

## Österreichische Empfehlungen zur Prävention, Diagnose und Therapie von Influenza-Infektionen – 2008

*Influenza ist mit saisonal wiederkehrenden Epidemien und selteneren globalen Pandemien eine der folgenschwersten Infektionskrankheiten. Mit der jährlich zu erneuernden Schutzimpfung und antiviralen Medikamenten aus der Gruppe der Neuraminidasehemmer stehen effektive Optionen zur Prophylaxe und Therapie der Influenza und deren Komplikationen bereit, die in Österreich aber nicht annähernd die aus infektiologischer und sozialmedizinischer Sicht wünschenswerte Anwendung finden. Im Rahmen eines Arbeitstreffens von Vertretern verschiedener mit dem Management von Influenza-Erkrankungen befasster Institutionen und Disziplinen\* wurden aktualisierte Empfehlungen für das extramurale Influenza-Management in Österreich erarbeitet. Sie umfassen Prophylaxe, Diagnostik und therapeutisches Management von humanen und aviären Influenzainfektionen und skizzieren das Vorgehen im Pandemiefall.*

**\*Teilnehmer am Konsensus-Meeting am 3. September 2008:** Dr. Renate Hoffmann-Dorninger, DDr. Martin Haditsch, Univ.-Prof. Dr. Michael Kunze, Univ.-Prof. Dr. Ursula Kunze, Dr. Jadwiga Linemayr, Univ.-Prof. Dr. Theresia Popow-Kraupp, Dr. Monika Redlberger-Fritz, Dr. Manfred Troll, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch.

**Erweitertes Konsensus-Panel:** Univ.-Prof. DDr. Wolfgang Graninger, Univ.-Prof. DDr. Egon Marth, Prof. MR Dr. Hubert Hrabcik, Prim. Univ.-Prof. Dr. Ingomar Mutz, OMR Dr. Wilhelm Sedlak.

TAB. 1 Nicholson-Kriterien für die Influenza-Diagnose (modifiziert nach<sup>9</sup>)

Kriterien	Influenza (Sensitivität/Spezifität: 70–95 %)
• Influenza in der Region*	✓
• plötzliche Erkrankung	✓
• Fieber > 38 °C	✓
<i>plus 2 der folgenden Symptome:</i>	
• Muskel-/Gliederschmerzen	<input type="checkbox"/>
• Müdigkeit/Abgeschlagenheit	<input type="checkbox"/>
• Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/>
• Husten	<input type="checkbox"/>
• Halsschmerzen	<input type="checkbox"/>
• Bettlägerigkeit	<input type="checkbox"/>
* bei Reisenden Reiseregion beachten	

## 1. Allgemeines

Influenza („echte Grippe“) ist eine akute Infektionskrankheit der Atemwege mit potenziell schwerem Verlauf und vor allem bei gefährdeten Personen (Kinder, Ältere, chronisch Kranke) erhöhtem Risiko für ernste Komplikationen. Saisonale Influenza-Epidemien treten nahezu jährlich während der Wintermonate auf und betreffen etwa 5–10 % der Erwachsenen und bis zu 15 % der Kinder. Die Autoren des Österreichischen Impfplans (2008) schätzen die jährliche influenzabedingte Übersterblichkeit österreichweit auf mehr als 1.000 Personen<sup>1</sup>. Weltweit sterben nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) jährlich 500.000 bis 1.300.000 Menschen an den direkten Folgen von Influenza-Infektionen<sup>2</sup>. Damit ist Influenza nicht nur eine der häufigsten, sondern auch eine der folgenschwersten Infektionskrankheiten.

### 1.1. Das Influenza-Virus

Im Gegensatz zu unspezifischen Erkältungskrankheiten, die meist durch Rhinoviren, Coronaviren, Adenoviren oder Echoviren verursacht werden, wird die echte Grippe durch Influenza-Viren ausgelöst. Diese sind bei Vögeln endemisch, einige Subtypen können auch Säugetiere, darunter den Menschen, befallen. Im Zusammenhang mit den humanen saisonalen Epidemien und Pandemien waren bislang vor allem *Influenza-Viren vom Typ A* von Bedeutung. Infektionen mit *Influenza-B-Viren* verlaufen häufig milder. *Influenza-C-Infektionen* sind hauptsächlich Einzelerkrankungen bei Kindern mit in der Regel leichtem bis subklinischem Verlauf. Influenza-Viren unterliegen durch spontane Punktmutationen ständigen genetischen Veränderungen

(„Antigendrift“)<sup>3</sup>. Zur Subtypisierung werden zwei Glykoproteine der Virushülle, Hämagglutinin (H; 16 Subtypen beschrieben) und Neuraminidase (N; 9 Subtypen) verwendet. Die Influenza-A-Subtypen H1N1 und H3N2 waren zuletzt die dominierenden Erreger saisonaler Grippewellen. Die Influenza-A-Subtypen H5N1 und H7N7 waren in den vergangenen Jahren für die meisten Vogelgrippe-Infektionen von Menschen verantwortlich.

### 1.2. Übertragung

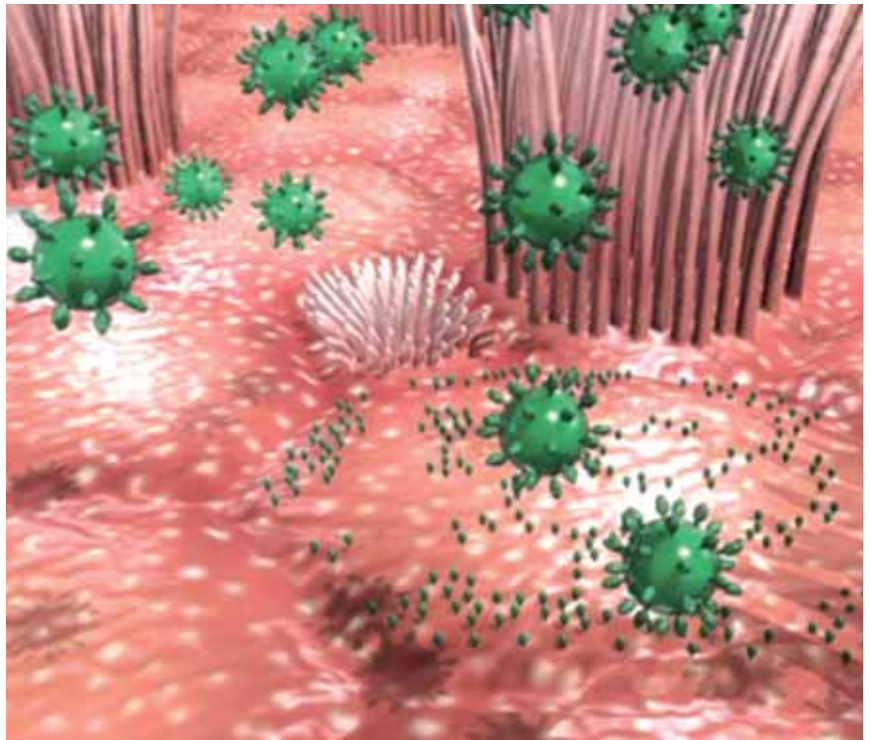
Die Übertragung der Influenza-Viren erfolgt primär durch Tröpfcheninfektion, das heißt über das Einatmen von Atemwegssekret, das infizierte Personen durch Husten oder Niesen ausstoßen, sowie durch Kontakt mit kontaminierten Oberflächen (z. B. Türgriffe, Händedruck etc.) und anschließender Berührung von Nase, Mund oder Augen. Dichte Menschenansammlungen, z. B. in Verkehrsmitteln, Kaufhäusern, Arztwartezimmern, Spitalsambulanzen und am Arbeitsplatz, vor allem aber in Schulen und Kindergärten, forcieren die Virusausbreitung.

