

ROBERT KOCH INSTITUT



– WISSENSCHAFTLICHE GRUNDLAGEN –

Nationaler Pandemieplan Teil II

Nationaler Pandemieplan Teil II
– Wissenschaftliche Grundlagen –

Inhalt

1.	Einleitung	7
1.1.	Hintergrund	7
1.2.	Methodisches Vorgehen	7
1.3.	Struktur und Inhalt	8
1.4.	Wesentliche Änderungen zum bisherigen wissenschaftlichen Teil	9
1.5.	Literatur	10
2.	Epidemiologie	11
2.1.	Saisonale Influenza	11
2.2.	Pandemische Influenza	13
2.3.	Zoonotische Influenza	16
2.4.	Literatur	19
3.	Virologische Grundlagen und diagnostischer Nachweis	21
3.1.	Virologische Grundlagen und virologische Diagnostik	21
3.2.	Bakteriologische Diagnostik im Rahmen der Influenzapandemieplanung	36
3.3.	Literatur	38
4.	Surveillancekonzepte und Studien	43
4.1.	Hintergrund und Ziel der Influenzaüberwachung	43
4.2.	Fragen, die im Rahmen der Surveillance oder durch Studien beantwortet werden sollen	44
4.3.	Surveillancekonzepte	45
4.4.	Konzepte für pandemierelevante Studien	50
4.5.	Modellierungen pandemischer Geschehen	50
4.6.	Literatur	54
5.	Konzept zur Risikoeinschätzung während einer Pandemie	57
5.1.	Hintergrund	57
5.2.	Internationale Konzepte	58
5.3.	Konzept in Deutschland	59
5.4.	Durchführung der Risikoeinschätzung	62
5.5.	Literatur	63
6.	Klinische Bilder der Influenza	64
6.1.	Einleitung	64
6.2.	Allgemeines klinisches Bild bei Erwachsenen	64
6.3.	Komplikationen der Influenzaerkrankung	66
6.4.	Klinisches Bild bei Kindern	69
6.5.	Besonderheiten des klinischen Bildes bei älteren Patienten	70
6.6.	Schwangere	70
6.7.	Infektiosität	70
6.8.	Besonderheiten bei Infektion durch weitere Influenzaviren	71
6.9.	Unterscheidung zwischen Influenza, influenza-like illness (ILI) bzw. akuten respiratorischen Erkrankungen (ARE)	72
6.10.	Literatur	72
7.	Nicht-pharmakologische Maßnahmen	75
7.1.	Maßnahmen im Krankenhaus	80
7.2.	Maßnahmen von Einzelpersonen im Haushaltssetting	86

7.3.	Individuelle Maßnahmen außerhalb des Haushalts	93
7.4.	Compliance mit Empfehlungen zu individuell durchzuführenden Präventionsmaßnahmen in der Allgemeinbevölkerung	100
7.5.	Freiwillige Isolation Erkrankter und freiwillige Quarantäne von Kontaktpersonen	105
7.6.	Gruppenbezogene Maßnahmen in der Allgemeinbevölkerung	107
7.7.	Literatur	117
8.	Impfstoffkonzepte	121
8.1.	Impfempfehlungen	122
8.2.	Impfquoten und Möglichkeiten zu deren zeitnahen Erfassung	123
8.3.	Basisimmunität	124
8.4.	Saisonale Influenzaimpfstoffe	125
8.5.	Pandemische Influenzaimpfstoffe	133
8.6.	Adjuvanzien	139
8.7.	Neue Entwicklungen/universeller Influenzaimpfstoff	140
8.8.	Anhang/Zusatzmaterial	141
8.9.	Literatur	143
9.	Pandemierelevante Arzneimittel	148
9.1.	Antivirale Arzneimittel	149
9.2.	Andere pandemierelevante Arzneimittel	175
9.3.	Literatur	177
10.	Fachliche Grundlagen der Kommunikation	187
10.1.	Einleitung	187
10.2.	Risikokommunikation und Krisenkommunikation	188
10.3.	Situationsspezifische Kommunikationsstrategien	189
10.4.	Nutzung eines breiten Spektrums an Kommunikationskanälen	193
10.5.	Sicherstellung von Glaubwürdigkeit und Vertrauen	194
10.6.	Sicherstellung der Informationsvermittlung an alle Bevölkerungsgruppen	195
10.7.	Literatur	197
11.	Abkürzungsverzeichnis	201
12.	Glossar	206
13.	German Influenza Pandemic Preparedness Plan – Scientific Part „Summary“	211
13.1.	Introduction	211
13.2.	Epidemiology	212
13.3.	Virological background and diagnostic methods	212
13.4.	Surveillance concepts and studies	212
13.5.	Concept for risk assessment during a pandemic	213
13.6.	Clinical presentation of influenza	213
13.7.	Non-pharmacological interventions	213
13.8.	Vaccine concepts	215
13.9.	Medicines relevant in a pandemic	216
13.10.	Scientific basics of communication	217
14.	Mitwirkende	218
	Impressum	221

1. Einleitung

1.1. Hintergrund

Der wissenschaftliche Teil des Nationalen Pandemieplans 2007 befand sich bereits in der Überarbeitungsphase, als im April 2009 die ersten Erkrankungen durch das pandemische Influenzavirus-A(H1N1)pdm09 auftraten. Die Pandemie 2009 stellte die erste Bewährungsprobe für die entwickelten Pandemiepläne dar, und im Nachgang der Pandemie wurden umfangreiche internationale und nationale Evaluationen durchgeführt, um einzuschätzen, wie hilfreich die Pandemieplanung für die Bewältigung der Pandemie war [1–4]. Dabei wurden zahlreiche Erfahrungen und Erkenntnisse (sogenannte *lessons learned*) identifiziert, die zu einer Aktualisierung der Pandemiepläne in vielen Ländern führten.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) überarbeitete den globalen Pandemieplan und veröffentlichte 2013 einen ersten Entwurf, der durch die Mitgliedstaaten kommentiert wurde [5]. Sowohl die Erfahrungen aus der Pandemie 2009 als auch der Inhalt des globalen Pandemieplans der WHO sind in den vorliegenden aktualisierten wissenschaftlichen Teil des Nationalen Pandemieplans eingeflossen. Strukturelle Änderungen wie die Zusammenführung zweier früherer Gremien (Expertengruppe Pandemieplanung und Influenzakommission für den Pandemiefall); (siehe Beschluss der 84. Gesundheitsministerkonferenz (GMK)) wurden umgesetzt und neue Erkenntnisse u. a. im Hinblick auf die Risikoeinschätzung zu Influenza-A(H7N9) und MERS-Coronavirus berücksichtigt. Gemäß dem 84. GMK-Beschluss hält die GMK die Überarbeitung des Pandemieplanes für eine gemeinschaftliche Aufgabe des Bundes und der Länder, und der wissenschaftlich geprägte Teil soll unter der Federführung des Robert Koch-Instituts (RKI) fortgeschrieben werden.

Der wissenschaftliche Teil (Teil II) des Nationalen Pandemieplans beschreibt den wissenschaftlichen Sachstand zur Influenzapandemieplanung und Influenzapandemiebewältigung und dient somit als fachliche Grundlage für Entscheidungen über Maßnahmen zur Vorbereitung auf den Pandemie-

fall sowie Maßnahmen im konkreten Pandemiefall. Es werden grundsätzliche Konzepte und Optionen zu Themengebieten wie Influenzasurveillance und Influenzaimpfstoffe mit der jeweils verfügbaren wissenschaftlichen Grundlage dargestellt. Zudem wurde die verfügbare Evidenz zur Effektivität von pandemie relevanten Arzneimitteln und nichtpharmakologischen Maßnahmen bewertet. Im Teil II werden keine Handlungsanweisungen oder Empfehlungen ausgesprochen. Dies bleibt Teil I des Nationalen Pandemieplans vorbehalten, der von Bund und Ländern erarbeitet wurde.

Die Adressaten für den wissenschaftlichen Teil sind primär die Fachöffentlichkeit, der Öffentliche Gesundheitsdienst (ÖGD), die Mitarbeiter in Krankenhäusern und der ambulanten medizinischen Versorgung, die Mitarbeiter in der Arzneimittelversorgung der Bevölkerung und die politischen Institutionen im Gesundheitswesen.

1.2. Methodisches Vorgehen

Bei der Überarbeitung des wissenschaftlichen Teils des Nationalen Pandemieplans wird das RKI vom Expertenbeirat Influenza unterstützt, der im November 2012 gegründet wurde. Er berät das RKI vor, während und nach einer Influenzapandemie in fachlichen Fragen zur Influenza. Seine Geschäftsstelle ist am RKI angesiedelt. Dem Expertenbeirat Influenza gehören Vertreter verschiedener zuständiger Bundesbehörden sowie persönlich berufene Experten aus medizinischen Fachgesellschaften an. Zusätzlich sind als Gäste im Expertenbeirat Influenza vertreten: das Bundesministerium für Gesundheit, das Bundesministerium des Innern, das Bundesministerium der Verteidigung, das Bundesministerium für Arbeit und Soziales, die Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesgesundheitsbehörden (AOLG), die Arbeitsgruppe Infektionsschutz der Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesgesundheitsbehörden (AOLG), das Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe, die Kassenärztliche Bundesvereinigung, die Bundesärztekammer, die Bundesvereinigung Deutscher

Apothekerverbände, die Deutsche Krankenhausgesellschaft, der Spitzenverband Bund der Krankenkassen, der Gemeinsame Bundesausschuss und die Ständige Impfkommision beim RKI. Hierdurch soll eine größtmögliche Breite und Öffnung des Beratungsprozesses geschaffen werden. Die regelmäßige Abfrage zur Offenlegung von möglichen Befangenheiten der beteiligten Experten dient dazu einen unabhängigen, wissenschaftlichen Beratungsprozess zu gewährleisten. Der Vorsitz des Expertenbeirats Influenza liegt beim Präsidenten des RKI.

Bereits auf der konstituierenden Sitzung des Expertenbeirats Influenza im November 2012 wurde eine Priorisierung der zu überarbeitenden Themenkomplexe vorgenommen. Als besonders wichtig wurden folgende Themenkomplexe erachtet: Pandemierelevante Arzneimittel, Impfstoffkonzepte, Surveillancekonzepte, Kommunikation, Diagnostik und Risikoeinschätzung während einer Pandemie. Daher wurden die Kapitel, die diese Themen behandeln, prioritär bearbeitet. Für jedes Kapitel wurde ein Koordinator bestimmt, der zusammen mit weiteren Mitgliedern des Expertenbeirats Influenza und Mitarbeitern des RKI in einer Arbeitsgruppe das Thema bearbeitet.

Bei der Überarbeitung des wissenschaftlichen Teils wurde bei allen Kapiteln einheitlich vorgegangen. Zunächst wurde vom Expertenbeirat Influenza geprüft, ob zentrale Fragen zum Thema definiert werden können, für deren Beantwortung die wissenschaftliche Evidenz benötigt wird. Für diese zentralen Fragen wurden systematische Literaturrecherchen von der Geschäftsstelle des Expertenbeirats Influenza durchgeführt, mit dem Ziel einer Beantwortung auf Basis der höchsten verfügbaren Evidenz. Aufgrund der unterschiedlichen Thematiken der Kapitel wurden bei einigen Kapiteln mehrere sogenannte zentrale Fragen definiert, insbesondere bei denjenigen, die die Effektivität von spezifischen Interventionen beschreiben. Bei anderen Kapiteln, die eine Übersicht und grundlegende Konzepte zu einem bestimmten Thema vermitteln, wurde eine orientierende Literaturrecherche vorgenommen. Für alle Kapitel des wissenschaftlichen Teils erfolgte die Auswahl von relevanten Literaturstellen durch die Arbeitsgruppen des Expertenbeirats Influenza.

Das methodische Vorgehen bei der Überarbeitung im Einzelnen wird jeweils zu Anfang der einzelnen Kapitel beschrieben.

1.3. Struktur und Inhalt

Die Darstellung der wissenschaftlichen Grundlagen erfolgt in 9 Kapiteln, wobei den einzelnen Kapiteln jeweils eine kurze Zusammenfassung vorangestellt ist. Die genannten Fachbegriffe werden in einem Glossar erläutert.

Im Kapitel Epidemiologie wird der zeitliche Verlauf der Influenzaaktivität sowie die durch die saisonalen, pandemischen und zoonotischen Influenzaviren hervorgerufene Morbidität und Mortalität beschrieben.

Im Kapitel Virologische Grundlagen und diagnostischer Nachweis wird auf verschiedene diagnostische Nachweismethoden (Virusnachweis, Antigennachweis, Antikörpernachweis) und die antigene und molekulare Charakterisierung der isolierten Influenzaviren eingegangen. Zusätzlich wird auch die Diagnostik von bakteriellen Ko- oder Folgeinfektionen berücksichtigt.

Im Kapitel Surveillancekonzepte und Studien werden verschiedene Surveillance-systeme mit den jeweiligen Vorteilen und Limitationen dargestellt. Dabei wird auch geschildert, welche Informationen erhoben werden können und welchen Stellenwert pandemiebegleitende Studien und Modellierungen haben.

Kriterien für eine kontinuierliche und differenzierte Risikoeinschätzung während einer Pandemie werden im Kapitel Konzept zur Risikoeinschätzung während einer Pandemie beschrieben. Dabei wird aufgezeigt, welche virologischen, epidemiologischen und klinischen Parameter für eine solche Risikoeinschätzung herangezogen werden können und welche internationalen Konzepte zur Bewertung des Schweregrades einer Pandemie verfügbar sind.

Die klinischen Charakteristika einer Influenzaserkrankung werden im Kapitel Klinische Bilder der

Influenza geschildert. Dabei wird auf die Symptomatik in verschiedenen Patientengruppen (Erwachsene, Kinder, Schwangere, ältere Patienten) ebenso eingegangen wie auf Komplikationen (primäre virale Lungenentzündung, sekundäre bakterielle Lungenentzündung und weitere Komplikationen).

Im Kapitel Nichtpharmakologische Maßnahmen wird die verfügbare wissenschaftliche Evidenz zur Wirksamkeit von Masken und Händehygiene sowohl im medizinischen Bereich wie auch in der Allgemeinbevölkerung dargestellt. Des Weiteren wird auf die Wirkung von Empfehlungen zu sogenannten *Social-Distancing*-Maßnahmen eingegangen.

Im Kapitel Impfstoffkonzepte werden die Wirksamkeit und Risiken von saisonalen und pandemischen Influenzaimpfstoffen geschildert. Dabei werden auch die Erfahrungen aus der Pandemie 2009 einbezogen. Zudem wird die Bedeutung der Basisimmunität und der Adjuvanzen dargestellt.

Im Kapitel Pandemie-relevante Arzneimittel wird die verfügbare Evidenz zur Wirksamkeit und zum Risiko antiviraler Arzneimittel zur Prophylaxe und Therapie saisonaler und pandemischer Influenza dargestellt. Zudem wird die antibiotische Therapie der Influenza-assoziierten bakteriellen Pneumonien thematisiert.

Im Kapitel Fachliche Grundlagen der Kommunikation werden Kommunikationsstrategien mit dem Schwerpunkt von Kommunikationsmaßnahmen für die (Fach-)Öffentlichkeit und Medien dargestellt.

1.4. Wesentliche Änderungen zum bisherigen wissenschaftlichen Teil

Vorbereitung einer flexiblen Reaktion für verschiedene Pandemieverläufe

Eine zentrale Erkenntnis aus der Pandemie 2009 war, dass Pandemien einen sehr unterschiedlichen Schweregrad haben können. Sowohl der Zeitpunkt als auch die Auswirkungen einer durch ein neuartiges Influenzavirus ausgelösten Pandemie können nicht vorhergesagt werden und auch regional unterschiedlich sein. Daher ist eine stärkere Flexibilisierung der vorbereitenden Planungen

notwendig, um die nationale Pandemieplanung und -bewältigung auf verschiedene mögliche Pandemiesituationen vorzubereiten.

Nationale Risikoeinschätzungen als Grundlage für Maßnahmen

Einschätzungen der WHO und die globalen Phasen des WHO-Pandemieplans beschreiben per definitionem die Situation aus globaler Sicht. Die Pandemie 2009 hat gezeigt, dass sich die epidemiologische Situation vor Ort zwischen Ländern und auch innerhalb eines großen Landes wie Deutschland stark unterscheiden kann. Es kann zudem sein, dass einige Länder bereits verschiedene Maßnahmen als Antwort auf eine Pandemie ergreifen, während andere Länder ihre letzten Vorbereitungen abschließen. Daher ist es wichtig, dass die nationalen Maßnahmen noch deutlicher von den globalen Phasen entkoppelt werden und unter Berücksichtigung der nationalen bzw. regionalen Situation beurteilt und festgelegt werden. Auf Basis der Lagebeurteilung und Risikoeinschätzung auf nationaler bzw. regionaler Ebene können Entscheidungen über an die Verhältnisse vor Ort angepasste Maßnahmen getroffen werden, unter Berücksichtigung der Verhältnismäßigkeit von Risiko und Nutzen (Risiko-basierter Ansatz).

Umgang mit nicht vorhersagbaren Parametern

Einige Faktoren sind bei allen Influenzaviren ähnlich, und es kann davon ausgegangen werden, dass sie auch auf eine pandemische Situation übertragbar sind [6]. Diese vom ECDC *The Known Knowns* genannten Faktoren umfassen die Art der Übertragung (Tröpfchenübertragung, direkter und indirekter Kontakt), die grobe Inkubationszeit, das serielle Intervall (Zeitpunkt zwischen Symptombeginn eines Falls und dem Symptombeginn des Folgefalls), der Zeitpunkt der Infektiosität, das allgemeine klinische Bild und die grundsätzliche Wirksamkeit von persönlichen Hygienemaßnahmen [6].

Viele Faktoren sind jedoch zu Beginn einer Pandemie nicht bekannt (vom ECDC *The Known Unknowns* genannt): die antigenen Eigenschaften und der Phänotyp des Virus, die Suszeptibilität oder Resistenz gegenüber antiviralen Arzneimitteln, die Basisimmunität in der Bevölkerung, die Wirksamkeit

der verfügbaren Influenzaimpfstoffe, die am stärksten betroffenen Alters- und Risikogruppen, die Altersgruppen mit der größten Transmission, die klinische *attack rate*, die Pathogenität (Infektionsraten und Sterblichkeit), der Schweregrad der Pandemie insgesamt, die genauen Parameter für Übertragbarkeit (R_0) und serielles Intervall, die genaue klinische Präsentation, der Verlauf schwerer Erkrankungen und Komplikationen, das Zusammenwirken mit anderen Infektionen und die Dauer der Erkrankung und der Virusausscheidung.

Eine kontinuierlich aktualisierte und differenzierte Risikoeinschätzung auf allen Ebenen (global durch die WHO, national und regional durch die Mitgliedstaaten) ist von zentraler Bedeutung für die Pandemiebewältigung, nicht nur für die Entscheidung über Maßnahmen, sondern auch für die Kommunikation der (noch) bestehenden Unsicherheiten.

Standardisiertes, methodisches Vorgehen

Im Rahmen der Überarbeitung der Kapitel des wissenschaftlichen Teils wurde systematisch eine nachvollziehbare, möglichst evidenzbasierte Methodik angewandt. So wurden für einzelne Kapitel systematische Literaturrecherchen und Bewertungen der wissenschaftlichen Evidenz für die Wirksamkeit von einzelnen Maßnahmen vorgenommen.

Stand: 8.12.2014

1.5. Literatur

1. World Health Organization: Report of the Review Committee on the Functioning of the International Health Regulations (2005) in relation to Pandemic (H1N1) 2009. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA64/A64_10-en.pdf
2. Hashim A, Jean-Gilles L, Hegermann-Lindencrone M, Shaw I, Brown C, Nguyen-Van-Tam J: Did pandemic preparedness aid the response to pandemic (H1N1) 2009? A qualitative analysis in seven countries within the WHO European Region. *Journal of infection and public health* 2012;5(4):286–96
3. Krause G, Gilsdorf A, Becker J, et al.: Erster Erfahrungsaustausch zur H1N1-Pandemie in Deutschland 2009/2010. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2010;53(5):510–9
4. Schaade L, Reuss A, Haas W, Krause G: Pandemieplanung – Was haben wir aus der Pandemie (H1N1) 2009 gelernt? *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2010;53(12):1277–82
5. World Health Organization: Pandemic Influenza Risk Management, WHO Interim Guidance. www.who.int/influenza/preparedness/pandemic/influenza_risk_management/en/
6. Haas W (Hrsg.): *Influenza. Prävention, Diagnostik, Therapie und öffentliche Gesundheit*. S. 222. Elsevier GmbH, München 2009

2. Epidemiologie

Zusammenfassung

Im Kapitel Epidemiologie werden jeweils nach einer Begriffsbestimmung für saisonale und pandemische Influenza, die infektionsepidemiologischen Besonderheiten und die Gemeinsamkeiten der Erkrankungen beschrieben. Sowohl die saisonale als auch die pandemische Influenza zeigten in der Vergangenheit ein sehr breites epidemiologisches Transmissions- und Schwerespektrum. Diese Heterogenität zeigte sich in verschiedenen Influenzasaisons bzw.

Influenzapandemien, aber es traten auch während einer Saison oder einer pandemischen Erkrankungswelle große Unterschiede in der Morbidität und Mortalität in verschiedenen Ländern bzw. Weltregionen auf. Im Abschnitt zur zoonotischen Influenza wird die Epidemiologie sowohl im Tierreservoir als auch bei humanen Erkrankungen mit in Tieren endemisch zirkulierenden Influenzaviren beschrieben.

2.1. Saisonale Influenza

2.1.1. Begriffsbestimmung

Erkrankungen durch saisonal zirkulierende, humane Influenzaviren werden jährlich registriert. In den klimatisch gemäßigten Zonen der beiden Hemisphären (Nord- bzw. Südhalbkugel) treten die Erkrankungen jahreszeitlich (saisonal) jeweils in den Wintermonaten deutlich gehäuft in sogenannten Grippewellen auf. Ursächlich hierfür sind Infektionen mit den Influenzavirustypen A und B. Influenza A-Viren werden aufgrund der genetischen und antigenen Eigenschaften zweier Oberflächenproteine, dem Hämagglutinin (H-Protein) und der Neuraminidase (N-Protein), weiter in Subtypen untergliedert.

Seit 1977 kozirkulieren saisonale Influenzaviren der beiden Subtypen A(H1N1) und A(H3N2) sowie der Influenza Typ B (mit den zwei Hämagglutininlinien Yamagata und Victoria) in der menschlichen Population, wobei das bis 2009 zirkulierende A(H1N1)-Virus von einem neuen, antigen stark unterschiedlichen A(H1N1)-Virus im Zuge einer Pandemie in 2009 abgelöst wurde. Dieses aktuell weiter zirkulierende Virus wurde als A(H1N1)pdm09 bezeichnet. Meistens überwiegen in den jeweiligen Influenzawellen ein oder zwei der drei kozirkulierenden Varianten. Man spricht dann von dominant zirkulierenden Typen

oder Subtypen. In der Wintersaison 2007/08 zirkulierten in Deutschland z. B fast ausschließlich Influenza A(H1N1)- und Influenza B-Viren, in der Saison 2008/09 dominierten dagegen Influenza A(H3N2)-Viren. Seltener können aber auch alle drei Virustypen bzw. -subtypen etwa gleich häufig vorkommen, wie es in der Saison 2012/13 der Fall war.

Influenza A- und B-Viren verändern sich kontinuierlich, seltener auch sprunghaft und können unter Umständen eine bestehende Immunität durchbrechen und zur Infektion führen. Diese Eigenschaft der Influenzaviren trägt dazu bei, dass sich Menschen im Laufe ihres Lebens häufiger mit Influenzaviren infizieren können. Die saisonale Influenza ist eine impfpräventable Erkrankung. Die Influenzaimpfstoffkomponenten gegen die einzelnen saisonal zirkulierenden Influenzaviren müssen aufgrund der Neigung zur kontinuierlichen Veränderung der Influenzaviren jährlich neu an die zu erwartenden Varianten der Typen bzw. Subtypen angepasst werden (s. Kapitel Impfstoffkonzepte).

Influenza C-Viren verursachen in der Regel mild verlaufende Erkrankungen und werden eher sporadisch oder im Rahmen kleinerer Ausbrüche nachgewiesen. Sie sind aufgrund der geringen Krankheitslast, die sie verursachen, nicht als Komponente im saisonalen Influenzaimpfstoff enthalten.

2.1.2. Epidemiologie der saisonalen Influenza

2.1.2.1. Zeitlicher Verlauf

In Deutschland tritt die Grippeperiode im Winterhalbjahr meist nach dem Jahreswechsel auf. Häufig beginnt sie mit einer Erhöhung der Influenzaaktivität im Südwesten Deutschlands und zeigt eine Ausbreitungstendenz nach Nordost. Die auf Bevölkerungsebene messbare Erhöhung der Influenzaaktivität beginnt in den meisten Jahren im Januar und erstreckt sich durchschnittlich über acht bis zehn Wochen, sie hat allerdings in der Vergangenheit in starken Grippejahren auch bis zu 19 Wochen gedauert. Retrospektiv lässt sich feststellen, dass starke saisonale Grippeperioden durchschnittlich früher begannen (z. B. Saison 2012/13: Dezember) als moderat verlaufende Grippeperioden (z. B. Saison 2011/12: Mitte Februar) [1].

Innerhalb Europas und noch stärker innerhalb der klimatisch gemäßigten Breiten der Nordhalbkugel gibt es deutliche Unterschiede hinsichtlich des Beginns und der Länge der saisonalen Grippeperioden. Diese Heterogenität wird auch bezüglich der dominant zirkulierenden saisonalen Influenzavirustypen bzw. -subtypen beobachtet [2].

2.1.2.2. Morbidität

Influenzaviren werden z. B. durch Husten oder Niesen, also assoziiert mit Sekrettröpfchen in der Atemluft, direkt oder durch kontaminierte Gegenstände indirekt, von Mensch-zu-Mensch übertragen. Saisonale Influenzaviren können asymptomatische Infektionen, milde, selbstlimitierende Erkrankungen, aber auch schwere Krankheitsverläufe und Todesfälle verursachen. Personengruppen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf bei saisonaler Influenza sind Kleinkinder und sehr alte Menschen, Schwangere, Menschen mit reduzierter Immunabwehr und solche mit vorbestehenden chronischen Erkrankungen (s. Kapitel Klinische Bilder der Influenza).

Kinder spielen bei der Weiterverbreitung der Influenza und somit der Dynamik der Influenzaperiode eine wichtige Rolle. So wurde in der Vergangenheit in Deutschland vielfach beobachtet,

dass die im Februar in den neuen Bundesländern einsetzenden Winterferien den Beginn der Influenzaperiode hinausgezögert hatten, während sie zu diesem Zeitpunkt in den alten Bundesländern schon begonnen hatte [3]. Für eine merklich reduzierte Weiterverbreitung akuter respiratorischer Erkrankungen in Ferienzeiten generell spricht auch der deutliche Rückgang der Raten von akuten respiratorischen Erkrankungen (ARE) während der Zeit geschlossener Kindergärten und Schulferien im bevölkerungsbezogenen, internetbasierten Surveillanceinstrument GrippeWeb [4]. Die Infektionsrate mit saisonaler Influenza lag nach einer Untersuchung aus England in drei verschiedenen starken saisonalen Wellen (Saisons 2006/07 bis 2008/09) zwischen zehn und über 30 %, je nach Altersgruppe und Saison [5]. Allerdings erkrankt nicht jeder Infizierte und nicht jeder Erkrankte mit einer akuten Atemwegsinfektion oder grippe-typischer Symptomatik wird beim Arzt vorstellig [4].

Influenzaperioden können von Saison zu Saison in ihrer Stärke erheblich variieren: Die Zahl der geschätzten Influenza-assoziierten Arztbesuche beträgt in Deutschland je nach Saison zwischen einer und acht Millionen.

Die Schätzung der Influenza-assoziierten Krankenhauseinweisungen kann in starken Saisons bei über 30.000 liegen. Generell gilt, dass alle Altersgruppen von Influenza-Erkrankungen betroffen werden, aber Kleinkinder und die ältere Bevölkerung die höchste Rate bei Krankenhauseinweisungen durch Influenza haben [6, 7]. Vor der Pandemie 2009 führten A(H₃N₂)-Saisons im Durchschnitt zu mehr Influenza-assoziierten Krankenhauseinweisungen als Influenza B, gefolgt von A(H₁N₁)-dominierten Wellen [7]. Mit dem seit Frühjahr 2009 zirkulierenden Influenza A(H₁N₁)pdm09-Virus werden aber auch in den postpandemischen Grippeperioden erhöhte Raten von Krankenhauseinweisungen mit intensivpflichtigen Patienten – insbesondere in der Altersgruppe der 40- bis 60-Jährigen – verzeichnet [8]. Dabei hat sich seit 2009 der Altersmedian bei Influenza-bedingten Hospitalisierungen in höhere Altersgruppen verschoben, er ist aber weiterhin niedriger als in Influenza-A(H₃N₂)-dominierten Saisons [9, 10].

2.1.2.3. Mortalität

Genau wie die Zahl der Influenzaerkrankten kann auch die Zahl der Todesfälle, die während einer saisonalen Grippewelle auftreten und der Influenza zugerechnet werden können (sogenannte Übersterblichkeit, Exzessmortalität), erheblich von Saison zu Saison schwanken. So wurden z. B. für die Saisons 1995/96 oder 2008/09 etwa 20.000 Todesfälle durch Influenza geschätzt [11]. Es gibt andererseits auch viele moderat verlaufende Saisons, in denen keine Übersterblichkeit auf Bevölkerungsebene nachweisbar ist. Trotzdem versterben auch in solchen Saisons Personen an den Folgen einer Influenzaerkrankung, was durch die nach Infektionsschutzgesetz an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelten, laborbestätigten Fälle belegt ist. Allerdings ist die Anzahl in diesen Saisons dann so gering, dass die Werte nicht statistisch belegbar über die durchschnittlichen Sterblichkeitswerte der Gesamtmortalität für die jeweilige Zeiteinheit (Kalenderwoche oder -monat der Vorjahre) hinausgehen.

Bei der saisonalen Influenza fällt der allergrößte Teil der Influenza-bedingten Sterbefälle in die Altersgruppe der über 60-Jährigen [12].

2.2. Pandemische Influenza

2.2.1. Begriffsbestimmung

Eine Pandemie bezeichnet eine weltweite Epidemie. Eine Influenzapandemie wird durch ein neuartiges (nicht saisonales) Influenzavirus verursacht,

1. gegen das es in der Bevölkerung keine oder nur in einem kleinen Anteil der Bevölkerung eine vorbestehende Immunität gibt,
2. das humanpathogen ist und
3. das sich leicht von Mensch zu Mensch verbreitet.

Die Eigenschaften des pandemischen Virus sind zu Beginn einer Pandemie weitgehend unbekannt, die Impfung als wichtige Präventionsmaßnahme steht voraussichtlich (noch) nicht zur Verfügung.

Wie bei der saisonalen Influenza können auch Influenzapandemien extrem unterschiedlich bezüglich der Zahl der Erkrankten, der Schwerkranken und der Todesfälle sein. Diese Kenngrößen können wiederum regional und im zeitlichen Verlauf sehr stark differieren sowie unterschiedliche Risikogruppen betreffen.

Die bisher gravierendste Influenzapandemie, für die epidemiologische Daten vorliegen, war die „Spanische Grippe“ in 1918–1919 mit etwa 50 Millionen geschätzten Todesfällen weltweit [13]. Die zwei nachfolgenden Influenzapandemien in 1957 und 1968 forderten wesentlich weniger Todesfälle, obwohl große Teile der Weltbevölkerung empfänglich waren für eine Infektion. Im Jahr 2009 tauchte ein im Vergleich zu dem damals zirkulierenden saisonalen A(H1N1)-Virus deutlich unterschiedliches, neuartiges A(H1N1)-Virus auf, das zuvor weder in Tieren noch in Menschen identifiziert worden war. Innerhalb kürzester Zeit verbreitete sich dieses A(H1N1)pdm09-Virus weltweit und verursachte eine Influenzapandemie. Das Virus hat sich inzwischen in der menschlichen Bevölkerung etabliert und das zuvor zirkulierende A(H1N1)-Virus vollständig verdrängt. A(H1N1)pdm09 zirkuliert seit 2010 im saisonalen Rhythmus zusammen mit dem Influenza A(H3N2)-Virus (der Vorläufer dieses Subtyps löste die Pandemie 1968 aus) und den Influenza B-Viren.

2.2.2. Epidemiologie der pandemischen Influenza

2.2.2.1. Zeitlicher Verlauf

Die drei Pandemien des letzten Jahrhunderts (1918, 1957, 1968) verliefen in mehreren Wellen, wobei am Beginn zunächst eine weniger starke Welle einer zweiten, stärkeren, etwa vier bis sechs Monate vorausging. Auch die Pandemie 2009 verlief in zeitlich früh nach dem ersten Auftreten betroffenen Ländern wie den USA, England und Spanien in zwei Wellen, mit Höhepunkten im Frühsommer / Sommer 2009 und einer in ganz Europa verzeichneten Erkrankungswelle im letzten Quartal 2009 [5]. Pandemische Erkrankungswellen wurden in 2009, wie auch in früheren Pandemien, unabhängig von der Jahreszeit und auch außerhalb der „typischen“ Influenzasaison (im Winter in den gemäßigten

Klimazonen) beobachtet. So lag z. B. die erste Welle der Pandemie 1918 in den USA im Frühjahr, während sich die zweite Welle nach einer Phase ohne nennenswerte Aktivität im Sommer zeitgleich mit dem Schulbeginn ab September aufbaute [14]. Allgemein spielen bei der pandemischen Influenza, wie auch bei der saisonalen Influenza (s. o.), Kinder eine wichtige Rolle in der Dynamik der Epidemie [15]. Die ältere Bevölkerung hingegen ist eher am Ende der Übertragungskette zu sehen.

2.2.2.2. Morbidität

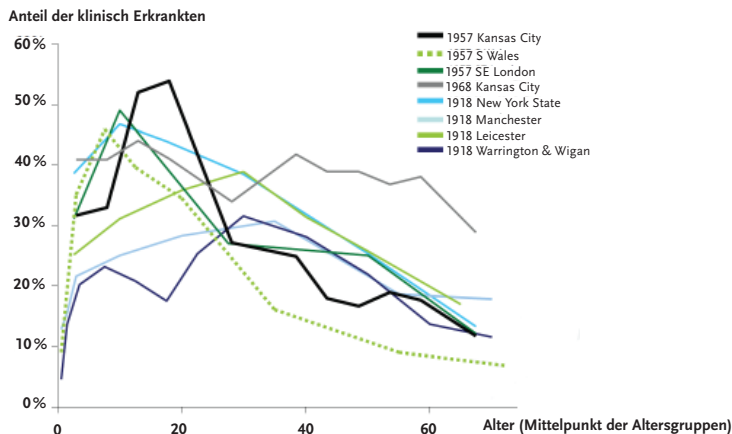
Für die drei Wellen der Pandemie 1918 wurden aus Daten des Vereinigten Königreichs sehr hohe Serokonversionsraten von 79 %, 61 % und 69 % berechnet, so dass vermutet wird, dass eine Infektion in der ersten Welle nicht oder kaum vor einer Infektion in der nächsten schützte – eine Hypothese lautet, dass unterschiedliche Varianten zirkulierten [16]. Für die erste Welle wird in historischen Quellen eine Erkrankungsrate von 43 % für die am stärksten betroffene Altersgruppe der 15- bis 64-Jährigen angegeben. In der zweiten und dritten Welle erreichte die Erkrankungsrate jeweils 29 % in dieser Altersgruppe. Die Erkrankungsrate der Pandemie 1957 wurden auf 31 % (erste Welle 1957) und der Pandemie 1968 auf 6 % (erste Welle) und 21 % (zweite Welle) beziffert [17].

In einzelnen Altersgruppen und abhängig vom Untersuchungsort wurden allerdings für alle drei Pandemien unterschiedliche Erkrankungsraten geschätzt (s. Abb. 1) [18].

Für die Pandemie 2009 liegen ebenfalls aktuelle Daten zur Infektionsrate, zur Erkrankungsrate und zur Symptomatik im Vergleich zu saisonaler Influenza aus England vor: In der *Flu Watch Cohort Study* wurden zwischen 600 und 3552 Personen in den Jahren 2006 bis 2011 serologisch, labordiagnostisch und bezüglich ihrer Symptomatik nachverfolgt [5]. Danach infizierten sich in den drei ersten Erkrankungswellen jeweils etwa 18 % der untersuchten Personen (3. Welle Winter 2010 / 11: 22 %) mit dem pandemischen Virus und etwa ein Viertel dieser Infizierten erkrankte an labordiagnostisch gesicherter Influenza. Während der drei Erkrankungswellen waren unterschiedliche Altersgruppen vermehrt von Influenzaerkrankungen betroffen: In der ersten Welle im Sommer 2009 waren es die 5- bis 15-jährigen Schulkinder, die sowohl die höchste Infektionsrate mit etwa 25 % als auch die höchste Erkrankungsrate mit etwa 5 % aufwiesen. In der zweiten Erkrankungswelle im Herbst 2009 waren Kleinkinder bis 4 Jahre und die Schulkinder gleichermaßen mit knapp 10 % von Erkrankungen betroffen, bei gleichen Infektionsraten bis 25 % bei den Schulkindern. Erwachsene bis 64 Jahre erkrankten in der zweiten Welle ebenfalls vermehrt,

Abbildung 1: Geschätzte, alters-spezifische Erkrankungsraten während der Pandemien 1918, 1957 und 1968.

(Quelle: Peter Grove, Department of Health, London, UK, and the Health Protection Agency in: *Guide to public health measures to reduce the impact of influenza pandemics in Europe: 'The ECDC Menu'* [18])



insgesamt mit etwa 5 %, bei serologisch bestimmten Infektionsraten von 10 bis 15 %. In der zweiten Saison nach Auftreten des pandemischen Virus (2010/11) und damit der dritten Erkrankungswelle in England, die erstmals im üblicherweise erwarteten saisonalen Zeitraum auftrat, war die Altersgruppe der 16- bis 44-Jährigen am stärksten von Influenzaerkrankungen betroffen, aber auch die Schulkinder, Personen im Alter von 45 bis 64 Jahren und – erstmals – die älteren Erwachsenen ab 65 Jahre erkrankten [5].

Die Auswertung der deutschen Meldedaten gemäß Infektionsschutzgesetz zeigte auch für Deutschland, dass Schulkinder in der ersten Erkrankungswelle mit Höhepunkt Mitte November 2009 die am stärksten von Erkrankungen mit dem Influenza A(H1N1)pdm09-Virus betroffene Altersgruppe waren [19]. Unter der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland wurde in der Altersgruppe der 18- bis 29-Jährigen nach dieser Erkrankungswelle der höchste Anteil (30 %) mit kreuzreagierenden Antikörpern gegen das A(H1N1)pdm09-Virus gemessen, obwohl diese Altersgruppe bereits vorpandemisch – im Vergleich mit den anderen Altersgruppen – den höchsten Anteil (12 %) an kreuzreagierenden Antikörpern aufwies [20]. Eine Verschiebung des Altersmedians in ältere Altersgruppen bei mit Influenza A(H1N1)pdm09 hospitalisierten Patienten in Deutschland konnte in der Saison 2010/11 ebenfalls beobachtet werden [9].

2.2.2.3. Mortalität

Für die Pandemie 1918/1919 wurden weltweit etwa 50 Millionen Todesfälle durch Influenza geschätzt [13], wobei ein sehr großer Teil der tödlich verlaufenden Lungenentzündungen durch bakterielle Sekundärinfektionen kompliziert wurde [21], für die es damals keine spezifische Therapie gab. Während die Letalität in der ersten Welle noch 0,7 % betrug, stieg sie in der zweiten und dritten Welle auf 3,3 % bzw. 2,7 % an [17]. Die beiden Pandemien 1957 und 1968 forderten insgesamt wesentlich weniger Todesfälle, weltweit wurden jeweils bis zu einer Million geschätzt [14]. Für die Pandemie 2009 wurden in einer Studie weltweit zwischen 105.700 und 395.600 Todes-

fälle aufgrund respiratorischer Erkrankungen geschätzt [22]. In einer zweiten Studie wurden zwischen 123.000 und 203.000 Todesfälle von April bis Dezember 2009 geschätzt, mit einer bis zu 20-fach höheren Mortalität in Ländern auf dem amerikanischen Kontinent als in Europa [23]. Diese extreme Heterogenität der Epidemiologie in verschiedenen Ländern, die durch die inzwischen weltweit besser verfügbaren Daten aus der Influenzasurveillance belegt werden konnte, wird auch zukünftig sowohl die Weltgesundheitsorganisation (WHO) bei der globalen Einschätzung als auch die einzelnen Länder bei landesspezifischen Bewertungen vor große Herausforderungen stellen.

Die Mortalität während und nach Pandemien unterliegt einem relativ typischen Muster. In den vier letzten Pandemien betrug der Anteil aller pandemiebedingten Todesfälle in der Bevölkerung unter 65 Jahren 99 % (1918), 36 % (1957), 48 % (1968) und 62 bis 85 % (2009) an der jeweiligen Gesamt mortalität [23]. In den drei Pandemien des letzten Jahrhunderts nahm der Anteil der Influenza-bedingten Todesfälle in den der jeweiligen Pandemie folgenden Jahren sukzessive ab und erreichte jeweils 10 Jahre später Werte von 62 % (1928), 4 % (1967) bzw. 9 bis 14 % (1978) [24]. Während der Pandemien 1957 und 1968 entfielen innerhalb der Gruppe der unter 65 Jahre alten Bevölkerung zwei Drittel der Todesfälle auf Personen, die 45 bis 64 Jahre alt waren [24].

Ein Grund, warum die ältere Bevölkerung bei Pandemien zunächst relativ weniger betroffen war, könnte die erhaltene Immunität aus lange zurück liegenden Influenzasaisons sein. Dieser „Vorteil“ könnte jedoch im Laufe der Jahre dadurch verloren gehen, dass die neu erworbene Immunität in der jüngeren Bevölkerung im Vergleich zur älteren Bevölkerung länger anhält [24].

Eine neuere Hypothese postuliert, dass die ältere Bevölkerung in den letzten vier gut beschriebenen Pandemien nur zu Beginn durch eine vorbestehende Immunität weniger stark von Infektionen betroffen ist. Sobald die pandemischen Viren länger in der Bevölkerung zirkulieren, sich durch kontinuierliche Punktmutationen weiter an ihren Wirt anpassen und verändern, geht

dieser ursprüngliche Vorteil verloren und ältere Menschen mit altersentsprechend reduziertem Immunstatus bleiben bei Infektion die hauptbetroffene Risikogruppe für schwere Verläufe und einen tödlichen Ausgang der Erkrankung [25].

2.3. Zoonotische Influenza

2.3.1. Begriffsbestimmung

Menschen können sich auch mit Influenza A-Viren, die endemisch in Tieren, z. B. in Schweinen oder in Vögeln zirkulieren, infizieren und erkranken. Erfolgt die Übertragung direkt oder indirekt vom Tier auf den Menschen, ist diese Form der Influenza als Zoonose zu bezeichnen. Spezies-spezifische Influenzaviren zirkulieren in Populationen von Vögeln (Hauptreservoir für Influenza A-Viren), Schweinen und Pferden. Humane symptomatische Infektionen durch Virusübertragungen von Vögeln und Schweinen auf den Menschen sind beschrieben. Bei zoonotischen Infektionen besteht potenziell immer die Gefahr, dass sich diese für das humane Immunsystem in der Regel unbekanntem Influenzaviren an den Menschen adaptieren und fortgesetzt von Mensch-zu-Mensch übertragbar werden. Damit haben Viren, die zoonotische Erkrankungen auslösen, immer ein pandemisches Potenzial [1].

Obwohl in sogenannten *Gain of Function* Versuchen bei Influenza A(H₅N₁) festgestellt wurde, dass teilweise wenige Mutationen ausreichen können, um eine leichtere Übertragbarkeit in Säugetieren (Frettchen) zu erlangen [26], ist dies bei H₅N₁ auch nach 17 Jahren (seit dem gehäuften Auftreten von humanen Erkrankungen in Hong Kong 1997) und fortdauernder Zirkulation und Entstehung immer neuer Varianten des Virus in Geflügelbeständen in ganz Südostasien sowie in Ägypten bisher glücklicherweise nicht geschehen. So wurde keine Zunahme der Cluster humaner Fälle beobachtet und es kam erst einmal in 2014 zu einer Infektion bei einer Touristin ohne bekannten direkten Tierkontakt zu Geflügel [27].

Es müssen offenbar viele weitere Umstände zusammentreffen, bis es zu einer dauerhaften, fortgesetz-

ten Mensch-zu-Mensch-Übertragung kommt und eine Pandemie beginnt [28]. Durch die weltweiten Bemühungen in der Entwicklung der Virusdiagnostik und die Intensivierung der Influenzasurveillance werden heute mehr zoonotisch bedingte humane Influenzaerkrankungen erkannt als früher [29]. Die meisten Übertragungen dürften als Zoonosen auf einzelne Erkrankungen oder kleine Häufungen beschränkt bleiben, aber nur eine gezielte Früherkennung und eine zeitnahe epidemiologische Untersuchung zoonotischer Erkrankungen bieten überhaupt die Chance, eine drohende Ausbreitung, die in eine Influenzapandemie münden kann, zu verhindern (s. Kapitel Virologische Grundlagen und diagnostischer Nachweis).

2.3.2. Tierpopulationen – natürliche Reservoirs von Influenza A-Viren mit zoonotischem Potenzial

Das natürliche Reservoir aller Subtypen der Influenza A-Viren findet sich bei Wildvögeln, insbesondere wildlebenden Wasservögeln [30]. Infektionen der aviären Reservoirwirte verlaufen in aller Regel asymptomatisch, wobei große Virusmengen mit dem Kot ausgeschieden werden. Die aviären Infektketten sind daher im Wesentlichen durch fäko-orale Übertragungen geprägt. Diese niedrig pathogenen aviären Influenzaviren (LPAIV = *low pathogenic avian influenza virus*) befinden sich in einem weltweiten, kontinuierlichen Vermehrungszyklus, wobei auch Verbreitungen über Speziesgrenzen hinweg vorkommen. Viren der Subtypen H₅ und H₇ besitzen, sofern sie auf hochempfindliches Hausgeflügel übertragen werden, die Fähigkeit, infolge einer insertionellen Mutation an einer definierten, funktionell bedeutsamen Stelle des Hämagglutinin glykoproteines, zu einer hochpathogenen Form (HPAIV = *highly pathogenic avian influenza virus*) zu mutieren [31, 32]. Erreger, die diese Mutation tragen, lösen die klassische Geflügelpest aus, die bei Hühnervögeln mit extrem hoher Mortalität verläuft. Der de novo Entstehung eines Geflügelpestvirus geht somit immer eine Übertragung niedrig pathogener Vorläuferviren der Subtypen H₅ oder H₇, zumeist aus dem Wildvogelbereich, voraus. Die neu entstandene Pathovariante kann dann, wie jedes andere aviäre Influenzavirus auch, horizontal (also auf einen Wirt der

gleichen Generation) weiter verbreitet werden und auch aus der Hausgeflügelpopulation auf Wildvögel rückübertragen werden, wie das Beispiel des seit 2003 in Südostasien zirkulierenden hochpathogenen H₅N₁ Virus zeigt [33].

Akzidentelle Übertragungen aviärer Influenzaviren auch auf Säugetiere und den Menschen kommen nach entsprechender Exposition vereinzelt vor. In seltenen Fällen können sich aus solchen Zufallsinfektionen eigenständig in der neuen Wirtsspezies zirkulierende Influenzaviruslinien herausbilden. Gut belegte Beispiele hierfür sind einige der bei Schweinen, Pferden, Hunden und Meeressäugtieren angetroffenen Influenza A-Virussubtypen, die aviären Ursprungs sind [34, 35]. Natürlich erfolgen auch Virusübertragungen zwischen Säugetierarten, zum Beispiel vom Pferd (H₃N₈) auf den Hund [36]. Der Mensch stellt diesbezüglich keine Ausnahme dar und kann ebenfalls von sporadischen zoonotischen Infektionen mit Influenzaviren, die in Hausgeflügel- bzw. Haustierpopulationen zirkulieren, betroffen sein [37].

Der Nachweis florider Infektionen des Menschen mit Influenza A-Viren von Tieren war bislang allerdings im Wesentlichen auf engmaschige Surveillanceprogramme, wie sie derzeit in China durchgeführt werden, beschränkt, wodurch die Seltenheit solcher Ereignisse verdeutlicht wird. Das zoonotische Potenzial von Viren, die in Tierreservoirs zirkulieren, kann mittels molekularer und biologischer (Infektionsversuche in Tiermodellen) Verfahren derzeit nur unzureichend definiert werden. Zwar sind in aviären Influenzaviren Cluster von Signaturmutationen identifiziert worden, die ein erhöhtes Adaptationspotenzial dieser Viren an den Menschen signalisieren und auch in bestimmten Tiermodellen (Fretchen, Meerschweinchen) mit einer erhöhten Übertragbarkeit korrelierten, jedoch können diese Ergebnisse bislang nicht prospektiv in eine belastbare Risikobewertung übersetzt werden [26]. Die in Schweinen nachgewiesenen Influenza A-Viren gehören zu den gleichen Subtypen, die auch bei Menschen zirkulieren. Tatsächlich stammen die meisten der in Schweinen zirkulierenden Influenza A-Viruslinien aus humanen pandemischen oder saisonalen Viren, die vom Menschen auf das Schwein übertragen wurden. Influenzaviren sind weltweit in Schweinen endemisch,

allerdings zirkulieren in Amerika und Europa / Asien unterschiedliche Linien, die aus unterschiedlichen Ursprungsviren hervorgegangen sind und verschiedene Veränderungen durchlaufen haben [38, 39]. In Schweinen können Influenzainfektionen ebenfalls eine Atemwegssymptomatik verursachen, aber auch subklinisch verlaufen. Anders als beim Menschen zeigt die porcine Influenza allerdings keine strenge Saisonalität und Infektionen können im gesamten Jahr nachgewiesen werden. Da Schweine in ihrem Atmungstrakt Schleimhautzellen mit Rezeptoren sowohl für aviäre als auch für humane Influenzaviren haben, sind Möglichkeiten für Doppelinfektionen durch Influenzaviren verschiedener Spezies gegeben [39]. Dabei kann es zu einem Reassortment kommen und Virusnachkommen mit neuen genetischen und biologischen Eigenschaften können daraus hervorgehen.

Während und nach der Influenzapandemie 2009 wurden weltweit Schweinebestände durch Menschen mit dem pandemischen Influenzavirus A(H₁N₁)pdm09 infiziert und es kam zu weiteren Reassortments mit endemischen porcinen Influenza A-Viren, die sich auch in Deutschland weiter ausbreiten [40]. In Schweinepopulationen in den USA zirkulieren derzeit Reassortanten porciner A(H₃N₂) und A(H₁N₁) Viren, die das M-Gen des pandemischen A(H₁N₁)pdm09-Virus enthalten und in erheblicher Zahl auch auf den Menschen übertragen wurden (A(H₃N₂)v).

2.3.3. Epidemiologie zoonotischer Influenza bei Menschen

Bestätigte zoonotische Infektionen müssen gemäß den internationalen Gesundheitsvorschriften seit 2007 an die WHO gemeldet werden. Zu aviären- oder porcinen Influenza A-Viren, die bereits zu zoonotischen Übertragungen mit humanen Erkrankungen geführt haben und von der WHO als besonders relevant eingestuft wurden, veröfentlicht die WHO halbjährlich eine Empfehlung von möglichen Kandidatimpfstämmen (www.who.int/influenza/vaccines/virus/en/).

Menschliche Infektionen mit von Tieren stammenden Influenzaviren setzen eine Exposition gegenüber erregerhaltigem Material voraus. Der

Umgang mit virusinfiziertem Hausgeflügel, sowie Schweinen oder anderen Säugerarten sowie der Kontakt mit erregerhaltigen Ausscheidungen stellen solche Möglichkeiten dar. Eine Reihe serologischer Untersuchungen, die insbesondere an Risikogruppen wie Geflügelhaltern, Entenjägern oder Beschäftigten in Schlachtbetrieben vorgenommen wurden, scheinen häufiger vorkommende, aber offenbar asymptomatisch verlaufende menschliche Infektionen mit aviären Influenzaviren verschiedener Subtypen zu belegen [41]. Aufgrund komplexer serologischer Kreuzreaktivitäten der verschiedenen Influenzavirussubtypen untereinander, sind diese Befunde jedoch schwer zu interpretieren [34]. Der Nachweis einer floriden Infektion durch die Detektion des Virus selbst wurde in keiner dieser Studien geführt. Zu beachten ist, dass sich die Einteilung in hoch (HP) bzw. niedrig pathogene (LP) aviäre Influenzaviren (AI) immer, wie unter 3.2 beschrieben, auf die Pathogenität im Geflügel bezieht.

Virologisch belegte menschliche Infektionen mit aviären und porcinen Influenzaviren summieren sich seit 1959 – März 2014 auf weit über 1.000 dokumentierte Fälle. Die Mehrzahl dieser Fälle stammt aus der Zeit nach 2003 und ist auf das HPAI A(H5N1)-Virus zurückzuführen (Stand: 25. Februar 2014; 658 Fälle, 388 davon tödlich) [42].

Die übrigen Fälle waren vor 2013 im Wesentlichen auf sporadische Infektionen mit Viren der Subtypen H7 und H9 zurückzuführen; lediglich im Zusammenhang mit HPAI-Ausbrüchen des Subtyps A(H7N7) in Geflügel in den Niederlanden 2003 gab es Hinweise auf eine Häufung von Infektionen ($n=89$), wobei ein Fall tödlich endete und auch Hinweise auf Mensch-zu-Mensch-Übertragungen gewonnen wurden [34]. Im Frühjahr 2013 wurde bei drei Personen in China erstmals ein niedrig pathogenes aviäres Influenza A(H7N9)-Virus (LPAI) identifiziert, das seitdem bei Patienten schwere respiratorische Erkrankungen und Todesfälle verursacht. Nach einer ersten Häufung von Fällen im Frühjahr 2013 ($n=133$; Letalität etwa 30 %) kam es ab November zu einem erneuten starken Anstieg der Fallzahl mit einem Höhepunkt Ende Januar. Bis Mitte März 2014 wurden insgesamt über 380 Fälle, darunter 120 Todesfälle, von der WHO bestätigt

(www.who.int/influenza/human_animal_interface/influenza_h7n9/en/).

Zwischen humanen Infektionen mit Influenza HPAI A(H5N1) und LPAI A(H7N9) bestehen deutliche Unterschiede in der Epidemiologie: Während an A(H5N1)-Infektionen vorwiegend jüngere Altersgruppen erkranken – bei etwa ausgeglichenem Geschlechterverhältnis [43] –, sind bisher bei A(H7N9)-Infektionen vermehrt ältere Erwachsene betroffen und zwar deutlich mehr Männer als Frauen. Bei HPAI A(H5N1) wie auch bei LPAI A(H7N9) wurden einzelne Mensch-zu-Mensch-Übertragungen berichtet, bei der überwiegenden Zahl der Fälle wird jedoch eine vorherige Exposition zu krankem (H5N1, hochpathogenes Virus für Hühnerartige) oder infiziertem, aber gesund erscheinendem Geflügel (H7N9, niedrig pathogenes Virus für Hühnervögel) angenommen. Menschliche Risikokontakte mit infiziertem Geflügel kommen offenbar insbesondere auf Lebendgeflügelmärkten Südostasiens zustande [44, 45].

Sowohl bei humanen Fällen von HPAI A(H5N1), die bis März 2014 aus 15 Ländern (vorwiegend im Südostasiatischen Raum) berichtet wurden, als auch bei humanen LPAI A(H7N9)-Fällen in China lässt sich eine Saisonalität erkennen, die der humanen saisonalen Influenza gleicht.

Im Gegensatz dazu wurden humane Infektionen mit porcinen Influenza A(H3N2)v-Viren in den USA insbesondere in den Sommermonaten 2011 ($n=12$), 2012 ($n=309$) und 2013 ($n=19$) identifiziert. Die Expositionsquelle waren vor allem Schweine, die auf Landwirtschaftsmessen, die in den USA bevorzugt in den Sommermonaten stattfinden, gezeigt wurden. Am häufigsten waren Kinder infiziert, die allermeisten Erkrankungen verliefen mild und selbstlimitierend [46]. Im Sommer 2012 wurden 16 der 309 bestätigten Fälle hospitalisiert, ein Patient verstarb. Im Sommer 2013 wurde von den 19 identifizierten Fällen eine Person hospitalisiert.

Stand: 8.12.2014

2.4. Literatur

1. Buda S, Köpke K, Prahm K, et al.: Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2012 / 13. Robert Koch-Institut
2. Review of the 2012–2013 winter influenza season, northern hemisphere: *Weekly Epidemiol Record* 2013;88(22):225–32
3. Uphoff H, Stilianakis N: Zur Rolle von Kindern bei der Ausbreitung von Influenza Ein Diskussionsbeitrag. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 2001;44(12):1162–8
4. Bayer C, Remschmidt C, An der Heiden M, et al.: Internet-based syndromic monitoring of acute respiratory illness in the general population of Germany, weeks 35 / 2011 to 34 / 2012. *Euro Surveill* 2014;19 (4)
5. Hayward AC, Fragaszy EB, Bermingham A, et al.: Comparative community burden and severity of seasonal and pandemic influenza: results of the Flu Watch cohort study. *The Lancet Respiratory medicine* 2014;2(6):445–54
6. Thompson WW, Comanor L, Shay DK: Epidemiology of seasonal influenza: use of surveillance data and statistical models to estimate the burden of disease. *The Journal of infectious diseases* 2006;194 Suppl 2:S82–91
7. Zhou H, Thompson WW, Viboud CG, et al.: Hospitalizations associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, 1993–2008. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012;54(10):1427–36
8. Goldmann A, Weber-Carstens S, Buchholz U: Bericht vom ARDS-Netzwerk zum Monitoring schwerer Lungenerkrankungen durch Influenza in der Saison 2012 / 2013. *Epidemiologisches Bulletin* 2014;(13)
9. Lehnert N, Geis S, Eisenbach C, et al.: Changes in severity of influenza A(H1N1)pdm09 infection from pandemic to first postpandemic season, Germany. *Emerging infectious diseases* 2013;19(5):748–55
10. Arriola CS, Brammer L, Epperson S, et al.: Update: influenza activity – United States, september 29, 2013–february 8, 2014. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 2014;63(7):148–54
11. Buchholz U: Schätzung der Influenza-bedingten Todesfälle während der Saison 2008 / 09 und der pandemischen Saison 2009 / 10. *Epidemiologisches Bulletin* 2011 (10)
12. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al.: Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA: the Journal of the American Medical Association* 2003;289(2):179–86
13. Taubenberger JK, Morens DM: 1918 Influenza: the mother of all pandemics. *Emerging infectious diseases* 2006;12(1):15–22
14. Nguyen-Van-Tam JS, Hampson AW: The epidemiology and clinical impact of pandemic influenza. *Vaccine* 2003;21(16):1762–8
15. Glezen WP: Emerging infections: pandemic influenza. *Epidemiologic reviews* 1996;18(1):64–76
16. Morens DM, Fauci AS: The 1918 influenza pandemic: insights for the 21st century. *The Journal of infectious diseases* 2007;195(7):1018–28
17. Gani R, Hughes H, Fleming D, et al.: Potential impact of antiviral drug use during influenza pandemic. *Emerging infectious diseases* 2005;11(9):1355–62
18. European Centre for Disease Prevention and Control: Technical Report: Guide to public health measures to reduce the impact of influenza pandemics in Europe: ‘The ECDC Menu’ 2009
19. Buda S, Köpke K, Haas W: Epidemiologischer Steckbrief der pandemischen Influenza (H1N1) 2009 basierend auf Einzelfallmeldungen nach Infektionsschutzgesetz. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2010;53(12):1223–30
20. Dudareva S, Schweiger B, Thamm M, et al.: Prevalence of antibodies to 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus in German adult population in pre- and post-pandemic period. *PloS one* 2011; 6(6):e21340
21. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS: Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *The Journal of infectious diseases* 2008;198(7):962–70
22. Dawood FS, Iuliano AD, Reed C, et al.: Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. *The Lancet infectious diseases* 2012;12(9):687–95
23. Simonsen L, Spreeuwenberg P, Lustig R, et al.: Global mortality estimates for the 2009 Influenza

- Pandemic from the GLaMOR project: a modeling study. *PLoS medicine* 2013;10(11):e1001558
24. Simonsen L, Clarke MJ, Schonberger LB, et al.: Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution. *The Journal of infectious diseases* 1998;178(1):53–60
 25. Reichert T, Chowell G, McCullers JA: The age distribution of mortality due to influenza: pandemic and peri-pandemic. *BMC medicine* 2012;10:162
 26. Linster M, van Boheemen S, de Graaf M, et al.: Identification, Characterization, and Natural Selection of Mutations Driving Airborne Transmission of A/H5N1 Virus. *Cell* 2014;157(2):329–39
 27. Pabbaraju K, Tellier R, Wong S, et al.: Full-genome analysis of avian influenza A(H5N1) virus from a human, North America, 2013. *Emerging infectious diseases* 2014;20(5):887–91
 28. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS: Pandemic influenza viruses – hoping for the road not taken. *The New England journal of medicine* 2013;368(25):2345–8
 29. Fineberg HV: Pandemic preparedness and response – lessons from the H1N1 influenza of 2009. *The New England journal of medicine* 2014;370(14):1335–42
 30. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, et al.: Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiological reviews* 1992;56(1):152–79
 31. Olsen B, Munster VJ, Wallensten A, et al.: Global patterns of influenza A virus in wild birds. *Science (New York, NY)* 2006;312(5772):384–8
 32. Rott R: The pathogenic determinant of influenza virus. *Veterinary microbiology* 1992;33(1–4):303–10
 33. Sonnberg S, Webby RJ, Webster RG: Natural history of highly pathogenic avian influenza H5N1. *Virus research* 2013;178(1):63–77
 34. Kuiken T, Fouchier R, Rimmelzwaan G, et al.: Pigs, poultry, and pandemic influenza: how zoonotic pathogens threaten human health. *Advances in experimental medicine and biology* 2011;719:59–66
 35. Harder TC, Siebert U, Wohlsein P, et al.: Influenza A virus infections in marine mammals and terrestrial carnivores. *Berliner und Münchener tierärztliche Wochenschrift* 2013;126(11–12):500–8
 36. Rivaille P, Perry IA, Jang Y, et al.: Evolution of canine and equine influenza (H3N8) viruses co-circulating between 2005 and 2008. *Virology* 2010;408(1):71–9
 37. Malik Peiris JS: Avian influenza viruses in humans. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)* 2009;28(1):161–73
 38. Vincent A, Awada L, Brown I, et al.: Review of influenza A virus in swine worldwide: a call for increased surveillance and research. *Zoonoses and public health* 2014;61(1):4–17
 39. Ma W, Lager KM, Vincent AL, et al.: The role of swine in the generation of novel influenza viruses. *Zoonoses and public health* 2009;56(6–7):326–37
 40. Harder TC, Grosse Beilage E, Lange E, et al.: Expanded cocirculation of stable subtypes, emerging lineages, and new sporadic reassortants of porcine influenza viruses in swine populations in Northwest Germany. *Journal of virology* 2013;87(19):10460–76
 41. Wang TT, Parides MK, Palese P: Seroevidence for H5N1 influenza infections in humans: meta-analysis. *Science (New York, NY)* 2012;335(6075):1463
 42. World Health Organization: Influenza at the human-animal interface. 25.2.2014. http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/en/
 43. Uyeki TM: Global epidemiology of human infections with highly pathogenic avian influenza A (H5N1) viruses. *Respirology (Carlton, Vic)* 2008;13 Suppl 1:S2–9
 44. Li Q, Zhou L, Zhou M, et al.: Epidemiology of human infections with avian influenza A(H7N9) virus in China. *The New England journal of medicine* 2014;370(6):520–32
 45. Gao HN, Lu HZ, Cao B, et al.: Clinical findings in 111 cases of influenza A (H7N9) virus infection. *The New England journal of medicine* 2013;368(24):2277–85
 46. Jhung MA, Epperson S, Biggerstaff M, et al.: Outbreak of variant influenza A(H3N2) virus in the United States. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2013;57(12):1703–12

3. Virologische Grundlagen und diagnostischer Nachweis

Zusammenfassung

Akute fieberhafte Erkrankungen der Atemwege können auch während einer Influenzapandemie durch eine Reihe von viralen oder seltener bakteriellen Krankheitserregern ausgelöst werden. Daher besitzt der spezifische und sensitive labordiagnostische Nachweis eines pandemischen Influenzavirus insbesondere in der Frühphase einer Pandemie einen hohen Stellenwert: Der Virusnachweis ermöglicht einerseits eine Isolierung und eine angepasste individualmedizinische Behandlung von Patienten, erlaubt andererseits im Kontext von virologischen und syndromischen Surveillancesystemen (s. Kapitel Surveillanzenkonzepte und Studien) aber auch die Erhebung von epidemiologischen Daten zur Charakterisierung der Erkrankungswelle(n). Diese Kenntnisse sind für den Einsatz und die Organisation von spezifischen Management- und Inter-

ventionsmaßnahmen auf Seiten des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (ÖGD) und weiterer staatlicher Stellen unerlässlich. Die Charakterisierung des zirkulierenden, neuartigen, pandemischen Virus hinsichtlich des Genoms, des Antigenprofils sowie der Pathogenität und Übertragungseigenschaften tragen dazu bei, das Potenzial des pandemischen Stammes abzuschätzen, schwere oder gar letale Krankheitsverläufe auslösen zu können. Dieses Kapitel fasst virologisches Grundlagenwissen zusammen, das für ein Verständnis und die Beurteilung eines pandemischen Influenzavirus relevant ist und beschreibt die derzeit verfügbaren Nachweismethoden. Ein gesonderter Abschnitt befasst sich mit Nachweisen von bakteriellen Ko-Infektionen, die den Verlauf der Influenza beispielsweise durch eine sekundäre Pneumonie aggravieren können.

