



Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen

Stellungnahme zur Verwendung von Neuraminidasehemmern bei Kindern und Jugendlichen unter Berücksichtigung der Vogelgrippe (Geflügelpest) und einer möglichen Influenza-Pandemie

Die Wahrscheinlichkeit einer baldigen neuen Influenzapandemie wird in jüngster Zeit von vielen Experten und der WHO als sehr hoch eingeschätzt (1-6). Sollte diese durch ein mutiertes, hochpathogenes aviäres Influenzavirus (H5N1, Erreger der so genannten „Vogelgrippe“ bzw. „Geflügelpest“ mit ca. 50% Letalität beim Menschen, die im Kindesalter teilweise noch darüber liegen kann) hervorgerufen werden, so wären die zu erwartenden medizinischen, sozialen, und ökonomischen Folgen äußerst gravierend. Gegenwärtig werden deshalb in Deutschland basierend auf dem Influenzapandemieplan von einer Bund-Länder-Arbeitsgruppe Vorbereitungen getroffen, die auch eine Bevorratung mit Virostatika beinhalten. Wir nehmen dies zum Anlass, unsere im Jahr 2003 publizierte Stellungnahme zum Einsatz von Neuraminidasehemmern bei Kindern und Jugendlichen zu aktualisieren (7).

Hintergrund

Die Influenza (Grippe) ist eine akute virale Infektionskrankheit der Atemwege, die durch plötzliches hohes Fieber, Schüttelfrost, Abgeschlagenheit, Kopf-, Rücken- und Gliederschmerzen sowie starkes Krankheitsgefühl gekennzeichnet ist. Gefürchtete Komplikationen sind akutes Herz-Kreislaufversagen, Pneumonie, und bakterielle Sekundärinfektionen (meist durch Pneumokokken) (1). Besonders komplikationsgefährdet sind Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion (z.B. bronchopulmonale Dysplasie, Asthma bronchiale oder Mukoviszidose), chronischen Herz- und Nierenleiden, neuromuskulären Erkrankungen, Diabetiker, Patienten mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten, Schwangere, Säuglinge, sowie allgemein Personen im höheren Lebensalter (ab ca. 60 Jahren).

Zur Prophylaxe der jährlich epidemisch im Winterhalbjahr auftretenden Grippe (hervorgerufen durch Influenza-A-, seltener –B-Viren) sind Impfstoffe verfügbar, die jährlich entsprechend dem Antigenmuster der aktuell zirkulierenden Influenzaviren in neuer Zusammensetzung produziert werden. Sie werden von der STIKO u.a. für die oben angeführten Risikogruppen als Indikationsimpfung empfohlen (2). Regionale und/oder nationale Influenza-Überwachungssysteme erlauben eine zuverlässige Einschätzung von

Beginn und Ende der alljährlichen Epidemien (z.B. PID-ARI Net, www.pid-ari.net; Arbeitsgemeinschaft Influenza, <http://influenza.rki.de/agi>).

Käme es zu einer Pandemie, so würde diese durch ein neues Influenzavirus hervorgerufen werden, dessen genaue molekulare Struktur sowie die Hämagglutinin- und Neuraminidase-Spezifität im Voraus nicht bekannt sind. Deshalb kann ein Impfstoff nicht vorsorglich entwickelt werden. Aus diesem Grund müsste zwischen dem ersten Auftreten des neuen Virus und der Verfügbarkeit eines dagegen gerichteten Impfstoffs ein Zeitraum von mindestens 6, eher aber 9 Monaten mit anderen Präventivmaßnahmen überbrückt werden. Dafür könnten als Medikation Neuraminidasehemmer in besonderem Masse geeignet sein (3,4). Im Gegensatz dazu scheinen H5N1 Viren gegen Amantadin, ein ebenfalls zur Therapie der Influenza A zugelassener M2-Membranproteinhemmer, resistent zu sein (4,5).

