

Prinzipien und Aspekte der Seuchenalarmplanung am Beispiel der Influenzapandemieplanung

Seuchen im 21. Jahrhundert

Infektionskrankheiten stehen mit geschätzten 15 Millionen Todesfällen pro Jahr weltweit an zweiter Stelle der Todesursachen [1]. Die Kontrolle und Bekämpfung wird durch die Entwicklung von Resistenzen der Erreger gegen die verfügbaren Medikamente erschwert. Ein wichtiges Beispiel ist die Ausbreitung multiresistenter Tuberkuloseerreger [2]. Andere Erreger, wie z. B. das West-Nil- oder Dengue-Virus, haben sich auf Regionen ausgebreitet, in denen sie bisher keine Rolle spielten [3, 4]. Immer wieder kam es in den letzten Jahren zu Ausbrüchen mit „neuen“ Infektionserregern aus einem bekannten oder unbekannten zoonotischen Reservoir, denen es gelang, die Speziesbarriere zu überwinden. Der jüngste, weltweit größte Ausbruch des Marburg-Virus in Angola mit 266 Erkrankungen innerhalb eines Monats, davon 244 mit tödlichem Ausgang (Letalität >90%) [5] (Stand 22.4.2005), die Ausbrüche von Ebola-, Hendra- und Nipah-Viren in den letzten Jahren sowie die rasche weltweite Ausbreitung des schweren akuten respiratorischen Syndroms (SARS) sind eindrucksvolle Beispiele für das epidemische Potenzial neuer Krankheitserreger [6, 7, 8]. Begünstigende Faktoren für das Auftreten neuer Krankheitserreger sind die wachsende Weltbevölkerung mit Armut, mangelnden Versorgungsstrukturen und schlechten hygienischen Bedingungen insbesondere in Krisengebieten sowie die zunehmende Migration. Von wachsen-

der Bedeutung ist auch die Zerstörung der natürlichen Ökosysteme [9].

Infektionskrankheiten wie Cholera oder Malaria sind häufig die Folge natürlicher Katastrophen wie Überschwemmungen, Dürre und Erdbeben. Sie können durch regionale oder weltweite Ausbreitung innerhalb kurzer Zeiträume aber auch zur Katastrophe werden. Dies belegen die historischen Daten über die Influenzapandemien im letzten Jahrhundert. Die Zahl der Todesfälle allein durch die Pandemie der „spanischen Grippe“ von 1918 wird auf 20–40 Millionen geschätzt und überstieg damit die Anzahl der Toten im 1. Weltkrieg [10].

Das Risiko weltweiter Epidemien ist durch die steigende Mobilität der Menschen weiter gestiegen. Die explosive Ausbreitung von SARS mit mehr als 3000 Erkrankungen – darunter mehr als 100 Todesfällen, verteilt auf 20 Länder und alle Kontinente – innerhalb des ersten Monats nach der Warnung durch die WHO im Jahr 2003 belegt dies eindrucksvoll. Die Möglichkeit der gezielten oder unbeabsichtigten Freisetzung von Erregern mit pandemischem Potenzial [Laborinfektionen wurden als Ursache der SARS-Ausbrüche in Singapur (September 2003) und Beijing (April 2004) nachgewiesen und sind auch die vermutete Quelle für das Wiederauftreten von Influenza A/H1N1 mit weltweiter Zirkulation im Jahr 1977/78] muss ebenfalls berücksichtigt werden und unterstreicht die Notwendigkeit vorbereitender Maßnahmen.

Pandemisches Potenzial der Influenza

Fast jedes Jahr kommt es in Deutschland zu einer Influenzaepidemie, die meist zwischen Januar und März das gesamte Land erfasst und zu mehreren Millionen Erkrankungen mit mehreren Tausend Hospitalisierungen und Todesfällen führt. Für die Saison 2002/2003 schätzte die Arbeitsgemeinschaft Influenza, dass es innerhalb von nur 6–8 Wochen zu 4,5–5 Millionen zusätzlichen Arztbesuchen, mindestens 1,5–2 Millionen Arbeitsunfähigkeiten (unter den 16- bis 60-Jährigen), etwa 20.000–30.000 Hospitalisierungen sowie zwischen 12.000 und 20.000 zusätzlichen Todesfällen gekommen ist [11].

Dennoch wird die saisonal wiederkehrende Influenza nicht nur von medizinischen Laien weiterhin unterschätzt. Ein Zeichen hierfür ist die umgangssprachliche Gleichsetzung grippaler Infekte mit der echten Virusgrippe oder der Influenza. Während etwa 200 verschiedene Viren als Erreger akuter Atemwegsinfektionen gefunden werden, wird die echte Virusgrippe durch Subtypen des Influenza-A-Virus oder durch das Influenza-B-Virus ausgelöst, die in saisonal und regional unterschiedlichem Ausmaß beim Menschen zirkulieren.

Im Gegensatz zu anderen Viren, die primär den Atemtrakt befallen und vornehmlich im Kindesalter zu systemischen Symptomen mit Fieber führen, ist die Influenza durch schwere fieberhafte Erkrankungen

in allen Altersgruppen gekennzeichnet. Charakteristisch ist der plötzliche Beginn mit Fieber, Muskel- und Kopfschmerzen und zunächst trockenem Husten. Für diesen typischen Symptomkomplex, der während einer Influenzaepidemie einen hohen diagnostischen Vorhersagewert besitzt, wurde der Begriff der influenza-like illness (ILI) geprägt.

► **Die Gefahr durch die saisonal wiederkehrende Influenza wird nicht nur von medizinischen Laien unterschätzt**

Neben einer Schädigung des respiratorischen Epithels spielt möglicherweise eine vorübergehend reduzierte Abwehr bei der Entstehung von Komplikationen durch eine bakterielle Superinfektion eine Rolle. Gefürchtet sind perakute Verlaufsformen mit akuter Viruspneumonie, Myokarditis oder Enzephalopathie, die innerhalb von Stunden bis Tagen zum Tod führen können.