Die infektiöse Phase beginnt ca. einen Tag vor dem Auftreten der ersten klinischen Symptome und dauert dann 3–5, bei Kindern bis zu 7 Tage. Das individuelle Infektionsrisiko wird durch den allgemeinen Gesundheitszustand und den Immunitätsstatus (immunologisches Gedächtnis, Impfschutz) wesentlich beeinflusst. Kinder erkranken im Rahmen ihrer Erstinfektion in der Regel schwerer als Erwachsene, die im Verlauf ihres Lebens meist schon mehrere Infektionen mit unterschiedlichen Subtypen und Stämmen durchgemacht haben. Kinder scheiden das Virus zudem über einen längeren Zeitraum aus und stellen aufgrund des häufig engen Kontakts mit Gleichaltrigen wichtige Streuquellen dar<sup>4, 5</sup>.

### 1.3. Klinik

Die Inkubationszeit der Influenza-Infektion beträgt durchschnittlich 2 (Schwankungsbreite: 1–4) Tage. Die klinische Symptomatik umfasst bei immunkompetenten Erwachsenen plötzliches schweres Krankheitsgefühl mit Schüttelfrost, Kopf- und Gliederschmerzen, gefolgt von hohem Fieber (38–40 °C), trockenem Husten und Halsschmerzen (Tabelle 1). Bei komplikationslosem Verlauf klingen die meisten Symptome nach 4–6 Tagen, Husten nach 1–2 Wochen ab. Sekundärkomplikationen sind häufig und verlängern die Krankheitsdauer erheblich (Abschnitt 4.3)<sup>6</sup>.

Ein abweichendes klinisches Bild wird bei – vor allem kleineren – Kindern beobachtet, bei denen Appetitlosigkeit, Apathie, Atemprobleme durch nasale Obstruktion, aber auch gastrointestinale Symptome dominieren können. Bei Personen mit geschwächter Immunlage tritt Fieber als diagnostisches Kriterium in den Hintergrund. Dies gilt auch für Ältere (ab 65 Jahren), bei denen außerdem allgemeines Krankheitsgefühl, Myalgien und Kopfschmerzen generell seltener bzw. schwächer ausgeprägt sind, Husten aber häufiger auftritt und die Symptomatik insgesamt widersprüchlicher erscheint<sup>7</sup>.



Respiratorische Epithelzellen sind der bevorzugte Replikationsort von Influenza-Viren (grün im Bild). Die Zeit vom Eintritt in die Zelle bis zur Produktion neuer Viren beträgt im Durchschnitt 6 Stunden.

fallen durch Labortests bestätigt werden (Tabelle 2). Art und Weise der Probennahme (Tabelle 3) und des Transports sind für die Aussagekraft der Testergebnisse von entscheidender Bedeutung und sollen mit dem ausführenden Labor abgesprochen werden. Allerdings sind die Testergebnisse für niedergelassene Behandler häufig nicht schnell genug verfügbar oder (im Fall der Schnelltests) in der Praxis nicht sensitiv genug<sup>8</sup>, um als Entscheidungsgrundlage für eine antivirale Therapie (Abschnitt 4.1) dienen zu können.

Wenn das Influenza-Virus bereits in der Bevölkerung zirkuliert, liegt bei Personen mit spezifischer ▶▶

## 2. Diagnostik

### 2.1. Individualdiagnostik

Die Individualdiagnose der Influenza wird primär anhand der klinischen Symptomatik (Abschnitt 1.3) gestellt und sollte bei interepidemischen Verdachts-

**TAB. 2** Labordiagnostische und serologische Verfahren zum Nachweis von Influenza-Infektionen (modifiziert nach<sup>9</sup>)

Testverfahren	Influenza-Typen	Substrat	Dauer	Sensitivität
Viruskultur	A+B	resp. Sekret, Nasen-Rachen-Abstrich	2–10 Tage	+++
Polymerase-Kettenreaktion* (PCR)	A+B; Subtyp	resp. Sekret, Nasen-Rachen-Abstrich	2–4 Std.	+++++
Enzymimmunoassay* (ELISA)	A+B	resp. Sekret, Nasen-Rachen-Abstrich	2 Std.	+++
Immunfluoreszenzassay*	A+B	resp. Sekret, Nasen-Rachen-Abstrich	2–4 Std.	+++
serologische Tests (Komplementfixierung, ELISA, Immunfluoreszenz, Hämagglutinationsinhibition)	A+B	Serum (Körperflüssigkeiten)	im Serumpaar 10–14 Tage	+++
Schnelltests (versch. Hersteller)	A/A+B	resp. Sekret, Nasen-Rachen-Abstrich	< 30 Min.	+

\* für die Individualdiagnostik von Influenza-Infektionen empfohlen

Symptomatik – unmittelbar auftretende Influenzatyrische Beschwerden inklusive hohem Fieber und Husten (*Tabelle 1*) – mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Influenzainfektion vor<sup>9</sup>, sodass die weitergehende labordiagnostische Abklärung für die Therapieentscheidung nicht notwendig ist.

## 2.2. Aktivitätsmonitoring

Influenza-Aktivität und Antigendrifts werden weltweit durch dezentrale Überwachungssysteme erfasst. In Österreich wurde zu diesem Zweck im Jahr 2000 das Diagnostische Influenza Netzwerk Österreich (DINÖ) etabliert, in dessen Rahmen Nasen-Rachen-Abstriche von ausgewählten Patienten aus ganz Österreich an das Nationale Influenza-Referenzlabor der Weltgesundheitsorganisation (WHO) am Klinischen Institut für Virologie der Medizinischen Universität Wien (MUW) eingeschickt werden. Die genaue genetische und antigene Charakterisierung der nachgewiesenen Influenza-Viren ermöglicht die rasche Aussage über die Wirksamkeit der für die jeweilige Saison verfügbaren Impfstoffe sowie der verfügbaren antiviralen Medikamente. Außerdem können durch die Verknüpfung der virologischen Befunde mit den wöchentlich erhobenen Influenza-Neuerkrankungen verlässliche Aussagen über Beginn, Ausmaß und Ende der saisonalen Grippewelle getroffen werden. Die diesbezüglichen Informationen und Stellungnahmen des Klinischen Instituts für Virologie der MUW, die für die Individualdiagnostik, aber auch für die Kassenerstattung antiviraler Medikamente Bedeutung haben, werden an die Krankenkassen, die Landessanitätsdirektionen und an das Bundesministerium für Gesundheit, Frauen und Jugend (BMGFJ) gemeldet und über die Medien einer breiten Öffentlichkeit zugänglich gemacht. Zusätzlich können die wichtigsten Informationen unter [www.influenza.at](http://www.influenza.at) abgerufen wer-

den. Ärzte können sich kostenlos beim DINÖ anmelden, um wöchentlich aktuelle Informationen zur Grippewelle per SMS, E-Mail oder Fax zu erhalten.

## 2.3. Differenzialdiagnostische Abgrenzung

Da während der Grippewelle die Influenza-Diagnose anhand der Nicholson-Kriterien (*Tabelle 1*) mit hinreichender Sensitivität und Spezifität nach dem klinischen Erscheinungsbild gestellt werden kann, sind vor allem interepidemisch fieberhafte Infekte mit Influenza-ähnlicher Symptomatik zu beachten. Von besonderer klinischer Bedeutung ist die Abgrenzung zu unspezifischen viralen Infekten des Respirationstraktes. Die hierfür wichtigsten Kriterien sind in *Tabelle 4* zusammengefasst.

