

Jahrgang 22

Nummer 6/2000

Oseltamivir (P. Ritzmann)	21
Wie Zanamivir muss auch dieser zweite Neuraminidasehemmer bei einer Grippe möglichst früh angewandt werden. Die Krankheitsdauer wird verkürzt, aber nur in bescheidenem Ausmass.	
Neue Influenzaimpfstoffe (E. Gysling)	23
Neben einem intramuskulär anwendbaren virosomalen Impfstoff gibt es neu auch einen intranasalen Impfstoff auf der gleichen Basis. Diese Impfstoffe führen zu einem vergleichbaren Antikörperanstieg wie andere Influenzaimpfstoffe; Studien mit klinischen Endpunkten fehlen noch.	

Synopsis

Oseltamivir

P. Ritzmann

Oseltamivir (Tamiflu®) ist der zweite Neuraminidasehemmer, der zur Behandlung der Influenza A und B empfohlen wird.

Chemie/Pharmakologie

Wie Zanamivir (Relenza®)¹ hemmt der aktive Metabolit von Oseltamivir die Neuraminidase von Influenzaviren. Dieses virale Enzym spielt bei der Freisetzung von neugebildeten Influenzaviren und bei deren Eindringen in Epithelzellen des Respirationstraktes eine wichtige Rolle.

Die Struktur des aktiven Oseltamivir-Metaboliten (Oseltamivircarboxylat) wurde wie auch diejenige von Zanamivir direkt von der Sialinsäure abgeleitet. Beide Substanzen binden sich selektiv an die Neuraminidase aller untersuchter Influenzastämme.²

Pharmakokinetik

Oseltamivir wird nach oraler Verabreichung rasch aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Es ist ein «Prodrug», das in der Leber durch Ester-Hydrolyse in den aktiven Metaboliten (Oseltamivircarboxylat) übergeführt wird. Dieser erreicht 4 bis 5 Stunden nach der Verabreichung maximale Plasmakonzentrationen. Die biologische Verfügbarkeit der aktiven Substanz beträgt etwa 80% der oral eingenommenen Oseltamivir-Dosis. Gemäss den bisherigen Erkenntnissen sind interindividuelle Unterschiede relativ gering und auch die gleichzeitige Nahrungsaufnahme scheint die Bioverfügbarkeit nicht wesentlich zu beeinflussen.

Nach intravenöser Verabreichung beträgt die Halbwertszeit des aktiven Metaboliten knapp 2 Stunden. Nach oraler Einnahme dauern Resorption von Oseltamivir und Umwandlung in den aktiven Metaboliten aber länger als die Elimination, weshalb eine scheinbare Plasma-Halbwertszeit von 7 bis 8 Stunden resultiert.

Die Ausscheidung des aktiven Metaboliten erfolgt in unveränderter Form über die Nieren, wobei auch eine aktive tubuläre Sekretion stattfindet. Bei Personen über 65 Jahren werden etwa 25% höhere Plasmaspiegel gemessen. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion oder bei gleichzeitiger Einnahme von Probenecid (Benemid®, in der Schweiz nicht mehr erhältlich) sind die Spiegel um ein Mehrfaches erhöht.³

Klinische Studien

In einer Studie wurde 80 ungeimpften Freiwilligen eine infektiöse Dosis eines Influenza-A-Stamms (H1N1/Texas/36/91) intranasal inokuliert und 28 Stunden später eine Behandlung begonnen mit Placebo oder Oseltamivir in verschiedenen Dosierungen (20 mg, 100 mg, 200 mg 2mal oder 200 mg einmal täglich). Bei den 69 Personen mit virologisch dokumentierter Infektion war unter der aktiven Behandlung die messbare Viren-Ausscheidung signifikant reduziert (mediane Dauer von 58 gegenüber 107 Stunden). Der Unterschied in den miterfassten Symptomscores war grenzwertig signifikant. Eine Dosisabhängigkeit konnte nicht nachgewiesen werden, die Zahl der Untersuchten war dazu aber wohl zu klein.⁴