3.1. Virologische Grundlagen und virologische Diagnostik

3.1.1. Virologische Grundlagen

3.1.1.1. Molekularbiologie und Virusreplikation

Influenzaviren, die Erreger der klassischen Virusgrippe, wurden erstmals vor über 80 Jahren isoliert. Berichte über größere influenzaartige Erkrankungswellen lassen sich jedoch auch über die seit den Jahren 1889–1891 dokumentierten Pandemien hinaus über Jahrhunderte zurückverfolgen [1]. Taxonomisch gehören Influenzaviren zur Virusfamilie der Orthomyxoviridae. Saisonale Influenzaausbrüche werden durch Typ A- oder Typ B-Influenzaviren ausgelöst. Pandemien wurden dagegen innerhalb des letzten Jahrhunderts ausschließlich durch Influenza A-Viren (IAV) verursacht. Aufgrund des hauptsächlich auf den Menschen beschränkten Wirtsspektrums und geringerer Diversität wird das pandemische Potenzial von Influenza B-Viren (IBV) als vernachlässigbar angesehen. Das Erbmaterial der Membran-umhüllten Viren

besteht aus insgesamt acht unterschiedlichen RNA-Segmenten, mit einer Gesamtgröße von ca. 13,6 (IAV) bzw. 14,0 kb (IBV). Das Genom kodiert 10 bis 14 bekannte Proteine [2]. Diagnostische Nachweise des viralen Genoms erfordern daher eine der PCR vorgeschaltete reverse Transkription (RT-PCR) der viralen Nukleinsäure. Aufgrund des segmentierten Genoms können bei Ko-Infektionen der gleichen Wirtszelle durch zwei IAV- (bzw. IBV)-Stämme hybride Nachkommen entstehen. Diese werden als Reassortanten bezeichnet und tragen Gensegmente von beiden Parentalstämmen wodurch sie neuartige oder veränderte Eigenschaften erwerben können. Im Virion liegen die viralen Nukleinsäuren in negativer Polarität vor, d. h. in *antisense* Orientierung zur Boten-RNA. Die viralen Gensegmente werden nach Aufnahme des Virus in der Wirtszelle freigesetzt und durch die gleichfalls ins Virion verpackte virale RNA-Polymerase im Kern der Wirtszelle in Boten-RNA transkribiert, so dass danach virale Proteine gebildet werden können. Gleichzeitig vervielfältigt die virale Polymerase die viralen Gensegmente über ein plus-strängiges cRNA (*complementary RNA*) Intermediat. Zum

Ende des Vermehrungszyklus lagern sich neu-synthetisierte Virusbestandteile (Proteine, RNA) an der Plasmamembran der Wirtszelle zu neuen Viruspartikeln zusammen (*Assembly*), die durch Abschnürung freigesetzt werden. Der Vermehrungszyklus kann in Abhängigkeit vom Wirtszelltyp in wenigen Stunden abgeschlossen sein und führt in der Regel zur Zellyse, die sich in Zellkulturen als zytopathischer Effekt manifestiert. Die Schnelligkeit der Replikation erklärt den sehr raschen Anstieg der Virustiter in den Atemwegen von Grippepatienten und zum Teil das plötzliche Auftreten von Symptomen.

3.1.1.2. Entstehung von pandemischen Influenza A-Viren: Wirtsreservoir, Antigenvielfalt, Reassortierung

IAV unterscheiden sich von anderen respiratorischen Viren des Menschen durch die Segmentierung des Genoms und die Existenz eines umfangreichen Wirtsreservoirs in verschiedenen Tierarten (insbesondere Wild- und domestizierte Vögel, Schweine, Pferde). Primär tierpathogene Virusstämme haben in der Vergangenheit zur Entstehung von pandemischen IAV direkt beigetragen (s. u.) und damit die Epidemiologie der humanen Influenza unmittelbar beeinflusst. Es ist sehr wahrscheinlich, dass die zugrunde liegenden Mechanismen auch bei der Entstehung von zukünftigen Pandemieviren eine wichtige Rolle spielen werden. Viele der im Tierreich zirkulierenden IAV-Stämme zeichnen sich durch geringe oder fehlende Kreuzantigenität mit saisonalen Viren des Menschen aus, da ihre Oberflächenproteine Hämagglutinin (HA) und Neuraminidase (NA) anderen Subtypen zugehörig sind. Das Konzept der Subtypen wurde in der prä-molekulargenetischen Ära anhand von serologischen Untersuchungen etabliert und in der Zwischenzeit durch phylogenetische Sequenzvergleiche bestätigt und erweitert. Derzeit sind 18 distinkte HA-Subtypen (H1–H18) und 11 NA-Subtypen (N1–N10) bekannt [3]. Insbesondere die Subtyp-spezifischen HA-Antikörper, die nach Erkrankung oder Impfung im Körper gebildet werden, besitzen eine zentrale Bedeutung für die humorale Protektion gegenüber diesem und antigenverwandten IAV-Stämmen. Bisher sind in der menschlichen Bevölkerung im

Wesentlichen nur IAV zirkuliert, die den Subtypen H1, H2 und H3, bzw. N1 und N2 zuzuordnen sind. Daher besitzt der Großteil der Menschheit vermutlich keine oder nur eine geringe humorale Immunität gegenüber den bei Tieren zirkulierenden IAV, die anderen Subtypen zuzuordnen sind. Die dennoch sehr niedrige Frequenz von dokumentierten zoonotischen Übertragungen von animalen IAV auf den Menschen erklärt sich höchstwahrscheinlich aus einer fehlenden Anpassung dieser IAV an den Menschen als Wirt und möglicherweise aus der Tatsache, dass die angeborene Immunität gegen diese IAV besonders wirksam ist. Das Ausmaß der Protektion gegenüber einem pandemischen IAV durch kreuzreaktive T-Zellimmunität im Menschen ist derzeit nicht bekannt. Experimentelle Untersuchungen in Primaten zeigten, dass ein durch ein saisonales IAV ausgelöstes T-Zell-Gedächtnis zur schnelleren Klärung einer Infektion mit dem pandemischen Influenzavirus A(H1N1)pdm09 beitragen kann [4]. In einer Patientenstudie während der Pandemie 2009, welche durch das neuartige Influenzavirus-A(H1N1)pdm09 ausgelöst wurde, korrelierte eine höhere Anzahl bestimmter CD8⁺-T-Zellen mit im Schnitt mildereren klinischen Krankheitsverläufen [5]. Weitere Untersuchungen sind jedoch erforderlich, um diese Befunde in größeren Kohorten und für andere IAV-Stämme zu bestätigen.

Virologische Untersuchungen haben gezeigt, dass das Tierreservoir auf direkte oder indirekte Weise zur Entstehung von pandemischen IAV beitragen kann: So hatten die H2N2- und H3N2-Pandemieviren der Jahre 1957 bzw. 1968 Gensegmente von aviären Virusstämmen mittels Reassortierung erhalten. Diese Pandemieviren trugen entweder beide aviäre Hüllproteingene (1957) oder nur das aviäre HA-Gen (1968), die ihnen im Vergleich zu den Parentalstämmen (H1N1 bzw. H2N2) neuartige antigene Eigenschaften verliehen. Pandemische IAV können jedoch auch durch ein Überschreiten der Speziesbarriere *in toto* entstehen, was durch das Virus der H1N1 Pandemie des Jahres 2009 belegt ist, das von porzinen IAV abstammt. Auch das Virus der Spanischen Grippe des Jahres 1918 entstammt sehr wahrscheinlich dem tierischen Reservoir unter Beteiligung von aviären IAV [6]. Die Entstehung einer Influenzapandemie im Jahr 2009 durch ein H1N1-Virus mit abweichenden

dem Antigenprofil bei gleichzeitiger Zirkulation von saisonalen Stämmen des gleichen Subtyps war unerwartet und erforderte die Modifizierung des früheren Paradigmas, wonach eine Pandemie nur durch ein Virus ausgelöst werden kann, das einem im Vergleich zu bereits zirkulierenden Stämmen grundsätzlich neuen Subtyp angehört [7]. Offenkundig kann bereits eine deutliche Veränderung im Antigenprofil innerhalb des gleichen HA-Subtyps dazu führen, dass große Anteile der Bevölkerung keinen ausreichenden Immunschutz besitzen, was bei guter Adaptation des Virus an den Menschen zu schwerwiegenden Folgen führen kann. So zeigten pandemische und saisonale H1N1-Stämme aus der Saison 2008/2009 in mit Frettchen-Hyperimmunseren durchgeführten Vergleichen keine Kreuzreaktivität, obwohl ihre HA-Proteine auf Sequenzebene beide dem H1-Subtyp angehören [8].

3.1.1.3. Virulenzmarker von Influenza A-Viren

Die Pathogenität eines IAV in einer Wirtsspezies hängt von verschiedenen multigenetischen Faktoren ab und wird durch das Zusammenspiel der viralen Proteine untereinander und mit zellulären Komponenten des Wirtes bestimmt. Sie lässt sich daher nicht allein aus einer Bestimmung der viralen Gensequenzen ableiten, sondern muss im Einzelfall experimentell evaluiert werden. Dennoch haben virologische Untersuchungen in Tiermodellen gezeigt, dass die Pathogenität von IAV-Stämmen durch die Präsenz oder Abwesenheit bestimmter Virulenzmarker signifikant moduliert werden kann [9]. Derartige Marker bestehen beispielsweise aus polymorphen Aminosäurepositionen in einzelnen Virusproteinen (z. B. E627→K in der PB2-Polymerase oder N66S im PB1-F2-Protein), Insertionen von basischen Aminosäuren an der Spaltstelle des HA oder der Expression stark veränderter Genprodukte wie z. B. dem PB1-F2-Protein. Diese durch Sequenzierung identifizierbaren Genotypen können die grundsätzliche Funktion einzelner viraler Proteine ändern, die wichtig für die Virusvermehrung bzw. das „Unterlaufen“ der Immunabwehr des Wirtes sind und daher den Ausgang einer Infektion beeinflussen. Virulenzmarker wurden insbesondere im Kontext von Adaptationsprozessen z. B. bei aviären IAV nach Infektionen

von Säugerwirten oder bei Untersuchungen von Isolaten eng verwandter IAV-Stämme bei gleichzeitig unterscheidbaren, spezifischen klinischen Bildern identifiziert [10, 11]. Trotz dieses umfangreichen Wissens, muss die Präsenz eines Virulenzmarkers in einem zukünftigen Pandemiestamm sehr vorsichtig bewertet werden, da die Auswirkung eines Polymorphismus stammabhängig durchaus unterschiedlich sein kann. So wirkt sich die experimentelle Restoration der inaktiven PB1-F2-Expression im pandemischen A(H1N1)-IAV auf dessen Pathogenität nicht aus, während dieser proapoptotische virale Faktor jedoch zur Virulenz des hoch pathogenen aviären H5N1-IAV beiträgt [12, 13]. Für umfassendere Beschreibungen der Natur und Funktion von Virulenzmarkern von IAV wird auf weiterführende Literatur verwiesen [9].

3.1.2. Diagnostische Verfahren

3.1.2.1. Virusnachweis

3.1.2.1.1. Genomnachweis

Die Echtzeit Polymerase Kettenreaktion (*Real-Time PCR*) ist derzeit der Goldstandard für den schnellen, spezifischen und sensitiven Nachweis von Infektionserregern. Sie ermöglicht einen hohen Durchsatz einer Vielzahl verschiedener Probenmaterialien und weist im Vergleich zur konventionellen PCR ein geringeres Kontaminationsrisiko auf. Durch die Zusammenführung mehrerer Nachweise zu sogenannten Multiplex-PCRs können auch mehrere Erreger gleichzeitig detektiert werden, was Probenmaterial, Zeit und Ressourcen spart [14].

In interpandemischen Phasen wird die PCR routinemäßig zur Diagnostik der saisonalen Influenzaviren in Probenmaterialien aus dem Respirationstrakt eingesetzt [15, 16]. Dabei wird häufig ein generischer Nachweis von Influenza A-Viren sowie von Influenza B-Viren durchgeführt, in der Regel durch den Nachweis viraler M-Gen-Sequenzen. Auch zoonotische Infektionen mit animalen Influenza A-Viren können mit Hilfe der *Real-Time PCR* sicher diagnostiziert werden [17]. Bei diesen Nachweisverfahren werden die bekannten HA- und NA-Subtypen der Influenza A-Viren bzw. die beiden Sublinien Yamagata und Victoria der B-Viren nicht

unterschieden. Spezialisierte Labore wie das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Influenza halten zu diesem Zweck weitere HA- (und NA-)spezifische PCR-Tests bereit, mit deren Hilfe die detektierten Viren weiter subtypisiert werden [18, 19].

Im NRZ Influenza sowie einer Reihe weiterer Labore stehen für den Nachweis von aviären A(H₅N₁)- und A(H₇N₉)-Viren bereits entsprechende spezifische PCR-Systeme bereit. Das gilt auch für Infektionen des Menschen mit dem aviären A(H₉N₂)- sowie dem porzinen A(H₃N₂)v-Virus. Bei Auftreten anderer für den Menschen ungewöhnlicher Influenza A-Subtypen können rasch weitere spezifische PCR-Systeme aufgebaut werden.

Im Pandemiefall ist es wichtig, dass von Beginn an optimierte und validierte PCR-Tests zur schnellen Diagnostik bei Verdachtsfällen zur Verfügung stehen, damit im Fall einer Infektion schnellstmöglich therapeutisch und durch Isolierungsmaßnahmen interveniert werden kann. Nur eine zeitnahe Diagnostik ermöglicht eine Beurteilung der aktuellen epidemiologischen Situation und damit die Einleitung von Maßnahmen zur Eindämmung der Virusausbreitung. Verursacht ein animales Influenzavirus bereits sporadische Infektionen beim Menschen, bevor es sich pandemisch ausbreitet, werden diese diagnostischen Werkzeuge zumindest im NRZ Influenza und weiteren in die Influenzaüberwachung eingebundenen Laboren vorhanden sein. Zu Beginn der Pandemie 2009 standen die Labore allerdings weltweit vor der Herausforderung, ein sich rasant um die Welt ausbreitendes, aber zuvor unbekanntes Virus nachzuweisen, für das keinerlei spezifische diagnostische Tests bereitlagen. Es wurden daher innerhalb weniger Tage PCR-Tests entwickelt, die auf den ersten publizierten Sequenzen basierten und für die eine umfassende Validierung aufgrund des Mangels an Zeit und definiertem Probenmaterial nicht vorlag. Trotzdem wurden sie aufgrund der epidemiologischen Dringlichkeit eingesetzt. Einer dieser Tests wurde innerhalb kürzester Zeit als *ready-to-use*-Kit für den internationalen Markt kommerzialisiert [20]. Auch für zukünftige Pandemien ist ein solches Szenario wahrscheinlich. Im Rahmen seiner Aufgabenstellung wird das NRZ Influenza, auch in Kooperation mit dem universitären Bereich, Testsysteme für pandemische

relevante Influenzaviren entwickeln und etablieren. Obwohl die Validierung neuer PCR-Assays hohe Priorität hat, ist sie in der Frühphase einer Pandemie kaum realisierbar. Ein neuer Test ist daher als Übergangslösung zu betrachten, die entweder durch eine spätere Validierung bestätigt oder gegebenenfalls überarbeitet oder gar ersetzt werden muss. Generell, aber insbesondere bei einem zuvor unbekanntem Virus, müssen die Oligonukleotide der ersten Assaygeneration engmaschig mit der wachsenden Zahl der Sequenzen des pandemischen Virus abgeglichen werden, da Mutationen in den Primer-/Sonden-Bindungsbereichen zu unklaren oder falsch-negativen Ergebnissen führen können. Daher empfiehlt es sich, im Bereich der Influenzaüberwachung nach Möglichkeit einen zweiten PCR-Test mit Zielsequenzen in einer anderen Genregion zu verwenden und weitere PCRs zum Einsatz bei unklaren Ergebnissen bereitzuhalten [21]. Dies gilt vor allem in der Frühphase der Pandemie, wenn die Leistungsfähigkeit der Tests noch nicht eingeschätzt werden kann. Nicht zuletzt werden die erforderlichen Protokolle der ersten Assaygeneration wie auch alle Modifikationen daran rasch an die Anwender in anderen Laboren weitergegeben, um schnellstmöglich eine gute Diagnostik für das Pandemievirus aufzubauen, die auch im weiteren Verlauf der Pandemie solide Ergebnisse zur Einschätzung der epidemiologischen Situation in Deutschland liefert.

3.1.2.1.2. Antigennachweis

Antigennachweise sind innerhalb weniger Stunden vor allem mit Proben aus dem Nasen-/Rachenraum (siehe Punkt 1.3 Untersuchungsmaterialien) in vielen Laboratorien durchführbar. Hierfür stehen kommerzielle Tests als Immunfluoreszenz (IFT)- und Enzymimmunoassay (EIA)-Tests zur Verfügung. Zu letzteren gehören auch die so genannten Schnelltests. Die Spezifität der Antigentests ist meist sehr gut, aber die Sensitivität geringer als bei Verfahren, die entweder das infektiöse Virus selbst oder sein Genom nachweisen. Hervorzuheben ist, dass mit den üblichen und breit verfügbaren kommerziellen Antigentests nur ein genereller Nachweis von Influenza A- oder B-Viren möglich ist.

Immunfluoreszenztest

Indirekte Immunfluoreszenz ist eine einfache und schnelle Technik zum Nachweis von Influenzaviren [22]. In den kommerziellen Tests sind monoklonale Antikörper gegen Influenza A- und B-Viren enthalten, die eine intranukleäre Partikelfluoreszenz erzeugen. Die Sensitivität dieser Tests wird, verglichen mit der Virusanzucht, im Durchschnitt mit 70 % angegeben. Der Vorteil der Immunfluoreszenz besteht darin, dass diese Methode generell breit einsetzbar ist. Der Nachteil liegt in den hohen Anforderungen an das Probenmaterial und die Erfahrung der Untersucher. Von besonderer Bedeutung sind hierbei vor allem ausreichend viele Epithelzellen in der Probe sowie ein sehr kurzer Zeitraum zwischen Probengewinnung und Testdurchführung.

Enzymimmunoassay

Der Enzymimmunoassay im Mikrotiterformat (ELISA) ist in seiner Sensitivität mit der Immunfluoreszenz vergleichbar, kann jedoch auch freies Virus nachweisen und ist nicht auf frisch gewonnenes Material angewiesen. Die verfügbaren Tests basieren auf einer Festphasen-Sandwich-Kolorimetrie-Technik. Auch hier werden monoklonale Antikörper eingesetzt, die in der Regel gegen das Nukleoprotein der Influenzaviren gerichtet sind. Im Vergleich zur Immunfluoreszenz ist die leichte und sichere Auswertung von Vorteil, die mittels Spektralphotometer und einem festgelegten Schwellenwert erfolgt [23].

Schnelltests

Schnelltests sind einfach durchzuführen und ermöglichen einen Nachweis von Influenzaviren ohne Laborausüstung. Das Ergebnis liegt nach 10 bis 20 Minuten vor. Schnelltests der ersten Generation sind Enzymimmunoassays, die sich sowohl in ihrem Format als auch in der Testdurchführung etwas unterscheiden. Bei allen Tests sind monoklonale Antikörper gegen das Nukleoprotein von Influenza A- und B-Viren an eine Membran gekoppelt. Liegen Influenzaviren im Probenmaterial vor, so zeigt eine enzymvermittelte Farbreaktion das positive Ergebnis an. Eine hohe Spezifität zeichnet alle Tests aus. Die Angaben über die Sensitivität schwanken zwischen 60 % und 100 %. Als Referenzmethode wurden überwiegend die Virusanzucht und/oder Immunfluoreszenz eingesetzt.

Die Sensitivität dieser Schnelltests ist der von IFT und EIA vergleichbar [24]. Wurde die PCR als Referenz eingesetzt, lag die Sensitivität der Schnelltests zwischen 65 % und 86 % [25, 26]. Im Gegensatz dazu zeigten erste Analysen eine wesentlich geringere Sensitivität in Bezug auf den Nachweis des Influenzavirus A(H1N1)pdm09 [27]. Daher wurde damals sowohl von den US-amerikanischen *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) als auch von deutschen Fachgesellschaften empfohlen, Schnelltests während der Pandemie nicht für Therapie- oder epidemiologisch relevante Fragestellungen heranzuziehen. Zwei Jahre später zeigte eine Metaanalyse der Daten weiterhin eine große Schwankungsbreite für die untersuchten Tests, denn die Sensitivität gegenüber dem Influenzavirus A(H1N1)pdm09 lag zwischen 10 % und 88 % im Vergleich zur PCR [28].

Schnelltests der zweiten Generation basieren auf einem ähnlichen Testprinzip, verwenden aber einen mit einem Fluoreszenzfarbstoff markierten monoklonalen Antikörper gegen das Nukleoprotein. Vergleichende Analysen eines konventionellen Schnelltests mit einem Test der zweiten Generation belegten für diesen eine höhere Sensitivität. Diese lag im Vergleich zur PCR bei 78 %. Generell zeigte sich, dass unabhängig vom Testprinzip, die Schnelltests in ihrer Sensitivität je nach Virustyp, Subtyp oder Stamm variieren [29].

Schnelltests der dritten Generation beinhalten einen Schritt zur Vervielfältigung des genetischen Materials, um eine weitere Steigerung der Sensitivität zu erreichen. Dieser Schritt kann entweder als PCR oder isothermale Amplifikation erfolgen. Erste Daten sehen recht vielversprechend aus, müssen aber in umfangreichen Feldstudien noch bestätigt werden.

3.1.2.1.3. Virusanzucht

Die Virusisolierung erfolgt für saisonale Influenzaviren aufgrund der technischen Voraussetzungen nur in spezialisierten Laboratorien unter Bedingungen der Sicherheitsstufe 2. Die Anzucht von Influenzaviren stellt eine essentielle Voraussetzung dar, um die antigenen Eigenschaften von Influenzaviren untersuchen zu können. Hochpathogene aviäre Influenzaviren vom Subtyp H5

oder H7, neue Influenzaviren mit pandemischem Potenzial oder in der ersten Phase einer Pandemie zirkulierende Viren müssen unter Bedingungen der Sicherheitsstufe 3 kultiviert werden. Ist ein Pandemievirus schon weiter verbreitet, so kann in Abhängigkeit von der Virulenz der Viren, wie das auch im September 2009 erfolgte, die Restriktion aufgehoben und die Virusanzucht wieder unter S2-Bedingungen erfolgen. Diesbezügliche Beurteilungen und Empfehlungen obliegen dem Ausschuss für Biologische Arbeitsstoffe (ABAS) [30].

Für die Anzucht wurden über Jahrzehnte embryonierte Hühnereier eingesetzt. Dieses Verfahren ist nach wie vor für die Kultivierung von Referenzstämmen unerlässlich, wenn auch für die Primäransucht aus Patientenmaterial seit vielen Jahren überwiegend Zellkulturen eingesetzt werden. Besonders bewährt haben sich Hundenierenzellen (*Madin Darby Canine Kidney*-(MDCK)-Zellen). Die Ausbildung eines zytopathischen Effekts (CPE) kann wenige Tage bis zu zwei Wochen dauern und erfordert anschließend die Bestätigung der Virusanzucht durch einen typspezifischen Test wie z. B. durch RT-PCR. Zur Beschleunigung des Verfahrens können virusspezifische Antigene schon vor Entstehen eines zytopathischen Effekts mittels IFT nachgewiesen werden (anhand einer Kurzzeitkultur) [31].

Die Virusanzucht ist zeitaufwendig und ihr Erfolg hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie Zeitpunkt und Qualität der Probenentnahme, Transportbedingungen und dem Vorhandensein vermehrungsfähiger Viren im Patientenmaterial. Die Sensitivität der Anzucht für saisonale Influenzaviren korreliert mit der Viruskonzentration im Probenmaterial und liegt im Durchschnitt um bis zu 20 % niedriger als die der PCR [32]. Vergleichbare Daten wurden auch für A(H1N1)pdm09-Viren erhoben [27]. Aufgrund dieser verschiedenen Faktoren spielt die Virusanzucht zum Nachweis einer Influenza daher im ambulanten und im klinischen Bereich eine untergeordnete Rolle, ist jedoch für die nationale und globale Influenzavirusüberwachung von grundlegender Bedeutung.

Zusammenfassende Bewertung

Eine schnelle und qualitativ hochwertige Influenzadiagnostik ist sowohl im inter pandemischen Zeitraum als auch während der Pandemie von großer

Bedeutung. Dies betrifft vor allem die Primärdiagnostik einschließlich der Indikationsstellung für eine antivirale Therapie oder die Isolierung von Patienten und Kontaktpersonen in Krankenhäusern zur Vermeidung nosokomialer Infektionen, die Identifizierung von Ausbrüchen sowie die Influenzaüberwachung. Schnelltests der ersten Generation sind in ihrer Spezifität und Sensitivität der Immunfluoreszenz und klassischen EIA-Formaten vergleichbar. Da sie aber schneller und einfacher durchzuführen sind, besteht vor allem im klinischen und auch niedergelassenen Bereich ein großes Interesse, leistungsfähige Schnelltests zur Verfügung zu haben. Es ist jedoch ungewiss, ob derzeitige Schnelltests die erforderliche Sensitivität besitzen, um für die Detektion neuer pandemischer Influenzaviren eingesetzt werden zu können. Die RT-PCR ist eine sehr schnelle, sensitive und spezifische Methode zum Nachweis von Influenzaviren, die mittlerweile in vielen Laboratorien etabliert ist. Sie ist der einzige Test, der für den routinemäßigen spezifischen und sensitiven Nachweis eines neuartigen Pandemievirus schnell entwickelt werden kann, so dass der RT-PCR die größte Bedeutung in der Influenzavirusdiagnostik zukommt.

3.1.2.2. Antikörpernachweis

3.1.2.2.1. Serologische Testverfahren

Influenzaspezifische Antikörper im Serum können entweder als Gesamtimmunglobulin oder als Antikörper der Klassen IgA, IgM und IgG nachgewiesen werden. Zu den am breitesten eingesetzten Methoden zählen die Komplementbindungsreaktion (KBR), EIA und der IFT. Kompliziertere Verfahren wie Hämagglutinationshemmtest (HHT) und der Neutralisationstest (NT) erfordern Spezialreagenzien und sind nur in wenigen Laboratorien in Deutschland etabliert. Der NT kann in verschiedenen Formaten – Plaque- oder Mikroneutralisationstest – durchgeführt werden und weist, anders als die übrigen Tests neutralisierende Antikörper nach. HHT und NT können aufgrund der eingesetzten Virusstämme detailliertere Informationen liefern und somit gegebenenfalls auch direkt Auskunft darüber geben, welche Virusvariante für die Infektion verantwortlich war. Eine Influenza-virusinfektion führt in der Regel zu einem langfristig

nachweisbaren IgG-Titer, aber auch ein KBR-Titer kann über längere Zeit erhöht sein. Daher sollte für den Nachweis einer akuten Infektion ein Serumpaar (Akutserum und Rekonvaleszenzserum 14–20 Tage nach Beginn der Erkrankung) untersucht werden. Als Nachweis einer frischen Infektion wird ein vierfacher Titeranstieg gewertet.

3.1.2.2.2. Einsatz serologischer Verfahren

Die Ergebnisse der Antikörpernachweise liegen sowohl für Therapieentscheidungen als auch für das Patientenmanagement zu spät vor. Serologische Verfahren zum Nachweis von Influenzaspezifischen Antikörpern gegen saisonale Influenzaviren werden daher vor allem für epidemiologische Studien, zur Aufklärung von Ausbrüchen und Untersuchungen zur Effizienz der Impfung eingesetzt [33]. Auch im Rahmen der Pandemie-vorbereitung und während einer Pandemie spielt die Serologie bei der Diagnostik nur eine untergeordnete Rolle. Im Mittelpunkt steht hier die Etablierung des PCR-Tests zum spezifischen Nachweis eines neuartigen Virus. Die etablierte Serologie zum Nachweis einer saisonalen Influenzavirusinfektion ist keinesfalls einfach auf Infektionen des Menschen mit nicht-saisonalen Typ A-Viren übertragbar. Das zeigte sich bei Studien zur Untersuchung von Infektionen des Menschen mit dem hochpathogenen Vogelgrippevirus A(H₅N₁). Hier gilt der Mikroneutralisationstest (MNT) als Goldstandard, der auch bei Studien zu möglichen A(H₅N₁)-Infektionen in Deutschland eingesetzt wurde [34, 35]. Bei den pandemischen A(H₁N₁)-Viren hingegen erbrachten sowohl der MNT als auch der HHT vergleichbare Resultate [36].

Zusammenfassende Bewertung

Serologische Verfahren wie KBR, EIA und IFT sind breit verfügbar, spielen aber weder im Rahmen der Patientendiagnostik noch für epidemiologische Fragestellungen eine Rolle. Studien zur Durchsuchung in der Bevölkerung wie z. B. zum Auftreten einer neuen Virusvariante, der Verbreitung eines Pandemievirus oder zur Prävalenz von kreuz-reaktiven Antikörpern und zur Effizienz von Impfstoffen können nur mit dem HHT oder NT erfolgen.

3.1.3. Untersuchungsmaterialien

3.1.3.1. Art des Untersuchungsmaterials

Für den direkten Erregernachweis werden in der Regel klinische Materialien des oberen Respirationstraktes wie Nasenabstrich, Nasenspülwasser, Rachenabstrich, Rachenspülwasser oder Absaugsekrete aus dem Nasen-/Rachenraum (Nasopharynxaspirat, Trachealsekret) eingesetzt. Bei der Probenentnahme sollte bedacht werden, dass die Virusreplikation etwa 48 Stunden nach Symptombeginn ihren Höhepunkt erreicht hat. Die Wahrscheinlichkeit eines Nachweises ist daher in den ersten zwei bis drei Tagen der Symptomatik am höchsten. Bei Ausbreitung der Infektion auf die unteren Atemwege ist gegebenenfalls eine Bronchiallavage erforderlich. Besteht der Verdacht auf eine zoonotische Influenzainfektion, erfolgt eine Testung auf hochpathogene A(H₅N₁)-Viren oder Subtyp H7-Viren, aber auch auf für Vögel niedrigpathogene zoonotische, aviäre Influenzaviren, wie die derzeit (2014) in China sporadisch zirkulierenden A(H7N9)-Viren.

Letale Verläufe sind sowohl bei Infektionen mit saisonalen, niedrig- und hochpathogenen zoonotischen und neuartigen pandemisch zirkulierenden Influenzaviren bekannt. Sollte bei letalen Verläufen mit Influenzaverdacht keine entsprechende Diagnostik eingeleitet worden sein, so kann ein Nasen-/Rachenabstrich post-mortem entnommen werden. Im Falle einer Obduktion bei Verdacht auf eine saisonale Influenza gehören Organproben von Lunge, Bronchus und Herz zu den geeigneten Untersuchungsmaterialien. Bei Verdacht auf eine A(H₅N₁)-Infektion ist die Probenentnahme auch von anderen inneren Organen wichtig. Eine Fixierung der Materialien in Formalin hemmt nachfolgende molekulare Verfahren wie die PCR. Für eine Virusanzucht sind Proben im nativen Zustand erforderlich.

Die Serologie spielt bei der Influenza für den direkten Erregernachweis nur eine untergeordnete und ergänzende Rolle, wie z. B. bei A(H₅N₁). Daher dienen Serumproben in der Regel dem Antikörpernachweis. Ein Akutphasenserum (3–5 ml Vollblut) sollte kurz nach Auftreten der klinischen Symptome und nicht später als sieben Tage nach Erkrankungsbeginn entnommen werden.

Ein Rekonvaleszenzserum sollte etwa 14–20 Tage nach Symptombeginn entnommen werden. Steht kein Serum aus der Akutphase zur Verfügung, so wird trotzdem empfohlen, ein Serum 14 Tage oder später nach Erkrankungsbeginn zu entnehmen. Antikörper in einer solchen Einzelprobe könnten eventuell im Neutralisationstest oder HHT nachgewiesen werden und bei einem neuen Virus diagnostisch bedeutsam sein.

Aktuelle Hinweise zu Untersuchungsmaterial werden auch auf den Internetseiten der WHO und des RKI veröffentlicht [16, 37–39].

3.1.3.2. Materialentnahme

Die Probengewinnung sollte von geschultem Personal unter strikter Einhaltung der Hygienevorschriften und des Arbeitsschutzes gemäß dem Beschluss des Ausschusses für Biologische Arbeitsstoffe 609 erfolgen [40].

Nasen- und Rachenabstriche sollten mit einem sterilen Bürstentupfer entnommen und in ein Röhrchen mit Virustransportlösung überführt werden. Als Nasen- und Rachenspülflüssigkeit wird in der Regel sterile Kochsalzlösung verwendet. Nasopharynxaspirate oder andere Sekrete werden mit Hilfe eines speziellen Absaugsystems gewonnen. Die Durchführung einer Bronchiallavage erfolgt entsprechend den medizinischen Richtlinien.

Bei Verdacht auf hochpathogene A(H5N1)-Viren und andere aviäre Influenzaviren mit pandemischem Potenzial, wie z. B. A(H7N9)-Viren, werden folgende Maßnahmen bei Arbeiten am Patienten empfohlen: Schutzkittel, Einweghandschuhe, Kopfhäube, dicht anliegende Atemschutzmaske (Schutzstufe *filtering face piece* (FFP) 2 bzw. FFP3; FFP3 oder Respirator insbesondere bei potenziell ausgeprägter Aerosolfreisetzung, z. B. Bronchoskopie) sowie geeignete Schutzbrille und wasserdichte Einwegschürze.

Informationen und Richtlinien für die Probenentnahme bei Verdacht auf eine Infektion mit aviären Influenzaviren sind auf den Internetseiten der WHO und des RKI veröffentlicht [16, 37–39].

3.1.3.3. Lagerung, Verpackung und Probenversand

Die Lagerung des Untersuchungsmaterials sollte bei 4 °C und nur kurzfristig (1 bis 3 Tage) erfolgen, bevor das Material an ein Labor oder das NRZ Influenza versandt wird. Ist eine längere Lagerung erforderlich, so sollte die Probe bei -70 °C eingefroren werden. Dies gilt sowohl für Materialien aus dem oberen und unteren Atemwegstrakt als auch für Gewebeproben.

Der Versand von Untersuchungsmaterial kann in der Regel bei Raumtemperatur erfolgen. Ausgenommen davon sind Proben, für die eine Zustellung oder Untersuchung zwingend am nächsten Tag erfolgen muss. Dazu zählen Gewebeproben, die gekühlt zu versenden sind und Proben mit besonderer klinischer oder epidemiologischer Relevanz. In solchen Fällen sollte der Transport durch einen Paketdienst mit festgelegter Auslieferungszeit erfolgen.

Klinische Proben mit Verdacht auf eine Infektion durch saisonale Influenzaviren oder auch aviäre Influenzaviren mit pandemischem Potenzial sind als „Biologischer Stoff, Kategorie B“ der UN-Nr. 3373 zuzuordnen und nach Maßgabe der Verpackungsanweisung P650 zu verpacken.

Isolate von aviären Influenzaviren mit pandemischem Potenzial oder Pandemieviren sind als „Biologischer Stoff, Kategorie A“ der UN-Nr. 2814 zuzuordnen. Die Verpackung besteht ebenfalls aus drei Komponenten und ist entsprechend zu kennzeichnen. Der Transport von biologischem Stoff der Kategorie A kann nicht durch die Deutsche Post erfolgen und nur von einem dafür spezialisierten Kurierdienst übernommen werden.

Hinweise zum Probenversand sind auf den Internetseiten der WHO und des RKI veröffentlicht [37, 40, 41].

3.1.3.4. Materialasservierung

Die Asservierung von Untersuchungsmaterial ist für eine Reihe von Fragestellungen zwingend erforderlich und betrifft vor allem Materialien, in denen zoonotische Influenzaviren, aber vor allem aviäre Influenzaviren oder Pandemieviren nachgewiesen

wurden. In der Frühphase einer Pandemie ist es wichtig, erste nachgewiesene und weitere sporadische Infektionen im NRZ Influenza oder einem anderen spezialisierten Labor zu bestätigen.

Solange es sich noch um sporadische Infektionen mit einem neuartigen Virus handelt, kann eine Sammlung asservierter Proben dazu beitragen, neue Tests weiterzuentwickeln oder schneller und besser zu validieren. Die Asservierung von Seren ist vor allem wichtig, um serologische Nachweisverfahren zu etablieren und die im Zusammenhang mit dem Auftreten eines Pandemievirus stehenden epidemiologischen Fragestellungen zu klären. Respiratorisches Material einschließlich Gewebeproben werden bei -70°C und Serum bei -20°C asserviert.

3.1.4. Untersuchungsindikation

3.1.4.1. Erkrankungsverdacht

Nach Auftreten eines pandemischen Virus wird eine klinische Falldefinition erstellt werden, die bei neuen Erkenntnissen anzupassen ist. Diese Falldefinition wird in Deutschland durch das RKI erstellt und veröffentlicht.

Zu Beginn einer Pandemie sind unbedingt alle Verdachtsfälle, die der Falldefinition entsprechen, einer virologischen Diagnostik zuzuführen. Dies hat unmittelbare Auswirkungen für Isolierungsmaßnahmen, Therapie, Prophylaxe sowie für die Gewinnung verlässlicher epidemiologischer Daten.

3.1.4.2. Untersuchung von Kontaktpersonen

Vor allem in der Frühphase der Pandemie, aber – abhängig von der spezifischen Pathogenität des pandemischen Virus – auch in späteren Phasen der Pandemie, ist eine Untersuchung von Kontaktpersonen indiziert, um erforderliche Isolierungsmaßnahmen und ggf. eine postexpositionelle Prophylaxe einleiten zu können und um mögliche asymptomatisch infizierte Personen identifizieren zu können.

3.1.4.3. Monitoring der Virusausscheidung

Bei nachgewiesener Infektion mit dem pandemischen Influenzavirus kann in Einzelfällen zur Bestimmung der Dauer der Virusausscheidung und zum Therapiemonitoring ein wiederholter Virusnachweis indiziert sein. Diese Untersuchung besitzt auch praktische Bedeutung im Hinblick auf die Beendigung einer Isolierungsmaßnahme.

3.1.5. Untersuchungslaboratorien

3.1.5.1. Nationales Referenzzentrum für Influenza

Dem NRZ Influenza kommt hinsichtlich der Influenzadiagnostik, Charakterisierung der Influenzaviren einschließlich einer zentralen Stammsammlung und Archivierung wichtiger Materialien sowie der Durchführung virologisch-epidemiologischer Aufgaben im Pandemiefall eine zentrale Funktion zu. Hierzu gehört auch die fachliche Abstimmung mit dem Friedrich-Loeffler-Institut (FLI), dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und den entsprechenden internationalen Institutionen.

3.1.5.1.1. Entwicklung von SOP (Standard Operating Procedure) für die virologische Diagnostik

Unter Berücksichtigung international gewonnener Erkenntnisse und in Abstimmung mit dem FLI entwickelt das NRZ Influenza auf der Basis der bestehenden SOP so rasch wie möglich nach Auftreten eines pandemischen Virus auch außerhalb von Deutschland SOP für die virologische Infektionsdiagnostik, die optimal an das aktuelle pandemische Virus adaptiert sind. Hierzu erfolgt auch ein frühzeitiger Informations- und ggf. Materialaustausch mit weiteren Experten auf dem Gebiet der Influenzadiagnostik (s. Kapitel 3.1.5.1.2.). Die vordringlich zu erstellenden Arbeitsanweisungen betreffen:

- ▶ die Gewinnung von geeignetem Untersuchungsmaterial
- ▶ den Transport des Untersuchungsmaterials
- ▶ die methodischen Arbeitsanweisungen für den Virusgenomnachweis
- ▶ die methodischen Arbeitsanweisungen für die Virusisolierung

Weitere weniger dringliche Arbeitsanweisungen betreffen die Auswahl geeigneter Methoden zum Antikörpernachweis und die SOP zur Bestimmung spezifischer oder kreuz-reaktiver Antikörper gegen das Pandemievirus sowie die Methodik zum Nachweis resistenter Virusvarianten.

3.1.5.1.2. Sicherung der diagnostischen Expertise und Kapazität

Netzwerke zum Nachweis und zur Überwachung von Infektionserkrankungen sind sowohl auf nationaler als auch internationaler Ebene etabliert. Besonders hervorzuheben ist das seit Jahrzehnten bestehende globale Influenzanezwerk der Weltgesundheitsorganisation (WHO) *Global Influenza Surveillance and Response System* (GISRS), das verschiedene Komponenten vereint und in dem nationale Referenzzentren und WHO-Labore eng zusammenarbeiten [42]. Die Influenzüberwachung in Europa wird durch das *European Influenza Surveillance Network* (EISN) gewährleistet, das durch das *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) koordiniert wird. EISN beinhaltet Strukturen sowohl zur virologischen als auch epidemiologischen Überwachung. Die Aktivitäten zur virologischen Überwachung werden durch das *European Reference Laboratory Network for Human Influenza* (ERLI-Net), ein Sub-Netzwerk innerhalb von EISN, koordiniert [43]. Die WHO- und ECDC-Netzwerke haben als primäres Ziel, Surveillancedaten zeitnah zu erfassen, auszuwerten und schnell zu veröffentlichen. Darüber hinaus werden im Rahmen des Netzwerks Informationen und Empfehlungen zu diagnostischen Fragestellungen erarbeitet.

Die Strukturen für die virologische Influenzasurveillance sind in vielen Ländern unterschiedlich. In den USA sind Labornetzwerke seit vielen Jahren eine integrale Komponente der Surveillance. Primäre Influenzadiagnostik wird von allen 85 US *WHO Collaborating Laboratories* und den 60 Laboren des *National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System* (NREVSS) durchgeführt. Die *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) in Atlanta, USA, erhalten von beiden Netzwerken Meldungen über die Anzahl und Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen sowie ein Subset der identifizierten Viren von den *WHO Col-*

laborating Laboratories für die Charakterisierung der zirkulierenden Influenzaviren [44]. In Großbritannien war die Etablierung eines nationalen H5-Labornetzwerks im Jahr 2005 ein integraler Teil der Pandemieplanung. Zielstellung ist eine schnelle und akkurate Identifikation von potenziellen H5N1-Infektionen in Großbritannien und Irland. Unter Berücksichtigung von geografischen Faktoren, Expertise, Laborausstattung und möglicher Kapazitätserweiterung wurden 18 Labore aus Großbritannien und ein Labor aus Irland in das Netzwerk aufgenommen. Untersuchungen von H5N1-Verdachtsfällen (Reiseanamnese, Ausbruchsgeschehen) sowie Ringversuche haben bewiesen, dass ein gut etabliertes Labornetzwerk innerhalb weniger Stunden eine akkurate Primärdiagnostik von nicht-saisonalen Influenzaviren gewährleisten kann [45]. Die aktuelle Pandemieplanung in Großbritannien beinhaltet als Komponente ein Labornetzwerk (*Specialist Microbiology Network*), um eine breite und schnelle Diagnostik für ein pandemisches Influenzavirus zu ermöglichen [46].

In Abhängigkeit vom Zeitpunkt nach Beginn der Pandemie ändern sich die diagnostischen Notwendigkeiten und Abläufe. Um eine qualitativ hochwertige Diagnostik während einer Pandemie rasch und flächendeckend sicherzustellen, können die diagnostische Expertise und Kapazität gemäß den Erfahrungen aus anderen Ländern in einem Netzwerk gebündelt werden. Für Deutschland könnte ein derartiges Influenza-Labornetzwerk unter Leitung des NRZ Influenza bereits in der präpandemischen Phase in Kooperation mit geeigneten virologischen Fachlaboratorien und den einschlägigen wissenschaftlichen Fachgesellschaften (Gesellschaft für Virologie (GfV), Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV)) etabliert werden. Die Hauptaufgabe eines solchen Labornetzwerkes bestünde darin, das NRZ Influenza möglichst rasch nach Beginn der Pandemie in Deutschland bei der Bearbeitung großer Probenmengen auf der Grundlage qualitätsgesicherter einheitlicher SOP für die aktuellen pandemiespezifischen-diagnostischen Verfahren dezentral zu unterstützen. Informationen über z. B. das Auftreten und die Zahl von schweren Verläufen sowie über resistente Influenzaviren aber auch Materialien von diesen Patienten sind für das NRZ Influenza wichtig.

Hinsichtlich einer standardisierten virologisch-diagnostischen Vorgehensweise in Deutschland würde dem Influenza-Labornetzwerk eine „Multiplikatorfunktion“ zukommen, da es das NRZ Influenza bei der Beratung anderer Labore unterstützen würde.

Für die Aufnahme in ein Influenza-Labornetzwerk werden die Qualifikation und Expertise sowie die geografische Lage eines Labors als entscheidende Parameter angesehen. In diesen Laboratorien müssen sowohl die Methoden zur molekularen Influenzasubtypdiagnostik als auch der Virusisolierung in Zellkulturen ständig verfügbar sein und darüber hinaus die Expertise im sicheren Umgang mit Infektionserregern und eine Genehmigung für das Arbeiten mit Influenzaviren nach Infektionsschutzgesetz (IfSG) vorliegen. Weiterhin ist auch eine Expertise in der Bestimmung von Stamm- bzw. Varianten-spezifischen Antikörpern gegen Influenzaviren wünschenswert für die Mitwirkung im Netzwerk. Die Laboratorien müssen an externen Qualitätssicherungsmaßnahmen teilgenommen haben und teilnehmen.

Gute Kommunikation und regelmäßige Treffen stellen die Voraussetzung dar, um das Labornetzwerk zu etablieren und die Aufgaben im Pandemiefall zu definieren. Zur Qualitätssicherung innerhalb des Influenza-Labornetzwerks sollen Netzwerk-interne Ringversuche dienen, die auch schon im präpandemischen Zeitraum durchgeführt werden. Ringversuche zur Qualitätssicherung in allen weiteren Laboren mit etablierter Influenzadiagnostik sollten möglichst rasch unter Einbeziehung professioneller Institutionen (z. B. das Instand Referenzlabor) durchgeführt werden.

3.1.5.1.3. *Virologisch-diagnostische Abläufe im Pandemiefall*

Die präpandemische Überwachung ist in Deutschland durch das Sentinelsystem der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) und die Influenzaüberwachung der Bundesländer einschließlich der Labormeldepflicht etabliert.

Bei Auftreten pandemischer Influenzaviren außerhalb von Deutschland entwickelt das NRZ in nationaler und internationaler Kooperation die erforderlichen SOP für die virologische Diagnostik. Das System des Influenza-Labornetzwerkes könnte zu Beginn der Verbreitung eines potenziell pandemischen Influenzavirus aktiviert werden. Bei Auftreten erster Infektionsverdachtsfälle mit einem neuartigen pandemischen Influenzavirus in Deutschland muss Untersuchungsmaterial an das NRZ Influenza unter Einhaltung der einschlägigen Vorschriften versandt werden. In einem nächsten Schritt bei einer höheren Zahl an Proben könnte die virologische Primärdiagnostik in den Laboratorien des Influenza-Labornetzwerkes mit einer Laborbestätigung durch das NRZ Influenza erfolgen. Ziel ist eine möglichst rasche Etablierung der Diagnostik einschließlich der Bestätigung in allen Laboratorien des Influenza-Labornetzwerkes.

Letztlich werden im weiteren Verlauf der Pandemie weitere Laboratorien, bei denen entsprechende spezifische Verfahren etabliert sind, die molekulare Diagnostik aufnehmen. Der Zeitrahmen bis zum möglichen Durchführen der Diagnostik in peripheren Laboratorien sollte möglichst kurz sein. In der Hochphase einer Pandemie und bei abklingender Pandemie verliert eine flächendeckende virologische Diagnostik an Bedeutung, da die Diagnose primär klinisch gestellt werden wird.

3.1.6. **Charakterisierung von Influenzaviren**

Eine antigene und molekulare Charakterisierung der saisonal isolierten Influenzaviren ist für eine primäre Patientendiagnostik und Überwachung der Influenzaaktivität nicht erforderlich. Diese Daten sind jedoch von grundlegender Bedeutung für die jährliche Impfstoffempfehlung der WHO, für die Erforschung der Evolution der Influenzaviren und zur Einschätzung der Effektivität von Impfstoffen. Zuständig für eine umfassende Charakterisierung der in Deutschland zirkulierenden Influenzaviren ist das NRZ Influenza am Robert Koch-Institut in Berlin.

3.1.6.1. Antigencharakterisierung

Influenzaviren sind durch eine permanente Antigen drift charakterisiert, die eine jährliche Anpassung des Impfstoffs an die zirkulierenden Influenzaviren erfordert. Die rasche und sichere Identifizierung von neuen Varianten ist von großer Bedeutung.

Zur Untersuchung ihrer antigenen Eigenschaften wird eine Palette spezifischer Immunsereen eingesetzt, um die Ähnlichkeit mit Impfstämmen und früher zirkulierenden Viren zu bestimmen. Eine solche Feindifferenzierung kann nur mit Hilfe von Fretchen-Immunsereen erfolgen, die die Immunreaktion beim Menschen am besten widerspiegeln. Als Analyseverfahren kommt weltweit der HHT zur Anwendung. Ist der HHT-Titer gegen ein neues Virus im Vergleich zum Impfstamm oder anderen Referenzstämmen signifikant reduziert, zeigt dieses Ergebnis eine Veränderung der antigenen Eigenschaften an.

Eine molekulare Drift wird im inter pandemischen Zeitraum permanent beobachtet, ist aber nicht zwangsläufig von einer parallel ablaufenden Antigen drift begleitet. Erst eine Akkumulation von Aminosäureaustauschen in den Antigen domänen führt zu einer signifikanten Antigen drift und somit zum Auftreten einer neuen Driftvariante [47, 48]. Die Antigen drift ist in der Regel bei A(H₃N₂)-Viren am stärksten ausgeprägt und erfordert in kürzeren Abständen den Austausch der betreffenden Impfstoffkomponente [49]. Pandemische A(H₁N₁)-Viren, die seit 2009 zirkulieren, sind auch fünf Jahre später noch durch ein Antigenprofil charakterisiert, das dem der ersten pandemischen Viren 2009 sehr ähnlich ist, so dass der Stamm-A/California/2009 auch wieder als Impfstoffkomponente für die Saison 2014/2015 empfohlen wurde [50, 51].

Das Auftreten von neuen Driftvarianten ist nicht vorhersagbar und die Zeitintervalle dafür können zwischen den Influenza A-Subtypen variieren. Daher ist es auch in den verschiedenen Phasen einer Pandemie – sowohl für die Impfstoffentwicklung als auch für die Analyse der Evolution dieser Viren – von grundlegender Bedeutung, das Antigenprofil eines Pandemievirus kontinuierlich zu analysieren.

3.1.6.2. Molekulare Charakterisierung

Eine umfassende Charakterisierung der zirkulierenden Influenzaviren erfordert neben der antigenen auch eine molekulare Analyse, um detaillierte Kenntnisse über die Evolution der Influenzaviren zu erhalten. Aktuell stehen verschiedene Techniken zur molekularen Charakterisierung von Viren zur Verfügung, die je nach Fragestellung, zeitlichem Aufwand sowie Umfang der zu untersuchenden Proben, einsetzbar sind. Die konventionelle Sequenzierung ermöglicht die Analyse der Basenabfolge von Genomsequenzen bis 800 bp Länge. Als klassische Methode ist sie relativ zeitaufwendig und ist für einen Hochdurchsatz nicht geeignet. Eine neuere Technik stellt die Pyrosequenzierung (PSQ) dar, die die Sequenzierung von kurzen Genomsequenzen innerhalb eines Tages erlaubt und sich besonders gut für den Hochdurchsatz (im 96-well Format) eignet. *Next-Generation Sequencing* ermöglicht die Sequenzierung von kompletten Genomen in kürzerer Zeit.

Sowohl in inter pandemischen Phasen als auch während der Pandemie wird die Sequenzierung eingesetzt, um ko-zirkulierende und neue Influenzavarianten zu identifizieren und Drift ereignisse zu verfolgen. Hierfür werden die Gene der viralen Oberflächenproteine HA und NA sequenziert. Die genetische Charakterisierung erfolgt über die phylogenetische Analyse und über Sequenzabgleiche mit den aktuellen Referenz- bzw. Impfviren. Von besonderem Interesse ist hierbei die Identifizierung von Substitutionen, die in den bekannten Antigen domänen liegen. Analysen der in Deutschland zirkulierenden Viren haben gezeigt, dass viele Saisons durch die Ko-Zirkulation von Viren charakterisiert waren, die zwei oder drei verschiedenen Gruppen zuzuordnen und durch jeweils spezifische Aminosäuresubstitutionen gekennzeichnet waren [49, 52]. Für die Analyse von Varianten, die veränderte pathogene Eigenschaften aufweisen, werden neben Hämagglutinin (HA) und Neuraminidase (NA) auch die Gene für interne Proteine phylogenetisch untersucht und über Sequenzabgleiche auf bekannte oder auch neue spezifische Substitutionen überprüft.

Die PSQ-Technik wird vor allem dazu genutzt, um ko-zirkulierende Influenzavarianten mit spezifischen

Substitutionen nachzuweisen. Für den Variantenachweis von saisonalen sowie potenziellen pandemischen (z. B. aviäre A(H5N1))-Influenzaviren werden die PSQ-Assays regelmäßig überprüft und ggf. angepasst. Die PSQ-Technik ermöglicht es, im Hochdurchsatz schnell Informationen über ko-zirkulierende Influenzavarianten mit ggf. über spezifische Substitutionen veränderten antigenen oder pathogenen Eigenschaften zu erhalten. Diese Methode ist auch sehr gut geeignet, um eine Quasispezies nachzuweisen, was z. B. für den Virulenz-assoziierten Polymorphismus an Position 222 des HA vom Influenzavirus A(H1N1)pdm09 erfolgreich gezeigt werden konnte [53, 54]. Determinanten der viralen Pathogenität sind mit Substitutionen im Hämagglutinin, aber auch internen Proteinen wie den Polymeraseproteinen PB2 und PB1-F2 sowie dem NS1-Protein assoziiert [55]. Die PSQ-Technik kann auch eingesetzt werden, um neue Influenzaviren in Bezug auf bekannte Pathogenitätsmarker zu untersuchen.

Darüber hinaus wurden im NRZ Influenza während der Pandemie 2009 PSQ-Assays entwickelt, um mögliche Reassortanten zwischen dem neuartigen A(H1N1)pdm09-Virus und saisonalen Influenzaviren, die zu Beginn der Pandemie noch ko-zirkulierten, zu identifizieren. Reassortanten sind von besonderem Interesse, da sie aufgrund des Austausches von Segmenten unterschiedlicher Viren zum einen völlig neue antigene Eigenschaften aufweisen oder veränderte pathogene Eigenschaften und/oder eine veränderte Replikationsfähigkeit zeigen können. Die Evolution der seit März 2013 in China identifizierten A(H7N9)-Viren ist durch fortlaufende Reassortmentereignisse begleitet und erfordert eine genaue Überwachung neuer A(H7N9)-Varianten [56].

3.1.6.3. Sensitivität und Resistenz gegenüber antiviralen Substanzen

Derzeit sind zur Therapie und Prophylaxe von Influenzainfektionen in Deutschland verschreibungspflichtige Medikamente aus zwei Wirkstoffklassen zugelassen. Der M2-Ionenkanalinhibitor Amantadin gehört zur Gruppe der Adamantane und blockiert die Freisetzung viraler RNA in das Cytoplasma der Wirtszelle. Dieser Effekt wird bei

therapeutischer Dosierung des Wirkstoffes nur bei Influenza A-, jedoch nicht bei Influenza B-Viren erzielt. Die aktuell zirkulierenden saisonalen Influenzaviren sind gegen Amantadin resistent. Die Wirkstoffe Oseltamivir und Zanamivir aus der Gruppe der Neuraminidase-Inhibitoren hemmen selektiv die Neuraminidase von Influenza A- und B-Viren, wodurch die Freisetzung neuer Viren aus infizierten Zellen verhindert wird. Resistenzen gegen antivirale Wirkstoffe entstehen durch Subtyp- und Inhibitor-spezifische Punktmutationen in den Genen der therapeutischen Zielproteine Neuraminidase (NA) und M2-Ionenkanal. Diese mit Resistenz assoziierten Mutationen sind Subtyp- und Inhibitor-spezifisch und zeigen unterschiedliche Muster an Kreuzresistenzen. Schon eine dieser Mutationen kann eine bis zu 800-fache Verringerung der Empfindlichkeit gegen den jeweiligen Wirkstoff hervorrufen.

Genotypische Resistenzanalysen werden im NRZ Influenza durch die Sequenzierung derjenigen Genombereiche vorgenommen, in denen molekulare Resistenzmarker gegen antivirale Wirkstoffe lokalisiert sind. Die Sequenzierung erfolgt entweder durch klassische Cycle-Sequenzierung oder Pyrosequenzierung aus Primärmaterialien oder aus Virusisolaten [57]. In den meisten Fällen ist die Ableitung einer *in vitro* Resistenz gegenüber antiviralen Wirkstoffen anhand des Genotyps unzuverlässig, da derzeit keine ausreichend gesicherten Daten vorliegen, die eine zuverlässige Korrelation zwischen einer mit Resistenz-assoziierten-Mutation und einer tatsächlichen *in vivo* Resistenz ermöglichen. Lediglich zur Erstellung der Resistenzprofile von Influenza A-Viren gegen Adamantane und von Viren mit Neuraminidasegenen des Subtyps N1 gegen Oseltamivir gilt die genotypische Resistenzanalyse als ausreichend. Für alle übrigen Influenza A- und B-Viren ist die phänotypische Resistenzanalyse in der Zellkultur der Goldstandard.

Zur Überprüfung der *in vitro* Empfindlichkeit von Influenzaviren gegenüber Wirkstoffen aus der Gruppe der Neuraminidasehemmer werden Influenzavirusisolate eingesetzt und diese mit Hilfe des fluorometrischen Neuraminidase-Inhibitions-Tests untersucht. Die Methode ermöglicht die Ermittlung derjenigen Wirkstoffkonzentration, bei der 50 % der Neuraminidaseaktivität der Influenza-

viren gehemmt ist (IC₅₀). In internationaler Übereinstimmung gilt eine 10-fache Erhöhung der IC₅₀ von NA-Inhibitoren verglichen mit sensitiven Wildtypviren als Resistenznachweis. Da neben dem Vorliegen einer mit Resistenz assoziierten Mutation verschiedene weitere Faktoren zu einer Erhöhung der IC₅₀ führen können, sollte eine *in vitro* Resistenz durch den Nachweis eines molekularen Resistenzmarkers bestätigt werden. Zum Ausschluss von Isolierungsartefakten sollte die Sequenzierung sowohl aus dem Originalmaterial als auch aus dem Virusisolat erfolgen. Zur klinischen Relevanz einer *in vivo* Resistenz von Influenzaviren ist derzeit erst sehr wenig bekannt.

Eine enge Überwachung der Resistenzeigenschaften der zirkulierenden Viren ist sowohl interpan-demisch als auch während einer Pandemie bedeutsam und erfolgt im Rahmen der nationalen Influenza-überwachung durch das NRZ Influenza. Die Auswahl der zu untersuchenden Proben wird repräsentativ für die Gesamtheit der zirkulierenden Influenzaviren hinsichtlich Herkunft, Typ und Subtyp vorgenommen. Dabei kann die Anzahl der Untersuchungen je nach Schwere der Saison variieren, diese umfasst jedoch mindestens 20 % der im NRZ Influenza bestätigten Influenzaviren. So konnten die Entstehung und die Verbreitungsdynamik der im Winter 2007/2008 auf der Nordhalbkugel unerwartet auftretenden Oseltamivir-resistenten Influenzaviren des Subtyps A(H1N1) engmaschig und zeitnah untersucht und in eine europäische Studie integriert werden [58]. Die Entwicklung resistenter Influenzaviren unter dem selektiven Druck einer antiviralen Therapie wird durch die Analyse von *Follow-up*-Proben therapierter Patienten untersucht [59].

Die im NRZ Influenza etablierten Systeme zur Resistenzanalyse können beim Auftreten eines pandemischen Virus verwendet und gegebenenfalls schnell angepasst werden, so wie das auch für das Influenzavirus A(H1N1)pdm09 der Fall war. Durch umfangreiche Untersuchungen von A(H1N1)pdm09-Viren wurde gezeigt, dass sich das Resistenzprofil der pandemischen Viren von dem der saisonalen A(H1N1)-Viren unterscheidet [60]. Im Allgemeinen gilt der vom Virussubtyp unabhängige Neuraminidase-Inhibitions-Test als Goldstandard zur Abschätzung der Empfindlichkeit eines neuen pandemischen Virus

gegenüber Neuraminidase-Inhibitoren. Beim Vorliegen von definierten molekularen Resistenzmutationen kann zur Einschätzung der Entstehungs- und Ausbreitungsdynamik resistenter Viren eine auf dem Genotyp basierende Analyse erwogen werden. Zur Beurteilung der Empfindlichkeit der zirkulierenden Viren gegenüber Wirkstoffen aus der Klasse der Adamantane gilt international die genotypische Analyse durch Sequenzierung des M2-Ionenkanals als ausreichend.

Zusammenfassende Bewertung

Die antigene und molekulare Charakterisierung der isolierten Influenzaviren geben Auskunft über die antigenen Eigenschaften der zirkulierenden Influenzaviren, das Auftreten von neuen Varianten sowie deren Phylogenie und Charakteristika. Daten zur Evolution der Influenzaviren sind für eine primäre Patientendiagnostik und Überwachung der Influenzaaktivität nicht erforderlich aber von großer Bedeutung für die Impfstoffentwicklung. Untersuchungen zur antiviralen Resistenz informieren über das Auftreten und die Verbreitung von resistenten Influenzaviren. Diese Daten können sowohl in der interpan-demischen als auch pandemischen Phase zu Empfehlungen herangezogen werden und im Individualfall dem Patientenmanagement dienen.

