

R. Fock<sup>1</sup> · H. Bergmann<sup>2</sup> · H. Bußmann<sup>3</sup> · G. Fell<sup>4</sup> · E.-J. Finke<sup>5</sup> · U. Koch<sup>6</sup> · M. Niedrig<sup>1</sup>  
M. Peters<sup>7</sup> · D. Scholz<sup>8</sup> · A. Wirtz<sup>9</sup>

<sup>1</sup> Robert Koch-Institut, Berlin · <sup>2</sup> Zentrales Institut des Sanitätsdienstes der Bundeswehr, Koblenz

<sup>3</sup> Ministerium für Arbeit, Soziales und Gesundheit, Mainz · <sup>4</sup> Hygiene Institut, Hamburg

<sup>5</sup> Sanitätsakademie der Bundeswehr, München · <sup>6</sup> Kreisverwaltung Südwestpfalz, Pirmasens

<sup>7</sup> Gesundheitsamt Frankfurt am Main · <sup>8</sup> Sanitätsamt der Bundeswehr, Bonn

<sup>9</sup> Hessisches Sozialministerium, Wiesbaden

# Management und Kontrolle einer Influenzapandemie

## Konzeptionelle Überlegungen für einen deutschen Influenzapandemieplan

### Zusammenfassung

Mit einem erneuten pandemischen Auftreten der Influenza muss jederzeit gerechnet werden. Daher hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) alle Staaten aufgerufen, entsprechende planerische Vorbereitungen zu treffen. Ein Influenzapandemieplan für Deutschland ist überfällig. Den größtmöglichen Einfluss auf den Verlauf einer Pandemie haben die frühe Identifizierung des neuen Subtyps, die Entwicklung eines subtypspezifischen Impfstoffes und dessen ausreichende Verfügbarkeit, die Verfügbarkeit ausreichender Mengen von antiviralen Wirkstoffen und die richtige Auswahl der für eine Schutzimpfung bzw. prophylaktische antivirale Behandlung in Frage kommenden Bevölkerungsgruppen. Bei der im Pandemiefall zwangsläufig eintretenden Impfstoff- und Wirkstoffknappheit werden Entscheidungen hinsichtlich prioritär zu impfender bzw. prophylaktisch und/oder therapeutisch zu behandelnder Teilpopulationen unumgänglich. Klärungsbedarf besteht auch hinsichtlich der Verteilungsstrukturen für Impfstoffe und Virostatika, der Sicherung der (intensiv)medizinischen Krankenversorgung, des Krankentransportes, der Kostenübernahme und der würdigen Bestattung der Verstorbenen. Es sollte jetzt entschieden werden, ob für den Pandemiefall mit den Herstellern eine garantierte Lieferung entsprechender Anteile an den von ihnen produzierten Impfstoffdosen vereinbart werden kann. Ebenso müssen Absprachen hinsichtlich des Anlegens staatlicher Vorräte

zur Sicherung des nationalen Mindestbedarfs an antiviralen Wirkstoffen und Mitteln zur symptomatischen Behandlung getroffen werden. Fragen wie die Intensivierung von Surveillance und Forschung, die Entwicklung neuer Impfstoffe bzw. neuer Methoden der Impfstoffproduktion, die Zulassung von neuen Impfstoffen im Pandemiefall sowie die Bildung einer nationalen Expertenkommission können und müssen bereits in der interpandemischen Phase beantwortet werden. Auch die Effektivität antiepidemischer Maßnahmen wie z. B. Einreisekontrollen und das Schließen von Schulen muss vor einer Pandemie geklärt bzw. ausdiskutiert sein.

### Schlüsselwörter

Influenza · Pandemie · Public Health · Katastrophenschutz · Notfallplanung

Influenzaviren haben im vergangenen Jahrhundert drei folgenschwere Pandemien verursacht: 1918–1920 die „Spanische Grippe“ (Influenza A (H1N1)) mit weltweit 20–50 Millionen Todesopfern, 1957–1958 die „Asiatische Grippe“ (Influenza A (H2N2)) und 1968–1970 die „Hongkong-Grippe“ (Influenza A (H3N2)) mit je ca. 1 Million Todesfällen. Seit 1977 zirkulieren im globalen Maßstab neben Influenza-B-Viren erstmals gleichzeitig

Influenza-A-Virusvarianten der Subtypen H1N1 und H3N2, die sich durch Punktmutationen (sog. Antigendrift) jährlich wandeln und räumlich begrenzte Ausbrüche verursachen.

Unter einer Influenzapandemie ist eine – nach bisherigen Erfahrungen – bis zu drei Jahren dauernde, weltweite, massive Häufung von Erkrankungen mit einer hohen Mortalität zu verstehen. Sie wird ausschließlich durch Influenzaviren vom Typ A ausgelöst. Voraussetzung für die Entwicklung einer Grippepandemie ist das Auftreten eines neuen humanpathogenen Influenza-A-Virussubtyps mit verändertem Hämagglutinin (H)- und/oder Neuraminidase (N)-Antigenbestand infolge eines so genannten Antigenshifts. Neue Subtypen können durch Reassortment (Neuarrangement der Gene von Influenzaviren verschiedener Wirtsspezies) humaner und animaler Influenza-A-Viren, durch Adaptation/Mutation direkt aus dem Tierreich auf den Menschen übertragener Viren oder durch erneutes Eindringen eines früheren Pandemievirus aus einem Tierreservoir in die menschliche Population entstehen [1]. Weitere Voraussetzung ist, dass bei einem großen Teil der Weltbevölkerung keine Immunität gegen einen neu oder wieder auf-

Dr. Rüdiger Fock  
Robert Koch-Institut, Nordufer 20, 13352 Berlin

R. Fock · H. Bergmann · H. Bußmann  
G. Fell · E.-J. Finke · U. Koch · M. Niedrig  
M. Peters · D. Scholz · A. Wirtz

## Management and Control of an Influenza Pandemic.

### Conceptual Reflections on a German Influenza Pandemic Plan

#### Abstract

The World Health Organization (WHO) and the majority of the influenza experts assume that an influenza pandemic might reemerge again at any time. Therefore WHO has called upon all member states to set up a national pandemic preparedness plan. For Germany such a plan is long overdue. In order to gain as much time as possible early identification of the pandemic virus is of highest priority. Furthermore progression of a pandemic is influenced by the time needed to develop a subtype specific vaccine as well as by the vaccines availability. However, in case of a pandemic a shortage of vaccines and prophylactic pharmaceuticals cannot be avoided. Therefore, decisions have to be made in order to establish priorities concerning the vaccination and the prophylactic and/or therapeutic antimicrobial treatment of selected sub-populations. There is also a need to lay down measures ensuring the distribution of vaccines and antiviral drugs, adequate health care and ambulance service, and the organization of dignified funerals of the deceased. It is also necessary to enter into an early agreement with vaccine manufacturers on a guaranteed supply of respective batches of vaccine doses. In addition procedures should be established to allow an increase in vaccine production in case of a pandemic. There is also a need for early agreements with the manufacturers of antiviral agents and for a decision concerning the establishment of a national stockpile to guarantee an adequate supply. Some measures must already be taken in the inter-pandemic period. Those are: enhancement of surveillance and research, development of new vaccines and new methods of vaccine production, licensing of new vaccines in case of a pandemic and establishment of a national influenza committee. Problems like the effectiveness of antiepidemic measures, such as immigration control and the closing of schools, must be solved in advance of a pandemic.

#### Keywords

Influenza · Pandemic · Public Health ·  
Preparedness plan · Disaster prevention

## Originalien und Übersichtsarbeiten

tretenen Subtyp besteht und sich das Virus aufgrund einer hohen Infektiosität und Virulenz schnell auf aerogenem Weg von Mensch zu Mensch ausbreiten kann.

Ob im nächsten Jahr, in den nächsten zehn, zwanzig oder dreißig Jahren eine Influenzapandemie auftreten wird, kann derzeit niemand verlässlich voraussagen. Auch nicht, welches Ausmaß sie hinsichtlich Morbidität und Mortalität haben könnte. Neue, für Menschen pathogene Subtypen müssen nicht unbedingt zu Pandemien führen, wie das Wiederauftreten des Influenza-A-Virus-subtyps H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>/USSR im Winter 1977/78, die „Vogelgrippe“ (Influenza A (H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>)) 1997 oder einige Fälle von Influenza-A (H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>)-Infektionen 1998 in Hongkong zeigen. Möglicherweise wurde eine Pandemie 1997 auch nur durch die Keulung aller als Infektionsquellen für den Menschen in Betracht kommenden Vogelbestände in Hongkong verhindert. Hinsichtlich einer künftigen Pandemie sind verschiedene mögliche Szenarien mit zahlreichen Variablen denkbar. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) und die überwiegende Mehrheit der Experten gehen davon aus, dass mit einem erneuten pandemischen Auftreten der Influenza bereits in absehbarer Zeit gerechnet werden muss. Dies veranlasste die WHO 1999 dazu, die Staaten der Welt aufzurufen, eigene Pandemiepläne vorzubereiten [2].

Noch besteht keine befriedigende Klarheit darüber, was ein Pandemieplan konkret bewirken bzw. verhindern kann. Die Handlungsoptionen erscheinen gering und seuchenhygienische Maßnahmen – wie etwa eine massive Einschränkung des internationalen Reiseverkehrs mit entsprechenden Grenzkontrollen – angesichts der fortschreitenden Globalisierung ökonomisch kaum tragbar und schwer durchzusetzen. Angesichts der kurzen Inkubationszeit und der schnellen Ausbreitung der Influenza sowie der Virusausscheidung bereits durch nicht erkrankte Infizierte sind Zweifel an der Wirksamkeit dieser Maßnahmen berechtigt. Hinzu kommt, dass die Einschleppung der Influenza höchstwahrscheinlich bereits erfolgt sein wird, bevor der Ausbruch bei uns oder in unseren Nachbarländern bekannt wird. Das allgemeine Problembewusstsein ist gering. Im gängigen Sprachgebrauch erscheint eine „Grippe“ nicht besonders

bedrohlich, werden unter diesem Begriff doch landläufig alle möglichen akuten respiratorischen Erkrankungen gezählt. Die Ausmaße einer „klassischen“ Influenzapandemie sind dem größten Teil der Bevölkerung und insbesondere auch der Ärzteschaft heute entweder überhaupt nicht bekannt oder kaum noch innerlich. Dies spiegelt sich nicht zuletzt auch in einer vergleichsweise geringen Impfbereitschaft in Deutschland wider.

