Digitalis – ein Beispiel für Irrtümer in der Medizin[1]

Von Prof. Dr. med. Dr. jur. h. c. Fritz Scheler, Göttingen

-> siehe auch Strophanthin S. 22

In seiner Rektoratsrede 1959 bezeichnete der Internist Rudolf Schoen Digitalis als das „ideale Mittel für die Behandlung des versagenden Herzens". Er verwies auf William Withering, der die Blätter des roten Fingerhuts (Digitalis purpurea) 1785 als harntreibendes Mittel in den Arzneischatz aufnahm. Withering wies aber schon auf die unterschiedliche Wirksamkeit und auch mögliche tödliche Nebenwirkungen von Digitalis hin. Dieses Dogma galt bis 1987, als das Ergebnis einer Konsensus-Studie formuliert wurde: „Es ist nicht mehr vertretbar, die Herzinsuffizienz ohne ACE-Hemmer zu behandeln" (N Engl J Med 1987; 316: 429). Und: „Die Letalität der Herzinsuffizienz wurde durch Digitalis – zusätzlich zu ACE-Hemmern, Beta-Blockern, Diuretika – nicht signifikant gesenkt, allerdings auch nicht gesteigert" (nach Arzneiverordnungs-Report 2000, S. 419).

Es spricht nicht unbedingt für die kritische Beobachtung am Krankenbett, wenn über lange Zeiten (Jahrzehnte/Jahrhunderte) Fehleinschätzungen einer Therapie unbeanstandet bestehen konnten. Es liefert auch ein Beispiel dafür, wie sehr medizinische und ärztliche „Erfahrungen" mit Skepsis beurteilt werden müssen.

Die Geschichte der Digitalisglykoside ist alt. Schon der Tübinger Arzt und Botaniker Leonhard Fuchs (1491–1565) hat die diuretischen und abführenden Wirkungen der Fingerhut-Extrakte 1542 beschrieben. Von ihm stammt auch die Bezeichnung „Digitalis". William Withering (1741–1799) wird als der Initiator der Digitalisbehandlung angesehen mit seiner 1785 veröffentlichten Arbeit „An account of the foxglove and some of its medical uses".

Es ist interessant, dass diese Veröffentlichung im Jahre 1963 vollständig in Übersetzung herausgegeben und von Boehringer Mannheim an die Ärzteschaft verteilt wurde. In den 60er Jahren hatte die Digitalistherapie eine besondere Bedeutung in Deutschland. Nicht nur für die Behandlung der Herzinsuffizienz sollte Digitalis eingesetzt werden, von manchen Kardiologen (z.B. Reindell, Freiburg) wurde Digitalis sogar für die körperliche Leistungssteigerung empfohlen. Patienten über 40 Jahre, die sich einer Operation unterziehen mussten, erhielten nicht selten zur „Prophylaxe" Digitalis verordnet.

Nachdem in den 50er Jahren chemisch reine Substanzen verfügbar waren, ließen sich auch klinische Studien mit definierten Wirkstoffen durchführen, die nicht nur die therapeutische Wirkung zeigen, sondern auch der Dosisfindung dienen sollten. „Unser Bestreben, in der Herztherapie exakt dosierbaren Reinglykosiden den Vorzug zu geben, veranlasste uns zu einer eingehenden klinischen Prüfung", so formulierten wir in einer 1956 veröffentlichten Arbeit (Voigt G, Scheler F: Klinische Erfahrungen mit Digoxin: Deut Med Wochenschr 1956: 233–245). Wir hatten insgesamt 54 Patienten mit einem reinen Digoxinpräparat behandelt und meinten, eine ausreichende Wirkung in einem Dosisbereich von 0,125 bis 0,5 mg gefunden zu haben.

