 368	RR	1,11 [0,57; 2,15]	769* ²
Antibiotikaverbrauch (21)	2	1 652	OR	0,37 [0,29; 0,48]	7
Antibiotikaverbrauch ITTi (21)	3	845	OR	0,52 [0,27; 1,00]	35
Kinder ohne Komorbiditäten					
Otitis media (15)	3* ¹	1 359	RR	0,80 [0,62; 1,02]	136* ²
Pneumonie (21)	2	1 029	OR	0,58 [0,26; 1,28]	27* ²
Pneumonie (15)	3* ¹	1 359	RR	1,06 [0,62; 1,83]	74* ²
Bronchitis (21)	1	334	OR	4,94 [0,57; 42,74]	NNH: 573* ²
Bronchitis (15)	3* ¹	1 359	RR	0,65 [0,27; 1,55]	87* ²
Sinusitis (15)	3* ¹	1 359	RR	1,00 [0,58; 1,72]	NNH: 3 694* ²
Antibiotikaverbrauch (21)	1	695	OR	0,96 [0,46; 1,99]	291* ²
Asthmaexazerbation (25)	1	177	RD	-0,05 [-0,15; 0,05]	6* ²
Risikopatienten					
Pneumonie (21)	1	334	OR	0,48 [0,04; 5,34]	157* ²
Pneumonie ITTi (21)	2	728	OR	0,99 [0,36; 2,27]	1 489* ²
Bronchitis (21)	1	334	OR	4,94 [0,57; 42,7]	NNH: 43* ²
Antibiotikaverbrauch (21)	1	334	OR	0,96 [0,46; 1,99]	116* ²
Antibiotikaverbrauch ITTi (21)	4	878	OR	0,57 [0,33; 0,98]	15

(Analysepopulation ITT, sofern nicht anders angegeben)

*¹ Metaanalyse einer Studie bei gesunden Kindern (n = 695) und zweier Studien bei Kindern mit chronischem Asthma (n = 664). Die gemeinsame Metaanalyse verändert die Ergebnisse im Vergleich zu den Resultaten der Studien in den verschiedenen Populationen nicht wesentlich.

*² Das 95%-Konfidenzintervall ist nach oben offen, was an sehr ähnlichen Risikoratoren beziehungsweise insgesamt kleinen Fallzahlen in den beiden Behandlungsgruppen liegt. Die NNT ist folglich mit einer erheblichen Unsicherheit behaftet.

95%-KI, 95%-Konfidenzintervall; ITTi, „intention-to-treat infected“; NNH, „number needed to harm“; OR, Odds Ratio; RCTs, randomisierte kontrollierte Studien; RR, relatives Risiko; RD, Risikodifferenz

on. Für Kinder wurde kein Einfluss auf die Mortalität nachgewiesen. Stärken der Studie sind die große Fallzahl und dass in der Auswertung berücksichtigt wird, dass die Wahrscheinlichkeit der Durchführung einer Therapie mit antiviralen Arzneimitteln von verschiedenen Einflussfaktoren unter anderem der Schwere der Erkrankung, abhängt (sogenannter Propensity Score). Die Methodik der Studie wird als valide erachtet. Eine grundsätzliche Schwäche von Beobachtungsstudien im Vergleich zu

RCTs ist jedoch, dass eine Verzerrung der Ergebnisse durch unbekannte und daher nicht in die Auswertung eingehende Einflussfaktoren nicht ausgeschlossen werden kann.

Mögliche Limitationen dieser systematischen Literaturübersicht bestehen darin, dass ein Großteil der verfügbaren RCTs in alle hier betrachteten systematischen Reviews eingegangen ist, und daher die Ergebnisse der Analysen den Eindruck erwecken, insgesamt recht homogen

TABELLE 3

Einfluss von Zanamivir auf Komplikationen bei verschiedenen Patientenpopulationen im Vergleich zu Placebo

Endpunkt (Literaturstelle)	Anzahl RCTs	Anzahl Teilnehmer	Effekt-schätzer	Wert [95%-KI]	„number needed to treat“ (NNT)
Erwachsene ohne Komorbiditäten					
Pneumonie (21)	1	588	OR	1,36 [0,63; 2,9]	NNH: 72*
Pneumonie (15)	11	5 876	RR	0,90 [0,58; 1,40]	246*
Bronchitis (21)	2	1 054	OR	1,08 [0,54; 2,17]	NNH: 402*
Bronchitis (15)	12	6 072	RR	0,75 [0,61; 0,91]	47
Sinusitis (15)	12	6 072	RR	1,12 [0,84; 1,48]	196*
Otitis media (15)	10	5 494	RR	0,81 [0,54; 1,20]	186*
Antibiotikverbrauch (21)	1	276	OR	0,68 [0,31; 1,51]	29*
Asthmaexazerbation (15)	9	5 269	OR	0,54 [0,34; 0,86]	88
Kinder ohne Komorbiditäten					
alle Komplikationen (21)	2	732	OR	0,88 [0,62; 1,24]	NNH: 740*
Otitis media (21)	1	266	OR	0,63 [0,16; 2,4]	63*
Otitis media (15)	2	737	RR	1,00 [0,59; 1,72]	115*
Pneumonie (21)	1	266	OR	0,51 [0,07; 3,65]	93*
Pneumonie (15)	2	737	RR	0,53 [0,12; 2,38]	229*
Bronchitis (21)	2	732	OR	1,05 [0,28; 3,89]	278*
Bronchitis (15)	2	737	RR	0,86 [0,26; 2,80]	NNH: 6 128*
Sinusitis (15)	2	737	RR	0,87 [0,12; 6,45]	NNH: 6 128*
Antibiotikverbrauch (21)	1	471	OR	0,05 [0,01; 0,23]	8
ältere Patienten					
alle Komplikationen (21)	1	358	OR	0,84 [0,54; 1,32]	28*
Pneumonie (21)	1	358	OR	0,87 [0,17; 4,38]	444*
Bronchitis (21)	1	358	OR	0,46 [0,2; 1,02]	19*
Antibiotikverbrauch (21)	1	358	OR	0,73 [0,43; 1,24]	21*
Risikopatienten					
alle Komplikationen (21)	4	575	OR	0,73 [0,51; 1,04]	14*
Pneumonie (21)	2	881	OR	0,57 [0,15; 2,23]	200*
Bronchitis (21)	3	1 210	OR	0,41 [0,24; 0,70]	20
Antibiotikverbrauch (21)	4	575	OR	0,71 [0,47; 1,07]	18*
Antibiotikverbrauch ITTi (21)	4	565	OR	0,66 [0,42; 1,03]	20*