### „Die Erstellung eines Influenzapandemieplans ist überfällig.“

Es wäre also gefährlich, sich ohne Planung auf das Improvisationstalent zu verlassen oder sich einfach einem unvermeidlichen Schicksal zu ergeben. Verschiedene Aufsätze zu Massenpsychosen und Abhandlungen aus der Zivilschutzforschung verweisen zu Recht darauf, dass die Mehrheit der Bevölkerung am meisten Angst davor hat, schutzlos nicht zu bewältigenden Schadensereignissen ausgeliefert zu sein. Dieses gilt für eine übertragbare Krankheit offensichtlich in ganz besonderem Maße. Allein schon um eine Massenpanik zu verhindern und damit das Ausmaß der Bedrohung der inneren Ordnung nicht noch größer werden zu lassen, muss man sich vor einer Pandemie die Handlungsoptionen, und seien sie auch noch so gering, sehr genau ansehen und nach allen Möglichkeiten suchen, um diese zu erweitern. Kaum etwas dürfte schlimmer sein als die Überzeugung der Bürger, der Staat bliebe untätig angesichts einer derartigen Katastrophensituation, wie sie eine Influenzapandemie mit den Ausmaßen von 1918 bis 1920 oder auch nur von 1968 bis 1970 selbst unter heutigen Bedingungen darstellen würde. Ein gesellschaftlich tragfähiger Konsens über die zu treffende Schadensprophylaxe, über Krisen- und Katastrophenpläne ist unverzichtbar. Der zu erwartende Schaden muss, um einigermaßen erträglich zu bleiben, sozial kontrolliert werden [3]. Dies gilt umso mehr, als die Erwartungen der Bevölkerung hinsichtlich eines vorbeugenden staatlichen Gesundheitsschutzes seit 1968–1970 deutlich gewachsen sind, wie das Beispiel BSE zeigt.

Ein Influenzapandemieplan für Deutschland ist überfällig [1, 4]. Die sich im Fall einer Influenzapandemie stellen-

den Probleme sind weitgehend klar [6]. Ihre Lösung erscheint jedoch besonders schwierig in einem föderalen Staat, in dem die Ausführung des Rechts zum Infektionsschutz 16 Bundesländern obliegt, und in einem Gesundheitssystem, das sich in den vergangenen Jahrzehnten einer massiven Ressourcenknappheit nicht stellen musste [7]. Die Erörterung einer Mangelverwaltung unter Triage-Gesichtspunkten ist deshalb kein besonders beliebtes Thema. Sie zieht entweder eine entsprechende Vorsorge und damit konkrete Kosten nach sich oder führt zwangsläufig zu dem Eingeständnis, zu einer umfassenden Vorsorge nicht willens oder nicht in der Lage zu sein. 1999 hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) einen „Preparedness Plan“ veröffentlicht und die Anforderungen an einen nationalen Pandemieplan präzisiert [2]. Eine Hilfestellung für die hier wiedergegebenen Überlegungen waren insbesondere auch die Pandemiepläne der Schweiz [8] und der Vereinigten Staaten von Amerika [9].

## Ziele des Pandemieplanes

Ziel des Pandemieplanes ist es, das fachlich-organisatorische Vorgehen im Falle einer Influenzapandemie zu strukturieren, die Handlungsoptionen zu analysieren und bereits im Vorfeld für eine möglichst gute Vorbereitung bzw. Ausgangsposition zu sorgen, damit so wenig Menschen wie möglich Schaden an Leben und Gesundheit nehmen.

In erster Linie müssen Mortalität und Morbidität einer Influenza und ihre Folgen durch situationsgerechte präventivmedizinische oder hygienisch-antiepandemische und therapeutische Maßnahmen auf einem möglichst niedrigen Niveau gehalten werden. Grundsätzlich kann dies bewirkt werden

- durch den Aufbau einer ausreichenden Immunität bei weiten Teilen der Bevölkerung mittels Schutzimpfungen,
- durch seuchenhygienische Interventionen im Sinne des vorbeugenden Infektionsschutzes (Primärprävention),
- durch eine präexpositionelle oder dringliche postexpositionelle, d. h. unmittelbar nach erfolgter Infektion einsetzende Chemoprophylaxe, so dass es gar nicht erst zu einer klini-

### Übersicht 1

#### Mögliches Szenarium einer Influenzapandemie basierend auf Eckdaten der Pandemie von 1918–1920

Es tritt ein neuer, unbekannter Virus-Subtyp auf, gegen den die überwiegende Mehrheit der Bevölkerung nicht immun ist. Das Virus ist von Mensch zu Mensch übertragbar, breitet sich schnell aus und ist hoch pathogen.

Die Inzidenzrate beträgt 25 bis 30%. Das entspricht im heutigen Deutschland 20 bis 25 Millionen Einwohnern.

Bei einer Pneumonierate von 6% wären 1,2 Millionen Menschen betroffen.

Bei einer angenommenen Hospitalisierungsrate von knapp 1% müsste mit 200.000 Krankenhauseinweisungen gerechnet werden. Eine durchschnittliche Verweildauer von 8,2 Tagen zugrunde gelegt [10], ergäben sich über 1,6 Millionen pandemiebedingte Krankenhaustage.

Bei einer Letalität von 0,6% würden rund 120.000 Menschen an einer Influenza sterben. Bei einer Exzessmortalität von 220 pro Jahr und 100.000 Einwohner wären etwa 175.000 Menschen betroffen.

schen Manifestation kommt (Sekundärprävention) und

- durch eine früh einsetzende antivirale Chemotherapie und eine adäquate medizinische Versorgung bereits Erkrankter, um Todesfälle und Spätfolgen zu verhindern (Tertiärprävention).

Chemoprophylaxe und rechtzeitige Behandlung der Erkrankten ermöglichen gleichzeitig eine teilweise Unterbrechung der Infektionsketten, da durch die antiviralen Medikamente die Virusausscheidung reduziert wird.

Abhängig vom Ausmaß der durch eine Pandemie verursachten Morbidität muss aber nicht nur mit diesen mehr oder weniger direkten Gesundheitsschäden gerechnet werden. Steht z. B. für die Krankenversorgung nicht genügend oder nicht hinreichend qualifiziertes Personal zu Verfügung, können die meisten der oben genannten Maßnahmen erst gar nicht durchgeführt werden. Darüber hinaus sind essentielle Dienstleistungen wie die Versorgung mit Trinkwasser, Energie, Nahrungsmitteln, die Kommunikation und das Transportwesen sowie die innere und äußere Sicherheit zu gewährleisten, die ihrerseits durch pandemiebedingten Personalausfall gefährdet sind.

## Szenarien und Handlungsoptionen

Die Erarbeitung eines funktionsfähigen Pandemieplanes setzt zunächst die Annahme des schlimmsten möglichen Falles (worst case) voraus. Ein solches Szenario ist auf der Grundlage der Erfah-

rungen der vorausgegangenen Influenzapandemien, insbesondere der Pandemie von 1918 bis 1920, in der Übersicht 1 dargestellt. Von diesem Szenario soll in diesen konzeptionellen Überlegungen ausgegangen werden.

**„Die wirksamste Maßnahme, um den Ablauf einer Influenzapandemie zu beeinflussen, ist die rechtzeitige Impfung.“**

In interpandemischen Zeiträumen muss mit Inzidenzen von 10–20% gerechnet werden [5, 11]. Szucs et al. gehen für Deutschland von etwa 4 Millionen Erkrankten in nicht epidemischen Saisonverläufen aus und schätzen die Zahl der Erkrankten in „epidemischen Saisonverläufen“ (wie 1995/96) auf 8,5 Millionen [12]. Lange verweist darauf, dass Erkrankungsraten von 10–15% der Bevölkerung in interpandemischen Zeiten „normal“ seien [4]. Für die Pandemie von 1918 bis 1920 wird eine Infektionsrate von 50% und eine Erkrankungsrate von 25% der Weltbevölkerung angenommen [13]. Lange hält in Pandemien sogar eine Morbidität von 60 bis 70%, davon mindestens ein Viertel mit dringendem Hospitalisierungsbedarf“ für möglich [4]. Die Centers for Diseases Control schätzen, dass bei einer künftigen Pandemie allein in den USA bis zu 200 Millionen Menschen infiziert und zwischen 40 und 100 Millionen erkrankt sein würden. Zwischen 18 und 45 Millionen Personen bedürften ambulanter medizinischer Behandlung, zwischen 300.000 und 800.000 Menschen müssten hospitalisiert werden und zwischen 88.000 und 300.000



Personen würden an einer Influenza sterben [14].

Der Ablauf einer Pandemie und das Ausmaß ihrer sozioökonomischen Auswirkungen wird einerseits davon abhängen, wie hoch der Anteil der gegen ein neues Virus bereits (partiell) immunen Personen in einer Bevölkerung ist. Es kann nicht damit gerechnet werden, dass es gegen den neuen Subtyp eine ernst zu nehmende Immunität in der Bevölkerung gibt, wie die Erfahrungen der drei schweren Pandemien des vergangenen 20. Jahrhunderts zeigen. Andererseits wird entscheidend sein, ob, in welcher Menge und zu welchem Zeitpunkt ein dem Pandemievirus adäquater Impfstoff zur Impfung der empfänglichen Population und geeignete Virostatika für eine prä- oder postexpositionelle Chemoprophylaxe bzw. -therapie verfügbar sein werden. Nach wie vor wäre eine rechtzeitige subtypspezifische Influenzaimpfung eines möglichst großen Teils der Exponierten die vorteilhafteste Maßnahme, um den Ablauf und die Folgen einer Pandemie zu beeinflussen. Ihr Wirkungsgrad kann – abhängig vom Lebensalter, von der Art und Applikationsweise des Impfstoffes sowie der Zahl der Wiederholungsimpfungen – zwischen 50–80% betragen. Neueren Untersuchungen zufolge [15] könnte der Versorgung der Bevölkerung mit neu entwickelten Chemotherapeutika künftig eine vergleichbare Bedeutung zukommen, die im übrigen auch für den Teil der geimpften Population zur Verfügung stehen müssen, der trotz Immunisierung schwer erkrankt.