Bisher wurden zwei Doppelblindstudien vollumfänglich publiziert, in denen die Wirksamkeit von Oseltamivir bei der Behandlung von natürlich erworbenen Grippeerkrankungen untersucht wurde. Beide Studien wurden nach dem gleichen Protokoll durchgeführt, die eine in Europa, Kanada und Hongkong («europäische Studie»),⁵ die andere in den USA («amerikanische Studie»).⁶ Untersucht wurden Patientinnen und Patienten mit einer grippalen Erkrankung von weniger als 36 Stunden Dauer mit Fieber über 38°C und mindestens einem respiratorischen und einem allgemeinen Symptom. Oseltamivir (2mal täglich 75 mg oder 150 mg) wurde mit Placebo verglichen. Als primärer Endpunkt der Studien galt der Zeitpunkt, zu dem nur noch leichte oder gar keine Grippe-symptome mehr feststellbar waren. In der einen Studie wurde bei 67% von 726 Personen eine Influenza-infektion dokumentiert, in der anderen bei 60% von 629 Personen (über 90% Influenza A). Bei diesen Kranken mit virologischem Influenzianachweis war die Zeit bis zum Verschwinden der Symptome signifikant verkürzt: In der «europäischen Studie» dauerte die Krankheit unter Placebo 117 Stunden, unter der nied-

rigeren Oseltamivir-Dosis 87 und unter der höheren Dosis 82 Stunden (Medianwerte). In der «amerikanischen Studie» betragen die entsprechenden Werte 103 (Placebo), 72 (niedrige Dosis) und 70 Stunden (höhere Dosis). Oseltamivir ergibt also sowohl mit der höheren als auch mit der niedrigeren Dosis eine Verkürzung der Erkrankung um knapp anderthalb Tage. Werden auch die Personen *ohne* dokumentierte Influenzainfektion berücksichtigt, so sind die Unterschiede geringer, aber noch statistisch signifikant. Der Gebrauch von Paracetamol (z.B. Panadol®) und von Antibiotika war tendenziell in den aktiv behandelten Gruppen geringer, die Unterschiede erreichen lediglich für Antibiotika in der «amerikanischen Studie» statistische Signifikanz.⁶ Eine Subgruppenanalyse in der «europäischen Studie» zeigt, dass die Wirkung besser war, wenn die Behandlung weniger als 24 Stunden nach den ersten Symptomen begonnen wurde (die Zahlen für die später Behandelten werden nicht gegeben).⁵

Gemäss Firmenangaben wurden ferner zwei kleinere placebo-kontrollierte Studien mit Oseltamivir bei grippekranken Kindern und Personen mit Herz- oder Lungenkrankheiten durchgeführt. In beiden Studien fand sich eine signifikante Reduktion der Krankheitsdauer bei dokumentierter Influenza-Infektion. Bei den Kindern waren auch Mittelohrentzündungen signifikant seltener. Es werden keine Zahlen zur Wirkung bei *allen* Behandelten angegeben. Dieser dürfte wohl statistisch nicht signifikant gewesen sein.

Die Wirksamkeit von Oseltamivir als *Influenzaprohylaxe* wurde in zwei randomisierten Studien untersucht. Dabei wurden in mehreren amerikanischen Zentren insgesamt 1559 ungeimpfte Erwachsene für sechs Wochen während der Grippezeit mit Oseltamivir (75 mg ein oder zweimal täglich) oder Placebo behandelt. Die Anzahl virologisch dokumentierter Influenza-Erkrankungen wurde von 5% auf 1% vermindert (statistisch signifikant); 29 Personen mussten behandelt werden, um *einen* Grippefall zu verhindern («Number Needed to Treat», NNT).⁷

In einer kleineren, ebenfalls noch nicht in den Einzelheiten veröffentlichten Studie wurde eine sechswöchige Oseltamivir-Prophylaxe bei gut 500 Bewohnerinnen und Bewohnern von Alters- und Pflegeheimen durchgeführt. 80% der Behandelten waren geimpft. Die Zahl dokumentierter Grippeerkrankungen war mit 1% gegenüber 9% unter Placebo wiederum signifikant vermindert. Die hier errechnete NNT von 12 ist mit Vorsicht zu geniessen, da sie auf insgesamt nur 13 Fällen beruht.