## 3. Prophylaxe

### 3.1. Impfung

Die Impfung ist die wichtigste präventive Maßnahme gegen Influenza-Infektionen und damit assoziierte Komplikationen<sup>11</sup>. Aufgrund der rasch wechselnden antigenen Eigenschaften der zirkulierenden Virusvarianten können die derzeit verfügbaren Impfungen keinen langfristigen Schutz garantieren. Der Impfschutz muss daher im Jahresabstand mit jährlich aktualisierten Impfstoffen erneuert werden, deren Zusammensetzung nach den Empfehlungen der WHO jeweils auf Grundlage der rezent zirkulierenden Influenza-Stämme festgelegt wird.

In Österreich liegen die aktuellen Durchimpfungsraten bei Erwachsenen knapp über 10 %, in der Altersgruppe ab 60 Jahren bei ca. 30 %. Damit nimmt Österreich im europäischen Vergleich einen der letzten Plätze ein und verfehlt bei Weitem die für die Verhinderung einer raschen Influenza-Ausbreitung in der Bevölkerung empfohlene Durchimpfungsrate von 70 %. Die Anhebung der Durchimpfungsraten ist daher eine vordringliche medizinische und volksgesundheitliche Herausforderung.

**3.1.1. Empfehlungen im aktuellen Österreichischen Impfplan.** In den jährlich aktualisierten Empfehlungen des Impfausschusses des Obersten Sanitätsrates<sup>1</sup> wird die jährliche Influenza-Impfung grundsätzlich allen Personen angeraten, die sich schützen wollen. Eine besondere Impfempfehlung gilt für

- Kinder (ab dem vollendeten 6. Lebensmonat)

**TAB. 3** Virologischer Nasen-Rachen-Abstrich für den direkten Virus-Nachweis: Empfehlungen für die Probennahme

- 1) Abstrich von Nasen-/Rachen-Schleimhaut mittels sterilem Wattestiel tupfer
- 2) Wattestiel tupfer in Röhrchen mit 0,5–1 ml steriler, physiologischer Kochsalzlösung oder Transportmedium ausquirlen
- 3) Wattestiel tupfer vor dem Herausziehen durch Drücken gegen die Röhrchenwand auspressen und anschließend entsorgen (keinesfalls in die Transportflüssigkeit abbrechen)

CAVE: Einsendung von Serum/Plasma ausschließlich zum Antikörpernachweis, der direkte Virusnachweis in Blutproben ist nicht sinnvoll.

**TAB. 4 Diagnostische Abgrenzung von Influenzainfektionen und unspezifischen viralen Infekten des Respirationstraktes<sup>10</sup>**

	<b>Influenza</b>	<b>grippaler Infekt</b>
Klinisches Spektrum:	systemisch	lokalisiert
Krankheitsbeginn:	abrupt	schleichend
Fieber:	38–41 °C	oft subfebril
typische Symptome:	Schüttelfrost, Myalgie, Husten, Halsschmerzen, Appetitlosigkeit	Niesen, Rhinorrhoe, trockener und kratzender Hals
Krankheitsgefühl:	ausgeprägt	mild
Krankheitsdauer:	1–2 Wochen (evtl. Postinfluenza-Asthenie)	rasche Erholung
Komplikationsrisiko:	hoch	gering
Auftreten:	gemäßigte Zone: saisonal (nördliche Hemisphäre: November bis April; südliche Hemisphäre: Mai bis Oktober; Tropen/Subtropen; ganzjährig)	ganzjährig

- Personen ab dem 50. Lebensjahr
- Jugendliche und Erwachsene mit erhöhter Gefährdung infolge eines Grundleidens (chronische Lungen-, Herz-, Kreislauferkrankungen, Erkrankungen der Nieren, Stoffwechselkrankheiten, angeborene oder erworbene Immundefekte)
- alle Angehörigen der Gesundheitsberufe
- Betreuungspersonen (z. B. in Spitälern, Altersheimen und im Haushalt) von Risikogruppen
- Personal mit häufigen Publikumskontakten
- Reisende in Epidemiegebiete

Aufgrund des erhöhten Infektionsrisikos von Kindern und ihrer Schlüsselrolle bei der Infektionsverbreitung hat die Influenza-Impfung in dieser Altersgruppe besondere Bedeutung<sup>4, 5</sup>. Da Influenza bei Säuglingen besonders schwer verlaufen kann, ist eine Impfung der Betreuungspersonen (Eltern, Großeltern etc.) angezeigt, solange diese Kinder noch nicht selbst geimpft werden können. Zum Schutz des Neugeborenen, aber auch zum eigenen Schutz wird darüber hinaus vor (und evtl. auch noch während) der Influenzasaison die Impfung von Schwangeren im 2. und 3. Trimenon empfohlen<sup>12</sup>.

Kindern bis zum vollendeten 3. Lebensjahr kann entweder die halbe Erwachsenenosis oder ein dosisreduzierter Kinderimpfstoff verabreicht werden. Das Impfschema ist in *Tabelle 5* angeführt.

**3.1.2. Kontraindikationen der Impfung.** Bei Personen mit Hühnereiweißallergie (anaphylaktische Reaktion in der Vorgeschichte) sind die derzeit verfügbaren, auf embryonierten Hühnereiern hergestellten Influenzaimpfstoffe kontraindiziert; auf Zellkulturbasis hergestellte Impfstoffe können hin-

gegen angewendet werden. Im Fall einer akuten Infektion soll die Immunisierung aufgeschoben werden. Hingegen stellt ein unspezifischer viraler Atemwegsinfekt mit Fieber bis zu 38,5 °C keine Kontraindikation gegen die Influenza-Impfung dar<sup>1</sup>.

### 3.2. Hygienemaßnahmen

Allgemeine Hygienemaßnahmen tragen in erheblichem Maß dazu bei, die Ausbreitung von Infektionserkrankungen einzudämmen. Im Fall der Influenza zählen dazu außerhalb medizinischer Einrichtungen vor allem eine adäquate Handhygiene (Händewaschen; ggf. Verzicht auf das Händeschütteln) und die Beschränkung der Kontakte von Erkrankten mit potenziell Nichtgeimpften (vor allem Risikopersonen; *Tabelle 6*) in ihrer Umgebung. Dazu sollten Influenza-Patienten im infektiösen Stadium Bettruhe einhalten und insbesondere ihren Wohnbereich nicht verlassen. Abhängig vom konkreten Übertragungsrisiko kann es erforderlich sein, sich beim Umgang mit infektiösen Personen (z. B. Familienangehörigen) mittels ▶▶

**TAB. 5 Influenza-Impfschema für Kinder (Österreichischer Impfplan 2008)<sup>1</sup>**

Alter des Kindes	Dosis (Erwachsenenimpfstoff)	Intervall
6–36 Monate	0,25 ml	bei Erstimpfung 2 Dosen im Abstand von mindestens einem Monat*
3–8 Jahre	0,5 ml	bei Erstimpfung 2 Dosen im Abstand von mindestens einem Monat*
> 8 Jahre	0,5 ml	

\* Wenn ein Kind (bis zum 8. Lebensjahr) zur Erstimmunisierung nur 1 Dosis erhalten hat, sollten im darauf folgenden Jahr 2 Dosen im Abstand von mindestens einem Monat verabreicht werden; dann jährlich 1 Dosis.