### Immunsierung und Impfstrategie

Influenzaimpfstoffe stellen im Falle einer Pandemie sowohl die größte Chance, die größte Unwägbarkeit als auch das größte Dilemma dar. Es ist nicht damit zu rechnen, dass ein Mindestzeitraum von drei Monaten nach der Identifizierung eines neuen Influenzavirus bis zur Freigabe der ersten Impfstoffdosen in absehbarer Zeit unterschritten werden kann. Derzeit muss man wohl eher von sechs bis acht Monaten ausgehen. Dass so viel Vorwarnzeit bleibt, ist eher unwahrscheinlich. Selbst bei Pandemien, die in Asien ihren Ausgang nehmen, muss heute angesichts der kurzen Reisezeiten in alle Teile der Welt mit einer gegenüber früheren Pandemien deutlich

verkürzten Ausbreitungszeit gerechnet werden. Die WHO geht davon aus, dass zumindest im ersten Jahr nach einer Pandemieerklärung ein Impfstoff nur sehr limitiert zur Verfügung stehen wird. Es ist aber auch denkbar, dass in einer ersten Welle der Pandemie ein Impfstoff überhaupt nicht zur Verfügung stehen wird und die zweite Welle bereits durch eine Variante des neuen Subtyps verursacht ist<sup>1</sup>.

Es ist deshalb nur konsequent, wenn sowohl die 7. Europäische Konferenz über Influenza und deren Prävention 1993 in Berlin als auch die WHO in ihrem Pandemieplan von 1999 von jedem Mitgliedsland einen nationalen Pandemieplan einfordern. In diesem sollen insbesondere Prioritäten hinsichtlich der prophylaktischen Maßnahmen festgelegt, der Umfang der benötigten Impfstoff- und Wirkstoffdosen geschätzt und Vereinbarungen mit den Herstellern enthalten sein [2, 4].

Bei Impfstoffknappheit werden Entscheidungen hinsichtlich prioritär zu impfender Teilpopulationen unumgänglich. Drei unterschiedliche Prinzipien könnte man einer Prioritätenliste zugrunde legen:

1. den politisch-sozialen Aspekt der vorrangigen Sicherstellung der Krankenversorgung und der öffentlichen Ordnung (Impfen des medizinischen Personals, der Feuerwehr, der Beschäftigten in der Energie- und Wasserversorgung etc.),
2. den individualmedizinischen Aspekt der bevorzugten Schutzimpfung von Risikogruppen (Impfen älterer und chronisch kranker Menschen und ggf. Impfen von Kleinkindern und Säuglingen, also Populationen, die als besonders gefährdet gelten, an den Folgen einer Influenzainfektion zu sterben),
3. den epidemiologischen Aspekt, d. h. die erstrangige Impfung derjenigen, die aufgrund ihrer Lebens- und Arbeitsweise mit größter Wahrscheinlichkeit die Infektion erwerben und

dann weiterverbreiten (Impfen von Klein- und Schulkindern, Personen in Einrichtungen mit umfangreichem Publikumsverkehr).

Diese Aspekte sind nicht unbedingt scharf voneinander abzugrenzen: Wenn nicht genügend medizinisches Personal zur Verfügung steht, ist auch der individualmedizinische Aspekt betroffen; Personal in der Krankenversorgung ist außerdem besonderen Infektionsgefahren ausgesetzt und kann seinerseits die Influenza wieder leicht weiterverbreiten. Ein gesellschaftlicher Konsens über eine bevorzugte Impfung von medizinischem Personal und Feuerwehrleuten dürfte wahrscheinlich noch relativ leicht zu erreichen sein. Wie aber sähe es bei Überlegungen aus – wie sie in der Schweiz [8] offenbar ganz unbefangen geäußert werden, „die politischen Entscheidungsträger“ vorrangig zu impfen, „sofern sie für das *relevante* Funktionieren des Staates verantwortlich sind“? Welcher Entscheidungsträger mag sich schon selbst eine irrelevante Funktion zuschreiben? – Eines muss klar sein: wenn schon eine „Triage“ nicht zu umgehen ist, so müssen die Kriterien klar und transparent sein und die Grenzen scharf gezogen werden. Spielraum für individuelle Interpretationen darf es dann kaum noch geben.

In den meisten uns bekannten Influenzapandemieplänen wird zu der Frage, welche Bevölkerungsgruppen im Fall einer Pandemie vorrangig geimpft werden sollten – aus durchaus verständlichen Gründen – nicht eindeutig Stellung bezogen. Der WHO-Plan führt vier prinzipielle „Optionen“ auf:

1. kein spezielles Impfprogramm,
2. Impfung von ausgewählten Berufsgruppen, die von besonderer Wichtigkeit für die Gesundheitsversorgung und die Infrastruktur des Landes sind (nach WHO: 5 bis 10% der Bevölkerung),
3. Versuch der zusätzlichen Impfung von Risikogruppen (ältere und chronisch kranke Menschen; insgesamt 25% der Bevölkerung)<sup>2</sup>,
4. Versuch, alle zu impfen (>90% der Bevölkerung).

<sup>1</sup> Die schwere und mit hoher Mortalität verlaufende zweite Welle 1969/70 wurde durch ein Virus verursacht, das eine Drift in der Neuraminidase erfahren hatte, daher reichte der 1968/69 aufgebaute Schutz nicht aus, um die schwere Welle zu verhindern [W. Lange, persönl. Mitteilung].

<sup>2</sup> Beachte hierzu aber Fußnote 5

Während der WHO-Plan also ziemlich eindeutig von einer vorrangigen Impfung bestimmter Berufsgruppen ausgeht, stellt der Pandemieplan der Schweiz ein Kollektiv wichtiger Berufsgruppen und ein Kollektiv aus Alters- und Krankheitsgründen besonders gefährdeter Menschen neutral nebeneinander.

### Verfügbarkeit eines Impfstoffes

Mit wie vielen Impfstoffdosen kann – wenn überhaupt eine Vakzine zur Verfügung stehen wird – während der ersten Pandemiewelle bestenfalls gerechnet werden? Unter den derzeit gegebenen Voraussetzungen könnten von den beiden in Deutschland produzierenden Unternehmen in den ersten drei Monaten nach Erhalt eines geeigneten Saatvirus – unter Verzicht auf klinische Studien – insgesamt 3–4 Millionen Dosen eines monovalenten Subunitimpfstoffes (15 µg Antigen/Impfdosis) hergestellt werden. Zu bedenken ist dabei, dass die beiden Hersteller für Impfstoffe in Deutschland ausländischen Muttergesellschaften angehören und regelmäßig lediglich knapp ein Viertel ihrer gesamten Impfstoffproduktion in Deutschland absetzen. Im Fall einer Pandemie wird man kaum erwarten dürfen, dass die Unternehmen ohne weiteres einen wesentlich größeren Anteil ihrer Produktion für deutsche Impfprogramme abgeben. Das wären demnach 750.000 bis maximal 1 Million Dosen. Jede weitere Woche könnten wiederum 3–4 Millionen Dosen produziert und 750.000 bis 1 Million im Inland verteilt werden, so dass man nach vier Monaten mit 4–5 Millionen, nach fünf Monaten mit 7–10 Millionen und nach sechs Monaten mit nicht mehr als 10–14 Millionen Impfstoffdosen in Deutschland rechnen könnte. Selbst nach Ablauf eines Jahres reichte die Zahl der verfügbaren Impfstoffdosen für die einmalige Impfung nur etwa der Hälfte der deutschen Bevölkerung aus (vergleiche Abb. 1). Hinzu kommt, dass in der zweiten Welle bereits durch Antigendrift eine Variante des Pandemie verursachenden Subtyps auftreten kann, d. h. der Impfstoff modifiziert werden muss. Ein günstigeres Bild (d. h. eine um etwa den Faktor 1,5 höhere Anzahl an verfügbaren Impfstoffdosen) ergäbe sich, wenn statt der hochgereinigten Spaltvakzine ein gereinigtes, inaktiviertes Vollvirus als Impfstoff zugelassen und eingesetzt werden könnte.

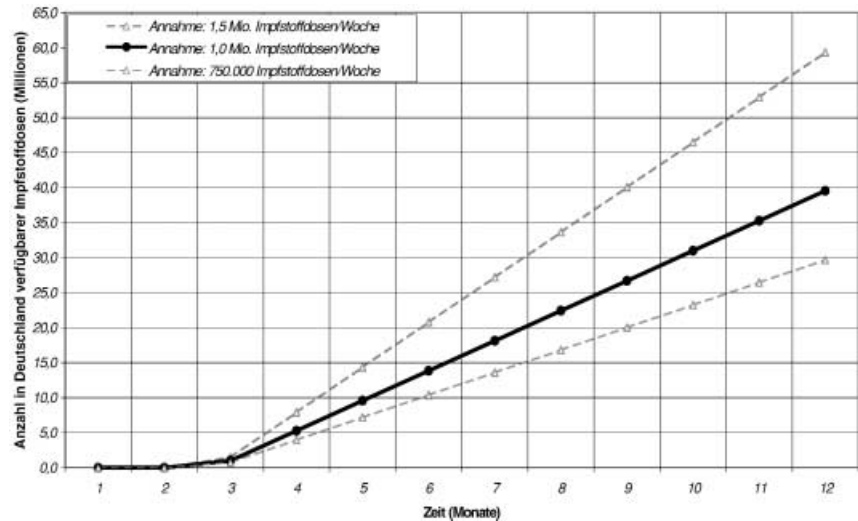


Abb. 1 ▲ Geschätzte Anzahl an Impfdosen im Pandemiefall

stoff zugelassen und eingesetzt werden könnte.