Unerwünschte Wirkungen

Oseltamivir verursacht recht häufig Brechreiz und Erbrechen (Brechreiz bei 10 bis 20%, Erbrechen bei 5 bis 10% der Behandelten). Dies hat sich sowohl in den Behandlungs- als auch den Prophylaxestudien gezeigt. Andere unerwünschte Symptome (vor allem Kopfschmerzen) sind unter Oseltamivir und Placebo ähnlich häufig.

Gemäss der Statistik der kanadischen Gesundheitsbehörden wurden zwischen Dezember 1999 und Juni 2000 unter Oseltamivir acht Fälle von bedeutsamen unerwünschten Wirkungen beobachtet. Diese Fälle, je zwei von Pneumonie, Leber- und Nierenversagen, eine Pankreatitis und eine anaphylaktische Reaktion stehen jedoch nicht in einem eindeutigen Zusammenhang mit Oseltamivir.⁸

Praktisch keine Daten existieren zu der Frage, ob die Behandlung mit Neuraminidasehemmern die Immunitätslage bei den Behan-

delten und in der Bevölkerung verändern wird. In den beiden grösseren Therapiestudien ist jedoch der Anstieg der Hämagglutinin-Antikörper durch die Behandlung nicht beeinträchtigt worden (Einzelheiten fehlen). Erfahrungen bezüglich der Entwicklung resistenter Influenzaviren sind bisher nicht vorhanden.

Interaktionen

Ausser der bereits erwähnten Interaktion mit Probenecid sind keine klinisch bedeutsamen Interaktionen bekannt.³

Dosierung/Verabreichung/Kosten

Oseltamivir (Tamiflu®) ist als Kapseln zu 75 mg erhältlich und rezeptpflichtig. Zur Behandlung einer akuten Grippeerkrankung sollen für 5 Tage 2mal täglich 75 mg eingenommen werden. Um die Verträglichkeit zu verbessern, wird eine Einnahme mit den Mahlzeiten empfohlen. Die Behandlung soll so rasch wie möglich (am 1. oder 2. Tag nach Auftreten der ersten Symptome) begonnen werden. Das Präparat ist bisher nicht zur Grippeprophylaxe (und in der EU bisher auch nicht zur Grippebehandlung) zugelassen. Die Sicherheit der Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen sowie bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht genügend dokumentiert. Eine Originalpackung (10 Kapseln) reicht für die empfohlene Behandlungsdauer von 5 Tagen und kostet CHF 86.40. Zanamivir (Relenza®) kostet annähernd so viel (CHF 78.55), eine Influenzaimpfung jedoch nur zwischen 10 und 20 Franken.

