

Influenza Report 2006



Herausgegeben von

Dr. med. Doris Behrens

Adaptiert nach

Influenza Report 2006

von B. S. Kamps, C. Hoffmann und W. Preiser

www.InfluenzaReport.com

Wichtiger Hinweis für die Leser:

Hinweise zu Dosierung und Applikationsform wurden nach bestem Wissen und mit großer Sorgfalt überprüft. Es können jedoch weder der Verlag noch die Herausgeber eine Gewähr für die Richtigkeit der Angaben übernehmen. Jeder Leser ist angehalten, durch Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate festzustellen, ob die dort gegebenen Empfehlungen – insbesondere auch hinsichtlich möglicher Kontraindikationen – gegenüber den Angaben in diesem Buch abweicht. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Für Hinweise und Änderungsvorschläge zu unseren eigenen Angaben sind wir dankbar.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht immer besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist als Ganzes und in Teilen urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Weiterverarbeitung in elektronischen Systemen ist den engen Grenzen des Urheberrechts entsprechend unzulässig und strafrechtlich verfolgbar.

Inhaltsverzeichnis

Kapitel 1: Influenza 2006	9
Globale Bedeutung	10
Epidemien und Pandemien.....	10
1918.....	13
1957.....	14
1968.....	15
Aktuelle Situation.....	15
Einfluß auf das Individuum.....	16
Das Virus	17
Voraussetzungen für den Erfolg.....	17
Virologie	19
Natürliches Reservoir + Überleben.....	19
Übertragung.....	20
H5N1: Auf dem Vormarsch.....	22
Individueller Umgang mit Influenza H5N1	23
Prophylaxe einer Epidemie.....	23
Behandlung der Epidemie.....	25
Prophylaxe einer Pandemie.....	25
Behandlung in einer Pandemie	27
Weltweite Strategien	28
Strategien für eine Epidemie.....	28
Strategien für eine Pandemie	28
Verteilung.....	32
Zusammenfassung.....	32
Golden Links	33
Interviews	33
Literatur	33
Kapitel 2: Aviäre Influenza.....	43
Einleitung.....	43
Die Viren	45
Natürliches Wirtsspektrum.....	49
Pathogenese der Geflügelpest.....	51
Krankheitsbilder	53
Pathologie	54
NPAI.....	54
HPAI.....	54
Differentialdiagnosen	56

Labordiagnostik	56
Beprobung	56
Probentransport	56
Diagnostische Verfahren	57
Übertragung	59
Übertragung von Vogel zu Vogel	59
Verbreitung	61
Übertragung auf Menschen	61
Übertragung auf andere Säugetiere	62
Geflügel	64
Menschen	65
Ökonomische Konsequenzen	65
Bekämpfungsmaßnahmen gegen HPAI	66
Impfung	67
Pandemie-Risiko	69
Schlussfolgerung	70
Literatur	71
Kapitel 3: Virologie der humanen Influenza	86
Struktur	86
Hämagglutinin	87
Neuraminidase	88
M2 Protein	89
Mögliche Funktion der NS1	89
Mögliche Funktion der NS2	89
Replikationszyklus	89
Adsorption des Virus	89
Eindringen des Virus	90
“Uncoating des Virus”	90
Synthese viraler RNA und viraler Proteine	90
Virus-“shedding” und Infektiosität	90
Literatur	91

Kapitel 4: Pathogenese und Immunologie	92
Viruseintritt: Wie gelangt das Virion in den Körper?.....	93
Bindung an die Wirtszelle.....	94
Wo findet die primäre Replikation statt?	96
Wie breitet sich die Infektion im Körper aus?	97
Wie reagiert das Immunsystem auf die Infektion?	97
Wie wird die Influenza übertragen?	101
Immunologie.....	102
Die humorale Immunantwort	102
Zusammenfassung	106
Literatur	107
Kapitel 5: Vorkehrungen für eine Pandemie.....	112
Einführung	112
Frühere Influenzapandemien.....	112
Gefahr einer H5N1 Pandemie	112
Vorkehrungen gegen eine Influenzapandemie	113
Stufen einer Pandemie	114
Zeitraum zwischen den Pandemien und Zeit des Pandemialarms.....	114
Surveillance	114
Einbindung der Labordiagnostik	116
Impfstoffe	117
Antivirale Medikamente	118
Allgemeine Maßnahmen	119
Pandemiephase	123
Surveillance.....	123
Therapie und stationäre Behandlung.....	124
Humanressourcen: Medizinisches Personal.....	124
Geographisch ausgerichtete Prophylaxe und Maßnahmen zur sozialen Abschirmung	124
Infektionswege: Symptomatische Fälle nachverfolgen	125
Grenzkontrolle.....	125
Hygiene und Desinfektion	126
Mitteilungen über Risiken.....	126
Zusammenfassung	126
References	128
Kapitel 6: Impfstoffe.....	132
Einführung	132
Impfstoffentwicklung	132
Rückblick	132

Jährliche Impfstoffherstellung	133
Efficacy und Effectiveness	138
Nebenwirkungen.....	139
Empfehlungen zur Anwendung.....	140
Indikationen.....	140
Kontraindikationen.....	143
Dosierung / Anwendung	144
Strategien für den Umgang mit einem begrenzten Vorrat an Influenzaimpfstoffen	146
Methoden zur Verteilung des Impfstoffes und ihre Limitationen	147
Impfstoffe gegen eine Influenzapandemie	147
Entwicklung	147
Kontroversen	151
Die ideale Welt – 2025.....	153
Literatur	153
Weitere Literatur und Hörmedien.....	153
Quellenverzeichnis.....	154
Kapitel 7: Laboruntersuchungen.....	159
Einleitung.....	159
Laborchemische Diagnose der menschlichen Influenza	159
Die richtige Gewinnung von Probenmaterial	159
Klinische Bedeutung und Wertigkeit der Labordiagnose	160
Labortests.....	161
Direkte Methoden.....	161
Methoden zur Virusisolierung	162
Serologie	163
Schnelltest	164
Differentialdiagnose der grippeähnlichen Erkrankung	165
Diagnosestellung bei Verdacht einer humanen Infektion mit dem Vogelgrippevirus	166
Einleitung	166
Probengewinnung.....	166
Methoden der Virusdiagnostik.....	166
Weitere Laborergebnisse.....	167
Neue Entwicklungen und die Zukunft der Influenzadiagnostik.....	167
Zusammenfassung	168
Weiterführend Internetadressen zum Thema “Influenzadiagnostik”	168
Literatur	168

Kapitel 8: Klinisches Bild	170
Die einfache Virusgrippe.....	170
Komplikationen der Influenza beim Menschen	172
Sekundäre bakterielle Pneumonien	172
Primäre virale Pneumonie.....	172
Gemischt viral/bakterielle Pneumonien	173
Verschlechterung einer chronisch pulmonalen Erkrankung	173
Krupp-Husten.....	173
Ausbleiben der Genesung	173
Myositis.....	174
Kardiale Komplikationen.....	174
Toxisches Schock Syndrom.....	174
Reye-Syndrom.....	175
Komplikationen bei HIV-infizierten Patienten	175
Vogelgrippeinfektion beim Menschen	175
Klinisches Bild.....	176
Klinischer Verlauf.....	176
Literatur	177
Kapitel 9: Behandlung und Prophylaxe	181
Einführung.....	181
Antivirale Medikamente.....	181
Neuraminidaseinhibitoren.....	182
M2-Ionenkanalblocker	184
Therapie der "klassischen" Influenza beim Menschen	186
Antivirale Therapie	186
Antivirale Prophylaxe	187
Besondere Situationen.....	189
Therapie der menschlichen Influenza vom Typ H5N1	190
Prophylaxe der Virusübertragung.....	191
Prophylaxe einer globalen Pandemie	193
Zusammenfassung	194
References	194
Kapitel 10: Medikamentenprofile	201
Amantadine.....	201
Pharmakokinetik	202
Toxizität	202
Wirksamkeit	203
Resistenzen.....	203
Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten.....	204

Empfehlungen zur Anwendung	204
Zusammenfassung.....	205
Literatur	206
Oseltamivir	208
Einleitung	208
Struktur.....	208
Pharmakokinetik	209
Toxizität	210
Wirksamkeit	211
Resistenz	214
Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten.....	215
Empfehlungen zur Anwendung	215
Zusammenfassung.....	216
Literatur	217
Rimantadin.....	222
Einleitung	222
Struktur	223
Pharmakokinetik	223
Toxizität	223
Wirksamkeit	224
Resistenz	225
Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten.....	225
Empfehlungen zur Anwendung	226
Zusammenfassung.....	226
Literatur	227
Zanamivir.....	229
Einleitung	229
Struktur.....	229
Pharmakokinetik	230
Toxizität	230
Wirksamkeit	231
Resistenz	234
Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten.....	234
Empfehlungen zur Anwendung	234
Zusammenfassung.....	235
Literatur	236

Kapitel 1: Influenza 2006

Bernd Sebastian Kamps und Gustavo Reyes-Terán

Übersetzt aus dem Englischen von Doris Behrens

Influenzapandemien gleichen großen Naturkatastrophen: Wir wissen, dass es weitere geben wird, aber wir kennen weder den Zeitpunkt noch das Ausmaß. In den meisten anderen Aspekten unterscheiden sie sich jedoch. Erdbeben in Tokio oder San Francisco dauern nur Sekunden bis wenige Minuten – Pandemien dagegen verbreiten sich in aufeinander folgenden Wellen über Monate oder Jahre um die Welt. Entsprechend unterschiedlich sind die Folgen: Eine Influenzapandemie kann tausendmal tödlicher ausfallen als der tödlichste Tsunami.

Ebenso unvorhersehbar wie Influenzapandemien sind, ist auch das Virus selbst. Wir wissen nichts über die Pathogenität des nächsten pandemischen Virusstammes. Die nächste Pandemie könnte relativ gutartig verlaufen, wie 1968 und 1957, oder wirklich bösartig wie die Episode von 1918. Wir wissen nicht, ob die nächste Pandemie durch das gegenwärtige H5N1-Virus oder durch einen anderen Virusstamm ausgelöst wird. Wir wissen nicht, wie sich die nächste Pandemie zeitlich entwickelt und wie schnell bzw. in wie vielen Wellen sie sich um die Welt verbreitet. Wir wissen nicht, welche Altersgruppen bezüglich eines schweren Krankheitsverlaufes besonders gefährdet sind. Und wir haben keine Vorstellung darüber, ob die nächste Pandemie 2, 20 oder 200 Millionen Menschen umbringen wird.

Es überrascht nicht, dass Mitarbeiter des Gesundheitswesens mittlerweile auf das Risiko einer neuen Pandemie aufmerksam geworden sind. Das Auftreten der H5N1-Influenza bei Vögeln mit gelegentlicher Übertragung auf Menschen ist wegen der interessanten Parallelen zwischen dem H5N1-Virus und dem Influenzastamm von 1918 von großem Interesse. Sollte H5N1 die Eigenschaft erlangen, leicht von Mensch zu Mensch übertragbar zu sein, sagt selbst die zurückhaltendste Prognose weltweit bis zu einige 100 Millionen ambulante Arztbesuche, mehr als 25 Millionen Krankenhauseinweisungen und einige Millionen Todesfälle voraus ([WHO Checklist 2005](#)). Wenn man mit einer unbekanntem Bedrohung konfrontiert wird, ist es ratsam, sich das Schlimmste vorzustellen und dafür Vorbereitungen zu treffen. Weil es sich um eine weltweite Bedrohung handelt, müssen auch die Strategien weltweit greifen – eine schwierige Aufgabe, da unser Planet in mehr als 200 Nationen aufgeteilt ist. Der Umgang mit Nationen und deren politischen Führungen ähnelt dem Umgang mit Kindern in einem Kindergarten. In diesem schwierigen Zusammenhang leistet die WHO eine erstaunliche Arbeit.

In den folgenden Abschnitten werden wir die unterschiedlichen Facetten des Krieges gegen Influenza betrachten: Die globale und die individuelle Bedeutung der Erkrankung, das eigentliche Virus und den sowohl individuellen als auch globalen Umgang mit etwas, das sich eines Tages in der Medizingeschichte als die Krise im Gesundheitssystem mit der größten Herausforderung herausstellen könnte. Wenn man über eine Influenzapandemie spricht, ist es das Wichtigste, sich daran zu erinnern, dass die schwer verlaufende Form wenige Gemeinsamkeiten mit der saisonalen Influenza hat. Eine pandemische Influenza ist keine „business-as-usual“ Influenza.

enza. Behalten Sie dies im Hinterkopf. Sie würden auch nicht einen Tiger eine Katze nennen.

Globale Bedeutung

Epidemien und Pandemien

Bei der Influenza handelt es sich um eine ernsthafte Atemwegserkrankung, die den Organismus schwächen und Komplikationen verursachen kann. Insbesondere bei älteren Menschen kann sie zur Krankenhauseinweisung und Tod führen. Man schätzt die jährliche globale Belastung durch Influenzaepidemien auf 3 bis 5 Millionen schwer verlaufende Erkrankungen und 300.000 bis 500.000 Todesfälle. Das größte Risiko für einen schwerwiegenden Krankheitsverlauf und Tod haben Personen über 65 Jahre und Kinder unter 2 Jahren sowie Personen mit Vorerkrankungen, die ein höheres Risiko für das Auftreten von Komplikationen einer Influenza bedingen (CDC 2005).

Neue epidemische Influenza A-Stämme treten alle 1-2 Jahre durch selektierte Punktmutationen innerhalb von zwei Oberflächenglykoproteinen auf: Hämagglutinin (HA) und Neuraminidase (NA). Die neuen Varianten sind in der Lage, die Abwehrmechanismen des menschlichen Wirts geschickt zu umgehen. Daher besteht keine anhaltende Immunität gegen das Virus, weder nach einer natürlichen Infektion noch nach einer Impfung, wie dies nach einer Pocken-, Gelbfieber-, Polio- oder Masernimpfung der Fall ist. Diese ständigen und meist kleinen Veränderungen der Antigenität des Influenza A Virus nennt man „Antigendrift“. Die Antigendrift ist die Grundlage für ein regelmäßiges Auftreten von Influenzaepidemien (Abb. 1). Darüber hinaus gibt es keinen Hinweis darauf, dass mehrere Linien desselben Virussubtypes in epidemiologisch signifikanter Weise gleichzeitig zirkulieren, überleben und reassorten können (Holmes 2005).

Im Gegensatz zu Epidemien sind Pandemien seltene Ereignisse, die alle 10 bis 50 Jahre auftreten. Sie werden seit dem 16. Jahrhundert dokumentiert (WHO 2005b). In den letzten 400 Jahren wurden mindestens 31 Pandemien aufgezeichnet (Lazzari 2004). Während des 20. Jahrhunderts gab es drei Influenzapanidemien (Tab. 1).

Tabelle 1: Antigenshift und Pandemien*

	Name	Resultierende Pandemie	Todesfälle
1889	H3N2	moderat	?
1918	H1N1 ("Spanish")	verheerend	50–100 Millionen
1957	H2N2 ("Asian")	moderat	1 Million
1968	H3N2 ("Hong Kong")	mild	1 Million
	?		

* H = Hämagglutinin; N = Neuraminidase

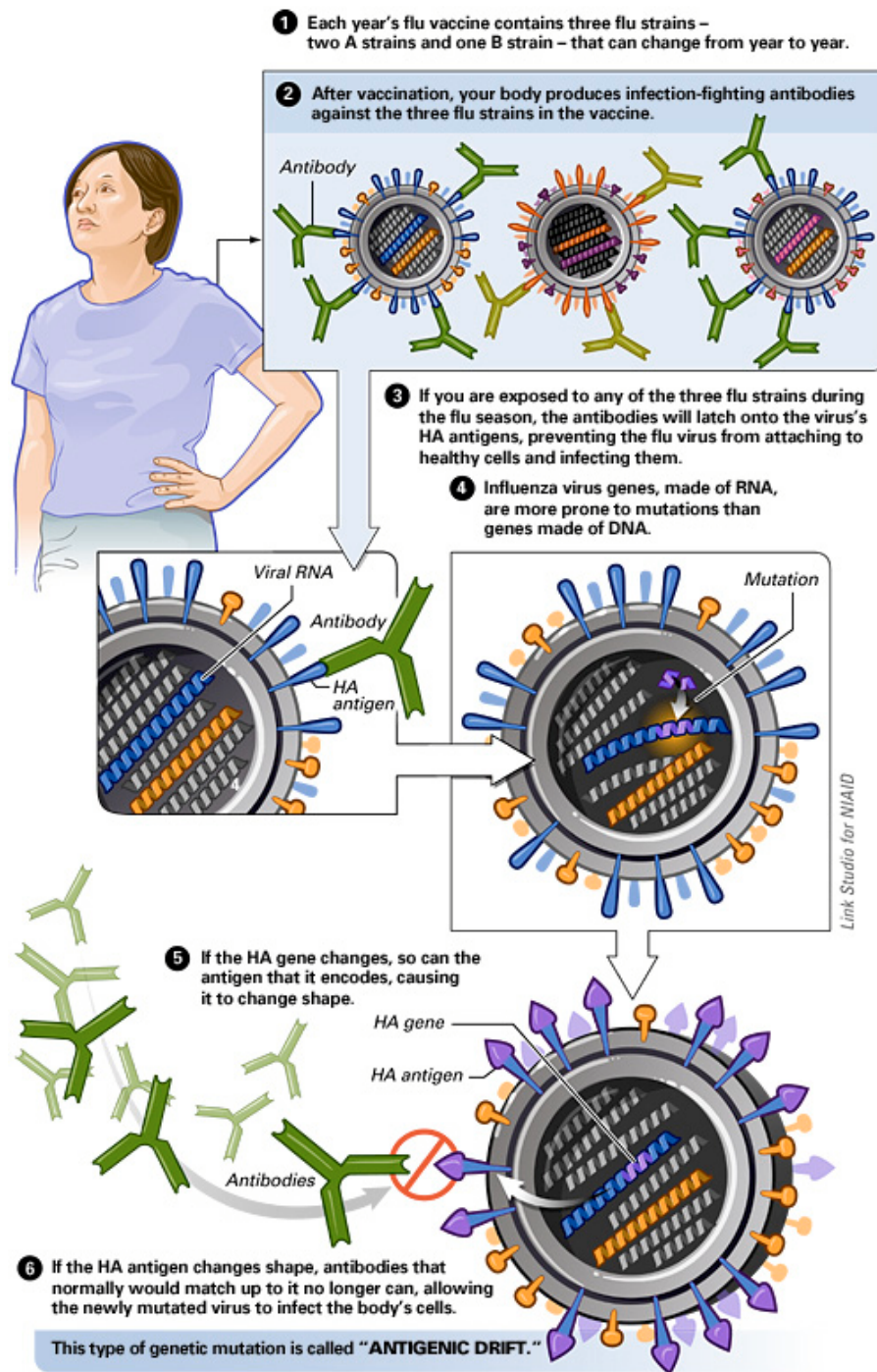


Abbildung 1. Antigen drift. Quelle: National Institute of Allergy and Infectious Disease

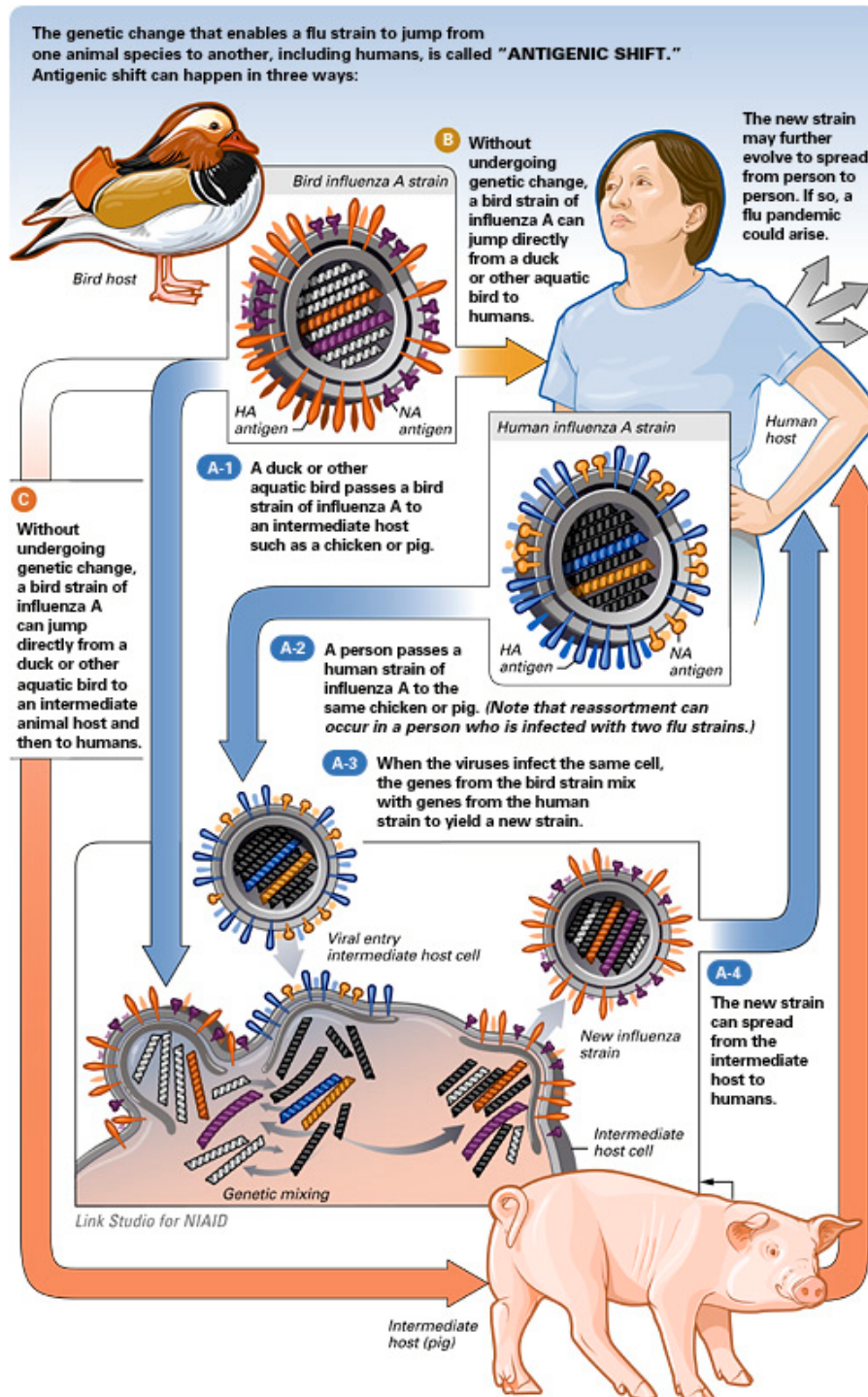


Abbildung 2. Antigenic shift. Quelle: National Institute of Allergy and Infectious Disease

Ihr Einfluß auf die Sterblichkeit reichte von verheerend über moderat bis hin zu mild (Simonson 2004). Die Pandemie von 1918 wurde durch ein H1N1 Virus verursacht und stammte offenbar von Vögeln ab (Reid 1999), während die nachfolgenden Pandemiestämme – H2N2 1957 und H3N2 1968 – reassortete Viren waren, die Gene von Vogelgrippeviren enthielten: 1957 waren es drei Gene (Hämagglutinin, Neuraminidase und die RNA Polymerase PB1), 1968 waren es zwei (Hämagglutinin und PB1) (Kawaoka 1989). Diese größeren Veränderungen in der Antigenität eines Influenzavirus nennt man „Antigenshift“ (Abb. 2).

Influenzapandemien kreisen in Wellen um die Welt, und es gibt keine Möglichkeit, der Verbreitung eines neuen pandemischen Influenzavirus vorzubeugen. Ein neuer Virusstamm wird schließlich überall hingelangen und wird praktisch jedes menschliche Wesen innerhalb weniger Jahre infizieren. Saisonal können über viele Jahre die durch Pneumonie und Influenza bedingten Todesraten erhöht bleiben. Dies zeigte sich in den Vereinigten Staaten bei Personen zwischen 45 und 64 Jahren in dem Jahrzehnt nach 1968, als die Saison jeweils vom Influenza A Virus (H3N2) beherrscht war (Simonsen 2004).

Typisch für eine Influenzapandemie ist die Verlagerung der Mortalität hin zu jüngeren Altersgruppen. Die Hälfte der durch Influenza bedingten Todesfälle während der Pandemie 1968 und ein Großteil der durch Influenza bedingten Todesfälle während der Pandemien 1957 und 1918 traten in der Altersgruppe der unter 65-jährigen auf (Simonson 1998).

1918

Die erste Influenzapandemie des 20. Jahrhunderts verbreitete sich mehr oder weniger gleichzeitig in drei verschiedenen Wellen innerhalb von zwölf Monaten in den Jahren 1918-1919 über Europa, Asien und Nordamerika (Barry 2004, Taubenberger 2006). Es war die schlimmste Pandemie in der Geschichte. Dadurch wurden mehr Menschen getötet als im ersten Weltkrieg, und es wird allgemein angenommen, dass mindestens 50 Millionen Menschen während dieser Pandemie starben (Johnson 2002). Die erste Welle, die im Frühjahr 1918 begann, war höchst ansteckend, aber nicht besonders tödlich. Erst die zweite Welle, die im September begann, verbreitete die tödliche Form der Pandemie.

Das Virus von 1918 war extrem ansteckend und verursachte durch sekundäre bakterielle Pneumonien viele Todesfälle. Die primäre Viruspneumonie konnte zuvor gesunde junge Menschen innerhalb von 2 Tagen töten. Der klinische Verlauf der schweren Erkrankungen war so ungewöhnlich, dass Beobachter zweifelten, ob es sich um Influenza handelte (WHO 2005b). 1918 waren die Symptome so ungewöhnlich, dass die Erkrankung anfangs als Dengue-Fieber, Cholera oder Typhus fehldiagnostiziert wurde (Barry 2004). Bei weniger schweren Verläufen machten die meisten Patienten eine typische Influenza durch mit 3 bis 5 Tage anhaltendem Fieber durch, gefolgt von einer vollständigen Genesung (Kilbourne 2006). Im Gegensatz zu den nachfolgenden Pandemien traten während der Pandemie von 1918 die meisten Todesfälle unter jungen und gesunden Personen im Alter von 15 bis 35 Jahren auf und 99 Prozent der Todesfälle betraf die unter 65-jährigen.

Die Entdeckung der genomischen RNA aus dem Virus von 1918, gewonnen aus archiviertem formalinfixiertem Lungenautopsiematerial und aus gefrorenem, nicht fixiertem Lungengewebe von einem Influenzaopfer, das während des Dauerfrostes

14 Influenza 2006

im November 1918 begraben worden war (Taubenberger 1997), ermöglichte die komplette Dekodierung der Sequenzen aller acht viralen RNA Segmente des H1N1 Virus von 1918 (Taubenberger 2005). Laut dieser Untersuchung war das Virus von 1918 nicht ein reassortiertes Virus (wie die der Pandemien von 1957 und 1968), sondern eher ein Virus, das dem Vogelgrippevirus ähnlich war und sich an den Menschen angepasst hat.



Abb. 3 Notfallkrankenhaus während einer Influenzaepidemie, Camp Funston, Kansas. Bilder von der Influenzaepidemie 1918. Copyright by National Museum of Health & Medicine, Washington, D.C. <http://InfluenzaReport.com/link.php?id=19>

1957

Die Pandemie von 1957 wurde durch H2N2, einem klinisch milderem Virus als das, welches für die Pandemie 1918 verantwortlich war, verursacht. Der Ausbruch war häufig explosiv, aber die Todesrate war viel geringer. Die Sterblichkeit zeigte charakteristischere Muster, ähnlich wie bei saisonalen Epidemien, wobei meistens Kleinkinder und Ältere betroffen waren (WHO 2005b). Patienten mit chronischen Erkrankungen und schwangere Frauen waren besonders gefährdet, pulmonale Komplikationen zu entwickeln (Louria 1957). Global wurde die Sterblichkeit aufgrund der Pandemie von 1957 auf 1 bis 2 Millionen Todesfälle geschätzt.

1968

Die Pandemie von 1968 verlief ebenfalls mild. Der Einfluß auf die Sterblichkeit war, verglichen mit der Schwere der Epidemie von 1967-1968 (der letzten H2N2 Epidemie), der schweren H3N2 Epidemien von 1975 bis 1976 und von 1980 bis 1981 nicht einmal besonders stark (Simonsen 2004). Die Todesfälle wurde auf etwa 1 Millionen Menschen geschätzt. In den Vereinigten Staaten traten etwa 50 Prozent aller influenzabedingten Todesfälle in der jüngeren Bevölkerung (unter 65 Jahren) auf. Serologisch-archäologische Studien haben gezeigt, dass die meisten der über 77-jährigen, bevor sie dem neuen Pandemievirus ausgesetzt wurden, H3 Antikörper besaßen (Dowdle 1999) und dass bereits zuvor vorhandene anti-H3 Antikörper die älteren Menschen (> 77 Jahre) während der H3N2 Pandemie von 1968 geschützt haben könnten.

Seit 1968 hat es im Jahre 1976 nur eine weitere Episode gegeben, während der fälschlicherweise der Beginn einer neuen Pandemie erwartet wurde (Dowdle 1997, Gaydos 2006, Kilbourne 2006).

Aktuelle Situation

Größere Pandemien traten im Verlauf der Geschichte im Durchschnitt alle 30 Jahre auf und es herrscht allgemein die Einschätzung, dass es eine weitere Influenzapanemie geben wird. Es ist unmöglich vorauszusagen, um welchen Influenzastamm es sich bei der nächsten Pandemie handeln wird. Ein möglicher Kandidat ist der aviäre H5N1 Stamm, der bei wilden Wasservögeln und in vielen Teilen Südasiens auch bei Hausgeflügel endemisch geworden ist und der sich in letzter Zeit über Asien nach Europa und Afrika ausbreitet. Neuere Forschungen haben ergeben, dass der Austausch von nur zehn Aminosäuren des Polymeraseproteins den Unterschied zwischen der Virussequenz des Influenzavirus von 1918 und aviären Viren ausmacht, und dass eine Reihe derselben Veränderungen in den neuerdings zirkulierenden hoch pathogenen H5N1 Viren gefunden wurden (Taubenberger 2005).

Gegenwärtig bleibt die aviäre H5N1 Influenza größtenteils eine Erkrankung von Vögeln. Die Barriere zwischen den Spezies ist bedeutsam: Trotz der Infektion vieler Millionen Geflügeltiere über weite geographische Gebiete seit mehr als zwei Jahren, wurden weniger als 200 menschliche Erkrankungsfälle laborchemisch bestätigt (WHO 200601). Erkrankungen bei Menschen, erstmals 1997 dokumentiert (Yuen 1998), traten gleichzeitig mit Ausbrüchen der hoch pathogenen aviären Influenza H5N1 bei Geflügel auf. In sehr begrenztem Umfang wurde eine Mensch-zu-Mensch Übertragung des H5N1 Stammes bei Pflegepersonal und Familienmitgliedern mit Kontakt zum Erkrankten dokumentiert (Katz 1999, Buxton Bridges 2000). Obwohl bei diesen Personen H5-Antikörper, die eine Infektion mit dem Virus belegten, nachgewiesen wurden, traten keine schwerwiegenden Erkrankungen auf.

Es gibt nur wenige Daten die zeigen, inwieweit nach Infektion mit hoch pathogenen aviären H5N1 Stämmen eine asymptomatische Infektion oder eine milde klinische Erkrankung auftreten. Falls asymptomatische Infektionen häufig wären, wäre die Todesrate bei schwerer menschlicher H5N1 Erkrankung von 55%, wie am 21 März 2006 berichtet (WHO 20060321), natürlich weniger alarmierend. Diese Konstellation könnte jedoch die Ausnahme sein, zumindest in gewissen Umgebungen. In

einer Studie aus einem Dorf in Kambodscha, in dem es zum Ausbruch der H5N1 Influenza bei Geflügel und vier tödlichen Erkrankungsfällen bei Menschen gekommen war, fand man bei der Untersuchung der Blutproben von 351 Dorfbewohnern keine weiteren Infektionen, obwohl viele Dorfbewohner dem infizierten Geflügel eng ausgesetzt gewesen waren ([ProMED 20060322.0893](#) und Buchy, persönliche Mitteilung). Bislang waren von der Erkrankung vorwiegend Kinder und junge Erwachsene betroffen. Demographische Daten, die den Zeitraum von Dezember 2003 bis zum 09. Februar 2006 erfassen und auf der WHO Website veröffentlicht sind, zeigen, dass von 116 Patienten 50% 16 Jahre oder jünger waren, 75% waren jünger als 30 Jahre und 90% waren jünger als 40 Jahre ([Promed 20060211.0463](#)). Der Grund für diese Altersverteilung (Expositionsrisiko, Meldeverhalten, Wirtsfaktoren usw.) ist unklar. Ebenso ist nicht bekannt, ob und in welchem Maße die genetische Zusammensetzung bei der Empfänglichkeit und Resistenz gegenüber einer Infektion mit dem H5N1 Influenzavirus eine Rolle spielt ([Promed 20060216.0512](#)).

Es wird erwartet, dass es durch die nächste Pandemie bei 2 Milliarden Menschen zu einer klinischen Manifestation der Erkrankung kommen wird. Im günstigsten Fall, angelehnt an die mild verlaufende Pandemie von 1968, geht man von 2 bis 7,4 Millionen Erkrankungsfällen aus ([WHO 2005b](#)). Wenn wir jedoch die Todesrate des 1918 Influenzavirus auf die heutige Population übertragen, könnten es weltweit auch 180-360 Millionen Tote sein ([Osterholm 2005](#)).

Einfluß auf das Individuum

Das Schicksal einer Einzelperson während eines Ausbruchs der Influenza, sei es epidemisch oder pandemisch, ist sehr unterschiedlich. Es wird geschätzt, dass über die Hälfte derer, die infiziert sind, keine klinischen Symptome aufweisen werden. Bei den übrigen reicht das klinische Erscheinungsbild von fieberlosen respiratorischen Symptomen wie bei einer gewöhnliche Erkältung, bis hin zu fieberhaften Erkrankungen, die wiederum mild verlaufen oder zur völligen Entkräftung führen können ([Hoffmann 2006a](#)). Häufig kommt es dabei zu Beschwerden im Bereich von Lunge, Herz, Gehirn, Leber, Nieren und Muskeln (Nicholson 2003).

Der klinische Verlauf wird durch das Alter des Patienten, der vorbestehenden Immunitätslage, Eigenschaften des Virus, Nikotinabusus, Begleiterkrankungen, Immunsuppression und Schwangerschaft beeinflusst (Nicholson 2003). Der Tod tritt meistens als Folge einer primären viralen Pneumonie oder einer sekundären respiratorischen bakteriellen Infektion ein, insbesondere bei Patienten mit zugrundeliegenden pulmonalen oder kardiopulmonalen Erkrankungen. Üblicherweise tragen sehr junge Menschen und die Älteren das höchste Risiko, schwerwiegende Komplikationen zu entwickeln. Zu Zeiten einer Pandemie gibt es eine Verlagerung der Sterblichkeit in Richtung jüngerer Altersgruppen ([Simonson 1998](#)).

Beim Menschen scheint die Replikation von Influenzasubtypen auf respiratorische Epithelzellen beschränkt zu sein. Sobald das Virus in eine Zelle eingedrungen ist, verursacht es hauptsächlich in den säulenförmigen Epithelzellen durch Stilllegung der Proteinsynthese im Wirtsorganismus komplexe zytopathische Effekte. Der Verlust von Zellproteinen beim Wirt führt zum Zelltod durch Nekrose ([Yuen 2005](#)). Es gibt zahlreiche individuelle Faktoren, die entweder gegen das Risiko eines tödlichen Verlaufes einer durch einen Influenzastamm entstandenen Erkrankung schüt-

zen, oder das Risiko dafür erhöhen (Behrens and Stoll 2006). Auch genetische Faktoren, die die Empfänglichkeit des Wirtes betreffen, spielen wahrscheinlich eine Rolle. Eine spezifische Immunität gegenüber bestimmte virale Epitope oder ein gewisses Maß an Kreuzimmunität könnte erklären, warum über 65-jährige von der Pandemie 1918 weniger betroffen waren. Es ist nicht bekannt, ob ähnliche Mechanismen bei der merkwürdigen Altersverteilung der Erkrankungsfälle während des gegenwärtigen Ausbruchs der aviären H5N1 Influenza eine Rolle spielen (ProMED 20060211.0463).

Die ungewöhnliche Schwere der H5N1 Infektion bei Menschen wurde anfangs auf vielfältige basische Aminosäuren zurückgeführt, die an die Hämagglutinin-Spaltungsstelle angrenzen. Dieses Phänomen ist charakteristisch für hoch pathogene aviäre Influenza A Viren (Subbarao 1998). Das Vorhandensein dieser basischen Aminosäuren macht das Protein empfänglich für Proteasen von vielen unterschiedlichen Gewebetypen, und ermöglicht aufgrund eines ausgeweiteten Gewebetropismus eine extrapulmonale Verteilung (Yuen 2005). Eine andere Erklärung könnte sein, dass Interferonen eine entscheidende Bedeutung in der Prävention der Virusverbreitung außerhalb des Respirationstraktes zukommt, und dass H5N1 in diesen angeborenen Abwehrmechanismus gegen virale Infektionen eingreift. Es wurde nachgewiesen, dass die nicht-strukturellen (NS) Gene von hoch pathogenen H5N1 Viren Resistenzen gegen die antiviralen Effekte von Interferonen und TNF α verleihen (Seo 2002). H5N1 Gene scheinen eine höhere Gentranskription von proinflammatorischen Zytokinen zu induzieren als H3N2 oder H1N1 Viren, und induzieren in erheblichem Maße pro-inflammatorische Zytokine in Makrophagen, insbesondere TNF α (Cheung 2002). Diese Mechanismen können letztlich zu einem Zytokinsturm und zum Tod führen (Peiris 2004). Während einer Influenzaepidemie, die zwischen zwei Pandemien stattfindet, läuft die Genesung normalerweise unspektakulär ab. Bei schweren Fällen der menschlichen H5N1 Influenza war die Todesrate bisher allerdings bemerkenswert (WHO 20060213). Bei den tödlich verlaufenden Fällen prägten hauptsächlich Dyspnoe, ARDS und Multiorganversagen das klinische Bild (Hoffmann 2006a). Im Mittel betrug die Zeit vom Auftreten der Symptome bis zum Tod 9 Tage (n=76). <http://www.influenzareport.com/links.php?id=16>

Das Virus

Infektionserkrankungen sind das Ergebnis eines Interessenkonfliktes zwischen Makroorganismen und Mikroorganismen. Wir sind also nicht allein auf der Erde.

Vorraussetzungen für den Erfolg

Um ein pandemischer Stamm zu werden, muss ein Influenzavirus eine Reihe von Anforderungen erfüllen: Es muss in den menschlichen Körper

- Eindringen und sich dort vervielfältigen,
- für den Menschen krankmachend sein, und
- unter Menschen leicht übertragbar sein.

Idealerweise muss es pathogener sein als andere konkurrierende Influenzastämme. In der gegenwärtigen Situation müsste das potentielle Pandemievirus mit den schon zirkulierenden H3N2 und den H1N1 Stämmen wetteifern.

Vorbedingung für Erfolg ist eine gute Adaptation ist: Eine Adaptation an menschliche Zellen; die Fähigkeit, die Produktionsmaschinerie der Wirtszelle zu übernehmen, um neue Abkömmlinge zu produzieren; ebenso wie die Fähigkeit, das Individuum zum Husten und Niesen zu veranlassen, um die Virusabkömmlinge zu verbreiten. Der Schlüssel zum Erfolg ist die Virulenz (Noah 2005, Obenauer 2006, Salomon 2006) – und die Neuheit: Falls es sich bei dem Virus um einen echten „newcomer“ handelt, werden die meisten lebenden Menschen nur wenig oder gar keinen Schutz dagegen besitzen. Das neue Virus wird unbegrenzten Zugang zu praktisch jeden Menschen haben, und es wird bei mehr als 6,5 Mrd. Menschen eine Nahrungsgrundlage finden. Dies ist eine der weltgrößten Biomassen.

Die Machtübergabe von einem vorherrschenden Influenzasubtyp auf einen neuen nennt man „Antigen shift“, weil die antigenen Eigenschaften des neuen Virus sich drastisch verändern müssen, um das Immunsystem der gesamten Menschheit zu unterlaufen. Das Antigen shifting bedeutet eine große Veränderung für Influenza A Viren. Daraus resultieren neue Hämagglutinin- und/oder neue Neuraminidaseproteine. Diese Veränderung kann geschehen durch: 1) Reassortment der segmentierten Genome zweier Elternviren, oder 2) stufenweise Mutation eines Tiervirus. Damit ein Reassortment stattfinden kann, müssen sowohl der neue Kandidat für ein pandemisches Virus, der normalerweise von Vögeln stammt, als auch ein bereits zirkulierendes menschliches Virus, z.B. H3N2 oder H1N1, dieselbe menschliche Wirtszelle infizieren. Innerhalb der Zelle werden Gene von beiden Viren wieder zu einem völlig neuen Virus zusammengesetzt (sie haben zwar keinen Geschlechtsverkehr, aber für didaktische Zwecke kann dieser Vergleich ganz nützlich sein). Genau dies geschah 1957 und 1968 (Abbildung 2).

Es könnte sein, dass das Reassortment nicht der beste Weg ist für einen Kandidaten, der ein Pandemievirus werden will. Aus Versuchen mit rekombinanten Viren, die Gene vom 1918er Pandemievirus enthielten, gibt es neuere Hinweise darauf, dass Viren, die ein oder mehrere Gene des 1918er Virus exprimierten, weniger virulent waren, als die Konstellation aller acht Gene zusammen (Tumpey 2005). Das 1918er Virus war tatsächlich ein spezielles Virus: Es scheint, als ob es nicht das Ergebnis eines Reassortments von zwei existierenden Viren war, sondern lediglich ein vogelähnliches Virus, das sich allmählich durch stufenweise Mutationen an Menschen adaptierte (Taubenberger 2005). Offensichtlich ist es nahe liegend zu spekulieren, dass die Entstehung eines völlig neuen, an Menschen adaptierten aviären Influenzavirus aus dem Jahre 1918 (n=1) tödlicher sein könnte, als die Einführung von reasortierten Viren 1957 und 1968 (n=2). So eine Spekulation ist aber nicht wissenschaftlich. Interessanterweise - und auch beunruhigenderweise findet man den Austausch einiger Aminosäuren im 1918er Virus, durch den sich das Virus von herkömmlichen aviären Sequenzen unterscheidet, auch bei dem hoch pathogenen aviären Influenzavirus H5N1. Dies lässt daran denken, dass diese Veränderungen möglicherweise die Virusreplikation in menschlichen Zellen erleichtert und die Pathogenität erhöht (Taubenberger 2005).

Virologie

Influenza A und B Viren sind von einer Hülle umgeben. Sie besitzen ein segmentiertes Genom, das aus acht Einzelsträngen negativer RNA mit Segmenten aus jeweils 890 bis 2341 Nukleotiden aufgebaut ist (Gürtler 2006). Ihre Struktur ist kugel- oder fadenförmig aufgebaut und ihr Durchmesser liegt zwischen 80 und 120 nm (Abb. 4 und 5). Im Querschnitt sehen Influenzavirione einer symmetrischen Pepperonipizza ähnlich mit einer runden Scheibe Pepperoni in der Mitte und sieben andere Scheiben gleichmäßig darum verteilt (Noda 2006). Influenza A Viren werden anhand der Antigenstruktur der Oberflächenantigene Haemagglutinin (HA) und Neuraminidase (NA) weiter unterteilt in sechzehn H (H1-H16[Fouchier 2005]) und neun N (N1-N9) Subtypen. HA ist das wesentliche Antigen für neutralisierende Antikörper und es ist an der Bindung des Virus an die Rezeptoren der Wirtszelle beteiligt. NA kümmert sich um die Freilassung von neuen Virionen von der Zelloberfläche. Zurzeit zirkulieren in der Bevölkerung nur Viren der Subtypen H1N1 und H3N2.

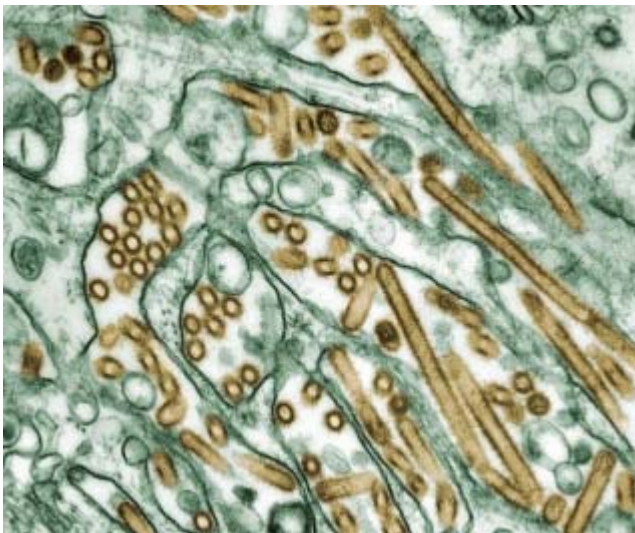


Abbildung 4. Colorierte Transmissionselektromikrographie des Vogelgrippevirus Influenza A H5N1 (in Gold) gewachsen in MDCK Zellen (in Grün). Freundlicherweise zur Verfügung gestellt von CDC/ Cynthia Goldsmith, Jacqueline Katz, and Sharif R. Zaki, Public Health Image Library, <http://phil.cdc.gov/Phil/home.asp>

Natürliches Reservoir + Überleben

Influenza A Viren kommen bei einer Vielzahl von Tierarten vor. Am weitesten verbreitet sind sie bei Vögeln, insbesondere bei Wasservögeln. Dort verläuft die Infektion hauptsächlich intestinal, wird durch Wasser übertragen und ist asymptomatisch. Der Hauptwirt für Influenza A Viren ist die Hausente in Südostasien. Sie spielt auch eine zentrale Rolle bei der Entstehung und bei der Erhaltung des H5N1 Virus (Li 2004). In Thailand gab es einen deutlichen Zusammenhang zwischen dem

H5N1 Virus und der Menge an frei grasenden Enten und etwas geringer auch zwischen dem H5N1 Virus und der Menge an einheimischen Hühnern und Hähnen, sowie Sümpfen und Menschen. Sümpfe, die für die Reisproduktion genutzt werden und zweimal im Jahr abgeerntet werden, wobei frei grasende Enten ganzjährig auf den Reisfeldern fressen, scheinen bei der Persistenz und der Verbreitung der hoch pathogenen Vogelgrippe (HPAI) ein kritischer Faktor zu sein (Gilbert 2006).

Die hoch pathogenen Vogelviren können für lange Zeit in der Umwelt überleben, insbesondere bei niedrigen Temperaturen (z.B. in Gewässern, die mit Gülle kontaminiert sind). Das Virus kann im Wasser bei einer Temperatur von 22°C bis zu vier Tagen überleben, bei 0°C mehr als 30 Tage. In gefrorenen Substanzen überlebt es wahrscheinlich unendlich lange. Neuere Studien zeigen, dass das H5N1 Virus, das 2004 isoliert wurde, stabiler geworden ist. Bei 37°C überlebt es sechs Tage lang, während Viren, die während des Ausbruchs von 1997 isoliert wurden, nur zwei Tage überlebten (WHO 20041029). Abgetötet wird das Virus durch Hitze (3 Stunden bei 56°C oder 30 Minuten bei 60°C), sowie durch herkömmliche Desinfektionsmittel, wie z.B. Formalin und jodhaltige Mittel.

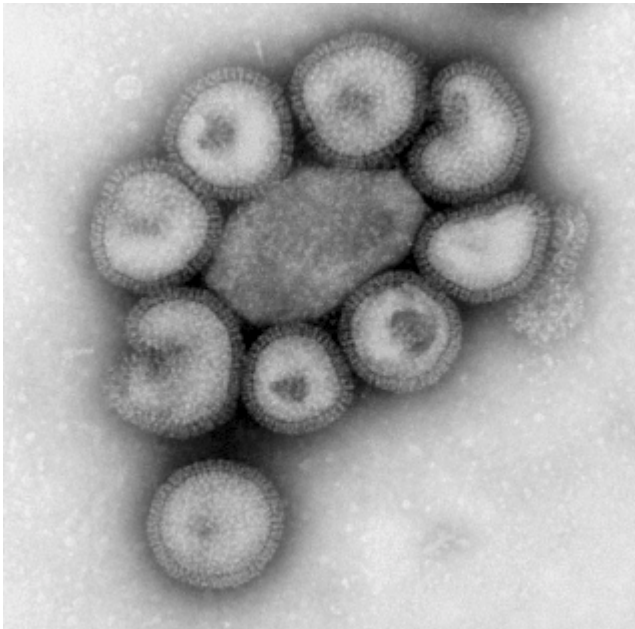


Abbildung 5. Diese negativ-gefärbte Transmissionselektronenmikrographie (TEM) zeigt die ultrastrukturellen Details mehrerer Viren. Courtesy of CDC/ Dr. F. A. Murphy, Public Health Image Library, <http://phil.cdc.gov/Phil/home.asp>

Übertragung

Influenza wird hauptsächlich durch Tröpfchen (> 5 µm Durchmesser) aus der Nase oder dem Rachen einer infizierten Person, die hustet oder niest, von einer Person

auf die nächste übertragen (Abb. 6). Diese Partikel bleiben nicht in der Luft schweben. Für eine Übertragung ist ein enger Kontakt (zwischen 90cm und 1,80m) nötig. Eine Übertragung kann auch durch direkten Hautkontakt oder durch indirekten Kontakt mit Sekreten aus den Atemwegen (Berührung kontaminierter Oberflächen mit anschließendem Berühren von Augen, Nase oder Mund) stattfinden. Jemand, der das Influenzavirus trägt, kann es bis zu zwei Tagen vor, und ungefähr fünf Tagen nach Auftreten von Symptomen verbreiten. Kinder können das Virus noch 10 Tage länger verbreiten. Da Influenzaviren normalerweise sehr artspezifisch sind, kommt es nur selten vor, dass sie bei anderen Arten Infektionen verursachen. Dies liegt an den Unterschieden in der Benutzung zellulärer Rezeptoren. Vogelgrippeviren binden an Glykoproteine der Zelloberfläche, die Sialyl-Galaktosylreste enthalten, welche durch eine 2-3 Verbindung miteinander verknüpft sind. Menschliche Viren dagegen binden an Rezeptoren, die endständige 2-6 verknüpfte Sialyl-Galaktosylreste enthalten. Damit ein Vogelvirus unter Menschen leicht übertragbar wird, ist es grundsätzlich nötig, dass es die Fähigkeit erwirbt, an Zellen, die den 2-6 Rezeptor präsentieren, zu binden, um dann in die Zelle einzudringen und sich dort zu replizieren. Während ein einzelner Aminosäureersatz die Rezeptorspezifität von aviären H5N1 Viren signifikant verändern kann (Gambaryan 2006), ist zurzeit nicht bekannt, welche spezifischen Mutationen nötig sind, um eine Übertragung von Mensch zu Mensch leicht und dauerhaft zu ermöglichen. Es gibt aber potentielle Wege, wodurch H5N1 mutieren und Spezifität für Menschen erwerben könnte (Stevens 2006).



Abbildung 6. Ungebremstes Niesen setzt zwei bis fünf Tausend bakteriengefüllte Tröpfchen frei. Bild Copyright bei Prof. Andrew Davidhazy, Rochester Institute of Technology, mit Erlaubnis. (<http://www.rit.edu/~andpph>)

Seit 1956 kam es nur selten zu einer Infektion des Menschen mit Vogelgrippeviren. Nur vier der vielen hundert Stämme vom aviären Influenzotyp A sind dafür bekannt, Infektionen beim Menschen ausgelöst zu haben: H5N1, H7N3, H7N7 und H9N2 (WHO 200601). Abgesehen von der Infektion mit H5N1, führte die Infektion des Menschen im allgemeinen nur zu leichten Symptomen und selten zu einer schweren Erkrankung (Du Ry van Beest Holle 2003, Koopmans 2004). Prinzipiell

scheint beim H5N1 Virus ein enger Kontakt mit toten oder erkrankten Vögeln (z.B. Schlachten, rupfen, verarbeiten und zubereiten), oder eine Exposition gegenüber Hühnerkot auf Spielplätzen die Ursache für die Infektion des Menschen zu sein (WHO 200601).

H5N1: Auf dem Vormarsch

Zur Zeit sind H5N1 Infektionen beim Menschen relativ selten, obwohl es eine weitverbreitete Exposition gegenüber dem Virus durch infiziertes Geflügel gegeben haben muss. Dies ist ein Hinweis darauf, dass die Barriere zwischen den Spezies zum Erwerb dieses aviären Virus für den H5N1 Subtyp immer noch ziemlich hoch ist, obwohl er schon seit fast 10 Jahren im Umlauf ist. Dennoch scheinen die H5N1 Stämme in den letzten 10 Jahren ihre Pathogenität verstärkt und ihren Aktionsradius ausgeweitet zu haben:

- Der Influenzastamm H5N1 breitet sich weiter aus (Li 2004), und einige Klone besitzen breitere Bindungsstellen, was Ausdruck einer gewissen Adaptation an den menschlichen Wirt sein könnte (Le 2005). H5N1 hat sein Sortiment an Wirten nicht nur um Vogelarten erweitert (Perkins 2002), sondern auch um Säugetiere, die den Menschen auf natürliche Weise infizieren, um Tiger, Leoparden, Hauskatzen und Steinmarder (Keawcharoen 2004, Thanawongnuwech 2005, Amonsin 2006).
- Das H5N1 Virus zeigt bei Mäusen und Frettchen immer pathogenere Merkmale (Zitzow 2002, Govorkova 2004).
- Kürzlich wurde gezeigt, dass Enten bis zu 17 Tage lang in der Lage sind, hoch pathogene H5N1 Stämme auszuschleiden (Hulse Post 2005).
- Ende April 2005 starben in Zentralchina mehr als 6000 Zugvögel im Qinghai Lake Naturpark. Zuvor war es für Wildvögel äußerst ungewöhnlich, an dem hoch pathogenen Vogelgrippevirus zu versterben (WHO 20050818).
- Viren von sehr unterschiedlicher Herkunft (Qinghai Lake, Nigeria, Irak, Türkei, Russland, Kasachstan und Mongolei) zeigten alle eine besondere Mutation, die mit größerer Letalität bei Vögeln und Mäusen verbunden ist. So eine, über viele Monate andauernde genetische Stabilität, ist ungewöhnlich, und lässt vermuten, dass sich das Virus - in seiner hoch pathogenen Form - jetzt an wenigstens einige Wasserzugvogelarten angepasst hat und zusammen mit diesen Vögeln in einem evolutionärem Gleichgewicht steht. Dabei verursacht es keinen offensichtlichen Schaden und reist mit diesen Vögeln einlang ihrer Vogelzuglinien (WHO 20060220).
- In einer unveröffentlichten Studie, die 2005 in Zentralthailand durchgeführt wurde, besaßen 160 von 629 Hunden Antikörper gegen H5N1 (Butler 2006).
- Man geht davon aus, dass Hauskatzen im Allgemeinen gegen Influenza resistent sind. Als sie jedoch mit H5N1 infiziertem Hühnerfleisch gefüttert wurden, wurden sie schwer krank und übertrugen das Virus auf andere Katzen (Kuiken 2004). Katzen könnten das Virus nicht nur über den Respirationstrakt, sondern auch über den Verdauungstrakt ausscheiden (Rimmelzwaan 2006), was daran denken lässt, dass eine Verbreitung über potentielle neue Wege innerhalb und zwischen Wirtssäugetieren möglich sein könnte. Im Februar 2006 wurde auf der deutschen Insel Rügen Influenza vom Typ H5N1 bei einer

Hauskatze (WHO 20060228) und bei einem Steinmarder (WHO 20060309) nachgewiesen. Dort waren in den vorangegangenen zwei Wochen mehr als 100 Wildvögel gestorben.

- H5N1 Viren, die 2003 und 2004 bei Menschen isoliert wurden, zeigten in Versuchen mit Frettchen eine wesentlich höhere Virulenz als andere H5N1 Viren, die seit 1997 von Menschen isoliert worden waren (Maines 2005).

Individueller Umgang mit Influenza H5N1

Versuche, den Erreger nicht zu kriegen, aber wenn du ihn hast, versuche ihn zu behandeln. Theoretisch übersetzt man diese medizinische Weisheit beim Umgang mit Influenza so: 1) Drei Verteidigungslinien zur Prophylaxe (Expositionsprophylaxe, Impfung, prophylaktischer Einsatz antiviraler Medikamente); und 2) Eine Behandlungslinie (antivirale Medikamente). Aufgrund der besonderen Eigenart einer Influenzainfektion, dass nämlich infizierte Personen über 24 bis 48 Stunden vor Auftreten von Symptomen, ansteckend sein können, ist eine Expositionsprophylaxe während einer bestehenden Epidemie oder Pandemie praktisch unmöglich, besonders in unserer extrem mobilen und dicht besiedelten Welt.

Prophylaxe einer Epidemie

Expositionsprophylaxe

Grundlage einer Prophylaxe sind immer noch die Basismaßnahmen im Bereich der Körperhygiene, die schon vor mehr als hundert Jahren angewandt wurden. Ärzte sollten anregen, dass Familienmitglieder von Patienten sich regelmäßig die Hände waschen. Im Allgemeinen sollten die Bevölkerung davon abgehalten werden, sich selbst im Bereich der Augen, der Nase oder des Mundes zu berühren. Auf jeden Fall sollten die Auswirkungen des Niesens und Hustens möglichst eingeschränkt werden (WHO 2006a).

Impfung

Die zweite grundlegende Maßnahme zur Vorbeugung der Influenza ist die Grippeimpfung. In der nördlichen Hemisphäre wird empfohlen, die Impfung im Oktober zu beginnen. Jährlich werden auf der Grundlage einer genauen Untersuchung der zirkulierenden Virusstämme Empfehlungen bezüglich der Zusammensetzung des Impfstoffes herausgegeben. Für alle Hochrisikogruppen, einschließlich der über 65-jährigen (CDC 2005) und Patienten mit chronischen Erkrankungen, wird eine Impfung gegen den vorherrschenden Wildtyp des Influenzavirus empfohlen. Unter diese chronischen Erkrankungen fallen insbesondere Diabetes, chronische Atemwegs- und Herzerkrankungen, sowie Personen, die durch Krankheit oder eine begleitende Therapie immunokompromittiert sind. Darüber hinaus wird allgemein für alle Mitarbeiter aus medizinischen Berufen eine jährliche Impfung gegen Influenza empfohlen (CDC 2006b). Die Impfrate bei Influenza hängt von verschiedenen Faktoren ab, dazu zählen auch die ausdrückliche Empfehlung von Ärzten, sowie die Berichterstattung in den Medien (Ma 2006).

Nach einer Impfdosis beträgt die Wirksamkeit bei gesunden Erwachsenen, die schon früher gegen Influenza geimpft worden waren, etwa 80-100%, während bei

zuvor nicht geimpften Erwachsenen (diejenigen, die ihre erste Influenzaimmunisierung erhalten), eine so hohe Wirksamkeit erst nach der zweiten Impfdosis erreicht wird. Bei gewissen Grunderkrankungen, wie z.B. bei einer HIV Infektion, Malignomen, oder bei Zustand nach Nierentransplantation, ist die Wirksamkeit der Influenzaimpfung herabgesetzt (Korsman 2006); letztendlich hängt der Impfschutz jedoch davon ab, wer geimpft wurde und davon, wie der Impfstoff zum zirkulierenden Virus passt (Wong 2005).

Vor kurzem wurde der Wirksamkeitsnachweis für Influenzaimpfstoffe bei 65-jährigen oder älteren Menschen überprüft. Durch gut angepasste Impfstoffe wurden Krankenhauseinweisungen, Lungenentzündungen, Atemwegserkrankungen, kardiale Erkrankungen und Todesfälle verhindert. Bei Bewohnern von Altenheimen zeigte sich eine bessere Wirksamkeit als bei älteren Menschen, die zuhause wohnten (Jefferson 2005). Impfstoffe mit inaktivierten Viren reduzieren das Auftreten der Influenza bei Patienten mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (Poole 2006). Influenzaimpfstoffe haben sich auch bei Kindern, die älter als zwei Jahre sind, als wirksam erwiesen. Aber es gibt nur wenige Hinweise auf eine Wirksamkeit bei Kindern unter zwei Jahren (Smith 2006). Ein Nasenspray, das einen Lebendimpfstoff enthält, schien eine bessere vorbeugende Wirkung zu haben als inaktivierte Impfstoffe.

Antivirale Medikamente

Bei bestimmten Personen, die etwa keinen, oder nur einen unzureichenden Impfschutz besitzen, können antivirale Medikamente eine brauchbare Alternative darstellen. Es muss aber betont werden, dass der prophylaktische Gebrauch von verfügbaren antiviralen Medikamenten unter keinen Umständen als Ersatz für eine jährliche Impfung, wie sie von der nationalen Gesundheitsbehörde empfohlen wird, dienen kann.

Kandidaten für einen kurzfristigen prophylaktischen Gebrauch antiviraler Medikamente sind Hochrisikopatienten, die bereits geimpft sind, und das auch nur dann, wenn eine Epidemie bereits begonnen hat, sowie Kontaktpersonen eines Menschen mit Influenza, die selber nicht geimpft sind und der Hochrisikogruppe angehören. Die Prophylaxe mit antiviralen Medikamenten könnte auch in einigen Fällen indiziert sein, in denen eine gegenwärtige Epidemie durch einen Virusstamm verursacht wird, der nicht in dem Impfstoff enthalten ist. Für weitere Informationen siehe Hoffmann 2006b.

Von den zwei zur Verfügung stehenden Medikamentengruppen gerieten die Adamantine (Amantadin, Rimantadin) kürzlich in die Diskussion, als man entdeckte, dass die globale Prävalenz der adamantinresistenten Influenzaviren signifikant von 0,4% in den Jahren 1994-1995 auf 12,3% in den Jahren 2003-2004 gestiegen war (Bright 2005). Es wird vermutet, dass die erhöhte Inzidenz für Resistenzen in China von einem vermehrten Gebrauch von nicht verschreibungspflichtigem Amantadin nach dem Ausbruch des schweren akuten respiratorischen Syndroms (SARS) herührt (Hayden 2006). In den Vereinigten Staaten enthielten 109/120 (91%) der Influenza A Viren (H3N2) in der Saison 2005-2006 bis zum 12. Januar 2006 einen Aminosäureaustausch an Position 31 des M2 Proteins, wodurch die Resistenz gegenüber Amantadin und Rimantadin entsteht (CDC 2006, Bright 2006). Aufgrund dieser Resultate gab die CDC eine vorläufige Empfehlung heraus, wonach in den

Vereinigten Staaten für den Rest der 2005-2006 Influenzaperiode weder Amantadin noch Rimantadin zur Behandlung oder Prophylaxe der Influenza A eingesetzt werden sollte. Falls in dieser Zeit eine antivirale Medikation zur Behandlung oder Prophylaxe der Influenza gebraucht würde, sollte Oseltamivir oder Zanamivir gewählt werden.

Behandlung der Epidemie

Für die meisten jugendlichen Patienten und jungen Erwachsenen besteht die Behandlung der Wahl bei unkompliziertem Krankheitsverlauf in Bettruhe und einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr (Hoffmann 2006b). Eine antibiotische Therapie sollte der Behandlung von sekundären bakteriellen Pneumonien vorbehalten bleiben.

Ältere Medikamente wie Rimantadin und Amantadin sind nur gegen das Influenza A Virus wirksam (CDC 2005). Es liegen aber nur wenige Daten über die Anwendung bei älteren Menschen vor; diese Medikamente haben mehr Nebenwirkungen. Während der Grippezeit 2005/2006 rieten die CDC vom Gebrauch dieser Medikamente ab (siehe vorherigen Absatz). Falls Rimantadin oder Amantadin eingesetzt werden, ist es wichtig, die Entwicklung von Resistenzen gegen diese antiviralen Medikamente zu verringern. Daher sollte eine Therapie mit Amantadin oder Rimantadin so bald wie möglich wieder abgesetzt werden, in der Regel nach 3 bis 5 Behandlungstagen, oder innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach Abklingen der Symptomatik (CDC 2005).

Die neueren Neuraminidasehemmer sind für die Behandlung von Patienten zugelassen, die ein Jahr oder älter sind (Oseltamivir) oder für Patienten, die sieben Jahre oder älter sind (Zanamivir). Sie sind bei Patienten mit einer komplikationslos verlaufenden akuten Erkrankung indiziert, wenn die Symptomatik noch nicht länger als zwei Tage besteht. Die empfohlene Therapiedauer beträgt für beide Medikamente fünf Tage.

Prophylaxe einer Pandemie

Das Problem bei einem neuen, pandemischen Influenzastamm ist, dass es auf der ganzen Erde keinen Ort gibt, an dem man sich davor verstecken könnte. Theoretisch könnte jedes menschliche Wesen von diesem neuen Virus infiziert werden, sei es der Bettler aus Paris oder der Präsident eines wohlhabenden westlichen Landes. Falls sich jemand nicht während der ersten Welle einer Pandemie ansteckt, wird er sich wahrscheinlich bei der zweiten anstecken. Und falls sich jemand auch bei der zweiten Welle nicht angesteckt hat, wird er sich während einer der zukünftigen Epidemien infizieren. Falls ein neuartiger, pandemischer Influenzastamm die Influenza bei Menschen verursachen wird, muss sich jeder einzelne eine schützende Antikörperantwort gegen das Virus aufbauen, aus dem einfachen Grund, weil das Virus sicher über viele Jahre bei uns bleiben wird. Antikörper werden für einen gewissen Schutz gegen den neuen Influenzastamm sorgen, aber um Antikörper entwickeln zu können, muss jemand zuvor entweder infiziert oder geimpft worden sein. Für die große Mehrheit der 6,5 Mrd. Menschen wird zu keinem Zeitpunkt kurz nach Auftreten eines neuen pandemischen Influenzavirus ein Impfstoff verfügbar sein. Sobald sich herausstellt, dass ein neues Virus effektiv von Mensch zu Mensch übertragen wird, wird es ungefähr sechs Monate dauern, bevor die Herstellung eines korrespondierenden Impfstoffes beginnen kann. Auch danach wird die Versor-

gung mit Impfstoffen zunächst äußerst unzureichend sein. Es wird Jahre dauern, bis genug Impfstoff für 6,5 Mrd. Menschen hergestellt werden kann. Darüber hinaus konzentrieren sich die Produktionskapazitäten auf Australien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, die Niederlande, England und die Vereinigten Staaten, und man kann davon ausgehen, dass die Verteilung des Impfstoffes von den produzierenden Nationen kontrolliert werden wird (Fedson 2005). Wer dann zuerst beliefert werden wird, können uns alle vorstellen.

Daher ist es sinnvoll davon auszugehen, dass die große Mehrheit der heute lebenden Bevölkerung über viele, viele Monate weder zum Impfstoff noch zu antiviralen Medikamenten Zugang haben wird. Wenn ein Impfstoff nicht, oder zu spät verfügbar sein wird, wird womöglich jeder einzelne Strategien erarbeiten, um mit der Situation einer Pandemie zurechtzukommen. Die Frage, die sich viele Menschen stellen werden, wird lauten: Konfrontieren oder Vermeiden?

Es bleibt das Problem der Wahl des richtigen Zeitpunktes, wenn man sich dafür entscheidet, die Konfrontation mit einem neuen pandemischen Virus zu suchen und auf einen glücklichen Verlauf zu hoffen. Tatsächlich gibt es widersprüchliche Angaben über den günstigsten Moment für eine Infektion:

- Während der Pandemie 1918 war die erste Erkrankungswelle, die im Frühjahr auftrat, weniger tödlich als die zweite Welle im Herbst (Barry 2004). Man kann davon ausgehen, dass Menschen, die während der ersten Welle infiziert wurden, während der zweiten Welle einen gewissen Schutz besaßen. Das würde dafür sprechen, so schnell wie möglich die Konfrontation mit einem neuen Influenzastamm zu suchen.
- Allerdings empfehlen genauere Daten über die zweite Erkrankungswelle von 1918 das Gegenteil: Je später jemand im Verlauf der zweiten Erkrankungswelle krank wurde, desto weniger wahrscheinlich verstarb sie oder er, und desto leichter verlief die Erkrankung (Barry 2004). Städte, die später betroffen waren, litten im Allgemeinen weniger, und einzelne Personen einer Stadt, die später betroffen war, litten auch weniger. Somit hatten die Städte der amerikanischen Westküste, die später betroffen waren, niedrigere Todesraten als die Städte der Ostküste; und Australien, das von der zweiten Erkrankungswelle erst 1919 eingeholt wurde, verzeichnete die niedrigste Todesrate aller entwickelten Länder (Barry 2004).

Ein allgemein beobachtetes Phänomen bei Infektionserkrankungen ist, dass die Virulenz des Pathogens im Laufe seiner Entwicklung in einer menschlichen Population abnimmt. Diese Beobachtung würde die zweite Option, zum Beispiel das Ausweichen vor einem neuen Influenzavirus so lange es geht, favorisieren. Diese Strategie hätte den zusätzlichen Vorteil, dass einige Monate nach Beginn einer Pandemie das anfängliche Chaos, das bei einem großen Ausbruch der Influenza unweigerlich entstehen würde, zumindest teilweise gelöst wäre. Die extremste Möglichkeit, der Influenza auszuweichen wäre, in entlegene Gegenden der Erdkugel zu fliehen – einem Gebirgsdorf auf Korsika, die Libysche Wüste oder auf die Amerikanische Inselgruppe Samoa im Pazifik (Barry 2004). Das könnte funktionieren, oder auch nicht. Falls ein direkter und ungeschützter Kontakt mit dem neuen Virus unvermeidbar wird, ist ein gewisser Schutz immer noch möglich: Gesichtsmasken (aber werden Masken überall verfügbar sein? Und wie lange?) und Fernhalten von Menschenansammlungen (keine Versammlungen besuchen, so viel wie möglich zu

Hause bleiben) - aber was ist, falls jemand als Kassierer in einem belebten Pariser Supermarkt arbeitet; als Metrofahrer in Londons Untergrundbahn, als Angestellter in einem Büro der Berliner Postzentrale? Woher bekommt jemand Geld, falls er über Monate nicht arbeiten geht? Kann man sich von der Welt zurückziehen? Kann man sich vom Leben zurückziehen?

Behandlung in einer Pandemie

Wir wissen nicht, ob die gegenwärtig verfügbaren antiviralen Medikamente gegen den nächsten pandemischen Influenzastamm wirksam sein werden. Falls die Pandemie durch ein H5N1 Virus verursacht werden wird, werden die Neuraminidaseinhibitoren **Oseltamivir** und **Zanamivir** die kritischen Punkte bei den Planungen für eine Pandemie darstellen (**Moscona 2005**). Um es nochmals zu betonen: die meisten Menschen auf der Erde werden zu diesen Medikamenten keinen Zugang haben. Es gibt nur wenige Vorräte und es ist nicht einfach, die Produktionskapazität zu erhöhen. Selbst in Ländern, in denen Oseltamivir vorrätig gehalten wird, wird die Verteilung eines Medikamentes, das nur in unzureichender Menge verfügbar ist, zu erheblichen ethischen Problemen bei der Behandlung führen. In einigen Ländern mit ausgesprochenen Unterschieden zwischen Arm und Reich (z.B. einige Afrikanische und Lateinamerikanische Länder, die Vereinigten Staaten) sind soziale Unruhen zu erwarten.

Erfahrungen mit der Behandlung der H5N1 Influenza beim Menschen sind begrenzt, und klinische Berichte, die bis heute veröffentlicht wurden, schließen nur wenige Patienten ein (**Yuen 1998, Chan 2002, Hien 2004, Chotpitayasunondh 2005, WHO 2005, de Jong 2005**). Insbesondere die optimale Dosierung und Dauer einer Oseltamivirbehandlung ist bei H5N1 unklar. Vorläufigen Empfehlungen lauten (**WHO 2005**):

- Die Therapie mit Oseltamivir sollte so früh wie möglich begonnen werden. Weil die Mortalitätsrate bei H5N1 Erkrankungen mit dem H5N1 Virus immer noch sehr hoch ist, sollte eine Behandlung auch noch 8 Tage nach Auftreten der Symptome in Betracht gezogen werden, falls es Anzeichen einer anhaltenden Virusreplikation gibt (**WHO 2005, de Jong 2005**)
- Bei schweren Krankheitsverläufen muss bedacht werden, die Oseltamivirdosis zu erhöhen (für Erwachsene auf 150 mg zwei mal täglich) und die Therapie über einen längeren Zeitraum (7 bis 10 Tage oder länger) fortzuführen (**WHO 2006d**)

Oseltamivir wird im Allgemeinen gut vertragen. Dennoch können bei höherer Dosierung vor allem gastrointestinale Nebenwirkungen vermehrt auftreten, insbesondere wenn die Dosis 300 mg täglich übersteigt (**WHO 2006d**). Nähere Informationen finden sich unter **Hoffmann 2006b**.

Weltweite Strategien

Der Umgang mit einer Influenzaepidemie ist gut definiert, der mit Influenzapandemien allerdings weniger gut.

Strategien für eine Epidemie

In den Jahren zwischen zwei Pandemien bildet die Impfung (siehe Zusammenfassung der [CDC 2005](#)) die Grundlage der medizinischen Intervention. Weil Influenzaviren ständig mutieren, muss die Zusammensetzung des Impfstoffes jährlich überprüft werden. Die Impfstoffherstellung ist ein gut etablierter Vorgang: In weltweit 82 Beobachtungszentren für Influenza werden übers ganz Jahr die Verbreitung von Influenzastämmen und besondere Trends beobachtet. Daraufhin bestimmt die WHO die Stämme, die am wahrscheinlichsten den Stämmen ähnlich sein werden, die im Winter des nächsten Jahres verbreitet sein werden, und die Impfstoffhersteller beginnen die Impfstoffproduktion. Die Entscheidung über die Zusammensetzung des nächsten „Cocktails“ erfolgt jeweils im Februar für den darauf folgenden Winter der nördlichen Hemisphäre ([WHO 2006b](#)), und im September für den darauf folgenden Winter der südlichen Hemisphäre (nähere Informationen finden sich bei [Korsman 2006](#) und in der Abbildung unter <http://influenzareport.com/link.php?id=15>). Die entwicklungsbedingten Veränderungen des viralen Hämagglutinins vorauszusagen ist nicht einfach und nicht immer erfolgreich. In den Jahren, in denen der vorausgesagte Virusstamm nicht dem tatsächlich auftretenden Stamm entspricht, kann es sein, dass der Schutz durch einen Infuenzaimpfstoff nur 30% beträgt.

Strategien für eine Pandemie

– Siehe auch [Reyes-Terán 2006](#) und [WHO 2006c](#) –

Schwere **Influenzapandemien** sind seltene und unvorhersagbare Ereignisse. Der Umgang mit unübersichtlichen Situationen erfordert eine gewisse Achtung vor der Größe der bevorstehenden Probleme. Die Bedeutung für die Gesundheit der Menschheit kann sehr unterschiedlich sein und wird ausgedrückt in der Anzahl der:

- infizierten Personen
- klinisch kranken Personen
- hospitalisierten Patienten
- Todesfälle.

Man geht davon aus, dass sich während des ersten Jahres der nächsten Pandemie 2 Milliarden Menschen mit dem neuen Virus infizieren werden, und dass die Hälfte von ihnen symptomatisch werden wird. Voraussagen über die zu erwartende Anzahl von Menschen, die hospitalisiert werden müssen oder über die Todesrate sind weniger genau. Während der Pandemien 1957 und 1968 wurden die zusätzlichen Todesfälle auf jeweils etwa eine Million geschätzt. Im Gegensatz dazu schätzt man, dass 1918 im Rahmen der Influenzapandemie 50 Millionen Menschen verstarben. Während der letzten Influenzapandemie lagen die zusätzlichen Todesfälle zwischen 26 und 2,777 pro 100.000 Einwohner (Tab.2). Angepasst an die heutige Weltbevölkerung würden diese Zahlen 1,7 bis 180 Millionen Todesfälle bedeuten.

Tabelle 2: Todesfälle der Pandemien des 20. Jahrhunderts und Vorhersagen für die nächsten Pandemien *

	Population	Tote	pro 100,000 Menschen
1918	1.8 Mrd.	50 Millionen	2,777
1957	3.8 Mrd.	1 Million	26
1968	4.5 Mrd.	1 Million	27
Next	6.5 Mrd.	1.7 Millionen	26
Next	6.5 Mrd.	180 Millionen	2,777

Nach den Daten von <http://www.census.gov/ipc/www/world.html> +

http://www.prb.org/Content/NavigationMenu/PRB/Educators/Human_Population/Population_Growth/Population_Growth.htm

In Ländern wie Frankreich, Spanien und Deutschland kommen jährlich insgesamt etwa 900 Todesfälle auf 100.000 Einwohner. Eine verheerende Pandemie könnte daher innerhalb weniger Monate dreimal so viele Todesfälle verursachen, wie normalerweise innerhalb eines ganzen Jahres auftreten würden. Dadurch würde es tatsächlich in allen Ländern in unterschiedlichem Ausmaße zu einem sozialen und wirtschaftlichen Zusammenbruch kommen. In einer Welt mit umfassender Berichterstattung in den Medien über Katastrophen, würde die daraus resultierende Stimmung wahrscheinlich der einer Kriegssituation gleichen. Im Gegensatz dazu würde eine leichte Pandemie, ähnlich wie 1968, fast unbemerkt und ohne erheblichen Einfluss auf die nationalen Gesundheitssysteme und die Weltwirtschaft vorübergehen.

Die Sorge, dass die Welt erneut von einer Katastrophe wie 1918 getroffen werden könnte, basiert auf der Beobachtung, dass das derzeit verbreitete Virus beunruhigende Eigenschaften mit dem Virus der 1918-er Pandemie teilt (Taubenberger 2005). Falls H5N1 jedoch das Virus für die nächste verheerende Influenzapandemie sein sollte, warum hat es dann noch nicht die Eigenschaft erworben, sich leicht unter Menschen auszubreiten? In den letzten Jahren hatte H5N1 sowohl Zeit als auch Gelegenheit, in einen pandemischen Stamm zu mutieren. Warum hat es dies noch nicht getan? Und wenn es das in fast zehn Jahren noch nicht getan hat, warum sollte es dies dann in Zukunft tun? Tatsächlich weiß man nur von dreien (H1, H2, H3) der 16 Influenza H Subtypen, dass sie Pandemien unter Menschen ausgelöst haben (1918, 1957, 1968 und wahrscheinlich 1889 (Dowdle 2006)), und es war sogar die Hypothese aufgestellt worden, dass H5 Viren aufgrund angeborener Eigenschaften überhaupt nicht in der Lage ist, wirksam von Mensch zu Mensch übertragen zu werden. Sollten wir eines Tages entdecken, dass sich H5 Viren nicht für eine Pandemie unter Menschen eignen, weil nicht alle möglichen Subtypen reassorten können, um funktionstüchtige menschliche Pandemiestämme zu bilden? Wir wissen es nicht. Abgesehen von stufenweisen Mutationen, die ein Vogelgrippevirus in ein menschliches Influenzavirus verwandeln, ist das Reassortment der zweite Weg, über den neue pandemische Viren geschaffen werden. Die beiden Pandemien, die durch dieses Phänomen ausgelöst wurden, traten 1957 und 1968 auf. Beide zeigten einen relativ gutartigen Verlauf und unterschieden sich grundsätzlich von dem, was 1918 geschah. Es gibt einige vorläufige experimentelle Hinweise darauf, dass reassortete Viren aus dem 1918er Virus weniger virulent sein könnten, als die koordinierte Expression aller acht Gene aus dem 1918er Virus (Tumpey 2005). Bedeutet das, dass Pandemien, die das Ergebnis eines Reassortments von einem menschl-

chen Virus und einem Vogelvirus sind, schwächer verlaufen als Pandemien, die durch ein Virus verursacht werden, das langsam Mutationen angehäuft hat, um von Wasservögeln zu menschlichen Wirten überzutreten? Wir wissen es nicht.

Eindämmung

Man schätzt, dass es möglich wäre, durch eine Kombination aus antiviraler Prophylaxe und Maßnahmen zum Abstandhalten im sozialen Bereich, einen aufstrebenden pandemischen Influenzastamm am Ursprungsort einzudämmen und zu eliminieren (Ferguson 2005, Longini 2005). Zu diesem Zweck hat die WHO vor kurzem begonnen, einen internationalen Vorrat an Medikamenten für 3 Millionen antivirale Therapien anzulegen, um diese rasch zum Ort einer beginnenden Influenzapandemie verschicken zu können (WHO 20000824).

Falls eine Pandemie nicht frühzeitig während des Ausbruchs eingedämmt werden kann, könnte durch eine rasche Intervention wenigstens die internationale Ausbreitung verzögert und wertvolle Zeit gewonnen werden. Für den Erfolg dieser Strategie wurden Schlüsselkriterien entwickelt (Ferguson 2005). Eine optimale Strategie zum Gebrauch der eingelagerten antiviralen Medikamente ist jedoch nicht bekannt, weil nie zuvor versucht wurde, eine entstehende Influenzapandemie aufzuhalten.

Medikamente

Wenn eine Pandemie erst begonnen hat - und Impfstoffe noch nicht zur Verfügung stehen - hängen die nationalen Maßnahmen von der Verfügbarkeit antiviraler Medikamente ab. Weil die Nachfrage nach dem Medikament, entweder in Form von Kapseln oder als lose aktive pharmazeutische Substanz, größer sein wird als der Vorrat, wurde die Lagerung antiviraler Medikamente von einigen Regierungen als erfolversprechende Option in Erwägung gezogen.

Die Diskussion darüber, welche Medikamente vorrätig gehalten werden sollten, ist noch nicht beendet. Bis jetzt wurde hauptsächlich Oseltamivir genommen, um Vorräte an Neuraminidaseinhibitoren anzulegen. Nachdem vor kurzem im Rahmen einer schweren H5N1 Infektion oseltamivirresistente Isolate identifiziert wurden, sollten andere antivirale Agentien, auf die Oseltamivir resistente Influenzaviren noch empfindlich sind, mit in das Behandlungskonzept für Influenza A (H5N1) Virusinfektionen einbezogen werden (de Jong 2005) - mit anderen Worten: Zanamivir.

Weniger klar ist, ob es sinnvoll wäre, Adamantine vorrätig zu halten. H5N1 Isolate, die 2003 von Patienten in China gewonnen wurden und Isolate eines Abkömmlings von aviären und humanen H5N1 Viren aus Thailand, Vietnam und Kambodscha, waren resistent gegen Adamantine (Hayden 2006). Jedoch scheinen Isolate, die von kürzlich in Indonesien, China, der Mongolei, Russland und der Türkei zirkulierenden Virusstämmen getestet wurden, gegenüber Amantadine empfindlich zu sein (Hayden 2005). In Hinsicht auf die wirtschaftliche Bedeutung gibt es gewissen Hinweise darauf, dass sich selbst die Einlagerung der teuren Neuraminidaseinhibitoren für die Behandlung von Patienten rechnen würde, wenn es zusätzlich auch angemessene Vorräte für eine kurzzeit Postexpositionsprophylaxe für nahe Kontaktpersonen gäbe (Balicer 2005). Wenn man Strategien zur Vorratshaltung dieser Medikamente für die Behandlung und Prävention der Influenza in Singapur vergleicht, wurden mit der reinen Therapie optimale wirtschaftliche Vorteile erzielt: Die Einlagerung von antiviralen Medikamenten für 40% der Bevölkerung würde

schätzungsweise 418 Leben retten und 414 Millionen \$ einsparen, wobei sich die Kosten pro Haltbarkeitsspanne des Vorrates auf 52.6 Millionen \$ belaufen würden. Als wirtschaftlich sinnvoll erwies sich die Prophylaxe in Hochrisiko-Subpopulationen, die für 78% der Todesfälle verantwortlich sind und bei Pandemien, bei denen die Todesrate mehr als 0,6 % betrug. Die Prophylaxe gegen Pandemien mit einer fünf prozentigen Todesfallrate würde 50.000 Leben und 81 Mrd. \$ einsparen (Lee 2006).

Sobald eine Pandemie begonnen hat, werden Länder, die keine antiviralen Medikamente eingelagert haben, wahrscheinlich nicht mehr in der Lage sein, neue Vorräte zu kaufen. In diesem Zusammenhang wurde vorgeschlagen, dass Regierungen obligatorisch Vorkehrungen für Lizenzierungsmaßnahmen treffen, die es den Herstellern von Generika erlauben, vor Ort unter einheimischem Patentrecht die Herstellung antiviraler Medikamente zu beginnen, oder sie zu erschwinglichen Preisen von Generikaherstellern zu importieren (Lokuge 2006). In Europa versuchen einige Regierungen, für 25% der Bevölkerung Vorräte des Neuraminidaseinhibitors Oseltamivir anzulegen. Die Menge der Dosierungen, die gebraucht werden, um ein solches Maß an „Abdeckung“ zu erreichen basiert auf der Standardbehandlung von zweimal täglich 75 mg über 5 Tage. Falls sich jedoch herausstellen sollte, dass die doppelte Dosis über einen doppelt so langen Zeitraum (WHO 2005, WHO 2006d) für einen wesentlichen Teil der Patienten nötig sein würde, könnte ein Vorrat, der für 25% der Bevölkerung geplant war, schneller als erwartet dahin schmelzen.

Genauere Informationen zur medikamentösen Behandlung der Influenza finden sich unter Hoffmann 2006b.

Impfstoffe

In einer perfekten Welt stünden uns am Tag, nachdem eine Pandemie ausgebrochen wäre, 6,5 Billionen Impfstoffdosen zur Verfügung; dazu hätten wir auch 6,5 Billionen Spritzen für die Injektion des Impfstoffes; und schließlich hätten wir eine unbegrenzte Anzahl an medizinischem Personal, um die Impfstoffe verabreichen zu können.

Wir leben aber nicht in einer perfekten Welt. Zum jetzigen Zeitpunkt verfügt die Welt über eine Produktionskapazität für trivalente Influenzaimpfstoffe von etwa 300 Millionen pro Jahr. Die meisten davon werden in neun Ländern produziert (Fedson 2005). 300 Millionen trivalente Influenzadosen bedeuten 900 Millionen univalente Dosen, genug, um 450 Millionen Menschen eine erste Impfung und eine Boosterimpfung zu verabreichen - falls der Impfstoff gegen das H5N1 Virus ausreichend immunogen ist... .

Derzeit werden Influenzaimpfstoffe aus befruchteten Hühnereiern gewonnen, ein Verfahren, das vor über 50 Jahren entwickelt wurde (Osterholm 2005). Möglicherweise werden eines Tages neuere Technologien zur Verfügung stehen, mit denen Impfstoffe weiterentwickelt werden können (Palese 2006). Der Traum von einem Impfstoff würde einen breit gefächerten Schutz gegen alle Influenza A Subtypen bieten (Neiryck 1999, Fiers 2004, De Filette 2006), aber diese Impfstoffe befinden sich noch im experimentellen Stadium, und bis zur industriellen Produktion werden noch Jahre vergehen.

Verteilung

Bei einem begrenztem Vorrat an Medikamenten und Impfstoffen liegt die Entscheidung darüber, wer Zugang zu diesen Medikamenten und Impfstoffen erhält, bei den Gesundheitsbehörden. Wer sollte zuerst die knappen Impfstoffe und antiviralen Medikamente erhalten: Junge Menschen oder ältere Menschen (Simonsen 2004)? Wenn man als Maßstab zur Beurteilung der Effektivität einer medizinischen Intervention die Anzahl der verhinderten Todesfälle nimmt, dann sollte man vielleicht den Älteren den Vortritt lassen - vorausgesetzt, sie sind in der Lage, eine adäquate Antikörperantwort auf den Impfstoff gegen die Pandemie aufzubauen. Aber wenn es darum geht, die Anzahl der verlorenen Lebensjahre zu minimieren, dann ist es möglicherweise besser, den Impfstoff bei jungen Menschen und bei Erwachsenen mittleren Alters einzusetzen (Simonsen 2004).

Die Australische Regierung hat bekannt gegeben, dass, falls eine Pandemie eintreten wird, die eigenen Vorräte an antiviralen Medikamenten begrenzt sein werden und dass sie für die Personen, die auf einer vertraulichen Rangliste stehen, vorbehalten sein werden (Lokuge 2006). Wer sind diese Personen? Ärzte, Feuerwehrleute, Polizisten - oder Politiker und andere VIPs? Experten drängen darauf, dass bereits vor Ausbruch einer Pandemie ein Entwurf ausgearbeitet wird, in dem festgelegt wird, welche Gruppen höchste Priorität besitzen. Darüber hinaus sollte man sich im Voraus auf so einen Entwurf einigen und er sollte flexibel genug sein, um an das wahrscheinliche Ausmaß der vorhandenen Katastrophe angepasst werden zu können (Simonsen 2004).

Zusammenfassung

Die gute Nachricht aus epidemiologischen Untersuchungen ist, dass es für die vergangenen Pandemien Vorboten gab. Im Frühjahr 1918 ereignete sich eine Pandemiewelle 6 Monate bevor die zweite tödliche Welle im Herbst kam (Olson 2005). Das asiatische H2N2 Influenzavirus wurde im Frühsommer 1957 charakterisiert, aber eine signifikante Sterblichkeit wurde in den Vereinigten Staaten nicht vor Oktober verzeichnet - und 1968 wurde in Europa der Höhepunkt der pandemiebedingten Todeswelle erst ein ganzes Jahr nach der ersten Ankunft des pandemischen Virusstammes erreicht (Simonson 2004).

Epidemiologische Studien des 20. Jahrhunderts gewähren einen gewissen Einblick in das, was zu erwarten ist, wenn die nächste Influenzapandemie auftreten wird (Simonson 2004):

- Auswirkungen auf die Sterblichkeit sind schwer vorherzusagen, aber höchstwahrscheinlich wird es eine Verlagerung hin zu jüngeren Altersgruppen geben, und Menschen, die jünger als 65 Jahre sind, werden einen Großteil dieser Todesfälle ausmachen.
- Eine Influenzapandemie verläuft nicht immer wie ein plötzlicher Sturm, auf den dann wieder ein klarer Himmel folgt. Stattdessen kann die Sterblichkeit über einige Jahre erhöht bleiben. Während dieser Zeit gäbe es einen großen Bedarf an einem wirksamen Impfstoff.
- Während aller drei Pandemien des zwanzigsten Jahrhunderts kam es sechs Monate bis zu einem Jahr, nachdem das erste Virus aufgetreten war, zu den meisten pandemieassoziierten Todesfällen. Dies legt nahe, dass eine intensive

und rechtzeitige Beobachtung sowohl der altersspezifischen Sterblichkeit als auch der neuen Influenzaviren ausreichend Zeit für die Produktion und Verteilung von Impfstoffen und antiviralen Medikamenten schaffen könnte, um viele, wenn auch nicht die meisten Todesfälle zu verhindern.

Die nächste Pandemie wird kommen, aber wir wissen nicht wann. Wir wissen auch nicht, wie schwerwiegend sie verlaufen wird. Wird es eine leichte Pandemie sein, wie die beiden aus den Jahren 1968 und 1957, als der neue pandemische Virusstamm aus einem Reassortment von vorher existierenden menschlichen Stämmen und einem aviären Influenzastamm entstand? Oder wird es eine Katastrophe geben, so wie die Pandemie 1918?

Nur die Zukunft wird es uns zeigen. Lasst uns vorbereitet sein!