Den oben genannten Zahlen gegenüberzustellen sind die Größen der verschiedenen zu impfenden Gruppen einer Bevölkerung von 82 Millionen (vergleiche hierzu Abb. 2). Die Zahl der Personen  $\geq 60$  Jahre beträgt mehr als 18 Millionen, die der  $\geq 65$  Jahre alten Menschen noch über 13 Millionen [16]. Von den  $\geq 65$ -Jährigen befinden sich 50% bis über 65% wegen einer prädisponierenden chronischen Erkrankung<sup>3</sup> in medizinischer Behandlung, bei den  $< 40$ -Jährigen sind es durchschnittlich etwa 10% (das entspricht über 4 Millionen), bei den 40- bis 49-Jährigen etwa 15% (1,8 Millionen) und bei den 50- bis 59-Jährigen ein gutes Viertel (2,5 Millionen). Nach den Empfehlungen der Ständigen Impfkommision am Robert Koch-Institut (STIKO) [17] müssten demnach jährlich krankheits- und altersbedingt über 26 Millionen Menschen gegen Influenza geimpft werden. Nicht eingerechnet ist hierin der Kreis der „Personen mit erhöhter Gefährdung“, wie medizinisches Perso-

nal oder Personen in Einrichtungen mit umfangreichem Publikumsverkehr. Allein im Gesundheitswesen im engeren Sinne sind 3,8 Millionen Menschen beschäftigt. Bei Auftreten einer Pandemie sind neben den für die Versorgung der Bevölkerung und die Infrastruktur des Staates besonders wichtigen Berufsgruppen auch noch die Beschäftigten in der Energiewirtschaft und Wasserversorgung (0,44 Mio.), im Verkehrs- und Nachrichtenwesen (ca. 1,5 Mio.) und das Personal mit dem Aufgabenbereich der öffentlichen Sicherheit und Ordnung (Polizei, Brand- und Katastrophenschutz: 0,44 Mio.) sowie des Rechtsschutzes (0,2 Mio.) und der sozialen Sicherung (0,23 Mio.) einzubeziehen. Sicherlich wären mit guten Gründen noch weitere für das Funktionieren des Staates auch im Katastrophenfall wichtige Beschäftigtengruppen zu nennen. Es geht hier aber zunächst nur um die Größenordnungen. Aus dem Bereich der politischen Führung und der inneren Verwaltung kämen 0,31 Millionen Beschäftigte hinzu<sup>4</sup>. Unter dem Aspekt der Sicherstellung der medizinischen Versorgung und der Aufrechterhaltung der notwendigen Infrastruktur wären somit insgesamt etwa 7 Millionen Personen vorrangig zu impfen. Der sich hieraus ergebende Prozentsatz von 8,5% der Gesamtbevölkerung stimmt mit dem in der zweiten WHO-Option genannten Anteil von

<sup>3</sup> Chronische Erkrankungen der Lunge, des Herzens, der Niere, Stoffwechselerkrankungen. Zugrunde gelegt wurden statistische Angaben nach der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 9. Revision (ICD9; Nummern 250, 254, 282, 284, 288, 393–398, 402–404, 412–414, 416, 417, 424, 425, 428, 491–496, 500–508, 514–519, 571, 582, 583, 585–587) [Quelle: ACUT-Panel von Infratest Epidemiologie und Gesundheitsforschung – I+G Gesundheitsforschung]

<sup>4</sup> Ohne Beschäftigte in der Steuer- und Finanzverwaltung, im Auswärtigen Dienst und im Hochbau

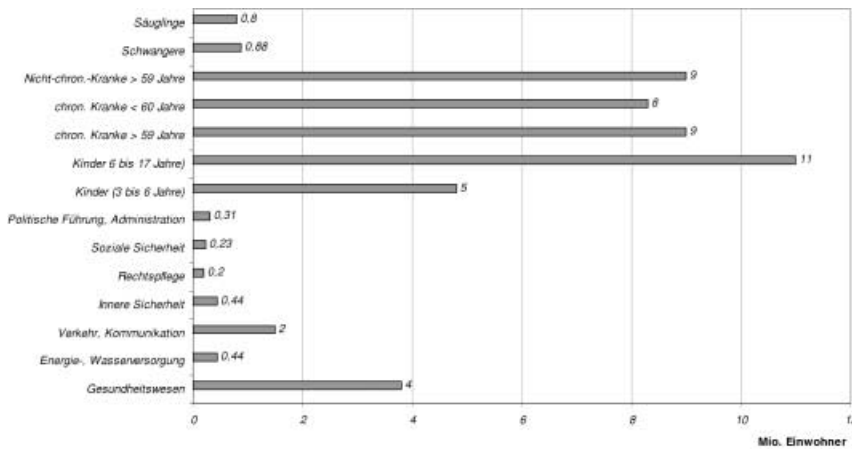


Abb. 2 ▲ Hinsichtlich einer Influenzapandemie relevante Teilpopulation der Wohnbevölkerung in Deutschland nach gesundheitlichen Risiken bzw. beruflichen Tätigkeiten

5–10% (siehe oben) größenordnungsmäßig überein.

Man muss auch damit rechnen, dass mit einer einmaligen Impfung kein ausreichender Immunschutz aufgebaut werden kann, so dass gegebenenfalls zwischen den Alternativen entschieden werden muss, einen Partialschutz für relativ viele oder einen Vollschutz für entsprechend weniger Personen aufzubauen.

Die 26 Millionen Menschen, die alters- und krankheitsbedingt vorrangig geimpft werden sollten<sup>5</sup> und allein schon 30% der Bevölkerung ausmachen, überschreiten zusammen mit dem oben geschätzten Anteil von 8,5% den von der WHO in ihrer dritten Option für eine Impfstrategie genannten Prozentsatz von insgesamt einem Viertel zu impfender Personen deutlich. Zum Teil liegt das sicherlich an einer – im Weltdurchschnitt

gesehen – „überalterten“ Bevölkerung, zum Teil auch an dem vergleichsweise guten deutschen Gesundheitssystem und dessen Inanspruchnahme. Diese rein statistische Zahl ließe sich sicherlich durch weitere Differenzierung und eine strengere Indikationsstellung bzw. individuelle Beurteilung des Gefährdungsgrades (z. B. durch den behandelnden Hausarzt) deutlich senken. So beträgt z. B. die Zahl der als chronisch krank diagnostizierten Menschen (>64 Jahre) etwa 7 Millionen. Asthma, koronare Herzerkrankung und andere Krankheiten ließen sich vom behandelnden Arzt noch – mehr oder weniger objektiv – in unterschiedliche Schweregrade einteilen. Wie aber bereits weiter oben ausgeführt, müssen die Kriterien klar und transparent sein und die Grenzen scharf gezogen werden. Spielraum für individuelle Interpretationen ist im Falle einer Pandemie und Impfstoffknappheit voraussichtlich nicht vorhanden, sollten Impfpärzte nicht vor unlösbare Probleme gestellt und sozialer Konsens und Rechtsfrieden nicht gefährdet werden.

In diesem Zusammenhang ist noch ein weiterer entscheidender Aspekt zu nennen: Gegenwärtig werden in Deutschland in interpandemischen Zeiten jährlich etwa nur 12 Millionen Influenzaimpfstoffdosen verkauft. Dies belegt, dass die Influenzaimpfung selbst in den Bevölkerungsgruppen, für die sie als Routineimpfung empfohlen wird, noch viel zu wenig verbreitet ist. Diese Größe bestimmt aber grundsätzlich die Produktionskapazität von Influenzaimpfstoff auch in Pandemiephasen (vergleiche oben). Demnach könnten höhere Durchimp-

fungsraten in interpandemischen Phasen die Verfügbarkeit des Impfstoffes im Fall einer Pandemie erhöhen.

### Lösungsansätze

Die Autoren fühlen sich weder legitimiert noch dazu imstande, an dieser Stelle und zu dieser Zeit eine verbindliche Hierarchie der im Fall einer Pandemie bevorzugt zu impfenden Bevölkerungsgruppen zu empfehlen. Eine solche Festlegung kann nur von einer nationalen Kommission Influenzapandemie (siehe unten) beschlossen werden. Davon unabhängig sollen im Folgenden jedoch einige wichtig erscheinende Gesichtspunkte erörtert werden.

Als Ziel eines Pandemieplanes wurde definiert, dass so wenig Menschen wie möglich Schaden an Leben und Gesundheit nehmen. Dabei ist es von sekundärer Bedeutung, ob es sich um einen direkten oder indirekten Schaden handelt. Maxime bei Impfstoffknappheit muss sein, dass eine bevorzugte Impfung einer oder mehrerer Bevölkerungsgruppen auch vorteilhaft für nicht Geimpfte ist.

### „Der Impfung von medizinischem Personal müsste Priorität eingeräumt werden.“

Unterstellt man, dass ein funktionierendes Gesundheitswesen einen wesentlichen Einfluss auf Morbidität und Mortalität einer Bevölkerung hat, müsste der medizinischen Versorgung im Lande und damit der Impfung von medizinischem Personal eine Priorität eingeräumt werden. Dafür sprechen auch noch weitere Gründe: Medizinisches Personal ist sowohl aufgrund des umfangreichen Publikumsverkehrs als auch aufgrund der Tatsache, dass es in Pandemiezeiten überwiegend von grippekranken Patienten aufgesucht wird, in besonders hohem Maße der Gefahr einer Infektion ausgesetzt. Es kann eine Infektion aber auch sehr leicht an andere Patienten weitergeben. Ein psychologisches Argument kommt hinzu: In Zeiten, in denen die Gefahr einer Erkrankung für jedermann groß ist, will man sich wenigstens gut versorgt wissen.

Aber nicht nur die medizinische Versorgung, auch die allgemeine Grundversorgung mit Energie, Trinkwasser,

<sup>5</sup> Man beachte allerdings, dass die Pandemien des vergangenen Jahrhunderts im Vergleich zu interpandemischen Phasen aus bisher nicht ganz geklärten Gründen einen vorübergehenden Wechsel in der Altersverteilung der Mortalität aufwiesen: Der Anteil der Mädchen und Frauen <35 Jahre an der Gesamtzahl der an Influenza Verstorbenen weiblichen Geschlechts stieg von 7–11% in den Jahren 1890–1917 während der Pandemie 1918/19 plötzlich auf 25% bei bis zu 15 Jahre alten Mädchen und auf 45% bei Frauen im Alter zwischen 15 und 35 Jahren an, während der Anteil der ≥55-jährigen Frauen von 60–70% auf 12% abnahm. Auch während der Pandemien 1957–58 und 1968–1970 war eine Zunahme der Sterblichkeit an Influenza insbesondere bei der jüngeren Bevölkerung zu verzeichnen. Diese Tendenz schwächte sich aber von Pandemie zu Pandemie immer deutlicher ab [11].