Kommentar

Dass Neuraminidasehemmer bei Infektionen mit Influenza-A-Viren zu einer Verkürzung der Krankheitsdauer führen können, kann heute als genügend dokumentiert gelten. Der Effekt ist vergleichsweise klein (1 bis 2 Tage) und hängt wesentlich von einem frühzeitigen Therapiebeginn ab. Es hat sicher keinen Sinn, eine Behandlung mehr als 36 Stunden nach Symptombeginn zu starten. Wenn man auf die Erfahrungen der kontrollierten Studien abstellt, werden auch in der Grippe-Hochsaison bei einer relativ strengen Indikationsstellung etwa 40% an anderen Viren Erkrankte mitbehandelt, die überhaupt keinen Nutzen von der Behandlung haben. Das «verdünnt» den Nutzen, während die unerwünschten Wirkungen bleiben. Momentan sind in der Praxis keine genügend zuverlässigen Schnelltests verfügbar, die eine Eingrenzung der Behandlung auf wirkliche Influenza-Fälle zulassen. Ob die Neuraminidasehemmer in der Zukunft einen Platz finden werden bei der Behandlung der Risikopersonen, welche durch die Grippe am stärksten gefährdet sind, ist heute noch nicht abzuschätzen. Auf keinen Fall darf bei dieser Gruppe von Personen aber die Grippeimpfung vernachlässigt werden. Nach dem aktuellen Wissensstand gibt es keine gut definierte Gruppe von Grippekranken, denen man die Behandlung mit einem Neuraminidasehemmer wirklich empfehlen sollte.

Literatur

- 1 Gysling E. pharma-kritik 1999; 21: 5-6
- 2 Gubareva LV et al. Lancet 2000; 355: 827-35
- 3 He G et al. Clin Pharmacokinet 1999; 37: 471-84
- 4 Hayden FG et al. JAMA 1999; 282: 1240-6
- 5 Nicholson KG et al. Lancet 2000; 355: 1845-50
- 6 Treanor JJ et al. JAMA 2000; 283: 1016-24
- 7 Hayden FG et al. N Engl J Med 1999; 341: 1336-43
- 8 Macdonald L. Can Med Assoc J 2000; 163: 879-85

Neue Influenzaimpfstoffe

E. Gysling

Die Influenzaviren A und B führen jedes Jahr zu Erkrankungen bei 10 bis 20% der Bevölkerung. Wie in einer früheren pharma-kritik-Nummer ausführlich dargestellt,¹ zeigen zahlreiche epidemiologische Studien, dass die parenterale Impfung gegen diese Viren erfolgreich ist. Kohorten- und Fall-Kontrollstudien lassen annehmen, dass mit der Impfung besonders bei älteren Personen die Mortalität und das Risiko von Pneumonien reduziert werden. Mehrere Untersuchungen sind auch zum Schluss gekommen, dass das Kosten-Nutzen-Verhältnis der Influenzaimpfung bei älteren Leuten in der Regel vorteilhaft ausfällt.²

Die Oberflächenantigene der Influenzaviren (Hämagglutinin, Neuraminidase) ändern sich ständig. Influenzaimpfstoffe müssen deshalb jedes Jahr neu verabreicht werden, damit ein Schutz gegen die veränderten Formen der Viren gewährleistet ist. Die Zusammensetzung erfolgt jeweils gemäss WHO-Empfehlungen entsprechend den zu erwartenden Virustypen. In den letzten Jahren wurde regelmässig gegen Varianten von drei Virusstämmen (A/H1N1, A/H3N2, B/Beijing) geimpft.

Neue Influenzaimpfstoffe müssen gemäss der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) bestimmte Mindestanforderungen (siehe Tabelle 1) erfüllen, damit sie zugelassen werden. Dabei handelt es sich ausschliesslich um serologische Kriterien; randomisierte Studien mit klinischen Endpunkten sind nicht verlangt.

Virosomen

Die von den Influenzaimpfstoffen induzierte Antikörperbildung variiert beträchtlich; in Abhängigkeit vom Impfstoff, vom untersuchten Antigen und vom Alter der geimpften Individuen werden protektive Titer in sehr unterschiedlichem Ausmass erreicht. Virosomale Impfstoffe wurden entwickelt, weil man sich von diesen eine höhere immunogene Wirksamkeit verspricht.