Die jährlich wiederkehrende Ausbreitung der saisonalen Influenza in der Bevölkerung wird durch die fortlaufenden molekularen Veränderungen in den Oberflächenantigenen, insbesondere des Hämagglutinins, ermöglicht. Die Bindung des Hämagglutinins an Sialinsäure-Rezeptoren in den Atemwegen ermöglicht die Infektion und ist ein wesentlicher Faktor für die Spezies-Spezifität [12]. Die Anhäufung von Punktmutationen in dem für das Hämagglutinin kodierenden Gen, die durch die fehlende „Proofreading“-Aktivität der RNA-Polymerase gefördert wird, führt dazu, dass neutralisierende Antikörper das Virus nicht erkennen und eine Infektion verhindern. Dieses Phänomen wird als Antigen-Drift bezeichnet. Impfstoffe gegen Influenza basieren primär auf der Induktion neutralisierender Antikörper gegen das Hämagglutinin und müssen daher ständig an die aktuell zirkulierenden Viren angepasst werden. Wie eine kürzlich erschienene Arbeit zur genetischen Evolution des Hämagglutinins von Influenza A/H3N2-Viren zwischen 1968 und 2003 zeigt, kann ein einziger Aminosäureaustausch die antigenetischen Eigenschaften grundlegend verändern [13].

Eine weitere Voraussetzung für die rasche Ausbreitung der Influenzaviren von

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2005 · 48:1020–1027
DOI 10.1007/s00103-005-1120-8
© Springer Medizin Verlag 2005

W. H. Haas

Prinzipien und Aspekte der Seuchenalarmplanung am Beispiel der Influenzapandemieplanung

Zusammenfassung

In den letzten Jahren ist zunehmend deutlich geworden, dass ungeachtet der Fortschritte der Medizin Infektionskrankheiten nicht an Bedeutung verloren haben, sondern das Risiko weltweiter Epidemien gestiegen ist. Aufgrund ihrer hohen Infektiosität und der raschen Ausbreitung von Mensch zu Mensch stellt die Entstehung neuer Influenzaviren mit pandemischem Potenzial eine besondere Bedrohung dar. Ein Pandemievirus trifft auf eine immunologisch „naive“ Bevölkerung, in der es sich wie ein Lauffeuer ausbreiten kann. Drei Pandemien allein im vergangenen Jahrhundert belegen, dass die Entstehung einer Influenzapandemie kein hypothetisches Risiko darstellt. Aktuell muss befürchtet werden, dass durch die zunehmende Anpassung der endemisch in Asien zirkulierenden aviären Influenzaviren an den Men-

schen ein neues Pandemievirus entstehen kann. Mit der Veröffentlichung des Nationalen Influenzapandemieplans für Deutschland zu Beginn dieses Jahres hat die diesbezügliche Planung und Vorbereitung ein wesentliches Etappenziel erreicht. Die Umsetzung der erforderlichen Maßnahmen muss nun rasch vorangetrieben werden, wobei diese weit über den Bereich des Gesundheitssystems hinausgehen. Die langfristige Zielsetzung ist eine bessere Vorbereitung auf Gesundheitsgefahren, insbesondere durch die Entstehung neuer Seuchen unter den Bedingungen einer zunehmenden globalen Vernetzung.

Schlüsselwörter

Influenza · Pandemie · H5N1 ·
Aviäre Influenza · General Preparedness

Principles of epidemic emergency preparedness planning: the example of the German Influenza Pandemic Preparedness Plan

Abstract

Despite significant medical progress, recent events have shown that infectious diseases have not lost significance. Indeed, the threat of worldwide epidemics has increased. Due to their high infectiousness and rapid person-to-person transmissibility, the emergence of new influenza viruses with pandemic potential poses an especially alarming situation in this regard. The world population would be “immunologically naïve” to a new pandemic virus, permitting explosive spread of the disease. During the last century, three influenza pandemics have demonstrated that this is not merely a hypothetical risk. Currently it is feared that the possible human adaptation of avian influenza viruses that have recently become endemic in birds in Southeast Asia could result in a new

pandemic strain. With the publication of the German Influenza Pandemic Preparedness Plan, preparation for this potential threat has reached an important stage in Germany. The implementation of the plan, which includes measures that go beyond the scope of public health, must now proceed swiftly. The long-term goal of pandemic preparedness planning is to be better equipped to deal with potential health threats in general, in particular those ensuing from the emergence of new infectious diseases under conditions of a growing global network.

Keywords

Influenza · Pandemics · H5N1 ·
Avian influenza · General preparedness

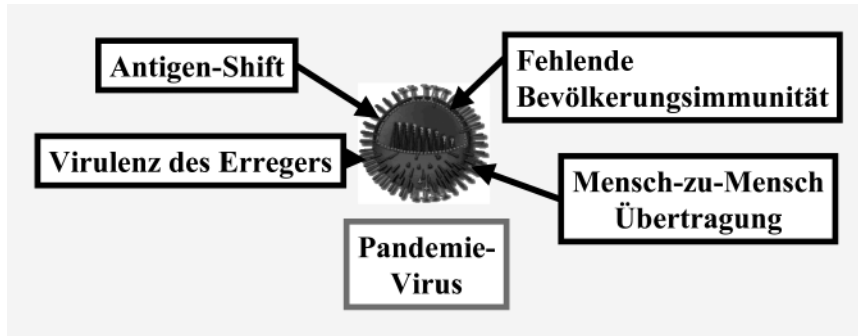


Abb. 1 ▲ Voraussetzungen für eine Influenzapandemie. Pandemie: weltumspannende Epidemie

Mensch zu Mensch beruht auf ihrer hohen Infektiosität. Zur Verdeutlichung sind in **■ Tabelle 1** das infektiöse Potenzial von SARS und Influenza einander gegenübergestellt.