(Analysepopulation ITT, sofern nicht anders angegeben)

* Das 95%-Konfidenzintervall ist nach oben offen, was an sehr ähnlichen Risikoraten beziehungsweise insgesamt kleinen Fallzahlen in den beiden Behandlungsgruppen liegt. Die NNT ist folglich mit einer erheblichen Unsicherheit behaftet.

95%-KI, 95%-Konfidenzintervall; ITT, „intention-to-treat“; ITTi, „intention-to-treat infected“; NNH, „number needed to harm“; OR, Odds Ratio; RCTs, randomisierte kontrollierte Studien; RR, relatives Risiko

zu sein. Zudem wurden die meisten der Studien sowie einige Metaanalysen von den pharmazeutischen Unternehmen finanziert.

Nach mehr als zehnjähriger Anwendung ist das Nebenwirkungsprofil der antiviralen Arzneimittel gut charakterisiert. Insgesamt sind die Nebenwirkungen der NIs schwächer ausgeprägt als die von Amantadin. Schwerwiegende Nebenwirkungen werden in weniger als 1 von 100 Behandelten berichtet. Daher werten die Autoren das

Nebenwirkungsprofil der Neuraminidasehemmer insgesamt als wenig bedenklich.

Die Entwicklung viraler Resistenzen gegen Neuraminidasehemmer ist im Unterschied zu Amantadin bisher gering. Vor einigen Jahren zirkulierte jedoch ein Influenza-A(H1N1)-Virus mit primärer Oseltamivir-Resistenz (39). Die Möglichkeit des Auftretens einer Resistenz und damit Unwirksamkeit eines oder sogar beider Neuraminidasehemmer besteht selbstverständlich.

Es wird deutlich, dass für bestimmte Risikopopulationen nur lückenhafte oder gar keine Wirksamkeitsbelege vorliegen, so zum Beispiel für Schwangere, Neugeborene, immunsupprimierte Patienten oder Patienten mit zystischer Fibrose (40). Hier und auch hinsichtlich der Anwendung der antiviralen Arzneimittel bei Infektionen mit hochpathogenen Influenzaviren sehen die Autoren noch Forschungsbedarf.

Ziel dieses systematischen Reviews ist es nicht, klinische Empfehlungen zum Einsatz von antiviralen Arzneimitteln abzuleiten.

In Übereinstimmung mit der von uns dargelegten Evidenz und ungeachtet der für einige Aspekte eher schwachen beziehungsweise lückenhaften Datenlage kommen Fachgesellschaften, nationale und internationale Institutionen für den Schutz der öffentlichen Gesundheit seit mehreren Jahren zu inhaltlich weitgehend übereinstimmenden Empfehlungen für den Einsatz von antiviralen Arzneimitteln bei saisonaler und pandemischer Influenza (*Kasten*).

Resümee

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis, insbesondere für die Neuraminidasehemmer, wird als positiv bewertet. Therapeutische Alternativen mit kausalem Ansatz gegen Influenzaviren gibt es derzeit nicht. Die Indikation zur Anwendung antiviraler Arzneimittel sollte unter Abwägung der Eigenschaften der zirkulierenden Viren sowie der individuellen Risikokonstellation des Patienten im Einklang mit den Empfehlungen der Fachgesellschaften gestellt werden, wobei Neuraminidasehemmer wegen ihres Sicherheitsprofils grundsätzlich vorzuziehen sind. Im Pandemiefall vergehen selbst unter optimalen Entwicklungsbedingungen etwa sechs Monate zwischen dem Auftreten eines pandemischen Influenzavirus und der ersten Anwendung eines pandemischen Impfstoffes, und es ist unklar, wie gut dieser schützen wird. Daher können antivirale Arzneimittel bedeutsam sein, um vor allem in der ersten Welle einer Pandemie die Mortalität und Morbidität in der Bevölkerung zu reduzieren.

KERNAUSSAGEN

- In der Postexpositionsprophylaxe bei Erwachsenen beträgt die „number needed to treat“ (NNT) für die Neuraminidasehemmer 8–22; in der Langzeitprophylaxe 14–55.
- Eine signifikante Verminderung von schweren Erkrankungsverläufen und Pneumonien ist für Neuraminidasehemmer nicht eindeutig nachgewiesen.
- In die randomisierten kontrollierten Studien wurden nur leicht bis moderat erkrankte Patienten eingeschlossen, bei denen die antiviralen Arzneimittel je nach Patientengruppe die Krankheitsdauer um 0,5 bis 1,5 Tage verkürzten. Hier wurde kein Einfluss auf die Letalität gezeigt, wohingegen Beobachtungsstudien auf eine Reduktion der Sterblichkeit hindeuten.
- Therapeutische Alternativen mit kausalem Ansatz gegen Influenzaviren gibt es derzeit nicht, daher können antivirale Arzneimittel im Pandemiefall bedeutsam sein.
- Das Nebenwirkungsprofil der Neuraminidasehemmer wird als wenig bedenklich bewertet.