Zur Herstellung eines virosomalen Impfstoffes wird Hämagglutinin aus dem Influenzavirus extrahiert und das Antigen in eine aus Phosphatidylcholin und Phosphatidylethanolamin gebildete Liposomenmembran inkorporiert. Die so gebildeten Virosomen weisen eine verstärkte immunogene Wirkung auf und werden auch als «immunopotentiating reconstituted influenza virosomes» (IRIV) bezeichnet. Sie können auch als Träger für andere Antigene, z.B. Malariaerregerproteine, verwendet werden.³

Parenterale Impfung

Unter den Bezeichnungen Inflexal[®] Berna V und Influvac[®] plus ist ein virosomaler Influenzaimpfstoff zur intramuskulären Injektion erhältlich.

In verschiedenen *Tierversuchen* konnte gezeigt werden, dass mittels Liposomen verabreichtes Hämagglutinin zu einer vergleichsweise stärkeren Antikörperbildung führt.⁴

In *klinischen Studien* führte der von der Firma Berna entwickelte virosomale Impfstoff in mindestens ebenso hohem oder höherem Ausmass zur Antikörperbildung wie konventionelle Influenzaimpfstoffe. Im Rahmen einer *randomisierten Studie* erhielten rund die Hälfte von 126 Personen, die in einem Pflegeheim wohnten, diesen virosomalen Impfstoff; ungefähr gleich viele erhielten einen Ganzvirus- oder Subunit-Impfstoff. Alle Impfstoffe waren trivalent und wurden in einer Dosis intramuskulär verabreicht. Vor und 4 Wochen nach der Impfung wurden Antikörpertiter bestimmt. Mit dem virosomalen Impfstoff wurden bei 72% Geimpften protektive Titer gegen den A/H1N1-Stamm erreicht, mit den anderen beiden Impfstoffen signifikant weniger, nämlich nur bei 41%. Auch gegen den Influenza-B-Stamm ergaben sich mit dem virosomalen Impfstoff häufiger protektive Titer, während gegen den A/H3N3-Stamm alle Impfstoffe ähnlich wirkten. Es wurden keine bedeutsamen Nebenwirkungen beobachtet; die bei einem Teil der Behandelten untersuchten Antikörper gegen Phospholipide stiegen nach der Impfung nicht an.⁵

Diese Resultate konnten in einer ähnlichen, ebenfalls bei *geriatrischen Kranken* durchgeführten Doppelblindstudie bestätigt werden.⁶

In einer weiteren randomisierten Studie wurde der virosomale Impfstoff bei 64 *Kindern und Jugendlichen mit zystischer Fibrose* mit einem Subunit-Impfstoff verglichen. Protektive Titer wurden in ähnlicher Weise mit beiden Impfstoffen erreicht.⁷

Wie andere Influenzaimpfstoffe enthalten Inflexal[®] Berna V und Influvac[®] plus pro Dosis (0,5 ml) je 15 µg Hämagglutinin der drei Virusstämmen; für Kinder ab 2 Jahren und Erwachsene wird empfohlen, vor der Grippezeit eine Dosis intramuskulär zu injizieren. Der Preis einer Einzelpackung beträgt CHF 18.45. Bei «Personen mit schwerer Grunderkrankung, bei welchen eine Grippe zu schweren Komplikationen führen kann, und bei über 65jährigen Personen» ist die Impfung kassenzulässig.

Intranasale Impfung

Im Herbst 2000 wurde in der Schweiz der erste intranasal applizierbare Impfstoff gegen Influenzaviren (Nasaflo[®]) eingeführt. Es handelt sich dabei grundsätzlich um den gleichen virosomalen Impfstoff wie für die oben beschriebene intramuskuläre Impfung, allerdings durch die Zugabe eines weiteren Adjuvans (hitzelabiles Escherichia-coli-Toxin, HLT) ergänzt. Als Vorteil des neuen Impfstoffs wird die Induktion von sekretorischen IgA-Antikörpern im Nasen-Rachen-Raum genannt.

