

(pandemische Grippe) die Auslieferung und Applikation der Substanz an die folgenden Kriterien gebunden:

- Ausschließliche Gabe an stationär behandelte und behandlungsbedürftige Patienten (Kinder und Erwachsene) mit:
 - keinem Ansprechen auf Oseltamivir und Zanamivir,
 - Unmöglichkeit einer enteralen oder inhalativen Applikation,
 - (nur bei Erwachsenen) der ärztlichen Entscheidung, dass eine i. v. Applikation erforderlich ist.

Angaben zur Dosierung bei **Kindern** sowie bei **Niereninsuffizienz** können Tab. 2.6-2 entnommen werden.

Handelsform: Peramivir wird vor der Zulassung in Europa (bis 2012 nur Japan, BioCryst Pharmaceuticals) nur in Pandemiezeiten auf Anfrage in Ampullen à 20 ml mit je 200 mg ausgeliefert.

B Beurteilung: Ohne notwendige Phase-III-Studien ist keine abschließende Beurteilung dieses neuen Neuraminidase-Inhibitors sinnvoll. Die Möglichkeit der i. v. Applikation eröffnet den Einsatz bei schweren Erkrankungen, limitiert ihn aber bei leichten Erkrankungen. Hierbei erscheint die Prüfung der Wirksamkeit in Abhängigkeit zur Zeit zwischen Beginn der Erkrankung

und der Peramivir-Behandlung wesentlich. Bisher vielversprechendes Resistenzmuster, das auch Behandlungserfolg bei Oseltamivir- und Zanamivir-Resistenz ermöglicht. In vitro ist Peramivir dem Zanamivir und Oseltamivir an Wirksamkeit überlegen. Die klinische Bedeutung ist vermutlich erst nach Prüfung in Pandemiezeiten unter realen Bedingungen beurteilbar.

2.7 Freisetzungsinhibitoren

Amantadin

Handelsnamen (Auswahl):

- Amantadin 100 – 1 A Pharma (Amantadinsulfat).
- Amantadin AbZ, Amantadin-CT (Amantadin-HCl).
- Amantadin AL (Amantadinhemisulfat).
- Amantadin-ratiopharm, Infusionslösung (Amantadinhemisulfat).

Eigenschaften: Amantadin (1-Adamantanamin-Hydrochlorid) (Amantadinhemisulfat) und das in Deutschland nicht vorhandene Rimantadin verhindern die Penetration von Viren in die Zelle und wirken bei rechtzeitiger Gabe prophylaktisch gegen eine Influenza-A-Virusinfektion (nicht gegen Influenza-B-Viren).

Tab. 2.6-2 Peramivir: Dosierungsempfehlungen der US Food and Drug Administration (FDA) für Kinder und bei Niereninsuffizienz in mg/kg KG (max.: 1 × 600 mg/Tag für 5–10 Tage).

Alter	CrCl in ml/min			
	80–50	49–31	30–10	< 10 ¹
< 1 Monat	6	1,5	1	0,15
1–3 Monate	8	2	1,3	0,2
> 3–6 Monate	10	2,5	1,6	0,25
> ½–5 Jahre	12	3,0	1,9	0,3
6–17 Jahre	10	2,5	1,6	0,25

¹ Tag 1 oder Post-Dialyse wie bei CrCl 30–10!

Wirkungsweise und Wirkung: Der Wirkungsmechanismus ist noch nicht völlig geklärt. Anscheinend beruht die prophylaktische Wirkung darauf, dass Influenza-A-Viren daran gehindert werden, beim Eindringen in die Zelle ihre Eiweißhülle abzustreifen. Ob Amantadin auch noch in den ersten 2 Tagen einer Influenza-Erkrankung wirkt, ist sehr fraglich. Primär resistente Virusstämme kommen vor. Eine sekundäre Resistenzentwicklung während der Anwendung ist möglich. Das Mittel wird sonst wegen seiner ZNS-Wirkung in erster Linie zur Therapie des Parkinson-Syndroms verwendet. Der sehr selektive Effekt auf Influenza-A-Viren geht sehr schnell verloren, wenn die Substanz aus ihrem umgebenden Medium entfernt wird. Dies lässt vermuten, dass sich die Substanz zur Entfaltung ihrer Wirksamkeit sehr schnell und früh in der replikativen Phase der Viren in der extrazellulären Flüssigkeit angereichert haben muss.

