

# Epidemiologisches *Bulletin*



Aktuelle Daten und Informationen  
zu Infektionskrankheiten und Public Health

36/99

## Zur Prävention der Influenza (Virusgrippe)

Start der Impfkation – neue Therapiemöglichkeit – Vorbereitungen auf Pandemie

Das Gefährdungspotential der Influenza sorgt periodisch für erhebliche individuelle und gesellschaftliche Auswirkungen. Diese Krankheit darf keinesfalls unterschätzt werden. Wichtige Komponenten der erforderlichen Gegenmaßnahmen sind die Schutzimpfung, Medikamente mit spezifischer antiviraler Wirkung und die Vorbereitung auf eventuell zu erwartende Pandemien.

**Bedeutung der Influenza unter klinischem Aspekt:** Es ist immer wieder beeindruckend, wie durch Influenza auch jüngere Menschen rasch schwer erkranken können. Der individuelle Verlauf einer Infektion mit dem Influenzavirus wird bestimmt von der Pathogenität und Virulenz des Virus und der allgemeinen und spezifischen Abwehr des Einzelnen. Bei einer Abwehrschwäche des Organismus (zeitweilig oder ständig, manifest oder latent) entsteht leicht ein Ungleichgewicht zugunsten des Virus. – Gravierend wirkt das Übergreifen der für die Influenza typischen Zellschädigungen der Schleimhaut vom oberen auf den unteren Respirationstrakt mit Kapillarlähmung und Flüssigkeitstransudation (Bild eines Lungenödems), Peribronchitis und – bei bakterieller Superinfektion – die Bronchopneumonie. Die primäre Influenza-Pneumonie ist in der Regel selten, aber besonders gefährlich. Gefürchtet sind auch Komplikationen bzw. durch die Influenza induzierte Begleiterkrankungen am Herzen, dem Gastrointestinaltrakt oder dem ZNS. Belastend wirkt sich eine oft protrahierte Rekonvaleszenz aus. – Mehrere im *Epidemiologischen Bulletin* veröffentlichte Berichte zu schweren Einzelerkrankungen oder Ausbrüchen tragen der Bedeutung der Influenza Rechnung (8/97: 53, 26/97: 174–177, 8/99: 51, 11/99: 67–68).

**Bedeutung der Influenza unter epidemiologischem und sozialem Aspekt:** Die Influenza-Wellen, die in den vergangenen drei Wintern in Deutschland abgelaufen sind, waren glücklicherweise nur mäßig ausgeprägt. Immerhin sind aber im Vergleich zu epidemiefreien Jahren im zeitlichen Rahmen der nachgewiesenen saisonalen Ausbreitungen des Influenzavirus in jedem dieser Jahre 4–5 Mio. akute respiratorische Erkrankungen mit Pflegeaufwand mehr aufgetreten. In der Saison 1998/99 führte eine Ausbreitung der Influenza über 20 Wochen zusätzlich zu etwa 7–8 Mio. Arztkontakten, gut zwei Mio. Fällen von Arbeitsunfähigkeit und etwa 40.000 Krankenhauseinweisungen. Es waren alle Altersgruppen betroffen; die Zahl der 1998/99 an den Folgen einer Influenza gestorbenen Menschen wird von der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) auf 15.000 geschätzt.

Der Anteil der akuten respiratorischen Erkrankungen (ARE) und der Influenza an den Ursachen für Arbeitsunfähigkeit reichte in den letzten Jahren von etwa 25 % in Jahren mit geringer Influenza-Ausbreitung bis 45 % bei ausgedehnterem Influenza-Vorkommen. – Eine Analyse der Kosten der Behandlung von Influenza-Patienten bei Hausärzten ergab für den einzelnen Patienten rund 47 DM für

## Diese Woche:

### Influenza:

- Zur Bedeutung
- Impfkation 1999
  - Studien zur Influenza-Impfung
  - Therapie mit Neuraminidase-Hemmern
- Zur Vorbereitung auf Pandemien