Danksagung

Wir danken den Mitgliedern des Expertenbeirats Influenza beim Robert Koch-Institut für ihre inhaltlich wertvollen Beiträge: Dr. Bernhard Bornhofen, PD Dr. Roswitha Bruns, Prof. Dr. Petra Gastmeier, Prof. Dr. Timm Harder, Prof. Dr. Ulrich Hartenauer, Prof. Dr. Eberhard Hildt, Prof. Dr. Hanna Kaduszkiewicz, Peter Lang, Prof. Dr. Thomas Mertens, Prof. Dr. Georg Peters und Prof. Dr. Horst Schroten.

Zudem danken wir den Gästen des Expertenbeirats Influenza für die Beratungen während der Sitzungen: Arbeitsgemeinschaft der oberen Landesbehörden (AOLG), Arbeitsgruppe Infektionsschutz der AOLG, Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe, Bundesärztekammer, Bundesministerium für Arbeit und Soziales, Bundesministerium für Gesundheit, Bundesministerium der Verteidigung, Bundesministerium des Inneren, Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände, Deutsche Krankenhausgesellschaft, Gemeinsamer Bundesausschuss, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Spitzenverband Bund der Krankenkassen und Ständige Impfkommission beim Robert Koch-Institut.

Darüber hinaus danken wir Prof. Dr. med. Walter Haas für die hilfreichen fachlichen Kommentare und Yvonne Bichel für die Durchführung der Literatursuche.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 24. 1. 2016, revidierte Fassung angenommen: 29. 9. 2016

LITERATUR

1. European Medicines Agency: Updated review of influenza antiviral medicinal products for potential use during pandemic by the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) of the European Medicines Agency (EMA). www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/11/WC500011117.pdf (last accessed on 20 September 2016).
2. World Health Organization: WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A(H1N1) 2009 and other influenza viruses. www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf (last accessed on 20 September 2016).
3. Robert Koch-Institut: Nationaler Pandemieplan. www.rki.de/DE/Content/InfAZ/1/Influenza/Pandemieplanung/Nationaler_Influenzapanemieplan.html (last accessed on 20 September 2016).
4. Meyer R: Tamiflu: Eine unendliche Geschichte um Datentransparenz. *Dtsch Arztebl* 2013; 110: A-132.
5. Meyer R: Neue Meta-Analyse stellt Wirkung infrage. *Dtsch Arztebl*. www.aerzteblatt.de/nachrichten/58300 (last accessed on 20 September 2016).
6. World Health Organization: WHO guidelines for pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses. www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_use_antivirals_20090820/en/ (last accessed on 20 September 2016).
7. European Centers for Disease Control: Draft scientific advice for consultation. ECDC preliminary scientific advice. Expert opinion on neuraminidase inhibitors for prevention and treatment of influenza. Review of recent systematic reviews and meta-analyses. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/neuraminidase-inhibitors-flu-consultation.pdf> (last accessed on 20 September 2016).
8. Centers for Disease Control: Antiviral drugs-information for health care professionals. www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/index.htm (last accessed on 20 September 2016).
9. Public Health England: Guidance. Influenza: treatment and prophylaxis using anti-viral agents. [/www.gov.uk/government/publications/influenza-treatment-and-prophylaxis-using-anti-viral-agents](http://www.gov.uk/government/publications/influenza-treatment-and-prophylaxis-using-anti-viral-agents) (last accessed on 20 September 2016).
10. Ewig S, Höffken G, Kern WV, et al.: Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016. *Pneumologie* 2016; 70: 151–200.