Bei der viele Jahre späteren Durchsicht dieser Veröffentlichung war nicht zu übersehen, dass die Besserungen vor allem einhergingen mit einer deutlichen Senkung der Herzfrequenz bzw. einer Beseitigung von Herzrhythmusstörungen. Nach vielen Jahren war zu fragen, ob nicht allein die Beseitigung der bei allen Patienten bestehenden Tachykardie bzw. tachykarden Rhythmusstörungen, also die oft ausgeprägte Frequenzsenkung, die entscheidende therapeutische Wirkung war, d.h. ein eher extrakardialer Effekt der Digitalistherapie. Solche Überlegungen haben wir zunächst nicht angestellt. Kasuistische Beobachtungen hätten schon damals nachdenklich machen müssen. So wurde eine deutliche Besserung bei einem Patienten erreicht, bei dem es mit einer „Sättigungsdosis" von 3,3 mg Digoxin während der ersten 5 Behandlungstage zu einer Senkung der Herzfrequenz von 160/min und einem Pulsdefizit auf eine durchschnittliche Frequenz von 80/min ohne Pulsdefizit kam. Bei einem anderen Patienten mit Herzinsuffizienz bei einer lange bestehenden Hypertonie gelang es, durch „Saftfasten" eine Kammerfrequenzsenkung von 120/min auf 85/min zu erreichen, die anschließend verabreichte Digoxindosis von 2,5 mg über 5 Tage führte zu einer beinahe bedrohlichen Frequenzsenkung auf 60/min. Kein Zweifel besteht auch heute noch daran, dass Digitalis die Herzfrequenz senken und damit die Voraussetzung schaffen kann, dass das Herz ökonomischer arbeitet. Aber über welchen Mechanismus wird diese Frequenzsenkung erreicht?

Wir nahmen eine direkte Wirkung auf den Herzmuskel an, wofür tierexperimentelle Beobachtungen durchaus sprechen konnten. Zweifel an einer direkten Digitaliswirkung auf den Herzmuskel hätte man freilich aufgrund einer auch von uns durchgeführten Untersuchung haben können: Nach intravenöser Injektion von C^{14}-markiertem Lanatosid C beim Hund war die Glykosidaufnahme des Herzmuskels schon nach 3 min beendet, d.h. dass eine anhaltende und fortlaufende Glykosidanreicherung im

[1] Dieses Manuskript erstellte der frühere langjährige Vorsitzende der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Professor Dr. med. Dr. jur. h.c. Fritz Scheler wenige Wochen vor seinem plötzlichen Tod. Es war besprochen, dass diese Arbeit in diesem Heft der AVP veröffentlicht werden sollte. Prof. Scheler hatte dann aber keine Möglichkeit mehr, die Arbeit endgültig zu redigieren. Da wir die darin enthaltenen Gedanken aber für grundsätzlich wichtig halten, veröffentlichen wir diese Arbeit in einer von uns redaktionell bearbeiteten Form und glauben, damit in seinem Sinne zu handeln.

Herzmuskel offenbar nicht besteht. Die Arbeit wurde ohne Beanstandung in einer renommierten Zeitschrift aufgenommen (Arch Exp Path Pharmakol 1962; 244: 117–144). Der Hauptautor war H. J. Bretschneider, dazu gehörten noch weitere Mitarbeiter aus der Nuklearmedizin, Pathologie, Pharmakologie und Labormedizin. Als junger Mitarbeiter aus einem pharmakologischen Institut kommend, gehörte ich auch dazu.

Die mit großem experimentellem Aufwand erhobenen Befunde, die in der Zusammenfassung deutlich beschrieben wurden, hätten eigentlich nachdenklich machen müssen hinsichtlich der damals vorherrschenden Lehrmeinung, dass Digitalis direkt und zwar anhaltend auf den Herzmuskel einwirkt und somit die Herzarbeit verstärkt. Aber man hätte ein Dogma gestört. Bei einem späteren Symposium hatte ein, wenn nicht der führende Kardiologe (Grosse-Brockhoff, Düsseldorf) in einer Diskussion sehr apodiktisch gefordert, dass man bei schwer beherrschbarer Herzinsuffizienz so viel wie möglich (bis zum Erbrechen) Digitalis-Präparate verabreichen müsse (K. Graef: Probleme der klinischen Prüfung von herzwirksamen Glykosiden, Steinkopff 1968).

Trotz dieser von unserer eigenen Arbeitsgruppe bereits 1962 erhobenen experimentellen Befunde bekam die Digitalistherapie zunächst Aufwind, da chemisch exakt definierbare Präparate verfügbar wurden und damit die Dosierung genauer werden konnte. Dazu kam, dass der Einfluss auf den Elektrolythaushalt unter der Therapie überwacht werden konnte und damit die Digitalistherapie sicherer wurde.