Paratyphus B/Typhus:  
Sachstand zu  
importierten  
Erkrankungen

10. September 1999

ärztliche Leistungen und rund 33 DM für Arzneimittel. In einer Wintersaison mit mittlerer Influenza-Aktivität (wie 1995/96 oder 1998/99) ergeben sich für Deutschland Kosten für die ambulante Behandlung von knapp 400 Mio. DM und für zusätzliche Arzneimittelkosten von rund 280 Mio. DM.<sup>1</sup> Addiert man dazu die Kosten der stationären Behandlung und die beträchtlichen Aufwendungen für Arbeits- und Erwerbsunfähigkeit, können jährliche Kosten von 2–3 Milliarden DM angenommen werden. – Für 1995/96 werden indirekte Kosten durch Produktionsausfall in einer Höhe von 1,8 Milliarden DM geschätzt.<sup>1</sup>

#### Influenza-Impfaktion 1999

Gegenwärtig läuft die Vorbereitung auf die kommende Saison. Die zuständigen Bundesinstitute, das Robert Koch-Institut und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI), fordern – wie jedes Jahr – dazu auf, in den nächsten Wochen vorbeugend Schutzimpfungen gegen Influenza durchzuführen.

**Zielgruppen der Impfung:** Die Impfpflicht betrifft besonders Personen mit bestimmten **Grundleiden**, für die eine Influenza-Erkrankung eine besondere Gefährdung darstellen könnte:

- chronische Lungenerkrankungen,
- chronische Herz-Kreislauf-Erkrankungen,
- chronische Leber- und Nierenerkrankungen,
- Diabetes mellitus u. a. Stoffwechselerkrankungen,
- chronische Anämien,
- angeborene und erworbene Immundefekte.

Darüber hinaus wird die Influenza-Schutzimpfung allen über 60-Jährigen empfohlen und auch allen, die im Beruf einer erhöhten Infektionsgefahr ausgesetzt sind oder die Infektion auf andere übertragen können (z. B. medizinisches Personal, Personen in Tätigkeiten mit umfangreichem Publikumsverkehr).<sup>2</sup>

Bei der **Impfung von Kindern**, die z. B. bei chronischen Atemwegserkrankungen oder längerer Behandlung mit Acetylsalicylsäure indiziert und ab vollendetem 6. Lebensmonat möglich ist, sind die Fachinformationen der Impfstoffhersteller sorgfältig zu beachten, weil die Impfdosis oder die Zahl der erforderlichen Impfungen variieren können.

Die Gesamtumfang der durch ihre Disposition oder Exposition definierten Risikogruppen, für die eine vorbeugende Schutzimpfung gegen Influenza sinnvoll ist, wird für Deutschland auf 25 Millionen Personen geschätzt. Dem stehen rund 9–10 Millionen Geimpfte gegenüber. Obwohl sich die Inanspruchnahme der Influenza-Impfung in den letzten Jahren deutlich erhöht hat, war die Beteiligung in Deutschland bisher immer noch vergleichsweise gering. Eine Umfrage ergab relativ hohe Defizite bei den beruflich besonders exponierten Personen, sowohl im medizinischen Bereich als auch bei Tätigkeiten mit starkem Publikumsverkehr.<sup>3</sup>

**Organisation/zeitlicher Ablauf:** Diese Impfung wird im Rahmen einer ›Aktion‹ angeboten, weil sie der gezielten Vorbereitung auf eine bestimmte epidemische Situation dient und die Dauer des Impfschutzes zeitlich begrenzt ist. Sie sollte rechtzeitig vor Beginn der ›Saison‹, d. h. möglichst im September und Oktober, durchgeführt werden, kann aber auch später, bis zu einem sich andeutenden gehäuftem Auftreten von Influenza erfolgen. Der Impfschutz beginnt frühestens nach einer Woche, ist nach etwa zwei Wochen vollständig und besteht mindestens 6–10 Monate.

Es wird dazu aufgefordert, das Angebot dieser Schutzimpfung vor allem im Rahmen der hausärztlichen, heimärztlichen und betriebsärztlichen Betreuung an die Gefährdeten

heranzutragen. – Im Rahmen einer telefonischen Befragung von 1.127 Personen in Berlin und Stuttgart (19 % bzw. 11 % von ihnen waren geimpft) gaben 50 % der nichtgeimpften Personen mit bestehendem Risiko zu erkennen, dass ihnen dieses Risiko nicht bewusst war. Die Hälfte von ihnen würde sich auf Anraten eines Arztes impfen lassen.<sup>3</sup>