Golden Links

Influenza. Special Issue of the Journal of Emerging Infectious Diseases, 2006. <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/index.htm>

Pandemic Influenza: Confronting a Re-emergent Threat. Special Issue of the Journal of Infectious Diseases, 1997. <http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/contents/v176nS1.html>

Interviews

Interview with Dr. Jeffrey Taubenberger. Spanish and avian flu pandemics. Nature Podcast, 6 October 2006 – <http://www.nature.com/nature/podcast/v437/n7060/nature-2005-10-06.mp3>

Interview with Dr. Frederick Hayden on antiviral resistance in influenza viruses. 23 February 2006 – <http://content.nejm.org/cgi/content/full/354/8/785/DC1>

Interview with Dr. Anne Moscona on the clinical implications of oseltamivir resistance. 22 December 2005 – <http://content.nejm.org/cgi/content/full/353/25/2633/DC1>

Interview with Dr. Michael Osterholm on preparing for an influenza pandemic. 5 May 2005 – <http://content.nejm.org/cgi/content/full/352/18/1839/DC1>

Literatur

1. Amonsin A, Payungporn S, Theamboonlers A, et al. Genetic characterization of H5N1 influenza A viruses isolated from zoo tigers in Thailand. *Virology* 2006; 344: 480-91. Epub 2005 Sep 27. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16194557>
2. Aoki FY, Macleod MD, Paggiaro P, et al. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 123-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12493796> – Full text at <http://jac.oxfordjournals.org/cgi/content/full/51/1/123>
3. Apisarnthanarak A, Kitphati R, Thongphubeth K, et al. Atypical avian influenza (H5N1). *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1321-4. <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol10no7/04-0415.htm>
4. Balicer RD, Huerta M, Davidovitch N, Grotto I. Cost-benefit of stockpiling drugs for influenza pandemic. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1280-2. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16102319> – Full text at <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol11no08/04-1156.htm>

34 Influenza 2006

5. Barry JM. 1918 revisited: lessons and suggestions for further inquiry. In: Board on Global Health. *The Threat of Pandemic Influenza: Are We Ready?* The National Academies Press 2004. Available from <http://darwin.nap.edu/books/0309095042/html/58.html>
6. Basler CF, Reid AH, Dybing JK, et al. Sequence of the 1918 pandemic influenza virus nonstructural gene (NS) segment and characterization of recombinant viruses bearing the 1918 NS genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 2746-51. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11226311> – Full text at <http://www.pnas.org/cgi/content/full/98/5/2746>
7. Behrens G, Stoll M. Pathogenesis and Immunology. In: *Influenza Report*. Kamps BS, Hoffmann C, Preiser W. Flying Publisher, Wuppertal, 2006. – Full text at <http://www.influenzareport.com/ir/pathogen.htm>
8. Bright RA, Medina MJ, Xu X, et al. Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern. *Lancet* 2005; 366: 1175-81. Epub 2005 Sep 22. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16198766>
9. Bright RA, Shay DK, Shu B, Cox NJ, Klimov AI. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005-2006 influenza season in the United States. *JAMA* 2006; 295: 891-4. Epub 2006 Feb 2. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16456087>
10. Butler D. Thai dogs carry bird-flu virus, but will they spread it? *Nature* 2006; 439: 773. <http://amedeo.com/lit.php?id=16482119>
11. Butler D. Wartime tactic doubles power of scarce bird-flu drug. *Nature* 2005; 438: 6. <http://amedeo.com/lit.php?id=16267514>
12. Buxton Bridges C, Katz JM, Seto WH, et al. Risk of influenza A (H5N1) infection among health care workers exposed to patients with influenza A (H5N1), Hong Kong. *J Infect Dis* 2000; 181: 344-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10608786> – Full text at <http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/issues/v181n1/990819/990819.html>
13. CDC 1997. Isolation of Avian Influenza A(H5N1) Viruses from Humans – Hong Kong, May-December 1997. *MMWR* 1997; 46: 1204-7. Full text at <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00050459.htm>
14. CDC 1998. Update: Isolation of Avian Influenza A(H5N1) Viruses from Humans – Hong Kong, 1997-1998. *MMWR* 1998; 46: 1245-47. Full text at <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00050775.htm>
15. CDC 2005. Centers for Disease Control. Prevention and Control of Influenza Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2005; 54 (RR08): 1-40. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5408a1.htm>
16. CDC 2006. High levels of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses and interim guidelines for use of antiviral agents--United States, 2005-06 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55: 44-6. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16424859> – Full text at <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5502a7.htm>
17. CDC 2006b. Influenza vaccination of health-care personnel: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) and the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006; 55: 1-16. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16498385> – Full text at <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5502a1.htm>
18. CDC 2006c. Increased antiviral medication sales before the 2005-06 influenza season--New York City. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55: 277-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16543882> – Full text at <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5510a3.htm>
19. Chan PK. Outbreak of avian influenza A(H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clin Infect Dis* 2002; 34: Suppl 2: Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11938498> – Full text at <http://www.journals.uchicago.edu/CID/journal/issues/v34nS2/010992/010992.html>
20. Cheung CY, Poon LL, Lau AS, et al. Induction of proinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A (H5N1) viruses: a mechanism for the unusual severity of

- human disease? *Lancet* 2002; 360: 1831-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12480361>
21. Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, et al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 201-9. Full text at <http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol11no02/04-1061.htm>
 22. Claas EC, Osterhaus AD, van Beek R, et al. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet* 1998; 351: 472-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9482438> – <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673697112120/fulltext>
 23. de Jong MD, Bach VC, Phan TQ, et al. Fatal avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *N Engl J Med* 2005; 352: 686-91. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15716562> – Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/352/7/686>
 24. de Jong MD, Tran TT, Truong HK, et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med* 2005b; 353: 2667-72. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16371632> – Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/353/25/2667>
 25. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D, Deeks J. Prevention and early treatment of influenza in healthy adults. *Vaccine* 2000; 18: 957-1030. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10590322>
 26. Diggory P, Fernandez C, Humphrey A, Jones V, Murphy M. Comparison of elderly people's technique in using two dry powder inhalers to deliver zanamivir: randomised controlled trial. *BMJ* 2001; 322: 577-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11238150> – Full text at <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/322/7286/577>
 27. Dowdle WR. Influenza A virus recycling revisited. *Bull World Health Organ* 1999; 77: 820-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10593030> – Full text at [http://whqlibdoc.who.int/bulletin/1999/Vol77-No10/bulletin_1999_77\(10\)_820-828.pdf](http://whqlibdoc.who.int/bulletin/1999/Vol77-No10/bulletin_1999_77(10)_820-828.pdf)
 28. Dowdle WR. Influenza Pandemic Periodicity, Virus Recycling, and the Art of Risk Assessment. *Emerg Infect Dis*; 12: 34-9. Full text at <http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol12no01/05-1013.htm>
 29. Dowdle WR. Pandemic influenza: confronting a re-emergent threat. The 1976 experience. *J Infect Dis* 1997; 176: Suppl 1: Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9240699>
 30. Du Ry van Beest Holle M, Meijer A, Koopmans M, de Jager C. Human-to-human transmission of avian influenza A/H7N7, The Netherlands, 2003. *Euro Surveill* 2005; 10. Full text at <http://www.eurosurveillance.org/em/v10n12/1012-222.asp>
 31. Fedson DS. Preparing for pandemic vaccination: an international policy agenda for vaccine development. *J Public Health Policy* 2005; 26: 4-29. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15906873>
 32. Ferguson NM, Cummings DA, Cauchemez S, et al. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature* 2005; 437: 209-14. Epub 2005 Aug 3. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16079797>
 33. Fiers W, De Filette M, Birkett A, Neiryck S, Min Jou W. A "universal" human influenza A vaccine. *Virus Res* 2004; 103: 173-6. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15163506>
 34. Fouchier RA, Munster V, Wallensten A, et al. Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls. *J Virol* 2005; 79: 2814-22. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15709000> – Full text at <http://jvi.asm.org/cgi/content/full/79/5/2814?view=long&pmid=15709000>
 35. Fouchier RA, Schneeberger PM, Rozendaal FW, et al. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 1356-61. <http://www.pnas.org/cgi/content/full/101/5/1356>
 36. Gambaryan A, Tuzikov A, Pazygina G, Bovin N, Balish A, Klimov A. Evolution of the receptor binding phenotype of influenza A (H5) viruses. *Virology* 2006; 344: 432-8. Epub 2005 Oct 13. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16226289>

36 Influenza 2006

37. Gao W, Soloff AC, Lu X, et al. Protection of mice and poultry from lethal H5N1 avian influenza virus through adenovirus-based immunization. *J Virol* 2006; 80: 1959-64. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16439551>
38. Garner JS, and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for isolation precautions in hospitals. Part II. Recommendations for isolation precautions in hospitals. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control* 1996; 24: 32-52. Full text at http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl_isolation_ptII.html
39. Gaydos JC, Top FH, Hodder RA, Russell PK. Swine Influenza A Outbreak, Fort Dix, New Jersey, 1976. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 9-14. Full text at <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol12no01/05-0965.htm>
40. Gilbert M. Free-grazing Ducks and Highly Pathogenic Avian Influenza, Thailand. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 227-34. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16494747> – Full text at <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol12no02/05-0640.htm>
41. Goto H, Kawaoka Y. A novel mechanism for the acquisition of virulence by a human influenza A virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 10224-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9707628> – Full text <http://www.pnas.org/cgi/content/full/95/17/10224>
42. Goto H, Wells K, Takada A, Kawaoka Y. Plasminogen-binding activity of neuraminidase determines the pathogenicity of influenza A virus. *J Virol* 2001; 75: 9297-301. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11533192> – Full text at <http://jvi.asm.org/cgi/content/full/75/19/9297?pmid=11533192>
43. Govorkova EA, Rehg JE, Krauss S, et al. Lethality to ferrets of H5N1 influenza viruses isolated from humans and poultry in 2004. *J Virol* 2005; 79: 2191-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15681421> – Full text at <http://jvi.asm.org/cgi/content/abstract/79/4/2191>
44. Gürtler L. Virology of Human Influenza. In: *Influenza Report*. Kamps BS, Hoffmann C, Preiser W. Flying Publisher, Wuppertal, 2006. – Full text at <http://www.influenzareport.com/ir/virol.htm>
45. Hatta M, Gao P, Halfmann P, Kawaoka Y. Molecular basis for high virulence of Hong Kong H5N1 influenza A viruses. *Science* 2001; 293: 1840-2. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11546875> – Full text at <http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/293/5536/1840>
46. Hayden F, Klimov A, Tashiro M, et al. Neuraminidase inhibitor susceptibility network position statement: antiviral resistance in influenza A/H5N1 viruses. *Antivir Ther* 2005; 10: 873-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16430192>
47. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med* 1999; 341: 1336-43. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10536125> – Full text <http://content.nejm.org/cgi/content/full/341/18/1336>
48. 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* 2004; 189: 440-9. *Epub* 2004 Jan 26. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14745701> – Full text at <http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/issues/v189n3/31422/31422.html>
49. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, et al. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. Zanamivir Family Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1282-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11058672> – Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/343/18/1282>
50. Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJ, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections. GG167 Influenza Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 874-80. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9302301> – Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/337/13/874>
51. Hayden FG. Antiviral Resistance in Influenza Viruses — Implications for Management and Pandemic Response. *N Engl J Med* 2006; Volume 354:785-8. Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/354/8/785>

52. 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* 2000; 19: 410-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10819336>
53. Herlocher ML, Truscon R, Elias S, et al. Influenza viruses resistant to the antiviral drug oseltamivir: transmission studies in ferrets. *J Infect Dis* 2004; 190: 1627-30. Epub 2004 Sep 28. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15478068> – Full text at <http://aac.asm.org/cgi/content/abstract/45/4/1216>
54. Hien TT, Liem NT, Dung NT, et al. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 2004; 350: 1179-88. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14985470> – Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/350/12/1179>
55. Hoelscher MA, Garg S, Bangari DS, et al. Development of adenoviral-vector-based pandemic influenza vaccine against antigenically distinct human H5N1 strains in mice. *Lancet* 2006; 367: 475-81. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16473124>
56. Hoffmann C, Kamps BS. Clinical presentation. In: *Influenza Report*. Kamps BS, Hoffmann C, Preiser W. Flying Publisher, Wuppertal, 2006a. – Full text at <http://www.influenzareport.com/ir/cp.htm>
57. Hoffmann C, Kamps BS. Treatment and Prophylaxis. In: *Influenza Report*. Kamps BS, Hoffmann C, Preiser W. Flying Publisher, Wuppertal, 2006b. – Full text at <http://www.influenzareport.com/ir/tr.htm>
58. Hoffmann C, Rockstroh J, Kamps BS. *HIV Medicine* 2005. Flying Publisher, Wuppertal, 2005. – Full text at <http://www.HIVMedicine.com>
59. Holmes EC, Ghedin E, Miller N, et al. Whole-genome analysis of human influenza A virus reveals multiple persistent lineages and reassortment among recent H3N2 viruses. *PLoS Biol* 2005; 3: Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16026181> – Full text at <http://www.pubmedcentral.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=16026181>
60. Hulse-Post DJ, Sturm-Ramirez KM, Humbert J, et al. Role of domestic ducks in the propagation and biological evolution of highly pathogenic H5N1 influenza viruses in Asia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 10682-7. Epub 2005 Jul 19. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16030144>
61. Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A, Rudin M, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. *Lancet* 2005; 366: 1165-74. Epub 2005 Sep 22. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16198765>
62. Johnson NP, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza pandemic. *Bull Hist Med* 2002; 76: 105-15. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11875246>
63. Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1667-72. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12885681> – Full text at <http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/abstract/163/14/1667>
64. Katz JM, Lim W, Bridges CB, et al. Antibody response in individuals infected with avian influenza A (H5N1) viruses and detection of anti-H5 antibody among household and social contacts. *J Infect Dis* 1999; 180: 1763-70. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10558929> – Full text at <http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/issues/v180n6/990415/990415.html>
65. Kawaoka Y, Krauss S, Webster RG. Avian-to-human transmission of the PB1 gene of influenza A viruses in the 1957 and 1968 pandemics. *J Virol* 1989; 63: 4603-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=2795713> – Full text at <http://www.pubmedcentral.gov/articlerender.fcgi?pubmedid=2795713>
66. Keawcharoen J, Oraveerakul K, Kuiken T, et al. Avian influenza H5N1 in tigers and leopards. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 2189-91. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15663858> – Full text at <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol10no12/04-0759.htm>
67. Kilbourne ED. Influenza pandemics of the 20th century. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 9-14. Full text at <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol12no01/05-1254.htm>
68. Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet* 2004; 364: 759-65. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15337401>

38 Influenza 2006

69. Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M, et al. Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands. *Lancet* 2004; 363: 587-93. Full text at <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS014067360415589X/fulltext>
70. Korsman S. Vaccines. In: *Influenza Report 2006*. Flying Publisher, Wuppertal, 2006 – Available from <http://www.influenzareport.com/ir/vaccines.htm>
71. Kuiken T, Rimmelzwaan G, van Riel D, et al. Avian H5N1 influenza in cats. *Science* 2004; 306: 241. Epub 2004 Sep 2. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15345779>
72. Lazzari S, Stohr K. Avian influenza and influenza pandemics. *Bull World Health Organ* 2004; 82: 242. <http://amedeo.com/lit.php?id=15259251> – Full text at <http://www.who.int/entity/bulletin/volumes/82/4/242.pdf>
73. Le QM, Kiso M, Someya K, et al. Avian flu: isolation of drug-resistant H5N1 virus. *Nature* 2005; 437: 1108. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16228009>
74. Lee VJ. Economics of neuraminidase inhibitor stockpiling for pandemic influenza, singapore. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 95-102. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16494724> – Full text at <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol12no01/05-0556.htm>
75. Li KS, Guan Y, Wang J, et al. Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia. *Nature* 2004; 430: 209-13. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15241415>
76. Li S, Schulman J, Itamura S, Palese P. Glycosylation of neuraminidase determines the neurovirulence of influenza A/WSN/33 virus. *J Virol* 1993; 67: 6667-73. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=8411368> – Full text at <http://www.pubmedcentral.gov/articlerender.fcgi?pubmedid=8411368>
77. Lokuge B, Drahos P, Neville W. Pandemics, antiviral stockpiles and biosecurity in Australia: what about the generic option? *Med J Aust* 2006; 184: 16-20. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16398625> – Full text at http://www.mja.com.au/public/issues/184_01_020106/lok10852_fm.html
78. Longini IM Jr, Nizam A, Xu S, et al. Containing pandemic influenza at the source. *Science* 2005; 309: 1083-7. Epub 2005 Aug 3. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16079251>
79. Luria DB, Blumenfeld HL, Ellis JT, Kilbourne ED, Rogers DE. Studies on influenza in the pandemic of 1957-1958. II. Pulmonary complications of influenza. *J Clin Invest* 1959; 38: 213-65. Full text at <http://www.pubmedcentral.gov/articlerender.fcgi?pubmedid=13620784>
80. Ma KK, Schaffner W, Colmenares C, Howser J, Jones J, Poehling KA. Influenza vaccinations of young children increased with media coverage in 2003. *Pediatrics* 2006; 117: Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16452325>
81. Maines TR, Lu XH, Erb SM, et al. Avian influenza (H5N1) viruses isolated from humans in Asia in 2004 exhibit increased virulence in mammals. *J Virol* 2005; 79: 11788-800. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16140756>
82. Matrosovich M, Tuzikov A, Bovin N, et al. Early alterations of the receptor-binding properties of H1, H2, and H3 avian influenza virus hemagglutinins after their introduction into mammals. *J Virol* 2000; 74: 8502-12. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10954551> – Full text at <http://jvi.asm.org/cgi/content/full/74/18/8502>
83. Monto AS, Fleming DM, Henry D, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections. *J Infect Dis* 1999; 180: 254-61. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10395837> – Full text at <http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/issues/v180n2/990003/990003.html>
84. 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* 1999; 282: 31-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10404908> – Full text at <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/abstract/282/1/31>

85. Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med* 2005; 353: 1363-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=16192481> – Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/353/13/1363>
86. Neiryck S, Deroo T, Saelens X, Vanlandschoot P, Jou WM, Fiers W. A universal influenza A vaccine based on the extracellular domain of the M2 protein. *Nat Med* 1999; 5: 1157-63. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10502819>
87. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. *Lancet* 2000; 355: 1845-50. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10866439>
88. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *Lancet* 2003; 362: 1733-45. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14643124>
89. Noah DL, Krug RM. Influenza virus virulence and its molecular determinants. *Adv Virus Res* 2005; 65: 121-45. <http://amedeo.com/lit.php?id=16387195>
90. Noda T, Sagara H, Yen A, et al. Architecture of ribonucleoprotein complexes in influenza A virus particles. *Nature* 2006; 439: 490-492. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16437116>
91. Obenauer JC, Denson J, Mehta PK, et al. Large-scale sequence analysis of avian influenza isolates. *Science* 2006; 311: 1576-80. Epub 2006 Jan 26. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16439620>
92. Olson DR, Simonsen L, Edelson PJ, Morse SS. Epidemiological evidence of an early wave of the 1918 influenza pandemic in New York City. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 11059-63. Epub 2005 Jul 26. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16046546> – Full text at <http://www.pnas.org/cgi/content/full/102/31/11059>
93. Osterholm MT. Preparing for the next pandemic. *N Engl J Med* 2005; 352: 1839-42. Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/352/18/1839>
94. Palese P. Making better influenza virus vaccines? *Emerg Infect Dis* 2006. Available from <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol12no01/05-1043.htm>
95. Peiris JS, Yu WC, Leung CW, et al. Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. *Lancet* 2004; 363: 617-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14987888>
96. Perkins LE, Swayne DE. Pathogenicity of a Hong Kong-origin H5N1 highly pathogenic avian influenza virus for emus, geese, ducks, and pigeons. *Avian Dis* 2002; 46: 53-63. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11924603>
97. Peters PH Jr, Gravenstein S, Norwood P, et al. Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older population. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 1025-31. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11555062>
98. Poole P, Chacko E, Wood-Baker R, Cates C. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16437444>
99. ProMED 20060211.0463. Avian influenza, human – Worldwide (02); Demographics of human avian influenza. Archive number 20060211.0463. Available at <http://www.promedmail.org/>
100. ProMED 20060216.0512. Avian Influenza, human: Genetic risk? Promed number 20060216.0512. Accessed on 17 February 2006 – Available at <http://www.promedmail.org/>
101. ProMED 20060224.0603. South Korea - asymptomatic human infection. Promed number 20060224.0603. Accessed on 25 February 2006 – Available at <http://www.promedmail.org/>
102. ProMED 20060322.0893. Avian Influenza's Human-attack Pathway Revealed. Promed number 20060322.0893. Accessed on 23 March 2006 – Available at <http://www.promedmail.org/>
103. Reid AH, Fanning TG, Hultin JV, Taubenberger JK. Origin and evolution of the 1918 "Spanish" influenza virus hemagglutinin gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 1651-6. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9990079> – Full text at <http://www.pnas.org/cgi/content/full/96/4/1651>

40 Influenza 2006

104. Reyes-Terán. Pandemic Preparedness. In: Influenza Report. Kamps BS, Hoffmann C, Preiser W. Flying Publisher, Wuppertal, 2006a. – Full text at <http://www.influenzareport.com/ir/pp.htm>
105. Rimmelzwaan GF, van Riel D, Baars M, et al. Influenza A Virus (H5N1) Infection in Cats Causes Systemic Disease with Potential Novel Routes of Virus Spread within and between Hosts. *Am J Pathol* 2006; 168: 176-83. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16400021>
106. Salomon R, Franks J, Govorkova EA, et al. The polymerase complex genes contribute to the high virulence of the human H5N1 influenza virus isolate A/Vietnam/1203/04. *J Exp Med* 2006; Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16533883>
107. Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, et al. Guillain-Barre syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976–1977. *Am J Epidemiol* 1979; 110: 105-23. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=463869>
108. Seo SH, Hoffmann E, Webster RG. Lethal H5N1 influenza viruses escape host anti-viral cytokine responses. *Nat Med* 2002; 8: 950-4. Epub 2002 Aug 26. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12195436>
109. Shortridge KF. Pandemic influenza: a zoonosis? *Semin Respir Infect* 1992; 7: 11-25. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=1609163>
110. Shortridge KF. Pandemic influenza: a zoonosis? *Semin Respir Infect* 1992; 7: 11-25. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=1609163>
111. Simonsen L, Clarke MJ, Schonberger LB, Arden NH, Cox NJ, Fukuda K. Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution. *J Infect Dis* 1998; 178: 53-60. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9652423> – Full text at <http://www.journals.uchicago.edu/cgi-bin/resolve?JIDv178p53PDF>
112. Simonson L. Pandemic influenza and mortality: past evidence and projections for the future. In: Board on Global Health. *The Threat of Pandemic Influenza: Are We Ready?* The National Academies Press 2004. Available from <http://darwin.nap.edu/books/0309095042/html/89.html>
113. Smith S, Demicheli V, Di Pietrantonj C, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16437500>
114. Stevens J, Blixt O, Tumpey TM, Taubenberger JK, Paulson JC, Wilson IA. Structure and Receptor Specificity of the Hemagglutinin from an H5N1 Influenza Virus. *Science* 2006; Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16543414>
115. Subbarao K, Klimov A, Katz J, et al. Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. *Science* 1998; 279: 393-6. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9430591> – Full text at <http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/279/5349/393>
116. Taubenberger JK, Morens DM. 1918 influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 15-22. Full text at <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol12no01/05-0979.htm>
117. Taubenberger JK, Reid AH, Krafft AE, Bijwaard KE, Fanning TG. Initial genetic characterization of the 1918 "Spanish" influenza virus. *Science* 1997; 275: 1793-6. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9065404> – Full text at <http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/275/5307/1793>
118. Taubenberger JK, Reid AH, Lourens RM, Wang R, Jin G, Fanning TG. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. *Nature* 2005; 437: 889-93. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16208372>
119. Thanawongnuwech R, Amonsin A, Tantilertcharoen R, et al. Probable tiger-to-tiger transmission of avian influenza H5N1. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 699-701. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15890122> – Full text at <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol11no05/05-0007.htm>

120. Thorson A, Petzold M, Chuc NTK, Ekdahl K. Is Exposure to Sick or Dead Poultry Associated With Flulike Illness? *Arch Intern Med* 2006; 166: 119-123. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16401820>
121. Tiensin T, Chaitaweesub P, Songserm T, Chaisingh A, Hoonsuwan W, Buranathai C, et al. Highly pathogenic avian influenza H5N1, Thailand, 2004. *Emerg Infect Dis* [serial on the Internet]. 2005 Oct 19. Available from <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol11no11/05-0608.htm>
122. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. *JAMA* 2000; 283: 1016-24. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10697061> – Full text at <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/283/8/1016>
123. Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV, et al. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science* 2005; 310: 77-80. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16210530>
124. Tumpey TM, Garcia-Sastre A, Mikulasova A, et al. Existing antivirals are effective against influenza viruses with genes from the 1918 pandemic virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 13849-54. Epub 2002 Oct 4. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12368467> – Full text at <http://www.pnas.org/cgi/content/full/99/21/13849>
125. Tumpey TM, Garcia-Sastre A, Mikulasova A, et al. Existing antivirals are effective against influenza viruses with genes from the 1918 pandemic virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 13849-54. Epub 2002 Oct 4. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12368467> – Full text at <http://www.pnas.org/cgi/content/full/99/21/13849>
126. Uiprasertkul M, Puthavathana P, Sangsiriwut K, et al. Influenza A H5N1 replication sites in humans. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1036-41. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16022777>
127. Welliver R, Monto AS, Carewicz O, et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 748-54. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11176912> – Full text at <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/abstract/285/6/748>
128. WHO 20000824. Donation of three million treatments of oseltamivir to WHO will help early response to an emerging influenza pandemic. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2005/pr36/en/index.html> – Access 14 January 2006.
129. WHO 2004. WHO interim guidelines on clinical management of humans infected by influenza A(H5N1). Available from http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/clinicalmanage/en/index.html – accessed on 14 January 2006.
130. WHO 20041029. Laboratory study of H5N1 viruses in domestic ducks: main findings. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/labstudy_2004_10_29/en. Accessed 30 October 2005.
131. WHO 2005. The Writing Committee of the World Health Organization (WHO). Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005; 353: 1374-85. – Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/extract/353/13/1374>
132. WHO 20050818. Geographical spread of H5N1 avian influenza in birds. Available from http://www.who.int/csr/don/2005_08_18/en – Accessed on 26 January 2006.
133. WHO 20051223. Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A/(H5N1) Reported to WHO. 23 December 2005. Accessed at http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2005_12_23/en/index.html
134. WHO 2005b. Avian influenza: assessing the pandemic threat. Available from http://www.who.int/csr/disease/influenza/WHO_CDS_2005_29/en – Accessed on 16 January 2006

42 Influenza 2006

135. WHO 200601. Avian influenza ("bird flu") – Fact sheet. January 2006. Available from http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/avianinfluenza_factsheetJan2006/en/index.html – Accessed on 26 January 2006.
136. WHO 20060114. Cumulative number of confirmed human cases of avian Influenza A/(H5N1) reported to WHO. Available from http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en – Accessed on 17 January 2006.
137. WHO 20060220. Avian influenza: significance of mutations in the H5N1 virus. Available from http://www.who.int/csr/2006_02_20/en/index.html – Accessed on 25 February 2006.
138. WHO 20060228. H5N1 avian influenza in domestic cats. Available from http://www.who.int/csr/don/2006_02_28a/en/index.html – Accessed on 28 February 2006.
139. WHO 20060309. Avian influenza – H5N1 infection found in a stone marten in Germany. Available from http://www.who.int/csr/don/2006_03_09a/en/index.html – Accessed on 15 March 2006.
140. WHO 20060321. Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A/(H5N1) Reported to WHO. Accessed on 23 February 2006 from http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2006_03_21/en/index.html
141. WHO 2006a. World Health Organization Writing Group. Nonpharmaceutical interventions for pandemic influenza, national and community measures. *Emerg Infect Dis.* 2006 Jan. Available from <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol12no01/05-1371.htm>
142. WHO 2006b. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2006-2007 northern hemisphere influenza season. Available at <http://www.who.int/csr/disease/influenza/recommendations2007north/en/index.html> – Accessed on 14 March 2006.
143. WHO 2006c. WHO pandemic influenza draft protocol for rapid response and containment. Available at <http://InfluenzaReport.com/link.php?id=18> – Accessed 17 March 2006.
144. WHO 2006d. Advice on use of oseltamivir. Available from <http://InfluenzaReport.com/link.php?id=17>; accessed 17 March 2006.
145. WHO Checklist 2005. WHO checklist for influenza pandemic preparedness planning. Available from http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_4/en/index.html – Accessed on 16 January 2006.
146. WHO Situation Updates. Available from http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/updates/en/index.html – Accessed on 26 January 2006.
147. Winkle S. *Kulturgeschichte der Seuchen.* Komet; Frechen 1997.
148. Wong SS, Yuen KY. Influenza vaccination: options and issues. *Hong Kong Med J* 2005; 11: 381-90. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16219958> – Full text at <http://www.hkmj.org.hk/hkmj/abstracts/v11n5/381.htm>
149. Yuen KY, Chan PK, Peiris M, et al. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet* 1998; 351: 467-71. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9482437> – Full text at <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673698011829/fulltext>
150. Yuen KY, Wong SS. Human infection by avian influenza A H5N1. *Hong Kong Med J* 2005; 11: 189-99. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15951584> – Full text at <http://www.hkmj.org.hk/hkmj/abstracts/v11n3/189.htm>
151. Zambon MC. Epidemiology and pathogenesis of influenza. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: Suppl : 3-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10877456> – Full text at http://jac.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/44/suppl_2/3
152. Zitzow LA, Rowe T, Morken T, Shieh WJ, Zaki S, Katz JM. Pathogenesis of avian influenza A (H5N1) viruses in ferrets. *J Virol* 2002; 76: 4420-9. Full text at <http://jvi.asm.org/cgi/content/abstract/76/9/4420>

Kapitel 2: Aviäre Influenza

Ortrud Werner and Timm C. Harder

Übersetzt aus dem Englischen und bearbeitet durch Anja Globig

Einleitung

Die hochpathogene aviäre Influenza – die historisch geprägte Bezeichnung lautet ‘Geflügelpest’ – wurde erstmals im Jahre 1878 als infektiöse Erkrankung bei Hühnern in Italien beschrieben (Perroncito 1878). Wegen ihres gehäufteten Auftretens in der Po-Ebene war sie auch unter dem Namen ‘Lombardische Geflügelseuche’ bekannt. Obwohl Centanni und Savonuzzi schon im Jahr 1901 ein für die Krankheit verantwortliches filtrierbares Agens identifizierten, charakterisierte Schäfer erst 1955 dieses Agens als Influenza A Virus (Schäfer 1955). In den natürlichen Reservoirwirten der Influenzaviren, den wilden Wasservögeln, verläuft die Infektion völlig asymptomatisch. Die in diesem Reservoir perpetuierten Viren gehören ausschließlich Biotypen geringer Pathogenität an und koexistieren in einem nahezu perfekten Gleichgewicht mit ihren Wirten (Webster 1992, Alexander 2000).

Wenn solche niedrig pathogenen Influenzaviren (NPAIV) der aviären Reservoirwirte auf hoch empfängliche Geflügelarten wie Hühner und Puten (artübergreifend!) übertragen werden, werden in den ‘Fremdwirten’ unter Umständen milde Krankheitssymptome ausgelöst. Diese Viren können sich nach mehreren Infektionszyklen im Geflügel –gesteuert durch eine Serie von Mutationsereignissen– an ihre neuen Wirte anpassen und effizienter replizieren. Influenza A Viren der Subtypen H5 und H7 sind nicht nur in der Lage, sich dem neuen Wirt anzupassen, sondern können darüberhinaus durch Insertionsmutationen auch in eine hochpathogene Form überwechseln (hochpathogene aviäre Influenza Viren, HPAIV), die eine schwere systemische und rasch tödlich verlaufende Erkrankung auslösen. Diese hochpathogenen Viren können bei infiziertem Geflügel *de novo*, also spontan aus NPAI-Vorläufern der Subtypen H5 und H7 entstehen.

Beim Hausgeflügel ist HPAI, also die Gflügelpest, durch ein plötzliches Auftreten, eine schwere, kurzandauernde Erkrankung und eine Mortalität von nahe 100% bei empfänglichen Arten gekennzeichnet. Wegen der enormen wirtschaftlichen Verluste, die durch HPAI in der Geflügelindustrie entstehen können, wird die Geflügelpest mit besonderer Aufmerksamkeit tierseuchenrechtlich verfolgt. Weltweit gilt bei Verdacht auf HPAI eine sofortige Anzeigepflicht bei den zuständigen Behörden. Auch für Infektionen mit NPAI der Subtypen H5 und H7 wird die Anzeigepflicht in Erwägung gezogen, da im Zuge dieser Infektionen die Entstehung eines HPAIV möglich ist (OIE 2005). Bis zum Jahr 1997 war HPAI mit nur 24 seit den 1950er Jahren verzeichneten Erstausrüchen glücklicherweise eine seltene Erkrankung (Tabelle 1).

In jüngster Zeit erregte jedoch ein vermutlich schon vor 1997 in Südchina entstandener und nun in Südostasien endemischer hochpathogener Stamm des Subtyps H5N1 weltweit große Aufmerksamkeit, weil dieser bei entsprechender Exposition von Säugern (Katzen, Schweine, Menschen) die für gewöhnlich bestehende, breite

44 Aviäre Influenza

taxonomische Barriere (Perkins and Swayne 2003) überraschenderweise überwand. Auch wenn dies kein ganz neues Ereignis ist (Koopmans 2004, Hayden and Croisier 2005), wurden durch die beträchtlichen Anzahlen dokumentierter schwerer Erkrankungen und mehrerer Todesfälle beim Menschen ernste Befürchtungen über das Potenzial von H5N1 als Pandemieerreger geäußert (Klempner and Shapiro 2004; Webster 2006). Einige weitere Indizien, welche im folgenden diskutiert werden, weisen darauf hin, dass H5N1 ein erhöhtes Pathogenitätspotenzial für einige Säugetierarten erworben hat. Zu Recht hat dies weltweit zu allgemeiner Besorgnis geführt (Kaye and Pringle 2005).

Tabelle 1: Dokumentierte Ausbrüche von hochpathogener aviärer Influenza weltweit¹

Jahr	Land/Gebiet	betroffene Art des Geflügels	Stamm
1959	Schottland	2 Hühnerbestände (berichtet)	A/chicken/Scotland/59 (H5N1)
1963	England	29,000 Zuchtputen	A/turkey/England/63 (H7N3)
1966	Ontario (Kanada)	8,100 Zuchtputen	A/turkey/Ontario/7732/66 (H5N9)
1976	Victoria (Australien)	25,000 Legehennen, 17,000 Masthähnchen, 16,000 Enten	A/chicken/Victoria/76 (H7N7)
1979	Deutschland	1 Bestand mit 600,000 Hühnern, 80 Gänse	A/chicken/Germany/79 (H7N7)
1979	England	3 kommerzielle Putenbestände (keine Angabe zur Gesamtzahl)	A/turkey/England/199/79 (H7N7)
1983– 1985	Pennsylvania (USA)*	17 Millionen Vögel aus 452 Beständen; überwiegend Hühner und Puten, wenige Reb- hühner und Perlhühner	A/chicken/Pennsylvania/1370/83 (H5N2)
1983	Irland	800 Fleischputen starben; 8,640 Puten, 28,020 Hühner, 270,000 Enten wurden getötet	A/turkey/Ireland/1378/83 (H5N8)
1985	Victoria (Australien)	24,000 Zuchtmasthähnchen, 27,000 Legehennen, 69,000 Masthähnchen, 118,418 Hühner	A/chicken/Victoria/85 (H7N7)
1991	England	8,000 Puten	A/turkey/England/50-92/91 (H5N1)
1992	Victoria (Australien)	12,700 Zuchtlegietiere, 5,700 Enten	A/chicken/Victoria/1/92 (H7N3)
1994	Queensland (Au- stralien)	22,000 Legehennen	A/chicken/Queensland/667-6/94 (H7N3)
1994– 1995	Mexico*	Gesamtzahl der Vögel nicht bekannt, Hühner aus 360 kommerziellen Haltungen wurden getötet	A/chicken/Puebla/8623-607/94 (H5N2)
1994	Pakistan*	3.2 Millionen Masthähnchen und Zuchtmasthähnchen	A/chicken/Pakistan/447/95 (H7N3)
1997	Hong Kong (China)	1.4 Millionen Hühner and eine geringere Anzahl an anderen domestizierten Vögeln	A/chicken/Hong Kong/220/97 (H5N1)

Tabelle 1: Dokumentierte Ausbrüche von hochpathogener aviärer Influenza weltweit¹

Jahr	Land/Gebiet	betroffene Art des Geflügels	Stamm
1997	New South Wales (Australien)	128,000 Zuchtmasthähnchen, 33,000 Masthähnchen, 261 Emus	A/chicken/New South Wales/1651/97 (H7N4)
1997	Italien	ca. 6,000 Hühner, Puten, Wachteln Enten, Perlhühner, Tauben, Gänse, Fasane	A/chicken/Italy/330/97 (H5N2)
1999–2000	Italien*	413 Bestände, ca. 14 Millionen Vögel	A/turkey/Italy/99 (H7N1)
2002–2005	Südostasien*	China, Hong Kong, Indonesia, Japan, Kambodscha, Laos, Malaysia, Korea, Thailand, Vietnam, ca. 150 Millionen Vögel	A/chicken/East Asia/2003-2005 (H5N1)
2002	Chile		A/chicken/Chile/2002 (H7N3)
2003	Niederlande*	Niederlande: 255 Bestände, 30 Millionen Vögel; Belgien: 8 Bestände, 3 Millionen Vögel; Deutschland: 1 Bestand, 80,000 Masthähnchen	A/chicken/Netherlands/2003 (H7N7)
2004	Kanada (B.C.)*	53 Bestände, 17 Millionen Hühner	A/chicken/Canada-BC/ 2004 (H7N3)
2004	United States (TX)	6,600 Masthähnchen	A/chicken/USA-TX/2004 (H5N2)
2004	Südafrika	23,700 Strauße, 5,000 Hühner	A/ostrich/S.Africa/2004 (H5N2)

¹ Modifiziert nach Capua and Mutinelli, 2001

* Ausbrüche mit signifikanter Ausbreitung in viele Bestände und großen wirtschaftlichen Schäden. Die anderen Ausbrüche stehen nur mit einer umschriebenen oder keiner weiteren Ausbreitung ausgehend vom Index-Bestand in Zusammenhang.

Die Viren

Inflenzaviren sind kugelig oder länglich geformte behüllte Partikel mit einem in acht Segmente geteilten RNA Genom negativer Polarität. Inflenzaviren gehören zur Familie *Orthomyxoviridae* und werden aufgrund von antigenetischen Unterschieden im Nukleo- und Matrix-Protein in die Typen A, B oder C unterteilt. Aviäre Inflenzaviren (AIV) gehören dem Typ A an. Über die Struktur und die Replikationsstrategien der Inflenzaviren sind in jüngster Zeit hervorragende Reviews publiziert worden (z.B. Sidoronko and Reichl 2005).

Die wichtigsten antigenetischen Determinanten der Influenza A Viren sind die transmembranen Glykoproteine Hämagglutinin (H oder HA) und Neuraminidase (N oder NA), die eine subtypspezifische Immunreaktion mit vollständigem Schutz innerhalb, jedoch nur anteiligem Schutz zwischen den verschiedenen Subtypen induzieren. Basierend auf der Antigenität dieser Glykoproteine werden Influenza A Viren zur Zeit in sechzehn H (H1-H16) und neun N (N1 – N9) Subtypen eingeteilt. Diese Einteilung wird auch durch phylogenetische Analysen der Nukleotid- beziehungsweise der deduzierten Aminosäuresequenz des HA und NA Gens bestätigt (Fouchier 2005).

Die herkömmliche Nomenklatur für Influenzavirusisolate benennt den Influenzavirustyp, die Wirtsart (wird nicht bei menschlicher Herkunft angegeben), den geografischen Ort der Herkunft, die laufende Nummer und das Jahr der Isolierung. Bei Influenzaviren des Typs A werden Hämagglutinin und Neuraminidase Subtypen nachfolgend in Klammern angegeben. Einer der Elternstämme des für die aktuellen Ausbrüche verantwortlichen H5N1 der asiatischen Linie wurde von einer Gans in der chinesischen Provinz Guangdong isoliert. Folglich gilt hier die Bezeichnung: A/Gans/Guangdong/1/96 (H5N1) (Xu 1999), während das Isolat des ersten menschlichen Falles mit dem asiatischen Stamm H5N1 in Hongkong (Claas 1998) als A/HK/156/97 (H5N1) bezeichnet ist.

Das Hämagglutinin ist ein glykolisiertes und acyliertes Protein bestehend aus 565–566 Aminosäuren und ist in der viralen Lipidhülle verankert. Mit kugelförmigen Kopf seiner aus der Membran herausragenden, knopfartigen Domäne bindet HA an zelluläre Rezeptoren, die aus Oligosacchariden mit endständigen Derivaten der Neuraminsäure bestehen (Watowich 1994). Die Exodomäne des zweiten Transmembranglykoproteins, die Neuraminidase (NA), übt sialolytische enzymatische Aktivitäten aus und erleichtert die Freisetzung vom Virusnachkommenschaft, die während der Virusfreisetzung an der Oberfläche infizierter Zellen haften blieben. Diese Funktion verhindert die virale Aggregation während der Virusfreisetzung und erleichtert möglicherweise auch das Gleiten des Virus durch die Schleimschichten der Zielepithelien, was schließlich zum Kontakt mit permissiven Wirtszellen führt (Matrosovich 2004a). Somit ist die Neuraminidase ein interessantes Zielobjekt für antivirale Agenzien (Garman and Laver 2004). Die wechselseitig abgestimmte und koordinierte Aktion der antagonistischen Glykoproteine HA und NA eines Virusstammes ist maßgeblich für eine effektive Anheftung und Freisetzung der Virionen verantwortlich (Wagner 2002).

Die Bindung von Influenza A Virionen an zelluläre Oberflächenproteine wird durch reife trimerisierte virale HA Glykoproteine erreicht. Diese Bindung basiert auf der Erkennung von bestimmten Sialinsäurerestern (N-Acetyl- oder N-glycolylneuraminsäure), die Art der Glykosidbindung zum folgenden Galaktosemolekül (α 2-3 oder α 2-6) und die Komposition der weiteren inneren Fragmente der Sialyloligosaccharide, die sich an der Zelloberfläche befinden, beruht (Herrler 1995, Gambaryan 2005). Eine Vielfalt verschiedener sialylierter Oligosaccharide wird in Abhängigkeit von bestimmten Gewebstypen von den verschiedenen Wirten der Influenzaviren exprimiert. Eine Anpassung der beiden viralen Glykoproteine HA und NA an die spezifischen Rezeptortypen eines bestimmten Wirts ist Voraussetzung für eine effiziente Replikation (Ito 1999, Banks 2001, Matrosovich 1999+2001, Suzuki 2000, Gambaryan 2004). Dies impliziert, dass sich die Rezeptorbindeeinheiten des HA Proteins nach erfolgter Übertragung von einer Wirtsart zur anderen verformen müssen (Gambaryan 2006).

Eine bildhafte Darstellung der verschiedenen Rezeptortypen zeigt Abbildung 1. Aviäre Influenzaviren weisen generell die höchste Affinität zu α 2-3 gebundener Sialinsäure auf, da diese der dominierende Rezeptortyp in epithelialen Geweben endodermaler Herkunft (Darm, Lunge) bei Vögeln ist (Gambaryan 2005a, Kim 2005). Humane Influenzaviren erkennen dagegen am effektivsten N-Acetylneuraminsäure, die in α 2-6 Bindung mit Galaktose verknüpft ist. Dieser Rezeptortyp kommt in hoher Dichte auf Epithelzellen des oberen Respirationstrak-

tes des Menschen vor. Die beschriebenen unterschiedlichen Rezeptor-Präferenzen sind Teil der Wirtsbarriere, die verhindert, dass aviäre Viren ohne weiteres auf Menschen übertragen werden (Suzuki 2000, Suzuki 2005). Kürzlich konnte jedoch zum einen gezeigt werden, dass es eine Population von ziliert tragenden Zellen in der humanen Trachea gibt, die in geringer Dichte aviäre rezeptorartige Glykokonjugate tragen (Matrosovitch 2004b) und zum anderen, dass auch Hühnerzellen menschenähnliche Rezeptoren in geringen Konzentrationen aufweisen (Kim 2005). Dies mag die nicht vollständige Resistenz des Menschen gegenüber Infektionen mit bestimmten aviären Stämmen erklären (Beare and Webster 1991). Bei Schweinen, wie auch bei Wachteln, kommen beide Rezeptortypen in höherer Dichte vor, was diese Arten zu möglichen Mischgefäßen für aviäre und humane Stämme macht (Kida 1994, Ito 1998, Scholtissek 1998, Peiris 2001, Perez 2003, Wan and Perez 2005).

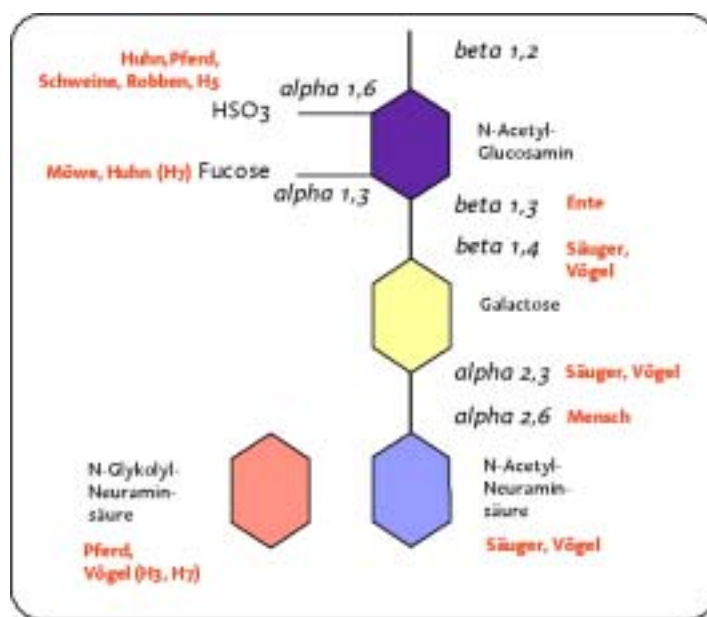


Abbildung 1. Überblick der Rezeptoraffinitäten von Influenza A Viren (nach Gambaryan 2005)

Nach erfolgreicher Bindung an einen passenden Rezeptor wird das Virion mittels Clathrin-abhängiger aber auch -unabhängiger Mechanismen in ein Endosomenkompartiment eingeschleust. Das Virus entzieht sich der Degradierung in diesem Kompartiment durch Fusion der Virus- mit der Endosomenmembran. Die fusionierende Eigenschaft wird durch einen Protonentransport durch das virale Matrix-2 (M²) Tunnel Protein bei pH Werten von etwa 5,0 innerhalb der Endosomen intiiert. Eine Kaskade von Konformationsänderungen der Matrix-1 (M1) Proteine sowie der homotrimeren HA-Glykoproteine folgt. Infolgedessen wird eine stark lipophile, fusionsaktive Domäne jedes HA Monomers exponiert, welche mit der endosomalen Membran interagiert und die Verschmelzung mit der Virusmembran auslöst (Haque

2005, Wagner 2005). Im Anschluss an diesen Prozess der Penetration erfolgt die Freisetzung der acht viralen RNA Genomsegmente, die von einer schützenden Hülle der Nukleokapsid- (N) proteine (Ribonukleoproteinkomplex, RNP) umgeben sind, in das Zytoplasma. Von dort werden sie zwecks Transkription der viralen mRNA und Replikation der genomischen RNA durch einen von viralen und zellulären Faktoren gesteuerten, komplexen Prozess zum Zellkern transportiert (Whittaker 1996). Die RNA-abhängige RNA Polymerase (RdRp) wird von einem Komplex der viralen PB1, PB2 und PA Proteine gebildet und benötigt für diese Aufgabe encapsidierte RNA (RNPs). Nach erfolgter Translation der viralen Proteine und Zusammenlagerung der Nukleokapsidproteine mit dem replizierten Virus RNA Genom kommt es zur Freisetzung von Virionen per Knospung. Zuvor hatten sich bereits neu synthetisierte Virusglykoproteine in die zelluläre Membran eingelagert. Die Anlagerung der RNPs im Bereich HA/NA-haltiger Membranabschnitte geschieht durch Vermittlung des viralen Matrix-1 (M1) Proteins, welches eine kapselähnliche Struktur direkt unterhalb der späteren viralen Lipidhülle formt. Die Virusvermehrung in permissiven Zellen ist ein schneller, weniger als 10 Stunden dauernder und effektiver Prozess, vorausgesetzt eine ‚optimale‘ Genkonstellation ist vorhanden (Rott 1979, Neumann 2004).

Da die RdRp keine Korrekturfunktion besitzen, kommt es bei der Genomreplikation zu einer hohen Mutationsrate mit mindestens $\geq 5 \times 10^{-5}$ Nukleotidaustauschen pro Nukleotid und Replikationszyklus. Es wurden sogar Austauschraten von annähernd einem Nukleotid pro Genom und Replikationszyklus beobachtet (Drake 1993). Aufgrund spezifischen Selektionsdruckes (beispielsweise durch neutralisierende Antikörper, suboptimale Rezeptorbindung oder chemische antivirale Stoffe), die während der viralen Replikation innerhalb eines Wirts oder einer Population von Wirten auf die Viren wirken, können Mutanten mit entsprechenden Selektionsvorteilen (beispielsweise Fähigkeit, einer Neutralisierung durch Antikörper zu entkommen, Veränderung der Rezeptorbindungseigenschaften) entstehen, die sich gegenüber der vorherigen Variante im Wirt oder der Population durchsetzen können und diese verdrängen. Wenn die antigenen Strukturen der Membranglykoproteine HA und NA dem Druck der Immunabwehr ausgesetzt sind, wird ein solcher (gradueller) Prozess als *Antigen Drift* bezeichnet (Fergusson 2003).

Im Gegensatz zur Antigen-Drift bezeichnet der Begriff *Antigen-Shift* eine abrupte Antigenänderung, wie sie durch Neusortierung (Reassortierung) von Gensegmenten z.B. von HA und/oder NA innerhalb eines Replikationszyklus möglich ist. Dies geschieht in einer Zelle, die simultan von zwei oder mehr Influenza A Viren verschiedener Subtypen infiziert ist. Da die Verteilung der replizierten viralen genomischen Segmente in den freizusetzenden Virusvorläufern unabhängig von der Herkunft jeder Segmente des ursprünglichen Subtyps erfolgt, kann ein zur Replikation fähiger Vorläufer entstehen, der die genetische Information verschiedener Elternviren (sogenannte *Reassortanten*) enthält (Webster and Hulse 2004, WHO 2005). Während die Influenzaviren, die 1957 (H2N2) und 1968 (H3N2) eine humane Pandemie auslösten, durch Rekombination aus humanen und aviären Viren entstanden sind, gibt es Hinweise darauf, dass das Influenzavirus, welches für den Ausbruch der „Spanischen Grippe“ im Jahr 1918 verantwortlich war, vollständig aus einem aviären Influenzavirus hervorgegangen ist (Belshe 2005).

Natürliches Wirtsspektrum

Da bei wilden Wasservögeln, insbesondere der Ordnungen *Anseriformes* (Enten und Gänse) und *Charadriiformes* (Möwen und Watvögel) die gesamte Vielfalt an Influenza A Virussubtypen vorkommt, bilden diese das natürliche Reservoir für alle Influenza A Viren (Webster 1992, Fouchier 2003, Krauss 2004, Widjaja 2004). Vermutlich sind alle Vogelarten empfänglich, doch domestizierte Hühnervögel – Hühner, Puten, Perlhühner, Wachteln und Fasane – sind für ihre besondere Anfälligkeit gegenüber Influenzainfektionen bekannt.

Aviäre Influenza A Viren verursachen generell keine Erkrankungen in ihren natürlichen Wirten. Die Viren scheinen sich in einer Art evolutionären Stase zu befinden (Gorman 1992, Taubenberger 2005). Wirt und Virus koexistieren in einem delikat balanzierten Gleichgewicht gegenseitiger Toleranz, was sich in der Abwesenheit von Krankheit trotz effizienter Virusreplikation widerspiegelt. Große Virusmengen von bis zu $10^{8.7}$ Ei-infektiöse Dosen 50% (EID_{50}) pro Gramm Fäzes können ausgeschieden werden (Webster 1978). Nach einer Übertragung der Viren von natürlichen Wirtsspezies auf hoch empfindliche Geflügelarten wird, wenn überhaupt, nur milde Symptomatik hervorgerufen. Viren mit dieser Eigenschaft werden daher auch als niedrig pathogen (NPAIV) bezeichnet. Nach einer Adaptationsphase im Hausgeflügel können diese Viren zu einem leichten Abfall der Legetätigkeit mit schleichendem Verlauf und zu verringerten Wachstumsraten bei Mastgeflügel führen (Capua and Mutinelli 2001). NPAIV-Stämme der Subtypen H5 und H7 besitzen allerdings das Potenzial in eine hochpathogene Form (HPAIV) zu mutieren, *nachdem* Übertragung und Anpassung an den neuen Geflügelwirt erfolgt sind. Die spontane Entstehung von hochpathogenen H5 und H7 oder anderen Subtypen ist bislang nie bei Wildvögeln beobachtet worden, sondern erfolgte stets nach der Übertragung von NPAIV H5 und H7 auf Hausgeflügel (Webster 1998). Demnach mag man geneigt sein, die hochpathogene Form als etwas Artifizielles zu betrachten, dessen Entstehen erst durch das menschliche Eingreifen in das natürliche Gleichgewicht der Influenza A Viren und ihrer Reservoirwirte ermöglicht worden ist.

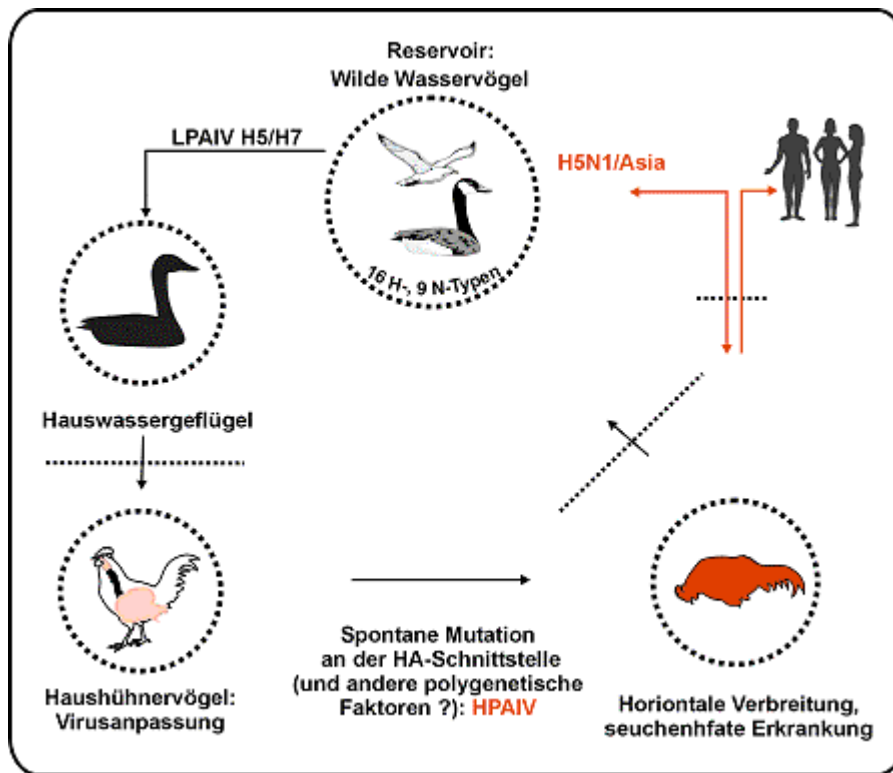


Abbildung 2. Schematische Darstellung der Pathogenese und Epidemiologie der aviären Influenza. NPAIV – niedrig pathogenes Influenzavirus; HPAIV – hoch pathogenes aviäres Influenzavirus; HA – Hämagglutinin-Protein; unterbrochene Linie mit Pfeilen bezeichnet Wirtsbarrieren

Sind HPAIV Phänotypen einmal in Wirtschaftsgeflügel entstanden, können sie horizontal innerhalb der Hausgeflügelpopulationen und von dort auch wieder zurück in die Wildvogelpopulation übertragen werden. Die Empfänglichkeit der Wildvögel gegenüber einer durch HPAIV induzierten Erkrankung scheint je nach Art, Alter und Virusstamm zu variieren. Vor dem Auftreten der asiatischen H5N1 HPAI Viren waren Übertragungen von HPAIV auf Wildvögel selten; das Auftreten sporadischer Ausbrüche blieb räumlich begrenzt (mit der einzigen Ausnahme eines Massensterbens von Seeschwalben in Südafrika 1961 [Becker 1966]). Somit wurde Wildvögeln bisher keine epidemiologisch wichtige Rolle bei der Verbreitung von HPAIV zugeschrieben (Swayne and Suarez 2000). Möglicherweise hat sich diese Situation seit Beginn des Jahres 2005 grundsätzlich verändert, als nämlich ein dem asiatischen Stamm verwandtes HPAIV des Subtyps H5N1 bei Tausenden von wilden Wasservögeln in einem Naturpark am See Qinghai im Nordwesten Chinas Erkrankungen und massenhafte Todesfälle auslöste (Chen 2005, Liu 2005). Im Laufe des Jahres 2005 breitete sich dieses Virus weiter in Richtung Europa aus (OIE 2005). Die Details und Konsequenzen dieses Prozess sind weiter unten beschrieben.

Pathogenese der Geflügelpest

Pathogenität ist eine allgemeine polygenetisch verankerte Eigenschaft der Influenza A Viren. Sie ist hauptsächlich abhängig von einer optimalen Genkonstellation im betroffenen Wirt, die u.a. Einfluss nimmt auf den viralen Gewebetropismus, die Replikationseffizienz sowie verschiedene Mechanismen der Immunantwort. Eine Reihe bislang nicht näher definierter wirts- und artspezifischer Faktoren spielt ebenfalls eine entscheidende Rolle in der Genese der Erkrankung, so dass die Auswirkungen eines Wirtsartwechsels *a priori* unvorhersehbar bleiben. Die hochpathogene Form der aviären Influenza wurde bisher ausschließlich durch die Subtypen H5 und H7 ausgelöst. Allerdings zeigten nur wenige Vertreter der H5 und H7 Subtypen hochpathogene Eigenschaften (Swayne and Suarez 2000). Für gewöhnlich sind H5 und H7 Viren in ihren niedrig pathogenen Formen in den natürlichen Wirten konserviert. Über verschiedene Wege (s.u.) können diese Viren von ihrem Reservoir in Geflügelhaltungen eingetragen werden. Als Folge einer variablen und unbestimmten Anzahl notwendiger Tierpassagen in den neuen, hochempfindlichen Geflügelpopulationen können die Viren sprunghaft in eine hochpathogene Form mutieren (Rohm 1995).

Studien der Nukleotidsequenzen von HPAIVs konnten belegen, dass die Mehrzahl der HPAIVs ein charakteristisches Muster im HA Gen aufweisen, das nun für das Hausflügel als Virulenzmarker dienen kann (Webster 1992, Senne 1996, Perdue 1997, Steinhauer 1999, Perdue and Suarez 2000):

Um Infektiosität zu erreichen, müssen in der Membran von Influenza A Virionen HA Proteine enthalten sein, die endoproteolytisch von einem HA0 Vorläufer zu einem über Disulfidbrücken verbundenen HA_{1,2} Dimer prozessiert worden sind (Chen 1998). Die der neu entstandene Aminoterminus der HA₂ Untereinheit enthält eine hochlipophile Domäne, die als Fusionspeptid fungiert (Skehel 2001). Diese Domäne ist während des Fusionsablaufs zwischen viralen und lysosomalen Membranen essentiell erforderlich, weil sie den für die Einschleusung der viralen genomischen Segmente in das Zytoplasma erforderlichen Penetrationsprozess initiiert. Die endoproteolytische Spaltstelle des HA von niedrig pathogenen Viren enthält zwei basische Aminosäuren an den Positionen -1/-4 (H5) bzw. -1/-3 (H7) (Wood 1993). Diese Spaltstelle ist nur durch gewebespezifische trypsinähnliche Proteasen, die sich bevorzugt im Epithelbereich des Respirations- und Gastrointestinaltraktes befinden, prozessierbar. Vermutlich bleibt deshalb die effiziente Replikation der NPAIVs weitgehend auf diese Gewebe beschränkt, zumindest in den natürlichen Wirten. Im Gegensatz dazu enthält die HA-Spaltstelle von HPAIV zusätzliche basische Aminosäuren (Arginin und/oder Lysin), die von subtilysinähnlichen Endoproteasen, die die Konsensussequenz -R-X-K/R-R- erkennen, umgesetzt werden kann (Horimoto 1994, Rott 1995). Solche Proteasen (z.B. Furin, Proprotein-Konvertasen) sind praktisch in allen Geweben des gesamten Körpers vorhanden. Folglich ist es Viren mit derartigen Mutationen möglich, auf systemische Weise unbegrenzt zu replizieren.

In einigen Fällen wurde dieser Prozess der *de novo* Generierung von HPAIV aus NPAIV Vorläufern *in naturam* beobachtet. Beispielsweise zirkulierte 1999 in Italien für mehrere Monate ein NPAI Virus des Subtyps H7N1 Virus in Puten- und Hühnerbeständen, bevor im Dezember plötzlich ein HPAI H7N1 Virus auftauchte, welches sich nur durch die polybasische Spaltstelle von dem Vorläufer unterschied und zu verheerenden Ausbrüchen führte (Capua 2000).

Es wurde vermutet, dass die genomische RNA des HA Gens der Subtypen H5 und H7 bestimmte Sekundärstrukturen besitzt, die Insertionsmutationen (z.B. Kodonduplikationen) durch einen Rückkopiermechanismus der viralen Polymeraseeinheit in dem purinreichen Sequenzabschnitt der Spaltstelle begünstigen (Garcia 1996, Perdue 1997). Dieser und wahrscheinlich weitere Mechanismen, wie Einzelnukleotidsubstitutionen oder intersegmentale Rekombinationen (Suarez 2004, Pasick 2005), können zu einer Eingliederung von zusätzlichen basischen Aminosäuren führen. Dieser Prozess konnte auch experimentell gezeigt werden. Hierbei wurde die Entstehung von HPAIV aus NPAIV Vorläufern durch wiederholte Passagen *in vitro* und *in vivo* sowie durch lokalisationspezifische Mutagenese erzeugt (Li 1990, Walker and Kawaoka 1993, Horimoto and Kawaoka 1995, Ito 2001). Umgekehrt kann eine Attenuierung der HPAI Phänotypen induziert werden, wenn die polybasische Spaltstelle durch ein reverses genetisches System entfernt und durch eine trypsinerge ersetzt wird (Tian 2005).

Es existieren jedoch auch Virusstämme, bei denen die deduzierte Aminosäuresequenz an der HA Spaltstelle und der Phäno- bzw. Pathotyp nicht übereinstimmen: Ein chilenisches H7N3 HPAIV, welches durch intersegmentale Rekombination entstanden war, wies basische Aminosäuren nur an den Positionen -1, -4, und -6 auf (Suarez 2004). Ähnliche Beispiele existieren auch für H5 Linien (Kawaoka 1984). Andererseits zeigte ein H5N2 Isolat aus Texas die Spaltstellensequenz eines HPAIV, wurde aufgrund der Klinik jedoch als NPAI klassifiziert (Lee 2005). Diese Beispiele verdeutlichen die komplexe polygenetische Natur der Pathogenität von Influenzaviren.

Glücklicherweise ist das Entstehen von HPAI Phänotypen unter natürlichen Bedingungen ein eher seltenes Ereignis. So wurden während der letzten fünfzig Jahre nur 24 HPAI Erstausbrüche registriert, die durch *de novo* entstandene HPAIV ausgelöst wurden (Tabelle 1).

Zusätzlich sind HPAIV in der Lage Säugetiere, speziell auch den Menschen, zu infizieren. Dies ist insbesondere der Fall beim asiatischen Stamm H5N1 (WHO 2006). Die wirtsabhängige Pathogenität der HPAIV H5N1 für Säugetiere wurde an verschiedenen Versuchstierarten untersucht: Mäuse (Lu 1999, Li 2005a), Frettchen (Zitzow 2002, Govorkova 2005), Langschwanzmakaken (Rimmelzwaan 2001) und Schweinen (Choi 2005). Das Ergebnis dieser Infektionen war abhängig vom Virusstamm und der Wirtsart. Frettchen spiegelten die Pathogenität für Menschen besser wider als Mäuse.

Eine Anzahl genetischer Marker, von denen angenommen wird, dass sie in der Pathogenität eine Rolle spielen, konnte in verschiedenen Segmenten der Z Genotypen des H5N1 lokalisiert werden (Tabelle 2). Unter ihnen erhielten die NS-1 Genprodukte erhöhte Aufmerksamkeit, da sie die einige Effektoren der angeborenen Immunabwehr, beispielsweise das Interferonssystem des Wirts, stören. Experimentell konnte unter Anwendung der reversen Genetik gezeigt werden, dass NS-1 Proteine einiger H5N1 Stämme, die eine Glutaminsäure an Position 92 aufweisen, in der Lage sind, die antiviralen Wirkungen von Interferon und Tumornekrosefaktor Alpha, zu umgehen, was zu einer gesteigerten Replikationsrate und verringerten Eliminierung des Erregers aus dem infizierten Wirt führte (Seo 2002+2004). Außerdem führt die vom NS-1 hervorgerufene Entkoppelung von Zytokinnetzwerken zu immunvermittelten Schaden insbesondere in der Lunge (Cheung 2002, Lipatov

2005). Keine der bislang identifizierten Mutationen (Tabelle 2) für sich allein bildet jedoch eine entscheidende Vorbedingung für die Pathogenität bei Säugetieren (Lipatov 2003). Auch bei Säugern scheint daher eine optimale Genkonstellation weitgehend die Pathotyp-Spezifität in einer wirtsabhängigen Weise zu beeinflussen (Lipatov 2004).

Tabelle 2. Überblick über Genorte, die mit einer Steigerung der Pathogenität des hochpathogenen asiatischen H5N1 Virus für Säuger in Verbindung gebracht wurden

Gene, Protein	Mutation	Auswirkung	Referenz
HA	polybasische endo- proteolytische Spaltstelle	Vorteil in der systemischen Verbreitung und Replikation (Geflügel, Säugetiere)	verschiedene
NA	19-25 aa Deletion in der Stielregion	Anpassung an das Wachstum in Hühnern und Puten	Matrosovich 1999, Giannecchini 2006
PB2	627K	gesteigerte systemische Replikation in Mäusen	Hatta 2001, Shinya 2004
	701N	erhöhte Pathogenität bei Mäusen	Li 2005
PB-1	13P, 678N		
NP	319K	gesteigerte Polymeraseaktivität; vorteilhaft für einen frühen spezies-spezifischen Anpassungsprozess?	Gabriel 2005
NS-1	92E	erleichtertes Ausweichen der angeborenen Immunantwort, reduzierte virale Elimination bei Schweinen	Seo 2004

Krankheitsbilder

Nach einer Inkubationszeit von gewöhnlich mehreren Tagen (aber selten bis zu 21 Tagen), ist je nach Isolat, der Infektionsdosis, der Art und des Alters des Vogels die klinische Ausprägung der aviären Influenza bei Vögeln variabel und unspezifisch (Elbers 2005). Daher ist eine Diagnosestellung allein auf Basis der klinischen Erscheinung unmöglich.

In Folge einer Infektion mit niedrig pathogenem AIV treten milde Symptome wie gesträubtes Gefieder, vorübergehender Legeleistungsabfall oder Gewichtsverlust in Zusammenhang mit einer leichten respiratorischen Erkrankung auf (Capua and Mutinelli 2001). Einige niedrig pathogene Stämme wie bestimmte asiatische H9N2 Linien rufen dank ihrer optimierten, effizienten Replikation in Geflügel deutlichere Krankheitszeichen hervor und können – in Abhängigkeit von Haltungbedingungen und dem Vorhandensein bakterieller Kopathogene- außerdem eine erhöhte Mortalität bedingen (Bano 2003, Li 2005).

Die hochpathogene Form ist bei Hühnern und Puten durch ein plötzliches Auftreten gekennzeichnet, einhergehend mit schweren Symptomen und einer Mortalität, die 100% innerhalb 48 Stunden erreichen kann (Swayne and Suarez 2000). Die Ausbreitung innerhalb eines Bestandes ist abhängig von der Art der Haltung: In Freilauf-Haltungen, in denen ein direkter Kontakt und eine Verteilung von Tieren mög-

lich ist (panmiktischer Bestand), erfolgt die Ausbreitung zwar schneller als in Käfighaltungen, benötigt dennoch mehrere Tage bis zu einer kompletten Durchseuchung (Capua 2000). Oft ist nur eine einzelne Abteilung betroffen. Hühnervögel sterben z.T. ohne ersichtliche Anzeichen einer Erkrankung, so dass zu Beginn nicht selten eine Vergiftung vermutet wird (Nakatami 2005). Hier sollte darauf hingewiesen werden, dass bestimmte HPAI Virusisolate nur in einigen Vogelarten eine ernsthafte Erkrankung auslösen, nicht jedoch in anderen: Auf den Lebendmärkten in Hong Kong war vor der kompletten Depopulation 1997 bei 20% der Hühner, jedoch nur bei 2,5% der Enten und Gänse H5N1 HPAIV gefunden worden, während alle anderen Hühner-, Sing- und Papageienvögel frei von Virus waren und nur Hühner klinische Erkrankung zeigten (Shortridge 1998).

In kommerziellen Hühnerhaltungen kann das kurzfristig starke Ansteigen und nachfolgend rapide Absinken der Wasser – und Futteraufnahme die Gegenwart einer systemischen Erkrankung in der Herde andeuten. In Legehennenbeständen wird die Legetätigkeit eingestellt. Einige Vögel, die mit HPAIV befallen sind, zeigen keine weiteren Anzeichen außer einer schweren Apathie und Bewegungslosigkeit (Kwon 2005). Die sogenannte „Kathedralenstille“ betroffener Bestände (völliges Fehlen jeglicher Lautäußerungen der Vögel) wurde im Zusammenhang mit der Geflügelpest mehrfach beschrieben. Gelegentlich treten Ödeme in den federfreien Teilen des Kopfes, Zyanosen des Kamms, Kehllappen und der Beine sowie grünlicher Durchfall und erschwerte Atmung auf. Hennen legen zunächst Windeier bevor die Legetätigkeit schließlich völlig aussetzt (Elbers 2005). Bei weniger empfänglichen Arten wie Enten, Gänse und Strauße dominieren nervöse Symptome wie Tremor, ungewöhnliche Haltungen (Tortikollis) und Bewegungsinkoordination (Ataxie). Während eines Ausbruchs von HPAI in Sachsen, Deutschland, 1979, war das zwanghafte Schwimmen von Gänsen in engen Kreisen das erste auffällige Anzeichen, das zum Verdacht auf HPAI führte.

Der klinische Verlauf einer aviären Influenzainfektionen beim Menschen wird im Kapitel ‘Clinical Presentation of Human Influenza’ ausführlich diskutiert.

Pathologie

NPAI

Die Organveränderungen sind je nach Virusstamm, Art und Alter des Wirts variabel. Üblicherweise zeigen nur Hühner und Puten makro- und mikroskopische Veränderungen, insbesondere dann, wenn die Stämme an diese Wirte adaptiert sind (Capua and Mutinelli 2001). Bei Puten sind oft Sinusitis und Entzündungen der Luftsäcke sowie der Trachea auffällig, allerdings können dazu auch bakterielle Sekundärinfektionen beitragen. Pankreatitis wurde bei Puten beschrieben. Bei Hühnern ist gewöhnlich der Respirationstrakt betroffen. Außerdem sind Veränderungen auf den Legeapparat der Legehennen konzentriert (Eierstöcke, Eileiter, Dotterperitonitis).

HPAI

Makroskopisch-pathologische und histopathologische Veränderungen sind ähnlich variabel und unspezifisch die klinischen Erscheinungen. Vier Klassen der patholo-

gischen Veränderungen wurden vorbehaltlich postuliert (Perkins and Swayne 2003):

(i) Perakute (Tod innerhalb von 24-36 Stunden *post infectionem* [p.i.], vor allem bei Hühnerartigen) oder akute Verläufe der Erkrankung zeigen keine charakteristischen makroskopischen Veränderungen: Vereinzelt Hydroperikard, leichte intestinale Anschoppung und petechiale Blutungen auf den mesenterialen oder perikardialen Serosen wurden gelegentlich beschrieben (Mutinelli 2003a, Jones and Swayne 2004). Bei Hühnern, die mit dem asiatischen HPAIV H5N1 infiziert waren, zeigten sich teilweise hämorrhagische Imbibitionen und große Schleimmengen in der Trachea (Elbers 2004). Seröse Exsudate in der Bauchhöhle sowie Lungenödem können ebenfalls vorhanden sein. Punktförmige Blutungen in der Mukosa des Drüsenmagens, die häufig in Lehrbücher beschrieben wurden, sind bei mit dem asiatischen HPAI H5N1 infizierten Hühnern eher eine Ausnahmeerscheinung (Elbers 2004). Histologische Veränderungen in Zusammenhang mit dem Vorkommen von viralem Antigen können in verschiedenen Organen festgestellt werden (Mo 1997). Zunächst tritt das Virus in den Endothelzellen auf. Dann können virusinfizierte Zellen im Myokard, den Nebennieren und Pankreas festgestellt werden. Neuronen als auch Gliazellen werden infiziert. Pathogenetisch ist der Verlauf ähnlich dem anderer endotheliotroper Viren, wobei die Aktivierung von Endothelien und Leukozyten zu einer systemischen und unkoordinierten Zytokinfreisetzung führen kann, was entweder ein kardiopulmonales oder ein Multi-Organ-Versagen zur Folge hat (Feldmann 2000, Klenk 2005).

(ii) Tiere, bei denen das Einsetzen von Symptomen verzögert erfolgt und sich der Krankheitsverlauf in die Länge zieht, zeigen v.a. neurologische Symptome entsprechend den histologischen Veränderungen einer nicht-eitrigen Meningoenzephalitis (Perkins and Swayne 2002a, Kwon 2005). Virus kann jedoch auch aus anderen Organen isoliert werden. Dieser Verlauf wurde bei Gänsen, Pekingenten, Emus und anderen Arten nach experimenteller Infektion mit dem asiatischen HPAI H5N1 Virus beschrieben. Bei Legehennen treten neben Entzündungen der Eierstöcke und des Eileiters auch Follikelrupturen auf, die zur sogenannten Dotterperitonitis führen.

(iii) Bei Stockenten, Möwen und Haussperlingen wurde eine begrenzte Virusreplikation experimentell nachgewiesen. Diese Vögel wiesen eine milde, interstitielle Pneumonie, Luftsackentzündungen und gelegentlich lymphozytäre oder histiozytäre Myokarditiden auf (Perkins and Swayne 2002a, 2003).

(iv) Perkins und Swayne (2003) beschrieben weiterhin Experimente, in denen sich Tauben und Stare als resistent gegenüber einer Infektion mit HPAIV H5N1 erwiesen. Dennoch konnten Werner et al. (Publikation in Arbeit) unter Verwendung eines indonesischen H5N1 Isolates eine neurologische Erkrankung mit tödlichem Ausgang bei 5/16 Tauben induzieren (Klopfleisch 2006).

Differentialdiagnosen

Die nachfolgenden Krankheiten müssen als Differentialdiagnose zur HPAI berücksichtigt werden, da auch sie ein plötzliches Einsetzen einer Erkrankung mit hoher Mortalität oder Hämorrhagie in Kehllappen und Kämmen auslösen können:

- a) Velogene Newcastle Krankheit
- b) Infektiöse Laryngotracheitis (ILT) der Hühner
- c) Entenpest
- d) Akute Vergiftungen
- e) Akute Geflügelcholera (Pasteurellose) und andere septikämische Erkrankungen
- f) Bakterielle Entzündungen der Kämmen und Kehllappen

Die oftmals weniger ausgeprägten Verläufe von HPAI erschweren die Einordnung der klinischen Symptome. Der rasche labor diagnostische Nachweis bzw. Ausschluss einer AIV-Infektion ist daher ausschlaggebend für alle weiteren Maßnahmen (Elbers 2005).

Labordiagnostik

Beprobung

Die Probenahme sollte von frischen Kadavern und erkrankten Vögeln eines Bestandes erfolgen. Im Idealfall sollte die Probenahme statistisch abgesichert sein und eine Diagnose auf Grundlage der Bestandsgröße gestellt werden. Angaben hierzu enthält das 'Diagnostikhandbuch AI' der EU. Im Verdachtsfall „HPAI“ ist die Befolgung von Sicherheitsvorkehrungen angeraten, um den Probennehmer vor möglicherweise zoonanthropogenen HPAIV zu schützen (Bridges 2002). Von der CDC u.a. wurden dazu Richtlinien entwickelt (CDC 2005).

Für virologische Untersuchungen werden üblicherweise Abstriche (Tupfer) von Kloake und Oropharynx für eine Laboruntersuchung erforderlich. Das Abstrichmaterial sollte in 2-3 ml einer sterilen isotonischen Transportmediumflüssigkeit, der ein Antibiotikagemisch und eine Proteinquelle (z.B. 0,5% [w/v] Rinderalbuminserum, bis zu 10% Rinderserum oder Hirn-Herz-Infusion) zugesetzt wurde, überführt werden.

Bei einer Autopsie, die unter Sicherheitsvorkehrungen zur Vermeidung der Ausbreitung der Erkrankung erfolgt (s.u.), werden frische Proben von Gehirn, Trachea/Lunge, Herz und Darminhalte zur Virusisolierung entnommen.

Zu serologischen Zwecken werden Nativblutproben genommen. Die Anzahl der Proben sollte ausreichen, um mit einer 95%igen Wahrscheinlichkeit bei einer angenommenen Prävalenz von 30%, eine positive Probe zu entdecken.

Probentransport

Für den Transport sollten Tupfer, Organe und Blut gekühlt, jedoch nicht gefroren werden. Falls eine Verzögerung des Transports von mehr als 48 h zu erwarten ist, werden die Proben eingefroren und schließlich in Trockeneis transportiert. In jedem

Fall sollten die Sicherheitsregeln für den Transport von Gefahrgut (z.B. IATA-Regeln, ADR-Vorschriften) befolgt werden, um die Ausbreitung der Erkrankung als auch den versehentlichen personellen Kontakt während des Transports zu vermeiden. Es ist äußerst ratsam, das beauftragte Diagnostiklabor nicht nur vor dem Versand, sondern am besten schon vor der Probennahme zu kontaktieren.

Diagnostische Verfahren

Direkter Nachweis von AIV Infektionen

Grundsätzlich existieren zwei parallel durchführbare diagnostische Vorgehensweisen, die versuchen, (i) das Virus mittels klassischer Methoden zu isolieren und zu subtypisieren (s.a. OIE Manual 2005) und (ii) das Virus molekular zu detektieren und das Virusgenom zu charakterisieren.

(i) Konventionell wird Influenzavirus isoliert, indem Tupferflüssigkeit oder Organhomogenisat in den Chorioallantoissack von 9-11 Tage alten embryonierten Hühnerierei inokuliert werden (Woolcock 2001). Innerhalb einer Beobachtungszeit von fünf Tagen können - je nach Pathotyp - die Embryonen absterben, wobei allerdings charakteristische Veränderungen weder beim Embryo noch in der Allantoismembran entstehen (Mutinelli 2003b). Eier, die mit HPAIV-haltigem Material inokuliert werden, sterben gewöhnlich innerhalb von 48 Stunden. In der geernteten Allantoisflüssigkeit kann ein hämagglutinierendes Agens entdeckt werden. Hämagglutination ist eine recht unempfindliche Technik, die mindestens $10^{6.0}$ agglutinierende virale Partikel pro ml benötigt. Wenn die Viruskonzentration in der Eiflüssigkeit gering ist, können, vor allem bei einigen NPAIV Stämmen, bis zu zwei weitere Eipassagen notwendig sein, um für die Durchführung des Hämagglutinationstests ausreichende Viruskonzentrationen im Fall von HPAIV ist für weitere Eipassagen dagegen eine Verdünnung der zu verimpfenden Eiflüssigkeit vorteilhaft, um eine optimale Hämagglutination herbeizuführen.

Hämagglutinierende Isolate werden antigenetisch durch Hemmung der Hämagglutination charakterisiert. Dazu dient der Einsatz von (mono-) spezifischen Antiseren gegen 16 H-Subtypen und, zur Kontrolle, auch gegen verschiedene Paramyxoviren, die ebenfalls hämagglutinierende Eigenschaften aufweisen. Der Neuraminidase-Subtyp kann analog mit Neuraminidase-Hemmtesten bestimmt werden, ebenfalls unter Anwendung von subtypspezifischen Seren (Aymard 2003). Werden Isolate der Subtypen H5 oder H7 ermittelt, wird deren intravenöser Pathogenitätsindex (IVPI) bestimmt, um zwischen NP und HP Formen zu unterscheiden (Allan 1977). Dabei werden zehn sechs Wochen alte Hühner mit dem Virusisolat (0,1 ml einer 1:10 verdünnten Eiflüssigkeit mit einem HA Titer von mehr als 16) intravenös infiziert. Über einen Zeitraum von 10 Tagen werden die Hühner täglich auf das Einsetzen von klinischen Symptomen beobachtet und die Ergebnisse zur Berechnung eines Index quantifiziert. Wird ein Index von größer als 1.2 ermittelt, handelt es sich um ein HPAI Virus. Nach den in den U.S.A. gültigen Vorschriften handelt es sich ebenfalls um ein HPAI Isolat, wenn wenigstens sieben von 10 Hühnern (75%) innerhalb der Beobachtungszeit sterben.

Die hier dargestellten klassischen Methoden können zu einer Diagnose von HPAI innerhalb von fünf Tagen führen, brauchen jedoch mindestens 14 Tage, um AIV auszuschließen. Außerdem ist das Vorhandensein von hoch spezifischen diagnostischen Mitteln (SPF Eier, H- und N-subtypspezifische Antiseren) sowie ausgebilde-

tes Personal Voraussetzung. Es stehen gegenwärtig keine Zellkulturen zur Isolierung von AIV zur Verfügung, welche die Sensitivität bei der Anwendung von embryonierten Hühnereiern erreichen könnten (Seo 2001).

ii) Eine schnellere Vorgehensweise, besonders wenn eine Infektion ausgeschlossen werden soll, erlaubt die Anwendung molekularer Techniken, die ebenfalls einem Stufenprinzip folgen sollten: Die Anwesenheit von Influenza A spezifischer RNA wird durch die reverse Transkriptions-Polymerasekettenreaktion (RT-PCR) ermittelt, welche auf den Nachweis von Fragmenten des M Gens, das am höchsten konservierte Genomsegment (Fouchier 2000, Spackman 2002), oder auf das Nukleokapsidgen ausgerichtet ist (Dybkaer 2004). Bei einem positiven Ergebnis werden weitere RT-PCRs durchgeführt, welche die Fragmente des Hämagglutinins der Subtypen H5 und H7 amplifizieren, um die Anwesenheit von anzeigepflichtigen AIVs zu detektieren (Dybkaer 2004, Spackman 2002). Falls diese Diagnostikstufe wiederum positiv ist, kann eine molekulare Diagnose des Pathotyps (NP versus HP) nach Sequenzierung eines Abschnitts des HA Gens, der die endoproteolytische Spaltstelle umfasst, gestellt werden. Isolate mit multiplen basischen Aminosäuren an der Spaltstelle werden als HPAI eingestuft. Spezifische PCRs und andere DNA-Amplifizierungstechniken wurden für die Erkennung des asiatischen Stamms H5N1 entworfen (Collins 2002, Payungporn 2004, Ng 2005). Viren, die nicht den Subtypen H5 oder H7 angehören, können durch Anwendung einer generischen RT-PCR und nachfolgender Sequenzanalyse der HA-2 Untereinheit des HA-Gens identifiziert werden (Phipps 2004). Spezifische Primer für jeden NA Subtyp sind gleichermaßen verfügbar. Eine vollständige Charakterisierung kann so innerhalb von drei Tagen erreicht sein, insbesondere bei Einsatz der real time PCR Technik (Perdue 2003, Lee and Suarez 2004). Darüberhinaus sind DNA Chips für eine weitere Vereinfachung der Bestimmung von AI Viren in Entwicklung (Li 2001, Kessler 2005). Eine Ausschlussdiagnose kann innerhalb eines einzigen Arbeitstages erfolgen (negatives Ergebnis der M-PCR).

Der Nachteil der molekularen Diagnostik liegt im Preis, der für Ausrüstung und Verbrauchsmittel zu zahlen ist, obwohl, falls leistbar, viele Proben durch weniger Personal in wesentlich kürzerer Zeit analysiert werden können im Vergleich zur Virusisolierung in Eiern. Trotzdem sollte nicht verschwiegen werden, dass, im Gegensatz zur Virusisolierung in Eiern, bei jeder PCR oder Hybridisierungsreaktion, eine intrinsische Unsicherheit hinsichtlich spezifischer Mutationen in einem Isolat an der Bindestelle der Primer und/oder Sonde besteht, die zu einem falsch negativen Ergebnis führen können.

Eine Kombination aus molekularer (z.B. als Screeningmethodik) und klassischer Methode (z.B. zum Zwecke einer endgültigen Charakterisierung der Isolate und Bestätigung der Diagnose im Indexfall) kann die Nachteile des jeweiligen Diagnostikweges ausgleichen.

Zur Detektion von viralem Antigen wurden auch Schnelltests mittels Immunfluoreszenz (Gewebeabstriche) oder Antigen-capture enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) Technik bzw. immunchromatographische Verfahren (lateral flow Systeme) entwickelt. Bisher erwiesen sich diese Techniken allerdings als weniger sensitiv als Virusisolierung und PCR, die daher für eine amtliche Diagnose, speziell im Indexfall nicht ausreichend sind (Davison 1998, Selleck 2003, Cattoli 2004).

Der Gebrauch von im Stall einsetzbaren Testen im veterinärmedizinischen Bereich steckt noch immer in den Kinderschuhen und erfordert weitere Entwicklung.

Indirekter Nachweis von AIV Infektionen

Serologie ist für Zwecke des Screenings auf Herdenbasis brauchbar (Beck 2003). Für den Nachweis von AIV spezifischen Antikörpern in Serumproben oder im Eidotter (Legehennen) ist der Hämagglutinationshemmungstest unter Anwendung von Referenzantigenen verschiedener Subtypen noch immer der Goldstandard. Gruppenspezifische Antikörper (Influenzavirus Typ A) gegen das Nukleokapsid Protein können auch durch Agargelimmunopräzipitation und ELISA detektiert werden (Meulemans 1987, Snyder 1985, Jin 2004). Durch die Anwendung von kompetitiven ELISAs können Seren jeglicher Vogelarten, unabhängig von der Verfügbarkeit speziesspezifischer Konjugate untersucht werden (Shafer 1998, Zhou 1998). ELISAs für die Ermittlung von H5- und H7-spezifischen Antikörpern wurden entwickelt und befinden sich derzeit in der klinischen Erprobung (Sala 2003).

Die Kinetik der Entwicklung subtypspezifischer Antikörper ist von den Eigenschaften des Virusstammes und vor allem von den Wirtsarten abhängig. Bei Hühnerartigen sind Antikörper während der zweiten Woche nach Exposition zuverlässig nachweisbar, Antikörper im Eidotter mit einer Verspätung von einigen wenigen Tagen (Beck 2003). Die Entwicklung und Ermittlung von Antikörpern bei *Anatidae* Arten ist dagegen viel variabler (Suarez and Shultz-Cherry 2000).

Übertragung

Übertragung von Vogel zu Vogel

Aviäre Influenzaviren geringer Pathogenität zirkulieren in einem genetisch stabilen Zustand in wilden Wasservögeln (Webster 1992). Der Infektionszyklus innerhalb der Vogelwelt basiert auf einer faeco-oralen Übertragungskette. Neben der direkten Übertragung von Wirt zu Wirt spielen auch indirekte Übertragungswege über viruskontaminiertes Wasser und Gegenstände eine wichtige Rolle. Bei Säugern (Mensch, Schwein und Pferd) vollzieht sich die Übertragung dagegen vorwiegend über Aerosole. Bei Vögeln wurde die höchste Ausscheidungs-dosis mit bis zu $10^{8.7}$ EID₅₀ pro Gramm Kot gemessen (Webster 1978). Die durchschnittlichen Titer dürften allerdings weit geringer sein. Trotz ihrer scheinbar empfindlichen Morphologie weisen aviäre Influenzaviren eine erstaunlich hohe Tenazität in der Umwelt und in Oberflächenwasser auf (Stallknecht 1990a+b, Lu 2003). Es konnte gezeigt werden, dass Virussuspensionen in Wasser für mehr als 100 Tage bei 17°C infektiös blieben. Unterhalb von -50°C kann das Virus auf unbeschränkte Zeit konserviert werden. Ito et al. (1995) und Okazaki et al. (2000) konnten zeigen, dass aviäre Influenzaviren in palarktischen Regionen in gefrorenem Seewasser während des Winters und in Abwesenheit ihrer migrierenden natürlichen Wirte konserviert bleiben. Bei der Rückkehr zu den Brutplätzen im folgenden Jahr werden die Vögel oder deren (empfindliche) Nachkommen mit den aus dem schmelzenden Eis freigesetzten Viren re-infiziert. Entsprechend wurde die These aufgestellt, dass Influenzaviren in natürlichem Eis für lange Perioden konserviert werden können (Smith 2004) und dass phylogenetisch ältere Viren oder Genotypen aus diesem Reservoir wiederholt und in großen zeitlichen Abständen freigesetzt werden können (Rogers 2004).

Der Eintrag von NPAI Viren der Subtypen H5 oder H7 in empfängliche Geflügelbestände ist Voraussetzung für eine Kette von Infektionseignissen, welche zur *de novo* Entstehung von hoch pathogenen Biotypen führen können. Das Übertragungsrisiko der Infektion von Wildvögeln auf domestiziertes Geflügel ist dort am höchsten, wo domestizierte Vögel im Freiland gehalten werden und sich Trinkwasser mit Wildvögeln teilen oder mit Wasser oder Futter versorgt werden, welches durch den Kot von infizierten Wildvögeln kontaminiert ist (Capua 2003, Henzler 2003). Die Vögel werden durch den direkten Kontakt mit virusausscheidenden Tieren und deren Ausscheidungsprodukten infiziert, oder durch Kontakt mit (unbelebten) Vektoren, die mit virushaltigem Material kontaminiert sind. Im Falle des Eintrags in einen Hausgeflügelbestand kann zunächst ein Adaptationsprozess der NPAIV an die Geflügelarten erforderlich sein, bevor sie in so großen Mengen ausgeschieden werden, dass eine horizontale Übertragung zwischen den Tieren stattfindet. HPAIV verbreiten sich auf ähnliche Weise, wenn sie aus mit NPAIV infizierten Beständen entstanden sind. Lebendmärkte, auf denen lebende Vögel unter sehr beengten Bedingungen gehandelt werden, sind Multiplikatoren der Ausbreitung (Shortridge 1998, Bulaga 2003).

Die Übertragung zu anderen Geflügelhaltungen durch mechanische Vektoren, z.B. kontaminierte Ausrüstung, Fahrzeuge, Futter, Käfige oder Kleidung (Schuhe!), kann durch strenge Hygienemaßregeln, v.a. die Isolierung von großen Geflügelhaltungen, zuverlässig verhindert werden. Bei einer Analyse des HPAI Ausbruchs in Italien konnten folgende Risikofaktoren für eine Übertragung aufgedeckt werden: Transport von infizierten Beständen (1.0%), mittelbare Kontakte bei Geflügeltransporten zu Schlachthöfen (8.5 %), Entfernung von weniger als einem Kilometer zu Infektionsgebieten (26.2 %), Transportfahrzeuge für Futter, Einstreu oder Kadaver (21.3 %), andere indirekte Kontakte durch den Austausch von Mitarbeitern, Arbeitsmaschinen usw. (9.4 %) (Marangon and Capua 2005). Während des Seuchenzugs in Italien gab es keinerlei Hinweise auf eine aerogene Übertragung. Trotzdem wurde während der Ausbrüche in den Niederlanden (2003) und Kanada (2004) eine solche in Betracht gezogen (Landman and Schrier 2004, Lees 2004). Die Rolle von lebenden Vektoren wie Nagern oder Fliegen, die als 'mechanische Vektoren' fungieren könnten, ohne selbst infiziert zu sein, ist weithin unbestimmt; sicher sind sie kein bedeutender Übertragungsfaktor.

Bis zum Auftauchen des asiatischen Stamms H5N1 HPAIV hatte ein Wiedereintrag von HPAIV von Hausgeflügel in die Wildvogelpopulation keine signifikante Rolle gespielt. Im April 2005 jedoch trat eine durch H5N1 ausgelöste Erkrankung am Qinghai-See in Nordwestchina in Erscheinung, von der Tausende von Streifengänsen sowie Kormorane und Möwen betroffen waren (Chen 2005, Liu 2005). Daher muss die Möglichkeit einer Übertragung von Viren des asiatischen H5N1-Stammes durch Wildvögel für zukünftige vorbeugende Konzepte berücksichtigt werden.

Seit Ende 2003 wurden H5N1 HPAI Viren in Asien entdeckt, die für Hühner, jedoch nicht für Enten hochpathogen waren (Sturm-Ramirez 2005). Experimentelle Infektionen mit diesen Isolaten wiesen auf eine Mischung von Erregern verschiedener biologischer Eigenschaften hin (Hulse Post 2005). Enten, welche die Infektion mit diesen Isolaten überlebten, schieden zuletzt (17. Tag nach Infektion) eine Viruspopulation aus, die ihr pathogenes Potenzial für Enten vollständig verloren hatte, jedoch weiterhin pathogen für Hühner war. Wenn ausschließlich klinische Symptome für die Erkennung des Auftretens von HPAIV H5N1 im Feld genutzt wür-

den, dann können Enten als ‘Trojanische Pferde’ dieses Viren fungieren (Webster 2006).

Verbreitung

Übertragung auf Menschen

Die Übertragung von aviären Influenzaviren auf Menschen, die zu schweren Infektionen führen, scheint ein seltenes Ereignis darzustellen (Tabelle 3). Angesichts der Tatsache, dass Millionen von Menschen in Südostasien HPAIV H5N1 ausgesetzt sind, ist die aktuelle Anzahl an dokumentierten menschlichen Fällen trotz stetigen Anwachsens über die letzten Jahren vergleichsweise gering geblieben (http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/en).

Erstmals wurde ein Zusammenhang zwischen einer respiratorischen Erkrankung beim Menschen und dem asiatischen Stamm HPAIV H5N1 in Hong Kong im Jahr 1997 festgestellt, als sechs von 18 mit H5N1 infizierten Menschen starben. Diese Fälle waren epidemiologisch mit einem Ausbruch von hoch pathogenem H5N1 auf Geflügel-Lebendmärkten verknüpft (Yuen 1998, Claas 1998, Katz 1999). Das Risiko einer direkten Übertragung des H5N1 Virus von Vögeln auf Menschen scheint dann am höchsten zu sein, wenn Personen engen Kontakt zu lebendem infiziertem Geflügel haben oder zu Oberflächen oder Gegenständen, die mit Kot dieser Tiere kontaminiert sind. Das Expositionsrisiko ist bei Tätigkeiten wie Schlachtung, Rupfung und Vorbereitung des Geflügels zum Verzehr als wesentlich anzusehen (http://www.who.int/csr/don/2005_08_18/en/). Das Virus des asiatischen Stamms HPAI H5N1 ist in allen Geweben, auch im Fleisch des infizierten Geflügels vorhanden. In mehreren solcher Fälle wurde von einer fatalen Infektion derjenigen Person berichtet, die den kranken Vogel schlachtete und zum Verzehr vorbereitete, nicht jedoch bei Familienmitgliedern, die am Mahl teilgenommen hatten (http://www.who.int/csr/don/2005_10_13/en/index.html).

In Hong Kong verursachte ein H9N2 Stamm bei zwei Kindern im Jahr 1999 und bei einem weiteren Kind Mitte Dezember 2003 milde, influenzaähnliche Symptome (Saito 2001, Butt 2005). Die H9N2 Stämme, die zu dieser Zeit in Geflügel zirkulierten, führten zu signifikanten Symptomen und Letalitätsraten bei hoch empfänglichen Arten wie Puten und Hühnern.

Bis heute gibt es jedoch keine Nachweise dafür, dass durchgegartes Fleisch oder Geflügelprodukte die Ursache für Infektionen von Menschen durch den asiatischen Stamm H5N1 sind. Als generelle Regel empfiehlt die WHO, Fleisch so durchzukochen, dass alle Teile des Fleisches eine Kerntemperatur von 70°C aufweisen. Bei dieser Temperatur werden Influenzaviren inaktiviert (WHO 2005).

62 Aviäre Influenza

Tabelle 3. Berichte über humane Infektionen mit aviären Influenzaviren*

Datum	Land/Gebiet	Stamm	Krankheitsfälle (Todesfälle)	Symptome	Ansteckungsursache
1959	USA	H7N7**	1	respiratorisch	Überseereise
1995	UK	H7N7	1	Konjunktivitis	Hausente (teilte See mit Zugvögeln)
1997	Hong Kong	H5N1**	18 (6)	respiratorisch/ Pneumonie	Geflügel
1998	China (Guangdong)	H9N2	5	unbekannt	unbekannt
1999	Hong Kong	H9N2	2	respiratorisch	Geflügel; unbekannt
2003 (Feb.)	Hong Kong	H5N1**	2 (1)	respiratorisch	unbekannt
2003 (Mär.)	Niederlande	H7N7**	89 (1)	Konjunktivitis (Pneumonie, re- spiratorische In- suffizienz im fata- len Fall)	Geflügel
2003 (Dez.)	Hong Kong	H9N2	1	respiratorisch	unbekannt
2003	New York	H7N2	1	respiratorisch	unbekannt
2003	Vietnam	H5N1**	3 (3)	respiratorisch	Geflügel
2004	Vietnam	H5N1**	29 (20)	respiratorisch	Geflügel
2004	Thailand	H5N1**	17 (12)	respiratorisch	Geflügel
2004	Kanada	H7N3**	2	Konjunktivitis	Geflügel
2005	Vietnam	H5N1**	61 (19)	respiratorisch	Geflügel
2005	Thailand	H5N1**	5 (2)	respiratorisch	Geflügel
2005	China	H5N1**	7 (3)	respiratorisch	Geflügel
2005	Kambodscha	H5N1**	4 (4)	respiratorisch	Geflügel
2005	Indonesien	H5N1**	16 (11)	respiratorisch	Geflügel
2006	Türkei	H5N1**	3 (3)	respiratorisch	Geflügel

* Quelle: Avian influenza – assessing the pandemic threat. WHO, http://www.who.int/csr/disease/influenza/WHO_CDS_2005_29/en/, eingesehen am 06.01.2006.

** hoch pathogen für Geflügel

Übertragung auf andere Säugetiere

Aviäre Influenzaviren wurden mehrfach auf verschiedene Säugetierarten übertragen. Hierbei können nach einigen Zyklen der Replikation und Adaptation neue epidemische Stämme entstehen. Insbesondere Schweine waren häufig bei diesen Übertragungen über hohe taxonomische Barrieren hinweg beteiligt. In den europäischen Schweinepopulationen herrschen seit Jahren H1N1 Viren vor, die sich in allen Gensegmenten auf einen aviären Vorläufer zurückführen lassen (Heinen 2002, Brown 1998). In den U.S. zirkuliert eine dreifache Reassortante (H3N2), die Segmente des klassischen H1N1, des humanen H3N2 und eines aviären Subtyps beherr-

bergt (Olsen 2002). Andere Subtypen von vermutlich aviärer Herkunft (z.B. H1N7, H4N6) wurden anekdotisch bei Schweinen gefunden (Brown 1997, Karasin 2000). Ein H9N2 Virus aviärer Herkunft ist mäßig prävalent in der Schweinepopulation im Osten Chinas (Xu 2004). Abgesehen von Schweinen wurde auch von Infektionen mit Influenza A Viren aviärer Herkunft bei Meeressäugern und Pferden berichtet (Guo 1992, Ito 1999).