Obwohl wir bei jeder Digitalisbehandlung strikt auf einen ausgeglichenen Elektrolythaushalt achteten, mussten wir aber trotzdem feststellen, dass es zu Digitalisintoxikationen kam, die wir zunächst nicht erklären konnten. Erst eine Beobachtung bei einer jungen Frau half weiter, bei der es trotz Erhöhung der Digitalisdosierung nicht zu dem erwünschten Abfall der Herzfrequenz kam, vielmehr kam es mit jeder Dosissteigerung zu einer weiteren Steigerung der Herzfrequenz. Wir mussten also feststellen, dass die therapeutische Digitaliswirkung in einen toxischen Bereich abglitt. Die Lösung fanden wir auf einmal: Bei dieser Patientin bestand eine Niereninsuffizienz. Die Serum-Kreatininwerte waren während des stationären Aufenthaltes ständig angestiegen. Plötzlich kamen wir auf die Idee, dass es mit der Niereninsuffizienz zu einer Ausscheidungsstörung von Digitalis und damit zu einer Kumulation kommen könnte. Die Patientin hatte Celadigal® eingenommen, ein relativ kurz wirkendes, vorwiegend renal ausgeschiedenes Digitalisglykosid.

Eine Nachfrage bei einem der führenden Pharmakologen, der zudem einen Handbuchartikel über Digitalis verfasst hatte, war enttäuschend: Er machte uns klar, dass bei Verabreichung eines Medikamentes von wenigen Milligramm – 0,25 bis 0,5 mg – im Organismus nach der Verteilung in den Körperflüssigkeiten und Organen höchstens noch Blutkonzentrationen im Bereich weniger Mikrogramm vorhanden sein könnten.

Wir untersuchten nun retrospektiv 29 Patienten mit Niereninsuffizienz und fanden bei einer üblichen Dosierung eine ausgeprägte Kumulation in folgender Reihenfolge: Strophanthin > Digoxin > Lanatosid C. Keine Zeichen der Kumulation fanden sich bei Digitoxin. Unsere Befunde versuchten wir in einer Arbeit in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift zu veröffentlichen. Die eingereichte Arbeit blieb fast ein Jahr bei dem Herausgeber liegen. Erst als im Augustheft 1965 des American Journal of Medicine (JAMA) eine Arbeit von Doherty et al. erschien, wurde im Septemberheft auch unsere Arbeit veröffentlicht (Scheler F, Wigger W, Höffler D, Quellhorst E: Steigerung der Digitalistoxizität bei eingeschränkter Nierenfunktion. Deut Med Wochenschr 1965; 37: 1614–1620). Aufgrund unserer Beobachtungen wiesen wir darauf hin, dass bei Niereninsuffizienz durch die „kurz wirkenden" Substanzen Strophanthin und Digoxin mit Intoxikationen zu rechnen ist, wenn die Dosis nicht deutlich vermindert wird. Unter Digitoxin war hingegen nicht mit einer Kumulation zu rechnen, wenn die übliche Dosis eingehalten wurde.

Bald entzündete sich eine heftige Diskussion daran, ob die relativ kurz wirkenden, kurz steuerbaren, allerdings bei Einschränkung der Nierenfunktion stärker kumulierenden Digoxine bevorzugt werden sollten gegenüber Digitoxin. Dieses hat allerdings den Nachteil, dass bei Überdosierungen die Wirkung nur langsam abnimmt, während Intoxikationen durch Überdosierungen bei Digoxin relativ rasch abklingen.

Es gab unter den Experten fast weltanschauliche Auseinandersetzungen über die Wahl des geeigneten Digitalisglykosides. Bei der Entscheidung in der Praxis spielte „Aufklärung" vonseiten der betroffenen Pharmafirmen eine wesentliche Rolle. Zahlreiche Symposien und Fortbildungsveranstaltungen wurden von den jeweils beteiligten Firmen durchgeführt, um ihr Produkt durchzusetzen. Dabei haben sich die Firmen Beiersdorf und Boehringer Mannheim besonders engagiert. Noch 1985 – also fast 10 Jahre nach Beginn der Auseinandersetzung – nahmen die Digoxine Novodigal® und Lanitop® in der Verordnungshäufigkeit unter allen Arzneimitteln Rang 1 und 2 ein, während Digitoxin in Digimerck® nur auf Platz 12 kam (Arzneiverordnungs-Report 1985).