Arzneimitteln, Nahrungsmitteln usw. sollten sichergestellt sein. Brand- und Katastrophenschutz und die Nachrichtenübermittlung sollten funktionieren und auch die öffentliche Sicherheit un gefährdet sein. Zu den etwa 4 Millionen Beschäftigten im Gesundheitswesen kämen ca. 3 Millionen Menschen hinzu, an deren Arbeitsfähigkeit die Allgemeinheit im Fall einer Pandemie ein besonderes Interesse hat (vergleiche Tabelle 1 und s. Abb. 2). Die Auswahl dieser Berufsgruppen ist nicht in dem Maße begründet, wie die des medizinischen Personals, da für den überwiegenden Teil weder eine besondere Infektionsgefährdung noch die Gefahr einer Weitergabe von Infektionen gegeben ist. Es handelt sich allerdings auch hier um eine relativ kleine, durch vergleichsweise harte Kriterien abzugrenzende Bevölkerungsgruppe, für die auch bei einem Engpass noch ausreichend Impfstoff zur Verfügung stehen könnte.

Sehr viel weniger praktikabel ist eine Impfstrategie, die von der Impfung von Personen mit den größten gesundheitlichen Risiken ausgeht. Hier handelt es sich um ein individuelles und damit sehr weiches, nur in geringem Maße objektivierbares und insbesondere für den „Unterprivilegierten“ keineswegs immer nachvollziehbares Kriterium. In Anwendung der gebräuchlichen Diagnoseschlüssel fallen in diese Kategorie nach den STIKO-Empfehlungen zunächst einmal über 26 Millionen Menschen. Von diesen müssten im Fall einer Pandemie – je nach verfügbarer Impfstoffmenge – diejenigen (z. B. vier, acht oder zwölf Millionen) Menschen bestimmt werden, die tatsächlich den Impfstoff auch erhalten können.

Tabelle 1 zeigt ein Beispiel, wie eine Rangfolge von Schutzimpfungen bei Auftreten einer Pandemie von der Nationalen Pandemie-Kommission festgelegt werden *könnte*. Sollte sich aber im Verlauf einer Pandemie z. B. herausstellen, dass bestimmte Altersgruppen (z. B. Kinder und Jugendliche) besonders hohe Komplikations- und Sterblichkeitsraten aufweisen, wird man die bis dahin angewandte Strategie ggf. ändern müssen. Es ist auch durchaus denkbar, dass bei Pandemiebeginn schon eine Teilimmunität in bestimmten Bevölkerungsgruppen existiert. So wurde während der Hongkong-Grippe 1968 beobachtet, dass die Altersgruppe der über 80-Jährigen eine geringere Exzessmortalität aufwies als

die Gruppe der 70- bis 79-Jährigen [18]. Ähnliches trifft für die Influenza-H1N1-Epidemie von 1977 zu, während der vorrangig die unter 20-Jährigen erkrankten<sup>6</sup>. In diesem Fall wäre zu überlegen, ob nicht eher die möglicherweise empfänglichsten Populationen (Klein- und Schulkinder, Jugendliche) als effizienteste Multiplikatoren von Virus und Epidemieprozess mit zum Teil erheblichen Komplikations- und Hospitalisierungsraten vorrangig geimpft werden sollten und die übrigen Risikogruppen gezielt durch Chemoprophylaxe und eine Art „Riegelungsimpfung“ sowie strikte hygienisch-antiepidemische Vorkehrungen geschützt werden könnten. Häufig auftretende Komplikationen, wie beispielsweise Pneumonien, lassen sich allein durch rechtzeitige Pneumokokkenimpfungen wesentlich reduzieren.

### Expositionsschutz und antiepidemische Maßnahmen

Da in Ballungsräumen andere Expositionsriskien vorliegen, d. h. dort lebende Menschen unter Umständen stärker

<sup>6</sup> Vergleiche auch vorhergehende Fußnote

durch Influenza gefährdet sind als in ländlichen Gebieten, müssen Überlegungen zum Expositionsschutz differenziert erfolgen. Besonders Massensammlungen, Klimaanlage in von vielen Menschen aufgesuchten Gebäuden (Kaufhäuser etc.) und öffentliche Verkehrsmittel bieten optimale Übertragungsbedingungen für Influenzaviren.

Im Fall einer beginnenden Pandemie wird man mittels geeigneter Merkblätter und sorgfältig vorbereiteter Pressemitteilungen die Bevölkerung auf allgemein roborierende (stärkende) Maßnahmen, die Möglichkeiten des Expositionsschutzes und einfach anzuwendende Hygieneregeln hinweisen, z. B. das Tragen eines einfachen Mund-Nasenschutzes, wie es vor allem in Japan, aber auch in westlichen Ländern immer wieder empfohlen und teilweise auch praktiziert wird. Hierzu gehören auch Empfehlungen zu einer intensiven Raumbe- lüftung, Reduktion der Raumbelegung, Unterlassen des Händegabens, die Nutzung und sichere Entsorgung von Einmaltaschentüchern etc. Personen mit häufigem und relativ engem Personenkontakt könnten ihr Infektionsrisiko unter anderem durch Tragen einer Mull-

Tabelle 1  
Beispiel für eine mögliche Rangfolge von Schutzimpfungen bei Impfstoffknappheit

Anzahl der Impfstoffdosen (kumulativ)	Beginn der Schutzimpfung mit	Verteilung des Impfstoffes durch
kein Impfstoff	entfällt	entfällt
bis 4 Millionen bis 7 Millionen	medizinischem Personal zusätzlich: Personal im Bereich der Energie- und Wasserversorgung, Verkehr, Kommunikation, öffentliche Sicherheit, politische Führung und Verwaltung	Ausgabe an Betriebsärzte gegen Berechtigungsausweis des Gesundheitsamtes über Apotheken bzw. Krankenhausapotheken
bis 16 Mio.	zusätzlich: chronisch Kranke ≥60 Jahre	Ausgabe an die Ärzteschaft nur auf im Einzelfall begründete Verordnung
bis 24 Mio. bis 33 Mio.	zusätzlich: chronisch Kranke <60 Jahre zusätzlich: allen übrigen Personen >59 Jahre; (ggf. alternativ: Beginn der Boosterung und der zweiten Impfkampagne)	herkömmliche Vertriebswege; zusätzlich Massenimpfungen ggf. durch hierfür rekrutierte Impfarzte
>33 Mio.	Auswahl nicht mehr möglich bzw. nicht mehr sinnvoll	

oder FFP<sub>2</sub>S-Atemmaske verringern. Auch Besuchsverbote in medizinischen Einrichtungen und Pflegeeinrichtungen kommen in Betracht. Von besonderer Bedeutung ist die frühzeitige räumliche Trennung von Patienten mit einer akuten respiratorischen Symptomatik von Patienten mit anderen Krankheitsbildern in den Aufnahme- bzw. Wartezimmerbereichen aller ambulanten und stationären Einrichtungen. Diese Forderung sollte in den nach § 36 Infektionsschutzgesetz (IfSG) verlangten Hygieneplänen berücksichtigt werden. Das IfSG sieht ggf. auch seuchenrechtliche Maßnahmen wie das Schließen von Schulen und anderen Gemeinschaftseinrichtungen, das Verbot von Veranstaltungen oder sonstigen Ansammlungen einer größeren Anzahl von Menschen (§ 28 IfSG) und die Isolierung von Kranken, Krankheits- und Ansteckungsverdächtigen (§ 30 IfSG) vor. Die Wirksamkeit derartiger, zum Teil außerordentlich einschneidender Maßnahmen ist im Fall der Influenza unseres Wissens nicht näher untersucht worden. Demzufolge kann ihre Anwendung in besonderen Situationen nur probatorisch angeordnet werden. Gleiches gilt für die Vornahme von Grenzkontrollen, Beschränkungen des internationalen Reiseverkehrs, Einreisebeschränkungen etc., deren praktische Durchführbarkeit und sozioökonomische Folgen angesichts einer fortschreitenden Globalisierung nur schwer zu kalkulieren sind. Solche Maßnahmen werden schließlich kaum konsequent durchzuhalten sein, sofern sich eine Pandemie über etwa drei Jahre erstreckt und möglicherweise selbst die erste Welle die Mindestdauer von sechs bis acht Wochen wesentlich überschreitet.

### Chemoprophylaxe und Chemotherapie

Als Chemoprophylaxe (Postexposition- und Langzeitprophylaxe für vier bis sechs Wochen) und Therapie innerhalb der ersten 48 Stunden nach Krankheitsbeginn für nicht geimpfte Personen bzw. für Influenzaerkrankte kommen grundsätzlich die M2-Inhibitoren Amantadin und Rimantadin sowie die neu entwickelten Neuraminidasehemmer (Zanamivir: Relenza®, Oseltamivir: Tamiflu®) in Betracht. Die prophylaktische Wirksamkeit könnte im Fall einer Pandemie vor allem bei besonders exponier-

ten und gesundheitlich gefährdeten Personen genutzt werden, bis ein Impfstoff gegen den Pandemiestamm in ausreichender Menge zur Verfügung steht. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegen langjährige Erfahrungen in der Prophylaxe für Amantadin und Rimantadin vor; in Deutschland ist lediglich Amantadin für diese Indikation zugelassen<sup>7</sup>. Klinische Studien und erste Erfahrungen nach Zulassung (Zanamivir seit 1999 in der Schweiz, Oseltamivir seit 2000 in den USA) zeigen auch für die Neuraminidaseinhibitoren überzeugende Wirksamkeit und Sicherheit. Nicht weiter bestätigten Literaturangaben zufolge sollen Amantadin und Rimantadin hinsichtlich ihrer chemischen und thermischen Stabilität und ihrer ausgezeichneten Lagerungsfähigkeit über einen Zeitraum von bis zu 25 Jahren und mehr [19] vorteilhaft sein<sup>8</sup>. Rimantadin zeichnet sich im Vergleich zu Amantadin offensichtlich durch geringere – nach Absetzen der Medikamente in beiden Fällen reversible – zentralnervöse Nebenwirkungen aus, ist aber in Deutschland weder im Handel noch zugelassen. Beiden Substanzen gemeinsam ist eine relativ schnelle Resistenzentwicklung sowie die fehlende Wirksamkeit gegen Influenza B. Für den Einsatz bei Pandemien, um die es in diesem Artikel ausschließlich geht, spielt letzteres allerdings keine Rolle, da diese ausschließlich von Influenza-A-Stämmen ausgelöst werden. Die Neuraminidase-Inhibitoren wirken sowohl gegen Influenza A als auch B und weisen hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen und der Entwicklung von Resistenzen Vorteile auf, sind nach bisherigem Erkenntnisstand in konfektionierte Form aber nur bis zu drei Jahren lagerungsfähig. Zanamivir wird lokal, d. h. durch Inhalation, angewendet. Oseltamivir steht als Kapsel oder Suspension für die orale Applikation zur