Eine natürliche Infektion mit H5N1 wurde bei Tigern und anderen Großkatzen in einem Zoo in Thailand beobachtet, nachdem die Tiere mit virus-positiven Hühnerkadavern gefüttert worden waren (Keawcharoen 2004, Quirk 2004, Amosin 2005). Dies löste eine schwere Erkrankung mit einer hohen Mortalität aus. In demselben Zoo erfolgte auch eine Übertragung von Katze zu Katze (Thanawongnuwech 2005). Dies war der erste Bericht über natürliche Influenzavirusinfektionen bei *Felidae*. Europäische Kurzhaar-Hauskatzen können experimentell mit H5N1 Virus infiziert werden (Kuiken 2004).

Im Jahr 2004 wurden in Vietnam, einem Epizentrum der H5N1 Infektion bei Geflügel und Menschen, 3.000 Serumproben von Freilandschweinen auf das Vorhandensein von Antikörpern gegen H5N1 Virus untersucht (Choi 2005). Analysen durch Virusneutralisationstests und Western Blots bestätigten eine Seroprävalenz von nur 0.25 %. Mittels experimenteller Infektionen konnte weiterhin gezeigt werden, dass Schweine mit H5N1 Viren, die 2004 von Menschen und Vögeln isoliert worden waren, infiziert werden können. Milder Husten und erhöhte Körpertemperatur waren die einzigen beobachteten Symptome, die vier Tage lang nach Infektion andauerten. Aus dem Gewebe des oberen Atemtraktes konnte Virus bis zu mindestens sechs Tagen nach Infektion isoliert werden. Die höchsten Virustiter wurden nach zwei Tagen p.i. in Nasentupfern gefunden, eine Infektion von Kontaktschweinen erfolgte jedoch nicht. Die hochletalen H5N1 Viren, die in Asien zirkulieren, scheinen somit eine natürliche Infektion von Schweinen hervorrufen zu können. Dennoch erwies sich die Prävalenz dieser Infektionen als recht gering. Keines der bislang getesteten H5N1 Viren aviärer und humaner Herkunft konnte unter experimentellen Bedingungen zwischen den Schweinen übertragen werden (Choi 2005). Nach diesen Studien scheinen Schweine gegenwärtig keine wichtige Rolle in der Epidemiologie des asiatischen HPAIV H5N1 zu spielen.

Ein Ausbruch von hochpathogener aviärer Influenza des Subtyps H7N7 bei Geflügel in den Niederlanden, Belgien und Deutschland im Frühjahr 2003 führte auch zu Infektionen und milder Erkrankung (v.a. Konjunktivitis) bei 89 Geflügelarbeitern, die mit infizierten Tieren und Kadavern in Berührung kamen (Koopmans 2004). Die Infektion eines Tierarztes verursachte eine akute Atemwegsinfektion mit fatalem Ausgang (Fouchier 2004). Außerdem wurden während des niederländischen H7N7 Ausbruchs in mehreren Kontakthaushalten Infektionen virologisch und serologisch bestätigt, von denen sich vier in Form einer Konjunktivitis zeigten (Du Ry van Beest Holle 2005). Von Nachweisen einer (asymptomatischen) natürlichen Infektion mit NPAIV Stämmen der Subtypen H9, H7 und H5 bei Menschen wurde auch aus Italien und Japan berichtet (Zhou 1996, Puzelli 2005, Promed 20060110.0090).

In einer Promed-Nachricht (20050826) wurde anekdotisch eine fatale Infektion durch HPAIV H5N1 bei drei seltenen Zibetkatzen, die in Gefangenschaft in einem Nationalpark in Vietnam geboren wurden, erwähnt. Die Ursache dieser Infektion

64 Aviäre Influenza

blieb unklar. Zwanzig weitere Zibetkatzen in angrenzenden Käfigen waren nicht erkrankt.

Auf den Geflügellebendmärkten in Hong Kong, wo 20% der Hühner nachweislich H5N1 positiv waren, konnten bei den dort gefangenen Ratten, Kaninchen und verschiedenen anderen Säugetierarten niemals aviäre Influenzaviren nachgewiesen werden (Shortridge 1998).

Epidemiologie

Geflügel

Bis zum Ende des Jahres 2003 war HPAI eine seltene Erkrankung des Geflügels. Seit 1959 hat es weltweit nur 24 dokumentierte Ausbrüche gegeben (Tabelle 1), von denen sich die Mehrzahl in Europa und Amerika ereignete. Die meisten der Ausbrüche waren geografisch begrenzt, nur in fünf Fällen verbreitete sich das Virus auf eine größere Anzahl von Geflügelhaltungen und nur in einem Fall über mehrere Länder. Niemals jedoch wurde das Ausmaß des asiatischen H5N1-Ausbruchs des Jahres 2004 erreicht (WHO 2004/03/02). Bisher waren alle Ausbrüche auf Influenzaviren der Subtypen H5 und H7 zurückzuführen.

Während der letzten Ausbrüche wurde die Verbreitung des HPAIV insbesondere durch den illegalen Handel bzw. den Transport von infizierten lebenden Vögeln oder deren unbehandelte Produkte realisiert sowie durch unbeabsichtigten mechanischen Transport durch Menschen (Reisende, Flüchtlinge...).

Eine neue Dimension der HPAI Ausbrüche wurde Ende des Jahres 2003 erreicht. Von Mitte Dezember 2003 bis Anfang Februar 2004 erfolgten Ausbrüche bei Geflügel, ausgelöst durch ein Virus des asiatischen Stamms H5N1 in Korea, Vietnam, Japan, Thailand, Kambodscha, Laos, Indonesien und China. Das fast zeitgleiche Auftreten von verheerenden H5N1 Epidemien bei domestiziertem Geflügel in mehreren Ländern ist beispiellos. Alle Bestrebungen, die Ausbreitung der Seuche zu stoppen, haben bisher versagt. Trotz Keulung und prä-emptiver Tötung von über 150 Millionen Vögeln ist die Infektion mit HPAIV H5N1 in großen Teilen Indonesiens und Vietnams sowie in einigen Gebieten in Kambodscha, China, Thailand und möglicherweise auch in Laos als endemisch anzusehen.

Das Originalvirus, welches zum ersten mal im Jahr 1997 angetroffen wurde, ist eine Reassortante aus einem H5N1 Virus einer domestizierten Gans (A/goose/Guangdong/1/96, HA-Spender) und vermutlich einem H6N1 Virus von Krickenten (A/teal/Hong Kong/W312/97, NA- und Segmente der internen Proteine), die später vielen weiteren Reassortierungszyklen mit anderen, unbekanntem aviären Influenzaviren unterlag (Xu 1999, Hoffmann 2000, Guan 2002b). Mehrere Genotypen des HPAIV H5N1 wurden bisher in Asien beschrieben (Cauthen 2000, Guan 2002a+2003). Der Genotyp 'Z' war Auslöser der Ausbrüche im Dezember 2003 (Li 2004).

Im April 2005 wurde eine weitere Stufe der Epizootie erreicht, als zum erstenmal der H5N1 Stamm in großem Umfang die Wildvogelpopulation in Mitleidenschaft zog (Chen 2005, Liu 2005). Am Qinghai-See im Nordwesten Chinas fielen mehrere tausend Streifengänse, eine Zugvogelart, der Virusinfektion zum Opfer. Mehrere Möwenarten und Kormorane waren dort ebenfalls betroffen. Als im Sommer und

Frühherbst 2005 Ausbrüche in der geografisch weit entfernten Mongolei, in Kasachstan und Südsibirien stattfanden, wurden Wildvögel als Verbreitungsursache vermutet. Bis zum Jahresende 2005 ereigneten sich weitere Ausbrüche in der Türkei, in Rumänien, Kroatien und auf der ukrainischen Halbinsel Krim, also entlang der sich überlappenden Zugvogelrouten von Zentralasien bis zum Mittleren Osten und Afrika. In allen Fällen (bis auf jene in der Mongolei und in Kroatien) waren sowohl Hausgeflügel als auch wilde Wasservögel betroffen. Häufig ereignete sich der Erstausbruch in der Nähe von Seen und Sümpfen, die von wilden Wasservögeln frequentiert wurden. Während dieses Zusammenhang auf einen Eintrag durch migrierende Wasservögel hinweist, sollte festgehalten werden, dass der asiatische Stamm HPAI H5N1 bisher fast ausschließlich bei kranken oder toten Wasservögeln entdeckt worden ist. Die wirkliche Verbreitung unter den wilden Wasservögeln sowie deren Rolle bei der Ausbreitung bleibt rätselhaft. Gegenwärtig kann nur spekuliert werden, ob wilde Wasservögel das Virus während der Inkubationszeit über weite Strecken transportieren können bzw. ob es tatsächlich Arten gibt, die trotz einer Infektion mit H5N1 mobil bleiben.

Mittlerweile konnten chinesische Studien jedoch das Vorkommen des HPAIV H5N1 bei Feldsperlingen nachweisen (Kou 2005). Weder die Sperlinge, von denen das Virus isoliert wurde, noch mit diesem Virus experimentell infizierte Enten zeigten Symptome einer Erkrankung. Wurde das Virus jedoch auf Hühner übertragen, so kam es zum vollen Erscheinungsbild einer HPAI-Infektion. Da verschiedene Sperlinge derselben Gruppe unterscheidbare Genotypen des Virus trugen, die wahrscheinlich durch Reassortment mit verschiedenen AI Viren unbekannter Herkunft entstanden waren, wurde vermutet, dass H5N1-ähnliche Viren schon vor einiger Zeit (Monaten?) auf die Tiere übertragen worden waren. Diese Befunde weisen auf eine Verschlimmerung der Situation hin: Aufgrund ihres Lebensraumes sind Sperlinge ideale Vermittler zwischen Wildvögeln und domestiziertem Geflügel und könnten HPAI Viren zwischen diesen Populationen hin und her transportieren. Lokal umgrenzte Infektionen mit HP H5N1 bei individuellen (erkrankten oder toten) Sperlingen sind auch aus Thailand und Hong Kong bekannt. Endemien von HPAIV bei Singvögeln wie Sperlingen, Staren oder Schwalben, die in enger räumlicher Nähe zum Menschen leben, würden nicht nur einen großen Druck auf die Geflügelwirtschaft ausüben, sondern erhöhten außerdem das Ansteckungsrisiko für den Menschen (Nestorowicz 1987).

Menschen

Bis zum 30. Dezember 2005 wurden 142 H5N1 Fälle bei Menschen dokumentiert. Diese sind gegenwärtig auf Kambodscha, Indonesien, Thailand und das Epizentrum Vietnam (65.5% aller Fälle) beschränkt. 72 (50.7 %) Personen sind daran gestorben. Für weitere detaillierte Informationen s.a. das Kapitel „Epidemiologie“.

Ökonomische Konsequenzen

Ausbrüche von hochpathogener aviärer Influenza sind katastrophal für den einzelnen Geflügelhalter wie auch für die Geflügelwirtschaft in einer betroffene Region (Tabelle 1). Wirtschaftliche Verluste entstehen nur zum Teil durch die direkten Todesfälle bei Geflügel durch HPAI Infektionen. Auch Maßnahmen zur Verhinderung der weiteren Ausbreitung verursachen regelmäßig riesige Kosten. Die Folgen für die Ernährung in Entwicklungsländern, in denen Geflügel eine wichtige Quelle tie-

rischen Eiweiß' ist, können verheerend sein. Sobald Ausbrüche weitverbreitet sind, ist die Bekämpfung schwierig und kann mehrere Jahre in Anspruch nehmen (WHO 2004/01/22).

Bekämpfungsmaßnahmen gegen HPAI

Wegen der potenziell verheerenden wirtschaftlichen Auswirkungen wird das HPAI-Geschehen weltweit mit großer Aufmerksamkeit verfolgt und unterliegt strenger Gesetzgebung (Pearson 2003, OIE Terrestrial Animal Health Code 2005). Geeignete Maßnahmen zur Bekämpfung der HPAI hängen von der epidemiologischen Situation in der betroffenen Region ab. In der Europäischen Union (EU), wo HPAIV nicht endemisch ist, ist eine prophylaktische Impfung gegen aviäre Influenza generell verboten. So kann erwartet werden, dass jegliche HPAI Ausbrüche bei Hausgeflügel wegen ihres klinisch verheerenden Verlaufs unmittelbar bekannt werden. Im Falle eines Ausbruchs wird dann eine radikale Bekämpfung, beispielsweise die Keulung von erkrankten Beständen und Kontaktherden, durchgeführt. Das Ziel ist die umgehende Ausrottung der HPAI Viren und die Begrenzung des Ausbruchs auf den Indexbestand .

Zu diesen Zwecken werden Sperr- und Überwachungszonen um den Indexfall eingerichtet, deren Größe sich von Nation zu Nation unterscheidet (in der EU Radius von 3 bzw. 10 Kilometern). Die Isolierung von infizierten und Kontaktbeständen, die schnelle Keulung aller infizierten bzw. verdächtigen Bestände sowie eine ordnungsgemäße Beseitigung der Kadaver sind entscheidende Maßnahmen, um das Übergreifen des Virus auf andere Geflügelhaltungen zu unterbinden (OIE – Terrestrial Animal Health Code). Ausschlaggebend ist zudem die Einschränkung von Transporten von Lebendgeflügel sowie von Geflügelprodukten sowohl innerhalb der Länder als auch grenzüberschreitend.

Weiterhin ist die Bekämpfung von NPAI H5 und H7 Subtypen durch Untersuchung und Keulung der infizierten Bestände in nicht-endemischen Regionen ratsam, um das Risiko einer *de novo* Entstehung von HPAIV innerhalb dieser Bestände zu verringern.

Bei diesen Bekämpfungsstrategien können spezifische Probleme in Gebieten auftreten, die (i) eine hohe Dichte von Geflügelpopulationen aufweisen (Marangon 2004, Stegemann 2004, Mannelli 2005) und (ii) in denen viele kleine Hinterhofhaltungen mit freilaufendem Geflügel existieren (Witt and Malone 2005). Im Zusammenhang mit der engen räumlichen Nähe der Geflügelhaltungen und den eng verflochtenen Wirtschaftsstrukturen verläuft hier die Ausbreitung des Virus schneller als die Bekämpfungsmaßnahmen. Daher wurden während der Ausbrüche in Italien 1999/2000 nicht nur die infizierten und Kontaktbestände gekeult, sondern auch Geflügelbestände prä-emptiv getötet, die ein erhöhtes Infektionsrisiko innerhalb eines Radius von einem Kilometer um den infizierten Bestand, aufwiesen. Nichtsdestotrotz mussten im Verlauf der vier Monate andauernden Bekämpfung 13 Millionen Vögel getötet werden (Capua 2003). Die Einrichtung von völlig geflügel-freien Pufferzonen mit einer Breite von einem bis mehreren Kilometern um den Ausbruchsherd war auch der Schlüssel zum Erfolg bei der Bekämpfung von HPAIV in den Niederlanden im Jahr 2003 und in Kanada im Jahr 2004. Damit führte allerdings nicht nur die Krankheit selbst, sondern das zusätzliche prä-emptive Töten der Tiere zu Verlusten in Größenordnungen von 30 bzw. 19 Millionen Vö-

geln. Im Jahr 1997 töteten die Behörden von Hong Kong sämtliches Geflügel des Stadtstaats innerhalb von drei Tagen (am 29., 30. und 31. Dezember: 1.5 Millionen Vögel). Solche Maßnahmen zur umgehenden Ausrottung von HPAIV unter Einbuße auch nichtinfizierter Tiere mag in kommerziellen Großhaltungen wie auch in städtischen Gegenden durchführbar sein, doch leidet die Geflügelwirtschaft insgesamt stets erheblich darunter. Auch werden durch das Töten von Millionen gesunder, nichtinfizierter Tiere in den Pufferzonen ethische Vorbehalte in der Öffentlichkeit hervorgerufen.

Diese Maßnahmen sind in dörflicher Umgebung sehr schwierig umzusetzen, wo Geflügel traditionell gehalten wird, sich Hühner und Enten frei bewegen und mit wilden Vögeln Kontakt haben bzw. die Wasserversorgung mit ihnen teilen. Darüberhinaus wirken domestizierte Enten attraktiv auf Wildenten und knüpfen so die Verbindung in der Übertragungskette zwischen wilden und domestizierten Vögeln (WHO 2005). Auf diese Weise kann ein Endemie-Status der HPAI Viren begünstigt werden.

Ist HPAI in einer bestimmten Region endemisch, so führt dies zu einem anhaltenden Druck auf Geflügelhaltungen. Da die oben beschriebenen Einschränkungen nicht über einen längeren Zeitraum durchgehalten werden können, ohne dass es zu schweren Schäden in der Geflügelwirtschaft des betroffenen Landes oder gar zu Proteinmangel in Entwicklungsländern kommt, müssen andere Bekämpfungsstrategien in Erwägung gezogen werden.

Unter solchen Umständen ist die Impfung weithin angewendet worden; sie kann ein zusätzliches Instrument bei der Bekämpfung von Ausbrüchen in nicht-endemischen Gebieten sein.

Impfung

Die Impfung verfolgt vier Hauptziele: (i) Schutz vor klinischer Erkrankung, (ii) Schutz vor Infektion mit virulentem Virus, (iii) Schutz vor Virusausscheidung und (iv) serologische Differenzierung von infizierten und vakzinierten Tieren (animals) (sogenanntes DIVA-Prinzip).

Im Bereich der Influenzaimpfung konnte bisher weder kommerziell angebotener noch experimentell getesteter Impfstoff alle oben aufgeführten Ansprüche erfüllen (Lee and Suarez 2005). Das erste Ziel, der Schutz vor klinischer Erkrankung durch HPAIV, wird von den meisten Impfstoffen erreicht. Nach erfolgter Vakzinierung ist das Risiko einer Infektion bzw. einer Ausscheidung von virulentem Feldvirus gewöhnlich verringert, jedoch nicht völlig unterbunden. Dies kann in Regionen, in denen das Virus endemisch ist, ein schwerwiegendes epidemiologisches Problem darstellen: Geimpfte Vögel erscheinen gesund, können jedoch sehr wohl infiziert sein und Feldvirus 'unter der Impfdecke' ausscheiden. Die weitgehende Reduktion der Virusausscheidung ist wichtig für das Erreichen des Hauptziels der Bekämpfungsmaßnahme, nämlich der Ausrottung des virulenten Feldvirus. Der Reduktionsgrad kann durch den Replikationsfaktor r_0 quantifiziert werden. Angenommen, die Infektion wird von einem geimpften infizierten Bestand im Mittel auf weniger als einem anderen Bestand ($r_0 < 1$) übertragen, ist das virulente Virus aus statistischen Gründen zum Aussterben verurteilt (van der Goot 2005). Die Impfung gegen ein potenziell zoonotisches H5N1 Virus verringert infolge der Reduktion der Virusausscheidung auch das Risiko einer Übertragung auf Menschen, da eine hohe Vi-

rusdosis notwendig ist, um die Speziesbarriere zwischen Vogel und Mensch zu überwinden. Schließlich erlaubt die DIVA-Technik die Erkennung von Feldvirus Infektion bei geimpften Vögeln durch Anwendung serologischer Tests.

Für den praktischen Gebrauch müssen allerdings einige Anforderungen beachtet werden (Lee and Suarez 2005):

- a) Sowohl wegen der Möglichkeit eines genetischen Reassortments als auch – im Falle von H5 und H7 Subtypen – wegen des Risikos einer spontanen Mutation, die zu einer erhöhten Pathogenität führen kann, dürfen Impfstoffe nicht aus replikationsfähigen Influenzaviren bestehen. Daher sind attenuierte Lebendimpfstoffe obsolet.
- b) Bei Geflügel hängt der Schutz vor HPAI maßgeblich von den HA spezifischen Antikörpern ab. Deshalb sollte das Impfvirus demselben H Subtyp angehören wie das Feldvirus. Eine ideale Zusammenstellung von Impf- und Feldvirus, wie sie für beim Menschen anzuwendende Impfstoffe gefordert wird, ist bei Geflügel nicht verpflichtend. Die Induzierung von homosubtypischer kreuzreaktiver Immunität bei Geflügel dürfte für die Schutzwirkung ausreichend sein, da die Viren wegen bisher unterlassener Impfungen keiner impfvermittelten Antigendrift ausgesetzt waren.
- c) Ein Markerimpfstoff (DIVA) sollte verwendet werden (Suarez 2005). Alternativ können auch nicht geimpfte Sentineltiere zur Überwachung verwendet werden

Die Mehrzahl der bisher entwickelten verschiedenen Impfstrategien basiert auf dem Einsatz von Impfstoffen, die unter Verwendung von inaktiviertem Vollvirus und einem Adjuvans hergestellt wurden. Solche Impfstoffe müssen allerdings unter Anwendung von Spritze und Nadel jedem Tier einzeln appliziert werden.

Inaktivierte homologe Impfstoffe, die auf dem jeweils aktuellen HPAI Stamm basieren, induzieren einen geeigneten Schutz, erlauben allerdings keine serologische Unterscheidung von vakzinierten und infizierten Tieren. Soll der Impfstoff aus dem aktuellen HPAI Virus hergestellt werden, ist eine mehrmonatige Latenzphase, in der genügend Impfstoff produziert werden muss, unabdingbar.

Im Gegensatz dazu können inaktivierte heterologe Impfstoffe als Markervakzine eingesetzt werden, wenn das Impfvirus dasselbe HA, aber ein anderes NA im Vergleich zum Feldvirus exprimiert (z.B. H5N9 Impfstoff gegen H5N1 HPAI). Durch Detektion von NA subtypspezifischen Antikörpern ist eine Unterscheidung von Impfungen und Infizierten möglich (Cattoli 2003). Jedoch können diese Methoden sehr arbeitsaufwendig und von geringer Sensitivität sein. Allerdings können solche Impfviren in Vakzinebanken gesammelt werden, wodurch eine Latenzphase bis zum Einsatz der benötigten Vakzine verkürzt werden kann. Die Technologie der reversen Genetik wird die Produktion von Impfstoffen sowohl für tiermedizinische als auch humanmedizinische Anwendungen mit den gewünschten HxNy Kombinationen wesentlich erleichtern (Liu 2003, Neumann 2003, Subbarao 2003, Lee 2004, Chen 2005, Stech 2005). Gegenwärtig sind inaktivierte heterologe Impfstoffe sowohl in den H5N1 Epizentren Südostasiens als auch in Mexiko, Pakistan und Norditalien in Anwendung (e.g. Garcia 1998, Swayne 2001). Als alternatives DIVA-System beim Einsatz von inaktivierten Impfstoffen wurde die Ermittlung von NS-1

spezifischen Antikörpern vorgeschlagen (Tumpey 2005). Diese Antikörper werden in hohen Titern von natürlich infizierten Vögeln gebildet, jedoch nur in eher geringen Titern bei Verwendung von inaktivierten Impfstoffen.

Rekombinante Lebendvektorzikzine exprimieren ein H5 oder H7 HA Gen im Gerüst von Geflügel infizierenden Viren oder Bakterien (unter anderem Hühnerpokkenvirus [Beard 1991, Swayne 1997+2000c], Laryngotracheitis Virus [Lueschow 2001, Veits 2003] oder Newcastle Disease Virus [Swayne 2003]). Da es sich um Lebendvakzinen handelt, ist eine Massenapplikation über das Trinkwasser oder durch Sprays möglich. Eine vorhandene Immunität gegen das Vektorvirus stört jedoch den Erfolg der Impfung empfindlich. Einige Erfahrungen mit Hühnerpokken-Rekombinanten konnten in Mexiko und in den USA gesammelt werden.

Schließlich konnte der erfolgreiche Gebrauch von rekombinant exprimierten HA Proteinen und DNA Vakzinierung gezeigt werden (Crawford 1999, Kodihalli 1997).

Pandemie-Risiko

Für den Ausbruch einer Pandemie müssen drei Bedingungen erfüllt sein:

- a) Es taucht ein Influenzavirus eines HA Subtyps auf, der mindestens über eine Generation in der menschlichen Population nicht vorhanden war, *und*
- b) der Menschen infiziert, in denen eine effiziente Replikation stattfindet, *und*
- c) der sich schnell und nachhaltig in der menschlichen Population ausbreitet.

Das zeigt, dass die Gefahr einer neuen humanen Influenzapandemie nicht allein aus dem Auftreten von HPAI H5N1 resultiert. Bisher konnte H5N1 erst zwei der o.g. Bedingungen erfüllen: Es handelt sich um einen neuen Subtyp in der menschlichen Population, welcher bisher bei mehr als 140 Menschen eine Infektion mit schwerer Erkrankung und hoher Letalität hervorgerufen hat. Die Mehrheit der Menschen hat keinerlei Immunität gegen ein H5N1-ähnliches Virus. Eine neue Pandemie ist dann zu erwarten, wenn der asiatische Stamm H5N1 durch eine schrittweise Adaptation oder durch Reassortierung mit einem an den Menschen angepassten Virus Eigenschaften entwickelt, die eine Mensch-zu-Mensch Übertragung ermöglichen (Guan 2004). *In vitro* konnte gezeigt werden, dass zwei simultane Aminosäureaustausche an der Rezeptorbindungsstelle des HA Proteins des asiatischen HPAIV H5N1 erforderlich sind, um eine Bindung an humane Rezeptoren des 2-6 Typs zu optimieren (Harvey 2004). Gambaryan und Mitarbeiter (2006) identifizierten zwei menschliche H5N1 Isolate von Vater und Sohn, die 2003 in Hong Kong infiziert worden waren und bei denen sich, im Gegensatz zu allen anderen H5N1-Isolaten von Menschen und Vögeln, eine höhere Affinität zu den 2-6 Rezeptoren durch eine Mutation (S227N) an der HA 1 Rezeptorbindungsstelle zeigte.

Dieser Fall kann jeden Moment eintreten oder ist bereits während des Lesens dieses Artikels eingetreten – niemand weiß es oder kann es vorhersehen. Die Wahrscheinlichkeit dieses Ereignisses ist direkt mit der Virusmenge korreliert, der Menschen im Zusammenhang mit der Zirkulation des Virus in Hausgeflügelbeständen ausgesetzt sind. Etwas ketzerisch wurde in einem Internet-Diskussionsforum vorgeschlagen, nur 10% der für die Entwicklung von H5-spezifischen humanen Impfstoffen erforderlichen Kosten für die Ausrottung von H5N1 bei Geflügel zu verwenden, weil das einen größeren Effekt hätte als eine H5N1-Schutzimpfung in der menschlichen Population.

Obwohl die erstmalige Isolierung von H5N1 bei Menschen schon im Jahr 1997 erfolgte, hat das Virus den letzten Schritt zu einem Pandemieauslöser bisher nicht getan. Jüngste Studien lassen jedoch eine Steigerung der Virulenz von H5N1 für Säugetiere und die Ausweitung des Wirtsspektrums in den nächsten Jahren erwarten:

1. H5N1-Isolate, die von 1999 bis 2002 bzw. seit 2003 von gesund erscheinenden Hausenten in China bzw. Vietnam gewonnen wurden, zeigen eine zunehmende Pathogenität gegenüber Säugetieren (Chen 2004).
2. Das H5N1-Virus hat sein Wirtsspektrum erweitert und infiziert und tötet auf natürliche Weise auch Säugetierarten (Katzen, Tiger), die vorher als resistent gegen eine Infektion mit aviären Influenzaviren galten (http://www.who.int/csr/don/2004_02_20/en/index.html).

Jedoch sollte bei aller berechtigten Aufmerksamkeit für die H5N1-Situation in Asien nicht übersehen werden, dass sich auch andere Influenzaviren mit einem noch höheren pandemischen Potenzial entwickeln können bzw. möglicherweise bereits entwickelt haben. Zum Beispiel wurden in Asien während der 1980er Jahre H9N2 Subtypen gefunden, die nicht nur in der asiatischen Geflügelpopulation weit verbreitet waren, sondern in Südostasien und Ostchina auch in die Schweinepopulation überwechselten (Shortridge 1992, Peiris 2001, Xu 2004). Die Rezeptoren dieser Viren wiesen Besonderheiten auf, die jenen ähnelten, die auch an Menschen angepasste Viren aufweisen (Li 2005b, Matrosovich 2001). Diese H9-Viren besitzen ein breites Wirtsspektrum, sind genetisch sehr vielgestaltig und können den Menschen direkt infizieren. Der H9N2-Stamm, der zur Infektion von Menschen in Hong Kong führte, wies sogar eine genotypische Verwandtschaft zu dem H5N1-Virus von 1997 auf (Lin 2000).

Schlussfolgerung

Während des vergangenen Jahrzehnts hat die hoch pathogene aviäre Influenza (HPAI) als verheerende Krankheit des Hausgeflügels stark an Bedeutung gewonnen. Am Anfang dieses Prozesses stand der Eintrag von AI-Viren der Subtypen H5 und H7 mit niedriger Pathogenität (NP) aus dem Reservoir der wilden Wasservögel. Der gegenwärtige endemische Status des asiatischen Stammes HPAI H5N1 in Hausgeflügelpopulationen Südostasiens und die gehäuften Übertragungen in die Wildvogelpopulation sowie der Verselbständigung des Virus in der Wildvogelpopulation stellt einen Paradigmenwechsel der Epidemiologie der HPAI dar. Dies hat schwerwiegende Folgen für die Geflügelwirtschaft weltweit. Zudem ist mit dem vermehrten Auftreten eines potenziell zoonotischen Virus bei Hausgeflügel auch eine erhöhte Gefährdung des Menschen verbunden.

Sowohl aus ornithologischer als auch veterinärmedizinischer Sicht wirft das Geschehen zahlreiche, noch ungelöste Fragen auf:

1. Ist der asiatische Stamm HPAIV H5N1 in Wildvogel- bzw. Zugvogelpopulationen bereits endemisch?

2. Kann ein HPAI-Virus einen Phänotyp entwickeln, der an Wildvogelarten angepasst ist, aber gleichzeitig Pathogenität für Hausgeflügel bewahrt?
3. Spielen am Boden lebende Säugetiere eine Rolle bei der Verbreitung von HPAIV?
4. Warum haben nur die Subtypen H5 und H7 eine hohe Mutationsneigung in dem Sequenzbereich, der die endoproteolytische Spaltstelle des HA-Proteins einschließt?
5. Welche Folgen wird die Massenimpfung von Geflügel gegen H5N1 in Asien haben – eine Verhinderung der Virusausbreitung oder eine Beschleunigung der Antigendrift und –flucht?
6. Beeinflusst der Wandel der Prävalenzen der NPAI-Subtypen H5 und H7 in den natürlichen Reservoiren möglicherweise auch die evolutionäre Stase ?

Insbesondere die erste Frage ist von herausragender Bedeutung – nicht nur im Bereich der Veterinärmedizin. Ein endemisches Vorkommen des asiatischen Stammes HPAIV H5N1 in migrierenden Wildvögeln würde eine permanente Bedrohung für das Hausgeflügel bedeuten, die nur durch strenge Hygienemaßregeln, einschließlich des Freilandverbots für Geflügelhaltungen, kontrollierbar wäre. Alternativ müsste eine Massenimpfung des Hausgeflügels in Betracht gezogen werden. Weiterhin würde Endemie in Wildvögeln eine Kontamination der Umwelt (Seen, Küsten etc.) mit HPAI H5N1-Virus bedeuten und damit verknüpft möglicherweise ein zusätzlich erhöhtes Ansteckungsrisiko für den Menschen. Bisher gibt es aber keine Berichte über eine Übertragung des Virus von Wildvögeln oder der Umwelt als Infektionsquellen auf den Menschen. Alle bisher dokumentierten Infektionen, einschließlich der kürzlich in der Türkei beobachteten, scheinen erst nach Amplifikation in Geflügel und nachfolgendem engen Kontakt zu den im Haus gehalten Tieren erfolgt zu sein.

Die Komplexität und die potenziellen Wirkungen des aktuell in Vögeln bereits semi-pandemisch kursierenden zooanthroponotischen HPAI H5N1-Virus erfordern ein gemeinsames und umsichtiges Vorgehen von Wissenschaftlern, Politikern und der Öffentlichkeit.

Literatur

1. Alexander DJ. A review of avian influenza in different bird species. *Vet Microbiol* 2000; 74: 3-13 Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10799774>
2. Allan WH, Alexander DJ, Pomeroy BS, Parsons G. Use of virulence index tests for avian influenza viruses. *Avian Dis* 1977; 21: 359-63. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=907578>
3. Amonsin A, Payungporn S, Theamboonlers A, et al. Genetic characterization of H5N1 influenza A viruses isolated from zoo tigers in Thailand. *Virology* 2005; Sep 26; [Epub ahead of print] Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16194557>
4. Aymard M, Ferraris O, Gerentes L, Jolly J, Kessler N. Neuraminidase assays. *Dev Biol (Basel)* 2003; 115: 75-83. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15088778>
5. Banks J, Speidel ES, Moore E, Plowright L, Piccirillo A, Capua I, Cordioli P, fioretti A, Alexander DJ. Changes in the haemagglutinin and the neuraminidase genes prior to the emergence of highly pathogenic H7N1 avian influenza viruses in Italy. *Arch Virol*. 2001;146: 963-73. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11448033>

72 Aviäre Influenza

6. Bano S, Naeem K, Malik SA. Evaluation of pathogenic potential of avian influenza virus serotype H9N2 in chicken. *Avian Dis* 2003; 47: Suppl: 817-22. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14575070>
7. Beard CW, Schnitzlein WM, Tripathy DN. Protection of chicken against highly pathogenic avian influenza virus (H5N2) by recombinant fowlpox viruses. *Avian Dis* 1991; 35: 356-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=1649592>
8. Beare AS, Webster RG. Replication of avian influenza viruses in humans. *Arch Virol*. 1991;119: 37-42. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=1863223>
9. Beck JR, Swayne DE, Davison S, Casavant S, Gutierrez C. Validation of egg yolk antibody testing as a method to determine influenza status in white leghorn hens. *Avian Dis* 2003; 47: Suppl: 1196-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14575141>
10. Becker WB. The isolation and classification of Tern virus: influenza A-Tern South Africa—1961. *J Hyg (Lond)* 1966; 64: 309-20. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=5223681>
11. Belshe RB. The origins of pandemic influenza—lessons from the 1918 virus. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2209-11.
12. Bridges CB, Lim W, Hu-Primmer J, et al. Risk of influenza A (H5N1) infection among poultry workers, Hong Kong, 1997-1998. *J Infect Dis* 2002; 185: 1005-10. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11930308> – Full text at <http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/issues/v185n8/011256/011256.html>
13. Brown IH, Harris PA, McCauley JW, Alexander DJ. Multiple genetic reassortment of avian and human influenza A viruses in european pigs, resulting in the emergence of an H1N2 virus of novel genotype. *J Gen Virol* 1998; 79: 2947-2955. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9880008>
14. Brown IH, Hill ML, Harris PA, Alexander DJ, McCauley JW. Genetic characterisation of an influenza A virus of unusual subtype (H1N7) isolated from pigs in England. *Arch Virol* 1997; 142: 1045-50. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9191869>
15. Bulaga LL, Garber L, Senne DA, et al. Epidemiologic and surveillance studies on avian influenza in live-bird markets in New York and New Jersey, 2001. *Avian Dis* 2003; 47: Suppl: 996-1001. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14575100>
16. Butt KM, Smith GJ, Chen H, Zhang LJ, Leung YH, Xu KM, Lim W, Webster RG, Yuen KY, Peiris JS, Guan Y. Human infection with an avian H9N2 influenza A virus in Hong Kong in 2003. *J Clin Microbiol*. 2005 Nov;43(11):5760-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16272514>
17. Capua I, Mutinelli F. Low pathogenicity (LPAI) and highly pathogenic (HPAI) avian influenza in turkeys and chicken. In: Capua I, Mutinelli F. (eds.), *A Colour Atlas and Text on Avian Influenza*, Papi Editore, Bologna, 2001, pp. 13-20
18. Capua I, Mutinelli F, Marangon S, Alexander DJ. H7N1 avian influenza in Italy (1999-2000) in intensively reared chicken and turkeys. *Av Pathol* 2000; 29: 537-43
19. Capua I, Marangon S, dalla Pozza M, Terregino C, Cattoli G. Avian influenza in Italy 1997-2001. *Avian Dis* 2003; 47: Suppl: 839-43. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14575074>
20. Cattoli G, Terregino C, Brasola V, Rodriguez JF, Capua I. Development and preliminary validation of an ad hoc N1-N3 discriminatory test for the control of avian influenza in Italy. *Avian Dis* 2003; 47: Suppl: 1060-2. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14575111>
21. Cattoli G, Drago A, Maniero S, Toffan A, Bertoli E, Fassina S, Terregino C, Robbi C, Vicenzoni G, Capua I. Comparison of three rapid detection systems for type A influenza virus on tracheal swabs of experimentally and naturally infected birds. *Avian Pathol* 2004; 33: 432-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15370041>
22. Cauten AN, Swayne DE, Schultz-Cherry S, Perdue ML, Suarez DL. Continued circulation in China of highly pathogenic avian influenza viruses encoding the hemagglutinin gene associated with the 1997 H5N1 outbreak in poultry and humans. *J Virol* 2000; 74: 6592-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10864673> – Full text <http://jvi.asm.org/cgi/content/full/74/14/6592>
23. Centanni E, Savonuzzi O, cited by Stubbs E.L.: "Fowl plague." *Diseases of Poultry*. 4th ed.; 1965.

24. Centers for Disease Control (CDC). Interim Guidance for Protection of Persons Involved in U.S. Avian Influenza Outbreak Disease Control and Eradication Activities. Accessed on 28th-Dec-2005: <http://www.cdc.gov/flu/avian/pdf/protectionguid.pdf>
25. Chen J, Lee KH, Steinhauer DA, Stevens DJ, Skehel JJ, Wiley DC. Structure of the hemagglutinin precursor cleavage site, a determinant of influenza pathogenicity and the origin of the labile conformation. *Cell* 1998; 95: 409-17. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9814710>
26. Chen H, Deng G, Li Z, et al. The evolution of H5N1 influenza viruses in ducks in southern China. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 10452-7. Epub 2004 Jul 2. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15235128> – Full text at <http://www.pnas.org/cgi/content/full/101/28/10452>
27. Chen H, Smith GJ, Zhang SY, Qin K, Wang J, Li KS, Webster RG, Peiris JS, Guan Y. Avian flu: H5N1 virus outbreak in migratory waterfowl. *Nature* 2005; 436: 191-2. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16007072>
28. Cheung CY, Poon LL, Lau AS, Luk W, Lau YL, Shorridge KF, Gordon S, Guan Y, Peiris JS. Induction of proinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A (H5N1) viruses: a mechanism for the unusual severity of human disease? *Lancet* 2002; 360: 1831-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12480361>
29. Choi YK, Nguyen TD, Ozaki H, Webby RJ, Puthavathana P, Buranathal C, Chaisingh A, Auewarakul P, Hanh NT, Ma SK, Hui PY, Guan Y, Peiris JS, Webster RG. Studies of H5N1 influenza virus infection of pigs by using viruses isolated in Viet Nam and Thailand in 2004. *J Virol* 2005; 79: 10821-5. 16051873
30. Claas EC, Osterhaus AD, van Beek R, et al. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet* 1998; 351: 472-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9482438>
31. Collins RA, Ko LS, So KL, Ellis T, Lau LT, Yu AC. Detection of highly pathogenic and low pathogenic avian influenza subtype H5 (EurAsian lineage) using NASBA. *J Virol Methods* 2002; 103: 213-25. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12008015>
32. Crawford J, Wilkinson B, Vosnesensky A, et al. Baculovirus-derived hemagglutinin vaccines protect against lethal influenza infections by avian H5 and H7 subtypes. *Vaccine* 1999; 17: 2265-74. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10403594>
33. Davison S, Ziegler AF, Eckroade RJ. Comparison of an antigen-capture enzyme immunoassay with virus isolation for avian influenza from field samples. *Avian Dis.* 1998; 42: 791-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9876850>
34. Drake JW. Rates of spontaneous mutation among RNA viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993; 90: 4171-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=8387212> – Full text at <http://www.pnas.org/cgi/reprint/90/9/4171>
35. Du Ry van Beest Holle M, Meijer A, Koopmans M, de Jager C. Human-to-human transmission of avian influenza A/H7N7, The Netherlands, 2003. *Euro Surveill* 2005; 10 [Epub ahead of print]. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16371696>
36. Dybkaer K, Munch M, Handberg KJ, Jorgensen PH. Application and evaluation of RT-PCR-ELISA for the nucleoprotein and RT-PCR for detection of low-pathogenic H5 and H7 subtypes of avian influenza virus. *J Vet Diagn Invest* 2004; 16: 51-6. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14974847>
37. Elbers AR, Kamps B, Koch G. Performance of gross lesions at postmortem for the detection of outbreaks during the avian influenza A virus (H7N7) epidemic in The Netherlands in 2003. *Avian Pathol* 2004; 33: 418-22. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15370039>
38. Elbers AR, Koch G, Bouma A. Performance of clinical signs in poultry for the detection of outbreaks during the avian influenza A (H7N7) epidemic in The Netherlands in 2003. *Avian Pathol* 2005; 34: 181-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16191700>
39. Feldmann A, Schafer MK, Garten W, Klenk HD. Targeted infection of endothelial cells by avian influenza virus A/FPV/Rostock/34 (H7N1) in chicken embryos. *J Virol* 2000; 74: 8018-27. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10933711> – Full text at <http://jvi.asm.org/cgi/content/full/74/17/8018>
40. Ferguson NM, Galvani AP, Bush RM. Ecological and immunological determinants of influenza evolution. *Nature.* 2003; 422: 428-33. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12660783>

74 Aviäre Influenza

41. Fouchier RA, Bestebroer TM, Herfst S, Van Der Kemp L, Rimmelzwaan GF, Osterhaus AD. Detection of influenza A viruses from different species by PCR amplification of conserved sequences in the matrix gene. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 4096-101. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11060074>
42. Fouchier RA, Olsen B, Bestebroer TM, et al. Influenza A virus surveillance in wild birds in Northern Europe in 1999 and 2000. *Avian Dis* 2003; 47: Suppl: 857-60. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14575077>
43. Fouchier RA, Schneeberger PM, Rozendaal FW, Broekman JM, Kemink SA, Munster V, Kuiken T, Rimmelzwaan GF, Schutten M, Van Doornum GJ, Koch G, Bosman A, Koopmans M, Osterhaus AD. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 1356-61. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14745020> – Full text at <http://www.pnas.org/cgi/content/full/101/5/1356>
44. Fouchier RA, Munster V, Wallensten A, et al. Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls. *J Virol* 2005; 79: 2814-22. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15709000>
45. Gabriel G, Dauber B, Wolff T, Planz O, Klenk HD, Stech J. The viral polymerase mediates adaptation of an avian influenza virus to a mammalian host. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 18590-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16339318>
46. Gambaryan AS, Tuzikov AB, Pazynina GV, Webster RG, Matrosovich MN, Bovin NV. H5N1 chicken influenza viruses display a high binding affinity for Neu5Acalpha2-3Galbeta1-4(6-HSO3)GlcNAc-containing receptors. *Virology*. 2004; 326: 310-6.
47. Gambaryan A, Yamnikova S, Lvov D, et al. Receptor specificity of influenza viruses from birds and mammals: new data on involvement of the inner fragments of the carbohydrate chain. *Virology* 2005; 334: 276-83. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15780877>
48. Gambaryan A, Tuzikov A, Pazynina G, Bovin N, Balish A, Klimov A. Evolution of the receptor binding phenotype of influenza A (H5) viruses. *Virology* 2006; 344: 432-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16226289>
49. Garcia M, Crawford JM, Latimer JW, Rivera-Cruz E, Perdue ML. Heterogeneity in the hemagglutinin gene and emergence of the highly pathogenic phenotype among recent H5N2 avian influenza viruses from Mexico. *J Gen Virol* 1996; 77: 1493-504. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=8757992>
50. Garcia A, Johnson H, Srivastava DK, Jayawardene DA, Wehr DR, Webster RG. Efficacy of inactivated H5N2 influenza vaccines against lethal A/Chicken/Queretaro/19/95 infection. *Avian Dis* 1998; 42: 248-56. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9645315>
51. Garman E, Laver G. Controlling influenza by inhibiting the virus's neuraminidase. *Curr Drug Targets* 2004; 5: 119-36. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15011946>
52. Giannecchini S, Campitelli L, Calzoletti L, De Marco MA, Azzi A, Donatelli I. Comparison of in vitro replication features of H7N3 influenza viruses from wild ducks and turkeys: potential implications for interspecies transmission. *J Gen Virol* 2006; 87: 171-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16361429>
53. Gorman OT, Bean WJ, Webster RG. Evolutionary processes in influenza viruses: divergence, rapid evolution, and stasis. *Curr Top Microbiol Immunol* 1992; 176: 75-97. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=1600756>
54. Govorkova EA, Rehg JE, Krauss S, Yen HL, Guan Y, Peiris M, Nguyen TM, Hanh TH, Puthavathana P, Long HT, Buranathai C, Lim W, Webster RG, Hoffmann E. Lethality to ferrets of H5N1 influenza viruses isolated from humans and poultry in 2004. *J Virol* 2005; 79: 2191-2198. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15681421>
55. Guan Y, Peiris JS, Lipatov AS, et al. Emergence of multiple genotypes of H5N1 avian influenza viruses in Hong Kong SAR. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002a; 99: 8950-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12077307> – Full text <http://www.pnas.org/cgi/content/full/99/13/8950>
56. Guan Y, Peiris JS, Poon LL, et al. Reassortants of H5N1 influenza viruses recently isolated from aquatic poultry in Hong Kong SAR. *Avian Dis* 2003; 47: Suppl: 911-3. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14575085>

57. Guan Y, Peiris M, Kong KF, et al. H5N1 influenza viruses isolated from geese in Southeastern China: evidence for genetic reassortment and interspecies transmission to ducks. *Virology* 2002b; 292: 16-23. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11878904>
58. Guan Y, Poon LL, Cheung CY, Ellis TM, Lim W, Lipatov AS, Chan KH, Sturm-Ramirez KM, Cheung CL, Leung YH, Yuen KY, Webster RG, Peiris JS. H5N1 influenza: a protean pandemic threat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 8156-61. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15148370> – Full text at <http://www.pnas.org/cgi/content/full/101/21/8156>
59. Guo Y, Wang M, Kawaoka Y, Gorman O, Ito T, Saito T, Webster RG. Characterization of a new avian-like influenza A virus from horses in China. *Virology* 1992; 188: 245-55. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=1314452>
60. Haque ME, Koppaka V, Axelsen PH, Lentz BR. Properties and Structures of the Influenza and HIV Fusion Peptides on Lipid Membranes: Implications for a Role in Fusion. *Biophys J*. 2005; 89:3183-94. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16183890>
61. Harvey R, Martin AC, Zambon M, Barclay WS. Restrictions to the adaptation of influenza a virus h5 hemagglutinin to the human host. *J Virol*. 2004; 78: 502-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14671130> – Full text at <http://jvi.asm.org/cgi/content/full/78/1/502>
62. Hatta M, Gao P, Halfmann P, Kawaoka Y. Molecular basis for high virulence of Hong Kong H5N1 influenza A viruses. 2001; *Science* 293: 1840-1842. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11546875>
63. Hayden F, Croisier A. Transmission of avian influenza viruses to and between humans. *J Infect Dis* 2005;192: 1311-4.
64. Heinen P (2002). Swine influenza: a zoonosis. *Vet. Sci. Tomorrow*, September 2003. <http://www.vetscite.org/publish/articles/000041/print.html>
65. Henzler DJ, Kradel DC, Davison S, et al. Epidemiology, production losses, and control measures associated with an outbreak of avian influenza subtype H7N2 in Pennsylvania (1996-98). *Avian Dis* 2003; 47: Suppl: 1022-36. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14575105>
66. Herrler G, Hausmann J, Klenk HD. Sialic acid as receptor determinant of ortho- and paramyxoviruses. In: Rosenberg A (ed), *Biology of the Sialic Acids*, Plenum Press NY, 1995: p. 315-336
67. Hoffmann E, Stech J, Leneva I, et al. Characterization of the influenza A virus gene pool in avian species in southern China: was H6N1 a derivative or a precursor of H5N1? *J Virol* 2000; 74: 6309-15. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10864640> – Full text at <http://jvi.asm.org/cgi/content/full/74/14/6309>
68. Horimoto T, Nakayama K, Smeekens SP, Kawaoka Y. Proprotein-processing endoproteases PC6 and furin both activate hemagglutinin of virulent avian influenza viruses. *J Virol* 1994; 68: 6074-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=8057485> – Full text at <http://www.pubmedcentral.gov/articlerender.fcgi?pubmedid=8057485>
69. Horimoto T, Kawaoka Y. Molecular changes in virulent mutants arising from avirulent avian influenza viruses during replication in 14-day-old embryonated eggs. *Virology* 1995; 206: 755-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=7831837>
70. Hulse-Post DJ, Sturm-Ramirez KM, Humberd J, et al. Role of domestic ducks in the propagation and biological evolution of highly pathogenic H5N1 influenza viruses in Asia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 10682-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16030144>
71. Ito T, Kawaoka Y, Nomura A, Otsuki K. Receptor specificity of influenza A viruses from sea mammals correlates with lung sialyloligosaccharides in these animals. *J Vet Med Sci* 1999; 61: 955-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10487239>
72. Ito T, Okazaki K, Kawaoka Y, Takada A, Webster RG, Kida H (1995). Perpetuation of influenza A viruses in Alaskan waterfowl reservoirs. *Arch.Virol.* 140, 1163-1172. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=7646350>
73. Ito T, Goto H, Yamamoto E, et al. Generation of a highly pathogenic avian influenza A virus from an avirulent field isolate by passaging in chicken. *J Virol* 2001; 75: 4439-43. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11287597> – Full text at <http://jvi.asm.org/cgi/content/full/75/9/4439>

76 Aviäre Influenza

74. Ito T, Couceiro JN, Kelm S, et al. Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential. *J Virol* 1998; 72: 7367-73. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9696833> – Full text at <http://jvi.asm.org/cgi/content/full/72/9/7367>
75. Jin M, Wang G, Zhang R, Zhao S, Li H, Tan Y, Chen H. Development of enzyme-linked immunosorbent assay with nucleoprotein as antigen for detection of antibodies to avian influenza virus. *Avian Dis* 2004; 48: 870-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15666868>
76. Jones YL, Swayne DE. Comparative pathobiology of low and high pathogenicity H7N3 Chilean avian influenza viruses in chicken. *Avian Dis* 2004; 48: 119-28. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15077805>
77. Karasin AI, Brown IH, Carman S, Olsen CW. Isolation and characterization of H4N6 avian influenza viruses from pigs with pneumonia in Canada. *J Virol* 2000; 74: 9322-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10982381>
78. Katz JM, Lim W, Bridges CB, et al. Antibody response in individuals infected with avian influenza A (H5N1) viruses and detection of anti-H5 antibody among household and social contacts. *J Infect Dis* 1999; 180: 1763-70. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10558929> – Full text at <http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/issues/v180n6/990415/990415.html>
79. Kawaoka Y, Naeve CW, Webster RG. Is virulence of H5N2 influenza viruses in chicken associated with loss of carbohydrate from the hemagglutinin? *Virology* 1984; 139: 303-16. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=6516214>
80. Kaye D, Pringle CR. Avian influenza viruses and their implication for human health. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 108-12. Epub 2004 Dec 7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15614699>
81. Keawcharoen J, Oraveerakul K, Kuiken T, et al. Avian influenza H5N1 in tigers and leopards. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 2189-91. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15663858> – Full text at <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol10no12/04-0759.htm>
82. Kessler N, Ferraris O, Palmer K, Marsh W, Steel A. Use of the DNA flow-thru chip, a three-dimensional biochip, for typing and subtyping of influenza viruses. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 2173-85. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15131186>
83. Kida H, Ito T, Yasuda J, et al. Potential for transmission of avian influenza viruses to pigs. *J Gen Virol* 1994; 75: 2183-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=8077918>
84. Kim JA, Ryu SY, Seo SH. Cells in the respiratory and intestinal tracts of chicken have different proportions of both human and avian influenza virus receptors. *J Microbiol* 2005; 43: 366-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16145552>
85. Klenk HD. Infection of the endothelium by influenza viruses. *Thromb Haemost* 2005 ; 94: 262-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16113814>
86. Klemperer MS, Shapiro DS. Crossing the species barrier – one small step to man, one giant leap to mankind. *N Engl J Med* 2004; 350: 1171-2. Epub 2004 Feb 25. <http://amedeo.com/lit.php?id=14985471>
87. Klopffleisch R, Werner O, Mundt E, Harder T, Teifke JP. Neurotropism of highly pathogenic avian influenza virus A/chicken/Indonesia/2003 (H5N1) in experimentally infected pigeons (*Columba livia f. domestica*). *Vet Pathol* 2006; in press
88. Kodihalli S, Haynes JR, Robinson HL, Webster RG. Cross-protection among lethal H5N2 influenza viruses induced by DNA vaccine to the hemagglutinin. *J Virol* 1997; 71: 3391-6. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9094608> – Full text at <http://jvi.asm.org/cgi/reprint/71/5/3391>
89. Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M, et al. Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands. *Lancet* 2004; 363: 587-93. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14987882>
90. Krauss S, Walker D, Pryor SP, Niles L, Chenghong L, Hinshaw VS, Webster RG. Influenza A viruses of migrating wild aquatic birds in North America. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2004; 4: 177-89. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15631061>

91. Kuiken T, Rimmelzwaan G, van Riel D, et al. Avian H5N1 influenza in cats. *Science* 2004; 306: 241. Epub 2004 Sep 2. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15345779>
92. Kwon YK, Joh SJ, Kim MC, Sung HW, Lee YJ, Choi JG, Lee EK, Kim JH. Highly pathogenic avian influenza (H5N1) in the commercial domestic ducks of South Korea. *Avian Pathol* 2005; 34: 367-70. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16147575>
93. Landman WJ, Schrier CC. Avian influenza: eradication from commercial poultry is still not in sight. *Tijdschr. Diergeneeskd* 2004; 129: 782-96. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15624878>
94. Le QM, Kiso M, Someya K, et al. Avian flu: isolation of drug-resistant H5N1 virus. *Nature* 2005; 437: 1108. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16228009>
95. Lee CW, Suarez DL. Application of real-time RT-PCR for the quantitation and competitive replication study of H5 and H7 subtype avian influenza virus. *J Virol Methods*. 2004; 119: 151-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15158597>
96. Lee CW, Swayne DE, Linares JA, Senne DA, Suarez DL. H5N2 avian influenza outbreak in Texas in 2004: the first highly pathogenic strain in the United States in 20 years? *J Virol* 2005; 79: 11412-21. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16103192>
97. Lee CW, Senne DA, Suarez DL. Generation of reassortant influenza vaccines by reverse genetics that allows utilization of a DIVA (Differentiating Infected from Vaccinated Animals) strategy for the control of avian influenza. *Vaccine* 2004; 22: 3175-81. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15297071>
98. Lee CW, Suarez DL. Avian influenza virus: prospects for prevention and control by vaccination. *Anim Health Res Rev*. 2005; 6: 1-15. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16164006>
99. Lees W. The 2004 outbreak of highly pathogenic avian influenza (H7N3) in British Columbia. *Cahnet Bull* 2004; 9: 4-10. <http://www.cahnet.org/bulletinsE/CahnetBulletin9english.pdf>
100. Li J, Chen S, Evans DH. Typing and subtyping influenza virus using DNA microarrays and multiplex reverse transcriptase PCR. *J Clin Microbiol*. 2001; 39: 696-704. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11158130>
101. Li KS, Xu KM, Peiris JS, et al. Characterization of H9 subtype influenza viruses from the ducks of southern China: a candidate for the next influenza pandemic in humans? *J Virol* 2003; 77: 6988-94. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12768017> – Full text at <http://jvi.asm.org/cgi/content/full/77/12/6988>
102. Li KS, Guan Y, Wang J, et al. Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia. *Nature* 2004; 430: 209-13. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15241415>
103. Li SQ, Orlich M, Rott R. Generation of seal influenza virus variants pathogenic for chicken, because of hemagglutinin cleavage site changes. *J Virol* 1990; 64: 3297-303. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=2191148> – Full text at <http://www.pubmedcentral.gov/articlerender.fcgi?pubmedid=2191148>
104. Li C, Yu K, Tian G, Yu D, Liu L, Jing B, Ping J, Chen H. Evolution of H9N2 influenza viruses from domestic poultry in Mainland China. *Virology* 2005b; 340: 70-83. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16026813>
105. Li Z, Chen H, Jiao P, Deng G, Tian G, Li Y, Hoffmann E, Webster RG, Matsuoka Y, Yu K. Molecular basis of replication of duck H5N1 influenza viruses in a mammalian mouse model. 2005a; *J Virol* 79; 12058-12064. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16140781>
106. Lin YP, Shaw M, Gregory V, Cameron K, Lim W, Klimov A, Subbarao K, Guan Y, Krauss S, Shortridge K, Webster R, Cox N, Hay A. Avian-to-human transmission of H9N2 subtype influenza A viruses: relationship between H9N2 and H5N1 human isolates. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000; 97: 9654-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10920197> – Full text at <http://www.pnas.org/cgi/content/full/97/17/9654>
107. Lipatov AS, Krauss S, Guan Y, et al. Neurovirulence in mice of H5N1 influenza virus genotypes isolated from Hong Kong poultry in 2001. *J Virol* 2003; 77: 3816-23. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12610156> – Full text at <http://jvi.asm.org/cgi/content/full/77/6/3816>

78 Aviäre Influenza

108. Lipatov AS, Govorkova EA, Webby RJ et al. Influenza: Emergence and control. *J Virol* 2004; 78: 8951-8959. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15308692> – Full text at <http://jvi.asm.org/cgi/content/full/78/17/8951>
109. Lipatov AS, Andreansky S, Webby RJ, Hulse DJ, Rehg JE, Krauss S, Perez DR, Doherty PC, Webster RG, Sangster MY. Pathogenesis of Hong Kong H5N1 influenza virus NS gene reassortants in mice: the role of cytokines and B- and T-cell responses. *J Gen Virol* 2005; 86: 1121-30. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15784906> – Full text at <http://vir.sgmjournals.org/cgi/content/full/86/4/1121>
110. Liu M, Wood JM, Ellis T, Krauss S, Seiler P, Johnson C, Hoffmann E, Humberd J, Hulse D, Zhang Y, Webster RG, Perez DR. Preparation of a standardized, efficacious agricultural H5N3 vaccine by reverse genetics. *Virology*. 2003; 314: 580-90. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14554086>
111. Liu J, Xiao H, Lei F, et al. Highly pathogenic H5N1 influenza virus infection in migratory birds. *Science* 2005; 309: 1206. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16000410>
112. Lu X, Tumpey TM, Morken T, Zaki SR, Cox NJ, Katz JM. A mouse model for the evaluation of pathogenesis and immunity to influenza A (H5N1) viruses isolated from humans. *J Virol* 1999; 73: 5903-11. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10364342> – Full text at <http://jvi.asm.org/cgi/content/full/73/7/5903>
113. Lu H, Castro AE, Pennick K, Liu J, Yang Q, Dunn P, Weinstock D, Henzler D. Survival of avian influenza virus H7N2 in SPF chickens and their environments. *Avian Dis.* 2003; 47: 1015-21. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14575104>
114. Luschow D, Werner O, Mettenleiter TC, Fuchs W. Vaccination with infectious laryngotracheitis virus recombinants expressing the hemagglutinin (H5) gene. *Vaccine*. 2001 Jul 20;19(30):4249-59. <http://amedeo.com/lit.php?id=11457552>
115. Maines TR, Lu XH, Erb SM, et al. Avian influenza (H5N1) viruses isolated from humans in Asia in 2004 exhibit increased virulence in mammals. *J Virol* 2005; 79: 11788-800. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16140756>
116. Mannelli A, Ferre N, Marangon S. Analysis of the 1999-2000 highly pathogenic avian influenza (H7N1) epidemic in the main poultry-production area in northern Italy. *Prev Vet Med.* 2005 Oct 19; [Epub ahead of print]. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16243405>
117. Marangon S, Capua I, Pozza G, Santucci U. field experiences in the control of avian influenza outbreaks in densely populated poultry areas. *Dev Biol (Basel)* 2004; 119: 155-64. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15742627>
118. Marangon S, Capua I. Control of AI in Italy: from „Stamping-out“-strategy to emergency and prophylactic vaccination. In: *Proc. Internat. Conf on Avian Influenza, Paris 2005*; O.I.E., p. 29.
119. Matrosovich MN, Zhou N, Kawaoka Y, Webster R. The surface glycoproteins of H5 influenza viruses isolated from humans, chicken, and wild aquatic birds have distinguishable properties. *J Virol.* 1999; 73: 1146-55. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9882316> – Full text at <http://jvi.asm.org/cgi/content/full/73/2/1146>
120. Matrosovich MN, Krauss S, Webster RG. H9N2 influenza A viruses from poultry in Asia have human virus-like receptor specificity. *Virology* 2001; 281: 156-62. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11277689>
121. Matrosovich MN, Matrosovich TY, Gray T, Roberts NA, Klenk HD. Human and avian influenza viruses target different cell types in cultures of human airway epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004b; 101: 4620-4. Epub 2004 Mar 15. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15070767> – Full text at <http://www.pnas.org/cgi/content/full/101/13/4620>
122. Matrosovich MN, Matrosovich TY, Gray T, Roberts NA, Klenk HD. Neuraminidase is important for the initiation of influenza virus infection in human airway epithelium. *J Virol.* 2004a; 78: 12665-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15070767> – Full text at <http://www.pnas.org/cgi/content/full/101/13/4620>
123. Meulemans G, Carlier MC, Gonze M, Petit P. Comparison of hemagglutination-inhibition, agar gel precipitin, and enzyme-linked immunosorbent assay for measuring antibodies

- against influenza viruses in chicken. *Avian Dis* 1987; 31: 560-3. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=2960313>
124. Mo IP, Brugh M, Fletcher OJ, Rowland GN, Swayne DE. Comparative pathology of chicken experimentally inoculated with avian influenza viruses of low and high pathogenicity. *Avian Dis* 1997; 41: 125-36. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9087329>
 125. Mutinelli F, Capua I, Terregino C, Cattoli G. Clinical, gross, and microscopic findings in different avian species naturally infected during the H7N1 low- and high-pathogenicity avian influenza epidemics in Italy during 1999 and 2000. *Avian Dis* 2003a; 47: Suppl: 844-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14575075>
 126. Mutinelli F, Hablovarid H, Capua I. Avian embryo susceptibility to Italian H7N1 avian influenza viruses belonging to different lineages. *Avian Dis* 2003b; 47: Suppl: 1145-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14575131>
 127. Nakatani H, Nakamura K, Yamamoto Y, Yamada M, Yamamoto Y. Epidemiology, pathology, and immunohistochemistry of layer hens naturally affected with H5N1 highly pathogenic avian influenza in Japan. *Avian Dis* 2005; 49: 436-41. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16252503>
 128. Neumann G, Hatta M, Kawaoka Y. Reverse genetics for the control of avian influenza. *Avian Dis*. 2003;47(3 Suppl):882-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14575081>
 129. Neumann G, Brownlee GG, Fodor E, Kawaoka Y. Orthomyxovirus replication, transcription, and polyadenylation. *Curr Top Microbiol Immunol* 2004; 283: 121-43. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15298169>
 130. Nestorowicz A, Kawaoka Y, Bean WJ, Webster RG. Molecular analysis of the hemagglutinin genes of Australian H7N7 influenza viruses: role of passerine birds in maintenance or transmission? *Virology* 1987; 160: 411-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=3660587>
 131. Ng EK, Cheng PK, Ng AY, Hoang TL, Lim WW. Influenza A H5N1 detection. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1303-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16102326> – Full text at <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol11no08/04-1317.htm>
 132. Normile D. Avian influenza. China will attempt largest-ever animal vaccination campaign. *Science*. 2005; 310: 1256-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16311302>
 133. OIE. Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals. Chapter 2.1.14. Avian influenza. http://www.oie.int/eng/normes/mmanual/A_00037.htm – Accessed 28 December 2005
 134. OIE. Terrestrial Animal Health Code. Chapter 2.7.12. Avian influenza. http://www.oie.int/eng/normes/mcode/en_chapitre_2.7.12.htm – Accessed 28 December 2005
 135. OIE 2005 (World Organisation for Animal Health). Highly pathogenic avian influenza in Mongolia: in migratory birds. http://www.oie.int/eng/info/hebdo/ais_55.htm – Accessed 31 octobre 2005.
 136. Okazaki K, Takada A, Ito T, et al. Precursor genes of future pandemic influenza viruses are perpetuated in ducks nesting in Siberia. *Arch Virol* 2000; 145: 885-93. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10881676>
 137. Olsen CW. The emergence of novel swine influenza viruses in North America. *Virus Res* 2002; 85:199-210. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12034486>
 138. Pasick J, Handel K, Robinson J, et al. Intersegmental recombination between the hemagglutinin and matrix genes was responsible for the emergence of a highly pathogenic H7N3 avian influenza virus in British Columbia. *J Gen Virol* 2005; 86: 727-31. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15722533>
 139. Payungporn S, Phakdeewirot P, Chutinimitkul S, Theamboonlers A, Keawcharoen J, Oraveerakul K, Amonsin A, Poovorawan Y. Single-step multiplex reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) for influenza A virus subtype H5N1 detection. *Viral Immunol* 2004; 17: 588-93. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15671756>
 140. Pearson JE. International standards for the control of avian influenza. *Avian Dis* 2003; 47: Suppl: 972-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14575096>
 141. Peiris JS, Guan Y, Markwell D, Ghose P, Webster RG, Shortridge KF. Cocirculation of avian H9N2 and contemporary 'human' H3N2 influenza A viruses in pigs in southeastern China: potential for genetic reassortment? *J Virol* 2001; 75: 9679-86. Abstract:

80 Aviäre Influenza

- <http://amedeo.com/lit.php?id=11559800> – Full text at
<http://jvi.asm.org/cgi/content/full/75/20/9679>
142. Perez DR, Lim W, Seiler JP, et al. Role of quail in the interspecies transmission of H9 influenza A viruses: molecular changes on HA that correspond to adaptation from ducks to chicken. *J Virol* 2003; 77: 3148-56. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12584339> – Full text at <http://jvi.asm.org/cgi/content/full/77/5/3148>
 143. Perdue ML, Garcia M, Senne D, Fraire M. Virulence-associated sequence duplication at the hemagglutinin cleavage site of avian influenza viruses. *Virus Res* 1997; 49: 173-86. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9213392>
 144. Perdue ML, Suarez DL. Structural features of the avian influenza virus hemagglutinin that influence virulence. *Vet Microbiol* 2000; 74: 77-86. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10799780>
 145. Perdue ML. Molecular diagnostics in an insecure world. *Avian Dis* 2003; 47: 1063-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14575112>
 146. Perkins LE, Swayne DE. Pathogenicity of a Hong Kong-origin H5N1 highly pathogenic avian influenza virus for emus, geese, ducks, and pigeons. *Avian Dis* 2002a; 46: 53-63. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11924603>
 147. Perkins LE, Swayne DE. Susceptibility of laughing gulls (*Larus atricilla*) to H5N1 and H5N3 highly pathogenic avian influenza viruses. *Avian Dis* 2002b; 46: 877-85. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12495048>
 148. Perkins LE, Swayne DE. Comparative susceptibility of selected avian and mammalian species to a Hong Kong-origin H5N1 high-pathogenicity avian influenza virus. *Avian Dis* 2003;47(3 Suppl):956-67. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14575094>
 149. Perroncito CE. [it. Typhoid epizootic in gallinaceous birds.] Epizootia tifoide nei gallinacei. Torino: Annali Accademia Agricoltura 1878; 21:87-126.
 150. Phipps LP, Essen SC, Brown IH. Genetic subtyping of influenza A viruses using RT-PCR with a single set of primers based on conserved sequences within the HA2 coding region. *J Virol Methods* 2004;122:119-22. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15488629>
 151. ProMED 20050826.2527. Avian influenza H5N1, Civets 2005. Archive number 20050826.2527. Available at <http://www.promedmail.org/pls/promed>
 152. ProMED 20060110.0090. Japan: Mild Avian Influenza Virus Infection Too Risky to Ignore. Archive number 20060110.0090. Available at <http://www.promedmail.org/pls/promed>
 153. Puzelli S, Di Trani L, Fabiani C, et al. Serological analysis of serum samples from humans exposed to avian H7 influenza viruses in Italy between 1999 and 2003. *J Infect Dis* 2005; 192: 1318-22. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16170747> – Full text at <http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/issues/v192n8/34097/34097.html>
 154. Quirk M. Zoo tigers succumb to avian influenza. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:716. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15593440>
 155. Rimmelzwaan GF, Kuiken T, van Amerongen G, Bestebroer TM, Fouchier RA, Osterhaus ADME. Pathogenesis of influenza A (H5N1) virus infection in a primate model. *J Virol* 2001; 77: 3148-3156. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11413336> – Full text at <http://jvi.asm.org/cgi/content/full/75/14/6687>
 156. Rogers SO, Starmer WT, Castello JD. Recycling of pathogenic microbes through survival in ice. *Med Hypotheses* 2004; 63: 773-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15488645>
 157. Rohm C, Horimoto T, Kawaoka Y, Suss J, Webster RG. Do hemagglutinin genes of highly pathogenic avian influenza viruses constitute unique phylogenetic lineages? *Virology* 1995; 209: 664-70. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=7778300>
 158. Rott R, Orlich M, Scholtissek C. Correlation of pathogenicity and gene constellation of influenza A viruses. III. Non-pathogenic recombinants derived from highly pathogenic parent strains. *J Gen Virol* 1979; 44: 471-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=521799>
 159. Rott R, Klenk HD, Nagai Y, Tashiro M. Influenza viruses, cell enzymes, and pathogenicity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152: S16-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=7551406>

160. Rust MJ, Lakadamyali M, Zhang F, Zhuang X. Assembly of endocytic machinery around individual influenza viruses during viral entry. *Nat Struct Mol Biol* 2004; 11: 567-73. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15122347>
161. Saito T, Lim W, Suzuki T, et al. Characterization of a human H9N2 influenza virus isolated in Hong Kong. *Vaccine* 2001; 20: 125-33. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11567756>
162. Sala G, Cordioli P, Moreno-Martin A, et al. ELISA test for the detection of influenza H7 antibodies in avian sera. *Avian Dis* 2003; 47: Suppl: 1057-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14575110>
163. Schäfer W. Vergleichende sero-immunologische Untersuchungen über die Viren der Influenza und klassischen Geflügelpest. *Zeitschr Naturforschung* 1955; 10b: 81-91
164. Scholtissek C, Hinshaw VS, Olsen CW. Influenza in pigs and their role as the intermediate host. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ (eds.), *Textbook of Influenza*. Blackwell Scientific, Oxford, 1998; p 137-145
165. Selleck PW, Lowther SL, Russell GM, Hooper PT. Rapid diagnosis of highly pathogenic avian influenza using pancreatic impression smears. *Avian Dis* 2003; 47 (3 Suppl): 1190-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14575140>
166. Senne DA, Panigrahy B, Kawaoka Y, et al. Survey of the hemagglutinin (HA) cleavage site sequence of H5 and H7 avian influenza viruses: amino acid sequence at the HA cleavage site as a marker of pathogenicity potential. *Avian Dis* 1996; 40: 425-37. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=8790895>
167. Seo SH, Goloubeva O, Webby R, Webster RG. Characterization of a porcine lung epithelial cell line suitable for influenza virus studies. *J Virol* 2001; 75: 9517-25. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11533214> – Full text at <http://jvi.asm.org/cgi/content/full/75/19/9517>
168. Seo SH, Hoffmann E, Webster RG. Lethal H5N1 influenza viruses escape host anti-viral cytokine responses. 2002; *Nat Med* 8: 950-954. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12195436>
169. Seo SH, Hoffmann E, Webster RG. The NS1 gene of H5N1 influenza viruses circumvents the host anti-viral cytokine responses. *Virus Res* 2004; 103: 107-13. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15163498>
170. Shafer AL, Katz JB, Eernisse KA. Development and validation of a competitive enzyme-linked immunosorbent assay for detection of type A influenza antibodies in avian sera. *Avian Dis*. 1998; 42: 28-34. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9533078>
171. Shinya K, Hamm S, Hatta M, Ito H, Ito T, Kawaoka Y. PB2 amino acid at position 627 affects replicative efficiency but not cell tropism of Hong Kong H5N1 influenza viruses in mice. *Virology* 2004; 320: 258-266. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15016548>
172. Shortridge KF. Pandemic influenza: a zoonosis? *Semin Respir Infect* 1992; 7: 11-25. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=1609163>
173. Shortridge KF, Zhou NN, Guan Y, et al. Characterization of avian H5N1 influenza viruses from poultry in Hong Kong. *Virology*. 1998 Dec 20;252(2):331-42. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9878612>
174. Sidorenko Y, Reichl U. Structured model of influenza virus replication in MDCK cells. *Biotechnol Bioeng* 2004; 88: 1-14. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15384040>
175. Skehel JJ, Cross K, Steinhauer D, Wiley DC. Influenza fusion peptides. *Biochem Soc Trans*. 2001; 29: 623-6. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11498040>
176. Smith AW, Skilling DE, Castello JD, Rogers SO. Ice as a reservoir for pathogenic human viruses: specifically, caliciviruses, influenza viruses, and enteroviruses. *Med Hypotheses* 2004; 63: 560-6. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15324997>
177. Snyder DB, Marquardt WW, Yancey FS, Savage PK. An enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of antibody against avian influenza virus. *Avian Dis* 1985; 29: 136-44. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=3985870>
178. Spackman E, Senne DA, Myers TJ, et al. Development of a real-time reverse transcriptase PCR assay for type A influenza virus and the avian H5 and H7 hemagglutinin subtypes. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 3256-60. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12202562>

82 Aviäre Influenza

179. Stallknecht DE, Shane SM, Kearney MT, Zwank PJ. Persistence of avian influenza viruses in water. *Avian Dis* 1990a; 34: 406-11. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=2142420>
180. Stallknecht DE, Kearney MT, Shane SM, Zwank PJ. Effects of pH, temperature, and salinity on persistence of avian influenza viruses in water. *Avian Dis* 1990b; 34: 412-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=2142421>
181. Stech J, Garn H, Wegmann M, Wagner R, Klenk HD. A new approach to an influenza live vaccine: modification of the cleavage site of hemagglutinin. 2005; *Nat Med* 11: 683-689. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15924146>
182. Stegeman A, Bouma A, Elbers AR, et al. Avian influenza A virus (H7N7) epidemic in The Netherlands in 2003: course of the epidemic and effectiveness of control measures. *J Infect Dis* 2004; 190: 2088-95. Epub 2004 Nov 15. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15551206> – Full text at <http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/issues/v190n12/32647/32647.html>
183. Steinhauer DA. Role of hemagglutinin cleavage for the pathogenicity of influenza virus. *Virology* 1999; 258: 1-20. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10329563>
184. Sturm-Ramirez KM, Ellis T, Bousfield B, et al. Reemerging H5N1 influenza viruses in Hong Kong in 2002 are highly pathogenic to ducks. *J Virol* 2004; 78: 4892-901. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15078970> – Full text at <http://jvi.asm.org/cgi/content/full/78/9/4892>
185. Suarez DL, Schultz-Cherry S. Immunology of avian influenza virus: a review. *Dev Comp Immunol.* 2000; 24: 269-83. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10717293>
186. Suarez DL, Senne DA, Banks J, Brown IH, Essen SC, Lee CW, Manvell RJ, Mathieu-Benson C, Moreno V, Pedersen JC, Panigrahy B, Rojas H, Spackman E, Alexander DJ. Recombination resulting in virulence shift in avian influenza outbreak, Chile. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 693-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15200862> – Full text at <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol10no4/03-0396.htm>
187. Suarez DL. Overview of avian influenza DIVA test strategies. *Biologicals.* 2005; 33: 221-6 Epub 2005 Oct 28. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16257543>
188. Suzuki Y, Ito T, Suzuki T, Holland RE Jr, Chambers TM, Kiso M, Ishida H, Kawaoka Y. Sialic acid species as a determinant of the host range of influenza A viruses. *J Virol* 2000; 74:11825-31. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11090182> – Full text at <http://jvi.asm.org/cgi/content/full/74/24/11825>
189. Suzuki Y. Sialobiology of influenza: molecular mechanism of host range variation of influenza viruses. *Biol Pharm Bull* 2005; 28: 399-408. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15744059>
190. Swayne DE, Suarez DL. Highly pathogenic avian influenza. *Rev Sci Tech* 2000a; 19: 463-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10935274>
191. Swayne DE, Beck JR, Kinney N. Failure of a recombinant fowl poxvirus vaccine containing an avian influenza hemagglutinin gene to provide consistent protection against influenza in chicken preimmunized with a fowl pox vaccine. *Avian Dis* 2000b; 44: 132-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10737653>
192. Swayne DE, Beck JR, Mickle TR. Efficacy of recombinant fowl poxvirus vaccine in protecting chicken against a highly pathogenic Mexican-origin H5N2 avian influenza virus. *Avian Dis* 1997; 41: 910-22. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9454926>
193. Swayne DE, Beck JR, Perdue ML, Beard CW. Efficacy of vaccines in chicken against highly pathogenic Hong Kong H5N1 avian influenza. *Avian Dis* 2001; 45: 355-65. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11417815>
194. Swayne DE, Garcia M, Beck JR, Kinney N, Suarez DL. Protection against diverse highly pathogenic H5 avian influenza viruses in chicken immunized with a recombinant fowlpox vaccine containing an H5 avian influenza hemagglutinin gene insert. *Vaccine* 2000c; 18: 1088-95. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10590330>
195. Swayne DE, Suarez DL, Schultz-Cherry S, et al. Recombinant paramyxovirus type 1-avian influenza-H7 virus as a vaccine for protection of chicken against influenza and New-

- castle disease. *Avian Dis* 2003; 47: Suppl: 1047-50. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14575108>
196. Taubenberger JK, Reid AH, Lourens RM, Wang R, Jin G, Fanning TG. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. *Nature*. 2005 Oct 6;437(7060):889-93. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16208372>
 197. Thanawongnuwech R, Amonsin A, Tantilertcharoen R, et al. Probable tiger-to-tiger transmission of avian influenza H5N1. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 699-701. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15890122> – Full text at <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol11no05/05-0007.htm>
 198. Tian G, Zhang S, Li Y, Bu Z, Liu P, Zhou J, Li C, Shi J, Yu K, Chen H. Protective efficacy in chicken, geese and ducks of an H5N1-inactivated vaccine developed by reverse genetics. *Virology* 2005; 341: 153-62. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16084554>
 199. Tumpey TM, Alvarez R, Swayne DE, Suarez DL. Diagnostic approach for differentiating infected from vaccinated poultry on the basis of antibodies to NS1, the nonstructural protein of influenza A virus. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 676-83. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15695663>
 200. van der Goot JA, Koch G, de Jong MC, van Boven M. Quantification of the effect of vaccination on transmission of avian influenza (H7N7) in chickens. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102: 18141-6. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16330777> – Full text at <http://www.pnas.org/cgi/content/full/102/50/18141>
 201. Veits J, Luschow D, Kindermann K, et al. Deletion of the non-essential UL0 gene of infectious laryngotracheitis (ILT) virus leads to attenuation in chicken, and UL0 mutants expressing influenza virus hemagglutinin (H7) protect against ILT and fowl plague. *J Gen Virol* 2003; 84: 3343-52. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14645915>
 202. Wagner R, Matrosovich M, Klenk HD. Functional balance between haemagglutinin and neuraminidase in influenza virus infections. *Rev Med Virol* 2002; 12: 159-66. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11987141>
 203. Wagner R, Herwig A, Azzouz N, Klenk HD. Acylation-mediated membrane anchoring of avian influenza virus hemagglutinin is essential for fusion pore formation and virus infectivity. *J Virol* 2005; 79: 6449-58. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15858028> – Full text at <http://jvi.asm.org/cgi/content/full/79/10/6449>
 204. Walker JA, Kawaoka Y. Importance of conserved amino acids at the cleavage site of the haemagglutinin of a virulent avian influenza A virus. *J Gen Virol* 1993; 74: 311-4. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=8429306>
 205. Wan H, Perez DR. Quail carry sialic acid receptors compatible with binding of avian and human influenza viruses. *Virology*. 2005 Dec 1; [Epub ahead of print]. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16325879>
 206. Watowich SJ, Skehel JJ, Wiley DC. Crystal structures of influenza virus hemagglutinin in complex with high-affinity receptor analogs. *Structure* 1994; 2: 719-31. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=7994572>
 207. Webster RG, Yakhno MA, Hinshaw VS, Bean WJ, Murti KG. Intestinal influenza: replication and characterization of influenza viruses in ducks. *Virology* 1978; 84: 268-78. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=23604>
 208. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 1992; 56: 152-79. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=1579108>
 209. Webster RG. Influenza: An emerging disease. *Emerg Infect Dis* 1998; 4: 436-41. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9716966> – Full text at <http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol4no3/webster.htm>
 210. Webster RG, Hulse DJ. Microbial adaptation and change: avian influenza. *Rev Sci Tech*. 2004; 23: 453-65. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15702713>
 211. Webster RG, Peiris M, Chen H, Guan Y. H5N1 outbreaks and enzootic influenza. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 3-8 – Full text at <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol12no01/05-1024.htm>

84 Aviäre Influenza

212. Whittaker G, Bui M, Helenius A. The role of nuclear import and export in influenza virus infection. *Trends Cell Biol.* 1996 Feb;6(2):67-71. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15157497>
213. WHO 2004/01/22. Avian influenza H5N1 infection in humans: urgent need to eliminate the animal reservoir. http://www.who.int/csr/don/2004_01_22/en/index.html – Accessed 31 October 2005.
214. WHO 2004/03/02. Avian influenza A(H5N1)- update 31: Situation (poultry) in Asia: need for a long-term response, comparison with previous outbreaks. http://www.who.int/csr/don/2004_03_02/en/index.html – Accessed 31 Octobre 2005.
215. WHO 2004/08/20. Avian influenza: H5N1 detected in pigs in China. http://www.who.int/csr/don/2004_08_20/en/index.html – Accessed 30 October 2005.
216. WHO 2004/10/29. Laboratory study of H5N1 viruses in domestic ducks: main findings. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/labstudy_2004_10_29/en – Accessed 30 October 2005.
217. WHO 2005/08/18. Geographical spread of H5N1 avian influenza in birds - update 28. http://www.who.int/csr/don/2005_08_18/en/index.html – Accessed 31 October 2005.
218. WHO 2005. Avian Influenza: Assessing the pandemic threat. <http://www.who.int/csr/disease/influenza/H5N1-9reduit.pdf>
219. WHO 2006. Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A/(H5N1) Reported to WHO. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/en
220. WHO Global Influenza Program Surveillance Network. Evolution of H5N1 avian influenza viruses in Asia. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11: 1515-21. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16318689> – Full text at <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol11no10/05-0644.htm>
221. Widjaja L, Krauss SL, Webby RJ, Xie T, Webster RG. Matrix gene of influenza A viruses isolated from wild aquatic birds: ecology and emergence of influenza A viruses. *J Virol* 2004; 78: 8771-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15280485> – Full text at <http://jvi.asm.org/cgi/content/full/78/16/8771>
222. Witt CJ, Malone JL. A veterinarian's experience of the spring 2004 avian influenza outbreak in Laos. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 143-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15766647>
223. Wood GW, McCauley JW, Bashiruddin JB, Alexander DJ. Deduced amino acid sequences at the haemagglutinin cleavage site of avian influenza A viruses of H5 and H7 subtypes. *Arch Virol* 1993; 130: 209-17. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=8503786>
224. Woolcock PR, McFarland MD, Lai S, Chin RP. Enhanced recovery of avian influenza virus isolates by a combination of chicken embryo inoculation methods. *Avian Dis* 2001; 45: 1030-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11785874>
225. Xu X, Subbarao, Cox NJ, Guo Y. Genetic characterization of the pathogenic influenza A/Goose/Guangdong/1/96 (H5N1) virus: similarity of its hemagglutinin gene to those of H5N1 viruses from the 1997 outbreaks in Hong Kong. *Virology* 1999; 261: 15-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10484749>
226. Xu C, Fan W, Wei R, Zhao H (2004). Isolation and identification of swine influenza recombinant A/Swine/Shandong/1/2003 (H9N2) virus. *Microbes Infect* 6: 919-25. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15310468>
227. Yuen KY, Chan PK, Peiris M, et al. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet* 1998; 351: 467-71. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9482437>
228. Zhou N, He S, Zhang T, Zou W, Shu L, Sharp GB, Webster RG. Influenza infection in humans and pigs in southeastern China. *Arch Virol.* 1996;141(3-4):649-61. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=8645101>
229. Zhou EM, Chan M, Heckert RA, Riva J, Cantin MF. Evaluation of a competitive ELISA for detection of antibodies against avian influenza virus nucleoprotein. *Avian Dis* 1998; 42: 517-22. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9777152>

230. Zitzow LA, Rowe T, Morken T, Shieh WJ, Zaki S, Katz JM. Pathogenesis of avian influenza A (H5N1) viruses in ferrets. *J Virol.* 2002; 76: 4420-9. Full text at <http://jvi.asm.org/cgi/content/full/76/9/4420>

Kapitel 3: Virologie der humanen Influenza

Lutz Gürtler

Übersetzt aus dem Englischen von Doris Behrens

Das humane Influenzavirus gehört zur Familie der Orthomyxoviren. Dazu zählen Influenza A, B und C Viren sowie Thogoviren (bei Zecken). Beim Menschen sind nur Influenza A und B Viren von epidemiologischem Interesse.

Die wesentlichen antigenen Determinanten der Influenza A und B Viren sind die transmembranen Glycoproteine Hämagglutinin (H oder HA) und die Neuraminidase (N oder NA). Anhand der Antigenität dieser Glykoproteine werden Influenza A Viren weiter unterteilt in sechzehn H (H1-H16) und in neun N (N1-N) Subtypen. Die vollständige Nomenklatur eines isolierten Virus erfordert Angaben über den Subtyp (A oder B), die Spezies des Wirtsorganismus (kann bei Isolierung vom Menschen weggelassen werden), die geographische Lage, eine Seriennummer, das Jahr der Isolation und zuletzt die H und N Varianten in Klammern, z.B.: A/Gans/Guangdong/1/96/(H5N1).

Influenzaviren werden für gewöhnlich über Tröpfchen in der Luft übertragen. Folglich kontaminieren sie die Schleimhaut des Respirationstraktes. Sie sind in der Lage, die Schleimhaut der äußeren Oberfläche des Respirationstraktes zu durchdringen, um dann sowohl in die Zellen des respiratorischen Epithels als auch in andere Zelltypen einzudringen. Sehr rasch erfolgt die Replikation: Nach nur 6 Stunden werden die ersten Influenzaviren von infizierten Zellen freigesetzt. Ein Teil des viralen Proteins, wie z.B. das Fusionspeptid und NS2 fungieren als Toxine, um die Produktion der Influenzaviren zu steigern. Ein rasches Wachstum von Bakterien, im Allgemeinen handelt es sich dabei um *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* und *Hämophilus influenzae*, beginnt womöglich in der sehr frühen Phase der viralen Replikation (genauere Angaben s. Kapitel Pathogenese).

Struktur

Bei Influenzaviren handelt es sich um umhüllte Einzelstrang-RNA-Viren mit einem pleomorphen Erscheinungsbild und einem durchschnittlichen Durchmesser von 120nm. Auf der Oberfläche finden sich kleine Erhebungen aus Hämagglutinin und Neuraminidase (Abb. 1).

Die Genome der Influenza A und B Viren bestehen aus 8 separaten Segmenten, die mit dem Nukleokapsidprotein bedeckt sind. Zusammen bilden sie das Ribonukleoprotein (RNP). Jedes Segment kodiert ein funktionell wichtiges Protein:

1. Polymerase B2 Protein (PB2)
2. Polymerase B1 Protein (PB1)
3. Polymerase A Protein (PA)
4. Hämagglutinin (HA oder H)
5. Nukleokapsid Protein (NP)
6. Neuraminidase (NA oder N)

7. Matrixprotein (M): M1 bildet die Matrix; nur bei Influenza A Viren fungiert M2 als Ionenkanalpumpe, um den pH Wert der Endosomen zu senken oder beizubehalten
8. Nicht strukturelles Protein (NS), die Funktion des NS2 ist hypothetisch

Die aktive RNA-RNA Polymerase, die für die Replikation und Transkription zuständig ist, wird von PB2, PB1 und PA gebildet. Sie besitzt eine Endonukleaseaktivität und ist mit dem RNP verbunden. Die Proteine NS1 Und NS2 besitzen eine regulatorische Funktion, um die Synthese von viralen Komponenten in der infizierten Zelle zu unterstützen (s. unten).

Die Hülle des Virus besteht aus einer Doppelmembran aus Lipiden. Sie geht aus der virusproduzierenden Zelle hervor und enthält Erhebungen, die von HA und NA gebildet werden, sowie auch das M2 Protein. Die Lipidschicht bedeckt die Matrix, welche vom M1 Protein gebildet wird.

Das Influenza C Virus beherbergt nur 7 Genomsegmente und seine Oberfläche enthält nur ein Glykoprotein. Aufgrund der geringen Pathogenität für den Menschen wird es hier nicht im Detail besprochen werden.

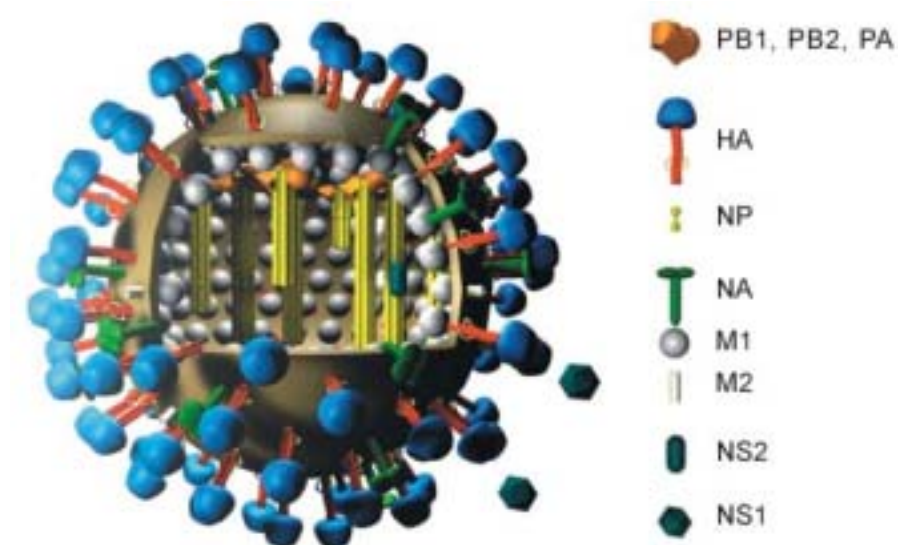


Abb. 1 Struktur eines Influenza A Virus. Rechte zur Kopie der Abbildung von Dr. Markus Eickmann, Institut für Virologie, Marburg, Deutschland. Benutzung erfolgt mit Erlaubnis.- <http://www.biografix.de>

Hämagglutinin

Hämagglutinin (HA oder H) ist ein Glykoprotein, welches entweder 2 oder 3 Stellen zur Glykosylierung besitzt. Das Molekulargewicht beträgt ungefähr 76.000. HA umgibt die Lipidmembran so, dass der wichtigere Teil, der mindestens 5 antigene Bereiche enthält, nach außen gekehrt ist. Durch Bindung an Sialinsäure (N-Acetylneuraminsäure) dient HA als Rezeptor und führt durch eine Membranfusion

zur Penetration ins Innere des Viruspartikels. Hämagglutinin ist das wichtigste Antigen des Influenzavirus; die antigenen Bereiche werden mit A, B (enthält die Rezeptorbindungsstelle), C, D und E bezeichnet. Die antigenen Bereiche befinden sich am Kopfende des Moleküls, während das Fußende in die Lipidschicht eingebettet ist. Der Körper des HA Moleküls enthält die Region mit einem Stiel und den Fusionsbereich, der für Membranfusionen gebraucht wird, wenn das Virus eine neue Zelle infiziert. Bei niedrigem pH-Wert wird das Fusionspeptid nach innen gekehrt. HA bildet Trimere. Mehrere Trimere bilden eine Fusionspore.

Besondere Mutationen in den antigenen Bereichen des Virus vermindern oder hemmen die Bindung von neutralisierenden Antikörpern, wodurch es einem neuen Subtyp möglich wird, sich innerhalb einer nicht immunen Population auszubreiten. Dieses Phänomen nennt man Antigen drift. Die Mutationen, die Antigen drift verursachen, liefern auf Molekularebene die Erklärung für saisonale Influenzaepidemien, die während der Wintermonate in gemäßigten Klimazonen auftreten. Im Anschluss an die Immunantwort auf das antigenwirksame HA folgt die Produktion von neutralisierenden Antikörpern. Dies bildet die Grundlage für die Heilung der Infektion bei einem Erkrankten und ist gelegentlich Teil einer Kreuzimmunität, die man bei älteren Menschen findet, wenn ein neuer pandemischer Virusstamm auftritt.

Antigen shift - also das Reassortment von Genen oder einfach das Reassortment - tritt auf, wenn in einem Virus das HA ausgetauscht wird, zum Beispiel, wenn H1 gegen H5 ausgetauscht wird und dies zur Bildung eines Mosaikvirus führt. Dies kann dann passieren, wenn eine Zelle von zwei verschiedenen Influenzaviren infiziert wird und deren Genomsegmente während der Replikation ausgetauscht werden.

Dieses Phänomen des Genomreassortments sieht man häufig bei Wasservögeln, insbesondere bei Enten. Auch wenn diese Vögel nach Infektion selten symptomatisch werden, so wird das Virus doch für mehrere Monate über ihrem Kot ausgeschieden.

Neuraminidase

Neuraminidase (NA oder N) ist wie HA ein Glykoprotein, das man auch als Erhebung auf der Oberfläche des Virus findet. Es bildet ein Tetramer mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 220.000. Der größte Teil des NA Moleküls findet sich an der äußeren Oberfläche der Zelle, es umgibt die Lipidschicht und ragt etwas ins Zytoplasma.

NA wirkt wie ein Enzym. Es spaltet Sialinsäure vom HA Molekül, von anderen NA Molekülen und von Glykoproteinen und Glykolipiden an der Zelloberfläche ab. Es dient außerdem als wichtiges Antigen und scheint auch für die Penetration des Virus durch die Mucinschicht des respiratorischen Epithels nötig zu sein.

Auch in NA kann es zum Antigen drift kommen. Die NA trägt mehrere wichtige Aminosäurereste, die, wenn sie mutieren, zur Resistenz gegenüber Neuraminidaseinhibitoren werden können. Zu den bereits beobachteten Mutationen zählen:

- R292K
- H274Y, R152K, E119V

Die Buchstaben stehen für Aminosäuren (R, Arginin; K, Lysin; H Histidin; Y, Tyrosin; E, Glutaminsäure; V, Valin: Der vordere Buchstabe bezeichnet die originale Aminosäure, der hintere die Aminosäure nach stattgehabter Mutation.

Wenn an Position 292 des Glykoproteins Neuraminidase die Aminosäure Arginin (R) gegen Lysin (K) ersetzt wird, kann eine vollständige Resistenz gegen Medikamente entstehen. Die Mutation von R nach K ist auf einen einzigen Nukleotid austausch, nämlich von AGA nach AAA im N Gen zurückzuführen. Die Position 292 ist so bedeutsam, weil eine Mutation dort nicht nur zur Resistenz gegen Oseltamivir, sondern auch gegen Zanamvir und zwei weitere neue Vorstufen eines Medikaments führen kann.

