

## Influenza kompakt: Aktuelle Risikobewertung und Pandemieplanung

W. Haas, Fachgebiet für respiratorisch übertragbare Erkrankungen, Abteilung für Infektionsepidemiologie, Robert Koch-Institut

Influenzaviren zirkulieren weltweit. In den gemäßigten Zonen der Nord- und Südhalbkugel tritt die Erkrankung in saisonalen Wellen in den jeweiligen Wintermonaten auf. In den subtropischen und tropischen Regionen variiert das zeitliche Auftreten in Abhängigkeit von klimatischen und geographischen Faktoren stark und ist weniger gut vorhersagbar (1). Aktuell ko-zirkulieren beim Menschen zwei Influenza A-Subtypen, Influenza A(H3N2) und – seit der Pandemie 2009 – Influenza A(H1N1)pdm09, sowie zwei phylogenetisch verschiedene Linien von Influenza B (Victoria- und Yamagata-Linie) (2). Je nach Region und Jahr sind verschiedene Virus-(Sub-)Typen vorherrschend, so dass sich saisonal ein heterogenes Bild ergibt.

Die Morbidität und Mortalität durch Influenza unterscheiden sich von Jahr zu Jahr und Schätzungen gehen von weltweit jährlich etwa 5 Millionen schweren Erkrankungen und 500.000 Todesfällen aus (3). Etwa ein Drittel der Infektionen bleiben ohne Symptome und die Schwere kann je nach Erreger (Sub-)Typ und Stamm sowie der Immunität in der Bevölkerung durch Kontakt mit Influenzaviren in den Vorjahren stark variieren. Die serologisch nachweisbaren Infektionsraten liegen bei 10-20% der Gesamtbevölkerung und können bei Kindern bis zu 50% betragen (4).

Bei der Immunabwehr spielen neutralisierende Antikörper gegen Hämagglutinin und Neuraminidase eine wichtige Rolle. Influenza A-Viren mit neuen antigenetischen Eigenschaften dieser Oberflächenantigene werden vom Immunsystem nicht sofort erkannt, können sich daher noch rascher von Mensch zu Mensch weltweit ausbreiten und Pandemien auslösen. In Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens, der Virulenz des Erregers und der am stärksten betroffenen Populationen, kann die Schwere von Pandemien sehr unterschiedlich sein. Für die Pandemie von 2009 wurden Schätzungen zwischen 123.000 und 203.000 bzw. 105.700 und 395.600 Todesfällen durch respiratorische Erkrankungen publiziert (5, 6). Für die Pandemie von 1918 liegen diese zwischen 50 und 100 Millionen.

Die Influenzasurveillance muss diesen starken Schwankungen Rechnung tragen und zeitnah sowohl Informationen zur Gesamtzahl der Erkrankungen als auch der Schwere und besonders betroffener Gruppen verfügbar machen. Hieraus leiten sich die Notwendigkeit verschiedener Surveillancesysteme und die besondere Bedeutung einer syndromischen Surveillance ab. Während die Meldung labordiagnostisch gesicherter Erkrankungen durch Influenza eine flächendeckende Erfassung von Fällen erlaubt und zusätzliche fallbasierte Informationen zur Verfügung stellt, kann mittels des am Robert Koch-Institut (RKI) etablierten syndromischen Surveillancesystems der Arbeitsgemeinschaft Influenza und der bevölkerungsbasierten online-Surveillance GrippeWeb die durch Influenza verursachte zusätzliche Krankheitslast in der Bevölkerung wöchentlich geschätzt werden. Für die starke Influenzasaison 2012/13 ergaben diese Schätzungen 7,7 Millionen (95 %-Konfidenzintervall 7,1–8,1 Millionen) zusätzliche Arztbesuche und 4,3 Millionen (95 %-KI 4,0–4,7 Millionen) Influenza-assoziierte Arbeitsunfähigkeiten (bzw. Pflegebedürftigkeit oder die Notwendigkeit der Bettruhe bei Patienten, die keine Krankschreibung benötigen). Die geschätzte Anzahl der grippebedingten zusätzlichen Krankenhauseinweisungen betrug 32.000 (95 %-KI

28.000–35.000) (2). Damit zählte diese Saison zu den drei stärksten Influenzawellen der letzten 10 Jahre.