**Impfstoff:** Die heute verwendeten Influenza-Impfstoffe sind einheitlich sog. Spaltimpfstoffe, die Spaltprodukte des Virus, nämlich hochgereinigte Fraktionen der Oberflächenantigene, enthalten. Sie sind dadurch besonders gut verträglich und nebenwirkungsarm. Neu ist der teilweise Verzicht auf herkömmliche quecksilberhaltige Konservierungsmittel. Die Sicherheit jeder Impfstoffcharge wird vom Paul-Ehrlich-Institut kontrolliert. In Deutschland sind gegenwärtig neun verschiedene gleichwertige Influenza-Impfstoffe zugelassen (eine Übersicht bietet die *homepage* des PEI: <http://www.pei.de/fluimpf.htm>).

Die Zusammensetzung des aktuellen Impfstoffes beruht auf Empfehlungen der WHO, die Ergebnisse der international gut ausgebauten Surveillance berücksichtigen und von den zuständigen Gremien auf europäischer Ebene übernommen wurden.<sup>4,5</sup> In Deutschland produzierte und zugelassene Impfstoffe enthalten

- als **Influenza-A(H3N2)-Komponente** einen dem Referenzstamm **A/Sydney/5/97** ähnlichen Stamm,
- als **Influenza-A(H1N1)-Komponente** einen dem Referenzstamm **A/Beijing/262/95** ähnlichen Stamm,
- als **Influenza-B-Komponente** einen dem Referenzstamm **B/Beijing/184/93** ähnlichen Stamm (für Europa wurde insbesondere **B/Yamanashi/166/98** empfohlen).

Der internationalen Situation entsprechend wurden die A/H3N2-, die A/H1N1- und die B-Komponente gegenüber der vorigen Saison nicht geändert. Damit soll den auf der nördlichen Hemisphäre in der kommenden Saison mit hoher Wahrscheinlichkeit zu erwartenden Varianten des Influenzavirus wirksam begegnet werden.

**Zur Wirksamkeit der Influenza-Schutzimpfung:** Die Influenza-Impfung leistet einen wichtigen Beitrag zum Schutz der Gesundheit. Der Schutz vor Erkrankungen und deren Komplikationen ihrer Durchführung immer noch selten. Hier sind besonders einige *evidence-based-medicine* Kriterien erfüllende Untersuchungen in den USA interessant: Nichol et al.<sup>6</sup> wiesen nach, dass bei geimpften Arbeitnehmern 43 % weniger Arbeitsunfähigkeitstage in Folge von Atemwegserkrankungen auftraten und 44 % weniger Arztbesuche aus diesem Grunde verzeichnet wurden. Die Kosteneinsparungen wurden für die USA mit 46,85 \$ pro geimpfte Person berechnet. – In einer im März 1999 veröffentlichten Studie von Wilde et al.<sup>7</sup> wurde die Effektivität der Impfung bei Mitarbeitern des Gesundheitswesens mit 88 % für Influenza A und 89 % für Influenza B bezüglich einer serologisch definierten Infektion nachgewiesen. Die Zahl der Erkrankungstage mit akuten fieberhaften Erkrankungen der Atemwege war in der geimpften Gruppe um 53 % geringer als in der Kontrollgruppe. Die Autoren empfehlen daher die jährliche Influenza-Impfung der Mitarbeiter im Gesundheitswesen. – In einer Kosten-Nutzen-Studie, die im Juli 1999 veröffentlicht wurde, kommen White et al.<sup>8</sup> zu dem Ergebnis, dass die Influenza-Impfung bei Schulkindern in den USA zu Kosteneinsparungen pro Kind von 4 \$ bei Individualimpfung und 34,8 \$ bei Gruppenimpfung führt. Die Autoren empfehlen die Diskussion einer Impfstrategie für Schulkinder.

Zur Therapie der Influenza mit Neuraminidase-Inhibitoren Neben der Influenza-Impfung gab es bisher lediglich die Möglichkeit einer antiviralen Chemotherapie und -prophylaxe mit **Amantadin**. Wegen der ausschließlichen Wirksamkeit

gegen Influenza-A-Virusinfektionen, deutlicher Nebenwirkungen und rascher Resistenzentwicklung erfolgte der Einsatz nur in begrenztem Umfang.