3.1.7. Durchführung von Studien

3.1.7.1. Evaluierung von PCR-Tests

Ziel während des gesamten Zeitraums einer Pandemie ist eine sensitive und Subtyp-spezifische Diagnostik. Sowohl beim Auftreten erster Einzelfälle und bei Beginn der Übertragung in der Bevölkerung, als auch bei anhaltender Übertragung in der Bevölkerung werden eine Vielzahl von Laboren weltweit PCR-Tests sehr schnell entwickeln, publizieren und/oder innerhalb ihrer Netzwerkstrukturen kommunizieren – wie es 2009 der Fall war [15]. Auch das NRZ Influenza wird frühzeitig eigene Tests entwickeln, die veröffentlicht und ggf. auch vorab an interessierte Labore weitergegeben werden. Es ist wichtig, zumindest eine Auswahl dieser Tests hinsichtlich ihrer Leistungsfähigkeit zu evaluieren, um bei Bedarf leistungsstarke Tests empfehlen zu können. Dabei

muss mit dem vorhandenen Virus-/Probenmaterial gearbeitet werden, so dass präpandemisch und zu Beginn einer Pandemie nur eine grobe Abschätzung der Testqualität erfolgen kann [21]. Mögliche Fehlerquellen könnten sein, dass die Oligonukleotidprimer und -sonden *Mismatches* zu den bekannten Sequenzen des pandemischen Virus aufweisen oder dass eine Kreuzreaktivität zu anderen, nicht-pandemischen Subtypen bzw. Viruslinien besteht. Ziel ist eine möglichst hohe PCR-Effizienz und -Sensitivität.

3.1.7.2. Evaluierung von Schnelltests

Bezüglich der Einsatzfähigkeit und Sensitivität von derzeit verfügbaren oder in der Entwicklung befindlichen Schnelltests für den Nachweis neuer pandemischer Influenzaviren können keine Aussagen getroffen werden. Infektionen des Menschen mit hochpathogenen A(H₅N₁)-Viren treten seit 2003 vor allem in Südostasien auf, wo das Virus endemisch ist. Eine umfangreiche Evaluierung von Schnelltests für den Nachweis von A(H₅N₁)-Viren wurde experimentell vorgenommen. In diese Studie wurden 20 kommerziell verfügbare Tests aufgenommen, die sowohl mit hochpathogenen A(H₅N₁)-Viren verschiedener Stämme als auch saisonalen Influenzaviren evaluiert wurden. Die Sensitivität der Tests variierte zwischen den verschiedenen A(H₅N₁)-Stämmen und war signifikant geringer im Vergleich zu saisonalen Influenzaviren. Daher ist zu vermuten, dass diese Tests nicht sensitiv genug sind, um eine humane A(H₅N₁)-Infektion im frühen Stadium zu erkennen [61].

Das pandemische Potenzial der seit April 2013 in China sporadisch beim Menschen identifizierten A(H₇N₉)-Viren ist unklar, aber dennoch ist es wichtig, so früh wie möglich diagnostische Nachweisverfahren zur Verfügung zu stellen. Schnelltests der ersten und zweiten Generation wurden eingesetzt, um deren Fähigkeiten zum Nachweis dieser H₇N₉-Viren experimentell zu prüfen. Die untersuchten Tests haben mit einer Ausnahme das H₇N₉-Virus erkannt, jedoch mit einer geringeren Sensitivität als A(H₃N₂)- und A(H₁N₁)pdm09-Viren. Ein Vergleich der Nachweisgrenze mit PCR-Daten H₇N₉-infizierter

Patienten lässt vermuten, dass nur etwa 20 % der Proben als positiv detektiert worden wären [62]. Diese Studien zeigen, dass derzeitige Schnelltests für nicht-saisonale Influenzaviren eine geringere Sensitivität erwarten lassen. Auch bei zukünftigen pandemischen Geschehen wird der Bedarf an verlässlichen Schnelltests hoch sein.

Erste Daten können recht schnell mit Referenzstämmen erarbeitet werden. Studien zum Nachweis von A(H₁N₁)pdm09-Viren haben jedoch gezeigt, dass die Sensitivität nicht nur zwischen den Tests variiert, sondern auch sehr vom Studiendesign abhängig ist [28]. Auch wenn zu Beginn der Pandemie nur wenig Proben zur Verfügung stehen, sollten erste Studien zur Validierung von Schnelltests rasch begonnen werden, um Auskunft über die Einsatzmöglichkeiten solcher Tests zu geben und die Testresultate zu bewerten. Die bei einer intensiveren Viruszirkulation gewonnenen Proben erlauben dann eine breitere Evaluierung. Besonders wichtig sind prospektive Studien mit einem Patienten nahen Design.

3.1.7.3. Serologische Studien

Serologische Studien sind insbesondere im Rahmen der Pandemievorbereitung und -bekämpfung von Bedeutung, um den Anteil der Bevölkerung abschätzen zu können, der suszeptibel für ein neuartiges Virus ist. Populations-basierte Studien wurden durchgeführt, um die Infektionsrate sowie die Prävalenz von spezifischen und kreuzreaktiven Antikörpern einzuschätzen. Die Untersuchung von A(H₁N₁)pdm09-Antikörpern in prä- und post-pandemischen Seren in Deutschland zeigte unterschiedliche Antikörpertiter für verschiedene Altersgruppen und die höchsten Titeranstiege bei Personen, die nach 1976 geboren wurden [63]. Serologische Studien demonstrierten auch, dass die Ergebnisse und Prävalenzraten von einem Land nicht generell auf andere Länder übertragbar sind [64, 65].

Untersuchungen A(H₇N₉)-infizierter Patienten bewiesen, dass dieses Virus im Vergleich zu A(H₅N₁) eine robuste Immunantwort induzierte, die sowohl im NT als auch im HHT sehr gut nachweisbar ist [66]. Serologische Untersuchungen

in China zeigten, dass bei 6 % der untersuchten Geflügelarbeiter, nicht aber in der allgemeinen Bevölkerung, A(H7N9)-reaktive Antikörper nachgewiesen werden konnten. Dies ließ vermuten, dass humane A(H7N9)-Infektionen früher nur sporadisch auftraten und das Virus noch nicht die Fähigkeit zu einer effizienten Mensch-zu-Mensch-Übertragung erlangt hatte [67]. Surveillancedaten zur Verbreitung von pandemischen bzw. potenziell pandemischen Viren belegen, dass serologischen Studien eine große Bedeutung zukommt, um wichtige epidemiologische Fragestellungen zu beantworten. Für eine rasche Durchführung sind Vorbereitungen, wie z. B. erforderliche Ethikvoten sowie die Identifikation und Verfügbarkeit geeigneter Serum-panels, essenziell.

3.1.7.4. Studien zur Erforschung von Eigenschaften des Pandemievirus

Die evaluierten PCR-Tests können auch für eine Vielzahl von Studien eingesetzt werden, um die Eigenschaften der pandemischen Viren zu untersuchen, wie es schon im Rahmen der Pandemie 2009 erfolgte.

Eine wichtige Fragestellung betrifft die Viruslast in verschiedenen Probenmaterialien wie Nasen-, Rachenabstrichen, Rachenspülwasser, bronchoalveolärer Lavage (BAL), Blut und auch Organen von Verstorbenen, um das optimale Untersuchungsmaterial zu identifizieren [68, 69].

Auch die Intensität und Dauer der Virusausscheidung können mit Hilfe der RT-PCR bestimmt werden [70]. Diese Verlaufsstudien mit verschiedenen Probenmaterialien sind vor allem wichtig, um die Virusreplikation im Körper und somit auch Viruspathogenese besser zu verstehen. Informationen zur Viruslast im Laufe der Erkrankung ermöglichen wiederum eine bessere Individualdiagnostik. Kontaktpersonen können untersucht und damit Infektionsraten analysiert werden [71]. Diese Daten sind wichtig, um Schätzungen zur Ausbreitung des Virus in der Bevölkerung zu ermöglichen.

Generell ist die RT-PCR ein wertvoller Test, der in verschiedene Studien einbezogen werden kann,

um Informationen zu virologischen und klinischen Eigenschaften der pandemischen Viren zu liefern, die in zu erstellenden Risikobewertungen einfließen können.

3.2. Bakteriologische Diagnostik im Rahmen der Influenzapandemieplanung

Aus der bisher größten Influenzapandemie 1918/1919 ist die Bedeutung der bakteriellen Ko-Infektion oder Folgeinfektion/-komplizierung für die Gesamtmorbidität und -mortalität bekannt. In einer Vielzahl von Publikationen ist dieses Phänomen klinisch, epidemiologisch und in letzter Zeit zunehmend auch pathogenetisch wissenschaftlich adressiert worden. Dabei gilt dies generell auch für die saisonale Influenza, wengleich offensichtlich verstärkt für die pandemische Influenza. So treten bei ca. 0,5 % aller Influenzafälle bei jungen ansonsten gesunden Personen und bei ca. 2,5 % aller Influenzafälle bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren bakterielle Ko-Infektionen auf [72]. Bis zu 34 % der Fälle mit pandemischer Influenza (A(H1N1)pdm09)), die weltweit auf den Intensivstationen behandelt wurden, hatten bakterielle Ko-Infekte als Komplikation [73].

Bakterielle Infektionen treten in der Regel innerhalb der ersten sechs Tage einer pandemischen oder saisonalen Influenzainfektion auf und sind mit einer signifikant höheren Mortalität assoziiert [74]. Am häufigsten werden dabei den Nasopharynx besiedelnde Pathogene isoliert, vor allem *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pneumoniae* [74]. Für Ko-Infektionen durch *S. aureus* liegen zunehmend überzeugende Daten für dessen Rolle in der Schwere des Verlaufs und in der Erhöhung der Mortalität bei der pandemischen Influenza vor [75–81]. Bisher wenige durchgeführte Studien zeigen dies auch für die saisonale Influenza [75, 78, 82, 83]. In besonderer Weise sind dabei Pantone-Valentine-Leukozydin (= PVL) bildende Stämme von *S. aureus* assoziiert mit der Hyperakuten nekrotisierenden Pneumonie, einer besonderen Verlaufsform der (*S. aureus*) Pneumonie mit Hämoptoe, Leukopenie und häufig fatalem Ausgang [75, 84–87].

Auch eine durch *Streptococcus pneumoniae* verursachte Pneumonie tritt statistisch signifikant häufiger als Komplikation einer Influenza auf [88]. Dieser Zusammenhang gilt für saisonale [88] und pandemische [89] Influenza bei Kindern und Erwachsenen [90]. Sowohl pandemische (H1N1) als auch saisonale Influenza gehen mit einem erhöhten Auftreten von bakteriellen Blutstrominfektionen einher [91]. Bei Kindern, die aufgrund einer pandemischen oder saisonalen Influenza hospitalisiert werden, führen bakterielle Infektionen häufig zur Notwendigkeit einer intensivierten Therapie und Verlängerung des stationären Aufenthaltes [92].

Die Pathogenese einer bakteriellen Ko-Infektion bei Influenza wird durch komplexe virale, bakterielle und Wirtsfaktoren bedingt [93]. Zur Ko-Infektion mit *S. aureus* liegen tierexperimentelle Untersuchungen zur Pathogenese vor [94–96]. In aktuellen *in vitro* und tierexperimentellen Untersuchungen gibt es zunehmende Evidenz für die besondere Bedeutung von PVL in der Pathogenese der schweren sekundären *S.-aureus*-Pneumonie bei primärer Influenza [97–99].

Im Pandemiefall kommt daher auch der zielgerichteten Diagnostik von bakteriellen Ko- oder Folgeinfektionen (Pneumonien) eine besondere Bedeutung zu. Neben der im Rahmen einer Differentialdiagnose einer (infektiösen) Pneumonie indizierten mikrobiologischen Diagnostik, sind im Pandemiefall zusätzliche spezielle Untersuchungen und Maßnahmen notwendig. Hierzu gehören vor allem die leitliniengerechte Diagnosesicherung (Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards (MiQs) der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM)) von *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pneumoniae* auf Speziesebene.

Bei Nachweis von *S. aureus* erfolgt zusätzlich eine molekularbiologische (z. B. PCR) Untersuchung, ob der nachgewiesene *S.-aureus*-Stamm PVL-positiv ist (lukS-PV, lukF-PV). Wenn im Routinelabor nur entsprechende phänotypische Methoden etabliert

sind, muss die molekularbiologische Bestätigung im Referenzlabor erfolgen. Weiterhin wird eine in der Routineresistenztestung festgestellte Methicillinresistenz molekularbiologisch (z. B. PCR) abgesichert und spezifiziert (*mecA/mecC*). *S.-aureus*-Stämme mit Nachweis von Methicillin-Resistenz und/oder PVL-Bildung werden asserviert und weiter genomisch typisiert, z. B. mit Spa- und/oder Multi Locus Sequenz Typisierung (MLST) (Referenzlabor), um den Klontyp zu identifizieren.

Bei Nachweis von *S. pneumoniae* wird im Rahmen der Resistenztestung insbesondere die Diagnose einer verminderten Penicillinempfindlichkeit bzw. einer Penicillinresistenz sowie einer Makrolidresistenz abgesichert. Isolierte *S.-pneumoniae*-Stämme werden weiter serologisch (Neufeld-Quellungsreaktion) oder molekularbiologisch (z. B. Multiplex-PCR) typisiert, um den Kapseltyp sicher festzustellen. Diese Untersuchungen sind überwiegend Referenzlaboratorien überlassen, das Routinelaboratorium muss deshalb den/die Stamm/Stämme asservieren. Das Routinelaboratorium wird gegebenenfalls weitergehende Typisierungen (z. B. Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus (RFLP) oder MLST) vornehmen.

Alle genannten Untersuchungen sind gemäß geltenden Leitlinien der DGHM, z. Zt. für *S. aureus* MiQ 6 a (Teil I), 2. Auflage 2013 und für *S. pneumoniae* MiQ 8 (Teil II), 2. Auflage 2010, durchzuführen, bzw. nach der dort angegebenen Primär- Literatur.

Wenn lokal, regional oder global zum Zeitpunkt des Beginns der Pandemie weitere bakterielle Spezies (z. B. multiresistente Enterobacteriaceae) oder bestimmte Klone einer Bakterienspezies (z. B. MRSA-USA-300) – epidemiologisch gesichert – gehäuft vorkommen, wird eventuell auch danach schon gezielt im Routinelabor gesucht. Dies gilt auch für erst im Laufe einer Pandemie epidemiologisch gehäuft auftretenden Bakterienklone.

Stand: 2.9.2015

3.3. Literatur

1. Dowdle WR: Influenza A virus recycling revisited. *Bull World Health Organ* 1999;77(10):820–8
2. Shaw ML, Palese P: Orthomyxoviridae. In: Knipe DM, Howley PM, et al. (eds.). *Fields Virology* 2013; Sixth Edition Philadelphia: Lip-pincott Williams and Wilkins;1151–85
3. Tong S, Zhu X, Li Y, et al.: New world bats harbor diverse influenza A viruses. *PLoS Pathog* 2013
4. Weinfurter JT, Brunner K, Capuano SV, 3rd, et al.: Cross-reactive T cells are involved in rapid clearance of 2009 pandemic H1N1 influenza virus in nonhuman primates. *PLoS Pathog* 2011;7(11):e1002381
5. Sridhar S, Begom S, Bermingham A, et al.: Cellular immune correlates of protection against symptomatic pandemic influenza. *Nature medicine* 2013;19(10):1305–12
6. Qi L, Davis AS, Jagger BW, et al.: Analysis by single-gene reassortment demonstrates that the 1918 influenza virus is functionally compatible with a low-pathogenicity avian influenza virus in mice. *Journal of virology* 2012;86(17):9211–20
7. Taubenberger JK, Kash JC: Influenza virus evolution, host adaptation, and pandemic formation. *Cell host & microbe* 2010;7(6):440–51
8. Garten RJ, Davis CT, Russell CA, et al.: Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science (New York, NY)* 2009;325(5937):197–201
9. Tscherne DM, Garcia-Sastre A: Virulence determinants of pandemic influenza viruses. *The Journal of clinical investigation* 2011;121(1):6–13
10. Hatta M, Gao P, Halfmann P, et al.: Molecular basis for high virulence of Hong Kong H5N1 influenza A viruses. *Science (New York, NY)* 2001;293(5536):1840–2
11. Conenello GM, Zamarin D, Perrone LA, et al.: A single mutation in the PB1-F2 of H5N1 (HK/97) and 1918 influenza A viruses contributes to increased virulence. *PLoS Pathog* 2007;3(10):1414–21
12. Hai R, Schmolke M, Varga ZT, et al.: PB1-F2 expression by the 2009 pandemic H1N1 influenza virus has minimal impact on virulence in animal models. *Journal of virology* 2010;84(9):4442–50
13. Schmolke M, Manicassamy B, Pena L, et al.: Differential contribution of PB1-F2 to the virulence of highly pathogenic H5N1 influenza A virus in mammalian and avian species. *PLoS Pathog* 2011;7(8):e1002186
14. Mackay IM: From diagnosis to characterization. In *Real-time PCR in microbiology*: Caister Academic Press; UK 2007
15. Wang R, Taubenberger JK: Methods for molecular surveillance of influenza. Expert review of anti-infective therapy 2010;8(5):517–27
16. World Health Organization: Global Influenza Surveillance Network. Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/manual_diagnosis_surveillance_influenza/en/
17. Hoffmann B, Beer M, Reid SM, et al.: A review of RT-PCR technologies used in veterinary virology and disease control: sensitive and specific diagnosis of five livestock diseases notifiable to the World Organisation for Animal Health. *Veterinary microbiology* 2009;139(1–2):1–23
18. Schulze M, Nitsche A, Schweiger B, et al.: Diagnostic approach for the differentiation of the pandemic influenza A(H1N1)v virus from recent human influenza viruses by real-time PCR. *PLoS one* 2010;5(4):e9966
19. Biere B, Bauer B, Schweiger B: Differentiation of influenza B virus lineages Yamagata and Victoria by real-time PCR. *Journal of clinical microbiology* 2010;48(4):1425–7
20. Panning M, Baumgarte S, Laue T, et al.: Single-plex real-time RT-PCR for detection of influenza A virus and simultaneous differentiation of A/H1N1v and evaluation of the RealStar influenza kit. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2011;50(2):171–4
21. Biere B, Schweiger B, Nitsche A: Influenza A H1N1 diagnostics: the first, the fastest, and the most reliable. *The Lancet Infectious diseases* 2009;9(12):721–2
22. Johnston SL, Siegel CS: A comparison of direct immunofluorescence, shell vial culture, and conventional cell culture for the rapid detection of influenza A and B. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 1991;14(2):131–4
23. Magnard C, Valette M, Aymard M, et al.: Comparison of two nested PCR, cell culture, and antigen detection for the diagnosis of upper res-

- piratory tract infections due to influenza viruses. *Journal of medical virology* 1999;59(2):215–20
24. Schweiger B: Influenza rapid tests – advantages and limitations. *J Lab Medicine* 2006a;30:219–25
 25. Ruest A, Michaud S, Deslandes S, et al.: Comparison of the Directigen flu A+B test, the QuickVue influenza test, and clinical case definition to viral culture and reverse transcription-PCR for rapid diagnosis of influenza virus infection. *Journal of clinical microbiology* 2003;41(8):3487–93
 26. Weitzel T, Schnabel E, Dieckmann S, et al.: Evaluation of a new point-of-care test for influenza A and B virus in travellers with influenza-like symptoms. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2007;13(7):665–9
 27. Ginocchio CC, Zhang F, Manji R, et al.: Evaluation of multiple test methods for the detection of the novel 2009 influenza A (H1N1) during the New York City outbreak. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2009;45(3):191–5
 28. Babin SM, Hsieh YH, Rothman RE, et al.: A meta-analysis of point-of-care laboratory tests in the diagnosis of novel 2009 swine-lineage pandemic influenza A (H1N1). *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2011;69(4):410–8
 29. Rath B, Tief F, Obermeier P, et al.: Early detection of influenza A and B infection in infants and children using conventional and fluorescence-based rapid testing. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2012;55(4):329–33
 30. Ausschuss für Biologische Arbeitsstoffe (ABAS): www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Biologische-Arbeitsstoffe/ABAS/aus-dem-ABAS/Beschluss-H1N1.html
 31. Maitreyi RS, Broor S, Kabra SK, et al.: Rapid detection of respiratory viruses by centrifugation enhanced cultures from children with acute lower respiratory tract infections. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2000;16(1):41–7
 32. Schweiger B, Zadow I, Heckler R, et al.: Application of a fluorogenic PCR assay for typing and subtyping of influenza viruses in respiratory samples. *Journal of clinical microbiology* 2000;38(4):1552–8
 33. Meyer S, Adam M, Schweiger B, et al.: Antibody response after a single dose of an AS03-adjuvanted split-virion influenza A(H1N1) vaccine in heart transplant recipients. *Transplantation* 2011;91(9):1031–5
 34. Cai W, Schweiger B, Buchholz U, et al.: Protective measures and H5N1-seroprevalence among personnel tasked with bird collection during an outbreak of avian influenza A(H5N1) in wild birds, Rügen, Germany, 2006. *BMC infectious diseases* 2009;9:170
 35. Kohls A, Hafez HM, Harder T, et al.: Avian influenza virus risk assessment in falconry. *Virology journal* 2011;8:187
 36. Grund S, Adams O, Wahlisch S, et al.: Comparison of hemagglutination inhibition assay, an ELISA-based microneutralization assay and colorimetric microneutralization assay to detect antibody responses to vaccination against influenza A (H1N1)2009 virus. *Journal of virological methods* 2011;171(2):369–73
 37. World Health Organization: WHO guidelines for the collection of human specimens for laboratory diagnosis of avian influenza infection. http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/virology_laboratories_and_vaccines/guidelines_collection_h5n1_humans/en/
 38. Robert Koch-Institut: Aviäre Influenza. Diagnostik und Umgang mit Probenmaterial. <http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/A/AviaereInfluenza/Probenentnahme.html>
 39. Robert Koch-Institut: Hinweise für die Labor diagnostik bei Patienten mit Verdacht auf eine Influenza-A(H7N9)-Virusinfektion. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/A/AviaereInfluenza/Labordiagnostik_H7N9.html
 40. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin: Arbeitsschutz beim Auftreten einer nicht ausreichend impfpräventablen humanen Influenza (Beschluss 609). <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Biologische-Arbeitsstoffe/TRBA/Beschluss-609.html>

41. Deutsche Post AG: Versandvorschriften und Hinweise für Einlieferer. https://www.deutsche-post.de/content/dam/mlm.nf/dpag/images/b/brief_postkarte_national/broschuere_befoerderung_von_gefaehrlichen_stoffen_und_gegenstaenden_teil_1b.pdf
42. World Health Organization: Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS). www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/
43. European Centre for Disease Prevention and Control: European Influenza Surveillance Network (EISN). <http://ecdc.europa.eu/en/health-topics/influenza/EISN/Pages/index.aspx>
44. Centers for Disease Control and Prevention: Overview of Influenza Surveillance in the United States. <http://www.cdc.gov/flu/weekly/overview.htm>
45. Curran MD, Ellis JS, Wreghitt TG, Zambon MC: Establishment of a UK National Influenza H5 Laboratory Network. *Journal of medical microbiology* 2007;56(Pt 10):1263–7
46. Public Health England: HPA Pandemic Influenza Strategic Framework. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/344696/PI_Strategic_Framework_13_Aug.pdf
47. Lindstrom S, Sugita S, Endo A, et al.: Evolutionary characterization of recent human H3N2 influenza A isolates from Japan and China: novel changes in the receptor binding domain. *Archives of virology* 1996;141(7):1349–55
48. Bragstad K, Nielsen LP, Fomsgaard A: The evolution of human influenza A viruses from 1999 to 2006: a complete genome study. *Virology journal* 2008;5:40
49. Schweiger B: Molekulare Charakterisierung humaner Influenzaviren: Ein Rückblick auf die vergangenen 10 Jahre. *Berliner und Münchener tierärztliche Wochenschrift* 2006;119(3–4):167–78
50. World Health Organization: Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the northern hemisphere influenza season. www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201402_recommendation.pdf
51. Arbeitsgemeinschaft Influenza Robert Koch-Institut: Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2012/2013. <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2012.pdf>
52. Biere B, Schweiger B: Molekulare Analyse humaner Influenzaviren. Zirkulation von neuen Varianten seit 1995/96. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2008;51(9):1050–60
53. Wedde M, Wahlisch S, Wolff T, et al.: Predominance of HA-222D/G polymorphism in influenza A(H1N1)pdm09 viruses associated with fatal and severe outcomes recently circulating in Germany. *PloS one* 2013;8(2):e57059
54. Kilander A, Rykkvin R, Dudman SG, et al.: Observed association between the HA1 mutation D222G in the 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus and severe clinical outcome, Norway 2009–2010. *Euro Surveillance* 2010;15(9)
55. Neumann G, Noda T, Kawaoka Y: Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature* 2009;459(7249):931–9
56. Meng Z, Han R, Hu Y, et al: Possible pandemic threat from new reassortment of influenza A(H7N9) virus in China. *Euro Surveillance* 2014;19(6)
57. Duwe S, Schweiger B: A new and rapid genotypic assay for the detection of neuraminidase inhibitor resistant influenza A viruses of subtype H1N1, H3N2, and H5N1. *Journal of virological methods* 2008;153(2):134–41
58. Ciancio BC, Meerhoff TJ, Kramarz P, et al.: Oseltamivir-resistant influenza-A(H1N1) viruses detected in Europe during season 2007–2008 had epidemiologic and clinical characteristics similar to co-circulating susceptible A(H1N1) viruses. *Euro Surveillance* 2009;14(46)
59. Rath B, von Kleist M, Tief F, et al.: Virus load kinetics and resistance development during oseltamivir treatment in infants and children infected with Influenza A(H1N1) 2009 and Influenza B viruses. *The Pediatric infectious disease journal* 2012;31(9):899–905
60. Duwe SC, Wedde M, Birkner P, et al.: Genotypic and phenotypic resistance of pandemic A/H1N1 influenza viruses circulating in Germany. *Antiviral research* 2011;89(1):115–8
61. Sakai-Tagawa Y, Ozawa M, Tamura D, et al.: Sensitivity of influenza rapid diagnostic tests to H5N1 and 2009 pandemic H1N1 viruses. *Journal of clinical microbiology* 2010;48(8):2872–7
62. Baas C, Barr IG, Fouchier RA, et al.: A comparison of rapid point-of-care tests for the detection

- of avian influenza A(H7N9) virus, 2013. *Euro Surveillance* 2013;18(21)
63. Dudareva S, Schweiger B, Thamm M, et al.: Prevalence of antibodies to 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus in German adult population in pre- and post-pandemic period. *PLoS one* 2011;6(6):e21340
64. Ikonen N, Strengell M, Kinnunen L, et al.: High frequency of cross-reacting antibodies against 2009 pandemic influenza-A(H1N1) virus among the elderly in Finland. *Euro Surveillance* 2010;15(5)
65. Miller E, Hoschler K, Hardelid P, et al.: Incidence of 2009 pandemic influenza A H1N1 infection in England: a cross-sectional serological study. *Lancet* 2010;375(9720):1100–8
66. Zhang A, Huang Y, Tian D, et al.: Kinetics of serological responses in influenza A(H7N9)-infected patients correlate with clinical outcome in China 2013. *Euro Surveillance* 2013;18(50):20657
67. Yang S, Chen Y, Cui D, et al.: Avian-origin influenza A(H7N9) infection in influenza-A(H7N9)-affected areas of China: a serological study. *The Journal of infectious diseases* 2014;209(2):265–9
68. Yu L, Wang Z, Chen Y, et al.: Clinical, virological, and histopathological manifestations of fatal human infections by avian influenza A(H7N9)-virus. *Clinical infectious diseases* 2013;57(10):1449–57
69. Abdel-Ghafar AN, Chotpitayasunondh T, Gao Z, et al.: Update on avian influenza A(H5N1) virus infection in humans. *The New England journal of medicine* 2008;358(3):261–73
70. Noh JY, Song JY, Hwang SY, et al.: Viral load dynamics in adult patients with A(H1N1) pdm09 influenza. *Epidemiology and infection* 2014;142(4):753–8
71. Glatman-Freedman A, Portelli I, Jacobs SK, et al.: Attack rates assessment of the 2009 pandemic H1N1 influenza A in children and their contacts: a systematic review and meta-analysis. *PLoS one* 2012;7(11):e50228
72. Metersky ML, Masterton RG, Lode H, et al.: Epidemiology, microbiology, and treatment considerations for bacterial pneumonia complicating influenza. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2012;16(5):e321–31
73. Chertow DS, Memoli MJ: Bacterial coinfection in influenza: a grand rounds review. *Jama* 2013;309(3):275–82
74. Rice TW, Rubinson L, Uyeki TM, et al.: Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. *Critical care medicine* 2012;40(5):1487–98
75. Denison AM, Deleon-Carnes M, Blau DM, et al.: Molecular characterization of *Staphylococcus aureus* and influenza virus coinfections in patients with fatal Pneumonia. *Journal of clinical microbiology* 2013;51(12):4223–5
76. Centers for Disease Control and Prevention: Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A(H1N1) – United States, May–August 2009. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 2009;58(38):1071–4
77. Chickering HT, Park JH: *Staphylococcus aureus* pneumonia. *J Am Med Assoc* 1919;72:617–26
78. Hageman JC, Uyeki TM, Francis JS, et al.: Severe community-acquired pneumonia due to *Staphylococcus aureus*, 2003–2004 influenza season. *Emerging infectious diseases*. 2006;12(6):894–9
79. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS: Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *The Journal of infectious diseases* 2008;198(7):962–70
80. Oseasohn R, Adelson L, Kaji M: Clinicopathologic study of thirty-three fatal cases of Asian influenza. *The New England journal of medicine* 1959;260(11):509–18
81. Randolph AG, Vaughn F, Sullivan R, et al.: Critically ill children during the 2009-2010 influenza pandemic in the United States. *Pediatrics* 2011;128(6):e1450–8
82. Kallen AJ, Brunkard J, Moore Z, et al.: *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia during the 2006 to 2007 influenza season. *Annals of emergency medicine* 2009;53(3):358–65
83. Kallen AJ, Reed C, Patton M, et al.: *Staphylococcus aureus* community-onset pneumonia in patients admitted to children's hospitals during autumn and winter of 2006–2007. *Epidemiology and infection* 2010;138(5):666–72

84. Gillet Y, Vanhems P, Lina G, et al.: Factors predicting mortality in necrotizing community-acquired pneumonia caused by *Staphylococcus aureus* containing Panton-Valentine leukocidin. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2007;45(3):315–21
85. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, et al.: Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 2002;359(9308):753–9
86. Li HT, Zhang TT, Huang J, et al.: Factors associated with the outcome of life-threatening necrotizing pneumonia due to community-acquired *Staphylococcus aureus* in adult and adolescent patients. *Respiration; international review of thoracic diseases* 2011;81(6):448–60
87. Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F, Bes M, et al.: Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 1999;29(5):1128–32
88. Zhou H, Haber M, Ray S, et al.: Invasive pneumococcal pneumonia and respiratory virus co-infections. *Emerging infectious diseases* 2012;18(2):294–7
89. Fleming-Dutra KE, Taylor T, Link-Gelles R, et al.: Effect of the 2009 influenza A(H1N1) pandemic on invasive pneumococcal pneumonia. *The Journal of infectious diseases* 2013;207(7):1135–43
90. Weinberger DM, Harboe ZB, Viboud C, K et al.: Pneumococcal disease seasonality: incidence, severity and the role of influenza activity. *The European respiratory journal* 2014;43(3):833–41
91. Tasher D, Stein M, Simoes EA, et al.: Invasive bacterial infections in relation to influenza outbreaks, 2006–2010. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2011;53(12):1199–207
92. Dawood FS, Chaves SS, Perez A, et al.: Complications and associated bacterial coinfections among children hospitalized with seasonal or pandemic influenza, United States 2003–2010. *The Journal of infectious diseases* 2014;209(5):686–94
93. Metzger DW, Sun K: Immune dysfunction and bacterial coinfections following influenza. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)* 2013;191(5):2047–52
94. Iverson AR, Boyd KL, McAuley JL, et al.: Influenza virus primes mice for pneumonia from *Staphylococcus aureus*. *The Journal of infectious diseases* 2011;203(6):880–8
95. Lee MH, Arrecubieta C, Martin FJ, et al.: A postinfluenza model of *Staphylococcus aureus* pneumonia. *The Journal of infectious diseases* 2010;201(4):508–15
96. McCullers JA, McAuley JL, Browall S, et al.: Influenza enhances susceptibility to natural acquisition of and disease due to *Streptococcus pneumoniae* in ferrets. *The Journal of infectious diseases* 2010;202(8):1287–95
97. Diep BA, Afasizheva A, Le HN, et al.: Effects of linezolid on suppressing in vivo production of staphylococcal toxins and improving survival outcomes in a rabbit model of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia. *The Journal of infectious diseases* 2013;208(1):75–82
98. Löffler B, Hussain M, Grundmeier M, et al.: *Staphylococcus aureus* panton-valentine leukocidin is a very potent cytotoxic factor for human neutrophils. *PLoS Pathog* 2010;6(1):e1000715
99. Spaan AN, Henry T, van Rooijen WJ, et al.: The staphylococcal toxin Panton-Valentine Leukocidin targets human C5a receptors. *Cell host & microbe* 2013;13(5):584–94

4. Surveillancekonzepte und Studien

Zusammenfassung

Surveillance-systeme dienen der systematischen, kontinuierlichen Erhebung, Zusammenstellung, Analyse und Bewertung von Daten sowie der zeitnahen, kontinuierlichen Berichterstattung der Ergebnisse. Bei der Etablierung von Influenza-surveillance-systemen sind die Repräsentativität der Datenquellen, das Erheben von Daten für die verschiedenen Schweregrade der Erkrankung und das Erfassen von Bezugsgrößen wichtige Qualitätskriterien. Für die Bewertung von Surveillance-daten in einer Influenzapandemie sind historische saisonale Daten zum Vergleich notwendig. Studien bezeichnen zeitlich begrenzte, auf eine gezielte Fragestellung hin ausgerichtete Untersuchungen, deren Ergebnisse im Allgemeinen in wissenschaftlichen Publikationen der Fachöffentlichkeit zur Verfügung gestellt werden. Die Ergebnisse der Surveillance und aus Studien bilden einen maßgeblichen Teil der Information,

der für eine kontinuierliche Risikoeinschätzung vor, während und nach einer Influenzapandemie notwendig ist. Die Vorbereitung pandemie-relevanter Studien hinsichtlich Pilotierung und der Klärung ethischer und datenschutzrechtlicher Aspekte vor dem Beginn einer Pandemie ist essentiell. Die Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf die aktuelle Situation und Fragestellung ist jeweils kritisch zu prüfen. Mathematische Modellierungen können im Rahmen der Pandemieplanung ebenfalls einen Beitrag leisten, allerdings hängt die Qualität der Ergebnisse sehr von der verfügbaren Datengrundlage und der stringenten Prüfung der eingehenden Annahmen sowie der begleitenden intensiven Diskussion aller Experten aus den verschiedenen Fachrichtungen ab. Mit Modellierungen können einzelne Teilaspekte des Gesamtgeschehens untersucht werden.

4.1. Hintergrund und Ziel der Influenzaüberwachung

Die Influenzaüberwachung erfolgt bei der saisonalen, wie bei der pandemischen Influenza mit dem Ziel, Informationen zu generieren, die eine differenzierte Lagebeurteilung der Situation in Deutschland erlauben und damit maßgeblich zu einer Risikoeinschätzung beitragen. Diese dient als Entscheidungsgrundlage für angepasste Präventions-, Interventions- und Kommunikationsmaßnahmen. Die Maßnahmen sollen insgesamt dazu beitragen, die Morbidität und Mortalität durch Influenza in der Bevölkerung zu reduzieren. Während im Kapitel Risikoeinschätzung die Nutzung der Ergebnisse aus Surveillance und Studien zur Risikoeinschätzung beschrieben werden, stehen im Kapitel Surveillancekonzepte und Studien die Möglichkeiten und Limitationen der Erhebung im Fokus.

Die in Deutschland etablierten und kontinuierlich betriebenen Influenzaüberwachungssysteme werden im Teil I des Nationalen Pandemieplans

näher beschrieben. In diesem Kapitel werden die generell für die Influenzaüberwachung einsetzbaren Instrumente diskutiert.

Die Surveillance umfasst dabei die systematische, kontinuierliche Erhebung, Zusammenstellung, Analyse und Bewertung von Daten sowie die zeitnahe, kontinuierliche Berichterstattung der Ergebnisse, meist in Form von Berichten.* Die konkreten Ziele der Influenzasurveillance umfassen die zeitnahe Einschätzung der aktuellen Situation bezüglich der Ausbreitung (räumlich und zeitlich), dem epidemiologischen Schwereprofil, der Krankheitslast, betroffener Altersgruppen, zirkulierender Influenzaviren, der (genetischen und antigenen) Übereinstimmung der zirkulierenden Viren mit verfügbaren Impfstoffen und der Identifikation von Risikogruppen für eine schwere Erkrankung.

* Lageberichte oder regelmäßige Influenzaberichte, wie z. B. Influenzawochenbericht der AGI, WISO des ECDC, EuroFlu-Bulletin der WHO-Europaregion oder Saisonberichte, wie der Bericht der Epidemiologie der Influenza in Deutschland, ECDC-Saisonbericht, WHO-WER-Veröffentlichung

Die Erhebung von Influenzaimpfquoten sowie die Erfassung und Bewertung von Aspekten der Impfstoff- und Arzneimittelsicherheit bzw. unerwünschter (Neben-)wirkungen werden in den Kapiteln Pandemierelevante Arzneimittel und Impfstoffkonzepte behandelt. Grundsätzlich können Surveillancekonzepte aber so konzipiert sein, dass die Schätzung von Impfquoten in die aktive Surveillance integriert ist. Ein Beispiel ist die zeitnahe Erhebung von Influenzaimpfquoten im Rahmen von Online-Bevölkerungssurveys. Ergebnisse der Surveillance dienen unter anderem auch der Hypothesengenerierung für nachfolgende Studien.

Studien sind zeitlich begrenzte, auf eine gezielte Fragestellung hin ausgerichtete Untersuchungen, deren Ergebnisse im Allgemeinen in wissenschaftlichen Publikationen der Fachöffentlichkeit zur Verfügung gestellt werden. In wissenschaftlichen Studien werden Hypothesen in einer definierten Studienpopulation zu einem bestimmten Zeitpunkt und in einem definierten Setting untersucht.

Die Übertragbarkeit der in einer Studie erzielten Ergebnisse auf die aktuelle Situation muss jeweils kritisch geprüft werden. Dies betrifft (a) die Übertragbarkeit von (früheren) Studien auf die aktuelle Situation (bzw. im Pandemiefall das aktuelle Virus), und (b) die Übertragbarkeit von Ergebnissen in z. B. anderen Ländern oder Settings auf die spezifische Situation / Fragestellung im eigenen Land. Meist bedarf es zur Beantwortung einer Frage einer Zusammenstellung und Bewertung mehrerer Studien, die diese Frage untersucht haben. Insbesondere in einer Influenzapandemie, die definitionsgemäß von einem neuen Influenzavirus mit bis zu diesem Zeitpunkt nicht hinreichend bekannten Eigenschaften ausgelöst wird, müssen frühzeitig Studien initiiert werden [2, 3].

Die Vorbereitung und Pilotierung solcher Studien sowie die Klärung datenschutzrechtlicher und ethischer Aspekte in der interparademischen Phase sind dabei essentiell, da das Zeitfenster, in dem die Ergebnisse von Studien sinnvoll zur Pandemiebewältigung beitragen können, wahrscheinlich extrem kurz sein wird. Auch während der Influenzapandemie 2009 lagen Daten zur differenzierten Beurteilung des epidemiologischen Schwereprofils der Pandemie erst relativ spät vor.

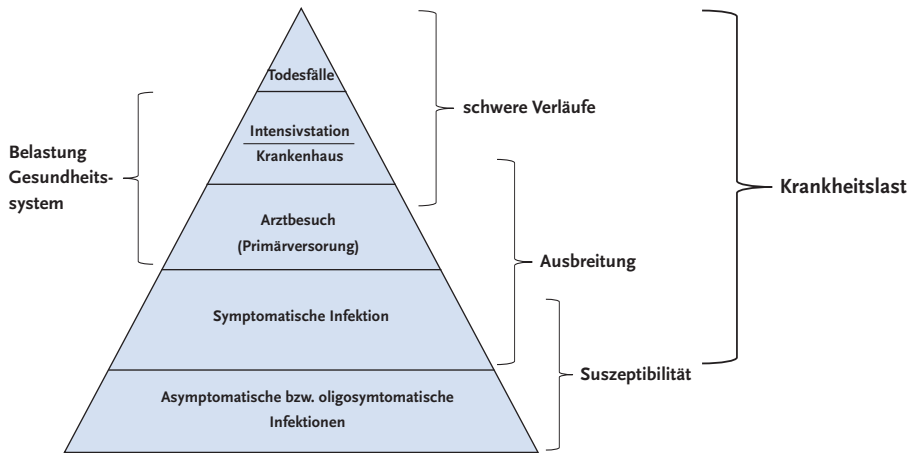
Zudem variierten die Ergebnisse je nach Land und Setting erheblich [4, 5].

Sowohl Surveillancedaten als auch Studienergebnisse können dazu verwendet werden, aus diesen abgeleitete Indikatoren zu berechnen, die für die Lagebeurteilung von Bedeutung sind. Ein Beispiel ist die Letalität, zu deren Berechnung sowohl die Häufigkeit von symptomatischen Influenzaerkrankungen als auch die Häufigkeit tödlicher Verläufe bekannt sein muss, die meistens aus separaten Systemen erhoben bzw. geschätzt werden.

4.2. Fragen, die im Rahmen der Surveillance oder durch Studien beantwortet werden sollen

- a. An welchem Punkt im zeitlichen Verlauf der Pandemie befindet sich Deutschland bzw. befinden sich einzelne Regionen?
- b. Wie ist die Dynamik des Geschehens?
- c. Wie ist die aktuelle Situation in Deutschland bezüglich
 - i. der Ausbreitung der Erkrankungen (regional / Häufigkeit)?
 - ii. des epidemiologischen Schwereprofils der Erkrankungen?
 - iii. der Veränderung des Virus in Hinblick auf seine genetischen / antigenen Eigenschaften?
 - iv. der Suszeptibilität der zirkulierenden, pandemischen Viren gegenüber antiviralen Arzneimitteln?
- d. Wie unterscheidet sich das epidemiologische Schwereprofil im Vergleich zu früheren Pandemien und zu früheren saisonalen Grippewellen?
- e. Haben einzelne Bevölkerungsgruppen (nach Alter, Geschlecht, bekannten / neuen Risikofaktoren) ein höheres Risiko
 - i. sich zu infizieren?
 - ii. zu erkranken?
 - iii. schwer zu erkranken?
 - iv. zu versterben?

Abbildung 2: Schwere-Ebenen als Ansatz für Surveillancekonzepte und Studien bei Influenza



4.3. Surveillancekonzepte

Die Influenza ist eine weltweit vorkommende, in den klimatisch gemäßigten Zonen der Welt saisonal auftretende Erkrankung, die unter anderem wegen der vergleichsweise leichten Übertragbarkeit von Mensch zu Mensch, der kurzen Generationszeit, der Variabilität der verschiedenen zirkulierenden Influenzaviren, der Variabilität der Erkrankungen (Ausmaß, Schwere, Risikogruppen), der mangelnden klinischen Spezifität, der hohen Inzidenz und nicht zuletzt wegen des pandemischen Potenzials spezielle Surveillancekonzepte erfordert. Diesem Umstand wird unter anderem in internationalen Empfehlungen zur Influenzasurveillance Rechnung getragen [6]. Eine Influenzapandemie kann, anders als die saisonale Influenza, zu jeder Jahreszeit auftreten. Influenzasurveillancekonzepte sollten deshalb, zumindest in ihren Grundfunktionen, ganzjährig betrieben werden. Da das durch eine Pandemie entstehende Ausmaß der Betroffenheit auf den verschiedenen Ebenen des Gesundheitssystems nicht vorhersehbar ist und zudem die auf diesen Ebenen erhobenen Daten Grundlage für daraus abgeleitete Indikatoren sind (siehe Beispiel Letalität), müssen Surveillancekonzepte auf verschiedenen Schwere-Ebenen (s. Abb. 2) etabliert sein, von symptomatischen Erkrankungen in der Bevölkerung bis zu Influenza-bedingten Todesfällen (s. Tab. 1). Der Krankheitsverlauf bei hospitalisierten Patienten

kann sich innerhalb der stationären Einrichtung wiederum auf verschiedenen Versorgungsebenen (Normalstation, Intensivstation) widerspiegeln und einzelne Ebenen sehr unterschiedlich belasten, sodass unter Umständen mehrere, sich ergänzende Surveillancekonzepte im stationären Bereich gleichzeitig durchgeführt werden müssen (s. Abb. 2) [7–9].

Ergänzend zu den epidemiologischen Systemen sind Erkenntnisse aus der virologischen Surveillance unabdingbar. Diese sind notwendig, um die erhobenen epidemiologischen Parameter interpretieren und einordnen zu können. Beispielsweise könnte das Auftreten eines zweiten Inzidenzspiegels auf die Zirkulation eines genetisch deutlich veränderten pandemischen Virus zurückgeführt werden.

4.3.1. Sentinelsysteme zur Influenzaüberwachung

Als Grundlage der kontinuierlichen Überwachung wird von der WHO weltweit die Sentinelsurveillance sowohl für den ambulanten Sektor wie für den stationären Bereich empfohlen [6]. Diese Stichprobenerhebung besteht aus einer virologischen Komponente, in der Patientenproben auf Influenza untersucht werden und einer Krankheitssyndrom-basierten Komponente, in der akute respiratorische Erkrankungen (ARE) oder eine Untergruppe der ARE, Erkrankungen mit grippe-typischen Symptomen wie Fieber

Tabelle 1: Beispiele für Surveillancekonzepte auf den verschiedenen „Schwere-Ebenen“ mit Vorteilen, Limitationen und Kosten / Aufwand

Information	Vorteile	Limitationen	Aufwand / Kosten*
Online-Bevölkerungssurvey			
Aktuelle Erkrankungsdaten (ohne und mit Arztbesuch): räumlich, zeitlich, nach Altersgruppe; Risikofaktoren wie Vorerkrankungen, Haushaltsgröße, Impfquoten; Basislinie durch historische Daten	Aktive Erfassung von Erkrankten und Nichterkrankten (Nenner), zeitnahe Auswertung durch elektronische Erfassung, keine Belastung des Gesundheitssystems durch Meldungen	Anfällig für Verzerrungen (Selbstausskunft), weniger spezifisch wegen fehlender Diagnostik, fehlende Information zu schweren Fällen; Teilnahme freiwillig; Beendigung jederzeit möglich, Regelmäßigkeit der Meldung (im Pandemiefall) nicht gesichert	Vergleichsweise gering, zentral beim „Betreiber“ bzw. Durchführenden entstehender Aufwand. IT-Support dauerhaft notwendig; Kosten steigen deutlich bei Diagnostik nach Selbsttestung
Syndromisch-virologische Sentinelerhebung von Patientendaten im ambulanten Bereich			
Aktuelle Erkrankungsdaten räumlich, zeitlich, nach Altersgruppe; Bevölkerungsbezug, virologische Informationen zu zirkulierenden Viren, Impfstoffmatch, Basislinie durch historische Daten	Zeitnah; aktive Erfassung von ARE- (ILI-) Patienten sowie aller Praxiskontakte (Nenner); spezifisch durch ärztlich angewandte Falldefinition, Diagnostik. Meist ein konkreter Ansprechpartner; Mit Nenner (z. B. alle Praxiskontakte): Belastungsindikator für ambulanten Bereich	Arbeitsaufwand für Sentinelärzte; Teilnahme freiwillig; Beendigung jederzeit möglich, Regelmäßigkeit der Meldung (im Pandemiefall) nicht gesichert; sehr begrenzte Informationen zu schweren Fällen	Mittel, bei Ärzten und zentral; IT-Support dauerhaft notwendig; Influenzadiagnostik dauerhaft notwendig
Sentinel-Krankenhaussurveillance			
Aktuelle Zahl schwerer Fälle nach Altersgruppe / Risikofaktoren; bei Bevölkerungsbezug; Anteil hospitalisierter und/oder intensivpflichtiger Patienten; Basislinie durch historische (saisonale) Daten	Erfassung schwer verlaufender Fälle; Erfassung neuer/unbekannter Risikofaktoren für schwere Verläufe; Mit Nenner (z. B. alle Neuaufnahmen): Belastungsindikator für stationären Bereich	Arbeitsaufwand für Krankenhaus-Ärzte bzw. -Personal; wechselnde Ansprechpartner / Ärzte; Teilnahme freiwillig; Beendigung jederzeit möglich, Regelmäßigkeit der Meldung (im Pandemiefall) nicht gesichert	Hoch, insbesondere im Krankenhaus; zentral IT-Support dauerhaft notwendig; Influenzadiagnostik dauerhaft notwendig
Klinische Netzwerke der Maximalversorgung			
Aktuelle Zahl der beatmeten Patienten / Patienten an ECMO, Anteil dieser Patienten mit laborbestätigter Influenza (z. B. ARDS Netzwerk [10])	Erfassung sehr schwer verlaufender Fälle, Erfassung von Risikofaktoren, Erfassung der Verfügbarkeit von Beatmungs- bzw. ECMO-Kapazität, Belastungsindikator für Maximalversorgungsbereich	Arbeitsaufwand für Krankenhaus-Ärzte bzw. -Personal; wechselnde Ansprechpartner / Ärzte; Teilnahme freiwillig; Beendigung jederzeit möglich, Regelmäßigkeit der Meldung (im Pandemiefall) nicht gesichert	Hoch, insbesondere im Krankenhaus / Intensivstation; zentral IT-Support dauerhaft notwendig; Influenzadiagnostik dauerhaft notwendig
Mortalitätssurveillance			
Zahl aller Todesfälle pro Woche in Altersgruppen (unabhängig von der Todesursache)	Bei Vorliegen einer Basislinie: Übersterblichkeit in Wochen mit verstärkter Influenzazirkulation; Indikator für gesamtgesellschaftliche Betroffenheit mit Einfluss auf die Risikowahrnehmung in der Bevölkerung	Daten müssen bundesweit zeitnah verfügbar sein und zentral zeitnah ausgewertet werden. Datenquelle (Standesämter) nicht Teil des ÖGD bzw. des Gesundheitssystems im weiteren Sinne	Mittel, bei gebahnter IT-Lösung insbesondere etablierte Analysealgorithmen nutzen (z. B. EuroMOMO [11])

* jeweils auch abhängig von der Art der Implementierung, s. 4. 3-3

ARE: Akute respiratorische Erkrankung(en); ILI: Influenza-like illness

ARDS: Acute respiratory distress syndrome – akutes Lungenversagen

ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung; ÖGD: Öffentlicher Gesundheitsdienst

EuroMOMO: European monitoring of excess mortality for public health action

und Husten (ILI: *Influenza-like illness*) erfasst werden. Das Sentinelssystem kann im primärversorgenden Bereich (Haus- und Kinderärzte) als ILI- (oder ARE)-Surveillance und / oder im stationären Bereich (Krankenhäuser, Intensivstationen, Maximalversorgung) als SARI-Surveillance betrieben werden (SARI: *severe acute respiratory infection*) (s. Tab. 1).

Die weltweit erhobenen syndromischen Daten zu Influenza werden wöchentlich von allen Mitgliedsländern direkt oder über die WHO-Regionalbüros zum Zentralbüro der WHO nach Genf übermittelt und gehen in die globale Überwachung ein (FluID, http://who.int/influenza/surveillance_monitoring/fluid/en/). Das Robert Koch-Institut meldet die Ergebnisse aus der Sentinelüberwachung der Arbeitsgemeinschaft Influenza im Rahmen des europäischen Influenzanezwerks (EISN: *European Influenza Surveillance Network*) an das europäische Zentrum für Krankheitsprävention und -kontrolle (ECDC), von dort werden die Daten an die WHO (Region Europa in Kopenhagen und zur globalen Überwachung an FluID, Genf) weitergeleitet.

Zur Durchführung der begleitenden virologischen Komponente der Influenzasurveillance bestehen die Empfehlungen der WHO insbesondere zur Vorgehensweise bei der Diagnostik [12] (s. Kapitel Virologische Grundlagen und diagnostischer Nachweis). Das globale Influenzanezwerk der WHO (GISRS: *Global Influenza Surveillance and Response System*) beinhaltet die virologische Surveillancekomponente FluNet (www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/flunet/en/). Das Nationale Referenzzentrum für Influenza meldet die Ergebnisse der virologischen Influenzüberwachung ebenfalls im Rahmen des europäischen Influenzanezwerks (EISN) an das ECDC, von dort werden die Daten an die WHO weitergeleitet. Zusätzlich werden regelmäßig ausgewählte Isolate zur weiteren Charakterisierung an das europäische WHO-Kollaborationslabor für Influenza in England gesandt.

Wichtig sind bei der Sentinelerhebung die Erfassung einer Bezugsgröße z. B. Patienten pro Tag oder Woche (in der Primärversorgung), Zahl der Neuaufnahmen pro Tag oder Woche (Krankenhaus), Zahl der eingesandten Proben (als Nenner für die Positivenrate etc.) und die gezielte Auswahl

der Sentinelpraxen oder -krankenhäuser im Hinblick auf die Repräsentativität. Sentinelssysteme liefern Informationen zum zeitlichen und geografischen Verlauf von Grippewellen, zur Krankheitslast (im ambulanten und / oder stationären Bereich), zu Unterschieden in Altersgruppen und zu zirkulierenden Influenzaviren.

Sentinelssysteme basieren meist auf der freiwilligen, kontinuierlichen Mitarbeit der Sentinelpraxen, -krankenhäuser und sonstigen -teilnehmern. Eine Verpflichtung zur Teilnahme besteht in der Regel nicht bzw. kann diese jederzeit beendet werden.

4.3.2. Nicht-Sentinelssysteme zur Influenzaüberwachung

Die Vollerfassung jeder labordiagnostisch bestätigten Influenzaerkrankung ist in Deutschland verpflichtend gesetzlich geregelt. Jeder direkte Influenzavirusnachweis ist für die Leiter der diagnostizierenden Labore meldepflichtig (Infektionsschutzgesetz (§ 71 IfSG [25])). Die Meldepflicht betrifft Ärzte nur dann, wenn sie mit der Durchführung eines Influenzaschnelltests labordiagnostisch tätig werden. Der Krankheitsverdacht, die Erkrankung oder der Tod eines Menschen mit einem aviären Influenzavirus ist gemäß der Aviären-Influenza-Meldepflicht-Verordnung (AIMPV) seit Mai 2007 meldepflichtig. Dieser Tatbestand ist gemäß § 12 IfSG und den Internationalen Gesundheitsvorschriften (IGV) Annex II übermittlungspflichtig an das RKI. Das RKI kommt dann nach Prüfung der IGV-Relevanz seiner Meldepflicht an die internationalen Gesundheitsbehörden nach.

Durch gesetzliche Regelungen wie eine Verordnung kann die Labormeldepflicht für humane Influenzaviruserkrankungen im Pandemiefall auch auf eine Meldepflicht aufgrund der spezifischen Symptomatik auf Ärztinnen und Ärzte ausgeweitet werden. Die Meldepflicht beinhaltet dann die (Verdachts-) Diagnose gemäß dem klinischen Bild. Die Vollerfassung labordiagnostisch nachgewiesener Fälle ist für die Registrierung der laborbestätigten Fälle wesentlich sensitiver als eine virologische Sentinelerhebung, in der laborbestätigte Fälle ebenfalls meldepflichtig sind und damit einen Teil der Meldefälle darstellen. Wenn bekannt

ist, dass ein neues, pandemisches Influenzavirus nach Deutschland importiert werden könnte, oder bereits in Deutschland aufgetreten ist, können Erkrankungsfälle mit diesem Influenzavirus in einem solchen System frühzeitig erfasst werden [13, 14]. Dies gelingt allerdings nur dann, wenn auf den Nachweis eines Influenzavirus gemäß der dann vorliegenden Falldefinition für pandemische Influenza eine weitergehende Charakterisierung in Speziallaboratorien (Nationales Referenzzentrum (NRZ) für Influenza) erfolgt, bzw. entsprechende Protokolle für die Diagnostik rasch zur Verfügung stehen und von Laboren implementiert werden [15] (s. Kapitel Virologische Grundlagen und diagnostischer Nachweis). Auch lokale Ausbrüche, die Maßnahmen der zuständigen Gesundheitsämter vor Ort erfordern, können mit einer (labordiagnostischen) Vollerfassung detektiert werden [16]. Im Sentinelsystem werden sporadische Fälle mit einem spezifischen Virus oder kleinere Häufungen nur registriert, wenn die Patienten (zufällig) gerade in einer Sentinelpraxis vorstellig werden. Bei einer reinen Labormeldepflicht fehlt allerdings speziell bei Influenza die Bezugsgröße (z. B. zur Schätzung der Krankheitslast), u. a. da die labordiagnostische Sicherung einer klinischen Influenzadiagnose von diversen, zentral nicht bekannten Faktoren abhängt. Außerdem bleibt die labordiagnostische Sicherung häufig beim Influenzananachweis per se oder auf dem Niveau der Typbestimmung, ohne dass Informationen zu Subtypen oder gar Varianten mit unterschiedlichem Antigenprofil erfasst werden [16].

Im Verlauf einer Pandemie kann eine bestehende Meldepflicht aufgrund der hohen Fallzahlen bzw. Zahl der Untersuchungen zu einer Überlastung der diagnostischen Einrichtungen und der Meldungsempfänger (Gesundheitsämter) führen, ohne dass die Erhöhung der Zahl einen Informationsgewinn bringt. Lösungsansätze bestehen in der Vorbereitung von Deeskalationsmechanismen und Rücknahmeoptionen. Sentinelsysteme können z. B. die dann weiter benötigten Informationen zur Krankheitslast und aktuellen Situationseinschätzung liefern [16].

Konzepte für eine Mortalitätssurveillance können ebenfalls von einer Vollerfassung ausgehen, in diesem Fall der Vollerfassung aller Todesfälle (unabhängig von Todesursachen) in den Landesämtern [17].

Bei zeitnaher Zugriffsmöglichkeit auf diese Daten kann in Zeiträumen mit besonderen Vorkommnissen (Hitzeperioden, saisonale Influenzawellen, Influenzapandemie) im Rahmen der Mortalitätssurveillance die Zahl an Todesfällen ermittelt werden, die über die für die Jahreszeit in der Altersgruppe üblicherweise registrierten Todesfälle hinausgehen und die damit den besonderen Umständen in dieser Zeitspanne zugeschrieben werden können (Schätzung der Übersterblichkeit). Ein Beispiel hierfür ist das europäische Netzwerk EuroMOMO, das die Übersterblichkeit in der genannten Vorgehensweise registriert [11, 18]. Die Mortalität ist ein wichtiges Kriterium zur Beurteilung des epidemiologischen Schwereprofils und ermöglicht insbesondere Vergleiche hinsichtlich der Schwere mit historischen Pandemien und saisonalen Influenzawellen [19]. Die fallbasierte Übermittlung von an Influenza verstorbenen Personen über das Meldesystem erlaubt andererseits detaillierte Auswertungen zu betroffenen Altersgruppen, vorbestehenden Risikofaktoren und zur Therapie [20].

Bevölkerungsbezogene Überwachungsinstrumente (z. B. kontinuierliche Onlinesurveys) geben Auskunft über die Zahl bzw. Rate klinischer Erkrankungen in der Bevölkerung. Im Gegensatz zu Überwachungsinstrumenten im primären oder sekundären Versorgungsbereich des Gesundheitssystems (ambulant / stationär), werden Erkrankungen von den Teilnehmenden selbst berichtet, die über vorgenannte Systeme nicht erfasst werden [21, 22]. Die Frage, ob die akute respiratorische Erkrankung zu einem Arztbesuch geführt hat, erlaubt es, den Anteil der Fälle zu bestimmen, der auch durch die Surveillance der Arztkonsultationen erfasst wird [23].

Eine kontinuierlich durchgeführte serologische Surveillance kann theoretisch bei repräsentativ gewonnenen Serumproben Auskunft über den Status von (kreuz-)reagierenden Antikörpern in bestimmten Bevölkerungsgruppen bezüglich eines neuen Influenzavirus geben. Wichtig sind neben der Repräsentativität der Proben bezüglich verschiedener Bevölkerungsgruppen auch die dazu erhobenen demografischen Daten sowie Angaben zum Influenzaimpfstatus, um die Ergebnisse beurteilen bzw. auf mögliche Verzerrungen kontrollieren zu können [24]. Die gewonnenen Erkenntnisse sind zwar nur

ein indirektes Korrelat zur Immunitätslage, geben aber Hinweise für mögliche Impfpfehlungen während einer Pandemie. In der Vergangenheit hat sich gezeigt, dass saisonale Grippewellen (oder die vorausgegangene saisonale Influenzaimpfung) auch den Status von (kreuz-)reagierenden Antikörpern gegen ein neues, bisher nicht zirkulierendes Influenzavirus in Bevölkerungsgruppen beeinflussen können [24].

Da seroepidemiologische Erhebungen mit einem erheblichen Aufwand verbunden sind, kann auch die Durchführung im Rahmen einer Studie, d. h. nicht kontinuierlich, erwogen werden [25] (s. Tab. 2 und 3).

4.3.3. Konzepte der Datenerfassung

Die Art der Erfassung kann sowohl bei der Stichprobenerfassung wie bei der Vollerfassung fallbasiert oder aggregiert erfolgen. Die fallbasierte Erfassung liefert sehr viel mehr auswertbare Informationen und kann z. B. für die Analyse von Risikofaktoren für eine schwere Erkrankung oder Untersuchungen zum Einsatz antiviraler Therapie genutzt werden [26, 27]. Sie erfordert allerdings einen sehr viel höheren Aufwand bei der Erfassung und Validierung und kann unter Umständen auch einen höheren Zeitbedarf erfordern, der dann zu einem Zeitverzug in der Bereitstellung bzw. Berichterstattung führen kann. Zur Bestimmung der Krankheitslast oder für die Erfassung von Bezugsgrößen ist eine aggregierte, nach Altersgruppen stratifizierte Meldung ausreichend [28, 29].

Informationen können über verschiedene Medien erfasst und transportiert werden. Neben dem handschriftlichen Eintrag auf Faxvorlagen oder dem Eintippen in Onlinemasken besteht die Möglichkeit des automatischen Auslesens definierter Datenpakete aus Systemen (z. B. ICD-10-Codes aus Arztinformationssystemen, Krankenhausinformationssystemen; Laborsoftware), in denen die entsprechenden Informationen unabhängig von der Surveillance bereits enthalten sind oder eingegeben werden, sodass für die Surveillance durch die elektronische Erfassung kein zusätzlicher Arbeitsaufwand entsteht [30–33].

Eine mögliche Limitation im Pandemiefall kann die kurzfristige Anpassung der Software an die aktuellen Erfordernisse sein. Bei elektronisch erhobenen Daten sollte daher insbesondere auf die Nachhaltigkeit der gewonnenen Informationen auch bei wechselnder Lage geachtet werden. Wichtig ist auch hier die parallele Erfassung von Bezugsgrößen.

Je nach Art der Erfassung muss im Anschluss oder bereits während der Erfassung eine Validierung der Daten und Testung auf Plausibilität erfolgen. Obwohl dies mit einem Zeitverzug bis zur Veröffentlichung und Berichterstattung einhergehen kann, sind entsprechende Algorithmen und Prozeduren bereits bei Etablierung von Systemen miteinzuplanen und Standardvorgehensweisen einzuüben.

Im Hinblick auf mögliche Verzerrungen der Daten während einer Pandemie mit einhergehender Gefahr einer Fehlinterpretation sind verschiedene Szenarien denkbar. Da die beschriebenen Konzepte unterschiedliche Datenquellen, Erfassungsarten und Transportwege nutzen, bietet die Durchführung eines möglichst breiten Spektrums dieser Systeme neben einem maximalen Informationsgewinn auch die Gewähr einer gegenseitigen Validierung und Kontrolle sowie einer robusten Aussagekraft und Ausfallsicherheit, insbesondere wenn einzelne Informationen von mehr als einem System erfasst werden [23].