Resistenz: Die Entwicklung einer Amantadin-Resistenz lässt sich einfach durch Viruspassagen unter Anwesenheit der Substanz in vitro nachweisen. Resistenzen mit mehr als 100-fachem Anstieg der Hemmkonzentrationen sind in der Regel mit Aminosäuresubstitutionen an kritischer Stelle der Transmembranregion des M2-Proteins verbunden (Positionen: 26, 27, 30, 31, 34). Bis 2003 war eine Amantadin-Resistenz selten und die meisten Stämme z. B. der epidemischen Influenza AH1N1 oder AH3N2 waren M2-Inhibitoren-empfindlich. AH3N2-Stämme waren 2005 dann schon zu 91 % resistent. AH1N1-Stämme waren noch bis März 2009 fast alle empfindlich, während Monate später der pandemische AH1N1-Schweinevirusstamm (S-OIV) schon komplett resistent war.

Pharmakokinetik:

- Amantadin wird nach oraler Gabe gut resorbiert, jedoch bei unterschiedlicher Bioverfügbarkeit zwischen 55–100 %.

- Die Blutspiegelmaxima werden nach 4 h erreicht, mit Spitzenspiegeln nach 200 mg/Tag von C_{\max} 475 ± 110 ng/ml und Talspiegeln C_{\min} 302 ± 80 ng/ml.
- Halbwertszeit 15 h.
- Plasmaproteinbindung etwa 67 % und großes Verteilungsvolumen bei 200 mg/Tag zwischen 4–5 l/kg.
- Die Konzentrationen im Nasensekret oder Speichel entsprechen etwa dem Serumspiegel. Mit 52–90 % des Plasmaspiegels finden sich auch hohe Konzentrationen im Liquor.
- Die Urin-Recovery beträgt 90 % (unverändert).
- Amantadin wird nur gering bei CAPD oder Hämodialyse eliminiert.

Nebenwirkungen: Unruhe, Tremor, Ataxie, Konzentrationsschwäche, Mattigkeit, Depression, paranoid gefärbte Psychosen, Trockenheit im Mund, Sprach- oder Sehstörungen. Bei längerer Anwendung kann es zu Livedo reticularis, peripheren Ödemen, Herzinsuffizienz, Blutdruckabfall und Harnretention kommen.

Interaktionen: Durch die gleichzeitige Gabe von Anticholinergika oder L-Dopa werden die anticholinergischen Nebenwirkungen verstärkt, durch gleichzeitige Gabe von Sympathikomimetika die zentralnervösen Wirkungen. Diuretika (Triamteren, Hydrochlorothiazid) können die ZNS-Toxizität von Amantadin verstärken. Amantadin vermindert die Alkoholtoleranz.

Indikation: Amantadin kommt nur bei besonders gefährdeten Personen unter strenger Überwachung und Resistenz oder Unverträglichkeit z. B. von Neuraminidase-Hemmern zur Prophylaxe der Influenza A während einer Epidemie infrage. In Prüfung sind Kombinationstherapien mit Ribavirin oder auch Neuraminidase-Hemmern für den Einsatz bei schwer verlaufenden Erkrankungen, z. B. beatmungspflichtigem Lungenversagen.

Tab. 2.7-1 Amantadin-Dosierung für 200 mg/Tag in Abhängigkeit von Alter und Nierenfunktion.

Alter/Nierenfunktion	Dosierungsempfehlung
Ohne Einschränkung der Nierenfunktion	
Kinder 1–9 Jahre	5 mg/kg/Tag in 2 geteilten Dosen \leq 150 mg/Tag
Erwachsene 10–64 Jahre	100 mg 2 \times tgl.
Erwachsene > 65 Jahre	100 mg 1 \times tgl.
Alter < 65 Jahre und Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 m²)	
\geq 80	100 mg (1,4 mg/kg KG) 2 \times tgl.
79–35	100 mg 1 \times tgl.
34–25	100 mg 1 \times alle 2 Tage
24–15	100 mg 1 \times alle 3 Tage
< 15	100 mg 1 \times alle 7 Tage
Alter > 65 Jahre und Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 m²)	
\geq 80	100 mg 1 \times tgl.
79–60	100 mg und 50 mg 1 \times tgl. alternativ
59–40	100 mg 1 \times alle 2 Tage
39–30	100 mg 2 \times pro Woche
29–20	50 mg 2 \times pro Woche
19–10	100 mg und 50 mg 1 \times pro Woche alternativ

K Kontraindikationen: Gravidität, Stillperiode, Engwinkelglaukom, Prostatahypertrophie, Niereninsuffizienz. Vorsicht bei Patienten mit Epilepsie und Rechtsherzinsuffizienz sowie Nierenkrankheiten.