Die Aufteilung des Genoms der Influenza-A-Viren in 8 Segmente erlaubt zusätzlich eine genetische Variation durch Mischung der Segmente bei Doppelinfektionen mit verschiedenen Virusstämmen und -subtypen. Dieser Prozess wird auch als genetisches Reassortment bezeichnet. Es ermöglicht eine sprunghafte Änderung der antigenetischen Eigenschaften der Viren, die auch als Antigen-Shift bezeichnet wird [14].

Während beim Menschen bisher nur 3 verschiedene Influenza-A-Subtypen mit den Hämagglutininen H1, H2 und H3 zirkulierten, wurden bei den Influenzaviren von (Wasser-)Vögeln (aviäre Influenzaviren) weltweit 16 verschiedene Hämagglutinine beschrieben [15]. Durch ein Reassortment zwischen aviären und humanen Influenza-A-Viren kann die Phase der Adaptation an den Menschen stark verkürzt und das Überspringen der Speziesbarriere durch neue Subtypen, die bisher noch nicht beim Menschen vorkommen, ermöglicht werden [16, 17].

Doppelinfektionen mit unterschiedlichen Virussubtypen setzen das Vorhandensein entsprechender Rezeptoren für das jeweilige Hämagglutinin voraus. Rezeptoren für humane und aviäre Influenza-A-Viren werden im Respirationstrakt von Schweinen gefunden, worauf die Hypothese vom Schwein als so genanntes „Mischgefäß“ (mixing vessel) für ein Reassortment zwischen humanen und aviären Influenzaviren beruht. Allerdings kann auch eine kontinuierliche Anpassung aviärer Viren an den Menschen durch Mutation und Se-

lektion zu einer Infektion mit neuen Influenza-A-Virussubtypen führen und somit auch der Mensch potenziell als ein Mischgefäß bei Doppelinfektionen dienen. Rezeptoren, die durch aviäre Influenza-A-Viren erkannt werden, können in anderen Geweben als dem Respirationstrakt auch beim Menschen gefunden werden. So wurde erst kürzlich die Hypothese aufgestellt, dass beobachtete Konjunktivitiden durch aviäre Influenza-A/H7-Viren 2003 auf diese Rezeptorspezifität beruhen [12].

Gegenüber neuen Influenza-A-Subtypen ist die menschliche Bevölkerung immunologisch „naiv“, wodurch es zu einer raschen, weltweiten Ausbreitung und zu besonders schweren Erkrankungen kommen kann. Voraussetzungen hierfür sind eine Pathogenität des Virus für den Menschen und eine effektive Transmission von Mensch zu Mensch (**■ Abb. 1**).

Aktuelle Risikoeinschätzung

Im letzten Jahrhundert kam es zu 3 Influenzapandemien, die jeweils den Startpunkt für die Zirkulation eines neuen viralen Subtyps in der humanen Population darstellten (**■ Tabelle 2**). Nach Meinung internationaler Experten ist eine erneute Influenzapandemie unausweichlich und steht möglicherweise kurz bevor [18]. Diese Annahme wird durch verschiedene Entwicklungen unterstützt:

1. Seit dem Jahr 2000 wurden weltweit 15 Influenzaausbrüche durch hochpathogene aviäre Influenzaviren bei Geflügel mit insgesamt mehr als 200 Millionen verendeten oder getöteten Tieren registriert. Diese Zahl ist 10fach höher als die Gesamtzahl der während 23 Ausbrüchen in den vergangenen 40 Jahren getöteten Tiere [19].

2. Das Vorkommen der aviären Influenza A/H5N1 wird von der Welttiergesundheitsorganisation (OIE) aktuell in 9 Ländern (Korea, Vietnam, Japan, Thailand, Kambodscha, Hongkong (SARPRC), Indonesien, Volksrepublik China und Malaysia) bestätigt. Es muss davon ausgegangen werden, dass sich das Virus bei Vögeln/Tieren in diesen Regionen im Sinn einer endemischen Infektion etabliert hat [20].

3. Das virale Wirtsspektrum, insbesondere die Pathogenität gegenüber Säugetieren hat sich erweitert (Mäuse, Katzen, Tiger), während die Infektionen bei Wildvögeln weiterhin vorwiegend asymptomatisch verlaufen [21, 22].

4. Mit Stand vom 14.4.2005 sind laut WHO in Kambodscha, Thailand und Vietnam seit dem 28. Januar 2004 insgesamt 88 Menschen durch aviäre Influenza A/H5N1 erkrankt. 51 sind verstorben. Zunehmend werden Cluster mit Erkrankungen mehrerer Familienmitglieder beobachtet, wobei sich das Altersspektrum vom Kindes- in das Erwachsenenalter verschiebt.

► Nach Meinung internationaler Experten ist eine erneute Influenzapandemie unausweichlich

Eine wahrscheinliche Übertragung von Mensch zu Mensch konnte bisher nur bei 2 Erkrankungen in einer Familie (Mutter und Tante eines an Influenza A/H5N1 verstorbenen Kindes) in Thailand nachgewiesen werden [23]. Die effiziente Transmission von Mensch zu Mensch ist damit der bisher noch fehlende Schritt zu einem Virus mit pandemischem Potenzial (**■ Abb. 1**).