11. Michiels B, Van Puyenbroeck K, Verhoeven V, Vermeire E, Coenen S: The value of neuraminidase inhibitors for the prevention and treatment of seasonal influenza: a systematic review of systematic reviews. *PLoS One* 2013; 8: e60348.
12. Tappenden P, Jackson R, Cooper K, et al.: Amantadine, oseltamivir and zanamivir for the prophylaxis of influenza (including a review of existing guidance no. 67): a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009; 13: iii, ix-xii, 1–246.
13. Jackson RJ, Cooper KL, Tappenden P, et al.: Oseltamivir, zanamivir and amantadine in the prevention of influenza: a systematic review. *J Infect* 2011; 62: 14–25.
14. Khazeni N, Bravata DM, Holty JE, Uyeki TM, Stave CD, Gould MK: Systematic review: safety and efficacy of extended-duration antiviral chemoprophylaxis against pandemic and seasonal influenza. *Ann Intern Med* 2009; 151: 464–73.
15. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al.: Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 4: CD008965.
16. Jefferson T, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Rivetti D: Amantadine and rimantadine for influenza A in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD001169.
17. Alves Galvao MG, Rocha Crispino Santos MA, Alves da Cunha AJ: Amantadine and rimantadine for influenza A in children and the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 11: CD002745.
18. Wang K, Shun-Shin M, Gill P, Perera R, Harnden A: Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children (published trials only). *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4: CD002744.
19. Ison MG, Szakaly P, Shapira MY, Krivan G, Nist A, Dutkowski R: Efficacy and safety of oral oseltamivir for influenza prophylaxis in transplant recipients. *Antivir Ther* 2012; 17: 955–64.
20. Monto AS, Pichichero ME, Blanckenberg SJ, et al.: Zanamivir prophylaxis: an effective strategy for the prevention of influenza types A and B within households. *J Infect Dis* 2002; 186: 1582–8.
21. Burch J, Paulden M, Conti S, et al.: Antiviral drugs for the treatment of influenza: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009; 13: 1–265, iii–iv.
22. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS: Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2015; 385: 1729–37.
23. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, et al.: Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 395–404.
24. Freemantle N, Shallcross LJ, Kyte D, Rader T, Calvert MJ: Oseltamivir: the real world data. *BMJ* 2014; 348: g2371.
25. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al.: Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1: CD008965.
26. Lipsitch M, Hernan MA: Oseltamivir and risk of lower respiratory tract complications in patients with flu symptoms: a meta-analysis of eleven randomized clinical trials. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 277–9.
27. Muthuri SG, Myles PR, Venkatesan S, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam JS: Impact of neuraminidase inhibitor treatment on outcomes of public health importance during the 2009–2010 influenza A(H1N1) pandemic: a systematic review and meta-analysis in hospitalized patients. *J Infect Dis* 2013; 207: 553–63.
28. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, et al.: Impact of neuraminidase inhibitors on influenza A(H1N1)pdm09-related pneumonia: an individual participant data meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses* 2016: 192–204.
29. Fry AM, Goswami D, Nahar K, et al.: Efficacy of oseltamivir treatment started within 5 days of symptom onset to reduce influenza illness duration and virus shedding in an urban setting in Bangladesh: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 109–18.
30. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Del Mar C, Dooley L, Foxlee R: Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD001265.
31. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, et al.: Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. *Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. Lancet* 2000; 355: 1845–50.
32. Aoki FY, Macleod MD, Paggiaro P, et al.: Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 123–9.
33. Adisasmito W, Chan PK, Lee N, et al.: Effectiveness of antiviral treatment in human influenza A(H5N1) infections: analysis of a global patient registry. *J Infect Dis* 2010; 202: 1154–60.
34. Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, et al.: Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010; 362: 1708–19.
35. Anekthananon T, Pukrittayakamee S, Ratanasuwan W, et al.: Oseltamivir and inhaled zanamivir as influenza prophylaxis in Thai health workers: a randomized, double-blind, placebo-controlled safety trial over 16 weeks. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 697–707.
36. European Medicines Agency: Tamiflu product information. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000402/human_med_001075.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (last accessed on 20 September 2016).
37. Läkemedelsverket, Medical Products Agency: Relenza product information. <https://lakemedelsverket.se/LMF/Lakemedelsinformation/?nplid=19990209000018&type=product> (last accessed on 20 September 2016).
38. Pharmnet.Bund: Fachinformation Relenza. www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html (last accessed on 20 September 2016).
39. Meijer A, Lackenby A, Hungnes O, et al.: Oseltamivir-resistant influenza virus A (H1N1), Europe, 2007–08 season. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 552–60.
40. Jagannath VA, Asokan GV, Fedorowicz Z, Lee TW: Neuraminidase inhibitors for the treatment of influenza infection in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2: CD008139.

Anschrift für die Verfasser

Regine Lehnert
 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
 Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
 53175 Bonn
 Regine.Lehnert@bfarm.de

Zitierweise

Lehnert R, Pletz M, Reuss A, Schaberg T: Antiviral medications in seasonal and pandemic influenza—a systematic review. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 799–807. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0799

 The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

Zusatzmaterial
 eKästen, eTabellen, eGrafik:
www.aerzteblatt.de/16m0799 oder über QR-Code



Der Impact-Faktor

Deutsches Ärzteblatt International ist in den Datenbanken Web of Knowledge und Journal Citation Report gelistet. Der aktuelle Impact-Faktor beträgt 3,738 (JCR 2015).

Zusatzmaterial zu:

Antivirale Arzneimittel bei saisonaler und pandemischer Influenza

Ein systematisches Review

Regine Lehnert, Mathias Pletz, Annicka Reuss, Tom Schaberg

Dtsch Arztebl Int 2016; 113: 799–807. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0799

eKASTEN 1

Dosierungsempfehlungen für Neuraminidasehemmer

● Dosierungsempfehlungen Zanamivir

Behandlung der Influenza:

- Die Behandlung sollte so früh wie möglich, bei Erwachsenen innerhalb von 48 Stunden, bei Kindern innerhalb von 36 Stunden, nach Einsetzen der Symptome beginnen.
- Zanamivir ist nur für die Anwendung im Bereich der Atemwege durch Inhalation mit dem beigegefügt Diskhaler vorgesehen. Für jede Inhalation soll eine Einzeldosis Pulver verwendet werden.
- Die empfohlene Dosis von Zanamivir für die Behandlung der Influenza bei Erwachsenen und Kindern ab 5 Jahren beträgt zweimal täglich 2 Inhalationen (entspricht zweimal täglich 2 x 5 mg Zanamivir) über einen Zeitraum von 5 Tagen. Dies entspricht einer Gesamtdosis von 20 mg pro Tag.

Postexpositionsprophylaxe:

- Die empfohlene Dosis von Zanamivir zur Prophylaxe nach engem Kontakt mit einer infizierten Person beträgt einmal täglich 2 Inhalationen (entspricht einmal täglich 2 x 5 mg Zanamivir) über einen Zeitraum von 10 Tagen. Die Anwendung sollte so früh wie möglich und innerhalb von 36 Stunden nach Kontakt mit einer infizierten Person erfolgen.