Pathogenetische Rolle der viralen Neuraminidase

Auf der Hülle des Influenzavirus befinden sich die Glykoproteine Hämagglutinin (H) und Neuraminidase (N), die als wichtige Virulenzfaktoren gelten. Das Hämagglutinin dient der Virusbindung an Zellrezeptoren und der anschließenden Fusion mit der zellulären Membran der infizierten Zelle. Die Neuraminidase bewirkt die Freisetzung neugebildeter Viren aus der infizierten Zelle. Sowohl das Hämagglutinin wie auch die Neuraminidase unterliegen durch den Austausch von Genomsegmenten verschiedener Influenzaviren einem häufigen antigenen Wandel (Antigendrift bzw. -shift), der die oben erwähnte regelmäßige Anpassung der Impfstoffzusammensetzung erfordert (1).

Anwendung und Wirkprinzip der Neuraminidasehemmer

Zanamivir (RELENZA®) ist ab dem Alter von 12 Jahren zur Therapie der Influenza zugelassen. Es wird wegen seiner unzureichenden oralen Bioverfügbarkeit als Pulver (5 mg pro Dosis) zur Inhalation angeboten. Dazu sind über 5 Tage alle 12 Stunden je 2 Inhalationen (mit Hilfe eines produktspezifischen so genannten „Diskhalers“) erforderlich.

Oseltamivir (TAMIFLU®) ist in Deutschland ab dem Alter von 1 Jahr (= 1. Geburtstag) zur Therapie sowie ab dem Alter von 13 Jahren zur Prophylaxe der Influenza zugelassen. Die Gabe erfolgt per os (Suspension oder Kapseln) alle 24 Stunden über *mindestens* 7 Tage (postexpositionell als Prophylaxe) bzw. einmal täglich für bis zu 6 Wochen (saisonale Prophylaxe). Die therapeutische Gabe erfolgt alle 12 Stunden für 5 Tage. Die Einzeldosis beträgt gewichtsabhängig 30 bis 75 mg. Nähere Angaben zu beiden Medikamenten finden sich in den Fachinformationen.

Beide Stoffe hemmen selektiv die Neuraminidase von Influenzaviren *A und B* und verhindern dadurch die Virusfreisetzung aus infizierten Zellen. Zanamivir und Oseltamivir entfalten ihre Wirkung (in vitro Untersuchungen) gegenüber allen Influenza B-Viren und allen

bislang bekannten Neuraminidase-Subtypen der Influenza A-Viren. Eine Resistenzentwicklung ist vereinzelt beobachtet worden. Da diese aber mit reduzierter Virulenz und Kontagiosität des mutierten Virus einhergeht, ist ihre klinische Bedeutung vermutlich gering (6). Auch das aviäre H5N1 Influenzavirus ist gegenüber Oseltamivir und Zanamivir im Allgemeinen empfindlich (4). Bislang ist lediglich ein Fall eines Oseltamivir-resistenten H5N1-Virus bei einem 14-jährigen Mädchen aus Vietnam bekannt geworden (8). Auch andere humanpathogene Influenzaisolate haben sich, vor allem bei Kindern, als resistent gegenüber Oseltamivir bzw. Zanamivir erwiesen, ohne dass bislang eine Übertragung resistenter Stämme von Mensch zu Mensch bekannt geworden wäre (4). In einer Studie fand man eine Resistenzrate von 4% (9), in einer anderen Studie waren es 18% (9 von 50 mit Oseltamivir behandelten Kinder) (10). Daten aus weiteren Untersuchungen des Herstellers bestätigen das Vorkommen von Resistenzen gegen Oseltamivir (11). Dies wird man weiterhin sorgfältig beobachten müssen.

Relevante Interaktionen mit anderen Medikamenten sind bislang nicht bekannt.