Dosierung:

- Kinder 5–9 Jahre und Erwachsene ab 65 Jahre: 1 \times tgl. 0,1 g per os (in 1–2 Einzelgaben) für mindestens 10 Tage nach einer Ansteckung.
- Kinder ab 10 Jahre und Erwachsene bis 64 Jahre: 1 \times tgl. 0,2 g (2 \times tgl. 0,1 g) für mindestens 10 Tage nach einer Ansteckung.

Wenn bei Behandlungsbeginn aktiv geimpft wurde, setzt man die Behandlung bis zum Eintritt des Impfschutzes nach 3 Wochen fort.

Bei **Niereninsuffizienz** muss die Dosis entsprechend den Angaben des Herstellers angepasst werden (Tab. 2.7-1).

B Beurteilung: Eine Grippeprophylaxe mit Amantadin ist unsicher wirksam und schlecht verträglich. Spätestens bei breitem Einsatz ist auch mit hoher Resistenz zu rechnen. Gefährdete Personen sollten rechtzeitig geimpft werden. Welche Rolle Amantadin in einer Kombinationsbehandlung zur Verbesserung der Wirksamkeit oder als Resistenzschutz spielen könnte, ist ungeklärt. Amantadin wurde in verschiedenen Studien zur Behandlung der chronischen Hepatitis C mit schlechtem Erfolg geprüft. Allein die zusätzliche Gabe zu Ribavirin und Interferon vermochte die Rezidivrate nur minimal zu verbessern. Berichte über eine wirksame Aktivität gegen Bornavirus-Infektionen bedürfen sicher erst einer Bestätigung.

Pleconaril

Handelsnamen: VP63843, Picovir (Fa. Scheering-Plough).

■ Pleconaril ist in Deutschland nicht im Handel.

Eigenschaften: Neues Virostatikum für die experimentelle Behandlung von Picornavirus-Infektionen (vor allem Entero- und Rhinoviren). Pleconaril ist ein fluoriertes Oxadiazol-Derivat ohne Verwandtschaft mit anderen Virustherapeutika und ein sog. Kapsid-Hemmer oder Canyon-Blocker.

Wirkungsweise und Wirkung: Pleconaril bindet an ein hydrophobes Pocket am Viruskapsid und verhindert das virale Uncoating. In vitro gute antivirale Aktivität gegen 214 von 215 geprüften Enteroviren und bei 95 % aller Picornaviren. Bisherige klinische Prüfungen zeigten gute Wirkungen bei entsprechenden Erkältungskrankheiten mit einer Reduktion von Kopfschmerzen und einer früheren Besserung des Allgemeinbefindens um ca. 2 Tage (Arbeitsfähigkeit 2 Tage früher).

Pharmakokinetik:

- Pleconaril hat eine gute orale Bioverfügbarkeit; es werden Serumkonzentrationen erreicht, die 90 % der klinischen Rhino- und Enterovirus-Isolate in vitro inhibieren.
- Pleconaril hat die günstige Eigenschaft, mehrfach höhere Konzentrationen im Li-

quor und in Nasensekreten als im Serum zu erreichen. Nach oraler Gabe werden Serummaxima nach 1,5–5 h erreicht; die terminale Halbwertszeit liegt bei ca. 25 h. Ungefähr 80 % einer oralen Dosis sind binnen 18 h im Stuhl nachweisbar. Der Rest wird mit dem Urin ausgeschieden.

Nebenwirkungen: Abdominale Schmerzen, Brechreiz, Übelkeit, Durchfall und Kopfschmerzen.

Indikationen: Picornavirus-Infektionen, z. B. Virusmeningitis, schwere Infektionen bei Neugeborenen.

Es gibt erste günstige klinische und virologische Therapieergebnisse mit Pleconaril bei der seltenen chronischen Enterovirus-Meningoenzephalitis im Rahmen einer Abwehrschwäche sowie bei Frühgeborenen mit Coxsackie-Virusinfektionen. Ferner wurden Patienten mit relativ leicht verlaufenden Picornavirus-Infektionen des Respirationstrakts mit Erfolg behandelt. Diverse andere Phase-II-Studien laufen derzeit.

Dosierung: In Studien kamen 200–400 mg bzw. 5 mg/kg KG bei Kindern zur Anwendung.

B **Beurteilung:** Vielversprechendes Mittel bei Enterovirus- bzw. Picornavirus-Infektionen. Weiterhin in klinischer Prüfung auch als inhalativ applizierbares Präparat.