Saisonale Prophylaxe:

- Die empfohlene Dosis von Zanamivir zur Prophylaxe der Influenza während eines Ausbruchs in der Bevölkerung beträgt einmal täglich 2 Inhalationen (entspricht einmal täglich 2 x 5 mg Zanamivir) über einen Zeitraum von bis zu 28 Tagen.

● Dosierungsempfehlungen Oseltamivir

Behandlung der Influenza:

- Für Jugendliche (im Alter von 13 bis 17 Jahren, Körpergewicht > 40 kg) und Erwachsene beträgt die empfohlene orale Dosis 75 mg Oseltamivir zweimal täglich über einen Zeitraum von 5 Tagen.

Postexpositionsprophylaxe:

- Für Jugendliche (im Alter von 13 bis 17 Jahren, Körpergewicht > 40 kg) und Erwachsene beträgt die empfohlene Dosis zur Prophylaxe der Influenza nach engem Kontakt mit einer infizierten Person 75 mg Oseltamivir einmal täglich über einen Zeitraum von 10 Tagen.

Prophylaxe während einer Influenzaepidemie in der Bevölkerung:

- Für Jugendliche (im Alter von 13 bis 17 Jahren, Körpergewicht > 40 kg) und Erwachsene beträgt die empfohlene Dosis zur Prophylaxe der Influenza während eines Ausbruchs in der Bevölkerung 75 mg Oseltamivir einmal täglich über einen Zeitraum bis zu 6 Wochen.

Bei Kindern wird nach Gewicht dosiert.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung erforderlich.

Für die Verordnung sind die aktuellen Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel zu beachten.

eKASTEN 2

Literaturrecherche

- Datenbanken: Cochrane, PubMed, Scopus
- Zeitraum: Publikationen bis 2.12.2015
- Sprachen: Englisch und Deutsch
- PICO-Modell*:
 - Studienpopulation: Studienteilnehmer aller Altersgruppen mit und ohne chronische Grunderkrankungen
 - Intervention: Therapie oder Prophylaxe mit einem zugelassenen influenza-spezifischen antiviralen Arzneimittel
 - Vergleichsgruppe: Placebo
 - Studientypen: systematische Reviews und Metaanalysen, randomisierte kontrollierte Studien, klinische Studien
 - Outcome/Zielgröße: Auftreten einer Erkrankung durch Influenzaviren
Studien wurden ausgeschlossen, wenn
 - (a) keine Assoziationsmaße für die Effektstärke angegeben waren
 - (b) systematische Reviews nicht auf randomisierten kontrollierten Studien beruhten
 - (c) ausschließlich die Influenzaimpfung behandelt wurde
- Suchbegriffe: siehe *eTabelle 1*
- Literaturmanagement und -bewertung:
 - Import der Treffer in Endnote
 - Duplikate wurden per Endnote-Funktion und per Hand identifiziert und gelöscht.
 - Die Auswahl und Bewertung der Literatur erfolgte durch zwei unabhängige Wissenschaftler (bei Uneinigkeit: Einbindung eines dritten Wissenschaftlers).
 - Eine Handsuche nach weiteren Studien in den Literaturverzeichnissen der aufgefundenen Studien wurde nicht durchgeführt.
- PRISMA-Flowchart: siehe *eGrafik*

*Hilfsschema der evidenzbasierten Medizin zur Formulierung einer recherchierbaren Fragestellung:
PICO steht für: Population, Intervention, Comparison, Outcome