M2 Protein

Wenn das Viruspartikel in das Endosom aufgenommen wird, wird die Aktivität des M2 Ionenkanals gesteigert, sodass Ionen in das Partikel hineinströmen, wodurch ein niedriger pH Wert entsteht. Dadurch wird die HA-M1 Verbindung zerstört, das Partikel öffnet sich, das Fusionspeptid innerhalb der HA wird transloziert und die HA verschmilzt mit der inneren Schicht der Endosomenmembran. Die Ribonukleoproteine werden ins Zytoplasma der Zelle freigesetzt und zum Zellkern transportiert, wo der Komplex gespalten und die Synthese der viralen RNA eingeleitet wird.

Amantadin, Rimantadin und verwandte Substanzen hemmen die Aktivität des M2 Proteins.

Mögliche Funktion der NS1

Die menschliche Messenger-RNA trägt am 5'Ende einen Schwanz aus Poly-A. Die NS1 mit einem Molekulargewicht von 26.000 bildet ein Dimer, das den Austritt der Poly-A enthaltenden mRNA Moleküle aus dem Zellkern hemmt, wodurch der viralen RNA, die zum Ribosom transportiert und übersetzt wird, der Vorzug gegeben wird. NS1 hemmt möglicherweise auch die Abspaltung der prä-mRNA. Darüber hinaus ist NS1 wahrscheinlich in der Lage, in der vom Virus infizierten Zelle die Interferonantwort zu unterdrücken. Dies führt zu einer ungehemmten Virusproduktion.

Mögliche Funktion der NS2

NS2 ist ein kleines Molekül mit einem Molekulargewicht von 11.000. Im Viruspartikel ist es möglicherweise an das M1 Protein gebunden. Man nimmt an, dass die Funktion der NS2 darin besteht, den Transport der neu gebildeten Ribonukleoproteine vom Zellkern zum Zytoplasma zu erleichtern, um die Virusproduktion zu beschleunigen.

Replikationszyklus

Adsorption des Virus

Das Influenzavirus bindet an die Zelloberfläche, indem es die äußere Spitze der HA an die Sialinsäure der Glykoproteine und Glykolipide einer Zelle heftet. Die Verbindung der Sialinsäure zur vorletzten Galaktose, entweder alpha 2,3 (bei Vögeln) oder alpha 2,6 (bei Menschen) bestimmt die Wirtsspezifität. Weil sialinsäurepräsentierende Carbohydrate auf mehreren Zellen des Organismus vorkommen, erklärt die Bindungskapazität der HA, warum innerhalb eines Organismus mehrere Zelltypen infiziert werden können.

Eindringen des Virus

Nach Bindung an eine Zelle wird das Virus durch einen klathrinbeschichteten Rezeptorvermittelten Endozytoseprozess von der Zelle aufgenommen. Einmal aufgenommen, werden die Klathrinmoleküle freigesetzt und das Vesikel, das das ganze Virus beherbergt, verschmilzt mit Endosomen. Der Inhalt des Vesikels wird gewöhnlich innerhalb eines Phagosoms durch stufenweise Absenkung des pH-Wertes verdaut.

“Uncoating des Virus”

Wenn ein bestimmter pH-Wert erreicht ist, wird die weitere Absenkung durch das M2 Protein gestoppt. M2 induziert die teilweise Freisetzung des Fusionspeptids der HA. Dadurch wird, wie oben beschrieben, die Fusion der HA mit der Membran des Vesikels und die Freisetzung des Ribonukleoproteins (RNP) ins Zytoplasma ermöglicht. Der Ionenfluss vom Endosom ins Viruspartikel führt zur Trennung der verschiedenen viralen Proteine; die Verbindung des M1-Proteins wird getrennt und die RNPs haften nicht länger am M1-Proteinkomplex. Der Prozess des “Uncoating” ist innerhalb von 20-30 Minuten nach Bindung des Virus an die Zelle abgeschlossen.

Synthese viraler RNA und viraler Proteine

Die RNPs werden zum Zellkern transportiert. Dort bindet der Polymerasekomplex an virale RNA, spaltet mit Hilfe der Endonukleaseaktivität virale RNA und führt gleichzeitig zu einer Verlängerung. Die Bildung viraler RNA wird durch das Nucleokapsidprotein zugunsten der mRNA begrenzt. Beide werden zum Zytoplasma transportiert, wo an den Ribosomen virale Proteine gebildet werden. Ein Teil der viralen mRNA wird durch zelluläre Enzyme abgespalten, so dass schließlich virale Proteine wie M1 und NS2 ohne weitere Spaltungsvorgänge synthetisiert werden können. Einige dieser neuen viralen Proteine werden zum Zellkern transportiert, wo sie an virale RNA binden, um RNPs zu bilden. Die anderen werden zum endoplasmatischen Retikulum und zum Golgiapparat weitergeleitet. Dort findet die Glykosylierung statt. Danach gelangen diese modifizierten Proteine zur Zellmembran, wo sie dann in der Lipiddoppelschicht haften. Wenn RNPs und M1 Proteine an der Plasmamembran eine ausreichend hohe Konzentration erreicht haben, lagern sie sich zusammen und kondensieren, um die viralen Partikel zu produzieren. Schließlich wird das Viruspartikel von der Membran ausgestoßen und von der Neuraminidase freigesetzt.

Die Zeit vom Eintritt in die Zelle bis zur Produktion neuer Viren beträgt im Durchschnitt 6 Stunden.

Virus-“shedding” und Infektiosität

Immunhistologische Bilder zeigen, dass virusproduzierende Zellen schwerpunktmäßig in der Mukosa des Respirationstraktes, im Darm und sogar in Endothelschichten, im Myokard und im Gehirn, vorkommen. Das Nasensekret beherbergt pro Milliliter Millionen von Viruspartikeln, so dass ein Aerosolpartikel von 0,1 µl mehr als 100 Viruspartikel enthält. Eine einzige HID (Infektionsdosis für den Menschen) kann beim Influenzavirus zwischen 100 und 1.000 Partikel betragen. Wenig-

stens während der frühen Phase einer Influenzainfektion kann das Virus auch im Blut und in anderen Körperflüssigkeiten nachgewiesen werden.

Die Infektiosität von Influenza bleibt in Anhängigkeit von Temperatur, pH und Salzgehalt des Wassers sowie von UV-Bestrahlung erhalten. Bei 4°C beträgt die Halbwertszeit der Infektiosität im Wasser etwa 2-3 Wochen. Aufgrund der Beschaffenheit der Lipiddoppelschicht sollte die das Überleben des Virus unter normalen Umwelteinflüssen jedoch kürzer sein.

Influenza wird durch alle alkoholischen Desinfektionsmittel, Chloride und Aldehyde leicht inaktiviert und ist dann nicht mehr infektiös. Nach allem, was bekannt ist, sind Influenzaviren nach wenigen Sekunden bei Temperaturen über 70°C nicht mehr infektiös.

Literatur

Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ. Textbook of Influenza. Blackwell Science, Oxford, 1998.

Lamb RA, Krug RM. Orthomyxoviridae: The viruses and their Replication. In: Fields Virology fourth edition, Knipe DM, Howley PM eds, Lippincott, Philadelphia 2001, pp 1487-1531

Wetherall NT, Trivedi T, Zeller J, Hodges-Savola C, McKimm-Breschkin JL, Zambon M, Hayden FG. Evaluation of neuraminidase enzyme assays using different substrates to measure susceptibility of influenza virus clinical isolates to neuraminidase inhibitors: report of the neuraminidase inhibitor susceptibility network. J Clin Microbiol 2003; 41: 742-750. Full text at <http://jcm.asm.org/cgi/content/full/41/2/742?view=long&pmid=12574276>

Wright PF, Webster RG. Orthomyxoviruses. In: Fields Virology fourth edition, Knipe DM, Howley PM eds, Lippincott, Philadelphia 2001, pp 1533-1579

Kapitel 4: Pathogenese und Immunologie

Georg Behrens und Matthias Stoll

Übersetzt aus dem Englischen von Doris Behrens

Das Influenzavirus ist bekannt für seine besondere Fähigkeit, wiederkehrende Epidemien und globale Pandemien zu verursachen. Dabei kommt es zu einem rasanten Auftreten von akut fieberhaften Atemwegserkrankungen in allen Altersgruppen. Zwei Eigenschaften der Influenza sind im Wesentlichen für die epidemiologische Ausbreitung des Virus verantwortlich: Erstens seine Fähigkeit, entweder durch genetische Anpassung oder durch direkte Transmission in Vögeln oder Schweinen vorzukommen und anschließend in unterschiedlichen Intervallen auf den Menschen übertragen zu werden. Zweitens die schnelle und unvorhersagbare Veränderung von wichtigen immunologischen Antigenen, sobald sich das Virus im Menschen festgesetzt hat.

Ein hoch kontagiöses Virus, welches eine hohe Morbidität und erhebliche Todesraten verursacht, ruft Urängste hervor. Influenza hat das Potential, ein solches Szenario hervorzurufen. Das Influenzavirus als ein pathogenes Agens für Menschen zirkuliert seit mindestens dem 16. Jahrhundert in der menschlichen Bevölkerung (Cox & Kawaoka 1998), und führt alle ein bis drei Jahre zu rezidivierenden Epidemien mit fieberhaften Atemwegserkrankungen. Jedes Jahrhundert hat den Ausbruch einiger sich schnell ausbreitenden Pandemien erlebt, von denen alle Teile der Welt erfaßt wurden, weil ein neues Virus auftrat, gegen das die Mehrzahl der Bevölkerung keine Immunität besaß. Charakteristisch für Pandemien sind das Auftreten außerhalb der gewohnten Jahreszeit, eine extrem schnelle Übertragung mit zeitgleichem Ausbruch in der ganzen Welt, sowie eine hohe Erkrankungsrate und Mortalität in allen Altersgruppen, sogar bei gesunden jungen Erwachsenen. Betrachtet man die wachsende Weltbevölkerung sowie den internationalen Verkehr und Tourismus, so erhalten drohende pandemische Influenzaausbrüche das Potential, sich noch rasanter auszubreiten. Um den Hintergrund dieser globalen epidemischen Bedrohung genauer zu verstehen, ist es Ziel dieses Kapitels, sowohl die Pathogenese als auch den Wettlauf zwischen dem Virus und dem Immunsystem zu beschreiben.

Die Pathogenität und Virulenz des Influenzavirus wird durch mehrere sich gegenseitig beeinflussende Faktoren bestimmt:

a) Wirtsfaktoren:

- Vorhandensein von Zielrezeptoren auf Wirtszellen
- Verfügbarkeit von Enzymen in Wirtszellen, die Voraussetzung für Eindringen und Replikation des Virus sind
- Immunitätslage des jeweiligen Wirts
- Spezifische Immunität gegen bestimmte virale Epitope im jeweiligen Wirt und in der Zielpopulation
- Fähigkeit des Immunsystems, die virale Replikation effektiv zu kontrollieren, ohne für den Wirt schwerwiegende Kollateralschäden für seine Entzündungsreaktion zu verursachen

b) Virale Faktoren:

- Bindungsfähigkeit an Wirtszellen
- Fähigkeit zur Verbreitung
- Beschränkung der zytopathogenetischen Effekte, um ein angemessenes Gleichgewicht zwischen viraler Replikation und Kontrolle durch den Wirt zu ermöglichen
- Umgehen der Immunabwehr durch Rekombination mit verschiedenen Virusstämmen aus der Tierwelt
- Beeinflussung der Immunantwort, um effektive Verteidigungsmechanismen des Wirts abzuschwächen

Viruseintritt: Wie gelangt das Virion in den Körper?

Der wichtigste Übertragungsweg, der zur gegenseitigen Infektion von Menschen führt, ist die Infektion über Tröpfchen und Aerosole. Das Influenzavirus gelangt dann über den Respirationstrakt in den Körper. Die menschliche Lunge besteht aus ca. 300 Millionen kleinen Aussackungen, die Alveolen genannt werden und den Gasaustausch zwischen eingeatmeter Luft und dem Blut gewährleisten. Die gesamte Oberfläche zum Gasaustausch der Lunge ergibt somit ca. 80-120 m². Wenn wir in Ruhe ca. 6 Liter Luft ein- und ausatmen, gelangen darüber eine große Menge an winzigen Fremdkörpern und Aerosolen in die Lunge, die potentiell Viren in die Lungen transportieren können. Abhängig von ihrer Größe, lagern sich diese Fremdkörper in verschiedenen Lungenabschnitten ab: Kleinste Partikel werden gar nicht in den Alveolen oder im Bronchialsystem absorbiert. Kleine Partikel mit einem Durchmesser von 1 bis 4 µm bleiben in den kleinen Luftwegen hängen, größere Partikel lagern sich in den oberen Luftwegen ab oder gelangen nicht in den Respirationstrakt (Abbildung 1).

Eine Reihe von Abwehrmechanismen und mechanischen Barrieren sichern den Respirationstrakt. Die Atemwege sind mit einer mukoziliären Schicht ausgestattet, die aus Zellen mit Zilien, schleimproduzierenden Zellen und Drüsen besteht (Abbildung 1B). So werden Fremdkörper in der Nase und im oberen Respirationstrakt in der Schleimschicht gefangen, zurück zum Rachen transportiert und dann verschluckt. Partikel aus den unteren Luftwegen werden durch die Zilienbewegung der Epithelzellen nach oben transportiert. Da die Alveolen keine Zilien besitzen, übernehmen dort phagozytierende Makrophagen die Beseitigung von Fremdmaterial (Abbildung 1).

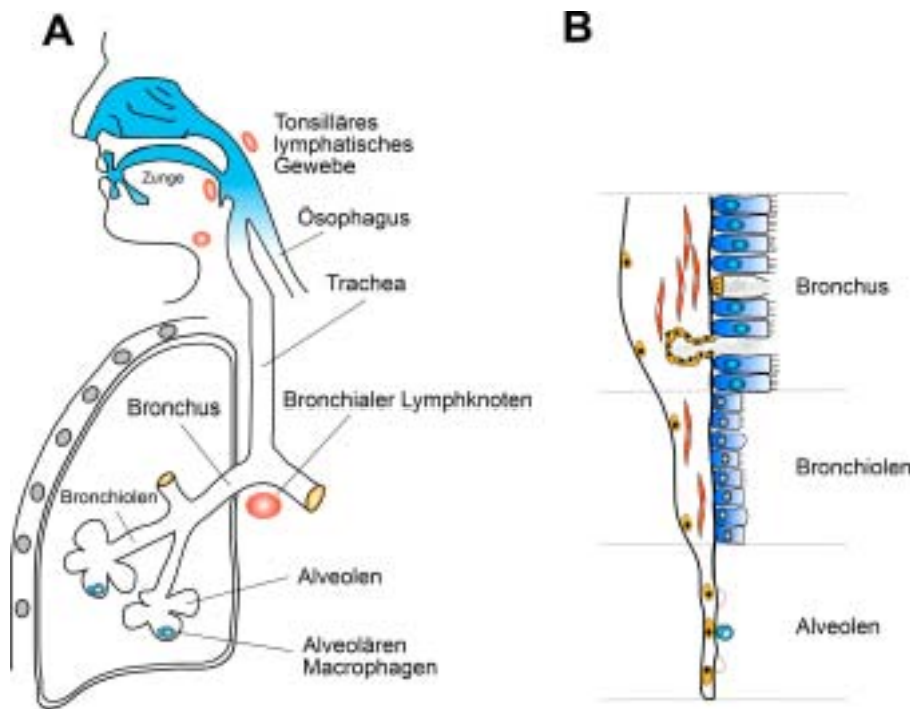


Abbildung 1. Influenzainfektion im Respirationstrakt. (A) Gezeigt sind die anatomischen und funktionellen Strukturen des menschlichen Atemtraktes. Zunächst infiziert Influenza die oberen Luftwege und Zilienzellen der Bronchien und Bronchioli. Das kann zu Tracheitis, Bronchitis, Bronchiolitis und Bronchopneumonie führen. Die adaptive Immunantwort beginnt in den Lymphknoten entlang der Atemwege. (B) Das Atemwegsepithel durch eine Schleimschicht (Bronchus), Zilienzellen (Bronchus und Bronchioli) und alveoläre Makrophagen besonders für die Abwehr von Pathogenen ausgerüstet.

Bindung an die Wirtszelle

Die wichtigste Zelle, die Influenza zum Eintritt in den Körper nutzt, ist die zylinderförmige Epithelzelle des Atemtraktes. Diese Zellen können infiziert werden, wenn der entsprechende Rezeptor für das Virus vorhanden und funktionstüchtig ist. Das bedeutet, dass virale Rezeptoren für den Tropismus des Virus verantwortlich sind. Dennoch ist diese vereinfachte Darstellung oft zur Erklärung des Viruseintritts und der Virusausbreitung unzureichend, da meist auch in anderen Körperregionen Rezeptoren für das Virus vorhanden sind.

Für die Influenzainfektion ist die Rezeptorbindungsstelle des viralen Hämagglutinins (HA) für die Bindung an die an Galaktose gebundene Sialinsäure auf der Oberfläche der Wirtszelle erforderlich. Bestimmte Regionen des Bindungsbereichs von HA sind zwischen verschiedenen Influenzasubtypen hochkonserviert (Daniels 19984). Die Wirtszellen können die Bindung von Influenza durch verschiedene Mechanismen verhindern: (1) durch eine spezifische Immunantwort und die Sekretion von influenzaspezifischem IgA, (2) durch unspezifische Effekte wie die mukoziliäre Clearance oder die Produktion von Mukoproteinen, die HA binden oder (3) durch die genetischen Unterschiede der Wirtsrezeptoren (Sialinsäure), die innerhalb

der der selben Spezies hochkonserviert sind, aber zwischen z.B. Vögeln und Menschen unterschiedlich sind (Matrosovich 2000). Deshalb muss sich das aviäre Influenzavirus zunächst durch Mutationen in der Bindungsstelle von HA verändern, damit die Barriere zwischen den Spezies Mensch und Vogel überwunden werden kann. Durch die Polymorphismen der Sialinsäurevarianten und die Expression von Human- und Vogelgalaktose in Schweinen, kann es nach Koinfektion dieser Tiere mit aviärer und humaner Influenza zu einem genetischen Reassortment kommen, aus dem ein Virus mit neuen funktionellen und antigenen Eigenschaften erwächst, dass speziesübergreifend zu Infektionen führen kann. So wurde kürzlich berichtet, dass einige aviäre Influenzaviren in Menschen und Vögeln unterschiedliche Zellen infizieren (Matrosovich 2004). Das könnte erklären, warum seit Ende der 1990er Jahre auch die direkte Übertragung der aviären Influenza vom Geflügel auf den Menschen beobachtet wurde. Darüber hinaus können H5N1 Viren und einige Subtypen von Influenza A an Rezeptoren des menschlichen Auges binden (Olofson 2005).

Ebenso wichtig wie die Bindung von Influenza ist die Ablösung vom Rezeptor beim Verlassen der Wirtszelle. Die Ablösung des Virus von der Bindungsstelle ist die funktionelle Aufgabe der Neuraminidase (Chen 1998). Die Virulenz von Influenza hängt wesentlich von der Kompatibilität zwischen HA und NA ab. Ein virulentes Virus mit Mutationen im HA benötigt kompensierende Mutationen in NA um seine Virulenz aufrecht zu erhalten (Baigent & McCauley 2003, Hulse 2004). So erklärt es sich auch, dass die „virale Fitness“ und Virulenz in Viren vermindert ist, die eine Resistenz gegen Neuraminidaseinhibitoren aufweisen (Yen 2005).

Wenn sich das Virus der Zellmembran ausreichend genähert hat, wird der gesamte Komplex nach Bindung an den Rezeptor endozytiert. Durch den physiologischen Einstrom von H^+ Ionen in die späten endozytotischen Vesikel kommt es zur Ansäuerung des Vesikellinnenraums. Diese Azidifizierung führt zu einer Konformationsänderung von HA und der Ausbildung eines fusiogenen Proteins. Die Schleifenregion (engl.: *loop region*) von HA verwandelt sich in eine kornenzieherartige Struktur, die die virale und endosomale Membran zusammenbringt und schließlich fusioniert. Um die virale RNA schließlich in das Zytoplasma zu entlassen, werden mittels des M2-Ionenkanals H^+ Ionen aus dem sauren Milieu des Endosoms in Virusinnere gepumpt. So wird über die Zerstörung der pH-sensitiven Interaktion zwischen M1 und dem Ribonukleinkomplex die virale RNA nach Fusion von endosomaler und viraler Membran freigesetzt. Über einen ATP-abhängigen Prozess wird die Virus-RNA zur Transkription und Translation in den Zellkern transportiert (Flint 2004).

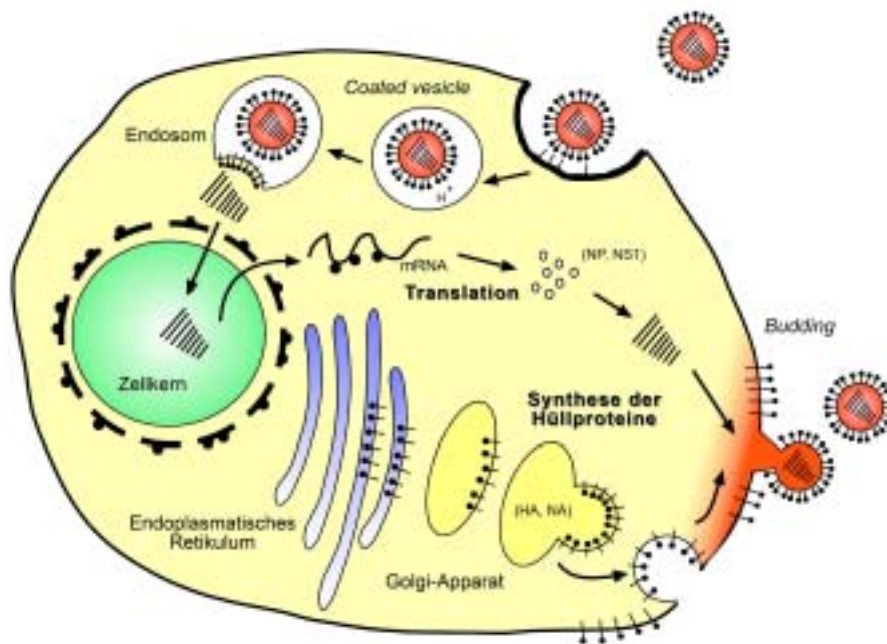


Abbildung 2: Replikationszyklus des Influenza A Virus. Bindung und Eintritt des Virus, Fusion mit der endosomalen Membran und Freisetzung der viralen RNA, Replikation im Zellkern, Synthese der Struktur- und Hüllproteine, *budding* und Freisetzung der Virione, die zur Infektion der benachbarten Epithelzellen in der Lage sind (modifiziert nach Cox & Kawaoka 1997)

Wo findet die primäre Replikation statt?

Für die Bildung reifer Viren über die Abspaltung viraler Proteine sind häufig zelluläre Proteasen erforderlich. Deshalb können neben den Eintrittsrezeptoren (engl.: *entry receptors*) zusätzliche Faktoren den Ort der Virusreplikation beeinflussen. Die Replikation von Influenza ist im Menschen prinzipiell auf die epithelialen Zellen des oberen und unteren Respirationstraktes beschränkt. Das liegt an der limitierten Expression der Serinprotease Trypsin Clara, die von den Clara-Zellen des bronchialen Epithels gebildet wird, die keine Zilien besitzen. Das Enzym schneidet den polypeptidischen Kettenvorläufer HA0 von extrazellulären Viruspartikeln und führt somit über die Aktivierung von HA zu infektiösen Viren. Einige hochvirulente aviäre Influenzavariante besitzen jedoch genetische Insertionen im Bereich der Schnittstelle von HA und können somit von ubiquitären Proteasen prozessiert werden. Dadurch erklärt sich ein veränderter Zelltropismus mit zusätzlichen Replikationsorten in Tieren und Menschen (Gamblin 2004). Über den Gewebetropismus des aviären H5N1 im Menschen ist nur wenig bekannt. In einem Fall wurde mittels PCR virale RNA in der Lunge, im Darm und in der Milz nachgewiesen, *positive-stranded* virale RNA als Hinweis für virale Replikation fand sich in der Lunge und im Darm (Uprasertkul 2005). Diese Befunde sprechen derzeit dafür, dass, im Gegensatz zu disseminierten Infektionen in Tieren und zu Vögeln, die Replikation von

H5N1 im Menschen vorwiegend auf den Respirationstrakt und den Verdauungstrakt beschränkt ist.

Wie breitet sich die Infektion im Körper aus?

Hat Influenza erst einmal die Epithelzellen des Respirationstraktes infiziert, repliziert es innerhalb von Stunden und schafft viele neue Viren. Die infektiösen Partikel werden in einem als *budding* bezeichneten Prozess bevorzugt an der apikalen Seite der Plasmamembran der Epithelzellen in die Luftwege freigesetzt. Das unterstützt die Ausbreitung des Virus innerhalb der Lungen und die Neuinfektion der benachbarten Zellen.

Wie schon oben beschrieben, können Veränderungen in der Schnittstelle von HA über zusätzliche Wirkungsweisen von Proteasen den Tropismus und die Pathogenität von Influenza beeinflussen. Dies könnte auch erklären, warum viele Patienten mit aviärer Influenza H5N1 in Hongkong gastrointestinale, hepatische und neurologische Symptome sowie Nierenmanifestationen und respiratorische Komplikationen aufwiesen und warum die Viren dieser Patienten neurovirulente Effekte in Mäuse auslösen (Park 2002). Ob diese Symptome Ausdruck einer hämatogenen Ausbreitung oder eines nicht-pulmonalen Viruseintritts in den Wirt darstellen, ist nicht bekannt. Andererseits können auch Mutationen von NA zum Pantropismus des Virus beitragen. Der Influenzalaborstamm WSN/33, eine Variante des ersten je isolierten humanen Influenzavirus, kann im Gegensatz zu den meisten anderen humanen Influenzaviren *in vitro* ohne die Zugabe von Trypsin replizieren. Eine *in frame* Deletion dieses Virus, die zum Verlust einer Glykosilierungsstelle in Position 46 von NA führt, erlaubt NA die Bindung und Spaltung von Plasminogen. Das wiederum führt zu einem lokalen Konzentrationsanstieg dieses ubiquitären Proteasevorläufers und damit zur erhöhten Abspaltung von HA. Diese Beobachtung könnte erklären, wie Influenza A im Menschen eine höhere Pathogenität erlangt (Goto & Kawaoka 1998). Die genetische Rekonstruktion des Pandemievirus H1N1, das 1918 die Spanische Grippe auslöste, hat Hinweise für zusätzliche NA-vermittelte Mechanismen der HA-Abspaltung geliefert, die für die Replikation und Virulenz dieser Virus relevant sein dürften (Tumpey 2005).

Schließlich haben Ergebnisse aus Tierversuchen gezeigt, dass der Ort der Virusinokulation einen Einfluss auf die Ausbreitung des Virus im Wirt haben kann. So erreichen in Mäusen die Viren des neutrotropen NWS-Influenzastamms das zentrale Nervensystem nach intraperitonealer Verabreichung über eine hämatogene Ausbreitung, jedoch gelangen diese Viren über sensorische Neurone ins Hirn, wenn die Inokulation über die Nase erfolgt (Flint 2004). Letzteres gilt auch für das H5N1 Hongkong Virus (Park 2002).

Wie reagiert das Immunsystem auf die Infektion?

Obwohl eine häufige Erkrankung, sind die spezifischen inflammatorischen Eigenschaften, die Regulation der Immunantwort und die Pathogenese der zytopathischen Effekte der humanen Influenza nur inkomplett charakterisiert. Das meiste Wissen stammt aus Tierversuchen, in denen die aviäre Influenza eine disseminierte Erkrankung darstellt. Die Pathophysiologie dieser Modelle könnte sich jedoch von der Situation im Menschen deutlich unterscheiden.

Zytokine und Fieber

Es drängt sich die zentrale Frage auf, wie eine ausschließlich auf den Respirationstrakt begrenzte Infektion so schwerwiegende konstitutionelle Symptome verursachen kann? Wie bei vielen anderen Infektionskrankheiten ist es die spezifische und die unspezifische Immunantwort, die entscheidend für die klinischen Symptome der Influenza und schließlich für die Beseitigung des Virus verantwortlich sind. Diese immunologischen Mechanismen können lokalisierte und systemische Auswirkungen zur Folge haben. Zytokine, die rasch nach der Infektion von den Epithel- und Immunzellen in der Atemwegsschleimhaut gebildet werden, sind lokale Hormone, die wiederum andere Zellen des Immunsystems aktivieren. Chemokine sind eine besondere Untergruppe von Botenstoffen, die die Anlockung und Einwanderung von Immunzellen bewirken. So führt Influenza zum Beispiel in humanen plasmazytoiden und myeloiden dendritischen Zellen zu einer komplexen Bildung und Freisetzung von Chemokinen, die eine koordinierte Einwanderung von verschiedenen Effektorzellen des Immunsystems in das infizierte Gewebe zur Folge hat (Piqueras 2005, Schmitz 2005). Die wichtigsten Zytokine sind als sog. Pyrogene auch in der Entwicklung des Fiebers beteiligt: IL-1 α/β , TNF α/β , IL-6, Interferon (IFN) α/γ , IL-8 und Macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α .

Die meisten dieser Zytokine konnten im Nasen- und Rachenspülwasser von Menschen nachgewiesen werden, die sich entweder experimentell oder natürlich mit Influenza angesteckt hatten (Brydon 2005). Es wird angenommen, dass diese Zytokine, die nach Interaktion von exogenen Pyrogenen wie z.B. Influenza entweder lokal oder systemisch freigesetzt werden, ins zentrale Nervensystem gelangen. In einem kleinen Areal im Hypothalamus, dem Organum vasculosum laminae terminalis, erlaubt die reduzierte Blut-Hirn Schranke die Passage der Pyrogene. Die Zytokine verursachen dort konzentrationsabhängig die Produktion von Prostaglandinen, speziell von Prostaglandin E₂. Diese Mediatoren wiederum verändern den thermosstatischen Zielwert und verursachen über komplizierte thermoregulatorische Abläufe eine Erhöhung der Körpertemperatur. Die Tatsache, dass keines der o.g. Zytokine mit der Schwere der Influenzainfektion korrelierte, spricht für ihre pleiotropen und wechselseitigen Interaktionen in den Signaltransduktionswegen.

Die Bedeutung der Zytokine ist für verschiedene Influenza-Stämme und Patienten unterschiedlich. Der H5N1 Hong Kong Stamm von 1997 induziert beispielsweise durch das NS Genprodukt sehr potent die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen wie z.B. TNF α (Cheung 2002, Lipatov 2005, Chan 2005). Auch doppelsträngige-RNA (dsRNA), von Lungen infizierter Mäuse oder synthetisch von Influenzaviren gewonnen, kann nach intraventrikulärer ZNS-Infektion in Mäuse Fieber verursachen. DsRNA wird von infizierten Zellen freigesetzt, wenn diese untergehen und könnte dadurch die Zytokinfreisetzung stimulieren. Toll-like Rezeptoren (TLR), die dsRNA erkennen, werden im Lungenepithel exprimiert und sind direkt an der Immunantwort gegen Influenza beteiligt (Guillot 2005, Akira & Takeda 2004). Im Menschen ist neben der Erkennung von dsRNA durch TLR 3 die Bindung von dsRNA an TLR 8 für die unspezifische Abwehr von Bedeutung. Auch Viruspartikel sind pyrogen, da Virosomen, die keine RNA aber virale Lipide, Haemagglutinin und Neuraminidase enthalten, Fieber verursachen können. Individuelle

Bestandteile von Virionen sind nicht pyrogen, was erklären könnte, warum Impfstoffe mit ganzen Viren Fieber verursachen, Vakzine mit viralen Untereinheiten jedoch nicht (Brydon 2005).

Atemwegssymptome

Zu den typischen Symptomen einer Influenzainfektion gehören die Hyperreagibilität der Bronchien (Utell 1980, Little 1978), die Obstruktion der kleinen Atemwege (Hall 1976), und eine beeinträchtigte Diffusionskapazität (Horner 1973). Die bronchiale Hyperreagibilität und Obstruktion kann besonders bei allergischen Erkrankungen über längere Zeit anhalten (Kondo & Abe 1991). Dies liegt wahrscheinlich daran, dass das proinflammatorische Zytokinprofil die Toleranz gegen aerosole Allergene beeinträchtigt (Tsitoura 2000).

Eine primäre virale Pneumonie durch eine schwere alveoläre Entzündung tritt bei der humanen Influenzainfektion nur selten auf. Sie zeigt sich durch eine beidseitige ausgedehnte Infalmmation der oberen und unteren Atemwege mit Verlust der Zilienzellen, hyperämischen und hämorrhagischen Lungenarealen und hyalinenen Membranen sowie Infiltraten von neutrophilen Granulozyten und mononukleären Zellen (Yeldandi & Colby 1994).

Im Gegensatz zur primären Pneumonie ist die bakterielle Superinfektion eine häufige Komplikation der menschlichen Influenza und trägt erheblich zur Morbidität und Mortalität vor allem älterer Patienten bei. Die Zerstörung der Epithelschicht und der epithelialen Barriere (Mori 1995), die beeinträchtigte mukoziliare Clearance (Levandovski 1985), eine begünstigte bakterielle Adhärenz (McCullers 2002) und eine beeinträchtigte Funktion der neutrophilen Granulozyten (Abramson 1986, Cassidy 1988) tragen zu diesem erhöhten Risiko für bakterielle Infektionen bei.

Zytopathische Effekte

Die humane Influenza führt vor allem an den respiratorischen Epithelzellen zu komplexen zytopathischen Effekten, die eine akute Erkrankung der Lunge und Luftwege zur Folge haben. Die Infektion und virale Replikation des Influenzavirus im Respirationstrakt schädigt die Zellen durch Herabregulation der zellulären Proteinsynthese (Katze 1986, Sanz-Esquerro 1995) und Apoptoseinduktion (Wiley 2001a). Apoptose, auch als programmierter Zelltod bezeichnet, besteht aus einer Serie von definierten zellulären Prozessen, die in der Beseitigung der Zelle und all ihrer Bestandteile enden. Folgende morphologischen Veränderungen sind für Apoptose, die durch verschiedene Mechanismen ausgelöst werden kann, charakteristisch: Zerstörung des Zytoskeletts, Zytoplasma- und Chromatinkondensation, Verlust der mitochondrialen Funktion, DNA Fragmentation und schließlich Bildung von kleinen membranengebundenen Partikeln (engl.: *apoptotic bodies*). Diese werden dann durch phagozytierende Zellen (Makrophagen, dendritische Zellen) beseitigt.

Apoptose durch Influenza verläuft durch Fas-vermittelte und Fas-unabhängige Signale wie z.B. die Formation des FADD/Caspase 8-Komplex durch Proteinkinase R (PKR), die eine Kaskade von Caspasen aktiviert. PKR ist eine zentrale regulierende Komponente in vielen apoptotischen Abläufen und kann durch IFN induziert und durch dsDNA aktiviert werden (Bydon 2005). Als dritten Weg zur Apoptose kann Influenza mittels der viralen Neuraminidase den *Transforming growth factor* (TGF)- β aktivieren. NA unterstützt dabei die Aktivierung von latentem TGF- β an

der Zelloberfläche in seine aktive Form. TGF- β initiiert danach eine Signalkaskade, die zur Aktivierung der c-Jun N-terminal-Kinase (JNK) oder der stressaktivierten Proteinkinase (SAPK) führt und Transkriptionsfaktoren aktiviert, die zur Aufregulation von pro-apoptotischer Genexpression führt. Zusammen mit den Effekten auf die mitochondriale Membran durch einen alternativen „+1 reading frame“ im PB1 Gen (Chen 2001) soll dieser Mechanismus auch für die Apoptose von Lymphozyten verantwortlich sein und könnte die Lymphopenie während der akuten Infektion erklären.

Der Lungengewebsschaden durch die Influenzainfektion ist mit zellulärem oxidativem Stress, der Bildung reaktiver Sauerstoffmetabolite und der Induktion der Nitrioxidase-Synthetase-2, die zur Formation reaktiver toxischer Nitrogenmetabolite führt, in Verbindung gebracht worden. Antioxidantien hatten *in vitro* jedoch kaum einen Effekt auf die Apoptose bronchialer Zelllinien.

Symptome einer H5N1 Infektion

Die aviäre Influenza ist eine Infektionserkrankung von Vögeln durch Influenza A Viren (Geflügelgrippe). Alle bisherigen Ausbrüche der hochpathogenen Form wurden durch Influenza A der Subtypen H5 und H7 verursacht. Es ist derzeit noch unklar, ob die aviäre Influenza in Menschen (H5N1) die gleichen o.g. zytopathischen Effekte hat. Nur wenige Untersuchungen wurden mit Patienten durchgeführt, die schwere Verläufe boten oder gar an H5N1 verstorben waren. Jedoch sind auch asymptomatische oder milde Verlaufsformen möglich (Buxton Bridges 2000, Katz 1999) und deren Indizidenz könnte unterschätzt werden.

Das Hauptsymptom zu Beginn einer humanen H5N1 Influenzainfektion ist hohes Fieber und bei den Patientin, die ins Krankenhaus eingewiesen wurden, Pneumonie, Pharyngitis, intestinale Symptome, Konjunktivitis und akute Enzephalitis (Yuen 1998, Tran 2004, Yuen & Wong 2005). Erwachsene Patienten mit den anfänglichen Zeichen einer Pneumonie entwickeln oft ein ARDS-ähnliches Krankheitsbild (engl. *acute respiratory distress syndrome, ARDS*). Bei tödlichem Verlauf wurde ein reaktives hämophagozytisches Syndrom als eine dominierende Eigenschaft beschrieben. Neben der pulmonalen Erkrankung mit diffusem Alveolarschaden und interstitieller Fibrose wurden extrapulmonale Manifestationen mit ausgedehnter hepatischer zentrallobulärer Nekrose, akuter renaler tubulärer Nekrose und Lymphozytendepletion beobachtet (To 2001). Viren konnten in diesen Geweben mittels RT-PCR oder immunologischen Färbemethoden nicht gefunden werden, jedoch waren lösliche Interleukin-2 Rezeptoren, Interleukin-6 und IFN γ erhöht. Außerdem wurde mRNA für TNF- α in Fällen von humanen H5N1-Infektionen im Lungengewebe gefunden (Uiprasertkul 2005).

Im Gegensatz zum humanen H1N1 Virus (Hayden 1998) soll der Hong Kong H5N1-Stamm von 1997 besonders die pro-inflammatorischen Zytokine IL-10, IFN β , RANTES, IL-6 und vor allem TNF α durch NS Genproducte induzieren (Cheung 2002, Lipatov 2005, Chan 2005). Die Autoren dieser Studien postulieren, dass bei tödlichen Verlaufsformen von H5N1 Infektionen im Menschen die initiale Virusreplikation im Respirationstrakt eine massive Zytokinfreisetzung triggert, die durch ein hämophagozytisches Syndrom kompliziert wird. Dies könnte eine besondere pathogenetische Verlaufsform der humanen H5N1 Infektion sein und sich damit von Infektionen mit anderen humanen Subtypen unterscheiden (To 2001). Bakterielle Superinfektionen sind in den Fällen mit tödlicher H5N1-Infektion nicht

beobachtet worden (To 2001). Diese Beobachtung könnte jedoch durch das rasche Versterben der Patienten verfälscht sein, dass hypothetischerweise eine Superinfektion gar nicht erst möglich machte.

Wie wird die Influenza übertragen?

Die respiratorische Übertragung ist von der Produktion virushaltiger und über die Luft übertragbarer Partikel und Aerosole abhängig. Aerosole werden beim Sprechen und der normalen Atmung produziert. Abscherung aus der Nasenhöhle (engl.: *shedding*) erfordert Niesen und ist umso effektiver, je mehr eine Infektion nasale Sekretion produziert. Beim Niesen werden bis zu 20,000 Tröpfchen produziert, viel weniger als die einigen hundert, die beim Husten ausgeworfen werden. Die größeren Tropfen fallen im Umkreis von einigen Metern auf die Erde. Die anderen Tröpfchen überwinden in Abhängigkeit von ihrem Durchmesser größere Distanzen. Tröpfchen von 1-4 μm Durchmesser können sich über längere Zeit in der Luft halten und die unteren Atemwege erreichen. Experimentelle Übertragungen von Influenza an Freiwilligen haben gezeigt, dass die Inhalation von kleinen Tröpfchen in die Bronchien besser funktioniert als die Inokulation größerer Tropfen in den oberen Respirationstrakt oder die Konjunktiven (Alford 1966, Little 1979, Bridges 2003). Wenn also das Virus im Anfangsstadium der Infektion in den unteren Atemwegen repliziert, würde dies zu kleineren Tröpfchen mit höheren Virustitern und höherer Infektiosität führen, da eine spezifische immunologische Überwachung noch nicht ausgebildet ist. Die Übertragung von H5N1 vom Tier auf den Menschen geschieht vermutlich auf anderem Wege über direkten (und indirekten) Kontakt mit infiziertem Geflügel.

Für einen epidemischen Verlauf einer Influenza A muss eine große Anzahl von Individuen infiziert werden. Die winterlichen Epidemien in Europa und Nordamerika könnten z.B. durch den engeren Kontakt in schlecht belüfteten Räumen erklärt werden. Das Influenzavirus ist gut adaptiert: Aus unerklärten Gründen überlebt es am besten bei relativ trockener Luftfeuchtigkeit und bei niedrigen Umgebungstemperaturen (Hemmes 1960). Die aviäre Influenza ist vielleicht weniger gut an eine Tröpfcheninfektion adaptiert, da die Inkubationszeit länger ist (Chotpitayasunondh 2005), was theoretisch in einem weniger simultanen Beginn der Symptome bei vielen Patienten während einer Epidemie resultiert. Da die Virusreplikation im Darm und intestinale Symptome den respiratorischen Manifestationen bis zu einer Woche voraus gehen (Apisarnthanarak 2004), kann die spezifische Immunabwehr bereits wirken und eine Ausbreitung infektiöser Partikel über die Atemwege vermindern. Die nasopharyngeale Replikation der aviären Influenza ist geringer als die der humanen Influenza (Peiris 2004) aber dauert länger an (Beigel 2005). Bisher sind Übertragungen von H5N1 von Mensch zu Mensch nur ineffizient und sehr selten aufgetreten (Buxton Bridges 2000, Ungchusak 2005). Das aviäre Influenzavirus H5N1 benötigt wohl noch mehrere Passagen, bevor eine Übertragung von Mensch zu Mensch möglich ist und schließlich eine Infektivität erreicht wird, die eine Epidemie oder Pandemie zur Folge haben kann.

Immunologie

Die Influenzainfektion löst eine Kaskade von Immureaktionen, die nahe nahezu alle Teile des immunologischen Abwehrsystems einschließt. Der Großteil der initialen Immunantwort mit Zytokinfreisetzung (IFN α/β), Ansammlung von neutrophile Granulozyten oder natürlichen Killerzellen (Mandelboim 2001, Achdount 2003) und Zellaktivierung, ist für den akuten Beginn der klinischen Symptome verantwortlich (siehe oben). Die unspezifische Immunantwort ist eine Voraussetzung für die adaptive Immunantwort. Sie dient auf der einen Seite dazu, die anfängliche virale Replikation und Antigenmenge zu reduzieren. Auf der anderen Seite gelangen durch die Interaktion von unspezifischer Abwehr mit dem Virus kostimulatorische Moleküle auf Immunzellen zur Expression die erforderlich sind, um die antigenspezifischen Lymphozyten der adaptiven Immunantwort effizient zu aktiviert (Abbildung 3). Das Influenzavirus besitzt jedoch in seinem *non-structural protein 1* (NS1) Mechanismen, um der Immunantwort durch IFN α/β zu entkommen oder sie zumindest zu antagonisieren. So kann NS1 wahrscheinlich virale dsRNA abbauen und damit die Erkennung dieser gefährlichen Moleküle durch zelluläre Sensoren verhindern, die sonst die IFN α/β -Freisetzung induzieren würden (Garcia-Sastre 1998, Garcia-Sastre 2005).

Die spezifische Immunabwehr benötigt einige Tage bis zur vollen Effektivität. Sie hilft dann bei der Begrenzung der Virusausbreitung, der Beseitigung des Virus und bildet schließlich das immunologische Gedächtnis aus, das zu einer langlebigen Resistenz gegen die Reinfektion mit dem homologen Virus führt. Kreuzprotektion innerhalb von Influenzsubtypen wurde nur selten beobachtet und eine Infektion schützt niemals gegen andere Influenzasubtypen oder zwischen den Typen A und B (Treanor 2005). Die Influenzainfektion führt sowohl zu einer lokalen und systemischen Antikörperproduktion (humorale Immunantwort), als auch zu einer zytotoxischen T-Zellantwort. Beide sind für die Abwehr der akuten Infektion und für den Schutz vor einer erneuten Infektion wichtig.

Die humorale Immunantwort

Antikörper (z.B. IgG, IgA) sind werden von Plasmazellen sezerniert, die sich aus B-Zellen entwickelt haben. Dieser Vorgang erfordert die vorherige Erkennung des Antigens durch B-Zellen und die B-Zellstimulation durch CD4⁺ T-Zellen und von T-Zellen freigesetzte Zytokine (Abbildung 3). Im Gegensatz zu T-Zellen, können B-Zellen ein Antigen in seiner naiven Form erkennen. Die Antigen-spezifität rührt von der zufälligen Neuordnung von Genen, die für die hypervariable Regionen der Immunglobuline in den Zellen kodieren. Dies geschieht im Knochenmark, von wo aus die B-Zellen ins Blut gelangen und dann ins Gewebe und in lymphatische Organe. In den Lymphknoten erkennen die B-Zellen Antigen über ihre Oberflächen-nimmunglobuline, werden aktiviert, produzieren zunächst IgM und danach IgG (Klassenwechsel), erhöhen die Antigen-spezifität und -affinität, und differenzieren zu Plasmazellen und Gedächtnis-B-Zellen, während sie proliferieren und durch Zytokine stimuliert werden. IgA wird über das mukosale Epithel in den oberen Luftwegen transportiert und neutralisiert und beseitigt die Viren. IgG ist besonders für die Protektion des unteren Respirationstraktes verantwortlich (Palladino 1995, Renegar 2004).

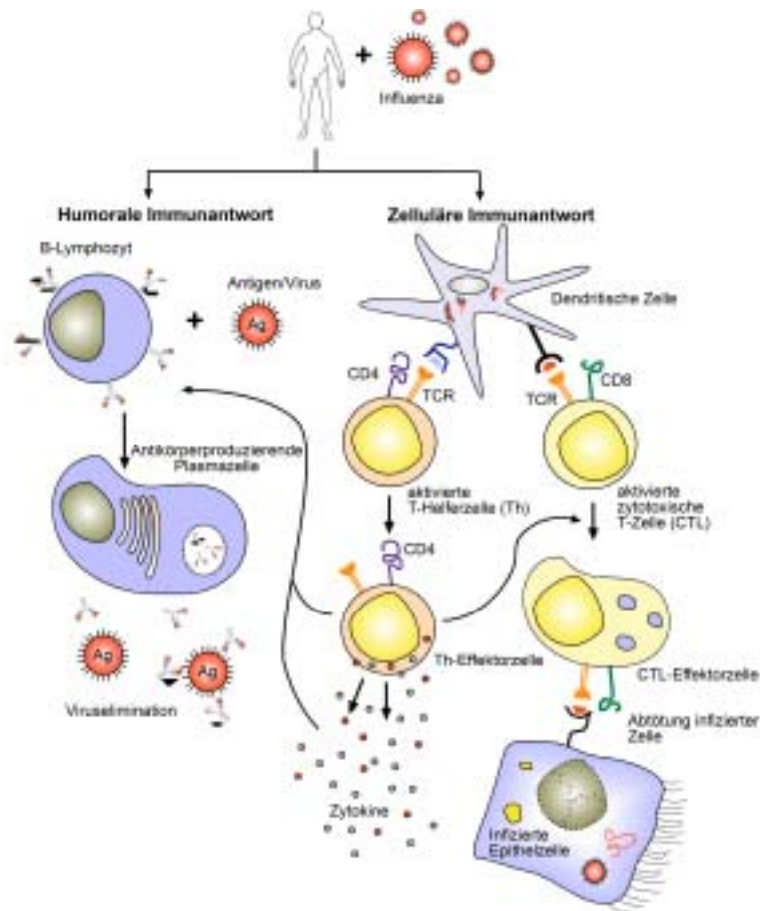


Abbildung 3. Die humorale und zelluläre Immunantwort gegen eine Influenzainfektion. Der humorale Teil des Immunsystems besteht aus B-Lymphozyten (*links*), die nach Interaktion mit Influenza in antikörperproduzierende Plasmazellen differenzieren. Der zelluläre Anteil (*rechts*) beginnt mit der Antigenpräsentation über MHC I (schwarz) und MHC II (blau) durch dendritische Zellen, die zur Aktivierung, Proliferation und Differenzierung von antigenspezifischen $CD4^+$ und $CD8^+$ T-Zellen führt. Die Bildung des immunologischen Gedächtnisses und die verschiedenen Formen der unspezifischen Immunität, die Influenza auslösen, sind nicht gezeigt.

Bei einer Infektion mit Influenza werden systemisch Antikörper gegen die viralen Glykoproteine HA und NA und die Proteine M und NP gebildet. So treten HA-spezifische Immunglobuline wie IgM, IgA und IgG innerhalb von 2 Wochen nach Virusaufnahme auf. Das Auftreten von anti-NA Antikörpern verläuft parallel zu dieser Entwicklung. Das Maximum der Antikörperproduktion wird 4-7 Wochen nach der Infektion beobachtet und fällt dann kontinuierlich ab. Auch ohne eine Reexposition sind Antikörper noch nach Jahren nachweisbar. Die anti-HA Antikörper verhindern sowohl eine Infektion als auch die Erkrankung mit einem homologen

Virus und die Induktion von neutralisierenden Antikörpern ist das wichtigste Ziel einer Impfung. HA-Inhibitionstiter von $\geq 1:40$ oder neutralisierende Titer von $\geq 1:8$ gelten als protektiv. Für einen effizienten Schutz älterer Menschen werden höhere Titer benötigt (Treamor 2005).

Anders als anti-HA Antikörper, sind NA-Antikörper nicht neutralisierend sondern reduzieren die Virusfreisetzung aus infizierten Zellen (Johansson 1989). Neuraminidase spaltet die terminalen zellulären Sialinsäurereste, an die die neugeformten Viruspartikel gebunden sind. Anti-NA-Antikörper können die Virusfreisetzung reduzieren und vor der Erkrankung schützen oder zumindest die Symptome mildern. Ähnliche Effekte werden auch Antikörpern gegen das M2 Protein von Influenza zugeschrieben, obwohl im Allgemeinen Antikörper gegen innere Antigene nicht neutralisierend wirken, schneller verschwinden und in der protektiven Immunität keine Rolle spielen.

Für die mukosale Immunität gegen Influenza, gemessen im Nasensekret, ist das Auftreten von IgA und IgG₁ charakteristisch. Die mukosalen anti-HA IgG Spiegel korrelieren sehr gut mit den entsprechenden Serumkonzentrationen, was auf eine passive Diffusion aus dem systemischen Kreislauf hinweist. IgA hingegen wird lokal in der Schleimhaut produziert. Einige Studien deuten darauf hin, dass vor allem IgA gegen HA die Resistenz gegen eine Reinfektion vermittelt, obwohl auch IgG eine Rolle spielen kann (Renegar 2004). Sowohl mukosal als auch systemische Antikörper können allein effektiven Schutz bieten wenn sie in ausreichender Menge vorhanden sind. Den optimalen Schutz bieten Antikörper, wenn sie im Serum und in der Schleimhaut vorhanden sind (Treanor 2004). Die Antikörper gegen Influenza wirken über die Neutralisation des Virus, die Zerstörung infizierter Zellen durch Komplementaktivierung oder durch antikörpervermittelte zelluläre Zytotoxizität.

Individuen, die die akute Virusinfektion überleben, sind in der Regel gegen die Infektion mit dem gleichen Virus geschützt. Trotzdem kann es zu wiederholten Influenzainfektionen kommen, obwohl das Immunsystem das Virus effektiv beseitigt hat. Das liegt an der strukturellen Flexibilität von Influenza, das viele Aminosäureaustausche in Strukturproteinen toleriert, ohne seine Infektivität zu verlieren. Zum Beispiel ist das sialinsäurebindende Molekül HA, das für den Viruseintritt in die Zelle verantwortlich ist, als Hauptziel von neutralisierenden Antikörpern und zytotoxischen T-Lymphozyten einem dauernden immunologischen Druck ausgesetzt. Diese Immunselektion oder Diversität, die aus Kopiefehlern (Mutationen) entsteht, führt mit der Zeit zu leichten Veränderungen des HA, die es dem Virus erlauben, der menschlichen Immunantwort zu entkommen (engl.: *antigenic drift*). Diese Mutationen sind für die jährlichen Influenzaepidemien verantwortlich und machen die Zusammenstellung neuer Impfstoffe vor der erwarteten Grippewellenperiode notwendig. Im Gegensatz dazu führt das *antigenic shift* zu einer grundsätzlich neuen Proteinstruktur von viralen Oberflächenmolekülen, die durch Rekombination oder Reassortment von Genen oder Gensegmenten entsteht. Immer wenn das virale Genom repliziert, ist „antigenic drift“ möglich. „Antigenic shift“ hingegen tritt nur selten und unter bestimmten Umständen auf, wird aber als eine Ursache für Pandemien angesehen.

Die zelluläre Immunantwort

Dendritische Zellen haben eine zentrale Bedeutung für die Initiierung einer durch T-Lymphozyten vermittelten Immunantwort. Sie sind eine im ganzen Körper ver-

teilte migratorische Gruppe von Zellen, die für die Aufnahme, den Transport, die Prozessierung und die Präsentation von Antigenen zu T-Zellen spezialisiert sind. Es wird generell angenommen, dass dendritische Zellen in der Lunge Antigen des infizierenden Virus aufnehmen, dadurch aktiviert werden, und anschließend zum drainierenden Lymphknoten wandern (Legge & Braciale 2003). Die akquirierten Antigene werden prozessiert und als Peptide auf den Molekülen des Haupthistokompatibilitätskomplexes (engl.: *major histocompatibility complex, MHC*) gebunden (Silver 1992). Im Lymphknoten lösen die mittlerweile gereiften dendritischen Zellen bei allen T-Zellen eine Immunantwort aus, die einen für den Fremdanigen-MHC-Komplex auf der Oberfläche der dendritischen Zellen spezifischen T-Zell-Rezeptor haben (Shortman & Liu 2002). Endogene Antigene von virusinfizierten dendritischen Zellen werden prozessiert, um dann über MHC I Moleküle zu $CD8^+$ T-Zellen präsentiert zu werden. Exogene Antigene werden über MHC II Moleküle zu $CD4^+$ T-Lymphozyten präsentiert. Alternativ können dendritische Zellen Antigene von infizierten Gewebszellen oder vielleicht durch Transfer von anderen dendritischen Zellen im Lymphknoten aufnehmen und mittels sog. *cross-presentation* eine Stimulation von $CD8^+$ T-Lymphozyten induzieren (Belz 2004, Heath 2004, Wilson 2006). Die so aktivierten T-Zellen werden zu Effektorzellen und wandern zur Infektion in der Lunge, wo sie ihre antivirale Aktivität ausüben (Abb. 3).

Nach Überstehen einer Infektion entsteht ein immunologisches Gedächtnis, das es dem Individuum ermöglicht, eine erneute Infektion mit dem gleichen Pathogen besser zu kontrollieren. Das Gedächtnis wird durch antigenspezifische T-Zellen aufrechterhalten, die persistieren, weniger kostimulatorische Signale als naive T-Zellen benötigen und schneller auf eine Restimulation durch Antigen reagieren (Woodland & Scott 2005). Einige Hinweise deuten auf eine spezifische Akkumulation von influenza-spezifischen $CD8^+$ Gedächtnis-T-Zellen in der Lunge hin, um für einen unmittelbaren Schutz vor einer pulmonalen Reinfektion zu sorgen (de Bree 2005, Wiley 2001b). Während einer Influenzainfektion reagieren sowohl $CD4^+$ als auch $CD8^+$ T-Gedächtniszellen gegen das Virus und beide vermitteln auch die Kontrolle der Reinfektion mit Influenza. Im Gegensatz dazu hängt in der Primärinfektion die Beseitigung des Virus von den $CD8^+$ T-Lymphozyten ab (Woodland 2003).

Als zweite wichtige Aufgabe helfen $CD4^+$ Lymphozyten den B Lymphozyten bei der Bildung von anti-HA und anti-NA Antikörpern (Figure 3). Dabei unterscheiden sich die HA-Epitope, die von $CD4^+$ Lymphozyten erkannt werden, von denen, die die Antikörper erkennen. T-Helferzellen (Th) helfen vielleicht auch bei der Bildung von virusspezifischen $CD8^+$ zytotoxischen T-Zellen. Helferzellen können entsprechend der Zytokine, die sie freisetzen, in mindestens zwei weitere Gruppen untergliedert werden: Th1 und Th2 Zellen. In Mäusen löst die Influenzainfektion eine starke Th1 Antwort aus, obwohl auch Th2 Zytokine (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10) in den Lungen infizierter Tiere nachgewiesen wurden. Die protektive Immunität wird wahrscheinlich durch die Th1-Immunantwort vermittelt. Zytotoxische $CD8^+$ T-Zellen erkennen Epitope von HA und den internen Influenzaproteinen M, NP oder PB2, wenn sie auf MHC I Molekülen präsentiert werden (Treanor 2005). Je nach ihrer Antigen-spezifität können CTLs subtypenspezifisch sein, oder, wenn sie interne Virusantigen erkennen, gegen viele Influenzavarianten wirksam sein. In adoptiven Transferexperimenten wurde das Migrations- und Proliferationsverhalten der CTLs während der Infektion von Mäusen studiert und ihre Rolle bei der Überwindung einer Influenzainfektion. Für die Kontrolle einer Influenzainfektion sind sie allerdings nicht zwingend erforderlich.

Im Menschen wird der Gipfel der T-Lymphozytenantwort einer Influenzainfektion um den 14. Tag erreicht und die Menge an CTLs korreliert mit der Reduktion und der Dauer der Virusreplikation im Erwachsenenalter. CD8⁺ Lymphozyten mildern wahrscheinlich die Schwere der Erkrankung und helfen bei der Abwehr einer Reinfektion. In Tierversuchen hat sich gezeigt, dass die Reinfektion in der Lunge in verschiedenen und auch zeitlich und anatomisch unterschiedlichen Phasen abläuft. Die erste Phase wird durch Gedächtniszellen vermittelt, die in der Lunge persistieren (Woodland & Randall 2004). Diese Zellen reagieren bereits in der Frühphase der Infektion, wenn die Viruslast noch sehr niedrig ist. Obwohl sie im Lungengewebe nicht in der Lage sind, zu proliferieren, setzen sie Zytokine frei, die die Virusreplikation und -ausbreitung im Epithel begrenzen. In der zweiten Phase werden innerhalb der ersten Tage beschleunigt T-Gedächtniszellen in die Atemwege rekrutiert. In der dritten Phase expandieren antigenspezifische Gedächtniszellen in den sekundären lymphatischen Organen. Diese Zellen vermehren sich zuvor in den lymphatischen Organen und sammeln sich dann etwa ab Tag 5 nach dem Infektionszeitpunkt in die Lunge an (Woodland & Randall 2004). Ob diese aus Tierexperimenten abgeleiteten komplexen Modelle auch für den Menschen zutreffen, ist derzeit jedoch noch unklar. Für die Verbesserung von künftigen Impfstrategien wird es von großer Bedeutung sein, dass wir die immunologischen Abläufe für die Ausbildung und Aufrechterhaltung einer effektiven Gedächtniszellfunktion noch besser verstehen lernen.

Zusammenfassung

Wir haben gelernt, wie die Influenzainfektion zur akuten febrilen Atemwegserkrankung führt. Die Pathogenese ist durch eine rasche Virusreplikation und -ausbreitung in der Lunge gekennzeichnet, die zu einer lokalen und systemischen Entzündungsreaktion mit Zytokinfreisetzung führt. Zusammen mit der spezifischen Immunantwort helfen diese Mechanismen, die Virusmenge zu begrenzen, das Virus zu eliminieren und die Erholung von der Infektion voranzutreiben. Die humorale und zelluläre Immunantwort durch Infektion oder Impfung verleiht dem Individuum und der Gesamtpopulation eine lange anhaltende und schützende Immunität gegen verwandte Virusstämme. Influenza kann durch *antigenic shift* und *antigenic drift* diese protektive Immunität durch Infektion oder Vakzinierung jedoch unterlaufen und zu Epidemien und Pandemien führen. Technische Verbesserungen durch genetische und funktionelle Studien werden unser Verständnis der Pathogenese historischer und aktuell zirkulierender Influenzavarianten verbessern. Zusammen mit dem wachsenden Wissen über die Abwehrmechanismen der Lunge werden diese Kenntnisse hoffentlich die Behandlungs- und Impfmöglichkeiten gegen derzeitige und künftige Influenzaviren in der ganzen Welt verbessern.

Literatur

153. Abramson JS, Wheeler JG, Parce JW, et al. Suppression of endocytosis in neutrophils by influenza A virus in vitro. *J Infect Dis* 1986; 154: 456-63. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=3734493>
154. Achdout H, Arnon TI, Markel G, et al. Enhanced recognition of human NK receptors after influenza virus infection. *J Immunol* 2003; 171: 915-23. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12847262>
155. Ahmed R, Gray D. Immunological memory and protective immunity: understanding their relation. *Science* 1996; 272: 54-60. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=8600537>
156. Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 499-511. <http://amedeo.com/lit.php?id=15229469>
157. Alford RH, Kasel JA, Gerone PJ, Knight V. Human influenza resulting from aerosol inhalation. *Proc Soc Exp Biol Med* 1966; 122: 800-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=5918954>
158. Apisarnthanarak A, Kitphati R, Thongphubeth K, et al. Atypical avian influenza (H5N1). *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1321-4. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15324560>
159. Baigent SJ, McCauley JW. Influenza type A in humans, mammals and birds: determinants of virus virulence, host-range and interspecies transmission. *Bioessays* 2003; 25: 657-71. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12815721>
160. Beigel JH, Farrar J, Han AM, et al. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005; 353: 1374-85. <http://amedeo.com/lit.php?id=16192482>
161. Belz GT, Smith CM, Kleinert L, et al. Distinct migrating and nonmigrating dendritic cell populations are involved in MHC class I-restricted antigen presentation after lung infection with virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 8670-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15163797>
162. Bridges CB, Kuehnert MJ, Hall CB. Transmission of influenza: implications for control in health care settings. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1094-101. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14523774>
163. Brydon EW, Morris SJ, Sweet C. Role of apoptosis and cytokines in influenza virus morbidity. *FEMS Microbiol Rev* 2005; 29: 837-50. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16102605>
164. Buxton Bridges C, Katz JM, Seto WH. Risk of influenza A (H5N1) infection among health care workers exposed to patients with influenza A (H5N1), Hong Kong. *J Infect Dis* 2000; 181: 344-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10608786>
165. Cassidy LF, Lyles DS, Abramson JS. Synthesis of viral proteins in polymorphonuclear leukocytes infected with influenza A virus. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 1267-70. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=3045149>
166. Chan MC, Cheung CY, Chui WH, et al. Proinflammatory cytokine responses induced by influenza A (H5N1) viruses in primary human alveolar and bronchial epithelial cells. *Respir Res* 2005; 6: 135. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16283933>
167. Chen W, Calvo PA, Malide D, et al. A novel influenza A virus mitochondrial protein that induces cell death. *Nat Med* 2001; 7: 1306-12. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11726970>
168. Cheung CY, Poon LL, Lau AS, et al. Induction of proinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A (H5N1) viruses: a mechanism for the unusual severity of human disease? *Lancet* 2002; 360: 1831-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12480361>
169. Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, et al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 201-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15752436>
170. Cox NJ, Kawaoka Y. Orthomyxoviruses: Influenza. In: Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections, 9th ed., Collier L, Balows A., Sussman M., eds., Edward Arnold, London Vol.1, 1997: 385-433.

108 Pathogenese und Immunologie

171. Daniels RS, Douglas AR, Skehel JJ, et al. Antigenic analyses of influenza virus haemagglutinins with different receptor-binding specificities. *Virology* 1984; 138: 174-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=6208680>
172. de Bree GJ, van Leeuwen EM, Out TA, Jansen HM, Jonkers RE, van Lier RA. Selective accumulation of differentiated CD8+ T cells specific for respiratory viruses in the human lung. *J Exp Med* 2005; 202: 1433-42. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16301748>
173. Flint SJ, Enquist LW, Racaniello VR, Skalka AM. Principles of virology. Molecular biology, pathogenesis, and control of animal viruses. 2nd Edition, ASM Press, Washington, DC, USA, 2004
174. Gamblin SJ, Haire LF, Russell RJ, et al. The structure and receptor binding properties of the 1918 influenza hemagglutinin. *Science* 2004; 303: 1838-42. Epub 2004 Feb 5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14764886>
175. Garcia-Sastre A, Egorov A, Matassov D, et al. Influenza A virus lacking the NS1 gene replicates in interferon-deficient systems. *Virology* 1998; 252: 324-30. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9878611>
176. Garcia-Sastre A. Antiviral response in pandemic influenza viruses. *Emerg Infect Dis* 2006 (in press).
177. Goto H, Kawaoka Y. A novel mechanism for the acquisition of virulence by a human influenza A virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 10224-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9707628>
178. Guillot L, Le Goffic R, Bloch S, et al. Involvement of toll-like receptor 3 in the immune response of lung epithelial cells to double-stranded RNA and influenza A virus. *J Biol Chem* 2005; 280: 5571-80. Epub 2004 Dec 3. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15579900>
179. Hall WJ, Douglas RG Jr, Hyde RW, Roth FK, Cross AS, Speers DM. Pulmonary mechanics after uncomplicated influenza A infection. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113: 141-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=1247227>
180. Hayden FG, Fritz R, Lobo MC, Alvord W, Strober W, Straus SE. Local and systemic cytokine responses during experimental human influenza A virus infection. Relation to symptom formation and host defense. *J Clin Invest* 1998; 101: 643-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9449698>
181. Heath WR, Belz GT, Behrens GM, et al. Cross-presentation, dendritic cell subsets, and the generation of immunity to cellular antigens. *Immunol Rev* 2004; 199: 9-26. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15233723>
182. Hemmes JH, Winkler KC, Kool SM. Virus survival as a seasonal factor in influenza and polymyelitis. *Nature* 1960; 188: 430-1. <http://amedeo.com/lit.php?id=13713229>
183. Horner GJ, Gray FD Jr. Effect of uncomplicated, presumptive influenza on the diffusing capacity of the lung. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108: 866-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=4741881>
184. Hulse DJ, Webster RG, Russell RJ, Perez DR. Molecular determinants within the surface proteins involved in the pathogenicity of H5N1 influenza viruses in chickens. *J Virol* 2004; 78: 9954-64. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15331729>
185. Ishikawa E, Nakazawa M, Yoshinari M, Minami M. Role of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in immune response to influenza virus infection in mice. *J Virol* 2005; 79: 7658-63. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15919918>
186. Johansson BE, Bucher DJ, Kilbourne ED. Purified influenza virus hemagglutinin and neuraminidase are equivalent in stimulation of antibody response but induce contrasting types of immunity to infection. *J Virol* 1989; 63: 1239-46. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=2915381>
187. Katz JM, Lim W, Bridges CB, et al. Antibody response in individuals infected with avian influenza A (H5N1) viruses and detection of anti-H5 antibody among household and social contacts. *J Infect Dis* 1999; 180: 1763-70. <http://amedeo.com/lit.php?id=10558929>
188. Katze MG, DeCorato D, Krug RM. Cellular mRNA translation is blocked at both initiation and elongation after infection by influenza virus or adenovirus. *J Virol* 1986; 60: 1027-39. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=3023655>

189. Kondo S, Abe K. The effects of influenza virus infection on FEV1 in asthmatic children. The time-course study. *Chest* 1991; 100: 1235-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=1935277>
190. Lawrence CW, Braciale TJ. Activation, differentiation, and migration of naive virus-specific CD8+ T cells during pulmonary influenza virus infection. *J Immunol* 2004; 173: 1209-18. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15240712>
191. Lawrence CW, Ream RM, Braciale TJ. Frequency, specificity, and sites of expansion of CD8+ T cells during primary pulmonary influenza virus infection. *J Immunol* 2005; 174: 5332-40. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15843530>
192. Legge KL, Braciale TJ. Accelerated migration of respiratory dendritic cells to the regional lymph nodes is limited to the early phase of pulmonary infection. *Immunity* 2003; 18: 265-77. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12594953>
193. Levandowski RA, Gerrity TR, Garrard CS. Modifications of lung clearance mechanisms by acute influenza A infection. *J Lab Clin Med* 1985; 106: 428-32. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=4045299>
194. Lipatov AS, Andreansky S, Webby RJ, et al. Pathogenesis of Hong Kong H5N1 influenza virus NS gene reassortants in mice: the role of cytokines and B- and T-cell responses. *J Gen Virol* 2005; 86: 1121-30. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15784906>
195. Little JW, Douglas RG Jr, Hall WJ, Roth FK. Attenuated influenza produced by experimental intranasal inoculation. *J Med Virol* 1979; 3: 177-88. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=479857>
196. Little JW, Hall WJ, Douglas RG Jr, Mudholkar GS, Speers DM, Patel K. Airway hyperreactivity and peripheral airway dysfunction in influenza A infection. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 295-303. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=358877>
197. Mandelboim O, Lieberman N, Lev M, et al. Recognition of haemagglutinins on virus-infected cells by NKp46 activates lysis by human NK cells. *Nature* 2001; 409: 1055-60. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11234016>
198. Matrosovich M, Tuzikov A, Bovin N, et al. Early alterations of the receptor-binding properties of H1, H2, and H3 avian influenza virus hemagglutinins after their introduction into mammals. *J Virol* 2000; 74: 8502-12. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10954551>
199. Matrosovich MN, Matrosovich TY, Gray T, Roberts NA, Klenk HD. Human and avian influenza viruses target different cell types in cultures of human airway epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 4620-4. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15070767>
200. McCullers JA, Rehg JE. Lethal synergism between influenza virus and *Streptococcus pneumoniae*: characterization of a mouse model and the role of platelet-activating factor receptor. *J Inf Dis* 2002; 186: 341-50. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12134230>
201. Mori I, Komatsu T, Takeuchi K, Nakakuki K, Sudo M, Kimura Y. In vivo induction of apoptosis by influenza virus. *J Gen Virol* 1995; 76: 2869-73. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=7595397>
202. Olofsson S, Kumlin U, Dimock K, Arnberg N. Avian influenza and sialic acid receptors: more than meets the eye? *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 184-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15766653>
203. Palladino G, Mozdanzowska K, Washko G, Gerhard W. Virus-neutralizing antibodies of immunoglobulin G (IgG) but not of IgM or IgA isotypes can cure influenza virus pneumonia in SCID mice. *J Virol* 1995; 69: 2075-81. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=7884853>
204. Park CH, Ishinaka M, Takada A. The invasion routes of neurovirulent A/Hong Kong/483/97 (H5N1) influenza virus into the central nervous system after respiratory infection in mice. *Arch Virol* 2002; 147: 1425-36. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12111416>
205. Peiris JS, Yu WC, Leung CW, et al. Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. *Lancet* 2004; 363: 617-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=14987888>

110 Pathogenese und Immunologie

206. Piqueras B, Connolly J, Freitas H, Palucka AK, Banchereau J. Upon viral exposure myeloid and plasmacytoid dendritic cells produce three waves of distinct chemokines to recruit immune effectors. *Blood* 2005; Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16317096>
207. Renegar KB, Small PA Jr, Boykins LG, Wright PF. Role of IgA versus IgG in the control of influenza viral infection in the murine respiratory tract. *J Immunol* 2004; 173: 1978-86. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15265932>
208. Sanz-Ezquerro JJ, Zurcher T, de la Luna S, Ortin J, Nieto A. The amino-terminal one-third of the influenza virus PA protein is responsible for the induction of proteolysis. *J Virol* 1996; 70: 1905-11. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=8627716>
209. Schmitz N, Kurrer M, Bachmann MF, Kopf M. Interleukin-1 is responsible for acute lung immunopathology but increases survival of respiratory influenza virus infection. *J Virol* 2005; 79: 6441-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15858027>
210. Shortman K, Liu YJ. Mouse and human dendritic cell subtypes. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 151-61. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11913066>
211. Silver ML, Guo HC, Strominger JL, Wiley DC. Atomic structure of a human MHC molecule presenting an influenza virus peptide. *Nature* 1992; 360: 367-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=1448154>
212. Taubenberger JK. Influenza virus hemagglutinin cleavage into HA1, HA2: no laughing matter. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 9713-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=9707539>
213. To KF, Chan PK, Chan KF, et al. Pathology of fatal human infection associated with avian influenza A H5N1 virus. *J Med Virol* 2001; 63: 242-6. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11170064>
214. Tran TH, Nguyen TL, Nguyen TD, et al. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 2004; 350: 1179-88. <http://amedeo.com/lit.php?id=14985470>
215. Treanor JJ. Influenza virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Churchill Livingstone; 2004: 2060-2085.
216. Tsitoura DC, Kim S, Dabbagh K, Berry G, Lewis DB, Umetsu DT. Respiratory infection with influenza A virus interferes with the induction of tolerance to aeroallergens. *J Immunol* 2000; 165: 3484-91. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10975869>
217. Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV, et al. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science* 2005; 310: 77-80. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16210530>
218. Uiprasertkul M, Puthavathana P, Sangsriwut K, et al. Influenza A H5N1 replication sites in humans. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1036-41. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16022777>
219. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med* 2005; 352: 333-40. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15668219>
220. Utell MJ, Aquilina AT, Hall WJ, et al. Development of airway reactivity to nitrates in subjects with influenza. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 233-41. <http://amedeo.com/lit.php?id=7362132>
221. Weis W, Brown JH, Cusack S, Paulson JC, Skehel JJ, Wiley DC. Structure of the influenza virus haemagglutinin complexed with its receptor, sialic acid. *Nature* 1988; 333: 426-31. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=3374584>
222. Wiley JA, Cerwenka A, Harkema JR, Dutton RW, Harmsen AG. Production of interferon-gamma by influenza hemagglutinin-specific CD8 effector T cells influences the development of pulmonary immunopathology. *Am J Pathol* 2001a; 158: 119-30. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11141485>
223. Wiley JA, Hogan RJ, Woodland DL, Harmsen AG. Antigen-specific CD8(+) T cells persist in the upper respiratory tract following influenza virus infection. *J Immunol* 2001b; 167: 3293-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11544317>
224. Wiley JA, Tighe MP, Harmsen AG. Upper respiratory tract resistance to influenza infection is not prevented by the absence of either nasal-associated lymphoid tissue or cervi-

- cal lymph nodes. *J Immunol* 2005; 175: 3186-96. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16116209>
225. Wilson NS, Behrens GMN, Lundie RJ. Systemic activation of dendritic cells by TLR ligands or malaria infection impairs cross cross-priming and anti-viral immunity. *Nat Immunol* 2006 (in press)
226. Woodland DL. Cell-mediated immunity to respiratory virus infections. *Curr Opin Immunol* 2003; 15: 430-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12900275>
227. Woodland DL, Randall TD. Anatomical features of anti-viral immunity in the respiratory tract. *Semin Immunol* 2004; 16: 163-70. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15130500>
228. Woodland DL, Scott I. T cell memory in the lung airways. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 126-31. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16113480>
229. Yeldandi AV, Colby TV. Pathologic features of lung biopsy specimens from influenza pneumonia cases. *Hum Pathol* 1994; 25: 47-53. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=8314260>
230. Yen HL, Herlocher LM, Hoffmann E, et al. Neuraminidase inhibitor-resistant influenza viruses may differ substantially in fitness and transmissibility. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4075-84. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16189083>
231. Yuen KY, Chan PK, Peiris M, et al. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet* 1998; 351: 467-71. <http://amedeo.com/lit.php?id=9482437>
232. Yuen KY, Wong SS. Human infection by avian influenza A H5N1. *Hong Kong Med J* 2005; 11: 189-99. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15951584>

Kapitel 5: Vorkehrungen für eine Pandemie

Gustavo Reyes-Terán and René Gottschalk

Übersetzt aus dem Englischen von Doris Behrens

Einführung

Frühere Influenzapandemien

Wir wissen von bisher drei Influenzapandemien (weltweite Epidemien), die alle durch Influenza A Viren verursacht wurden. Wenn es spontan zu einer signifikanten Veränderung in mindestens einem der Influenza A Virus Oberflächenproteine Haemagglutinin und Neuraminidase kommt, besitzt niemand Immunität gegen dieses vollkommen neue Virus. Wenn dieses Virus außerdem effektiv übertragbar ist von Mensch zu Mensch und durch Replikation im Menschen eine schwerwiegende Erkrankung auslöst, könnte eine Pandemie entstehen. Dies geschah 1918 (die „Spanische Grippe“, verursacht durch einen H1N1 Subtyp), 1957 (die „Asiatische Grippe“, verursacht durch einen H2N2 Subtyp) und 1968 (die „Hong Kong Grippe“, verursacht durch einen H3N2 subtyp). Vorsichtige Schätzungen vermuten, daß die Mortalität der 1918er Pandemie 20 bis 40 Millionen betrug. Neuere Studien aus Afrika und Asien gehen jedoch davon aus, daß die Zahl der Opfer weltweit eher 50-100 Millionen (Johnson 2002) betragen haben könnte.

Influenzaexperten haben geschätzt, dass die nächste Influenzapandemie allein in den industrialisierten Ländern innerhalb von 2 Jahren zu bis zu 130 Millionen ambulanten Arztbesuchen, 2 Millionen Krankenhauseinweisungen und 650.000 Todesopfern führen könnte. In Entwicklungsländern wären die Auswirkungen möglicherweise sogar noch größer (WHO 2004). Eine Influenzapandemie wie 1918 würde heute hochgerechnet weltweit 180-360 Millionen Todesfälle verursachen (Osterholm 2005).

Gefahr einer H5N1 Pandemie

Bis jetzt (Januar 2006) haben neun Länder aus dem Fernen Osten Ausbrüche des hoch pathogenen Vogelgrippe Virus H5N1 bei Nutztiergeflügel gemeldet: Die Republik Korea, Vietnam, Japan, Thailand, Kambodscha, Laos, Indonesien, China und Malaysia. Die Ausbrüche in Japan, Malaysia und der Republik Korea konnten erfolgreich unter Kontrolle gebracht werden, aber das Virus scheint in mehreren der betroffenen Ländern endemisch geworden zu sein. In Südbostasien führte der Ausbruch zum Tod oder zur Vernichtung von mehr als 150 Millionen Vögeln und brachte schwere Konsequenzen für die Landwirtschaft mit sich. Diese treffen vor allem die ländliche Bevölkerung, die wegen des Einkommens und der Nahrung von den kleinen Geflügelbeständen im Hinterhof abhängig sind.

Die Ausbrüche desselben Virusstammes bei Vögeln in Russland, Kazachstan, Rumänien, Kroatien und der Türkei beweisen, daß das Virus sich jenseits des ursprünglichen asiatischen Fokus ausgebreitet hat (WHO 2005a, WHO 2005b).

Menschliche Fälle mit dem Vogelgrippevirus (H5N1), von denen die meisten auf einen direkten Kontakt mit erkranktem oder totem Geflügel in ländlichen Gebieten zurückzuführen sind, wurden in sechs Ländern bestätigt: In Vietnam, Thailand, Kambodscha, Indonesien, China und in der Türkei (s. Tabelle 1). Daten über bestätigte und WHO gemeldete menschliche Fälle einer Infektion mit H5N1, werden regelmäßig auf der WHO website aktualisiert (WHO 2005c).

Tabelle 1. Kumulative Anzahl der bestätigten humanen Erkrankungen mit aviärer Influenza A/ (H5N1) die der WHO bis zum 25 Januar 2006 gemeldet waren (WHO 2005c) *

	Erkrankungsfälle**	Todesfälle
Vietnam	93	42
Thailand	22	14
Kambodscha	4	4
Indonesien	19	14
China	10	7
Türkei	4	2
Summe	152	83

* WHO meldet nur laborbestätigte Fälle

** Erkrankungsfälle beinhalten auch die Todesfälle

Neuere Forschungsergebnisse legen nahe, dass das Virus von 1918 möglicherweise nicht ein durch Reassortment entstandenes Virus war (wie die der Pandemien von 1957 und 1968), sondern wahrscheinlicher ein aviäres Influenzavirus, welches sich an Menschen anpaßte (Taubenberger 2005). Ausserdem gibt es Hinweise darauf, dass auch die hohe Pathogenität des Virus von 1918 in Verbindung mit dessen Adaptation an den Menschen stand. Grund zur Sorge gibt die interessante Ähnlichkeit zahlreicher Veränderungen der Polymeraseproteine zwischen dem 1918er Stamm und dem neuerdings zirkulierenden hoch pathogenen Geflügelgrippestamm H5N1, das auch menschliche Opfer gefordert hat (Taubenberger 2005).

Die neuen antigenen Strukturen des H5N1 Virus, seine hohe Pathogenität für den Menschen, und die Befürchtung einer erfolgreichen Übertragung von Mensch zu Mensch, hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) veranlasst, ihren Aufruf zur Pandemievorbereitung von 1997 an alle Länder zu wiederholen. Die WHO bezeichnet die nächste Pandemie als „unvermeidlich und möglicherweise bevorstehend“ (BWHO 2004) und hat im April 2005 den eigenen Plan zur Vorbereitung auf eine Pandemie aktualisiert (WHO 2005d).

Vorkehrungen gegen eine Influenzapandemie

Eine gute Planung ist Voraussetzung, um die Übertragung eines pandemischen Influenzastammes zu reduzieren oder zu verlangsamen, und um die Anzahl von Erkrankungsfällen, Krankenhausaufenthalten und Todesfällen zu senken oder zumindest zeitlich zu streuen. Vorkehrungen werden helfen, grundlegende Versorgungsstrukturen aufrecht zu erhalten, und die wirtschaftlichen und sozialen Auswirkungen einer Pandemie zu reduzieren (WHO 2004).

Epidemiologische Modelle zeigen, dass eine Pandemie die größten Auswirkungen auf die ärmsten Länder haben würde (WHO 2004). Dies nicht zuletzt aufgrund begrenzter Ressourcen in der virologischen Surveillance und im Gesundheitssystem, sowie aufgrund des allgemein schlechten Gesundheits- und Ernährungszustandes der Bevölkerung.

Stufen einer Pandemie

Der „WHO Global Influenza Preparedness Plan“ (WHO 2005d) unterscheidet verschiedene Stufen, um die Abfolge einzelner Maßnahmen als Reaktion auf bestimmte Situationen festzulegen. Jeder Stufe sind internationale und nationale Maßnahmen des öffentlichen Gesundheitswesens zugewiesen. Die während der jeweiligen Stufe zu ergreifenden nationalen Maßnahmen sind wiederum entsprechend der nationalen epidemiologischen Situation untergliedert. Die WHO empfiehlt dringend, dass Länder in der Entwicklung oder Aktualisierung eines nationalen Planes die im „WHO Bereitschaftsplan“ vorgeschlagenen nationalen Maßnahmen berücksichtigen. Eine Zusammenfassung der neuen Stufen wird in Tabelle 2 dargestellt. Die Welt befindet sich gegenwärtig (Januar 2006) auf Stufe 3, weil ein neuer Subtyp des Influenzavirus die Erkrankung von Menschen verursacht, sich aber noch nicht wirksam unter Menschen verbreitet.

Zeitraum zwischen den Pandemien und Zeit des Pandemiealarms

Surveillance

Surveillance (wörtlich „Überwachung“) wurde definiert als „fortdauerndes systematisches Sammeln, Analysieren und Interpretieren von ergebnisspezifischen Daten zum Gebrauch für die Planung, Ausführung und Evaluation von Maßnahmen des öffentlichen Gesundheitswesens“, und nicht nur als Sammeln von Daten (Flahault 1998). Somit ist ein rechtzeitiges, repräsentatives und effizientes Beobachtungssystem die Grundlage für die Kontrolle von ansteckenden und zu Epidemien neigenden Erkrankungen (PPHSN 2004).

Jedes Land benötigt ein Frühwarnsystem zur Erkennung einer ungewöhnlichen Anzahl oder Häufung von Krankheitsfällen, die mit einem neuen Influenzavirus im Zusammenhang stehen könnten. Durch Teilnahme am „Global Influenza Surveillance Network“ trägt ein Land dazu bei, Influenzaviren mit pandemischen Potential zu entdecken. Die Beobachtungsweise wird davon abhängen, ob ein potentiell pandemischer Stamm eines Influenzavirus zuerst bei Haustieren, wilden Tieren oder Menschen entdeckt wurde und in welcher geographischen Region der neue Stamm bekannterweise oder erwartungsgemäß zirkuliert (WHO 2005e).

Überwachung sollte Handlung nach sich ziehen. Bevor Länder die Prioritäten für eine Surveillance festlegen, sollten ihre Zielsetzungen definiert werden. So beeinflusst die Schnelligkeit, mit der eine Laborbestätigung erfolgt, das Tempo, mit dem Kontrollmaßnahmen umgesetzt werden. Dazu empfiehlt die WHO dringend, die Analyse von potentiell pandemischen Stämmen von der normalen Routinediagnostik für Influenza zu trennen.

Table 2. Phaseneinteilung gemäß des "WHO Global Influenza Preparedness Plan" von 2005 (nach WHO 2005d).

Periode/ Phase	Zustand
Interpandemische Periode	
Phase 1	Keine neuen Influenzavirus-Subtypen im Menschen nachgewiesen. Ein Influenza-Subtyp das eine humane Infektion verursacht hat, kann in Tieren vorkommen. Wenn Influenza-Subtypen im Menschen vorkommen, wird das Risiko einer humanen Infektion als gering eingeschätzt ^a .
Phase 2	Keine neuen Influenzavirus-Subtypen im Menschen nachgewiesen. Ein in Tieren zirkulierender Influenzavirus-Subtyp birgt jedoch ein substantielles Risiko für eine Erkrankungen im Menschen ^a .
Pandemische Alarmpériode	
Phase 3	Humane Infektion(en) mit neuem Subtyp, aber keine Übertragung von Mensch zu Mensch oder höchstens vereinzelte Fälle von Übertragung nach engem Kontakt.
Phase 4	Kleinere Häufungen von Infektionen mit begrenzter Mensch-zu-Mensch-Übertragung, aber die Ausbreitung ist nur lokal und läßt vermuten, dass das Virus nicht gut an Menschen adaptiert ist ^b .
Phase 5	Größere Infektionscluster aber Mensch-zu-Mensch-Übertragung noch immer lokalisiert. Hinweise, dass das Virus sich immer besser an den Menschen adaptiert aber noch immer nicht voll übertragbar ist (substantielles Pandemierisiko) ^b .
Pandemische Periode	
Phase 6	Pandemische Phase: Zunehmende und anhaltende Übertragung in der Allgemeinbevölkerung ^b .
Postpandemische Periode	
	Rückkehr zur interpandemischen Periode.

a. Die Unterscheidung zwischen Stufe 1 und Stufe 2 basiert auf dem Risiko für eine Infektion oder Erkrankung des Menschen durch Virusstämme, die in Tieren zirkulieren. Die Differenzierung würde auf unterschiedlichen Faktoren und deren relative Bedeutung gemäß aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse basieren. Diese Faktoren können Folgendes beinhalten: Pathogenität für Tier und Mensch; Auftreten bei Haustieren und Viehbeständen oder nur bei Wildtieren; ob das Virus enzootisch oder epizootisch ist, geographisch begrenzt oder weitverbreitet; andere Informationen über das virale Genom und/oder andere wissenschaftliche Information.

b. Die Unterscheidung zwischen den Stufen 3, 4 und 5 basiert auf einer Einschätzung des Risikos für eine Pandemie. Dabei können verschiedene Faktoren und deren relative Bedeutung in Bezug auf aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisse berücksichtigt werden. Diese Faktoren können Folgendes beinhalten: Transmissionsrate; geographische Lokalisation und Ausbreitung; Schwere der Erkrankung; Vorhandensein von Genen menschlicher Virusstämme (falls von einem tierischen Virusstamm ausgegangen); weitere Informationen des viralen Genoms; und/oder andere wissenschaftliche Informationen.

Nationale und internationale Systeme der Berichterstattung sollten die neuen Internationalen Gesundheitsverordnungen in Betracht ziehen (IHR 2005).

Während des Zeitraumes zwischen Pandemien und während des Pandemiealarms (Stufe 1-5) sollte die Surveillance in allen Ländern auf die rasche Identifizierung zirkulierender Stämme und auf die frühe Entdeckung und Berichterstattung potenti-

ell pandemischer Viren bei Tieren und Menschen ausgerichtet sein. Länder mit einer pandemischen Bedrohung sollten die Virusverbreitung verfolgen und ob eine effektive Übertragung von Mensch zu Mensch stattfindet. Während dieses Zeitraumes sollten folgende Maßnahmen ergriffen werden: Laborüberwachungen; ein Meldesystem für klinische Fälle, einschließlich Berichterstattung von Krankenhäusern; ein Frühwarnsystem zur Untersuchung von gehäuften akuten Atemwegserkrankungen; ein grundlegendes System zur Tierüberwachung und die Zusammenarbeit mit einem Referenzlabor zur Identifikation von nicht-typisierbaren Influenzaviren. In Ländern, die von Influenzaausbrüchen bei Tieren betroffen sind, sollten Maßnahmen auch Nachforschungen über alle Influenzafälle und die Untersuchung der Übertragungswege, die Beobachtung von Erkrankungsherden und die Gesundheitsüberwachung von Hochrisikogruppen beinhalten. Wünschenswerte Beobachtungsmaßnahmen während der Prä-Pandemie Stufe können die Überwachung von Pneumonien und von Resistenzen gegen antivirale Medikamente beinhalten (WHO 2004).

Die Überwachung von ausgewählten Krankenhäusern (Sentinel-Krankenhäusern) ist für das rechtzeitige Auslösen von Maßnahmen des öffentlichen Gesundheitswesens und von Laboruntersuchungen entscheidend. Ein nationales Netzwerk aus Sentinel-Krankenhäusern sollte aus allen hospitalisierten Patienten Einzelpersonen mit akuten Atemwegserkrankungen identifizieren, sowie unerklärte Todesfälle, die von akuten Atemwegserkrankungen ausgelöst wurden und Häufungen von schweren akuten Atemwegserkrankungen im Einzugsgebiet aufdecken. Medizinisches Personal an Sentinel-Krankenhäusern sollte spezifische Fortbildungen für den Umgang mit einer Influenzapandemie erhalten. Der Ausbildungsstand und Fortbildungsbedarf der medizinischen Mitarbeiter, des Laborpersonals, der ehrenamtlichen Mitarbeiter und anderer, die möglicherweise außerhalb ihres Kompetenzbereiches und ihrer Ausbildung arbeiten, muss berücksichtigt werden.

Einbindung der Labordiagnostik

Wie von der WHO (WHO 2005e) dargestellt, müssen grundlegende Kapazitäten für die Basisdiagnostik zur raschen Bestätigung von Verdachtsfällen einer menschlichen Infektion mit einem neuen Influenzastamm bereitgehalten werden. In Ländern mit begrenzten Ressourcen sollte ein Netzwerk aus Laboren mit entsprechender Expertise (z.B. diagnostische Tests für Influenza) aufgebaut werden. In der Phase zwischen zwei Pandemien sollten alle Länder auf mindestens ein Routinelabor Zugriff haben, das eine Influenzadiagnostik mit Typisierung und Subtypisierung, aber nicht notwendigerweise die Identifikation eines Stammes anbietet. Diese Labore sollten der WHO bekanntgegeben werden. Die Mindestausstattung dieser Labore beinhaltet die Immunofluoreszenz (IF) und die Reverse Transkriptase-Polymerase Kettenreaktion (RT-PCR). Fehlen Labore für eine Routinediagnostik zur Influenzatyppisierung und -subtypisierung, können diese Länder kommerzielle Tests zur schnellen Antigenerkennung einsetzen. Dennoch sollten Regierungen Ressourcen zuordnen oder in anderen Ländern suchen, um die nötigen Labore für eine epidemiologische Überwachung aufzubauen.

Im besten Fall sollte ein nationaler Bestand an Laboren mit biologischen Sicherheitsstufen (S) 3 und 4 verfügbar sein. Entwicklungsländer haben jedoch meist keine S4 und nur sehr wenige oder keine S3 Labore. Daher sollten die bereits vorhan-

denen S3 Labore so angepaßt werden, dass sie vor Ort eingesetzt werden können (auf diese Weise würde die Diagnose schneller gestellt werden), oder es könnten durch die WHO Vereinbarungen mit S3 und S4 Laboren in anderen Ländern getroffen werden. Während der frühen Stufe einer Pandemie werden vermehrt Tests benötigt, weil die Diagnose eines pandemischen Influenzastammes bei Patienten mit einer grippeähnlichen Erkrankung nicht vorausgesetzt werden kann. Ist die Pandemie erst einmal bestätigt, wird eine Testung aller Fälle unmöglich. Labore sollten den medizinischen Mitarbeitern außerdem regelmäßig aktualisierte Hilfestellung und Beratungen zukommen lassen. Für Länder, deren Pläne zur Vorbereitung auf eine Pandemie den Gebrauch von antiviralen Medikamenten beinhalten, werden Laboreinrichtungen benötigt, die auf die Überwachung von Resistenzen gegen antivirale Medikamente vorbereitet sind. Schließlich muss eine tägliche Berichterstattung über Erkrankungsfälle einschließlich der möglichen Quelle der Infektion an nationale Autoritäten und die WHO stattfinden (WHO 2005e).

Impfstoffe

Die einzigen Möglichkeiten zur Kontrolle einer Influenzavirusinfektion sind eine antivirale Therapie und eine Impfung (Yen 2005, Korsman 2006). Eine Impfung bietet den besten Schutz gegen Influenza (van Dalen 2005), aber bevor nicht ein neuer Virusstamm aufgetreten ist, kann kein entsprechender Impfstoff entwickelt werden. Normalerweise dauert die Entwicklung und Produktion eines Impfstoffes in großen Mengen mindestens 6 Monate (Flemming 2005). Aber selbst dann werden, aufgrund einer begrenzten weltweiten Produktionskapazität und einer Konzentration entsprechender Einrichtungen in entwickelten Ländern, die meisten Länder ohne eigene Produktionsmöglichkeiten während der ersten Pandemiewelle keinen Zugang zu Impfstoffen haben.

Deshalb sollten Länder mit Produktionsmöglichkeiten eine schnelle und groß angelegte Impfstoffherstellung während einer Pandemie unterstützen und sicherstellen. In manchen entwickelten Nationen betrachtet es die Regierung als ihre Aufgabe, beim Beginn einer Pandemie den best möglichen Schutz zu gewährleisten. So verhandelt die niederländische Regierung zum Beispiel gerade mit einem Hersteller, um für die Niederlande die Verfügbarkeit eines Impfstoffs gegen jeglichen pandemischen Influenzastamm der Zukunft sofort nach dessen Entwicklung sicherzustellen (van Dalen 2005).