Das klinische Bild und die Häufigkeit von Komplikationen werden zusätzlich durch individuelle Risikofaktoren, wie dem Alter oder chronische Vorerkrankungen bestimmt. Die häufigste Komplikation ist die virale Pneumonie, die meist gemeinsam mit einer bakteriellen Pneumonie auftritt oder von dieser gefolgt wird (7). Aber auch schwere kardiovaskuläre Komplikationen treten auf und tragen zu einer erhöhten Mortalität bei.

Die Impfempfehlung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO) richtet sich daher gezielt an Menschen mit chronischen Krankheiten der Atmungsorgane, Herz- oder Kreislaufkrankheiten, Leber- oder Nierenkrankheiten, Diabetes mellitus oder andere Stoffwechselkrankheiten, chronische neurologische Grundkrankheiten, wie z. B. Multiple Sklerose mit durch Infektionen getriggerten Schüben, angeborene oder erworbene Immundefizienz oder HIV-Infektion, erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines anderen Grundleidens sowie allen Personen ab einem Alter von 60 Jahren (8). Seit der Saison 2010/11 wird die saisonale Influenzaimpfung auch allen gesunden Schwangeren ab dem 2. Trimenon und Schwangeren mit einer chronischen Grundkrankheit ab dem 1. Trimenon empfohlen. Die Empfehlung gilt auch für Bewohner von Alters- und Pflegeheimen sowie Personen mit erhöhter beruflicher Gefährdung und Personen, die als mögliche Infektionsquelle für von ihnen betreute Risikopersonen fungieren können. Die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfohlene Zusammensetzung der Impfstoffe für die Nord- und Südhalbkugel in der laufenden Saison unterscheidet sich nicht hinsichtlich der enthaltenen Impfantigene (9).

Influenzaviren zirkulieren weltweit auch bei Tieren, insbesondere Wasservögeln. Aufgrund der genetischen Variabilität der Viren und der Möglichkeit einer Rekombination zwischen verschiedenen Subtypen von Influenza A-Viren, kommt es immer wieder zum Überspringen der Artengrenze und zoonotischen Infektionen mit neuen Viren von Vögeln (z.B. Influenza A(H5N1); Influenza A(H7N9)) oder Schweinen (z.B. Influenza A(H3N2)v). Daher besteht kontinuierlich das Risiko der Entstehung neuer Influenzaerreger, die sich leicht von Mensch zu Mensch ausbreiten und eine neue Pandemie auslösen können (10). Weltweit bereiten sich spätestens seit der Publikation des ersten Influenzapandemieplans durch die WHO 1999 Länder auf ein solches Ereignis vor. Auch in Deutschland begannen entsprechende Überlegungen bereits in den 1990er Jahren und im Jahr 2005 wurde der erste Nationale Pandemieplan für Deutschland publiziert. Eine erste Aktualisierung erfolgte 2007 (10). Bereits 2009 mussten sich die Vorbereitungen in Deutschland in der H1N1-Pandemie bewähren. Nach einer umfassenden Evaluation der Pandemie 2009 gehen deren Ergebnisse in die laufende Aktualisierung des Nationalen Influenzapandemieplans ein (11). Das RKI hat die Aufgabe im wissenschaftlichen Teil den Stand der Kenntnis in allen pandemielevanten Bereichen darzustellen mit einer systematischen Bewertung der verfügbaren Evidenz. Beraten wird das RKI hierbei durch den Expertenbeirat Influenza. Ab Sommer 2014 sollen die aktualisierten Kapitel des wissenschaftlichen Teils sukzessive publiziert werden und die entsprechenden Kapitel aus 2007 ersetzen.