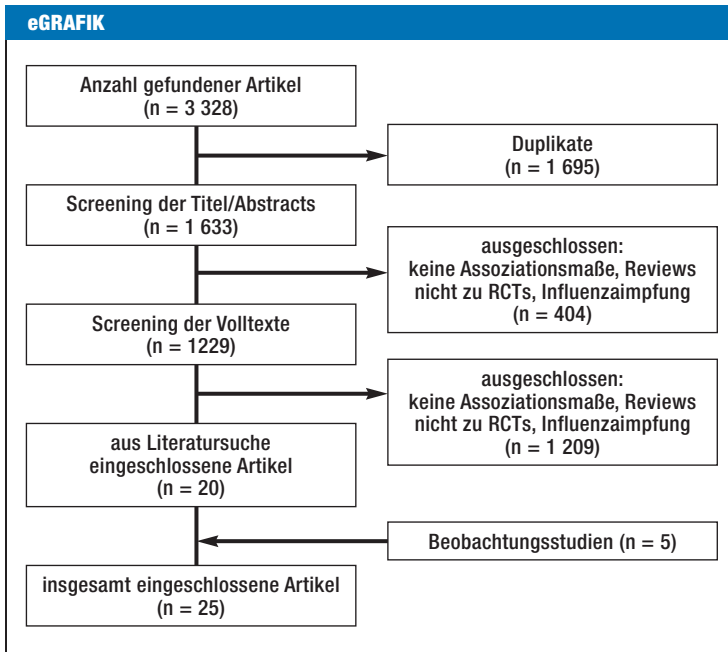
eTABELLE 1

Suchbegriffe

ID	Search terms – PubMed
#1	(oseltamivir* OR zanamivir* OR laninamivir* OR tamiflu* OR relenza* OR peramivir* OR gs4071* OR Neuraminidase* OR „neuraminidase inhibitors“ OR Amantadin* OR Rimantadin* OR adamantan* OR antiviral*[Title/Abstract])
#2	(influenza* OR flu OR „Influenza A Virus“ OR „H1N1 Subtype“ OR „Influenza A Virus“ OR „H1N1 Subtype“ OR „swine flu“ OR „swine influenza“ OR „H1N1 pandemic influenza“ OR „H1N1v“ OR „pandemic influenza 2009“ OR „novel influenza“ OR H1N1pdm OR „swine-origin influenza“ OR „swine-origin type A“ OR nH1N1 OR pH1N1 OR H1N1 OR AH1N1 OR A/H1N1 OR „A (H1N1)“ OR „A (H1N1) pdm09“ OR *H1N1* OR „H1N1 virus“ OR „H3N2 virus“ OR „H5N1 virus“ OR „H7N9 virus“ OR *H3N2* OR AH3N2 OR A/H3N2 OR „A (H3N2)“ OR *H5N1* OR AH5N1 OR A/H5N1 OR „A (H5N1)“ OR *H7N9* OR AH7N9 OR A/H7N9 OR „A (H7N9)“ OR „Influenzavirus A“ OR „Influenzavirus B“ OR „Influenzavirus C“ OR „Influenza A Virus“ OR „Influenza B Virus“ OR „Influenza C Virus“[Title/Abstract])
#3	#1 AND #2
#4	#3 AND Filter "Meta-Analysis*" OR "Systematic Review"
#5	#3 AND („systematic review*" OR „meta-analysis*")
#6	#3 Filter Clinical Trial[ptyp] OR Clinical Trial, Phase I[ptyp] OR Clinical Trial, Phase II[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp]
#7	#3 AND („Clinical Trial“ OR „Controlled Clinical Trial“ OR „Randomized Controlled Trial“)
#8	#3 AND ((randomized controlled trial*) OR (randomised controlled trial*) OR (RCT*) OR (randomi* trial*) OR („randomized controlled trial“) OR (randomi* study*))
#9	#3 AND Filter Randomized Controlled Trial

ID	Search terms – Cochrane Library
#1	(oseltamivir* OR zanamivir* OR laninamivir* OR tamiflu* OR relenza* OR peramivir* OR gs4071* OR Neuraminidase* OR „neuraminidase inhibitors“ OR amantadin* OR rimantadin* OR adamantan* OR antiviral*):ti,ab,kw
#2	(influenza* OR Influenza* OR flu OR „Influenza A Virus“ OR „H1N1 Subtype“ OR „swine flu“ OR „swine influenza“ OR „H1N1 pandemic influenza“ OR H1N1v OR „pandemic influenza 2009“ OR „novel influenza“ OR H1N1pdm OR „swine-origin influenza“ OR „swine-origin type A“ OR nH1N1 OR pH1N1 OR H1N1 OR AH1N1 OR A/H1N1 OR „A (H1N1)“ OR „A (H1N1) pdm09“ OR *H1N1* OR „H1N1 virus“ OR „H3N2 virus“ OR „H5N1 virus“ OR „H7N9 virus“ OR *H3N2* OR AH3N2 OR A/H3N2 OR „A (H3N2)“ OR *H5N1* OR AH5N1 OR A/H5N1 OR „A (H5N1)“ OR *H7N9* OR AH7N9 OR A/H7N9 OR „A (H7N9)“ OR „Influenzavirus A“ OR „Influenzavirus B“ OR „Influenzavirus C“ OR „Influenza A Virus“ OR „Influenza B Virus“ OR „Influenza C Virus“):ti,ab,kw
#3	#1 AND #2
#4	#3 in Cochrane Reviews AND Other Reviews
#5	#3 AND („systematic review*" OR „meta-analysis*")
#6	#3 in Trials
#7	#3 AND („Clinical Trial“ OR „Controlled Clinical Trial“ OR „Randomized Controlled Trial“)
#8	#3 AND ((randomized controlled trial*) OR (randomised controlled trial*) OR (RCT*) OR (randomi* NEAR trial*) OR („randomized controlled trial“) OR (randomi* NEAR study*))

ID	Search terms – Scopus
#1	(TITLE-ABS-KEY(oseltamivir* OR zanamivir* OR laninamivir* OR tamiflu* or relenza* or peramivir* or gs4071* or Neuraminidase* or "neuraminidase inhibitors" or amantadine* or rimantadin* or adamantan* or antiviral*))
#2	(TITLE-ABS-KEY(influenza* OR flu OR "Influenza A Virus" OR "H1N1 Subtype" OR "swine flu" OR "swine influenza" OR "H1N1 pandemic influenza" OR H1N1v OR "pandemic influenza 2009" OR "novel influenza" OR H1N1pdm OR "swine-origin influenza" OR "swine-origin type A" OR nH1N1 OR pH1N1 OR H1N1 OR AH1N1 OR A/H1N1 OR "A (H1N1)" OR "A (H1N1) pdm09" OR *H1N1* OR "H1N1 virus" OR "H3N2 virus" OR "H5N1 virus" OR "H7N9 virus" OR *H3N2* OR AH3N2 OR A/H3N2 OR "A (H3N2)" OR *H5N1* OR AH5N1 OR A/H5N1 OR "A (H5N1)" OR *H7N9* OR AH7N9 OR A/H7N9 OR "A (H7N9)" OR "Influenzavirus A" OR "Influenzavirus B" OR "Influenzavirus C" OR "Influenza A Virus" OR "Influenza B Virus" OR "Influenza C Virus"))
#3	#1 AND #2
#4	#3 Filter german language
#5	#4 AND Filter Review
#6	#4 AND („systematic review*" OR „meta-analysis*")
#7	#4 AND („Clinical Trial“ OR „Controlled Clinical Trial“ OR „Randomized Controlled Trial“)
#8	#4 AND ((randomized controlled trial*) OR (randomised controlled trial*) OR (RCT*) OR (randomi* PRE/10 trial*) OR („randomized controlled trial“) OR (randomi* PRE/10 study*))