TAB. 6 Patienten mit erhöhtem Risiko für schwerwiegende Influenza-assoziierte Komplikationen

- Personen > 50 Jahren
- Patienten mit chronischer Erkrankung von Herz (z. B. koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz), Lunge (z. B. Asthma, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Mukoviszidose), Niere (inkl. Dialysepflichtigkeit) oder Leber
- Patienten mit Diabetes mellitus
- Patienten mit zerebraler Durchblutungsstörung
- Patienten mit immunsuppressiver Therapie oder Erkrankung
- Kinder bis 16 Jahre mit Salicylat-Therapie (Risiko eines Reye-Syndroms)

Mundschutz und Handschuhen zu schützen. Während einer Grippewelle ist auch das Tragen einer Hygienemaske an belebten Orten sinnvoll und in vielen Ländern üblich.

Ambulante medizinische Einrichtungen, insbesondere allgemeinmedizinische Ordinationen, sind häufig die erste Anlaufstelle bei Atemwegsinfekten und sind daher für die Virusausbreitung von besonderer Bedeutung. Über die geltenden Hygienevorschriften hinaus ergibt sich daraus die dringende Empfehlung, dass alle Beschäftigten mit Patientenkontakt über einen aufrechten Impfschutz verfügen sollten. Auch sollten Patienten mit akuter Influenza-Symptomatik und Patienten mit anderen Erkrankungsbildern getrennten Wartebereichen zugewiesen werden.

### 3.3. Saisonale medikamentöse (antivirale) Prophylaxe

Die prophylaktische Verabreichung von antiviralen Medikamenten zur Reduktion des Erkrankungsrisikos hat sich in verschiedenen Studien als effektiv erwiesen<sup>13, 14</sup>, ersetzt aber nicht die Influenza-Impfung als grundlegende Prophylaxemaßnahme und wird für die Allgemeinbevölkerung im Rahmen einer saisonalen Influenzaepidemie nicht empfohlen. Bei Personen mit hohem Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen (aufgelistet in *Tabelle 6*) oder institutionalisierten Personen sollte die Entscheidung zur saisonalen antiviralen Prophylaxe unter Abwägung von individueller Risikoexposition und möglicher Nebenwirkungen der antiviralen Therapie von Fall zu Fall getroffen werden, wobei im Rahmen einer saisonalen Epidemie folgende Indikationen in Frage kommen:

- Impfung aufgrund einer Kontraindikation nicht möglich;
- Ausreichende Immunisierung aufgrund einer Immundefizienz fraglich;
- Überbrückung des Zeitfensters bis zur vollen Ausbildung der Immunantwort in den ersten zwei Wochen nach der Impfung;

- Unzureichende Abdeckung der aktuell zirkulierenden Stämme durch die im Impfstoff enthaltenen Stämme („Mismatch“, d. h. Abweichung der Nukleotidsequenz um > 3 %; wird durch das Institut für Virologie, Wien, bekannt gegeben).

Dosierung und Dauer der Anwendung der in dieser Indikation in Österreich zugelassenen Virostatika (Neuraminidasehemmer) sind in *Tabelle 7* zusammengefasst.

### 3.4. Antivirale Postexpositionsprophylaxe

Unter Postexpositionsprophylaxe (PEP) versteht man die Einnahme eines antiviralen Medikaments nach engem Kontakt mit einer an Influenza erkrankten Person, um nach einer möglichen Ansteckung die klinische Manifestation zu verhindern. Mittel der Wahl sind Neuraminidasehemmer<sup>15, 16, 17</sup>, die in halber therapeutischer Dosierung über einen Zeitraum von 10 Tagen eingenommen werden müssen (*Tabelle 7*).

Empfohlene Indikationen für die antivirale PEP sind:

- die in *Abschnitt 3.3* genannten Indikationen;
- nichtgeimpfte Risikopersonen, die mit einer erkrankten Person im gleichen Haushalt leben;
- nichtgeimpfte Risikopersonen in Schulen, Heimen, Pflegeheimen etc. nach einem „Ausbruch“, definiert als zumindest 3 Fälle von Influenza innerhalb von 48 Stunden.

Bei interepidemisch auftretenden Influenza-Infektionen bzw. Ausbrüchen ist eine virologische Bestätigung des Index-Falles erforderlich (*Abschnitt 2*). Eine PEP mit Neuraminidasehemmern kann darüber hinaus jedem angeboten werden, der über keinen aufrechten Impfschutz verfügt und sich nach Kontakt mit einer an Influenza erkrankten Person vor der Erkrankung schützen will.

## 4. Therapie

### 4.1. Antivirale Therapie

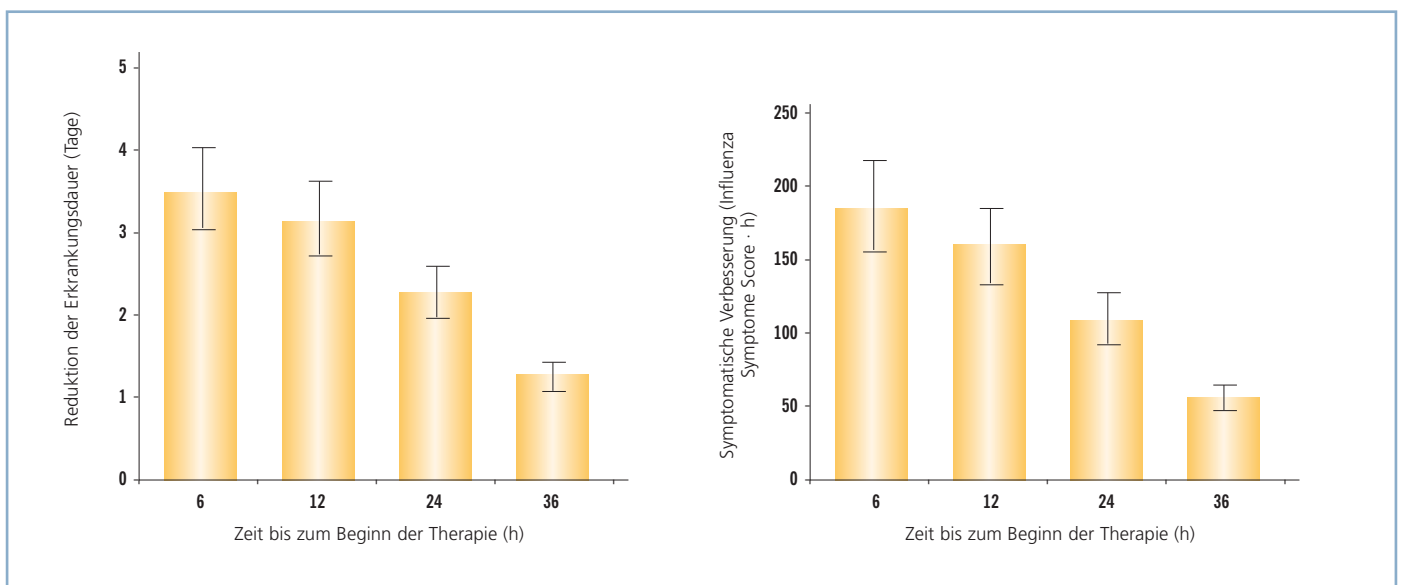
Wird die Diagnose Influenza gestellt, ist grundsätzlich eine umgehende antivirale Therapie angezeigt. Mittel der Wahl sind Neuraminidasehemmer, deren Wirkung auf der Blockade der viralen Neuraminidase basiert, die für die Freisetzung und Ausbreitung neu gebildeter Influenza-Viren im Respirationstrakt erforderlich ist. Damit sind Neuraminidasehemmer gegen Influenza-Viren der Typen A und B wirksam. M2-Ionenkanalblocker (Amantadin, Rimantadin) sind ausschließlich gegen Influenza-A-Viren wirksam und weisen im Vergleich zu den Neuraminidasehemmern ein deutlich höheres Resistenzpotenzial und ein ungünstigeres Nebenwirkungsprofil auf. Amantadin und Rimantadin sind zur Therapie der Influenza in Österreich nicht zugelassen.