Die langjährige Expertise in der Pandemieplanung und Erfahrungen aus der Bewältigung der Influenzapandemie 2009 stellen eine wichtige Grundlage für die Vorbereitung auf Gefahren auch durch andere neu entstehende respiratorische Erreger dar. Prominente Beispiele hierfür sind SARS oder das ebenfalls durch Coronaviren

verursachte Middle Eastern Respiratory Syndrom: MERS-CoV. Seit April 2012 wurden insgesamt 536 laborbestätigte Fälle von MERS-CoV an die WHO gemeldet, darunter 145 Todesfälle (Letalität 27%; Stand 09.05.2014) (12). In 2013 wurden zwei Erkrankungsfälle auch nach Deutschland importiert, von denen einer verstarb. Auch bei MERS-CoV wird ein zoonotisches Reservoir (Dromedare) vermutet. Übertragungen zwischen Familienmitgliedern und Krankenhausaussbrüche wurden berichtet, wobei letztere vermutlich zu einem raschen Anstieg der Fallzahlen beigetragen haben. Eine fortgesetzte Übertragung von Mensch zu Mensch findet laut WHO bisher nicht statt. Die berichteten Fallzahlen haben sich seit März 2014 mehr als verdoppelt, so dass auch in Deutschland mit weiteren importierten Erkrankungen gerechnet werden muss. Bei klinischem Verdacht und entsprechender Expositionsanamnese in einem der betroffenen Länder oder durch Kontakt mit einem Patienten oder Probenmaterial, müssen daher umgehend Maßnahmen zum Schutz vor einer Übertragung eingeleitet werden und eine rasche diagnostische Abklärung erfolgen.

#### Literatur:

1. Buda S, Haas W. Epidemiologie und Pathogenese der Influenza. In: Haas W, Editor. Influenza Prävention, Diagnostik, Therapie und öffentliche Gesundheit. München: Elsevier, Urban und Fischer; 2009. p. 24-35.
2. Buda S, Köpke K, Prahm K, Schweiger B, Wedde M, Duwe S, et al. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2012/13. Robert Koch-Institut, Editor. Königsdruck, Berlin; 2013.
3. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-128.
4. Monto AS, Koopman JS, Longini IM, Jr. Tecumseh study of illness. XIII. Influenza infection and disease, 1976-1981. *American Journal of Epidemiology*. 1985;121(6):811-22.
5. Dawood FS, Iuliano AD, Reed C, Meltzer MI, Shay DK, Cheng PY, et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2012;12(9):687-95.
6. Simonsen L, Spreeuwenberg P, Lustig R, Taylor RJ, Fleming DM, Kroneman M, et al. Global mortality estimates for the 2009 Influenza Pandemic from the GLaMOR project: a modeling study. *PLoS Medicine*. 2013;10(11):e1001558.
7. Kuiken T, Taubenberger JK. Pathology of human influenza revisited. *Vaccine*. 2008;26 Suppl 4:D59-66.
8. STIKO (Ständige Impfkommision). Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: August 2013. *Epidemiologisches Bulletin*. 2013(34):314-44.
9. WHO. WHO recommendations on the composition of influenza virus vaccines 2014. Available from: <http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/en/>.
10. Haas W. Pandemieplanung. In: Haas W, Editor. Influenza Prävention, Diagnostik, Therapie und öffentliche Gesundheit. München: Elsevier, Urban und Fischer; 2009. p. 209-30.

11. Schaade L, Reuss A, Haas W, Krause G. [Pandemic preparedness planning. What did we learn from the influenza pandemic (H1N1) 2009?] Pandemieplanung. Was haben wir aus der Pandemie (H1N1) 2009 gelernt? Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2010;53(12):1277-82.
12. WHO. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) summary and literature update—as of 9 May 2014. Available from:  
[http://www.who.int/csr/disease/coronavirus\\_infections/MERS\\_CoV\\_Update\\_09\\_May\\_2014.pdf?ua=1](http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERS_CoV_Update_09_May_2014.pdf?ua=1).