Tabelle 1: Wirksamkeitskriterien für Influenzaimpfstoffe (Anforderungen der europäischen Arzneimittelbehörde EMA)

- Serokonversion (mehr als 4facher Titeranstieg) bei mehr als 40% der Geimpften und/oder
- Seroprotektion (Titer von mindestens 1:40) bei mehr als 70% der Geimpften und/oder
- Anstieg des «geometric mean titre» (GMT) um mehr als das 2,5fache

Gemäss Herstellerangaben lässt sich mit dem intranasalen Impfstoff im *Tierversuch* (beim Frettchen, Testvirus: Influenza A/H3N2) ein im Vergleich mit der intramuskulären Impfung überlegener Schutz gegen eine Infektion mit dem Testvirus erreichen.

Ebenfalls gemäss Firmenangaben wurden bisher 15 klinische Studien durchgeführt, an denen über 2000 Personen teilgenommen haben. Die *Immunantwort beim Menschen* wurde bei 80 erwachsenen Freiwilligen getestet: Je 20 Personen erhielten verschiedene Varianten des intranasalen Impfstoffes bzw. den intramuskulären Impfstoff. Wenn 2 intranasale Impfungen (je 7,5 µg Hämagglutinin von jedem Impfstamm + 1 µg HLT) im Abstand von einer Woche verabreicht wurden, so war der Antikörper-Anstieg demjenigen nach der intramuskulären Impfung äquivalent. Dieselbe Dosierung führte zudem zu einem gegenüber der intramuskulären Impfung signifikanten Anstieg der IgA-Antikörper im Speichel. Zytologische Untersuchungen der Nasenschleimhaut lassen vermuten, dass die Impfung mit dem HLT-Adjuvans zu einer Aktivierung der lokalen Immunabwehr führt. Die einmalige intranasale Impfung oder eine Impfung ohne zusätzliches Adjuvans (HLT) war ungenügend wirksam.⁸

In einer randomisierten (bisher erst an einem Kongress vorgestellten) Studie bei 100 Erwachsenen wurden verschiedene Hämagglutinin- bzw. HLT-Dosen intranasal mit einer intramuskulären Dosis des virosomalen Impfstoffes verglichen. Die intranasale Impfung ergab im allgemeinen gleichwertige Titeranstiege wie die injizierte Impfung; nur für den Impfstamm A/Wuhan/H3N2 ergab sich in der Gruppe, die jeweils pro Nasenloch nur 0,5 µg HLT erhielt, eine ungenügende Wirkung.

Wirksamkeit und Verträglichkeit des neuen Impfstoffes wurden bei *jüngeren Erwachsenen* (bis 60 Jahre, n=52) und *älteren Leuten* (über 60, n=54) verglichen. Der Impfstoff wurde im Abstand von einer Woche zweimal appliziert (je 1 Dosis zu 3,75 µg Hämagglutinin von jedem Impfstamm + 1 µg HLT in jedes Nasenloch). In beiden Gruppen wurden protektive Antikörpertiter gegen A/H1N1 bei rund 90% und gegen B/Beijing bei 50 bis 59% erreicht. Gegen A/H3N2 war dies in der Gruppe der Jüngeren bei deutlich mehr Personen der Fall (92%) als bei den Älteren (76%). Die Impfung führte auch zu einem Anstieg des Anti-HLT-Antikörpertiters.⁹

Gemäss einem Kurzbericht führte die intranasale Impfung auch bei *asthmakranken Erwachsenen* zu einer genügenden Immunantwort. Nach einem Bericht des Herstellers wurde die Wirksamkeit des intranasalen Impfstoffes ferner in einer offenen Studie beobachtet, wobei sich zeigte, dass geimpfte Kinder und Erwachsene seltener an Grippe erkrankten als Ungeimpfte.

Unerwünschte Wirkungen der intranasalen Impfung manifestieren sich *lokal* (Rhinorrhoe, Niesen, verstopfte, schmerzende Nase) und *systemisch* (Kopfschmerzen, vereinzelt Durchfall u.a.). Sie betreffen etwa die Hälfte der Geimpften. Die Reaktionen verlaufen in der Regel gutartig und sind von kurzer Dauer. Anhaltspunkte für eine klinisch fassbare Toxizität des Adjuvans (HLT) liegen nicht vor.