Länder ohne Produktionsmöglichkeiten für Impfstoffe sollten zwischenzeitlich Impfprogramme vorbereiten, die dann umgesetzt werden, sobald Impfstoffe gegen die Pandemie verfügbar sind (WHO 2005e). Pläne für den Einsatz von Impfstoffen während einer Pandemie sollten folgendes beinhalten: Bestimmung von Kliniken für Massenimpfung; Strategien für das Personal und Mitarbeiterschulung; Strategie zur Begrenzung der Impfstoffabgabe an Personen aus der Gruppe mit der höchsten Priorität; Kapazität für die Lagerung des Impfstoffes unter Einhaltung der Kühlkette; Erkennen aller aktuellen und potentiellen Möglichkeiten für Depots; Schutz der Impfstoffe (Prävention gegen Diebstahl) während des Transportes, der Lagerung und des Gebrauchs in Kliniken. Einige Beispiele für Personengruppen mit Priorität sind Tier- oder Vogelkeuler, Tierärzte und Landwirte im Falle einer Tier- oder Vogelgrippe; medizinisches Personal und Arbeiter aus dem Bereich der Grundversorgung, wenn eine Pandemie bevorsteht oder eingetreten ist (WHO 2005ee).

Antivirale Medikamente

Als antivirale Medikamente stehen M2 Inhibitoren, die Ionenkanalblocker sind (Amantadin und Rimantadin), und Neuraminidaseinhibitoren (Oseltamivir und Zanamivir) zur Verfügung (Hoffmann 2006b). Wie so oft, bereitet beim Einsatz von antiviralen Medikamenten das Auftreten von resistenten Varianten Sorge. Die Behandlung mit M2 Inhibitoren kann bei mehr als 30% der Betroffenen zum Auftreten von völlig resistenten Varianten führen, die eine unbeeinträchtigte Pathogenese und Übertragbarkeit (Hayden 1997) aufweisen. Außerdem sind M2 Inhibitoren gegen H5N1 *in vitro* unwirksam (Lipatov 2004).

Nach Behandlung mit Neuraminidaseinhibitoren wurden initial bei 4 bis 8% der Kinder und bei weniger als 1% der Erwachsenen resistente Varianten gefunden (McKimm-Breschkin 2003, Stilianakis 2002). Mittlerweile wurden bei 18% der japanischen Kinder unter Therapie mit Oseltamivir resistente Varianten festgestellt (Kiso 2004). Erst kürzlich wurde bei zwei vietnamesischen Patienten unter Behandlung mit Oseltamivir das Auftreten von resistenten Influenza A (H5N1) Varianten berichtet (de Jong 2005). Von beiden Patienten wurden Influenza A (H5N1) Viren mit einer H274Y Substitution im Neuraminidase-Gen isoliert, dass zu einer hochgradigen Resistenz gegen Oseltamivir führt (Gubareva 2001). Obwohl Oseltamivir bezüglich Dosis und Dauer entsprechend der Empfehlungen angewendet wurde (zweimal täglich 75mg über 5 Tage, mit einer dem Körpergewicht entsprechenden Reduktion für Kinder unter 13 Jahre), und obwohl die Behandlung zu einem Zeitpunkt begonnen wurde, zu dem der größte klinische Nutzen erwartet werden konnte (innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Symptomatik), starben beide Patienten. Diese Beobachtungen legen nahe, dass die Entwicklung einer Resistenz gegen das Medikament zum Versagen der Therapie bei diesen Patienten beigetragen hat. Daraus schließen die Autoren, dass Maßnahmen, die auf eine Verbesserung der antiviralen Wirksamkeit zielen (z.B. der Einsatz höherer Dosierungen, längere Therapiedauer oder eine Kombinationstherapie), eine weitergehende Überprüfung verdienen.

Außerdem sollten neue Darreichungsformen antiviraler Medikamente erforscht werden, weil bei schwerkranken Influenzapatienten, die von Diarrhoe betroffen sein können, über eine veränderte Pharmakokinetik berichtet wurde (Hien 2004).

Es gibt Bedenken, daß junge Kinder und Patienten mit geistigen oder körperlichen Beeinträchtigungen nicht in der Lage sind, Zanamivir korrekt zu inhalieren (Imuta 2003). Weil jedoch durch das aktuell empfohlene Therapieregime eine Resistenz gegen Oseltamivir auftreten kann, und weil Zanamivir möglicherweise weniger dazu neigt, resistente Mutanten zu entwickeln (Moscona 2005), sollte Zanamivir in das Behandlungsarsenal für Infektionen mit dem Influenza A Virus (H5N1) aufgenommen werden.

Vorratshaltung der Medikamente

Einige Regierungen haben sich dazu entschlossen, Vorräte an Oseltamivir anzulegen. Die Menge an Oseltamivir, die von jedem Land vorrätig gehalten wird, hängt von vorhandenen Ressourcen sowie von der Bevölkerungsgröße ab. Die WHO hat Länder gedrängt, das Medikament im Voraus vorrätig zu halten (Abbott 2005). Zum Beispiel hat die niederländische Regierung einen Vorrat an Oseltamivir für 225.000 Behandlungen angelegt (Groeneveld 2005). Viele Entwicklungsländer

dürften es sich jedoch nicht leisten können, antivirale Medikamente auf Vorrat einzulagern.

Der Kostenvorteil der Vorratshaltung und die optimale Vorgehensweise beim Gebrauch antiviraler Medikamente wurde kürzlich für die israelische Bevölkerung untersucht. Die Daten hierzu (Anzahl von Krankheitsepisoden, Arztbesuchen, Krankenhauseinweisungen und Todesfällen) stammten aus vergangenen Influenzapandemien. Es wurden die Kosten für das Gesundheitswesen und die Gesamtkosten für die Wirtschaft, letztere einschließlich des Wertes für entfallene Arbeitstage, aber nicht einschließlich des Wertes für verlorenes Leben berechnet (Balicer 2005). Drei Vorgehensweisen für den Einsatz von Oseltamivir während einer Pandemie wurden definiert: Der therapeutische Einsatz, die Langzeit-Präexpositionsprophylaxe und die Kurzzeit-Postexpositionsprophylaxe für nahe Kontaktpersonen von Influenzapatienten (mit Indexpatienten unter Therapie). Die ersten beiden Vorgehensweisen könnten entweder die gesamte Bevölkerung oder nur diejenigen mit einem hohen Risiko für Komplikationen treffen. Die wirtschaftlichen Folgen jeder der drei Vorgehensweisen wurden mit dem Fall verglichen, dass nicht interveniert würde. Es wurden die Kosten für Vorratshaltung geschätzt und Kosten-Nutzen Analysen erstellt. Das günstigste Kosten-Nutzen Verhältnis ergab sich, wenn man vorrätige antivirale Medikamente entweder als rein therapeutische Maßnahme oder als Kurzzeit-Prophylaxe für exponierte Kontaktpersonen, ein Vorgehen, das „gezielte Prophylaxe“ genannt wird, verabreichte (Longini 2004). Das Ziel eines gezielten Vorgehens ist es, den Gebrauch von Medikamenten zu minimieren und gleichzeitig den Effekt zu maximieren. Daher ist in entwickelten Ländern die gezielte Prophylaxe besonders wichtig, um Ressourcen einzusparen.

Während in den meisten Entwicklungsländern der Einsatz von antiviralen Mitteln nicht erwartet wird, hängt der Gebrauch von antiviralen Mitteln in den entwickelten Ländern davon ab, ob die Medikamente knapp sind oder ausreichend zur Verfügung stehen (s. Tab. 3).

Es wird dringend davon abgeraten, einen persönlichen Vorrat an Oseltamivir anzulegen (Brett 2005, Moscona 2005), weil dies wahrscheinlich zur Unterdosierung oder zu inadäquaten Therapiezyklen führen würde, und somit die Entstehung von Oseltamivir resistenten Varianten gefördert würde. Darüberhinaus würde die persönliche Lagerung von Oseltamivir die vorhandenen, aber ohnehin nicht ausreichenden Vorräte, weiter schrumpfen lassen.

Jedes Krankenhaus sollte Antibiotika zur Behandlung von *Staphylococcus aureus* und anderer Sekundärinfektionen einlagern.

Allgemeine Maßnahmen

Zur Kontrolle ausgebrochener Infektionserkrankungen haben sich auch nicht medizinische Vorkehrungen als relevant erwiesen. In Thailand wurde in einem nationalen Programm gegen die H5N1 Vogelgrippe eine **Beteiligung der Bevölkerung** auf verschiedenen Ebenen berücksichtigt: Mitarbeiter des öffentlichen Gesundheitswesens und aus der Tiermedizin, ehrenamtliche Gesundheitshelfer in Dörfern und Gemeinden und andere Teilnehmer einer fortlaufenden nationalen Überwachungskampagne, die im Oktober 2004 mit schriftlichen Empfehlungen nationaler Behörden begann (Barnett 2005). Die Tatsache, dass im Jahre 2004 in Thailand 17 Patienten mit H5N1 infiziert wurden, während 2005 nur 5 Patienten infiziert wurden, könnte einen ersten Erfolg dieses nationalen Programmes gegen die H5N1

Vogelgrippe widerspiegeln (WHO 2005c). Benötigt wird eine interdisziplinäre Koordination, welche auch Bereiche außerhalb des Gesundheitswesens (insbesondere die Landwirtschaft, Wirtschaft, soziale und innere Angelegenheiten) mit einbezieht. Außerdem sollten berufliche Netzwerke außerhalb des Gesundheitssektors (z.B. Recht, Ausbildung, Tourismus) in den Planungsprozeß mit einbezogen werden.

Table 3. Empfohlener Gebrauch von antiviralen Medikamenten gemäß des niederländischen Gesundheitsministeriums (adaptiert nach Groeneveld 2005)

1. Wenn die Pandemie zuerst die Niederlande erreicht		
	Behandlung	Prophylaxe anbieten für
	Indexpatienten ^a	Familien, Mitbewohner und andere Kontaktpersonen des Indexpatienten: Postexpositionsprophylaxe
2. Bei manifester Pandemie oder im Falle einer großflächigen Viruseinschleppung aus dem Ausland		
Falls Neuraminidase-inhibitoren nicht ausreichend zur Verfügung stehen	Behandlung Risikogruppen ^b , spezielle Berufsgruppen ^c , und (falls relevant) Personen in pandemiespezifischen Risikogruppen ^a ; sonst gesunde Personen: falls sie aufgrund von Komplikationen hospitalisiert werden	
Falls Neuraminidase-inhibitoren ausreichend verfügbar sind	Behandlung Patienten mit influenza-typischen Symptomen.	Prophylaxe anbieten für Individuelle Patienten ^d und Risikogruppen, Berufsgruppen, und (falls relevant) Personen in pandemiespezifischen Risikogruppen ^e

a. So früh wie möglich nach Auftreten der ersten Symptome; wenn Behandlung nicht innerhalb der ersten 48 Stunden beginnt, bleibt sie möglicherweise wirkungslos.

b. Patienten mit schweren respiratorischen, pulmonalen oder kardiovaskulären Abnormalitäten oder Dysfunktionen, die, falls sie mit einem pandemischen Influenzavirus infiziert würden, ein großes Risiko hätten, eine pulmonale oder kardiovaskuläre Dekompensation zu erleiden. Patienten mit einem insulinpflichtigen Diabetes.

c. Alle Personen, die für die Diagnose, Behandlung und Betreuung von Influenzapatienten verantwortlich sind oder für das logistische Management der dafür erforderlichen Ressourcen.

d. Wenn durch den jeweils verantwortlichen Doktor als erforderlich angesehen

e. Nach Vakzinierung und während das Virus zirkuliert .

Eine wirkungsvolle **Kommunikation über Risiken** vor einer Pandemie kann während des eingetretenen Ereignisses Barrieren in einer Kommunikation über Risiken abbauen (USDHHS 2005). Auch zum Abbau sozialer Spannungen ist eine frühzeitige Kommunikation mit Risikogruppen und der Allgemeinbevölkerung von herausragender Bedeutung. Die allgemeine Bevölkerung sollte mit Hilfe der Massenmedien (Fernsehen, Radio) grundlegende Informationen über relevante Hygienevorkehrungen, präventive Maßnahmen, nicht empfehlenswerte Maßnahmen, Risikoverhalten und andere relevante Informationen erhalten. Um ein soziales Bewußtsein zu

schaffen, sollten Massenmedien zum Allgemeinwissen über die Bedrohung durch eine Influenzapandemie beitragen.

Fortbildungen für medizinisches Personal, die spezifisch auf Pandemievorbereitungen ausgerichtet sind, sind hilfreich, um die Compliance des medizinischen Personals bezüglich der persönlichen Schutzvorkehrungen und Maßnahmen zur Infektionskontrolle zu verbessern.

Schließlich sind Übungen und **Simulationen einer Pandemie** hilfreich, um zu erlernen, was im Falle einer Pandemie zu tun ist. Etwa 1000 Mitarbeiter des Gesundheitswesens und Zivilisten nahmen in der vietnamesischen Hauptstadt Hanoi an einer Notfallübung teil, um die offizielle Reaktion auf eine dortige Vogelgrippepandemie zu üben. Die von den Behörden der Stadt organisierte Übung involvierte Menschen aus der lokalen Umgebung des Ereignisses wie z.B. den Krankenhäusern und Sicherheits- und Armeeeinheiten aus der Region Hanoi Long Bien ([Thanhnhien 2005](#)).

Saisonale Influenzaimpfung

Risikogruppen sollten routinemäßig gegen Influenza geimpft werden. Dieses verringert die Wahrscheinlichkeit einer Virusreassortierung, da die Möglichkeit einer Doppelinfektion mit dem saisonal zirkulierenden Influenzavirus und dem möglichen pandemischen Stamm reduziert wird. Die Impfung mit inaktivierten Influenzaviren wird für folgende Personen, die ein erhöhtes Risiko für Komplikationen durch eine Influenzainfektion tragen, empfohlen (ACIP 2005):

- Personen über 65 Jahre
- Bewohner von Alten- und Pflegeheimen, in denen Personen aller Altersstufen mit chronischen Erkrankungen leben
- Erwachsene und Kinder mit chronischen pulmonalen oder kardiovaskulären Erkrankungen einschließlich Asthma (Hypertonie wird nicht als Hochrisikoerkrankung angesehen)
- Erwachsene und Kinder, die im vorangegangenen Jahr eine regelmäßige medizinische Überwachung oder einen Krankenhausaufenthalt aufgrund einer chronischen Stoffwechselerkrankung (einschließlich Diabetes mellitus), einer Nierendysfunktion, einer Hämoglobinopathie oder einer Immunsuppression (einschließlich medikamentös bedingter Immunsuppression oder durch das Humane Immundefizienz Virus, HIV) benötigten
- Erwachsene und Kinder mit Erkrankungen, die die Atemfunktion oder den Abfluß von Sekret aus der Lunge beeinträchtigen könnten, oder Erkrankungen, die das Risiko einer Aspiration erhöhen (z.B. geistige Behinderungen, Rückenmarksverletzungen, Anfallsleiden oder neuromuskuläre Erkrankungen)
- Kinder und Jugendliche zwischen 6 Monaten und 18 Jahren, die unter einer Langzeitbehandlung mit Aspirin stehen und daher nach einer Influenzainfektion ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Reye-Syndroms haben
- Frauen, die während der Influenzaperiode schwanger sein werden
- Kinder zwischen 6 und 23 Monaten

Politische Verantwortung

Einer der wichtigsten Faktoren ist die politische und soziale Bereitschaft, die Verbreitung der Erkrankung einzugestehen und zu melden. Ohne diese grundlegende Voraussetzung können keine weiteren nationalen Maßnahmen zur Prävention von Pandemien stattfinden. Für das Aufstellen eines Notfallplanes ist ein hohes Maß an politischer Unterstützung notwendig. Eine erhöhte regionale Zusammenarbeit und Vernetzung kann nicht nur bei der Planung zu einer gegenseitigen Unterstützung der beteiligten Personen führen, sondern kann auch als Instrument für einen erhöhten nationalen Druck und somit für politische Verantwortung genutzt werden (WHO 2004). Aufzeichnungen früherer Pandemien, besonders die von 1918, zeigen, dass eine Pandemie aufgrund ihrer Auswirkung auf die nationalen sozio-ökonomischen und politischen Strukturen (PPHSN 2004) katastrophale Konsequenzen für jedes Land haben kann.

Legale und ethische Belange

Bevor eine Pandemie auftritt, muss es eine angemessene Gesetzeslage geben. Im Falle einer nationalen Katastrophensituation wie die einer Pandemie, gibt es Maßnahmen im öffentlichen Gesundheitswesen, zu deren wirksamen Umsetzung die Unterstützung des nationalen Rechtssystems nötig ist. Zum Beispiel autorisiert eine Quarantäneverordnung bestimmte Einrichtungen und Personen, notwendige Maßnahmen zu ergreifen, die die Ausbreitung einer ansteckenden Erkrankung stoppen oder unter Kontrolle bringen (PPHSN 2004). Ähnliche Zwangsmaßnahmen könnten notwendig werden, falls eine Impfung zum Eindämmen der Pandemie notwendig würde.

Finanzielle Mittel

Länder mit begrenzten Ressourcen müssen für eine Influenzapandemie einen durchführbaren nationalen Notfallplan aufstellen, der auf vorhandenen Ressourcen und auf der Größe und Struktur der Bevölkerung basiert. Am wichtigsten für die Zuteilung von Geldern für Notfallsituationen wie die einer Influenzapandemie ist eine breite politische Unterstützung. Während der Planungen sollten mögliche Ressourcen zur Finanzierung einer Reaktion auf eine Pandemie erkannt werden.

Globale Strategie zur Kontrolle des Fortschreitens der hochpathogenen Vogelgrippe

Die wahrscheinlich fortschreitende Verbreitung der hoch pathogenen Vogelgrippe (HPAI) in neue Regionen wird eine aktive Intervention von den Risikoländern erfordern. Dies gilt besonders für die Länder und Regionen, die entlang der Fluglinien von Zugvögeln liegen. Eine Verstärkung der Überwachung, der Möglichkeiten zur Aufdeckung und der Notfallbereitschaft wird nötig sein. Von der Aufmerksamkeit der Öffentlichkeit, der Ausbildung und Fortbildung von Tierärzten und Tierarzthelfern, Landwirten, Händlern, Geflügeltransporteuren und Eiersuchern wird es abhängen, ob die Erkrankung entweder verhindert oder entdeckt und kontrolliert wird, oder ob ihre Etablierung und Unterhaltung in neu besiedelten Ökosystemen verhindert werden kann (FAO 2005).

Die FAO und die OIE haben in Zusammenarbeit mit der WHO eine Initiative zur Entwicklung einer globalen Strategie zur Kontrolle der Ausbreitung und zur Eradi-

kation der HPAI ergriffen. Das wesentliche Ziel dieser Initiative ist es, HPAI eventuell aus dem Bereich der Geflügeltierhaltung in Asien und Europa zu eliminieren und eine weitere Einführung der HPAI in nichtinfizierte Länder zu verhindern. Dadurch würde die globale Bedrohung einer menschlichen Pandemie reduziert, eine zuverlässige Geflügelproduktion gefördert, ein stabiler regionaler und internationaler Handel mit Geflügel und Geflügelprodukten gesteigert, die Sicherheit von Nahrung und Futter erhöht und der Lebensunterhalt für alle Beteiligten auf dem Geflügelsektor, insbesondere in armen ländlichen Gebieten, verbessert (FAO, OIE, WHO 2005).

Multiple opportunities exist for controlling highly pathogenic avian influenza: 1) prevent contact between wild and domestic poultry by use of screened poultry houses and treated water; 2) prevent contact between domestic waterfowl and gallinaceous poultry by use of screened houses and treated water and by exclusion of waterfowl from “wet markets”; 3) eradicate H5/H7 influenza viruses from gallinaceous poultry by culling or by using vaccines to prevent disease and transmission; 4) prevent or minimise contact between poultry, pigs, and humans and make vaccines and antiviral drugs available (Webster 2006).

Pandemiephase

During a pandemic phase the primary objective should be containment. It has been said that success depends on early identification of the first cluster of cases caused by the pandemic strain (Ferguson 2004), and on detection of a high proportion of ongoing cases (Ferguson 2005). Therefore, optimal surveillance at this point is essential for successful containment.

Surveillance

Die Beobachtung einer Pandemie sollte die Überwachung folgender Ereignisse beinhalten: Krankenhauseinweisungen von verdächtigen oder bestätigten Fällen einer Influenza durch den Pandemiestamm, Todesfälle unter verdächtigen oder bestätigten Fällen einer Influenza vom Pandemiestamm, Fehlen am Arbeitsplatz in Bereichen, die als wichtig eingestuft werden, Gebrauch von Impfstoffen für Routinegrippeimpfungen und für Impfungen gegen den pandemischen Influenzastamm (falls ein Impfstoff hierfür verfügbar ist), Nebenwirkungen, die auf einen Impfstoff gegen den pandemischen Stamm zurückzuführen sind (falls ein Impfstoff hierfür verfügbar ist), Datensammlung zum späteren Gebrauch für Berechnungen der Effektivität dieses Impfstoffes gegen den pandemischen Stamm, Überwachung des Gebrauches von Pneumokokkenimpfstoffen und der damit verbundenen Nebenwirkungen (falls dieser Impfstoff verfügbar ist und eingesetzt wird) und die Überwachung von antiviralen Medikamenten und deren Nebenwirkungen. Darüberhinaus muß sichergestellt werden, dass es einen Mechanismus gibt, der die Datensammlung, -interpretation und -weiterleitung zum Zwecke der Entscheidungsfindung sicherstellt. Darüber hinaus muss eine tägliche Berichterstattung über Erkrankungsfälle, einschließlich Informationen über eine mögliche Quelle der Infektion, an nationale Behörden und an die WHO erfolgen (WHO 2005e).

Therapie und stationäre Behandlung

So lange die Zahl der betroffenen Personen noch gering ist, sollten Patienten mit Verdacht auf oder mit nachgewiesener Influenza A (H5N1) im Krankenhaus isoliert werden, wenn eine klinische Beobachtung, angemessene Diagnostik oder antivirale Therapie erforderlich ist. Sowohl die Patienten als auch deren Familien brauchen Unterweisung in persönlicher Hygiene und in Maßnahmen zur Seuchenbekämpfung. Die Betreuung der Patienten umfasst die unterstützende Hilfe mit der Bereitstellung von Sauerstoff und Beatmungshilfen. Patienten mit Verdacht auf Influenza A (H5N1) sollten umgehend und mindestens bis zum Vorliegen der Ergebnisse der Labordiagnostik einen Neuraminidaseinhibitor erhalten (WCWHO 2005). Zu genaueren Einzelheiten siehe Hoffmann 2006.

Humanressourcen: Medizinisches Personal

Für medizinisches Personal, welches Kontakt zu Patienten hat, werden stark schützende Masken (NIOSH-zertifiziert N-95 oder entsprechende), langärmelige Kittel mit Manschetten, Gesichtsschutz oder Schutzbrillen und Handschuhe empfohlen. Nach Möglichkeit sollte die Anzahl des Pflegepersonals mit direktem Patientenkontakt und Zugang zur Umgebung der Patienten begrenzt werden. Medizinisches Personal, das mit Hochrisikotätigkeiten beschäftigt ist, bei dem z.B. Aerosole entstehen, sollte bei der Präexpositionsprophylaxe berücksichtigt werden (WCWHO 2005).

Geographisch ausgerichtete Prophylaxe und Maßnahmen zur sozialen Abschirmung

Zur Einschätzung der influenzabedingten Morbidität und Mortalität können Modelle benutzt werden. Auch wenn gegenwärtige Modelle, die für entwickelte Länder benutzt werden, nicht für Entwicklungsländer nützlich sind, können dennoch einige interessante Prinzipien für letztere berücksichtigt werden.

Mit Hilfe eines Simulationsmodelles über die Übertragung der Influenza in Südostasien wurde kürzlich vorgeschlagen, daß die Ausrottung einer entstehenden Pandemie durch eine Kombination aus geographisch ausgerichteter Prophylaxe und Maßnahmen zur sozialen Abschirmung möglich sei, falls die Basisreproduktionszahl R_0 des neuen Virus unter 1,8 läge (Ferguson 2005). Die Basisreproduktionszahl R_0 (Anderson 1992) quantifiziert die Übertragbarkeit irgendeines Pathogens, und ist definiert als die durchschnittliche Anzahl von sekundären Erkrankungsfällen, hervorgegangen aus einem typischen primären Erkrankungsfall in einer empfänglichen Population. Eine Erkrankung kann sich ausbreiten, wenn $R_0 > 1$ ist, aber wenn $R_0 < 1$ ist, wird die Übertragungskette unweigerlich aussterben. Demnach ist es Ziel der Kontrollpolitik, R_0 auf einen Wert unter 1 zu reduzieren. Dennoch schloss Ferguson aus diesem Simulationsmodell, daß für eine hohe Erfolgswahrscheinlichkeit eine gewisse Anzahl von Schlüsselkriterien erfüllt sein müssen: (1) Rasche Identifikation des ursprünglichen Erkrankungsherdes, (2) rasche und genaue Aufdeckung von Erkrankungsfällen und die Übergabe der Therapie an betroffenen Gruppen, (3) eine effektive Auslieferung der Therapie an einen Großteil der Zielbevölkerung, (4) ausreichende Vorratshaltung der Medikamente, (5) Kooperation der Bevölkerung mit der Seuchenbekämpfungsstrategie und insbesondere mit allen

Maßnahmen zur sozialen Abschirmung, die verordnet wurden, (6) internationale Zusammenarbeit in der Entwicklung der Politik sowie der Ausführung der Überwachung einer Epidemie und der Kontrollstrategien. Eine erfolgreiche Eindämmung ist unwahrscheinlich, wenn R_0 eines neuen pandemischen Stammes den Wert 1,8 übersteigt.

In einem stochastischen Influenza Simulationsmodell, bei dem eine ähnliche Herangehensweise benutzt wurde (Longini 2005), wurde vorgeschlagen, daß eine Kombination aus gezielter antiviraler Prophylaxe, präventive Impfungen und Quarantätemaßnahmen Virusstämme mit einem R_0 Wert bis zu 2,4 eindämmen könnte. Tatsächlich begrüßte die WHO beide vorangenannten modellhaften Entwürfe zur Antwort auf eine pandemische Influenza (WHO 2005g). Jedoch gibt es, was die Simulationsmodelle betrifft, kritische Meinungen. Zum Beispiel wurde angemerkt, daß Longinis Artikel voraussetzt, daß Oseltamivir bei einer Pandemie nützlich sein würde. Es könnte jedoch sein, daß Oseltamivir nicht gegen alle neuen Vogelgrippeviren wirksam ist (Chung 2005). So war Oseltamivir bei 50% der Patienten in Thailand unwirksam (Ferguson 2005). Der Umgang mit dem ständig wechselnden Erkrankungsmuster einer pandemischen Vogelgrippe erfordert einen Plan für unvorhergesehene Fälle, um sich auf das schlimmste Szenario vorzubereiten. Solche Modelle, die von einer größtmöglichen Katastrophe ausgehen, bieten wertvolle Informationen über die Planung von Ressourcen, z.B. die Anzahl der Beatmungsgeräte, die Menge an intensiv Pflegeplätzen und sogar über die erforderlichen Bestattungsmöglichkeiten (Chung 2005).

Schon während vergangener Pandemien wurden Maßnahmen zur Verstärkung der sozialen Abschirmung eingesetzt. Sie bleiben eine wichtige Möglichkeit, um auf weitere Pandemien zu reagieren (WHO 2005f). Diese Maßnahmen beinhalten Reise- oder Fortbewegungsbeschränkungen (Verlassen oder Betreten von Regionen, in denen eine Infektion aufgetreten ist), Schließung von Bildungseinrichtungen, Verbot von Massenversammlungen, Isolierung infizierter Patienten und solcher, bei denen der Verdacht auf eine Infektion besteht und Quarantäne von exponierten Personen oder Reisenden aus Gebieten, in denen eine Influenzainfektion mit einem pandemischen Stamm vorliegt (WHO 2005e). Dennoch muß die Wirksamkeit einiger Abschirmungsmaßnahmen, die erfolgreich zur Eindämmung von SARS eingesetzt wurden, für Influenza noch gezeigt werden. Der Grund dafür liegt darin, daß SARS Patienten vor Ausbruch der Erkrankung nicht infektiös sind, während Influenza Patienten bereits infektiös sind, bevor sie sichtbare Symptome entwickeln (Ho 2004).

Infektionswege: Symptomatische Fälle nachverfolgen

Es wird erwartet, dass aufgrund einer hohen präsymptomatischen Übertragbarkeit der Erkrankung die Kontrolle von Influenza durch Nachverfolgen von Kontakten zu Erkrankten sehr schwierig wird. Darüber hinaus wäre das Nachverfolgen von Kontakten bei Influenza wahrscheinlich wegen der sehr kurzen Inkubationszeit (2 Tage) und Infektionszeit (3-4 Tage) nicht durchführbar (Fraser 2004).

Grenzkontrolle

Während des Ausbruchs von SARS wurde bei Flugreisenden allgemein eine Untersuchung der Körpertemperatur durchgeführt. Entsprechend wurde Personen mit Fieber das Besteigen eines Flugzeuges untersagt. Ein Krankenhaus in Nähe des

Flughafens wurde ausgewählt, jeden Passagier, der am Flughafen mit Fieber aufgefallen war, aufzunehmen, zu diagnostizieren und zu behandeln (Ho 2004). Jedoch würden mit einer Vorrichtung zur Infrarotmessung der Körpertemperatur nur Patienten mit einer bereits symptomatischen Influenza entdeckt.

Hygiene und Desinfektion

Empfehlungen zur „Atemwegshygiene“, wie z.B. das Hand vor den Mund Halten beim Husten und das Unterlassen von Spucken, wurden mehr aufgrund von plausibler Effektivität als aufgrund von kontrollierten Studien gegeben (CDC 2003). Das Influenzavirus ist auf Oberflächen in der Umgebung überlebensfähig, und man nimmt an, dass es über Hände oder Infektionsträger übertragbar ist (WHO 2006). Die meisten, aber nicht alle kontrollierten Studien zeigen eine schützende Wirkung des Händewaschens, indem es zur Reduzierung von Infekten der oberen Luftwege führt; die meisten der untersuchten Infektionen waren wahrscheinlich viral, aber nur bei einem kleinen Prozentsatz handelte es sich um Influenza (Fasley 1999). Keine Studie scheint sich spezifisch mit Influenza auseinanderzusetzen (WHO 2006).

Mitteilungen über Risiken

Es sollte eine Strategie zur Mitteilung über Risiken entwickelt werden, die flexibel genug ist, um sie während der verschiedenen Pandemiephasen zu intensivieren. Dazu sollte ein angemessenes und sehr effektives Medium gefunden werden. Es ist ratsam, während der Phase zwischen zwei Pandemien einen offiziellen Sprecher zu benennen, der diese Aufgabe während der nachfolgenden Phasen der Pandemie weiterführt. Informationsquellen sollten glaubwürdig und von der Öffentlichkeit anerkannt sein, z.B. WHO, CDC, FAO. Der Sprecher bzw. die Sprecher sollte(n) idealerweise Autorität besitzen. Das Wecken von Angst und Panik sollte vermieden werden, praktische Informationen jedoch jedermann zugänglich sein (PPHSN 2004).

Zusammenfassung

Eine größere Influenzapandemie wird verheerende Konsequenzen mit unkalkulierbaren Risiken für die menschliche Gesundheit, die weltweite Wirtschaft und für die politische und soziale Stabilität in den meisten Ländern haben. Ausreichende finanzielle Ressourcen und eine gute medizinische Infrastruktur können helfen, einige dieser Konsequenzen zu lindern; dennoch werden Entwicklungsländer wahrscheinlich mit unzureichenden oder fehlenden Vorräten an antiviralen Medikamenten und mit dem Fehlen von entsprechenden Impfstoffen konfrontiert werden.

Das Pandemierisiko in Entwicklungsländern ist eng verbunden mit der Exposition der Menschen. In einigen afrikanischen, lateinamerikanischen und südostasiatischen Ländern schlafen die Menschen am selben Ort wie das Geflügel. In Südostasien und jenseits davon schaffen Märkte mit Lebendgeflügel ein Risiko für die Übertragung auf Menschen (Webster 2004). Um die Exposition der Menschen zu reduzieren, bedarf es in vielen Teilen der Welt einer verstärkten Ausbildung über den Umgang mit Geflügel und eines grundlegenden Wandels in kulturellen Gewohnheiten bei der Interaktion zwischen Mensch und Geflügel (World Report

2005). Einfache vorbeugende Maßnahmen bei der Nahrungszubereitung, dem Umgang mit Geflügel und das Vermeiden von kontaminiertem Wasser sind grundlegend zu berücksichtigen, bis wirksame Impfstoffe für Menschen gegen H5N1 verfügbar sind (Hayden 2005). Daher sollten Entwicklungsländern vorbereitende Maßnahmen auf eine Pandemie in Betracht ziehen und Gelder für die Bildung der Öffentlichkeit bereitzustellen, um kulturelle Veränderungen und Verbesserungen in der Hygiene zu bewirken.

Folgende fünf Handlungsstrategien zur Reduzierung des Risikos einer Pandemie wurden von der WHO festgelegt:

- Reduktion der Exposition von Menschen
- Kapazitäten zur raschen Eindämmung der Pandemie intensivieren (Einlagerung von ausreichend Therapiezyklen mit antiviralen Medikamenten für eine gezielte Prophylaxe, kombiniert mit Maßnahmen zur sozialen Abschirmung)
- Frühwarnsysteme verstärken
- Rasche Untersuchung von Erkrankungsfällen und Erkrankungsherden
- Allgemeine Kapazitäten im Gesundheitssystem schaffen

Falls die Übertragung eines neuen pandemischen Stammes auf Menschen beginnt, wird die Geschwindigkeit, mit der sich die Influenza ausbreitet, davon abhängen, wie früh sie entdeckt wird, und wie schnell die internationale Gemeinschaft mobilisiert werden kann und Unterstützung anbietet, einschließlich der Bereitstellung antiviraler Medikamente zur Prophylaxe. Daher sollten Regierungen zusätzlich zu den nationalen Vorbereitungen aktiv eine internationale Zusammenarbeit mit Nachbarländern suchen (Ho 2004). „Ohne internationale Kooperation kann sich keine Nation in Sicherheit wiegen“ warnte der Generaldirektor der WHO Lee Jong-Wook.

Auf einer Versammlung, einberufen von der WHO in Genf im November 2005, drückten Vertreter mehrerer Niedrigeinkommenländer ihre Besorgnis darüber aus, dass nicht genug getan wird, um im Falle einer Pandemie eine gerechte Verteilung der Medikamentenvorräten und Impfstoffe zu fördern. Viele Länder sind zu arm, um Vorräte an Medikamenten zu kaufen und haben keine Kapazität zur Herstellung von Impfstoffen oder Generika (World Report 2005). Westliche Nationen lagern antivirale Medikamente ein und entwickeln Impfstoffe, während sie arme Länder und solche mit mittlerem Einkommen in Sorge darüber lassen, dass sie keinen Zugang zu diesen potentiellen Lebensrettern haben werden. Auf dieser Versammlung befasste sich keiner der Anträge direkt mit der Frage eines gerechten Zuganges zu Medikamenten und Impfstoffen, falls eine Pandemie auftreten sollte (Enserink 2005).

Einer Pandemie sollte die Unterstützung von Entwicklungsländern durch westliche Nationen vorausgehen. Sobald eine Pandemie erst einmal begonnen hat, wird es zu spät sein. Pandemien kennen keine Grenzen. Daher sollten eine internationale Kooperation und eine gerechte Verteilung von Ressourcen so früh wie möglich beginnen.

References

1. ACIP 2005. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). July 13, 2005 / 54 (Early Release); 1-40. Available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr54e713a1.htm>
2. Anderson RM, May RM. Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control. Oxford Univ. Press, Oxford, 1992.
3. Axbott A. Avian flu special: What's in the medicine cabinet? *Nature* 435;407-409. Available from <http://www.nature.com/nature/journal/v435/n7041/full/435407a.html>
4. Balicer RD, Huerta M, Davidovitch N, Grotto I. Cost-benefit of stockpiling drugs for influenza pandemic. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1280-2. Full text at <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol11no08/04-1156.htm>
5. Barnett DJ, Balicer RD, Lucey DR, et al. A systematic analytic approach to pandemic influenza preparedness planning. *PLoS Med* 2005; 2: 1-7. Full text at <http://medicine.plosjournals.org/perlserv/?request=get-document&doi=10.1371/journal.pmed.0020359>
6. Brett AS, Zuger A. The run on tamiflu - should physicians prescribe on demand? *N Engl J Med* 2005; 353: 2636-37. Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/353/25/2636>
7. Brown H. Nations set out a global plan for influenza action. *Lancet* 2005; 366: 1684-5.
8. BWHO 2004. World is ill-prepared for "inevitable" flu pandemic. *Bull World Health Organ* 2004; 82:317-318.
9. CDC 2003. Centers for Disease Control and Prevention. Respiratory hygiene/cough etiquette in healthcare settings 2003 Dec 17 [cited 2005 Nov 18]. Available at: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/infectioncontrol/resphygiene.htm>
10. Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, et al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 201-9. Full text at <http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol11no02/04-1061.htm>
11. Chung PH. Preparing for the worst-case scenario. *Science* 2005; 310:1117-8.
12. CP/BSB 2003. Clinical Pharmacology/Biopharmaceutics Summary Background 2003. http://www.fda.gov/cder/foi/esum/2004/21246slr010,21087slr016_Tamiflu_Pharm_Biopharm_BPCA.pdf
13. de Jong MD, Thanh TT, Khank TH, et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med* 2005; 353: 2667-72. Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/353/25/2667>
14. Enserink M. Meeting seeks global consensus, highlights global disparities. *Science* 2005; 310: 1103.
15. Fal Falsey AR, Criddle MM, Kolassa JE, McCann RM, Brower CA, Hall WJ. Evaluation of a handwashing intervention to reduce respiratory illness rates in senior day-care centers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 200-2. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10100548>
16. FAO 2005. FAO Avian influenza disease emergency. Update on the avian influenza situation (as of 12/11/2005) – Issue no. 36. Available at: <http://www.fao.org/ag/againfo/subjects/documents/ai/AVIbull036.pdf>
17. FAO, OIE, WHO 2005. A Food and Agriculture Organisation (FAO), World Organisation for Animal Health (OIE) in collaboration with World Health Organisation (WHO) Global Strategy for the Progressive Control of Highly Pathogenic Avian Influenza (HPAI). November 2005. Available at: http://www.fao.org/ag/againfo/resources/documents/empres/AI_globalstrategy.pdf
18. Ferguson NM, Cummings DA, Cauchemez S, et al. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature* 2005; 437: 209-14. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16079797>
19. Ferguson NM, Fraser C, Donnelly CA, Ghani AC, Anderson RM. Public health risk from the avian H5N1 influenza epidemic. *Science* 2004; 304: 968-69.

20. Flahault A, Dias-Ferrao V, Chaberty P, Esteves K, Valleron AJ, Lavanchy D. Flu Net as a tool for global monitoring of influenza on the Web. *JAMA* 1998; 280: 1330-2. Full text at <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/280/15/1330>
21. Fleming D. Influenza pandemics and avian flu. *BMJ* 2005;331:1066-9.
22. Fraser C, Riley S, Anderson RM, Ferguson NM. Factors that make an infectious disease outbreak controllable. *PNAS* 2004; 101: 6146-51. Full text at <http://www.pnas.org/cgi/content/abstract/101/16/6146>
23. Groeneveld K, van der Noordaa J. Use of antiviral agents and other measures in an influenza pandemic. *The Neth J Med* 2005; 63: 339-43. Full text at <http://www.zuidencomm.nl/njm/getpdf.php?id=437>
24. Gubareva LV, Kaiser L, Matrosovich MN, Soo-Hoo Y, Hayden FG. Selection of influenza virus mutants in experimentally infected volunteers treated with oseltamivir. *J Infect Dis* 2001; 183: 523-31. Full text at <http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/issues/v183n4/000943/000943.html>
25. Hayden F, Croisier A. Transmission of Avian Influenza Viruses to and between Humans. *The J Infect Dis* 2005; 192: 1311-4.
26. Hayden FG. Antivirals for pandemic influenza. *J Infect Dis* 1997; 176: Suppl 1: Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9240696>
27. Hien TT, Nguyen TL, Nguyen TD, et al. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 2004; 350: 1179-88. Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/350/12/1179>
28. Ho MS, Su IJ. Preparing to prevent severe acute respiratory syndrome and other respiratory infections. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 684-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15522680>
29. Hoffmann C, Kamps BS. Drugs. In: *Influenza Report 2006; Wuppertal 2006*. Available from <http://InfluenzaReport.com/ir/drugs.htm>
30. Hoffmann C, Korsman S, Kamps BS. Treatment and Prophylaxis. In: *Influenza Report 2006; Wuppertal 2006*. Available from <http://InfluenzaReport.com/ir/tp.htm>
31. IHR 2005. International Health Regulations 2005. Available at: http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA58/WHA58_3-en.pdf
32. Imuta F, Toyoda M, Toyoda T. New application method of zanamivir with a straw. *Pediatr Int* 2003; 45: 366-7.
33. Johnson NP, Mueller J. Updating the accounts: Global mortality of the 1918–20 “Spanish” influenza pandemic. *Bull Hist Med* 2002; 76: 105-15. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11875246>
34. Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet* 2004; 364: 759-65. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15337401>
35. Korsman S. Vaccines. In: *Influenza Report 2006; Wuppertal 2006*. Available from <http://InfluenzaReport.com/ir/vaccines.htm>
36. Lipatov AS, Govorkova EA, Webby RJ, et al. Influenza: emergence and control. *J Virol* 2004; 78: 8951-9. Full text at <http://jvi.asm.org/cgi/content/full/78/17/8951?view=long&pmid=15308692>
37. Longini IM Jr, Halloran ME, Nizam A, Yang Y. Containing pandemic influenza with antiviral agents. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 623-33. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15033640>
38. Longini IM Jr, Nizam A, Xu S, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, Cummings DA, Halloran ME. Containing pandemic influenza at the source. *Science*. 2005 Aug 12;309(5737):1083-7.
39. McKimm-Breschkin J, Trivedi T, Hampson A, et al. Neuraminidase sequence analysis and susceptibilities of influenza virus clinical isolates to zanamivir and oseltamivir. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2264-72. Full text at <http://aac.asm.org/cgi/content/full/47/7/2264?view=long&pmid=12821478>

130 Vorkehrungen für eine Pandemie

40. Moscona A. Oseltamivir resistance--disabling our influenza defenses. *N Engl J Med* 2005; 353: 2633-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=16371626> – Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/353/25/2633>
41. Osterholm MT. Preparing for the next pandemic. *N Engl J Med* 2005; 352: 1839-42. Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/352/18/1839>
42. PPHSN 2004. Pacific Public Health Surveillance Network Guidelines for Influenza Preparedness & Control and Influenza Pandemic Preparedness (Part II). Prepared in Consultation with the PPHSN Influenza Specialist Group (ISG). Available at: http://www.spc.org.nc/phs/pphsn/Publications/Guidelines/Influenza/PPHSN_Influenza_pandemic-guidelines-partII-final_draft-oct04.pdf
43. Stillianakis NI, Perelson NS, Hayden FG. Drug resistance and influenza pandemics. *Lancet* 2002; 359: 1862-3.
44. Taubenberger JK, Reid AH, Lourens RM, Wang R, Jin G, Fanning TG. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. *Nature* 2005; 437: 889-93. Full text at <http://www.nature.com/nature/journal/v437/n7060/pdf/nature04230.pdf>
45. Thanhnien 2005. <http://www.thanhniennews.com/healthy/?catid=8&newsid=10854>
46. USDHHS 2005. United States Department of Health and Human Services 2005. Draft pandemic influenza preparedness and response plan. Annex 9: Communication and education. Available at: <http://www.hhs.gov/nvpo/pandemicplan/annex9.communication.pdf>
47. van Dalen PJ, Wijdenes C. Preparing for the next influenza pandemic. *Neth J Med* 2005; 63: 337-8. Full text at: <http://www.zuidencomm.nl/njm/getpdf.php?id=436>
48. Vardi A, Levin I, Berkenstadt H, et al. Simulation-based training of medical teams to manage chemical warfare casualties. *Isr Med Assoc J* 2002; 4: 540-4. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12120468>
49. WCWHO 2005. The Writing Committee of the World Health Organisation (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. Avian Influenza A (H5N1) Infection in Humans. *N Engl J Med* 2005; 353: 1374-85. Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/353/13/1374>
50. Webster RG, Peiris M, Chen H, Guan Y. H5N1 outbreaks and enzootic influenza. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 3-8. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol12no01/05-1024.htm>
51. Webster RG. Wet markets--a continuing source of severe acute respiratory syndrome and influenza? *Lancet*. 2004 Jan 17;363(9404):234-6.
52. WHO 2004: Informal consultation on influenza pandemic preparedness in countries with limited resources. Kuala Lumpur, Malaysia 23–25 June 2004. Department of Communicable Disease Surveillance and Response. http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2004_1/en/index.html
53. WHO 2005a: Geographical spread of H5N1 avian influenza in birds - update 28. Situation assessment and implications for human health. 18 August 2005. http://www.who.int/entity/csr/don/2005_08_18/en/index.html
54. WHO 2005b: Geographical Spread of H5N1 in Birds-update 34: 20 October 2005. http://www.who.int/csr/don/2005_08_18/en/index.html
55. WHO 2005c: Situation Updates: Accessed on January 25, 2006. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2006_01_25/en/index.html
56. WHO 2005d: WHO global influenza preparedness plan: The role of WHO and recommendations for national measures before and during pandemics. Available at: http://www.who.int/entity/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_5/en/index.html
57. WHO 2005e: Checklist for influenza pandemic preparedness planning 2005. <http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/FluCheck6web.pdf>
58. WHO 2005f: Avian influenza: assessing the pandemic threat. http://www.who.int/csr/disease/influenza/WHO_CDS_2005_29/en/index.html.

59. WHO 2005G: WHO Statement. Available at:
<http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2005/s08/en/index.html>
60. WHO 2006. World Health Organisation Writing Group. Nonpharmaceutical interventions for pandemic influenza, international measures. *Emerg Infect Dis.* 2006; 12: 81-7. Full text at <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol12no01/05-1370.htm>
61. Yen HL, Herlocher LM, Hoffmann E, et al. Neuraminidase inhibitor-resistant influenza viruses may differ substantially in fitness and transmissibility. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4075-84. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16189083>

Kapitel 6: Impfstoffe

Stephen Korsman

Übersetzt aus dem Englischen von Doris Behrens

Einführung

Bei Impfstoffen handelt es sich um apathogene Substanzen, die das Immunsystem veranlassen, so zu reagieren, dass es beim Zusammentreffen mit dem spezifischen pathogenen Agens, das durch das Vakzin repräsentiert wird, in der Lage ist, dieses zu erkennen und eine schützende Immunantwort aufzubauen, auch wenn der Körper diesem bestimmten pathogenen Agens noch niemals zuvor ausgesetzt gewesen ist.

Bei Impfstoffen handelt es sich um apathogene Substanzen, die das Immunsystem veranlassen, so zu reagieren, dass es beim Zusammentreffen mit dem spezifischen pathogenen Agens, das durch das Vakzin repräsentiert wird, in der Lage ist, dieses zu erkennen und eine schützende Immunantwort aufzubauen, auch wenn der Körper diesem bestimmten pathogenen Agens noch niemals zuvor ausgesetzt gewesen ist.

Seit mindestens 300 Jahren sind Influenzaviren unter der Menschheit verbreitet. Alle paar Jahre verursachen sie Epidemien und alle paar Jahrzehnte Pandemien. Weltweit führt dies jährlich zu 250.000 - 500.000 Todesfällen und etwa 3-5 Millionen Fällen einer ernsthaften Erkrankung, sowie zu einer Infektion bei 5-15% der Gesamtbevölkerung (WHO 2003). Heute sind wir in der Lage, jährlich 300 Millionen Dosen eines trivalenten Impfstoffes herzustellen - genug für die momentanen Epidemien in der westlichen Welt, aber nicht ausreichend für eine Pandemie (Fedson 2005).

Der Influenzaimpfstoff ist bezüglich der Prävention der Erkrankung und bezüglich der Prävention von Todesfällen wirksam. Die Weltgesundheitsorganisation berichtet, dass der Influenzaimpfstoff insbesondere bei Hochrisikogruppen und innerhalb von Routineimpfungen die effektivste vorbeugende Maßnahme darstellt, die verfügbar ist (WHO 2005e). Im Hinblick auf die gegenwärtige Angst vor einer bevorstehenden Influenzapandemie, "sind während einer Pandemie die Impfung und der Einsatz von antiviralen Medikamenten zwei der wichtigsten Maßnahmen zur Reduktion der Morbidität und der Mortalität." (WHO 2005d).

Impfstoffentwicklung

Rückblick

Das Prinzip der Impfung wurde schon im alten China angewendet. Gesunden Personen wurde Eiter von mit Pocken infizierten Patienten inokuliert, um der Ansteckung mit den natürlich vorkommenden Pocken vorzubeugen. In Europa wurde dieses Prinzip im frühen 18. Jahrhundert eingeführt. 1796 führte Edward Jenner seine ersten Experimente am Menschen durch. Dabei setzte er Kuhpocken ein, um gegen Pocken zu vakzinieren (vacca bedeutet im Lateinischen "Kuh"). 1931 wurde ent-

deckt, dass Viren in embryonalen Hühnereiern wachsen und 1940 entwickelte das Amerikanische Militär die ersten genehmigten inaktivierten Vakzine gegen Influenza, die auch im zweiten Weltkrieg eingesetzt wurden (Baker 2002, Hilleman 2000).

Jährliche Impfstoffherstellung

Alle Impfstoffe, die heute im Allgemeinen benutzt werden, sind aus Viren hergestellt, die in Hühnereiern gewachsen sind. Sie enthalten 15µg an Antigen von jedem der drei Influenzastämme, die für den Impfstoff des jeweiligen Jahres ausgewählt wurden - zwei Influenza A Stämme (H1N1 und H3N2) und einen Influenza B Stamm. Von der Auswahl der Virusstämme für den Impfstoff bis hin zum fertigen Impfstoff ist es ein langer Weg. Dieser Prozess kann 6 bis 8 Monate lang dauern.

Auswahl der Virusstämme für die jährlichen Impfstoffe

Throughout the year, 110 national influenza surveillance centres and 4 WHO collaboration centres in 82 countries around the world watch the trends in circulating strains of influenza. Genetic data is collected, and mutations identified. The WHO identifies the strains that are likely to most resemble the strains in circulation during the next year's winter seasons, and this information is shared with vaccine producers, who begin preparation for vaccine production.

This decision is made each year in February for the following northern hemisphere winter and September for the following southern hemisphere winter. Details of the planned February 2006 meeting can be seen on the WHO website (WHO 2005k).

For the northern hemisphere winter season from the end of 2004 to the beginning of 2005, the recommendations were as follows (WHO 2005h-i):

- ein A/Neukaledonien/20/99(H1N1)-ähnliche Virus
- ein A/Fujian/411/2002 (H3N2)-ähnliches Virus
- ein B/Shanghai/361/2002-ähnliches Virus

Für die Wintersaison der nördlichen Hemisphäre von 2005-2006 lauten die Empfehlungen folgendermaßen:

- ein A/Neukaledonien/20/99(H1N1)-ähnliche Virus
- ein A/Wellington/1/2004(H3N2)-ähnliches Virus
- ein B/Shanghai/361/2002-ähnliches Virus

Für die Wintersaison der nördlichen Hemisphäre von 2005-2006 lauten die Empfehlungen folgendermaßen:

- ein A/Neukaledonien/20/99(H1N1)-ähnliche Virus
- ein A/Kalifornien/7/2004(H3N2)-ähnliches Virus
- ein B/Shanghai/361/2002-ähnliches Virus

Für die Wintersaison der südlichen Hemisphäre ab Mitte 2006 lauten die Empfehlungen folgendermaßen:

- ein A/Neukaledonien/20/99(H1N1)-ähnliche Virus
- ein A/Kalifornien/7/2004(H3N2)-ähnliches Virus
- ein B/Malaysia/2506/2004-ähnliches Virus

Zum Beispiel bedeutet "A/Neukaledonien/20/99(H1N1)", dass es sich um ein Influenza A Virus vom Typ H1N1 handelt, und zwar um das zwanzigste Virus, das 1999 in Neukaledonien isoliert wurde. Man kann sehen, dass das H1N1 Influenza A Virus aus dem Impfstoff immer noch den im Umlauf befindlichen Virusstamm repräsentiert, während sich das H3N2 Virus mit der Zeit verändert hat. Offensichtlich war der Virusstamm A/Fujian/411/2002 für 2004 keine gute Voraussage. Tatsächlich war während der Wintersaison 2004/2005 die Rate der Impfversager ungewöhnlich hoch.

Arbeitsgänge in der Impfstoffherstellung

Kurz, nachdem die WHO die zirkulierenden Virusstämme, die für die kommende Saison zu erwarten sind, bekannt gegeben hat, beginnen die Impfstoffhersteller, den neuen Virusstamm für den Impfstoff herzustellen. Falls der ausgewählte Virusstamm derselbe ist wie der, der im vorherigen Impfstoff enthalten war, läuft der gesamte Prozess schneller ab.

Zuerst nimmt die CDC oder anderer Referenzquellen die Virusstämme, die eingesetzt werden sollen, und lassen sie zusammen mit einem Stamm wachsen, der PR8(H1N1 A/PR/8/34) genannt wird und soweit abgeschwächt wurde, dass er apathogen ist und nicht in der Lage ist, sich im Menschen zu vermehren (Beare 1975, Neumann 2005). Dadurch wird ein Reassortment möglich, dass zu einem Virus führt, welches sechs PR8 Gene sowie das Haemagglutinin (HA) und die Neuraminidase (NA) des saisonalen Virusstammes enthält. Anschließend wird das Virus für 2-3 Tage in embryonalen Hühnereiern inkubiert. Danach gewinnt man die Allantosflüssigkeit und die Viruspartikel werden in einer Lösung mit ansteigender Dichte zentrifugiert, um sie bei einer bestimmten Dichte zu konzentrieren und zu reinigen. Im weiteren Verlauf werden die Viren mit Hilfe von Formaldehyd oder β -Propiolacton inaktiviert, mit einem Detergenz zerstört und die HA sowie die NA werden aufgereinigt. Schließlich werden die Konzentrationen anhand des Ausmaßes der beobachteten Hämagglutination standardisiert (Hilleman 2002, Potter 2004, Treanor 2004).

Die Virusstämme werden etwa im Juni/Juli getestet, um eine adäquate Ausbeute, Reinheit und Wirksamkeit sicherzustellen. Anschließend werden die drei Virusstämme - zwei Influenza A- und ein Influenza B Stamm, die alle getrennt voneinander hergestellt wurden, in einem Impfstoff vereinigt. Dessen Inhalt wird bestätigt und der Impfstoff wird zur Verteilung in Spritzen verpackt.

Produktionskapazität

Gegenwärtig können weltweit etwa 300 Millionen trivalente Influenzaimpfstoffe pro Jahr hergestellt werden. Der überwiegende Teil davon wird in neun Ländern, nämlich Australien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, den Niederlanden, England und Amerika, produziert. Im Jahre 2003 wurden außerhalb dieser Länder und außerhalb Westeuropas nur 79 Millionen Impfdosen verbraucht. Weitere 13,8 Millionen Impfdosen wurden in Ungarn, Rumänien und Russland produziert und dort auch vor Ort eingesetzt (Fedson 2005).

Jährlich werden etwa 4-5 Millionen Dosen des attenuierten Lebendimpfstoffes hergestellt.

Verschiedene Typen des Influenzaimpfstoffes

Die verschiedenen Impfstofftypen, die heutzutage gegen die Influenza eingesetzt werden, lassen sich in Totimpfstoffe und Lebendimpfstoffe unterteilen. Weitere Impfstoffe dieser Art befinden sich in der Entwicklung. Darüber hinaus auch einige, die nicht in eine dieser Kategorien fallen, bei ihnen spielt eine gewisse genetische Manipulation eine Rolle..

Todimpfstoffe

Todimpfstoffe gegen Viren werden unterteilt in Impfstoffe mit ganzen Viren und in solche mit Virusspaltprodukten oder Untereinheiten von Viren.

Anfangs wurden Impfstoffe mit ganzen Viren entwickelt. Das Influenzavirus wurde im Allantossack von embryonalen Hühnereiern gezüchtet, anschließend aufgereinigt und mit Hilfe von roten Blutzellen konzentriert. Abschließend wurde es mit Formaldehyd oder β -Propiolacton inaktiviert. Später ersetzte man diese Art der Aufreinigung und Konzentration durch eine Aufreinigung mittels Zentrifugation, noch später durch die Dichtegradientenzentrifugation. Dabei präzipitieren Viruspartikel einer spezifischen Dichte zu einem gewissen Grad in einer Lösung von ansteigender Dichte. Hinterher wurden die vorhandenen Methoden zur Aufreinigung und Konzentration durch eine Aufreinigung mit einer Filtermembran ergänzt (Hilleman 2002, Potter 2004).

Impfstoffe mit ganzen Viren gelten als sicher und werden gut vertragen. Die Wirksamkeit liegt bei Kindern und Erwachsenen zwischen 60 und 90%.

Impfstoffe, die Virusspaltprodukte enthalten, werden genauso hergestellt wie Impfstoffe, in denen ganze Viren enthalten sind. Allerdings werden die Viruspartikel mit Hilfe von Detergentien oder früher mit Äther abgespalten.

Impfstoffe mit Virusuntereinheiten setzen sich aus aufgereinigten HA und NA Proteinen zusammen, wobei die übrigen Virusbestandteile entfernt wurden.

Impfstoffe, die Virusspaltprodukte enthalten und Impfstoffe mit Virusuntereinheiten führen zu weniger lokalen Reaktionen als Impfstoffe mit ganzen Viren. Eine einzelne Dosis führt in einer Population, die ähnlichen Viren ausgesetzt ist, zu adäquaten Antikörperspiegeln (Couch 1997, Hilleman 2002, Potter 2004). Falls jedoch eine Pandemie mit einem neuartigen Influenzavirus auftreten sollte, könnte dies nicht ausreichend sein und man geht davon aus, dass dann zwei Dosen benötigt würden.

Influenzaimpfstoffe mit inaktivierten Viren werden im Allgemeinen intramuskulär verabreicht. Allerdings werden auch intradermale (Belshe 2004, Cooper 2004,

Kenney 2004) und intranasale (Schleimhaut) Applikationen (Langley 2005) untersucht.

Lebendimpfstoffe

Lebendimpfstoffe mit kälteadaptierten, abgeschwächten Influenzaviren (CAIV) zur intranasalen Anwendung sind in den USA seit Juli 2003 verfügbar. In der ehemaligen Sowjetunion sind abgeschwächte Lebendimpfstoffe gegen Influenza schon seit mehreren Jahren in Gebrauch. Der Impfstoff besteht aus einem abgeschwächten „Mastervirus“, in das HA und NA Gene eingefügt wurden. Die Hauptviren tragen die Bezeichnung A/AnnArbor/6/60 (H2N2) und B/AnnArbor/1/66 (Hoffman 2005, Palese 1997, Potter 2004). Das Hauptvirus des Impfstoffes ist kälteadaptiert. Mit anderen Worten, es wurde so verändert, dass es am besten bei 25°C wächst, was bedeutet, dass es bei normaler menschlicher Körpertemperatur abgeschwächt wird. Es konnte gezeigt werden, dass durch den Adaptationsprozess in den drei Polymerasegenen des Virus, nämlich PA, PB1 und PB2, stabile Mutationen entstanden sind (Hilleman 2002, Potter 2004).

Die Vorteile der Applikation eines Lebendimpfstoffes auf die Nasenschleimhaut liegen in der Entwicklung einer lokalen neutralisierenden Immunität, einer zellvermittelten Immunantwort, sowie einer kreuzreagierenden und länger dauernden Immunantwort (Couch 1997).

Sorge bereitet beim CAIV Impfstoff allerdings die Frage der Sicherheit bei immunkompromittierten Patienten und eine mögliche Interaktion zwischen den in dem Impfstoff vorhandenen Virusstämmen, welche möglicherweise zu einer verminderten Wirksamkeit führen könnte. Eine Schädigung von Schleimhautoberflächen, wenn auch weit geringer als bei Influenzaviren vom Wildtyp, können zu einer Anfälligkeit gegenüber Sekundärinfektionen führen. Bei immunkompetenten Personen scheint es allerdings keine Sicherheitsbedenken zu geben. Mehr Bedenken für die Zukunft gibt es bezüglich einer möglichen genetischen Regeneration - wobei die Mutationen, welche die Abschwächung bewirkt haben, zurückverwandelt werden in ihren Wildtyp Status - und bezüglich eines Reassortments mit Wildtyp Influenzaviren, was zu einem neuen Virusstamm führen würde. Allerdings fanden Studien, in denen diese Bedenken untersucht wurden, keinen Grund zur Besorgnis (Younger 1994).

Impfstoffe und Technologien in der Entwicklung

Es besteht die Hoffnung, dass **Zellkulturen** wie die aus der Madin-Darby Hundekiere (MDCK) oder Vero (Niere des Afrikanischen Grünaffens) allmählich den Gebrauch von Hühnereiern ersetzen könnten. Dies würde zu einer größeren Produktionskapazität und zu einem weniger arbeitsintensiven Kultivierungsprozess führen. Es braucht jedoch Zeit und ist kostspielig, solche Produktionsstätten aufzubauen. Die meisten Impfstoffhersteller beginnen erst jetzt damit.

Die Methode der **reversen Genetik** erlaubt eine spezifische Manipulation der Influenzagenome. Dabei werden Genomsegmente gegen die gewünschten Segmente ausgetauscht (Palese 1997, Palese 2002b). Aufbauend auf diese Methode wurden mehrere auf Plasmide basierende Methoden (Neumann 2005) zur Konstruktion neuer Impfstoffviren entwickelt, aber noch nicht kommerziell genutzt. Eine gewisse Anzahl an Plasmiden, das sind kleine, runde Teile der DNA, welche die Gene und

Promotorregionen des Influenzavirus enthalten, werden in Zellen eingefügt, die in der Lage sind, virale Genomsegmente und Proteine zu produzieren, um ein neues Viruspartikel zu bilden. Falls diese Methode in größerem Stil eingesetzt werden könnte, könnte sie die Entwicklung neuer Impfstoffe vereinfachen und beschleunigen - anstelle der beschwerliche Aufgabe, für die Herstellung von Lebendimpfstoffen aus abgeschwächten Viren das Reassortment in Eiern zu erlauben und dann nach dem korrekten Reassortment zu suchen (6 Gene vom Hauptvirusstamm des Impfstoffes und HA sowie NA aus dem ausgewählten Virusstamm für den neuen Impfstoff), könnten die Impfstoffhersteller einfach die HA- und NA-Gene in ein Plasmid einfügen.

Gegen verschiedene virale und bakterielle Erreger sind **DNA-Impfstoffe** getestet worden. Das Prinzip, nach dem der Impfstoff wirkt, beruht auf der Inokulation mit DNA. Diese DNA wird von antigenpräsentierenden Zellen aufgenommen, wodurch diese in die Lage versetzt werden, in ihrem Zytosol virale Proteine zu produzieren. Die viralen Proteine werden dann vom Immunsystem erkannt, woraus sowohl eine humorale als auch eine zelluläre Immunantwort resultiert (Hilleman 2002).

Impfstoffe mit konservierten Proteinen wurden auch in Betracht gezogen. Zu diesen Proteinen gehören die M2 und die NP Proteine. Man hofft darauf, dass durch die Herstellung einer Immunität gegen konservierte Proteine, z.B. Proteine, die keinen antigenen Veränderungen unterliegen wie HA und NA, ein Impfstoff hergestellt werden kann, der nicht jährlich "neu erfunden" werden muss. Auch im Hinblick auf einen Impfstoff im Rahmen einer Influenzapandemie steht dies auf der Tagesordnung der WHO (Couch 2005). Bei Labortieren haben sich solche Impfstoffe als wirksam erwiesen, aber es liegen keine Daten über Studien am Menschen vor. "Generische" Impfstoffe auf HA-Basis, die auf beständige Regionen im Protein gerichtet sind, werden auch in Erwägung gezogen (Palese 2002b).

In Impfstoffen gegen andere Erreger wurden **Adjuvantien** verwendet. Derzeit wird geprüft, ob sie auch bei Influenzaimpfstoffen eine Rolle spielen könnten. Adjuvantien haben den Zweck, die Immunantwort auf einen Impfstoff zu verstärken. Auf diese Weise ermöglichen sie entweder eine Reduktion der Antigendosis, eine stärkere Wirksamkeit, oder beides. In den Vereinigten Staaten ist Alum das einzige registrierte Adjuvant. In Europa wird seit 1997 MF59, eine Öl/Wasser Emulsion, benutzt (Wadman 2005). In frühen klinischen Studien zeigte sich ein Impfstoff, der die äußeren Membranproteine der *Neisseria meningitidis* nutzt, erfolgreich (Langley 2005).

Weitere Untersuchungen beschäftigen sich mit der Abschwächung des Virus durch **Deletion des NS1** Gens oder durch Verminderung der Aktivität dieses Gens. NS1 produziert ein Protein, welches die Funktion von Interferon-alpha ($IFN\alpha$) hemmt. Wenn ein Influenzavirus vom Wildtyp eine Person infiziert, dann antagonisiert das NA1 Protein $IFN\alpha$, das einen antiviralen Effekt hat. Eine Infektion mit einem NS1-defizienten Virus würde vom Immunsystem schnell überwunden werden, hoffentlich in eine Immunantwort münden, aber keine Symptome hervorrufen (Palese 2002b).

Durch Deletion des M2 oder des NS2 Genes können Influenzaviren mit einem Replikationsdefekt hergestellt werden (Hilleman 2002; Palese 2002b). Dadurch kann nur eine einzige Replikationsrunde stattfinden. Sie wird abgebrochen, bevor es zur Ausbildung von infektiösen Viruspartikeln kommt. Die Expression der Proteine

führt zu einer Immunantwort, wobei keine Gefahr besteht, dass die Infektion sich auf andere Zellen oder Personen ausbreitet.

Efficacy und Effectiveness

Als serologischer Marker für die Immunantwort auf einen Impfstoff oder als Marker für die "Efficacy" des Impfstoffes dient die Antikörperreaktion. Sie wird durch die Titermessung der Hämagglutinationinhibition bestimmt. Bei Personen, deren Immunsystem schon durch eine frühere Exposition gegenüber Viren vom selben Subtyp angeregt wurde, kommt es nach Verabreichung der verschiedenen Impfstofftypen zu einer ähnlichen Antikörperreaktion. Bei Personen ohne eine derartige vorangegangene Exposition (entweder durch Impfung oder durch natürliche Infektion) fällt die Antikörperreaktion nach Gabe eines Impfstoffes mit Spaltprodukten oder Virusuntereinheiten schwächer aus. Dann sind zwei Dosen erforderlich.

Bei gesunden, „geprägten“ (=antigenerfahrenen) Erwachsenen sprechen 80-100% der Geimpften bereits nach einer Dosis an. Nicht geprägte Erwachsene erreichen diese Quote erst nach zwei Dosen. In anderen Populationen ist die Impfung weniger erfolgreich:

Tabelle 1: Efficacy der Influenzaimpfung*

Population	Efficacy
Gesunde Erwachsene und die meisten Kinder	80-100 %
Nierenversagen (chronisch)	66 %
Nierentransplantation	18-93 %
Hämodialyse	25-100 %
Knochenmarktransplantation	24-71 %
Krebs	18-60 %
HIV-Infektion	15-80 %

*adaptiert nach Pirofzki 1998, Potter 2004, Musana 2004

Die Effectiveness (im Folgenden Effektivität), definiert durch Prävention von Krankheit, ist bei Kindern und gesunden Erwachsenen unter 65 Jahren mit 70-90% im Allgemeinen etwas geringer. Bei den über 65-jährigen beobachtet man eine noch niedrigere Rate von 30-40%. Dennoch kann der Impfstoff bei Personen über 65 Jahren zu 20-80% vor Tod durch Influenza schützen. Durch wiederholte jährliche Impfungen sinkt das Sterblichkeitsrisiko stärker als durch eine einzige Impfung (Govaert 1994, Gross 1995, Nichol 1994, Partriarca 1985, Voordouw 2004). In einer Studie von Gurfinkel et al. (2004) konnte bei Patienten mit vorangegangenem Myokardinfarkt (MI) eine Reduktion des Risikos, innerhalb eines Jahres zu versterben, gezeigt werden (6% in der geimpften Gruppe, 13% in der Kontrollgruppe). Betrachtete man die Gruppe der verstorbenen Patienten, die einen erneuten MI erlitten hatten oder erneut hospitalisiert worden waren, waren es 22% gegenüber 37%. Diese Ergebnisse sind möglicherweise auf einen nicht spezifischen Effekt der Immunantwort zurückzuführen. Weitere Studien zu Untersuchung des Einflusses einer Influenzaimpfung auf akute Koronarsyndrome sind geplant.

Die Impfung des Pflegepersonals gegen Influenza reduziert die Exposition einer vulnerablen Population gegenüber Influenza.

In mehreren gesunden Populationen wurden Studien zur Effektivität der Impfung im Hinblick auf gesundheitliche Vorteile und Kosten durchgeführt (Bridges 2000, Langley 2004, Monto 2000, Wilde 1999). Daraus geht hervor, dass es sicherlich individuelle gesundheitliche Nutzen gibt und auch weniger Fehltag am Arbeitsplatz. Die Impfung von gesunden, im Erwerbsleben stehenden Erwachsenen führt im Vergleich zu durch Krankheit bedingte Fehlzeiten am Arbeitsplatz und daraus resultierendem Produktionsausfall möglicherweise nicht zu Kosteneinsparungen. Die Impfung von gesundem Pflegepersonal wird nicht nur wegen der gesundheitlichen Vorteile und kürzerer Ausfallszeiten am Arbeitsplatz empfohlen, sondern weil man annimmt, dass Krankenhausangestellte dazu neigen, trotz einer akuten fieberhaften Erkrankung zur Arbeit zu gehen. Neuere Studien haben gezeigt, dass die Impfung des Pflegepersonals die in Pflegeheimen und Krankenhäusern erworbenen Influenzainfektionen reduziert (Pachuki 1989, Potter 1997).

Nebenwirkungen

Die gefährlichste Nebenwirkung des Influenzaimpfstoffes ist, neben dem Auftreten einer Hühnereiweißallergie, das Guillain-Barré Syndrom. Es ist jedoch selten, die jährliche Rate sank von 0,17 Erkrankungen auf 100.000 Geimpfte im Jahre 1993-1994 auf 0,04 im Jahre 2002-2003 (Haber 2005).

Als häufigste Nebenwirkungen treten für 1-2 Tage anhaltende Schmerzen, Rötungen und Schwellungen an der Injektionsstelle auf (10-64%). Darüber hinaus kann es bei etwa 5% der Geimpften zu systemischen Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Fieber, Schwäche und Myalgie kommen (Belshe 2005, Musana 2004, Potter 2004). Diese Nebenwirkungen sind überwiegend auf eine lokale Immunantwort zurückzuführen, wobei es durch Interferonproduktion zu systemischen Auswirkungen kommt. Lokale Nebenwirkungen treten häufiger nach Impfung mit ganzen Viren als nach Gabe eines Impfstoffes mit Untereinheiten oder mit Virusspaltprodukten auf. Auch findet man nach intradermaler Impfung häufiger lokale Nebenwirkungen als nach intramuskulärer Impfung.

Todimpfstoffe können keine Influenzainfektion hervorrufen, weil sie keine lebenden Viren enthalten. Häufig wird eine Erkrankung der Atemwege zu Unrecht auf eine Influenzaimpfung zurückgeführt. Lebendimpfstoffe mit abgeschwächten Viren enthalten lebende Viren. Nebenwirkungen wie Schnupfen, verstopfte Nase, Halsschmerzen und Kopfschmerzen sind die häufigsten, jedoch insgesamt selten auftretenden Nebenwirkungen. Gelegentlich kann es auch zu Bauchschmerzen, Erbrechen und Myalgien kommen (Musana 2004). Lebendimpfstoffe mit abgeschwächten Viren werden nicht für Kinder unter 5 Jahren empfohlen, obwohl eine Studie von Piedra et al. (Piedra 2005) die Sicherheit dieses Impfstoffes bei Kindern ab 18 Monaten nachgewiesen hat. Unterschiedliche Meinungen gibt es bezüglich der Möglichkeit, dass der Impfstoff bei Kindern zwischen 18 und 34 Monaten zur Verschlechterung eines Asthmas führen könnte (Bergen 2004, Black 2004, Glezen 2004). Man sollte jedoch beachten, diese Impfstoffe nicht bei immunkompromittierten Patienten einzusetzen.

Empfehlungen zur Anwendung

Indikationen

Zielgruppen

Folgende Gedankstütze hilft, sich die wesentlichen Gruppen, die geimpft werden sollen, zu merken: FLU-A (Musana 2004).

F - Facilities: Einrichtungen wie Altersheime oder Pflegeheime für chronisch Kranke

L - Likelihood of transmission to high risk persons: Die Wahrscheinlichkeit der Übertragung auf Personen mit hohem Erkrankungsrisiko. Angestellte im Gesundheitswesen und Pflegepersonal können ebenso wie andere Angestellte in Institutionen, die mit Hochrisikopersonen arbeiten, die Influenza auf Patienten übertragen. Auch Personen, die mit Hochrisikopersonen zusammenleben, gelten als mögliche Überträger.

U - Underlying medical conditions: Grunderkrankungen wie Diabetes mellitus, chronische Herz- oder Lungenerkrankung, Schwangerschaft, Karzinom, Immunschwäche, Nierenerkrankung, Patienten nach Organtransplantation und andere.

A - Age: Alter >65 Jahre oder zwischen 6 und 23 Monaten

Weil ab dem 50. Lebensjahr das Risiko, an Influenza zu erkranken, linear ansteigt, unterstützen einige Experten zusätzlich zur Impfung der über 65-jährigen auch die Impfung für 50- bis 64-jährige.

Eine Studie aus England, in der die Einstellung von Mitarbeitern aus dem Gesundheitswesen gegenüber solch einer Vorgehensweise untersucht wurde, waren die Meinungen gleichermaßen geteilt (Joseph 2005). In den USA wird die Impfung für alle Bürger ab dem 50. Lebensjahr empfohlen, während sie in Kanada allen angeboten wird, die älter als 6 Monate sind.

In Zeiten einer eventuell bevorstehenden Pandemie, gibt es auch andere wichtige Zielgruppen für eine Impfung - im Fernen Osten wurden Arbeiter, die mit Geflügel umgehen, geimpft, um einer Infektion mit zirkulierenden menschlichen Influenzastämmen vorzubeugen. Dieser Impfstoff wird nicht gegen die Vogelgrippe schützen, aber er wird helfen einer zweifachen Infektion vorzubeugen, falls es zu einer Vogelgrippeinfektion kommen sollte. Dabei würde auch die Möglichkeit eines Reassortments von zwei Stämmen in einem menschlichen Wirt reduziert werden. Aus demselben Grund wird jemandem, der in Gebiete reisen möchte, in denen die Vogelgrippe ausgebrochen ist, geraten, sich gegen die menschliche Influenza impfen zu lassen (Beigel 2005).

Richtlinien

Die Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation darüber, wer gegen Influenza geimpft werden sollte, lauten (WHO 2005b-c, WHO 2005f):

- Einwohner von Einrichtungen für ältere Menschen und Behinderte
- Ältere Menschen, die nicht in einer Pflegeeinrichtung leben, aber an einer chronischen Herz- oder Lungenerkrankung, einer metabolischen oder renalen Erkrankung oder an einer Immunschwäche leiden.
- Alle Personen, die älter als 6 Monate sind und an einer der oben aufgeführten Erkrankungen leiden.
- Ältere Personen jenseits der national festgelegten Altersgrenze, unabhängig von anderen Risikofaktoren.
- Weitere Personengruppen, die aufgrund von nationalen Daten bestimmt wurden, wie z.B. Kontaktpersonen von Hochrisikopersonen, Schwangere, Mitarbeiter des Gesundheitswesens und andere Personen mit Schlüsselfunktionen in der Gesellschaft, sowie Kinder zwischen 6 und 23 Monaten.

Die Empfehlungen der CDC lauten, bis auf wenige Ergänzungen, ähnlich (Harper 2004, CDC 2005):

- Bewohner von Altenheimen und Einrichtungen für Langzeitpflege
- Personen zwischen 2 und 64 Jahren mit einer chronischen Grunderkrankung
- Alle Kinder zwischen 6 und 23 Monaten
- Erwachsene über 65 Jahre - hohes Risiko
- Erwachsene über 50 Jahre – empfohlen
- Alle Frauen, die während der Influenzasaison schwanger sein werden
- Kinder zwischen 6 Monaten und 18 Jahren unter einer Aspirin Dauertherapie
- Mitarbeiter des Gesundheitswesens, die direkt in die Patientenversorgung eingebunden sind
- Ambulantes Pflegepersonal und Mitbewohner von Kindern im Alter von 0 bis 23 Monaten

In Südafrika gelten Richtlinien, wonach die Bevölkerung in 4 Gruppen von möglichen Impfstoffempfängern eingeteilt wird (zusammengefasst von Schoub 2005)

- Kategorie 1 - Personen mit besonderem Risiko (z.B. für Komplikationen einer Influenza)
 - All persons over the age of 65 years
 - Persons with chronic pulmonary or chronic cardiac disease
 - Immunosuppressed persons
 - Pregnancy – women who will be in the second or third trimester during the winter season. Vaccination is contraindicated in the first trimester.

142 Impfstoffe

- Children with chronic pulmonary or cardiac diseases as well as immunosuppressed children. Children on aspirin therapy should also be immunised because of the risk of Reye's syndrome.
 - Alle Personen über 65 Jahre
 - Personen mit chronischer Lungen- oder Herzerkrankung
 - Personen mit geschwächtem Immunsystem
 - Schwangerschaft - Frauen, die während der Wintersaison im zweiten oder dritten Trimenon schwanger sein werden. Im ersten Trimenon ist die Influenzaimpfung kontraindiziert.
 - Kinder mit chronischer Lungen- oder Herzerkrankung, sowie immunsupprimierte Kinder. Kinder unter Aspirintherapie sollten wegen des Risikos eines Reye-Syndroms geimpft werden.
- Kategorie 2 - Personen, die Kontakt haben zu Personen mit erhöhtem Risiko
 - Mitarbeiter des Gesundheitswesens, Pflegekräfte von alten Menschen und von Patienten mit erhöhtem Risiko sowie Personen, die mit Hochrisikopersonen zusammen leben.
 - Kategorie 3 - Impfungen am Arbeitsplatz.
 - Kategorie 4 - Persönlicher Schutz

Australische Richtlinien (Hall 2002)

- Alle Personen, die 65 Jahre alt oder älter sind
- Aboriginals oder Torres Strait Islander, die 50 Jahre alt oder älter sind
- Personen, die 6 Monate alt sind oder älter und an einer kontrollbedürftigen chronischen Erkrankung leiden, oder im vorangegangenen Jahr aufgrund dieser Erkrankung stationär behandelt wurden.
- Personen, die 6 Monate alt sind oder älter und an einer chronischen Erkrankung der Lunge oder des Kreislaufs leiden (außer Asthma)
- Bewohner von Altenheimen oder Langzeit-Pflegeeinrichtungen
- Kinder und Jugendliche im Alter von 6 Monaten bis zu 18 Jahren, wenn sie unter einer Langzeit Aspirintherapie stehen (weil sie durch das Aspirin gefährdet sind, beim Auftreten von Fieber ein Reye-Syndrom zu entwickeln)
- Pflegekräfte und andere Mitarbeiter, die den oben genannten Hochrisikogruppen helfen
- Weitere Bevölkerungsgruppen, für die man eine Impfung gegen Influenza in Erwägung ziehen sollte, sind Schwangere, Personen, die nach Übersee reisen und HIV-infizierte Patienten..

Die meisten Länder, in denen Richtlinien vorliegen, haben ähnliche Empfehlungen. Obwohl auch Kanada ähnliche Empfehlungen für Bevölkerungsgruppen mit

hoher Priorität ausspricht, unterstützt es aktiv die Impfung für alle, die älter als 6 Monate sind (Orr 2004).

Falls es tatsächlich zu einer Pandemie kommen sollte, werden die Empfehlungen wahrscheinlich auf jedermann ausgedehnt werden. Dennoch werden Personen, die unmittelbares Kontaktrisiko haben, wie medizinisches Personal, Polizisten und Militärangehörige, höchste Priorität erlangen.

Kontraindikationen

Zur Impfung gegen Influenza bestehen folgende Kontraindikationen:

- Hühnereiweißallergie - Die Impfstoffe werden in Eiern hergestellt. Schwere allergische Reaktionen wie eine Anaphylaxie können, wenn auch selten, auftreten.
- Akute fiebrige Erkrankung - In diesem Fall sollte die Impfung verschoben werden. Leichtere Erkrankungen wie eine leichte Infektion der oberen Luftwege, oder eine allergische Rhinitis sind keine Kontraindikation.
- In der Vergangenheit wurde das erste Trimenon einer Schwangerschaft als Kontraindikation angesehen. Im Jahre 2004 wurden die Empfehlungen allerdings geändert. Gegenwärtig geht aus den Richtlinien hervor, dass eine Impfung in jedem Trimenon einer Schwangerschaft vorgenommen werden kann (Bettes 2005, Harper 2004).
- Früher wurde auch ein stattgehabtes Guillain-Barré Syndrom als Kontraindikation angesehen. Es gilt nun aber nicht mehr als Kontraindikation für den Einsatz eines inaktivierten Impfstoffes (Fleming 2005).

Für den Gebrauch von Impfstoffen mit attenuierten Lebendimpfstoffen bestehen folgende Kontraindikationen (Medimmune 2005):

- Alter unter 5 Jahren oder über 65 Jahren
- Immunokompromittierte Patienten - der Gebrauch von Impfstoffen mit abgeschwächten lebenden Viren ist hier kontraindiziert. Stattdessen sollten inaktivierte Impfstoffe verwendet werden. Vorsicht ist geboten, wenn dieser Impfstoff Personen verabreicht wird, die mit immunkompromittierten Patienten in Kontakt treten könnten. Dies löste bereits 2004 kontroverse Diskussionen aus, als die Impfstoffvorräte knapp wurden (Manion 2005). HIV-infizierte Patienten weisen in den ersten Jahren ihrer Erkrankung möglicherweise keine signifikante Immunsuppression auf und es ist üblich, dass bestimmte Lebendimpfstoffe mit abgeschwächten Viren, wie z.B. gegen Masern und Windpocken, bei diesen Patienten eingesetzt werden können. Bislang gibt es nur wenig Informationen über den Gebrauch von Lebendimpfstoffen mit abgeschwächten Viren bei HIV-Infizierten. Die Daten, die vorliegen, weisen jedoch darauf hin, dass dieser Impfstoff bei Erwachsenen, welche die CDC Klasse A1-2 aufweisen und bei Kindern mit den CDC Klasse N1-2 oder A1-2 Merkmalen, keine Gefahr birgt, z.B. bei asymptomatischen Patienten oder solchen mit nur geringen Symptomen oder mit CD4-Zellzahlen über 200/µl bei Erwachsenen (King 2000, King 2001). Beide Studien kommen zu dem Schluss, dass es unwahrscheinlich ist, nach einer versehentlichen Impfung oder Exposition gegenüber abgeschwächten Viren, signifikante unerwünschte Nebenwirkungen zu entwickeln. Man sollte jedoch bedenken, dass sich das Datenmaterial

144 Impfstoffe

auf eine kleine Anzahl von Patienten bezieht, und solange keine ausreichenden Daten vorliegen, ist Vorsicht geboten.

- Zustand nach Guillain-Barré Syndrom
- Kinder unter 18 Jahren, die regelmäßig Aspirin einnehmen, sollten wegen des Risikos eines Reye-Syndroms keinen Lebendimpfstoff erhalten. Stattdessen sollten sie mit Impfstoffen, die inaktivierte Viren enthalten, geimpft werden.
- Ergänzung zu den Kontraindikationen gegen Influenza-Lebendimpfstoffe:
 - Die Unbedenklichkeit der Anwendung bei Asthmakranken und bei Patienten mit Grunderkrankungen, wegen derer sie ein erhöhtes Risiko für eine Infektion mit dem Influenzawildtyp besitzen, wurde bislang noch nicht nachgewiesen.
 - Bezüglich einer teratogener Wirkung bei Schwangern und Ausscheidung in die Muttermilch ist die Unbedenklichkeit noch nicht nachgewiesen. Deshalb sollten betroffene Frauen Impfstoffe mit inaktivierten Viren erhalten.
 - Die parenterale Gabe ist kontraindiziert - Die korrekte Anwendung erfolgt mit Hilfe eines Nasensprays und Resorption über die Schleimhaut.
 - Die gleichzeitige Impfung gegen andere Erkrankungen sollte vermieden werden - 4 Wochen vor oder nach einer Impfung mit einem Lebendimpfstoff und innerhalb von 2 Wochen vor oder nach Gabe eines Totimpfstoffes

Dosierung / Anwendung

Todimpfstoffe

Kinder

- 6 bis 35 Monate - 0,25ml in anterolateralen Oberschenkel (M. deltoideus nur, wenn ausreichend Muskelmasse vorhanden)
- 3 bis 8 Jahre - 0,5ml in anterolateralen Oberschenkel (M. deltoideus nur, wenn ausreichend Muskelmasse vorhanden)

Erwachsene

- Ab dem 9. Lebensjahr - 0,5ml in M. deltoideus

Attenuierte Lebendimpfstoffe

Kinder (5-8 Jahre)

- Erste Impfung - 2 Dosen im Abstand von 60 Tagen
- Bei vorangegangener Impfung - 1 Dosis pro Saison

Erwachsene (9 bis 49 Jahre)

- 1 Dosis pro Saison

Firmen und Produkte

Die Internetseite für Impfstoffe gegen Influenza findet sich unter <http://www.fda.gov/cber/flu/flu.htm>

In Tabelle 2 sind einige der verfügbaren Impfstoffe gegen Influenza aufgeführt, zusammen mit Querverbindungen zur FDA und zu Daten aus den Packungsbeilagen.

Tabelle 2. Influenzavakzine und Hersteller.

Hersteller	Handelsname	FDA Seite	Packungsbeilage
Sanofi Pasteur	Fluzone	http://www.fda.gov/cber/products/inflav e071405.htm	http://poisonevercure.150m.com/vaccines/package_inserts/AP-Fluzone_2003-04.pdf
	Fluzone – konservierungs-mittelfrei	http://www.fda.gov/cber/products/inflav e071405p2.htm	
	Inactivated Influenza Vaccine (Split Virion) BP		http://emc.medicines.org.uk/eMC/assets/c/html/DisplayDoc.asp?DocumentID=6207
	Inactivated Influenza Vaccine (Split Virion) For Pediatric Use		http://emc.medicines.org.uk/eMC/assets/c/html/DisplayDoc.asp?DocumentID=16610
	Inflexal V		http://emc.medicines.org.uk/eMC/assets/c/html/DisplayDoc.asp?DocumentID=13078
	Vaxigrip		http://www.medsafe.govt.nz/Profs/Datasheet/v/Vaxigripinj.htm
	Mutagrip		http://home.intekom.com/pharm/ranbaxy/mutagrip.html
GlaxoSmith-Kline	Fluarix	http://www.fda.gov/cber/products/inflgla083105.htm	http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/displaydoc.asp?documentid=2038
Chiron Vaccines	Fluvirin	http://www.fda.gov/cber/products/inflchi091405.htm	http://home.intekom.com/pharm/cipla/fluvirin.html
	Enzira		http://emc.medicines.org.uk/eMC/assets/c/html/DisplayDoc.asp?DocumentID=16606
Wyeth	Agrippal		http://emc.medicines.org.uk/eMC/assets/c/html/DisplayDoc.asp?DocumentID=7788
Solvay Healthcare	Influvac Sub-Unit		http://emc.medicines.org.uk/eMC/assets/c/html/DisplayDoc.asp?DocumentID=2080
	Invivac		http://emc.medicines.org.uk/eMC/assets/c/html/DisplayDoc.asp?DocumentID=15191
MASTA	MASTAFLU		http://emc.medicines.org.uk/eMC/assets/c/html/DisplayDoc.asp?DocumentID=12737
SmithKline-Beecham	X-Flu		

Tabelle 2. Influenzavakzine und Hersteller.

Hersteller	Handelsname	FDA Seite	Packungsbeilage
MedImmune Vaccines	FluMist*	http://www.fda.gov/cber/products/inflmed081805.htm	http://poisonevercure.150m.com/vaccines/package_inserts/flumist.pdf

*FluMist ist derzeit der einzige verfügbare Lebendimpfstoff gegen Influenza. Alle anderen Impfstoffe sind Totimpfstoffe.

Strategien für den Umgang mit einem begrenzten Vorrat an Influenzaimpfstoffen

Maßnahmen zur Einsparung von Antigen

In der Impfstoffherstellung wurden bereits verschiedene Methoden zur Minimierung der Antigenmenge untersucht. Die größte Bedeutung kommt dabei dem Einsatz von Adjuvantien und der Ausnutzung eines bestimmten Teils des Immunsystems zu., nämlich der dendritischen Zellen, die dazu dienen, eine Immunantwort aufzubauen.

Adjuvantien werden schon in einigen, derzeit eingesetzten Impfstoffen, wie z.B. gegen Diphtherie/Tetanus/Pertussis (DtaP) und gegen Haemophilus influenza (HiB) verwendet. Adjuvantien sind z.B. Alum (eine Kombination aus Aluminiumverbindungen), Liposome, Emulsionen wie MF59, Kapselproteine von Neisseria meningitidis, immunstimulierende Komplexe (ISCOMs) und Interleukin-2. Sie steigern die Immunantwort auf einen Impfstoff, wobei sie die Gabe einer niedrigeren Dosis bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung einer ausreichend schützenden Immunantwort ermöglichen (Couch 1997, Langley 2005, Potter 2004).

Durch intradermale Gabe des Impfstoffes werden dendritischen Zellen genutzt, indem sie eine T-Zell Antwort, sowie eine T-zellabhängige Antikörperformation induzieren (La Montagne 2004, Steinman 2002). Die intradermale Impfung ist mit der Hepatitis B- und mit der Tollwutimpfung gut etabliert und wurde kürzlich mit beachtlichem Erfolg auch für Influenzaimpfstoffe untersucht. Eine weitere Studie hierzu stammt aus dem Jahre 1948 (Weller 2005). Nach Gabe von 40%, 20% und 10% der intramuskulären Standarddosis von 15µg des Antigens wurde eine Immunantwort ähnlich der nach Gabe einer vollen intramuskulären Dosis aufgebaut (Belshe 2004, Cooper 2004, Kenney 2004). Der Antikörpertiter bietet zwar einen ausreichenden Schutz, aber die Antikörperspiegel sind möglicherweise nicht so dauerhaft wie nach intramuskulärer Impfung. Personen über 60 Jahre scheinen nach intradermalen Impfung eine schwächere Immunantwort aufzubauen und es gilt als wahrscheinlich, dass in dieser Altersgruppe die intramuskuläre Injektion vorgezogen werden wird (Belshe 2004). Ebenso unklar ist noch die Dosis-Antwort Beziehung zwischen intramuskulärer und intradermalen Impfung (Kilbourne 2005). Weitere Studien werden zu Klärung beitragen. Ein Nachteil der intradermalen Impfung besteht darin, dass es zu einer ausgeprägteren lokalen Reaktion mit erhöhter Schmerzhaftigkeit, Schwellung und Rötung kommen kann; dennoch handelt es sich dabei immer noch um leichte Nebenwirkungen.

Methoden zur Verteilung des Impfstoffes und ihre Limitationen

Im Falle eines Impfstoffmangels, wie er während der Influenzasaison 2004/2005 auftrat, und im Falle einer Pandemie, muss bestimmten Personen, wie z.B. Mitarbeitern des Gesundheitswesens und Arbeitern aus der Geflügelindustrie, sowie anderen direkt exponierten Personen, vorrangig Zugang zu Impfstoffen gewährt werden. Wie bereits in der Vergangenheit geschehen, sollten Personen in leitender Funktion Gruppen zugeordnet werden, die am dringendsten geimpft werden, um Funktionen in wichtigen Bereichen bestmöglichst aufrechtzuerhalten, während andere Personen möglicherweise warten müssen, bis größere Mengen des Impfstoffes verfügbar sind (MacReady 2005, Treanor 2004). Im Falle einer Pandemie könnte sich dieses Vorgehen als problematisch erweisen, aber neueste Erfahrungen aus dem Jahre 2004/2005, als nicht genügend Impfstoff vorhanden war, zeigen, dass die Situation meist gut bewältigt wurde (Lee 2004). Einige Ausnahmen gab es, wobei Firmen Impfstoffe aufgekauft hatten und dadurch Arztpraxen und Einrichtungen des öffentlichen Gesundheitswesens ohne ausreichenden Vorrat zurückließen (MacReady 2005). In England hat es bereits Diskussionen darüber gegeben, wer als erster den Impfstoff gegen eine Pandemie mit dem Influenzavirus vom Typ H5N1 erhalten sollte falls die Vogelgrippe vom Typ H5N1 England erreichen sollte (Day 2005) - Mitarbeiter aus dem Gesundheitswesen oder Arbeiter aus der Geflügelindustrie.

Impfstoffe gegen eine Influenzapandemie

Dieser Abschnitt beabsichtigt nicht, erschöpfend über die Entwicklung von Impfstoffen gegen Vogelgrippe Auskunft zu geben. Es handelt sich hierbei um ein Gebiet, das einer rasanten Entwicklung unterliegt, und das bisher erreichte wird wahrscheinlich den Kern der Grippeimpfung und Impfungen im Allgemeinen verändern. In zehn Jahren werden wir womöglich auf unsere jetzigen Impfstoffe zurückblicken und als primitiv bewerten. Einzelheiten und Fortschritte, die jetzt besonders erwähnt werden, werden morgen schon längst überholt sein. Dieser Abschnitt bietet einen Überblick über die aktuelle Richtung, die Probleme, mit denen wir uns derzeit auseinandersetzen und wo wir hoffentlich in naher Zukunft sein werden.

Entwicklung

Wie bereits dargestellt, ist die Impfung gegen Influenza nicht nur in unserem Kampf gegen die saisonale Influenza, sondern auch gegen eine Pandemie, die morgen, nächstes Jahr, oder im nächsten Jahrzehnt auftreten kann, die entscheidende Waffe. Es ist jetzt Zeit, dass wir uns vorbereiten.

Die Weltgesundheitsorganisation arbeitet mit Staatsführern und Impfstoffherstellern aus der ganzen Welt zusammen, um Vorbereitungen für eine Pandemie zu treffen, von der viele fürchten, dass sie aus der gegenwärtigen Vogelgrippe vom Typ H5N1 entstehen wird (WHO 2005g).

Zwar handelt es sich um einen noch andauernden Prozess, aber man hat entdeckt, dass sich die ersten Stämme des Vogelgrippevirus vom Typ H5, wie z.B. A/Duck/Singapore/97 (H5N3) für die Impfstoffentwicklung eignen (Stephenson 2005). Es sollte jedoch angemerkt werden, dass der Fokus nicht alleine auf den Typ H5 gerichtet ist, auch H2, H6, H7 und H9 Typen werden nicht ignoriert. Allerdings

wurden in menschlichen Grippeviren bislang nur H1, H2, H3, N1 und N2 Typen gefunden (Kilbourne 1997).

Unsere dringendsten Ziele sind a) ein Vorrat an Medikamenten gegen Influenza, b) ein Impfstoff, der dem pandemischen Virusstamm entspricht, c) eine beschleunigte Testung und Genehmigung dieses Impfstoffes und d) die Kapazität zur Massenproduktion von genügend Impfstoff, um die Welt mit einer guten Verteidigung auszustatten. Im Moment stecken all diese Ziele noch in den Kinderschuhen.