Wurzeln der Pandemieplanung in Deutschland

Die Wurzeln einer weltweiten Influenzapandemieplanung gehen auf Forderungen aus dem Jahr 1993 im Rahmen des internationalen Symposiums der Gruppe d'Étude et d'Information sur la Grippe (GEIG) in Berlin zurück [24]. Ein Musterplan, der die wesentlichen Elemente einer nationalen Pandemieplanung aufzeigt und den Mitgliedsstaaten als Grundlage dienen sollte, wurde von der WHO 1999 veröffentlicht [25]. Auf Initiative der Leitung des Robert Koch-Instituts (RKI)

wurden erste grundlegende Überlegungen zur deutschen Pandemieplanung durch die Bund-Länder-Arbeitsgruppe Seuchenschutz (AGS) erarbeitet und im Oktober 2001 publiziert [26]. Basierend auf einem Beschluss der 74. Gesundheitsministerkonferenz beauftragte das Bundesministerium für Gesundheit das RKI im gleichen Jahr, eine Expertengruppe „Influenzapandemieplanung“ einzurichten. Diese sollte in Abstimmung mit den Ländern und unter Berücksichtigung der föderalen Organisation der Bundesrepublik Deutschland sowie der grundsätzlichen Zuständigkeit der Länder und Gemeinden für die Durchführung der Maßnahmen zum Infektions- und Katastrophenschutz einen nationalen Pandemieplan auf der Grundlage der WHO-Empfehlungen erarbeiten. Der Entwurf der Expertengruppe für einen gemeinsam von Bund und Ländern getragenen Influenzapandemieplan für Deutschland wurde im Frühjahr 2004 den Ländern zur weiteren Beratung übergeben und dieser im Januar 2005 auf den Internetseiten des RKI publiziert (Teil I: Empfehlungen und Teil II: Konzepte und Analysen). Die Publikation des Aktionsplans (Teil III) folgte im April 2005 [27, 28]. Der Nationale Influenzapandemieplan soll fortlaufend fortgeschrieben werden und in Konsultation mit Fachgesellschaften und anderen betroffenen Organisationen um einen tech-

nischen Anhang zur Unterstützung bei der Umsetzung ergänzt werden.

Ziele der vorbereitenden Planung

Das Hauptziel der Planung und Vorbereitung auf eine Influenzapandemie ist die Reduktion von Morbidität und Mortalität in der Bevölkerung. Aufgrund des raschen Anfalls großer Fallzahlen kommt es durch eine Pandemie schnell zu einer Überlastung der Ressourcen im medizinischen Bereich, die dann auch für andere Erkrankungen und Notfälle nicht mehr zur Verfügung stehen. Gleichzeitig droht der Ausfall zentraler Versorgungseinrichtungen, sodass die Sicherstellung der öffentlichen Ordnung und Sicherheit bei der Planung berücksichtigt werden muss. Alle Maßnahmen müssen daher darauf abzielen, die Dynamik der Krankheitsausbreitung zu verlangsamen sowie ambulante Versorgungsstrukturen zu stärken, um stationäre Behandlungsmaßnahmen für entsprechend schwere Erkrankungen und Komplikationen vorzubehalten sowie die Versorgung und Sicherheit der Bevölkerung zu gewährleisten. Die erforderlichen Maßnahmen gehen hierbei weit über den Gesundheitsbereich hinaus und betreffen die gesamte Bevölkerung.

Als Grundlage der Planung müssen Szenarien entwickelt werden, die die Belastungen der verschiedenen durch eine Pande-

mie betroffenen Bereiche realistisch aufzeigen. In diesem Zusammenhang wird international mit einem „wahrscheinlichen Szenario“ und einer Erkrankungsrate mit Symptomen, die zu einem Arztbesuch führen, von etwa 30–35% gearbeitet. Weder die Konstruktion von „Horrorsszenarien“ mit Erkrankungsrate von 50% (wie sie bei Kindern und Jugendlichen in der Pandemie von 1957/58 beobachtet wurden), noch Erkrankungsrate von 15% und darunter sind für eine realistisch umsetzbare und wirksame Vorbereitung hilfreich. Nach den Berechnungen, die dem Nationalen Influenzapandemieplan zugrunde liegen, würde es bei einer Erkrankungsrate von 30% ohne Intervention zu etwa 13 Millionen zusätzlichen Arztbesuchen, 360.000 Krankenhauseinweisungen und 96.000 Toten kommen.

Die mathematische Modellierung der Folgen einer Influenzapandemie, deren Ausbreitung und insbesondere der Wirksamkeit von Gegenmaßnahmen gewinnt zunehmend an Bedeutung [29, 30]. Dennoch muss berücksichtigt werden, dass die Ergebnisse aus Modellen nur so gut sein können wie die Annahmen, die ihnen zugrunde liegen. Hier besteht bei der Influenzapandemieplanung ein prinzipielles Problem, da viele Eigenschaften des Pandemievirus nicht sicher vorhergesagt werden können, so z. B. die Virulenz des Erregers, die Reproduktionsrate (R_0) und die am stärksten betroffenen Altersgruppen.

Die vorbereitende Planung für eine Influenzapandemie muss im großen Zusammenhang mit der allgemeinen Bedrohung durch ein Seuchengeschehen gesehen werden. Daher ist es besonders wichtig, dass bereits bestehende oder zur Umsetzung des Pockenrahmenplans geschaffene Strukturen auf ihre Tauglichkeit in einer Influenzapandemie überprüft wer-

Tabelle 1

Infektiöses Potenzial von SARS und Influenza

| | SARS | Influenza |
|-------------------|-----------------------------------|--|
| Übertragung | Tröpfchen, direkter Kontakt | Tröpfchen, Aerosol, direkter Kontakt |
| Infektiosität | Beginn mit klinischer Symptomatik | Beginn innerhalb 24 h vor klinischer Symptomatik |
| Virusausscheidung | Steigt innerhalb der ersten Tage | Maximal nach Symptombeginn |

Aerosol=feinste (erregerhaltige) Flüssigkeitströpfchen <5 µm im Durchmesser.

Tabelle 2

Influenzapandemien im 20. Jahrhundert

| Beginn | Bezeichnung | Influenza-A-Subtyp | Millionen Tote weltweit | Jahre seit der letzten Pandemie | Entstehung |
|--------|-------------------|--------------------|-------------------------|---------------------------------|---------------|
| 1918 | Spanische Grippe | A/H1N1 | 20–40 | 26 | Aviäres Virus |
| 1957 | Asiatische Grippe | A/H2N2 | 1–5 | 39 | Reassortment |
| 1968 | Hongkong Grippe | A/H3N2 | 1 | 11 | Reassortment |

den und – wo möglich – darauf aufgebaut wird. Da eine Influenzapandemie keinen Pass und keine Grenzen kennt, ist die internationale Koordination bereits bei der Planung und Vorbereitung von großer Bedeutung. Auf nationaler Ebene kann nur ein bundesweit koordiniertes Vorgehen erfolgreich sein und sollte deshalb angestrebt werden.