Für beide für die Influenza-Therapie zugelassenen Neuraminidasehemmer Oseltamivir (Tamiflu®) sowie Zanamivir (Relenza®) zeigen Studien, dass bei rechtzeitiger Einnahme die Erkrankungsdauer von Erwachsenen<sup>18–21</sup> und Kindern<sup>22, 23</sup> signifikant verkürzt werden kann. Weiters wurde gezeigt, dass Schweregrad, Fieberdauer und Zeitdauer bis zur Genesung umso günstiger ausfallen, je früher die antivirale Therapie eingeleitet wird<sup>24, 25</sup> (Abbildung 1). Darüber hinaus können der Antibiotikaverbrauch sowie die Häufigkeit von Hospitalisierungen und Komplikationen deutlich gesenkt werden (Abschnitt

4.3). Ein raschestmöglicher Beginn der antiviralen Therapie ist daher unbedingt anzustreben.

Oseltamivir<sup>26</sup> steht für Erwachsene und Kinder ab dem vollendeten ersten Lebensjahr zur oralen Einnahme in Form von Hartkapseln oder Saft (Suspension) zur Verfügung und soll jedenfalls innerhalb von 48 Stunden nach dem Auftreten der ersten Symptome eingenommen werden. Zanamivir<sup>27</sup> wird mittels Diskhaler inhaliert und ist für Erwachsene und Kinder ab 5 Jahren zugelassen. Die Behandlung soll bei Erwachsenen jedenfalls innerhalb von 48 Stunden, bei Kindern innerhalb von 36 Stunden nach dem Auftreten der ersten Symptome begonnen werden. Dabei ist vor allem bei Kindern sicherzustellen, dass die Inhalation korrekt durchgeführt werden kann. Dosierung und Behandlungsdauer sind in *Tabelle 7* zusammengefasst.

**4.1.1. Resistenzen.** Aufgrund spontaner Mutationen im Genom des Influenza-Virus können Stämme auftreten, die eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Oseltamivir oder Zanamivir aufweisen. Nach derzeitigem Wissensstand ist das Auftreten dieser Stämme nicht die Folge des therapeutischen Einsatzes von Neuraminidasehemmern, sondern Ergebnis der spontanen genetischen Variabilität des Virus<sup>3</sup>. Auch haben die im Rahmen des Influenza-Monitoring routinemäßig erfassten Resistenzzahlen bislang keine Relevanz für die therapeutische Praxis<sup>28</sup>. Ein allfälliger relevanter Anstieg resistenter Stämme wird über das DINÖ ([www.influenza.at](http://www.influenza.at)) bekannt gegeben. ▶▶



**ABB. 1** Reduktion von Dauer (links) und Schweregrad (rechts) von Influenza-Erkrankungen durch frühen Beginn der antiviralen Therapie mit Oseltamivir im Vergleich zu einem Therapiebeginn 48 Stunden nach dem Erstaufreten von Fieber ( $\geq 37,8$  °C)<sup>24</sup>

**TAB. 7** Saisonale Prophylaxe, Postexpositionsprophylaxe (PEP) und Therapie der Influenza mit Neuraminidasehemmern: Dosierung, Art und Dauer der Anwendung (Stand: November 2008)<sup>25, 26</sup>

Oseltamivir (Tamiflu®)	Erwachsene/Jugendliche ab 13 Jahren*	Kleinkinder über 1 Jahr; Kinder zwischen 2 und 12 Jahren			
		15 kg	23 kg	40 kg	> 40 kg
<b>Saisonale Prophylaxe (bis zu 6 Wochen)</b>	75 mg 1 x täglich	30 mg 1 x täglich	45 mg 1 x täglich	60 mg 1 x täglich	75 mg 1 x täglich
<b>PEP (über 10 Tage)</b>	75 mg 1 x täglich	30 mg 1 x täglich	45 mg 1 x täglich	60 mg 1 x täglich	75 mg 1 x täglich
<b>Therapie (über 5 Tage)</b>	75 mg 2 x täglich	30 mg 2 x täglich	45 mg 2 x täglich	60 mg 2 x täglich	75 mg 2 x täglich
<b>Zanamivir (Relenza®)</b>					
		<b>Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 5 Jahren</b>			
<b>Saisonale Prophylaxe (bis zu 28 Tagen)</b>		10 mg (= 2 Inhalationen), 1 x täglich			
<b>PEP (über 10 Tage)</b>		10 mg (= 2 Inhalationen), 1 x täglich			
<b>Therapie (über 5 Tage)</b>		10 mg (= 2 Inhalationen), 2 x täglich			

\* bei Körpergewicht > 100 kg höhere Dosierungen erwägen (off-label)

#### 4.2. Adjuvante Therapie

Neben Allgemeinmaßnahmen (Bettruhe, ausreichende Flüssigkeitszufuhr) können Kopfschmerzen, Fieber und Myalgien mit Analgetika/Antipyretika behandelt werden. Im Hinblick auf das Risiko eines Reye-Syndroms dürfen Salicylat-Antipyretika bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht zum Einsatz kommen. Als Alternative bieten sich Paracetamol oder andere nichtsteroidale Antiphlogistika an<sup>10</sup>.

Die begleitende Verabreichung von Antibiotika zur antiviralen Therapie ist nur dann angebracht, wenn im Verlauf der Influenza-Erkrankung eine bakterielle Sekundärinfektion auftritt. Die prophylaktische Antibiotikagabe ist grundsätzlich nicht sinnvoll.

#### 4.3. Komplikationsvermeidung

Während Influenzaerkrankungen bei gesunden immunkompetenten Menschen in der Regel ohne Komplikationen abklingen, tragen vor allem Personen mit geschwächter oder unzureichend ausgebildeter Immunabwehr ein erhöhtes Risiko für Folgeerkrankungen. Dazu zählen unter anderem Bronchitis, Pneumonie, Exazerbationen chronischer Atemwegserkrankungen (Asthma, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung), Sinusitis, Otitis, Myokarditis, Perikarditis, Enzephalitis, Meningitis, Guillain-Barré-Syndrom sowie (vor allem bei Kindern) gastrointestinale Beschwerden<sup>6</sup>.

Die wichtigste Maßnahme zur Vermeidung von Folgeerkrankungen bei Influenza-Patienten ist die

möglichst frühzeitige rechtzeitige antivirale Therapie mit Neuraminidasehemmern. Wie verschiedene Studien zeigen, können damit sowohl die Häufigkeit als auch der Schweregrad von respiratorischen Komplikationen, der Verbrauch von Antibiotika und die Häufigkeit von Hospitalisierungen und Todesfällen signifikant reduziert werden<sup>29–33</sup>.

#### 4.4. Kriterien für die Hospitalisierung

Im Rahmen einer Arbeitsgruppe der Wiener Landes-sanitätsdirektion wurden Triagekriterien für die Aufnahmebedürftigkeit von Influenzapatienten evaluiert und ein Kriterienkatalog vorgeschlagen, der anhand von Alter, mentalem Zustand, Atemfrequenz und Blutdruck eine rasche Entscheidung erlaubt, in welchem Fall ein Patient stationär aufgenommen werden soll (Tabelle 8).