Die Situation veränderte sich im nächsten Jahrzehnt beinahe dramatisch. Die Digitalis-Präparate wurden nur noch zurückhaltend verordnet. Im Arzneiverordnungs-Report 1998, der über die Verordnungshäufigkeit des Jahres 1997 Auskunft gibt, waren Novodigal® auf Rang 21, Digimerck® auf Rang 34 und Lanitop® sogar auf Rang 67 zurückgefallen. Diese Tendenz setzte sich kontinuierlich fort: 1999 Novodigal® Rang 25, Digimerck® Rang 41 und Lanitop® Rang 107.

Bemerkenswert ist, dass eine Änderung der Therapiegewohnheiten nicht schlagartig erfolgte. Seit Mitte der 80er Jahre traten die ACE-Hemmer an die Stelle von Digitalis in der Behandlung der Herzinsuffizienz (siehe oben). Aber nur ganz allmählich setzte sich in der Praxis

dieses neue Konzept durch. Dies ist vielleicht ein generelles Problem. Neue Therapieverfahren, und das wird auch für neue diagnostische Verfahren zu gelten haben, brauchen Zeit, um eine breite Anerkennung zu finden. Im Frühjahr 2001 sagte ein junger Assistenzarzt einer großen städtischen Klinik, der drei Jahre vorher die Universität verlassen hatte: „Wir wenden Digitalis nicht mehr an, in der Stadt gibt es noch einige ältere Kollegen, die Digitalis dazu verordnen".

Einer besonderen Erwähnung bedarf die Strophanthintherapie bei Herzinsuffizienz. Auf einer offiziellen Fortbildungsveranstaltung der Bundesärztekammer im Rahmen einer Fortbildungswoche in Badgastein propagierte der Fortbildungsbeauftragte der Bundesärztekammer nicht nur das unzweifelhaft wirksame, intravenös verabreichte Strophanthin, sondern er propagierte auch die orale Anwendung, obwohl nur 5 % resorbiert werden. deshalb oral 20fach höher dosiert Strophanthin blieb bis in die 90er Jahre bei älteren Ärzten in Gebrauch, ja viele ließen sich Strophanthin selbst spritzen. Wie häufig bei intravenösen Injektionen verbanden Patienten (und Ärzte) damit eine besondere Wirkung: persönlicher Kontakt, es wirkt schnell, der Arzt setzt sich für mich direkt ein. In gewisser Weise gilt dies auch für die i.m.- oder s.c.-Injektionen, die oft von Patienten direkt gewünscht und gefordert werden, obwohl nachweisbar die orale Verabreichung den gleichen Effekt hat. Von dem bekannten Internisten Friedrich von Müller (1858–1941) soll die Aussage stammen: „Es bleibt ein Hang zur Mystik, der tief im Wesen des menschlichen Gemüts liegt, auch heute noch mit der Tätigkeit des Arztes vielfach verbunden. Jeder Arzt wird so ein therapeutischer Enthusiast".

Nicht nur die Behandlung mit ACE-Hemmern setzte sich erst allmählich durch, unerwünschte – tatsächliche oder vermeintliche – Wirkungen wurden überbewertet. Einen wesentlichen Fortschritt in der Behandlung der Herzinsuffizienz und der Hypertonie brachten die Diuretika: 1959 Chlorothiazid, Hydrochlorothiazid (Esidrix®), Chlortalidon (Hygroton®), 1962 Furosemid (Lasix®). Nicht ohne Weiteres, vor allem nicht schnell und zügig, fanden diese neuen Möglichkeiten ihren Platz in der Therapie. Noch 1967 hörte man von einer medizinischen Autorität (F. Grosse-Brockhoff) auf einem wissenschaftlichen Symposium: „Auch ich habe den Eindruck, dass die Herzinsuffizienz heutzutage oft ungenügend mit Digitalis und überreichlich mit Diuretika behandelt wird". Wieder einmal ein Beispiel, wie Autoritäten den Fortschritt verzögern können. Die Praktiker hatten es inzwischen sogar vom Pharmareferenten besser erfahren!