Zentrale Aspekte der Planung

Die verschiedenen Bestandteile der Planung orientieren sich an den Phasen, wie sie von der WHO vorgegeben sind. Aufgrund der Bedeutung der verschiedenen Phasen einer Influenzapandemie für die Durchführung von Maßnahmen zur ihrer Verhinderung bzw. Kontrolle und Eindämmung wurden diese in einem internationalen WHO-Experten-Workshop im Dezember 2004, bei dem das RKI vertreten war, überarbeitet und kürzlich publiziert. Die Überführung der bestehenden Phasen in das neue System wurde im Rahmen des Workshops ebenfalls diskutiert; in **■ Tabelle 3** werden alte und neue Phasen einander gegenübergestellt.

Besonders hervorzuhebende Neuerungen sind:

- die Einführung einer so genannten pandemischen Warnperiode,
- die Betonung der Bedeutung der Surveillance der Tierinfluenza,
- die Unterteilung der Phasen und Empfehlungen für Länder, die bereits von der Pandemie erreicht wurden, und solche, in denen noch keine Erkrankungen durch das Pandemievirus aufgetreten sind.

Im überarbeiteten Plan werden zu jeder Phase spezifische Ziele und Maßnahmen für die nationale und internationale Ebene formuliert. Die nationalen Empfehlungen werden in dem publizierten deutschen Influenzapandemieplan bereits weitgehend berücksichtigt.

Ein zentrales Problem stellen die sowohl national als auch international begrenzten Ressourcen für die Schaffung von Schutzmaßnahmen dar. Dies gilt insbesondere hinsichtlich der begrenzten Produktionskapazitäten für Impfstoffe und antivirale Medikamente, die beim

Eintritt des Pandemiefalls nur mit einer langen Vorlaufzeit und in geringem Umfang weiter gesteigert werden können.

Antivirale Medikamente können aufgrund der langen Stabilität der Wirkstoffe und der Wirksamkeit gegen verschiedene Influenza-A-Subtypen bevorratet werden. Entscheidend ist hierbei der rechtzeitige Aufbau einer ausreichenden Vorratsmenge, um eine Konkurrenz um Medikamente zur Therapie von Versorgern (medizinisches Personal, Einsatzkräfte zur Aufrechterhaltung der öffentlichen Sicherheit und Ordnung etc.) und Patienten zu verhindern. Auch Strukturen zur Verteilung von Medikamenten müssen geschaffen und die in diesem Zusammenhang auftretenden logistischen Fragen bereits im Vorfeld gelöst werden, um einen möglichst flexiblen Einsatz für die Gruppen und Regionen mit dem jeweils höchsten Bedarf zu ermöglichen.

Die Durchimpfungsrate gegen Influenza muss insbesondere bei den bekannten Risikogruppen gesteigert werden

Eine Bevorratung von Impfstoff wird bisher meist nicht als aussichtsreich gesehen, da die genauen antigenetischen Eigenschaften des Pandemievirus erst dann bekannt sind, wenn dieses bereits die Fähigkeit erlangt hat, sich effektiv von Mensch zu Mensch auszubreiten. Aus diesem Grund ist die Verfügbarkeit von Impfstoff eng an die Kapazität der Impfstoffproduktion gegen die saisonale Influenza gekoppelt. In Deutschland wurden für die Saison 2004/2005 etwa 19 Millionen Impfstoffdosen verimpft, und die Durchimpfungsrate lag in einem bundesweiten Survey für die Saison 2003/2004 bei durchschnittlich 24% [32]. Insbesondere bei bekannten Risikogruppen, für die eine Schutzimpfung gegen Influenza empfohlen ist, muss die Durchimpfungsrate deutlich gesteigert werden. Hierdurch können nicht nur schwere Erkrankungsfälle, Komplikationen und die Anzahl von Todesfällen während der saisonalen Influenzaepidemie verringert werden, gleichzeitig würden auch die Produktionskapazitäten für Impfstoff im Pandemiefall deutlich erhöht.

Der Großteil der Vorbereitungen muss bereits während der inter pandemischen Phase erfolgen. Ein Problem liegt hier aber darin, dass Ressourcen geschaffen werden müssen, von denen noch nicht bekannt sein kann, wann sie zum Einsatz kommen. Da weltweit in den meisten Ländern, so auch in Deutschland, die Ressourcen im Gesundheitsbereich beschränkt sind, bedarf es einer wirksamen Kommunikationsstrategie, um die Bevölkerung über die Gefährdung durch eine Influenzapandemie aufzuklären und die Entscheidungsträger von der Notwendigkeit einer möglichst raschen Umsetzung der erforderlichen Maßnahmen zu überzeugen. Auch hinsichtlich der inhaltlichen Konkretisierung einzelner Maßnahmen, wie z. B. der diesbezüglichen Priorisierung bestimmter Bevölkerungsgruppen, ist ein breiter Konsens in der Bevölkerung notwendig, der nur durch eine frühe und umfassende Information erreicht werden kann. Daher ist eine frühzeitige und aktive Risikokommunikation ein wesentlicher Bestandteil der vorbereitenden Maßnahmen.