Der passende Impfstoff erfordert Kenntnis über den pandemischen Virusstamm. Bis zu Beginn der nächsten Pandemie werden wir aber nicht mit Sicherheit wissen, um welchen Stamm es sich handeln wird. Derzeit arbeitet man mit mehreren Virusstämmen, hauptsächlich mit dem vom Typ H5, weil dieser gegenwärtig der wahrscheinlichste Ausgangstyp zu sein scheint.

Die Technologie zur raschen Impfstoffherstellung muss voll entwickelt werden. Derzeit werden mehrere Methoden zur Entwicklung ausgewählter Impfstoffe eingesetzt.

- Im Entwicklungsstadium befinden sich Systeme in Zellkultur, wobei Vero oder MDCK Zelllinien eingesetzt werden. Sie werden die Produktionskapazität steigern. Die Zellen könnten auf Mikroträgern gezüchtet werden - auf Glasbeads - um Kulturen mit großem Volumen zu ermöglichen (Osterholm 2005).
- "Reverse genetics" ist eine Methode, die zur Entwicklung möglicher Impfstoffe eingesetzt wird - z.B. wurden aus einem Laborvirus die virulenten H5N1 Gene entfernt. Bedenkt man die erhöhte Mortalitätsrate des gegenwärtig hochpathogenen Vogelgrippevirus vom Typ H5N1, wenn es in menschliche Wirte eindringt, ist es wichtig, die Virulenz des Virus abzuschwächen. Da die derzeitige Mortalitätsrate bei einer Infektion des Menschen mit Influenza vom Typ H5N1 nicht notwendigerweise die Mortalitätsrate während einer möglichen Pandemie widerspiegelt, muss man größte Vorsicht bezüglich der Pathogenität des aktuellen H5N1 Stammes walten lassen, bevor er in einem Impfstoff genutzt werden kann.
- Plasmidsysteme werden entwickelt - es gibt schon mehrere, und weitere werden in der wissenschaftlichen Literatur beschrieben. Ein generisches Influenzavirus würde 6 Gene in Plasmidform liefern und sobald der Virusstamm der Pandemie identifiziert wäre, würde dieses die HA und NA Gene liefern. Die Entwicklung von DNA Impfstoffen zeigt nur begrenzten Erfolg.
- Es wurden auch apathogene Virusstämme vom Typ H5N3 mit einem Adjuvanz getestet - die Immunantwort wird sich dabei nur gegen H5 richten, aber entscheidend hierbei ist die Verwendung eines abgeschwächten Virusstammes (Horimoto 2001).
- Man hat auch über abgeschwächte, kälteadaptierte Viren nachgedacht. Diese Technologie könnte jedoch zu einem möglichen Reassortment beitragen. Es bedarf wahrscheinlich einiger Zeit, um die Sicherheit in bestimmten Populationen, wie bei älteren Menschen und Kindern, nachzuweisen.
- Für Geflügel gibt es Totimpfstoffe gegen das Influenzavirus vom Typ H5N2 und sie schienen im Jahre 2002 und 2004 gegen das Virus vom Typ H5N1 zu wirken. Man geht aber davon aus, dass Impfstoffe für den Menschen besser angepasst sein müssen, als die für Geflügel (Lipatov 2004).

Scheinimpfstoffe

Die WHO hat Impfstoffhersteller und Wissenschaftler beauftragt, mit der Entwicklung neuer Impfstoffe zu beginnen, die auf Virusstämme basieren, die einem möglichen pandemischen Stamm entsprechen. Dadurch soll sichergestellt werden, dass zu gegebener Zeit ein Impfstoff rasch produziert und getestet werden kann, und dass dessen Sicherheit und immunogene und protektive Wirkung gewährleistet ist. Diese Impfstoffe werden wahrscheinlich nie zum Einsatz kommen. Sie werden nur entwickelt, um dann, wenn der aktuelle Pandemieimpfstoff benötigt wird, zu zeigen, dass das Prinzip funktioniert und die Technologie sowohl vorhanden ist als auch an vorherigen Impfstoffen erprobt wurde - daher der Begriff "Scheinimpfstoffe". Wichtig ist es, etablierte Impfstoffe zu entwickeln, die keine langen Studien erfordern, bevor sie auf den Markt kommen können. Sie müssen virale Antigene enthalten, denen Menschen zuvor noch nicht ausgesetzt waren, wie z.B. die H5N1 Antigene. Die Impfstoffhersteller müssen diese Antigene in klinischen Studien erproben, um ihre immunogene Wirkung, die richtige Dosis und Unbedenklichkeit zu gewährleisten und um schließlich nach Durchlaufen derselben strengen Verfahren, die auch für andere Impfstoffe angewendet werden, die Zulassung zu bekommen.

Momentan gibt es für die Zulassung von Lebendimpfstoffen gegen saisonale Influenza beim Menschen ein beschleunigtes Verfahren. Der gesamte Prozess von der Identifikation der Virusstämme bis hin zur Injektion in der Arztpraxis dauert etwa 6 bis 8 Monate, weil der Impfstoff bereits etabliert ist und vor der Zulassung nur gewisse Aspekte neu geprüft werden müssen. Dasselbe beschleunigte Verfahren muss für den Impfstoff gegen eine Pandemie angewandt werden (Fedson 2005, WHO 2004a-b).

Produktionskapazität

In einer perfekten Welt stünden 12 Billionen Impfdosen eines monovalenten Impfstoffes zur Verfügung, um jeweils 2 Dosen davon jedem Menschen zu verabreichen.

In Wirklichkeit haben wir jedoch nicht so viel Impfstoff zur Verfügung.

Die Produktionskapazität der gesamten Welt für Impfstoffe beträgt derzeit 300 Millionen Dosen eines trivalenten Impfstoffes pro Jahr. Dies entspricht 900 Millionen Dosen eines monovalenten Impfstoffes, wenn alle Produktionen so umgestellt würden, dass sie einen Impfstoff gegen eine Pandemie herstellen würden. Berücksichtigt man, dass mindestens 2 Dosen benötigt werden, reicht die gegenwärtige Produktionskapazität nur für 450 Millionen Menschen aus. Erschwerend kommt hinzu, dass die Dosis an Antigen, die benötigt werden wird, noch nicht bekannt ist. Studien deuten aber darauf hin, dass sie höher sein könnte, als die für aktuelle Influenzaimpfstoffe verwendete Dosis (Fedson 2005).

Schon früher hat die Welt unter einem Mangel an Impfstoffen gelitten - zuletzt im Winter 2004/2005 und, nahe an einer bedrohlichen Situation, in der Pandemie von 1968. Darüber hinaus besitzen viele Länder keine eigenen Produktionsstätten und werden von den Ländern abhängig sein, in denen es solche Einrichtungen gibt. Werden diese Länder in der Lage sein, Impfstoffvorräte zu teilen?

Transferdenken

Osterholm wirft die Frage auf, "was wäre, wenn die Pandemie beginnen würde, und zwar..." (Osterholm 2005)

- heute Nacht
- innerhalb eines Jahres
- innerhalb der nächsten 10 Jahre?

Das New England Journal of Medicine hat mit Dr. Osterholm ein Interview geführt, welches zur Ansicht oder zum Herunterladen unter folgender Internetadresse einzusehen ist:

<http://content.nejm.org/cgi/content/full/352/18/1839/DC1>

Für den Fall, dass heute eine Pandemie ausbrechen würde, wären wir mindestens für die ersten 6 Monate der Pandemie auf Behandlungsmethoden angewiesen, die keine Impfung beinhalteten. Und sogar nach diesem Zeitraum würden die produzierten Impfstoffmengen nicht für alle reichen und man bräuchte irgendein System für die Zuteilung oder zur Auswahl der bedürftigsten Patienten. Die Impfstoff- und Medikamentenherstellung müsste ausgeweitet werden - was im späteren Verlauf der Pandemie greifen würde, aber kurzfristig keinen Unterschied macht. Das weltweite Gesundheitssystem müsste gut organisiert sein, um dessen Verteilung bewältigen zu können, sobald Impfstoff zur Verfügung steht. Gegenwärtig wird bezweifelt, dass es mit der Verteilung und Verwaltung der Impfstoffe fertig wird, ganz abgesehen davon, die Aufgabe unter dem Druck einer Pandemie bewältigen zu müssen. Möglicherweise wird es nur für die zweite Welle der Pandemie Impfstoffe geben. Diese Welle bringt tendenziell eine höhere Mortalität mit sich als die erste Welle.

Falls die Pandemie in einem Jahr ausbrechen würde, hätten wir bis dann wahrscheinlich einige Erfahrungen in der Entwicklung von Scheinimpfstoffen gesammelt, so dass relativ rasch ein Impfstoff produziert werden könnte, indem verschiedene Technologien, die gegenwärtig untersucht werden, angewandt würden. Es würde immer noch zu einer erheblichen Verzögerung kommen und wahrscheinlich würden die Mengen immer noch nicht ausreichen, wodurch eine besondere Zuteilung erforderlich wäre.

Wir wissen nicht, wann es zu einer Pandemie kommen wird - aber es ist unumgänglich, jetzt mit den Vorbereitungen dafür zu beginnen. Falls die Pandemie erst mit ein paar Jahren Verspätung auftreten sollte, hätten wir vielleicht die nötigen Produktionskapazitäten für Impfstoffe, um die katastrophalen Auswirkungen so gering wie möglich zu halten.

Lösungen

Zur Lösung dieser Probleme schlägt die WHO verschiedene Strategien vor (WHO 2005d) und arbeitet mit Regierungen, Wissenschaftlern, Impfstoff- und Medikamentenherstellern, sowie anderen Schlüsselfiguren auf der ganzen Welt zusammen, um eine Lösung herbeizuführen.

Strategien zur Beschleunigung der Impfstoffentwicklung

Verkürzung der Zeitspanne zwischen dem Auftreten eines pandemischen Virus und dem Beginn der kommerziellen Vakzinproduktion.

1. Es müssen Impfstoffe mit ausgewählten Virusstämmen, die Pandemieviren ähneln, hergestellt und getestet werden. Dafür wird ein Team eingesetzt werden müssen, das mit der zentralen Evaluation beauftragt wird. Es muss die Ergebnisse der Studien beurteilen und Klarheit über die Anwendung des Impfstoffes schaffen. Diese Aufgabe von einzelnen Evaluationsteams jeweils für ihr eigenes Land durchführen zu lassen, wäre nicht durchführbar. Die Impfstoffe müssen über Untersuchungen mit Scheinimpfstoffen entwickelt werden, um schneller auf den Weg gebracht zu werden - dann ist der Impfstoff, wie der derzeit verwendete Influenzaimpfstoff, bekannt und es bedarf nur noch kurzer Studien, um seine Immunogenität und Sicherheit zu bestätigen.
2. Weltweit muss die Produktionskapazität gesteigert werden - z.B. dadurch, dass man auf Impfstoffe aus Zellkulturen wechselt. Ein weiteres wichtiges Mittel zur Verbesserung der Produktion besteht darin, den Impfstoffverbrauch zu steigern - wenn heute mehr Personen mit dem aktuellen Grippeimpfstoff geimpft würden, würde dadurch nicht nur die Belastung durch Influenza gemindert werden, es würde auch helfen, einem Reassortment bei Menschen, die mit zwei Virusstämmen infiziert sind, vorzubeugen und es würde letztendlich auch eine Produktionssteigerung ermöglichen.

Wirksamkeit der Impfstoffe verbessern

1. Methoden zur Einsparung von Antigenen, wie z.B. die intradermale Injektion, bedürfen einer genaueren Untersuchung, weil dadurch möglicherweise die benötigte Antigenmenge reduziert werden kann - die Menge von 1 µg Antigen pro Virusstamm, die in aktuellen Impfstoffen enthalten ist, könnte deutlich gesenkt werden. Wenn wir mit nur einem Achtel dieser Dosis auskämen, könnten unsere derzeit 900 Millionen monovalente Dosen auf 7,2 Milliarden Dosen ausgedehnt werden - ausreichend für 3,6 Milliarden Menschen. Das entspricht mehr als der Hälfte der Weltbevölkerung (Fedson 2005).
2. Der Einsatz von Adjuvantien muss evaluiert werden - wenn sie die Immunogenität steigern könnten, wäre weniger Antigen nötig, um eine schützende Immunantwort hervorzurufen.
3. In klinischen Studien sollten Scheinimpfstoffe entwickelt und getestet werden, um die Formel herauszufinden, mit der am meisten Antigen eingespart werden kann und um den besten Impfplan erstellen zu können (Fedson 2005, Kilbourne 2005).
4. Um wirksamere Impfstoffe entwickeln zu können, müssen neuere Techniken entwickelt werden, z.B. "reverse genetics" und wir müssen mehr über Epitope in Influenzaviren herausfinden

Kontroversen

Bei der Entwicklung eines neuen Impfstoffes müssen eine Reihe von Kontroversen ausgetragen werden (Fedson 2005, Osterholm 2005).

Finanzen - es gibt Patente für die auf Plasmidbasis funktionierenden Methoden zur Virusherstellung in Zellkultur. In den verschiedenen Ländern müssen die entspre-

chenden gesetzlichen Bestimmungen darüber überprüft und eingehalten werden. Werden die Eigentümer der intellektuellen Leistung in irgendeiner Weise profitieren? Scheinimpfstoffe müssen hergestellt werden, werden aber wahrscheinlich niemals verkauft oder eingesetzt werden. Wer wird dieses Projekt mit finanziellen Mitteln ausstatten?

Zuteilung - Im Falle einer Impfstoffknappheit werden Hochrisikogruppen zuerst geimpft werden müssen. Das Gleiche gilt für Personen, die an vorderster Front arbeiten, um die Pandemie unter Kontrolle zu halten. In so einem Fall muss die Definition der "Hochrisikogruppe" möglicherweise überprüft werden - werden z.B. auch Kinder zu dieser Gruppe gehören? Wer wird den Impfstoff zuerst bekommen - zu diesem Thema gibt es in Großbritannien bereits Auseinandersetzungen: Geflügelhalter oder Mitarbeiter des Gesundheitswesens? (Day 2005).

Es muss ein gleichberechtigter Zugang zum Impfstoff sichergestellt werden - Länder ohne eigene Impfstoffproduktion, arme Länder und Entwicklungsländer werden alle ihren Anteil am Impfstoffvorrat haben wollen.

Haftungsfragen - da die Impfrate bei den derzeit verfügbaren Impfstoffen ansteigt, sollte den Fragen der Haftung eine größere Bedeutung zukommen. In mehreren Ländern gibt es Gesetze, wodurch eine gewisse Haftbarkeit der Impfstofffirmen begrenzt oder abgedeckt wird - die Unterstützung solcher Gesetze wird Impfstoffhersteller ermutigen, neue Impfstoffe zu entwickeln und den Vorrat der im Umlauf befindlichen Impfstoffe vergrößern. Eine solche Gesetzgebung wird dann wichtig werden, wenn Impfstoffe gegen eine Pandemie rasch in den allgemeinen Gebrauch eingeführt werden müssen.

Organisation

Barnett verwendet eine "Haddon Matrix" um zu zeigen, welche Planungen in unterschiedlichen Stadien der Pandemie nötig sind, von der Zeit vor der Pandemie bis hin zur der Zeit nach der Pandemie (Barnett 2005).

Die WHO wird bei der Planung eine wichtige Rolle spielen. Im Jahre 2001 wurde die Globale Agenda zur Influenzabeobachtung und -kontrolle eingerichtet (Webby 2003, Stohr 2005). Ihre Rolle besteht darin, unsere Möglichkeiten der Beobachtung auszudehnen, um eine Pandemie besser erkennen zu können und bis dahin auf die jeweilige Influenzasaison vorzubereiten. Darüber hinaus gehört es zu den Aufgaben der WHO, unser Wissen über die Influenza zu vermehren und die Akzeptanz des Impfstoffes und dessen Anwendung zu steigern, um uns auf eine Pandemie vorzubereiten (WHO 2005j).

Die WHO sollte auch der erste Ansprechpartner sein, wenn es um Fragen der Produktionskapazität, Gesetzgebung und beschleunigten Verfügbarkeit von Impfstoffen geht, sowie um wissenschaftliche Untersuchungen, die zu Erreichung des Zieles durchgeführt werden müssen. Zusätzlich muss die WHO bei der Lösung von kontroversen Themen mithelfen, wie Finanzierung, Patente, geistiges Eigentum, Gleichberechtigung für Entwicklungsländer und Länder, die keinen Impfstoff herstellen und Zuteilung des Impfstoffes, wenn das Impfstoffangebot für eine Bevölkerung von mehr als 6 Milliarden Menschen nicht ausreicht.

Die ideale Welt – 2025

“Unser Ziel sollte sein, einen neuen Impfstoff, der auf einer Zellkultur gezüchtet wurde und Antigene enthält, die zur Zeit in allen Subtypen des Influenzavirus enthalten sind, sich nicht von Jahr zu Jahr verändern und der der gesamten Weltbevölkerung zugänglich gemacht werden kann, zu entwickeln. Wir benötigen einen internationalen Weg für öffentliche Geldmittel, mit denen die benötigten zusätzlichen Produktionskapazitäten während einer Pandemie bezahlt werden können” (Osterholm 2005).

Literatur

Weitere Literatur und Hörmedien

Audio

- Osterholm MT. Preparing for the next pandemic. N Engl J Med 2005; 352: 1839-42. Audio content:
<http://content.nejm.org/cgi/content/full/352/18/1839/DC1>
- Belshe RB. The origins of pandemic influenza--lessons from the 1918 virus. N Engl J Med 2005; 353: 2209-11. Audio content:
<http://content.nejm.org/cgi/content/full/353/21/2209/DC1>

Online Literatur

- US Department of Health and Human Services. The official U.S. government Web site for information on pandemic flu and avian influenza.
<http://pandemicflu.gov/research/>
- Centers for Disease Control (CDC), USA. Influenza (flu).
<http://www.cdc.gov/flu/>
- World Health Organisation (WHO). Epidemic and Pandemic Alert and Response Influenza.
<http://www.who.int/csr/disease/influenza/en/index.html>
- World Health Organisation (WHO). Epidemic and Pandemic Alert and Response Avian Influenza.
http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/index.html
- World Health Organisation (WHO). Responding to the avian influenza pandemic threat. Recommended strategic actions. 2 September 2005
http://www.who.int/entity/csr/resources/publications/influenza/WHO_CD_S_CSR_GIP_2005_8/en/index.html
- WHO. Recommendations for Influenza Vaccine Composition.
<http://www.who.int/csr/disease/influenza/vaccinerecommendations1/en/>
- Journal of Infectious Diseases, 1997, vol 176, suppl 1, Pandemic Influenza: Confronting a Re-emergent Threat
<http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/contents/v176nS1.html>

Quellenverzeichnis

1. Baker JP, Katz SL. Childhood vaccine development: an overview. *Pediatr Res* 2004; 55: 347-56. Epub 2003 Nov 19. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14630981>
2. Barnett DJ, Balicer RD, Lucey DR, et al. A Systematic Analytic Approach to Pandemic Influenza Preparedness Planning. *PLoS Med* 2005; 2: <http://amedeo.com/lit.php?id=16255619>
3. Beare AS, Schild GC, Craig JW. Trials in man with live recombinants made from A/PR/8/34 (H0 N1) and wild H3 N2 influenza viruses. *Lancet* 1975; 2: 729-32. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=52768>
4. Beigel JH, Farrar J, Han AM, et al. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005; 353: 1374-85. <http://amedeo.com/lit.php?id=16192482>
5. Belshe RB, Newman FK, Cannon J, et al. Serum antibody responses after intradermal vaccination against influenza. *N Engl J Med* 2004; 351: 2286-94. Epub 2004 Nov 3. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15525713>
6. Belshe RB. The origins of pandemic influenza--lessons from the 1918 virus. *N Engl J Med* 2005; 353: 2209-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=16306515>; for audio content: <http://content.nejm.org/cgi/content/full/353/21/2209/DC1>
7. Bettes B, Hawks D, Schulkin J. Influenza Vaccination in Pregnancy: Practices Among Obstetrician-Gynecologists --- United States, 2003--04 Influenza Season. *MMWR Weekly* 2005; 54: 1050-1052. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5441a4.htm>
8. Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI, et al. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1655-63. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11015795>
9. Centers for Disease Control. Interim Guideline: Planning for a Possible U.S. Influenza Vaccine Shortage, 2005-06. (Accessed on 20 November 2005 at <http://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/pdf/vaccshortguide.pdf>)
10. Cooper CL, Davis H, Cameron DW. Influenza vaccination with 1/10th the full dose. *N Engl J Med* 2004; 351: 2339-40. <http://amedeo.com/lit.php?id=15564552>
11. Couch RB, Keitel WA, Cate TR. Improvement of inactivated influenza virus vaccines. *J Infect Dis* 1997; 176: Suppl 1: Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9240693>
12. Cassetti MC, Couch R, Wood J, Pervikov Y. Report of meeting on the development of influenza vaccines with broad spectrum and long-lasting immune responses, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 26-27 February 2004. *Vaccine* 2005; 23: 1529-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=15754468>
13. Day M. Experts disagree over who should get avian influenza vaccine. *BMJ* 2005; 331: 986. <http://amedeo.com/lit.php?id=16254300>
14. Fedson DS. Preparing for pandemic vaccination: an international policy agenda for vaccine development. *J Public Health Policy* 2005; 26: 4-29. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15906873>
15. Fleming D. Influenza pandemics and avian flu. *BMJ* 2005; 331: 1066-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=16269494>
16. Glezen WP, Piedra PA, Longini IM, Halloran ME. Safety of cold-adapted live influenza vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 593-4 <http://amedeo.com/lit.php?id=15194854>
17. Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994; 272: 1661-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=7966893>
18. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995; 123: 518-27. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=7661497>
19. Gurfinkel EP, Leon de la Fuente R, Mendiz O, Mautner B. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study. *Eur Heart J* 2004; 25: 25-31. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14683739>

20. Haber P, DeStefano F, Angulo FJ, et al. Guillain-Barre syndrome following influenza vaccination. *JAMA* 2004; 292: 2478-81. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15562126>
21. Hall R. Influenza vaccination. *Australian Prescriber* 2002; 25:5-7.
22. Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Bridges CB. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2004; 53: 1-40. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15163927>
23. Hien TT, de Jong M, Farrar J. Avian influenza--a challenge to global health care structures. *N Engl J Med* 2004; 351: 2363-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15575048>
24. Hilleman MR. Realities and enigmas of human viral influenza: pathogenesis, epidemiology and control. *Vaccine* 2002; 20: 3068-87. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12163258>
25. Hilleman MR. Vaccines in historic evolution and perspective: a narrative of vaccine discoveries. *Vaccine* 2000; 18: 1436-47. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10618541>
26. Hoffmann E, Mahmood K, Chen Z, et al. Multiple gene segments control the temperature sensitivity and attenuation phenotypes of ca B/Ann Arbor/1/66. *J Virol* 2005; 79: 11014-21. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16103152>
27. Horimoto T, Kawaoka Y. Pandemic threat posed by avian influenza A viruses. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 129-49. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11148006>
28. Joseph C, Elgohari S, Nichols T, Verlander N. Influenza vaccine uptake in adults aged 50-64 years: Policy and practice in England 2003/2004. *Vaccine* 2005; Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16289767>
29. Kenney RT, Frech SA, Muenz LR, Villar CP, Glenn GM. Dose sparing with intradermal injection of influenza vaccine. *N Engl J Med* 2004; 351: 2295-301. Epub 2004 Nov 3. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15525714>
30. Kilbourne ED. Intradermal vaccination against influenza. *N Engl J Med* 2005; 352: 1044-6 <http://amedeo.com/lit.php?id=15762000>
31. Kilbourne ED. Perspectives on pandemics: a research agenda. *J Infect Dis* 1997; 176: Suppl 1: Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9240691>
32. King JC Jr, Fast PE, Zangwill KM, et al. Safety, vaccine virus shedding and immunogenicity of trivalent, cold-adapted, live attenuated influenza vaccine administered to human immunodeficiency virus-infected and noninfected children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 1124-31. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11740317>
33. King JC Jr, Treanor J, Fast PE, et al. Comparison of the safety, vaccine virus shedding, and immunogenicity of influenza virus vaccine, trivalent, types A and B, live cold-adapted, administered to human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected adults. *J Infect Dis* 2000; 181: 725-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10669363>
34. La Montagne JR, Fauci AS. Intradermal influenza vaccination--can less be more? *N Engl J Med* 2004; 351: 2330-2. Epub 2004 Nov 3. <http://amedeo.com/lit.php?id=15525715>
35. Langley JM, Faughnan ME. Prevention of influenza in the general population. *CMAJ* 2004; 171: 1213-22. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15534315>
36. Langley JM, Halperin SA, McNeil S, et al. Safety and immunogenicity of a Proteosometrade mark-trivalent inactivated influenza vaccine, given nasally to healthy adults. *Vaccine* 2005; Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16303215>
37. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, et al. The Guillain-Barre syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *N Engl J Med* 1998; 339: 1797-802. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9854114>
38. Lee TH. Rationing influenza vaccine. *N Engl J Med* 2004; 351: 2365-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=15575049>
39. Lipatov AS, Govorkova EA, Webby RJ, et al. Influenza: emergence and control. *J Virol* 2004; 78: 8951-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15308692>
40. Macready N. Distribution anomalies hinder access to flu vaccine in the US. *BMJ* 2005; 331: 1044. <http://amedeo.com/lit.php?id=16269489>

156 Impfstoffe

41. Manian FA. Intradermal vaccination against influenza. *N Engl J Med* 2005; 352: 1044-6 <http://amedeo.com/lit.php?id=15761999>
42. MedImmune Vaccines, Inc. FluMist 2005-2006 Formula. 2005. <http://www.fda.gov/cber/label/inflmed080505LB.pdf>
43. Monto AS. Preventing influenza in healthy adults: the evolving story. *JAMA* 2000; 284: 1699-701. <http://amedeo.com/lit.php?id=11015802>
44. Musana KA, Yale SH, Mazza JJ, Reed KD. Practical considerations to influenza vaccination. *Clin Med Res* 2004; 2: 256-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15931366>
45. Neumann G, Fujii K, Kino Y, Kawaoka Y. An improved reverse genetics system for influenza A virus generation and its implications for vaccine production. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 16825-9. Epub 2005 Nov 2. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16267134>
46. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994; 331: 778-84. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=8065407>
47. Orr P. An Advisory Committee Statement (ACS). National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on influenza vaccination for the 2004-2005 season. *Can Commun Dis Rep* 2004; 30: 1-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=15239483>
48. Osterholm MT. Preparing for the next pandemic. *N Engl J Med* 2005; 352: 1839-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=15872196>; for audio content: <http://content.nejm.org/cgi/content/full/352/18/1839/DC1>
49. Pachucki CT, Pappas SA, Fuller GF, Krause SL, Lentino JR, Schaaff DM. Influenza A among hospital personnel and patients. Implications for recognition, prevention, and control. *Arch Intern Med* 1989; 149: 77-80. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=2912418>
50. Palese P, Zavala F, Muster T, Nussenzweig RS, Garcia-Sastre A. Development of novel influenza virus vaccines and vectors. *J Infect Dis* 1997; 176: Suppl 1: Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9240694>
51. Palese P (2002a), Garcia-Sastre A. New directions in vaccine research. *J Clin Invest* 2002; 109: 1517-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=12070295>
52. Palese P (2002b), Garcia-Sastre A. Influenza vaccines: present and future. *J Clin Invest* 2002; 110: 9-13. <http://amedeo.com/lit.php?id=12093881>
53. Piedra PA, Gaglani MJ, Riggs M, et al. Live attenuated influenza vaccine, trivalent, is safe in healthy children 18 months to 4 years, 5 to 9 years, and 10 to 18 years of age in a community-based, nonrandomized, open-label trial. *Pediatrics* 2005; 116: Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16140685>
54. Pirofski LA, Casadevall A. Use of licensed vaccines for active immunization of the immunocompromised host. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 1-26. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9457426>
55. Potter CW. Influenza. In: Zuckerman AJ, Pattison JR, Banatvala JE, editors. *Principles and Practice of Clinical Virology*. 5th ed. Chichester, England: John Wiley & Sons, 2005;271-297.
56. Potter J, Stott DJ, Roberts MA, et al. Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients. *J Infect Dis* 1997; 175: 1-6. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=8985189>
57. Public Health Agency of Canada. Statement on influenza vaccination for the 2004-2005 season. *Canada Communicable Disease Report* 2004; 30: ACS-3. (Accessed on 29 November 2005 at <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/04pdf/acs-dcc-30-3.pdf>)
58. Schoub BD. Recommendations pertaining to the use of viral vaccines: influenza, 2005. *S Afr Med J* 2005; 95: 104. <http://amedeo.com/lit.php?id=15751203>
59. Steinman RM, Pope M. Exploiting dendritic cells to improve vaccine efficacy. *J Clin Invest* 2002; 109: 1519-26. <http://amedeo.com/lit.php?id=12070296>

60. Stephenson I, Bugarini R, Nicholson KG, et al. Cross-reactivity to highly pathogenic avian influenza H5N1 viruses after vaccination with nonadjuvanted and MF59-adjuvanted influenza A/Duck/Singapore/97 (H5N3) vaccine: a potential priming strategy. *J Infect Dis* 2005; 191: 1210-5. Epub 2005 Mar 14. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15776364>
61. Stohr K. Avian influenza and pandemics--research needs and opportunities. *N Engl J Med* 2005; 352: 405-7. Epub 2005 Jan 24. <http://amedeo.com/lit.php?id=15668221>
62. Treanor J. Weathering the influenza vaccine crisis. *N Engl J Med* 2004; 351: 2037-40. Epub 2004 Oct 18. <http://amedeo.com/lit.php?id=15492296>
63. Voordouw AC, Sturkenboom MC, Dieleman JP, et al. Annual revaccination against influenza and mortality risk in community-dwelling elderly persons. *JAMA* 2004; 292: 2089-95. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15523069>
64. Wadman M. Race is on for flu vaccine. *Nature* 2005; 438: 23. <http://amedeo.com/lit.php?id=16267526>
65. Webby RJ, Webster RG. Are we ready for pandemic influenza? *Science* 2003; 302: 1519-22. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14645836>
66. Weller TH. Intradermal vaccination against influenza. *N Engl J Med* 2005; 352: 1044-6 <http://amedeo.com/lit.php?id=15758019>
67. WHO 2003. Influenza Fact Sheet. (Accessed on 15 December 2005 at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/index.html>)
68. WHO 2004a. Production of pilot lots of inactivated influenza vaccines from reassortants derived from avian influenza viruses - Interim biosafety risk assessment. (Accessed on 26 April 2005 at http://www.who.int/entity/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_RMD_2003_5/en/index.html)
69. WHO 2004b. Vaccines for pandemic influenza. (Accessed on 30 November 2005 at http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2004_3/en/)
70. WHO 2005a The World Health Organization Global Influenza Program Surveillance Network. Evolution of H5N1 Avian Influenza Viruses in Asia. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1515-1521. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16318689>
71. WHO 2005b. WHO intercountry-consultation. Influenza A/H5N1 in humans in Asia. Manila, Philippines, 6-7 May 2005 (Accessed on 1 December 2005 at http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_7_04.pdf)
72. WHO 2005c. Influenza vaccine. (Accessed on 1 December 2005 at <http://www.who.int/vaccines/en/influenza.shtml>)
73. WHO 2005d. Responding to the avian influenza pandemic threat - Recommended strategic actions. (Accessed on 30 November 2005 at http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_8/en/index.html)
74. WHO 2005e. WHO checklist for influenza pandemic preparedness planning. (Accessed on 26 April 2005 at http://www.who.int/entity/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_4/en/)
75. WHO 2005f. Influenza vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 2005; 80: 279-87. <http://amedeo.com/lit.php?id=16171031>
76. WHO 2005g. H5N1 avian influenza: first steps towards development of a human vaccine. *Wkly Epidemiol Rec* 2005; 80: 277-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=16171030>
77. WHO 2005h. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2005-2006 influenza season. *Wkly Epidemiol Rec* 2005; 80: 71-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15771207>

158 Impfstoffe

78. WHO 2005i. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2006 influenza season. *Wkly Epidemiol Rec* 2005; 80: 342-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=16240985>
79. WHO 2005j. WHO global influenza preparedness plan. (Accessed on 26 April 2005 at http://www.who.int/entity/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_5/en/)
80. WHO 2005k. WHO Consultation on the Composition of Influenza Vaccine for the Northern Hemisphere 2006-2007. (Accessed on 15 December 2005 at http://www.who.int/csr/disease/influenza/vaccinesnorth2006_7/en/index.html)
81. Wilde JA, McMillan JA, Serwint J, Butta J, O'Riordan MA, Steinhoff MC. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial. *JAMA* 1999; 281: 908-13. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10078487>
82. Youngner JS, Treanor JJ, Betts RF, Whitaker-Dowling P. Effect of simultaneous administration of cold-adapted and wild-type influenza A viruses on experimental wild-type influenza infection in humans. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 750-4. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=8195389>

Kapitel 7: Laboruntersuchungen

Gert van Zyl

Übersetzt aus dem Englischen von Doris Behrens

Einleitung

Seit der Erstbeschreibung der Virusgrippe 1933 (Webster 1998) wurden verschiedene diagnostische Verfahren entwickelt. Diese Tests können zur Bestätigung der klinischen Diagnose einer Influenzainfektion herangezogen werden. Im folgenden Kapitel soll sowohl die Rolle der wichtigsten Tests als auch deren Vorteile und Grenzen diskutiert werden. Dennoch nutzt der beste diagnostische Test wenig ohne eine entsprechend qualitativ gute Probengewinnung und eine korrekte Information über die Patienten.

Laborchemische Diagnose der menschlichen Influenza

Die richtige Gewinnung von Probenmaterial

Proben aus den Atemwegen

Sehr wichtig ist der Zeitpunkt der Probeentnahme, weil man bei Proben aus den Atemwegen die besten Resultate erzielt, wenn sie innerhalb von vier Tagen nach Auftreten von Symptomen gewonnen werden. Aus dem Atemwegssystem kann unterschiedliches Material benutzt werden. Material aus nasalen Spülungen und nasopharyngealen Absaugungen sind etwas sensitiver als aus pharyngealen Abstrichen. Bei intubierten Patienten kann Material aus dem Trachealsekret oder aus einer Bronchiallavage gewonnen werden (WHO 2005a). Zur Durchführung von Immunofluoreszenztests sollten die Proben aus Spülungen und Absaugungen ausreichend respiratorisches Epithel beinhalten. Proben ohne ausreichendes Zellmaterial sind aber immer noch für andere Methoden, wie Antigenschnelltests, Virusisolation und die reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) brauchbar.

Abstriche sollten in einem Medium, das für den Transport von Viren geeignet ist, transportiert werden, um sie vor dem Austrocknen zu schützen.

Alle Proben sollten so bald wie möglich das Labor erreichen, um eine Beeinträchtigung der Probenqualität zu vermeiden. Falls sich der Transport verzögern sollte, wird die Aufbewahrung in einem Virustransportmedium auf Eis oder die Kühlung bei 2 bis 8 Grad Celsius empfohlen.

Blutproben

Blutproben (Vollblut oder Serum) werden für die Antikörperserologie (Bestimmung des Vorhandenseins von Antikörpern gegen Influenza) gewonnen. Es sollten Serumproben aus der akuten Erkrankungsphase und aus der Genesungsphase mit einem Abstand von 14 bis 21 Tagen gesammelt werden, um einen signifikanten

Anstieg (mindestens vierfach) des Virusstamm-spezifischen Antikörpertiters nachzuweisen.

Klinische Bedeutung und Wertigkeit der Labordiagnose

Patientenversorgung

Wenn eine frühzeitige therapeutische Intervention mit teuren antiviralen Medikamenten in Betracht gezogen wird, ist eine schnelle Diagnosefindung wichtig. Die Medikation sollte innerhalb der ersten 48 Stunden nach Auftreten von Symptomen begonnen werden, sonst ist sie unwirksam (WHO 2005a). Für eine frühzeitige Behandlung kommen Patienten mit Vorerkrankungen und erhöhtem Risiko für schwere Komplikationen (s. Kapitel „Klinisches Bild“) in Frage. Besonders bei älteren Patienten läßt die Diagnose „Influenza“ den Kliniker an ein erhebliches Risiko für sekundäre bakterielle Infektionen mit *Staphylococcus aureus*, *Hämophilus influenza* und *Streptococcus pneumoniae* denken.

Darüber hinaus spielt die rasche Testung auf Influenzaviren bei der Infektionskontrolle im Krankenhaus eine Rolle, nämlich beim Reduzieren der Ausbreitung von Patient zu Patient oder von infizierten Mitarbeitern des Gesundheitswesens auf Risikopatienten. Diese Tests können auch zur Diagnostik bei Reisenden oder beim Ausbruch der Erkrankung in halb geschlossenen Populationen wie z. B. auf Kreuzfahrtschiffen benutzt werden (WHO 2005a).

Schließlich hat die Diagnose einer Influenza auch für gesunde junge Erwachsene, bei denen die Erkrankung einen kurzen und gutartigen Verlauf nimmt, prognostischen Wert.

Surveillance

„Sentinel surveillance“ für Influenza verwendet eine Vielzahl an Tests, aber die Standardisierung scheint selbst innerhalb Europas unzureichend zu sein (Meerhoff 2004). Verschiedene Techniken haben unterschiedliche Vor- und Nachteile. Daher werden für die Überwachung Kombinationen aus mehreren Tests verwendet. Direkttests wie z. B. die RT-PCR (Bigl 2002) oder Enzymimmunoassays ermöglichen das rasche Aufdecken von Epidemien und können zwischen Influenza A und B differenzieren. Für die Subtypisierung des Virus ist dessen Isolierung in embryonalen Hühnereiern oder auf Zellkulturen nötig. Hämagglutinin- und Neuraminidase-Subtypen werden je durch Hämagglutinations-Inhibitionstest und RT-PCR bestimmt. Zum Nachweis der molekularen Epidemiologie eines zirkulierenden Virus setzt man die Sequenzierung von PCR-Produkten ein. All dieses, zusammen mit dem Vergleich von Hämagglutinations-Inhibitionstern verschiedener Virusstämme, ermöglicht der WHO, entsprechende Impfstoffe zu empfehlen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit gegen das zirkulierende Influenzavirus schützen werden. Eine Überwachung ist auch für die Politik im öffentlichen Gesundheitswesen wichtig, weil die gesundheitlichen Auswirkungen einer bestimmten Epidemie und das Kosten-Nutzenverhältnis von Interventionen, wie z. B. Impfungen, Politiker motivieren können, Prioritäten bei der Influenzaprävention zu setzen.

Labortests

Bei der Entscheidung, welcher Test angewendet werden sollte, müssen viele Punkte berücksichtigt werden. Alle Faktoren wie Sensitivität, Spezifität, Testdauer, Reproduzierbarkeit, Schwierigkeit der Durchführbarkeit und Kosten sollten in Betracht gezogen werden. Die RT-PCR ist im Allgemeinen sensitiver als eine Serologie oder Kultur, und die Kombination aus RT-PCR und einer Serologie wiederum sensitiver als die Kombination irgendwelcher anderer zwei Methoden (Zambon 2001). Die Sensitivität einer Kultur hängt weitgehend davon ab, in welchem Labor sie durchgeführt wird. Eine Serologie ist tendenziell etwas kostengünstiger als eine RT-PCR, weil dafür aber Blutproben aus der akuten Erkrankungsphase und aus der Genesungsphase benötigt werden, kann die Diagnose nur retrospektiv gestellt werden. Eine traditionelle Blutkultur ist zeitaufwendig, dagegen ermöglichen *shell vial culture*-Techniken eine Diagnosestellung innerhalb von 48 bis 72 Stunden.

Direkte Methoden

Zur direkten Bestimmung von Influenzaviren existieren verschiedene Methoden. Einige Methoden, wie z. B. Enzymimmunoassays (EIAs), eignen sich für eine Testung vor Ort, andere Methoden, wie z. B. die Immunfluoreszenz, ermöglichen die Anfertigung von Objektträgern in den Kliniken vor Ort und den Versand von fixierten Objektträgern zu einem Zentrallabor (Allwinn 2002). Eine RT-PCR kann nur in gut ausgestatteten Labors mit geschultem Personal durchgeführt werden. Diese Methode kann sowohl Influenza A als auch B nachweisen als auch Differenzierungen zwischen den Typen (Influenza A oder B) vornehmen. Die RT-PCR ist die einzige direkte Methode, mit der eine Differenzierung zwischen Subtypen (z. B. auf der Grundlage von Hämagglutinin und Neuraminidase) vorgenommen werden kann.

Immunfluoreszenz

Für eine direkte Immunfluoreszenz werden potentiell infizierte Epithelzellen aus den Atemwegen auf einen Objektträger fixiert und die viralen Antigene, die in den Zellen enthalten sind, durch spezifische Antikörper erkannt. Diese sind entweder direkt an einen Fluoreszenzfarbstoff gebunden (direkte Immunfluoreszenz), oder sie werden von sekundären Antikörpern erkannt, die an einen Fluoreszenzfarbstoff gebunden sind (indirekte Immunfluoreszenz). In beiden Fällen wird die Reaktion unter einem Fluoreszenzmikroskop sichtbar gemacht. Positive Zellen werden anhand der Farbintensität und der Morphologie der fluoreszierenden Areale unterschieden. Die direkte Immunfluoreszenz ermöglicht etwas schnellere Ergebnisse, aber sie ist im Allgemeinen weniger sensitiv als die indirekte Immunfluoreszenz. Die indirekte Immunfluoreszenz hat außerdem den Vorteil, dass zum Screenen auf virale Infektionen gepoolte Antiseren benutzt werden können, wobei ein einzelner Anti-Antikörper, der an einen Fluoreszenzfarbstoff gebunden ist, benutzt wird (im allgemeinen werden Fluorescein Isothiocyanat konjugierte anti-Maus-Antikörper benutzt; Stevens 1969). So lange ausreichend Atemwegsepithel in den Proben vorhanden ist, ermöglicht die Immunfluoreszenz eine rasche Diagnosestellung. Dennoch bestehen interindividuelle Abweichungen beim Auswerten von Immunfluoreszenztests, weil die Interpretation subjektiv ist und die Genauigkeit von der Kompetenz und Erfahrung des Untersuchers abhängt.

Enzymimmunoassays (EIA) oder Immunchromatographie-Assays

EIA benutzen Antikörper, die gegen ein Enzym gebundene virale Antigene gerichtet sind. Es folgt eine Inkubationszeit mit einem chromogenen Substrat, und ein Farbwechsel weist das Vorhandensein von viralem Antigen nach. Bestimmte EIA sowie auch ähnliche Assays, die eine Immunchromatographie benutzen, ermöglichen eine Testung am Krankenbett und dauern 10 bis 30 Minuten (Allwinn 2002). Diese schnellen Assays sind im Allgemeinen teurer als eine direkte Immunofluoreszenz oder eine Viruskultur. Die Sensitivität von EIAs liegt zwischen 64% und 78% (Allwinn 2002). Verschiedene Schnelltests können entweder das Influenza A oder B Virus ohne Unterscheidung der Typen nachweisen, oder sie können nur das Influenza A Virus nachweisen, oder sie weisen sowohl Influenza A und B als auch den Typ nach. Jedoch ist keiner dieser Schnelltests in der Lage, zwischen Subtypen, die Menschen infizieren (H1N1 und H3N2) oder zwischen Vogelgrippe-subtypen zu differenzieren (FDA, 2005). Eine Auflistung von verfügbaren Schnelltests ist unter folgendem Link erhältlich: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/labdiagnosis.htm>.

Reverse Transkriptase Polymerase Kettenreaktion (RT-PCR)

Die RT-PCR ist eine Reaktion, bei der zunächst die RNA in komplementäre DNA (cDNA) umgewandelt wird und ein Abschnitt des Genoms dann mit Hilfe von Primern, die spezifisch an dieser Zielregion binden, amplifiziert wird. Durch die Reaktion eines thermostabilen DNA Polymerase Enzyms, das ein hochsensibles Auffinden von kleinsten Mengen eines viralen Genoms ermöglicht, wird eine exponentielle Vervielfältigung von winzigen Mengen an Nukleinsäure ermöglicht.

Die RT-PCR besitzt nicht nur eine höhere Sensitivität (Steininger 2002), sondern sie kann auch zur Differenzierung zwischen Subtypen und zur Durchführung phylogenetischer Analysen herangezogen werden (Allwinn 2002). Der RNA-Zerfall in älteren Proben kann die Sensitivität der RT-PCR herabsetzen (Frisbie 2004). Daher sollte Probematerial nach der Gewinnung so schnell wie möglich verarbeitet werden.

Methoden zur Virusisolierung

Die Virusisolierung oder -kultur ist eine Methode, bei der eine Lebendkultur mit Probematerial beimpft wird, und eine Virusinfektion dann in diesem Kultursystem nachgewiesen wird. Weil Kulturen die Virusmenge vervielfältigen, sind sie sensitiver als direkte Methoden, mit Ausnahme der RT-PCR, die sich ebenfalls der Vervielfältigung bedient. Eine Virusisolierung ist nur dann nützlich, wenn das Lebendmodell oder die Zellen gegenüber dem Virus, das isoliert werden soll, sensitiv sind.

Die Virusisolierung erfordert einen raschen Transport des Probematerials zum Labor, weil Verzögerungen zur Inaktivierung des Virus führen können (Allwinn 2002).

Embryonale Eizellkultur

Hierbei wird die Amnionhöhle von 10-12 Tage alten embryonalen Hühnereiern mit Probematerial beimpft. Nach einer dreitägigen Inkubationszeit können große Mengen an Virus gewonnen werden (WHO 2005d).

Weil man für diese Methode einen Vorrat an befruchteten Hühnereiern und spezielle Inkubatoren benötigt, wird sie nicht länger für die Routinediagnostik der Influenza angewendet. Dennoch kann durch die Virusisolierung in Eiern eine große Men-

ge an Viren gewonnen werden, und es ist ein sehr sensibles Kultursystem. Referenzlabore benutzen darum dieses Kultursystem, um eine hohe Sensitivität zu gewährleisten und um Viren produzieren zu können, die für epidemiologische Untersuchungen vorrätig gehalten werden.

Zellkultur

Konventionelle Kultur: Zur Isolierung von Influenzaviren werden verschiedene Zelllinien benutzt. Am häufigsten verwendet man primäre Nierenzellen vom Affen und Madin-Darby Hundenierenzellen (MDCK). Einige Autoren empfehlen den Gebrauch von Trypsin, um den Viruseintritt in die Zelllinien zu unterstützen (WHO 2005d). Eine konventionelle Zellkultur dauert bis zu 2 Wochen, besitzt aber eine sehr hohe Sensitivität. Auf zellschädigende Effekte wie z. B. Synzytien bildende Viren und intrazytoplasmatische basophile Einschlußkörperchen wird geachtet. Das Vorhandensein vom Influenzavirus kann durch HämadSORPTION mittels roter Blutzellen vom Meerschweinchen nachgewiesen werden (Weinberg 2005), oder durch Immunfluoreszenz auf kultivierten Zellen. Letzteres dient auch zur Typisierung des isolierten Virus. Die Immunfluoreszenz besitzt bezüglich des Nachweises von positiven Kulturen eine höhere Sensitivität als die HämadSORPTION.

Shell vial culture: Mit Hilfe der *shell vial culture* ist eine Diagnosestellung innerhalb von 48 Stunden möglich (Allwinn 2002). Dies wird durch Zentrifugieren des Inokulates auf eine einschichtige Zellkultur und das Verhalten der Immunfluoreszenz erreicht, bevor ein zellschädigender Effekt beobachtet werden kann. Die *shell vial culture* ist jedoch unter Umständen weniger sensitiv als eine konventionelle Kultur (Weinberg 2005).

Versuchstiere

Als Modell zur Untersuchung der menschlichen Influenza werden in Forschungseinrichtungen häufig Fretchen benutzt. In der Routinediagnostik spielen sie jedoch keine Rolle.

Serologie

„Serologie“ bezieht sich auf den Nachweis von influenzaspezifischen Antikörpern im Serum (oder in Körperflüssigkeiten).

Mit Hilfe der Serologie lassen sich entweder alle Antikörper oder spezifische Antikörperklassen (IgG, IgA oder IgM) nachweisen.

Für die Influenzadiagnostik stehen verschiedene serologische Techniken zur Verfügung: Hämagglutinationshemmung (engl.: *hemagglutinine inhibition, HI*), Komplementfixierung (engl.: *complement fixation, CF*), EIA und indirekte Immunfluoreszenz.

Bei der Diagnosestellung einer akuten Influenza hat die serologische Diagnostik nur einen geringen Stellenwert. Um eine akute Infektion zu diagnostizieren, ist ein mindestens vierfacher Titeranstieg nachzuweisen, wofür sowohl eine Probe aus der akuten als auch aus der Genesungsphase benötigt wird. Die Serologie kann jedoch bei der Diagnostik von Patienten, die vor kurzem infiziert wurden, hilfreich sein.

Sie wird außerdem eingesetzt, um das Ansprechen auf eine Influenzaimpfung zu beurteilen (Prince 2003).

Eine größere klinische Bedeutung kommt der Serologie von Kindern ohne vorausgegangene Exposition zur Influenza zu, weil eine vorangegangene Exposition zu heterologen Antikörperantworten führen kann (Steininger 2002).

Hämagglutinationshemmung (HI)

HI-Assays sind arbeitsintensive und zeitaufwendige Tests, die einige Kontrollen bezüglich der Standardisierung erfordern. Aber die benötigten Reagenzien sind günstig und leicht verfügbar. Es werden verschiedenste rote Blutzellen, wie die vom Meerschweinchen, Geflügel und vom Menschen mit der Blutgruppe „0“ benutzt. Im Allgemeinen verwendet man eine 0,4-0,5 prozentige Verdünnung der roten Blutzellen. Um unspezifische Hämagglutinine und Inhibitoren zu entfernen, wird das Serum vorbehandelt. Dann wird das aufbereitete virale Hämagglutinin, das sichtbar hämagglutiniert (normalerweise 4 Hämagglutinationseinheiten) mit der zweifachen Verdünnung der Serumprobe vorinkubiert. Die niedrigste Verdünnung des Serums, bei der noch eine Hemmung der Hämagglutination stattfindet, ist der HI-Titer. Die HI ist sensitiver als eine Komplementfixierung (Julkunen 1985, Prince 2003) und bietet den zusätzlichen Vorteil, dass sie bei der Differenzierung der Hämagglutinin-Subtypen spezifischer ist (Julkunen 1985).

Komplementfixierung (CF)

Tests, die mit Komplementfixierung arbeiten, basieren auf Antigen-Antikörperkomplexen, die Komplement verbrauchen. Dies führt dazu, dass für die Lyse empfindlicher Erythrozyten vom Schaf kein Komplement mehr übrig bleibt. Diese Assays sind arbeitsintensiv und bedürfen Kontrollen für jeden Abschnitt, aber die Reagenzien sind günstig und leicht verfügbar. CF-Assays sind sowohl bei der Diagnostik akuter Infektionen als auch bei der Immunitätsbestimmung nach Impfung weniger sensitiv als HI (Prince 2003).

Enzymimmunoassays (EIA)

EIA sind sensitiver als HI oder CF-Assays (Bishai 1978, Julkunen 1985). Es stehen verschiedene kommerzielle EIA zur Verfügung. Assays, die IgG und IgA detektieren, sind sensitiver als IgM Assays, aber sie können keine akute Infektion nachweisen (Julkunen 1985).

Indirekte Immunofluoreszenz

Die indirekte Immunfluoreszenz wird für gewöhnlich nicht zum Nachweis von Antikörpern gegen Influenzaviren genutzt.

Schnelltest

Der klinische Wert eines diagnostischen Tests auf Influenza hängt größtenteils von der jeweiligen Testdauer ab. Die ersten Tests, die für die Influenzadiagnostik entwickelt wurden, waren die Virusisolation und serologische Tests. Damals dauerte der Ausschluß einer Influenzainfektion mehr als zwei Wochen. Obwohl *shell vial culture* Tests die für eine Virusisolation benötigte Zeit verkürzt haben, zählen sie im Allgemeinen nicht zu den Schnelltests.

Die Entwicklung direkter Tests, wie z. B. der Immunfluoreszenz, ermöglicht eine Diagnosestellung innerhalb weniger Stunden (1 bis 2 Inkubations- und Wasch-

schritte). Zur Durchführung von Immunfluoreszenztests werden jedoch speziell ausgebildete Labormitarbeiter und Immunfluoreszenzmikroskope benötigt.

Erst die Entwicklung von schnellen Antigenassays, wovon die meisten auf dem Prinzip des EIAs oder der Immunchromatographie beruhen, hat die schnelle Diagnostik der Influenza revolutioniert. Diese Assays ermöglichen eine Diagnosestellung innerhalb von 10 bis 30 Minuten. Einige dieser Tests sind so einfach durchzuführen, dass sogar Mitarbeiter, die nicht laborchemisch geschult sind, diese Tests in der Klinik durchführen können. Diese Verfahren werden auch als *bedside test* oder *point-of-care-test* bezeichnet.

RT-PCR-Reaktionen, die eine Gelelektrophorese erfordern, waren anfangs sehr zeitaufwendig. Durch die relativ neue Entwicklung der Echtzeittechnologie wurde eine Diagnosestellung mittels RT-PCR innerhalb von etwa 2 Stunden möglich. Auch wenn Antigenassays im allgemeinen die benutzerfreundlichsten Tests sind, sind sie nicht genauso sensitiv, wie die direkte Immunfluoreszenz, die Virusisolierung oder die RT-PCR.

Tabelle 1 vergleicht die Eigenschaften der verschiedenen Testmethoden, die für die Influenzadiagnostik zur Verfügung stehen.

Tabelle 1: Vergleich der Testcharakteristika*

Test	Sensitivität	Dauer bis zum Ergebnis	Aufwand	Kosten
<i>Direkter Nachweis</i>				
Schnelltest (EIA / Chromatographie)	-2	+2	+2	0
Immunfluoreszenz	0	+1	+1	+1
Gelelektrophorese RT-PCR	+2	0	-1	-2
Real-time RT-PCR	+2	+1	-1	-2
<i>Viruskultur</i>				
Routine-Viruskultur	+2	-2	-1	+2
Shell vial culture	+1	0	-1	+1
<i>Serologie</i>				
EIA	+2	-2	+1	+1
Hämagglutinationsinhibition	+1	-2	-1	+2
Komplementfixierung	0	-2	-2	+2

* Relative Kriterien für die Favorisierung von Tests (5 Punkte Skala)

-2: sehr ungünstige Eigenschaft

-1: ungünstige Eigenschaft

0: durchschnittliche Eigenschaft

+1: günstige Eigenschaft

+2: sehr günstige Eigenschaft

Differentialdiagnose der grippeähnlichen Erkrankung

Viele Symptome gelten als influenzaähnlich: Fieber, Husten, verstopfte Nase, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit und Muskelschmerzen. Es gibt allerdings keine

klare Definition oder Vereinheitlichung im Gebrauch des Begriffes „influenzaähnlich“.

Während einer Epidemie sind klinische Symptome wie Fieber, Husten, schwere nasale Symptome und Appetitverlust höchst verdächtig auf Influenza (Zambon 2001). Aber auch viele andere Infektionen können sich mit influenzaähnlichen Symptomen äußern. Dazu zählen virale und bakterielle, Mykoplasmen-, Chlamydien- und Pilzinfektionen, sowie auch parasitäre Erkrankungen. Infektionen, die entweder für junge und gesunde Menschen lebensbedrohlich sein können (z. B. virales hämorrhagisches Fieber) oder für Ältere und Risikogruppen (z. B. Legionellose), können sich initial durch influenzaähnliche Symptome äußern. Daher ist es wichtig, umfangreiche Differentialdiagnosen zu berücksichtigen. Dabei sollte man sich an der Anamnese des Patienten orientieren, wobei Reisen, berufliche Exposition, Kontakt mit Tieren und erkrankten Personen, die Entwicklung der Symptome, sowie die lokale Epidemiologie der Erkrankung berücksichtigt werden müssen.

Diagnosestellung bei Verdacht einer humanen Infektion mit dem Vogelgrippevirus

Einleitung

Eine schnelle laborchemische Klärung von Verdachtsfällen auf eine H5N1 Infektion ist für das Einleiten und Fortführen einer angemessenen Therapie und Maßnahmen zur Infektionskontrolle sehr wichtig. Die Isolierung der Viren aus Proben von Verdachtsfällen auf eine H5N1-Infektion sollte in spezialisierten Referenzlaboren mit einem Biosafety-Level von mindestens 3 durchgeführt werden.

Probengewinnung

Probematerial für einen Virusnachweis oder eine Virusisolierung sollten innerhalb von 3 Tagen nach Auftreten der Symptome gewonnen und rasch in ein Labor transportiert werden. Proben, die verwendet werden können sind: Material aus einer nasopharyngealen Absaugung, nasale Abstriche, nasale Spülungen, nasopharyngeale Abstriche oder Halsabstriche. Die Probe der ersten Wahl ist allerdings Material aus einer nasopharyngealen Absaugung. Bei intubierten Patienten bietet es sich an, Aspirate aus der Trachea und Material aus einer Bronchiallavage zu benutzen.

Für eine serologische Diagnostik sollten Serumproben aus der Akutphase sowie aus der Genesungsphase der Erkrankung gesammelt werden (WHO 2005b).

Methoden der Virusdiagnostik

Die rasche Identifikation eines infektiösen Agens, wie z. B. des Influenza A Virus, kann durch gewöhnliche Influenzaschnelltests, die zwischen Typen differenzieren, erfolgen. Die kommerziellen Schnelltests mit einer Chromatographiemethode besitzen jedoch im Vergleich zu einer Kultur nur eine Sensitivität von 70% für die Vogelgrippe (Yuen 2005). Die Direkt diagnose einer H5N1-Infektion kann mit Hilfe einer indirekten Immunfluoreszenz gestellt werden. Dabei werden Zellen aus dem Respirationstrakt mit Hilfe einer Kombination aus Influenza A/H5-spezifischen monoklonalen Antikörpern, Influenza A-spezifischen und Influenza B-spezifischen

monoklonalen Antikörpern sowie Influenza A/H1- und A/H3-spezifischen monoklonalen Antikörpern (erhältlich von der WHO) und eines anti-Maus-FITC für die Detektion auf Objektträger fixiert. Dieser Test ermöglicht die rasche Differenzierung einer menschlichen H5-Influenza von anderen Influenzatyphen und Subtypen, kann aber wegen mangelnder Sensitivität eine H5N1-Infektion nicht ausschließen. Daher sollten auch Kulturen und/oder RT-PCR, die sensitiver sind, durchgeführt werden.

Viren können aus embryonalen Hühnereiern, Madin Darby canine kidney (MDCK), oder aus Nierenzellen des Rhesus Affen (LLC-MK2) isoliert werden (de Jong 2005, Yuen 2005). Auch andere herkömmliche Zelllinien, wie z. B. Hep-2 oder RD-Zellen sind zugelassen. Die zytopathischen Effekte sind nicht spezifisch, und Zellen, die mit Influenza A infiziert sind, können mittels Immunfluoreszenz für Nukleoprotein nachgewiesen werden. Zur Subtypisierung dieser Viren können die HI von Zellkulturüberständen, die H5-spezifische Immunfluoreszenz (unter Benutzung von monoklonalen Antikörpern gegen H5) oder die RT-PCR angewandt werden. Es stehen Primer zur Verfügung, die sowohl H5- als auch N1-Gene des Vogelgrippevirus mit Hilfe der RT-PCR nachweisen (WHO 2005c). H9-spezifische Primer sind ebenfalls verfügbar (WHO 2005c).

Eine rasche und hoch sensitive Methode zur Diagnostik einer H5N1-Infektion stellt der Nachweis von Influenza A/H5 mittels real-time RT-PCR dar (Ng 2005).

Serologie: Ein vierfacher Titeranstieg in den Proben aus der Akutphase bzw. aus der Genesungsphase der Erkrankung gilt als diagnostischer Nachweis einer Infektion bei Patienten, die sich bereits erholt haben (Yuen 2005).

Weitere Laborergebnisse

Häufige Befunde sind auch eine Leukopenie, besonders eine Lymphopenie (die sich bei thailändischen Patienten als Hinweis auf eine schlechte Prognose herausstellte), eine Thrombozytopenie und mäßig erhöhte Transaminasewerte (Beigel 2005).

Neue Entwicklungen und die Zukunft der Influenzadiagnostik

In der Influenzadiagnostik zeichnen sich einige Trends ab. Die Verfügbarkeit von Medikamenten gegen Influenza, die frühzeitig gegeben werden müssen, um wirksam zu sein, hat die Notwendigkeit einer frühzeitigen Diagnosestellung untermauert. Dadurch wurde die Entwicklung vieler EIA oder Immunchromatographie-Schnellteste mit so einfacher Handhabung vorangetrieben, sodass ein *bedside testing* möglich wurde. Allerdings ist der Wert dieser Tests aufgrund ihrer relativ niedrigen Sensitivität, insbesondere für die Diagnostik der Vogelgrippe, begrenzt.

Eine hoch sensitive und spezifische Alternative bietet die real-time RT-PCR. Technische Entwicklungen haben dazu geführt, dass die real-time RT-PCR jetzt häufiger angewendet wird, weil die Geräte kleiner, effizienter und benutzerfreundlicher geworden sind. Die real-time RT-PCR hat bereits eine Vorreiterrolle in der Vorbereitung auf eine Influenzapandemie erlangt, weil mit dieser Methode Labore in der Lage sein werden, rasch eine sensitive und spezifische Diagnostik bei menschlichen Fällen der Vogelgrippe durchzuführen. Nur die relativ hohen Kosten bleiben ein Hindernis. Der starke Wettbewerb auf diesem Markt hat diese Tests jedoch schon erschwinglicher gemacht.

Zusammenfassung

Die Molekulartechnik spielt bei der Labordiagnostik der Influenza eine immer wichtigere Rolle. Direkte Schnelltest stellen auch bei der Untersuchung von influenzaähnlichen Erkrankungen ein wichtiges Testverfahren dar.

Viruskulturen bleiben jedoch insbesondere für Referenzlabore wichtig, weil sie sowohl kostengünstig als auch sensitiv sind, und eine Charakterisierung des Virus ermöglichen. Außerdem sind sie, anders als molekulare Tests, „unvoreingenommen“ und können auch unerwartete neue Virusstämme entdecken.

Die größte Bedeutung der Influenzaserologie liegt in der epidemiologischen Untersuchung von jährlichen Epidemien, der Übertragung von Vögeln auf Menschen, und der Prüfung von Medikamenten und Impfstoffen. In der Routinediagnostik spielt sie eine untergeordnete Rolle.

Daraus können wir schließen, dass die Virusdiagnostik der Influenza eine Bedeutung hat für den individuellen Patienten, für epidemiologische Untersuchungen und für die Kontrolle der Infektion hat. Die richtige Wahl eines bestimmten Testverfahrens wird durch die Eigenschaften des Tests und spezifische diagnostische Fragestellungen, oder durch Bedürfnisse des öffentlichen Gesundheitswesens bestimmt.

Ein positiver Test unterscheidet zwischen jemandem mit einer influenzaähnlichen Erkrankung und der definitiven Influenzadiagnose, oder zwischen einem menschlichen Verdachtsfall auf Vogelgrippe und einem bestätigten Fall.

Weiterführend Internetadressen zum Thema “Influenzadiagnostik”

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5408a1.htm>

<http://www.fda.gov/cdrh/oivd/tips/rapidflu.html>

http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/RapidTestInfluenza_web.pdf

http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/humanspecimens/en/print.html

http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/avian_labtests2.pdf

<http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/whocdscsrncs20025rev.pdf>

Literatur

1. Allwinn R, Preiser W, Rabenau H, Buxbaum S, Sturmer M, Doerr HW. Laboratory diagnosis of influenza—virology or serology? *Med Microbiol Immunol (Berl)* 2002; 191: 157-60. Epub 2002 Aug 30. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12458351>
2. Beigel JH, Farrar J, Han AM, et al. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005; 353: 1374-85. <http://amedeo.com/lit.php?id=16192482>
3. Bigl S, Briem I, Drechsler R, Kluge D, Muller L, Nowotnik G. Acute respiratory diseases/influenza sentinel 2000/2001. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 2002; 191: 151-6. Epub 2002 Sep 14. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12458350>
4. Bishai FR, Galli R. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of antibodies to influenza A and B and parainfluenza type 1 in sera of patients. *J Clin Microbiol* 1978; 8: 648-56. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=217892>

5. de Jong MD, Hien TT. Avian influenza A (H5N1). *J Clin Virol* 2005; Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16213784>
6. FDA: Cautions in Using Rapid Tests for Detecting Influenza A Viruses. US Food and Drug Administration: Office of In Vitro Diagnostic Device Evaluation and Safety, 2005. (Accessed December 15 2005 at <http://www.fda.gov/cdrh/oivd/tips/rapidflu.html>)
7. Frisbie B, Tang YW, Griffin M, et al. Surveillance of childhood influenza virus infection: what is the best diagnostic method to use for archival samples? *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1181-4. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15004072>
8. Julkunen I, Pyhala R, Hovi T. Enzyme immunoassay, complement fixation and hemagglutination inhibition tests in the diagnosis of influenza A and B virus infections. Purified hemagglutinin in subtype-specific diagnosis. *J Virol Methods* 1985; 10: 75-84. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=3882733>
9. Meerhoff TJ, Paget WJ, Aguilera JF, van der Velden J. Harmonising the virological surveillance of influenza in Europe: results of an 18-country survey. *Virus Res* 2004; 103: 31-3. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15163485>
10. Ng EK, Cheng PK, Ng AY, Hoang TL, Lim WW. Influenza A H5N1 detection. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1303-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16102326>
11. Prince HE, Leber AL. Comparison of complement fixation and hemagglutination inhibition assays for detecting antibody responses following influenza virus vaccination. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003; 10: 481-2. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12738654>
12. Steininger C, Kundi M, Aberle SW, Aberle JH, Popow-Kraupp T. Effectiveness of reverse transcription-PCR, virus isolation, and enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of influenza A virus infection in different age groups. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2051-6. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12037063>
13. Stevens TD, Watkins HM. Rapid identification of viruses by indirect immunofluorescence: standardization and use of antiserum pool to nine respiratory viruses. *Appl Microbiol* 1969; 17: 384-93. <http://amedeo.com/lit.php?id=4305395>
14. Webster RG. Influenza: an emerging disease. *Emerg Infect Dis* 1998; 4: 436-41. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9716966>
15. Weinberg A, Mettenbrink CJ, Ye D, Yang CF. Sensitivity of diagnostic tests for influenza varies with the circulating strains. *J Clin Virol* 2005; 33: 172-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15911434>
16. WHO recommendations on the use of rapid testing for influenza diagnosis. Geneva: World Health Organisation, 2005. (Accessed November 25, 2005, at http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/RapidTestInfluenza_web.pdf)
17. WHO guidelines for the collection of human specimens for laboratory diagnosis of avian influenza infection. Geneva: World Health Organisation, 2005. (Accessed November 26, 2005 at http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/humanspecimens/en/print.html)
18. Recommended laboratory tests to identify avian influenza A virus in specimens from humans. Geneva: World Health Organisation, 2005 (Accessed November 26, 2005 at http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/avian_labtests2.pdf)
19. WHO Manual on Animal Influenza Diagnosis and Surveillance. Geneva: World Health Organisation, 2005 (Accessed November 28, 2005 at <http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/whocdscsrncs20025rev.pdf>)
20. Yuen KY, Wong SS. Human infection by avian influenza A H5N1. *Hong Kong Med J* 2005; 11: 189-99. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15951584>
21. Zambon M, Hays J, Webster A, Newman R, Keene O. Diagnosis of influenza in the community: relationship of clinical diagnosis to confirmed virological, serologic, or molecular detection of influenza. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2116-22. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11570941>

Kapitel 8: Klinisches Bild

Christian Hoffmann und Bernd Sebastian Kamps

Übersetzt aus dem Englischen von Doris Behrens

Die einfache Virusgrippe

Die Erkrankung beginnt nach einer kurzen Inkubationszeit von 1-2 (-4) Tagen meistens rasch mit typischen systemischen Symptomen: Hohes Fieber und Schüttelfrost, Abgeschlagenheit, schwere Müdigkeit und Schwäche, Kopfschmerzen oder Gliederschmerzen, sowie Symptome der Atemwege mit trockenem Husten, Halsschmerzen und Rhinitis (CDC 2005) (Tabellen 1 und 2). Bei Kindern kommt es außerdem zu Otitis media sowie zu Übelkeit und Erbrechen (Peltola 2003). In seltenen Fällen kann der Krankheitsbeginn auch atypisch mit Fieberkrämpfen (Ryan-Poirier 1995) oder mit einer bakteriellen Sepsis verlaufen (Dagan 1984).

Tabelle 1. Typische Symptome einer Influenza

Abrupter Beginn

Systemisch: fiebriges Gefühl, Kopfschmerz, Myalgien (Extremitäten, Rückenmuskulatur, Augenmuskeln; bei Kindern: Wadenmuskulatur), Unwohlsein, Erschöpfung

Respiratorisch: trockener Husten, laufende Nase – kann bei älteren Menschen fehlen, die dafür Müdigkeit und Verwirrtheit aufweisen können

Heiserkeit, trockener Hals, Halsschmerzen; oft wenn systemische Symptome verschwinden

Krupp-Husten (nur bei Kindern)

Table 2: Häufigkeit der initialen Symptome*

Symptom	(%)
Fieber $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$	68
Fiebriges Gefühl**	90
Husten	93
Verstopfte Nase	91
Schwäche	94
Appetitlosigkeit	92
Halsschmerzen	84
Kopfschmerzen	91
Myalgien	94

* In 2,470 Patienten mit einer laordiagnostizierten Influenza (adaptiert von Monto 2000)

** Definiert als das Gefühl des Patienten, Fieber oder Schüttelfrost zu haben

Das klinische Bild variiert von afebrilen respiratorischen Symptomen wie bei einer gewöhnlichen Erkältung bis hin zu äußerster Erschöpfung (vor allem bei älteren

Patienten, dann auch ohne wesentliche respiratorische Symptome). Das Ausmaß der Symptome hängt von der Höhe des Fiebers ab.

Das Fieber und die systemischen Symptome dauern normalerweise 3 Tage, gelegentlich bis zu 4-8 Tagen und klingen dann allmählich ab. Husten und Unwohlsein können jedoch für mehr als 2 Wochen anhalten. Selten kommt es zu einem zweiten Fieberanstieg. Die körperlichen Befunde sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Die vollständige Erholung kann 1-2 Wochen oder länger dauern, insbesondere bei älteren Patienten.

Tabelle 3. Körperliche Befunde einer einfachen Virusgrippe

Fieber: Schneller Anstieg auf 38–40°C (bis zu 41°C, v.a. bei Kindern), typischerweise für 3 Tage andauernd (bis zu 4–8 Tagen), allmählich abklingend; erneute Fieberanstiege sind selten.

Gesicht: Flush

Haut: heiß und feucht

Augen: wässrig, gerötet

Nase: Sekret

Ohren: Otitis

Schleimhäute: hyperämisch

zervikale Lymphknoten: vergrößert (besonders bei Kindern)

Erwachsene gelten bereits 24 Stunden vor Auftreten von Symptomen bis etwa sieben Tage danach als ansteckend. Bei Kindern ist die Kontagiosität noch größer: Kleine Kinder können das Influenzavirus bereits mehrere Tage vor Ausbruch der Erkrankung verbreiten (Frank 1981) und für mehr als 10 Tage ansteckend sein. Schwer immunkomprimierte Patienten können das Influenzavirus wochen- oder monatelang verbreiten (Klimov 1995, Boivin 2002).

Außerhalb einer Epidemie sind durch Influenza verursachte respiratorische Symptome möglicherweise schwer von Symptomen zu unterscheiden, die von anderen Erregern verursacht werden (s. Kapitel: Laborergebnisse). Dennoch unterscheiden sich der plötzliche Krankheitsbeginn, das Fieber und Unwohlsein sowie die Müdigkeit charakteristischerweise von einer gewöhnlichen Erkältungskrankheit (Tabelle 4).

Tabelle 4. Influenza oder gewöhnliche Erkältung?

Symptome	Influenza	Erkältung
Fieber	Überlicherweise hoch, dauert 3–4 Tage	ungewöhnlich
Kopfschmerz	ja	Ungewöhnlich
Müdigkeit und/oder Schwäche	Kann bis zu 2–3 Wochen andauern	mild
Schmerzen	Üblich und oft schwer	leicht
Erschöpfung	Früh und manchmal schwer	Nie
Verstopfte Nase	manchmal	gewöhnlich
Halsschmerzen	manchmal	gewöhnlich
Husten	Ja	ungewöhnlich
Brustschmerzen	Üblich und manchmal schwer	Mild bis moderat
Komplikationen	Bronchitis, Pneumonie; in schweren Fällen lebensbedrohlich	Nasennebenhöhlenverstopfung

Komplikationen der Influenza beim Menschen

Die häufigste Komplikation einer Influenza ist die Pneumonie. Dabei kommt die sekundäre bakterielle Pneumonie am häufigsten vor, während die primäre Influenzapneumonie die Pneumonie mit der schwersten Verlaufsform ist. Auch treten gemischt viral/bakterielle Pneumonien auf.

Die Influenza kann zur Verschlechterung von Herz- und Lungenerkrankungen oder anderen chronischen Erkrankungen führen. Influenza trat außerdem in Verbindung mit Enzephalopathie (McCullers 1999, Morishima 2002), Querschnittsmyelitis, Myositis, Myokarditis, Perikarditis und dem Reye-Syndrom auf.

Sekundäre bakterielle Pneumonien

Die sekundäre bakterielle Pneumonie wird am häufigsten durch Streptokokkus pneumoniae, Staphylokokkus aureus oder Haemophilus influenzae verursacht. Typischerweise erholen sich Patienten mit sekundären Pneumonien zunächst nach 2 bis 3 Tagen von der akuten Influenza, bevor es dann wieder zu einem Temperaturanstieg kommt. Die klinischen Symptome stimmen mit denen einer klassischen bakteriellen Pneumonie überein: Husten, eitriger Auswurf sowie klinische und radiologische Zeichen einer Konsolidierung. Die Ätiologie der Pneumonie kann durch eine Bestimmung grampositiver oder -negativer Eigenschaften und Sputumkulturen gefunden werden. Zu den prädisponierenden Faktoren für eine sekundäre bakterielle Pneumonie zählen chronische Herz- und Lungenerkrankungen sowie ein höheres Lebensalter. Der Beginn einer angemessenen antibiotischen Behandlung führt meistens zum therapeutischen Erfolg.

Primäre virale Pneumonie

Klinisch imponiert die primär virale Pneumonie wie eine akute Grippe, die nicht spontan abklingt. Die Klinik verschlechtert sich durch anhaltendes Fieber, Luftnot und Zyanose. Anfangs können die körperlichen Symptome gering sein. Bei schwierigeren Verläufen finden sich manchmal diffuse Rasselgeräusche über den Lungen.

Während dieses Stadiums zeigen sich im Röntgenbild diffuse interstitielle Infiltrate und ein *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) mit ausgeprägter Hypoxie. In Kulturen aus Proben von Lungensekret oder Lungengewebe finden sich hohe Virustiter.

Während der Pandemie von 1918 war die primäre Influenzapneumonie mit pulmonaler Hämorrhagie ein häufiges und charakteristisches Merkmal. Darüber hinaus fand man während der Pandemie von 1957, dass schwangere Frauen und Patienten mit Herzerkrankungen (Mitralklappenstenose) oder mit chronischen Lungenerkrankungen ein erhöhtes Risiko für primäre Pneumonien besaßen.

Gemischt viral/bakterielle Pneumonien

Die gemischte Influenzapneumonie weist sowohl klinische Zeichen einer primären als auch einer sekundären Pneumonie auf. Am häufigsten kommt sie bei Patienten mit zugrundeliegender chronischer Lungen- oder kardiovaskulärer Erkrankung vor. Einige Patienten zeigen einen langsam progredienten Verlauf, bei anderen kann es zu einer vorübergehenden Verbesserung mit nachfolgender klinischer Verschlechterung kommen. Die Behandlung hat die Eradikation der beteiligten Bakterien zum Ziel.

Verschlechterung einer chronisch pulmonalen Erkrankung

Infektiöse Erreger sind schon lange dafür bekannt, dass sie eine wichtige Rolle in der Pathogenese von chronischen Atemwegserkrankungen spielen (Monto 1978). Bei Patienten mit einer chronischen Bronchitis kann eine Influenza zum dauerhaften Verlust der pulmonalen Funktion führen. Bei Kindern mit durch Influenza induziertem Asthma kann es während der ersten zwei Tage der Erkrankung zu einer kontinuierlichen Verschlechterung kommen, und die Rekonvaleszenz dauert typischerweise länger (mindestens sieben Tage) (Kondo 1991). Das Influenzavirus ist auch an der Pathogenese von Asthmaanfällen bei Erwachsenen beteiligt (Techtahl 1997).

Krupp-Husten

Krupp ist eine typische Komplikation der Influenza bei Kindern. Klinisch können diese Kinder schwerer betroffen sein als bei einem durch Parainfluenzaviren verursachten Krupp (Peltola 2002).

Ausbleiben der Genesung

Ältere Menschen mit schwerwiegenden gesundheitlichen Einschränkungen sind während des Ausbruchs einer Influenzaepidemie besonders gefährdet. Der Vergleich zwischen gesunden und chronisch kranken Erwachsenen zeigt, dass die Todesfälle bedingt durch Pneumonie und Influenza zwischen weniger als zehn und mehr als 600 pro 100.000 liegen. In einer Studie trat die höchste Todesrate (870 pro 100.000) bei Personen auf, die sowohl von einer kardiovaskulären als auch von einer pulmonalen Erkrankung betroffen waren (Barker 1982). Wichtiger noch scheint, dass die Gefahr zu versterben noch weit jenseits der ersten Wochen nach Auftreten von Komplikationen der Influenza fortbesteht. Einige Personen erholen sich möglicherweise nie von den Komplikationen der Influenza und versterben

eventuell an einer Verschlechterung der zugrundeliegenden pulmonalen, kardiovaskulären oder renalen Funktion (Saah 1986).

Myositis

Die Myositis stellt eine seltene Komplikation einer Influenza B dar, bei einer Influenza A Infektion wird sie noch weniger beobachtet. Überwiegend wurde darüber bei Kindern berichtet, Jungen sind häufiger betroffen als Mädchen. Das mittlere Intervall zwischen dem Beginn der Influenza und dem Auftreten einer gutartigen akuten Kindheitsmyositis beträgt 3 Tage (Agyeman 2004). In 69% bzw. 31% der Fälle ist entweder die Wadenmuskulatur allein oder zusammen mit anderen Muskelgruppen betroffen. Im Allgemeinen findet man eine erhöhte Kreatinin-Phosphokinase-Konzentration im Blut (Hu 2004). Die Symptomatik bildet sich normalerweise innerhalb von 3 Tagen zurück. Nur selten persistiert sie über wenige Wochen. Falls eine Myositis bei älteren Patienten auftritt, ist es wichtig, zwischen einer durch Influenza induzierten Myositis und anderen Formen einer Myopathie zu unterscheiden (Oba 2000).

Kardiale Komplikationen

Nur selten kommt es im Rahmen einer Influenza auch zu einer Myokarditis. In einer nicht selektionierten Kohorte von Patienten mit serologisch bestätigter akuter Influenza (n=152) betrug die Prävalenz an erhöhten Kreatininkinasespiegeln 12%. Dabei ist zu beachten, dass das kardiale Troponin I und T bei keinem dieser Patienten erhöht war. Daraus schlossen die Autoren, dass die Prävalenz einer Myokarditis während einer akuten Influenza wesentlich niedriger ist, als zuvor angenommen. Offensichtlich finden sich relativ häufig Verletzungen der Skelettmuskulatur (Greaves 2003).

Eine Studie, die die Häufigkeit, das Ausmaß und die Dauer von myokardialen Dysfunktionen an zuvor gesunden jungen erwachsenen Patienten untersuchte, beschreibt auffällige EKG-Befunde bei 53%, 33%, 27% bzw. 23% der Patienten an Tag 1, 4, 11 bzw. 28. Keiner dieser Befunde wurde als klinisch signifikant eingestuft. Keiner dieser Patienten wies signifikante Abweichungen in der kardialen Ejektionsfraktion oder der Beweglichkeit der Herzwand auf. Ebenso zeigte sich bei keinem dieser Patienten eine erhöhte CK-MB oder ein erhöhter Troponin I Spiegel (Ison 2005).

Toxisches Schock Syndrom

Das toxische Schocksyndrom (engl.: *toxic shock syndrome, TSS*) kann als Komplikation einer Influenza auftreten (CDC 1986, MacDonald 1987, Tolan 1993). Ein typisches Symptom dieser Erkrankung ist ein sich akut entwickelnder, erheblicher und manchmal schwer therapierbarer Blutdruckabfall (Chesney 1981). Die Diagnose des TSS stellt sich rein klinisch (Reingold 1981). Im Sputum lässt sich oft toxinproduzierender Staphylokokkus aureus nachweisen.

Differentialdiagnostisch muss bei dieser Klinik auch an eine Myokarditis oder an einen septischen Schock gedacht werden. Die Unterscheidung dieser Erkrankungen kann Schwierigkeiten bereiten. Oft benötigt man dafür eine Blutdrucküberwachung, serologische Tests und Kulturen aus entsprechendem Probenmaterial (CDC 1986).

Reye-Syndrom

Das Reye-Syndrom ist durch die Kombination aus Lebererkrankung und nicht-entzündlicher Enzephalopathie charakterisiert. Es handelt sich um ein unspezifisches pathophysiologisches Syndrom, das als deskriptive Bezeichnung eine Gruppe heterogener Erkrankungen zusammenfasst. Das Reye-Syndrom steht fast immer im Zusammenhang mit einer vorangegangenen viralen Infektion, wie z. B. einer Influenza, Erkältung oder Windpocken. Als Differentialdiagnosen kommen eine Enzephalitis, Meningitis, Überdosierung mit Medikamenten, Vergiftung, psychiatrische Erkrankung oder ein Diabetes mellitus in Frage.

Während einer Influenza ist das Reye-Syndrom eine ernsthafte Komplikation, die auch bei Kindern auftreten kann, insbesondere beim Influenza B Virus. Es besteht ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Gabe von Aspirin und dem Auftreten eines Reye-Syndromes (Starko 1980, Waldman 1982, Halpin 1983). Seitdem dieser Zusammenhang erkannt wurde, wird vom Einsatz der Salizylate bei Kindern und Jugendlichen mit akuten viralen Atemwegserkrankungen abgeraten. Daraus ergab sich ein deutlicher Rückgang der Inzidenz des Reye-Syndromes (Barrett 1986).

Während des ersten Ausbruches der menschlichen Vogelgrippe in Hong Kong 1997 starb ein Kind an Influenzapneumonie, ARDS, Reye-Syndrom, Multiorganversagen und einer disseminierten intravaskulären Koagulopathie (Claas 1998).

Komplikationen bei HIV-infizierten Patienten

Klinisch unterscheidet sich die Influenza bei HIV-infizierten Patienten nicht von anderen Patientengruppen (Skiest 2001). Ungewöhnliche klinische Manifestationen sind selten, und die Rate an pulmonalen Komplikationen ist ähnlich wie bei HIV-negativen Patienten. Jedoch fand man in kleinen Untersuchungsreihen, dass es häufiger zu einer Hospitalisation kam, als dies sonst bei HIV-negativen Patienten der Fall war (Skiest 2001, Fine 2001). Unter antiretroviraler Therapie scheint es jedoch möglich zu sein, die Zahl der influenzaassoziierten Hospitalisationen zu reduzieren (Neuzil 2003).

Möglicherweise verläuft eine Influenza bei AIDS-Patienten weniger gutartig. In den USA beobachtete man, dass es bei diesen Patienten einen Zusammenhang zwischen der Influenza und übermäßig hohen Todesraten gab. Diese war wesentlich höher als die der allgemeinen Bevölkerung und vergleichbar mit der von Menschen im Alter von 65 Jahren und älter (Lin 2001).

Vogelgrippeinfektion beim Menschen

Erst in den letzten Jahren wurden Virusstämme der Vogelgrippe als Ursache einer menschlichen Erkrankung identifiziert. Die meisten dieser Virusstämme führen zu nur milden klinischen Symptomen beim Menschen. 1996 wurde das Vogelgrippevirus H7 bei einer Frau mit Konjunktivitis isoliert (Kurtz 1996). 1999 wurde in Hongkong ein H9N2-Stamm bei zwei Kindern mit leichten Influenzasymptomen gefunden (Peiris 1999, Horimoto 2001). Während des Ausbruchs eines hoch pathogenen Subtypes H7N7 vier Jahre später in den Niederlanden war eine Konjunktivitis das führende Symptom bei 89 infizierten Personen; nur 7 Personen waren von einer influenzaähnlichen Erkrankung betroffen, die im Allgemeinen mild verlief. Ein Mann verstarb jedoch an einer Pneumonie (Fouchier 2004): Zwei Tage nachdem der 57 Jahre alte Tierarzt eine von Vogelgrippe betroffene Geflügelfarm

besucht hatte, traten bei ihm Unwohlsein, Kopfschmerzen und Fieber auf. Acht Tage später entwickelte er eine Pneumonie und sein Zustand verschlechterte sich. Nach weiteren vier Tagen verstarb er an einer akuten Pneumonie.

Der einzige Vogelgrippevirusstamm, der bei Menschen wiederholt zu schweren Erkrankungen geführt hat, ist der **H5N1**-Serotyp. Er wurde bei Menschen erstmals 1997 in Hongkong diagnostiziert (CDC 1997, Yuen 1998). Glücklicherweise gab es bislang relativ wenige Erkrankungsfälle (152 bis zum 23. Januar 2006), aber die Todesfallrate ist hoch (83/152) (WHO 20051223). Die Klinik der H5N1 Infektion beim Menschen ist bislang noch nicht gut definiert, weil sich das aktuelle Wissen lediglich auf die Beschreibung einiger weniger stationärer Patienten stützt. Das Spektrum reicht von einer asymptomatischen Infektion (Katz Katz 1999, Buxton Bridges 2000, Thorson 2006) bis hin zur tödlichen Pneumonie mit Multiorganversagen.

Klinisches Bild

Zu Beginn einer H5N1-Infektion können folgende Symptome auftreten: Fieber, Kopfschmerzen, Unwohlsein, Myalgie, Halsschmerzen, Husten und Schnupfen (wobei Symptome der oberen Atemwege fehlen können), gastrointestinale Manifestationen und Konjunktivitis (Yuen 1998, Chan 2002). All diese Symptome sind unspezifisch und können auch im Rahmen der zu dem Zeitpunkt zirkulierenden menschlichen Influenzaviren vom Subtyp H1N1 und H3N2 auftreten. In zwei Berichten war eine Diarrhoe zusammen mit Kurzatmigkeit das führende Symptom (Hien 2004, Chotpitayasunondh 2005). Wässriger Durchfall kann sich vor pulmonalen Symptomen entwickeln (Apisarnthanarak 2004). Ein anderer Bericht beschreibt einen vierjährigen Jungen mit schwerem Durchfall, gefolgt von Krampfanfällen, Koma und Tod, was die klinische Diagnose einer Enzephalitis nahelegte. Später wurde in Proben vom Liquor, Stuhl, Rachen und Serum das Vogelgrippevirus H5N1 entdeckt (de Jong 2005).

Pathologische Laborwerte bei Patienten mit schwerer Vogelgrippe vom Typ H5N1 umfassen: Leukopenie, Lymphopenie, eingeschränkte Leberfunktion mit erhöhten Leberenzymen, verlängerte Blutgerinnung und beeinträchtigte Nierenfunktion. Die Lymphozytenzahl scheint der zuverlässigste Parameter zur Identifikation von Patienten mit dem Risiko einer Verschlechterung bis hin zur schweren Erkrankung zu sein (Chan 2002).

Klinischer Verlauf

Bis Dezember 2005 war etwa die Hälfte der Patienten mit dem klinischen Bild einer Vogelgrippe vom Typ H5N1 verstorben. Die meisten dieser Patienten waren bereits bei Einlieferung ins Krankenhaus schwer krank. Patienten mit respiratorischer Insuffizienz und tödlichem Verlauf entwickelten in einer Untersuchungsreihe nach durchschnittlich fünf Tagen (1-16 Tage) eine Dyspnoe (Chotpitayasunondh 2005). Auffällige Röntgenthoraxbefunde zeigen interstitielle Infiltrationen, fleckförmige lobäre Infiltrate in unterschiedlichen Verteilungsmustern (unilobär oder multilobär, ein- oder beidseitige Verteilung). Schließlich schreitet das radiologische Bild fort zu einer diffusen bilateralen milchglasartige Verschattungen mit klinischen Symptomen, die zu einem ARDS passen (Chotpitayasunondh 2005). In einem Bericht aus Vietnam gehören ausgedehnte bilaterale Infiltrationen, Atelektasen, fokale

Konsolidation und positives Bronchogramm zu den wesentlichen radiologischen Befunden. Bei allen Patienten kam es während des stationären Aufenthalts zu einer dramatischen Verschlechterung der radiologischen Thoraxbefunde. In einer Untersuchung dauerte es vom Auftreten des Fiebers bis zur Entwicklung eines ARDS durchschnittlich 6 Tage (4 -13 Tage) (Chotpitayasunondh 2005). Bei Patienten, die intubiert und beatmet werden, kann es möglicherweise zu einem Pneumothorax kommen (Hien 2004). Selten treten Pleuraergüsse auf.

Bezüglich der Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf und tödlichen Ausgang gibt es widersprüchliche Angaben. 1997 in Hongkong waren folgende Faktoren mit einem schweren Krankheitsverlauf assoziiert: Höheres Lebensalter, verspätete Einlieferung ins Krankenhaus, Affektion der unteren Luftwege und eine niedrige Anzahl peripherer weißer Blutzellen oder eine Lymphopenie bei Aufnahme (Yuen 1998). Laut diesem Bericht hatten Patienten, die jünger als 6 Jahre waren, im Allgemeinen eine selbstlimitierende akute Atemwegserkrankung mit Fieber, Schnupfen und Halsschmerzen. Im Gegensatz dazu haben Infektionen mit dem Vogelgrippevirus H5N1 in neueren Berichten hohe Todesraten bei Säuglingen und jungen Kindern (Chotpitayasunondh 2005). Die Anzahl der Fallberichte ist zu gering, um Aussagen darüber treffen zu können, ob lokale Faktoren wie z. B. die Zeit zwischen dem Auftreten erster Symptome und der Einlieferung ins Krankenhaus oder die Virulenz des Virus für diese Unterschiede verantwortlich ist. Da sich H5N1-Stämme über die vergangenen 10 Jahre entwickelt haben, ist es gut möglich, dass die klinischen Symptome einer Vogelgrippe beim Menschen mit der Zeit variieren (Webster 2006).

Die Ausbreitung der schwerwiegenden H5N1-Infektion scheint sich von der Verbreitung anderer schwerwiegender Erkrankungen, die man früher bei Influenzapanidemien beobachtet hat, zu unterscheiden. Bei keinem der schwer erkrankten Patienten aus Hongkong (Yuen 1998) oder Vietnam (Hien 2004) gab es einen Hinweis auf eine sekundäre bakterielle Pneumonie. Dies legt nahe, dass der tödliche Verlauf auf eine überwältigende primäre virale Pneumonie zurückzuführen war. Dieses Phänomen erinnert an die Pandemie von 1918 und könnte pathogenetisch auf einen „Zytokinsturm“ zurückzuführen sein (Barry 2004).

Literatur

1. Agyeman P, Duppenhaler A, Heiningen U, Aebi C. Influenza-associated myositis in children. *Infection* 2004; 32: 199-203. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15293074>
2. Apisarnthanarak A, Kitphati R, Thongphubeth K, et al. Atypical avian influenza (H5N1). *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1321-4. <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol10no7/04-0415.htm>
3. Barker WH, Mullooly JP. Pneumonia and influenza deaths during epidemics: implications for prevention. *Arch Intern Med* 1982; 142: 85-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=7053739>
4. Barrett MJ, Hurwitz ES, Schonberger LB, Rogers MF. Changing epidemiology of Reye syndrome in the United States. *Pediatrics* 1986; 77: 598-602. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=3960627>
5. Barry JM. 1918 Revisited: Lessons and suggestions for further inquiry. In: *The threat of pandemic influenza: are we ready?* The National Academies Press, Washington, D.C., 2005. Full text at <http://www.nap.edu/books/0309095042/html>
6. Boivin G, Goyette N, Bernatchez H. Prolonged excretion of amantadine-resistant influenza a virus quasi species after cessation of antiviral therapy in an immunocompromised patient. *Clin Infect Dis* 2002; 34: Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11807683>

178 Klinisches Bild

7. Buxton Bridges C, Katz JM, Seto WH, et al. Risk of influenza A (H5N1) infection among health care workers exposed to patients with influenza A (H5N1), Hong Kong. *J Infect Dis* 2000; 181: 344-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10608786> – Full text at <http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/issues/v181n1/990819/990819.html>
8. CDC 1986– Centers for Disease Control 1986. Toxic shock syndrome associated with influenza – Minnesota. *MMWR* 1986;35:143-4. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00000695.htm>
9. CDC 1997 – Centers for Disease Control. Isolation of avian influenza A(H5N1) viruses from humans--Hong Kong, May-December 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46: 1204-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9414153> – Full text at <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00050459.htm>
10. CDC 2005– Centers for Disease Control. Prevention and Control of Influenza Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2005; 54 (RR08): 1-40. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5408a1.htm>
11. Chan PK. Outbreak of avian influenza A(H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clin Infect Dis* 2002; 34: Suppl 2: Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11938498> – Full text at <http://www.journals.uchicago.edu/CID/journal/issues/v34nS2/010992/010992.html>
12. Chesney PJ, Davis JP, Purdy WK, Wand PJ, Chesney RW. Clinical manifestations of toxic shock syndrome. *JAMA* 1981; 246: 741-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=7253137>
13. Cheung CY, Poon LL, Lau AS, et al. Induction of proinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A (H5N1) viruses: a mechanism for the unusual severity of human disease? *Lancet* 2002; 360: 1831-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12480361>
14. Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, et al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 201-9. Full text at <http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol11no02/04-1061.htm>
15. Claas EC, Osterhaus AD, van Beek R, et al. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet* 1998; 351: 472-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9482438> – <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673697112120/fulltext>
16. Dagan R, Hall CB. Influenza A virus infection imitating bacterial sepsis in early infancy. *Pediatr Infect Dis* 1984; 3: 218-21. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=6377255>
17. de Jong MD, Bach VC, Phan TQ, et al. Fatal avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *N Engl J Med* 2005; 352: 686-91. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15716562> – Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/352/7/686>
18. Fine AD, Bridges CB, De Guzman AM, et al. Influenza A among patients with human immunodeficiency virus: an outbreak of infection at a residential facility in New York City. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1784-91. Epub 2001 May 16. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11360221>
19. Fouchier RA, Schneeberger PM, Rozendaal FW, et al. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 1356-61. <http://www.pnas.org/cgi/content/full/101/5/1356>
20. Frank AL, Taber LH, Wells CR, Wells JM, Glezen WP, Paredes A. Patterns of shedding of myxoviruses and paramyxoviruses in children. *J Infect Dis* 1981; 144: 433-41. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=6273473>
21. Greaves K, Oxford JS, Price CP, Clarke GH, Crake T. The prevalence of myocarditis and skeletal muscle injury during acute viral infection in adults: measurement of cardiac troponins I and T in 152 patients with acute influenza infection. *Arch Intern Med* 2003; 163: 165-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12546606> – Free full text at <http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/full/163/2/165>
22. Halpin TJ, Holtzhauer FJ, Campbell RJ, et al. Aspirin and Reye's syndrome. *JAMA* 1983; 249: 3177. <http://amedeo.com/lit.php?id=6854845>

23. Hien TT, Liem NT, Dung NT, et al. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 2004; 350: 1179-88. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14985470> – Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/350/12/1179>
24. Horimoto T, Kawaoka Y. Pandemic threat posed by avian influenza A viruses. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 129-49. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11148006> – Full text at <http://cmr.asm.org/cgi/content/full/14/1/129>
25. Hu JJ, Kao CL, Lee PI, et al. Clinical features of influenza A and B in children and association with myositis. *J Microbiol Immunol Infect* 2004; 37: 95-8. <http://www.jmii.org/content/abstracts/v37n2p95.php>
26. Ison MG, Campbell V, Rembold C, Dent J, Hayden FG. Cardiac findings during uncomplicated acute influenza in ambulatory adults. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 415-22. Epub 2005 Jan 10. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15668866> – Full text at <http://www.journals.uchicago.edu/CID/journal/issues/v40n3/34270/34270.html>
27. Katz JM, Lim W, Bridges CB, et al. Antibody response in individuals infected with avian influenza A (H5N1) viruses and detection of anti-H5 antibody among household and social contacts. *J Infect Dis* 1999; 180: 1763-70. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10558929> – Full text at <http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/issues/v180n6/990415/990415.html>
28. Klimov AI, Rocha E, Hayden FG, Shult PA, Roumillat LF, Cox NJ. Prolonged shedding of amantadine-resistant influenzae A viruses by immunodeficient patients: detection by polymerase chain reaction-restriction analysis. *J Infect Dis* 1995; 172: 1352-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=7594676>
29. Kondo S, Abe K. The effects of influenza virus infection on FEV1 in asthmatic children. The time-course study. *Chest* 1991; 100: 1235-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=1935277>
30. Kurtz J, Manvell RJ, Banks J. Avian influenza virus isolated from a woman with conjunctivitis. *Lancet* 1996; 348: 901-2.
31. Lin JC, Nichol KL. Excess mortality due to pneumonia or influenza during influenza seasons among persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 2001; 161: 441-6. Full text at <http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/full/161/3/441>
32. MacDonald KL, Osterholm MT, Hedberg CW, et al. Toxic shock syndrome. A newly recognized complication of influenza and influenzalike illness. *JAMA* 1987; 257: 1053-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=3806893>
33. McCullers JA, Facchini S, Chesney PJ, Webster RG. Influenza B virus encephalitis. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 898-900. <http://www.journals.uchicago.edu/cgi-bin/resolve?CIDv28p898PDF>
34. Monto AS, Ross HW. The Tecumseh study of respiratory illness. X. Relation of acute infections to smoking, lung function and chronic symptoms. *Am J Epidemiol* 1978; 107: 57-64. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=623090>
35. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3243-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11088084> – Full text at <http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/full/160/21/3243>
36. Morishima T, Togashi T, Yokota S, et al. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 512-7. Full text at <http://www.journals.uchicago.edu/CID/journal/issues/v35n5/011461/011461.html>
37. Neuzil KM, Coffey CS, Mitchel EF Jr, Griffin MR. Cardiopulmonary hospitalizations during influenza season in adults and adolescents with advanced HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34: 304-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14600576>
38. Oba K, Nishihara A, Okamura K, et al. Two cases of acute myositis associated with influenza A virus infection in the elderly. *J Nippon Med Sch* 2000; 67: 126-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10754602> – Full text at http://www.jstage.jst.go.jp/article/jnms/67/2/67_126/_article/-char/en
39. Peiris M, Yuen KY, Leung CW, Chan KH, Ip PL, Lai RW, et al. Human infection with influenza H9N2. *Lancet*. 1999;354:916-7.