### 5. Reisemedizinische Aspekte

Influenza ist die zweithäufigste reiseassoziierte Infektionserkrankung, gegen die ein Impfstoff zur Verfügung steht und tritt im Gegensatz zu den Ländern der gemäßigten Klimazone in den tropischen und subtropischen Regionen ganzjährig auf<sup>34</sup>. Ein aufrechter Impfschutz, die Befolgung grundlegender Hygieneregeln (Abschnitt 3.2) und die Mitnahme eines antiviralen Medikaments für den Fall einer Virusexposition sind daher jedem Reisenden in ein Zielland mit möglicher Influenza-Aktivität anzuraten.

## 5.1. Impfung

Aufgrund des saisonalen Auftretens während der Wintermonate werden die Influenza-Impfstoffe für die nördliche und südliche Hemisphäre zeitversetzt hergestellt und können in ihrer Zusammensetzung variieren. Um Verwechslungen vorzubeugen, dürfen die für Länder der südlichen Hemisphäre bestimmten Impfstoffe in der Europäischen Union derzeit (Stand: November 2008) nicht vertrieben werden. Bei Reisen in ein solches Land sollte daher geklärt werden, ob ein bereits verabreichter heimischer Impfstoff genügend Deckung mit dem südlichen Folgeimpfstoff aufweist und ob der Impfschutz, abhängig von der seit der Impfung verstrichenen Zeit noch aufrecht ist. Bei längeren Reisen ist gegebenenfalls eine neuerliche Impfung (zu Hause oder im Zielland) sinnvoll.

Differenzialdiagnostische Bedeutung hat die Influenza-Impfung darüber hinaus bei Reisen in Länder, in denen Malaria oder Denge-Fieber endemisch sind, da sich beide Erkrankungen mit hohem Fieber und weiteren Influenza-ähnlichen Symptomen manifestieren.

## 5.2. Antivirale Prophylaxe und Therapie

Für die antivirale Prophylaxe und Therapie der Influenza auf Reisen gelten die in den *Abschnitten 3.3, 3.4 und 4.1* genannten Empfehlungen; diese haben insbesondere für Reisende mit Grundkrankheiten (aus medizinischen Gründen) und Berufsreisende (aus organisatorischen Gründen) einen hohen Stellenwert. Neuraminidasehemmer sind in beiden Fällen Mittel der Wahl.

## 6. Management der aviären Influenza

In den Jahren 2003 bis 2008 sind vor allem in Südostasien, in geringerem Umfang auch in der Türkei, bei mehr als 380 Menschen Infektionen mit hochpathogenen Varianten des Influenza-A-Subtyps H5N1 bestätigt worden. In den meisten Fällen hatten die Infizierten engen Kontakt mit infiziertem Geflügel oder Geflügel-Ausscheidungen, in einigen wenigen Fällen wurde die Infektion von Mensch zu Mensch übertragen. Wegen der hohen Pathogenität (63 % der Infizierten starben an den Folgen der Erkrankung, in Indonesien, dem Hotspot, > 80 %<sup>35</sup>) und des prinzipiellen humanpandemischen Potentials dieser Varianten stehen aviäre H5N1-Virusvarianten unter besonders strenger internationaler Beobachtung.

## 6.1. Klinik und epidemiologische Exposition

H5N1-Infektionen manifestieren sich uneinheitlich. Die Erstsymptomatik umfasst meist Fieber, Kopfschmerzen, Unwohlsein, Myalgien, zum Teil Halsschmerzen, Husten und Schnupfen sowie gastrointestinale Beschwerden und Konjunktivitis. Im Blutbild finden sich häufig eine Leuko-, Lympho- und Thrombozytopenie sowie Hinweise auf eine eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion. Bei besonders schwerem klinischem Verlauf entwickelt sich nach durchschnittlich 5 Tagen eine aggressive virale Pneumonie mit massiven Gewebsschädigungen und Multiorganversagen.

Die epidemiologische Exposition<sup>36</sup> gilt als gegeben, wenn eine Verdachtsperson

- sich innerhalb von 7 Tagen vor Erkrankungsbeginn in einem von H5N1 betroffenen Gebiet aufgehalten hat (entsprechende Informationen sind im Internet abrufbar unter [www.oie.int](http://www.oie.int)) und dort mit lebenden oder toten Tieren (Geflügel, Wildvögel, Schweine) bzw. deren Ausscheidungen in Kontakt gekommen ist;
- auf einer Geflügel- oder Schweinefarm tätig war, auf der in den 6 vorangegangenen Wochen infizierte oder infektionsverdächtige Tiere eingestell waren;
- im gleichen Haushalt mit einer Person mit dem klinischen Vollbild einer H5N1-Infektion lebt oder diese gepflegt hat;
- direkten Kontakt mit einem Patienten mit gesicherter H5N1-Labordiagnose oder dessen Sekreten hatte;
- als Labormitarbeiter in einem Labor tätig war, in dem Proben auf A/H5 getestet wurden.

## 6.2. Antivirale Prophylaxe und Therapie

Personen mit gesicherter oder wahrscheinlicher H5N1-Infektion sollen so schnell wie möglich mit Oseltamivir behandelt werden, da bisher nur für ►►

**TAB. 8** Schweregradbestimmung nach dem VAB-65-Score<sup>10</sup>

Kriterium	Punkte
V – Verwirrung (Desorientierung [zeitlich, örtlich, zur Person] oder Mentaltest-Score < 8)	1
A – Atemfrequenz > 30 pro Minute	1
B – Blutdruck < 90 mmHg systolisch, < 60 mmHg diastolisch	1
65 – Alter > 65 Jahre	1
<small>0–1 Punkte: ambulante (häusliche) Behandlung mit Neuraminidasehemmern, bei Bedarf Kontrolle 2–4 Punkte: stationäre Aufnahme, antivirale und supportive Therapie, Hygieneprotokoll</small>	

diesen Neuraminidasehemmer praktische Erfahrungen bei Patienten mit einer H5N1-Infektion vorliegen<sup>37</sup>. Fallstudien im frühen Stadium der Erkrankung lassen auf eine Reduktion der H5N1-assoziierten Sterblichkeit durch eine Oseltamivir-Therapie schließen. Ein Nutzen zeigte sich weiters im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, weil das H5N1-Virus über einen längeren Zeitraum repliziert wird. Abhängig vom Fortschreiten der Erkrankung und allfälliger Komplikationen (vor allem Pneumonie) ist eine höhere Dosierung (für Erwachsene z. B. 150 mg Oseltamivir, zweimal täglich), eine längere Verabreichungsdauer und gegebenenfalls eine Kombination mit Amantadin oder Rimantadin zu erwägen. Zanamivir ist aufgrund unzureichender Erfahrungen bei humanen H5N1-Infektionen (mit Ausnahme von Oseltamivir-resistenten Subtypen wie z. B. H274Y oder N294S) Mittel zweiter Wahl. Sofern Neuraminidasehemmer zur Verfügung stehen, ist eine Monotherapie mit Amantadin oder Rimantadin nicht empfohlen<sup>38</sup>.

### 6.3. Vorgangsweise bei Patienten mit Verdacht auf aviäre Influenza

Humane Verdachtsfälle von aviärer Influenza unterliegen in Österreich seit Jänner 2006 der Meldepflicht. Jeder Patient, der vom behandelnden Arzt aufgrund der epidemiologischen Exposition und der Symptomatik als konkreter Verdachtsfall eingestuft wird, ist daher der zuständigen Bezirksverwaltungsbehörde (Amtsarzt) zu melden und nach telefonischer Vorankündigung umgehend in die nächstliegende spezialisierte Infektionsabteilung zu überweisen. In dieser werden dann die weiteren

Schritte für die labordiagnostische Abklärung des Verdachtsfalles in die Wege geleitet und umgehend eine antivirale Therapie eingeleitet. Bei einer labordiagnostischen Bestätigung der Verdachtsdiagnose ist auch eine Expositionsprophylaxe für enge Kontaktpersonen angezeigt. Detaillierte Informationen zur labordiagnostischen Abklärung sind auf den Internetseiten des Klinischen Instituts für Virologie der MUW abrufbar<sup>39</sup>.