Im Einzelnen können durch Änderung der Falldefinitionen, Strukturen oder der gesetzlichen Grundlage bei der Erfassung in Sentinel- und Vollerfassungssystemen Vergleiche mit historischen Daten erschwert werden. Eine geänderte Risikowahrnehmung in der Bevölkerung oder in der Ärzteschaft (z. B. getriggert durch eine einseitige oder skandalisierende Medienberichterstattung) kann ebenso zu Änderungen im Meldeverhalten führen wie ein verändertes Konsultationsverhalten von Patienten (gesteuert, z. B. durch spezielle „Fieberkliniken“ oder ungesteuert) während einer Pandemie [34]. Bei der Nutzung von primär aus anderen Gründen erfassten Daten (Sekundärdatenanalyse) können Änderungen in der Primärnutzung (z. B. bei abrechnungsrelevanten Daten, Umstellung der Software) zu Verzerrungen oder großflächigen Ausfällen führen.

4.4. Konzepte für pandemierelevante Studien

Eine Reihe von Parametern, deren Werte idealerweise für Entscheidungen bezüglich zu treffender pharmakologischer oder nichtpharmakologischer Maßnahmen und / oder einer differenzierten Lagebeurteilung bekannt sein sollten, können auch oder nur durch Studien oder Untersuchungen, einschließlich Ausbruchsuntersuchungen [35] in Erfahrung gebracht werden.

Als ein Beispiel für verschiedene methodische Herangehensweisen soll die Fragestellung genannt werden, welche Risikofaktoren für einen schweren Verlauf prädisponieren. Eine Möglichkeit ist, die gemeldeten Fälle als Kohorte zu betrachten und zu analysieren, welche Vorerkrankungen beispielsweise mit einem höheren Risiko für Pneumonie verbunden sind; eine zweite Möglichkeit wäre, bei gemeldeten Fällen mit z. B. Pneumonie den Anteil mit bestimmten Vorerkrankungen mit demselben Anteil in der Bevölkerung zu vergleichen und ein dritter, im Rahmen der Untersuchung eines größeren Ausbruchs zu untersuchen, welche Vorerkrankung mit einem höheren Risiko für eine Pneumonie assoziiert war.

Viele Parameter, die das Virus in seinen epidemiologisch relevanten Grundeigenschaften ganz wesentlich charakterisieren, sind beispielsweise durch haushaltsbasierte Studien abschätzbar wie z. B. die sekundäre Haushalts-Erkrankungsrate (als Näherungswert für die Übertragbarkeit), das serielle Intervall, die nicht durch Falldefinitionen verzerrte klinische Präsentation von Influenzaerkrankungen sowie der Anteil asymptomatischer Influenzainfektionen. So ist beispielsweise die Kenntnis der Dauer der infektiösen Phase wichtig, um zu entscheiden, wie lange Fälle evtl. isoliert werden müssen, falls diese Maßnahme erwogen wird. Es ist hilfreich, wenn diese Studien in dem Sinne vorbereitet sind, dass bei der Gefahr einer Pandemie bereits Studienprotokolle, Erhebungsbögen und die Zustimmung eines Ethikkomitees vorliegen und nur „aus der Schublade gezogen“ werden müssen.

Besonders in England (FF100: *first few hundreds*), aber auch in anderen Ländern wurde propagiert,

die ersten wenigen hundert Fälle besonders genau zu untersuchen und in der Tat ließen sich über diesen Ansatz viele wichtige Informationen ableiten [36]. Ein Teil dieser Informationen würde unter einem spezifischen Fokus durch Surveillancedaten eruiert sein, wenn eine Intensivierung und Verbreiterung der Datenbasis dies kurzfristig zulässt [26]. So wurden durch die gemäß IGV übermittelten Zusatzinformationen (Risikofaktoren) in den Meldedaten gemäß Infektionsschutzgesetz weitergehende Analysen möglich, die auch in globale Auswertungen einfließen [37]. Ein anderer Teil ist wiederum durch die genannten haushaltsbasierten Studien erhebbar. In Vorbereitung auf und während der Pandemie 2009 wurden z. B. vom RKI Studien durchgeführt, die u. a. die Ausscheidungsdynamik und Übertragbarkeit von Influenzaviren sowie die sekundäre Erkrankungsrate und Generationszeit zum Inhalt hatten [3, 38–42].

In Tabelle 2 sind wichtige epidemiologische Parameter und mögliche Studienansätze zusammengefasst. Studienansätze zur virologischen Charakterisierung und Bestimmung von Erreger-eigenschaften des pandemischen Virus werden im Kapitel Virologische Grundlagen und diagnostischer Nachweis abgehandelt.

4.5. Modellierungen pandemischer Geschehen

Modellierungen haben sowohl im Rahmen des Verständnisses früherer Pandemien, der Pandemieplanung wie auch innerhalb eines akuten Ereignisfalles eine wichtige Funktion. Die Rolle von Modellierungen wird jedoch immer noch häufig missverstanden, teilweise bestehen unrealistische Erwartungen, zum Teil aber auch ein Übermaß an Vertrauen in Modelle, wo diese nur einen Aspekt für eine Entscheidung beitragen können. Eine häufig genannte Kritik ist, dass Modellierungen die Pandemie nicht genau genug vorhergesagt haben oder als diese begonnen hatte, in sehr kurzen Abständen die Vorhersagen substantiell revidiert hatten. Diese Kritik beruht mindestens teilweise auf Missverständnissen, z. B. weil Modelle sogenannte „Was wäre wenn“-Szenarien berechnen

**Tabelle 2: Beispiele für zu erfassende Parameter zu Beginn einer Pandemiewelle und mögliche Studienansätze.
Die erhobenen Parameter können für eine Risikoeinschätzung genutzt werden (s. Kapitel Risikoeinschätzung)**

Parameter	Studienansatz
Inkubationszeit	Untersuchung von Patienten mit einer möglichst klar definierbaren Exposition
Infektiöses Potenzial des Virus (Basisreproduktionszahl R_0)	Sekundäre Infektionsrate in verschiedenen Situationen, z. B. in Haushalten und im Krankenhaus
Symptomatik	Deskriptive Epidemiologie Erkrankter außerhalb des Krankenhauses /im Krankenhaus
Sekundäre Erkrankungsrate (Anteil der Exponierten, die erkranken)	Epidemiologische Studien im Umfeld von Patienten bzw. in definierten Situationen, z.B. Flugzeug, Haushalt, Arztpraxis, Schule, Arbeitsumfeld
Manifestationsindex (Anteil der Infizierten, die erkranken)	Stichprobe oder Kohorte exponierter Personen; serologischer Infektionsnachweis und klinische Informationen
Übereinstimmung von Symptomatik und Infektiosität	Ausscheidungs- und Symptomstudien an ausgewählten Patienten, z.B. Sekundärinfizierten in einem Haushalt, die keinem Detektionsbias durch eine Falldefinition unterliegen
Beginn, Dauer und Ausmaß der viralen Ausscheidung	z. B. Probenahme von Rachen, Stuhl, Konjunktivalflüssigkeit und quantitative Bestimmung (wie z. B. [40])
Anteil der Erkrankten, die den Arzt aufsuchen	z. B. Verfolgung einer Kohorte; Telefonsurvey
Anteil der Erkrankten, die eine Pneumonie entwickeln	z. B. Verfolgung einer Kohorte oder einer Anzahl Erkrankter, oder über Exzessberechnungen aus Krankenhausdaten, dividiert durch Exzessberechnungen aus Primärversorgung oder Bevölkerungsbasierten Daten
Anteil der Erkrankten, die ins Krankenhaus eingewiesen werden	z. B. separate Erhebung der pandemiebedingten Krankenhauseinweisungen und der Erkrankten; Verfolgung einer Kohorte (dito)
Mittlere Erkrankungsdauer / Aufenthaltsdauer im Krankenhaus	Kohortenverfolgung
Risikofaktoren für Pneumonie, Krankenhauseinweisung, Tod (Charakteristika schwerer Fälle)	z. B. Fallkontrollstudie
Letalität (Anteil der Erkrankten, die versterben)	Deskriptive Epidemiologie, <i>Survival Analysis</i> („Überlebensanalyse“); Exzess aus Mortalität dividiert durch Exzess aus Primärversorgung bzw. Bevölkerungsbasiertem System
Komplikationsraten bei Risikogruppen: - Ältere Bevölkerung - Chronische Vorerkrankung - Kleinkinder, Kinder - Schwangere	(1) Unter Nutzung von Surveillancedaten (2) Sekundärdatenanalyse (Todesursachenstatistik) (3) Verfolgung von Kohorten (4) Spezielle Studien, z. B. in pädiatrischen Kliniken / Altenheimen

und beschreiben. Daher stehen und fallen Modellberechnungen mit der Richtigkeit ihrer (vereinfachten) Annahmen. Auf der anderen Seite können sie das komplexe Zusammenwirken verschiedener Faktoren verdeutlichen.

Beispielsweise wurde im Vorfeld der Pandemie 2009 berechnet, unter welchen Umständen eine Pandemie in der Frühphase angehalten werden könnte. Bis zu diesem Zeitpunkt bestand die Annahme, dass eine weltweite Ausbreitung eines pandemischen Virus, wenn sie einmal begonnen hatte, nicht mehr aufgehalten werden kann [41]. Dies hatte eine intensive Diskussion, aber auch Vorbereitungen wie z. B. die Bevorratung der WHO mit antiviralen Arzneimitteln zur Folge, um im Frühstadium der Ausbreitung eines potenziell pandemischen Virus noch wirksam eine weltweite Verbreitung verhindern zu können.

Grundsätzlich hat ein derartiges „Durchspielen“ von Möglichkeiten nicht den Zweck, die Zukunft vorherzusagen, sondern soll einerseits dazu anregen, die zu Grunde liegenden Annahmen und daraus folgende Ergebnisse auf Plausibilität zu prüfen, zum Zweiten sollen bestimmte „Was wäre wenn“-Szenarien helfen, plastisch zu machen, welche Konsequenzen bestimmte Konstellationen haben können, mit dem Ziel, damit Planungen zu unterstützen und eine rationale Basis zu geben. Die Qualität der durch Modellierungen hinzugewonnenen Information ist vermutlich in erster Linie dadurch bedingt, in welcher Intensität eine vorherige Diskussion von Modellierern mit Epidemiologen, Virologen, Klinikern und Public-Health-Experten erfolgte, die oft aus ihrer Praxis besser einordnen können, wie realistisch Parameter sind, mit denen die Modelle „gefüttert“ wurden. Umgekehrt kann die Diskussion über Modellparameter Studien oder zumindest Überlegungen anstoßen, die zum Ziel haben, diese evidenzbasiert zu erheben.

In einem Übersichtsartikel resümierten Lee et al. [43], auf welchen Ebenen Modellierungen von besonderem Nutzen sein können. Dies betrifft insbesondere präpandemische Überlegungen und Planungen. Als ein Punkt wird genannt, dass Modellierungen in der Lage sein können, die Rolle von Interventionen zu untersuchen, die eher komplexer Natur sind, wie z. B. Schulschließungen. Zwar hat-

te die retrospektive Analyse derartiger nichtpharmakologischer, auf Bevölkerungsebene ansetzender Maßnahmen v. a. der Pandemie 1918 gezeigt, dass dadurch Effekte erzielt werden können [44, 45], jedoch nur, wenn diese rechtzeitig erfolgen und lange genug (bis zu acht Wochen) durchgeführt werden. Eine andere Studie hatte gezeigt, dass Schulschließungen nur bei einem R_0 von mehr als 1,6 und einer Letalität von mindestens 1% kosteneffektiv sind [46]. Aus diesen Ergebnissen folgt, dass nur in einer relativ schweren Pandemiewelle mit rascher Verbreitung und einem hohen Anteil schwerer Erkrankungsverläufe (präventive) Schulschließungen eine sinnvolle Maßnahme darstellen.

Während der Pandemie 2009 führten nur wenige Länder präventive Schulschließungen durch. Ob hier aber explizit Modellierungsergebnisse für diese Entscheidungen herangezogen wurden, ist fraglich. Vermutlich hat eher die Analyse aktueller Surveillancedaten dazu beigetragen. Dies drückten die Modellierer van Kerkhove und Ferguson in dem prägnanten Satz in einem Artikel zu Erfahrungen aus der Pandemie 2009 so aus: „Modellierungen können kein Ersatz für Daten sein“ [47].

Die Frage, ob Einreisebeschränkungen oder Einreisescreeenings von Nutzen sein können, ist gut geeignet für einfache theoretische (Modell-)Berechnungen [48, 49]. Die bestenfalls erreichbare Verzögerung einer effektiven pandemischen Einschleppung um Tage bis wenige Wochen stimmt gut mit dem Effekt überein, der in China während der Pandemie 2009 gemessen wurde [50]. Trotz dieser geringen Effekte könnten sich Entscheidungsträger dafür entscheiden, die so erreichbare Zeit zu gewinnen, z. B. um diese für Vorbereitungen oder andere Aktivitäten zu nutzen (s. Kapitel Nichtpharmakologische Maßnahmen).

Weitgehende Übereinstimmung zeigen Modellierungen über den Nutzen einer Impfung, auch wenn die Effektivität begrenzt sein sollte. Dies gilt allerdings nur dann, wenn eine ausreichend hohe Impfquote rechtzeitig vor einer relevanten Übertragung in der Bevölkerung erreicht werden kann [43, 51].

Darüber hinaus können Modellberechnungen helfen, die Argumente für oder wider bestimm-

Tabelle 3: Beispiele für Studienansätze, den Zeitpunkt der Durchführung sowie Vorteile, Limitationen und Aufwands-einschätzung

Ansatz	Zeitpunkt	Information	Vorteile	Limitationen	Aufwand / Kosten*
Seroepidemiologische Studie	Präpandemisch	Vorhandensein kreuzreaktiver Antikörper gegen das neuartige Virus in der Bevölkerung	Einschätzung der Suszeptibilität (je nach Altersgruppe) gegen das neuartige Virus in der Bevölkerung; Priorisierung von Präventionsmaßnahmen möglich	Indirekter Parameter für Immunität; zelluläre Komponente des Immunsystems nicht berücksichtigt; Prävalenz in der Bevölkerung je nach vorausgegangener saisonaler „Erfahrung“ variabel	Hoch; personal- und kostenintensiv; Labordiagnostik erforderlich
Haushaltsbasierte, Cluster-randomisierte Interventionsstudie	Vor allem präpandemisch	Umsetzbarkeit und Compliance von nichtpharmazeutischen Maßnahmen	Einschätzung / Berechnung der Schutzwirkung bzw. Compliance möglich	Übertragbarkeit muss geprüft / abgewogen werden (je nach Besonderheit der pandemischen Situation)	Hoch; personal- und kostenintensiv
Klinisch epidemiologische Untersuchung erster Erkrankungsfälle	Erste pandemische Fälle in Deutschland	Dauer der Virusausscheidung; Korrelation von Symptomatik und Virusausscheidung; Unterschiede bezüglich Alter	Hinweise für Empfehlungen zur Isolierung von Patienten, detaillierte statistische Analysen möglich	Zeitkritisch zumindest für erste Erkrankungswelle zu erheben; Übertragbarkeit früherer Studien muss geprüft werden	Hoch; personal- und kostenintensiv; Labordiagnostik erforderlich
Ausbruchsuntersuchung, z. B. in Schulen	Pandemische Fälle in Deutschland	<i>Attack rate</i> ; eventuell „Effektivität“ von nichtpharmakologischen Maßnahmen, z. B. Schulschließung	Hinweise für Empfehlungen in ähnlichen Situationen; eventuell Twinning mit haushaltsbasierten Studien	Eingeschränkte Verallgemeinerung; kein RCT-Setting; mögliche Beeinflussung durch momentane Stimmungslage in der Bevölkerung	Mittel bis hoch; Labordiagnostik erforderlich
Klinisch epidemiologische Studie schwerer Fälle in Krankenhäusern	Übertragung in der Bevölkerung	Faktoren, die das Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf erhöhen	Priorisierung von Präventions- und Therapiemaßnahmen zugunsten gefährdeter Gruppen nach Evidenzkriterien möglich	Zeitkritisch zumindest für erste Erkrankungswelle zu erheben; Übertragbarkeit früherer Studien muss geprüft werden (je nach Besonderheit der pandemischen Situation)	Hoch; personal- und kostenintensiv; Labordiagnostik erforderlich

RCT: Randomisierte, kontrollierte klinische Studie (*Randomised controlled trial*)

te Priorisierungsstrategien zu liefern. Man sollte aber nicht erwarten, dass Modelle „die Antwort liefern“. In Abhängigkeit davon, welche Ziele im Vordergrund stehen (z. B. Transmissionsbegrenzung oder direkter Schutz vulnerabler Gruppen), können unterschiedliche Strategien bevorzugt werden.

Während einer Pandemie können antivirale Arzneimittel strategisch therapeutisch, langzeit-prophylaktisch (z. B. für schwer bis nicht ersetzbare Personen in wichtigen beruflichen Positionen) und post-expositionell (z. B. in einem Haushalt mit einem Indexfall) verwendet werden. Modellierungen sind in der Lage, die Kennzahlen zu generieren, die eine Hilfestellung für Strategieentscheidungen sein können; in diesem Kontext sind besonders auch ökonomische Gesichtspunkte von Bedeutung [52].

Nachdem die südliche Hemisphäre 2009 zuerst eine pandemische Welle erlebt hatte, konnten bestimmte Erfahrungen modellhaft auf die Verhältnisse in der nördlichen Hemisphäre übertragen werden und zu erwartende Belastungen im Gesundheitssektor, wie z. B. die hohe Zahl intensivpflichtiger Patienten mit ARDS in der Altersgruppe der 35- bis 60-Jährigen, abgeschätzt werden [53].

Insgesamt sind Modellierungen ein Instrument, um für einzelne, strategische Entscheidungen eine unterstützende Grundlage zu liefern. Eine wesentliche Vorbedingung für aussagekräftige Modelle ist die Verwendung realitätsüberprüfter Parameter und die sorgfältige Formulierung der zu beantwortenden Fragen.

Stand: 8.12.2014

4.6. Literatur

1. Remschmidt C: Bevölkerungsbasierte Erhebung der Häufigkeit von akuten Atemwegserkrankungen. Erste Ergebnisse aus dem neuen Online-Portal GrippeWeb. *Epidemiologisches Bulletin* 2011 (37)
2. Nicoll A, Ammon A, Amato Gauci A, et al.: Experience and lessons from surveillance and studies of the 2009 pandemic in Europe. *Public health* 2010;124(1):14–23
3. Süß T, Buchholz U, Dupke S, et al.: Shedding and transmission of novel influenza virus A/H1N1 infection in households-Germany, 2009. *Am J Epidemiol* 2010;171(11):1157–64
4. Buchholz U, Krause G: Rückblick: Epidemiologie und Infektionsschutz im zeitlichen Verlauf der Influenzapandemie (H1N1) 2009. *Epidemiologisches Bulletin* 2010 (21)
5. Simonsen L, Spreeuwenberg P, Lustig R, et al.: Global mortality estimates for the 2009 Influenza Pandemic from the GLaMOR project: a modeling study. *PLoS Med* 2013;10(11):e1001558
6. World Health Organization: WHO Interim Global Epidemiological Surveillance Standards for Influenza (July 2012). Geneva 2012
7. Adlhoch C, Wadl M, Behnke M, et al.: Pandemic influenza A(H1N1)pdm09 in hospitals and intensive care units – results from a new hospital surveillance, Germany 2009 / 2010. *Influenza Other Respir Viruses* 2012;6(6):e162–8
8. Nachtnebel M, Greutelaers B, Falkenhorst G, et al.: Lessons from a one-year hospital-based surveillance of acute respiratory infections in Berlin-comparing case definitions to monitor influenza. *BMC Public Health* 2012;12:245
9. Weber-Carstens S, Goldmann A, Quintel M, et al.: Extrakorporale Lungenersatztherapie bei akutem Lungenversagen durch H1N1-Infektion-Erfahrungen des deutschen ARDS-Netzwerks. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110(33–34):543–9
10. Goldmann A, Weber-Carstens S, Buchholz U: Bericht vom ARDS-Netzwerk zum Monitoring schwerer Lungenerkrankungen durch Influenza in der Saison 2012 / 2013. *Epidemiologisches Bulletin* 2014 (13)
11. Nicoll A, Ciancio BC, Lopez Chavarrias V, et al.: Influenza-related deaths-available methods for estimating numbers and detecting patterns for

- seasonal and pandemic influenza in Europe. *Euro Surveill* 2012;17 (18)
12. World Health Organization: WHO Global Influenza Surveillance Network: Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. Geneva 2011
 13. Poggensee G, Gilsdorf A, Buda S, et al.: The first wave of pandemic influenza (H1N1) 2009 in Germany: from initiation to acceleration. *BMC Infect Dis* 2010;10:155
 14. Robert Koch-Institut, Novel influenza A(H1N1) investigation team: Description of the early stage of pandemic (H1N1) 2009 in Germany, 27 April–16 June 2009. *Euro Surveill* 2009;14 (31)
 15. Biere B, Schweiger B, Nitsche A: Influenza A H1N1 diagnostics: the first, the fastest, and the most reliable. *Lancet Infect Dis* 2009;9(12):721–2
 16. Schweiger B, Buda S: Erkennung von Influenzaausbrüchen und Rolle der virologischen Diagnostik. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2013;56(1):28–37
 17. Zucs P, Buchholz U, Haas W, et al.: Influenza associated excess mortality in Germany, 1985–2001. *Emerg Themes Epidemiol* 2005;2:6
 18. Uphoff H, Geis S, Wirtz A, et al.: Zeitnahe Erfassung und Übermittlung von Todesfällen in Hessen – Eine erste Einschätzung zur Influenza-A/H1N1v-Pandemie. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2011;54(7):867–74
 19. Buchholz U: Schätzung der Influenza-bedingten Todesfälle während der Saison 2008/09 und der pandemischen Saison 2009/10. *Epidemiologisches Bulletin* 2011 (10)
 20. Wilking H, Buda S, von der Lippe E, et al.: Mortality of 2009 pandemic influenza A(H1N1) in Germany. *Euro Surveill* 2010;15 (49)
 21. Debin M, Turbelin C, Blanchon T, et al. Evaluating the feasibility and participants' representativeness of an online nationwide surveillance system for influenza in France. *PLoS One* 2013;8(9):e73675
 22. Marquet RL, Bartelds AI, van Noort SP, et al.: Internet-based monitoring of influenza-like illness (ILI) in the general population of the Netherlands during the 2003–2004 influenza season. *BMC Public Health* 2006;6:242
 23. Bayer C, Remschmid C, an der Heiden M, et al.: Internet-based syndromic monitoring of acute respiratory illness in the general population of Germany, weeks 35 / 2011 to 34 / 2012. *Euro Surveill* 2014;19(4):pii=20684
 24. Dudareva S, Schweiger B, Thamm M, et al.: Prevalence of antibodies to 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus in German adult population in pre- and post-pandemic period. *PLoS One* 2011;6(6):e21340
 25. Laurie KL, Huston P, Riley S, et al.: Influenza serological studies to inform public health action: best practices to optimise timing, quality and reporting. *Influenza Other Respir Viruses* 2013;7(2):211–24
 26. Buda S, Köpke K, Haas W: Epidemiologischer Steckbrief der pandemischen Influenza (H1N1) 2009 basierend auf Einzelfallmeldungen nach Infektionsschutzgesetz. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2010;53(12):1223–30
 27. Reuss A, Dehnert M, Buda S, et al.: Differential use of antivirals for treatment of patients with influenza A(H1N1)pdm09 in Germany. *Influenza Other Respir Viruses* 2013;7(6):1427–32
 28. An der Heiden M, Köpke K, Buda S, et al.: Estimates of excess medically attended acute respiratory infections in periods of seasonal and pandemic influenza in Germany from 2001/02 to 2010/11. *PLoS One* 2013;8(7):e64593
 29. Uphoff H, Buchholz U, Lang A, et al.: Zur Schätzung der Konsultations-inzidenz akuter respiratorischer Erkrankungen aus Praxisdaten. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2004;47(3):279–87
 30. Liljeqvist GT, Staff M, Puech M, et al.: Automated data extraction from general practice records in an Australian setting: trends in influenza-like illness in sentinel general practices and emergency departments. *BMC Public Health* 2011;11:435
 31. Johnson N, Mant D, Jones L, et al: Use of computerised general practice data for population surveillance: comparative study of influenza data. *BMJ (Clinical research ed)* 1991;302(6779):763–5
 32. Marsden-Haug N, Foster VB, Gould PL, et al.: Code-based syndromic surveillance for influenza-like illness by International Classification of Diseases, Ninth Revision. *Emerg Infect Dis* 2007;13(2):207–16

33. Truysers C, Lesaffre E, Bartholomeeusen S, et al.: Computerized general practice based networks yield comparable performance with sentinel data in monitoring epidemiological time-course of influenza-like illness and acute respiratory illness. *BMC family practice* 2010;11:24
34. Carlson SJ, Dalton CB, Durrheim DN, et al.: Online Flutracking survey of influenza-like illness during pandemic (H1N1) 2009, Australia. *Emerg Infect Dis* 2010;16(12):1960–2
35. Faber M, Christiansen H, Kohlstock C, et al.: Untersuchungen zu einem familiären Cluster von Infektionen durch Influenza A/H1N1 in Deutschland, 2009. *Gesundheitswesen* 2009;71(10):675–9
36. McLean E, Pebody RG, Campbell C, et al.: Pandemic (H1N1) 2009 influenza in the UK: clinical and epidemiological findings from the first few hundred (FF100) cases. *Epidemiol Infect* 2010;138(11):1531–41
37. Van Kerkhove MD, Vandemaële KA, Shinde V, et al.: Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med* 2011;8(7):e1001053
38. Süß T, Remschmidt C, Schink SB, et al.: Comparison of shedding characteristics of seasonal influenza virus (sub)types and influenza A(H1N1)pdm09; Germany, 2007–2011. *PLoS One* 2012;7(12):e51653
39. Süß T, Remschmidt C, Schink SB, et al.: The role of facemasks and hand hygiene in the prevention of influenza transmission in households: results from a cluster randomised trial; Berlin, Germany, 2009–2011. *BMC Infect Dis* 2012;12:26
40. Hermes J, Bernard H, Buchholz U, et al.: Lack of evidence for pre-symptomatic transmission of pandemic influenza virus A(H1N1) 2009 in an outbreak among teenagers; Germany, 2009. *Influenza Other Respir Viruses* 2011;5(6):e499–503
41. Remschmidt C, Stocker P, an der Heiden M, et al.: Preventable and non-preventable risk factors for influenza transmission and hygiene behavior in German influenza households, pandemic season (H1N1) 2009/2010. *Influenza Other Respir Viruses* 2013;7(3):418–25
42. Süß T, Remschmidt C, Schink S, et al.: Face-masks and intensified hand hygiene in a German household trial during the 2009/2010 influenza A(H1N1) pandemic: adherence and tolerability in children and adults. *Epidemiol Infect* 2011;139(12):1895–901
43. Lee BY, Haidari LA, Lee MS: Modelling during an emergency: the 2009 H1N1 influenza pandemic. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2013;19(11):1014–22
44. Bootsma MC, Ferguson NM: The effect of public health measures on the 1918 influenza pandemic in U.S. cities. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2007;104(18):7588–93
45. Markel H, Lipman HB, Navarro JA, et al.: Non-pharmaceutical interventions implemented by US cities during the 1918–1919 influenza pandemic. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2007;298(6):644–54
46. Perlroth DJ, Glass RJ, Davey VJ, et al.: Health outcomes and costs of community mitigation strategies for an influenza pandemic in the United States. *Clin Infect Dis* 2010;50(2):165–74
47. Van Kerkhove MD, Ferguson NM: Epidemic and intervention modelling - a scientific rationale for policy decisions? Lessons from the 2009 influenza pandemic. *Bulletin of the World Health Organization* 2012;90(4):306–10
48. Caley P, Becker NG, Philp DJ: The waiting time for inter-country spread of pandemic influenza. *PLoS One* 2007;2(1):e143
49. Pitman RJ, Cooper BS, Trotter CL, et al: Entry screening for severe acute respiratory syndrome (SARS) or influenza: policy evaluation. *BMJ (Clinical research ed)* 2005;331(7527):1242–3
50. Cowling BJ, Lau LL, Wu P, et al.: Entry screening to delay local transmission of 2009 pandemic influenza A (H1N1). *BMC Infect Dis* 2010;10:82
51. Uphoff H, Wirtz A, Jahn K, et al.: Pandemie 2009/10: Betrachtungen zum Nutzen der Impfkampagne in Hessen. *Gesundheitswesen* 2013
52. Gani R, Hughes H, Fleming D, et al.: Potential impact of antiviral drug use during influenza pandemic. *Emerg Infect Dis* 2005;11(9):1355–62.
53. Baker M, Kelly H, Wilson N: Pandemic H1N1 influenza lessons from the southern hemisphere. *Euro Surveill* 2009;14 (42)

5. Konzept zur Risikoeinschätzung während einer Pandemie

Zusammenfassung

Ziel einer Risikoeinschätzung während einer Pandemie ist die Beschreibung und Einschätzung der Situation. Für die kontinuierliche, differenzierte Risikoeinschätzung können drei grundlegende Kriterien herangezogen werden: das epidemische Potenzial in der Bevölkerung, das epidemiologische (Schwere)-Profil von Influenzaerkrankungen und die Ressourcenbelastung im Gesundheitsversorgungssystem. Informationen zu diesen Kriterien liefern virologische, epidemiologische und klinische Daten, die durch Surveillancesysteme und Studien erhoben werden müssen. Die Risikoeinschätzung dient vorrangig dazu, dass von den Entscheidungsträgern geeignete Maßnahmen zur Bekämpfung der Pandemie empfohlen werden können. Eine besondere Heraus-

forderung besteht darin, dass zu dem Zeitpunkt, zu dem die Risikoeinschätzung und Entscheidungen über Maßnahmen erfolgen sollen, die virologischen, epidemiologischen und klinischen Informationen größtenteils nicht oder noch nicht verlässlich vorhanden sind. Daher ist es notwendig, dass die Risikoeinschätzung fortwährend um die jeweils verfügbaren Informationen ergänzt und neu bewertet wird. Das vorliegende Kapitel befasst sich mit den Kriterien und Daten, die für eine kontinuierliche und differenzierte Risikoeinschätzung während einer Pandemie herangezogen werden können und den verfügbaren internationalen Konzepten zur Bewertung des Schweregrades einer Pandemie.

5.1. Hintergrund

Insbesondere zu Beginn und während einer pandemischen Situation ist es wichtig, die Auswirkungen, die eine Pandemie hat, abzuschätzen. Für die kontinuierliche, differenzierte Risikoeinschätzung können drei grundlegende Kriterien herangezogen werden: das epidemische Potenzial in der Bevölkerung, das epidemiologische (Schwere)-Profil von Influenzaerkrankungen und die Ressourcenbelastung im Gesundheitsversorgungssystem. Die Gesamtbewertung dieser drei Kriterien gibt Aufschluss über die Auswirkungen einer Pandemie. Informationen zu den Kriterien liefern virologische, epidemiologische und klinische Daten, die durch Surveillancesysteme und Studien kontinuierlich erhoben werden müssen. Sie können nicht vorhergesagt werden.

Dabei können die Daten zur Beurteilung verschiedener Kriterien herangezogen werden, beispielsweise gibt der Anteil der hospitalisierten Influenzaerkrankten sowohl Aufschluss über die Erkrankungsschwere als auch über die Belastung der Krankenhäuser. Eine abschließende Bewertung, welche Auswirkungen eine Pandemie insgesamt hatte, ist erst retrospektiv möglich.

Ziel der kontinuierlichen, differenzierten Risikoeinschätzung ist die Beschreibung und Einschätzung der Situation anhand der verfügbaren Informationen. Dies dient vorrangig dazu, dass von den Entscheidungsträgern geeignete Maßnahmen zur Bekämpfung der Pandemie empfohlen werden können (s. Teil I, Kapitel Infektionshygienische Maßnahmen).

Eine besondere Herausforderung besteht darin, dass zu dem Zeitpunkt, zu dem die Risikoeinschätzung und Entscheidungen über Maßnahmen erfolgen sollen, die virologischen, epidemiologischen und klinischen Informationen größtenteils nicht oder noch nicht verlässlich vorhanden sind. So haben die Erfahrungen aus der Pandemie 2009 beispielsweise gezeigt, dass der errechnete Wert für die Letalität – d. h. der Anteil der Influenzatoodesfälle an allen Influenzaerkrankten – im Verlauf der Pandemie stark schwankte und daher erst spät als verlässlicher Wert vorlag [1–3]. Zudem kann sich die „Pandemieschwere“ über die Zeit ändern und von Land zu Land oder innerhalb von Ländern unterscheiden (z. B. aufgrund verschiedener Gesundheitssysteme oder unterschiedlicher demographischer Strukturen), so dass Erkenntnisse aus anderen Ländern nicht notwendigerweise auf

Deutschland übertragbar sind. Während der globalen Ausbreitung einer Pandemie werden zunehmend genauere virologische, epidemiologische und klinische Daten verfügbar, so dass die Risikoeinschätzung kontinuierlich aktualisiert und die abgeleiteten Maßnahmen angepasst werden können.

Eine differenzierte Risikoeinschätzung während einer Pandemie ist auch wichtig für die Kommunikation zwischen politischen Institutionen, der Fachöffentlichkeit und der Allgemeinbevölkerung. Als Instrumente der Informationserhebung werden Surveillancekonzepte und Studienansätze im Kapitel Surveillancekonzepte und Studien beschrieben.

5.2. Internationale Konzepte

Die für Maßnahmen relevante Risikoeinschätzung wird auf globaler Ebene durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) und auf europäischer Ebene vom Europäischen Zentrum für Krankheitsprävention und -kontrolle (ECDC) vorgenommen. In Deutschland sind für die Risikoeinschätzung das Robert Koch-Institut (RKI) und die zuständigen Landesbehörden und Gesundheitsämter verantwortlich. Die Regionalisierung der Risikoeinschätzung und die stärkere Flexibilisierung der vorbereitenden Planungen entspricht dem Konzept der WHO, wie es im *Pandemic Influenza Risk Management* vom Juni 2013 niedergelegt ist [4]. Dieses Konzept sieht eine Entkopplung der Maßnahmen auf nationaler und regionaler Ebene von den globalen Phasen vor.

Verschiedene internationale Institutionen haben Konzepte zur Bewertung des Schweregrades einer Pandemie im Rahmen der Risikoeinschätzung erarbeitet. Im globalen Pandemieplan der WHO werden drei Bereiche beschrieben, die eine Einschätzung der „Pandemieschwere“ ermöglichen: die Übertragbarkeit des pandemischen Influenzavirus, die „klinische Schwere“ der Influenzerkrankung und die Auswirkung auf den Gesundheitssektor, insbesondere die Ressourcenbelastung im Krankenhaus sowie die Auswirkung auf die gesamte Gesellschaft [4]. Jedem der drei Bereiche sind verschiedene Parameter zugeordnet, die zusammengekommen die einzelnen Bereiche beschreiben.

Die amerikanischen *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) haben ein Modell zur Einschätzung der „Schwere“ einer Pandemie entwickelt, das auf zwei Kriterien beruht: der Grad der Übertragbarkeit einer Influenzainfektion und der „klinischen Schwere“ der Erkrankung in infizierten Personen [1]. Den zwei Kriterien sind verschiedene Parameter zugeordnet wie z. B. die Erkrankungsrate (in beobachteten Haushalten oder auf Bevölkerungsebene), die Basisreproduktionszahl R_0 und das Verhältnis von Todeszahlen zu Hospitalisierungen. Auf Basis der jeweils vorhandenen Daten wird in einem zweistufigen Prozess die „Pandemieschwere“ eingeschätzt. In der initialen Bewertung, wenn nur wenige und ungenaue Daten vorliegen, werden die Übertragbarkeit einer Influenzainfektion und die „klinische Schwere“ der Erkrankung jeweils in die Kategorien gering/moderat und moderat/hoch eingestuft. In einem zweiten Schritt, wenn eine größere Menge und belastbarere Daten vorliegen, können die beiden Kriterien auf einer Skala von 1–5 bzw. 1–7 bewertet werden. Davon unabhängig hat das CDC ein Instrument (sog. *Influenza Risk Assessment Tool* (IRAT)) entwickelt, um das pandemische Potenzial eines Influenza A Virus zu bewerten, das bei Tieren, nicht jedoch beim Menschen zirkuliert [5, 6].

Vom ECDC wurde als Konzept zur Einschätzung der „Schwere“ einer Pandemie (und der saisonalen Influenzawelle) die sog. *seriousness matrix* entwickelt [7, 8]. Diese besteht aus zehn Kriterien in tabellarischer Form, denen jeweils einer von drei Schweregraden zugeordnet wird. Die Kriterien sind individuell ergriffene Maßnahmen (z. B. Händehygiene und räumliche Isolierung), Ressourcenbelastung des ambulanten Bereichs, Impfung, antivirale Resistenzen, Maßnahmen auf Bevölkerungsebene, Ressourcenbelastung auf stationärer Ebene, Betroffenheit spezieller Personengruppen, Ressourcenbelastung auf Ebene des Sozialwesens, Betroffenheit von sektorübergreifenden Systemen und besondere Eigenschaften wie z. B. spezifische klinische Komplikationen. Dabei bezieht das ECDC individuell ergriffene Maßnahmen und Maßnahmen auf Bevölkerungsebene mit ein, die Folgen des Pandemieschweregrades sind.

5.3. Konzept in Deutschland

In Deutschland können für eine kontinuierliche, differenzierte Risikoeinschätzung* während einer Pandemie drei grundlegende Kriterien herangezogen werden:

Das epidemische Potenzial in der Bevölkerung

Das epidemische Potenzial eines Influenzavirus wird vor allem durch die Übertragbarkeit des Virus bestimmt. Es ist wichtig zu erfassen, wie leicht und wie schnell sich das Virus von Mensch zu Mensch überträgt und sich somit ausbreitet. Dabei stellen sich u. a. folgende Fragen (s. Tab. 4): Wie ändert sich der Anteil der infizierten (oder erkrankten) Personen in der Bevölkerung von einer Zeiteinheit zur nächsten? Wie schnell steigt die Fallzahl an? Wie hoch ist der Anteil der Bevölkerung, der kreuzreagierende Antikörper und damit gegebenenfalls einen gewissen Schutz gegen das pandemische Influenzavirus aufweist? Antworten auf diese Fragen erlauben u. a. eine Einschätzung, wie sinnvoll (evtl. kurzfristige) Maßnahmen – wie z. B. präventive Schulschließungen – sein können, die das Ziel haben, die rasche Ausbreitung zu verhindern.

Das epidemiologische (Schwere-)Profil von Influenzaerkrankungen

Das epidemiologische (Schwere-)Profil von Influenzaerkrankungen kann durch die Beobachtung des Erkrankungsgeschehens in der Bevölkerung eingeschätzt werden. Dabei steht die Beantwortung von folgenden Fragen im Mittelpunkt (s. Tab. 5): Wie hoch ist die Krankheitslast auf Bevölkerungsebene, in der Primärversorgung, auf Krankenhausenebene und wie hoch ist die Anzahl der Todesfälle? Wie hoch ist der Anteil von Influenzaerkrankungen mit schwerem Krankheitsverlauf? Welche Risiko-

faktoren führen dazu, dass Personen schwer erkranken (z. B. Altersgruppen, Vorerkrankungen)? Sind antivirale Arzneimittel und Impfstoffe wirksam? Wie hoch ist der Anteil der Infizierten, die keine Symptome zeigen? Antworten auf diese Fragen erlauben u. a. eine Einschätzung, welcher Anteil der Bevölkerung erkrankt bzw. schwer erkrankt ist. Darüber hinaus lassen sich aus diesen Parametern wichtige epidemiologische Kenngrößen, wie z. B. die Letalität, ableiten. Weiterhin können einige dieser Indikatoren darüber Aufschluss geben, wie stark ein bestimmter Sektor im Gesundheitswesen zumindest von der „Nachfrageseite“ her belastet ist (z. B. der primärversorgende Bereich). Schließlich können die Werte auch mit saisonalen Wellen und früheren Pandemiewellen verglichen werden.

Die Ressourcenbelastung im Gesundheitsversorgungssystem

Während einer Pandemie steht vor allem die Gesundheitsversorgung der Bevölkerung im Vordergrund. Daher ist die Erfassung der Belastung von humanen und materiellen Ressourcen im Gesundheitsversorgungssystem wichtig. Darüber hinaus sind weitere öffentliche Dienstleistungen von Bedeutung. Die Ressourcenplanung und das Ressourcenmanagement sind Aufgaben der Länder. Für die Beurteilung der Lage in einer pandemischen Situation stehen folgenden Fragen im Mittelpunkt: Wie hoch ist der Anteil der Personen mit ARE in Arztpraxen? Wie hoch ist der Anteil von Influenzapatienten bezogen auf die Anzahl von Krankenhausbetten, medizinischem Personal, intensivmedizinischen Betten- und Beatmungsplätzen? Zur Beantwortung dieser Fragen können Daten aus der syndromischen Surveillance der Arbeitsgemeinschaft Influenza und Krankenhaussurveillance herangezogen werden (s. Tab. 6).

* In diesem Kapitel wird der Begriff „Risikoeinschätzung“ verwendet, der dem Begriff der „Einschätzung der Schwere“ (*severity assessment*), wie ihn die WHO oder CDC verwenden, entspricht. Dies hat den Grund, dass eine „Risikoeinschätzung“ umfassender ist und auch Parameter mit einschließt, die per se nichts mit der „Schwere“ zu tun haben, wie z. B. die Wirksamkeit von antiviralen Arzneimitteln aufgrund der Suszeptibilität des pandemischen Virus. Zum anderen impliziert die Verwendung des Begriffs „Schwere“, dass ein Schweregrad bestimmt werden kann, der für alle betroffenen Bereiche gilt, während hingegen eine der zentralen Erkenntnisse aus der Pandemie 2009 war, dass die Auswirkungen zeitlich, räumlich und auf verschiedenen Ebenen des Gesundheitssystems sehr unterschiedlich sein können. Darüber hinaus wird von der WHO und anderen Institutionen der Begriff der *clinical severity* verwendet für ein epidemiologisches Profil der Häufigkeitsverteilung der verschieden schwer verlaufenden Infektionen. Dies entspricht der Häufigkeit, mit der Patienten schwerere Verläufe durchmachen oder gar direkt oder indirekt an der pandemischen Influenzainfektion versterben.

Tabelle 4: Parameter zur kontinuierlichen, differenzierten Lagebeurteilung während einer Pandemie, Kriterium „Epidemisches Potenzial in der Bevölkerung“

Kriterium „Epidemisches Potenzial in der Bevölkerung“	
Parameter	Messgröße / Indikator
Anteil der autochthonen Influenzaerkrankungen an allen Influenzaerkrankungen	% der laborbestätigten Fälle gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) ohne Reiseanamnese pro Woche
Anteil der Influenzaerkrankten an allen exponierten Personen im Haushalt (HH), die durch einen Primärfall angesteckt wurden	HH- <i>attack rate</i> = Anzahl Personen mit laborbestätigter Influenza / Anzahl exponierter Personen
Anteil der Personen mit Influenzasymptomen an allen exponierten Personen (klinische <i>attack rate</i>) in Ausbrüchen (z. B. in Schule, Arbeitsumfeld)	% ILI = Anzahl Personen mit ILI / Anzahl exponierter Personen
Dynamik der Fallzahlen von Woche zu Woche a) Quantitativ-zeitlich	Wöchentlicher prozentualer Anstieg der Fallzahlen im ambulanten Bereich (Arbeitsgemeinschaft Influenza) im Vergleich zu Saisons vor der Pandemie
Dynamik der Fallzahlen von Woche zu Woche b) Geographisch	Geschwindigkeit der Flächenzunahme in Deutschland mit höchster Praxisindexkategorie (Arbeitsgemeinschaft Influenza)
Mittlere Anzahl an Influenzainfektionen durch einen Primärfall in einer suszeptiblen Bevölkerung	Basisreproduktionszahl R_0 (bzw. effektive Reproduktionszahl)
Suszeptibler Anteil der Bevölkerung (Grundimmunität)	% der Bevölkerung ohne kreuzreagierende Antikörper gegen das pandemische Virus (altersstratifiziert)
Art der Übertragung	Tröpfchen, Aerosol, Schmierinfektion
Infektiosität	Dauer und Ausmaß der Ausscheidung (a) von Virus-DNA, (b) reproduktionsfähiger Viren
Serielles Intervall	Mittlere Zeit zwischen dem Symptombeginn von zwei aufeinanderfolgenden Fällen
Virologische Charakterisierung	Bestimmung von Subtyp, genetischen Markern, genomischer Variation, Rezeptorbindung
Parameter aus Tiermodellen	z. B. Übertragbarkeit des Virus in Tieren

Tabelle 5: Parameter zur kontinuierlichen, differenzierten Lagebeurteilung während einer Pandemie, Kriterium „Epidemiologisches (Schwere)-Profil“

Kriterium „Epidemiologisches (Schwere)-Profil“	
Parameter	Messgröße / Indikator
Anzahl von Influenzaerkrankungen in der Bevölkerung	Exzessschätzung in den Daten eines Internet-basierten Erhebungssystems zu akuten Atemwegserkrankungen
Anzahl von Influenzaerkrankten, die einen Arzt aufsuchen	Exzessschätzung aus den Daten der AGI
Anzahl von hospitalisierten Erkrankten	Exzessschätzung aus den Aufnahmedaten von (Sentinel-) Krankenhäusern
Anzahl von intensivstationspflichtigen Erkrankten	Schätzung aufgrund von Einzelfällen oder Meldungen aggregierter Daten
Anzahl der Verstorbenen	Exzessschätzung auf Grundlage der Daten einer zeitnahen Gesamtmortalitätsstatistik
Anteil der hospitalisierten Influenzaerkrankten an allen Influenzaerkrankten oder der Bevölkerung	% der Influenzaerkrankten mit einer Exzess-J09-J18-Diagnose in Krankenhäusern oder % der Influenzaerkrankten mit einer Exzess-ARE (AGI)
Anteil der intensivpflichtigen Influenzaerkrankten an allen hospitalisierten Influenzaerkrankten	% der Influenzaerkrankten im Krankenhaus, die intensivpflichtig werden (z. B. Kohortenstudie)
Anteil der ECMO-Beatmeten bzw. Anteil der beatmeten Influenzaerkrankten an allen intensivpflichtigen Influenzaerkrankten / allen hospitalisierten Influenzaerkrankten / allen Influenzaerkrankten / der Bevölkerung	% der intensivpflichtigen Influenzaerkrankten / hospitalisierten Influenzaerkrankten / Influenzaerkrankten / der Bevölkerung, die ECMO-beatmet bzw. beatmet werden
Anteil der der Influenza zugeschriebenen Todesfälle an der Bevölkerung	% der Influenza zugeschriebenen Todesfälle an der Bevölkerung (Mortalität)
Anteil der Influenzatodesfälle an allen hospitalisierten Influenzaerkrankten / an allen Influenzaerkrankten	Anzahl der Verstorbenen / Anzahl von hospitalisierten Erkrankten Anzahl der Verstorbenen / Anzahl von Influenzaerkrankungen in der Bevölkerung
Charakteristika (schwerer) Fälle	Eigenschaften der Personen mit (schwerer) Influenzaerkrankung z. B. Altersgruppen, Grunderkrankungen im Vergleich zur Bevölkerung (z. B. Influenzaerkrankungen gemäß IfSG)
Art und Häufigkeit von primären und sekundären Krankheitsfolgen (viral / bakteriell)	z. B. Anteil der hospitalisierten Influenzafälle mit bakterieller Pneumonie
Antivirale Arzneimittel und Impfstoffe	Sind antivirale Arzneimittel und / oder Impfstoffe wirksam und verfügbar?
Virologische Charakterisierung	z. B. genetische Marker assoziiert mit schwerer Erkrankung
Parameter aus Tiermodellen	z. B. Krankheitsverlauf in Tieren

AGI: Arbeitsgemeinschaft Influenza

J09-J18-Diagnosen: Diagnosen werden nach den ICD-10 Codes erstellt – einer internationalen Diagnoseklassifikation, welche von der WHO herausgegeben wird.

ARE: Akute Respiratorische Erkrankung(en); ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung

Tabelle 6: Parameter zur kontinuierlichen, differenzierten Lagebeurteilung während einer Pandemie, Kriterium „Ressourcenbelastung“

Kriterium „Ressourcenbelastung“	
Parameter	Messgröße / Indikator
Relativer Anteil der Personen mit ARE in Arztpraxen	Praxisindex der Arbeitsgemeinschaft Influenza
Belastung der Krankenhäuser (Anteil der Influenzaerkrankungen an allen Neuaufnahmen pro Woche)	Anzahl der Influenzaerkrankungen / Anzahl aller Neuaufnahmen ins Krankenhaus pro Woche (z. B. zeitnahe Krankenhaussurveillance)
Bettenbelastung der Krankenhäuser	Anzahl der Krankenhausbetten / Intensivbetten / Beatmungsplätze / ECMO-Plätze, die durch Influenzaerkrankte belegt sind (z.B. zeitnahe Surveillance auf Intensivstationen)
Aufrechterhaltung der medizinischen Versorgung von Erkrankten	Ausfall von medizinischem Personal (z. B. Surveys)
Arbeitsausfälle und Schulabwesenheiten	% der Arbeitsausfälle, Schulabwesenheiten / alle Mitarbeiter, alle Schüler
Belastung der Kapazität im Laborwesen zur Influenzadiagnostik	Surveys in Laboren
Belastung der Kapazität im Öffentlichen Gesundheitswesen	Surveys

5.4. Durchführung der Risikoeinschätzung

Bevor die Pandemie Deutschland erreicht hat (sofern sie nicht in Deutschland ihren Anfang nimmt) und während der ersten Wochen einer Pandemie in Deutschland besteht die Notwendigkeit, sich auf Daten zu verlassen, die außerhalb von Deutschland erhoben wurden. Dabei sind die Daten verlässlicher, wenn sie aus Ländern mit einem gut etablierten Influenzasurveillance-system stammen (s. Teil I, Kapitel Surveillance des Krankheitsgeschehens). Ansätze zur Durchführung spezieller Studien sind in Teil II, Kapitel Surveillancekonzepte und Studien beschrieben. Auch wenn Informationen aus dem Ausland nur eingeschränkt auf Deutschland übertragbar sind, so sind sie doch eine wichtige Referenz.

Am Anfang einer Pandemie wird die Influenzaaktivität eher lokal zu beobachten sein, so dass einzelne Parameter näherungsweise in Ausbrüchen (Schulen, Haushalte etc.) bestimmt werden müssen, um eine grobe Einschätzung der Situation vornehmen zu können. Aus der Pandemie 2009 ist bekannt, dass dabei das epidemische Potenzial des Virus und das epidemiologische (Schwere-)Profil von Influenzaerkrankungen überschätzt werden, da einerseits

große Ausbrüche leichter erkannt werden als kleine Ausbrüche und andererseits schwere Erkrankungen leichter erkannt werden als milde Erkrankungen [1, 9, 10]. Für die Bewertung der Parameter ist es notwendig, als Vergleich Daten zu den jährlichen Influenzaepidemien (historische Influenzawellen) zur Verfügung zu haben.

Neben speziellen Studien sind die bereits während der saisonalen Influenza etablierten Surveillance-systeme die Hauptstütze für die Lageeinschätzung. Diese können wichtige virologische und epidemiologische Informationen liefern. Dabei gilt grundsätzlich, dass Vorgehensweisen und Strukturen wie Surveillance-systeme, die vor einer Pandemie etabliert wurden und sich bewährt haben, eine größere Chance haben, auch in Krisenzeiten zu funktionieren. Da es sich bei einer Pandemie um ein dynamisches Geschehen handelt, wird es nicht eine einmalige Risikoeinschätzung geben können, sondern diese wird fortwährend mit den jeweils verfügbaren Informationen ergänzt und neu bewertet werden müssen. Für die Bewertung der „Schwere“ der Pandemie wird das RKI wiederholt Risikoeinschätzungen erstellen, die dann zunehmend auf den Daten beruhen, die für Deutschland

zur Verfügung stehen werden und zunehmend differenzierter möglich sind [11]. Darüber hinaus kommt der Einschätzung von Expertengremien, wie dem Expertenbeirat Influenza, eine besondere Rolle zu, die ihre Einschätzungen auf den regelmäßig und systematisch erhobenen Parametern basieren. Der Expertenbeirat Influenza wurde im November 2012 konstituiert und berät das RKI auch während einer Influenzapandemie bei wissenschaftlichen Fragen zur Influenza.

Es ist nicht vorhersagbar, wann im Pandemiefall bestimmte Informationen zu den einzelnen Parametern vorliegen werden. Als Grundgerüst für eine kontinuierliche, differenzierte Risikoeinschätzung wäre eine Art Matrix denkbar, in der die benötigten Indikatoren – ähnlich wie in den Tabellen dieses Kapitels – fest vorgegeben sind. Im Pandemiefall müsste diese kontinuierlich geführt und dokumentiert werden und es sollte dokumentiert werden, ab welchen Zeitpunkten bestimmte Informationen für eine Risikoeinschätzung vorliegen und aus welchen Quellen (Veröffentlichungen, PROMED-Nachrichten (PROMED: *Program for Monitoring Emerging Diseases*), Surveillance-Berichten, Informationen aus Konferenzen oder anderen Treffen, und evtl. sogar persönlichen Gesprächen) diese stammen [11].

Das erarbeitete Konzept sollte nach Fertigstellung während der saisonalen Influenza erprobt werden, um sie auf die praktische Anwendbarkeit hin überprüfen zu können.

Stand: 8.12.2014

5.5. Literatur

1. Reed C, Biggerstaff M, Finelli L, et al.: Novel framework for assessing epidemiologic effects of influenza epidemics and pandemics. *Emerging infectious diseases* 2013;19(1):85–91
2. Garske T, Legrand J, Donnelly CA, et al.: Assessing the severity of the novel influenza A / H1N1 pandemic. *BMJ (Clinical research ed)* 2009; 339: b2840
3. Reed C, Angulo FJ, Swerdlow DL, et al.: Estimates of the prevalence of pandemic (H1N1) 2009, United States, April–July 2009. *Emerging infectious diseases* 2009;15(12):2004–7
4. World Health Organization: Pandemic Influenza Risk Management, WHO Interim Guidance. www.who.int/influenza/preparedness/pandemic/influenza_risk_management/en/index.html (2013)
5. Centers for Disease Control and Prevention: Influenza Risk Assessment Tool (IRAT), <http://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/tools/risk-assessment.htm> (2012)
6. Trock SC, Burke SA, Cox NJ: Development of an influenza virologic risk assessment tool. *Avian diseases* 2012;56(4 Suppl):1058–61
7. Nicoll A: Planning for uncertainty: a European approach to informing responses to the severity of influenza epidemics and pandemics. *Bulletin of the World Health Organization* 2011;89(7): 542–4
8. European Centre for Disease Prevention and Control: Risk Assessment. Seasonal influenza 2012 / 13 in Europe (EU / EEA countries). www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/influenza-season-risk-assessment-europe-2013.pdf (2013)
9. Presanis AM, De Angelis D, New York City Swine Flu Investigation T, et al.: The severity of pandemic H1N1 influenza in the United States, from April to July 2009: a Bayesian analysis. *PLoS medicine* 2009;6(12):e1000207
10. Wilson N, Baker MG: The emerging influenza pandemic: estimating the case fatality ratio. *Euro Surveill* 2009;14(26)
11. Robert Koch-Institut: Rückblick: Epidemiologie und Infektionsschutz im zeitlichen Verlauf der Influenzapandemie (H1N1) 2009. *Epid Bull* 2010;21

6. Klinische Bilder der Influenza

Zusammenfassung

Die Variabilität der klinischen Bilder der Influenza ist sehr breit. Unterschiede im klinischen Bild und in der Häufigkeit und Art der Komplikationen hängen sowohl von der Pathogenität und Virulenz des jeweiligen Typs/Subtyps des Influenzavirus als auch von der Alters- und Risikogruppe der Patienten ab. Bei Auftreten eines neuartigen Influenza A-Virus (vergangene Pandemie) wichen viele Aspekte der Erkrankung von dem ab, was aus saisonalen Influenzawellen von seit Jahren in der Bevölkerung zirkulierenden Viren bekannt ist und als typisch gilt. So waren beispielsweise jüngere Altersgrup-

pen stärker von schweren Krankheitsverläufen betroffen und ein größerer Anteil von Personen ohne Vorerkrankungen von schweren Krankheitsverläufen betroffen. Zudem wurde ein höherer Anteil an primären Viruspneumonien beobachtet und neue Risikofaktoren für schwere Krankheitsverläufe identifiziert. Daher besteht insbesondere zu Beginn einer Pandemie ein erheblicher Bedarf an schnellem Erkenntnisgewinn, mit dem Ziel, alle Personen mit einem höheren Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf den verfügbaren Präventions- und Therapieoptionen zuzuführen.

6.1. Einleitung

Bei einer Influenzapandemie können viele Aspekte der Erkrankung von dem abweichen, was aus saisonalen Influenzawellen bekannt ist und als typisch gilt. Erst im Verlauf einer Pandemie kristallisieren sich Besonderheiten heraus. In diesem Kapitel werden die typischen Symptome, Befunde, Komplikationen und Risikofaktoren für Komplikationen der saisonalen Influenza dargestellt und – wo möglich – mit Besonderheiten bei Infektion durch pandemische Viren verglichen. Bei der Unterscheidung zwischen saisonalen und pandemischen Viren ist zu beachten, dass auch pandemische Viren saisonal werden, wenn sie nach einer Pandemie weiterhin in den saisonalen Wellen zirkulieren. Der bedeutende Unterschied zwischen pandemischen und saisonalen Influenzaviren ist, wie lange die Viren bereits in der Bevölkerung zirkulieren. Auf Besonderheiten im Kindesalter, bei älteren Menschen und bei Schwangeren wird in gesonderten Abschnitten eingegangen. Dieses Kapitel basiert auf einer systematischen Literatursuche nach Reviews zu Influenza und Komplikationen von Influenza sowie auf weiteren Artikeln zu Influenza, die vom Expertenbeirat Influenza als bedeutsam eingestuft wurden.

6.2. Allgemeines klinisches Bild bei Erwachsenen

6.2.1. Symptome und Befunde bei saisonalen Influenzaerkrankungen

Die Variabilität einer saisonalen Influenzaerkrankung ist groß. Die Erkrankung kann symptomarm verlaufen, zu Komplikationen führen, aber auch sehr schwere Verläufe bis zum Tod nehmen. Der Beginn einer Influenzaerkrankung ist häufig abrupt. Innerhalb von 1–4 Stunden können die Patienten Schüttelfrost und Fieber, eine ausgeprägte Schwäche und Mattigkeit, Appetitlosigkeit, Kopf-, Muskel- und Gliederschmerzen entwickeln. Weitere Symptome können trockener Husten, Schnupfen, Halsschmerzen und Heiserkeit sein [1]. In der Regel geht die Schwere der Symptomatik mit der Höhe des Fiebers einher: Je höher das Fieber, desto ausgeprägter ist die Gesamtsymptomatik.

Das Vorhandensein von Fieber ist jedoch nicht zwangsläufig Voraussetzung für eine Influenzaerkrankung. Das Fieber stellt sich im Wesentlichen gleichbleibend dar, wechselnde Verläufe sind seltener. Tritt Fieber auf, bestehen die erhöhten Temperaturen 3–4 Tage lang. Kommt es nach dem Abklingen des primären Fiebers erneut zu fieberhaften

Temperaturen, ist an Komplikationen einer Influenza zu denken, wie z. B. eine Pneumonie [2, 3].

Die Konjunktiven können gerötet sein, es besteht häufig eine vermehrte Tränenproduktion sowie Schnupfen. Die Mund- und Rachenschleimhaut ist gerötet. Bei manchen Patienten finden sich zum Teil vergrößerte und druckschmerzhafte Halslymphknoten. Der thorakale Perkussionsbefund ist in aller Regel ohne Auffälligkeiten und nur bei Komplikationen verändert. Auskultatorisch ist eine Verschärfung des Atemgeräusches möglich, Rasselgeräusche finden sich primär nicht. Bei Patienten mit einer chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankung oder einem Asthma bronchiale kann es zur Exazerbation mit ausgeprägter obstruktiver Ventilationsstörung kommen.

Abhängig vom Influenzavirus und der betroffenen Population kann die Symptomausprägung sehr variabel sein. Hayward et al. verglichen in einer bevölkerungsbasierten, britischen Studie mehrere Influenzasaisons mit der pandemischen Influenza 2009 sowie mit Infektionen durch nicht-Influenzaviren [4]. Nur 46 % aller Menschen mit PCR-gesicherter Influenza jeglichen Typs hatten Fieber über 37,8 °C (95 %-KI 40–53 %). Ähnliche Ergebnisse zeigte auch eine Studie in Hong Kong, in der Husten und eine laufende Nase die beiden meistgenannten Symptome bei ARE-Patienten (ARE: akute respiratorische Erkrankungen) mit PCR-gesicherter Influenza waren (82–95 % und 76–93 %), Fieber hingegen nur bei 41–51 % auftrat [5].

Patienten mit nachgewiesener A(H1N1)pdm09-Influenza hatten gegenüber Patienten mit Infektionen durch nicht-Influenzaviren häufiger Fieber, das Gefühl von Fieber, Muskelschmerzen und Husten, hingegen seltener Schnupfen, eine laufende und eine verstopfte Nase [4].

Die Symptome bei saisonaler A(H3N2)-Influenza im Vergleich zur pandemischen A(H1N1)-Influenza waren hingegen schwerer: Patienten hatten häufiger das Gefühl von Fieber, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Schnupfen sowie eine laufende und verstopfte Nase. Patienten mit nachgewiesener Influenza B-Infektion hatten gegenüber der A(H1N1)pdm09-Influenza lediglich häufiger das Gefühl von Fieber und eine verstopfte Nase [4].

Die Symptomatik hängt auch vom Alter der Betroffenen ab. Während bei älteren Menschen in 55 % der Fälle (Spannweite 25–60 %) Dyspnoe auftritt, sind Gelenkschmerzen ein häufiges Symptom bei jüngeren Erwachsenen (42 %, Spannweite 19–63 %) und Halsschmerzen ein häufiges Symptom bei Kindern und jüngeren Erwachsenen (64 %, Spannweite 43–83 %) [1]. Die Fieberreaktion kann im fortgeschrittenen Lebensalter fehlen oder deutlich geringer ausfallen [5].

6.2.2. Besonderheiten pandemischer Influenzaerkrankungen

Die Variabilität pandemischer Influenzaerkrankungen ist ebenso wie die saisonaler Erkrankungen groß. Daher besteht insbesondere zu Beginn einer Pandemie ein erheblicher Bedarf an schnellem Erkenntnisgewinn, mit dem Ziel, alle Personen mit einem höheren Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf den verfügbaren Präventions- und Therapieoptionen zuzuführen. Abhängig vom Studiensetting, z. B. ambulante versus hospitalisierte Patienten, der untersuchten Region, der Immunitätslage der Population etc., fallen die in wissenschaftlichen Untersuchungen beschriebenen Besonderheiten der pandemischen Influenza gegenüber der saisonalen Influenza unterschiedlich aus. In den vier großen Pandemien 1918 („Spanische Grippe“), 1957/58 („Asiatische Grippe“), 1968 („Hongkong-Grippe“) und 2009 („Schweinegrippe“) zeigten sich allerdings Besonderheiten, die hier kurz dargestellt werden.

Pandemie 1918

Die Pandemie 1918 (Spanische Grippe) wurde durch ein Influenza A-Virus vom Subtyp A(H1N1) verursacht. In der Pandemie 1918 begann die Influenzaerkrankung zunächst mit geringer Allgemeinsymptomatik und Fieber. Die meisten Patienten gesundeten nach einer Woche ohne weitere Probleme, ein Teil der Patienten entwickelte nach einigen Tagen mit milden Symptomen eine schwere hämorrhagische Pneumonie, die wahrscheinlich bakteriell bedingt war [6]. Die Patienten wurden zyanotisch, delirant und inkontinent. Es traten Atemnot und blutig-tingierter Auswurf auf, welchen die Patienten kaum abhusten konnten. Viele verstarben nach weiteren 1–2 Tagen [7].