Klinische Studien zur Therapie mit Neuraminidasehemmern

Die bisherigen Erkenntnisse stammen vorwiegend aus randomisierten, plazebo-kontrollierten Studien bei Jugendlichen (ab 12 J.) und Erwachsenen (gesund bzw. mit Asthma und/oder chronisch-obstruktiver Lungenkrankheit = COPD). Sowohl Zanamivir als auch Oseltamivir bessern im Vergleich zu Plazebo signifikant die Symptome der Influenza, verkürzen die Krankheitsdauer im Median um etwa 36 Stunden (Spanne: 24 bis 60 Stunden) und reduzieren die Komplikationsrate, vorausgesetzt der Patient hat Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) und die Behandlung setzt spätestens innerhalb von 36 (-48) Stunden nach Beginn der ersten Symptome ein (12,13). Als „Besserung“ definierte man dabei Entfieberung und Rückbildung der charakteristischen Influenza-Begleitsymptome (z.B. Muskel- und Kopfschmerzen, Husten). Studien mit direktem Vergleich von Oseltamivir und Zanamivir liegen nicht vor.

Inhalationen mit Zanamivir führen weder bei primär Gesunden noch bei Patienten mit leichtem oder mittelschwerem Asthma und/oder COPD zu einer Beeinträchtigung der Atmungsparameter (FEV1 u.a.). Auch sind bislang keine anderen spezifischen Nebenwirkungen bekannt geworden. Bei schwerem Asthma sind vereinzelt nach Inhalation von Zanamivir passagere Verschlechterungen beobachtet worden (6).

Die Verträglichkeit von Oseltamivir ist gut und für eine Behandlungsdauer von bis zu 6 Wochen belegt. Im Vergleich zu Plazebo war Oseltamivir bei Kindern lediglich etwas häufiger mit Erbrechen (15% vs. 9%) assoziiert. Dies beschränkte sich meist auf die erste Gabe und führte nur selten zum Abbruch der Behandlung. Andere Symptome traten in beiden Gruppen etwa gleich häufig auf. Da Oseltamivir renal ausgeschieden wird, ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) eine Dosisreduzierung erforderlich (14).

Die spezifische Antikörperproduktion wird durch Neuraminidasehemmer nicht beeinträchtigt.

Bei Kindern liegen bislang nur wenige Erfahrungen vor. Sie beschränken sich auf Oseltamivir, da die inhalative Anwendung (Zanamivir) für Kinder wenig geeignet ist. Mehr als 1000 Kinder wurden bislang in Studien mit Oseltamivir behandelt (4,14). Die Wirksamkeit von Oseltamivir bei Kindern ist in einer publizierten Studie nachgewiesen (9). In dieser Studie erhielten 695 Kinder (97% davon nicht gegen Influenza geimpft) in den USA im Alter von 1-12 Jahren (Median: 5 Jahre) doppelblind-randomisiert entweder Oseltamivir (n=344) oder Plazebo (n=351). Bei 65% der Kinder konnte eine Influenza mikrobiologisch gesichert werden (Plazebo: n=235, Oseltamivir: n=217). Bei den mit Oseltamivir behandelten, infizierten Kindern war die Krankheitsdauer signifikant verkürzt (101 versus 137 Stunden). Ferner war eine signifikante Linderung der Symptome „Fieber“, „Husten“ und „Schnupfen“ in Dauer (um 26%) und Schwere (um 29% gemäß Symptomen-Score) zu verzeichnen. Schließlich war auch eine verminderte Rate an Otitiden (12% versus 21%) und entsprechend geringere Antibiotikabehandlungen (31 % versus 41 %) zu verzeichnen. Die Verträglichkeit von Oseltamivir war gut, die Abbruchrate betrug 1.8% (Plazebo: 1.1%). Lediglich Erbrechen trat bei Einnahme von Oseltamivir signifikant häufiger als nach Plazebo auf (14.3% versus 8.5%).

Therapeutische Erfahrungen bei Säuglingen fehlen.

Klinische Studien zur Influenza-Prophylaxe mit Neuraminidasehemmern

Die bisherigen Erkenntnisse stammen vorwiegend aus randomisierten, plazebo-kontrollierten Untersuchungen jenseits des Kindesalters. Sowohl Zanamivir als auch Oseltamivir wurden dabei jeweils in der halben therapeutischen Dosierung angewendet (einmal statt zweimal täglich).