FAZIT

Aus meinen Darlegungen ziehe ich den Schluss:

1. Autoritäten und Spezialisten können sich von Vorurteilen nicht lösen, ihre Aussagen sollten besonders kritisch aufgenommen werden.
2. Experimentelle Untersuchungsergebnisse ebenso wie klinische Studien verlangen eine von den Autoren unabhängige Beurteilung.
3. Die Umsetzung neuer Behandlungsstrategien in die Praxis erfolgt nur mit großer Verzögerung.
4. Die pharmazeutische Industrie kann die Verordnung ihrer jeweiligen Präparate vor allem durch unterschiedlich strukturierte „gesponserte" Veranstaltungen steuern.
5. „Meinungsträger" lassen sich unter den renommierten Vertretern des jeweiligen Arbeitsgebietes leicht finden, wenn eine „Zusammenarbeit" mit der Industrie etabliert wurde.
6. Man hat sich damit abzufinden, dass es in allen Bereichen – vor allem auch in der Therapie – keine letzten Wahrheiten geben kann, weshalb eine ständige Auseinandersetzung mit eigenen Erfahrungen und mit den tatsächlichen bzw. vermeintlichen neuen Entwicklungen eine unaufhebbare Notwendigkeit bleiben muss. Neue Konzepte müssen sich gegenüber Standardverfahren prüfen lassen.

„Die Praxis verlangt Wissen, d. h. aber, sie ist genötigt, das jeweils verfügbare Wissen wie ein Abgeschlossenes und Gewisses zu behandeln" (H.-G. Gadamer: Über die Verborgenheit der Gesundheit).

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. med. E. Quellhorst, Hannoversch Münden. Weitere redaktionelle Arbeiten übernahm Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen, Berlin.

Nachwort

In einigen Gesprächen, die der Herausgeber mit Prof. Scheler über diese Darlegungen führte, betonte er, wie wichtig ihm folgender grundsätzlicher Aspekt sei: Jeder Arzt erlebt täglich, dass ein Medikament bei dem einen Patienten so und bei dem anderen ganz anders wirkt. Vor diesem Phänomen stehen oder standen wir ratlos und achselzuckend. Mit der hier beschriebenen Entdeckung, dass renal ausgeschiedene Digitalisglykoside bei Niereninsuffizienten viel stärker wirken als bei Nierengesunden, war zum ersten Mal eine patientengebundene Eigenschaft entdeckt worden, die das oben beschriebene Phänomen erklärt. Inzwischen sind wir zuversichtlich, in nächster Zukunft zu einer besser auf den individuellen Patienten zugeschnittenen Therapie zu kommen (Stichworte: HLA-System, Cytochrom-P450-System u.a.). 1962 selbst am Beginn dieses Weges gestanden zu haben, darauf war Fritz Scheler – und sicher zu Recht – ein wenig stolz.

Hö

Zur Wirkung von Digitalis aus heutiger Sicht möchten wir unser Fachmitglied Prof. Dr. med. K. Wink zu Wort kommen lassen.

Der therapeutische Wert des Digitalis aus heutiger Sicht

Einen gewissen Stellenwert hat Digoxin auch heute noch. So ist es sehr wohl indiziert, wenn eine Tachykardie infolge rascher Überleitung von Vorhofflimmern behandelt werden muss, um durch eine Frequenzsenkung eine hämodynamische Verbesserung zu erzielen. In der RADIANCE-Studie hat sich gezeigt, dass das Absetzen von Digoxin mit einem vermehrten Auftreten von Beschwerden, Verringerung der Leistungsfähigkeit und Verschlechterung der Lebensqualität einherging. Die erfolgreichen ACE-Hemmer-Studien (CONSENSUS, SOLVD, V-HeFT II, Hy-C) wiesen in der Basistherapie Digitalis auf.