Pandemie 1957/58

Die Pandemie 1957/58 (Asiatische Grippe) wurde durch das Influenzavirus A(H₂N₂) ausgelöst. Je nach Land unterscheiden sich die Berichte. Zwei Beispiele: In einer Studie aus der damaligen Sowjetunion wird hervorgehoben, dass während der ersten Influenzawelle, die im Sommer stattfand, Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen sowie ein schweres allgemeines Krankheitsgefühl führende Symptome waren [8]. Symptome des oberen Respirationstraktes waren eher mild, häufiger als erwartet traten dafür Übelkeit, Erbrechen und Durchfall auf. Bei der zweiten Influenzawelle im Herbst zeigten sich insgesamt schwerere Verläufe mit einer häufigeren Beteiligung des Respirationstraktes und Pneumonie – sowohl viral als auch sekundär bakteriell – als häufige Komplikation. Insgesamt waren die Patienten länger krank (Arbeitsunfähigkeit über sieben Tage) als während der saisonalen Influenza (Arbeitsunfähigkeit weniger als fünf Tage). Symptomfreie Infektionen waren seltener als während der saisonalen Influenza. In Polen wurde das klinische Bild hingegen als grundsätzlich eher mild beschrieben. Die Inzidenz der Influenza war bei Kindern und Jugendlichen am höchsten. Gleichwohl stieg die Mortalität insbesondere bei Erwachsenen, weniger bei Schulkindern und praktisch nicht bei Säuglingen und Kleinkindern. Patienten, die hospitalisiert werden mussten, litten an einer Vielzahl von Komplikationen, am häufigsten an Pneumonie und Kreislaufproblemen [9].

Pandemie 1968

Die Pandemie 1968 (Hongkong-Grippe) wurde durch das Virus A(H₃N₂) ausgelöst. Das klinische Erscheinungsbild ähnelte dem der Asiatischen Grippe von 1957. Primäre und sekundäre Pneumonien waren die häufigsten Komplikationen. Ältere Patienten sowie Patienten mit anderen akuten und chronischen Erkrankungen hatten das größte Risiko, eine Pneumonie zu entwickeln und zu versterben [10]. Dies wird auch in einem Bericht aus der ehemaligen Sowjetunion bestätigt [11].

Pandemie 2009

Am besten beschrieben ist die Influenzapandemie, welche 2009 durch das Influenzavirus A(H₁N₁) pdm09 ausgelöst wurde. Während dieser Pandemie zeigten 8–32 % der Infizierten einen milden Verlauf ohne Fieber. Neben den typischen Beschwer-

den (Fieber, Husten, manchmal begleitet von Halschmerzen und Schnupfen) litt ca. ein Viertel der hospitalisierten Influenzapatienten an gastroenterischen Beschwerden, d.h. Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoen. Das ist deutlich häufiger als bei saisonaler Influenza [12]. Auch die Rate an röntgenologisch bestätigten pulmonalen Infiltraten war auffällig hoch, mit z. B. 28 % der auf allgemeinen Stationen hospitalisierten Patienten [13].

6.3. Komplikationen der Influenzaerkrankung

6.3.1. Art der Komplikationen

Dyspnoe, Tachypnoe, Brustschmerz, Hämoptysen, verlängertes oder wiederkehrendes Fieber, Exsikkose und neurologische Symptome sind Hinweise auf einen schweren Verlauf bzw. die Entwicklung von Komplikationen [12]. Komplikationen können sich sowohl bei der Erkrankung an einer saisonalen wie auch an einer pandemischen Influenza entwickeln und bei schweren Verläufen zum Tode führen (s. Tab. 7). Im Folgenden werden die häufigsten Komplikationen einer Influenzainfektion kurz dargestellt. Ferner wird – wenn möglich – berichtet, in welchen Pandemien diese Komplikationen besonders häufig aufgetreten sind.

Primär virale Pneumonie

In Abhängigkeit von den zirkulierenden Virusstämmen und -subtypen kann die Influenza eine primär virale Pneumonie bedingen. Neben der klassischen Influenzasymptomatik (z. B. Fieber und trockener Husten) ist diese Erkrankung durch eine zunehmende Dyspnoe, insbesondere bei Belastung, Tachypnoe und in schwerwiegenden Fällen durch die Entwicklung einer Zyanose charakterisiert. Darüber hinaus persistiert das Fieber deutlich länger. Bei der körperlichen Untersuchung einer viralen Pneumonie sind feuchte, feinblasige Rasselgeräusche auskultierbar. Die primär virale Pneumonie kann zu einem sich sehr schnell entwickelnden akuten respiratorischen Versagen (ARDS) führen.

In früheren Pandemien traten bei viralen Pneumonien auch Hämoptysen auf. Bei dieser Form

Tabelle 7: Komplikationen der Influenzainfektion

Organ	Erkrankung
Lunge und Atemwege	Virale Pneumonie, bakterielle Pneumonie (häufig auch Mischformen), Exazerbation obstruktiver Atemwegserkrankungen (COPD, Asthma), Pseudokrupp
Zentrales Nervensystem	Enzephalitis, Reye-Syndrom
Leber	Leberfunktionsstörungen, Reye-Syndrom
Herz	Myokarditis, Herzinsuffizienz
Muskulatur	Myositis, im Extremfall dadurch bedingte Schädigung der Niere

COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

der hämorrhagischen Influenzapneumonie handelt es sich um ein hochgefährliches Krankheitsbild, das nicht selten zum Tode führt [14]. In der Pandemie von 1957 zeigte sich häufig eine primär virale Pneumonie [15]. Während der Pandemie 2009 war eine virale Pneumonie mit schwerer Hypoxämie, ARDS und Multiorganversagen das führende klinische Syndrom, das zur Hospitalisierung auf Intensivstationen geführt hat: Etwa 49–72 % der Aufnahmen auf Intensivstationen im Zusammenhang mit einer A(H1N1)pdm09-Infektion sind auf die virale Pneumonie zurückzuführen [12]. Dieses Syndrom entwickelte sich in der Regel zügig, d. h. 4–5 Tage nach dem Beginn der klinischen Symptomatik der Grippe [13] und führte zu einer hohen Auslastung der ECMO-Plätze (ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung) mit zeitweilig stark eingeschränkten Aufnahmekapazitäten [16].

Sekundäre bakterielle Pneumonie

Eine gefürchtete Komplikation der Influenza, insbesondere im fortgeschrittenen Lebensalter, ist die Entwicklung einer sekundären bakteriellen Pneumonie, die bei der saisonalen Influenza bei 4–8 % der Influenzapatienten jenseits des sechzigsten Lebensjahres erwartet werden muss [17] (s. Kapitel Virologische Grundlagen und diagnostischer Nachweis). Die häufigsten bakteriellen Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie in Deutschland sind *Streptococcus pneumoniae* (40–50 %), gelegentlich *Hämophilus influenzae*, *Mycoplasmas pneumoniae*, *Enterobacteriaceae* (5–10 %), seltener (< 5 %) *Legionella spp.*, *Staphylococcus aureus* und *Chlamydia pneumoniae* [18] (s. Kapitel Pandemie-relevante Arzneimittel). Bakterielle Co-Infektionen sind verantwortlich für 30–90 % der saisonalen und pandemischen Influenzafälle [19]. Eine

Studie in Mäusen zeigte, dass die Höhe der Neuraminidaseaktivität, die in verschiedenen Influenza-subtypen unterschiedlich ist, mit dem Auftreten einer sekundären Pneumonie durch Pneumokokken korreliert war [2].

Das Krankheitsbild ist klinisch relativ charakteristisch, da es 2–3 Tage nach dem Rückgang des durch die Influenzainfektion bedingten Fiebers erneut zu steigenden Temperaturen kommt. Darüber hinaus entwickelt sich die klassische klinische Präsentation einer bakteriellen Pneumonie mit Husten, eitrigem Auswurf sowie einer belastungsabhängigen Dyspnoe. Bei Pleurabeteiligung treten atemabhängige Schmerzen auf [18].

Besondere Risikofaktoren für eine sekundäre bakterielle Pneumonie sind die chronisch-obstruktive Atemwegserkrankung, das Lungenemphysem sowie weitere Lungenerkrankungen, wie z. B. Bronchiektasen. Darüber hinaus scheinen auch Patienten mit einer Herzinsuffizienz vermehrt unter solchen Komplikationen zu leiden. Der wichtigste Risikofaktor ist jedoch vermutlich das fortgeschrittene Lebensalter [3].

Die hämorrhagischen Pneumonien der Influenzapandemie von 1918, an der viele Menschen verstarben, sind wahrscheinlich auf sekundäre bakterielle Infektionen zurückzuführen. Während der Pandemie 2009 wurde eine bakterielle Pneumonie bei 20–24 % der auf Intensivstationen behandelten Influenzapatienten vermutet und bei 26–38 % der verstorbenen Patienten nachgewiesen [12]. Die primär virale und sekundär bakterielle Pneumonie können auch gemeinsam auftreten.

Neurologische Komplikationen

Mit Influenza assoziierte neurologische Komplikationen können zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Beginn der Erkrankung auftreten. Das Spektrum der neurologischen Symptome ist vielfältig, z. B. Fieber mit Verwirrtheit bis hin zum Koma, Krampfanfälle etc. In Abhängigkeit von weiteren Befunden wird grob zwischen einer Enzephalitis (Zeichen einer Infektion im Liquor) und einer Enzephalopathie (azellulärer Liquor und fehlender Nachweis einer Infektion in Biopsien) unterschieden [20]. Wie die Symptomatik ist auch der Verlauf sehr variabel und kann bei einem Teil der Patienten zum Tod durch ein sich rasch entwickelndes Hirnödem führen. Neurologische Komplikationen gehen mit einer hohen Sterblichkeit (> 25 %) und einer Vielzahl von bleibenden neurologischen Schäden (20 %) einher [21]. Auch über das Auftreten eines Guillain-Barré-Syndroms in der Folge einer Influenzainfektion ist berichtet worden [22, 23].

Genauere Daten zur Häufigkeit neurologischer Komplikationen während der Influenzapandemien liegen nicht vor. In einer Übersichtsarbeit über die Pandemie 2009 kommt Davis zu dem Schluss, dass Häufigkeit und Ausprägung von neurologischen Komplikationen wie Fieberkrämpfe bei Kindern, Enzephalitis mit und ohne Krämpfe, fokale neurologische Syndrome und das Guillain-Barré-Syndrom sich nicht von saisonalen Influenza A-Wellen unterscheiden [24].

Weitere Komplikationen

Weitere Komplikationen einer Influenza sind Myokarditis und Myositis. Aufgrund ihrer Seltenheit ist eine Inzidenz dieser Komplikationen nicht sicher zu bestimmen. In Japan wurden z. B. 15 von 198 Todesfällen während der Influenzapandemie 2009 auf eine Myokarditis zurückgeführt – bei 20,61 Millionen mit Influenza A(H1N1)pdm2009-Infizierten. Eine unkomplizierte und deshalb meist nicht diagnostizierte myokardiale Mitbeteiligung bei einer Influenzainfektion ist hingegen sehr viel häufiger; laut einer Übersichtsarbeit ist diese bei 0–10 % der Infizierten zu finden [25]. Die Symptome einer Myokarditis sind unspezifisch. Häufig klagten die Patienten über Luftnot und Brustschmerz.

Die Myositis tritt häufiger bei Kindern und Jugendlichen als bei Erwachsenen auf und es sind

Häufungen im Zusammenhang mit Influenza B beschrieben [26, 27]. Typischerweise verspüren die Patienten Schmerzen und Schwäche in den Wadenmuskeln allein oder zusätzlich in anderen Muskelgruppen. Der klinische Verlauf ist meist mild und selbstlimitierend. Seltene Komplikationen der Myositis sind Rhabdomyolyse und Niereninsuffizienz.

6.3.2. Risiko für Komplikationen

Ob Komplikationen auftreten und welcher Art sie sind, hängt sowohl von patientenseitigen (endogenen) Faktoren wie dem Alter, Grunderkrankungen und Immunstatus als auch von den pathogenen Eigenschaften der Viren ab. Komplikationen können in jedem Lebensalter auftreten, betreffen während der saisonalen Influenza jedoch vorrangig Personen höheren Alters sowie Personen mit Grunderkrankungen (Herz-, Lungen-, Nieren- und Lebererkrankungen, Diabetes und andere Stoffwechselerkrankungen, Tumoren, Immundefekte, neurologische Vorerkrankungen usw.).

Kinder und Schwangere sind weitere gefährdete Gruppen. Risikofaktoren bei Kindern für einen schweren Verlauf der Influenzainfektion während der Pandemie 2009 waren pulmonale Vorerkrankungen, infantile Zerebralparese und Entwicklungsstörungen [28]. Eine Studie unter hospitalisierten Kindern während der Pandemie 2009 in Deutschland zeigte, dass 75 % der Kinder eine Grunderkrankung aufwiesen (57 % Störungen bei der Entwicklung des Nervensystems, 38 % chronische Atemwegserkrankungen, 16 % Immundefizienz und 13 % Herzerkrankungen) [29].

Insgesamt gilt, dass Risikogruppen für schwere Verläufe, die von saisonalen Influenzaepidemien bekannt sind, grundsätzlich auch Risikogruppen in der Pandemie darstellen. Eventuell kommen in einer pandemischen Situation weitere Risikogruppen hinzu. Es ist jedoch festzuhalten, dass es auch immer wieder Fälle gibt, in denen Menschen ohne Grunderkrankungen und Risikofaktoren schwer erkranken. In der Pandemie von 2009 hatten 53 % der Patienten, die in ein ARDS-Schwerpunktzentrum verlegt wurden, keine Vorerkrankungen [16].

Ein in den vier Pandemien von 1918, 1957, 1968 und 2009 besonders auffälliges Merkmal war die überdurchschnittlich hohe Erkrankungsrate in jüngeren Bevölkerungsgruppen [13]. Der Altersmedian von hospitalisierten Patienten in den USA während der Pandemie 2009 lag bei 47 Jahren, während der saisonalen Influenzasaisons 2005–2010 hingegen bei 68 Jahren [30]. Ähnliche Altersunterschiede zeigten sich bei vorwiegend ambulanten Patienten in Australien – bei insgesamt deutlich geringerem Alter (Durchschnittsalter 26 Jahre bei Patienten mit pandemischer Influenza 2009 vs. 36 Jahre bei Patienten mit saisonaler Influenza) [31].

Auch das Risiko für spezifische Komplikationen kann sich zwischen saisonalen und pandemischen Influenzainfektionen unterscheiden. In der Untersuchung von Reed et al. in den USA hatten hospitalisierte Patienten während der H1N1-Pandemie 2009 ein erhöhtes Risiko für Komplikationen der unteren Atemwege, septischen Schock, Organversagen, intensivmedizinische Behandlung, Beatmungsnotwendigkeit und Tod im Vergleich zu Patienten mit saisonaler Influenza. Bei jungen Erwachsenen war das Risiko – je nach Komplikation – um den Faktor 2–4 gegenüber der saisonalen Influenza erhöht [30]. In Mexiko war im Jahr 2009 die Sterblichkeit an Pneumonie bei den 5- bis 50-Jährigen sogar 7,6–10,7-fach höher als 2008/2009 [13].

Die Häufigkeit schwererer Verläufe bei jüngeren Menschen darf jedoch nicht mit der sog. *Case-Fatality-Rate* verwechselt werden. Die *Case-Fatality-Rate* ist der Anteil von Verstorbenen an allen Erkrankten. Bei Kindern bis 17 Jahre lag die *Case-Fatality-Rate* 2009 in Kalifornien mit 0,01–0,05 deutlich niedriger als bei Erkrankten, die 18 Jahre und älter waren. Bei diesen betrug die *Case-Fatality-Rate* etwa 0,1. Das bedeutet, dass ältere Menschen während der Pandemie 2009 zwar weniger oft schwer erkrankten, bei einer Erkrankung jedoch häufig schwere und tödliche Verläufe zeigten [12, 13, 32].

Passend zur allgemein jüngeren Risikopopulation verschob sich bei den Pandemien das Spektrum der Begleiterkrankungen von schwer Erkrankten in Bereiche, die eher typisch für die jüngere Bevölkerung sind. So zeigte sich während der Pandemie 2009 ein erhöhtes Komplikations-

risiko für Menschen mit Übergewicht (*body mass index* $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) [33, 34].

Schwangere Frauen sind ebenfalls einem deutlich erhöhten Risiko für schwere Verläufe mit erhöhter Sterblichkeit und/oder Schwangerschaftskomplikationen ausgesetzt [7, 12, 15, 30]. 1957 waren Patienten mit Herz- und Lungen-erkrankungen von Komplikationen besonders betroffen [15].

Während einer Influenzapandemie können also häufiger schwere Krankheitsverläufe beobachtet werden, die mit einer deutlich höheren Zahl hospitalisierter Patienten einhergehen. Auch die Zahl der tödlichen Verläufe kann deutlich ansteigen. Es ist jedoch von sehr starken regionalen Unterschieden auszugehen. Während der letzten Pandemie 2009/2010 zeigten sich besonders in den USA und Mexiko zahlreiche schwere Verläufe, in Großbritannien hingegen im Schnitt mildere Verläufe mit geringerer Letalität [12, 35]. In Deutschland betrug die Mortalität 3,1 (95%-KI: 2,7–3,5) pro eine Million Einwohner – und war damit im Vergleich zu anderen europäischen Ländern relativ gering [32].

In einer Übersichtsarbeit zu Risikofaktoren für Komplikationen stellten Mauskopf et al. fest, dass diese je nach Studie deutlich variierten und viele Informationen fehlten [36]. Es besteht insbesondere Forschungsbedarf hinsichtlich der Wirkung prophylaktischer Maßnahmen bei Risikopatienten (s. Kapitel Pandemierelevante Arzneimittel).

6.4. Klinisches Bild bei Kindern

Alle für das Erwachsenenalter beschriebenen Symptome können auch bei Kindern auftreten, jedoch finden sie sich in Abhängigkeit vom Lebensalter mit unterschiedlicher Häufigkeit. So können Säuglinge und junge Kinder lediglich unspezifisch anmutendes Fieber aufweisen [1]. Im Kindesalter steigt im Rahmen der saisonalen Influenza die Häufigkeit von Fieberkrämpfen an. Das Fieber ist bei Kindern meist höher als bei Erwachsenen und kann 41 °C erreichen. Auch Übelkeit und Erbrechen treten bei Kindern und Jugendlichen deutlich häufiger als bei Erwachsenen auf [1]. Bei Kindern sind unspezifische Virusexantheme häufiger. Bei jüngeren

Kindern kommt es wegen der Schleimhautschwellung häufiger zur Entwicklung einer Otitis media (bis zu 30%). In der Altersgruppe der unter 2-Jährigen ist die Otitis media die häufigste Komplikation [37–40]. Die pulmonale Symptomatik im Kindesalter wird durch Enge und erhöhte Reagibilität der Atemwege hervorgerufen. Neben dem Bild der stenosierenden subglottischen Laryngotracheitis („Pseudokrupp“), wird im Gegensatz zum Erwachsenen gehäuft eine obstruktive Bronchitis/Bronchiolitis diagnostiziert. Die durch das Influenzavirus ausgelöste Bronchopneumonie kann sich bei Kindern bereits sehr früh manifestieren oder im Sinne einer bakteriellen Zusatzinfektion als Komplikation im Verlauf der Influenza auftreten und bei foudroyantem Verlauf zum respiratorischen Versagen mit Todesfolge führen. Bei Säuglingen können die respiratorischen Symptome in den Hintergrund treten und das klinische Bild eher dem einer bakteriellen Sepsis entsprechen.

Die Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) kann im Kindesalter zu einer lebensgefährlichen Komplikation, dem *Reye*-Syndrom führen. Hierbei handelt es sich um eine akute Enzephalopathie in Kombination mit fettiger Degeneration der Leber. Dieser Wirkstoff sollte Kindern daher nicht verabreicht werden [41–43]. Zur Fiebersenkung sollte auf andere Wirkstoffe ausgewichen werden.

Nach durchgemachter Influenzaerkrankung kann bei Kindern und Jugendlichen eine verlängerte Rekonvaleszenz mit einer postinfektiösen Hyperreagibilität der Atemwege auftreten. Diese ist durch quälenden pertussiformen Reizhusten und/oder eine persistierende obstruktive pulmonale Symptomatik in der Ausatmung (engl. *wheezing*) gekennzeichnet.

Insgesamt sind besonders Kinder unter 2 Jahren von Komplikationen der Influenza bedroht [37].

6.5. Besonderheiten des klinischen Bildes bei älteren Patienten

Bei älteren Personen ist zu beachten, dass die Influenza zu Bewusstseinsstörungen bis hin zu akuter Verwirrtheit führen kann [44, 45]. Die Fieberreaktion kann im fortgeschrittenen Lebensalter fehlen

oder deutlich geringer ausfallen [5]. Aufgrund der im Alter häufig vorhandenen chronischen Erkrankungen, insbesondere des kardiovaskulären Systems und der Atemwege, ist die Häufigkeit von Komplikationen bei älteren Menschen deutlich erhöht, insbesondere die Häufigkeit der sekundären bakteriellen Pneumonie.

6.6. Schwangere

Eine weitere Risikogruppe für schwere Verläufe sind Schwangere und Wöchnerinnen [12, 15, 30]. Auch hier ist auf die Besonderheiten des jeweiligen Pandemievirus zu achten. Von einer erhöhten Mortalität Schwangerer wird in den Berichten über die Pandemie 1918 [7] und 1957 gesprochen. Dies war auch in der Pandemie von 2009 der Fall, während der Schwangere ein viermal höheres Risiko der Hospitalisierung hatten (relatives Risiko 4,3; 95%-KI: 2,3–7,8) [46]. Betroffen waren insbesondere Schwangere im 2. und 3. Trimenon sowie Wöchnerinnen [13]. Das erhöhte Risiko von Schwangeren und Wöchnerinnen, sich zu infizieren und Komplikationen zu erleiden, wird auch bei der saisonalen Influenza beobachtet [46]. Schwangere, die an Influenza erkrankt sind, erleiden häufiger eine Fehl-, Früh- oder Totgeburt. Dies ist insbesondere für die Pandemien 1918 und 1957 beschrieben worden [1]. Vor diesem Hintergrund besteht eine Impfpflicht für Schwangere – generell ab dem 2. Schwangerschaftsdrittel, bei erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens (z. B. Asthma oder Diabetes) ab dem 1. Schwangerschaftsdrittel [47].

6.7. Infektiosität

Bei Erwachsenen wird davon ausgegangen, dass bereits 24 Stunden vor dem Einsetzen der Symptome eine so hohe Virusausscheidung (Infektionsdosis) erreicht wird, dass Ansteckungsfähigkeit gegeben ist. Bei kleinen Kindern kann die Virusausscheidung bereits 1–2 Tage vor dem eigentlichen symptomatischen Krankheitsbeginn starten, jedoch ist dies nicht eindeutig belegt. Bei gesunden Erwachsenen endet die Virusausscheidung in der Regel innerhalb einer Woche, bei Kindern insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern kann

die Virusausscheidung bis zu 21 Tagen bestehen bleiben [41]. Die Virusausscheidung von immunsupprimierten Patienten kann je nach Intensität der Immunsuppression über Wochen bis zu Monaten persistieren [48–52]. Weitere Informationen zu Infektiosität finden sich im Kapitel Epidemiologie.

6.8. Besonderheiten bei Infektion durch weitere Influenzaviren

Neben den saisonal zirkulierenden Influenzaviren sowie den Viren, die die vier Pandemien von 1918, 1957, 1968 und 2009 auslösten, gibt es eine Reihe von Influenzaviren, die zu zoonotischen Erkrankungen bei engem Kontakt mit infektiösen Viren geführt haben und deren Verbreitung im Rahmen einer Pandemie befürchtet wird. Ein Fokus wird auf die Erreger der Vogelgrippe gelegt:

A(H5N1)

Das klinische Bild ist von einer schweren viralen Pneumonie gekennzeichnet, die häufig und schnell (im Median innerhalb von 4 Tagen) zu ARDS führt. Die Pneumonie ist in der Mehrzahl der Fälle begleitet von Fieber und Husten, häufig auch Dyspnoe. Die Mortalität unter den Erkrankten ist mit ca. 60 % sehr hoch, am höchsten bei Jugendlichen und geringer bei 50-Jährigen und Älteren. Die meisten infizierten Patienten hatten keine Risikofaktoren [53].

A(H7N9) und andere H7-Influenzaviren

Das klinische Bild ist – ähnlich wie bei der Erkrankung an A(H5N1) – durch eine schnell fortschreitende Pneumonie geprägt mit den häufigen Symptomen Fieber, Husten und Dyspnoe. Komplikationen umfassen ARDS, septischen Schock und Multiorganversagen. Es gibt aber auch Erkrankte mit milder klinischer Symptomatik, ca. 20 % der Erkrankten sind verstorben.

Humane Infektionen mit anderen H7-Influenzaviren [A(H7N2), A(H7N3) und A(H7N7)] wurden sporadisch berichtet. Die meisten Infektionen erfolgten im Zusammenhang mit einem Ausbruch der Erkrankungen bei Geflügel. Die erkrankten Menschen litten an Konjunktivitis und milden Symptomen der oberen Atemwege. Es gab einen Todesfall [54].

Vergleich zwischen A(H1N1), A(H5N1) und A(H7N9)

Wang et al. verglichen aufgrund einer Infektion mit den Influenzasubtypen A(H7N9), A(H5N1) und A(H1N1)pdm09 hospitalisierte Patienten in China und Vietnam. Die mit A(H7N9) infizierten Patienten waren im Median älter (63 Jahre vs. 26 Jahre bei A(H5N1) und 25 Jahre bei A(H1N1), $p < 0,001$) und häufiger männlich als die anderen Patientengruppen. Nach Adjustierung für Alter und Geschlecht hatten sie häufiger eine koronare Herzerkrankung und mussten länger im Krankenhaus behandelt werden als Patienten mit A(H5N1) und A(H1N1)pdm09.

Die klinischen Symptome wurden zwischen A(H7N9) und A(H5N1) verglichen: Patienten mit A(H7N9)-Infektion hatten statistisch signifikant häufiger Fieber (94 vs. 74 %), produktiven Husten (57 vs. 37 %), gelbes Sputum (31 vs. 16 %), Hämoptysen (24 vs. 8 %) und signifikant seltener trockenen Husten (16 vs. 48 %) sowie gastrointestinale Symptome (14 vs. 32 %). Die Todesrate war mit 55 % am größten in der Gruppe der mit A(H5N1)-Infizierten (zu A(H7N9) wurden keine konkreten Angaben gemacht). Insgesamt schlussfolgern die Autoren, dass eine Erkrankung an Influenza A(H7N9) stark von Wirtsfaktoren abhängt: Ältere Menschen haben häufiger eine koronare Herzerkrankung, haben in China und Vietnam häufiger Kontakt zu Tieren und ein größeres Risiko, bei Kontakt zu infizierten Tieren selbst zu erkranken [55].

A(H3N2)v

Influenza A-Viren, die in der Schweinepopulation zirkulieren und eine humane Infektion verursachen, werden als »Variante« bezeichnet und mit einem »v« gekennzeichnet. A(H3N2)v-Viren haben 2012 zu einem größeren Ausbruch in den USA geführt und wurden dort seitdem sporadisch nachgewiesen. Infektionen des Menschen standen in der Regel im Zusammenhang mit Schweinekontakt. Die Symptome ähneln den Symptomen von Infektionen mit saisonalen Influenzaviren und können Fieber, Husten, Schnupfen, Gliederschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe umfassen. Das Risiko von Komplikationen entspricht dem Risiko bei saisonaler Influenza [56].

6.9. Unterscheidung zwischen Influenza, influenza-like illness (ILI) bzw. akuten respiratorischen Erkrankungen (ARE)

Influenza-like illness (ILI) ist die Bezeichnung für eine grippetypische, akute respiratorische Erkrankung, bei der ein Erregernachweis (noch) nicht durchgeführt wurde. Neben Influenzaviren kommen differenzialdiagnostisch eine Vielzahl anderer respiratorischer Erreger in Frage (Rhinoviren, RSV (*Respiratory Syncytial Virus*), Humanes Metapneumovirus, Bocavirus, Parainfluenzaviren, Adenoviren etc.).

Die Wahrscheinlichkeit, dass eine ILI durch ein Influenzavirus verursacht wird, steigt, wenn ein epidemiologischer Zusammenhang während der Saison bzw. einer Epidemie oder Pandemie wahrscheinlich ist. In einer Studie betrug die Wahrscheinlichkeit einer Influenzaerkrankung 85 % (positiver prädiktiver Wert), wenn während einer Influenzasaison bzw. Pandemie sowohl Fieber als auch Husten länger als 36 Stunden persistierten. Der negative prädiktive Wert, d. h. die Wahrscheinlichkeit, keine Influenza zu haben, wenn kein Fieber und Husten vorlagen, betrug aber nur 42 % [58]. Die Symptome Husten, Halsschmerzen und Schnupfen tragen nicht zur Unterscheidung bei, weil sie gleichermaßen bei beiden Erkrankungsgruppen vorkommen [59]. Eine Unterscheidung zwischen Influenza und anderen viralen Atemwegsinfektionen ist allein auf Basis der Symptome und klinischen Befunde nicht sicher möglich [57]. Das gilt vor allem am Beginn einer Pandemie, wenn das klinische Bild noch nicht im Einzelnen bekannt ist. Höhere Sicherheit, ob es sich bei der ILI um eine Influenzainfektion handelt, kann nur der labor diagnostische Nachweis aus dem Nasen- oder Rachenabstrich erbringen.

Der Begriff der *influenza-like illness* ist bei der Bestimmung einer Falldefinition für diagnostische und therapeutische Studien relevant sowie für das klinische Bild im Rahmen der gesetzlichen Meldepflicht für Influenzaerkrankungen [60]. So wird den Gesundheitsämtern derzeit gemäß § 7 Abs. 1 Nr. 25 IfSG der direkte Nachweis von Influenzaviren, soweit er auf eine akute Infektion hinweist, namentlich gemeldet (s. Kapitel Surveillancekonzepte und Studien).

Stand: 29.12.2015

6.10. Literatur

1. Cox NJ, Subbarao K: Influenza. *Lancet*. 1999;354(9186):1277–82
2. Peltola VT, Murti KG, McCullers JA: Influenza virus neuraminidase contributes to secondary bacterial pneumonia. *J Infect Dis*. 2005;192(2):249–57
3. Piedra PA: Influenza virus pneumonia: Pathogenesis, treatment, and prevention. *Seminars in Respiratory Infections*. 1995;10(4):216–23
4. Hayward AC, Fragaszy EB, Bermingham A, et al.: Comparative community burden and severity of seasonal and pandemic influenza: results of the Flu Watch cohort study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(6):445–54
5. Ip DK, Lau LL, Chan KH, et al.: The Dynamic Relationship Between Clinical Symptomatology and Viral Shedding in Naturally Acquired Seasonal and Pandemic Influenza Virus Infections. *Clin Infect Dis*. 2015
6. Brundage JF: Interactions between influenza and bacterial respiratory pathogens: implications for pandemic preparedness. *The Lancet Infectious Diseases*. 2006;6(5):303–12
7. Starr I: Influenza in 1918: recollections of the epidemic in Philadelphia. 1976. *Ann Intern Med*. 2006;145(2):138–40
8. Zhdanov VM: Results of further research on influenza in the USSR with special reference to the 1957 pandemic. *Bull World Health Organ*. 1959;20(2-3):261–96
9. Przesmycki F, Sawicki L, Dobrowolska H, et al.: The epidemic of Asian influenza in Poland, 1957. *Bull World Health Organ*. 1959;20(2–3):225–39
10. Lindsay MI Jr., Herrmann EC Jr., Morrow GW Jr., et al.: Hong Kong influenza: clinical, microbiologic, and pathologic features in 127 cases. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1970;214(10):1825–32
11. Zdanov VM, Antonova IV: The Hong Kong influenza virus epidemic in the USSR. *Bull World Health Organ*. 1969;41(3):381–6
12. Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, et al.: Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1708–19
13. Schaberg T, Burger R: Die Influenza-Pandemie der Saison 2009/2010. *Pneumologie*. 2010;64:755–68

14. Knobler SL, Mack A, Mahmoud A, et al.: The Threat of Pandemic Influenza: Are We Ready? Workshop Summary. Washington DC: National Academy of Sciences; 2005
15. Kilbourne ED: Influenza pandemics of the 20th century. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(1):9–14
16. Weber-Carstens S, Goldmann A, Quintel M, et al.: Extrakorporale Lungenersatztherapie bei akutem Lungenversagen durch H1N1-Infektion – Erfahrungen des deutschen ARDS-Netzwerks. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(33–34):543–9
17. Lahti E, Peltola V, Virkki R, et al.: Influenza pneumonia. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(2):160–4
18. Hoffken G, Lorenz J, Kern W, et al.: Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen unteren Atemwegsinfektionen sowie ambulant erworbener Pneumonie – Update 2009. *Pneumologie.* 2009;63:e1–e68
19. Mina MJ, Klugman KP: The role of influenza in the severity and transmission of respiratory bacterial disease. *Lancet Respir Med.* 2014;2(9):750–63
20. Akins PT, Belko J, Uyeki TM, et al.: H1N1 encephalitis with malignant edema and review of neurologic complications from influenza. *Neurocritical Care.* 2010;13(3):396–406
21. McCullers JA, Facchini S, Chesney PJ, et al.: Influenza B virus encephalitis. *Clin Infect Dis.* 1999;28(4):898–900
22. Cortese A, Baldanti F, Tavazzi E, et al.: Guillain-Barré syndrome associated with the D222E variant of the 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus: Case report and review of the literature. *Journal of the Neurological Sciences.* 2012;312(1–2):173–6
23. Tam CC, O'Brien SJ, Petersen I, et al.: Guillain-Barre syndrome and preceding infection with campylobacter, influenza and Epstein-Barr virus in the general practice research database. *PLoS One.* 2007;2(4):e344
24. Davis LE: Neurologic and muscular complications of the 2009 influenza A (H1N1) pandemic. *Current Neurology and Neuroscience Reports.* 2010;10(6):476–83
25. Ukimura A, Satomi H, Ooi Y, et al.: Myocarditis Associated with Influenza A H1N1pdm2009. *Influenza Res Treat.* 2012;2012:351979
26. Agyeman P, Duppenhaler A, Heining U, et al.: Influenza-associated myositis in children. *Infection.* 2004;32(4):199–203
27. Mall S, Buchholz U, Tibussek D, et al.: A large outbreak of influenza B-associated benign acute childhood myositis in Germany, 2007/2008. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(8):e142–6
28. Dalziel SR, Thompson JM, Macias CG, et al.: Predictors of severe H1N1 infection in children presenting within Pediatric Emergency Research Networks (PERN): retrospective case-control study. *BMJ.* 2013;347:f4836
29. Altmann M, Fiebig L, Soyka J, et al.: Severe cases of pandemic (H1N1) 2009 in children, Germany. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(2):186–92
30. Reed C, Chaves SS, Perez A, et al.: Complications among adults hospitalized with influenza: a comparison of seasonal influenza and the 2009 H1N1 pandemic. *Clin Infect Dis.* 2014;59(2):166–74
31. Carcione D, Giele C, Dowse GK, et al.: Comparison of pandemic (H1N1) 2009 and seasonal influenza, Western Australia, 2009. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(9):1388–95
32. Wilking H, Buda S, von der Lippe E, et al.: Mortality of 2009 pandemic influenza A(H1N1) in Germany. *Euro Surveill.* 2010;15(49)
33. Almond MH, Edwards MR, Barclay WS, et al.: Obesity and susceptibility to severe outcomes following respiratory viral infection. *Thorax.* 2013;68(7):684–6
34. Van Kerkhove MD, Vandemaële KA, Shinde V, et al.: Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med.* 2011;8(7):e1001053
35. Warren-Gash C: Comparing complications of pandemic and seasonal influenza is complicated. *Clin Infect Dis.* 2014;59(2):175–6
36. Mauskopf J, Klesse M, Lee S, et al.: The burden of influenza complications in different high-risk groups: a targeted literature review. *J Med Econ.* 2013;16(2):264–77
37. Bueving HJ, Van Der Wouden JC, Berger MY, et al.: Incidence of influenza and associated illness in children aged 0–19 years: A systematic review. *Reviews in Medical Virology.* 2005;15(6):383–91
38. Peltola V, Reunanen T, Ziegler T, et al.: Accuracy of clinical diagnosis of influenza in outpatient children. *Clin Infect Dis.* 2005;41(8):1198–200
39. Peltola V, Ziegler T, Ruuskanen O: Influenza A and B virus infections in children. *Clin Infect Dis.* 2003;36(3):299–305
40. Ryan-Poirier K: Influenza virus infection in children. *Adv Pediatr Infect Dis.* 1995;10:125–56

41. DGPI (Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie): Handbuch. 6. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York. 2013;338–86
42. Glasgow JF: Reye's syndrome: the case for a causal link with aspirin. *Drug Saf.* 2006;29(12):1111–21
43. Reye RD, Morgan G, Baral J: Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera. A disease entity in childhood. *Lancet.* 1963;2(7311):749–52
44. Falsey AR, Treanor JJ, Betts RF, et al.: Viral respiratory infections in the institutionalized elderly: clinical and epidemiologic findings. *J Am Geriatr Soc.* 1992;40(2):115–9
45. Govaert TM, Dinant GJ, Aretz K, et al.: The predictive value of influenza symptomatology in elderly people. *Fam Pract.* 1998;15(1):16–22
46. Bahloul M, Chaari A, Algia NB, et al.: A literature review of respiratory failure following influenza A (H1N1) virus infection in pregnant and postpartum women. *Trends in Anaesthesia and Critical Care.* 2011;15(6):252–6
47. Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut: Epidemiologisches Bulletin. 2015;34
48. Boivin G, Goyette N, Bernatchez H: Prolonged excretion of amantadine-resistant influenza A virus quasi species after cessation of antiviral therapy in an immunocompromised patient. *Clin Infect Dis.* 2002;34(5):E23–5
49. Frank AL, Taber LH, Wells CR, et al.: Patterns of shedding of myxoviruses and paramyxoviruses in children. *J Infect Dis.* 1981;144(5):433–41
50. Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, et al.: Longer virus shedding in influenza B than in influenza A among outpatients treated with oseltamivir. *The Journal of infection.* 2007;55(3):267–72
51. Klimov AI, Rocha E, Hayden FG, et al.: Prolonged shedding of amantadine-resistant influenza A viruses by immunodeficient patients: detection by polymerase chain reaction-restriction analysis. *J Infect Dis.* 1995;172(5):1352–5
52. Leekha S, Zitterkopf NL, Espy MJ, et al.: Duration of influenza A virus shedding in hospitalized patients and implications for infection control. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28(9):1071–6
53. Abdel-Ghafar AN, Chotpitayasunondh T, Gao Z, et al.: Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. *N Engl J Med.* 2008;358(3):261–73
54. WHO: Background and summary of human infection with avian influenza A(H7N9) virus – as of 31 January 2014. 2014
55. Wang C, Yu H, Horby PW, et al.: Comparison of patients hospitalized with influenza A subtypes H7N9, H5N1, and 2009 pandemic H1N1. *Clin Infect Dis.* 2014;58(8):1095–103
56. CDC: H3N2v and You. <http://www.cdc.gov/flu/swineflu/h3n2v-basics.htm>. 2014
57. Campe H, Heinzinger S, Hartberger C, et al.: Clinical symptoms cannot predict influenza infection during the 2013 influenza season in Bavaria, Germany. *Epidemiol Infect.* 2015;1–7
58. Morishima T, Togashi T, Yokota S, et al.: Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. *Clin Infect Dis.* 2002;35(5):512–7
59. Treanor JJ: Influenza virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Elsevier. 2005:2060–85
60. Robert Koch-Institut: Falldefinitionen www.rki.de > Infektionsschutz > Infektionsschutzgesetz > Falldefinitionen. 2015

7. Nicht-pharmakologische Maßnahmen

Zusammenfassung

Nicht-pharmakologische Maßnahmen werden mit dem Ziel durchgeführt, die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung des Influenzavirus zu senken oder zu verhindern. Grundsätzlich können sie im medizinischen Setting (niedrigerer Bereich oder Krankenhaus) oder außerhalb des medizinischen Settings angewendet werden. Bei letzteren können Maßnahmen, die von Einzelpersonen durchzuführen sind, unterschieden werden von denjenigen, die für eine ganze Gruppe von Personen entschieden werden (wie z. B. Schulschließungen oder verpflichtende Maßnahmen im beruflichen Bereich).

Die vorliegende Übersicht behandelt folgende Fragestellungen: (a) welche nicht-pharmakologischen Maßnahmen stehen bei der Bewältigung einer Influenzapandemie prinzipiell zur Verfügung, (b) welche Evidenz liegt für die einzelnen Maßnahmen vor, dass diese eine Übertragung von Influenza (oder evtl. anderer, weniger spezifischer Endpunkte) zu reduzieren vermögen, (c) welche Aspekte (über die Effektivität hinaus) sind für Entscheidungen zu berücksichtigen, um bestimmte Maßnahmen zu ergreifen oder zu empfehlen?

Die Literatursuche erfolgte in zwei Schritten. Im ersten Schritt wurde eine systematische Literatursuche durchgeführt, vor allem, um Studien mit dem Endpunkt „laborbestätigte Influenza“ zu identifizieren. Aufgrund der geringen Zahl an randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) und systematischen Reviews über RCTs, die den Einfluss von Interventionen auf den Endpunkt „laborbestätigte Influenza“ (mit-)untersuchen, wurden in einem zweiten Schritt weitere Publikationen ergänzt, die andere Studientypen, z. B. Beobachtungsstudien und andere Endpunkte z. B. „akute respiratorische Erkrankungen“ mit einschlossen.

Im medizinischen Bereich, insbesondere dem Krankenhaus, sind prinzipiell strukturelle und

organisatorische Maßnahmen unbestritten wichtig, darüber hinaus gibt es Maßnahmen des Individualschutzschutzes, wie z. B. das Tragen von Kitteln, Masken oder die Händehygiene. In diesem Kapitel werden die Maßnahmen „Tragen einer Maske“ und „Händehygiene“ auf ihre Effektivität hin untersucht, die Verbreitung von laborbestätigter Influenza (oder ersatzweise anderen Indikatoren) im medizinischen Bereich zu verhindern. Bei Masken werden der im üblichen Sprachgebrauch als „OP-Masken“ bezeichnete Mund-Nasen-Schutz (MNS) von den filtrierenden und an die Gesichtsform anzupassenden Atemschutzmasken unterschieden, die (bei ansteigender Dichtigkeit und Filterwirkung) als so genannte FFP1-, FFP2- oder FFP3-Masken (FFP: *filtering face piece*) verfügbar sind.

Nach Sichtung der Literatur gibt es insgesamt wenige aussagekräftige Studien aus dem Krankenhausbereich zur Effektivität des Tragens von MNS bzw. Atemschutzmasken zur Verhinderung einer Influenzainfektion. Die vorliegenden Studien zeigen die Effektivität des Tragens von Masken im Allgemeinen im Vergleich zum Nichttragen von Masken. Es gibt (wenige) Hinweise für eine Überlegenheit von FFP2 gegenüber dem MNS. Im Rahmen der SARS-Epidemie (SARS: Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom) durchgeführte Fall-Kontroll-Studien zeigen eine Effektivität der Händehygiene für SARS und legen eine Effektivität auch für Influenza nahe. In der konkreten Umsetzungspraxis im Pandemiefall sind dabei verschiedene Faktoren zu berücksichtigen: (1) die Einstufung eines pandemischen Influenzavirus durch den Ausschuss für Biologische Arbeitsstoffe (ABAS) in eine bestimmte Risikogruppe, (2) die konkrete Arbeitssituation, d. h. ob beispielsweise aerosolproduzierende Tätigkeiten durchgeführt werden oder ob der Patient einen MNS trägt und (3) die Verfügbarkeit verschiedener Maskentypen.

Bezüglich individueller Maßnahmen, die von der Allgemeinbevölkerung ergriffen werden können, stehen vor allem Ergebnisse von Studien in Haushalten zur Verfügung, in denen ein Haushaltsmitglied an einer Influenza erkrankte. Für die Verwendung von MNS alleine (ohne begleitende intensivierete Händehygiene) gibt es nur eine geringe Evidenz für deren Wirksamkeit. Für die Intervention einer intensivierten Händehygiene alleine (ohne begleitenden Maskengebrauch) ist die Evidenz noch schwächer. Moderate Evidenz existiert dafür, dass eine Kombination aus MNS und intensivierter Händehygiene (jeweils aller Haushaltsmitglieder) die Übertragung von Influenza im Haushalt zu reduzieren vermag. Eine Voraussetzung ist jedoch anscheinend, dass die Maßnahmen sehr früh nach Symptombeginn des Indexfalles und möglichst lückenlos angewendet werden.

Im Rahmen von individuellen Maßnahmen außerhalb des Haushalts untersuchte eine Studie, ob in Situationen mit höherer Menschendichte das Tragen eines MNS bzw. eine vermehrte Händehygiene Influenzaübertragungen verhindern können. Die Studie wurde in zwei aufeinander folgenden Wintern unter Studenten in Studentenwohnheimen durchgeführt. Sie zeigte eine geringe Evidenz für einen Effekt. Darüber hinaus prüften einige Studien mit verschiedenen Studientypen und Endpunkten den allgemeinen Effekt einer vermehrten Händehygiene auf respiratorische Erkrankungen. Die meist in Kindergärten, Grundschulen und Schulen durchgeführten Studien zeigten eine eher geringe, aber gut belegte, Effektivität. Ein Vorteil einer allgemeinen Empfehlung zur vermehrten Händehygiene wären im Pandemiefall die geringen Kosten, die niedrige Rate an Nebenwirkungen und die rasche Umsetzbarkeit. Der Effekt war größer, wenn in der Studienpopulation vor Durchführung der Intervention Hände eher selten gewaschen wurden, wenn die Compliance besonders hoch oder die Influenzaaktivität besonders stark war.

Empfehlungen zu präventivem Verhalten, die sich an die Allgemeinbevölkerung richten, können nur dann eine praktische Wirksamkeit ent-

halten, wenn sie auch befolgt werden. Daher wurden die identifizierten Studien auch daraufhin durchgesehen, ob sich die Studienteilnehmer in den Haushalts-basierten Studien bzw. in Studentenwohnheimen an die Studienvorgaben hielten, d. h. diese tolerabel waren. Generell konnte hier beobachtet werden, dass sich Personen in Studien während saisonaler Influenzaepidemien weniger, aber während der Pandemie 2009 gut an Empfehlungen oder Vorgaben hielten; möglicherweise hat dieses Verhalten also mit dem unmittelbaren Empfinden der eigenen Gefährdung zu tun. Dabei wurde in den Haushaltsstudien beobachtet, dass auch erkrankte Personen und Kinder das Tragen von MNS gut tolerierten.

Weitere, individuell durchzuführende Maßnahmen sind die freiwillige Isolation Erkrankter sowie die freiwillige Quarantäne von Kontaktpersonen eines Erkrankten. Da die freiwillige Isolation bei Erkrankung auch außerhalb einer Pandemie häufig praktiziert wird und geringe unerwünschte „Nebenwirkungen“ hat, kann hier von einer hohen Akzeptanz ausgegangen werden. Eine Studie aus Japan beschrieb, dass das ILI-Risiko (ILI: *influenza-like illness*; grippeähnliche Erkrankungen) von Personen anstieg, wenn diese sich bei Auftreten eines Haushalts-Indexfalles freiwillig in Quarantäne begeben, andererseits profitierten die Arbeitskollegen der Personen, die sich in Quarantäne befanden, durch ein niedrigeres ILI-Risiko. Prinzipiell kommt – je nach Sektor – im beruflichen Bereich ein Spektrum möglicher Maßnahmen in Frage. Von diesen Maßnahmen wurde jedoch keine durch eine Studie getestet.

Von Behörden wird im Falle von Pandemien oder schwereren Influenzaepidemien häufig erwogen, öffentliche Versammlungen und Massenveranstaltungen abzusagen, sowie Schulen und Kindergärten zu schließen. Die diesbezüglich beste Evidenz zur Effektivität stammt aus der Pandemie 1918, in der das Verbot öffentlicher Versammlungen (zusammen mit Schulschließungen) zu den häufigsten Maßnahmen gehörte. Modellierende Berechnungen legen zwar einen Effekt der damaligen

Bemühungen nahe, allerdings bestehen Zweifel bezüglich der Übertragbarkeit auf die heutige Situation. Bei Schulschließungen werden proaktive von reaktiven Maßnahmen unterschieden. Erstere sollen die Ausbreitung der Influenza auf Bevölkerungsebene hemmen, letztere erfolgen dann, wenn ein geregelter Betrieb der Einrichtung nicht mehr möglich ist. Die Abwägung, Schulen proaktiv zu schließen, ist besonders schwierig. Schulschließungen können erwogen werden, wenn die Übertragungsraten bei Kindern viel höher sind als bei Erwachsenen und wenn die Pandemie besonders schwerwiegend ist. Trotz einer Vielzahl von Hinweisen, dass ein epidemisch bedeutsamer Hemmeffekt erreicht werden könnte, stehen auf der anderen Seite viele Bedenken gegenüber. Dazu gehören u. a. die Problematik des Timings (wann beginnen, wie lange durchführen) sowie die Gewährleistung der Betreuung der Kinder, die ggf. einen Arbeitsausfall der Eltern nach sich zieht, evtl. auch im Gesundheitssektor oder anderen Bereichen. Reaktive Schließungen sind vermutlich nur für die schließende Einrichtung von Nutzen.

Schließlich gehören auch Maßnahmen an den Grenzen zum (Re-)aktionsrepertoire des öffentlichen Gesundheitsdienstes und werden im Kri-

senfall regelmäßig in den Medien diskutiert. Hier besteht eine aus theoretischen Überlegungen und realen Erfahrungen gespeiste Einigkeit, dass ein Einreise-(und Ausreise-) *Screening* an Grenzen aufwendig und ineffektiv ist. Viel sinnvoller erscheint zum einen die Vorbereitung der Öffentlichkeit und Entscheidungsträger, dass Einreise- und Ausreise-*Screenings* wenig effizient sind. Zum anderen ist es wichtig, dass Reisende und primärversorgende Ärzte über die Erkrankung und Übertragungswege informiert werden, vorzugsweise durch mehrere gleichzeitig aktivierte Kanäle bzw. Medien. Grenzschließungen werden generell nicht als sinnvoll angesehen.

Insgesamt besteht ein großer Forschungsbedarf, da zu vielen der hier untersuchten Maßnahmen nur wenige belastbare Daten und verallgemeinerungsfähige Studien vorliegen. Dennoch kristallisieren sich für einige Maßnahmen, wie z. B. die Empfehlung der Händehygiene in der Allgemeinbevölkerung oder die mangelnde Sinnhaftigkeit von Ein- und Ausreise-*Screenings* an den Grenzen eine Bewertungstendenz heraus. Bei schweren Pandemien kann die Kombination wohlüberlegter nicht-pharmakologischer Maßnahmen ein wirksames Instrument sein, um schwerwiegende Auswirkungen abzumildern.

Einleitung

Neben pharmakologischen Maßnahmen zur Influenzaprävention wie der Impfung und dem Einsatz antiviraler Arzneimittel stehen auch nicht-pharmakologische Maßnahmen zur Influenzaprävention zur Verfügung. Diese haben zum Ziel, die Transmission des Erregers zu verhindern bzw. die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung des Influenzavirus von Erkrankten auf Nichterkrankte zu senken.

Für den öffentlichen Gesundheitsdienst sind eine Reihe der hier vorgestellten Maßnahmen und Ergebnisse von besonderer Bedeutung, da z. B. Entscheidungen zu Schulschließungen oder dem Verbot von Massenveranstaltungen im lokalen Kontext getroffen werden müssen und lokale Gegebenheiten, wie z. B. die demographische Situation, die

Situation in Betrieben und die sozialen Strukturen miteinbezogen werden müssen.

Prinzipiell kommen nicht-pharmakologischen Maßnahmen in zwei großen Settings (Situationen; Rahmenbedingungen) zum Zug: zum einen sind Maßnahmen, die im medizinischen Setting (niedergelassener Bereich oder Krankenhaus) angewendet werden können, zu trennen von Maßnahmen außerhalb des medizinischen Settings. Letztere können in zwei Gruppen unterteilt werden: Maßnahmen, die von Einzelpersonen durchzuführen sind (z. B. unter Umständen das Tragen von Masken bei Auftreten eines Krankheitsfalls in der eigenen Familie) und so genannte gruppenbezogene Maßnahmen, die für eine ganze Gruppe von Personen entschieden werden, wobei der einzelnen Person keine Entscheidungsgewalt zukommt. Zu

letzteren zählen Schulschließungen oder verpflichtende Maßnahmen im beruflichen Bereich.

Die Übertragung von Influenzaviren erfolgt durch Inhalation von Virus-beladenen Tröpfchen bzw. von Tröpfchenkernen (Aerosol; kleiner als 5 µm) oder durch Kontakt mit kontaminierten Händen (z. B. beim Händeschütteln) oder anderen kontaminierten Oberflächen. Hierbei scheint die Übertragung von Influenzaviren über kürzere Distanzen eine größere Rolle zu spielen als über längere Distanzen [1, 2]. Daher bietet sich an, die Übertragung durch die Anwendung von Atembarrieren (MNS bzw. Atemschutzmasken) und/oder eine verstärkte Händehygiene zu unterbrechen. Ein weiterer Ansatz liegt in der Reduktion der effektiven Kontakte Suszeptibler mit infektiösen Personen. Diese prinzipiellen Ansätze liegen einer Vielzahl von Maßnahmen zu Grunde. Ob für diese eine Evidenz besteht, dass sie tatsächlich zu einer verringerten Übertragung führen, ist Thema dieses Beitrags. Es werden jedoch auch andere Aspekte angesprochen, die gerade bei nicht-pharmakologischen Maßnahmen von besonderer Bedeutung für die Durchführbarkeit sind, wie z. B. die Compliance, Akzeptanz oder auch finanzielle Aus- bzw. Nebenwirkungen.

Zielstellung

Im Einzelnen sollte das Review folgende Fragestellungen in den jeweiligen Bereichen in Bezug auf die Influenzaprävention beantworten:

1. Welche nicht-pharmakologischen Maßnahmen stehen bei der Bewältigung einer Influenzapandemie prinzipiell zur Verfügung?
2. Gibt es für die einzelnen Maßnahmen eine Evidenz, dass diese eine Übertragung von Influenza (oder evtl. anderer, weniger spezifischer Endpunkte) zu reduzieren vermögen,
 - a. als Maßnahme im medizinischen Bereich?
 - b. als Maßnahme, die von Einzelpersonen durchgeführt werden?
 - c. als Maßnahme, die von Gruppen durchgeführt werden (gruppenbezogene Maßnahmen)?
3. Welche Aspekte gibt es über die Effektivität hinaus, die bei der Entscheidung, eine bestimmte Maßnahme zu ergreifen oder zu empfehlen, von Bedeutung sein können?

Methode

Literatursuche und -auswahl

Die Literatursuche erfolgte in zwei Schritten.

In einem ersten Schritt wurde im Februar 2014 eine systematische Literatursuche durchgeführt, vor allem, um RCTs mit dem Endpunkt „laborbestätigte Influenza“ zu identifizieren. Die Literatursuche erfolgte mit einer Suchstrategie analog zur Suchstrategie von Jefferson et al. in *Pubmed*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central)* und *Cochrane Database of Systematic Reviews* [3]. Jefferson et al. haben in ihrer systematischen Übersichtsarbeit zum Einfluss nicht-pharmakologischer Interventionen auf die Übertragung von respiratorischen Viren Veröffentlichungen bis Oktober 2010 berücksichtigt. Daher wurde unsere Literatursuche auf Publikationen eingegrenzt, die nach Oktober 2010 veröffentlicht wurden. Aus den gefundenen deutsch- und englischsprachigen Publikationen wurden RCTs und systematische Reviews zu RCTs ausgewählt, die den Einfluss von Interventionen auf den Endpunkt laborbestätigte Influenza (Nachweis des Influenzavirus durch PCR oder Anzucht in Kultur) untersuchten.

Aufgrund der geringen Zahl an RCTs und systematischen Reviews über RCTs, die den Einfluss von Interventionen auf den Endpunkt „laborbestätigte Influenza“ (mit-)untersuchen, wurden in einem zweiten Schritt weitere Publikationen ergänzt, die vom Expertenbeirat Influenza und den Experten des Robert Koch-Instituts für wichtig befunden wurden. Diese Publikationen behandeln u. a. auch andere Endpunkte (z. B. ILI), andere Studientypen (z. B. Fall-Kontroll-Studien) sowie Studien, die vor 2010 erschienen sind und bei Jefferson et al. lediglich deskriptiv beschrieben wurden. Zudem wurden kurz vor der Veröffentlichung des vorliegenden Kapitels aktuelle Studien ergänzt, die nach der Literatursuche im Februar 2014 erschienen sind.

Die als relevant für die Beantwortung der Fragestellung eingestuft Studien wurden separat für die einzelnen nicht-pharmakologischen Maßnahmen tabellarisch erfasst, wobei folgende Punkte berücksichtigt wurden: Studien-Design, Intervention(en), Endpunkte (laborbestätigte Influenzaerkrankungen und andere Endpunkte, wie z. B. ILI, laborbestätigte andere respiratorische Viren (z. B. SARS-assoziiertes Coronavirus) und akute respiratorische Erkrankungen (ARE)), Studienpopulation, Setting (z. B. Krankenhaus, Haushalte, Land, Zetraum) und Ergebnisse.

Dabei wurde die identifizierte Literatur für die einzelnen Fragestellungen (Tabellen) nach folgender Systematik dargestellt: Interventionsstudien (zunächst Reviews untergliedert nach Studientyp, dann weitere, nicht in den Reviews enthaltene Einzelstudien) und sonstige Studien (zunächst Reviews, dann Einzelstudien). Die in Abschnitt 7.1. und 7.2. identifizierten Reviews wurden nicht in den Tabellen dargestellt, da die eingeschlossenen Studien entweder nicht alle von uns identifizierten Studien einbezogen hatten [4], oder nach einer anderen Systematik als der hier verwendeten vorgegangen wurde [5, 6]. So wurden zum Beispiel bei Wong et al. drei Interventionsstudien im Haushalt und ein RCT an Schulen in die Metaanalyse eingeschlossen. Eine Ausnahme bildet das Review von Jefferson et al. zum Endpunkt SARS-Erkrankung, das in Tabelle 8 beschrieben wird. Bei den Haushaltsbasierten Studien (Abschnitte 7.2.1. bis 7.2.3.) wurden die dreiar-migen RCTs (z. B. Kontrolle, Händehygiene, Händehygiene plus MNS oder Kontrolle, MNS, MNS plus Händehygiene) in dichotome Vergleiche aufgeteilt (d. h. in jeweils zwei Interventions-Kontroll-Paare), um die Einzelinterventionen besser darstellen zu können. Für die Fragestellungen in Abschnitt 7.4. wurden ausschließlich Einzelstudien dargestellt, da keine Reviews zum Thema vorliegen.

Definitionen und Begriffserklärungen

Influenza-like illness (ILI; Atemwegserkrankungen mit grippeähnlicher Symptomatik) und „*acute respiratory illness*“ (ARE; akute respiratorische Erkrankungen) wurden, wenn sie so von den Autoren bezeichnet wurden, übernommen. Ansonsten wurden syndromische Atemwegserkrankungen jeglicher Art als ARE, und ARE mit Fieber als ILI bezeichnet.

Das *Odds Ratio* (OR) (Kreuzproduktverhältnis, Chancenverhältnis) ist eine statistische Maßzahl, die etwas über die Stärke des Zusammenhangs zweier Merkmale aussagt. Eine Chance ist der Quotient aus der Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis eintritt und der Wahrscheinlichkeit, dass es nicht eintritt. Ein OR ist das Verhältnis der Chancen zweier Ereignisse zueinander, z. B. bei einer Fall-Kontroll-Studie der Chance, dass ein Fall exponiert war relativ zur Chance, dass eine Kontrollperson exponiert war. Die Effektivität (%) einer Intervention errechnet sich durch die Formel 1 minus OR .

Eine *Hazard Ratio* ist im Wesentlichen dasselbe wie ein Inzidenzratenverhältnis und beschreibt das Verhältnis der Chance eines Ereignisses pro Zeiteinheit in einem Studienarm relativ zu einem anderen Studienarm. Graphische Darstellungen von *Hazard Ratios* bedienen sich der Kaplan-Meier Überlebenskurven.

Attack rate (AR) ist der Anteil der Personen, die nach einer bestimmten Exposition erkrankten.

Eine *Intention-to-treat* (ITT)-Analyse ist die Auswertung der Daten aller zu Beginn der Studie eingeschlossenen Teilnehmer, unabhängig davon, ob oder wie eng die Studienteilnehmer dem Studienprotokoll und damit den ihnen zugeteilten Interventionen gefolgt sind.

Eine „*per protocol*“ Analyse ist die Auswertung der Daten von Studienteilnehmern, die dem Studienprotokoll in vorgegebener Weise gefolgt sind.

Compliance (Einwilligung, Mitwirken, Mitarbeit) bezeichnet das Ausmaß der Beteiligung der Studienteilnehmer an den vorgegebenen Verhaltensweisen im Studienzeitraum.

Händehygiene kann sowohl Händewaschen als auch Händedesinfektion beinhalten. Sofern eine Studie explizit den Effekt einer der beiden Formen testete, wurde dies auch so angegeben. Wenn aber beides im Rahmen der Studie untersucht wurde oder wenn im Text die die Hygiene von Händen betreffenden Maßnahmen allgemein gemeint ist, wird von „Händehygiene“ oder „vermehrter Händehygiene“ gesprochen.

Ergebnisse und Bewertung

Jefferson et al. kamen in ihrer Übersichtsarbeit zu der Schlussfolgerung, dass nicht-pharmakologische Maßnahmen die Verbreitung von respiratorischen Viren im Allgemeinen reduzieren können [3]. In diese Übersichtsarbeit wurden 67 Studien eingeschlossen, von denen der Großteil den Endpunkt SARS oder andere respiratorische Virusinfektionen untersuchte. Die Studien, die explizit den Einfluss von Präventionsmaßnahmen aus Influenza untersucht haben, waren in der Minderzahl.

7.1. Maßnahmen im Krankenhaus

Maßnahmen im medizinischen Umfeld können sowohl die Situation im niedergelassenen wie auch im stationären Bereich betreffen. Sämtliche identifizierten Studien wurden allerdings ausschließlich im Krankenhaus durchgeführt. Grundsätzlich müssen sowohl organisatorische Maßnahmen (z. B. räumliche Trennung von Patienten mit möglichen Influenzaerkrankungen von anderen Patienten; Triage) als auch strukturelle Maßnahmen (z. B. Einrichtung von belüftbaren Warteräumen) ergriffen werden. Deren Sinnhaftigkeit steht außer Frage, auch wenn ihr Potenzial häufig unzureichend genutzt wird. Sie sollen in der hier vorliegenden Übersicht nicht im Detail thematisiert werden. Der dritte große Maßnahmenblock betrifft persönliche Maßnahmen im Arbeitsschutz, wie z. B. das Tragen von Kitteln, die Verwendung von Handschuhen, das Tragen von Masken und die Hygiene der Hände. Jefferson et al. [3] haben innerhalb ihres Reviews zu nicht-pharmakologischen Maßnahmen zur Verhinderung der Verbreitung respiratorischer Erkrankungen mehrere während der SARS-Epidemie in Krankenhäusern durchgeführte Fall-Kontroll-Studien in einer Metaanalyse untersucht und für das Tragen von Handschuhen (Effektivität 68 % (95 %-Konfidenzintervall (KI): 55 % bis 77 %), Schutzkitteln (Effektivität 67 % (95 % bis KI: 55 % bis 76 %) und Schutzbrillen (Effektivität 90 % (95 %-KI: 83 % bis 95 %) einen signifikanten Schutzeffekt berechnet. Diese Maßnahmen werden im vorliegenden Kapitel nicht weiter thematisiert, da sie größtenteils im medizinischen Alltag anerkannte Routine sind. In diesem Kapitel werden

zwei Maßnahmen behandelt, nämlich der Atemschutz und die Händehygiene.