Inhalation von einmal täglich 10 mg Zanamivir während der Influenzasaison (bis zu 6 Wochen in Studien erprobt) kann bei ungeimpften Erwachsenen fieberhafte Erkrankungen durch Influzaviren im Vergleich zu unbehandelten Kontrollpersonen um 84% reduzieren (15). Die Inhalation von einmal täglich 10 mg für 10 Tage, begonnen innerhalb von 48 Stunden nach Kontakt mit einem an Influenza erkrankten Haushaltsmitglied, zeigte eine Wirksamkeit von 79% (16). Zanamivir ist bislang noch nicht zur Prophylaxe der Influenza zugelassen.

Einmal täglich 75 mg Oseltamivir über 6 Wochen während der Influenzasaison kann bei ungeimpften Erwachsenen fieberhafte Erkrankungen durch Influzaviren im Vergleich zu unbehandelten Kontrollpersonen um 82% reduzieren (17).

Nach Kontakt mit einem an Influenza (Typ A oder B) erkrankten Haushaltsmitglied zeigte sich für eine postexpositionelle 10tägige Oseltamivirprophylaxe insgesamt eine Wirksamkeit

von 68%, in der Untergruppe der Kinder im Alter von 1-12 Jahren betrug sie 55% (18). Schließt man die Exponierten aus, die bereits zu Beginn der postexpositionellen Prophylaxe mit Influenzaviren infiziert waren (und diese somit zu spät einsetzte), so erhöht sich die Effektivität der Oseltamivirprophylaxe auf 85% (Gesamtkollektiv) bzw. 80% (1-12 Jahre). Diejenigen, die trotz Prophylaxe erkrankten, hatten ein deutlich mitigiertes Krankheitsbild.

Stellungnahme der Kommission

Allgemeine Vorbemerkungen

Neuraminidasehemmer können die Bekämpfung der Influenza durch Impfprävention sinnvoll ergänzen. Voraussetzung für den Einsatz der Neuraminidasehemmer ist das aktuelle, epidemische oder pandemische Auftreten von Influenza bzw. ein möglicher Kontakt zum Vogelgrippevirus H5N1. Der mikrobiologische Nachweis einer Influenzainfektion während einer Influenzaepidemie muss beim einzelnen Patienten oder einer Kontaktperson vor Therapiebeginn nicht erbracht werden, da der Großteil (>50%) fieberhafter Atemwegsinfektionen während der Influenzasaison – die im allgemeinen auf wenige Wochen des Jahres begrenzt ist - durch Influenzaviren hervorgerufen wird. Im Gegensatz dazu sollte bei möglichem Kontakt mit Vogelgrippevirus ein Erregernachweis angestrebt werden.

Die Anwendung von Neuraminidasehemmern ist im Falle einer Influenzapandemie für alle Erkrankten mit für Influenza typischen Symptomen (d.h. Fieber und respiratorische Symptome) empfohlen bzw. bei V.a. oder nachgewiesener Vogelgrippe für alle Erkrankten und deren Kontaktpersonen. Im Rahmen der üblichen alljährlichen Influenzaepidemie sollte sich die Gabe von Neuraminidasehemmern auf die Kinder und Jugendliche beschränken, für die durch die STIKO aufgrund bestimmter Grunderkrankungen die jährliche Impfung empfohlen wird (2). Ferner sollten sie nur im Rahmen ihrer Zulassung (Oseltamivir ab 13 Jahren zur Prophylaxe bzw. ab 1 Jahr zur Therapie der Influenza, Zanamivir ab 12 Jahren nur zur Behandlung der Influenza) eingesetzt werden. Je schwerer die entsprechende Grundkrankheit ist bzw. je höher das individuelle Erkrankungs- oder Komplikationsrisiko eingeschätzt wird, desto eher sollte der Einsatz eines Neuraminidasehemmers erwogen werden.