## 7. Vorgehen im Pandemiefall

Nach Schätzungen der WHO ist die Gefahr einer Influenza-Pandemie derzeit so groß wie zuletzt vor dem Ausbruch der „Hongkong-Grippe“ (verursacht durch ein Influenza-A/H3N2-Virus) im Jahr 1968. Für die nächste Pandemie rechnet die WHO mit einer Erkrankungsrate von 30–50 % der Weltbevölkerung und mehreren Millionen Todesopfern<sup>40</sup>.

### 7.1. Österreichischer Pandemieplan

Ausgehend von der Annahme, dass das Vogelgrippe-Virus H5N1 eine mögliche Vorstufe eines künftigen Pandemie-Erregers darstellt, hat die WHO nach wiederholten lokalen Ausbrüchen in den vergangenen Jahren die Pandemie-Alarmstufe 3 („Humane Infektion mit neuem Influenza-Subtyp – Evidenz für seltene Mensch-zu-Mensch-Transmission“; *Abbildung 2*) ausgerufen und die Mitgliedsstaaten aufgefordert, nationale Pandemie-Vorsorgepläne zu implementieren. In Österreich wurde zu diesem Zweck der „Influenza Pandemieplan – Strategie für Österreich“ erstellt, der auf den Internetseiten des BMGFJ ([www.bmgfj.gv.at](http://www.bmgfj.gv.at)) abgerufen wer-

Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4	Phase 5	Phase 6	
Interpandemische Periode		Pandemie-Warnstufe			Pandemie-Periode	Post-Pandemie-Periode
Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4	Phase 5	Phase 6	Post-Pandemie-Periode
Keine neuen Subtypen beim Menschen	Keine neuen Subtypen bei Menschen	Humane Infektion mit neuem Influenza-Subtyp	Geringe Anzahl von Mensch-zu-Mensch-Übertragung	Hohe Anzahl von Mensch-zu-Mensch-Übertragung	Erhöhte und wesentliche Übertragung, gesamte Population	Rückgang zu Interpandemischer Periode
Geringes Risiko von Übertragung auf Menschen	Wesentliches Risiko von Übertragung auf Menschen	Seltene Mensch-zu-Mensch-Übertragung	Hohe Lokalisation	Nach wie vor Lokalisation	Globales Pandemie-Risiko	

ABB. 2 Influenza-Pandemie-Warnstufen der Weltgesundheitsorganisation<sup>42</sup>

den kann<sup>41</sup>. Der Pandemieplan regelt die Kompetenzen und Handlungsabläufe im Pandemiefall und legt unter anderem die Modalitäten der Influenza-Überwachung, der Seuchenhygiene, der Bevorratung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und Behandlung von Influenza-Patienten (insbesondere Schlüsselkräften) und der Bereitstellung eines Pandemie-Impfstoffes fest.

Im Pandemiefall erhalten die im Gesundheitsbereich tätigen Personen laufend aktualisierte Informationen über die epidemiologische Situation. Ebenso werden die bundeseinheitlichen Richtlinien zur optimalen Nutzung der verfügbaren Ressourcen (Einsatz von Impfstoffen und antiviralen Medikamenten, Hospitalisationskriterien, Durchführung von Krankentransporten etc.) verlaublich. Per Verordnung sind weitergehende Maßnahmen (z. B. die Schließung von Schulen, Anordnung von Schutzmaßnahmen/Schutzimpfungen für medizinisches Personal) möglich.

## 7.2. Pandemieimpfung

Die Impfung ist auch im Pandemiefall der beste Erkrankungsschutz. Für die Entwicklung eines spezifischen Impfstoffs muss der für die Pandemie verantwortliche neue Influenza-Subtyp identifiziert und charakterisiert werden. Erste Kontingente eines solchen Impfstoffes werden in Österreich frühestens nach 8–12 Wochen, d. h. im Verlauf der ersten Influenza-Pandemiewelle zur Verfügung stehen; insgesamt sind 2–3 Wellen zu erwarten. Für einen ausreichenden Schutz sind voraussichtlich 2 Impfungen im Abstand von 4 Wochen erforderlich, wobei zunächst Schlüsselpersonal (und hier vor allem das Influenza-Patienten betreuende medizinische Personal) geimpft wird. In weiterer Folge sieht der Pandemieplan die stufenweise Ausweitung der Durchimpfung auf die gesamte Bevölkerung vor (die dafür erforderlichen Impfstoffkontingente wurden im Rahmen des Influenza-Pandemieplans bestellt). Die genaue Umsetzung, insbesondere im Hinblick auf Prioritätensetzungen (z. B. das vorrangige Impfen von Kindern oder chronisch Kranken), wird im Anlassfall anhand der konkreten Gefährdungssituation und der zur Verfügung stehenden Impfstoffmengen entschieden<sup>41</sup>.

Um die Morbidität und Mortalität im Pandemiefall zu begrenzen, arbeiten verschiedene Hersteller darüber hinaus an Impfstoffen, die auf der Grundlage potenzieller künftiger Pandemie-Auslöser (hoch pathogene aviäre H5-, H7- oder H9-Viren<sup>3</sup>) eine partielle Immunität etablieren und präpandemisch

(z. B. in Verbindung mit der jährlichen Influenza-Impfung) oder nach Ausbruch der Pandemie bis zur Verfügbarkeit spezifischer Impfstoffe verimpft werden sollen. In Europa ist bislang (Stand: November 2008) ein H5N1-basierter präpandemischer Impfstoff zugelassen<sup>43</sup>, weitere Vertreter sind in Entwicklung. In den aktuellen österreichischen Impfempfehlungen<sup>1</sup> sind diese Impfstoffe noch nicht implementiert.

## 7.3. Antivirale Prophylaxe und Therapie

Antivirale Medikamente dienen im Pandemiefall primär zur Überbrückung der Zeitspanne, bis ausreichende Impfstoffmengen zur Verfügung stehen. Ein breiter Einsatz dieser Medikamente wird erforderlich sein, um Mortalität und Morbidität in der Bevölkerung so gering wie möglich zu halten. Zu diesem Zweck hat die Österreichische Bundesregierung ein Kontingent an Oseltamivir und Zanamivir angekauft und eingelagert, das zunächst zur Prophylaxe und Behandlung von Schlüsselkräften (medizinisches Personal, Exekutive, Grundversorgung mit Gas, Wasser, Strom, Lebensmitteln etc.) vorgesehen ist. Darüber hinaus ist die individuelle Bevorratung eines Grundbestandes an antiviralen Medikamenten (nach ärztlicher Verordnung), Schutzmasken und Desinfektionsmitteln in den Haushalten zur Pandemievorsorge empfehlenswert, da ab Phase 4 (*Abbildung 2*) mit einer Ressourcenverknappung zu rechnen ist. Die prophylaktische Einnahme antiviraler Medikamente soll erst ab dem Auftreten erster Krankheitsfälle und nach Aufruf durch das BMGFJ erfolgen.