Elemente des Nationalen Influenzapandemieplans

Der publizierte Nationale Influenzapandemieplan für Deutschland besteht aus 3 Teilen: dem Teil I: Gemeinsame Empfehlungen, dem Teil II: Analysen und Konzepte für Deutschland und dem kürzlich publizierten phasenspezifischen Aktionsplan (Teil III). Im Teil II, der auf dem Bericht der Expertengruppe Influenzapandemieplanung am RKI basiert, wird die aktuelle Situation analysiert, und es werden verschiedene Konzepte zur Vorbereitung einer Pandemie aufgezeigt, wobei jedoch auch eindeutige Empfehlungen abgeleitet und Minimalanforderungen formuliert werden. Dieser zentrale Abschnitt des Plans wird in die folgenden 9 Themenbereiche untergliedert: Epidemiologie, Phaseneinteilung (WHO), rechtliche Aspekte, Surveillance (inkl. Tierinfluenza), Impfung, antivirale Medikamente, Vorbereitung der Länder und Gemeinden, internes Krankenhausmanagement sowie Kommunikation und Information. Der bestehende Plan soll im Rahmen seiner Fortschreibung und Weiterentwicklung durch einen technischen Anhang ergänzt werden,

Tabelle 3

Vergleich der 1999 von der WHO publizierten Phaseneinteilung einer Influenzapandemie mit der neuen Phaseneinteilung 2005 [31]

| Phaseneinteilung WHO, 1999 | Phaseneinteilung WHO, 2005 | Weitere Unterteilung der Phasen, national |
|--|---|--|
| Interpandemische Periode Phase 0 | Interpandemische Periode Phase 1 Kein Nachweis neuer Influenzavirus-Subtypen beim Menschen. Ein Subtyp, der zu einem früheren Zeitpunkt Infektionen beim Menschen verursacht hatte, zirkuliert möglicherweise bei Tieren. Das Risiko ^a menschlicher Infektionen wird niedrig eingestuft Phase 2 Kein Nachweis neuer Influenzavirus-Subtypen. Zirkulierende Influenzaviren bei Tieren stellen ein substantielles Risiko ^a für Erkrankungen beim Menschen dar | Land betroffen oder enge Handels- oder Reisebeziehungen mit einem betroffenen Land Land nicht betroffen |
| Phase 0 | Pandemische Warnperiode | Land betroffen oder enge Handels- oder Reisebeziehungen mit einem betroffenen Land |
| Vorbereitungsstufe 1 Erkrankungen beim Menschen | Phase 3 Menschliche Infektion(en) mit einem neuen Subtyp, aber keine Ausbreitung von Mensch zu Mensch oder nur in extrem seltenen Fällen bei engem Kontakt | Land nicht betroffen |
| Phase 0 | Phase 4 Kleine(s) Cluster mit begrenzter Übertragung von Mensch zu Mensch, die Ausbreitung erfolgt jedoch stark lokalisiert, sodass von einer unvollständigen Anpassung des Virus an den Menschen ausgegangen werden kann | Land betroffen oder enge Handels- oder Reisebeziehungen mit einem betroffenen Land Land nicht betroffen |
| Vorbereitungsstufe 2 Begrenzte Übertragung von Mensch zu Mensch | Phase 5 | Land betroffen oder enge Handels- oder Reisebeziehungen mit einem betroffenen Land |

^a Die Unterscheidung zwischen Phase 1 und Phase 2 basiert auf dem Risiko menschlicher Infektionen oder Erkrankungen durch beim Tier zirkulierende Subtypen/Stämme. Verschiedene Faktoren und deren relative Bedeutung gehen entsprechend des wissenschaftlichen Erkenntnisstandes in die Unterscheidung ein. Dies kann folgende Faktoren umfassen: die Pathogenität beim Tier und beim Menschen; das Auftreten bei Haus- oder Nutztieren oder nur bei Wildtieren; ob das Virus enzoonotisch oder epizoonotisch, lokalisiert oder weit verbreitet auftritt; Informationen aus der Analyse des viralen Genoms und/oder weitere wissenschaftliche Informationen.

in dem Leitlinien, Checklisten und weitere Dokumente zu den einzelnen Themenbereichen zusammengeführt werden. Bei der Erarbeitung des technischen Anhangs können Fachgesellschaften und weitere betroffene Organisationen einen wesentlichen Beitrag leisten.

Netzwerke und Kooperationen auf internationaler und nationaler Ebene

Eine wirksame Vorbereitung auf eine Influenzapandemie kann nur im internationalen Kontext erfolgen. Eine besondere Rolle spielt hierbei die internationale Koordination der Surveillance-Maßnahmen durch die WHO und auf europäischer Ebene. Das Global Influenza Surveillan-

ce Network der WHO wurde bereits 1952 zur Überwachung der Influenza eingerichtet und umfasst weltweit 4 WHO Collaborating Centres und 112 Institutionen in 83 Ländern, die als Nationale Referenzzentren durch die WHO anerkannt sind. Diese sammeln und analysieren kontinuierlich die zirkulierenden Influenzaviren. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen bilden die Grundlage der jeweils im Frühjahr und Herbst von der WHO publizierten Empfehlungen zur Zusammensetzung der Influenzaimpfstoffe zum Schutz gegen die saisonale Influenza auf der Nord- bzw. Südhalbkugel. Darüber hinaus hat dieses WHO-Netzwerk auch die Aufgabe, als Frühwarnsystem das Auftreten neuer Influenzaviren mit pandemischem Potenzial zu erkennen.

Die Europäische Union (EU) hat mit der Entscheidung 2000/57/EG ein europaweites Netz zur epidemiologischen Überwachung von Infektionskrankheiten sowie ein Frühwarn- und Reaktionssystem eingerichtet [33]. Das European Influenza Surveillance Scheme (EISS) bündelt als eines der bestehenden krankheitsspezifischen Überwachungsnetzwerke die virologischen und epidemiologischen Daten zur Ausbreitung der Influenza.