Ab Oktober steht mit dem Wirkstoff **Zanamivir** (Handelspräparat Relenza® der Firma Glaxo Wellcome) ein erstes Präparat aus der Klasse der **Neuraminidase-Hemmer** zur ärztlichen Verordnung auch in Deutschland zur Verfügung. Während das Amantadin die intrazelluläre Vermehrung des Influenza-A-Virus unterdrückt, hemmt Zanamivir sowohl bei Influenza A als auch bei Influenza B die Freisetzung von Viren aus infizierten Zellen und die Penetration in neue Zellen. Eine Gabe soll innerhalb der ersten zwei Tage nach Auftreten erster Krankheitssymptome bei Personen ab 12 Jahren erfolgen. Das Mittel muss fünf Tage inhaliert werden. Es ist eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Minderung des klinischen Schweregrades und eine Reduzierung der Ansteckungsfähigkeit zu erwarten.

Die Substanz gilt als besonders nebenwirkungsarm. Eine vorerst nur im Rahmen von Experimenten und einer Studie beobachtete prophylaktische Wirksamkeit muss noch weiter untersucht werden, Resistenzen sind offensichtlich möglich, die Mechanismen ihrer Entstehung noch unklar. Die Auswirkungen des therapeutischen Einsatzes von Neuraminidase-Hemmern unter den Bedingungen natürlicher Influenza-Virusinfektionen müssen jetzt in klinisch-epidemiologischen Studien näher untersucht werden.

Zunächst erscheint die Anwendung nur im Zusammenhang mit dem gesicherten Auftreten von Influenza (ggf. auch im Zusammenhang mit diagnostischen Schnelltesten) sinnvoll. Mit den Substanzen GS 4071/GS 4104 werden in naher Zukunft auch oral anwendbare Neuraminidase-Hemmer verfügbar sein. Die antivirale Chemotherapie ergänzt die verfügbaren Maßnahmen gegen die Influenza. Die Bedeutung der Influenza-Schutzimpfung wird durch diese neue Möglichkeit keinesfalls eingeschränkt, denn vorbeugen ist besser als heilen!

Zur Vorbereitung auf mögliche Influenza-Pandemien

Influenza-Pandemien, d.h. weltweite Influenza-Epidemien, entstehen in bestimmten Abständen durch die Ausbreitung neuer Subtypen des Influenza-A-Virus. Die letzten großen Pandemien haben die Länder der Erde unvorbereitet und z. T. sehr hart getroffen (1918 die sog. Spanische Grippe, Subtyp H1N1, 1957 die sog. Asiatische Grippe, Subtyp H2N2, 1968 die sog. Hongkong-Grippe, Subtyp H3N2, und 1977 die sog. Russische Grippe, Subtyp H1N1).

Neue Subtypen können auf dreierlei Weise ihren Anfang nehmen: durch ein sog. Reassortment (Austausch von Gensegmenten zweier verschiedener Subtypen, z. B. bei einer Doppelinfektion), die direkte Übertragung eines für den Menschen neuen Subtypen vom Tier oder auch das Wiederauftauchen ›alter‹ Subtypen, gegen die keine Immunität mehr besteht. Ein neuer Subtyp wird nur dann gefährlich, wenn er eine ausreichende Infektiosität und damit die Fähigkeit zur raschen Ausbreitung besitzt.

Ein weltweit gut funktionierendes Surveillance-System (110 nationale Influenza-Zentren, Möglichkeiten der Virus-Feintypisierung bzw. Sequenzierung) schafft heute bessere Voraussetzungen, unter neuen Influenza-Stämmen solche mit pandemischem Potential frühzeitig zu erkennen. Ebenso haben sich die Möglichkeiten der Prophylaxe (speziell der Impfstoffe) und der antiviralen Therapie verbessert. Dadurch kann eine gewisse Vorbereitung erfolgen.