Verfügung. Die Inzidenz von Sekundärkomplikationen der Influenza wurde ebenso wie die damit verbundene Antibiotikagabe bei Erwachsenen, Risikopatienten und Kindern vermindert. In den meisten Studien konnte für die beiden genannten Substanzen eine Reduzierung der Virusmenge bzw. der Dauer der Virusausscheidung im Sekret nachgewiesen werden, so dass ihre Anwendung auch von epidemiologischem Interesse sein könnte. Die Effektivität der Prophylaxe liegt nach bisherigen Untersuchungen zwischen 60–90% [20, 21, 22, 23, 24]<sup>9</sup>.

In einer Übersichtsarbeit zur Influenzatherapie und -prophylaxe kommt Couch [25] zu der Aussage, dass die Neuraminidasehemmer zum gegenwärtigen Zeitpunkt bei Influenza A keinen eindeutigen Vorteil gegenüber den deutlich preiswerteren, seit vielen Jahren erprobten Substanzen Amantadin bzw. Rimantadin hätten. Aufgrund geringer ausgeprägter Nebenwirkungen sei Rimantadin vorzuziehen, Amantadin aber preiswerter und durchaus akzeptabel. Bei den Neuraminidasehemmern spräche nach derzeitigem Kenntnisstand die unkompliziertere orale Applizierbarkeit eher für Oseltamivir. Auf einem im Mai 2001 vom Robert Koch-Institut durchgeführten Experten-Workshop hingegen wurden der Einsatz von Amantadin und Rimantadin auch im Pandemiefall als größtenteils obsolet angesehen und die eindeutige Überlegenheit der Neuraminidasehemmer unterstrichen. Die M2-Inhibitoren haben den Nachteil, dass sie zu einer schnellen Resistenzentwicklung führen und dass resistente Erreger ihre Virulenz nicht verlieren. Bei einem breiten und prolongierten Einsatz im Pandemiefall könnte sich daraus ein nicht kalkulierbares Gefährdungspotenzial ergeben. In Anbetracht der benötigten Mengen bleibt unseres Erachtens im Pandemiefall der primäre Einsatz auch von M2-Inhibitoren allerdings eine weiterhin in die Planungen einzubeziehende Option, auf die derzeit (noch) nicht ganz verzichtet werden sollte.

Im Hinblick auf eine eventuelle Bevorratung als Vorbereitung für den Pan-

<sup>7</sup> Nach Angaben des Herstellers beinhaltet der im Februar d.J. eingereichte EU-Zulassungsantrag für Oseltamivir neben der Therapie auch die Prophylaxe [M. Schöttler, Grenzach-Wyhlen, persönl. Mitteilung].

<sup>8</sup> In den aktuellen Fachinformationen der in Deutschland erhältlichen Amantadine (Infex®, Infectoflu®) werden allerdings von den Herstellern Haltbarkeiten von lediglich vier bzw. zwei Jahren angegeben. Dies entspricht offensichtlich auch dem gegenwärtigen Diskussionsstand in Fachkreisen.

<sup>9</sup> Die Effektivität einer Langzeitprophylaxe (vier bzw. sechs Wochen) während lokaler Influenza-Ausbrüche betrug zwischen 60% und 91%, einer Postexpositionsprophylaxe bei Kontaktpersonen infizierter Familienmitglieder 72% bzw. 84%.



Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) unterscheidet sechs Pandemiephasen ( $P_0$ – $P_5$ ) und in der Phase 0 drei Bereitschaftsstufen ( $L_1$ – $L_3$ ); sie orientiert sich dabei an den von ihr geplanten Aktionen [2]. Für eine unveränderte Übernahme in einen nationalen Pandemieplan erscheint diese Einteilung weniger geeignet, da sich dieser an den national zu treffenden Maßnahmen, an dem Ausmaß der nationalen Betroffenheit und an den im Lande verfügbaren Ressourcen orientieren muss.

In Bereitschaftsstufe 1 der Phase 0 gibt es keinen Hinweis auf einen neuen Influenza-Virus-Subtyp. Die Zeit, in der erste Berichte über die Isolierung eines neuen Subtyps bei einem Menschen bzw. bestätigte Infektionen von zwei oder mehr Menschen mit einem neuen Subtyp vorliegen, bezeichnet die WHO als Stufe 2. In Bereitschaftsstufe 3 liegen schon erste Kenntnisse über den Erreger, seine Kontagiosität und Virulenz, seine Sensitivität gegenüber antiviralen Medikamenten und über das von ihm verursachte Krankheitsbild vor, insbesondere auch über einen eventuellen disproportionalen Befall verschiedener Alterssegmente der Bevölkerung, die Letalität und den Hospitalisierungsgrad. Auf dieser Basis können erste Überlegungen für eine situationsgerechte Impfstrategie angestellt werden. Möglicherweise stehen auch bereits schon Impfviren und erregerspezifische Impfstoffe für eine Evaluierung zur Verfügung. Zwar ist die Übertragbarkeit von Mensch zu Mensch des neuen Influenzavirus grundsätzlich nachgewiesen, das pandemische Potenzial ist aber noch unklar. Wenn seuchenhygienische Maßnahmen wie z. B. Grenzkontrollen, Absonderung und Reisebeschränkungen in Betracht gezogen werden, so müssten diese bereits zu diesem Zeitpunkt angewandt werden, wenn sie noch effektiv sein sollen. Solange aber noch völlig unklar ist, ob überhaupt eine konkrete pandemische Situation bzw. nationale Bedrohung durch den neuen Subtyp besteht – vergleiche die Situation 1997 bei dem Auftreten des so genannten Vogelvirus Influenza A (H5N1) in Hongkong – erscheinen kostenintensivere Maßnahmen nicht gerechtfertigt. In dieser Stufe gilt es vielmehr, das Geschehen mit allergrößter Aufmerksamkeit zu verfolgen und weitere Maßnahmen wie Aufklärung der Bevölkerung, Training des medizinischen Personals sowie Verstärkung der diagnostischen und therapeuti-

schen Kapazitäten (Betten, Medikamente, Verbrauchsmaterial) vorzubereiten. Dies ist auch die Zeit, in der Aufrufe an die Bevölkerung, den für interpandemische Zeiten geltenden Empfehlungen der STIKO zur Influenza- und vor allem Pneumokokkenimpfung nachzukommen und Impfkampagnen besonders erfolgversprechend sein dürften. Die Impfstoffhersteller sollten die Produktion eines neuen Influenzaimpfstoffes z. B. durch Bestellung entsprechender Mengen von befruchteten Hühnereiern vorbereiten, sofern nicht modernere Techniken der Impfstoffherstellung in ausreichendem Maß zur Verfügung stehen. In diese Stufe gehört auch die Entwicklung und Produktion erregerspezifischer Diagnostika und Schnelltests durch das Nationale Referenzzentrum für Influenza (NRZI) und die Industrie. Auch die Hersteller antiviraler Medikamente sollten sich auf eine erhöhte Produktion einstellen.

In Phase 1 hat die WHO bereits offiziell den Beginn einer Pandemie erklärt, während im Inland noch keine Krankheitsausbrüche zu verzeichnen sind. Zu diesem Zeitpunkt ist die nationale Pandemie-Kommission einzuberufen. Hausärzte und Kliniken sollten im Zuge eines verstärkten Grippe-sentinelns zu einer konsequenten Einsendung von Untersuchungsmaterial zur virologischen Diagnostik angehalten werden. In den Diagnostiklaboratorien und entsprechend im NRZI ist die Zahl der Isolierungen und Typisierungen zu erhöhen. In dieser Phase sollte die Produktion und Bevorratung von antiviralen und symptomatischen Medikamenten (Antipyretika, Infusionslösungen, Desinfektionsmittel) sowie von Antibiotika zur Behandlung von bakteriellen Sekundärinfektionen (Pneumonie) bereits auf ein höheres Niveau gehoben werden. Gleiches gilt für die Produktion und Bereitstellung entsprechender Mengen eines einfachen („chirurgischen“) Mund-Nasen-Schutzes für die noch „gesunde“ Allgemeinbevölkerung sowie für Krankheitsverdächtige/Kranke. Atemschutz-Halbmasks gemäß Euronorm 149 (mindestens FFSP<sub>2</sub>S), Einmalhandschuhe und Schutzbrillen für das medizinische Personal sowie für „First Responder“ (u.a. Feuerwehr, Rettungsdienste, Katastrophenschutz, Polizei, BGS) ergänzen diese Schutzmöglichkeiten. In einem Best-Case-Szenario ist oder wird in dieser Phase ein adäquater Impfstoff bereits entwickelt und zugelassen, so

dass mit der Impfstoffproduktion, eventuell sogar schon mit der Verteilung und Zuteilung von Impfstoffen und der Durchführung von Impfungen begonnen werden kann, nachdem festgelegt wurde, welche Personen vorrangig zu impfen sind.