Bei den „Masken“ im allgemeinen Sprachgebrauch können verschiedene Typen unterschieden werden. Der so genannte Mund-Nasen-Schutz (MNS; synonym: OP-Maske) soll in erster Linie dazu dienen, dass Patienten, v. a. während Operationen, vor der Ausatemluft der Operierenden geschützt werden [7]. Sie werden aber auch zum Schutz der die Maske tragenden Personen eingesetzt. Atemschutzmasken dagegen sind für den Personalschutz konzipiert. Hier kommen so genannte Partikel-filtrierende Halbmasken (in Europa: FFP; in USA: NIOSH N) mit definierten Filter- und Dichtseigenschaften zum Einsatz. So genannte FFP2-Masken z. B. filtern 95 % bestimmter Partikel aus der Atemluft und entsprechen (in etwa) den Eigenschaften einer (amerikanischen) N 95-Maske (bei anderen Norm- und Testverfahren). Im weiteren Text wird der Begriff Atemschutzmaske für die FFP-Masken verwendet (englisch auch: *respirator*).

Bei MNS und Atemschutzmasken kann die theoretische Schutzwirkung bei Kunstköpfen von Puppen geprüft werden, aus dem Rückhaltevermögen und dem Dichtsitz ergibt sich die Gesamtleckage am Träger [7]. Nur wenige MNS entsprechen den Anforderungen einer FFP1-Maske für die Gesamtleckage. Allerdings sind MNS durchaus in dem Sinne wirksam, als dass sie die Berührung des Gesichtes durch kontaminierte Hände verhindern [8].

Ein Review stellte fest, dass qualitativ gute Studien zu Masken im medizinischem Setting fehlen; im Großteil der untersuchten experimentellen Studien wurde gezeigt dass FFP2-Masken einen besseren Schutz gegenüber Partikeln der Größe von Influenzaviren bieten als MNS [9].

Eine Exposition im Rahmen von Aerosol-generierenden Maßnahmen stellt ein erhöhtes Risiko für eine Influenzainfektion dar [10]. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfiehlt bei pandemischer Influenza zwar die Anwendung von MNS in Situationen mit niedrigem Risiko (z. B. Kontakt mit dem Patienten im Abstand von 1–2 m oder wenn der Patient eine Maske trägt) [11]. Bei hohem Risiko (z. B. Aerosol-bildende Prozeduren, starkem Husten der Patienten oder wenn die Patienten sich

nicht entsprechend den Präventionsmaßnahmen (verhalten) sollen jedoch FFP2- oder FFP3-Masken verwendet werden. In Deutschland fordert der Ausschuss für Biologische Arbeitsstoffe (ABAS) – vor allem auf Basis von Untersuchungen zum Rückhaltevermögen – die Anwendung von FFP2-Masken bei Patienten, die an einem Influenza-Erreger der Risikogruppe 3 erkrankt sind oder die als Verdachtsfall gelten. Dies gilt auch bei Patienten, die an einem Influenzaerreger der Risikogruppe 2 erkrankt sind oder die als Verdachtsfall gelten, wenn die Patienten keinen MNS tragen. In Situationen mit der Gefahr einer Aerosolgenerierung sollen, unabhängig von der Risikogruppe, FFP3-Masken getragen werden [8].

7.1.1. Mund-Nasen-Schutz bzw. Atemschutzmasken im Krankenhaus

7.1.1.1. Mund-Nasen-Schutz bzw. Atemschutzmasken getragen von medizinischem Personal

Es wurden insgesamt vier Studien zu Influenza (drei RCTs und eine Fall-Kontroll-Studie) identifiziert [12-15]. Diese untersuchten die Effektivität von MNS und Atemschutzmasken zum Schutz vor

klinischen respiratorischen Erkrankungen, ILI oder laborbestätigten respiratorischen Erregern, darunter Influenza, für medizinisches Personal (s. Tab. 8). Die adressierten Fragestellungen, vor allem hinsichtlich der untersuchten Endpunkte, unterscheiden sich deutlich. Daher werden die Studien hier im Einzelnen beschrieben. Alle hier genannten Studien beziehen sich auf das Personal in Krankenhäusern, keine auf den ambulanten Bereich.

Zwei Cluster-randomisierte kontrollierte Studien in Notaufnahmen und Stationen für respiratorische Erkrankungen, beide von MacIntyre et al., zeigten eine Überlegenheit der FFP2-Maske gegenüber dem MNS. In der Studie von 2011 waren die Ergebnisse des Vergleichs für den Endpunkt „laborbestätigte Influenza“ nicht signifikant, dafür aber für die Endpunkte laborbestätigte respiratorische Viren und ARE, in der Studie von 2013 (durchgeführt während der Pandemie 2009) war auch der Vergleich für den Endpunkt „laborbestätigte Influenza“ signifikant. In der Studie von 2013 wurde das signifikante Ergebnis bei dem Vergleich „kontinuierliches Tragen von FFP2-Masken“ im Vergleich zum „kontinuierlichen Tragen einer MNS“ erreicht [13]. Allerdings war die Compliance in der Gruppe, die FFP2-Masken kontinuierlich getragen hatten, am niedrigsten.

Tabelle 8: Mund-Nasen-Schutz bzw. Atemschutzmasken getragen von medizinischem Personal

Autor, Jahr, Referenz	Studien-design, Intervention	Endpunkte	Eingeschlossene Teilnehmer, Setting, Zeitraum	Ergebnisse	Kommentar
Loeb, 2009, [12]	RCT, 2 Arme -MNS -FFP2-Masken	-Lab. best. Influenza (PCR oder 4-facher Titeranstieg) -andere lab. best. resp. Viren (PCR)	446 Pflegekräfte in 8 Krankenhäusern, Kanada, Saison 2008/2009	Zusammenfassung: -Kein Unterschied zwischen den Armen bzgl. beider Endpunkte Details: -50/212 (24%) lab. best. Influenza in der MNS-Gruppe vs. 48/210 (23%) in der FFP2-Gruppe, p=0,86 -20/212 (9%) andere lab. best. resp. Erreger in der MNS-Gruppe vs. 22/210 (11%) in der FFP2-Gruppe, p=0,72	Stärken: -Stichproben-Audit für Compliance -Impfstatus berücksichtigt, war gleich in beiden Gruppen -Exposition im Haushalt erhoben Schwächen: -Tragen von Handschuhen und Kittel sowie Händehygiene nicht erfasst -nur Behandlung von Patienten mit Fieber untersucht -kleine Anzahl von Studienteilnehmern mit PCR-bestätigter Influenza (n=10)

Fortsetzung Tabelle 8

Autor, Jahr, Referenz	Studien-design, Intervention	Endpunkte	Eingeschlossene Teilnehmer, Setting, Zeitraum	Ergebnisse	Kommentar
<p>MacIntryre, 2011, [13]</p>	<p>CRCT, 3 Arme <i>-Fit-tested</i> FFP2 <i>-non-fit-tested</i> FFP2 -MNS</p> <p>Nichrandomisierte Vergleichsgruppe von Personen ohne Maske aus anderen Krankenhäusern</p>	<p>-Lab. best. Influenza (PCR), -ILI -Lab. best. resp. Viren (PCR) -ARE</p>	<p>1922 Krankenhaus-Mitarbeiter, China, Saison 2008/2009</p>	<p>Zusammenfassung: -Kein Unterschied zwischen den gepoolten FFP2-Gruppen und der MNS-Gruppe bzgl. lab. best. Influenza und ILI -Signifikanter Unterschied zwischen den gepoolten FFP2-Gruppen und der MNS-Gruppe bzgl. lab. best. Viren und ARE Details: -lab. best. Influenza (OR=0,27) (95%KI: 0,06 bis 1,17) -ILI (OR=0,58) (95%-KI: 0,10 bis 3,47) -lab. best. resp. Viren (OR=0,19) (95%-KI: 0,05 bis 0,67) -ARE (OR=0,38) (95%-KI: 0,17 bis 0,86)</p> <p>Erkrankungsraten waren für alle Endpunkte (lab. best. Influenza, ILI, lab. best. resp. Viren, ARE) in der Vergleichsgruppe höher als in der MNS-Gruppe und diese höher als in den gepoolten FFP2-Gruppen.</p>	<p>Stärken: -Impfstatus berücksichtigt -Händewaschen berücksichtigt -Exposition im Haushalt erhoben</p> <p>Schwächen: -keine randomisierte Kontrollgruppe, sondern eine Vergleichsgruppe aus anderen Krankenhäusern -kleine Anzahl von Studienteilnehmern mit Endpunkt lab. best. Influenza (n=8) -relativ kurze Beobachtungszeit von zwei Monaten</p>
<p>MacIntryre, 2013, [14]</p>	<p>CRCT, 3 Arme -MNS -„Gezieltes“ Tragen von FFP2 bei Hochrisikotätigkeiten -dauerndes Tragen von FFP2</p>	<p>-Lab. best. Influenza (PCR), -ILI -Lab. best. resp. Viren (PCR) -ARE</p>	<p>1669 Mitarbeiter in 19 Krankenhäuser, China, Saison 2009/2010</p>	<p>Zusammenfassung: -Lab. best. Influenza: Signifikanter Unterschied zwischen dauerndem Tragen von FFP2 und MNS, aber nicht zwischen gezieltem Tragen von FFP2 und MNS -ILI: Signifikanter Unterschied zwischen dauerndem Tragen von FFP2 und MNS sowie gezieltem Tragen von FFP2 und MNS Details: -Lab. best. Influenza: MNS: 1/572 (0,2%) FFP2 (gezielt): 2/516 (0,4%)</p>	<p>Stärke: -Bestätigungsstudie zu Studie in 2011</p> <p>Schwächen: -Exposition im Haushalt, Impfstatus und Händewaschverhalten erhoben, aber nicht in Analyse berücksichtigt -Händewaschverhalten berücksichtigt -kleine Anzahl von Studienteilnehmern mit Endpunkt lab. best. Influenza (n=6)</p>

Fortsetzung Tabelle 8

Autor, Jahr, Referenz	Studien-design, Intervention	Endpunkte	Eingeschlossene Teilnehmer, Setting, Zeitraum	Ergebnisse	Kommentar
MacIntyre, 2013, [14] (Fortsetzung)				FFP2 (dauernd): 3/581 (0,5%) -IL: MNS: 4/572 (0,7%) FFP2 (gezielt): 2/516 (0,4%) FFP2 (dauernd): 6/581 (1%)	
Zhang, 2013, [64]	Fall-Kontroll-Studie, -MNS -FFP2-Masken -Tuch-Maske	-Lab. best. Influenza A(H1N1) pdm09 (PCR)	255 Mitarbeiter in 25 Krankenhäusern, Beijing, China, August 2009-Januar 2010	Zusammenfassung: -Kein Unterschied zwischen den Fällen und Kontrollen bzgl. der angewandten Masken Details: -37/51 (72,5%) der Fälle trugen einen MNS, 9/51 (17,6%) eine Tuchmaske und 3/51 (6%) eine FFP2-Maske, wohingegen 146/204 (71,6%) der Kontrollen einen MNS trugen, (35/204 (17,2%) eine Tuch-Maske und 13/204 (6,4%) eine FFP2-Maske, p=0,8	Stärken: -Influenzaexposition im Haushalt erhoben -Impfstatus berücksichtigt, der Anteil der Geimpften unter den Kontrollen war signifikant höher als unter den Fällen -Labornachweis von Influenza durch PCR -Compliance hoch Schwächen: -Erhebung der Interventionen retrospektiv
Jefferson, 2011, [3]	Systematisches Review, hier: Fall-Kontroll-Studien zum Einfluss von MNS (vs. kein Tragen von MNS) und FFP2 (vs. kein Tragen einer Maske)	SARS	Meta-Analyse von 7 (MNS) bzw. 3 (FFP2) Fall-Kontroll-Studien der Jahre 2003–2009	Zusammenfassung: -Das Tragen von MNS und FFP2 wurden als effektiv beurteilt, die Übertragung von SARS zu verhindern Details: -MNS: OR 0,32 (95%-KI: 0,26 bis 0,39) -FFP2: OR 0,17 (95%-KI: 0,07 bis 0,43)	„Risk of Bias“ wurde bei 2 Studien als niedrig, bei 4 Studien als moderat und bei 2 Studien als hoch eingeschätzt

Loeb et al. hingegen stellten in ihrer randomisierten kontrollierten Studie mit 422 Krankenschwestern in Canada, die Patienten mit Fieber betreuten, keinen signifikanten Unterschied zwischen einer FFP2-Maske und einem MNS fest hinsichtlich der Wirksamkeit, eine laborbestätigte Influenza, andere laborbestätigte respiratorische Erreger, ILI oder ARE zu verhindern [12]. In der Gruppe mit FFP2-Maske trat bei 23 % eine laborbestätigte Influenzainfektion auf, in der Gruppe mit MNS bei 24 %. Die Autoren schlossen daraus, dass die Anwendung eines MNS für Routinetätigkeiten der FFP2-Maske nicht unterlegen sei. Die Compliance war in beiden Gruppen hoch.

Als Limitation ist bei allen drei RCTs zu nennen, dass der Endpunkt „laborbestätigte Influenza“ trotz eines zum Teil großen Stichprobenumfangs selten auftrat. Pro untersuchter Intervention, also FFP2-Masken-Gruppe oder MNS-Gruppe, traten nur bis zu fünf laborbestätigte Influenzafälle auf. Zudem bestand ein potenzieller „Kontaminations“-Effekt durch Exposition in der Familie oder in der Allgemeinbevölkerung, welche während einer Grippeperiode im Allgemeinen mindestens so hoch ist, wenn nicht höher, als die Exposition im Rahmen der beruflichen Tätigkeit. Dadurch werden ansonsten sorgfältig durchgeführte RCTs, auch die drei o. g. Studien, in ihrer Aussagekraft eingeschränkt. Daher wurden auch die Fall-Kontroll-Studien zu Influenza und SARS berücksichtigt. SARS wird einerseits ähnlich wie Influenza übertragen und andererseits war während der SARS-Epidemie selbst in Regionen/Ländern mit relativ hoher SARS-Inzidenz die Exposition in der Allgemeinbevölkerung erheblich niedriger als im Krankenhaus. Daher kann der Einfluss einer möglichen Übertragung außerhalb des Krankenhauses im Rahmen dieser Studien als vermutlich geringfügig angesehen werden.

Zhang et al. fanden in ihrer Fall-Kontroll-Studie bei 255 Mitarbeitern in 25 Krankenhäusern in Beijing keinen Unterschied zwischen Fällen mit laborbestätigter Influenza A(H1N1)pdm09 und Kontrollen bzgl. der angewandten Masken (MNS, FFP2-Masken, Tuch-Maske).

Bei einer innerhalb des Reviews von Jefferson durchgeführten Meta-Analyse [3] wurden acht Fall-Kontroll-Studien zu SARS berücksichtigt. Jefferson berechnete sowohl für MNS (Effektivität von 68 % (95 %-KI: 61 % bis 74 %)) als auch für FFP2 (Effektivität 83 % (95 %-KI: 57 % bis 93 %)) einen signifikanten Schutzeffekt.

Insgesamt zeigt die vorliegende Evidenz die Effektivität des Tragens von Masken im Vergleich zum Nichttragen von Masken. Hiermit übereinstimmend fordern ABAS und WHO in ihren nationalen und internationalen Empfehlungen das Tragen von MNS bzw. Atemschutzmasken beim Umgang mit Patienten mit Influenza (s. oben). In der konkreten Umsetzungspraxis im Pandemiefall sind dabei verschiedene Faktoren zu berücksichtigen: (1) die Einstufung eines pandemischen Influenzavirus durch den ABAS in eine bestimmte Risikogruppe, (2) die konkrete Arbeitssituation, d. h. ob beispielsweise aerosolproduzierende Tätigkeiten durchgeführt werden und ob der Patient einen MNS trägt, und (3) die Verfügbarkeit verschiedener Maskentypen.

Zusammenfassende Bewertung

Insgesamt gibt es im medizinischen Bereich wenig aussagekräftige Studien zur Effektivität von Masken zur Verhinderung einer Influenzainfektion und die vorliegenden Studien wurden alle im stationären Umfeld durchgeführt. Hier besteht großer Forschungsbedarf. Die vorliegenden Studien zeigen die Effektivität des Tragens von Masken im Allgemeinen im Vergleich zum Nichttragen von Masken. Es gibt (wenige) Hinweise für eine Überlegenheit von FFP2 gegenüber dem MNS.

7.1.1.2. Mund-Nasen-Schutz bzw. Atemschutzmasken getragen von Patienten

Im Rahmen der Literaturrecherche wurden keine Studien identifiziert, die den Effekt eines MNS oder einer Atemschutzmaske bei Patienten hinsichtlich der Weiterverbreitung von Influenzaviren untersucht haben. In einer experimentellen Studie konnte gezeigt werden, dass das Tragen von MNS

von einem Patienten prinzipiell die Aerosolexposition für die Umgebung messbar reduziert [16]. Ob das Tragen eines MNS im Einzelfall von Patienten toleriert werden würde, hängt sicherlich auch von der Schwere des Krankheitsbildes ab. Influenzafälle im ambulanten Bereich, bewerteten das Tragen von MNS im Allgemeinen als gut akzeptabel, unabhängig vom Alter [17], siehe auch Kapitel 7.4. (Compliance). Der Beschluss 609 des ABAS, der sich mit nicht ausreichend impfpräventabler Influenza befasst, sieht vor, dass Klinikpatienten – soweit zumutbar – einen MNS tragen [8]. Sollte der Erreger in die Risikogruppe 2 eingestuft sein, wie z. B. A(H1N1)pdm09 und trägt der Patient einen MNS, dann wäre für medizinisches Personal bei nicht-aerosolgenerierenden Tätigkeiten bzw. Situationen ein MNS ausreichend.

7.1.2. Händehygiene im Krankenhaus

Zum Thema Händehygiene bei medizinischem Personal zum Schutz vor einer Influenza wurden keine RCTs gefunden. Darüber hinaus wurden auch keine klinischen Studien zum Einfluss des Tragens von Handschuhen oder von Schutzkleidung auf die Influenzainzidenz identifiziert. Jefferson et al. trug die veröffentlichten Fall-Kontroll-Studien zusammen, die während der SARS-Epi-

demie durchgeführt wurden [3]. Die Meta-Analyse ergab, dass Fälle im Vergleich zu Kontrollen signifikant „weniger häufig“ ihre Hände wuschen, die Effektivität dieser Aktivität betrug 46 % (95 %-KI: 33 %–56 %) (s. Tab. 9).

Im medizinischen Bereich wird die Händehygiene generell entsprechend der WHO-Indikationen und den Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention gefordert [18, 19]. Hierbei ist die alkoholische Händedesinfektion bei denselben Indikationen auch im Sinne der Influenzaprävention anzuwenden und dem Händewaschen vorzuziehen. Gründe sind die bessere allgemeine Wirksamkeit, um Erregerzahlen auf der Haut zu reduzieren, die Schnelligkeit der Durchführung, die leichtere Verfügbarkeit (z. B. Desinfektionsspende in der Kitteltasche) und vor allem die Hautverträglichkeit [20].

Zusammenfassende Bewertung

RCT zum Stellenwert der Händehygiene in der Prävention der Übertragung von Influenza wurden nicht identifiziert. Die im Rahmen der SARS-Epidemie durchgeführten und meta-analysierten Fall-Kontroll-Studien (wiederum nur im stationären Umfeld) zeigen eine Effektivität bzgl. SARS und legen eine Effektivität der Händehygiene auch für Influenza nahe.

Tabelle 9: Händehygiene im Krankenhaus

Autor, Jahr, Referenz	Studiendesign, Intervention	Endpunkte	Eingeschlossene Teilnehmer, Setting, Zeitraum	Ergebnisse	Kommentar
	RCT keine identifiziert				
Jefferson, 2011, [3]	Systematisches Review , hier: Fall-Kontroll-Studien zum Einfluss von häufigerer Händehygiene (vs. keine/weniger häufige Händehygiene)	SARS	Meta-Analyse von 7 Fall-Kontroll-Studien	Zusammenfassung: -Häufigere im Vergleich zu weniger häufige Händehygiene wurde als effektiv beurteilt, die Übertragung von SARS zu verhindern Details: -OR 0,54 (95 %-KI: 0,44 bis 0,67)	-„Risk of Bias“ wurde bei 2 Studien als niedrig, bei 4 Studien als moderat und bei 1 Studie als hoch eingeschätzt -Die Häufigkeit von Händehygiene wurde subjektiv eingeschätzt anhand grober Kategorien (z. B. nie/manchmal/immer)

7.2. Maßnahmen von Einzelpersonen im Haushaltssetting

Neben den untersuchten Interventionen im Haushaltssetting wurden den Teilnehmern meist allgemeine Information zu Influenza und ihrer Übertragung gegeben sowie die Empfehlung, dass Haushaltsmitglieder versuchen sollten, räumlich (z. B. durch Aufenthalt in verschiedenen Räumen) und zeitlich (durch Vermeidung überlappender Zeiten im Haushalt, z. B. auch verschiedene Essenszeiten) den Kontakt mit dem Indexfall zu minimieren. Die Effekte dieser Verhaltensweisen wurden in den Studien nicht getestet. Die hier beschriebenen Ergebnisse beziehen sich auf das Tragen eines MNS, einer vermehrten Händehygiene sowie einer Kombination aus beidem.

7.2.1. Mund-Nasen-Schutz bzw. Atemschutzmasken (ohne vermehrte Händehygiene) in Haushalten mit Indexfall

In vier Interventionsstudien wurde untersucht, inwieweit im Falle einer Pandemie und dem Auftreten eines Influenzafalles im Haushalt das Tragen von Masken im Haushaltssetting die Kontaktpersonen vor einer Übertragung von Influenza schützt [21-24] (s. Tab. 10).

Die verfügbare Evidenz fußt im Wesentlichen auf zwei Studien, bei denen das Tragen eines MNS beim Indexfall und Haushaltskontaktpersonen untersucht wurde und der Endpunkt eine laborbestätigte Influenza-Erkrankung war [21, 22]. Das

Tragen eines MNS bei Indexfall und Haushaltskontaktpersonen kombiniert den eigentlichen Sinn des MNS im medizinischen Bereich (Schutz der Umgebung) und dem Schutz gesunder Personen vor Viren in der Atemluft, aber auch durch Schmierinfektion z. B. beim Berühren der Nase mit den Händen (Verhinderung der Auto-Inokulation). Auch wenn bei den „ITT“-Analysen signifikante Ergebnisse nicht zu verzeichnen waren, so ergibt sich, dass eine *per Protocol*-Anwendung des MNS (d. h. nur Analyse von Studienteilnehmern, die dem Studienprotokoll gefolgt sind und jedes Mal einen MNS trugen, wenn der Indexfall und/oder andere Haushaltsmitglieder mit respiratorischen Symptomen im selben Raum waren), einen signifikanten Schutz zu gewähren vermag [21].

Dieses Ergebnis bestätigt sich in einer weiteren Studie von MacIntyre, bei der das Auftreten von ILI als Endpunkt gemessen wurde und neben MNS auch FFP2-Masken untersucht wurden [24]. Süß et al. zeigten außerdem, dass bei einem Start der Interventionen binnen 36 Stunden nach Symptombeginn des Indexfalls eine signifikante Reduktion von laborbestätigter Influenza durch die Interventionen bestand (OR=0,16 (95 %-KI: 0,03 bis 0,92).

Experimentelle Studien, z. B. an Kunstköpfen, lieferten ebenfalls Hinweise, dass durch das Tragen eines MNS oder einer Atemschutzmaske prinzipiell sowohl ein besserer Schutz für Dritte (wenn die Maske-tragende Person selbst infiziert ist) als auch für die tragende Person selbst erreicht werden kann [7, 16, 25].

Tabelle 10: Mund-Nasen-Schutz bzw. Atemschutzmasken (ohne vermehrte Händehygiene) in Haushalten mit Indexfall

Autor, Jahr, Referenz	Studiendesign, Intervention	Endpunkte	Eingeschlossene Teilnehmer, Setting, Zeitraum	Ergebnisse	Kommentar
Suess, 2012, [21]	cRCT, 3 Arme -Kontrollgruppe -MNS jeweils für Indexfall und Kontaktpersonen -[MNS + Händehygiene (s. Tab. 12)]	Lab. best. Influenza	84 Haushalte mit jeweils 1 Indexpatienten und insgesamt 218 Kontaktpersonen, 2009/2010 und 2010/2011, Deutschland	Zusammenfassung: -ITT-Analyse: Kein Unterschied ITT bei Kombination der beiden Interventionsgruppen und Start der Interventionen binnen 36 Stunden): Signifikanter Schutz durch Masken und Händehygiene -Per Protocol-Analyse (adhärenter Maskengebrauch während Beobachtungszeitraum): Signifikanter Schutz durch Masken Details: -ITT-Analyse: OR=0,39 (95%-KI: 0,13 bis 1,17; p=0,09) ITT: beide Interventionsgruppen und Start der Interventionen binnen 36 Stunden: OR=0,16 (95%-KI: 0,03 bis 0,92; p=0,04) -Per Protocol Analyse: OR=0,30 (95%-KI: 0,10 bis 0,94; p=0,04)	Stärken: -Gute Compliance mit Maskengebrauch -Lab. best. Influenza bei den Indexfällen -Lab. best. Influenza als Outcome bei den Kontaktpersonen -8 Tage follow-up mit 4-5 Abstrichen von den Kontaktpersonen Schwächen: -Mögl. Verzögerung bis Intervention gestartet wurde -MNS von Indexpatient und Kontaktpersonen getragen: unklar, welches von beiden (oder beide) den Schutzeffekt bewirkt
Cowling, 2008, [22]	cRCT, 3 Arme - Kontrollgruppe -MNS (für den Indexfall und die Haushaltsmitglieder) - [Händedesinfektion (s. Tab. 11)]	Lab. best. Influenza (PCR oder Viruskultur)	198 Haushalte mit 370 Kontaktpersonen, Hongkong, Januar-September 2007	Zusammenfassung: -ITT-Analyse: Keine signifikanten Unterschiede zwischen der MNS-Gruppe und der Kontrollgruppe in der sekundären Erkrankungsrate (<i>attack rate</i>) hinsichtlich lab. best. Influenza Details: -ITT-Analyse: -MNS-Gruppe: AR=0,07 (95%-KI: 0,02 bis 0,63) -Kontrollgruppe: AR=0,06 (95%-KI: 0,03 bis 0,10) -Eine <i>per Protocol</i> Analyse wurde nicht durchgeführt	Stärken: -Lab. best. Influenza als Outcome -7 Tage <i>follow-up</i> mit 3 Abstrichen von den Kontaktpersonen Schwächen: -bezgl. Endpunkt PCR-best. Influenza zu kleine Anzahl von Studienteilnehmern -Mögl. Verzögerung bis Intervention gestartet wurde -MNS von Indexpatient und Kontaktpersonen getragen: unklar, welches von beiden (oder beide) den Schutzeffekt bewirkt -Niedrige Compliance

Fortsetzung Tabelle 10

Autor, Jahr, Referenz	Studiendesign, Intervention	Endpunkte	Eingeschlossene Teilnehmer, Setting, Zeitraum	Ergebnisse	Kommentar
Canini, 2010, [23]	cRCT, 2 Arme -Kontrollgruppe -MNS (über 5 Tage für den Index-Fall)	ILI	105 Haushalte mit jeweils 1 Indexpatienten und insgesamt 306 Kontaktpersonen, Frankreich, 2008/2009	Zusammenfassung: Kein Unterschied bzgl. ILI in der MNS-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe Details: 24 ILI/148 (16,2%) der Kontakte in der MNS-Gruppe und 25 ILI/158 (15,8%) in der Kontrollgruppe	Stärken: -Gute Compliance mit Maskengebrauch Schwächen: -Labornachweis von Influenza beim Indexfall nur über Schnelltest -nur Endpunkt ILI bei den Kontaktpersonen -Vorzeitiger Studienabbruch, daher zu wenige Studienteilnehmer um statistische Unterschiede zeigen zu können
MacIntyre, 2009, [24]	cRCT, 3 Arme -Kontrollgruppe -MNS -FFP2-Maske (für die Eltern der infizierten Kindern mit ILI, darunter 29 lab. best. Influenzaerkrankungen)	ILI	143 Haushalte mit 286 Erwachsenen und einem infizierten Kind als Indexfall, Australien, 2006/2007	Zusammenfassung: ITT-Analyse: Kein Unterschied zwischen den drei Armen. <i>Per Protocol</i> Analyse: Signifikanter Schutz, wenn MNS- und FFP2-Gruppe gepoolt werden Details: <i>Per Protocol</i> Analyse: Hazard Ratio bei angenommener 1-tägiger Inkubationszeit: 0,26 (0,09 bis 0,77) -bei 2-tägiger Inkubationszeit: 0,32 (0,11 bis 0,98)	Stärken: -Neben Cowling (2008) die erste Studie ihrer Art Schwächen: -kleine Anzahl von Studienteilnehmern mit Endpunkt lab. best. Influenza unter den Indexfällen (n=29) und den Kontaktpersonen (n=4) -insgesamt niedrige Compliance beim Maskentragen (< 50% an Tag 1)

7.2.2. Vermehrte Händehygiene (ohne Mund-Nasen-Schutz) in Haushalten mit Indexfall

Insgesamt vier Interventionsstudien untersuchten den Einfluss der vermehrten Händehygiene (Händedesinfektion oder Händewaschen) in Haushalten mit Influenza-Indexfall [22, 26, 27] bzw. ohne Influenza-Indexfall [28] (s. Tab. 11). Vermehrte Händehygiene bedeutet, dass den Haushaltsmitgliedern eine alkoholische Händedesinfektionslösung und/oder eine Flüssigseife zur Verfügung gestellt wurde(n). Zusätzlich wurde die richtige Durchführung der Händehygiene erklärt. Eine Studie [26] beschreibt im Detail die Situationen, in den die Studienteilnehmer die Händehygiene durchführen sollten: nach Husten oder Niesen, nach Benutzen des Badezimmers, beim Nachhausekommen, wenn die Hände verschmutzt

sind und nach Berühren kontaminierter Oberflächen. Bei den vier Studien konnte kein Einfluss der vermehrten Händehygiene auf die Übertragung von Influenza nachgewiesen werden, die Erkrankungs-raten waren gleich hoch in der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe. Für alle genannten Studien gilt, dass die nicht-signifikanten Ergebnisse nicht notwendigerweise bedeuten, dass Händehygiene keinen Einfluss auf die Übertragung von Influenza hat. Ob statistisch signifikante Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe nachgewiesen werden können, hängt vom Studiensetting (z. B. Land, kulturell bedingte Verhaltensweisen, Lebensgewohnheiten), von der Stärke der Influenzasaison, der Studiengröße und der Compliance mit der Intervention ab. Die Compliance der Studienteilnehmer wurde separat untersucht (s. 7.4.).

Tabelle 11: Vermehrte Händehygiene (ohne Mund-Nasen-Schutz) in Haushalten mit Indexfall

Autor, Jahr, Referenz	Studiendesign, Intervention	Endpunkte	Eingeschlossene Teilnehmer, Setting, Zeitraum	Ergebnisse	Bias and Confounding
Cowling, 2009, [26]	cRCT, 3 Arme -Kontrollgruppe -Händedesinfektion -[MNS (für den Indexfall und die Haushaltsmitglieder) + Händewaschen (s. Tab. 12)]	Lab. best. Influenza (PCR)	259 Haushalte mit 794 Kontaktpersonen, Hongkong, Januar-September 2008	Zusammenfassung: Keine signifikanten Unterschiede zwischen der Händedesinfektionsgruppe und der Kontrollgruppe hinsichtlich lab. best. Influenza Details: Händedesinfektionsgruppe: OR=0,46 (95 %-KI: 0,15 bis 1,43)	Stärken: -Lab. best. Influenza als Outcome -7 Tage <i>follow-up</i> mit 3 Abstrichen von den Kontaktpersonen Schwächen: -Mögl. Verzögerung bis Intervention gestartet wurde. -MNS von Indexpatient und Kontaktpersonen getragen: unklar, welches von beiden (oder beide) den Schutzeffekt bewirkt
Cowling, 2008, [22]	cRCT, 3 Arme -Kontrollgruppe -Händedesinfektion -[MNS (für den Indexfall und die Haushaltsmitglieder) (s. Tab. 10)]	Lab. best. Influenza (PCR oder Virus-kultur)	198 Haushalte mit 370 Kontaktpersonen, Hongkong, Januar-September 2007	Zusammenfassung: ITT-Analyse: Keine signifikanten Unterschiede zwischen der Händedesinfektions-Gruppe und der Kontrollgruppe in der sekundären Erkrankungsrate (<i>attack rate</i>) hinsichtlich lab. best. Influenza Details ITT-Analyse: -Händedesinfektionsgruppe: AR=0,06 (95 %-KI: 0,02 bis 0,13) -Kontrollgruppe: AR=0,06 (95 %-KI: 0,03 bis 0,10)	Stärken: -Lab. best. Influenza als Outcome -7 Tage <i>follow-up</i> mit 3 Abstrichen von den Kontaktpersonen Schwächen: -bzgl. Endpunkt PCR-best. Influenza zu kleine Anzahl von Studienteilnehmern -Mögl. Verzögerung bis Intervention gestartet wurde -MNS von Indexpatient und Kontaktpersonen getragen: unklar, welches von beiden (oder beide) den Schutzeffekt bewirkt -Niedrige Compliance
Simmerman, 2011, [27]	cRCT, 3 Arme -Kontrollgruppe -Händewaschen (Flüssigseife) -[MNS (für den Indexfall und die Haushaltsmitglieder) + Händewaschen (s. Tab. 12)]	-Lab. best. Influenza (PCR oder Sero-logie) -ILI	442 Haushalte mit 1147 Haushaltsmitgliedern und einem infizierten Kind als Indexfall, Bangkok, Thailand, 2008/2009	Zusammenfassung: Die Sekundärinfektionsraten unterschieden sich nicht zwischen der Händewaschen-Gruppe und der Kontrollgruppe bzgl. lab. best. Influenza. Details: -Händewaschen-Gruppe: OR=1,20; 95 %-KI: 0,76 bis 1,88; p=0,442)	Stärken: -Große Anzahl von Studienteilnehmern Schwächen: -niedrige Compliance -90 % der kranken Kinder schliefen im gleichen Schlafzimmer wie die Eltern -in 2009 gab es eine Kampagne zum Pandemiedaer hat in der Kontrollgruppe das Händewaschen und Maskentragen zugenommen -Haushalte wurde für die Teilnahme an der Studie finanziell entschädigt

Fortsetzung Tabelle 11

Autor, Jahr, Referenz	Studiendesign, Intervention	Endpunkte	Eingeschlossene Teilnehmer, Setting, Zeitraum	Ergebnisse	Bias and Confounding
Larson, 2010, [28]	cRCT, 3 Arme -Kontrollgruppe -Händedesinfektion -[MNS + Händedesinfektion (s. Tab. 12)]	-Lab. best. Influenza (PCR) -ILI	509 Haushalte ohne Indexfall mit 2.788 Haushaltsmitgliedern, Manhattan, USA, 2006-2008	Zusammenfassung: Bezüglich ILI und Influenza zusammenge- nommen gab es keine Unterschiede in der sekundären Infektionsrate in der Händedesinfektion gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe Details: -669 ILI-Episoden, davon 78 mal Influenza -Sekundäre Infektionsrate in der Händedesinfektion gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe: OR=1,01 (95%-KI: 0,85 bis 1,21)	Stärken: -Große Anzahl von Studienteilnehmern Schwächen: -sehr niedrige Compliance -Saison 2006/7 milder als erwartet -In 2007/8 gab es eine Kampagne zum Händedesinfektion aufgrund MRSA, daher hat in der Kontrollgruppe die Händedesinfektion zugenommen

7.2.3. Kombination von Mund-Nasen-Schutz und vermehrter Händehygiene in Haushalten mit Indexfall

In vier Interventionsstudien wurde die kombinierte Anwendung von MNS und vermehrter Händehygiene in Haushalten mit Influenza-Indexfall und dem Endpunkt laborbestätigter Influenza untersucht (Ausnahme: kein Indexfall bei Larson et al.) [21, 22, 27, 28] (s. Tab. 12). Während bei Simmermann et al. kein Unterschied zwischen den sekundären Erkrankungsrate der Interventionsgruppe (MNS plus Händewaschen) und der Kontrollgruppe gefunden wurde, konnte in zwei Studien ein signifikanter Schutz durch die kombinierte Anwendung von MNS und vermehrter Händehygiene nachgewiesen werden [21, 26]. So berichtete Cowling et al. von einer signifikante Reduktion von Sekundärerkrankungen mit laborbestätigter Influenza bei Anwendung von MNS und Händedesinfektion, allerdings nur wenn die

Interventionen binnen 36 Stunden nach Symptombeginn des Indexfalls begonnen wurden (OR=0,33 (95 %-KI: 0,13 bis 0,87). In der Studie von Larson et al. zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der sekundären Erkrankungsrate in der der Interventionsgruppe (MNS plus Händedesinfektion) im Vergleich zur Kontrollgruppe (OR=0,82 (95 %-KI: 0,70 bis 0,97), jedoch nicht für den Endpunkt „laborbestätigte Influenza“, sondern lediglich für die Endpunkte *upper respiratory infections* (URI), ILI und Influenza zusammengefasst.

Bezüglich der Verwendung des MNS kann als Fazit aus 7.2.1. und 7.2.3. gesagt werden, dass für den wirksamen Einsatz einer Maske im Haushaltssetting im Pandemiefall zwei Bedingungen gewährleistet sein müssen: Einerseits müssen die Haushaltskontaktpersonen rasch beginnen sich zu schützen (d. h. Masken müssen entweder schon vorliegen oder rasch beschaffbar sein) und andererseits müssen die Masken dann auch konsequent getragen werden.

Tabelle 12: Kombination von Mund-Nasen-Schutz und vermehrter Händehygiene in Haushalten mit Indexfall

Autor, Jahr, Referenz	Studiendesign, Intervention	Endpunkte	Eingeschlossene Teilnehmer, Setting, Zeitraum	Ergebnisse	Bias and Confounding
Suess, 2012, [21]	cRCT, 3 Arme -Kontrollgruppe -MNS und Händedesinfektion -[MNS jeweils für Indexfall und Kontaktpersonen (s. Tab. 10)]	Lab. best. Influenza (PCR)	84 Haushalte mit jeweils 1 Indexpatienten und insgesamt 218 Kontaktpersonen, 2009/2010 und 2010/2011, Deutschland	Zusammenfassung: ITT und <i>per Protocol</i> : Kein Unterschied Details: ITT: OR=0,62 (95%-KI: 0,23-1,65;p=0,34) <i>Per Protocol</i> : OR=0,59 (95%-KI: 0,2 bis 1,5; p=0,3)	Stärken: -Gute Compliance mit Maskengebrauch -Lab. best. Influenza bei den Indexfällen -Lab. best. Influenza als <i>Outcome</i> bei den Kontaktpersonen -8 Tage <i>follow-up</i> mit 4-5 Abstrichen von den Kontaktpersonen Schwächen: -Mögl. Verzögerung bis Intervention gestartet wurde -MNS von Indexpatient und Kontaktpersonen getragen: unklar, welches von beiden (oder beide) den Schutzeffekt bewirkt
Cowling, 2009, [26]	cRCT, 3 Arme -Kontrollgruppe -MNS und Händedesinfektion (für Indexfall und Kontaktpersonen) -[Händedesinfektion (s. Tab. 11)]	Lab. best. Influenza (PCR)	259 Haushalte mit 794 Kontaktpersonen, Hongkong, Januar-September 2008	Zusammenfassung: Signifikante Reduktion von lab. best. Influenza bei Anwendung von MNS und Händedesinfektion wenn die Interventionen binnen 36 Stunden nach Symptombeginn des Indexfalls begonnen wurden Details: -MNS und Händedesinfektionsgruppe: OR=0,33 (95%-KI: 0,13 bis 0,87)	Stärken: -Lab. best. Influenza als <i>Outcome</i> -7 Tage <i>follow-up</i> mit 3 Abstrichen von den Kontaktpersonen Schwächen: -Mögl. Verzögerung bis Intervention gestartet wurde. -MNS von Indexpatient und Kontaktpersonen getragen: unklar wodurch Schutzeffekt verursacht
Larson, 2010, [28]	cRCT, 3 Arme -Kontrollgruppe -MNS und Händedesinfektion (für Kontaktpersonen) -[Händedesinfektion (s. Tab. 11)]	-Lab. best. Influenza (PCR) -ILI	509 Haushalte ohne Indexfall mit 2.788 Haushaltsmitgliedern, Manhattan, USA, 2006–2008	Zusammenfassung: Bezüglich ILI und Influenza zusammengenommen gab es einen signifikanten Unterschied in der sekundären Infektionsrate in der MNS und Händedesinfektionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe Details: -669 ILI-Episoden, davon 78 mal Influenza -Sekundäre Erkrankungsrate in der MNS und Händedesinfektionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe: OR=0,82 (95%-KI: 0,70 bis 0,97)	Stärken: -Große Anzahl von Studienteilnehmern Schwächen: -sehr niedrige Compliance -Saison 2006/7 milder als erwartet -In 2007/8 gab es eine Kampagne zur Händedesinfektion aufgrund MRSA, daher hat in der Kontrollgruppe die Händedesinfektion zugenommen

Fortsetzung Tabelle 12

Autor, Jahr, Referenz	Studiendesign, Intervention	Endpunkte	Eingeschlossene Teilnehmer, Setting, Zeitraum	Ergebnisse	Bias and Confounding
Simmerman, 2011, [27]	cRCT, 3 Arme -Kontrollgruppe -MNS (für den Indexfall und die Haushaltsmitglieder) + Händewaschen -[Händewaschen (s. Tab. 11)]	-Lab. best. Influenza (PCR oder Serologie) -ILI	442 Haushalte mit 1147 Haushaltsmitgliedern und einem infizierten Kind als Indexfall, Bangkok, Thailand, 2008/2009	Zusammenfassung: Die sekundären Erkrankungsraten unterschieden sich nicht zwischen der MNS und Händewaschen-Gruppe und der Kontrollgruppe bzgl. lab. best. Influenza Details: -MNS und Händewaschen Gruppe: OR = 1,16; (95 %-KI: 0,074–1,82; p = 0,525)	Stärken: -Große Anzahl von Studienteilnehmern Schwächen: -niedrige Compliance -90 % der kranken Kinder schliefen im gleichen Schlafzimmer wie die Eltern -2009 gab es eine Kampagne zur Pandemie daher hat in der Kontrollgruppe das Händewaschen und Maskentragen zugenommen -Haushalte wurden für die Teilnahme an der Studie finanziell entschädigt

Zusammenfassende Bewertung

Im Bereich der individuellen Maßnahmen, die von der Allgemeinbevölkerung ergriffen werden können, stehen als Interventionen die Verwendung von Masken, die intensivierte Händehygiene, die freiwillige Isolation Erkrankter zu Hause und die freiwillige Quarantäne von Kontaktpersonen zu Hause zur Verfügung. Für die ersten beiden wird die Hauptmasse der Evidenz von Haushalts-basierten Studien, meistens als Cluster-randomisierte klinische Studie (cRCT) konzipiert, getragen.

Für die Verwendung von Masken alleine (ohne begleitende intensivierte Händehygiene) gibt es aus insgesamt wenigen Studien eine nur geringe Evidenz für deren Wirksamkeit. Für die Intervention einer intensivierten Händehygiene alleine (ohne begleitenden Maskengebrauch) ist die Evidenz noch schwächer, dies kann z. T. mit dem Studiensetting (z. B. Land, Lebensgewohnheiten), der Stärke der Influenzasaison, in der die Studie durchgeführt wurde, der Studiengröße und der Compliance mit der Intervention zusammenhängen. Moderate Evidenz existiert wenigstens aus zwei Studien, dass eine Kombination aus Masken-

tragen und intensiverer Händehygiene (jeweils aller Haushaltsmitglieder) die Übertragung von Influenza im Haushalt reduzieren kann. Eine gut nachvollziehbare Voraussetzung ist jedoch anscheinend, dass die Maßnahmen sehr früh nach Symptombeginn des Indexfalles und möglichst lückenlos angewendet werden. Die Compliance wurde separat untersucht (s. 7.4.).

Verhalten bei Erkrankung („Schnäuz-Etikette“, „Richtiges Husten“)

Auch wenn zu diesem Thema kein RCT gefunden wurde, in der dieses Thema isoliert untersucht worden ist, sondern nur in einer Kombination mit anderen Maßnahmen bei Stebbins [29], soll hier auf die Bedeutung der Nutzung von Einmal-Taschentüchern in Verbindung mit Händewaschen, Husten-Etikette (nicht ohne Schutz in die Menge sondern in den Ärmel husten) und „Richtiges« Verhalten bei Erkrankungen hingewiesen werden. Weitere gut verständliche Hinweise befinden sich auf der Seite der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung www.infektionsschutz.de. Hier besteht weiterer Forschungsbedarf.

7.3. Individuelle Maßnahmen außerhalb des Haushalts

7.3.1. Mund-Nasen-Schutz und/oder vermehrte Händehygiene in Studentenwohnheimen, Schulen, Kindergärten oder der Allgemeinbevölkerung

Die Anzahl der Studien die das Tragen von MNS untersucht haben ist gering und beschränkt sich auf die zwei Arbeiten von Aiello et al., die einen rRCT in Studentenwohnheimen in zwei aufeinanderfolgenden Wintersaisons 2006/2007 und 2007/2008 in Michigan, USA, durchführten [30, 31] (s. Tab. 13). Untersucht wurde die Effektivität von „MNS plus Händedesinfektion“ und „nur MNS“. Die für jede Woche getrennt bestimmte Rate an ILI war in den Interventionswochen vier, fünf und sechs knapp signifikant reduziert sowohl in der MNS-Gruppe (RR = 0,72, 0,65 und 0,58; entsprechend einer Effektivität von 28 %, 35 % und 42 %) und in der „MNS plus Händedesinfektion“-Gruppe: RR = 0,65, 0,56 und 0,49 (entsprechend einer Effektivität von 35 %, 44 % und 51 %). Für Ergebnisse bezüglich des Endpunkts laborbestätigte Influenza wurde eine zu kleine Anzahl von Studienteilnehmern eingeschlossen, um signifikant positive Ergebnisse erhalten zu können. Die Studie aus dem zweiten Winter erbrachte ähnliche Ergebnisse, jedoch war in der Gruppe, in der nur Masken getragen werden sollten, kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe zu verzeichnen. Die Autoren weisen darauf hin, dass in ihrem Studiendesign – im Gegensatz zu den Haushaltsstudien – die Präventionsmaßnahmen abhängig von der Influenzaaktivität begonnen hatten und darüber hinaus eine bevölkerungsweite Intervention von Maßnahmen an Plätzen mit hoher Bevölkerungsdichte simuliert wird. Daher können diese Studien am ehesten als Grundlage für Empfehlungen dienen, dass z. B. an besonders dicht bevölkerten Orten (überfüllte Nahverkehrsmittel, volle Aufzüge etc.) in der Bevölkerung Masken erwogen werden könnten. Bei Aiello et al. ist insbesondere eine hohe Compliance über mehrere Wochen hinweg von besonderer Relevanz.

Demgegenüber gibt es eine Vielzahl an Studien, die sich dem Effekt der vermehrten Händehygiene widmen (s. Tab. 13). Zwei rRCT betrachteten laborbestätigte Influenza als Endpunkt. Bei beiden erfolgte ein

Erziehungsprogramm bei Kindern von Grundschulen, einmal in den USA [29], einmal in Ägypten [32]. Bei der amerikanischen Studie wurde die Inzidenzrate von Influenza A signifikant um 52 % gesenkt, bei der ägyptischen die Abwesenheit aufgrund von Influenza signifikant um 50 %. Weitere Studien waren entweder kein RCT oder hatten nicht laborbestätigte Influenza als Endpunkt.

Die Vielfalt der Studien bezog sich auf:

(a) die durchgeführten Maßnahmen, die aber alle das Ziel hatten, die Kontamination der Hände mit respiratorischen Viren aufgrund vermehrter Hygiene zu verbessern, z. B. durch Belehrungen und/oder Demonstration (wann und wie sollen die Hände gewaschen werden, zusätzlich Schnäuzetikette, Hustenetikette) und häufig im Rahmen eines festen Ablaufschemas, z. B. Händewaschen alle zwei Stunden, (b) die Altersgruppen, wobei die Studien in Kindergärten und Schulen dominierten, und (c) die Endpunkte, meist ILI oder ARE.

Es ist hervorzuheben, dass am ehesten mit deutlichen Schutzeffekten zu rechnen ist, wenn vor Durchführung der Intervention eher selten Händehygiene durchgeführt wird (wie z. B. bei kleinen Kindern, oder in Ländern mit niedrigem wirtschaftlichem Status), wenn die Compliance während der Studie besonders gut ist und wenn die ARE- oder Influenza-Aktivität besonders hoch ist [4]. Eine Besonderheit ist die Studie von Little et al., in der eine große Anzahl von freiwillig teilnehmenden Erwachsenen die Studienpopulation bildete. Nach Randomisierung bestand die Intervention aus einer Web-basierten Belehrung zur Händehygiene. Der primäre Endpunkt, das relative ILI- bzw. ARE-Risiko war statistisch signifikant um 20 % (ILI) bzw. 14 % (ARE) reduziert, aber viele weitere Endpunkte waren ebenfalls statistisch signifikant im Sinne eines Schutzes [33]. Leichte Hautirritationen waren in der Interventionsgruppe mit 4 % höher als in der Vergleichsgruppe, schwere Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Wenn vermehrte Händehygiene zu einer Reduktion von Atemwegserkrankungen führt, muss dies mit einer verringerten Selbst-Inokulation von Erregern zusammenhängen. Wie häufig Schleimhautberührungen im Kopfbereich vorkommen, wurde von einer Studie unter Medizinstudenten

in Australien gemessen, deren Verhalten mit einer Filmkamera aufgenommen wurde [34]. Im Durchschnitt berührten die Personen eine Schleimhaut in ihrem Gesicht 10 Mal pro Stunde, davon je dreimal die Nase bzw. den Mund.

Sollen die in Tabelle 13 genannten Studien als Grundlage für Empfehlungen herangezogen werden, ist einerseits zu bedenken, dass der durch eine ver-

mehrte Händehygiene zu erreichende Effekt zwar mit einer Effektivität von 10 % bis 20 % moderat ist, andererseits aber kostengünstig, nebenwirkungsarm und rasch umsetzbar ist und auch in sehr unterschiedlichen Settings positive Effekte gezeigt hat. Aktionen in Kindergartengruppen oder Schulklassen waren genauso effektiv wie einfache Belehrungen in der Gesamtbevölkerung mittels einer leicht zugänglichen Webseite.

Tabelle 13: Mund-Nasen-Schutz und/oder vermehrte Händehygiene in Studentenwohnheimen, Schulen, Kindergärten, oder der Allgemeinbevölkerung

Autor, Jahr, Referenz	Studien-design	Endpunkte	Eingeschlossene Teilnehmer, Setting	Ergebnisse	Bias and Confounding
Interventionsstudien					
Jefferson, 2011, [3]	RCT	Zitiert einen RCT mit Endpunkt Influenzaerkrankung [30]: Design: cRCT, 3 Arme: (1) nur MNS, (2) MNS + Händehygiene (Desinfektion), (3) Kontrollgruppe; Randomisierung erfolgte auf Basis großer, z. T. kombinierter, Studenten-Wohneinheiten à ca. 1200 Studenten Endpunkte: lab. best. Influenza; ILI pro Woche; ILI kumulativ Eingeschlossene Teilnehmer, Setting: 1437 Studenten; über 6 Wochen; USA, 2006/2007 Ergebnisse: Zusammenfassung: Keine detaillierte Analyse für lab. best. Influenza wegen zu niedriger Fallzahl. Teilweise signifikante Reduktion der wöchentlichen ILI-Rate, sowohl für Maskengruppe, als auch für Masken + Händehygiene-Gruppe. Details: 18 Influenzafälle, 368 ILI. Signifikant niedrigere wöchentliche ILI-Rate in der 4., 5. und 6. Beobachtungswoche, sowohl für Maskengruppe, als auch für Masken + Händehygiene-Gruppe. Keine signifikante Reduktion bzgl. der kumulativen ILI. Andere RCT hatten keine Influenza-spezifischen, sondern andere, heterogene Endpunkte, wie z. B. Rhinovirusinfektion, ARE, Pneumonie. Untersuchte Interventionen waren ebenfalls heterogen, z. B. Erziehungsprogramm zu vermehrter Händehygiene in Kindergärten, oder Verteilung viruzider Papiertaschentücher an die Bevölkerung. Generell wurden auch statistisch signifikant positive Effekte gesehen.			
	Fall-Kontroll-Studie (FKS)			Keine FKS zu Tragen einer Maske oder Händehygiene mit Endpunkt Influenzaerkrankung oder ILI. Anderer Endpunkt: SARS-Infektion. SARS-Fälle ohne bekannte Infektionsquelle hatten signifikant seltener Masken in der Öffentlichkeit getragen, sich täglich > 10 Mal die Hände gewaschen bzw. ihre Wohnung desinfiziert [65]. Mögliche Limitation: <i>Recall Bias</i> .	
	Kohortenstudien			Keine Kohortenstudien mit Influenza als Endpunkt. Andere Endpunkte: In einer prospektiven Kohortenstudie (nicht-randomisierte Interventionsstudie) hatten Grundschulklassen bzw. Kindergartengruppen (gepoolt) nach Belehrung und Demonstration eine signifikant niedrigere Abwesenheitsrate infolge von ILI [66]. In einer (experimentellen) Studie schützte der Gebrauch von viruziden Papiertüchern (im Vergleich zu wiederverwendbaren Taschentüchern) kartenspielende Freiwillige signifikant vor einer Rhinoviruserkrankung [67]. Andere Studien testeten in Grund- oder Erwachsenenschulen den Effekt von Belehrungen zu Händehygiene mit/ohne Desinfektionsmittel auf Atemwegserkrankungen, diese waren überwiegend signifikant effektiv.	

Fortsetzung Tabelle 13

Autor, Jahr, Referenz	Studien-design	Endpunkte	Eingeschlossene Teilnehmer, Setting	Ergebnisse	Bias and Confounding									
Warren-Gash, 2012, [4]	<p>Das Review bewertet nur Händehygiene. Noch nicht im Review von Jefferson jedoch bei Warren-Gash enthalten, sind zwei cRCT-Studien mit dem Endpunkt lab. best. Influenza [29, 32]. Beide wurden in Grundschulen durchgeführt, die eine in den USA, die andere in Ägypten. Beide förderten die Händehygiene bei Schülern (in USA zusätzlich „Husten-/Nies-Etikette“), bei der Studie in den USA wurde in der Interventionsgruppe auch Desinfektionsmittel bereitgestellt, in Ägypten zweimal tägliches Händewaschendurchgeführt. In der amerikanischen Studie war die Inzidenzrate von Influenza A oder B (nicht-signifikant) um 19% gesenkt, diejenige von Influenza A signifikant um 52% gesenkt und die Fehlzeiten signifikant um 26% gesenkt. In der ägyptischen Studie wurde die Abwesenheit aufgrund Influenza signifikant um 50% gesenkt.</p> <p>Andere Studien, meist RCT, mit Endpunkt ILI oder ARE:</p> <table border="1" data-bbox="229 596 940 760"> <thead> <tr> <th data-bbox="229 596 580 619">Evidenz</th> <th data-bbox="580 596 834 619">Endpunkt</th> <th data-bbox="834 596 940 619">Effekt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="229 619 580 663">Kindergarten hoch Schule moderat-niedrig</td> <td data-bbox="580 619 834 663">ARE</td> <td data-bbox="834 619 940 663">klein</td> </tr> <tr> <td data-bbox="229 663 580 707">Wirtsch. ärmere Bevölkerung hoch</td> <td data-bbox="580 663 834 707">Influenza oder ARE ARE</td> <td data-bbox="834 663 940 707">vorhanden groß</td> </tr> </tbody> </table> <p>Allgemein: Der Effekt von Händehygiene ist dann höher, wenn die Compliance hoch ist und/oder wenn vor Durchführung der Intervention eher selten Händehygiene durchgeführt wird (z. B. bei (Klein-)Kindern, in Ländern mit niedrigem wirtschaftlichem Status) und/oder wenn die Influenza- bzw. ARE-Aktivität hoch ist.</p>					Evidenz	Endpunkt	Effekt	Kindergarten hoch Schule moderat-niedrig	ARE	klein	Wirtsch. ärmere Bevölkerung hoch	Influenza oder ARE ARE	vorhanden groß
Evidenz	Endpunkt	Effekt												
Kindergarten hoch Schule moderat-niedrig	ARE	klein												
Wirtsch. ärmere Bevölkerung hoch	Influenza oder ARE ARE	vorhanden groß												
Einzelstudien, die nicht in obigen Reviews enthalten sind oder nicht bewertet wurden:														
Pandepong, 2012, [68]	cRCT, 3 Arme: -Händedesinfektion jede Stunde -Händedesinfektion alle 2 Stunden -Händedesinfektion nur vor dem Mittagessen	Fehlen aufgrund von ILI im Kindergarten	Vorschulkinder, Bangkok, 2009/10	Zusammenfassung: Stündliche Händedesinfektion mit Alkohol-Gel reduziert signifikant die Abwesenheit wegen ILI Details: -Signifikante Reduktion der Fehltagel aufgrund von Arzt-bestätigter ILI, wenn 1-stündl. mit 2-stündl. Händedesinfektion verglichen wurde (Abwesenheitsraten-Differenz, 0,009; 95%-KI: 0,002 bis 0,015; p=0,008) und wenn 1-stündl. Händedesinfektion mit der Kontrollgruppe verglichen wurde -Abwesenheitsraten-Differenz: 0,0096 (95%-KI: 0,004 bis 0,016, p=0,002)	Stärken: -sehr hohe Compliance Schwächen: -keine Laborbestätigung von Influenza -absoluter Effekt klein (ca. halber Tag pro Kind) -keine Kontrollgruppe ohne Intervention									

Fortsetzung Tabelle 13

Autor, Jahr, Referenz	Studien-design	Endpunkte	Eingeschlossene Teilnehmer, Setting	Ergebnisse	Bias and Confounding
Aiello, 2012, [31]	<p>cRCT, 3 Arme: -MNS [MNS sollten mindestens 6 Stunden pro Tag innerhalb des Wohnheims getragen werden] -MNS + Hände-hygiene (Desinfektionsmittel-vergabe) -Kontrolle</p>	ILI, Lab. best. Influenza	1111 Studenten, Studenten-wohnheime; 6 Wochen Interventions- und Beobach-tungszeit; USA, 2007/8	<p>Zusammenfassung: -MNS-Gruppe: Keine signifikante Reduktion der Influenza- oder ILI-Raten. -MNS + Händehygiene-Gruppe: Keine signifikante Reduktion der kumulativen Rate an Influenzafällen, aber signifikante Reduktion in manchen wöchentlichen ILI-Raten Details: 34 Lab. best. Influenzafälle, 128 ILI-Fälle. In der MNS-Gruppe keine signifikanten Reduktionen der Raten weder für lab. best. Influenza noch für ILI. In der MNS + Hände-hygiene-Gruppe keine signifikante Reduktion des (kumulativen) Risikos für lab. best. Influenza, aber in der 3., 4., 5. und 6. Beobachtungswoche reduzierte wöchentliche ILI-Raten (maximale Effektivität von 75 % in der 6. Woche)</p>	<p>Stärken: -gute Compliance über mehrere Wochen hinweg Schwächen: - bzgl. Endpunkt PCR-best. Influenza zu kleine Anzahl von Fällen -eine Woche Ferien im Studienzeitraum -nur 27 % der ILI positiv für Influenza -eingeschränkte Verallgemeinerbarkeit</p>
Godoy, 2013, [69]	<p>Multi-zentrische Fall-Kontroll-Studie; Exposition: Verhalten, das bei Fällen mit einer Hospitalisierung aufgrund einer Influenza-infektion assoziiert war</p>	Hospitalisierter Fall mit lab. best. Influenza	36 Krankenhäuser Spanien, 813 Fälle, 2274 Kontrollen, Saison 2009/2010	<p>Zusammenfassung: Häufiges Händewaschen in den 7 Tagen vor Erkrankungsbeginn schützte vor Hospitalisierung aufgrund lab. best. Influenza, Händedesinfektion hatte marginalen Effekt Details: Schutz vor Hospitalisierung aufgrund lab. best. Influenza: -5 bis 10mal Händewaschen am Tag (OR = 0,65) (95 %-KI: 0,52 – 0,84, p = 0,001) -über 10mal Händewaschen am Tag (OR = 0,59 (95 %-KI: 0,44 bis 0,79, p < 0,001) -Händewaschen nach Anfassen kontaminierter Oberflächen (OR = 0,65) (95 %-KI: 0,5 bis 0,84, p = 0,001) -Händedesinfektion (OR = 0,82) (95 %-KI: 0,65 bis 1,02, p = 0,08)</p>	<p>Stärken: -einer der ersten Studien mit dieser Fragestellung -pro Fall jeweils 3 gematchte Kontrollen (2 Kontrollen aus Krankenhaus und eine Kontrolle aus ambulantem Bereich) Schwächen: -Möglicher <i>Recall Bias</i> (retrospektive Befragung) -Die Anzahl der Händedesinfektionen wurde nicht berücksichtigt</p>

Fortsetzung Tabelle 13

Autor, Jahr, Referenz	Studien-design	Endpunkte	Eingeschlossene Teilnehmer, Setting	Ergebnisse	<i>Bias and Confounding</i>
Little, 2015, [33]	RCT mit freiwilligen Teilnehmern; -Intervention: Web-basierte Belehrung über Händewaschen -Kontrollgruppe	ILI und ARE nach 16 Wochen	8241 Teilnehmer in Interventionsgruppe, 8667 in Kontrollgruppe, England, 2011–2013 (3 Winter à 16 Wochen)	Zusammenfassung: Intervention hatte eine signifikante 20%ige (ILI) bzw. 14%ige (ARE) Effektivität Details: -Effektivität bzgl. ILI bei irgendeinem Haushaltsmitglied: 20% (95%-KI: 8 bis 28%) -Effektivität bzgl. ARE bei irgendeinem Haushaltsmitglied: 14% (95%-KI: 11 bis 17%) -Reduktion der Übertragung von Primärfall an Haushaltskontakte von 24% (95%-KI: 19 bis 29%) -weitere Endpunkte (Arztkonsultationen, Antibiotikaverschreibung u. a.) ebenfalls signifikant „protektiv“. -Leichte Hautirritationen mit 4% in der Interventionsgruppe häufiger als in der Kontrollgruppe (1%)	Stärken: -schafft solide Evidenz bei Erwachsene und deren Haushaltskontakten -realitätsnahe, einfache, billige Intervention Schwächen: -nur syndromische Erfassung der Erkrankungen
Azman, 2013, [70]	Schätzung der sekundären Haushalts-Erkrankungsrate in Interventions- und Kontroll-Haushalten von Kindern aus der Studie von Stebbins [71]	Sekundäre Erkrankungsrate von ILI in Haushalten	141 Haushaltskontakte der Influenza-positiven Kinder aus der Interventionsgruppe, 143 Haushaltskontakte der Influenza-positiven Kinder aus der Kontrollgruppe; Pittsburgh, 2007/2008	Kein Unterschied in der sekundären Erkrankungsrate von ILI im Haushalt: 26% (95%-KI: 19% bis 34%) in Haushalten von Kindern der Interventionsschulen im Vergleich zu 30% (95%-KI: 23% bis 38%) in Haushalten von Kindern in Kontrollschulen	Schwächen: -Sekundärfälle nicht labordiagnostisch bestätigt -Annahme des Modells, dass Übertragung nur im Haushalt stattfindet -Anzahl von Haushalten mit lab. best. Indexfall zu gering um statistische Effekte nachzuweisen

Zusammenfassende Bewertung

Insgesamt zeigen zwei vorliegende Studien zum Tragen eines MNS von Studenten in Studentenwohnheimen (mit/ohne vermehrte Händehygiene) mit der Idee, das Tragen von Masken z. B. in Situationen oder Orten mit hoher Personendichte zu simulieren, eine geringe Evidenz für einen Effekt dieser Intervention. RCTs und andere Studiendesigns zur Intervention „vermehrte Händehygiene“ in der Allgemeinbevölkerung (vorwiegend Kindergärten, Grundschulen und Schulen) hatten nur selten laborbestätigte Influenza als Endpunkt, die Mehrzahl der Studien wurde in Kindergärten oder Grundschulen durchgeführt und meist war die Intervention begleitet von einer Belehrung, evtl. wurde ein strenges Ablaufschema implementiert, z. B. „Händewaschen jede Stunde“. Sowohl die Studien mit laborbestätigter Influenza als auch mit anderen, unspezifischeren Endpunkten führten zu signifikant, aber unter Umständen mäßig erniedrigten Erkrankungsraten. Der Effekt war größer, wenn vor Durchführung der Intervention eher selten Händehygiene durchgeführt wird, die Compliance besonders hoch oder die Influenzaaktivität besonders stark war. Ein RCT mit großer Stichprobe und Web-basierter Belehrung zeigte eine Effektivität der Maßnahme – je nach Endpunkt – von bis zu 20 %. Insgesamt ist die Effektivität einer vermehrten Händehygiene mit geschätzten 10 % bis 20 % gering, aber bei gutem Studiendesign häufig nachweisbar. Vermehrte Händehygiene ist eine kostengünstige, nebenwirkungsarme und schnell implementierbare Maßnahme, die sowohl in räumlich begrenzten Settings (z. B. Kindergärten) als auch in der Allgemeinbevölkerung erfolgreich angewandt werden kann.