Mit Nasalflu[®] soll zweimal, im Abstand von einer Woche, geimpft werden. Dabei wird jeweils in jedes Nasenloch eine Dosis von 3,75 µg Hämagglutinin von jedem Impfstamm + 1 µg HLT verabreicht. Pro Person kostet dies CHF 63.20; die Impfung ist bisher nicht kassenzulässig.

Kommentar

Wir verfügen zwar über relativ gute «allgemeine» Daten zur Wirksamkeit der Influenzaimpfung in der Bevölkerung. In Anbetracht der unvollständigen Schutzwirkung aller Influenzaimpfstoffe ist es dagegen schwieriger, den individuellen Nutzen dieser Intervention abzuschätzen. Weitgehend unklar ist zudem, ob bestimmte Impfstoff-Typen (Spalt-, Ganz- oder Subunitimpfstoffe) vorzuziehen wären. Dies hat sich auch mit der Einführung der hier besprochenen virosomalen Impfstoffe nicht geändert. Natürlich ist anzunehmen, dass die von der europäischen Arzneimittelbehörde vorgegebenen serologischen Wirksamkeitskriterien grosso modo einer klinischen Wirksamkeit entsprechen. Viel aussagekräftiger wären jedoch randomisierte Studien, in denen klinische Endpunkte (z.B. virologisch nachgewiesene Infekte, Pneumonien) erfasst würden. Was die neue intranasale Impfung anbelangt, haben wir bisher nicht genügend Daten, die auf eine der injizierten Impfung überlegene Wirksamkeit schliessen liessen. Hingegen scheint es, lokale und systemische Nebenwirkungen seien nach der intranasalen Impfung häufiger. Für einen anderen, bisher nicht erhältlichen intranasalen Influenzaimpfstoff, der auf abgeschwächten Lebendviren beruht, liegen bereits Doppelblindstudien mit klinischen Endpunkten vor.^{10,11} Wenn der – sehr teuren – virosomal/intranasalen Alternative zukünftig ein Platz innerhalb der Influenzaprävention zukommen soll, müsste auch der virosomale Impfstoff klinisch besser dokumentiert werden.

Literatur

- 1 Stuck AE. *pharma-kritik* 1996; 18: 5-8
- 2 Postma MJ et al. *Drugs Aging* 2000; 17: 217-27
- 3 Polt-Frank F et al. *Clin Exp Immunol* 1999; 117: 496-503
- 4 Gregoriadis G et al. *Vaccine* 1992; 10: 747-53
- 5 Glück R et al. *Lancet* 1994; 344: 160-3
- 6 Conne P et al. *Vaccine* 1997; 15: 1675-9
- 7 Schaad UB et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1163-7
- 8 Glück U et al. *J Virol* 1999; 73: 7780-6
- 9 Glück R et al. *J Infect Dis* 2000; 181: 1129-32
- 10 Belshe RB et al. *N Engl J Med* 1998; 338: 1405-12
- 11 Nichol KL et al. *JAMA* 1999; 282: 137-44

Diese Nummer wurde am 7. November 2000 redaktionell abgeschlossen.

pharma-kritik

Internet-Adresse: <http://www.infomed.org>

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St.Gallen) und Urs A. Meyer (Basel)
Redaktionsteam: Ariane de Luca, Etzel Gysling (Leitung), Urspeter Masche,
Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach
Abonnementspreis für den Jahrgang 22 (2000, 20 Ausgaben): Fr. 96.-
Infomed-Verlags-AG, Blumenaustrasse 7, 9500 Wil
Telefon (071) 910 08 66, Telefax (071) 910 08 77, e-mail: infomed@infomed.org
© 2000 Infomed Wil. All rights reserved.