In Deutschland basiert die Influenzasurveillance auf 3 Säulen: auf den Meldungen nach dem Infektionsschutzgesetz (§ 7 Abs. 1 IfSG) über den labor diagnostischen Direktnachweis von Influenzaviren, auf den Analysen diagnostischer Proben und isolierter Viren durch das Nationale Referenzzentrum für Influenza am RKI und

Tabelle 3 (Fortsetzung)

Vergleich der 1999 von der WHO publizierten Phaseneinteilung einer Influenzapandemie mit der neuen Phaseneinteilung 2005 [31]

| Phaseneinteilung WHO, 1999 | Phaseneinteilung WHO, 2005 | Weitere Unterteilung der Phasen, national |
|---|---|--|
| Vorbereitungsstufe 3 Ausbreitung in der Allgemeinbevölkerung | Große(s) Cluster, die Ausbreitung von Mensch zu Mensch ist jedoch weiter lokalisiert; es muss davon ausgegangen werden, dass das Virus besser an den Menschen angepasst ist, (möglicherweise) jedoch nicht optimal übertragbar ist (substanzielles Risiko einer Pandemie ^b) | Land nicht betroffen |
| Pandemie Phase 1 Mehrere Länder | Pandemie Phase 6 Pandemische Phase: zunehmende und fortdauernde Übertragung in der Allgemeinbevölkerung | Land noch nicht betroffen |
| Phase 2 Mehrere Regionen | | Land betroffen oder enge Handels- oder Reisebeziehungen mit einem betroffenen Land |
| Phase 3 Rückgang in den initial betroffenen Ländern, aber nicht in anderen Ländern | | Die Aktivität ist zurückgegangen |
| Phase 4 Zweite Pandemiewelle | | Zweite Pandemiewelle |
| Postpandemische Periode Phase 5 Entspricht Phase 0 | Postpandemische Periode Entspricht der interpandemischen Periode | Entspricht der interpandemischen Periode |

^b Die Unterscheidung zwischen Phase 3, Phase 4 und Phase 5 basiert auf der Einschätzung des Pandemierisikos. Verschiedene Faktoren und ihre relative Bedeutung entsprechend dem wissenschaftlichen Erkenntnisstand können hierbei berücksichtigt werden. Dies kann folgende Faktoren umfassen: Übertragungsrate, geographische Lokalisation und Ausbreitung, Schwere der Erkrankungen, der Nachweis von Genen humaner Subtypen/Stämme (wenn das Virus von einem aviären Stamm stammt), andere Informationen aus der Analyse des viralen Genoms und/oder weitere wissenschaftliche Informationen.

auf den Daten aus dem Sentinelsurveillance-Netzwerk der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) zu akuten respiratorischen Erkrankungen (ARE).

► Eine wirksame Vorbereitung auf eine Influenzapandemie kann nur im internationalen Kontext erfolgen

Die aktuellen Informationen aus diesen Surveillance-Instrumenten werden während der Influenzasaison zwischen der 40. und 15. Kalenderwoche fortlaufend ausgewertet und auf den Internetseiten der AGI publiziert (<http://www.influenza.rki.de/agi>). Die Ergebnisse der Auswertung werden darüber hinaus auch an die internationalen Netzwerke übermittelt. Diesem System zur Überwachung der humanen Influenza stehen entsprechende Netzwerke für die Tierinfluenza gegenüber.

Eine wichtige Aktivität der WHO und EU ist die Koordination des internationalen Informationsaustausches und die Or-

ganisation von internationalen Arbeitstreffen zur Entwicklung von Empfehlungen für die Vorbereitung auf eine Influenzapandemie in den verschiedenen Mitgliedsstaaten. Darüber hinaus erfolgt auf fachlicher Ebene eine multilaterale Zusammenarbeit verschiedener Staaten zu bestimmten Aspekten der Influenzapandemieplanung, an denen Deutschland, vertreten durch das RKI, teilnimmt.

Auch werden parallel Fragen zur Versorgung mit Impfstoffen oder antiviralen Medikamenten auf nationaler und internationaler Ebene diskutiert, da es sich bei deren Produzenten um multinationale Konzerne handelt und u. a. regulatorische Aspekte oder Fragen des Patentschutzes nur im internationalen Kontext effektiv gelöst werden können.

Influenzapandemieplanung und allgemeine Seuchenalarmplanung

Die Influenzapandemieplanung baut auf bestehenden Strukturen auf und soll lang-

fristig in ein Gesamtkonzept zur Abwehr von Gesundheitsgefahren eingebettet werden. Tatsächlich erscheint die komplexe Problematik einer Influenzapandemie als konkretes Beispiel für die Entwicklung der wesentlichen Aspekte eines solchen Plans besonders geeignet. Dies beruht zum einen darauf, dass bei einer Influenzapandemie zunächst keine oder nur begrenzte spezifische Maßnahmen zur Prävention und Therapie von Erkrankungen zur Verfügung stehen. Zum anderen muss davon ausgegangen werden, dass alle eingesetzten Maßnahmen im günstigen Fall dazu beitragen, die Dynamik der Ausbreitung der Pandemie zu bremsen, diese letztlich aber nicht verhindern können. Hieraus folgt die Notwendigkeit einer umfassenden Vorbereitung, die weit über den Bereich des Gesundheitssystems hinausgeht und die Interaktion der beteiligten Komponenten und Akteure berücksichtigt. Mittel- und langfristig kann dies nachhaltig die Ressourcen zur Bekämpfung von Gesundheitsgefahren auf lokaler, regionaler,

nationaler und internationaler Ebene stärken.

Die treibende Kraft der aktuellen Diskussion um die Influenzapandemieplanung sowohl in der Fachwelt als auch in der Öffentlichkeit sind die Erkrankungen und Todesfälle durch die aviäre Influenza A/H5N1 in Südostasien und die damit verbundene potenzielle Bedrohung durch eine neue Influenzapandemie. Eine wirksame Planung und Vorbereitung auf eine Influenzapandemie ist jedoch nicht auf die akute Bedrohung beschränkt, sondern setzt sich mit einer dauerhaften Gefährdung auseinander. Da der Zeitpunkt des Auftretens einer neuen Pandemie ungewiss ist, muss die Umsetzung vorbereitender Maßnahmen daher nicht nur rasch vorangebracht werden, sondern auch langfristig angelegt sein. Die Zielsetzung ist eine bessere Vorbereitung auf Gesundheitsgefahren, insbesondere durch das Auftreten neuer Seuchen unter den Bedingungen einer zunehmenden globalen Vernetzung.