7.3.2. Vermeidung der Benutzung des öffentlichen Personennahverkehrs

In Williams' prospektiver Kohortenstudie [35] hatte die Nutzung des öffentlichen Personennahverkehrs (ÖPNV) kein erhöhtes relatives Risiko für eine serologisch bestätigte Influenza-Infektion gezeigt (s. Tab. 14).

Die in Spanien während der pandemischen Saison 2009 durchgeführte multizentrische Fall-Kontroll-Studie von Castilla et al. [36] zeigt, dass Personen mit Influenza in der Woche vor Symptombeginn nicht häufiger als Personen ohne Influenza öffentliche Verkehrsmittel, Züge, Flugzeuge oder Taxis benutzten. Die Fall-Kontroll-Studie von Troko et al. [37] ergab eine signifikant erhöhte Assoziation einer ARE mit gelegentlicher, nicht aber mit gewohnheitsmäßiger, regelmäßiger Nutzung öffentlicher Verkehrsmittel. Somit existieren widersprüchliche Ergebnisse und es liegt keine Evidenz vor, dass im Fall einer Pandemie die Vermeidung des öffentlichen Personennahverkehrs Influenzaerkrankungen verhindert. Es besteht weiterer Forschungsbedarf.

Zusammenfassende Bewertung

Ein RCT wurde zu diesem Thema nicht gefunden, zwei der drei zur Verfügung stehenden Beobachtungsstudien hatten laborbestätigte Influenzaerkrankungen als Endpunkt und konnten keine signifikante Assoziation hinsichtlich der Benutzung des öffentlichen Personennahverkehrs und einem erhöhten Risiko für eine Influenzainfektion feststellen. Es besteht weiterer Forschungsbedarf.

Tabelle 14: Vermeidung der Benutzung des öffentlichen Personennahverkehrs

Autor, Jahr, Referenz	Studien-design	Endpunkte	Eingeschlossene Teilnehmer, Setting	Ergebnisse	Bias and Confounding
Interventionsstudien: keine bekannt					
Sonstige Studien					
Williams, 2010, [35]	Kohortenstudie (Vergleich Krankenhauspersonal vs. Allgemeinbevölkerung)	Sero-logisch bestimmte Influenza-Infektion	250 Personen aus Krankenhäusern; 486 Personen aus Allgemeinbevölkerung; 2006/2007	Zusammenfassung: Arbeit im medizinischen Sektor sowie Benutzung des öffentlichen Nahverkehrs waren keine Risikofaktoren für Influenza-Infektion Details: Signifikante Risikofaktoren: Kinder im Haushalt, Impfung (protektiv) und (bei Haushalten ohne Kinder) Autobesitz	-Selektionsbias kann nicht ausgeschlossen werden
Castilla, 2013, [36]	Fall-Kontroll-Studie	Lab. best. Influenza-Infektion	Ambulant behandelte Fälle mit Influenza; Kontrollen = Personen ohne respiratorische Symptome, gematcht nach Alter und Konsultationsdatum, 36 Krankenhäuser, Spanien, 2009/2010	Zusammenfassung: Benutzung des öffentlichen Personennahverkehrs stellt keinen signifikanten Risikofaktor dar, sondern wirkt „protektiv“ Details: Signifikante Risikofaktoren: größerer Haushalt; medizinisches Personal	-Unklar, ob Fälle Haushaltsindex-Fälle waren -Zahl der Kinder im Haushalt nicht direkt erhoben
Troko, 2011, [37]	Fall-Kontroll-Studie	ARE	Ambulant behandelte Fälle; Kontrollen = Patienten mit anderer Erkrankung, aber nicht ARE, England, 2008/2009	Zusammenfassung: Assoziation von ARE-Fallstatus mit Benutzung von Personennahverkehr Details: Größter Effekt bei Personen, die gelegentlich den öffentlichen Personennahverkehr benutzen	-Analyse-schritte nicht klar beschrieben

7.4. Compliance mit Empfehlungen zu individuell durchzuführenden Präventionsmaßnahmen in der Allgemeinbevölkerung

Empfehlungen zu präventivem Verhalten, die sich an die Allgemeinbevölkerung richten, können nur dann eine praktische Wirksamkeit entfalten, wenn sie befolgt und durchgehalten werden. Die Aneignung einer Verhaltensweise hängt nach dem Health Belief-Modell von mehreren Faktoren ab [38, 39]. Dazu gehören die Erkennbarkeit des Nutzens und der Effektivität des eigenen präventiven Verhaltens („Wenn ich mir die Hände häufiger wasche, verringert sich die Wahrscheinlichkeit, dass ich an Grippe erkranke“), die subjektive Bewertung der Gefährlichkeit der Erkrankung, die subjektive Einschätzung der eigenen Krankheitsanfälligkeit (persönliche Gefährdung), die Wahrnehmung eigener Einschränkungen, die durch das präventive Verhalten bedingt sind, das Vertrauen in die Effektivität der Verhaltensweise, und der objektive Schweregrad der Erkrankung [39]. Auch die Tolerabilität und die empfundenen Nebenwirkungen einer Verhaltensweise sind für die Nachhaltigkeit der neu ausgeübten Verhaltensweise von Bedeutung, wie z. B. die Empfindung einer Luftnot beim Tragen einer Maske oder eine erhöhte Hautirritation nach dem Waschen von Händen. Empfehlungen, die auf die Änderung bzw. die Befolgung bestimmter Verhaltensweisen abzielen, sollten daher so konzipiert und „überbracht“ werden, dass sie die Gesamtheit dieser beeinflussenden Faktoren im Auge haben.

Im Kontext der nicht-pharmakologischer Maßnahmen betreffen Verhaltensempfehlungen, die an die Allgemeinbevölkerung gerichtet sind, aber vom Einzelnen durchzuführen sind, (a) die Situation, dass in einem Haushalt ein Influenzaindexfall auftritt und die Familienmitglieder, idealerweise auch der Indexfall, durch das Tragen einer Maske und/oder sorgfältiger Händehygiene eine Übertragung auf eine weitere Person des Haushalts zu verhindern suchen (s. 7.2.1–7.2.3) und (b) das Tragen einer Maske in Situationen mit hoher Menschendichte bzw. das allgemeine, vermehrte Waschen oder Desinfizieren von Händen (s. 7.3.1).

Schließlich wurden auch Veröffentlichungen ausgewählt, die Verhaltenshäufigkeiten oder -änderungen thematisieren, die allgemeinen Verhaltensempfehlungen entsprechen können (c).

7.4.1. Compliance im Rahmen fokussierter Haushaltsinterventionen

In Haushaltsstudien schienen sich die Studienteilnehmer dann besonders gut an die Studienvorgaben gehalten zu haben, wenn diese während der Pandemie 2009 durchgeführt wurden (s. Tab. 15). Wichtig ist auch die Erkenntnis, dass – bei gegebener Motivation – auch erkrankte Personen (sogar Kinder) das Tragen einer Maske tolerierten und dass Kinder insgesamt eine gute Compliance aufwiesen [17].

7.4.2. Compliance im Rahmen einer Intervention bei Studenten

Bemerkenswert ist auch die hohe Compliance der Teilnehmer in den in Studentenwohnheimen durchgeführten Studien, in den zwei Saisons vor der Pandemie 2009, obwohl in diesen die Interventionen (Maske tragen und ggf. vermehrte Händehygiene) über einen Zeitraum von 6 Wochen angewandt werden sollten, was in etwa der Hochinzidenzphase einer Influenzawelle entspricht ([31]; s. Tab. 16).

7.4.3. Verhaltensänderungen während der/durch die Pandemie, mit/ohne öffentliche Empfehlungen zu präventivem Verhalten

Aus den wenigen Veröffentlichungen zum Verhalten in der Allgemeinbevölkerung bzw. der Änderung des Verhaltens im Rahmen einer Pandemie ergeben sich Hinweise, dass die Bevölkerung dazu neigt, Empfehlungen zu präventivem Verhalten während einer Pandemie in höherem Maße zu befolgen als sonst (s. Tab. 17). Wertvoll ist die Studie von Remschmidt et al., die mit gleicher Methodik in der Saison vor der Pandemie und während der Pandemie durchgeführt wurde und nicht durch eine Verhaltensänderung im Rahmen einer künstlichen Studiensituation beeinflusst

Tabelle 15: Compliance im Rahmen fokussierter Haushaltsinterventionen

Autor, Jahr, Referenz	Studiendesign	Endpunkte	Personen mit Maßnahme, Setting	Ergebnisse
Suess, 2011, [17]	Compliance-Analyse innerhalb einer Haushalts-Interventionsstudie (cRCT), Arme: -Tragen eines MNS -Tragen eines MNS +Händehygiene; jeweils für Index und Kontaktpersonen -Kontrollgruppe	Häufigkeit des Tragens eines MNS im Beobachtungszeitraum (bis 7 Tage nach Krankheitsbeginn)	98 Teilnehmer, die einen MNS tragen sollten, Deutschland, 2009/2010	Zusammenfassung: Hohe Compliance, sowohl bei Erwachsenen, als auch Kindern, sowohl Erkrankten, als auch nicht Erkrankten Details: -Mindestens 60% MNS-Tragerate täglich in den Tagen nach Instruktion im Haushalt, sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen -Kein signifikanter Unterschied zwischen Kinder-Indexpatienten und Kinder-Haushaltskontaktpersonen, und kein signifikanter Unterschied zwischen Kinder-Haushaltskontaktpersonen und erwachsenen Haushaltskontaktpersonen -Verbrauch von 13 bzw. 15 MNS pro Teilnehmer in den Maskenarm-Interventionen -Maske gut akzeptiert und toleriert
Suess, 2011, [17]	Compliance-Analyse innerhalb einer Haushalts-Interventionsstudie (cRCT) Arme: -Tragen eines MNS -Tragen eines MNS +Händehygiene jeweils für Index- und Kontaktpersonen -Kontrollgruppe	Häufigkeit der Händehygiene pro Tag im Arm Tragen eines MNS + Händehygiene, jeweils von Index und Kontaktpersonen	57 Teilnehmer, die ihre Händehygiene intensivieren sollten, Deutschland, 2009/10	Zusammenfassung: gute Compliance Details: Händedesinfektion bis zu ca. 8 Mal pro Tag bei Kindern und ca. 10 Mal pro Tag bei Erwachsenen
Cowling, 2008, [22]	Compliance-Analyse innerhalb einer Haushalts-Interventionsstudie (cRCT), Arme: -Tragen eines MNS +Händehygiene -Händehygiene, jeweils für Index und Kontaktpersonen -Kontrollgruppe	Häufigkeit des Tragens von MNS im Arm Maskentragen +Händehygiene während 7-tägiger Beobachtungsphase	336 Teilnehmer, die eine Maske tragen sollten, Hong Kong, 2008	Zusammenfassung: Mäßige Compliance Details: -Compliance mit Tragen eines MNS bei Indexpatienten in Haushalt: 49%, und bei Kontaktpersonen: 26 % -Maskenverbrauch bei Indexpatienten: 9 (in 7 Tagen), bei Kontaktpersonen 4. -Maskengebrauch bei Index häufiger als bei Kontaktpersonen
Cowling, 2008, [22]	Compliance-Analyse innerhalb einer Haushalts-Interventionsstudie (cRCT), Arme: -Händehygiene -Tragen eines MNS +Händehygiene; -Kontrollgruppe	Häufigkeit der Händehygiene in beiden Armen während 7-tägiger Beobachtungsphase	653 Teilnehmer, Hong Kong, 2008	Zusammenfassung: Gute Compliance Details: -„Verbesserte Händehygiene“ (kategorisch gemessen) blieb über die gesamte Beobachtungsphase erhalten („häufig-immer“) -Kein Unterschied zwischen Index und Kontaktpersonen. 62% der Indexpatienten und 54% der Kontaktpersonen praktizierten selbst-berichtete „gute Händehygiene“

Fortsetzung Tabelle 15

Autor, Jahr, Referenz	Studiendesign	Endpunkte	Personen mit Maßnahme, Setting	Ergebnisse
MacIntyre, 2009, [24]	Compliance-Analyse innerhalb einer Haushalts-Interventionsstudie (cRCT), Arme: -MNS -FFP2-Maske (jeweils für die Eltern der erkrankten Kinder) -Kontrollgruppe	Häufigkeit des Maskentragens (MNS; FFP-2) während 5-tägiger Beobachtungsphase	186 Erwachsene, Australien, 2006/2007	Zusammenfassung: Geringe Compliance. Kaum Unterschied zwischen MNS und FFP2-Maske Details: -Compliance an Tag 1 und 5: 38% \rightarrow 31% in der MNS-Gruppe 46% \rightarrow 25% in der FFP2-Gruppe -Unterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant ($p=0,37$)
Larson, 2010, [28]	Compliance-Analyse innerhalb einer Haushalts-Interventionsstudie (cRCT), Arme: -Händehygiene -Händehygiene + Maskentragen jeweils für Indexfall und Kontaktpersonen -Kontrollgruppe	Häufigkeit des Maskentragens während 5-tägiger Beobachtungsphase	509 Hispanische Haushalte, USA, November 2006-Juli 2008	Zusammenfassung: Mäßige bis geringe Compliance Details: 50% der Haushalte mit einem ILI-Patienten verwendeten nach dessen Symptombeginn überhaupt Masken
Simmerman, 2011, [27]	Compliance-Analyse innerhalb einer Haushalts-Interventionsstudie (cRCT); Arme: -Händewaschen -Händewaschen + Papiermaske; jeweils für Index und Kontaktpersonen; -Kontrollgruppe	Häufigkeit des Maskentragens während 7-tägiger Beobachtungszeit	291 Teilnehmer, Bangkok, Thailand, 2008/2009.	Zusammenfassung: Laut Autor „geringe“ Compliance Details: Im Schnitt 12 Masken pro Woche bei Teilnehmern des Maskenarms; Eltern trugen Masken wesentlich länger als andere Verwandte (Proxy für Kontaktzeit?).
Simmerman, 2011, [27]	Compliance-Analyse innerhalb einer Haushalts-Interventionsstudie (cRCT), Arme: -Händewaschen -Händewaschen + Papiermaske; jeweils für Index und Kontaktpersonen -Kontrollgruppe	Häufigkeit des Händewaschens während 7-tägiger Beobachtungszeit	583 Teilnehmer, Bangkok, Thailand, 2008/2009	Zusammenfassung: Teilnehmer in Interventionsarmen wuschen sich signifikant häufiger die Hände Details: -Kontrollarm: 3,9 Mal Händewaschen pro Tag -Händewascharm: 4,7 Mal pro Tag -Händewaschen + Maskenarm: 4,9 Mal pro Tag -Eltern hatten die höchste Händewaschfrequenz

Tabelle 16: Compliance im Rahmen einer Intervention bei Studenten

Autor, Jahr, Referenz	Studiendesign	Endpunkte	Personen mit Maßnahme, Setting	Ergebnisse
Aiello, 2012, [31]	Compliance-Analyse innerhalb eines cRCT in Studentenwohnheimen, Arme: -MNS -MNS + Händehygiene (Desinfektion) -Kontrolle	Häufigkeit des Tragens eines MNS während 6-wöchiger Beobachtungszeit	741 Studenten, die 6 Stunden pro Tag eine Maske tragen sollten, 6 Wochen Interventions- und Beobachtungszeit, USA, 2007/2008	Zusammenfassung: Konstante hohe Compliance über den gesamten Beobachtungszeitraum Details: -Durchschnittlich wurden die Masken 5,1 Stunden pro Tag getragen -Kein Unterschied zwischen Maske und Maske-Händehygienegruppe -Kein Abfall der Compliance über den 6-Wochen-Zeitraum hinweg
Aiello 2012, [31]	Compliance-Analyse innerhalb eines cRCT in Studentenwohnheimen, Arme: -MNS -MNS+Händehygiene (Desinfektion) -Kontrolle	Häufigkeit der täglichen Händedesinfektion während 6-wöchiger Beobachtungszeit	349 Studenten, 6 Wochen Interventions- und Beobachtungszeit, USA, 2007/2008	Zusammenfassung: Konstante moderate Compliance über den gesamten Beobachtungszeitraum Details: Durchschnittlicher Händedesinfektionsgebrauch: 4,5 Mal pro Tag, konstant über den 6-Wochen-Zeitraum hinweg

Tabelle 17: Verhaltensänderungen während der/durch die Pandemie, mit/ohne öffentliche Empfehlungen zu präventivem Verhalten

Autor, Jahr, Referenz	Studiendesign	Endpunkte	Personen mit Maßnahme, Setting	Ergebnisse
Lau, 2010, [72]	Telefonsurvey in Bevölkerung während der frühen Zeit der Pandemie	Häufigkeit der Adoption bestimmter Verhaltensweisen	999 Teilnehmer, Hong Kong	47% wuschen sich Hände > 10x/Tag, 89% trugen Masken, wenn sie ILI hatten, 22% trugen Masken in der Öffentlichkeit
Remschmidt, 2011, [41]	Haushaltssurvey bei Haushalten mit Influenzafällen, durchgeführt frühestens 8 Tage nach Symptombeginn des Indexfalles; während Pandemie 2009/10 und Vorsaison 2008/09 (ohne Intervention auf Haushaltsebene)	Hygieneverhalten bei Index und Haushaltskontakten	2008/09: 120 Indexpersonen, 271 Haushaltskontakte, 2009/10: 108 Indexpersonen, 267 Haushaltskontakte	Zusammenfassung: Im Vergleich der beiden Saisons: in der pandemischen Saison 2009/2010 im Vergleich zu Vorsaison signifikant häufigere Händehygiene bei Index (z. B. nach Husten oder Niesen) sowie bei Haushaltskontakten in der Woche nach Symptombeginn des Index, z. B. nach Kontakt mit Indexpatienten

Fortsetzung Tabelle 17

Autor, Jahr, Referenz	Studiendesign	Endpunkte	Personen mit Maßnahme, Setting	Ergebnisse
Miao, 2012, [73]	Nationaler Telefonsurvey	Häufigkeit des Händewaschens als Reaktion auf Pandemie (H1N1)pdm09	1079 Teilnehmer, Taiwan, 2009	Zusammenfassung: Ein Großteil der Bevölkerung erhöhte als Reaktion auf die Pandemie die Händewasch-Häufigkeit Details: 77 % erhöhten Händewaschfrequenz während der Pandemie. Erhöhte Händewaschfrequenz war assoziiert mit Glaube, dass H1N1 transmissibler ist als aviäre Influenza und Effektivität des Händewaschens
Wong, 2010, [74]	Telefonsurvey, 4 mal in 2-Wochen-Abständen wiederholt	Verhaltensweisen während der Pandemie	1050 Teilnehmer, Kuala Lumpur, Malaysia, 2009	Zusammenfassung und Details: Das Vermeidungsverhaltender Teilnehmer (z. B. auswärts essen, zu Hause bleiben, Maske tragen) spiegelt die Anzahl der Verstorbenen wider, über die in den Medien berichtet wurde

wurde. Sie liefert Anhaltspunkte dafür, dass sowohl Erkrankte als auch deren Kontaktpersonen ihr Verhalten bezüglich Händehygiene im Rahmen der Pandemie verbessert haben ([40, 41]; s. Tab. 17).

Zusammenfassende Bewertung

Die außerhalb der Pandemie bzw. während der Pandemie 2009 durchgeführten Studien zeigen die höhere Bereitschaft zur Annahme eines bestimmten Verhaltens (Tragen von Masken,

Händehygiene) in Haushalten mit Influenzaindexfall unter pandemischen Bedingungen. Es zeigte sich ein Potenzial für eine gute Compliance auch für Kinder und Erkrankte. Eine Interventionsstudie unter Studenten in Studentenwohnheimen demonstrierte eine hohe Compliance für das Tragen eines MNS und vermehrte Händehygiene während der zwei Grippewellen vor der Pandemie 2009, auch ohne direkte „Eigen-Bedrohung“ durch einen Indexfall (wie in den Haushaltsstudien) und über einen längeren Zeitraum.

7.5. Freiwillige Isolation Erkrankter und freiwillige Quarantäne von Kontaktpersonen

7.5.1. Freiwillige Isolation Erkrankter

Eine Interventionsstudie wurde zu dieser Maßnahme nicht identifiziert. Das *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) geht von einer „vermutlich hohen Akzeptanz“ aus [42]. Modellierungsstudien zeigten, dass die Gesamtzahl der aufgetretenen Fälle umso geringer war je mehr neu auftretende Fälle isoliert wurden ([43]; s. Tab. 18).

In einer (in den USA bzw. Australien) durchgeführten Studie ergab sich eine prinzipiell hohe Bereitschaft für Selbst-Isolation bzw. Quarantäne. Studenten einer amerikanischen Universität, die während der Pandemie an ARE erkrankt waren, blieben jedoch zu weniger als 10 % zu Hause bzw. in ihrem Zimmer. Der Effekt der freiwilligen Isolation wird in den genannten Studien als Einzelmaßnahme beleuchtet. Im Pandemiefall scheint jedoch eine Kombination der Isolation Erkrankter mit anderen, auch pharmakologischen, Maßnahmen sinnvoll. So untersuchte eine Modellierergruppe die Effekte verschiedener Optionen der Isolation Erkrankter mit/ohne antivirale Behandlung (z. B. Behandlung aller klinischen Fälle, oder nur Behandlung hospitalisierter Fälle) [44].

Zusammenfassende Bewertung

Zur freiwilligen Isolation Erkrankter zu Hause existieren keine Interventionsstudien. Es kann von einer hohen Akzeptanz ausgegangen werden, einerseits wegen der relativ geringen unerwünschten „Nebenwirkungen“ und andererseits aufgrund der Tatsache, dass die freiwillige Isolation bei Erkrankung auch außerhalb einer Pandemie häufig praktiziert wird. Modellierungsstudien kommen zu dem Schluss, dass die Maßnahme – besonders wenn kombiniert mit anderen Maßnahmen – auf Bevölkerungsebene einen Effekt haben könnte.

7.5.2. Freiwillige Quarantäne von Kontaktpersonen

Der Effekt dieser Maßnahme wurde in einem quasi-cRCT von Miyaki et al. bei zwei Schwesterbetrieben in Japan untersucht ([45]; s. Tab. 19). Hier wurden die Betriebsmitarbeiter gebeten, dann bei vollem Lohnausgleich zu Hause zu bleiben (Selbst-Quarantäne), wenn eine Person aus ihrem Haushalt an ILI erkrankte. Die Compliance mit dieser Maßnahme betrug 100 %. Unter Mitarbeitern des ersten Betriebs (mit Intervention) steckten sich signifikant weniger Arbeiter an als im zweiten Betrieb (gemessen als laborbestätigte Influenza). Auf der anderen Seite erkrankten signifikant häufiger diejenigen Mitarbeiter, die sich selbst in freiwillige Quarantäne begeben hatten, selbst an Influenza.

Tabelle 18: Freiwillige Isolation Erkrankter

Autor, Jahr, Referenz	Studien-design	Endpunkte	Eingeschlossene Teilnehmer, Setting	Ergebnisse	Bias and Confounding
Interventionsstudie: keine bekannt					
Sonstige Publikationen					
ECDC, 2009, [42]	(Review) "Vermutlich hohe Akzeptanz"; während SARS-Epidemie hoher <i>Grad an Compliance</i> , aber Personen, die nicht konsequent zu Hause bleiben, verursachten Probleme (Weiterverbreitung) in 1–2 Ländern.				
Rashid, 2015, [43]	Modellierungsstudien berechneten eine proportional niedrigere Anzahl an Fällen mit einer ansteigenden Isolationsrate. US- bzw. australische Studien zeigen zwar hohe Bereitschaft für Isolation und/oder Quarantäne während einer Pandemie, <i>de facto</i> blieben aber während der Pandemie weniger als 10 % aller an ARE erkrankten Studenten in einer amerikanischen Universität zu Hause.				

Tabelle 19: Freiwillige Quarantäne von Kontaktpersonen

Autor, Jahr, Referenz	Studiendesign	Endpunkte	Eingeschlossene Teilnehmer bzw. Studien	Ergebnisse	Bias and Confounding
Interventionsstudie					
Miyaki, 2011, [45]	Quasi-cluster RCT (2 Schwesterbetriebe), Japan, Juli 2009-Februar 2010. Maßnahme: Zu Hause bleiben, wenn ein Haushaltskontakt an ILI erkrankt ist.	(1) lab. best. Influenza bei Arbeitern in den jeweiligen Firmen (2) lab. best. Influenza bei Arbeitern, deren Familienangehörige ILI hatten	Firma 1: 6.634 Mitarbeiter Firma 2: 8.500 Mitarbeiter	Zusammenfassung: Signifikanter Schutz der verbliebenen Mitarbeiter, aber signifikant erhöhtes Risiko für Mitarbeiter in freiwilliger Quarantäne Details: Endpunkt 1: Geringeres Risiko für die (weiter arbeitenden) Mitarbeiter der Firma 1 (Effektivität = 20 % (3 bis 34 %)) Endpunkt 2: höheres Risiko für Mitarbeiter in freiwilliger Quarantäne selbst (15 % vs. 8 %, $p < 0,001$)	-Keine Kontrolle für Zahl der Kinder, aber Alter und Geschlecht der Mitarbeiter gleich verteilt. -Labortest war Schnelltest (50 % sensitiv)
Sonstige Publikationen					
ECDC, 2009, [42]	(Review) Haushaltskontakte haben allgemein das höchste Risiko für eine Infektion. Deshalb und wegen möglicher sequentieller Ansteckung mehrerer Haushaltskontakte, könnte die Maßnahme von vorneherein mit antiviraler Postexpositionsprophylaxe begleitet werden.				
Rashid, 2015, [43]	Zwei Modellierungsstudien, die auf mongolischen bzw. asiatischen Daten aufbauen, legen nahe, dass ein Nutzen durch die Maßnahme entstehen könnte. Es wird auf ein noch stärker erhöhtes Risiko der Infektion bei Kontaktpersonen hingewiesen.				

Wie unter 7.5.1. erwähnt, scheint im Pandemiefall nicht die freiwillige Quarantäne als Einzelmaßnahme sondern eine Kombination verschiedener Maßnahmen sinnvoller.

Zusammenfassende Bewertung

Es wurde lediglich eine Interventionsstudie identifiziert, die den Effekt einer freiwilligen Quarantäne von Kontaktpersonen untersuchte, wenn ein

Haushaltsmitglied an ILI erkrankt war. Diese in Japan durchgeführte Studie zeigt (bei sehr hoher Compliance) einerseits ein höheres Risiko für ILI für die Kontaktpersonen in freiwilliger Quarantäne selbst, andererseits ein niedrigeres Risiko für die weiter arbeitenden Arbeitskollegen. Eine direkte Übertragung auf deutsche Verhältnisse erscheint fraglich. Im Pandemiefall scheint eine Kombination verschiedener Maßnahmen sinnvoll.

7.6. Gruppenbezogene Maßnahmen in der Allgemeinbevölkerung

7.6.1. Maßnahmen im Berufsleben: Schließen des Arbeitsplatzes, Heimarbeit, Reduktion der Häufigkeit persönlicher Arbeitstreffen

Im beruflichen Bereich kommt prinzipiell ein Spektrum möglicher Maßnahmen in Frage. Insgesamt ist die Studienlage begrenzt. Neben der schon erwähnten Interventionsstudie von Miyaki et al. (freiwillige Quarantäne bei kranken Famili-

enmitgliedern; s. 7.5.2.), wurden ein Review des ECDC und ein Review von Rashid et al. identifiziert ([42, 43]; s. Tab. 20).

Das ECDC-Review weist darauf hin, dass die Maßnahmen im Rahmen der betrieblichen Pandemieplanung überlegt und angelegt werden müssen, nur die Betriebe selbst kennen ihre Abläufe und wissen, an welchen Stellen die Abläufe so umgestaltet werden können, damit der Kontakt zwischen (potenziell ansteckungsfähigen) Menschen mit suszeptiblen Kollegen minimiert werden kann.

Tabelle 20: Maßnahmen im Berufsleben: Schließen des Arbeitsplatzes, Heimarbeit, Reduktion der Häufigkeit persönlicher Arbeitstreffen

Autor, Jahr, Referenz	Studiendesign	Endpunkte	Eingeschlossene Teilnehmer bzw. Studien	Ergebnisse
Interventionsstudie				
Miyaki, 2011, [45] (s. a. Tab. 19)	Quasi-cluster RCT (2 Schwesterbetriebe), Japan, Juli 2009-Februar 2010. Maßnahme: Zu Hause bleiben, wenn ein Haushaltskontakt an ILI erkrankt ist.	(1) lab. best. Influenza bei Arbeitern in den jeweiligen Firmen (2) lab. best. Influenza bei Arbeitern, deren Familienangehörige ILI hatten	Firma 1: 6.634 Mitarbeiter Firma 2: 8.500 Mitarbeiter	Zusammenfassung: Signifikanter Schutz der verbliebenen Mitarbeiter, aber signifikant erhöhtes Risiko für Mitarbeiter in freiwilliger Quarantäne Details: Endpunkt 1: geringeres Risiko für die (weiter arbeitenden) Mitarbeiter der Firma 1 (Effektivität = 20% (3 bis 34%)) Endpunkt 2: höheres Risiko für Mitarbeiter in freiwilliger Quarantäne selbst (15% vs. 8%; $p < 0,001$)
Sonstige Publikationen				
ECDC, 2009, [42]	(Review) Maßnahmen sind abhängig vom Arbeitssektor und Teil der betrieblichen Pandemieplanung. Potenziell nützliche Ideen sind: Personal schulen, insbesondere über Schutzmaßnahmen; Händehygiene am Arbeitsplatz sichern; kranke Kollegen rasch nach Hause schicken; Einrichtung von Schichten erwägen, um Personendichte zu verringern und Menschengruppen im Berufsverkehr zu reduzieren.			
Rashid, 2015, [43]	Zitiert 3 „empirische“ Studien: (1) in einer US-Studie hatten Telearbeiter signifikant niedrigere ILI-Erkrankungsraten im Vergleich zu Mitarbeitern, die nicht von zu Hause arbeiten konnten (8% vs. 13%) [75], (2) Telearbeiter exponierten andere Mitarbeiter um ca. 30% weniger mit eigenen ILI (Mitarbeiter mit ILI gingen teilweise trotz Erkrankung zur Arbeit) [76] und (3) Miyaki (s. unter „Interventionsstudie“, [45]). Außerdem wird eine Modellierung zitiert: Bei der Schließung von 33% der Arbeitsplätze wird die Gesamterkrankungsrate um weniger als 5% gesenkt und zögert den Gipfel der Welle um 1 Woche heraus. Rashid et al. geben potenziell massive ökonomische Effekte zu bedenken.			

Ähnlich wie im medizinischen Arbeitsschutz sind strukturelle, organisatorische und persönliche/individuelle Maßnahmen zu bedenken. Zum Beispiel können die Beschäftigten von vielen Betrieben oder Institutionen nicht „einfach so“ ihre beruflichen Aufgaben von zu Hause (als „Telearbeit“) erledigen, sondern dies kann erst durch telekommunikationstechnische Vorbereitungen ermöglicht werden.

Im Review von Rashid et al. werden zwei weitere „empirische“ Studien erwähnt, bei denen sich andeutete, dass (evtl. zeitweilige) Telearbeit sinnvoll sein könnte, weil sie zu niedrigeren ILI-Erkrankungsraten bei den Telearbeitern selbst sowie einer reduzierten Exposition der nicht-telearbeitenden Mitarbeiter führen kann [43]. Eine Modellierungsstudie berechnete, dass bei einem massiven Eingriff einer Nicht-Besetzung (Schließung) von einem Drittel der Arbeitsplätze die Gesamterkrankungsrate nur um weniger als 5 % erniedrigt und der Erkrankungsgipfel nur um eine Woche verzögert werden würde.

Zusammenfassende Bewertung

Das zur Verfügung stehende Spektrum an potenziellen Maßnahmen im Berufsleben ist breit. Insgesamt sind die Maßnahmen quasi nicht erforscht, die Auswirkung auf die ökonomische Situation eines Betriebs im speziellen oder der Wirtschaft im Allgemeinen dürfte sehr unterschiedlich sein. Viele plausibel erscheinende Maßnahmen wie z. B. Händehygiene, Schichtarbeit oder Telearbeit könnten in betrieblichen Pandemieplänen ohne größere Umstände vorgesehen werden.

7.6.2. Absage von öffentlichen Versammlungen und Massenveranstaltungen

Zu den Maßnahmen, die Menschen untereinander auf Abstand zu halten (engl. *social distancing*) gehören proaktive und reaktive Schulschließungen, die reaktive Schließung von Arbeitsplätzen oder die Absage öffentlicher Veranstaltungen. Die Umsetzung derartiger Maßnahmen verfolgt das Ziel, die Dynamik der Pandemieentwicklung

abzuschwächen und Virusübertragungen zu verhindern. Das Infektionsschutzgesetz (IfSG) sieht auf Anordnung der Gesundheitsämter seuchenrechtliche Maßnahmen (§ 28 ff IfSG) vor, wie das Schließen von Kindergärten und Schulen sowie anderen Gemeinschaftseinrichtungen, das Verbot von Veranstaltungen oder größeren Menschenansammlungen und die Quarantäne/Absonderung von Kranken, Krankheits- und Ansteckungsverdächtigen. In den Kapiteln 7.6.2. und 7.6.3. werden das Verbot von öffentlichen Versammlungen und Massenveranstaltungen (7.6.2.) sowie Schul- und Kindertageseinrichtungen (7.6.3.) thematisiert.

Ishola et al. erarbeiteten ein Review zu dem Thema ([46]; s. Tab. 21). Mehrere zitierte Studien widmeten sich dem Hajj. Diese stimmen darinn überein, dass der Anteil an Pilgern, die im Rahmen der Pilgerfahrt an ARE erkranken, mit 40 bis 62 % hoch ist. In anderen Settings, wie z. B. Weltmeisterschaften oder Olympia liegt gemäß Ishola et al. keine überzeugende Evidenz vor, dass diese Ereignisse die Übertragung von Influenza wesentlich gefördert hätten, auf der anderen Seite sind Ausbrüche bei Konferenzen oder Kongressen beschrieben. Die Autoren folgern, dass Massenveranstaltungen mit hoher Dichte an Personen und langer Dauer, insbesondere wenn sie in geschlossenen Räumen stattfinden, mit erhöhter Influenzaübertragung assoziiert sein könnten. Ishola et al. beschreiben auch, dass es Veröffentlichungen gibt, die die präventiven Potenziale der hier vorgestellten Maßnahmen untersuchten, und erwähnen die modellierenden Arbeiten von Markel [47] und Hatchett [48] zu den anlässlich der Pandemie 1918 in den USA ergriffenen Maßnahmen. Die damals häufigste Kombination an Maßnahmen war Schulschließung und zusätzliches Verbot von Massenveranstaltungen. Die Schlussfolgerung war, dass damalige frühe und lang (über mehrere Wochen) anhaltende Maßnahmen dazu beitrugen, den Gipfel des zeitlichen Verlaufs der Mortalität, evtl. auch die so genannte Exzess-Mortalität zu reduzieren. Allerdings sei es fraglich, ob die berechneten Ergebnisse so auf die heutige Gesellschaft übertragbar wären. Ishola et al.

Tabelle 21: Absage von öffentlichen Versammlungen und Massenveranstaltungen

Autor, Jahr, Referenz	Studiendesign	Endpunkte	Eingeschlossene Teilnehmer bzw. Studien	Ergebnisse
Interventionsstudie: keine bekannt				
Sonstige Publikationen				
ECDC, 2009, [42] (fachlicher Übersichtsbericht)	Hinweis auf Haftungsfrage			
Rashid, 2015, [43] (Review)	„könnte von theoretischem Nutzen sein“, wenn ein Großereignis während des Gipfels der Welle abgesagt wird.			
Ishola, 2011, [46] (Review)	<p>Randomisierte, kontrollierte Studien: keine vorhanden.</p> <p>Beobachtungsstudien und eine quasi-experimentelle Studie von Hajj-Pilgern: 40% bis 61% (eine Studie sogar 92%) der Pilger erkrankten an einer akuten ARE, mindestens mit Husten, in einer Studie 40% ILI (grippeähnliche Erkrankungen); in mehreren Veröffentlichungen in 11%–14% der Patienten Direktnachweis von einem oder mehr respiratorischen Viren.</p> <p>Ausbruchsberichte: mehrere Ausbruchsberichte im Kontext von Konferenzen und Kongressen bzw. Musikfestivals liegen vor.</p> <p>Für Weltmeisterschaften und Olympia liegt keine überzeugende Evidenz vor, dass diese die Übertragung in der Bevölkerung wesentlich gefördert hätten.</p> <p>Folgerung der Autoren: Massenveranstaltungen mit (1) hoher Dichte, (2) langer Dauer und evtl. (3) <i>Indoor-Setting</i> sind wahrscheinlicher mit Übertragung von Influenzaviren assoziiert. Aufgrund der Erfahrungen der Pandemie 2009 warnen die Autoren davor, dass Massenveranstaltungen zu Beginn einer Pandemie als Streuherd fungieren können.</p> <p>Die Möglichkeit der Prävention konnte nur in historischen Ausbruchsstudien (1918) untersucht werden [47, 48]. Häufigste kombinierte Maßnahme war Schulschließung + Verbot von Massenveranstaltungen. Fazit: Frühe und langanhaltende Maßnahmen, wie z. B. Schulschließung, Isolation/Quarantäne, Verbot öffentlicher Versammlungen, waren signifikant von Nutzen für einen niedrigeren und späteren Gipfel des zeitlichen Mortalitätsverlaufs, evtl. auch eine niedrigere Exzess-Mortalität. Aber es gibt auch Zweifel, ob die Ergebnisse auch auf die heutigen Gesellschaftsverhältnisse anwendbar wären.</p>			

wenden sich auch den praktischen Implikationen zu, da neben ethischen, und legalen auch logistische bzw. ökonomische Aspekte von Bedeutung sein können. Bei weniger schwerwiegenden Pandemien könne man auf freiwillige Einschränkungen hoffen. Wichtig sei die Einbeziehung der Öffentlichkeit. Wenn das Verbot von Massenveranstaltungen in Erwägung gezogen würde, sollte dies nicht als alleinige Maßnahme erfolgen, sondern im Zusammenspiel mit anderen, spezifischen Maßnahmen, wie z. B. Schulschließungen, Selbst-Isolation und freiwilliger Quarantäne.

Zusammenfassende Bewertung

Interventionsstudien liegen nicht vor. Eine „Evidenz“ erwächst zum einen aus der Beobachtung, dass es bei großen Menschendichten, z. B. während des Hajj, zu hohen Erkrankungsraten an ARE gekommen ist, sowie den modellierenden Analysen aus der Pandemie 1918, bei denen das Verbot von Massenveranstaltungen und Schulschließungen die häufigste, kombinierte Maßnahme war. Obwohl die Ergebnisse aus 1918 einen protektiven Effekt suggerieren, bestehen Zweifel bzgl. der Übertragbarkeit auf die heutige Situation.

7.6.3. Schul- bzw. Kindertageschließung

Bei Schul- und Kindertageschließungen muss zwischen reaktiven und proaktiven Maßnahmen unterschieden werden. Wenn in Schulklassen, Schulen oder Kindertagesstätten viele Lehrer, Erzieherinnen und/oder Kinder aus Krankheitsgründen oder aus Furcht vor Ansteckung fernbleiben und daher ein Unterricht oder Weiterbetrieb der Betreuung nicht mehr sinnvoll gewährleistet werden kann, spricht man von reaktiver Schließung. Die Dauer ist im Allgemeinen kurz, z. B. eine Woche, entsprechend dem Ablauf von etwa zwei Inkubationszeiten, sodass die Auswirkungen auf den Lehrplan und Einschränkungen auf die sonstigen sozialen/familiären/beruflichen Abläufe gering bleiben. Von proaktiver Schul- bzw. Kindertageschließung wird dagegen gesprochen, wenn in den Einrichtungen noch keine oder sehr wenige Fälle aufgetreten sind [49]. Proaktive Schließungen werden durchgeführt, um die Ausbreitung der Erkrankungswelle in einem sehr frühen Stadium der Epidemie effektiv zu verlangsamen [49].

Zum Thema Schulschließungen wurde kein RCT gefunden. Als relevante Veröffentlichungen zum Thema wurden vier Reviews [42, 43, 49, 50], ein Bericht über den Distrikt-weiten Effekt von Schulschließungen in den USA [51] sowie die Wochen- und Saisonberichte der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) bzw. eine Veröffentlichung zu GrippeWeb [52] berücksichtigt (s. Tab. 22).

Das epidemiologische Review von Jackson et al. weist darauf hin, dass häufig bei Schulferien eine Reduktion z. B. von Influenza-, ILI- oder ARE-Erkrankungsraten gesehen wird, die dann nach dem Ende der Ferien wieder ansteigen ([49]; s. Tab. 22). Die im Anhang der Veröffentlichung gezeigten epidemischen Kurven zeigen solche Beispiele, aber auch andere, bei denen dies nicht zu beobachten ist. Die Schlussfolgerung der Autoren ist, dass Schulschließungen einen hemmenden Effekt auf die Übertragung haben können, dieser kann auch bei Erwachsenen vermutet werden, allerdings sei die optimale Strategie unklar. Die in der von Jackson et al. zusammengestellten Übersicht genannten Simulations- und Modellierungsstudien kommen im Allgemeinen zum Schluss, dass unter den getroffenen Annahmen eine Reduktion der

Gesamterkrankungsrate von ca. 20% und auch eine Verzögerung des Gipfels von 1 bis 3 Wochen möglich sei [50]. Das Timing (Beginn und Dauer der Maßnahmen sei aber entscheidend). Ein Effekt könne vor allem dann erwartet werden, wenn die Übertragungsrate bei Kindern deutlich größer ist als bei Erwachsenen. Rashid et al. schreiben sowohl reaktiven als auch proaktiven Schulschließungen positive Effekte zu [43]. Eine frühe und proaktive Schließung wird dann als sinnvoll angesehen, wenn auch eine lange Schließung geplant ist (länger als 6 Wochen), und umgekehrt.

Die Arbeiten, die die während der Pandemie 1918 getroffenen Maßnahmen auswerteten, stellten fest, dass die am häufigsten angewendete Kombination aus Verbot von Massenveranstaltungen und Schulschließungen mit einer signifikanten Reduktion der Exzess-Mortalität [47] bzw. einer signifikant erniedrigten Mortalität zum Höhepunkt der Influenzawelle [48] assoziiert waren. Ein früherer Beginn der Maßnahmen war mit einer größeren Verzögerung des Mortalitätsgipfels sowie erniedrigten Gesamtmortalität assoziiert [47]. Wie bereits angemerkt ist fraglich, inwieweit die Erfahrungen aus der Pandemie 1918 auf heutige Verhältnisse übertragbar sind.

Aus Deutschland kann beigetragen werden, dass sich während der Herbst- und Winterferien regelmäßig ein vorübergehendes Absinken in der ARE-Aktivität der AGI bzw. bei GrippeWeb beobachtet wird [52, 53]. Ebenso gibt es Hinweise darauf, dass die Schulferien im Sommer 2009 die Verbreitung von A(H1N1)pdm09 in Deutschland gebremst haben [54].

Während der Pandemie 2009 haben viele Länder teilweise, jedoch meistens nur über wenige Tage anhaltende Schulschließungen durchgeführt [55]. In dem Bericht zu einem vom ECDC eingeladenen Treffen nach der Pandemie wurde zusammengetragen, wie divers Schulschließungen weltweit entschieden und gehandhabt wurden, sowie welche Erwartungen der Öffentlichkeit es gab [55]. Der Effekt der konkreten Anwendung während der Pandemie im Staat Michigan wurde von Davis et al. analysiert, indem Distrikt-weite Ausmaße (meist) reaktiver Schulschließungen auf die ILI-Raten des US-Staates analysiert wurden [51]. Eine Assoziation konnte nicht nachgewiesen werden.

Tabelle 22: Schul- bzw. Kindergartenschließung

Autor, Jahr, Referenz	Studiendesign	Endpunkte	Eingeschlossene Teilnehmer bzw. Studien	Ergebnisse
Interventionsstudie: keine bekannt				
Sonstige Publikationen				
ECDC, 2009, [42] (fachlicher Übersichtsbericht)	Reaktiv: ECDC verweist auf Beobachtungsstudien, die einen positiven Effekt sehen, wenn die Influenzawelle mit Schulferien koinzidiert. Dies ist aber abhängig davon, wie sehr die Kinder außerhalb der Schule/des Kindergartens miteinander Kontakt haben [56]. Wegen der Problematik des Timings wird ein geringes Potenzial gesehen, Transmissionsraten signifikant zu senken. Proaktiv: Die Evidenz kommt aus Beobachtungsdaten bzw. daraus resultierenden Modellierungen. Auch hier ist das Timing schwierig, da eine zu frühe Schließung sehr kostenintensiv sein kann und schwer umsetzbar ist. Die Betreuung der Kinder kann nur für eine begrenzte Zeit durch die Eltern aufrechterhalten werden.			
Jackson, 2013, [49]	Systematisches Review von epidemiologischen Studien	Verschiedene Endpunkte	Medline + Embase + eigene Quellen: 79 Studien	(1) Häufig wird bei zufällig koinzidierenden Schulferien eine Reduktion der Erkrankungsrate gesehen, die dann häufig nach Ende der Schulferien wieder ansteigt. Dies legt eine kausale Rolle der Schulferien nahe. (2) Im Supplement werden viele Epikurven gezeigt, nicht bei allen ist ein Effekt der Schulschließungen zu sehen. (3) Die Effekte von reaktiven versus proaktiven Schulschließungen können nicht angegeben werden. Schlussfolgerung: Schulschließungen können Übertragung reduzieren, aber die optimale Strategie ist unklar. Vermutlich gibt es auch positive Effekte bei Erwachsenen.
Jackson, 2014, [50]	Systematisches Review von Simulationsstudien, April 2009–Oktober 2012	Verschiedene Endpunkte	Medline + Embase: 40 Studien; andere Quellen: 5 Studien	(1) Eine Reduktion der Erkrankungsrate am Gipfel wurde von den meisten Studienautoren „vorausgesagt“, ebenso (2) eine Reduktion der Gesamt-Erkrankungsrate, unter idealen Bedingungen von ca. 20% oder mehr. Letztere ist aber meistens geringer als die erste. (3) Verzögerung des Gipfels meistens um 1 bis 3 Wochen. (4) Mehrere Studien zeigen, dass der Effekt sowohl vom Zeitpunkt als auch von der Dauer der Schließung abhängt; ein zu später Zeitpunkt kann aber den Effekt erheblich vermindern; Dauer und Effekt sind zwar proportional, aber schon 2-wöchige Schließungen können zu großen Effekten führen. (5) je größer R_0 , desto kleiner ist der Effekt von Schulschließungen, je kleiner das R_0 , umso größer der Effekt. (6) Effekt ist größer, wenn die Erkrankungsrate bei Kindern deutlich größer als bei Erwachsenen ist. (7) Effekt ist am größten bei Kindern, geringer bei Erwachsenen

Fortsetzung Tabelle 22

Autor, Jahr, Referenz	Studiendesign	Endpunkte	Eingeschlossene Teilnehmer bzw. Studien	Ergebnisse
Rashid, 2015, [43] (review)	Systematisches Review	Verschiedene Endpunkte	Medline + Embase + Cochrane + Scopus + Web of Science	Die Autoren schreiben reaktiven und proaktiven Schulschließungen Effekte zu. Wenn diese < 6 Wochen schließen, sollte das eher dann erfolgen, wenn die Influenzaaktivität bereits flächig ist, wenn > 6 Wochen geschlossen werden kann, dann besser zu einem früheren Zeitpunkt. Die Autoren weisen darauf hin, dass Eltern frei nehmen müssen, und zudem auf hohe ökonomische Kosten.
Davis, 2015, [51]	Surveillance-daten-Analyse von Bezirksdaten; "Exposition" = 0%, 1 bis 50%, 51 bis 100% Schulschließungsrate pro Bezirk.	ILI-Ratenverhältnisse in sich entsprechenden Wochen (zentriert in den ILI-Gipfeln der Bezirke)	Bezirke des Bundesstaates Michigan, USA, 2009	Die meisten Schulschließungen waren reaktiv. Kein signifikanter Effekt auf die relativen ILI-Raten nachweisbar.
Wochenberichte, Saisonberichte der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) [53]; Bayer, 2014, [52]	Surveillance-daten-Analyse, Deutschland	Praxisindex, Konsultationsinzidenz, ARE- und ILI-Raten auf Bevölkerungsebene	Praxen der AGI, Teilnehmer von GrippeWeb, Deutschland	Regelmäßige Beobachtung, dass die Konsultationsinzidenz sinkt, wenn die Weihnachtsferien oder Osterferien beginnen: zuerst bei Kindern, dann bei der erwachsenen Bevölkerung. GrippeWeb-Daten belegen, dass eine tatsächliche Reduktion der Erkrankungs-raten vorliegt, nicht nur eine „Zurückhaltung“, einen Arzt in der Weihnachtszeit aufzusuchen.
Poggensee, 2010, [54]	Analyse der übermittelten Daten im Meldesystem und der AGI, Deutschland	Lab. best. und epidemiologisch bestätigte Influenzafälle, ARE- und ILI-Raten auf Bevölkerungsebene	Praxen der AGI, Bevölkerung Deutschland	Es wurden die epidemiologischen Unterschiede zwischen zwei Zeiträumen zu Beginn der Pandemie 2009 in Deutschland beschrieben. Im Zeitraum KW18–41/2009, in den die Sommerferien fielen, war der Großteil der Fälle reiseassoziiert. Im Zeitraum KW42–45/2009 waren die meisten Fälle autochthon. Es wurde geschlussfolgert, dass die epidemiologischen Unterschiede durch die Sommerferien und Eindämmungsmaßnahmen beeinflusst wurden.

Eine Abwägung der Chancen, aber auch potenziellen Problemfelder sowie zu bedenkender Begleiteffekte von Schul- bzw. Kindergartenschließungen erfolgte durch Cauchemez et al. [56]. Argumente, frühe Schulschließungen in Erwägung zu ziehen, sind vor allem eine hohe Transmissionsrate bei Kindern gepaart mit einem schweren Verlauf der Pandemie [55]. Prinzipiell zu bedenken sind aber die potenziell hohen sozialen und ökonomischen Kosten, wenn z. B. viele Eltern, die im Gesundheitswesen arbeiten, wegen der Maßnahme nicht zur Arbeit gehen können und diesen dann besonders belasteten Sektor weiter schwächen. Schwierig ist das genaue Timing, d. h. der Beginn und die Dauer der Schließungen und von großer Bedeutung ist auch die Kommunikation mit den Eltern. Da Schul- und Kitaschließungen nur dann effektiv sein können, wenn die Kinder zu Hause bleiben und den Kontakt mit Gleichaltrigen meiden, sollte auch über Möglichkeiten nachgedacht werden, eine Kontinuität der Betreuung zu gewährleisten [56]. Die Notwendigkeit weiterer Forschungsanstrengungen wird von verschiedenen Autoren betont [50, 55].

Zusammenfassende Bewertung

Auch wenn keine Interventionsstudien als solche bekannt sind, gibt es eine große Zahl von Hinweisen aus empirischen Berichten, Surveillancedaten, von der Auswertung von Daten der Pandemie 1918 und Modellierungen, dass eine (proaktive, flächendeckende) Schließung von Kindergärten und/oder Schulen die Transmission in einer Influenzawelle hemmen kann. Proaktive Schließungen erfolgen mit dem Ziel, die Ausbreitung der Influenzawelle zu verlangsamen. Sie müssten frühzeitig erfolgen und können dann erwogen werden, wenn die Übertragungsrate bei Kindern viel höher ist als bei Erwachsenen und wenn die Pandemie besonders schwerwiegend ist. Reaktive Schließungen sind vermutlich nur für die schließende Einrichtung von Nutzen. Während der Pandemie 2009 wurden zwar in vielen Ländern Schulen geschlossen, aber nur für wenige Tage und meist reaktiv. Prob-

lematisch sind aber das Timing (der Beginn und die Dauer), die Gewährleistung der Betreuung der Kinder bzw. die Belastung der Eltern, die dann evtl. dem Gesundheitssektor oder anderen Bereichen entzogen werden, in denen sie dringend gebraucht würden, die rechtzeitige Kommunikation mit den Eltern und die Kontinuität der Betreuung, auch um dadurch den Kontakt der Kinder mit ihren Freunden zu minimieren.

7.6.4. Screening und andere Maßnahmen an Grenzen

Jede Infektionskrankheit, die in den Medien als gefährlich dargestellt wird, bewirkt in der Öffentlichkeit einen Abschottungsreflex. Von daher sind Forderungen nach einem *Screening* an den Grenzen, insbesondere bei der Einreise nachvollziehbar. Zu diesem Thema gibt es keine RCT, allerdings stimmen u. s. theoretische Überlegungen und praktische Erfahrungen, besonders aus der Pandemie 2009, gut überein.

Bezüglich des Screenings bei ankommenden Reisenden gibt es prinzipiell vier Methoden: (i) Temperaturkontrolle an Bord vor Ausstieg, (ii) Aussteigerkarte und Selbst-Informationen, (iii) Beobachtung durch Personal zu Symptomen, die mit Influenza einhergehen und (iv) Temperaturscanner [57]. Pitman et al. berichteten 2005, also noch vor der Pandemie 2009, dass von Personen, die mit Influenza nach England per Flugzeug einreisten, lediglich zwischen 4 % (aus europäischen Städten) und 17 % (aus ostasiatischen Städten) detektierbar waren ([58]; s. Tab. 23). Dies stimmt sehr gut mit den Beobachtungen aus der Pandemie 2009 überein, die von Selvey et al. veröffentlicht wurden [59]. Danach waren zwischen 6 % bis 13 % der ersten importierten Fälle in Singapur, Japan, Australien bzw. Neuseeland durch Einreise-Screenings erkannt worden. Die WHO führte nach der Pandemie 2009 eine Umfrage unter ihren Mitglieds-

Tabelle 23: Screening und andere Maßnahmen an Grenzen

Autor, Jahr, Referenz	Studien-design	Endpunkte	Eingeschlossene Teilnehmer bzw. Studien	Ergebnisse
Interventionsstudie: keine bekannt im Sinne eines randomisierten Ansatzes				
Jefferson, 2011, [3]	<i>There is insufficient evidence to support screening at entry ports.</i>			
ECDC, 2009, [42] (fachlicher Übersichtsbericht)	<p>Obwohl <i>Screening</i> an den Grenzen eine "intuitive" Maßnahme sei, weist ECDC darauf hin, dass die Effektivität sowohl von <i>Exit-</i> als auch <i>Entry-Screening</i> während der SARS-Epidemie gering war. Der Personalaufwand ist immens, die Kosten hoch. Die Autoren weisen darauf hin, dass die Öffentlichkeit und Politik rechtzeitig vorbereitet werden müssen, dass <i>Screening</i> an den Grenzen „nicht wünschenswert“ seien.</p> <p>Grenzschießung: Sofern nicht eine fast komplette und rasche Abschottung erfolgt, werden Grenzschießungen erfolglos sein in der Absicht, ein Eindringen des Erregers zu verhindern. Diese Haltung wird auch durch Modellüberlegungen unterstützt [61]. Die Kosten wären massiv und in Europa findet so viel Grenzverkehr statt, dass eine Implementierung quasi „unvorstellbar“ sei.</p>			
WHO, 2010, [78]	Survey	Durchgeführte Maßnahmen an den Grenzen während der ersten 4 Monate der Pandemie 2009	Public Health Institute, Flughäfen, Fluggesellschaften, Schiffsindustrie	<p>Zusammenfassung: Survey wahrscheinlich von eher „aktiven“ Ländern beantwortet. Geschätzte Detektionsrate an lab. best. Fällen mit (H1N1)pdm09: 4 Fälle/ 1 Million Reisende.</p> <p>Details: 56 Public Health-Institute antworteten, aber nur 17 Public Health Institute beantworteten die ausführliche Fassung des Fragebogens. 91% der antwortenden Länder stellten Informationen zur Verfügung, in Form von Postern, Infos auf Webseiten sowie SMS-Nachrichten. Zwei Länder verweigerten vorübergehend die Einreise aus betroffenen Ländern. Temperaturkontrolle führten 16 von 17 antwortenden Ländern durch. Geschätzte Detektionsrate an lab. best. Fällen mit A(H1N1)pdm09: 4 Fälle/ 1 Million Reisende. 15 von 17 antwortenden Ländern isolierten Verdachts- oder bestätigte Fälle in Krankenhäusern, auf dem ankommenden Schiff, designierten Quarantänestationen oder zu Hause. Die Ergebnisse sind vermutlich nicht generalisierbar.</p>
Pitman, 2005, [58]	Modellierung des Einflusses von Einreise-Screening	Anteil der im ankommenden Land symptomatisch werdenden Influenzafälle, die beim Einstieg ins Flugzeug noch asymptomatisch sind und während des Fluges symptomatisch werden (=identifiziert und isoliert werden könnten)	Flüge aus allen Erdteilen nach England	<p>Zusammenfassung: Einreise-Screening ist kaum geeignet, um den Beginn einer Epidemie zu verzögern.</p> <p>Details: Durchschnittlicher Anteil detektierbarer Fälle bei Flügen aus europäischen Städten: 4%, und aus ostasiatischen Städten: 17%. Das kurze serielle Intervall würde detektierte Fälle sehr schnell „ersetzen“.</p>

Fortsetzung Tabelle 23

Autor, Jahr, Referenz	Studiendesign	Endpunkte	Eingeschlossene Teilnehmer bzw. Studien	Ergebnisse
Selvey, 2015, [59]	Fachlicher Übersichtsbericht; selektive Literaturrecherche	Nicht anwendbar	Erfahrung aus Pandemie 2009 (und SARS-Epidemie)	<p>Zusammenfassung: Maßnahmen an den Grenzen sind uneffektiv und ressourcenintensiv. Alternativ wird vorgeschlagen, Passagiere (über mehrere Kanäle (Poster, Flyer, SMS, u.a.) zu informieren (um die Fähigkeit zur Selbstdiagnose zu erhöhen) und Ärzte zu informieren (um mögliche Fälle rasch zu identifizieren).</p> <p>Details: Singapur, Japan, Australien und Neuseeland implementierten während der Pandemie 2009 Einreise-Screening; aber nur 13 %, 7 %, 7 % und 6 % der ersten, importierten Fälle wurden jeweils an Flughäfen entdeckt. Ähnliche Erfahrung liegen aus Singapur und Kanada während der SARS-Epidemie vor (Grund: lange Inkubationszeit).</p>
Caley, 2007, [62]	Modellierung des Einflusses von Abflugs- und Einreise-Screening	Verzögerung der Epidemie im ankommenden Land	Import infektiöser Fälle aus einem „Quellenland“ und Erzeugung einer pandemischen Welle im Ankunftsland	<p>Zusammenfassung: Selbst bei hoher Effektivität von Abflugs- und Einreise-Screening könnte die pandemische Welle im Ankunftsland bestenfalls um wenige Wochen verzögert werden.</p> <p>Details: Einzelne unentdeckte Personen führen wegen des kurzen seriellen Intervalls rasch zu einem exponentiellen Anstieg im Ankunftsland. Haupteinfluss ist der Wellenverlauf im Quellenland (wenn dort die Pandemie nicht erstickt werden kann, kann sie durch Maßnahmen an den Grenzen nur marginal beeinflusst werden).</p>
Cooper, 2006, [61]	Modellberechnungen zur Verzögerung der Ausbreitung von Influenza	Verzögerung des Gipfels in ankommenden Ländern; Anteil (Zahl) großer Städte mit „großen“ Epidemien; Parametrisierung an Hand der Pandemie 1968/1969	ganze Welt, Ursprung der Pandemie in Hong Kong	<p>Zusammenfassung: Geringe Effekte bei realistisch erreichbaren Reisebeschränkungen.</p> <p>Details: Hauptgründe für die Ineffektivität sind das kurze serielle Intervall und die große Zahl infizierter Personen. Bemühungen, die Übertragung lokal (in den Ankunftsändern) zu reduzieren (wie z. B. Fallisolierung, Verhaltensänderung, Verwendung antiviraler Arzneimittel) sind wahrscheinlich effektiver und weniger vulnerabel bzgl. des Beginns der Maßnahme.</p>
Cowling, 2010, [57]	Review nationaler Richtlinien bzgl. Einreise-Screening und der Surveillance-Berichte verschiedener Länder	Intervall zwischen erstem importierten Fall von H1N1pdm09 und erstem autochthonen Fall	Alle Länder mit erhältlicher Information	5 Länder ohne Einreise-Screening: 14 Tage vom ersten Fall bis zum ersten autochthonen Fall. Länder mit einer oder mehreren Formen des Einreise-Screening: durchschnittlich 7–12 Tage Verspätung des Eintritts des ersten autochthonen Falls.

ländern durch, um zu erfragen, welche Maßnahmen an den Grenzen durchgeführt wurden [78]. Bei einer eingeschränkten Repräsentativität wurde geschätzt, dass etwa eine Million Reisende getestet wurden, um vier laborbestätigte Influenzafälle zu entdecken. Daraus und aus der kurzen Inkubationszeit von Influenza lässt sich ableiten, dass ein Land den Beginn der pandemischen Welle durch Einreise-Screening vermutlich nur unmaßgeblich hinauszögern können wird. Cooper und Caley modellierten – wiederum vor der Pandemie 2009 –, inwieweit ein Einreise-Screening eine pandemische Welle aufhalten könnte [61, 62]. Die gewonnene Zeit hing davon ab, wie vollständig die Maßnahme durchgeführt wurde, unter realistischen Annahmen wurde jedoch bestenfalls eine Verzögerung von wenigen Wochen erwartet. Diesbezüglich stellte Cowling die Ergebnisse einer interessanten Umfrage zur Pandemie 2009 vor, und zwar recherchierte er für verschiedene Länder (a) ob, ab wann und welches Einreise-Screening durchgeführt wurde und (b) das Intervall zwischen erstem importiertem Fall und erstem autochthonem Fall [57]. Dieses Intervall wurde berechnet für die Länder, die ein Einreise-Screening durchgeführt hatten und verglichen mit Ländern ohne Einreise-Screening. Unter Berücksichtigung aller verschiedenen einzeln oder in Kombination durchgeführten Maßnahmen betrug die Verzögerung der pandemischen Welle um ein bis zwei Wochen und stimmt somit gut mit den theoretischen Überlegungen überein.