180 Klinisches Bild

40. Peltola V, Heikkinen T, Ruuskanen O. Clinical courses of croup caused by influenza and parainfluenza viruses. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 76-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11791108>
41. Reingold AL, Hargrett NT, Shands KN, et al. Toxic shock syndrome surveillance in the United States, 1980 to 1981. *Ann Intern Med* 1982; 96: 875-80. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=7091960>
42. Ryan-Poirier K. Influenza virus infection in children. *Adv Pediatr Infect Dis* 1995; 10: 125-56. <http://amedeo.com/lit.php?id=7718204>
43. Saah AJ, Neufeld R, Rodstein M, et al. Influenza vaccine and pneumonia mortality in a nursing home population. *Arch Intern Med* 1986; 146: 2353-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=3778069>
44. Seo SH, Hoffmann E, Webster RG. Lethal H5N1 influenza viruses escape host anti-viral cytokine responses. *Nat Med* 2002; 8: 950-4. Epub 2002 Aug 26. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12195436>
45. Skiest DJ, Kaplan P, Machala T, Boney L, Luby J. Clinical manifestations of influenza in HIV-infected individuals. *Int J STD AIDS* 2001; 12: 646-50. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11564331>
46. Skiest DJ, Machala T. Comparison of the effects of acute influenza infection and Influenza vaccination on HIV viral load and CD4 cell counts. *J Clin Virol* 2003; 26: 307-15. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12637080>
47. Starko KM, et al. Reye's syndrome and salicylate use. *Pediatrics*, 1980;66:859-864. Full text at <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/102/1/S1/259>
48. Teichtahl H, Buckmaster N, Pertnikovs E. The incidence of respiratory tract infection in adults requiring hospitalization for asthma. *Chest* 1997; 112: 591-6. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9315789> – Full text: <http://www.chestjournal.org/cgi/reprint/112/3/591.pdf>
49. Tolan RW Jr. Toxic shock syndrome complicating influenza A in a child: case report and review. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 43-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=8353244>
50. Waldman RJ, Hall WN, McGee H, Van Amburg G. Aspirin as a risk factor in Reye's syndrome. *JAMA* 1982; 247: 3089-94. <http://amedeo.com/lit.php?id=7077803>
51. Webster RG, Peiris M, Chen H, Guan Y. H5N1 Outbreaks and Enzootic Influenza. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 3-8. Full text at <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol12no01/05-1024.htm>
52. WHO 20051223. Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A(H5N1) Reported to WHO. 23 December 2005. Accessed at http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2005_12_23/en/index.html
53. Yuen KY, Chan PK, Peiris M, et al. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet* 1998; 351: 467-71. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9482437> – Full text at <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673698011829/fulltext>

Kapitel 9: Behandlung und Prophylaxe

C. Hoffmann, S. Korsman and B.S. Kamps

Übersetzt aus dem Englischen von Doris Behrens

Einführung

Die meisten Patienten, die an einer unkomplizierten menschlichen Grippe erkrankt sind, insbesondere Jugendliche und junge Erwachsene, können symptomatisch behandelt werden und bedürfen keiner spezifischen Intervention. Bei älteren Menschen jedoch ist die Behandlung mit antiviralen Medikamenten eine gute Option. Eine Therapie mit diesen Medikamenten sollte für Hochrisikopatienten in Betracht gezogen werden, insbesondere bei bestehenden Vorerkrankungen.

Neuramidaseinhibitoren sind gegen alle Influenzavarianten wirksam, die beim Menschen eine Erkrankung hervorrufen, einschließlich des Virus der Pandemie von 1918 (Tumpey 2005). Bei einer menschlichen Infektion mit dem H5N1-Grippevirus scheint eine Therapie mit dem oralen Neuraminidaseinhibitor Oseltamivir in einigen Fällen wirksam zu sein, in anderen Fällen könnte sie aber auch versagen, da kürzlich über resistente Stämme berichtet wurde (de Jong 2005). Außerdem scheint bei schwer verlaufenden Infektionen mit H5N1 die Dosis und Therapiedauer unterschiedlich zu sein.

Bei einer zukünftigen Pandemie können antivirale Medikamente in der Frühphase der Pandemie eine wichtige Rolle spielen, wenn nämlich noch keine Impfstoffe gegen den neuen Virusstamm erhältlich sind oder solange noch nicht ausreichend Impfstoffe verfügbar sind.

Antivirale Medikamente

Von den vier antiviralen Medikamenten, die derzeit für die Behandlung der Influenza A zur Verfügung stehen (zwei Neuraminidaseinhibitoren und zwei M2-Ionenkanalblocker) sind nur die Neuraminidaseinhibitoren Oseltamivir und Zanamivir auch gegen Influenza B wirksam. Die größte Wirksamkeit erzielen diese Medikamente, wenn die Therapie wenige Stunden nach Einsetzen der Symptomatik begonnen wird. Im Allgemeinen sind sie für den Gebrauch innerhalb von 48 Stunden nach Auftreten der ersten Symptome zugelassen. Sie können die Schwere der Erkrankung beeinflussen sowie die Intensität der Influenzasymptome abmildern und die Erkrankungsdauer um etwa 1 bis 3 Tage verkürzen. Jedoch wird immer noch diskutiert, in welchem Maße eine antivirale Therapie zu einer Reduktion von ernsthaften Komplikationen und Hospitalisierungen führt. Der Therapieerfolg ist zum Teil eine Variable der Zeit zwischen Symptombeginn und dem Beginn der antiviralen Therapie: Je früher die Therapie nach Auftreten der Symptomatik beginnt, desto besser.

Die Neuraminidaseinhibitoren Oseltamivir und Zanamivir haben weniger Nebenwirkungen als die M2-Ionenkanalblocker Rimantadin und Amantadin, und es scheinen sich seltener Resistenzen zu entwickeln. Die klinische Pharmakologie,

unerwünschte Nebenwirkungen und Resistenzprofile dieser Medikamente werden ausführlich im Kapitel „Medikamente“ diskutiert.

Derzeit ist der Neuraminidaseinhibitor Oseltamivir (Tamiflu®) bei der Therapie der menschlichen H5N1-Influenza das Medikament der Wahl.

Neuraminidaseinhibitoren

Diese Medikamente, die 1999 und 2000 eingeführt wurden, greifen in die normale Funktion der Neuraminidase im Influenzavirus ein, indem sie das natürliche Substrat der Neuraminidase, die Sialinsäure, nachahmen (Varghese 1992, Varghese 1995). Die virale Neuraminidase ist für die Spaltung von Sialinsäureresten auf neu gebildeten Virionen verantwortlich. Sie spielt eine wichtige Rolle bei der Freisetzung der Virione und ermöglicht die Ausbreitung des Virus innerhalb des Respirationstraktes. Werden die Influenzavirione Neuraminidasehemmern ausgesetzt, aggregieren sie auf der Oberfläche der Wirtszelle. Dadurch wird das Ausmaß der Infektion innerhalb des Schleimhautsekretes begrenzt (McNicholl 2001) und die virale Infektiosität verringert (siehe Abbildung unter <http://content.nejm.org/cgi/content/full/353/13/1363/F1>). Darüber hinaus gibt es experimentelle Hinweise darauf, dass die Neuraminidase des Influenzavirus möglicherweise frühzeitig eine ganz wesentliche Rolle beim Eindringen des Virus in das Flimmerepithel des menschlichen Respirationstraktes spielt (Matrosovich 2004). Die Entwicklung der Neuraminidaseinhibitoren war das Ergebnis einer Untersuchung zur dreidimensionalen Struktur der Influenzaneuraminidase. Dabei wurde die Lokalisation und Struktur der katalytischen Stelle aufgedeckt (Colman 1983).

Zahlreiche Studien zur **Behandlung** von gesunden Erwachsenen haben gezeigt, dass die Neuraminidaseinhibitoren, wenn sie innerhalb von 36 bis 48 Stunden nach Beginn der Symptomatik eingenommen werden, eine symptomatische Erkrankung um ein oder zwei Tage verkürzen (Hayden 1997, Monto 1999, Treanor 2000, Nicholson 2000, Hedrick 2000, Cooper 2003, Whitley 2001, Aoki 2003). Die frühzeitige Einleitung einer Therapie ist für deren Wirksamkeit entscheidend (Aoki 2003, Kawai 2005). Bei Therapiebeginn innerhalb der ersten 12 Stunden nach Einsetzen des Fiebers verkürzten die Neuraminidasehemmer die Erkrankungsdauer im Vergleich zu einer Behandlung, die erst nach 48 Stunden begonnen wurde, um mehr als drei Tage. Man fand auch eine Korrelation zwischen der Dauer des Fiebers, der Schwere der Symptome und dem Zeitraum bis zur Rückkehr zur normalen Tätigkeit mit dem Zeitpunkt, an dem die antivirale Intervention eingeleitet worden war.

Eine Studie in kanadischen Langzeitpflegeeinrichtungen hat gezeigt, dass ältere Bewohner aus Pflegeheimen, die innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Symptomatik mit Oseltamivir behandelt worden waren, weniger wahrscheinlich Antibiotika verordnet bekommen mussten, hospitalisiert werden mussten, oder starben (Bowles 2002). Nebenwirkungen traten nur selten auf (4,1%), am häufigsten Diarrhoe (1,6%), Husten (0,7%), Verwirrung (0,5%) und Übelkeit (0,5%). Eine weitere Studie deutete an, dass es unter einer Therapie der Influenza mit Oseltamivir zu weniger Komplikationen im Bereich der unteren Luftwege kommt, der Einsatz von Antibiotika reduziert werden kann und es sowohl bei ansonsten gesunden Erwachsenen als auch bei Erwachsenen mit einem Risiko zu weniger Krankenhauseinweisungen kommt (Kaiser 2003).

Studien zur **Prävention** haben gezeigt, dass prophylaktisch verabreichte Neuraminidaseinhibitoren das Risiko, eine Influenza zu entwickeln, um 60-90% reduzieren, wenn sie zu Beginn des Influenzaausbruchs gegeben werden (Monto 1999b, Cooper 2003). Bei prophylaktischer Verabreichung an Kontaktpersonen aus dem Haushalt einer Influenza-Indexperson betrug die Wirksamkeit bei klinisch manifester Influenza meist mehr als 80% (Hayden 2000, Kaiser 2000, Welliver 2001, Monto 2002).

Neuraminidaseinhibitoren sind im Allgemeinen gut verträglich. Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen von Oseltamivir sind vorübergehende gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen). Insbesondere das beobachtete Sicherheitsprofil von Oseltamivir und Zanamivir ist gegenüber den M2-Inhibitoren Rimantadine und Amantadine vergleichsweise vorteilhaft (Freund 1999, Doucette 2001).

In seltenen Fällen kann es unter einer Oseltamivirtherapie zu ernsthaften Haut- bzw. allergischen Reaktionen kommen. Daher sollten Patienten darauf aufmerksam gemacht werden, dass sie ihren Arzt aufsuchen, falls sie einen deutlichen Hautausschlag oder allergische Symptome entwickeln (FDA 2005). Nach Einnahme von Zanamivir wurden bei einigen Patienten mit pulmonalen Grunderkrankungen wie Asthma oder chronisch obstruktive Lungenerkrankungen über Bronchospasmen und eine Abnahme der Lungenfunktion (FEV1) berichtet. Daher wird Zanamivir grundsätzlich nicht für die Behandlung von Patienten mit pulmonalen Grunderkrankungen empfohlen und sollte abgesetzt werden, wenn Patienten Bronchospasmen entwickeln oder wenn ihre Atemfunktion abnimmt (Relenza 2003).

Sowohl bei Oseltamivir als auch bei Zanamivir gibt es nur wenige **Wechselwirkungen** mit anderen Medikamenten. Bei Einnahme von Oseltamivir kann es zu einer kompetitiven Hemmung der Ausscheidung des anionischen Transporters an den tubulären Nierenepithelzellen kommen. Probenecid kann die systemische Exposition gegenüber der Oseltamivircarboxylase mehr als verdoppeln (Hill 2002).

Man geht davon aus, dass es bei der menschlichen Influenza A keine natürlich vorkommenden Virusstämme gibt, die gegenüber Neuraminidaseinhibitoren **resistent** sind (McKimm-Breschkin 2003). In vitro waren die NA Mutationen E119V, R292K, H274Y und R152K mit einer Resistenz gegenüber Oseltamivir assoziiert (McKimm-Breschkin 2003). Einige Mutationen, z. B. die R292K- und H274Y-Mutation führen zu einem Enzym mit einer funktionellen Störung, bei dem die virale Fitness eingeschränkt ist. Es wurde angedeutet, dass Viren, die diese Mutation tragen, wahrscheinlich nicht zu signifikanten klinischen Konsequenzen beim Menschen führen (Tai 1998, Carr 2002, Ives 2002, Herlocher 2004). Ein neuerer Bericht beschreibt jedoch einen resistenten H5N1 Stamm, der die H274Y Mutation trägt und bei zwei Patienten eine Virämie hervorgerufen hat. Diese zwei Patienten verstarben daraufhin an der Vogelgrippe (de Jong 2005). Zanamivir scheint in vitro noch aktiv gegen einige Oseltamivir-resistente Stämme zu sein (McKimm-Breschkin 2003, Mishin 2005).

Wenn man die Anwendung in der Klinik betrachtet, ist die Inzidenz für die Entwicklung eines resistenten Stammes bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 13 Jahren geringer als bei Kindern. Eine Studie wies unter Einnahme von Oseltamivir bei 9 von 50 Kindern (18%) Mutationen der Neuraminidase in den Virusstämmen nach (Kiso 2004). Diese Ergebnisse geben Anlass zur Sorge, weil Kinder ein wichtiger Transmissionsvektor für die Verbreitung des Influenzavirus in der Bevölkerung sind. Im Falle einer H5N1-Pandemie ist die Häufigkeit, mit der bei der Behandlung

von H5N1-infizierten Kindern mit Oseltamivir Resistenzen auftreten werden, ungewiss, aber sie ist wahrscheinlich um nichts geringer als die Häufigkeit, die bei Kindern beobachtet wurde, die mit den derzeit zirkulierenden menschlichen Influenzaviren infiziert sind (Hayden 2005).

Neuraminidaseinhibitoren sind wirksam gegen das Virus, das die Pandemie von 1918 verursachte (Tumpey 2002).

Indikationen für den Gebrauch von Neuraminidaseinhibitoren

Oseltamivir (Tamiflu[®]) und Zanamivir (Relenza[®]) sind derzeit für die Behandlung der Influenza A und B zugelassen. Sie sollten nur eingesetzt werden, wenn Symptome innerhalb der zurückliegenden 48 Stunden aufgetreten sind. Idealerweise sollte diese Therapie innerhalb von 12 Stunden nach Beginn der Erkrankung eingeleitet werden.

Darüber hinaus ist Oseltamivir – aber nicht Zanamivir (mit Ausnahme von zwei Ländern) – auch zur Prophylaxe zugelassen, wenn es innerhalb von 48 Stunden nach Exposition gegenüber Influenza eingesetzt wird und wenn die Influenza in der Umgebung zirkuliert. Um eine Influenzaepidemie zu verhindern besitzt es auch eine Zulassung für den Gebrauch unter besonderen Umständen (z. B. wenn die Impfung nicht den infizierenden Virusstamm abdeckt).

Oseltamivir und Zanamivir scheinen die gleiche Wirksamkeit zu besitzen. Unterschiede ergeben sich jedoch bei der Art der Anwendung und bei der Verträglichkeit. Zanamivir wird inhaliert und dabei gut vertragen. Allerdings sind Kinder, insbesondere diejenigen unter 8 Jahren, für gewöhnliche nicht in der Lage, die inhalative Methode richtig anzuwenden und auch ältere Menschen könnten damit Schwierigkeiten haben (Diggory 2001). Oseltamivir wird in Tablettenform eingenommen, kann aber bei einigen Patienten Übelkeit und Erbrechen hervorrufen.

M2-Ionenkanalblocker

Amantadin und Rimantadin sind trizyklische symmetrische Adamantanamine. In den 60er Jahren entdeckte man, dass sie Influenzastämme inhibierten (Stephenson 2001). Sie sind nur gegen Influenza A Viren wirksam (Influenza B besitzt kein M2-Protein), haben mehr Nebenwirkungen als Neuraminidaseinhibitoren und selektieren möglicherweise leicht übertragbare medikamentenresistente Viren.

M2-Inhibitoren blockieren einen Ionenkanal, der von dem M2-Protein gebildet wird, das die virale Membran umhüllt (Hay 1985, Sugrue 1991) und für den Transport viraler RNA ins Zytoplasma verantwortlich ist (weitere Einzelheiten s. Kapitel „Medikamente“). Beide Medikamente stellen eine wirksame **Therapie** dar, wenn die Einnahme innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Erkrankung begonnen wird. Sie verkürzen Fieber und andere Symptome um 1 bis 2 Tage (Wingfield 1969, Smorodintsev 1970, van Voris 1981).

Als tägliche **Prophylaxe** während einer jahreszeitlich bedingten Influenza reduzieren sie die Infektionsraten um 50 bis 90% (Dawkins 1968, Dolin 1982, Clover 1986). Die Postexpositionsprophylaxe für Mitglieder aus dem Haushalt eines Erkrankten scheint allerdings problematisch zu sein. In einer Studie erwies sich Rimantadin als unwirksam im Schutz von Haushaltsmitgliedern gegen Influenza A (Hayden 1989).

Die häufigsten **Nebenwirkungen**, die unter Einnahme von Amantadin und Rimantadin auftreten, sind gastrointestinale Beschwerden. Darüber hinaus besitzt Amantadin ein breites Spektrum an toxischen Nebenwirkungen, die zum Teil auf die anticholinergen Effekte des Medikamentes zurückzuführen sind. Weiterhin können während einer fünftägigen Behandlung bei bis zu einem Drittel der Patienten leichte, reversible, zentrale Nebenwirkungen auftreten (van Voris 1981). Als man Amantadin über einen Zeitraum von vier Wochen an jungen, gesunden Freiwilligen testete, traten die Nebenwirkungen mit gleicher Häufigkeit auf. Die Mehrzahl der 44 Testpersonen tolerierte Nebenwirkungen wie Schwindel, Angstgefühle und Schlaflosigkeit gut. Sechs Freiwillige dagegen brachen die Amantadineinnahme wegen ausgeprägter Beschwerden ab. Bei mehr als der Hälfte der Testpersonen, die die Amantadineinnahme fortsetzten, war ein völliges Abklingen der Nebenwirkungen zu beobachten. In Aufmerksamkeitstests wurde bei 16 Freiwilligen ein schlechteres Abschneiden nachgewiesen (Bryson 1980). Die prophylaktische Wirkung von Rimantadin und Amantadin, getestet an 450 Freiwilligen während eines Ausbruchs der Influenza A, erwies sich als vergleichbar. Dabei traten in der Rimantadiningruppe bei 14% der Teilnehmer influenzaähnliche Erkrankungen auf, in der Amantadiningruppe bei 9 % (Dolin 1982). Studienabbrüche wegen Nebenwirkungen am zentralen Nervensystem kamen in der Amantadiningruppe (13%) häufiger vor als in der Rimantadiningruppe (6%).

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten treten häufiger bei Amantadin auf, besonders wenn es zusammen mit Stimulanzien des zentralen Nervensystems verabreicht wird. Medikamente mit anticholinergen Eigenschaften können die anticholinergen Nebenwirkungen des Amantadins noch verstärken. Zu weiteren Einzelheiten siehe Kapitel "Medikamente". Punktmutationen im M Gen führen zu Aminosäureaustauschen in der transmembranen Region des M2 Proteins und können zu einer hochgradigen **Resistenz** gegenüber Amantadin führen. Der Austausch einzelner Aminosäuren an den Positionen 26, 27, 30 oder 34 im transmembranen Teil des M2 Ionenkanals scheint die genetische Grundlage für die Resistenzbildung zu sein (Hay 1985). Die Mutanten sind genauso virulent und übertragbar wie der Wildtyp. In einem Vogelmodell waren sie auch genetisch stabil. Nach sechs Durchgängen bei Vögeln über einen Zeitraum von mehr als 20 Tagen zeigten sie keine Rückkehr zum Wildtyp (Bean 1989). Solche Stämme können sich in bis zu einem Drittel der mit Amantadin oder Rimantadin behandelten Patienten entwickeln, bei immunkompromittierten Personen liegt der Prozentsatz wahrscheinlich noch höher (Englund 1998). Resistente Influenza A Viren (H3N2) können ab dem zweiten Tag nach Therapiebeginn von Kindern und Erwachsenen gewonnen werden, die mit Rimantadin behandelt wurden. (Hayden 1991). Einige H5N1 Stämme, die in Südostasien mit einer Erkrankung beim Menschen assoziiert waren, sind gegen Amantadin und Rimantadin resistent (Peiris 2004, Le 2005), während Proben aus Stämmen, die in Indonesien und in letzter Zeit auch in China, der Mongolei, Russland, der Türkei und Rumänien zirkulieren, empfindlich auf Amantadin sind (Hayden 2005).

Erst kürzlich gerieten die Adamantanamine unter Druck, weil man entdeckt hatte dass 91% der Influenza A Viren vom Typ H3N2, die während der aktuellen jahreszeitlichen Influenza in den USA isoliert worden waren, einen Aminosäureaustausch an Position 31 des M2 Proteins aufwiesen. Dadurch wird das Virus resistent gegenüber Amantadin und Rimantadin. Aufgrund dieser Ergebnisse empfahl das Centre for Disease Control (CDC), dass weder Amantadin noch Rimantadin für die verbleibende Zeit der Influenza-Saison 2005-06 eingesetzt werden sollte (CDC 2006).

Einige Autoren schlugen vor, grundsätzlich vom Gebrauch des Amantadins und Rimantadins abzuraten (Jefferson 2006).

Indikationen für den Gebrauch von M2-Inhibitoren

Vergleichsstudien deuten darauf hin, dass bei äquivalenten Dosen Rimantadin besser vertragen wird als Amantadin (Stephenson 2001). Der Vorteil des Amantadin besteht darin, dass es mit 0,50 € / Tag in einigen europäischen Ländern im Vergleich zu 5 € / Tag für Rimantadin und 7 € / Tag für Oseltamivir günstiger ist.

Therapie der “klassischen” Influenza beim Menschen

Bei unkompliziertem Verlauf ist für die meisten Jugendlichen und jungen Erwachsenen Bettruhe mit ausreichender Flüssigkeitszufuhr die Therapie der Wahl. Wenn erforderlich, kann die Einnahme von Acetylsalicylsäure (0,6-0,9g alle 3-4 Stunden) in Betracht gezogen werden – Kopfschmerzen, Fieber und Myalgien bessern sich normalerweise innerhalb von Stunden. Allerdings dürfen Salicylate wegen des Zusammenhanges zwischen der Einnahme von Salicylaten und dem Reye-Syndrom nicht bei Kindern, die 18 Jahre oder jünger sind, angewendet werden. In solchen Fällen bieten sich Paracetamol oder Ibuprofen als gängige Alternativen an. Eine Obstruktion der Nase kann mit Nasenspray oder -tropfen behandelt werden, Husten mit Inhalation von Wasserdampf. Nur eine Minderheit der Patienten benötigt Hustenstiller. Nachdem das Fieber abgeklungen ist, ist es wichtig, nach und nach wieder zur normalen Aktivität zurückzukehren. Dies gilt insbesondere für die Patienten, die von einem schweren Krankheitsverlauf betroffen waren.

Die Gabe von Antibiotika sollte der Behandlung von sekundären bakteriellen Pneumonien vorbehalten bleiben. Im Idealfall sollte die Wahl des Antibiotikums anhand einer Gramfärbung und einer Bakterienkultur aus Probematerial der Atemwege getroffen werden. In der täglichen Praxis kann die Ätiologie jedoch nicht immer bestimmt werden. Daher erfolgt die Behandlung empirisch, indem Antibiotika eingesetzt werden, die unter diesen Umständen gegen die häufigsten Erreger wirksam sind (die wichtigsten sind *S. pneumoniae*, *S. aureus* und *H. influenzae*).

Bei schwerer verlaufenen Fällen gehört zur begleitenden Therapie eine Flüssigkeits- und Elektrolytkontrolle und schließlich die Gabe von Sauerstoff, Intubation und unterstützende Beatmung.

Weitere Informationen zur Behandlung der menschlichen Influenza vom Typ H5N1 finden Sie weiter unten.

Antivirale Therapie

Oseltamivir ist für die Behandlung von unkomplizierten, akuten Influenzainfektionen bei Patienten ab einem Alter von einem Jahr zugelassen, wenn diese noch nicht länger als 2 Tage symptomatisch waren. Empfohlen wird eine Therapiedauer von 5 Tagen (bei schwer verlaufenden H5N1-Infektionen aber eventuell länger). Für dieselbe Altersgruppe ist auch eine siebentägige Behandlung mit Oseltamivir zur Prophylaxe der Influenza zugelassen (EU: ≥13 Jahre).

Zanamivir ist für die Behandlung von unkomplizierten, akuten Influenzainfektionen bei Patienten ab einem Alter von sieben Jahren zugelassen, wenn diese noch nicht länger als 2 Tage symptomatisch waren. Mit Ausnahme von zwei Ländern wurde Zanamivir nicht zum prophylaktischen Gebrauch zugelassen. Die Therapiedauer beträgt allgemein fünf Tage.

Rimantadin und Amantadin sind gegen das Influenza B Virus unwirksam und daher nur zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen zugelassen, die durch Influenza A Viren verursacht werden. Um die Resistenzentwicklung gegen antivirale Medikamente zu reduzieren, sollte eine Amantadin- oder Rimantadinbehandlung abgesetzt werden, sobald dies klinisch vertretbar ist, typischerweise nach drei bis fünf Behandlungstagen oder innerhalb von 24-48 Stunden nach Abklingen der Symptome (CDC 2005).

Es sollte bitte beachtet werden, dass die CDC in den USA empfohlen hat, für den Rest der Influenzasaison 2005-06 weder Amantadin noch Rimantadin zur Behandlung oder Prophylaxe der Influenza A in den USA einzusetzen (CDC 2006).

Antivirale Prophylaxe

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass Neuraminidaseinhibitoren bei ansonsten gesunden Erwachsenen, die einem engen Kontakt mit Influenzakranken ausgesetzt waren, zur Vorbeugung gegen eine klinisch manifeste Influenza wirksam sind (Hayden 2000, Welliver 2001, Hayden 2004). Sie wurden auch zur Prophylaxe der saisonalen Influenza eingesetzt (Monto 1999, Hayden 1999). In all diesen Studien zeigten die Neuraminidaseinhibitoren in der Vorbeugung einer klinisch relevanten Influenza A oder B Infektion eine Wirksamkeit von 70 bis 90 Prozent. Oseltamivir ist, mit Ausnahme von zwei Ländern, gegenwärtig der einzige Neuraminidaseinhibitor, der in der Prophylaxe zugelassen ist. Falls es sich bei dem zirkulierenden Virusstamm um Influenza A handelt, könnte die prophylaktische Gabe von Adamantanaminen in Betracht gezogen werden.

Bei der Entscheidung über den Zeitpunkt und die Dauer einer antiviralen Prophylaxe gegen eine Influenzainfektion müssen Kosten, Compliance und mögliche Nebenwirkungen mit berücksichtigt werden. Um als saisonale Prophylaxe wirksam zu sein, sollten die Medikamente während der gesamten Zeit eines Krankheitsausbruchs in der Bevölkerung, im Allgemeinen für eine Dauer von sechs Wochen, eingenommen werden. Dieses Vorgehen ist möglicherweise aber nicht kosteneffektiv, insbesondere im Vergleich zu jährlichen Impfungen (Patriarca 1989).

Falls der nächste pandemische Virusstamm gegenüber M2-Inhibitoren resistent sein wird (wie dies bei bestimmten Serotypen des 2004 und 2005 in Südostasien zirkulierenden H5N1-Stammes der Fall war) und falls die Versorgung mit Neuraminidaseinhibitoren weiterhin unzureichend sein wird, dann wird es während einer Pandemie eventuell noch weniger Möglichkeiten zur Prophylaxe geben. In diesem Fall wird der größte Teil der verfügbaren Medikamente wahrscheinlich für die Therapie reserviert werden, und die Prophylaxe könnte auf Zielgruppen mit erhöhtem Expositionsrisiko (Mitarbeiter im Gesundheitswesen usw.) beschränkt werden.

Während der saisonalen Influenza sollte in folgenden Situationen eine Prophylaxe in Erwägung gezogen werden (adaptiert nach CDC 2005):

- Personen mit hohem Risiko, die geimpft wurden, nachdem die Influenza aktiv geworden ist

Wenn der Influenzaimpfstoff verabreicht wird, während Influenzaviren zirkulieren, sollte bei Personen mit hohem Risiko eine Chemoprophylaxe über 2 Wochen in Erwägung gezogen werden. Kinder unter 9 Jahren, die zum ersten mal den Impfstoff erhalten, brauchen unter Umständen für 6 Wochen eine Prophylaxe (z. B. nach der ersten Impfdosis eine vierwöchige Prophylaxe und zusätzlich 2 Wochen lang nach der zweiten Dosis).
- Personen, die Menschen mit hohem Infektionsrisiko betreuen

Wenn Pflegekräfte mit dem Influenzavirus infiziert sind, können sie die Erkrankung verbreiten. Für nicht geimpfte Personen, die häufig Kontakt zu Personen mit hohem Risiko haben, kann auf dem Höhepunkt der Influenzaaktivität eine Prophylaxe mit antiviralen Medikamenten in Erwägung gezogen werden. Zu den Personen mit häufigem Kontakt zählen Beschäftigte von Krankenhäusern, Pflegeheimen, Mitglieder aus dem Haushalt eines Infizierten, ambulante Krankenschwestern und freiwillige Helfer. Falls der Ausbruch durch einen veränderten Influenzastamm, der nicht durch den Impfstoff bekämpft werden kann, verursacht wird, dann sollte unabhängig vom Impfstoff eine Chemoprophylaxe für all diese Personen in Betracht gezogen werden.
- Personen mit einer Immunschwäche

Bei Personen mit hohem Risiko und zu erwartender unzureichender Antikörperreaktion auf den Influenzaimpfstoff sollte man über eine Chemoprophylaxe nachdenken. In diese Kategorie fallen auch HIV-infizierte Patienten, vor allem diejenigen mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung.
- Andere Personen

Auch bei Personen mit hohem Risiko, die nicht geimpft werden sollten, könnte eine Chemoprophylaxe während der gesamten Influenzasaison oder zur Zeit der stärksten Influenzaaktivität angebracht sein.
- Einrichtungen, in denen Personen mit hohem Risiko leben

Es gibt mehrere Hinweise darauf, dass in Pflegeheimen eine Prophylaxe für die gesamte Einrichtung eine wertvolle Ergänzung zu den Strategien für die Kontrolle von Ausbrüchen in Heimen sein könnte, wenn sie so früh wie möglich, nachdem eine Influenzaaktivität entdeckt wurde, verabreicht wird (Peters 2001, Bowles 2002, Monto 2004). Daher sollte bei einem bestätigten oder verdächtigen Ausbruch einer Influenza so früh wie möglich mit einer Chemoprophylaxe begonnen werden und zwar bei allen Bewohnern, unabhängig davon, ob sie im vorangegangenen Herbst eine Influenzaimpfung erhalten haben. Diese Chemoprophylaxe sollte für mindestens 2 Wochen fortgesetzt werden. Falls Beobachtungen ergeben, dass weiterhin neue Krankheitsfälle auftreten, sollte die Chemoprophylaxe bis ungefähr eine Woche nach Ende des Ausbruchs fortgeführt werden. Für jeden Heimbewohner sollte eine individuelle Dosis festgesetzt werden. Auch ungeimpften Mitarbeitern, die Personen mit hohem Risiko pflegen, kann eine Chemoprophylaxe angeboten werden. Falls der Ausbruch der Influenza durch einen veränderten Influenzastamm, der nicht gut mit dem Impf-

stoff übereinstimmt, verursacht wird, sollte man ohne Rücksicht auf den Impfstatus eine Prophylaxe für alle Mitarbeiter in Erwägung ziehen.

Besondere Situationen

Kinder

Oseltamivir: Kinder im Alter von 1 bis 12 Jahren bauen den aktiven Metaboliten, das Oseltamivircarboxylat, schneller ab als ältere Kinder und Erwachsene. Daraus resultiert ein niedrigerer Plasmaspiegel. Eine Dosiserhöhung auf zweimal täglich 2 mg/kg Körpergewicht führt zu Plasmaspiegeln, die mit der Standarddosis für Erwachsene von zweimal täglich 1 mg/kg Körpergewicht vergleichbar sind (Oo 2001). Kinder im Alter von einem Jahr können Oseltamivir effektiv metabolisieren und ausscheiden (Oo 2003), aber bei jüngeren Kindern ist die Gabe von Oseltamivir kontraindiziert (FDA 2005).

Zanamivir: In der Europäischen Union ist Zanamivir zum Gebrauch bei Kindern ab dem 12. Lebensjahr zugelassen (US: 7 Jahre).

Amantadin, Rimantadin: Aufgrund der relativ geringen Wirksamkeit und des hohen Risikos, gastrointestinale und zentralnervöse unerwünschte Nebenwirkungen zu entwickeln, empfehlen die Autoren nicht, Amantadin oder Rimantadin an Kinder zu verabreichen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Oseltamivir: Die Halbwertszeit im Plasma beträgt bei gesunden Erwachsenen 1,8 Stunden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nimmt die metabolische Clearance linear zur Kreatininclearance ab und beträgt nach oraler Gabe bei Personen mit einer Kreatininclearance <30ml/min durchschnittlich 23 Stunden (Doucette 2001). Für Patienten mit einer Kreatininclearance <30ml/min (1,8 l/h) wird eine Dosisreduktion auf 75 mg einmal täglich empfohlen (He1999); zur Prophylaxe wird eine Dosis von 75 mg jeden zweiten Tag empfohlen. Für Dialysepatienten gibt es bislang weder zur Therapie noch zur Prophylaxe Dosisempfehlungen.

Zanamivir: Laut Hersteller bedarf es während einer fünftägigen Therapie weder bei Patienten mit leicht- bis mittelgradigen noch bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung einer Dosisanpassung (Relenza).

Rimantadin: Niereninsuffizienz führt zu einer erhöhten Konzentration von Rimantadinmetaboliten im Plasma. Rimantadin wird durch eine Hämodialyse nicht entfernt. Bei Patienten mit einer Kreatininclearance <10 ml/min wird eine Reduktion auf 100 mg/Tag empfohlen. Eine zusätzliche Gabe an Dialysetagen ist nicht erforderlich (Capparelli 1988). Patienten mit weniger schwer ausgeprägter Niereninsuffizienz und ältere Personen sollten mit Blick auf unerwünschte Nebenwirkungen beobachtet werden.

Amantadin: Eine Dosisanpassung wird für Personen über 60 Jahren und bei einer Kreatininclearance < 40 ml/min empfohlen. Richtlinien zur Anpassung der Amantadindosis anhand der Kreatininclearance finden sich in der [Packungsbeilage](#). Patienten sollten sorgfältig bezüglich unerwünschter Nebenwirkungen beobachtet werden. Falls solche auftreten, sollte eine weitere Dosisreduktion oder das Absetzen des Medikamentes in Erwägung gezogen werden. Amantadin wird durch eine Hämodialyse nicht entfernt.

Eingeschränkte Leberfunktion

Osetamivir: Der Abbau von Osetamivir wird durch eine mäßige Leberfunktionsstörung nicht beeinträchtigt. Bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung ist eine Dosisanpassung daher nicht erforderlich (Snell 2005).

Zanamivir: Untersuchungen an Personen mit einer Leberfunktionsstörung liegen nicht vor.

Rimantadin: Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird eine Dosisreduktion empfohlen.

Amantadin: Unerwünschte Nebenwirkungen auf Amantadin wurden bei Patienten mit Lebererkrankungen nur vereinzelt beobachtet.

Anfallsleiden

Unter einer Therapie mit Amantadin oder Rimantadin wurde bei Patienten mit epileptischen Anfällen in der Anamnese – aber ohne antikonvulsive Medikation – nur selten über epileptische Anfälle (oder epilepsieähnliche Aktivität) berichtet.

Schwangerschaft

Alle oben erwähnten Medikamente sollten während einer Schwangerschaft nur dann eingenommen werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für den Fetus rechtfertigt (Pregnancy Category C).

Therapie der menschlichen Influenza vom Typ H5N1

In der Behandlung der Influenza vom Typ H5N1 gibt es nur begrenzt Erfahrungen. Bis zum 8. März 2006 waren der WHO 175 bestätigte Erkrankungsfälle berichtet worden (WHO 2006), und die klinischen Berichte, die bis heute veröffentlicht wurden, enthalten nur wenige Patienten (Yuen 1998, Chan 2002, Hien 2004, Chotpitayasunondh 2005, WHO 2005, de Jong 2005).

Aufgrund der gegenwärtigen Datenlage sollte die Therapie einer Influenza, die durch den gegenwärtig zirkulierenden Virusstamm H5N1 verursacht wird, möglicherweise etwas anders aussehen, als die Behandlung der "klassischen" Influenza (WHO 2006b). Dabei sollte jedoch bedacht werden, dass die aktuellen Empfehlungen vorläufig sind und es wahrscheinlich Änderungen geben wird, sobald neue Daten bekannt werden:

- Bis Ergebnisse von Labortests vorliegen, sollten Patienten mit Verdacht auf Influenza vom Typ H5N1 umgehend einen Neuraminidaseinhibitor erhalten (WHO 2005).
- Zur Zeit wird Osetamivir (Tamiflu®) als Medikament der Wahl empfohlen.
- Bei schweren Krankheitsverläufen sollte eine Erhöhung der Osetamivirdosis (bei Erwachsenen 150 mg zweimal täglich) in Erwägung gezogen werden, ebenfalls die Fortsetzung der Therapie über einen längeren Zeitraum (7-10 Tage oder länger) (WHO 2005, WHO 2006b).
- Es können Resistenzen auftreten und eine klinische Verschlechterung einleiten (de Jong 2005).

- Wenn es Hinweis auf eine anhaltende virale Replikation gibt, kann eine Therapie mit Oseltamivir auch noch hilfreich sein, wenn sie erst 8 Tage nach Beginn der Symptomatik begonnen wurde (WHO 2005, de Jong 2005).

Häufig wurden Kortikosteroide eingesetzt, allerdings mit widersprüchlichen Ergebnissen. In einer Gruppe verstarben sechs von sieben Patienten, die mit Kortikosteroiden behandelt worden waren (Hien 2004).

Auch Ribavirin, Interferon Alpha und andere immunmodulierende Medikamente wurden benutzt, aber ohne überzeugende Ergebnisse.

Bei schweren Krankheitsverläufen ist eventuell schon innerhalb weniger Tage nach stationärer Einweisung eine künstliche Beatmung und eine intensivmedizinische Betreuung der Patienten nötig (Hien 2004, Chotpitayasunondh 2005).

Prophylaxe der Virusübertragung

Sobald auch nur der Verdacht auf eine menschliche Infektion mit dem Virustyp H5N1 besteht, müssen Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden, um die nosokomialen Ausbreitung so gering wie möglich zu halten. Falls die Diagnose bestätigt wird, müssen mögliche Kontaktpersonen der erkrankten Person identifiziert werden, um eine frühe Intervention mit antiviralen Medikamenten zu ermöglichen, damit die Morbidität und Mortalität reduziert und die weitere Ausbreitung der Erkrankung eingeschränkt wird (WHO 2004).

Allgemeine Maßnahmen zur Infektionskontrolle

Im Umgang mit allen stationären Patienten gelten festgesetzte Vorsichtsmaßnahmen (Garner 1996) zur Infektionskontrolle. Falls aufgrund des klinischen Erscheinungsbildes die Diagnose einer Influenzainfektion vom Typ H5N1 in Erwägung gezogen wird, sollten zusätzliche Vorkehrungen getroffen werden, bis diese Diagnose ausgeschlossen werden kann.

Spezielle Maßnahmen zur Infektionskontrolle

Das Influenzavirus wird über Tröpfchen und kleinste Tropfenpartikel (aus der Luft) übertragen. Darüber hinaus ist auch eine Übertragung durch direkten und indirekten Kontakt möglich. Auch wenn es derzeit keinen Hinweis darauf gibt, dass das Influenzavirus vom Typ H5N1 von Mensch zu Mensch übertragen wird, empfiehlt die WHO dennoch folgende Vorsichtsmaßnahmen (WHO 2004):

- Vorsichtsmaßnahmen gegen Tröpfchenübertragung und direkten Kontakt, zusammen mit dem Gebrauch von hochwirksamen Mundschutz.
- Patienten sollten in Zimmern mit Unterdruck untergebracht sein.
- Patienten sollten in einem Einzelzimmer isoliert werden. Falls kein Einzelzimmer zur Verfügung steht, sollten Patienten gemeinsam in separaten, speziell dafür vorgesehenen Mehrbettzimmern oder Stationen untergebracht werden.
- Die Betten der Patienten sollten mit mehr als einem Meter Abstand voneinander aufgestellt werden und vorzugsweise durch z. B. einen Vorhang oder Raumteiler voneinander abgetrennt sein

Zum Schutz des Pflegepersonals (*engl. Health care worker*, HCWs) und des übrigen Krankenhauspersonals müssen die folgenden Empfehlungen befolgt werden (WHO 2004):

- Pflegepersonal sollte selbst einen hoch wirksamen Mundschutz, („European CE approved respirators“ oder US NIOSH certified N-95), einen Schutzkittel, Gesichtsschutz oder Schutzbrille und Handschuhe tragen. Das Tragen eines Mundschutzes vom Pflegepersonal während einer Pandemiesituation wurde erst kürzlich abgeklärt (WHO 2005b). Das ständige Tragen eines chirurgischen Mundschutzes kann das Risiko einer Infektion reduzieren, aber diese Risikominderung ist nicht signifikant (Loeb 2004).
- Die Anzahl der HCWs, die direkten Kontakt mit den Patienten haben, sollte begrenzt sein und diese HCWs sollten keine anderen Patienten versorgen.
- Auch die Anzahl anderer Krankenhausbeschäftigter (z. B. Reinigungskräfte, Laborpersonal) mit Zugang zum Umfeld dieser Patienten sollte begrenzt werden.
- Ausgewählte HCWs sollten angemessen zum Thema „Infektionskontrollmaßnahmen“ fortgebildet werden. Die Anzahl der Besucher sollte beschränkt werden und sie sollten mit entsprechendem Material zum persönlichen Schutz ausgestattet, sowie über dessen Anwendung aufgeklärt werden.
- HCWs mit direktem Patientenkontakt sollten aufgefordert werden, zweimal täglich ihre eigene Körpertemperatur zu messen und jeden Temperaturanstieg der Krankenhausverwaltung mitzuteilen. HCWs, die Fieber über 38°C haben und im direkten Kontakt zum Patienten standen, sollten sofort behandelt werden.
- HCW, die potentiell mit Tröpfchen eines Patienten in Kontakt gekommen sind, ohne mit entsprechenden persönlichen Schutzmaßnahmen ausgerüstet gewesen zu sein, sollte eine Postexpositionsprophylaxe angeboten werden (zum Beispiel Oseltamivir 75 mg täglich oral über 7 Tage).
- HCWs, die sich nicht wohl fühlen, sollten nicht in die direkte Patientenversorgung mit einbezogen werden, weil sie anfälliger sind und wahrscheinlicher eine schwer verlaufenden Erkrankung entwickeln könnten, wenn sie Influenza Viren vom Typ H5N1 ausgesetzt würden.
- Müll sollte ordnungsgemäß entsorgt werden, indem er in versiegelte, undurchlässige Beutel, die deutlich als „gefährlicher Biomüll“ gekennzeichnet sind, verpackt und dann verbrannt wird. Bettwäsche und wiederverwendbares Material, das Kontakt zum Patienten hatte, sollte separat behandelt und desinfiziert werden.

Identifizierung von Überträgern

Die Überträger des Virus sollten ebenso ausfindig gemacht werden, wie die Personen, die möglicherweise Kontakte zur allgemeinen Infektionsquelle hatten. Überträger sind Personen, die während der Ansteckungsphase (z. B. 1 Tag vor Auftreten der Symptome bis 7 Tage nach Auftreten der Symptome oder bis zu dem Tag, der von der nationalen Gesundheitsbehörde festgesetzt wird, oder bis zu dem Tag, der im Abschnitt „Entlassungsrichtlinien“ genannt wird) eine feste Einrichtung (Haushalt, Verwandtschaft, Krankenhaus oder Heim, Kaserne oder Ferienlager) mit einer

Person, bei der ein Verdacht auf Influenza A vom Typ H5N1 bestand, geteilt haben (WHO 2004).

Diese Personen sollten bis zum 7. Tag nach dem letzten Kontakt zu dem Patienten oder der allgemeinen Infektionsquelle beobachtet und aufgefordert werden, zweimal täglich ihre Körpertemperatur zu prüfen. Jemand, der unter Beobachtung steht und Fieber ($>38^{\circ}\text{C}$) mit Husten oder Atemnot entwickelt, sollte sofort behandelt werden (WHO 2004).

Entlassungspolitik

Die WHO empfiehlt, dass Maßnahmen zur Infektionskontrolle bei erwachsenen Patienten bis 7 Tage nach Abklingen des Fiebers in Kraft bleiben. Frühere Studien zur menschlichen Influenza haben gezeigt, dass Kinder unter 12 Jahren das Virus noch 21 Tage nach Krankheitsbeginn in sich tragen können. Daher sollten Maßnahmen zur Infektionskontrolle bei Kindern idealerweise für diese gesamte Zeit aufrecht erhalten werden (WHO 2004).

Wo dies jedoch nicht machbar ist (aus Mangel an lokalen Ressourcen), sollte die Familie in persönlicher Hygiene und Maßnahmen zur Infektionskontrolle unterrichtet werden (z. B. Händewaschen und Gebrauch von Mundschutz aus Papier oder chirurgischem Mundschutz bei einem Kind, das immer noch hustet). Während dieser Zeit sollten Kinder nicht am Schulunterricht teilnehmen (WHO 2004).

Prophylaxe einer globalen Pandemie

Es gibt gewisse Hinweise darauf, dass das Eindämmen und Eliminieren eines aufkommenden pandemischen Influenzastammes zum Zeitpunkt der Entstehung durch eine Kombination aus antiviraler Prophylaxe und Maßnahmen zur Abstandswahrung im gesellschaftlichen Bereich möglich ist (Ferguson 2005). Die Autoren bedienten sich eines Simulationsmodells zur Übertragung der Influenza in Südostasien, um die mögliche Wirksamkeit einer gezielten Massenprophylaxe mit antiviralen Medikamenten zu beurteilen. Sie sagen voraus, dass die Einlagerung von 3 Millionen antiviralen Therapien zur Elimination einer pandemischen Influenza ausreichend wären.

Die WHO hat vor kurzem begonnen, einen internationalen Vorrat an antiviralen Medikamenten anzulegen, der schnell in die Gegend einer aufkommenden Influenzapandemie entsandt werden könnte (WHO 20000824). Falls eine Pandemie nicht an ihrem Ursprung eingedämmt werden kann, könnte eine rasche Intervention zumindest die internationale Verbreitung verzögern und wertvolle Zeit gewinnen. Um möglichst erfolgreich zu sein, müssen eine Reihe von Schlüsselkriterien erfüllt werden (Ferguson 2005):

1. rasche Identifikation des ursprünglichen Erkrankungsherdens,
2. rasche, sensitive Erkennung von Erkrankungsfällen und Abgabe von Medikamenten an Zielgruppen, vorzugsweise innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Erkrankung,
3. effektive Auslieferung von Medikamenten an einen Großteil der Zielbevölkerung, möglichst an mehr als 90%,
4. ausreichende Lagerbestände an Medikamenten, möglichst 3 Millionen oder mehr Oseltamivirtherapien (die WHO verfügt zurzeit über diesen Vorrat),

5. Kooperation mit der Bevölkerung bezüglich der Maßnahmen zur Eindämmung der Erkrankung, insbesondere aller Maßnahmen, die zum Fernbleiben von Menschenansammlungen eingeführt wurden,
6. internationale Zusammenarbeit bei der Entwicklung von Richtlinien, der Surveillance der Epidemie und bei der Ausübung von Kontrollstrategien.

Man sollte bedenken, dass die Idee, eine Pandemie in den Anfängen zu stoppen, oder eine internationale Ausbreitung zu verzögern, zwar attraktiv ist, aber bislang eine ungetestete Hypothese darstellt. Bisher wurde noch niemals der Versuch unternommen, den natürlichen Verlauf einer Grippe-Pandemie, nachdem sie in unter Menschen ausgebrochen war, zu beeinflussen. Die logistischen Anstrengungen, die unternommen werden müssten, um Medikamente an große Teile der Bevölkerung zu liefern, sind beachtlich. Die ersten pandemischen Virusstämme sollen wohl nicht hoch kontagiös sein, und das Virus sollte auf eine kleine geographische Region begrenzt bleiben. Es gibt viele "falls", und der Ausgang ist alles andere als sicher. Nichtsdestoweniger ist angesichts der potentiell katastrophalen Konsequenzen einer Influenzapandemie die Strategie der WHO, antivirale Medikamente für eine schnelle und frühzeitige Intervention zu lagern, eines von vielen wertvollen Teilen bei der globalen Planung für die Vorbereitung auf eine Pandemie.

Zusammenfassung

Die Einführung der Neuraminidaseinhibitoren war ein wichtiger Schritt zur wirksameren Kontrolle der Influenza beim Menschen. Heutzutage sind die Neuraminidaseinhibitoren die einzigen Medikamente, die gegen das kürzlich beim Menschen isolierte, hoch pathogene Vogelgrippevirus wirksam sind. Jedoch unterstreichen Berichte über hochgradig medikamentenresistente H5N1 Stämme nochmals die Erfahrungen, die wir mit anderen Virusinfektionen, wie z. B. HIV, gesammelt haben: Wir haben niemals genug Medikamente, um unsere Patienten behandeln zu können und wir werden immer neuere und bessere gebrauchen. Es bedarf großer Anstrengungen, um mehr Medikamente zu entwickeln, vielleicht sogar Superimpfstoffe, die alle Antigene enthalten, welche in sämtlichen Subtypen des Influenzavirus vorkommen; Superimpfstoffe, die nicht von Jahr zu Jahr wechseln und die der gesamten Weltbevölkerung zugänglich gemacht werden können (Osterholm 2005). Diese Anstrengungen werden teuer sein, aber nur im Hinblick aufs Geld: Verglichen mit dem Verlust der vielen Leben, der mit der nächsten Influenzapandemie verbunden sein wird, ist dieser Aspekt eher bedeutungslos.

References

1. Air GM, Laver WG. The neuraminidase of influenza virus. *Proteins* 1989; 6: 341-56. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=2482974>
2. Aoki FY, Macleod MD, Paggiaro P, et al. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 123-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12493796> – Full text at <http://jac.oxfordjournals.org/cgi/content/full/51/1/123>
3. Bean WJ, Threlkeld SC, Webster RG. Biologic potential of amantadine-resistant influenza A virus in an avian model. *J Infect Dis* 1989; 159: 1050-6. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=2723453>

4. Bowles SK, Lee W, Simor AE, et al. Use of oseltamivir during influenza outbreaks in Ontario nursing homes, 1999-2000. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 608-16. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11982659>
5. Bryson YJ, Monahan C, Pollack M, Shields WD. A prospective double-blind study of side effects associated with the administration of amantadine for influenza A virus prophylaxis. *J Infect Dis* 1980; 141: 543-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=7373087>
6. Butler D. Wartime tactic doubles power of scarce bird-flu drug. *Nature* 2005; 438: 6. <http://amedeo.com/lit.php?id=16267514>
7. Capparelli EV, Stevens RC, Chow MS, Izard M, Wills RJ. Rimantadine pharmacokinetics in healthy subjects and patients with end-stage renal failure. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 43: 536-41. <http://amedeo.com/lit.php?id=3365917>
8. Carr J, Ives J, Kelly L, et al. Influenza virus carrying neuraminidase with reduced sensitivity to oseltamivir carboxylate has altered properties in vitro and is compromised for infectivity and replicative ability in vivo. *Antiviral Res* 2002; 54: 79-88. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12062393>
9. CDC 1999 – Centers for Disease Control. Neuraminidase inhibitors for treatment of influenza A and B infections. *MMWR Recomm Rep* 1999; 48: 1-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10632443> – Full text at <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4814a1.htm>
10. CDC 2005 – Centers for Disease Control. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2005; 54: 1-40. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16086456> – Full text at <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5408a1.htm>
11. CDC 2006. CDC Recommends against the Use of Amantadine and Rimantadine for the Treatment or Prophylaxis of Influenza in the United States during the 2005–06 Influenza Season. Available from <http://www.cdc.gov/flu/han011406.htm> – Accessed 13 February 2006.
12. Chan PK. Outbreak of avian influenza A(H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clin Infect Dis* 2002; 34: Suppl 2: Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11938498> – Full text at <http://www.journals.uchicago.edu/CID/journal/issues/v34nS2/010992/010992.html>
13. Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, et al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 201-9. Full text at <http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol11no02/04-1061.htm>
14. Clover RD, Crawford SA, Abell TD, Ramsey CN Jr, Glezen WP, Couch RB. Effectiveness of rimantadine prophylaxis of children within families. *Am J Dis Child* 1986; 140: 706-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=3521258>
15. Colman PM, Varghese JN, Laver WG. Structure of the catalytic and antigenic sites in influenza virus neuraminidase. *Nature* 1983; 303: 41-4. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=6188957>
16. Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Wailoo A, Turner D, Nicholson KG. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2003; 326: 1235. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12791735> – Full text at <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/326/7401/1235>
17. Dawkins AT Jr, Gallager LR, Togo Y, Hornick RB, Harris BA. Studies on induced influenza in man. II. Double-blind study designed to assess the prophylactic efficacy of an analogue of amantadine hydrochloride. *JAMA* 1968; 203: 1095-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=4870515>
18. de Jong MD, Tran TT, Truong HK, et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med* 2005; 353: 2667-72. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16371632> – Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/353/25/2667>
19. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D, Deeks J. Prevention and early treatment of influenza in healthy adults. *Vaccine* 2000; 18: 957-1030. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10590322>

20. Diggory P, Fernandez C, Humphrey A, Jones V, Murphy M. Comparison of elderly people's technique in using two dry powder inhalers to deliver zanamivir: randomised controlled trial. *BMJ* 2001; 322: 577-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11238150> – Full text at <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/322/7286/577>
21. Dolin R, Reichman RC, Madore HP, Maynard R, Linton PN, Webber-Jones J. A controlled trial of amantadine and rimantadine in the prophylaxis of influenza A infection. *N Engl J Med* 1982; 307: 580-4. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=7050702>
22. Doucette KE, Aoki FY. Oseltamivir: a clinical and pharmacological perspective. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2: 1671-83. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11825310>
23. Englund JA, Champlin RE, Wyde PR, et al. Common emergence of amantadine- and rimantadine-resistant influenza A viruses in symptomatic immunocompromised adults. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1418-24. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9636873> – Full text at <http://www.journals.uchicago.edu/cgi-bin/resolve?CIDv26p1418PDF>
24. FDA – Food & Drug Administration. FDA Approves Tamiflu for Prevention of Influenza in Children Under Age 12. Accessed on 8 January 2006 from <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2005/NEW01285.html>
25. Ferguson NM, Cummings DA, Cauchemez S, et al. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature* 2005; 437: 209-14. Epub 2005 Aug 3. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16079797>
26. Freund B, Gravenstein S, Elliott M, Miller I. Zanamivir: a review of clinical safety. *Drug Saf* 1999; 21: 267-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=10514019>
27. Garner JS, and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for isolation precautions in hospitals. Part II. Recommendations for isolation precautions in hospitals. *Am J Infect Control* 1996; 24: 32-52. Full text at http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl_isolation_ptII.html
28. Hay AJ, Wolstenholme AJ, Skehel JJ, Smith MH. The molecular basis of the specific anti-influenza action of amantadine. *EMBO J* 1985; 4: 3021-4. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=4065098> – Full text at <http://www.pubmedcentral.gov/articlerender.fcgi?pubmedid=4065098>
29. Hayden FG, Belshe RB, Clover RD, Hay AJ, Oakes MG, Soo W. Emergence and apparent transmission of rimantadine-resistant influenza A virus in families. *N Engl J Med* 1989; 321: 1696-702. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=2687687>
30. Hayden FG, Sperber SJ, Belshe RB, Clover RD, Hay AJ, Pyke S. Recovery of drug-resistant influenza A virus during therapeutic use of rimantadine. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1741-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=1952841> – Full text at <http://www.pubmedcentral.gov/articlerender.fcgi?pubmedid=1952841>
31. Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJ, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections. *N Engl J Med* 1997; 337: 874-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=9302301> – Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/337/13/874>
32. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med* 1999; 341: 1336-43. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10536125> – Full text <http://content.nejm.org/cgi/content/full/341/18/1336>
33. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, et al. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. Zanamivir Family Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1282-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11058672> – Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/343/18/1282>
34. Hayden FG. Perspectives on antiviral use during pandemic influenza. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001; 356: 1877-84. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11779387> – Full text at <http://www.influenzareport.com/link.php?id=11>
35. 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* 2004; 189: 440-9. Abstract:

- <http://amedeo.com/lit.php?id=14745701> – Full text at
<http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/issues/v189n3/31422/31422.html>
36. Hayden F, Klimov A, Tashiro M, et al. Neuraminidase inhibitor susceptibility network position statement: antiviral resistance in influenza A/H5N1 viruses. *Antivir Ther* 2005; 10: 873-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16430192>
 37. 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* 2000; 19: 410-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10819336>
 38. Herlocher ML, Truscon R, Elias S, et al. Influenza viruses resistant to the antiviral drug oseltamivir: transmission studies in ferrets. *J Infect Dis* 2004; 190: 1627-30. Epub 2004 Sep 28. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15478068> – Full text at <http://aac.asm.org/cgi/content/abstract/45/4/1216>
 39. Hill G, Cihlar T, Oo C, et al. The anti-influenza drug oseltamivir exhibits low potential to induce pharmacokinetic drug interactions via renal secretion-correlation of in vivo and in vitro studies. *Drug Metab Dispos* 2002; 30: 13-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11744606> – Free full text at <http://dmd.aspetjournals.org/cgi/content/full/30/1/13>
 40. Holsinger LJ, Nichani D, Pinto LH, Lamb RA. Influenza A virus M2 ion channel protein: a structure-function analysis. *J Virol* 1994; 68: 1551-63. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=7508997> – Full text at <http://www.pubmedcentral.gov/articlerender.fcgi?pubmedid=7508997>
 41. Ives JA, Carr JA, Mendel DB, et al. The H274Y mutation in the influenza A/H1N1 neuraminidase active site following oseltamivir phosphate treatment leave virus severely compromised both in vitro and in vivo. *Antiviral Res* 2002; 55: 307-17. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12103431>
 42. Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, Di Pietrantonj C, Rivetti A. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet* 2006; 367: 303-13. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16443037>
 43. Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1667-72. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12885681> – Full text at <http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/abstract/163/14/1667>
 44. 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* 2005; 40: 1309-16. Epub 2005 Mar 16. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15825034>
 45. Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet* 2004; 364: 759-65. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15337401>
 46. Leneva IA, Goloubeva O, Fenton RJ, Tisdale M, Webster RG. Efficacy of zanamivir against avian influenza A viruses that possess genes encoding H5N1 internal proteins and are pathogenic in mammals. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1216-24. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11257037> – Full text at
 47. Li KS, Guan Y, Wang J, et al. Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia. *Nature* 2004; 430: 209-13. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15241415>
 48. Le QM, Kiso M, Someya K, et al. Avian flu: isolation of drug-resistant H5N1 virus. *Nature* 2005; 437: 1108. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16228009>
 49. Loeb M, McGeer A, Henry B, et al. SARS among critical care nurses, Toronto. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 251-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15030692> – Full text at <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol10no2/03-0838.htm>
 50. Matrosovich MN, Matrosovich TY, Gray T, Roberts NA, Klenk HD. Neuraminidase is important for the initiation of influenza virus infection in human airway epithelium. *J Virol* 2004; 78: 12665-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15507653> – Full text at <http://jvi.asm.org/cgi/content/full/78/22/12665>
 51. McKimm-Breschkin J, Trivedi T, Hampson A, et al. Neuraminidase sequence analysis and susceptibilities of influenza virus clinical isolates to zanamivir and oseltamivir. *Anti-*

198 Behandlung und Prophylaxe

- microb Agents Chemother 2003; 47: 2264-72. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12821478> – Full text at <http://aac.asm.org/cgi/content/abstract/47/7/2264>
52. McNicholl IR, McNicholl JJ. Neuraminidase inhibitors: zanamivir and oseltamivir. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 57-70. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11197587>
 53. Mishin VP, Hayden FG, Gubareva LV. Susceptibilities of antiviral-resistant influenza viruses to novel neuraminidase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4515-20. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16251290> – Full text at <http://www.pubmedcentral.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=16251290>
 54. Moscona A. Oseltamivir resistance – disabling our influenza defenses. *N Engl J Med* 2005; 353: 2633-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=16371626> – Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/353/25/2633> – Audio at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/353/25/2633/DC1>
 55. Monto AS, Fleming DM, Henry D, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections. *J Infect Dis* 1999; 180: 254-61. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10395837> – Full text at <http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/issues/v180n2/990003/990003.html>
 56. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3243-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11088084> – Full text at <http://archinte.ama-assn.org/cgi/reprint/160/21/3243>
 57. 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* 1999; 282: 31-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10404908> – Full text at <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/abstract/282/1/31>
 58. Monto AS, Rotthoff J, Teich E, et al. Detection and control of influenza outbreaks in well-vaccinated nursing home populations. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 459-64. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15356805> – Full text at <http://www.journals.uchicago.edu/CID/journal/issues/v39n4/33140/33140.html>
 59. Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med* 2005; 353: 1363-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=16192481> – Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/353/13/1363>
 60. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. *Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. Lancet* 2000; 355: 1845-50. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10866439>
 61. Osterholm MT. Preparing for the next pandemic. *N Engl J Med* 2005; 352: 1839-42. Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/352/18/1839>
 62. Peiris JS, Yu WC, Leung CW, et al. Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. *Lancet* 2004; 363: 617-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14987888>
 63. Peters PH Jr, Gravenstein S, Norwood P, et al. Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older population. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 1025-31. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11555062>
 64. Relenza (zanamivir for inhalation). Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline, 2003 (package insert). Accessed from <http://www.InfluenzaReport.com/link.php?id=5>
 65. Smorodintsev AA, Zlydnikov DM, Kiseleva AM, Romanov JA, Kazantsev AP, Rumovsky VI. Evaluation of amantadine in artificially induced A2 and B influenza. *JAMA* 1970; 213: 1448-54. <http://amedeo.com/lit.php?id=4915518>
 66. Snell P, Dave N, Wilson K, et al. Lack of effect of moderate hepatic impairment on the pharmacokinetics of oral oseltamivir and its metabolite oseltamivir carboxylate. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59: 598-601. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15842560>
 67. Stephenson I, Nicholson KG. Influenza: vaccination and treatment. *Eur Respir J* 2001; 17: 1282-93. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11491177> – Full text at <http://erj.ersjournals.com/cgi/content/full/17/6/1282>

68. Sugrue RJ, Hay AJ. Structural characteristics of the M2 protein of influenza A viruses: evidence that it forms a tetrameric channel. *Virology* 1991; 180: 617-24. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=1989386>
69. Symmetrel (package insert). Endo Pharmaceuticals Inc., Chadds Ford, 2003. <http://influenzareport.com/link.php?id=6>
70. Tai CY, Escarpe PA, Sidwell RW, et al. Characterization of human influenza virus variants selected in vitro in the presence of the neuraminidase inhibitor GS 4071. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 3234-41. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9835519> – Full text at <http://aac.asm.org/cgi/content/full/42/12/3234?pmid=9835519>
71. Tamiflu (package insert). Gilead Sciences, Foster City, 2005. Accessed on 8 January 2005 from <http://www.rocheusa.com/products/tamiflu/pi.pdf>
72. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. *JAMA* 2000; 283: 1016-24. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10697061> – Full text at <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/283/8/1016>
73. Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV, et al. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science* 2005; 310: 77-80. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16210530>
74. Tumpey TM, Garcia-Sastre A, Mikulasova A, et al. Existing antivirals are effective against influenza viruses with genes from the 1918 pandemic virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 13849-54. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12368467> – Full text at <http://www.pnas.org/cgi/content/full/99/21/13849>
75. Van Borm S, Thomas I, Hanquet G, et al. Highly pathogenic H5N1 influenza virus in smuggled Thai eagles, Belgium. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 702-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15890123> – Full text at <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol11no05/05-0211.htm>
76. Van Voris LP, Betts RF, Hayden FG, Christmas WA, Douglas RG Jr. Successful treatment of naturally occurring influenza A/USSR/77 H1N1. *JAMA* 1981; 245: 1128-31. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=7007668>
77. Varghese JN, Epa VC, Colman PM. Three-dimensional structure of the complex of 4-guanidino-Neu5Ac2en and influenza virus neuraminidase. *Protein Sci* 1995; 4: 1081-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=7549872> – Full text at <http://www.proteinscience.org/cgi/content/abstract/4/6/1081>
78. Varghese JN, McKimm-Breschkin JL, Caldwell JB, Kortt AA, Colman PM. The structure of the complex between influenza virus neuraminidase and sialic acid, the viral receptor. *Proteins* 1992; 14: 327-32. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=1438172>
79. Welliver R, Monto AS, Carewicz O, et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 748-54. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11176912> – Full text at <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/abstract/285/6/748>
80. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 127-33. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11224828>
81. WHO 20000824. Donation of three million treatments of oseltamivir to WHO will help early response to an emerging influenza pandemic. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2005/pr36/en/index.html> – Access 14 January 2006.
82. WHO 2004. WHO interim guidelines on clinical management of humans infected by influenza A (H5N1). Available from http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/clinicalmanage/en/index.html – accessed on 14 January 2006.
83. WHO 2005. The Writing Committee of the World Health Organization. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005; 353: 1374-85. – Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/extract/353/13/1374>

200 Behandlung und Prophylaxe

84. WHO 2005b. Use of masks by health-care workers in pandemic settings. Available from http://www.who.int/entity/csr/resources/publications/influenza/Mask%20Clarification10_11.pdf – Accessed on 14 January 2006.
85. WHO 2006. Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A/(H5N1) Reported to WHO. Accessed on 10 March 2006 from http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2006_03_08/en/index.html
86. WHO 2006b. Advice on use of oseltamivir. Available from <http://InfluenzaReport.com/link.php?id=17>; accessed 17 March 2006.
87. Wingfield WL, Pollack D, Grunert RR. Therapeutic efficacy of amantadine HCl and rimantadine HCl in naturally occurring influenza A2 respiratory illness in man. *N Engl J Med* 1969; 281: 579-84. <http://amedeo.com/lit.php?id=4897137>
88. Yen HL, Monto AS, Webster RG, Govorkova EA. Virulence may determine the necessary duration and dosage of oseltamivir treatment for highly pathogenic A/Vietnam/1203/04 influenza virus in mice. *J Infect Dis* 2005; 192: 665-72. Epub 2005 Jul 15. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16028136>
89. Yuen KY, Chan PK, Peiris M, et al. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet* 1998; 351: 467-71. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9482437> – Full text at <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673698011829/fulltext>

Kapitel 10: Medikamentenprofile

Bernd Sebastian Kamps and Christian Hoffmann

Übersetzt aus dem Englischen von Doris Behrens

Amantadine

Amantadin hemmt die Replikation der Influenza A Viren, indem es in das "uncoating" des Virus innerhalb der Zelle eingreift. Wie auch beim Rimantadin, handelt es sich beim Amantadin um einen M2 Inhibitor. Dieser blockiert den Ionenkanal, welcher vom M2 Protein, das die Virusmembran umgibt, gebildet wird (Hay 1985, Sugrue 1991). Das Influenzavirus dringt durch rezeptorvermittelte Endozytose in die Wirtszelle ein. Anschließend muss eine Ansäuerung der endozytischen Vesikel stattfinden, um die Trennung des M2 Proteins von den Ribonukleinsäure-Protein-Komplexen zu ermöglichen. Nur dann werden die Ribonukleinsäure-Proteine über die Poren des Zellkerns in den Zellkern hinein befördert. Die Wasserstoffionen, die für die Ansäuerung benötigt werden, gelangen durch den M2 Kanal. Amantadin blockiert diesen Kanal (Bui 1996).

Amantadin wirkt gegen alle Influenza A Subtypen, die in der Vergangenheit beim Menschen Erkrankungen hervorgerufen haben (H1N1, H2N2 und H3N2). Es wirkt jedoch nicht gegen das Influenza B Virus, welches kein M2 Protein besitzt. Sowohl im Bereich der Prävention als auch in der Therapie der Influenza A erzielen Amantadin und Rimantadin eine vergleichbare Wirksamkeit (Stephenson 2001, Jefferson 2004). Vergleichende Studien deuten darauf hin, dass unerwünschte Nebenwirkungen unter Amantadin signifikant häufiger auftreten als unter Rimantadin (Jefferson 2004). Amantadin wirkt nicht gegen den aviären Influenza-Subtyp H5N1, der kürzlich Erkrankungen beim Menschen hervorgerufen hat (Li 2004). Neben der Therapie der Influenza kann Amantadin auch in der Parkinsontherapie und bei medikamenteninduzierten extrapyramidalen Reaktionen indiziert sein. Darüber hinaus wurde es auch bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C, bei denen eine Hepatitis C Therapie zuvor versagt hat, zusätzlich zur Kombinationstherapie mit Interferon eingesetzt (Lim 2005).

Amantadin ist in einigen Europäischen Ländern mit 0,50 € pro Tag die mit Abstand preisgünstigste Therapie der Influenza A. Im Vergleich dazu betragen die täglichen Behandlungskosten für Rimantadin 5 € und die für Oseltamivir 7 €.

Die Anwendung von Amantadin geht mit der raschen Entwicklung von Virusvarianten einher, die gegen das Medikament resistent sind. Virusstämme, die gegen Influenza A resistent sind, sind genetisch stabil und vollkommen übertragbar. Ihr pathogenes Potential ist mit dem des Wildvirus vergleichbar. Immunkomprimierte Patienten können resistente Viren über längere Zeit in sich tragen (Boivin 2002). Laut einer Studie, in der mehr als 7.000 Proben mit Influenza A Viren aus den Jahren 1994 bis 2005 untersucht wurden, stieg die Resistenzrate von Amantadin und Rimantadin weltweit von 0,4% auf 12,3% an (Bright 2005). Proben aus dem Jahre 2004, die in Südkorea, Taiwan, Hongkong und China gesammelt wurden, wiesen eine Resistenzhäufigkeit von 15%, 23%, 70% beziehungsweise 74% auf. Einige Autoren schlagen vor, vom Gebrauch des Amantadin und Rimantadin gänzlich ab-

zuraten (Jefferson 2006). Kürzlich enthielten 109 von 120 Proben (91%) mit Influenza A Viren vom Typ H3N2, die von Patienten aus den Vereinigten Staaten gewonnen worden waren, einen Aminosäureaustausch an Position 31 des M2 Proteins, wodurch dem Virus eine Resistenz gegen Amantadin und Rimantadin verliehen wird. Aufgrund dieser Ergebnisse empfahl das CDC, dass für die verbleibende Influenzasaison 2005-2006 weder Amantadin noch Rimantadin zur Therapie oder Prophylaxe der Influenza eingesetzt werden sollte (CDC 2006).

Pharmakokinetik

Amantadin wird gut oral absorbiert. Für Dosierungen bis zu 200mg/Tag ist die maximale Medikamentenkonzentration (C_{max}) direkt dosisabhängig. Eine Dosis oberhalb von 200mg/Tag könnte zu einem unproportionalen Anstieg der C_{max} führen. Bei gesunden Probanden wurde die maximale Konzentration nach 3 Stunden erreicht. Die Halbwertszeit betrug im Mittel 17 Stunden (min: 10, max: 25 Stunden). Amantadin wird primär durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion unverändert über den Urin ausgeschieden.

Bei Personen über 60 Jahren ist die Plasmaclearance von Amantadin eingeschränkt und die Halbwertszeit sowie die Plasmakonzentration sind erhöht. Die Clearance ist auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz eingeschränkt: Die Eliminationshalbwertszeit steigt um das zwei- oder dreifache oder noch stärker an, wenn die Kreatininclearance unter 40ml/min liegt und beträgt bei Patienten mit regelmäßiger Dialyse durchschnittlich acht Tage. Amantadin wird durch eine Dialyse nicht entfernt.

Weil die Ausscheidungsrate des Amantadin bei saurem Urin rasch ansteigt, kann die Gabe von Medikamenten, die den Urin ansäuern, die Ausscheidung des Medikamentes aus dem Körper beschleunigen

Toxizität

Die Nebenwirkungen des Amantadin sind im wesentlichen gastrointestinale Symptome - hauptsächlich Übelkeit, aber auch Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation und Appetitverlust. Darüber hinaus zeigt Amantadin einige Unverträglichkeiten, die teilweise auf die anticholinergen Eigenschaften des Medikamentes zurückzuführen sind. Auch können während einer fünftägigen Behandlung bei einer erheblichen Anzahl von Patienten reversible zentralnervöse Nebenwirkungen auftreten (van Voris 1981). Weil die unerwünschten Nebenwirkungen dosisabhängig sind, treten sie insbesondere bei älteren Menschen und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion gehäuft auf. Sie beginnen innerhalb von zwei Tagen nach Beginn der Therapie und klingen für gewöhnlich nach Absetzen der Behandlung rasch wieder ab.

Beeinträchtigungen des zentralnervösen Systems können sich als Schwindel, Unruhe oder Schlaflosigkeit manifestieren. In einer vierwöchigen Studie zur Prophylaxe traten diese Symptome bei bis zu 33 % der jungen Studienteilnehmer auf (Bryson 1980). Darüber hinaus wurde ein schlechteres Abschneiden bei Aufmerksamkeits-tests, die Ausdauer erforderten, beobachtet. Weitere unerwünschte ZNS Nebenwirkungen sind Agitiertheit, Konzentrationsstörungen, Schlaflosigkeit und eine erniedrigte Krampfschwelle. Der direkte Vergleich bei prophylaktischer Anwendung von Amantadin und Rimantadin zeigte, dass in der Gruppe der Patienten, die Amantadin

erhielten, mehr Patienten wegen ZNS Nebenwirkungen die Studie abbrachen, als in der Rimantadingruppe (13% bzw. 6%) (Dolin 1982).

Seltenere (1-5%) unerwünschte Nebenwirkungen sind: Depression, Angstzustände und Reizbarkeit, Halluzinationen, Verwirrheitszustände, Anorexie, Mundtrockenheit, Obstipation, Ataxie, Livedo reticularis, periphere Ödeme, orthostatische Hypotension, Kopfschmerzen, Somnolenz, Alpträume, Agitiertheit, trockene Nase, Diarrhoe und Ermüdungserscheinungen (Symmetrel 2003).

Es sind auch Todesfälle als Folge einer Amantadinüberdosierung aufgetreten. Die niedrigste, sofort tödlich wirkende Dosis, über die berichtet wurde, betrug 1 Gramm. In der Vergangenheit unternahmen einige Patienten Suizidversuche mit einer Überdosis an Amantadin. Daraufhin wurde empfohlen, jeweils die niedrigste Menge des Medikamentes zu verschreiben (Symmetrel 2003).

Akut auftretende Unverträglichkeitsreaktionen sind möglicherweise auf die anticholinergen Eigenschaften des Amantadin zurückzuführen. Überdosierungen haben daher zu kardialen, respiratorischen, renalen oder zentralnervösen Störungen geführt. Es gibt kein spezifisches Antidot. Weitere Informationen finden sich auf der Packungsbeilage (Symmetrel 2003).

Wirksamkeit

Eine Cochrane-Datenbank Übersichtsarbeit hat 15 placebokontrollierten Studien, die die prophylaktische Wirksamkeit des Amantadin untersuchten, ausgewertet. Demnach konnte Amantadin in 61% der Fälle das Auftreten einer Influenza und in 25% der Fälle influenzaähnliche Erkrankungen verhindern, aber es zeigte keinen Effekt auf asymptomatische Erkrankungen (Jefferson 2006). Unter der Therapie mit Amantadin wurde die Dauer des Fiebers signifikant verkürzt (um einen Tag) aber es hatte keinen Einfluss auf die nasale Besiedlung mit dem Influenza A Virus. Aufgrund der niedrigen Wirksamkeit von Amantadin und der relativ hohen Nebenwirkungsrate kamen die Autoren zu dem Schluss, dass Amantadin bei der saisonalen und bei einer pandemischen Influenza nicht empfohlen werden sollte (Jefferson 2006) (siehe auch die Empfehlungen der CDC in der Einführung).

Resistenzen

Punktmutationen im M-Gen führen zu Austausch von Aminosäuren in der transmembranen Region des M2 Proteins und können zu einer hochgradigen Resistenz gegenüber Amantadin führen. Die fünf Aminosäurepositionen, die dabei bekanntermaßen involviert sind, sind Position 26, 27, 30, 31 und 34 (Holsinger 1994). Im Zusammenhang mit der Amantadintherapie traten rasch resistente Viren auf, die wiederum übertragbar sind und sowohl den Einsatz des Amantadin als potentiell Prophylaktikum als auch dessen Wirksamkeit in der Behandlung beeinträchtigen (Fleming 2003). Die Mutanten sind genauso virulent und übertragbar wie der Wildtyp. In einem Vogelmodell waren sie auch genetisch stabil, denn nach mehreren

Durchgängen bei Vögeln zeigten sie keine Rückkehr zum Wildtyp (Bean 1989). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass resistente Mutanten für die wirksame Anwendung des Amantadin zur Kontrolle einer Influenzaepidemie eine Gefahr darstellen.

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten

Amantadin verstärkt die sedierende Wirkung von Alkohol und anderen sedierenden Medikamente, wie z.B. Benzodiazepine, trizyklischen Antidepressiva, Dicyclomin, bestimmten Antihistaminika, Opiatagonisten und bestimmten Antihypertensiva. Die Kombination mit diesen Medikamenten kann zu Schwindel, Verwirrtheit oder Ohnmacht führen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Amantadin und Chinin bzw. Chinidin wurde eine Einschränkung der renalen Clearance des Amantadin um etwa 30% beobachtet (Gaudry 1993).

Wenn zeitgleich Thioridazinpräparate verabreicht werden, kann sich bei älteren Patienten mit einer Parkinsonerkrankung der Tremor verstärken.

Empfehlungen zur Anwendung

Amantadin verhindert nicht vollständig, dass das Immunsystem des Wirtsorganismus auf die Influenza A Infektion reagiert (Sears 1987) - Personen, die das Medikament einnehmen, können immer noch eine Immunantwort auf die natürlich auftretende Erkrankung oder auf eine Impfung entwickeln. Wenn sie zu einem späteren Zeitpunkt antigenetisch verwandten Viren ausgesetzt werden, können sie geschützt sein.

EU

Innerhalb der Europäische Union gibt es zwischen den einzelnen Mitgliedsstaaten Unterschiede bezüglich der Indikationsstellung zur Therapie der Influenza A (z.B. Indikation zur Therapie und/oder Prophylaxe von Erwachsenen; oder Erwachsenen und Kindern; oder nur Erwachsene und Jugendliche). Näheres dazu findet sich in den Verschreibungshinweisen.

USA

In den USA wird Amantadin zur **Therapie** von unkomplizierten Erkrankungen der Atemwege, ausgelöst durch Stämme des Influenza A Virus, eingesetzt. Die Behandlung sollte so früh wie möglich begonnen werden, am besten innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach Beginn der Symptomatik und sollte 24 bis 48 Stunden nach Abklingen der klinischen Symptome fortgeführt werden.

Eine weitere Indikation für Amantadin ist die **Prophylaxe** gegen Symptome einer Influenza A Virusinfektion, wenn eine frühzeitige Impfung nicht möglich ist, oder wenn der Impfstoff kontraindiziert oder nicht verfügbar ist. Eine prophylaktische Gabe sollte vor einem Influenza A Ausbruch begonnen werden und bevor oder nach Kontakt mit Personen, die an einer durch Influenza A Viren verursachten Atemwegserkrankung leiden.

Die Einnahme des Amantadin sollte bis mindestens 10 Tage nach einer bekannten Exposition fortgesetzt werden. Wenn die Prophylaxe mit einem Impfstoff, der inaktivierte Influenza A Viren enthält, begonnen wurde, sollte Amantadin für bis zu zwei bis vier Wochen nach Impfung gegeben werden (z.B. bis eine schützende Antikörperantwort aufgebaut wurde). Wenn ein Impfstoff, der inaktivierte Influenza A Viren enthält, nicht verfügbar ist oder kontraindiziert ist, sollte Amantadin wegen

wiederholter und unbekannter Exposition solange verabreicht werden, wie eine Influenza A Infektion in der Umgebung verbreitet ist.

Für Erwachsene beträgt die **Tagesdosis** an Amantadin 200mg; zwei Tabletten zu je 100mg (oder vier Teelöffel Saft) als einmalige Gabe am Tag. Diese Dosis kann auch auf zweimal täglich eine 100mg Tablette aufgeteilt werden. Zentralnervöse Nebenwirkungen unter Einmalgabe, können durch Gabe von zweimal täglich einer Tablette reduziert werden. Bei Erwachsenen ab 65 Jahren beträgt die Tagesdosis vom Amantadin 100mg. Niedrig dosiertes Amantadin kann bei Erhalt einer Wirksamkeit wie bei einer Dosis von 200mg täglich die Unverträglichkeit reduzieren (Sears 1987). In einer experimentellen Expositionsstudie mit 78 Teilnehmern, bei der Dosierungen von 50mg, 100mg bzw. 200mg pro Tag getestet wurden, ergab sich bezüglich einer Influenzaerkrankung oder Virusfreisetzung kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Reuman 1989).

Zur Reduzierung unerwünschter Nebenwirkungen scheint bei älteren Heimbewohnern eine individuell an die Kreatininclearance des Patienten angepasste Dosierung wirksam zu sein, während gleichzeitig unerwünschte Nebenwirkungen reduziert werden (Kolbe 2003).

Bei **Kindern** sollte pro Tag mit 4,4 bis 8,8mg/kg Körpergewicht eine insgesamt niedrigere Gesamtdosis zugrundegelegt werden. Allerdings wird die Anwendung von Amantadin bei Kindern aufgrund der relativ geringen Wirksamkeit und des hohen Risikos von gastrointestinalen und zentralnervösen unerwünschten Nebenwirkungen von den Autoren nicht empfohlen.

Warnhinweise

Bei schwerer Nierenfunktionsstörung sowie Epilepsie ist die Gabe von Amantadin kontraindiziert. Außerdem sollte es bei älteren Patienten vorsichtig eingesetzt werden (eingeschränkte Nierenfunktion?).

Amantadin kann zu Mydriasis führen und sollte daher nicht an Patienten mit einem unbehandelten Engwinkelglaukom verabreicht werden.

Die Sicherheit von Amantadin in der Schwangerschaft wurde noch nicht nachgewiesen.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, peripheren Ödemen oder orthostatischer Hypotension bedarf es möglicherweise einer vorsichtigen Anpassung der Amantadindosis. Vorsicht ist auch geboten, wenn Amantadin Patienten verabreicht wird, deren Anamnese eine der folgenden Erkrankung aufweist: Rezidivierender ekzematöser Hautausschlag, eine Psychose oder schwere Neurose, die medikamentös nicht einzustellen sind (Symmetrel 2003).

Zusammenfassung

Amantadin ist als 100mg Tablette oder Kapsel und als Saft mit 50mg/5ml erhältlich.

Medikamentengruppe: M2-Inhibitor.

Indikation: Therapie und Prophylaxe der Influenza A.

Dosierung: Zweimal täglich 100mg, sowohl zur Therapie als auch zur Prophylaxe. Zur Prophylaxe sollte Amantadin möglichst bald nach Exposition eingenommen und für mindestens 10 Tage fortgeführt werden.

Dosisanpassung: Bei eingeschränkter Nierenfunktion und bei älteren Personen könnten eine niedrigere Dosis oder weniger Dosen erforderlich sein.

Pharmakokinetik: Gute Absorption mit der höchsten Plasmakonzentration nach 3 Stunden und einer Halbwertszeit von 17 Stunden. Unveränderte Ausscheidung über die Nieren durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion. Reduzierte Clearance bei Personen über 60 Jahren und bei Patienten mit Niereninsuffizienz: Die Halbwertszeit ist erhöht, wenn die Kreatininclearance unter 40 ml/min liegt. Amantadin wird durch Hämodialyse nicht entfernt.

Kontraindikationen: Psychose. Patienten mit einem medikamentös unzureichend eingestellten zerebralen Anfallsleiden.

Wechselwirkungen: Zentralnervöse Stimulantien, Chinin und Chinidin, Thioridazine.

Nebenwirkungen: Gastrointestinale und zentralnervöse Symptome.

Kommentare/Warnhinweise: Zur Sicherheit von Amantadin in der Schwangerschaft wurden bislang keine gut kontrollierten Studien durchgeführt. Amantadin sollte nicht an Schwangere verschrieben werden.

Amantadin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Auch wenn die Auswirkungen auf den Säugling nicht bekannt sind, empfiehlt der Hersteller, dass Amantadin bei stillenden Müttern mit Vorsicht angewendet werden kann.

Patienten, die unter der Einnahme von Amantadin zentralnervöse Nebenwirkungen oder Verschwommensehen bemerken, sollten davor gewarnt werden, zu fahren oder in Situationen zu arbeiten, in denen eine erhöhte Aufmerksamkeit und motorische Koordination erforderlich sind.

Amantadin sollte bei Raumtemperatur zwischen 15 und 30°C (59 und 86°F) gelagert werden.

Internetquellen:

USA: <http://influenzareport.com/link.php?id=6>

Literatur

1. Bean WJ, Threlkeld SC, Webster RG. Biologic potential of amantadine-resistant influenza A virus in an avian model. *J Infect Dis* 1989; 159: 1050-6. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=2723453>
2. Boivin G, Goyette N, Bernatchez H. Prolonged excretion of amantadine-resistant influenza A virus quasi species after cessation of antiviral therapy in an immunocompromised patient. *Clin Infect Dis* 2002; 34: Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11807683> – Full text at <http://www.journals.uchicago.edu/CID/journal/issues/v34n5/010857/010857.html>
3. Bright RA, Medina MJ, Xu X, et al. Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern. *Lancet* 2005; 366: 1175-81. Epub 2005 Sep 22. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16198766>
4. Bryson YJ, Monahan C, Pollack M, Shields WD. A prospective double-blind study of side effects associated with the administration of amantadine for influenza A virus prophylaxis. *J Infect Dis* 1980; 141: 543-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=7373087>

5. CDC 2006. CDC Recommends against the Use of Amantadine and Rimantadine for the Treatment or Prophylaxis of Influenza in the United States during the 2005–06 Influenza Season. Available from <http://www.cdc.gov/flu/han011406.htm> – Accessed 13 February 2006.
6. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D, Deeks J. Prevention and early treatment of influenza in healthy adults. *Vaccine* 2000; 18: 957-1030. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10590322>
7. Dolin R, Reichman RC, Madore HP, Maynard R, Linton PN, Webber-Jones J. A controlled trial of amantadine and rimantadine in the prophylaxis of influenza A infection. *N Engl J Med* 1982; 307: 580-4. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=7050702>
8. Fleming DM. Zanamivir in the treatment of influenza. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 799-805. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12740002>
9. Gaudry SE, Sitar DS, Smyth DD, McKenzie JK, Aoki FY. Gender and age as factors in the inhibition of renal clearance of amantadine by quinine and quinidine. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54: 23-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=8330461>
10. Hay AJ, Wolstenholme AJ, Skehel JJ, Smith MH. The molecular basis of the specific anti-influenza action of amantadine. *EMBO J* 1985; 4: 3021-4. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=4065098> – Full text at <http://www.pubmedcentral.gov/articlerender.fcgi?pubmedid=4065098>
11. Holsinger LJ, Nichani D, Pinto LH, Lamb RA. Influenza A virus M2 ion channel protein: a structure-function analysis. *J Virol* 1994; 68: 1551-63. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=7508997> – Full text at <http://www.pubmedcentral.gov/articlerender.fcgi?pubmedid=7508997>
12. Jefferson T, Deeks JJ, Demicheli V, Rivetti D, Rudin M. Amantadine and rimantadine for preventing and treating influenza A in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 0: Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15266442>
13. Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, Di Pietrantonj C, Rivetti A. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet* 2006; 367: 303-13. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16443037>
14. Kolbe F, Sitar DS, Papaioannou A, Campbell G. An amantadine hydrochloride dosing program adjusted for renal function during an influenza outbreak in elderly institutionalized patients. *Can J Clin Pharmacol* 2003; 10: 119-22. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14506511>
15. Li KS, Guan Y, Wang J, et al. Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia. *Nature* 2004; 430: 209-13. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15241415>
16. Lim JK, Wooten D, Siegel R, Cheung RC. Amantadine in treatment of chronic hepatitis C virus infection? *J Viral Hepat* 2005; 12: 445-55. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16108758>
17. Monto AS, Gunn RA, Bandyk MG, King CL. Prevention of Russian influenza by amantadine. *JAMA* 1979; 241: 1003-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=368354>
18. Reuman PD, Bernstein DI, Keefer MC, Young EC, Sherwood JR, Schiff GM. Efficacy and safety of low dosage amantadine hydrochloride as prophylaxis for influenza A. *Antiviral Res* 1989; 11: 27-40. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=2712549>
19. Sears SD, Clements ML. Protective efficacy of low-dose amantadine in adults challenged with wild-type influenza A virus. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1470-3. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=3435099>
20. Stephenson I, Nicholson KG. Influenza: vaccination and treatment. *Eur Respir J* 2001; 17: 1282-93. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11491177> – Full text at <http://erj.ersjournals.com/cgi/content/full/17/6/1282>
21. Sugrue RJ, Hay AJ. Structural characteristics of the M2 protein of influenza A viruses: evidence that it forms a tetrameric channel. *Virology* 1991; 180: 617-24. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=1989386>
22. Symmetrel (package insert). Endo Pharmaceuticals Inc., Chadds Ford, 2003. <http://influenzareport.com/link.php?id=6>

23. Van Voris LP, Betts RF, Hayden FG, Christmas WA, Douglas RG Jr. Successful treatment of naturally occurring influenza A/USSR/77 H1N1. JAMA 1981; 245: 1128-31. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=7007668>

Oseltamivir

Einleitung

Oseltamivir ist ein starker und selektiv wirkender Hemmer der Neuraminidase von Influenza A und B Viren. Die Neuraminidase ist für die Abspaltung von Neuraminsäureresten auf neu gebildeten Virionen verantwortlich und spielt eine entscheidende Rolle bei der Freisetzung und Verbreitung der Virione. Bei Kontakt mit Oseltamivir verklumpen die Influenzaviren auf der Oberfläche der Wirtszelle, wodurch das Ausmaß der Infektion innerhalb des Schleimhautsekretes begrenzt wird (McNicholl 2001) und die virale Infektiosität herabgesetzt wird.

Oseltamivir ist bei Patienten ab dem ersten Lebensjahr zur Prophylaxe der Influenza und zur Therapie einer unkomplizierten akuten Erkrankung indiziert, die durch Influenza Viren hervorgerufen wurden, wenn die Patienten noch nicht länger als 2 Tage symptomatisch waren. Influenzaviren vom Typ H5N1 sind im Allgemeinen empfindlich gegen Oseltamivir, zur klinischen Wirksamkeit liegen aber keine Daten vor.

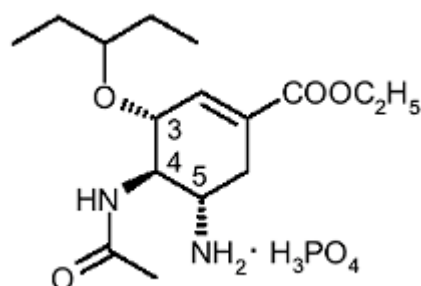
Klinische Studien haben gezeigt, dass Neuraminidasehemmer die Dauer der Symptome einer Influenza verkürzen können, wenn mit der Einnahme innerhalb von 48 Stunden nach Einsetzen der Symptomatik begonnen wird. Die klinische Wirksamkeit liegt bei etwa 60-70%. Unter einer Therapie mit Neuraminidasehemmern, die innerhalb von 48 Stunden begonnen wurde, dauerten Symptome wie Myalgie, Fieber und Kopfschmerzen etwa 0,7 bis 1,5 Tage kürzer (McNicholl 2001). Wenn die Therapie bei Patienten mit Fieber innerhalb von 30 Stunden nach Beginn der Symptome begonnen wird, ist sie noch wirksamer. Eine Therapie mit Oseltamivir scheint keinen nachteiligen Effekt auf die primäre, zelluläre Immunantwort gegen eine Infektion mit dem Influenzavirus zu haben (Burger 2000).