## 7.4. Rolle betriebsärztlicher Einrichtungen

Betriebliche Vorsorgemaßnahmen haben zentrale Bedeutung für die Eingrenzung von Produktivitätsverlusten, die sich aus massiven Arbeitsausfällen ergeben, und sind für die Aufrechterhaltung eines funktionierenden Wirtschaftsgefüges essenziell. Betriebsärztliche Aufgaben umfassen vor allem die Bevorratung von Schutzbekleidung (Masken, Handschuhe), Desinfektionsmitteln und antiviralen Medikamenten, die Erstellung eines betrieblichen Pandemieplanes inkl. Organisation der Medikamentenabgabe und der Pandemieimpfung sowie die Aufklärung von Unternehmensleitung und Mitarbeitern über die Bedeutung der prophylaktischen (Impfung, Expositionsprophylaxe, Hygiene) und therapeutischen Optionen. ◀◀

# Österreichische Empfehlungen zur Prävention, Diagnose und Therapie von Influenza-Infektionen – 2008

## Mitglieder des Konsensus-Panels



Univ.-Prof. DDR.  
Wolfgang  
Graninger



DDr. Martin  
Haditsch



Dr. Renate  
Hoffmann-  
Dorninger



Prof. MR Dr.  
Hubert Hrabcik



Univ.-Prof. Dr.  
Michael Kunze



Univ.-Prof. Dr.  
Ursula Kunze



Dr. Jadwiga  
Linemayr



Univ.-Prof. DDR.  
Egon Marth



Prim. Univ.-Prof.  
Dr. Ingomar  
Mutz



Univ.-Prof. Dr.  
Theresia  
Popow-Kraupp



Dr. Monika  
Redlberger-Fritz



OMR Dr.  
Wilhelm Sedlak



Dr. Manfred Troll



Prim. Univ.-Doz.  
Dr. Christoph  
Wenisch

### Referenzen

- Impfusschuss des Obersten Sanitätsrates, Impfplan 2008. Evidenz-basierte Empfehlungen des Obersten Sanitätsrates (6. November 2007). [www.bmgfj.gv.at](http://www.bmgfj.gv.at)
- World Health Organization, Immunization, Vaccines and Biologicals. [www.who.int/vaccines/en/Influenza.shtml](http://www.who.int/vaccines/en/Influenza.shtml)
- Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *Lancet* 362:1733-1745, 2003
- Ramet J, Weil-Olivier C, Sedlak W. Influenza vaccination: The paediatric perspective. *Vaccine* 25:780-787, 2007
- Glezen WP. Modifying Clinical Practices to Manage Influenza in Children Effectively. *Pediatr Infect Dis J* 27:738-742, 2008
- Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. Complications of viral influenza. *Am J Med* 121:258-264, 2008
- Monmany J, Rabella N, Margall N et al., Unmasking influenza virus infection in patients attended to in the emergency department. *Infection* 32:89-97, 2004
- Centers for Disease Control and Prevention, Influenza Symptoms and Laboratory Diagnostic Procedures. [www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/](http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/)
- Nicholson KG, Managing influenza in Primary Care. Blackwell Science, London (UK) 1999
- Wenisch C, E-Learning Infektiologie – Influenza. *Verlagsbeilage zu Medical Tribune* 12/2006
- WHO, Influenza Vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 80: 279-287, 2005;
- Zaman K, Roy E, Arifeen SE et al., Effectiveness of Maternal Influenza Immunization in Mothers and Infants. *NEJM* Sep 17, 2008 [Epub ahead of print]
- Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML et al., Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 282:31-35, 1999
- Hayden FG, Atmar RL, Schilling M et al., Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *NEJM* 341:1336-1343, 1999
- Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS et al.; Zanamivir Family Study Group, Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. *NEJM* 343:1282-1289, 2000
- Welliver R, Monto AS, Carewicz O et al.; Oseltamivir Post Exposure Prophylaxis Investigator Group, Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA* 285:748-754, 2001
- 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* 189:440-449, 2004
- Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJ et al.; GG167 Influenza Study Group, Efficacy and Safety of the Neuraminidase Inhibitor Zanamivir in the Treatment of Influenza Virus Infections. *NEJM* 337:874-880, 1997
- Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS et al.; US Oral Neuraminidase Study Group, Efficacy and Safety of the Oral Neuraminidase Inhibitor Oseltamivir in Treating Acute Influenza. *JAMA* 283:1016-1024, 2000
- Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD et al.; Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group, Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. *Lancet* 355:1845-1850, 2000
- Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR et al., Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 326:1235-1241, 2003
- Hedrick JA, Barzilai A, Behre U et al., Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 19:410-417, 2000
- Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS et al., Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 20:127-133, 2001
- Aoki FY, Macleod MD, Paggiaro P et al.; IMPACT Study Group, Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. *J Antimicrob Chemother* 51:123-129, 2003
- Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N et al., Factors influencing the effectiveness of oseltamivir and amantadine for the treatment of influenza: a multicenter study from Japan of the 2002-2003 influenza season. *Clin Infect Dis* 40:1309-1316, 2005
- ATC Fachinformation Tamiflu® – Hartkapseln/Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, Stand: November/Oktober 2007
- ATC Fachinformation Relenza® – Rotadisks Pulver zur Inhalation, Stand: November 2007
- WHO, Epidemic and Pandemic Alert and Response. [http://www.who.int/csr/disease/influenza/oseltamivir\\_summary/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/influenza/oseltamivir_summary/en/index.html)
- Bowles SK, Lee W, Simor AE et al.; Oseltamivir Compassionate Use Program Group, Use of oseltamivir during influenza outbreaks in Ontario nursing homes, 1999-2000. *J Am Geriatr Soc* 50:608-616, 2002
- Kaiser L, Wat C, Mills T et al., Impact of Oseltamivir Treatment on Influenza-Related Lower Respiratory Tract Complications and Hospitalizations. *Arch Intern Med* 163:1667-1672, 2003
- Nordstrom BL, Sung I, Suter P et al., Risk of pneumonia and other complications of influenza-like illness in patients treated with oseltamivir. *Curr Med Res Opin* 21:761-768, 2005
- Lin J, Yu X, Cui D et al., A multicentre, randomized, controlled trial of oseltamivir in the treatment of influenza in a high-risk Chinese population. *Curr Med Res Opin* 22:75-82, 2006
- McGeer A, Severe Disease Due To Influenza in Adults in Toronto, Canada, 2005-2007: Impact of Antiviral Therapy. 18th Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2008, Abstr O25
- WHO, International Travel and Health 2008. <http://www.who.int/ith/en/index.html>
- WHO, Epidemic and Pandemic Alert and Response. [www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/country/en/](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/en/)
- Robert-Koch-Institut, Falldefinition Influenzavirus A/H5N1 (Vogelgrippe, aviäre Influenza) [www.rki.de](http://www.rki.de)
- WHO Rapid Advice Guidelines on pharmacological management of humans infected with avian influenza A (H5N1) virus. WHO/PSM/PARI/2006.6
- WHO Clinical management of human infection with avian influenza A (H5N1) virus. Updated advice 15 August 2007. [www.who.int/csr/resources/publications/en/index.html](http://www.who.int/csr/resources/publications/en/index.html)
- <http://www.virologie.medunivie.ac.at/home/upload/vogelgrippehomepage.pdf>
- WHO, Epidemic and Pandemic Alert and Response. [www.who.int/csr/disease/influenza/en/](http://www.who.int/csr/disease/influenza/en/)
- Influenza Pandemieplan Strategie für Österreich, 1. Auflage 2005, [www.bmgfj.gv.at](http://www.bmgfj.gv.at)
- WHO, Global influenza preparedness plan. The role of WHO and recommendations for national measures before and during pandemics. [www.who.int/csr/resources/publications/Influenza/GIP\\_2005\\_5Eweb.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/Influenza/GIP_2005_5Eweb.pdf)
- <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/prepandrix/H-822-PI-de.pdf>