Einsatz von Neuraminidasehemmern im Rahmen der jährlichen Influenzaepidemie

Therapie (Oseltamivir oder Zanamivir)

Die Behandlung muss so früh wie möglich, spätestens binnen 48 Stunden nach Auftreten der ersten Symptome (Husten, Atemnot, Fieber u.a.) einsetzen. Sie sollte erwogen werden bei Kindern und Jugendlichen mit erhöhtem Risiko (2), die

- nicht die prophylaktische Impfung erhalten haben
- trotz prophylaktischer Impfung erkranken (vermutliche Impfversager)

Prophylaxe (Oseltamivir)

Während einer Influenzaepidemie kann die einmal tägliche prophylaktische Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ab 13 Jahren mit erhöhtem Risiko (2) erwogen werden wenn

- die Impfung wegen einer Kontraindikation nicht durchgeführt wurde (Anwendungsdauer: bis zu 6 Wochen)
- kein Impfstoff zur Prophylaxe verfügbar war (Anwendungsdauer: bis zu 6 Wochen)
- die Impfung spät, d.h. erst nach Beginn der Influenzaepidemie erfolgte und die Zeit bis zum Eintritt des Impfschutzes überbrückt werden soll (Anwendungsdauer: 10-14 Tage)
- die Impfung nicht stattgefunden hat und aktuell Exposition zu einer engen Kontaktperson (Haushalt) mit Influenzasymptomen besteht (Anwendungsdauer: 7 Tage)

Bei Kindern und Jugendlichen, die einen Neuraminidasehemmer unter o.g. Voraussetzungen aufgrund der *versäumten prophylaktischen Impfung* erhalten, sollte die Impfprävention für die nächste Influenzasaison sorgfältig geplant werden.

Die Impfung ist nach wie vor die günstigste Präventionsmaßnahme der Influenza. Jeder Arzt sollte verantwortungsvoll alljährlich vor Beginn der Influenzasaison die Impfindikation seiner Patienten überprüfen.

Einsatz von Neuraminidasehemmern im Falle einer Influenzapandemie bzw. bei V.a. Vogelgrippe

Therapie (Oseltamivir oder Zanamivir)

Die Behandlung sollte so früh wie möglich erfolgen, idealerweise binnen 48 Stunden nach Auftreten der ersten Krankheitssymptome. Die Behandlungsdauer beträgt mindestens 5 Tage; bei fehlendem Ansprechen bzw. schweren Verläufen sollte individuell eine Fortsetzung der Therapie erwogen werden.

Die Behandlung sollte bei allen Kindern (Oseltamivir ab 1 Jahr, Zanamivir ab 12 Jahren) und Jugendlichen erfolgen, die

- grippale Symptome aufweisen (Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ und Atemnot und/oder Husten) und
- - in den letzten 7 Tagen seit Erkrankungsbeginn aus einem Land mit Vorkommen von Vogelgrippe *bei Menschen* (siehe www.pei.de oder www.who.int) zurückgekehrt sind
- in den letzten 7 Tagen seit Erkrankungsbeginn aus einem Land mit Vorkommen von Vogelgrippe (siehe www.pei.de oder www.who.int) zurückgekehrt sind und dort Kontakt zu Vögeln bzw. Geflügel hatten

- Fälle von autochthon erworbener Vogelgrippe bei Menschen in Deutschland aufgetreten sind bzw.
- wenn in Deutschland erste Fälle mit einem neuen Pandemievirus aufgetreten sind

Prophylaxe (Oseltamivir)

Die postexpositionelle Gabe von Oseltamivir (ab dem Alter von 13 Jahren, 1 Dosis alle 24 Stunden über 7-10 Tage) ist angezeigt, wenn eine enge Kontaktperson (insbesondere ein Haushaltsmitglied)

- nachgewiesen an dem aviären H5N1 Influenzavirus erkrankt ist oder
- nachgewiesen an einem pandemischen Influenzavirus erkrankt ist oder
- aufgrund der epidemiologischen Gegebenheiten wahrscheinlich an dem aviären H5N1 Influenzavirus oder einem pandemischen Influenzavirus erkrankt ist

Der aktuelle Zulassungsstatus von Oseltamivir (TAMIFLU®) und Zanamivir (RELENZA®) erlaubt nicht den therapeutischen Einsatz von Neuraminidasehemmern im Säuglingsalter und nicht die postexpositionelle Prophylaxe bei Kindern bis zum Alter von 12 Jahren.