Korrespondierender Autor

PD Dr. W. H. Haas

Robert Koch-Institut,
Nordufer 20, 13353 Berlin
E-Mail: haasw@rki.de

Literatur

- WHO (2005) The world health report 2004 – changing history. Eigenverlag, Genf
- WHO (2005) Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Report no. 3. http://www.who.int/entity/tb/publications/who_hm_tb_2004_343/en
- Petersen LR, Hayes EB, Westward (2004) The spread of West Nile virus 2. *N Engl J Med*; 351(22):2257–2259
- Mackenzie JS, Gubler DJ, Petersen LR (2004) Emerging flaviviruses: the spread and resurgence of Japanese encephalitis, West Nile and dengue viruses 1. *Nat Med* 10 [12 Suppl]:S98–109
- WHO (2005) Marburg haemorrhagic fever in Angola – update 15. http://www.who.int/entity/csr/don/2005_04_22/en/index.html. 22.4.2005
- Meslin FX, Stohr K, Heymann D (2000) Public health implications of emerging zoonoses. *Rev Sci Tech* 19(1):310–317
- Mackenzie JS, Field HE (2004) Emerging encephalogenic viruses: lyssaviruses and henipaviruses transmitted by frugivorous bats. *Arch Virol Suppl* 18:97–111
- Peiris JS, Guan Y, Yuen KY (2004) Severe acute respiratory syndrome. *Nat Med* 10 [12 Suppl]:S88–S97
- WHO (2005) Damage to ecosystems poses growing threat to human health. <http://www.who.int/entity/mediacentre/news/releases/2005/pr15/en/index.html>
- Nguyen-Van-Tam JS, Hampson AW (2003) The epidemiology and clinical impact of pandemic influenza. *Vaccine* 21(16):1762–1768
- RKI (2003) Rückblick auf die Influenza-Saison 2002/2003. Ergebnisse der Surveillance. *Epidemiol Bull* 24:185–186
- Olofsson S, Kumlin U, Dimock K, Armborg N (2005) Avian influenza and sialic acid receptors: more than meets the eye? *Lancet Infect Dis* 5(3):184–188
- Smith DJ, Lapedes AS, de Jong JC et al. (2004) Mapping the antigenic and genetic evolution of influenza virus. *Science* 305(5682):371–376
- Webster RG (1997) Predictions for future human influenza pandemics. *J Infect Dis* 176 [Suppl 1]:S14–S19
- Fouchier RA, Munster V, Wallensten A et al. (2005) Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls. *J Virol* 79(5):2814–2822
- Webster RG (2002) The importance of animal influenza for human disease. *Vaccine* 20 [Suppl 2]:S16–S20
- Webby RJ, Perez DR, Coleman JS et al. (2004) Responsiveness to a pandemic alert: use of reverse genetics for rapid development of influenza vaccines. *Lancet* 363(9415):1099–1103
- Webby RJ, Perez DR, Coleman JS et al. (2004) Responsiveness to a pandemic alert: use of reverse genetics for rapid development of influenza vaccines. *Lancet* 363(9415):1099–1103
- Capua I, Alexander DJ (2004) Avian influenza: recent developments. *Avian Pathol* 33(4):393–404
- OIE (2005) Update on avian influenza in animals in Asia. http://www.oie.int/download/AVIAN%20INFLUENZA/A_AI-Asia.htm. 22.4.2005
- Quirk M (2004) Zoo tigers succumb to avian influenza. *Lancet Infect Dis* 4(12):716
- Kuiken T, Rimmelzwaan G, van Riel D et al. (2004) Avian H5N1 influenza in cats. *Science* 306(5694):241
- Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF et al. (2005) Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med* 352(4):333–340
- Hannoun C (1998) Plans against influenza pandemics in Europe: history and principles. *Euro Surveill* 3(3):26–28
- WHO Department of Communicable Disease Surveillance and Response (1999) Influenza pandemic plan. The role of WHO and guidelines for national and regional planning. Geneva, Switzerland: WHO; Apr. Report No.: WHO/CDS/CSR/EDC/99/1
- Fock R, Bergmann H, Bußmann H et al. (2001) Management und Kontrolle einer Influenzapandemie. *Bundesgesundheitsblatt* 44:969–980
- Nationaler Influenzapandemieplan Teil I und II (2005) http://www.rki.de/cn_011/nn_387378/DE/Content/InfAZ/I/Influenza/influenzapandemieplan__I-II.html. 15–3-2005
- Nationaler Pandemieplan Teil III (2005) http://www.rki.de/cn_011/nn_387378/DE/Content/InfAZ/I/Influenza/influenzapandemieplan__III.html
- Longini IM, Jr., Halloran ME, Nizam A, Yang Y (2004) Containing pandemic influenza with antiviral agents. *Am J Epidemiol* 159(7):623–633
- van Genugten ML, Heijnen ML, Jager JC (2003) Pandemic influenza and healthcare demand in the Netherlands: scenario analysis. *Emerg Infect Dis* 9(5):531–538
- WHO WHO global influenza preparedness plan (2005) The role of WHO and recommendations for national measures before and during pandemics. http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_5/en/
- RKI (2005) Influenza-Schutzimpfung: Impfstatus der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands. Bundesweite Querschnittsuntersuchung zur Situation in der Saison 2003/2004. Report No.: 14/2004
- Europäische Kommission (2000) Entscheidung der Kommission vom 22. September 1999 über ein Frühwarnsystem für die Überwachung und die Kontrolle übertragbarer Krankheiten gemäß der Entscheidung Nr. 2119/98/EG des Europäischen Parlamentes und des Rates. Report No.: 2000/57/EG