Oseltamivir ist, mit Ausnahme von leichten gastrointestinalen Nebenwirkungen, gut verträglich (Doucette 2001). Kürzlich wurde das Medikament mit einigen Fällen von psychologischen Störungen und zwei Suiziden bei Teenagern in Japan in Verbindung gebracht. Es gibt derzeit jedoch keinen Beweis für einen kausalen Zusammenhang zwischen einer Oseltamivireinnahme und Suizid.

Struktur

Oseltamivir, ein Ethylester, ist ein Prodrug, das erst durch die Hydrolyse des Esters zur aktiven Form umgebaut wird. Diese aktive Form ist Oseltamivir carboxylat (3R, 4R, 5S)-4-acetamido-5-amino-3-(1-ethylpropoxy)-1-cyclohexen-1-carboxylat Phosphat. Die Entdeckung des Oseltamivir wurde durch eine Methode zum Design von Medikamenten möglich, die sich radiologische Kristallstrukturen von Neuraminsäureanaloga, die an die aktive Stelle der Neuraminidase im Influenzavirus gebunden sind, zunutze macht (Lew 2000). Oseltamivir wurde durch Modifikationen am Neuraminsäureanalogasystem (einschließlich des Anfügens einer lipophilen

Seitenkette) entwickelt, wodurch das Medikament oral anwendbar wurde (Kim 1998). Die Strukturformel sieht folgendermaßen aus:



In der frühen Entwicklungsphase waren Oseltamivir und seine aktiven Metaboliten als GS4104 und Ro 64-0796, beziehungsweise als GS4071 und Ro 64-0802 bekannt.

Pharmakokinetik

Oseltamivir wird nach oraler Gabe rasch vom Gastrointestinaltrakt absorbiert. Nach Umbau in der Leber zum aktiven Metaboliten Oseltamivircarboxylat, verteilt es sich im Körper, einschließlich der oberen und unteren Luftwege (Doucette 2001). Nach oraler Gabe von Oseltamivir beträgt die absolute Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten 80%. Nach 30 Minuten ist der aktive Metabolit im Plasma nachweisbar, die maximale Plasmakonzentration wird nach 3 bis 4 Stunden erreicht. Sobald maximale Plasmaspiegel erreicht sind, nimmt die Konzentration des aktiven Metaboliten mit einer Halbwertszeit von 6 bis 10 Stunden ab (He 1999). Die terminale Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt bei gesunden Erwachsenen 1,8h. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nimmt die metabolische Clearance linear zur Kreatininclearance ab. Nach oraler Applikation an Personen mit einer Kreatininclearance $<30\text{ml/min}$. beträgt sie durchschnittlich 23 Stunden (Doucette 2001). Für Patienten mit einer Kreatininclearance $<30\text{ml/min}$. ($1,8\text{l/h}$) wird eine Dosisreduktion auf einmal täglich 75mg empfohlen (He 1999). Die Proteinbindungskapazität beträgt 3%. Oseltamivir und dessen aktiver Metabolit werden durch glomeruläre Filtration und durch aktive tubuläre Sekretion ohne weitere Metabolisierung ausgeschieden (Hill 2001). Keiner der beiden Verbindungen interagiert mit den Multifunktionsoxidasen des Cytochrom P450 Systems oder der Glukuronosyltransferase (He 1999). Somit ist die Wahrscheinlichkeit einer Interaktion mit anderen Medikamenten gering. Sie scheint auf solche Interaktionen beschränkt zu sein, die durch eine kompetitive Hemmung der Exkretion über den anionischen Transporter im tubulären Nierenepithel entstehen. Probenecid hemmt die renale Ausscheidung von Oseltamivir mehr, als wenn man die systemische Exposition gegenüber Oseltamivircarboxylase verdoppeln würde (Hill 2002). Es ist unwahrscheinlich, dass diese Konkurrenz klinisch relevant ist, aber es gab Überlegungen, im Falle eines Oseltamivirmangels während einer Pandemie Probenecid zum "Strecken" der Oseltamivirvorräte zu benutzen (Butler 2005).

210 Medikamentenprofile

Bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung ist die Verstoffwechslung des Oseltamivirs nicht eingeschränkt, eine Dosisanpassung ist daher nicht erforderlich (Snell 2005).

Bei älteren Patienten liegt die Konzentration der Metaboliten um ungefähr 25% höher als bei jungen Personen; eine Dosisanpassung ist jedoch nicht erforderlich (He 1999).

Kleine Kinder im Alter von 1 bis 12 Jahren bauen den aktiven Metaboliten Oseltamivircarboxylat rascher ab als ältere Kinder und Erwachsene und daraus resultiert eine niedrigere Exposition. Die Erhöhung der Dosis auf zweimal täglich 2 mg/kg Körpergewicht führt zu Medikamentenspiegeln, die mit der Standarddosis für Erwachsene von zweimal täglich 1mg/kg Körpergewicht vergleichbar sind (Oo 2001). Bei Kindern ab einem Alter von 1 Jahr wird Oseltamivir effektiv metabolisiert und ausgeschieden (Oo, 2003). Bei jüngeren Kindern ist die Gabe von Oseltamivir kontraindiziert (siehe Toxizität).

Toxizität

Als häufigste Nebenwirkungen treten meistens innerhalb der ersten zwei Behandlungstage leichte bis mittelschwer ausgeprägte Übelkeit und Erbrechen auf. Die folgenden unerwünschten Nebenwirkungen wurden nach Zulassung von Oseltamivir beobachtet. In vielen Fällen ist es nicht möglich, die Häufigkeit verlässlich einzuschätzen, oder einen kausalen Zusammenhang zur Oseltamivireinnahme herzustellen:

- Hautausschlag, Schwellung des Gesichts oder der Zunge, toxische epidermale Nekrolyse
- Hepatitis, auffällige Leberfunktionstests
- Arrhythmien
- Zerebrale Krampfanfälle, Verwirrtheit
- Verschlechterung eines Diabetes mellitus

Die Einnahme von Oseltamivir scheint in keinem erhöhten Risiko für Reaktionen an der Haut in Zusammenhang zu stehen mit (Nordstrom 2004); dennoch gibt es Einzelfallberichte in denen isolierte Hautreaktionen beschrieben werden. So ist es bei zwei Patienten mit einem Hepatom, das mit einer Leberszirrhose assoziiert war nach prophylaktischer Gabe von Oseltamivir und Zanamivir zu einem generalisierten Hautausschlag gekommen war (Kaji 2005). Nach einer umfassenden Übersichtsarbeit zu den verfügbaren Daten hat die FDA kürzlich gefordert, schwerwiegende Haut-/Überempfindlichkeitsreaktionen in die Produktbeschreibung für Oseltamivir mit aufzunehmen. Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, beim Auftreten eines schweren Hautausschlags oder allergischer Symptome die Einnahme von Oseltamivir zu beenden und einen Arzt aufzusuchen (FDA 2005).

Oseltamivir wird nicht für Kinder unter einem Jahr empfohlen, weil Untersuchungen an jungen Ratten eine mögliche Toxizität des Oseltamivir in dieser Altersgruppe ergeben haben. Außerdem fand man hohe Medikamentenspiegel in den Gehirnen von 7 Tage alten Ratten, die einmalig Oseltamivirphosphat in einer Dosis von 1.000mg/kg Körpergewicht erhalten hatten (etwa 250mal die empfohlene Dosis für Kinder). Weitere Studien zeigten, dass die Spiegel des Oseltamivirphosphates im Gehirn etwa 1.500mal höher waren als bei erwachsenen Tieren. Die klinische Be-

deutung dieser vorklinischen Daten für den Menschen (insbesondere Kleinkinder) ist ungewiss. Dennoch wird aufgrund der Ungewissheit bezüglich einer Vorhersage über die Exposition bei Kleinkindern mit unreifer Bluthirnschranke empfohlen, dass Oseltamivir nicht an Kinder unter 1 Jahr verabreicht werden sollte. Ab diesem Alter nimmt man an, dass die Bluthirnschranke vollständig entwickelt ist (Dear Doctor-Letter, <http://InfluenzaReport.com/link.php?id=2>).

Oseltamivir gehört in die Kategorie C für Medikamente bei Schwangeren, weil nur unzureichende humane Daten vorliegen, anhand derer eine Risikoevaluation für die Anwendung von Oseltamivir bei schwangeren Frauen oder beim Fötus vorgenommen werden kann.

Bei lactierenden Ratten tritt Oseltamivir in die Muttermilch über. Oseltamivir wurde bislang aber nicht an stillenden Müttern untersucht und es ist nicht bekannt, ob Oseltamivir in die menschliche Muttermilch übergeht.

Nach Berichten über psychologische Störungen bei Patienten, die mit Oseltamivir behandelt wurden, haben die japanischen Behörden die Liste der Nebenwirkungen in der Packungsbeilage dahingehend ergänzt, dass psychiatrische Wirkungen wie Wahnvorstellungen mit aufgeführt wurden.

Wirksamkeit

Behandlung

Oseltamivir verkürzt die Erkrankungsdauer um bis zu 1,5 Tagen und reduziert die Schwere der Erkrankung um bis zu 38%, wenn ansonsten gesunde Erwachsene mit einer auf natürlichem Wege erworbenen fieberhaften Influenza über 5 Tage zweimal täglich 75mg einnehmen und die Therapie innerhalb von 36 Stunden nach Beginn der Symptome eingeleitet wird (Treanor 2000). Ein früherer Therapiebeginn führte zur rascheren Besserung: Wurde die Therapie innerhalb der ersten 12h nach Einsetzen des Fiebers begonnen, wurde die mittlere Erkrankungsdauer um weitere 3 Tage gesenkt, als wenn erst nach 48h therapiert wurde. Darüber hinaus verkürzte die frühe Gabe des Oseltamivir die Dauer des Fiebers, minderte den Schweregrad der Symptome und verkürzte die Zeit bis zur Rückkehr zur gewohnten Tätigkeit (Aoki 2003).

Ein Fieberanstieg auf über 39°C galt als Hinweis auf länger andauerndes Fieber (Kawai 2005). Innerhalb von 24 Stunden nach Therapiebeginn kann die Wirkung des Oseltamivir eintreten (Nichson 2000). Eine Metaanalyse von 10 placebokontrollierten, doppelblinden Studien weist darauf hin, dass eine Therapie der Influenza mit Oseltamivir sowohl bei Gesunden, als auch bei Erwachsenen mit "Risikofaktor" zu weniger Komplikationen der unteren Luftwege, zu einem geringern Einsatz von Antibiotika und zu weniger Krankenhauseinweisungen führt (Kaiser 2003).

Bislang wurde die Wirksamkeit und Sicherheit des Oseltamivir für Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen (chronische Bronchitis, obstruktives Emphysem, Bronchialasthma oder Bronchiektasen) oder chronischen Herzerkrankungen noch nicht gut belegt. In einer kleinen randomisierten Studie zeigte sich in der behandelten Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikante Reduktion der Komplikationsrate (11% gegenüber 45%) und der Antibiotikagabe (37% gegenüber 68%) (Lin 2006). Die Kosten zur Behandlung der Influenza und ihrer Komplikationen waren in beiden Gruppen vergleichbar.

Oseltamivir ist möglicherweise in der Therapie der Influenza B weniger wirksam als in der Therapie der Influenza A (zur Wirksamkeit bei H5N1 Stämmen s. unten).

Ein Kosten-/Nutzenmodell, das epidemiologische Daten und Daten aus klinischen Studien über antivirale Medikamente einschloss, kam zu dem Ergebnis, dass eine empirische Oseltamivirtherapie bei nicht geimpften oder bei geimpften Patienten mit hohem Risiko während der Influenzasaison kosteneffektiv zu sein scheint, während bei anderen Patienten vor Therapiebeginn die Ergebnisse von schnellen diagnostischen Tests abgewartet werden sollten (Rothberg 2003).

Prophylaxe

Bei experimentell infizierten Personen reduzierte die prophylaktische Gabe von Oseltamivir sowohl die Anzahl der Infektionen (8/12 in der Placebogruppe und 8/21 in der Oseltamivirgruppe) als auch die Anzahl der infektionsbedingten respiratorischen Erkrankungen (4/12 gegenüber 0/21; $p=0.16$; Wirksamkeit 61%) (Hayden 1999a). Diese Ergebnisse wurden in einer klinischen Studie bestätigt, an der 1559 gesunde, nicht immunisierte Erwachsenen im Alter von 18 bis 65 Jahren teilnahmen, die während des Höhepunktes einer lokalen Influenza über 6 Wochen entweder Oseltamivir oral bekamen (75mg oder 150mg täglich), oder ein Placebo einnahmen (Hayden 1999b). Bei Personen, die Oseltamivir erhalten hatten, war das Risiko, an Influenza zu erkranken (1,2%), geringer, als bei denjenigen, die ein Placebo erhalten hatten (4,8%), woraus sich eine protektive Wirksamkeit des Oseltamivir von 74% ergibt (Hayden 1999a). Eine Metaanalyse von sieben Präventionsstudien zeigte, dass die Prophylaxe mit Oseltamivir das Risiko, eine Influenza zu entwickeln, um 70-90% reduzierte (Cooper 2003).

In der prophylaktischen Anwendung bei Kontaktpersonen eines an Influenza erkrankten Menschen (IC) zeigte Oseltamivir insgesamt eine vorbeugende Wirkung gegen eine klinische Influenza von 89% (Welliver 2001), wenn es innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Symptomatik über 7 Tage einmal täglich eingenommen worden war. In einer randomisierten Studie betrug der Prozentsatz der laborchemisch bestätigte Fälle einer klinischen Influenza in der Placebogruppe 12,6% (26/206), während es in der Oseltamivirgruppe 1,4% (3/209) waren. Eine weitere randomisierte Studie zeigte eine deutliche Wirksamkeit der Postexpositionsprophylaxe (PEP) und der Therapie erkrankter Indexpersonen: Mitbewohner von Indexpersonen, die sich mit einer influenzaähnlichen Erkrankung vorstellten (definiert durch einen Anstieg der Körpertemperatur auf $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ mit Husten und/oder Schnupfen) wurden randomisiert. Sie erhielten entweder eine PEP mit Oseltamivir über 10 Tage oder eine Therapie zu dem Zeitpunkt, zu dem die Erkrankung innerhalb des Zeitraumes einer Postexposition auftrat. Alle Indexpersonen wurden über 5 Tage mit Oseltamivir behandelt (Hayden 2004). Es zeigte sich, dass in 68% die PEP eine protektive Wirkung gegen eine nachgewiesene Influenza besaß, verglichen mit der alleinigen Behandlung von Indexpersonen: 13% (33/258) der Influenzaerkrankungen in der Placebogruppe gegenüber 4% (10/244) in der Oseltamivirgruppe ($p=0.017$).

Eine Kosten-Nutzen-Analyse, die auf einem analytischen Entscheidungsmodell aus der Sicht der Versicherungsträger basierte, berechnete, dass der Einsatz von Oseltamivir zur Postexpositionsprophylaxe kosteneffektiver ist, als eine Prophylaxe mit Amantadin oder gar keine Prophylaxe (Risebrough 2005). Eine andere kürzlich durchgeführte Metaanalyse zeigte jedoch, dass Oseltamivir nur eine relativ geringe

Wirkung besaß (Jefferson 2006). Daraus schlossen die Autoren, dass Oseltamivir nicht zur Kontrolle der saisonalen Influenza eingesetzt werden sollte, sondern nur während einer schweren Epidemie und Pandemie, zusammen mit anderen Maßnahmen des öffentlichen Gesundheitswesens.

Ausgewählte Patientengruppen

Eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie untersuchte die Wirksamkeit einer einmal täglichen oralen Oseltamivirgabe über 6 Wochen als Prophylaxe gegen eine laborschemisch bestätigte klinische Influenza. Die Probanden waren 548 **gebrechliche ältere Menschen** (Altersdurchschnitt 81 Jahre, >80% geimpft), die in Seniorenheimen lebten (Peters 2001). Im Vergleich mit der Placebogruppe führte Oseltamivir zu einer 92%-igen Reduktion der Inzidenz einer laborschemisch bestätigten klinischen Influenza ($1/276 = 0,4\%$ gegenüber $12/272 = 4,4\%$). Darüber hinaus wurde durch Oseltamivir auch die Inzidenz sekundärer Komplikationen signifikant gemindert (Peters 2001).

Kinder: Durch orale Gabe von Oseltamivir wurde bei **pädiatrischen Patienten** die mittlere Erkrankungsdauer um 36h verkürzt, ebenso der Husten, Schnupfen und die Dauer des Fiebers. Zusätzlich wurden die Erstdiagnosen einer Otitis media um 44% reduziert und Ärzte verordneten weniger Antibiotika (Whitley 2001). In einer kürzlich durchgeführten Studie wurde Oseltamivir von Kindern mit Asthma gut vertragen und es könnte helfen, die Dauer der Symptome zu verkürzen und die Lungenfunktion zu verbessern. Patienten unter Oseltamivirtherapie erlitten auch weniger Exacerbationen des Asthmas (51% gegenüber 68%) (Johnston 2005).

Für Patienten mit chronischen Herzerkrankungen und/oder chronischen Atemwegserkrankungen ist die Wirksamkeit des Oseltamivir bislang nicht nachgewiesen. Über die Behandlung von Patienten mit medizinischen Problemen, die so schwerwiegend oder instabil sind, dass eine stationäre Behandlung in Erwägung gezogen wird, liegen keine Informationen vor. Bei **Patienten nach Knochenmarktransplantation** kann Oseltamivir in den ersten 6 Monaten nach Transplantation eine Behandlungsoption darstellen, wenn eine vorbeugende Impfung wegen der geringen Immunogenität des Vakzins während dieser Zeit ausgeschlossen ist (Machado 2004).

Wirksamkeit gegen aviäre Influenza Typ H5N1

In vitro Studien zeigten eine starke antivirale Aktivität gegen alle Influenza A und B Stämme, einschließlich der aviären H5N1 und H9N2 Stämme, die bei den menschlichen Erkrankungsfällen in Hongkong beteiligt waren (Leneva 2000). Eine von der WHO geleitete Durchsicht der Influenzafälle vom Typ H5N1 legte nahe, dass das "viral shedding" und die Infektiosität der Indexpersonen gemindert werden können (Writing Committee of the WHO 2005). Dennoch bleibt der klinische Nutzen des Oseltamivir bei einer Infektion des Menschen mit der Vogelgrippe nur schlecht belegt. Beobachtungen lassen daran denken, dass die Behandlung mit der empfohlenen Dosis von Oseltamivir bei einigen Patienten mit einer H5N1 Influenzainfektion nur zu einer inkompletten Suppression der viralen Replikation führt und so Gelegenheit zur Bildung von Resistenzen gegen das Medikament bietet (de Jong 2005). Gegenwärtig wird noch diskutiert, ob Oseltamivir in höheren Dosen oder über einen längeren Zeitraum als derzeit empfohlen eingenommen werden muss. Eine weitere offene Frage ist die, ob eine Behandlung auch im späten Krankheitsstadium begonnen werden kann, wenn es Hinweise auf eine anhaltende Virusrepli-

kation gibt. Nur begrenzte Hinweise deuten darauf hin, dass ein später Therapiebeginn die Viruslast bis unterhalb der Nachweisgrenze gesenkt hat und möglicherweise zum Überleben einiger Patienten beitrug (de Jong 2005). Diese Ergebnisse würden mit Untersuchungen an Mäusen übereinstimmen, die mit dem H5N1Virus geimpft wurden. Während unter einer fünftägigen Oseltamivirgabe von täglich 10mg/kg 50% der Mäuse einen Schutz aufbauten, betrug die Überlebensrate unter einer achttägigen Medikamentengabe 80% (Yen 2005b). In einer anderen Studie verbesserte die Oseltamivirtherapie die Überlebenschancen der Mäuse von 0% auf 75%, sogar als die Therapie erst um bis zu 5 Tage nach Infektion mit dem Influenzavirus verzögert wurde (McCullers 2004).

Möglicherweise sind auch höhere Oseltamivirdosen für Menschen sicher. Ergebnisse aus Dosisfindungsstudien zeigten, dass Behandlungen über 5 Tage mit zweimal täglich 150mg und mit zweimal täglich 75mg zur Prophylaxe genauso gut vertragen wurden, wie die anerkannten Dosierungsschemata (Ward 2005).

Wirksamkeit gegenüber dem Influenzastamm von 1918

Sowohl in Zellkulturen als auch im Mausmodell wurden rekombinante Viren, die Neuraminsäure (NA) aus dem Virusstamm von 1918 oder die HA und NA aus dem Virusstamm von 1918 besaßen, durch Oseltamivir wirksam gehemmt. Dies deutet darauf hin, dass Oseltamivir gegen den wiederkehrenden Virusstamm von 1918 oder einen ähnlichen Virus wirksam sein könnte (Tumpey 2002).

Resistenz

In vitro besteht eine Assoziation zwischen den NA Mutationen E119V, R292K, H274Y und R152K und der Resistenz gegenüber Oseltamivir (McKimm-Breschkin 2003). Virusstämme mit einer R292K Mutation replizierten in Kultur nicht so gut wie das Wildtypvirus und waren 10.000 mal weniger infektiös, als das Wildtypvirus in einem Mausmodell (Tai 1998). Ebenfalls verminderte eine H274Y Mutation in Zellkultur die Fähigkeit zur Replikation um bis zu 3 Logstufen (Ives 2002), benötigte zur Infektion der Spenderfrettchen eine 100-fach höhere Dosis und wurde langsamer übertragen als das Wildtypvirus (Herlocher 2004).

Es gab jedoch Überlegungen, wonach Mutationen, die die virale Fitness beeinträchtigen, ohne klinische Relevanz sein könnten. Kürzlich ließ ein Fallbericht über die hochgradige Resistenz eines H5N1 Stammes gegenüber Oseltamivir gewisse Zweifel an dieser Hypothese aufkommen (Le 2005, de Jong 2005). In diesem Fall konnte die Therapie mit der empfohlenen Dosis Oseltamivir, obwohl sie einen Tag nach Auftreten der Symptomatik begonnen worden war, die Virusreplikation nicht wirksam unterdrücken und führte schließlich dazu, dass sich ein Virusstamm entwickelte, der gegen das Medikament resistent war. Die Ursache dafür - überschießende virale Replikation oder eine veränderte Pharmakokinetik bei schwerkranken Patienten - ist nicht klar.

Während die Inzidenz für das Auftreten von resistenten Stämmen im Fall der saisonalen H1N1 und H3N2 Influenza bei Erwachsenen und Jugendlichen gering war (0,3%), wiesen pädiatrische Studien höhere Inzidenzraten auf. In einer Studie fanden sich bei 9 von 50 Patienten (18%) in den Viren Mutationen der Neuraminidase. Davon zeigten sich bei sechs Patienten Mutationen an Position 292 und bei zwei

Patienten an Position 119 (Kiso 2004). Da von Kindern sogar noch nach einer fünftägigen Behandlung mit Oseltamivir eine Virusübertragung ausgehen kann, muss die Bedeutung dieser Beobachtung noch weiter untersucht werden.

In vitro wurde eine Kreuzresistenz zwischen Oseltamivir-resistenten Influenzmutanten und Zanamivir-resistenten Influenzmutanten beobachtet. Zwei der drei durch Oseltamivir induzierten Mutationen (E119V, H274Y und R292K) in der Neuraminidase von klinischen Isolaten treten an den selben Aminosäureresten auf, wie zwei der drei Mutationen (E119G/A/D, R152K und R292K), die in Zanamivir-resistenten Viren entdeckt wurden (Tamiflu 2005).

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten

Informationen aus pharmakologischen und pharmakokinetischen Studien deuten darauf hin, dass klinisch relevante Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten unwahrscheinlich sind (Tamiflu 2005). Weder Oseltamivir noch Oseltamivircarboxylat ist ein Substrat für, oder ein Inhibitor von dem Cytochrom P450 System.

Empfehlungen zur Anwendung

EU

Oseltamivir (Tamiflu®) ist zentral innerhalb der Europäischen Union zugelassen. Die Indikationen zur Therapie und die Dosierungsanweisungen entsprechen denen in den USA.

USA

In den USA ist Oseltamivir für die Therapie der unkomplizierten akuten Influenza bei Patienten im Alter von 1 Jahr und älter zugelassen, wenn sie noch nicht länger als 2 Tage symptomatisch waren. Darüber hinaus ist Oseltamivir bei Patienten ab dem ersten Lebensjahr zur Prophylaxe der Influenza zugelassen.

In der **Therapie** beträgt die Standarddosis für Patienten ab dem 13. Lebensjahr zweimal täglich 75mg über 5 Tage. Kinder oder Erwachsene, die keine Kapseln schlucken können, erhalten oral zweimal täglich 30, 45 oder 60mg Saft. Empfohlene Dosierung:

Körpergewicht	Empfohlene Dosis für 5 Tage
≤ 15 kg (≤ 33 lb)	30 mg zweimal täglich
> 15 kg to 23 kg (> 33 lb to 51 lb)	45 mg zweimal täglich
> 23 kg to 40 kg (> 51 lb to 88 lb)	60 mg zweimal täglich
> 40 kg (> 88 lb)	75 mg zweimal täglich

Eine mögliche Darreichungsform für Kinder (z.B. ab dem 8. Lebensjahr), die feste Medikamente schlucken können, könnte eine 75mg Kapsel sein.

For **prophylaxis**, the recommended dose is 75 mg once daily for at least 7 days. The recommended oral dose of oseltamivir suspension for paediatric patients aged 1 year and older following contact with an infected individual:

Körpergewicht	Empfohlene Dosis für 7 Tage
≤ 15 kg (≤ 33 lb)	30 mg einmal täglich
> 15 kg to 23 kg (> 33 lb to 51 lb)	45 mg einmal täglich
> 23 kg to 40 kg (> 51 lb to 88 lb)	60 mg einmal täglich
> 40 kg (> 88 lb)	75 mg einmal täglich

Zusammenfassung

Oseltamivir ist ein selektiver Neuraminidasehemmer. Die Therapie sollte innerhalb von 48 Stunden nach Auftreten von Symptomen beginnen, ist aber am wirksamsten, wenn sie sobald wie möglich (<24 Stunden) eingeleitet wird. Das Medikament wird im Allgemeinen gut vertragen.

Oseltamivir ist kein Ersatz für eine frühzeitige jährliche Impfung, wie sie von den nationalen Behörden empfohlen wird. Die optimale Dosierung und Therapiedauer bei Infektionen mit dem H5N1 Virus muß noch genauer bestimmt werden.

Handelsname: Tamiflu™

75mg Kapseln (Blisterpackungen á10 Stck.).

Trockenpulver für den Saft, das mit Wasser (12mg/ml; erhältlich in Glasflaschen, die 25ml Saft enthalten) aufgefüllt werden muss.

Substanzgruppe: Neuraminidasehemmer.

Hersteller: Hoffmann-La Roche.

Indikationen: Unkomplizierte, akute Erkrankung an Influenza bei Patienten ab dem ersten Lebensjahr, die noch nicht länger als 2 Tage symptomatisch sind.

Zur Prophylaxe einer Influenza bei Patienten ab dem ersten Lebensjahr.

Standarddosierung für die Therapie: Zweimal täglich 75mg über 5 Tage.

Kinder oder Erwachsene, die nicht schlucken können, erhalten einen Saft. Empfohlene Dosis: Siehe oben.

Standarddosierung zur Prophylaxe: Einmal täglich 75mg über mindestens 7 Tage nach stattgehabtem Kontakt zu einer infizierten Person.

Kinder oder Erwachsene, die nicht schlucken können, erhalten einen Saft. Empfohlene Dosis: Siehe oben.

Dosisabweichungen: Patienten mit einer Serumkreatininclearance zwischen 10 und 30ml/min. werden über 5 Tage mit einmal täglich 75mg behandelt; die prophylaktische Dosis beträgt 75mg jeden zweiten Tag oder 30mg Saft jeden Tag. Für Dialysepatienten und Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die mit einer Peritonealdialyse behandelt werden, liegen keine empfohlenen Therapieschemata vor.

Pharmakokinetik: Nach oraler Einnahme wird das fertige Oseltamivir vom Gastrointestinaltrakt absorbiert und zu Oseltamivircarboxylat umgewandelt. Oseltamivircarboxylat wird mit einer Halbwertszeit von 6 bis 10 Stunden über den Urin ausgeschieden.

Kontraindikationen: Zur Behandlung der Influenza bei Kindern unter 1 Jahr ist Oseltamivir nicht zugelassen. Während einer Schwangerschaft sollte Oseltamivir nur eingesetzt werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt (Schwangerschaftskategorie C).

Wechselwirkungen: Bedeutsame Nebenwirkungen sind unwahrscheinlich.

Nebenwirkungen: Übelkeit und Erbrechen, meistens leicht bis mittelschwer ausgeprägt, sind die häufigsten Nebenwirkungen. Sie treten in der Regel innerhalb der ersten 2 Tage der Behandlung auf.

Kommentare/Warnhinweise: Patienten sollten darüber informiert werden, dass die Therapie mit Oseltamivir baldmöglichst nach Auftreten der ersten Grippe-symptome begonnen werden muss. Entsprechend sollte die präventive Gabe nach Exposition so früh wie möglich beginnen.

Vorübergehende gastrointestinale Beschwerden können dadurch gemildert werden, dass Oseltamivir nach einer kleinen Mahlzeit eingenommen wird.

Für geriatrische Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die gleichzeitige Einnahme mit Nahrung hat keinen wesentlichen Einfluss auf die maximale Plasmakonzentration und die „area under the curve“ (AUC).

Die Kapseln sollten bei 25°C (77°F) gelagert werden; Abweichungen bis 15° bis 30°C (59° bis 86°F) sind erlaubt).

Es wird empfohlen, dass der Apotheker den Saft aus Trockenpulver und Wasser herstellt, bevor er ihn an den Patienten abgibt (s. Produktinformation im Internet).

Der fertige Saft muss bei 2° bis 8°C (36° bis 46°F) im Kühlschrank gelagert werden. Er darf nicht gefrieren.

Oseltamivir gilt nicht als Ersatz für eine Grippeimpfung. Patienten sollten weiterhin an den jährlichen Gripeschutzimpfungen, so wie sie nach den nationalen Impfrichtlinien empfohlen werden, teilnehmen.

Internetquellen:

EU: <http://influenzareport.com/link.php?id=14>

USA: <http://influenzareport.com/link.php?id=1>

Literatur

1. Aoki FY, Macleod MD, Paggiaro P, et al. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 123-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12493796> – Full text at <http://jac.oxfordjournals.org/cgi/content/full/51/1/123>
2. Burger RA, Billingsley JL, Huffman JH, Bailey KW, Kim CU, Sidwell RW. Immunological effects of the orally administered neuraminidase inhibitor oseltamivir in influenza virus-infected and uninfected mice. *Immunopharmacology* 2000; 47: 45-52. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10708809>
3. Butler D. Wartime tactic doubles power of scarce bird-flu drug. *Nature* 2005; 438: 6.
4. Calfee DP, Hayden FG. New approaches to influenza chemotherapy. Neuraminidase inhibitors. *Drugs* 1998; 56: 537-53. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9806102>
5. Carr J, Ives J, Kelly L, et al. Influenza virus carrying neuraminidase with reduced sensitivity to oseltamivir carboxylate has altered properties in vitro and is compromised for infectivity and replicative ability in vivo. *Antiviral Res* 2002; 54: 79-88. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12062393>

218 Medikamentenprofile

6. Centers for Disease Control. Neuraminidase inhibitors for treatment of influenza A and B infections. *MMWR Recomm Rep* 1999; 48: 1-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10632443> – Full text at <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4814a1.htm>
7. Chokephaibulkit K, Uprasertkul M, Puthavathana P, et al. A child with avian influenza A (H5N1) infection. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 162-6. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15702046>
8. Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Wailoo A, Turner D, Nicholson KG. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2003; 326: 1235. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12791735> – Full text at <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/326/7401/1235>
9. de Jong MD, Tran TT, Truong HK, et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med* 2005; 353: 2667-72. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16371632> – Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/353/25/2667>
10. Doucette KE, Aoki FY. Oseltamivir: a clinical and pharmacological perspective. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2: 1671-83. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11825310>
11. Dreitlein WB, Maratos J, Brocavich J. Zanamivir and oseltamivir: two new options for the treatment and prevention of influenza. *Clin Ther* 2001; 23: 327-55. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11318072>
12. Dutkowski R, Thakrar B, Froehlich E, Suter P, Oo C, Ward P. Safety and pharmacology of oseltamivir in clinical use. *Drug Saf* 2003; 26: 787-801. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12908848>
13. FDA – Food & Drug Administration. FDA Approves Tamiflu for Prevention of Influenza in Children Under Age 12. Accessed on 8 January 2006 from <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2005/NEW01285.html>
14. Gubareva LV, Kaiser L, Hayden FG. Influenza virus neuraminidase inhibitors. *Lancet* 2000; 355: 827-35. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10711940>
15. Gubareva LV, Kaiser L, Matrosovich MN, Soo-Hoo Y, Hayden FG. Selection of influenza virus mutants in experimentally infected volunteers treated with oseltamivir. *J Infect Dis* 2001; 183: 523-31. Epub 2001 Jan 11. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11170976> – Full text at <http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/issues/v183n4/000943/000943.html>
16. Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS, et al. Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomized controlled trials for prevention and treatment. *JAMA* 1999a; 282: 1240-6. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10517426> – Full text at <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/282/13/1240>
17. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med* 1999b; 341: 1336-43. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10536125> – <http://content.nejm.org/cgi/content/full/341/18/1336>
18. Hayden FG, Jennings L, Robson R, et al. Oral oseltamivir in human experimental influenza B infection. *Antivir Ther* 2000; 5: 205-13. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11075941>
19. 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* 2004; 189: 440-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14745701> – Full text at <http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/issues/v189n3/31422/31422.html>
20. He G, Massarella J, Ward P. Clinical pharmacokinetics of the prodrug oseltamivir and its active metabolite Ro 64-0802. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37: 471-84. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10628898>
21. Herlocher ML, Truscon R, Elias S, et al. Influenza viruses resistant to the antiviral drug oseltamivir: transmission studies in ferrets. *J Infect Dis* 2004; 190: 1627-30. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15478068>

22. Hill G, Cihlar T, Oo C, et al. The anti-influenza drug oseltamivir exhibits low potential to induce pharmacokinetic drug interactions via renal secretion-correlation of in vivo and in vitro studies. *Drug Metab Dispos* 2002; 30: 13-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11744606> – Full text at <http://dmd.aspetjournals.org/cgi/content/full/30/1/13>
23. Hurt AC, Barr IG, Durrant CJ, Shaw RP, Sjogren HM, Hampson AW. Surveillance for neuraminidase inhibitor resistance in human influenza viruses from Australia. *Commun Dis Intell* 2003; 27: 542-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15508516>
24. Hurt AC, Barr IG, Hartel G, Hampson AW. Susceptibility of human influenza viruses from Australasia and South East Asia to the neuraminidase inhibitors zanamivir and oseltamivir. *Antiviral Res* 2004; 62: 37-45. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15026200>
25. Ives JA, Carr JA, Mendel DB, et al. The H274Y mutation in the influenza A/H1N1 neuraminidase active site following oseltamivir phosphate treatment leave virus severely compromised both in vitro and in vivo. *Antiviral Res* 2002; 55: 307-17. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12103431>
26. Johnston SL, Ferrero F, Garcia ML, Dutkowski R. Oral oseltamivir improves pulmonary function and reduces exacerbation frequency for influenza-infected children with asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 225-32. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15750458>
27. Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1667-72. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12885681> – Full text at <http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/full/163/14/1667>
28. Kaji M, Fukuda T, Tanaka M, Aizawa H. A side effect of neuraminidase inhibitor in a patient with liver cirrhosis. *J Infect Chemother* 2005; 11: 41-3. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15729487>
29. 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* 2005; 40: 1309-16. Epub 2005 Mar 16. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15825034>
30. Kemink SA, Fouchier RA, Rozendaal FW, et al. A fatal infection due to avian influenza-A (H7N7) virus and adjustment of the preventive measures. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148: 2190-4. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15559415>
31. Kim CU, Lew W, Williams MA, et al. Structure-activity relationship studies of novel carbocyclic influenza neuraminidase inhibitors. *J Med Chem* 1998; 41: 2451-60. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9651151>
32. Kim CU, Chen X, Mendel DB. Neuraminidase inhibitors as anti-influenza virus agents. *Antivir Chem Chemother* 1999; 10: 141-54. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10480735>
33. Kirkbride HA, Watson J. Review of the use of neuraminidase inhibitors for prophylaxis of influenza. *Commun Dis Public Health* 2003; 6: 123-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12889291>
34. Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet* 2004; 364: 759-65. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15337401>
35. Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M, et al. Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands. *Lancet* 2004; 363: 587-93. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14987882>
36. Le QM, Kiso M, Someya K, et al. Avian flu: isolation of drug-resistant H5N1 virus. *Nature* 2005; 437: 1108. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16228009>
37. Leneva IA, Roberts N, Govorkova EA, Goloubeva OG, Webster RG. The neuraminidase inhibitor GS4104 (oseltamivir phosphate) is efficacious against A/Hong Kong/156/97 (H5N1) and A/Hong Kong/1074/99 (H9N2) influenza viruses. *Antiviral Res* 2000; 48: 101-15. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11114412>
38. Lew W, Chen X, Kim CU. Discovery and development of GS 4104 (oseltamivir): an orally active influenza neuraminidase inhibitor. *Curr Med Chem* 2000; 7: 663-72. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10702632>

220 Medikamentenprofile

39. Lin JT, Yu XZ, Cui DJ, et al. A multicentre, randomized, controlled trial of oseltamivir in the treatment of influenza in a high-risk Chinese population. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 75-82. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16393433>
40. Machado CM, Boas LS, Mendes AV, et al. Use of Oseltamivir to control influenza complications after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 111-4. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15094755>
41. Massarella JW, He GZ, Dorr A, Nieforth K, Ward P, Brown A. The pharmacokinetics and tolerability of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir (Ro 64-0796/GS4104) in healthy adult and elderly volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 836-43. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10934667>
42. McClellan K, Perry CM. Oseltamivir: a review of its use in influenza. *Drugs* 2001; 61: 263-83. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11270942>
43. McCullers JA. Effect of antiviral treatment on the outcome of secondary bacterial pneumonia after influenza. *J Infect Dis* 2004; 190: 519-26. Epub 2004 Jun 30. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15243927> – Full text at <http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/issues/v190n3/32166/32166.html>
44. McGeer AJ, Lee W, Loeb M, et al. Adverse effects of amantadine and oseltamivir used during respiratory outbreaks in a center for developmentally disabled adults. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 955-61. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15566030>
45. McKimm-Breschkin J, Trivedi T, Hampson A, et al. Neuraminidase sequence analysis and susceptibilities of influenza virus clinical isolates to zanamivir and oseltamivir. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2264-72. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12821478> – Full text at <http://aac.asm.org/cgi/content/full/47/7/2264?pmid=12821478>
46. McNicholl IR, McNicholl JJ. Neuraminidase inhibitors: zanamivir and oseltamivir. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 57-70. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11197587>
47. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. *Lancet* 2000; 355: 1845-50. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10866439>
48. Nordstrom BL, Oh K, Sacks ST, L'Italien GJ. Skin reactions in patients with influenza treated with oseltamivir: a retrospective cohort study. *Antivir Ther* 2004; 9: 187-95. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15134180>
49. Oo C, Barrett J, Hill G, et al. Pharmacokinetics and dosage recommendations for an oseltamivir oral suspension for the treatment of influenza in children. *Paediatr Drugs* 2001; 3: 229-36. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11310719>
50. Oo C, Barrett J, Dorr A, Liu B, Ward P. Lack of pharmacokinetic interaction between the oral anti-influenza prodrug oseltamivir and aspirin. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1993-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12019123> – Full text at <http://aac.asm.org/cgi/content/full/46/6/1993?pmid=12019123>
51. Oo C, Hill G, Dorr A, Liu B, Boellner S, Ward P. Pharmacokinetics of anti-influenza prodrug oseltamivir in children aged 1-5 years. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 411-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12910331>
52. Peters PH Jr, Gravenstein S, Norwood P, et al. Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older population. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 1025-31. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11555062>
53. Risebrough NA, Bowles SK, Simor AE, McGeer A, Oh PI. Economic evaluation of oseltamivir phosphate for postexposure prophylaxis of influenza in long-term care facilities. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 444-51. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15743287>
54. Rothberg MB, Bellantonio S, Rose DN. Management of influenza in adults older than 65 years of age: cost-effectiveness of rapid testing and antiviral therapy. *Ann Intern Med* 2003; 139: 321-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12965940> – Full text at http://www.annals.org/cgi/reprint/139/5_Part_1/321.pdf
55. Sander B, Gyldmark M, Hayden FG, Morris J, Mueller E, Bergemann R. Influenza treatment with neuraminidase inhibitors Cost-effectiveness and cost-utility in healthy adults in

- the United Kingdom. *Eur J Health Econ* 2005; 6: 244-52. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15875227>
56. Sato M, Hosoya M, Kato K, Suzuki H. Viral shedding in children with influenza virus infections treated with neuraminidase inhibitors. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 931-2. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16220098>
 57. Schmidt AC. Antiviral therapy for influenza : a clinical and economic comparative review. *Drugs* 2004; 64: 2031-46. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15341496>
 58. Shijubo N, Yamada G, Takahashi M, Tokunoh T, Suzuki T, Abe S. Experience with oseltamivir in the control of nursing home influenza A outbreak. *Intern Med* 2002; 41: 366-70. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12058885>
 59. Snell P, Dave N, Wilson K, et al. Lack of effect of moderate hepatic impairment on the pharmacokinetics of oral oseltamivir and its metabolite oseltamivir carboxylate. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59: 598-601. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15842560>
 60. Stiver G. The treatment of influenza with antiviral drugs. *CMAJ* 2003; 168: 49-56. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12515786> – Full text at <http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/168/1/49>
 61. Tai CY, Escarpe PA, Sidwell RW, et al. Characterization of human influenza virus variants selected in vitro in the presence of the neuraminidase inhibitor GS 4071. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 3234-41. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9835519> – Full text at <http://aac.asm.org/cgi/content/full/42/12/3234?pmid=9835519>
 62. Takahashi K, Furuta Y, Fukuda Y, et al. In vitro and in vivo activities of T-705 and oseltamivir against influenza virus. *Antivir Chem Chemother* 2003; 14: 235-41. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14694986>
 63. Tamiflu (package insert). Gilead Sciences, Foster City, 2005. Accessed on 8 January 2005 from <http://www.rocheusa.com/products/tamiflu/pi.pdf>
 64. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 1016-24. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10697061> – Full text at <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/283/8/1016>
 65. Tumpey TM, Garcia-Sastre A, Mikulasova A, et al. Existing antivirals are effective against influenza viruses with genes from the 1918 pandemic virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 13849-54. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12368467> – Full text at <http://www.pnas.org/cgi/content/full/99/21/13849>
 66. 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: Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15709056>
 67. Welliver R, Monto AS, Carewicz O, et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 748-54. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11176912> – Full text at <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/285/6/748>
 68. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 127-33. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11224828>
 69. Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005; 353: 1374-85. <http://amedeo.com/lit.php?id=16192482> – Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/extract/353/13/1374>
 70. Woodhead M, Lavanchy D, Johnston S, Colman P, Fleming D. Neuraminidase inhibitors: progress in the management of influenza. *Int J Clin Pract* 2000; 54: 604-10. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11220989>

222 Medikamentenprofile

71. Yen HL, Herlocher LM, Hoffmann E, et al. Neuraminidase inhibitor-resistant influenza viruses may differ substantially in fitness and transmissibility. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4075-84. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16189083>
72. Yen HL, Monto AS, Webster RG, Govorkova EA. Virulence may determine the necessary duration and dosage of oseltamivir treatment for highly pathogenic A/Vietnam/1203/04 influenza virus in mice. *J Infect Dis* 2005; 192: 665-72. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16028136>

Rimantadin

Einleitung

Rimantadin ist ein M2 Ionenkanalblocker, der spezifisch die Replikation von Influenza A Viren hemmt, indem er in den „Uncoating-Prozeß“ des Virus eingreift. M2 Inhibitoren blockieren den Ionenkanal, der vom M2 Protein gebildet wird (Hay 1985, Sugrue 1991). Das Influenzavirus tritt durch eine rezeptorvermittelte Endozytose in seine Wirtszelle ein. Anschließend ist eine Ansäuerung des Endozytosevesikels erforderlich, um die Abspaltung des M1 Proteins vom Ribonukleoprotein-komplex zu ermöglichen. Nur dann werden die Ribonukleoproteinpartikel über Poren im Zellkern in den Zellkern hinein transportiert. Die Wasserstoffionen, die für die Ansäuerung gebraucht werden, gelangen durch den M2 Kanal. Rimantadin blockiert diesen Kanal (Bui 1996).

Das Medikament wirkt gegen alle Influenza A Subtypen, die bislang zu Erkrankungen beim Menschen geführt haben (H1N1, H2N2 und H3N2), aber nicht gegen das Influenza B Virus, weil das M2 Protein einzig beim Influenza A Virus vorkommt. Rimantadin wirkt nicht gegen den Subtyp H5N1 des Vogelgrippevirus, der vor kurzem zu Erkrankungen bei Menschen geführt hatte (Li 2004).

Sowohl in der Prävention als auch in der Therapie der Influenza A besitzt Rimantadin eine mit Amantadin vergleichbare Wirksamkeit bei geringerer Nebenwirkungshäufigkeit (Stephenson 2001, Jefferson 2004).

Die Bildung neutralisierender Antikörper gegen Influenzastämme scheint durch Rimantadin nicht beeinflusst zu werden. In einer Studie war jedoch in Proben aus Nasensekret deutlich weniger IgA nachweisbar (Clover 1991).

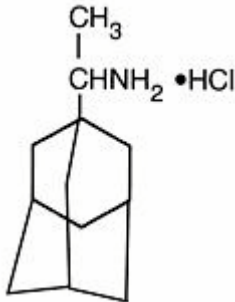
Eine kürzlich veröffentlichte Studie entdeckte einen alarmierenden Anstieg der Inzidenz von Amantadin resistenten und Rimantadin resistenten Influenza A Viren vom Typ H3N2 über die vergangenen 10 Jahre. Vor kurzem wurde eine Studie veröffentlicht, in der mehr als 7.000 Influenza A Viren, die weltweit zwischen 1994 und 2005 gesammelt worden waren, untersucht wurden. Diese Studie belegte einen Anstieg der Resistenz gegen Amantadin und Rimantadin von 0,4% auf 12,3% (Bright 2005). Bei Viren, die im Jahre 2004 in Südkorea, Taiwan, Hongkong und China gesammelt wurden, lag die Häufigkeit für Resistenzen gegen Medikamente bei 15%, 23%, 70% bzw. 74%. Einige Autoren haben empfohlen, vom Gebrauch von Amantadin und Rimantadin abzuraten (Jefferson 2006). Kürzlich enthielten 109 von 120 (91%) der Influenza A Viren vom Typ H3N2, die in den USA von Patienten isoliert worden waren, einen Aminosäureaustausch an Position 31 des M2 Proteins, wodurch die Resistenz gegenüber Amantadin und Rimantadin bedingt ist.

Aufgrund dieser Ergebnisse hat das CDC empfohlen, in den Vereinigten Staaten für den Rest der Influenzasaison 2005/2006 weder Amantadin noch Rimantadin zur Therapie oder zur Prophylaxe der Influenza A einzusetzen (CDC 2006).

In den meisten Ländern ist Rimantadin nicht verfügbar.

Struktur

Chemisch betrachtet handelt es sich beim Rimantadinhydrochlorid um ein Alpha-Methyltricyclo- [3, 3,1-3,7] decane-1-Methanaminhydrochlorid mit einem Molekulargewicht von 215,77 und folgender Strukturformel:



Pharmakokinetik

Nach oraler Einnahme wird die maximale Plasmakonzentration bei gesunden Erwachsenen nach 6 Stunden erreicht. Sowohl bei Erwachsenen (Hayden 1985) als auch bei Kindern (Anderson 1987) beträgt die Eliminationshalbwertszeit nach einer einzelnen Dosis etwa 30 Stunden. Nach oraler Gabe wird Rimantadin hauptsächlich in der Leber abgebaut. Weniger als 25% der Dosis werden unverändert über den Urin ausgeschieden. Bei älteren Menschen dauert die Ausscheidung länger. Die durchschnittlichen AUC-Werte und Maximalkonzentrationen sind 20 bei 30% höher als bei gesunden Erwachsenen.

Bei chronischen Lebererkrankungen ist die Pharmakokinetik des Rimantadin nicht merklich verändert (Wills 1987); bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz sind jedoch die AUC und die Eliminationshalbwertszeit erhöht.

Renale Insuffizienz führt zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Rimantadinmetaboliten. Rimantadin wird nicht durch Hämodialyse entfernt. Daher muss die Rimantadindosis bei Patienten mit einer schwerer Niereninsuffizienz möglicherweise reduziert werden. Zusätzliche Dosen an Dialysetage sind nicht erforderlich (Capparelli 1988).

Toxizität

Gastrointestinale Symptome sind die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Einnahme von Rimantadin auftreten. Weitere Nebenwirkungen, die in klinische Studien beobachtet wurden (jeweils <3%), waren Übelkeit, Erbrechen, Anorexie und Mundtrockenheit sowie zentralnervöse Störungen.

gen (Insomnie, Schwindel, Unruhe). Eine Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit eines prophylaktischen Langzeitgebrauches in Pflegeheimen zeigte jedoch zwischen den Gruppen der therapierten Patienten und den Placebogruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Häufigkeit gastrointestinaler oder zentralnervöser Störungen (Monto 1995).

Als seltene unerwünschte Nebenwirkungen (0,3% bis 1%) traten Diarrhoe, Dyspepsie, Einschränkung der Konzentrationsfähigkeit, Ataxie, Müdigkeit, Agitiertheit, Depression, Hautausschlag, Tinnitus und Dyspnoe auf. In sehr seltenen Fällen kann es bei Patienten mit einem epileptischen Anfallsleiden, die nicht antikonvulsiv eingestellt sind, zu zerebralen Anfällen kommen. Rimantadin sollte dann abgesetzt werden.

Im Allgemeinen bilden sich die Symptome nach Absetzen des Medikamentes rasch zurück.

Die Sicherheit und die Pharmakokinetik des Rimantadin bei renaler und hepatischer Insuffizienz wurden bislang nur nach Verabreichung einer Einmaldosis untersucht. Aufgrund einer möglichen Akkumulation des Rimantadins und seiner Metabolite im Plasma ist bei der Behandlung von Patienten mit Nieren- oder Lebeinsuffizienz Vorsicht geboten.

Bislang liegen noch keine gut kontrollierten Studien zur Sicherheit von Rimantadin in der Schwangerschaft vor. Somit empfehlen wir, dass Rimantadin nicht an Schwangere verschrieben werden sollte. Ebenso sollte Rimantadin nicht an stillende Mütter verabreicht werden, weil man bei den Nachkommen von Ratten, die während der Zeit des Säugens mit Rimantadin behandelt worden waren, unerwünschte Nebenwirkungen beobachtet wurden.

Vergleichsstudien deuten darauf hin, dass bei gleicher Dosierung Rimantadin besser vertragen wird als Amantadin (Jefferson 2004). In einem direkten Vergleich zwischen dem prophylaktischen Gebrauch von Amantadin und Rimantadin brachen aufgrund von zentralnervösen Nebenwirkungen mehr Patienten aus der Amantadingruppe (13%) als aus der Rimantadingruppe (6%) die Studie ab (Dolin 1982).

Wirksamkeit

Rimantadin wirkt nicht gegen die Virusstämme H5N1 der aviären Influenza, die kürzlich bei Menschen Erkrankungen hervorgerufen haben (Li 2004). Bei den "klassischen" menschlichen Stämmen der Influenza A (H1N1, H2N2 und H3N2) könnte es sowohl in der Therapie als auch in der Prophylaxe wirksam sein. Die Wirksamkeit des Rimantadins ist mit der des Amantadins vergleichbar. In einer Übersichtsarbeit über drei placebokontrollierte Studien zur prophylaktischen Wirksamkeit des Rimantadins (Cochrane Datenbank) zeigte Rimantadin allerdings nur eine moderate Wirkung bei an Influenza Erkrankten und bei influenzaähnlichen Erkrankungen (Jefferson 2006). Rimantadin verkürzte die Dauer des Fiebers signifikant, aber es hatte keinen oder höchstens einen moderaten Effekt auf das nasale "shedding" der Influenza A Viren. Die geringe Wirksamkeit von Amantadin in Verbindung mit der relativ hohen Nebenwirkungsrate brachte die Autoren zu dem Entschluss, dass während einer saisonalen oder pandemischen Influenza vom Gebrauch beider M2 Ionenkanalblocker, Rimantadin und Amantadin, abgeraten werden sollte (Jefferson 2006). (Siehe auch die CDC Empfehlungen in der Einleitung).

Therapie

In frühen Studien, die Patienten mit einer unkomplizierten Influenza A Virusinfektion vom Subtyp H3N2 einschlossen, führte die Behandlung mit Rimantadin (200mg/Tag über 5 Tage) im Vergleich mit der Gabe eines Placebos zu einer signifikanten Reduktion der Virustiter im Nasensekret, der maximalen Körpertemperatur, der Zeit bis zur Entfieberung (durchschnittlich 37h eher) und der systemischen Symptome (Hayden 1986). Rimantadin scheint selbst für ältere, geimpfte Personen, die in einem Pflegeheim leben, relativ sicher zu sein (Monto 1995). Für sie wird eine Dosisreduktion auf 100mg/Tag empfohlen. Bei Erwachsenen, die experimentell infiziert wurden, hatte Rimantadin keinen Einfluss auf ungehinderte Nasenatmung, die mukoziliäre Klärfunktion, nasale Symptome oder Anzeichen für otologische Komplikationen (Doyle 1998).

Prophylaxe

Studienergebnisse bezüglich der Wirksamkeit variieren deutlich. Eine Übersicht über klinische Studien kam zu dem Ergebnis, dass Rimantadin in der Prophylaxe zu 64% wirksam war und die Dauer des Fiebers signifikant um 1,27 Tage verkürzte (Demicheli 2000). Rimantadin ist möglicherweise auch bei Kindern wirksam (Clover 1986, Crawford 1988).

Resistenz

Der Austausch von Aminosäuren im M2 Protein, bedingt durch Punktmutationen im M-Gen, kann zu einer hochgradigen Resistenz gegenüber Rimantadin führen. Diese Mutanten sind genauso virulent und übertragbar wie das Wildtyp-Virus und verursachen auch eine typische Influenza. Diese Stämme können sich bei bis zu einem Drittel der behandelten Patienten entwickeln. Bei immunkomprimierten Menschen liegt der Prozentsatz möglicherweise sogar noch höher (Englund 1998). Bei Kindern und Erwachsenen, die mit Rimantadin behandelt wurden, können resistente Influenza A Viren vom Typ H3N2 ab dem zweiten Tag nach Therapiebeginn nachgewiesen werden (Hayden 1991).

Die Übertragbarkeit des Virus ist ein wichtiger Aspekt bei der Anwendung des Rimantadin. In einer frühen Studie zeigte sich, dass offenbar aufgrund der Übertragung von resistenten Virusstämmen die Prävention gegen eine Influenzainfektion versagt hatte. Die Studie kam zu dem Schluss, dass Rimantadin zum Schutz von Mitbewohnern gegen eine Influenza A Infektion unwirksam sei (Hayden 1989).

Der Erreger der Vogelgrippe, der Virusstamm H5N1, der zwischen Ende 2003 und Anfang 2004 verantwortlich für Erkrankungen bei Menschen in Ostasien war, ist gegen Rimantadin resistent (Asparagin an Position 31 des M2 Proteins) (Li 2004).

Resistenzen gegen Amantadin und Rimantadin haben in den vergangenen 10 Jahren von 0,4% auf 12,3% zugenommen (Bright 2005).

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten

Zwischen Rimantadin und anderen Medikamenten wurden bislang keine klinisch relevanten Wechselwirkungen beobachtet. Cimetidin (H₂-Rezeptor-Antagonist) scheint die Ausscheidung von Rimantadin um 18% herabzusetzen (Holazo 1989). Paracetamol reduziert die maximale Konzentration und die AUC Werte von Ri-

mantadin um 11%. Aspirin senkt die maximale Plasmakonzentration und die AUC von Rimantadin um etwa 10%.

Empfehlungen zur Anwendung

In der Europäischen Union wurden medizinische Produkte, die Rimantadin enthalten, von jedem Land einzeln genehmigt (für weitere Informationen siehe Packungsbeilage).

In den USA ist Rimantadin zur Prophylaxe bei Erwachsenen und Kindern zugelassen. Als Therapie ist Rimantadin nur für Erwachsene zugelassen. Rimantadin (Flumadine®) ist als 100mg Filmtablette und als Saft zur oralen Gabe erhältlich.

Erwachsene

In den USA beträgt die empfohlene Dosis sowohl zur **Prophylaxe** als auch zur **Therapie** zweimal täglich 100mg.

Bei folgenden Patienten wird eine Dosisreduktion auf 100mg tägliche empfohlen:

- schwere Leberfunktionsstörung
- Nierenversagen (Kreatininclearance ≤ 10 ml/min.)
- ältere Bewohner von Pflegeheimen (Patriarca 1984, Monto 1995).

Patienten mit Niereneinschränkungen sollten unabhängig vom Stadium eng überwacht werden, falls erforderlich sollten entsprechende Dosisanpassungen vorgenommen werden.

Eine Therapie mit Rimantadin sollte innerhalb von 48 Stunden nach Auftreten von Symptomen einer Influenza A Infektion begonnen werden. Sie sollte vom Beginn der ersten Symptome an gerechnet für etwa 7 Tage fortgesetzt werden.

Kinder

In den USA darf Rimantadin bei Kindern nur zur Prophylaxe eingesetzt werden. Kinder unter 10 Jahren erhalten 5mg/kg Körpergewicht, maximal 150mg. Kinder im Alter von 10 Jahren oder älter erhalten dieselbe Dosis wie Erwachsene.

Warnhinweise

Rimantadin sollte bei Patienten mit einem epileptische Anfallsleiden nur mit Vorsicht eingesetzt werden..

Zusammenfassung

Handelsname: Flumadine®

Medikamentengruppe: M2 Hemmer

Indikationen: Prophylaxe (Erwachsene und Kinder) und Therapie (nur Erwachsene) der Influenza A Infektion. Die Therapie muss innerhalb von 48 Stunden nach Auftreten erster Symptome eingeleitet werden.

Standarddosis zur Therapie: Zweimal täglich 100mg.

Eine Dosisreduktion auf 100mg täglich wird bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung, bei Nierenversagen (Kreatinin-clearance ≤ 10 ml/min.) und bei älteren Bewohnern von Pflegeheimen empfohlen.

Standarddosis zur Prophylaxe: Zweimal täglich 100mg.

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung, Nierenversagen (Kreatinin-clearance ≤ 10 ml/min.) oder bei älteren Bewohnern von Pflegeheimen wird eine Dosisreduktion auf 100mg täglich empfohlen. Kinder unter 10 Jahren erhalten 5mg/kg Körpergewicht, sollten aber 150mg nicht überschreiten. Kinder im Alter von 10 Jahren oder älter erhalten dieselbe Dosis, wie Erwachsene.

Pharmakokinetik: Die maximale Plasmakonzentration wird sechs Stunden nach oraler Einnahme erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 30 Stunden. Bei älteren Personen ist die Elimination verlängert. Überwiegender Abbau über die Leber - weniger als 25% werden unverändert über den Urin ausgeschieden. Erhöhte Plasmakonzentrationen bei Patienten mit schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz.

Wechselwirkungen: Keine signifikanten Wechselwirkungen.

Nebenwirkungen: Gastrointestinale Symptome.

Literatur

1. Anderson EL, Van Voris LP, Bartram J, Hoffman HE, Belshe RB. Pharmacokinetics of a single dose of rimantadine in young adults and children. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1140-2. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=3662473> – Full text at <http://www.pubmedcentral.gov/articlerender.fcgi?pubmedid=3662473>
2. Belshe RB, Smith MH, Hall CB, Betts R, Hay AJ. Genetic basis of resistance to rimantadine emerging during treatment of influenza virus infection. *J Virol* 1988; 62: 1508-12. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=3282079>
3. Belshe RB, Burk B, Newman F, Cerruti RL, Sim IS. Resistance of influenza A virus to amantadine and rimantadine: results of one decade of surveillance. *J Infect Dis* 1989; 159: 430-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=2915166>
4. Brady MT, Sears SD, Pacini DL, et al. Safety and prophylactic efficacy of low-dose rimantadine in adults during an influenza A epidemic. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 1633-6. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=2285274>
5. Bright RA, Medina MJ, Xu X, et al. Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern. *Lancet* 2005; 366: 1175-81. Epub 2005 Sep 22. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16198766>
6. Bui M, Whittaker G, Helenius A. Effect of M1 protein and low pH on nuclear transport of influenza virus ribonucleoproteins. *J Virol* 1996; 70: 8391-401. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=8970960> – Full text at <http://jvi.asm.org/cgi/reprint/70/12/8391?pmid=8970960>
7. Capparelli EV, Stevens RC, Chow MS, Izzard M, Wills RJ. Rimantadine pharmacokinetics in healthy subjects and patients with end-stage renal failure. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 43: 536-41. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=3365917>
8. CDC 2006. CDC Recommends against the Use of Amantadine and Rimantadine for the Treatment or Prophylaxis of Influenza in the United States during the 2005–06 Influenza Season. Available from <http://www.cdc.gov/flu/han011406.htm> – Accessed 13 February 2006.
9. Clover RD, Crawford SA, Abell TD, Ramsey CN Jr, Glezen WP, Couch RB. Effectiveness of rimantadine prophylaxis of children within families. *Am J Dis Child* 1986; 140: 706-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=3521258>
10. Clover RD, Waner JL, Becker L, Davis A. Effect of rimantadine on the immune response to influenza A infections. *J Med Virol* 1991; 34: 68-73. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=1885945>

228 Medikamentenprofile

11. Crawford SA, Clover RD, Abell TD, Ramsey CN Jr, Glezen P, Couch RB. Rimantadine prophylaxis in children: a follow-up study. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 379-83. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=3292997>
12. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D, Deeks J. Prevention and early treatment of influenza in healthy adults. *Vaccine* 2000; 18: 957-1030. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10590322>
13. Dolin R, Reichman RC, Madore HP, Maynard R, Linton PN, Webber-Jones J. A controlled trial of amantadine and rimantadine in the prophylaxis of influenza A infection. *N Engl J Med* 1982; 307: 580-4. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=7050702>
14. Doyle WJ, Skoner DP, Alper CM, et al. Effect of rimantadine treatment on clinical manifestations and otologic complications in adults experimentally infected with influenza A (H1N1) virus. *J Infect Dis* 1998; 177: 1260-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9593010> – Full text at <http://www.journals.uchicago.edu/cgi-bin/resolve?JIDv177p1260PDF>
15. Englund JA, Champlin RE, Wyde PR, et al. Common emergence of amantadine- and rimantadine-resistant influenza A viruses in symptomatic immunocompromised adults. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1418-24. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9636873> – Full text at <http://www.journals.uchicago.edu/cgi-bin/resolve?CIDv26p1418PDF>
16. Hall CB, Dolin R, Gala CL, et al. Children with influenza A infection: treatment with rimantadine. *Pediatrics* 1987; 80: 275-82. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=3302925>
17. Hayden FG, Minocha A, Spyker DA, Hoffman HE. Comparative single-dose pharmacokinetics of amantadine hydrochloride and rimantadine hydrochloride in young and elderly adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28: 216-21. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=3834831> – Fulltext at <http://www.pubmedcentral.gov/articlerender.fcgi?pubmedid=3834831>
18. Hayden FG, Monto AS. Oral rimantadine hydrochloride therapy of influenza A virus H3N2 subtype infection in adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 29: 339-41. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=3521480>
19. Hayden FG, Belshe RB, Clover RD, Hay AJ, Oakes MG, Soo W. Emergence and apparent transmission of rimantadine-resistant influenza A virus in families. *N Engl J Med* 1989; 321: 1696-702. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=2687687>
20. Hayden FG, Sperber SJ, Belshe RB, Clover RD, Hay AJ, Pyke S. Recovery of drug-resistant influenza A virus during therapeutic use of rimantadine. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1741-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=1952841>
21. Holazo AA, Choma N, Brown SY, Lee LF, Wills RJ. Effect of cimetidine on the disposition of rimantadine in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 820-3. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=2764530> – Full text at <http://www.pubmedcentral.gov/articlerender.fcgi?pubmedid=2764530>
22. Jefferson T, Deeks JJ, Demicheli V, Rivetti D, Rudin M. Amantadine and rimantadine for preventing and treating influenza A in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD001169. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15266442>
23. Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, Di Pietrantonj C, Rivetti A. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet* 2006; 367: 303-13. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16443037>
24. Li KS, Guan Y, Wang J, et al. Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia. *Nature* 2004; 430: 209-13. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15241415>
25. Monto AS, Ohmit SE, Hornbuckle K, Pearce CL. Safety and efficacy of long-term use of rimantadine for prophylaxis of type A influenza in nursing homes. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2224-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=8619572> – Full text at <http://aac.asm.org/cgi/reprint/39/10/2224>
26. Patriarca PA, Kater NA, Kendal AP, Bregman DJ, Smith JD, Sikes RK. Safety of prolonged administration of rimantadine hydrochloride in the prophylaxis of influenza A virus infections in nursing homes. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 26: 101-3. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=6476812>

27. Stephenson I, Nicholson KG. Influenza: vaccination and treatment. *Eur Respir J* 2001; 17: 1282-93. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11491177> – Full text at <http://erj.ersjournals.com/cgi/content/full/17/6/1282>
28. Sugrue RJ, Hay AJ. Structural characteristics of the M2 protein of influenza A viruses: evidence that it forms a tetrameric channel. *Virology* 1991; 180: 617-24. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=1989386>
29. Wills RJ, Belshe R, Tomlinsin D, et al. Pharmacokinetics of rimantadine hydrochloride in patients with chronic liver disease. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42: 449-54. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=3665342>
30. Wintermeyer SM, Nahata MC. Rimantadine: a clinical perspective. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 299-310. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=7606077>

Zanamivir

Einleitung

Zanamivir ist ein Puder, das über den Mund inhaliert wird. Derzeit ist es in 19 Ländern zur Therapie und in zwei Ländern zur Prophylaxe der Influenza A und B zugelassen. Zanamivir wirkt über eine kompetitive Hemmung des Neuraminidaseglykoproteins, welches für den Ablauf einer Influenzainfektion essentiell wichtig ist. Es ahmt die Sialinsäure nach, das natürliche Substrat der Neuraminidase (Varghese 1992, Varghese 1995).

Dadurch, dass Zanimivir als Inhalativum verabreicht wird, wird es direkt zum Respirationstrakt transportiert, wo die Konzentration schätzungsweise mehr als 1000mal so hoch ist wie die IC₅₀ für Neuraminidase. Die inhibitorische Wirkung beginnt innerhalb von 10 Sekunden.

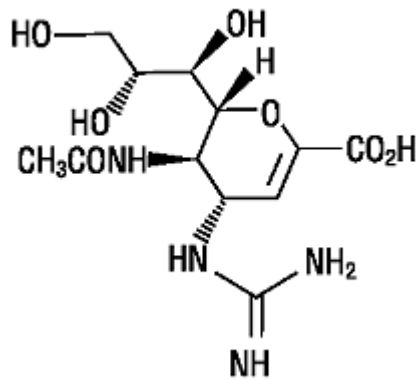
Bei Verdacht auf eine systemische Beteiligung bei Influenza ist Zanamivir möglicherweise, wie kürzlich aus einigen Berichten über die Vogelgrippe mit Viren vom Typ H5N1 angedeutet wurde (de Jong 2005), nicht das passende Medikament.

Aufgrund einiger Zwischenfälle wurde in den letzten Jahren Änderungen in der Packungbeilage des Zanamivir vorgenommen. Darin sind jetzt Warnungen vor Bronchospasmus, Dyspnoe, Hautausschlag, Urticaria und allergischen Reaktionen, einschließlich fazialer und oropharyngealer Ödeme enthalten. Trotz dieser seltenen Zwischenfälle hat das Medikament jedoch ein gutes Sicherheitsprofil, wenn es frühzeitig eingenommen wird (Hayden 1997).

Die gleichzeitige Gabe von oral inhaliertem Zanamivir und einem inaktivierten trivalenten Influenzaimpfstoff scheint keinen negativen Einfluss auf die Produktion von Antikörpern gegen Antihämagglutinin zu haben (Webster 1999); innerhalb von 12 Tagen wird eine schützende Antikörperreaktion aufgebaut (Cox 2001).

Struktur

Die chemische Bezeichnung für Zanamivir lautet 5-(acetylamino)-4-[(aminoiminomethyl)-amino]-2,6-anhydro-3,4,5-trideoxy-D-glycero-D-galactonon-2-enoic acid.



Pharmakokinetik

Daten über oral inhaliertes Zanamivir deuten darauf hin, dass 10-20% des aktiven Wirkstoffes die Lungen erreichen. Der Rest lagert sich im Oropharynx ab. Ungefähr 4% bis 17% der inhalierten Dosis wird systemisch absorbiert. Ein bis zwei Stunden nach Gabe einer 10mg-Dosis wird die maximale Serumkonzentration erreicht. Die Plasmaproteinbindung ist gering (<10%). Zanamivir wird unverändert über den Urin ausgeschieden. Die Ausscheidung einer einzelnen Dosis ist innerhalb von 24 Stunden abgeschlossen (Cass 1999b). Nach oraler Inhalation von Zanamivir liegt die Halbwertszeit im Serum zwischen 2,5 und 5,1 Stunden.

Studien, in denen humane Influenza A Viren experimentell inokuliert wurden, belegen, dass intravenös verabreichtes Zanamivir an die Mukosa des Respirationstraktes transportiert wird und einen Schutz gegen die Infektion und Erkrankung aufbaut (Calfee 1999).

Toxizität

Das Sicherheitsprofil von Zanamivir ist gut und das Gesamtrisiko für irgendwelche respiratorischen Nebenwirkungen gering (Loughlin 2002). Laut Ergebnissen aus *in vitro* und *in vivo* Tierstudien besitzt Zanamivir selbst bei Plasmaspiegeln, die mehr als 100-fach über denen liegen, die nach klinischer Anwendung zu erwarten sind, eine geringe akute Toxizität und keine signifikante systemische Toxizität, und führt auch nicht zu Irritationen des Respirationstraktes (Freund 1999).

Bei Patienten mit Erkrankungen der Luftwege hat die empfohlene Dosis an Zanamivir für gewöhnlich keinen nachteiligen Effekt auf die pulmonale Funktion. Bei einigen Patienten wurden jedoch nach Einnahme von Zanamivir Bronchospasmen und eine Abnahme der Lungenfunktion (FEV1 oder maximaler expiratorischer Fluss) beobachtet. Diese Patienten litten meistens unter pulmonalen Vorerkrankungen wie Asthma oder chronisch obstruktive Lungenerkrankungen. Aufgrund des Risikos für schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen wird Zanamivir nicht allgemein zur Therapie von Patienten mit zugrundeliegenden Atemwegserkrankungen empfohlen. Patienten, die einen Bronchospasmus oder eine Einschränkung der

Lungenfunktion entwickeln, sollten Zanamivir absetzen. Bei schwerwiegenden Symptomen kann eine sofortige Therapie und Krankenhauseinweisung erforderlich sein.

Selten kann es unter Therapie mit Zanamivir zu allergischen Reaktionen einschließlich oropharyngealem Ödem und schwerwiegendem Hautausschlag kommen. In diesen Fällen sollte das Medikament abgesetzt und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden.

Die Häufigkeit anderer Nebenwirkungen wurden in der Therapie- bzw. Placebogruppe ungefähr gleichhäufig angegeben: Diarrhoe, Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerz; seltener traten mit jeweils ähnlicher Häufigkeit Unwohlsein, Bauchschmerz und Urticaria auf, was auf die Inhalation von Trägersubstanzen aus Laktose zurückgeführt werden konnte. Die häufigsten laborchemischen Abweichungen, die in Phase 3 Therapiestudien auftraten, waren Anstieg der Leberenzyme und der Kreatininphosphokinase, Lymphopenie, sowie Neutropenie. Dies galt zu gleichen Teilen für Empfänger von Zanamivir und für Empfänger von einem Placebo mit einer Laktoseträgersubstanz, die jeweils an einer akuten influenzaähnlicher Erkrankung litten (Relenza 2003).

Bei Kindern im Alter zwischen 5 und 12 Jahren wurde allerdings unter Therapie mit Zanamivir häufiger als nach Placebogabe über nasale Symptome (Zanamivir 20%, Placebo 9%), Husten (Zanamivir 16%, Placebo 8%), sowie über Hals-/Tonsillenschmerzen (Zanamivir 11%, Placebo 6%) berichtet. In einer Untergruppe mit Patienten, die an einer chronischen Atemwegserkrankung litten, traten bei 7 von 7 Patienten unter Zanamivir und bei 5 von 12 placebobehandelten Patienten unerwünschte Nebenwirkungen im Bereich der unteren Atemwege auf (Asthma, Husten oder virale Atemwegsinfekte, die auch influenzaähnliche Symptome beinhalten konnten).

Nach Zulassung von Zanamivir wurden folgende unerwünschten Reaktionen auf Zanamivir beobachtet. Es ist aber nicht möglich, deren Häufigkeit zuverlässig zu schätzen, oder eine kausale Beziehung zur Exposition gegenüber Zanamivir herzustellen (Relenza 2003):

- Allergische oder allergieähnliche Reaktionen, einschließlich oropharyngeale Ödeme
- Arrhythmien, Synkopen
- Zerebrale Anfälle.
- Bronchospasmus, Dyspnoe

Die Anwendung von Zanamivir bei Schwangeren wurde bislang nicht untersucht. In Tierstudien gab es keinen Hinweis darauf, dass Zanamivir Fehlbildungen oder andere Probleme verursacht.

Bei Ratten tritt Zanamivir in die Milch über. Zanamivir wurde bislang nicht bei stillenden Müttern untersucht und es gibt keine Information darüber, ob es beim Menschen möglicherweise in die Muttermilch übergeht.

Wirksamkeit

Wenn Zanamivir innerhalb von 48 Stunden nach Auftreten der Symptomatik eingenommen wird, verringert es die mittlere Dauer bis zum Auftreten einer Linderung

der Hauptsymptome einer Influenza um bis zu 2,5 Tage. Insbesondere Schwerkranke und Personen, die 50 Jahre alt oder älter sind und die an Vorerkrankungen leiden oder als Hochrisikopatienten gelten, scheinen hiervon zu profitieren. Patienten mit niedrigerem Fieber oder milderem Symptomen scheinen aus einer Therapie mit Zanamivir weniger Nutzen zu ziehen.

In der Prophylaxe verringert Zanamivir im Vergleich zum Placebo signifikant die Anzahl der Familien mit neu aufgetretener Influenza. In Langzeitpflegeeinrichtungen verhinderte es das Auftreten neuer Influenzafälle.

Therapie

Die ersten klinischen Erfahrungen mit Zanamivir sammelte man von 1994-1995 anhand von klinischen Studien, in denen Patienten aus separaten randomisierten, doppelblinden Studien aus 38 Zentren in Nordamerika und aus 32 Zentren in Europa eingeschlossen wurden. In diesen Studien konnte die Zeit, bis sich eine Linderung der Symptome bei behandelten Patienten einstellte, um ungefähr einen Tag reduziert werden (4 gegenüber 5 Tage) (Hayden 1997). Ein sogar noch größerer Therapievorteil (3 Tage) wurde bei Patienten beobachtet, die initial unter schweren Symptomen litten (Monto 1999). Ein Therapievorteil von 3 Tagen wurde auch bei Patienten im Alter über 50 Jahren im Vergleich zu 1 Tag bei Patienten unter 50 Jahren beobachtet. Bei Hochrisikopatienten ergab sich ein Vorteil von 2,5 Tagen (Monto 1999). Darüber hinaus konnte auch gezeigt werden, dass Zanamivir bei Patienten mit einem Risiko, influenzabezogene Komplikationen zu entwickeln, wie bei Patienten ≥ 65 Jahre und zugrunde liegenden chronischen Erkrankungen wie Asthma, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, kardiovaskulärer Erkrankung, Diabetes mellitus und Immunkompromittierung wirksam ist (Lalezari 2001).

Influenzainfektionen können zu antibiotikapflichtigen Komplikationen im Bereich der Atemwege führen. Aus einer Metaanalyse von 7 klinischen Studien geht hervor, dass 17% der placebobehandelten Patienten Komplikationen im Bereich der Atemwege entwickelten und daher antibiotisch behandelt werden mussten. Insbesondere handelte es sich dabei um eine akute Bronchitis oder um eine akute Sinusitis, wobei in der Gruppe der mit zanamivirbehandelten Patienten die Inzidenz antibiotikapflichtiger respiratorischer Ereignisse bei 11% lag (Kaiser 2000b). Diese Ergebnisse blieben jedoch nicht unbestritten. In einer groß angelegten Studie (>2.300 behandelte Patienten) fand man für die Komplikationen einer Influenza eine ähnliche Verteilung in der mit Zanamivir behandelten Gruppe und den unbehandelten Patienten (Cole 2002).

Prophylaxe

Die Wirksamkeit von Zanamivir bei der Prävention einer Influenza wurde in einer Reihe von randomisierten Studien nachgewiesen. In einer Untersuchung an gesunden Erwachsenen wurden zu Beginn des Influenzaausbruchs einmal täglich 10mg oder ein Placebo als orales Inhalativum verabreicht. Die Prophylaxe wurde über einen Zeitraum von 4 Wochen fortgeführt. Zanamivir war zu 67% bei der Prävention einer klinischen Influenza wirksam (6% [34/554] klinische Influenza in der Placebogruppe gegenüber 2% (11/553) in der Zanamivirgruppe) und zu 84% bei der Prävention von Erkrankungen mit Fieber (Monto 1999b).

Eine weitere klinische Studie schloss Familien mit zwei bis fünf Mitgliedern und mindestens einem Kind im Alter von fünf Jahren oder älter ein. Sobald eine influ-

enzaähnliche Erkrankung bei einem Familienmitglied auftrat, erhielt die Familie entweder Zanamivir (einmal täglich 10mg Zanamivir inhalativ über 10 Tage) oder ein Placebo. Bei 4% der Zanamivirfamilien trat mindestens eine neue Influenzaerkrankung auf. Im Vergleich dazu waren es in den Placebofamilien 19%. Im Mittel dauerten die Symptome in der Zanamivirgruppe 2,5 Tage kürzer als in der Placebogruppe (5,0 gegenüber 7,5 Tage) (Hayden 2000). Eine ähnliche Risikoreduktion ergab sich in einer Studie, in der Zanamivir nach engem Kontakt zu einer Indexperson mit einer influenzaähnlichen Erkrankung verabreicht worden war (Kaiser 2000).

In einer Studie, in der inhalatives Zanamivir zur Prävention der Influenza in Familien getestet wurde, traten in 4% der Haushalte aus der Zanamivirgruppe gegenüber 19% der Placebohaushalte mindestens 1 Person mit einer symptomatischen, laborchemisch bestätigten Influenza auf (81% protektive Wirkung). Für Einzelpersonen war die protektive Wirkung ähnlich hoch (82%) und auch gegen Influenza Typ A und Typ B in Haushalten (78% bzw. 85%) (Monto 2002).

Kinder

Im Rahmen einer Studie, die Kinder im Alter von 5 bis 12 Jahren einschloss, konnte Zanamivir im Vergleich mit der Placebogruppe die mittlere Dauer bis zur Linderung der Symptome um 1,25 Tage verkürzen. Patienten, die mit Zanamivir behandelt wurden, kehrten schneller zu ihren gewohnten Tätigkeiten zurück und nahmen signifikant weniger unterstützende Medikamente ein als Patienten, die mit einem Placebo behandelt wurden (Hedrick 2000).

Demnach gilt Zanamivir für Kinder, sofern sie es einnehmen können, als sicher. Kinder unter 8 Jahren sind für gewöhnlich nicht in der Lage, das Inhalationssystem für Zanamivir ordnungsgemäß anzuwenden (sie erzeugen keinen meßbaren inhalativen Fluss oder schaffen nur maximale Inspirationsflüsse, die unter 60 l/min. liegen, was als optimal gilt für System gilt). Weil das Fehlen messbarer Flussraten mit inadäquaten oder einfach nicht messbaren Serumkonzentrationen einhergeht, sollten Verschreiber die Fähigkeit junger Kinder in Bezug auf Anwendung des Inhalationssystem sorgfältig überprüfen, wenn sie die Verschreibung von Zanamivir in Betracht ziehen. Wenn Zanamivir für Kinder verordnet wird, sollte es nur unter Anleitung eines Erwachsenen unter Beachtung der ordnungsgemäßen Durchführung angewendet werden (Relenza 2003).

Anwendung in besonderen Situationen

Unter folgenden besonderen Umständen wurde Zanamivir eingesetzt: Akute lymphoblastische Leukämie (Maeda 2002) und allogene Stammzelltransplantation (Johny 2002). Im zweiten Bericht fand sich keine Toxizität, die auf Zanamivir zurückzuführen war und es zeigte sich ein rasches Abklingen der Influenzasymptome. Unter diesen Patienten gab es keine Todesfälle, die auf eine Influenza zurückzuführen waren.

Aviäre Influenza

Eine Studie an Mäusen aus dem Jahre 2000 zeigte, dass Zanamivir in der Behandlung der Vogelgrippe mit Viren vom Typ H9N2, H6N1 und vom Typ H5N1, der auf Säugetiere übertragbar ist, wirksam ist (Leneva 2001).

Resistenz

Resistenzen entwickeln sich nur sehr selten. Bis heute wurde von Personen mit intaktem Immunsystem nach Therapie kein Virus isoliert, das auf Zanamivir resistent war. Darüber hinaus hat die Lebensfähigkeit aller bis heute *in vitro* selektierten zanamivirresistenten Stämme abgenommen. Die bekannten resistenten Mutationen sind sowohl spezifisch für den Influenzavirus Subtyp als auch für das Medikament (McKimm-Breschkin 2003). Es gibt Hinweise darauf, dass verschiedene Muster für die Empfänglichkeit und Kreuzreaktion zwischen Neuraminidaseinhibitoren (Mishin 2005, Yen 2005) bestehen, aber bislang hat noch keine Studie das Risiko für die Entstehung einer Kreuzresistenz in der klinischen Praxis evaluiert.

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten

Zanamivir wird inhalativ verabreicht. Aufgrund der geringen Absorption des Medikaments kommt es nach Inhalation nur zu niedrigen Serumkonzentrationen und zu einer mäßigen systemischen Exposition gegenüber Zanamivir. Zanamivir wird nicht verstoffwechselt. Die Wahrscheinlichkeit für klinisch relevante Interaktionen mit anderen Medikamenten ist gering (Cass 1999b). Zanamivir ist weder ein Substrat für das Cytochrom P450 System (CYP), noch beeinflusst es die Isoenzyme des Cytochrom P450 Systems (CYP1A1/2, 2A6, 2C9, 2C18, 2D6, 2E1 und 3A4) in den Mikrosomen der Leber (Relenza 2003). Es gibt keine theoretische Basis dafür, dass metabolische Interaktionen zwischen Zanamivir und anderen Medikamenten zu erwarten wären (Daniel 1999).

Empfehlungen zur Anwendung

- Zanamivir ist für die Therapie einer akuten, unkomplizierten Influenza A oder B bei Erwachsenen und Kindern (EU: 12 Jahre oder älter; US: 7 Jahre oder älter) zugelassen, sofern die Symptomatik nicht länger als 2 Tage besteht
- Zur Behandlung von Patienten mit Vorerkrankungen der Atemwege (wie z.B. Asthma oder chronisch obstruktive Lungenerkrankungen) wird Zanamivir nicht empfohlen.

Aufgrund einer geringen Bioverfügbarkeit nach oraler Einnahme wird Zanamivir (Relenza®) über Inhalation verabreicht. Jede Relenza® Rotadisk enthält 4 Blisterpackungen und mit je 5mg Zanamivir (plus 20mg Laktose, die Milchproteine enthält). Der Inhalt jedes Blisters wird über eine Inhalationshilfe, die "Diskhaler" genannt wird, inhaliert. Dabei wird der Blister angestoßen und wenn der Patient durch das Mundstück inhaliert, verteilt sich das Zanamivir in den Luftstrom. Wie viel von dem Medikament in die Atemwege gelangt, hängt von Faktoren wie z.B. dem inspiratorischen Volumen des Patienten ab.

Patienten sollten eine Einweisung zum Gebrauch des Inhalationssystems erhalten. Diese Anleitung sollte auch eine Demonstration beinhalten, was sich in der täglichen medizinischen Praxis jedoch als schwierig herausstellen könnte. Wenn Zanamivir an Kinder verschrieben wird, sollte es nur unter Supervision und Anleitung eines Erwachsenen angewendet werden.

Es gab Bedenken, ob ältere Menschen in der Lage seien, das Inhalationssystem für Zanamivir richtig anzuwenden. In einer Studie an 73 Patienten zwischen 71 und 99 Jahren von Stationen, die für die Akutversorgung älterer Patienten in einem großen

allgemeinen Krankenhaus zuständig waren, stellte sich heraus, dass die meisten älteren Personen das Inhalationssystem nicht nutzen konnten und dass eine Zanamivirtherapie für ältere Patienten mit einer Influenza wahrscheinlich nicht effektiv ist (Diggory 2001).

Dosierung

Die empfohlene Dosis an Zanamivir in der Therapie der Influenza bei Erwachsenen und bei Kindern im Alter von 7 Jahren und älter beträgt zweimal täglich 10mg (=zweimal täglich zwei aufeinander folgende Inhalationen eines 5mg Bisters) über 5 Tage.

Am ersten Behandlungstag sollten zwei Dosen mit einem Mindestabstand von 2 Stunden eingenommen werden. Am darauf folgenden Tag sollte zwischen den Dosen ein Abstand von 12 Stunden liegen.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (Cass 1999a).

Patienten mit pulmonaler Dysfunktion sollten immer einen rasch wirksamen Bronchodilatator verfügbar haben und Zanamivir absetzen, sobald respiratorische Probleme auftreten.

Zusammenfassung

Handelsname: Relenza[®]

Medikamentengruppe: Neuraminidasehemmer.

Hersteller: GlaxoSmithKline.

Indikationen: Zanamivir ist für die Therapie einer unkomplizierten akuten Influenza A und Influenza B Viruserkrankung bei Erwachsenen und Kindern (EU: 12 Jahre oder älter; US: 7 Jahre oder älter) zugelassen, sofern sie noch nicht länger als 2 Tage symptomatisch waren.

Standarddosis für die Therapie: zweimal täglich 10mg (=zweimal täglich 2 aufeinander folgende Inhalationen eines 5mg Bisters) über 5 Tage.

Standarddosis für die Prophylaxe: In den meisten Ländern wurde Zanamivir nicht zu Prophylaxe zugelassen.

Pharmakokinetik: 10 bis 20 Prozent der aktiven Substanz erreichen die Lungen, der Rest lagert sich im Oropharynx ab. 4% bis 17% der inhalierten Dosis werden systemisch absorbiert. Nach ein bis zwei Stunden sind die maximalen Serumkonzentrationen erreicht. Eingeschränkte Plasmaproteinbindung (<10%). Das Medikament wird unverändert über den Urin ausgeschieden. Die Serumhalbwertszeit nach oraler Inhalation beträgt 2,5 bis 5,1 Stunden.

Warnhinweis: Zanamivir wird nicht für die Therapie von Patienten mit zugrunde liegenden Erkrankungen der Atemwege (wie Asthma oder chronisch obstruktive Lungenerkrankung) empfohlen.

Wechselwirkungen: Aufgrund von Daten aus in vitro Studien werden keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Interaktionen mit anderen Medikamenten erwartet.

Nebenwirkungen: Zanamivir besitzt ein gutes Sicherheitsprofil und das gesamte Risiko für irgendeinen respiratorischen Zwischenfall ist gering.

Patienteninformation: Es konnte bislang nicht gezeigt werden, dass durch eine Therapie mit Zanamivir das Risiko der Übertragung der Influenza auf andere reduziert werden konnte.

Es besteht das Risiko von Bronchospasmen, insbesondere bei zugrundeliegenden Erkrankungen der Atemwege. Patienten sollten Zanamivir absetzen und ihren Arzt aufsuchen, falls sie unter Therapie vermehrt Symptome der Atemwege feststellen, wie z.B. eine Zunahme des Giemens, Kurzatmigkeit oder andere Symptome eines Bronchospasmus. Asthmapatienten oder Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung sollten auf diese Risiken aufmerksam gemacht werden und sollten einen rasch wirksamen Bronchodilatator zur Verfügung haben.

Patienten, die gleichzeitig mit dem Zanamivir einen inhalativen Bronchodilatator einnehmen müssen, sollten angewiesen werden, den Bronchodilatator vor dem Zanamivir einzunehmen.

Lagerung bei 25°C (77°F); Abweichungen von 15° C bis 30°C (59°F bis 86°F) sind erlaubt.

Internetquellen:

USA: <http://influenzareport.com/link.php?id=5>

Literatur

1. Calfee DP, Peng AW, Cass LM, Lobo M, Hayden FG. Safety and efficacy of intravenous zanamivir in preventing experimental human influenza A virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1616-20. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10390212> – Full text at <http://aac.asm.org/cgi/content/full/43/7/1616>
2. Cass LM, Efthymiopoulos C, Marsh J, Bye A. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of intravenous zanamivir. *Clin Pharmacokinet* 1999a; 36: Suppl 1:13-9 Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10429836>
3. Cass LM, Efthymiopoulos C, Bye A. Pharmacokinetics of zanamivir after intravenous, oral, inhaled or intranasal administration to healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 1999b; 36: Suppl 1:1-11 Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10429835>
4. Cole JA, Loughlin JE, Ajene AN, Rosenberg DM, Cook SE, Walker AM. The effect of zanamivir treatment on influenza complications: a retrospective cohort study. *Clin Ther* 2002; 24: 1824-39. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12501877>
5. Cox RJ, Mykkeltvedt E, Sjursen H, Haaheim LR. The effect of zanamivir treatment on the early immune response to influenza vaccination. *Vaccine* 2001; 19: 4743-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11535325>
6. Daniel MJ, Barnett JM, Pearson BA. The low potential for drug interactions with zanamivir. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: Suppl 1:41-50 Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10429839>
7. de Jong MD, Bach VC, Phan TQ, et al. Fatal avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *N Engl J Med* 2005; 352: 686-91. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15716562> – Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/352/7/686>
8. Diggory P, Fernandez C, Humphrey A, Jones V, Murphy M. Comparison of elderly people's technique in using two dry powder inhalers to deliver zanamivir: randomised controlled trial. *BMJ* 2001; 322: 577-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11238150> – Full text at <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/322/7286/577>
9. Freund B, Gravenstein S, Elliott M, Miller I. Zanamivir: a review of clinical safety. *Drug Saf* 1999; 21: 267-81. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10514019>

10. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med* 1999; 341: 1336-43. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10536125> – Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/341/18/1336>
11. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, et al. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. Zanamivir Family Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1282-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11058672> – Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/343/18/1282>
12. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, et al. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. Zanamivir Family Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1282-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11058672> – Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/343/18/1282>
13. Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJ, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenzavirus infections. GG167 Influenza Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 874-80. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9302301> – Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/337/13/874>
14. 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* 2000; 19: 410-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10819336>
15. Johnny AA, Clark A, Price N, Carrington D, Oakhill A, Marks DI. The use of zanamivir to treat influenza A and B infection after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29: 113-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11850704>
16. Kaiser L, Henry D, Flack NP, Keene O, Hayden FG. Short-term treatment with zanamivir to prevent influenza: results of a placebo-controlled study. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 587-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10722450> – Full text at <http://www.journals.uchicago.edu/CID/journal/issues/v30n3/990655/990655.html>
17. Kaiser L, Keene ON, Hammond JM, Elliott M, Hayden FG. Impact of zanamivir on antibiotic use for respiratory events following acute influenza in adolescents and adults. *Arch Intern Med* 2000b; 160: 3234-40. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11088083> – Full text at <http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/full/160/21/3234>
18. Lalezari J, Champion K, Keene O, Silagy C. Zanamivir for the treatment of influenza A and B infection in high-risk patients: a pooled analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2001; 161: 212-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11176734> – Full text at <http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/full/161/2/212>
19. Leneva IA, Goloubeva O, Fenton RJ, Tisdale M, Webster RG. Efficacy of zanamivir against avian influenza A viruses that possess genes encoding H5N1 internal proteins and are pathogenic in mammals. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1216-24. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11257037> – Full text at <http://aac.asm.org/cgi/content/full/45/4/1216>
20. Loughlin JE, Alfredson TD, Ajene AN, et al. Risk for respiratory events in a cohort of patients receiving inhaled zanamivir: a retrospective study. *Clin Ther* 2002; 24: 1786-99. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12501874>
21. Macdonald L. New influenza drugs zanamivir (Relenza) and oseltamivir (Tamiflu): unexpected serious reactions. *CMAJ* 2000; 163: 879-81, 883-5. <http://InfluenzaReport.com/link.php?id=3>
22. Maeda M, Fukunaga Y, Asano T, Migita M, Ueda T, Hayakawa J. Zanamivir is an effective treatment for influenza in children undergoing therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 632-3. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12238587>
23. McKimm-Breschkin J, Trivedi T, Hampson A, et al. Neuraminidase sequence analysis and susceptibilities of influenza virus clinical isolates to zanamivir and oseltamivir. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2264-72. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12821478> – Full text at <http://aac.asm.org/cgi/content/full/47/7/2264>
24. Mishin VP, Hayden FG, Gubareva LV. Susceptibilities of antiviral-resistant influenza viruses to novel neuraminidase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4515-20. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16251290>
25. Monto AS, Pichichero ME, Blanckenberg SJ, et al. Zanamivir prophylaxis: an effective strategy for the prevention of influenza types A and B within households. *J Infect Dis*

- 2002; 186: 1582-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12447733> – Full text at <http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/issues/v186n11/020679/020679.html>
26. 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* 1999b; 282: 31-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10404908> – Full text at <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/282/1/31>
 27. Monto AS, Webster A, Keene O. Randomized, placebo-controlled studies of inhaled zanamivir in the treatment of influenza A and B: pooled efficacy analysis. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: Suppl : 23-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10877459> – Full text at http://jac.oxfordjournals.org/cgi/reprint/44/suppl_2/23
 28. Relenza (zanamivir for inhalation). Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline, 2003 (package insert). Accessed from <http://www.InfluenzaReport.com/link.php?id=5>
 29. Varghese JN, McKimm-Breschkin JL, Caldwell JB, Kortt AA, Colman PM. The structure of the complex between influenza virus neuraminidase and sialic acid, the viral receptor. *Proteins* 1992; 14: 327-32. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=1438172>
 30. Varghese JN, Epa VC, Colman PM. Three-dimensional structure of the complex of 4-guanidino-Neu5Ac2en and influenza virus neuraminidase. *Protein Sci* 1995; 4: 1081-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=7549872> – Full text at <http://www.proteinscience.org/cgi/content/abstract/4/6/1081>
 31. Webster A, Boyce M, Edmundson S, Miller I. Coadministration of orally inhaled zanamivir with inactivated trivalent influenza vaccine does not adversely affect the production of antihaemagglutinin antibodies in the serum of healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: Suppl 1:51-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10429840>
 32. Yen HL, Herlocher LM, Hoffmann E, et al. Neuraminidase inhibitor-resistant influenza viruses may differ substantially in fitness and transmissibility. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4075-84. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16189083>