Wir fordern die Hersteller auf, dringend in Absprache mit den Zulassungsbehörden auf eine Indikationserweiterung hinzuwirken, damit im Fall einer Influenzapandemie bzw. Erkrankung an aviärem H5N1-Influenzavirus Kinder jeden Alters eine Behandlung bzw. Prophylaxe mit einem Neuraminidasehemmer erhalten können.

Interessenskonflikte

Keines der Kommissionsmitglieder hat sich an Studien vor oder nach Zulassung von Neuraminidasehemmern beteiligt oder eine diesbezügliche Beratungstätigkeit für die entsprechenden Hersteller ausgeübt.

Literatur

- 1) Berner R, Forster J, Freihorst J, Heininger U, Neumann-Haefelin D, Scholz H, Weigl J: Influenza. In: Scholz H, Belohradsky B, Heininger U, Kreth W, Roos R (Hrsg.). Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie: Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen (4. Auflage). Futuramed Verlag, München, S. 411-418; 2003
- 2) <http://www.rki.de/GESUND/IMPFFEN/IMPFFEN.HTM>
- 3) Centers for disease control: Neuraminidase inhibitors for treatment of influenza A and B infections. MMWR 48; RR 14; 1999
- 4) Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. N Engl J Med;353:1363-73; 2005
- 5) Cimon M. Many eyes on influenza virus in Asia anticipating pandemic. ASM News 71:420-424;2005.

- 6) Gubareva LV, Kaiser L, Hayden FG. Influenza virus neuraminidase inhibitors. *Lancet* 355:827-35; 2000.
- 7) Deutsche Akademie für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Kommission für Infektionskrankheiten und Impfungen (Mitglieder: Bartmann P, Heininger U, Huppertz HI, Kinet M, Korenke G Ch, Schick KH): Stellungnahme zur Verwendung von Neuraminidasehemmern zur Therapie bzw. Prophylaxe der Influenza bei Kindern und Jugendlichen. *Monatsschr Kinderheilkd* 151:110-112 (2003); dito: *Kinder- und Jugendarzt* 1, 7-9 (2003); *Kinderärztl Praxis* 1, 53-55 (2003)
- 8) Le QM, Kiso M, Someya K, Sakai YT, Nguyen TH, Nguyen KH, Pham ND, Ngyen HH, Yamada S, Muramoto Y, Horimoto T, Takada A, Goto H, Suzuki T, Suzuki Y, Kawaoka Y. Avian flu: Isolation of drug-resistant H5N1 virus. *Nature*. 2005 Oct 14; [Epub ahead of print]
- 9) Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, Young N, Dutkowski R, Ipe D, Mills RG, Ward P. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J*;20:127-33; 2001
- 10) Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, Shiraishi K, Kawakami C, Kimura K, Hayden FG, Sugaya N, Kawaoka Y. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet*. 2004;364:759-65
- 11) Ward P, Small I, Smith J, Suter P, Dutkowski R. Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55 Suppl 1:i5-i21
- 12) Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, Barbarash R, Bettis R, Riff D, Singh S, Kinnersley N, Ward P, Mills RG. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. *JAMA* 283:1016-24; 2000
- 13) Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, Trottier S, Carewicz O, Mercier CH, Rode A, Kinnersley N, Ward P. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. *Lancet* 355:1845-50; 2000
- 14) Fachinformation Tamiflu ®, Roche, Grenzach-Wyhlen
- 15) 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* 282:31-5; 1999
- 16) Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, Klein TC, Elliot MJ, Hammond JM, Sharp SJ, Ossi MJ. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. Zanamivir Family Study Group. *N Engl J Med* 343:1282-9; 2000.

- 17) Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, Johnson C, Poretz D, Paar D, Huson L, Ward P, Mills RG. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. N Engl J Med 341:1336-43; 1999
- 18) Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. J Infect Dis 189:440-9; 2004

Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen der DAKJ

Mitglieder: Bartmann P, Heininger U (Vorsitzender), Huppertz HI, Klein R, Kinet M, Korenke G Ch

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Dietrich Niethammer

Generalsekretär

Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V. | Eichendorffstr. 13 | 10115 Berlin |
Tel 030.4000588-0 | Fax 030.4000588-88 | e-Mail: kontakt@dakj.de | Internet: www.dakj.de