Das Auftreten einer Reihe von Infektionen durch Influenza-virus A, Subtyp H5N1, in Hongkong hatte kurzzeitig die Gefahr einer bevorstehenden Pandemie beschworen.<sup>9,10</sup> Glücklicherweise kam es nicht zu einer Ausbreitung. Dieses Vorkommnis war jedoch Anlass für die WHO, eine *pandemic task force* und Richtlinien für den Fall einer Pandemie zu entwickeln.<sup>11</sup> Anfang 1999 wurde ein Pandemie-Plan (*Influenza Pandemic Preparedness Plan*) veröffentlicht<sup>12</sup>, der fünf verschiedene, epidemiologisch definierte Phasen der Aktivität unterscheidet und den nationalen Gesundheitsbehörden helfen soll, sich besser auf die Bedrohung durch eine Pandemie vorzubereiten. Grundlage sind eine globale, lückenlose Influenza-Surveillance und eine weltweite Kommunikation und Koordination aller beteiligten Institutionen. Jeder einzelne Staat ist aufgefordert, eigene nationale Pläne zu entwickeln. Für Deutschland besteht noch kein Influenza-Pandemie-Vorsorgeplan. Es wurden aber erste Vorbereitungen getroffen. Spezielle Vorschläge zu notwendigen Maßnahmen werden derzeit u.a. von der Arbeitsgruppe Seuchenschutz am RKI erarbeitet und mit allen Verantwortlichen abgestimmt.

1. Kressin BW, Hallauer JF: Influenza – Ökonomische Bedeutung der Schutzimpfung. *Deutsches Ärzteblatt* 1996; 6: 250–251
2. Impfeempfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut, Stand März 1998. *Epid Bull* 15/98
3. RKI: Wie wurde das Angebot der Influenza-Schutzimpfung im Herbst 1998 angenommen? *Epid Bull* 50/98: 356–358
4. WHO: *WER* 8/99: 57–61 (26.02.99)
5. RKI: WHO-Empfehlung zur Zusammensetzung des Influenza-Impfstoffes in der Saison 1999/2000. *Epid Bull* 18/99: 133
6. Nichol KL et al.: The Effectiveness of Vaccination Against Influenza in Healthy Working Adults. *N Engl J Med* 1995; 333: 889–893
7. Wilde JA et al.: Effectiveness of Influenza Vaccine in Health Care Professionals. *JAMA* 1999; 281: 908–913
8. White T et al.: Potential Cost Savings Attributable to Influenza Vaccination of School-aged Children. *Pediatrics*; 103, No. 6, Juni 1999
9. RKI: Erstmals Influenzavirus A des Subtyps H5N1 beim Menschen nachgewiesen. *Epid Bull* 37/97: 257
10. RKI: Aktuelles vom Influenza-A-Virus. *Epid Bull* 48/97: 342
11. Snacken R, Kendal AP, Haaheim LR, Wood JM: The next influenza pandemic: Lessons from Hong Kong, 1997. *Emerging Infectious Diseases* 1999; Vol. 5, No. 2, March-April 1999
12. WHO: Influenza pandemic preparedness plan. The role of WHO and guidelines for national or regional planning. WHO Geneva, 1999

**Hinweis:** Im Oktoberheft der Zeitschrift *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* wird das Thema ›Influenza‹ in mehreren Originalbeiträgen ausführlich behandelt.

### Sachstand: Paratyphus B nach Türkei-Reisen, Typhus nach Tunesien-Reisen

Im Rahmen der aktiven Ermittlung weiterer **Paratyphus-B**-Infektionen im Zusammenhang mit Reisen in die **Türkei** (s. *Epid. Bull.* 35/99: 262) wurden durch die Gesundheitsbehörden Deutschlands in der letzten Woche 15 weitere Fälle erfasst. Damit sind bisher insgesamt 21 Fälle von Paratyphus B (19 Erkrankungen, eine Ausscheiderin) nach Reisen in die Türkei – Raum **Antalya/Alanya** – bekannt geworden (Stand: 9.9.99). In sechs Fällen wurde bisher der **Lysotyp Taunton** bestätigt. Damit erhöhte sich die Zahl der in diesem Zusammenhang in Europa insgesamt erfassten Paratyphus-B-Infektionen auf 198. Der Ausbruch wird gegenwärtig in internationaler Zusammenarbeit untersucht, in der nächsten Woche wird eine internationale Fall-Kontroll-Studie unter Beteiligung der Bundesländer und des RKI anlaufen.

Zu den drei **Typhus-Erkrankungen** nach Rückkehr aus **Tunesien (Lysotyp N)** wurden vier weitere Fälle gemeldet. – Es wird erneut gebeten, alle im Zusammenhang mit Reisen in die genannten Länder relevanten Stämme an das NRZ am RKI (Bereich Wernigerode) einzusenden.