In Phase 2 ist das Ausmaß der nationalen Betroffenheit zu berücksichtigen. Sobald mehr als 10% der Bevölkerung erkrankt sind, wird zu prüfen sein, ob zur Aufrechterhaltung der notwendigen öffentlichen Dienstleistungen (insbesondere z. B. der Energieversorgung, des Transportwesens, der Brandbekämpfung) zusätzliches Personal herangezogen oder ggf. umgesetzt werden muss. Sofern ein adäquater Impfstoff schon sehr früh zur Verfügung steht und die vorrangig zu impfenden Bevölkerungsteile bereits durchgeimpft worden sind, wird zu entscheiden sein, ob eine zweite Impfung für diese Personen erforderlich ist, oder ob bereits eine einmalige Impfung einen ausreichenden Immunschutz bewirkt hat und weitere Bevölkerungsteile jetzt erstmalig geimpft werden können. Bei einer Inzidenzrate von über 25% wird es erforderlich sein, zusätzlich Hilfspersonal für die medizinische Versorgung zu mobilisieren bzw. zu rekrutieren (z. B. Medizinstudenten, ehrenamtliche Helfer usw.). Sind über 50% der Bevölkerung betroffen, ist von einer Katastrophensituation auszugehen, in der zusätzlich zu den genannten die in den Katastrophenplänen vorgesehenen Maßnahmen ergriffen werden müssen.

Phase 3 kennzeichnet das Ende der ersten Pandemiewelle. Die Influenzaaktivität im Land stagniert oder ist rückläufig. Andernorts laufen noch Epidemien und Krankheitsausbrüche ab. Mit der Produktion von Impfstoffen muss fortgefahren werden. Jetzt ist Zeit, die Personen zu impfen, die bisher nicht berücksichtigt werden konnten oder z. B. nur eine Impfdosis erhalten haben.

Nach den bisherigen Erfahrungen folgt der ersten Pandemiewelle aber noch mindestens eine zweite (Phase 4). Das Ende der Pandemie (Phase 5) tritt ein, sobald sich aufgrund von natürlicher Durchseuchung oder Impfungen eine Populationsimmunität entwickelt hat. Es ist zwei bis drei Jahre nach Pandemiebeginn zu erwarten und wird offiziell von der WHO deklariert. Zu diesem Zeitpunkt beginnt die postpandemische Phase, die nahtlos in eine neue interpandemische Phase übergeht.

demiefall müsste mit den Herstellern erörtert werden, in welchem Maße sich die relativ kurze Haltbarkeit der Neuraminidaseinhibitoren von zwei bis drei Jahren verlängern ließe, wenn man statt der Fertigarzneimittel die Vorstufen der Endprodukte einlagern würde, und welcher Zeitbedarf für die Umsetzung der Vorstufen in die Endprodukte anzusetzen wäre. Preise und Kostenträger für

den Einsatz im Pandemiefall sollten mit den Herstellern vereinbart bzw. festgelegt werden.

### Prophylaxe und Therapie der Komplikationen bzw. Sekundärinfektionen einer Influenza

Wenn geeignete Influenzaimpfstoffe und Virostatika zum Zeitpunkt des Auftre-

tens einer Pandemie noch nicht zur Verfügung stehen sollten, so ist es dennoch möglich, wenigstens zwei der gefährdetsten Sekundärinfektionen bei Influenza vorzubeugen: der Pneumokokken-Pneumonie oder auch Pneumokokken-Meningitis und Erkrankungen durch *Haemophilus influenzae*. Dabei ist es natürlich anzustreben, in dieser Hinsicht besonders gefährdete Personen bereits

in inter pandemischen Zeiten möglichst vollständig durchzuimpfen; die STIKO empfiehlt diese Pneumokokkenimpfung – wie auch die Impfung gegen Influenza – allen Personen >60 Jahre und allen Personen mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens [17]. Auch hier stellt sich die Frage einer rechtzeitigen Bevorratung für den Pandemiefall. Das gilt entsprechend für Antibiotika<sup>10</sup> und Antipyretika sowie andere Arzneimittel, für die während einer Pandemie zweifelsohne ein um ein Vielfaches höherer Bedarf entsteht (vergleiche [12]).

### Diagnostik

Zur Bewältigung der in Phase 1 (vergleiche Übersicht 2) zu verstärkenden Surveillance und Diagnostik neu auftretender Influenzaerkrankungen, zur Identifizierung und Typisierung der Isolate sowie zur weiteren Überwachung des die Pandemie auslösenden Subtyps hinsichtlich Antigendrift, Virulenz und Resistenz sind rechtzeitig Vorräte an Mitteln für die Probennahme, den Versand und den Schnelldiagnose des Virus anzulegen. Außerdem müssen Pläne zur verstärkten Einbeziehung der öffentlichen und niedergelassenen Laboratorien in die Diagnostik vorbereitet und das Personal gezielt hierfür ausgebildet und trainiert werden, um das zu erwartende hohe Probenvolumen zügig abarbeiten zu können.

### Nationale Kommission Influenza-Pandemie

Eine Bevorzugung bestimmter Bevölkerungs-, Berufs- oder Altersgruppen bei der Verteilung unter Umständen lebenswichtiger Ressourcen bedarf, wie oben ausgeführt, eines verlässlichen gesellschaftlichen Konsenses, der nur durch transparente, eindeutige und möglichst für jeden nachvollziehbare Vergabekriterien erzielbar ist. Das Ausmaß und der Verlauf einer Influenzapandemie und die Verfügbarkeit bzw. Entwicklung der notwendigen Prophylaktika und Therapie-

tika sowie anderer Gegenmaßnahmen sind nur sehr begrenzt vorhersehbar. Somit kann ein Pandemieplan zwar Probleme aufzeigen und Lösungsansätze strukturieren, die im konkreten Fall notwendigen Entscheidungen aber nicht vorwegnehmen. Die gegebenenfalls ad hoc zu treffenden Entscheidungen müssen demokratisch und ethisch legitimiert und fachlich fundiert sein.

### „Die WHO empfiehlt die Einrichtung einer nationalen Kommission Influenza-Pandemie.“

Den Empfehlungen der WHO entsprechend sollte deshalb eine nationale Kommission Influenza-Pandemie gebildet werden, die nach ihrer konstituierenden Sitzung zu regelmäßigen Arbeitsgesprächen einberufen wird und nur im Pandemiefall der aktuellen Lage entsprechend häufiger zusammentritt. Wesentliche Aufgaben dieser Kommission bestünden darin, die aktuelle Lage in Deutschland und in den umgebenden Staaten zu beurteilen, sich mit internationalen Experten und Organisationen abzustimmen, Empfehlungen zu Impfungen und anderen Präventionsmaßnahmen auszusprechen sowie die Bundesregierung und die Bundesländer unter Berücksichtigung der Entscheidungen der Europäischen Kommission bei allen weiteren Maßnahmen zu beraten. Das Gremium könnte sich aus Vertretern des Bundesministeriums für Gesundheit, des Robert Koch-Institutes (RKI), des Paul-Ehrlich-Institutes (PEI), der Bundesländer und weiteren Experten aus den zu berücksichtigenden Sachgebieten zusammensetzen. Aufgrund der möglichen Auswirkungen einer schweren Influenza-Pandemie auf das öffentliche Leben wird vorgeschlagen, bei drohender Pandemie folgende Sachgebiete gesondert zu bearbeiten, um unter Berücksichtigung der föderalen Organisation der Bundesrepublik und der Arbeitsfähigkeit der Kommission das Vorgehen in Deutschland angemessen steuern zu können:

- ▶ Öffentlichkeitsarbeit,
- ▶ Krankenversorgung/öffentliche Ordnung.

Im Sachgebiet *Impfung/Chemoprophylaxe* sind Präventionsmaßnahmen zu empfehlen und zu evaluieren, insbesondere eine Impfstrategie zu entwickeln und konkrete Empfehlungen abzugeben hinsichtlich der Produktion von Impfstoffen, des Einsatzes von Virostatika (Neuraminidasehemmer, Amantadin/Rimantadin) sowie Verfahren für deren Verteilung zu erarbeiten. Über entsprechendes Fachwissen verfügen z. B. Experten der Ständigen Impfkommision am Robert Koch-Institut (STIKO), des RKI, des PEI, des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und der in Deutschland Influenzaimpfstoff und einschlägige Chemotherapeutika produzierenden Unternehmen.

Ein weiteres Sachgebiet betrifft die Festlegung und Organisation der notwendigen *Surveillancemaßnahmen* und der Diagnostik. Eine drohende, beginnende und ablaufende Pandemie bedarf einer – international abgestimmten – besonders intensiven und extensiven (sero-)epidemiologischen Überwachung der Ausbreitung der Influenza und der Überprüfung der Immunitätslage bzw. des Impfschutzes einzelner Populationen und der Gesamtbevölkerung sowie der virologischen Kontrolle der biologischen Eigenschaften des neuen Pandemievirus und seiner Zirkulation in der Bevölkerung. Die Kommission muss laufend über die Erkenntnisse unterrichtet sein. Ausgewiesen für diese Arbeit sind Epidemiologen, Virologen und Immunologen des RKI, des Nationalen Referenzzentrums für Influenza, der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI). Eine Hinzuziehung weiterer Experten, z. B. des Nationalen Referenzzentrums für Streptokokken wegen der die Influenza begleitenden Pneumokokkenpneumonien kann sinnvoll sein.

Die zwangsläufige Limitierung gesundheitserhaltender und unter diesen Umständen z. T. lebensrettender Ressourcen wie Impfstoffe und Therapeutika bringt ethische und möglicherweise soziale Konflikte mit sich, die nur durch transparente Entscheidungen in einem gesellschaftlichen Konsens gelöst bzw. abgemildert werden können. Auch die im Pandemiefall unter Umständen zu ergreifenden Maßnahmen zur Sicher-

<sup>10</sup> Große Mengen an Antibiotika werden im Pandemiefall nicht nur zur Behandlung von Sekundärinfektionen durch Pneumokokken, sondern auch durch Staphylokokken, Haemophilus influenzae und andere Erreger benötigt.

- ▶ Prävention (Impfung/Chemoprophylaxe),
- ▶ Surveillance/Diagnostik,
- ▶ Ethik/Rechtsfragen,
- ▶ Seuchenhygiene,

stellung der öffentlichen Ordnung werden nicht immer unumstritten sein. Es ist deshalb unumgänglich, dass sich die Kommission mit diesen *ethischen und juristischen Fragen* befasst und dazu neben Vertretern der Politik, auch gesellschaftliche Gruppierungen einbezieht (z. B. Religionsgemeinschaften etc.).