PRISMA-Flowchart

PRISMA, „Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses“;
 RCT, randomisierte kontrollierte Studie

eTABELLE 2

Zeit bis zum Erreichen von Symptombfreiheit bei der Therapie der Influenza mit antiviralen Arzneimitteln im Vergleich zu Placebo

Anzahl RCTs (Literaturstelle)	Anzahl Teilnehmer	Arzneimittel	Unterschied hinsichtlich der Zeit bis zur Symptombfreiheit in Tagen (Median und [95%-KI])
Erwachsene ohne Komorbiditäten			
4 (21)	1 410	Oseltamivir	-0,55 [-1,04; -0,14]
6 ITTi (21)	1 182	Oseltamivir	-0,92 [-1,55; -0,29]
8 (15)	3 954	Oseltamivir	-0,69 [-1,04; -0,35]
6 (21)	1 701	Zanamivir	-0,57 [-1; -0,1]
13 (15)	5 411	Zanamivir	-0,60 [-0,81; -0,39]
10 (16)	542	Amantadin	-0,99 [-1,3; -0,7] ^{*1}
Kinder ohne Komorbiditäten			
2 (21)	1 029	Oseltamivir	-0,88 [-1,40; -0,35]
2 ITTi (21)	631	Oseltamivir	-1,2 [-1,82; -0,58]
1 (15)	669	Oseltamivir	-1,22 [-1,86; -0,49] ^{*2}
2 (21)	737	Zanamivir	-0,94 [-1,43; -0,46]
2 (18)	451/266	Zanamivir	-0,5 ^{*3}
2 (15)	723	Zanamivir	-1,08 [-2,32; 0,15]
2 (17)	104	Amantadin	relatives Risiko für Fieber an Tag 3: 0,39 [0,20; 0,79]
ältere Patienten			
1 (21)	736	Oseltamivir	-0,42 [- 1,87; 1,04]
1 ITTi (21)	477	Oseltamivir	-1,00 [-2,83; 0,83]
5 (21)	475	Zanamivir	-1,13 [-2,90; 0,63]
5 ITTi (21)	323	Zanamivir	-1,85 [-4,77; 1,07]
Risikopatienten			
2 (21)	1 472	Oseltamivir	-0,74 [-1,50; 0,02]
3 ITTi (21)	907	Oseltamivir	-0,59 [-1,51; 0,34]
2 (15) ^{*4}	660	Oseltamivir	0,21 [-0,46; 0,89]
7 (21)	1 252	Zanamivir	-0,98 [- 1,84; -0,11]
6 ITTi (21)	730	Zanamivir	-1,83 [-2,81; 0,86]

(Analysepopulation ITT, sofern nicht anders angegeben)

^{*1} Anzahl der Tage mit Fieber (37° C oder mehr); ^{*2} Unter Einschluss von Studien bei Kindern mit Asthma: -0,33 [-1,39; 0,72];

^{*3} Daten aus zwei RCTs nicht gepoolt; Median identisch für beide Studien; ^{*4} Daten aus zwei RCTs nicht gepoolt; Median identisch für beide Studien
ITT, „intention to treat“; ITTi, „intention-to-treat infected“; KI, Konfidenzintervall; RCT, randomisierte kontrollierte Studie