In der DIG-Studie erhielten 6.800 Herzinsuffizienz-Patienten mit Sinusrhythmus randomisiert entweder oral 1-mal täglich 0,25 mg Digoxin (modifiziert nach Alter, Geschlecht, Gewicht und Nierenfunktion) oder Placebo zusätzlich zu einer Basistherapie mit Diuretika und ACE-Hemmern. In dieser Studie mit einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 3 Jahren wurde zwar die Gesamtmortalität nicht beeinflusst (34,8 % bzw. 35,1 % in der Digoxin- bzw. Placebogruppe), jedoch nahm die Hospitalisierungsrate (Verschlechterung der Herzinsuffizienz) signifikant ab (11,6 % vs 13,2 %), allerdings um den Preis, dass in der Digoxin-Gruppe signifikant häufiger tödliche Arrhythmien, Tod durch eine koronare Herzerkrankung, Bradyarrhythmien, Low-output-Syndrom bzw. ein operativer Eingriff am Herzen auftraten. Man muss allerdings in Frage stellen, ob die Aussagekraft (Power) dieser Studie ausreichend ist, und es ist nicht auszuschließen, dass evtl. eine weitere Studie doch ergibt, dass Digoxin eine Senkung der Gesamtmortalität bewirkt.

Prof. Dr. med. K. Wink
Victor-Kretz-Straße 11
77723 Gengenbach

FAZIT

Die Wertschätzung der Digitalistherapie war in der Vergangenheit weit überzogen, hier ist F. Scheler absolut zuzustimmen. Von einer vollständigen Unwirksamkeit wird man jedoch nicht sprechen dürfen. Schließlich aber muss die Frage nach Nutzen und Risiko gestellt werden. Hier ist an die häufigen Digitalisintoxikationen und Bradyarrhythmien zu denken, insbesondere wenn renal ausgeschiedene Substanzen wie Digoxin gegeben werden und eine sich verändernde Nierenfunktion nicht bemerkt wird. Wir neigen heute eher dazu, das Risiko höher als den Nutzen einzuschätzen.

Oseltamivir (Tamiflu®) zur Therapie und Prophylaxe der „Grippe"

Mit Oseltamivir ist seit Herbst 2002 nach Zanamivir (Relenza®) der zweite Neuraminidase-Hemmer zur Therapie und Prophylaxe der Influenza verfügbar. Beide Arzneistoffe hemmen die Neuraminidasen, die an der Oberfläche des Virus lokalisiert und für die Freisetzung der Viruspartikel notwendig sind. Oseltamivir verhindert so das Ablösen replizierter Viren von der Oberfläche infizierter Zellen und damit die Ausbreitung der Infektion. Spätestens 36 Stunden nach Infektionsbeginn sollten Neuraminidase-Hemmer eingenommen werden. Die Therapie verkürzt die Dauer einer influenzabedingten Infektion um etwa ein bis zwei Tage.

Während Zanamivir viermal täglich inhaliert werden muss, wird Oseltamivir zweimal täglich oral verabreicht. Oseltamivir ist zugelassen als Therapeutikum bei Erwachsenen und Kindern ab dem ersten Lebensjahr sowie als Prophylaktikum nach Kontakt mit Erkrankten (Postexpositionsprophylaxe) für Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren. Ferner besteht eine Zulassung für eine mehrwöchige saisonale Prophylaxe gegen Influenza A und B, wenn ein Mangel an geeignetem Impfstoff besteht und eine Pandemie ausbricht. Zur Prophylaxe reicht eine einmal tägliche Gabe aus.

Wirksamkeit in der Therapie von Influenza-Infektionen

Ein direkter Wirksamkeitsvergleich mit Zanamivir oder Amantadin oder mit anderen prophylaktischen Maßnahmen wie einer Grippeimpfung liegt bislang nicht vor. Die Wirksamkeit von Oseltamivir in der Behandlung von gesunden erwachsenen Patienten unter 65 Jahren und Kindern, bei denen während einer Grippesaison influenzaähnliche Symptome auftraten, ist durch kontrollierte Studien belegt. Oseltamivir verkürzt die Dauer einer vornehmlich durch Influenza A bedingten Infektion um 30 bis 36 Stunden, wenn die Therapie innerhalb von 36 Stunden nach Einsetzen der Symptome begonnen wurde. Bei Kindern traten weniger Folgeerkrankungen auf, die einer antibiotischen Therapie bedurften, insbesondere akute Mittelohrentzündungen (28 % unter Placebo, 17 % unter Verum). Bei älteren und Hochrisikopatienten mit chronischen kardialen oder respiratorischen Erkrankungen ist die Wirksamkeit einer Oseltamivir-Therapie bisher nicht nachgewiesen.

Wirksamkeit in der Prophylaxe von Influenza-Infektionen

Oseltamivir vermindert das Auftreten einer Influenza-Infektion sowohl pro-