Im Sachgebiet *Seuchenhygiene* sind unter anderem Entscheidungen über seuchenhygienische Fragen und Maßnahmen zu treffen, wie sie im 5. Abschnitt „Bekämpfung übertragbarer Krankheiten“ des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) genannt sind. Dazu gehören beispielsweise: Beschränkung oder Verbot von Veranstaltungen oder sonstigen Ansammlungen einer größeren Zahl von Menschen, Schließen von Gemeinschaftseinrichtungen etc. Diese sollten, obwohl Aufgabe der Kommunen bzw. Länder, auf Bundesebene koordiniert werden, um Verunsicherungen der Bevölkerung durch unterschiedliche Handhabung zu verhindern. Dieses Ziel könnte durch die Einbindung der *Arbeitsgruppe Infektionsschutz der obersten Landesgesundheitsbehörden* erreicht werden, an der auch das BMG, das RKI und die Bundeswehr beteiligt sind. Eine Einbeziehung von Public-Health-Experten aus den Gesundheitsämtern ist zu empfehlen.

Ein allgemeiner gesellschaftlicher Konsens und eine breite Akzeptanz der getroffenen Regelungen und Maßnahmen sowie Vermeiden allgemeiner Panik kann nur durch transparente Entscheidungen und besonders qualifizierte Öffentlichkeitsarbeit erreicht werden. Die Bevölkerung ist über mögliche Präventionsmaßnahmen sachgerecht, situationsangemessen, regelmäßig und umfassend aufzuklären. Die Situation kann es erfordern, durch öffentliche Aufrufe zu einem bestimmten Verhalten aufzufordern. Frühzeitige Einbindung relevanter Medien und Presseorgane in die Verantwortung kann Panikreaktionen und Leichtsinn verhindern helfen und für eine sachdienliche Information durch die Presse entscheidend sein. Die Kommission sollte daher eine adäquate Informationsstrategie festlegen, fortlaufend überprüfen und relevante Pressestellen so einbinden, dass die notwendigen Informationen auch qualifiziert verbreitet werden.

Mit der *Sicherstellung der Krankenversorgung, der öffentlichen Ordnung* sowie der notwendigen Grundversorgung

mit Trinkwasser, Energie, Grundnahrungsmitteln etc. beschäftigen sich Arbeitsgruppen (Krisenstäbe) der Länder. Berücksichtigt werden muss der Sachverstand des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (ÖGD), der Behörden der Inneren Verwaltung und des Katastrophenschutzes sowie der Versorgungsinstitutionen (z. B. Kassenärztliche Vereinigungen, Krankenhausgesellschaften, Rettungsdienste usw.). Die Arbeitsergebnisse müssen in einer Arbeitsgruppe auf Bundesebene koordiniert werden, um Fragen wie Einsatznotwendigkeit der Bundeswehr oder gegenseitige Hilfeleistungen bei unterschiedlicher Betroffenheit der Länder abzugleichen. Dabei muss die Verbindung mit den Arbeitsergebnissen der Kommission sichergestellt sein.

### Grundsätzlicher Entscheidungsbedarf in inter pandemischen Zeiten

Generell gilt, dass Maßnahmen um so erfolgversprechender sind, je früher sie vorbereitet, eingeleitet und durchgeführt werden (vergleiche Übersicht 2). Den größtmöglichen Einfluss auf den Verlauf einer Pandemie dürften sowohl die Entwicklung eines subtypspezifischen Impfstoffes und dessen ausreichende Verfügbarkeit als auch die ausreichende Versorgung mit antiviralen Wirkstoffen haben. Hat eine Pandemie erst einmal ihren Verlauf genommen, hängen die Maßnahmen, die im nationalen Bereich ergriffen werden können, demnach überwiegend davon ab, zu welchem Zeitpunkt ein geeignetes Saatvirus von der WHO zur Verfügung gestellt wird bzw. wann damit zu rechnen ist. Es sollte bereits vorher entschieden worden sein, ob für den Pandemiefall mit den Herstellern eine garantierte Lieferung entsprechender Anteile an den von ihnen (z. B. in Höhe der durchschnittlichen Influenzaimpfstoffabgabe der letzten drei Jahre) produzierten Impfstoffdosen vereinbart und unter welchen Bedingungen die Produktion im Pandemiefall erhöht werden kann. Fragen wie die Intensivierung von Surveillance und Forschung, die Entwicklung neuer Impfstoffe und neuer Methoden der Impfstoffproduktion, die Zulassung von neuen Impfstoffen im Pandemiefall, die Bevorratung von antiviralen Medikamenten und Mitteln zur symptomatischen

Behandlung und die Bildung einer nationalen Pandemiekommission können und müssen bereits in der inter pandemischen Phase beantwortet werden. Auch die Effektivität antiepidemischer Maßnahmen wie z. B. Einreisekontrollen und das Schließen von Schulen muss vor einer Pandemie geklärt bzw. ausdiskutiert sein; es wird wenig Zeit bleiben, sie erst im Pandemiefall zu evaluieren.

**Danksagung.** Dank sagen möchten wir in diesem Zusammenhang allen Teilnehmern des Expertenworkshops „Influenzapandemie“ vom Mai 2001 in Potsdam-Hermannswerder, dessen Ergebnisse in diese Publikation eingeflossen sind. Herrn Dir. u. Prof. a.D. Dr. W. Lange (Berlin), der sich seit vielen Jahren national und international für einen Influenzapandemieplan einsetzt, und Herrn Prof. Dr. P. Wutzler (Jena) sind wir für eine besonders sorgfältige und kritische Durchsicht des Manuskripts und für viele wertvolle fachliche Hinweise zu besonderem Dank verpflichtet.

## Literatur

1. Heckler R, Baillet A (1999) Neue Influenza A-Subtypen aus Hongkong – H5N1 und H9N2. Konsequenzen aus dem Influenzaausbruch 1997: Plädoyer für einen Pandemieplan. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 42:769–775
2. WHO (1999) Influenza Pandemic preparedness plan. Responding to an influenza pandemic or its threat: the role of WHO and guidelines for national or regional planning. <http://www.who.int/emc-documents/influenza/docs/whodcscredc991.pdf>
3. Clausen L, Drombrowsky WR, Strangmeier RLF (1995) Deutsche Regelsysteme. Vernetzungen und Integrationsdefizite bei der Erstellung des öffentlichen Gutes Zivil- und Katastrophenschutz in Europa. In: Bundesamt für Zivilschutz (Hrsg.) Zivilschutz-Forschung. Neue Folge Band 18. Schriftenreihe der Schutzkommission beim Bundesministerium des Innern, Bonn
4. Lange W (1999) Pandemieplanung am Beispiel der Influenza. Immunologie & Impfen 2:146–156
5. Lange W, Vogel GE, Uphoff H (1999) Influenza. Virologie, Epidemiologie, Klinik, Therapie und Prophylaxe. Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin
6. Leese J, Tamblin SE (1998) Pandemic Planning. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ (eds) Textbook of Influenza. Blackwell Science, Oxford, pp 551–565
7. Fock R (1999) ... und wenn sie kommt? Editorial. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 42:751–752



8. Bernasconi D, Steffen R, Arbeitsgruppe Influenza (1999) Influenzapandemie: Analyse und Empfehlungen für die Schweiz. Ein Bericht der Arbeitsgruppe Influenza (Pandemieplan). Bundesamt für Gesundheit, Bern, <http://www.admin.ch/bag/aktuell/d/PandemieVo/pandemie.htm>
9. Federal Working Group on Influenza Pandemic Preparedness (1995) Prevention and control of influenza in the United States: preparing for the next pandemic. Part I: Conceptual plan (Draft)
10. Collins SD (1931) Age and sex incidence of influenza and pneumonia morbidity and mortality in the epidemic of 1928–1929 with comparative data for the epidemic of 1918–1919. *Public Health Rep* 46:1909–1937
11. Nguyen-Van-Tam JS (1998) Epidemiology of influenza. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ (eds) *Textbook of influenza*. Blackwell Science, Oxford, pp 181–206
12. Szucs T, Behrens M, Volmer T (2001) Volkswirtschaftliche Kosten der Influenza 1996. Eine Krankheitskostenstudie. *Med Klin* 96:63–70
13. Potter CW (1998) Chronicle of influenza pandemics. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ (eds) *Textbook of influenza*. Blackwell Science, Oxford, pp 3–18
14. National Vaccine Program Office, Centers for Diseases Control (2001) Pandemic influenza: a planning guide for state and local officials (Draft 2.1) <http://www.cdc.gov/od/nvpo/pandemicflu.htm>
15. Monto AS, Fendrick AM (2000) Developments in influenza prevention and treatment. A managed care perspective. *Dis Manage Health Outcomes* 7:235–243
16. Statistisches Bundesamt (2000) *Statistisches Jahrbuch 2000 für die Bundesrepublik Deutschland*. Eigenverlag, Wiesbaden
17. Ständige Impfkommision am Robert Koch-Institut (2001) *Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut*. Stand Juli 2001. *Epidemiol Bull* 28:203–218
18. Housworth W, Spoon MM (1971) The age distribution of excess mortality during A2 Hong Kong influenza epidemics compared with earlier A2 outbreaks. *Am J Epidemiol* 94:348–350
19. Scholtissek C, Webster RG (1998) Long-term stability of the anti-influenza A compounds amantadine and rimantadine. *Antiviral Res* 38:213–215
20. Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, Hinson JM, Elliott MJ, Crisp A (1999) Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults. A randomized controlled trial. *JAMA* 282:31–35
21. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M et al. (1999) Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med* 341:1336–1343
22. De Bock V, Peters P, van Planta TA, Gibbens M, Ward P (2000) Oseltamivir for prevention of influenza in the frail elderly. *Clin Microbiol Infect* 6:S140
23. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS et al. (2000) Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. *N Engl J Med* 343:1282–1289
24. Welliver R, Monto AS, Carewicz O et al. (2001) Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts. A randomized controlled trial. *JAMA* 285:748–754
25. Couch RB (2000) Drug therapy: prevention and treatment of influenza. *N Engl J Med* 343:1778–1787