eTABELLE 3

Verträglichkeit antiviraler Arzneimittel im Vergleich zu Placebo

unerwünschtes Ereignis	Arzneimittel (Literaturstelle)	Anzahl RCTs	Anzahl Teilnehmer	Effekt-schätzer	Wert [95%-KI]	„number needed to harm“ (NNH)
Erwachsene ohne Komorbiditäten						
alle Ereignisse	Oseltamivir (21)	4	1 623	OR	0,81 [0,59; 1,12]	NNT: 18*²
	Zanamivir (21)	2	1 054	OR	1,03 [0,79; 1,34]	177* ²
arzneimittelbedingt	Oseltamivir (21)	2	509	OR	1,45 [0,83; 2,53]	24* ²
	Zanamivir (21)	4	1 406	OR	1,11 [0,76; 1,62]	173* ²
schwerwiegend	Oseltamivir (21)	3	985	OR	0,32 [0,03; 1,17]	NNT: 251* ²
	Oseltamivir (15)	7	4 394	RR	0,96 [0,51; 1,80]	NNT: 630* ²
	Zanamivir (21)	3	1 130		1,14 [0,28; 7,35]	537* ²
	Zanamivir (15)	10	4 388	RR	0,98 [0,49; 1,50]	NNT: 4 048* ²
Therapieabbruch* ¹	Oseltamivir (15)	8	4 452	RR	-0,17 [-0,53; 0,87]	105* ²
	Zanamivir (15)	13	6 116	RR	0,96 [0,66; 1,39]	581* ²
Übelkeit* ¹	Oseltamivir (15)	8	4 452	RR	1,57 [1,14; 2,15]	21
Erbrechen* ¹	Oseltamivir (15)	9	4 452	RR	2,43 [1,75; 3,38]	17
Übelkeit/Erbrechen	Zanamivir (15)	15	6 553	RR	0,60 [0,39; 0,94]	1 967* ²
Durchfall* ¹	Oseltamivir (15)	8	4 452	RR	0,67 [0,46; 0,98]	NNT: 80* ²
	Zanamivir (15)	15	6 553	RR	0,87 [0,66; 1,14]	NNT: 232* ²
gastrointestinal	Amantadin (16)	3	494	OR	1,34 [0,32; 5,61]	275* ²
gesteigerte ZNS-Aktivität	Amantadin (16)	2	465	OR	0,77 [0,23; 2,53]	NNT: 66* ²
reduzierte ZNS-Aktivität	Amantadin (16)	3	491	OR	0,65 [0,31; 1,38]	NNT: 12
Hautveränderungen	Amantadin (16)	2	465	OR	1,4 [0,14; 13,78]	332* ²
Kinder ohne Komorbiditäten						
alle Ereignisse	Oseltamivir (21)	1	334	OR	0,91 [0,59; 1,40]	NNT: 42*²
	Zanamivir (21)	2	737	OR	0,88 [0,62; 1,24]	NNT: 39* ²
arzneimittelbedingt	Zanamivir (21)	2	737	OR	1,32 [0,59; 2,92]	66* ²
schwerwiegend	Oseltamivir (21)	1	695	OR	1,54 [0,25; 9,24]	331* ²
	Oseltamivir (15)	2	1 029	RR	1,97 [0,59; 6,56]	127* ²
	Zanamivir (21)	2	737	OR	2,29 [-0,24; 22,09]	200* ²
	Oseltamivir/Zanamivir (18)	4	2 172	RD	0,00 [0,00; 0,01]	165* ²
Therapieabbruch* ¹	Oseltamivir/Zanamivir (18)	3	1 143	RD	0,01 [-0,02; 0,03]	131* ²
	Oseltamivir (15)	2	1 029	RR	0,99 [0,33; 3,01]	NNT: 295
	Zanamivir (18)	2	737	RR	1,18 [0,16; 8,88]	NNT: 214* ²
Übelkeit* ¹	Oseltamivir/Zanamivir (18)	4	1 766	RD	-0,01 [-0,03; 0,00]	76* ²
	Oseltamivir (15)	3	1 358	RR	0,87 [0,50; 1,51]	180* ²
Erbrechen* ¹	Oseltamivir (18)	3	1 435	RD	0,06 [0,03; 0,10]	15
	Oseltamivir (15)	3	1 358	RR	1,70 [1,23; 2,35]	19
	Zanamivir (18)	2	737	RD	0,00 [-0,02; 0,02]	NNT: 150* ²
Erbrechen/Übelkeit* ¹	Zanamivir (15)	2	737	RR	0,54 [0,24; 1,22]	NNT: 45* ²
	Amantadin (17)	2	599	RR	0,54 [0,15; 2,0]	NNT: 27* ²
Durchfall* ¹	Oseltamivir/Zanamivir (18)	5	2 172	RD	-0,01 [-0,03; 0,00]	NNT: 36* ²
	Oseltamivir (15)	3	1 358	RR	0,87 [0,58; 1,28]	NNT: 103* ²
	Zanamivir (15)	2	737	RR	0,52 [0,15; 1,75]	NNT: 93* ²
	Amantadin (17)	2	599	RR	0,81 [0,43; 1,47]	NNT: 85* ²
Exanthem	Amantadin (17)	2	599	RR	0,81 [0,43; 1,53]	NNT: 175* ²

unerwünschtes Ereignis	Arzneimittel (Literaturstelle)	Anzahl RCTs	Anzahl Teilnehmer	Effekt-schätzer	Wert [95%-KI]	„number needed to harm“ (NNH)
allgemeines Krankheitsgefühl	Amantadin (17)	2	599	RR	0,89 [0,41; 1,96]	NNT: 10
Muskel-/ Gliederschmerzen	Amantadin (17)	2	599	RR	0,85 [0,46; 1,59]	NNT: 91 ^{*2}
Kopfschmerzen	Amantadin (17)	2	599	RR	0,73 [0,52; 1,03]	NNT: 18 ^{*2}
Dyspnoe	Amantadin (17)	1	159	RR	0,37 [0,02; 9,02]	NNT: 84 ^{*2}
Schwindel	Amantadin (17)	2	599	RR	6,63 [0,32; 137,33]	132 ^{*2}
Schlaflosigkeit	Amantadin (17)	2	599	RR	0,46 [0,12; 1,74]	80 ^{*2}
Arrhythmie	Amantadin (17)	2	599	RR	0,0 [0,0; 0,0]	N/A
Risikopatienten						
alle Ereignisse	Oseltamivir (21)	2	452	RR	0,96 [0,63; 1,46]	NNT: 457^{*2}
	Zanamivir (21)	4	1 286	RR	1,24 [0,96; 1,60]	NNT: 39 ^{*2}
arzneimittelbedingt	Zanamivir (21)	1	5 246	RR	1,01 [0,55; 1,85]	1 439 ^{*2}
schwerwiegend	Zanamivir (21)	3	1 210	RR	0,72 [0,32; 1,62]	321 ^{*2}

*1 Studien zu Prophylaxe und Therapie

*2 Das 95%-Konfidenzintervall ist nach oben offen, was an sehr ähnlichen Risikoraten beziehungsweise insgesamt kleinen Fallzahlen in den beiden Behandlungsgruppen liegt.

Die NNT bzw. NNH ist folglich mit einer erheblichen Unsicherheit behaftet.

95%-KI, 95%-Konfidenzintervall; N/A, „not available“ oder „not applicable“ (nicht vorhanden/nicht zutreffend); NNT, „number needed to treat“; NNH, „number needed to harm“; OR, Odds Ratio; RCT, randomisierte kontrollierte Studie; RD, Risikodifferenz; RR, relatives Risiko