Auch wenn Pang et al. nach ähnlichen Erfahrungen während der SARS-Epidemie zu bedenken geben, dass ein Einreise-Screening möglicherweise insofern effektiv sein könnte, als dass symptomatische Reisende, die von der Maßnahme wissen, deswegen überzeugt werden könnten, die Reise nicht anzutreten [63], sprechen andere Aspekte gegen diese Maßnahme. Zum einen sind enorme Logistik- und Personalaufwendungen zu bewältigen, darüber hinaus muss es ein standardi-

siertes Vorgehen geben, wie mit positiv gescreent Menschen verfahren wird, weiterhin kann die Körpertemperatur leicht durch Medikamente manipuliert werden, und zuletzt werden mit dem Screening nur die symptomatischen Ausscheider von Influenzaviren erfasst. Daher geht das ECDC so weit, anzuraten, dass sowohl die Öffentlichkeit als auch Entscheidungsträger rechtzeitig darauf vorbereitet werden müssten, dass Screening an den Grenzen „nicht wünschenswert“ sei ([42]; s. Tab. 23). Selvey et al. schlugen als Alternative vor, Passagiere über mehrere Kanäle (Poster, Flyer, SMS etc.) zu informieren, um deren Fähigkeit zur Selbstdiagnose und Bereitschaft, zeitnah ärztliche Hilfe nachzusuchen, zu erhöhen), und gleichfalls Ärzte zu informieren, um diese zu sensibilisieren, so dass mögliche Fälle rasch identifiziert und adäquat behandelt werden können [59].

Zum Thema Grenzsicherungen als Maßnahme der Übertragung von Influenza wurde ein Review des ECDC identifiziert [42]. In diesem wird von Grenzsicherungen klar abgeraten.

Zusammenfassung

An den Grenzen ist ebenfalls eine Vielzahl an Maßnahmen denkbar. Bezüglich des Einreise- und Ausreise-Screening (*Entry- und Exit-Screening*) besteht theoretische und empirische Einigkeit, dass diese Maßnahme aufwendig und ineffektiv ist. Es ist allenfalls, selbst bei sehr gewissenhafter und lückenloser Durchführung eine Verzögerung der pandemischen Welle von 1–2 Wochen zu erwarten. Als Alternative vorgeschlagen wurde die Durchführung gleichzeitiger, mehrerer informativer Maßnahmen sowohl für Reisende als auch primärversorgende Ärzte. Von Grenzsicherungen wird abgeraten.

Stand: 14.03.2016

7.7. Literatur

1. Brankston G, Gitterman L, Hirji Z, Lemieux C, Gardam M: Transmission of influenza A in human beings. *Lancet Infect Dis* 2007;7(4): 257–65
2. Tellier R. Aerosol transmission of influenza A virus: a review of new studies. *J R Soc Interface* 2009;6 Suppl 6:783–90
3. Jefferson T, Del Mar Chris B, Dooley L, et al.: Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database Syst Rev*: John Wiley & Sons, Ltd 2011
4. Warren-Gash C, Fragaszy E, Hayward AC: Hand hygiene to reduce community transmission of influenza and acute respiratory tract infection: a systematic review. *Influenza other respi* 2013;7(5):738–49
5. Wong VW, Cowling BJ, Aiello AE: Hand hygiene and risk of influenza virus infections in the community: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Infect* 2014;142(5):922–32
6. Smith SM, Sonogo S, Wallen GR, et al.: Use of non-pharmaceutical interventions to reduce the transmission of influenza in adults: A systematic review. *Respirology* 2015;20(6):896–903
7. Dreller S, Jatzwauk L, Naussauer A: Zur Frage des geeigneten Atemschutzes vor luftübertragenen Infektionserregern. *Gefahrstoffe – Reinhaltung der Luft* 2006;66:14–24
8. Arbeitsschutz beim Auftreten einer nicht ausreichend impfpräventablen humanen Influenza. Beschluss des Ausschusses für Biologische Arbeitsstoffe. www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Biologische-Arbeitsstoffe/TRBA/Beschluss-609.html. Beschluss 609 2012
9. Gralton J, McLaws M-L: Protecting healthcare workers from pandemic influenza: N95 or surgical masks? *Crit Care Med* 2010;38(2):657–67
10. Kuster SP, Coleman BL, Raboud J, et al.: Risk factors for influenza among health care workers during 2009 pandemic, Toronto, Ontario, Canada. *Emerg Infect Dis* 2013;19(4):606–15
11. Chughtai AA, Seale H, MacIntyre CR: Availability, consistency and evidence-base of policies and guidelines on the use of mask and respirator to protect hospital health care workers: a global analysis. *BMC Res Notes* 2013;6:216
12. Loeb M, Dafeo N, Mahony J, et al.: Surgical mask vs N95 respirator for preventing influenza among health care workers: a randomized trial. *Jama* 2009;302(17):1865–71
13. MacIntyre CR, Wang Q, Cauchemez S, et al.: A cluster randomized clinical trial comparing fit-tested and non-fit-tested N95 respirators to medical masks to prevent respiratory virus infection in health care workers. *Influenza and other Respiratory Viruses*, 2011:170–9
14. MacIntyre CR, Wang Q, Seale H, et al.: A randomized clinical trial of three options for N95 respirators and medical masks in health workers. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2013;187(9):960–6
15. Zhang D, Liu W, Yang P, et al.: Factors associated with household transmission of pandemic (H1N1) 2009 among self-quarantined patients in Beijing, China. *PLoS ONE* 2013;8(10):e77873
16. van der Sande M, Teunis P, Sabel R: Professional and home-made face masks reduce exposure to respiratory infections among the general population. *PLoS ONE* 2008;3(7):e2618
17. Suess T, Remschmidt C, Schink S, et al.: Face-masks and intensified hand hygiene in a German household trial during the 2009/2010 influenza A(H1N1) pandemic: adherence and tolerability in children and adults. *Epidemiol Infect* 2011;139(12):1895–901
18. Sax H, Allegranzi B, Uckay I, et al.: ‚My five moments for hand hygiene‘: a user-centred design approach to understand, train, monitor and report hand hygiene. *J Hosp Infect* 2007;67(1):9–21
19. Händehygiene. Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2000;43:230–3

20. Kampf G, Loeffler H, Gastmeier P: Händehygiene zur Prävention nosokomialer Infektionen. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106(40):649–55
21. Suess T, Remschmidt C, Schink SB, et al.: The role of facemasks and hand hygiene in the prevention of influenza transmission in households: results from a cluster randomised trial; Berlin, Germany, 2009–2011. *BMC Infect Dis* 2012;26
22. Cowling BJ, Fung RO, Cheng CK, et al.: Preliminary findings of a randomized trial of non-pharmaceutical interventions to prevent influenza transmission in households. *PLoS ONE* 2008;3(5):e2101
23. Canini L, Andréoletti L, Ferrari P, et al.: Surgical mask to prevent influenza transmission in households: a cluster randomized trial. *PLoS ONE*, 2010:e13998
24. MacIntyre CR, Cauchemez S, Dwyer DE, et al.: Face mask use and control of respiratory virus transmission in households. *Emerg Infect Dis* 2009;15(2):233–41
25. Sherertz RJ, Reagan DR, Hampton KD, et al.: A cloud adult: the *Staphylococcus aureus*-virus interaction revisited. *Ann Intern Med* 1996;124(6):539–47
26. Cowling BJ, Chan KH, Fang VJ, et al.: Facemasks and hand hygiene to prevent influenza transmission in households: a cluster randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;151(7):437–46
27. Simmerman JM, Suntarattiwong P, Levy J, et al.: Findings from a household randomized controlled trial of hand washing and face masks to reduce influenza transmission in Bangkok, Thailand. *Influenza Other Respir Viruses* 2011;5(4):256–67
28. Larson EL, Ferng YH, Wong-McLoughlin J, et al.: Impact of non-pharmaceutical interventions on URIs and influenza in crowded, urban households. *Public Health Rep* 2010;125(2):178–91
29. Stebbins S, Cummings DA, Stark JH, et al.: Reduction in the incidence of influenza A but not influenza B associated with use of hand sanitizer and cough hygiene in schools: a randomized controlled trial. *The Pediatric infectious disease journal* 2011;921–6
30. Aiello AE, Murray GF, Perez V, et al.: Mask use, hand hygiene, and seasonal influenza-like illness among young adults: a randomized intervention trial. *The Journal of infectious diseases* 2010;491–8
31. Aiello AE, Perez V, Coulborn RM, et al.: Face-masks, hand hygiene, and influenza among young adults: a randomized intervention trial. *PLoS ONE*, 2012:e29744
32. Talaat M, Afifi S, Dueger E, et al.: Effects of hand hygiene campaigns on incidence of laboratory-confirmed influenza and absenteeism in schoolchildren, Cairo, Egypt. *Emerg Infect Dis* 2011;619–25
33. Little P, Stuart B, Hobbs FD, et al.: An internet-delivered handwashing intervention to modify influenza-like illness and respiratory infection transmission (PRIMIT): a primary care randomised trial. *Lancet* 2015
34. Kwok YL, Callard M, McLaws ML: An automated hand hygiene training system improves hand hygiene technique but not compliance. *Am J Infect Control* 2015;43(8):821–5
35. Williams CJ, Schweiger B, Diner G, et al.: Seasonal influenza risk in hospital healthcare workers is more strongly associated with household than occupational exposures: results from a prospective cohort study in Berlin, Germany, 2006/07. *BMC Infect Dis* 2010;10:8
36. Castilla J, Godoy P, Dominguez A, et al.: Risk factors and effectiveness of preventive measures against influenza in the community. *Influenza Other Respir Viruses* 2013;7(2): 177–83
37. Troko J, Myles P, Gibson J, et al.: Is public transport a risk factor for acute respiratory infection? *BMC Infect Dis* 2011;11:16
38. Rosenstock I: Historical Origins of the Health Belief Model. <http://heb.sagepub.com/content/2/4/328>. *Health Education Monographs* 1974;2(4)
39. Health-Belief-Modell: <https://de.wikipedia.org/wiki/Health-Belief-Modell>

40. Remschmidt C, Stocker P, an der Heiden M, et al.: Preventable and non-preventable risk factors for influenza transmission and hygiene behavior in German influenza households, pandemic season (H1N1) 2009/2010. *Influenza other respi* 2013;7(3):418–25
41. Remschmidt C: Robert Koch-Institut. Influenza-Infektion: Vergleich von Risikofaktoren in Haushalten während der Saisons 2008/09 und 2009/10 in Deutschland. *Epid Bull* 2011;49
42. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC): Guide to public health measures to reduce the impact of influenza pandemics in Europe: 'The ECDC Menu' 2009
43. Rashid H, Ridda I, King C, et al.: Evidence compendium and advice on social distancing and other related measures for response to an influenza pandemic. *Paediatr Respir Rev* 2015;16(2): 119–26
44. Lee S, Chowell G, Castillo-Chavez C.: Optimal control for pandemic influenza: the role of limited antiviral treatment and isolation. *J Theor Biol* 2010;265(2): 36–50
45. Miyaki K, Sakurazawa H, Mikurube H, et al.: An effective quarantine measure reduced the total incidence of influenza A H1N1 in the workplace: another way to control the H1N1 flu pandemic. *J Occup Health* 2011:287–92
46. Ishola DA, Phin N: Could influenza transmission be reduced by restricting mass gatherings? Towards an evidence-based policy framework. *J Epidemiol Glob Health* 2011;1(1):33–60
47. Markel H, Lipman HB, Navarro JA, et al.: Non-pharmaceutical interventions implemented by US cities during the 1918–1919 influenza pandemic. *Jama* 2007;298(6):644–54
48. Hatchett RJ, Mecher CE, Lipsitch M: Public health interventions and epidemic intensity during the 1918 influenza pandemic. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(18):7582–7
49. Jackson C, Vynnycky E, Hawker J, et al.: School closures and influenza: systematic review of epidemiological studies. *BMJ Open* 2013;3(2)
50. Jackson C, Mangtani P, Hawker J, et al.: The effects of school closures on influenza outbreaks and pandemics: systematic review of simulation studies. *PLoS ONE* 2014;9(5):e97297
51. Davis BM, Markel H, Navarro A, et al.: The effect of reactive school closure on community influenza-like illness counts in the state of Michigan during the 2009 H1N1 pandemic. *Clin Infect Dis* 2015;60(12):e90–7
52. Bayer C, Remschmidt C, an der Heiden M, et al.: Internet-based syndromic monitoring of acute respiratory illness in the general population of Germany, weeks 35/2011 to 34/2012. *Euro Surveill* 2014; 19(4)
53. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI): Saisonberichte, Wochenberichte. <https://influenza.rki.de/>
54. Poggensee G, Gilsdorf A, Buda S, et al.: The first wave of pandemic influenza (H1N1) 2009 in Germany: from initiation to acceleration. *BMC Infect Dis* 2010;10: 155
55. Cauchemez S, Van Kerkhove MD, Archer BN, et al.: School closures during the 2009 influenza pandemic: national and local experiences. *BMC Infect Dis* 2014;14:207
56. Cauchemez S, Ferguson NM, Wachtel C, et al.: Closure of schools during an influenza pandemic. *Lancet Infect Dis* 2009;9(8):473–81
57. Cowling BJ, Lau LLH, Wu P, et al.: Entry screening to delay local transmission of 2009 pandemic influenza A (H1N1). *BMC Infect Dis* 2010;10:82
58. Pitman RJ, Cooper BS, Trotter CL, et al.: Entry screening for severe acute respiratory syndrome (SARS) or influenza: policy evaluation. *Bmj* 2005;331(7527):1242–3
59. Selvey LA, Antao C, Hall R: Entry screening for infectious diseases in humans. *Emerg Infect Dis* 2015; 1(2):197–201
60. World Health Organization. Public health measures taken at international borders during early stages of pandemic influenza A (H1N1) 2009: preliminary results. *Wkly Epidemiol Rec* 2010;85(21):186–95
61. Cooper BS, Pitman RJ, Edmunds WJ, et al.: Delaying the international spread of pandemic influenza. *PLoS Med* 2006;3(6):e212

62. Caley P, Becker NG, Philp DJ: The waiting time for inter-country spread of pandemic influenza. *PLoS ONE* 2007;2(1):e143
63. Pang X, Zhu Z, Xu F, et al.: Evaluation of control measures implemented in the severe acute respiratory syndrome outbreak in Beijing, 2003. *Jama* 2003;290(24):3215–21
64. Zhang Y, Seale H, Yang P, et al.: Factors associated with the transmission of pandemic (H1N1) 2009 among hospital healthcare workers in Beijing, China. *Influenza other respi* 2013;7(3):466–71
65. Lau JT, Lau M, Kim JH, et al.: Probable secondary infections in households of SARS patients in Hong Kong. *Emerg Infect Dis* 2004;10(2):235–43
66. Kimel LS: Handwashing education can decrease illness absenteeism. *J Sch Nurs* 1996;12(2):14–6,8
67. Dick EC, Hossain SU, Mink KA, et al.: Interruption of transmission of rhinovirus colds among human volunteers using virucidal paper handkerchiefs. *J Infect Dis* 1986;153(2):352–6
68. Pandejpong D, Danchaiwijitr S, Vanprapa N, et al.: Appropriate time-interval application of alcohol hand gel on reducing influenza-like illness among preschool children: a randomized, controlled trial. *Am J Infect Control* 2012;40(6):507–11
69. Godoy P, Castilla J, Delgado-Rodriguez M, et al.: Effectiveness of hand hygiene and provision of information in preventing influenza cases requiring hospitalization. *Prev Med* 2012;54(6):434–9
70. Azman AS, Stark JH, Althouse BM, et al.: Household transmission of influenza A and B in a school-based study of non-pharmaceutical interventions. *Epidemics* 2013;5(4):181–6
71. Stebbins S, Downs JS, Vukotich CJ: The effect of grade on compliance using nonpharmaceutical interventions to reduce influenza in an urban elementary school setting. *Journal of public health management and practice* 2011:65–71
72. Lau JTF, Griffiths S, Choi K-C, et al.: Prevalence of preventive behaviors and associated factors during early phase of the H1N1 influenza epidemic. *Am J Infect Control* 2010;38(5):374–80
73. Miao YY, Huang JH: Prevalence and associated psychosocial factors of increased hand hygiene practice during the influenza A/H1N1 pandemic: findings and prevention implications from a national survey in Taiwan. *Trop Med Int Health* 2012;17(5):604–12
74. Wong LP, Sam IC: Temporal changes in psychobehavioral responses during the 2009 H1N1 influenza pandemic. *Prev Med* 2010;51(1):92–3
75. Kumar S, Quinn SC, Kim KH, et al.: The impact of workplace policies and other social factors on self-reported influenza-like illness incidence during the 2009 H1N1 pandemic. *Am J Public Health* 2012;102(1):134–40
76. Rousculp MD, Johnston SS, Palmer LA, et al.: Attending work while sick: implication of flexible sick leave policies. *J Occup Environ Med* 2010;52(10):1009–13

8. Impfstoffkonzepte

Zusammenfassung

In Deutschland hat die Ständige Impfkommission (STIKO) als gesetzlich verankerte Kommission die Aufgabe, Impfeempfehlungen auszusprechen. Dies gilt auch während einer Pandemie. Da Impfstoffe vermutlich erst im Verlauf einer Pandemie in ausreichender Menge zur Verfügung stehen können, kann es im Rahmen einer Risiko-Nutzen-Bewertung und unter Berücksichtigung der verfügbaren Impfstoffe und Impfstoffmengen notwendig sein, Bevölkerungsgruppen zu definieren, die von einer Impfung in der dann aktuellen pandemischen Situation besonders profitieren, bzw. deren Impfung möglicherweise zu einer besseren Reduktion der Virustransmission führt.

Die Verfahren zur Zulassung von saisonalen Influenzaimpfstoffen sind in der nationalen und europäischen Gesetzgebung verankert. Dabei wird zunächst eine definierte saisonale Impfstoffzusammensetzung zugelassen; die jährliche Anpassung der Impfstoffzusammensetzung an die WHO-Empfehlungen (*annual update*) erfolgt im Rahmen eines so genannten Änderungsverfahrens.

Beim weitaus überwiegenden Teil der Impfstoffe handelt es sich um Formulierungen ohne Wirkverstärker („Adjuvanzien“), die die drei Influenzavirusstämme in inaktivierter Form enthalten. Jüngere Entwicklungen sind Formulierungen mit vier inaktivierten Influenzaerregern („tetra-valent“) und ein lebend-attenuierter Impfstoff.

Bei pandemischen Impfstoffen erfolgt die Zulassung nach dem Konzept der „Musterimpfstoffe“ (*Mock-up*). Hierbei wird in der inter pandemischen Phase zunächst eine Impfstoffformulierung mit einem potenziell pandemischen Impfvirus zugelassen, die dann bei Auftreten eines

tatsächlichen Pandemievirus sehr rasch mittels eines Änderungsverfahrens angepasst werden kann.

Sowohl die saisonale, als auch die bisher entwickelte pandemische Influenzaimpfung 2009/10 zeigen insgesamt eine moderate bis hohe Effektivität gegen die laborbestätigte Influenzaerkrankung und deren Komplikationen. In Abhängigkeit von der genetischen Übereinstimmung der Impfviren mit den zirkulierenden Influenzaviren und von den betrachteten Bevölkerungs- bzw. Risikogruppen kann es jedoch zu deutlichen Unterschieden in der Wirksamkeit kommen.

Aufgrund der jahrzehntelangen Anwendung verfügen die saisonalen Impfstoffe gegenwärtig über eine sehr umfangreiche Sicherheitsdatenbasis. Diese zeigt, dass die Impfstoffe sehr gut verträglich sind und (abgesehen von sehr seltenen Ausnahmen) lediglich leichte systemische oder lokale Nebenwirkungen hervorrufen können. Das trifft auch für die Risikogruppe der Schwangeren zu.

Bei Influenzaimpfstoffen können neuartige Öl-in-Wasser-Emulsionen als Adjuvanzien eingesetzt werden, die zu einer deutlichen Verstärkung der Antikörperantwort nach der Impfung führen können. Diese Emulsionen erlauben die Verringerung der pro Impfdosis erforderlichen Impfantigenmenge und ermöglichen so die Produktion einer möglichst hohen Zahl an Impfdosen aus einer gegebenen Produktionskapazität, was insbesondere im Pandemiefall von eminent wichtiger Bedeutung ist. Die Impfstoffkonzepte sollten daher flexibel sein und Faktoren wie z. B. der Schweregrad der Pandemie und logistische Erfordernisse berücksichtigen.

8.1. Impfeempfehlungen

8.1.1. Hintergrund

Die am Robert Koch-Institut (RKI) angesiedelte Ständige Impfkommission (STIKO) hat als gesetzlich verankerte Kommission die Aufgabe, Impfeempfehlungen für Deutschland zu entwickeln und auszusprechen. Die obersten Landesgesundheitsbehörden sollen dann öffentliche Empfehlungen für Schutzimpfungen auf der Grundlage der jeweiligen Empfehlungen der STIKO aussprechen.

Der Auftrag an die STIKO gilt uneingeschränkt, d. h. auch für eine Pandemie. Prinzipiell verfolgten Empfehlungen zur Impfung gegen saisonale und pandemische Influenza dasselbe Ziel: Sie sollen influenzabedingte Morbidität und Mortalität verhindern und hiermit verbundene direkte (z. B. Arztbesuche und Krankenhauseinweisungen) und indirekte (z. B. Fehltage in der Schule und bei der Arbeit) Krankheitskosten senken [1]. Dieses Ziel kann durch verschiedene Impfstrategien erreicht werden. Neben einem direkten Schutz für den Geimpften kann es, insbesondere bei hohen Impfquoten in der Bevölkerung, durch eine Reduktion der Viruszirkulation in der Bevölkerung zu einem indirekten Schutz Ungeimpfter kommen (sog. Herdenschutz). Bei der Impfung von Schwangeren kann es durch Übertragung von maternalen Antikörpern zusätzlich zu einer Schutzwirkung für das Neugeborene kommen [2].

Es muss jedoch bedacht werden, dass in der Frühphase der Pandemie in der Regel kein Impfstoff zur Verfügung stehen wird und dass im Verlauf der Pandemie lediglich eine initial eingeschränkte Impfstoffmenge produziert und geliefert werden kann. Dabei hängen sowohl die Art des verfügbaren Impfstoffes als auch die zur Verfügung stehende Gesamtmenge u. a. auch von den Verträgen ab, die – ggf. im Vorfeld – entweder von einzelnen Mitgliedstaaten oder im Rahmen eines abgestimmten Vorgehens von mehreren Mitgliedstaaten (sog. *Joint Procurement*) mit den entsprechenden Herstellern geschlossen wurden.

Im Pandemiefall führt die STIKO kontinuierlich eine fachliche Risiko-Nutzen-Bewertung unter Berücksichtigung der zu diesem Zeitpunkt vorliegenden medizinischen und epidemiologischen

Daten sowie der Charakteristika verfügbarer Impfstoffe und Impfstoffmengen durch. Ähnlich wie bei der im Folgenden beschriebenen Impfeempfehlung für die saisonale Influenza, kann es während der Pandemie notwendig sein, Bevölkerungsgruppen zu definieren, die von einer Impfung besonders profitieren, die häufigen Kontakt zu besonders vulnerablen Personen haben (medizinisches Personal) bzw. deren bevorzugte Impfung einen besonders großen Einfluss auf die Viruszirkulation in der Bevölkerung hat. Eine Definition von zu priorisierenden Personengruppen, die beispielsweise zur Aufrechterhaltung der öffentlichen Sicherheit oder der staatlichen Infrastruktur erforderlich sind, ist hierbei nicht Aufgabe der STIKO.

Im Folgenden sind die Impfeempfehlungen für die saisonale Influenzaimpfung und für die Pneumokokkenimpfung (Stand 08/2015) beschrieben [3]. Im Vergleich dazu soll hier auch beispielhaft die STIKO-Empfehlung während der Pandemie 2009/10 aufgeführt werden.

8.1.2. Saisonale Influenza

Die STIKO empfiehlt die jährliche Influenzaimpfung mit einem Impfstoff mit aktueller, von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfohlener Antigenkombination als Standardimpfung für alle Personen ab 60 Jahren sowie als Indikationsimpfung bei Schwangeren, für Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens und Bewohner von Alters- oder Pflegeheimen. Außerdem sollten Personen mit erhöhter Infektionsgefährdung (z. B. medizinisches Personal) und Personen, die als mögliche Infektionsquelle für von ihnen betreute Risikopersonen fungieren können, geimpft werden. Chronisch kranke Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis einschließlich 17 Jahren können – sofern keine Kontraindikation besteht – mit inaktiviertem Impfstoff oder mit einem attenuierten Influenzalebendimpfstoff (LAIV) geimpft werden; bei Kindern im Alter von 2 bis einschließlich 6 Jahren sollte jedoch entsprechend den STIKO-Empfehlungen bevorzugt LAIV angewendet werden [3]. Die jährliche Impfung wird auch dann empfohlen, wenn die Antigenzusammensetzung des Impfstoffs gegenüber der vorhergehenden Saison unverändert ist.

8.1.3. Pandemische Influenza (2009/10)

Während der H₁N₁-Pandemie 2009/10 wurde in Deutschland ab der 44. Kalenderwoche schrittweise eine monovalente Vakzine gegen das pandemische Influenzavirus H₁N₁ zur Verfügung gestellt. Im Oktober 2009 veröffentlichte die STIKO die erste Version der H₁N₁-Impfempfehlung, im Verlauf der Pandemie wurde diese Empfehlung der Situation entsprechend angepasst. Grundlage der Impfempfehlung waren die zum jeweiligen Zeitpunkt vorliegenden nationalen und internationalen medizinischen und epidemiologischen Daten. Zusätzlich wurde wie in anderen Ländern mittels mathematischer Modellierungen der mögliche Verlauf der Pandemie für Deutschland in Abhängigkeit von verschiedenen Impfstrategien abgeschätzt [4]. Dazu wurde zu Beginn der Pandemie ein Modell zum Vergleich verschiedener Impfstrategien etabliert, das spezifisch auf die Situation zugeschnitten war.

Zum 12.10.2009 sollte gemäß der STIKO-Empfehlung für die pandemische Influenzaimpfung bei Verfügbarkeit der Impfstoffe zunächst mit der Impfung der folgenden Indikationsgruppen begonnen werden: Beschäftigte in Gesundheitsdienst, Personen mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung und Schwangere. Andere Gruppen wie beispielsweise Personen mit einem Alter von mehr als 60 Jahren gehörten nicht zu diesen drei Indikationsgruppen, da diese entsprechend der zu diesem Zeitpunkt vorliegenden Erkrankungszahlen seltener betroffen waren [5]. Am 14.12.2009 hat die STIKO in einer Aktualisierung ihrer Empfehlung zwar die Reihenfolge der Zielgruppen belassen, aber auf die Abstufung nach den ersten 3 Gruppen verzichtet [6]. Am 06.07.2010 hat die STIKO dann die Aktualisierung der Empfehlung zur Impfung gegen die saisonale Influenza beschlossen und gleichzeitig die gesonderte „Empfehlung zur Impfung gegen die Neue Influenza A(H₁N₁)“ bis auf weiteres zurückgezogen [7].

8.1.4. Pneumokokken

Das primäre Impfziel der generellen Impfung aller Kinder bis zum Alter von 24 Monaten mit einem Pneumokokkenkonjugatimpfstoff ist, die Morbidität invasiver Pneumokokkeninfektionen und die daraus entstehenden Folgen wie Hospi-

talisierung, Behinderung und Tod zu reduzieren. Zusätzlich wird (mit Stand Oktober 2014) die einmalige Impfung für Personen ≥ 60 Jahre mit einem Polysaccharidimpfstoff als Standardimpfung und als Indikationsimpfung für Personen mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge einer Grunderkrankung (z. B. Asplenie, Asthma) empfohlen. Da im Falle einer Pandemie auch mit einer steigenden Anzahl bakterieller Superinfektionen mit *Streptococcus pneumoniae* zu rechnen ist, erscheint es plausibel, dass eine konsequente Einhaltung der Impfempfehlung die Inzidenz von Pneumokokkeninfektionen während einer Pandemie reduzieren kann. Die Pneumokokkenimpfung kann auch zeitgleich mit einer Influenzaimpfung verabreicht werden.

8.2. Impfquoten und Möglichkeiten zu deren zeitnahen Erfassung

8.2.1. Notwendigkeit und Zielstellungen für eine zeitnahe Impfquotenerfassung

Um die Akzeptanz und Umsetzung der Impfempfehlungen der STIKO in den einzelnen Alters- und Risikogruppen messen zu können, sind bundesweit erhobene Impfquoten wichtig. Diese Daten können auch für eine Überprüfung der Wirksamkeit von Impfkampagnen, der Abschätzung der Effektivität von Impfungen und zielgruppenspezifischen Kommunikationsmaßnahmen dienen. Als Instrumente stehen Schuleingangsuntersuchungen, Daten aus dem KV-Impfsurveillance und Surveys zur Verfügung [8, 9, 10]. Diese Informationen werden auch im Pandemiefall benötigt.

8.2.2. Erfahrungen aus der Pandemie 2009/10

Zur Erfassung von Impfquoten wurden durch das RKI während der Pandemie 2009 konsekutive Telefonsurveys durchgeführt, die auch dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) zur Verfügung gestellt werden konnten. Für einzelne Fragestellungen (insbesondere zur Interpretation unerwünschter Arzneimittelwirkungen) sind diese aufgrund der limitierten Teilnehmerzahl in einzelnen Altersgruppen nicht ausreichend. Trotzdem war diese Erhebung ein wichtiges Werkzeug, um Daten zur Akzeptanz und

Fehlinformationen in der Bevölkerung in Echtzeit zu erheben und eine erste grobe Abschätzung der Effektivität der pandemischen Impfung vorzunehmen [13, 14].

8.2.3. Impfquotenerfassung während einer Pandemie

Zur Berechnung von validen Impfquoten wäre eine Gesamterfassung aller durchgeführten Impfungen mit Pandemieimpfstoffen erforderlich [15]. Diese würde auch eine weitergehende Erfassung von Impfkomplicationen und von Informationen zur Identifikation von Risikogruppen (z. B. Schwangere) oder von Impfdurchbrüchen ermöglichen. Allerdings muss bei insgesamt hoher Beanspruchung von Öffentlichem Gesundheitsdienst und den Strukturen der Gesundheitsversorgung in einer Pandemie aufgrund des Dokumentations- und Meldeaufwandes mit Meldeverzögerung und -ausfällen gerechnet werden. Vor diesem Hintergrund sind weniger aufwändige Verfahren in Erwägung zu ziehen. Aufgrund von regionalen Unterschieden bei den Impfstoffversorgungsstrukturen, den Zuständigkeiten für die Impfungen und der Akzeptanz in der Bevölkerung kann es zu erheblich unterschiedlichen Impfquoten kommen. Etablierte Sentinelregionen für eine bundesweite Gesamterfassung der Impfquoten sind damit nicht zweckmäßig. Daten der gesetzlichen Krankenkassen oder der Kassenärztlichen Vereinigungen stehen nur zeitverzögert zur Verfügung oder lassen sich aus den vorhandenen Abrechnungsdaten nicht hinreichend konkret generieren.

In anderen Ländern haben sich Impfregister bewährt, um zeitnahe Informationen zu sammeln (z. B. in Schweden während der Pandemie 2009) [12].

8.3. Basisimmunität

Bereits bei Beginn einer Pandemie kann teilweise in der Bevölkerung eine Basisimmunität gegen das neuartige, pandemische Influenzavirus bestehen. Der Grad der Basisimmunität kann unterschiedlich stark ausgeprägt sein, je nachdem, wie groß die antigene Übereinstimmung des pandemischen Virus mit früher zirkulierenden saisonalen Influenzaviren ist.

Das Robert Koch-Institut führt als Teil des Gesundheitsmonitorings die „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS) durch. Im Rahmen von DEGS wurden neben der Befragung einer repräsentativen Stichprobe der in Deutschland lebenden Bevölkerung (18 bis 79 Jahre), auch Blutproben für seroepidemiologische Studien entnommen. Die Untersuchung von 845 präpandemischen und 575 postpandemischen Proben zeigte, dass sich sowohl die Seroprävalenz kreuzreagierender Antikörper gegen Influenza A(H1N1)pdm09 als auch die Infektionsrate während der Pandemie 2009/2010 je nach Altersgruppe unterschied und in der Altersgruppe 18–29 Jahre am höchsten war [16].

Das Vorhandensein kreuzreagierender Antikörper (Titer $\geq 1:40$) war aber nicht gleichbedeutend mit einem Schutz vor einer Infektion mit dem pandemischen Virus. Hier besteht daher ein großer Forschungsbedarf. Dabei steht insbesondere die Frage im Vordergrund, welche Laborparameter als Korrelate für Schutz vor Infektion oder Erkrankung mit einem pandemischen Influenzavirus angesehen werden können.

Dies wird auch hinsichtlich Influenza A(H3N2)v deutlich, einem in den USA in Schweinen zirkulierenden Influenzavirus, das bereits mehr als 300 Infektionen beim Menschen hervorgerufen hat [17]. Im Jahr 2013 wurden 600 Proben auf kreuzreagierende Antikörper gegen Influenza A(H3N2)v untersucht und es wurde gezeigt, dass mehr als 30 % der deutschen Erwachsenen kreuzreagierende Antikörper gegen A(H3N2)v aufweisen. Der Anteil kreuzreagierender Antikörper gegen A(H3N2)v war bei Personen mit einer früheren saisonalen Influenzaimpfung signifikant erhöht. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei einer Pandemie durch A(H3N2)v die saisonale Influenzaimpfung die Basisimmunität erhöhen könnte. Ob die vorhandenen kreuzreagierenden Antikörper vor einer Erkrankung durch A(H3N2)v schützen, ist unklar.

Insgesamt kann festgehalten werden, dass die Ergebnisse serologischer Studien Hinweise auf eine möglicherweise bestehende Basisimmunität liefern. Es ist jedoch nicht möglich, das Ausmaß des Schutzes bestimmter Bevölkerungsgruppen vor einer Infektion oder Erkrankung mit einem Influenzavirus vorherzusagen.

8.4. Saisonale Influenzaimpfstoffe

8.4.1. Zulassungsverfahren von saisonalen Influenzaimpfstoffen

8.4.1.1. Initiale Zulassung

Die Zulassung von saisonalen Influenzaimpfstoffen ist ein in der europäischen Union eingespielter und harmonisierter Prozess. Der Großteil der verfügbaren saisonalen Grippeimpfstoffe wurde im Verfahren der „gegenseitigen Anerkennung“ (*Mutual Recognition Procedure*, MRP) in einer Vielzahl europäischer Staaten zugelassen. Die gesetzlichen Grundlagen für die MR-Zulassungsverfahren sind in der Europäischen Richtlinie 2001/83/EG [18] definiert und in Artikel 25b des deutschen Arzneimittelgesetzes (AMG) [19] auch auf nationaler Ebene implementiert. Diese MR-Verfahren werden nicht von der Europäischen Arzneimittelbehörde (*European Medicines Agency*, EMA) in London zentral koordiniert, sondern von den betroffenen EU-Mitgliedstaaten selbst durchgeführt. MR-Verfahren stellen im Kern die Ausdehnung einer in einem Mitgliedstaat bereits erteilten nationalen Zulassung auf weitere EU-Mitgliedsstaaten dar. Daneben gibt es aber auch einige wenige Impfstoffe, die in Deutschland ausschließlich über eine rein nationale, vom PEI erteilte Zulassung nach dem AMG (Art. 20 ff.), verfügen. Die Zahl der mittels eines zentralisierten Zulassungsverfahrens nach den Maßgaben der europäischen Verordnung EG 726/2004 für Gesamteuropa unter Leitung der EMA zugelassenen Impfstoffe ist gegenwärtig noch eher gering. Es ist jedoch sehr wahrscheinlich, dass die Zahl solcher zentralisiert zugelassener Impfstoffe in der Zukunft zunehmen wird, da insbesondere für neuartige Vakzine, die unter Anwendung moderner, gentechnologischer Herstellungsverfahren produziert werden, die Beschreitung des zentralisierten Zulassungsverfahrens zwingend vorgeschrieben ist. Alle genannten Zulassungsverfahren beinhalten eine genaue Bewertung des Impfstoffes durch die zuständigen Behörden auf der Basis klar definierter Anforderungsprofile, die im Annex der Richtlinie 2001/83/EG beschrieben sind. Eine Zulassung kann nur erteilt werden, wenn diese Prüfung durch die Zulassungsbehörden ergibt, dass das Risiko-Nutzen-Verhältnis des Impfstoffes eindeutig positiv zu bewerten ist. Dies wiederum ist nur dann der

Fall, wenn der Impfstoff mittels eines genau festgelegten, validierten und streng kontrollierten Herstellungsverfahrens produziert wird und ebenso die Wirksamkeit und Sicherheit durch präklinische und klinische Studien zweifelsfrei bestätigt wurde.

8.4.1.2. Jährliche Stammanpassung (*annual update*)

Aufgrund der bei Influenzaviren sehr ausgeprägten Tendenz zur antigenetischen Veränderung („antigener Drift“) ist eine jährliche Stammanpassung (*annual update*) der bereits zugelassenen Impfstoffe erforderlich. Für Europa erfolgt diese Stammanpassung auf der Grundlage der Empfehlungen der WHO durch die zuständige Ad-hoc-Influenzaarbeitsgruppe der EMA. Bei ihrer Empfehlung stützt sich die WHO auf ein Netzwerk von ca. 100 nationalen Referenzzentren, die weltweit die zirkulierenden Influenzaviren überwachen und Isolate kontinuierlich auf veränderte antigene Eigenschaften untersuchen. Von der Bekanntgabe der empfohlenen Stammzusammensetzung im Februar/März eines jeden Jahres bis zum Start der Impfkampagne im folgenden Oktober bleibt nur ein sehr kurzer Zeitraum, in dem die Impfstoffe mit der angepassten Stammzusammensetzung sowohl behördlich anerkannt als auch in großen Mengen von der Industrie hergestellt werden müssen. Um dieser Herausforderung gerecht zu werden und die ausreichende Versorgung mit aktualisierten Impfstoffen zu gewährleisten, wurde daher ein beschleunigtes regulatorisches Verfahren etabliert. Dabei wird die Anpassung der Stammzusammensetzung an die jährlichen Empfehlungen, die rein formal eine Änderung der wirksamen Bestandteile des Impfstoffes darstellt, durch ein Änderungsverfahren für eine größere Änderung (sog. Typ-II-Änderung) nach Artikel 12 der europäischen Verordnung EG 1234/2008 [20] formal in der bestehenden Zulassung verankert. Zum erfolgreichen Durchlaufen dieses Änderungsverfahrens müssen der zuständigen Zulassungsbehörde in erster Linie umfangreiche Daten zum Herstellungsprozess und der Qualitätskontrolle des Impfstoffes mit aktualisierter Zusammensetzung vorgelegt werden. Begrenzte Datensätze aus klinischen Studien mit einer überschaubaren Anzahl von Probanden vervollständigen gegenwärtig die Angaben zum Herstellungsprozess. In den letzten Jahren ist zunehmend

deutlich geworden, dass dieser limitierte klinische Datensatz nur eine äußerst begrenzte Relevanz in Bezug auf die Wirksamkeitsermittlung der angepassten Impfstoffe besitzt. Daher wurde von der zuständigen Arbeitsgruppe der EMA, der so genannten *Vaccine Working Party* (VWP), eine Aktualisierung der regulatorischen Anforderungen vorgenommen [21]. Diese *Annual-update*-Verfahren unterliegen einem strengen Zeitplan, der von der Koordinationsgruppe für MR-Verfahren für Humanarzneimittel (CMDh) implementiert wurde, um die rechtzeitige Verfügbarkeit der angepassten saisonalen Impfstoffe zu Beginn der Impfsaison zu gewährleisten. Die Einzelheiten des Verfahrens sind in einem *best practice guide* der CMDh detailliert beschrieben [22].

8.4.2. Zugelassene saisonale Influenzaimpfstoffe

8.4.2.1. Trivalente inaktivierte Impfstoffe für Erwachsene

Bei den in Deutschland zugelassenen saisonalen Impfstoffen handelt es sich aktuell zum überwiegenden Teil um inaktivierte trivalente Impfstoffe [23] (s. Tab. 24). Dies bedeutet, dass der Impfstoff inaktivierte Bestandteile der drei Influenzaviren enthält, die bekanntermaßen jährlich auf der Nord-

halbkugel während der Influenzasaison (von Oktober bis März des Folgejahres) in der menschlichen Population zirkulieren. Entsprechend den Empfehlungen der WHO sind dies grundsätzlich zwei Influenza A-Typen (die Serotypen H₁N₁ und H₃N₂) und ein Influenza B-Typ.

Die zur Impfstoffherstellung eingesetzten Saatviren sind in der Regel so genannte Reassortanten, also „Mischviren“ aus den zirkulierenden Wildviren und einem an die Vermehrung in embryonierten Hühnereiern angepassten Laborstamm. Der Großteil der Influenzaimpfstoffe wird nach wie vor in embryonierten Hühnereiern produziert. Allerdings wurden unlängst auch saisonale Impfstoffe in Europa zugelassen, bei denen die Anzucht der Impfviren in immortalisierten, permanenten Zelllinien von MDCK-Zellen (Hundenierenzellen) oder Vero-Zellen (Affennierenzellen) erfolgt. In Vero-Zellen hergestellter Impfstoff ist gegenwärtig aufgrund der Einstellung der Produktion durch den Zulassungsinhaber nicht verfügbar. Der Herstellungsprozess dieser „Zellkulturimpfstoffe“ wurde so gestaltet, dass keine intakten Zellen in den fertigen Impfstoff gelangen können. Nach der Anzucht in großer Menge werden die Impfviren gereinigt, konzentriert und anschließend vollständig inaktiviert. Dies geschieht meist durch Einsatz geeigneter inaktivierender chemischer Reagenzien

Tabelle 24: Zugelassene Saisonale Influenzaimpfstoffe

Für Informationen zu zugelassenen saisonalen Influenzaimpfstoffen wird auf die Internetseite des PEI verwiesen (www.pei.de/DE/Arzneimittel/impfstoff-impfstoffe-fuer-den-menschen/influenza-grippe/influenza-grippe-node.html).

Impfstoffart und Herstellung				Adjuvanz
Inaktivierte Impfstoffe	Trivalent	Embryonierte Hühnereier	Spaltvirus- oder Untereinheitenimpfstoffe	Nein
			Untereinheitenimpfstoff - Virosomal	Nein
			Untereinheitenimpfstoff	Ja (MF59)
	Zellkultur: MDCK-Zellen	Untereinheitenimpfstoff	Nein	
	Zellkultur: Vero-Zellen	Spaltvirusimpfstoff	Nein	
	Tetravalent	Embryonierte Hühnereier	Spaltvirusimpfstoff	Nein
Lebend-attenuierte Impfstoffe (LAIV)	Trivalent	Embryonierte Hühnereier	Ganzvirusimpfstoff	Nein
	Tetravalent	Embryonierte Hühnereier	Ganzvirusimpfstoff	Nein

wie Formaldehyd oder Beta-Propiolakton. Für jede Produktionseinheit muss eindeutig nachgewiesen werden, dass die Impfviren nach dieser Prozedur nicht mehr infektiös oder vermehrungsfähig sind. Anschließend werden die inaktivierten Impfviren weiter verarbeitet und durch Zugabe entsprechender Reagenzien und Lösungen endformuliert.

Hierbei lassen sich drei bestimmte Vorgehensweisen und daraus resultierende Endprodukte voneinander unterscheiden: Bei „Ganzvirusimpfstoffen“ bleiben die Viruspartikel intakt erhalten, bei „Spaltvirusimpfstoffen“ werden die Viruspartikel chemisch in Bruchstücke zerlegt (gespalten), die schließlich bei „Untereinheitenimpfstoffen“ noch weiter gereinigt werden, sodass hauptsächlich die viralen Oberflächenantigene Hämagglutinin (HA) und Neuraminidase (NA) im Endprodukt enthalten sind.

All diesen Impfstoffarten ist gemeinsam, dass die Endformulierung so ausgeführt wird, dass pro Impfdosis 15 µg des Hauptantigens HA von jedem der drei Impfviren enthalten sind. Die in Eiern produzierten Impfstoffe enthalten oft noch Reste von Hühnereweiß (z. B. Ovalbumin) und/oder Spuren von Antibiotika, die während der Virusanzucht zur Verhinderung bakterieller Kontamination eingesetzt wurden.

Eine Weiterentwicklung dieser trivalenten Impfstoffe sind die tetravalenten Impfstoffe, die zusätzlich eine zweite Influenza B-Typ-Komponente enthalten. Dies trägt der Situation Rechnung, dass in den letzten Jahren die ausgewählte B-Komponente der trivalenten Impfstoffe nicht in jeder Saison mit dem zirkulierenden Stamm übereinstimmte. Die Integration einer zweiten B-Komponente in den Impfstoff führt zu einer Erhöhung des Übereinstimmungsgrades mit den zirkulierenden Influenza B-Viren und verbessert auf diese Weise die Schutzwirkung des Impfstoffes [24].

8.4.2.2. Lebend-attenuierte Impfstoffe für Kinder

Bei LAIV (*live attenuated influenza vaccine*) handelt es sich um einen nicht-adjuvantierten Lebendimpfstoff gegen Influenza, der auf der Basis eines attenuierten, temperatursensitiven, kälteadaptierten Virus in embryonierten Hühnereiern produziert

wird [25]. Die Anwendung erfolgt nicht mittels Injektion, sondern intranasal durch zwei Sprühstöße, mit denen die virushaltige Impfstoffsuspension auf die Nasenschleimhaut aufgebracht wird. Der saisonale LAIV mit einer zu den trivalenten inaktivierten Impfstoffen identischen Zusammensetzung aus zwei A-Komponenten und einer B-Komponente, der in Europa vertrieben wird, ist in der EU für Kinder und Jugendliche im Alter von 2–17 Jahren seit 2011 zugelassen. In den USA wurde der Impfstoff bereits 2003 von der *Food and Drug Administration* (FDA) zugelassen für Kinder, Jugendliche und Erwachsene im Alter von 5–49 Jahren [26]. Für diesen Impfstoff existiert somit eine umfangreiche Datenbasis zur Wirksamkeit und Sicherheit. Für die Influenzasaison 2013/2014 wurde der LAIV-Impfstoff erstmals von der STIKO am RKI zur Impfung von Kindern mit chronischen Grundkrankheiten im Alter von 2–6 Jahren präferenziell empfohlen, solange keine Kontraindikationen für diesen Impfstoff vorliegen [3].

8.4.3. Effektivität von saisonalen Influenzaimpfstoffen

8.4.3.1. Vorbemerkung

Die Begriffe Wirksamkeit und Effektivität werden in diesem Dokument folgendermaßen verwendet:

- ▶ **Wirksamkeit** (*vaccine efficacy*): Reduktion der Inzidenz von definierten Endpunkten (z. B. labor-bestaätigte Influenzaerkrankungen) unter Geimpften im Rahmen einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie (RCT).
- ▶ **Effektivität** (*vaccine effectiveness*): Effekt der Impfung auf das Auftreten definierter Endpunkte im Rahmen von epidemiologischen Beobachtungsstudien (z. B. Fall-Kontrollstudie, Kohortenstudie) unter Bedingungen außerhalb einer randomisierten, kontrollierten klinischen Studie (RCT) (z. B. bezüglich Teilnehmerkollektiv und Impfprogramm).

Zur Wirksamkeit der inaktivierten Impfstoffe lassen sich keine allgemeingültigen Aussagen treffen. Dies hat vielerlei Gründe. Zunächst einmal ist für die Wirksamkeit von zentraler Bedeutung, wie gut die Impfviren und die während der Influenzasaison

tatsächlich zirkulierenden Viren antigenetisch übereinstimmen. Die Erfahrung der letzten Jahre zeigt, dass es dabei zu teils erheblichen Abweichungen kommen kann, die sich drastisch auf die Impfstoffwirksamkeit auswirken können. Weiterhin bedingen die sehr variablen klinischen Studiendesigns wie auch die große Zahl und Vielfalt der analytischen Ansätze zur Wirksamkeitsbestimmung eine breite Variabilität der Ergebnisse aus klinischen Studien. So macht es einen großen Unterschied, anhand welcher klinischen Endpunkte die Wirksamkeit gemessen wird (beispielsweise der Reduktion von laborbestätigten Infektionen, dem Rückgang von Krankheitssymptomen, Hospitalisierungsraten oder anhand anderer spezifischer oder unspezifischer Endpunkte). Auch die Auswahl der Probandengruppen (Alter, vorbestehender Gesundheits- und Immunstatus, etc.) beeinflusst die klinischen Ergebnisse erheblich.

Die Verabreichung eines inaktivierten Impfstoffes führt beim Impfling in erster Linie zur Induktion einer humoralen Antikörperantwort gegen die Impfantigene; demzufolge war die Analyse der Serumantikörpertiter gegen das virale Hämagglutinin(HA)-Protein (sogenannte hämagglutinationshemmende Antikörpertiter, HI-Titer) lange Zeit ein anerkannter universeller Surrogatparameter zur Ermittlung der Impfstoffwirksamkeit. Erst in jüngerer Zeit hat sich aber herausgestellt, dass die dabei zugrunde gelegten Schwellenwerte (HI-Titer ≥ 40) nicht für alle Altersgruppen mit der tatsächlichen Impfstoffwirksamkeit/Effektivität korrelieren. Dies gilt auch bei einer unterschiedlichen Basisimmunität von Impflingen. Hier wird gegenwärtig intensiv nach neuen Wegen gesucht, die Bestimmung der Wirksamkeit anhand serologischer Parameter in einer Weise fortzuentwickeln, die es erlaubt, valide Aussagen für alle Altersgruppen und auch für unterschiedliche Impfstoffklassen zu treffen. Neben dieser Suche nach geeigneteren immunologischen Surrogatmarkern der Impfstoffwirksamkeit, ist gegenwärtig auch die Standardisierung und Optimierung der verwendeten serologischen Testmethodik ein wichtiges Feld der angewandten Influenzaforschung [27].

Letztendlich hat dies alles zur Folge, dass in den letzten Jahren in einer Vielzahl von Studien in Abhängigkeit von verschiedenen Altersgruppen ein sehr

weites Effektivitäts-/Wirksamkeitsspektrum der inaktivierten saisonalen Impfstoffe von ca. 30 % bis hin zu über 90 % ermittelt wurde [28-30]. Bei Kindern unter 2 Jahren ist die Datenlage zu gering, um valide Aussagen zur Wirksamkeit machen zu können [31]. Die Beurteilung der Effektivität von Influenzaimpfstoffen stellt u. a. aufgrund der hohen Variabilität des Influenzavirus, einer Vielzahl vorhandener, jährlich neu zusammengesetzter Impfstoffe (Tot-, Lebend-, adjuvantierte und nicht-adjuvantierte Impfstoffe) und der unterschiedlichen Effektivität in verschiedenen Alters- und Risikogruppen und Saisons, eine große Herausforderung dar. Einer der Gründe für starke Schwankungen der Effektivität liegt in der Bedeutung der genetischen Übereinstimmung (*matching*) des Impfvirus mit den tatsächlich zirkulierenden Virusstämmen. Es gibt Hinweise, dass wiederholte Impfungen einen negativen Einfluss auf die Immunogenität bzw. Effektivität saisonaler Influenzaimpfstoffe haben könnten [32-35]. Da die Zulassung saisonaler Influenzaimpfstoffe in der Regel auf Studien beruht, die die Immunogenität der Impfstoffe, nicht jedoch die klinische Wirksamkeit belegen, muss die klinische Effektivität im „realen Leben“ mittels – qualitativ hochwertiger – klinischer und epidemiologischer Studien gemessen werden. Systematische Reviews und Metaanalysen, die Studien aus verschiedenen Influenzasaisons, Alters- oder Risikogruppen oder Impfstoffklassen zusammenfassen, bieten eine gute Möglichkeit, einen Überblick der Impfeffektivität der Influenzaimpfstoffe zu erhalten bzw. abzuschätzen. Es muss jedoch bedacht werden, dass es systematische Reviews zu verschiedenen Alters- und Risikogruppen oder Impfstoffklassen gibt, die schwer oder gar nicht miteinander vergleichbar sind und dass sich die Arbeiten in ihrer methodologischen Qualität und den Schlussfolgerungen deutlich unterscheiden können. Außerdem ist zu bedenken, dass die Beurteilung der Impfeffektivität immer retrospektiv erfolgt und eine Prognose für zukünftige Saisons oder gar eine Pandemie nicht möglich sind. Ein weiteres Problem stellt der Vergleich der klinischen Wirksamkeit verschiedener Impfstoffarten dar. Um valide Aussagen zur unterschiedlichen Wirksamkeit verschiedener Impfstoffarten zu erhalten, müssen Impfstoffe in RCTs direkt miteinander verglichen werden, da indirekte Vergleiche der Impfeffektivität in verschiedenen Saisons oder bei verschiedenen Studienpopulationen nur sehr eingeschränkt verwertbar sind.

8.4.3.2. Systematische Reviews zur Effektivität saisonaler Influenzaimpfstoffe

Im Rahmen der Evaluierung der bestehenden STIKO-Empfehlung zur Impfung gegen saisonale Influenza wurden alle zwischen 1990 und 2013 publizierten systematischen Reviews zur Effektivität oder Sicherheit von Influenzaimpfungen identifiziert und deren methodische Qualität mittels der AMSTAR-Kriterien bewertet [36, 37]. Im Folgenden werden Ergebnisse systematischer Reviews zur Impfeffektivität der Influenzaimpfung beschrieben, die eine insgesamt hohe methodische Qualität gemäß den AMSTAR-Kriterien aufweisen.

Bei gesunden Erwachsenen fand die Cochrane Collaboration-Gruppe unter Jefferson et al. eine 61%-ige Effektivität (95%-Konfidenzintervall (KI): 48–70%) von parenteralen Influenzaimpfstoffen gegen eine laborbestätigte Influenzaerkrankung [38]. Der Effekt war stärker, wenn es einen hohen Grad der genetischen Übereinstimmung zwischen dem Impfvirus und dem zirkulierenden Virus gab. Hinsichtlich der Verhinderungen von Hospitalisierungen fanden Jefferson et al. keinen signifikanten Effekt der Impfung bei gesunden Erwachsenen.

In einem anderen systematischen Review beschreiben Jefferson et al. die Influenzaimpfung bei gesunden Kindern (≥ 2 Jahre) als effektiv in der Verhinderung von laborbestätigten Influenzaerkrankungen mit einer Impfeffektivität von insgesamt 63% (95%-KI: 58–81%) [31]. Bei Kindern von 2–6 Jahren lag die in RCTs gemessene Wirksamkeit (*efficacy*) einer Lebendimpfung (LAIV) in der Verhinderung von laborbestätigten Fällen mit 82% (95%-KI: 71–89%) höher als bei Totimpfstoffen mit 39% (95%-KI: 8–66%). Und auch im direkten Vergleich dieser beiden Impfstoffe war LAIV den inaktivierten Impfstoffen in dieser Altersgruppe überlegen [39]. Bei Kindern > 6 Jahre war diese Überlegenheit nur noch grenzwertig signifikant (relative Impfeffektivität 32%, 95%-KI: 3–52%).

In einem systematischen Review zu älteren Personen, die mindestens 65 Jahre alt waren, wurde von den Autoren die Qualität der Evidenz für die Effektivität und die Sicherheit als insgesamt schwach beurteilt und v. a. mit der geringen Zahl der eingeschlossenen *randomized controlled trials* (RCTs) und

eines höheren Verzerrungspotenzials (*risk of bias*) der eingeschlossenen Beobachtungsstudien begründet [40]. In den RCTs wurde eine gepoolte Wirksamkeit (*efficacy*) von inaktivierten Impfstoffen gegen eine laborbestätigte Influenzaerkrankung von 58% (95%-KI: 34–73%) gemessen. In den eingeschlossenen Kohortenstudien war die Impfeffektivität (*effectiveness*) gegen laborbestätigte Erkrankungen (Impfeffektivität 81%, 95%-KI: -103–98%), influenza-ähnliche Erkrankungen (Impfeffektivität 25%, 95%-KI: -33–58%) und Pneumonien (Impfeffektivität 12%, 95%-KI: -20–46%) bei nicht-hospitalisierten (*community-dwelling*) Erwachsenen nicht signifikant. Die Tatsache, dass Jefferson et al. in zahlreichen Subanalysen der eingeschlossenen Beobachtungsstudien wiederum eine statistisch signifikante Effektivität gegen bestimmte Endpunkte nachweisen konnten, erklärt das eingeschränkte Vertrauen der Autoren in die Ergebnisse aus den Beobachtungsstudien. Beyer und Mitarbeiter jedoch kritisierten die in mehr als 100 Subgruppen unterteilten Analysen der Cochrane-Gruppe und führten eine Re-Analyse derselben Daten mit einer geringeren Zahl von Subgruppen durch [28]. Entgegen der Aussage von Jefferson et al. kamen diese Autoren zum Schluss, dass die vorliegende Evidenz ausreichend zeige, dass die Impfung bei Älteren gegen eine Vielzahl von klinischen und gegen laborbestätigte Erkrankungen schützt. Schließlich zeigten drei große Metaanalysen eine Impfeffektivität hinsichtlich Hospitalisierungen von 27–48% und hinsichtlich Mortalität von 47–68% [29, 38, 40]. Da bei diesen Endpunkten in der Regel kein Nachweis von laborbestätigten Influenzaerkrankungen erfolgte, ist auch hier ein Verzerrungspotenzial der Ergebnisse nicht auszuschließen.

8.4.3.3. Effektivität von LAIV vs. Totimpfstoffen bei Kindern

Seit 2011 ist auch in Deutschland ein LAIV bei Kindern im Alter von 2–17 Jahren zugelassen. Aufgrund der oben beschriebenen Hinweise auf eine Überlegenheit des LAIV gegenüber nicht-adjuvantierten Totimpfstoffen bei Kindern hat sich die STIKO mit der Frage befasst, ob auf Basis der verfügbaren Evidenz eine impfstofftypspezifische Empfehlung in den entsprechenden Altersgruppen gerechtfertigt erscheint. Durch einen systematischen Review wurden drei Studien identifiziert

und detailliert geprüft, in denen der LAIV direkt mit trivalenten inaktivierten Impfstoffen (TIV) in der Altersgruppe der Zulassung (2–17 Jahre) verglichen wurde [39]. Aufgrund der vorliegenden Evidenz empfiehlt die STIKO seit 2013, Kinder im Alter von 2 bis 6 Jahren, bei denen aufgrund einer Grundkrankheit eine Influenzaimpfung indiziert ist, bevorzugt mit dem LAIV zu impfen, sofern keine Kontraindikation vorliegt. Für Kinder und Jugendliche von 7 bis 17 Jahren lässt die aktuell vorhandene Evidenz keine präferentielle Empfehlung zu. Dies scheint auch für gesunde Erwachsene zu gelten, bei denen eine Überlegenheit hinsichtlich klinischer Endpunkte in zwei amerikanischen Studien nicht gezeigt werden konnte [41, 42].

Das Wirkprinzip des lebend-attenuierten Impfstoffs (LAIV) besteht darin, dass nach intranasaler Applikation die Epithelzellen des Nasenrachenraums infiziert werden, was in der Folge zur Induktion einer Immunantwort führt. Dabei kommt es einerseits zur Ausbildung einer Antikörperantwort (IgA-Antikörper lokal in der Schleimhaut und IgG-Antikörper im Serum), andererseits aber auch – aufgrund der lokalen Vermehrung des Virus – zu einer zellulären Immunantwort, ähnlich wie bei einer natürlichen Infektion [43]. In einer Vielzahl klinischer Studien konnte für Kinder und junge Heranwachsende bestätigt werden, dass der LAIV eine deutliche Verminderung der Zahl der Influenzaerkrankungen durch die drei Influenzastämme, die der Vakzine zugrunde liegen, bedingt [44]. Die klinischen Daten deuten darauf hin, dass – im Vergleich zu inaktivierten Impfstoffen – durch die Induktion einer zellulären Antwort ein breiterer Schutz, der über die Protektion vor den mit dem Impfstoff selbst verabreichten Influenzastämmen hinausgeht, erzielt werden kann. Für Erwachsene ist eine im Vergleich zu den inaktivierten Impfstoffen überlegene Effektivität nach derzeitiger Studienlage nicht belegt [41, 45]. Eine durch frühere Influenzainfektionen oder Impfungen erworbene Basisimmunität könnte hier der Etablierung der „Impfinfektion“ durch das attenuierte Virus entgegenstehen und so die Wirksamkeit des LAIV im höheren Alter merklich beeinträchtigen. Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass die Wirkung des LAIV umso geringer ausfällt, je ausgeprägter die vorbestehende Influenza-spezifische Grundimmunität in einer zu impfenden Person ist.

Folglich stellt das CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) bei der EMA fest, dass der LAIV bei Kindern und Heranwachsenden, nicht jedoch bei Erwachsenen effektiver vor einer Infektion schützt als vergleichbare Impfstoffe auf der Basis inaktivierter Viren oder von Virusbestandteilen [46].

8.4.3.4. Effektivität von adjuvantierten vs. nicht-adjuvantierten Impfstoffen

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es Daten aus einem RCT bei Kindern, der eine Überlegenheit der klinischen Effektivität von MF59-adjuvantierten TIV gegenüber einem nicht-adjuvantierten TIV belegt [47]. Jedoch war auch die Rate von systemischen Nebenwirkungen in der Gruppe, die mit dem adjuvantierten Impfstoff geimpft wurde, höher.

Bei älteren Erwachsenen konnte ein im Juni 2013 publizierter RCT, der einen AS03-adjuvantierten TIV direkt mit einem nicht-adjuvantierten TIV verglich, nur bei Influenza-Subtypen eine Überlegenheit des adjuvantierten Impfstoffes zeigen [48]. Die Überlegenheit hinsichtlich des primären kombinierten Endpunktes (Infektion mit Influenza A und/oder B) war statistisch jedoch nicht signifikant (Relative Wirksamkeit gegenüber dem nicht-adjuvantierten Impfstoff (*efficacy*): 12 % [95 %-KI: -3–25 %]).

In kleinen Beobachtungsstudien bei älteren Erwachsenen fanden Van Buynder et al. in der Saison 2011/12 eine Effektivität eines adjuvantierten Impfstoffes gegen eine laborbestätigte Influenzainfektion von 58 % (95 %-KI: 5–82 %), während der nicht-adjuvantierte Impfstoff keinen signifikanten Effekt zeigte [47]. Mannino et al. [49] beschreibt in einer Beobachtungsstudie in Italien bei älteren Personen eine signifikante Überlegenheit von adjuvantierten gegenüber nicht-adjuvantierten Totimpfstoffen (adjustiertes *Odds Ratio* 0,75 (95 %-KI: 0,57–0,98)). Beide Studien sind aber neben einer kleinen Fallzahl durch das Design (keine RCTs) limitiert und bei der Studie von Mannino et al. wurden deutliche methodische Schwächen beschrieben [49].

Eine eindeutige Überlegenheit der adjuvantierten gegenüber den nicht-adjuvantierten Impfstoffen erscheint somit zum jetzigen Zeitpunkt nicht geklärt.

8.4.4. Sicherheit von saisonalen Influenza-impfstoffen

8.4.4.1. Grundlagen der Pharmakovigilanz für Humanimpfstoffe

Unter Spontanmeldungen versteht man Meldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW), die außerhalb systematisierter klinischer Studien spontan erhoben und berichtet werden. Wie bereits erwähnt, wird schon vor und während des Zulassungsverfahrens das Sicherheitsprofil von Impfstoffen durch RCTs initial erfasst und bewertet. Aufgrund der meist begrenzten Probandenzahlen und der hochgradig kontrollierten und vorbestimmten Untersuchungsbedingungen von klinischen Studien sind diese jedoch nicht geeignet, das komplette UAW-Profil, das bei einer breiten Anwendung eines zugelassenen Impfstoffes in der Praxis auftreten kann, zu erfassen. Die Erfassung und Auswertung von Spontanmeldungen stellen daher einen wesentlichen Bestandteil zur engmaschigen Überwachung der Sicherheit von Impfstoffen im Alltag dar. Von besonderer Bedeutung ist dabei das Aufspüren schwerwiegender oder bisher gänzlich unbekannter UAW. Aufgrund dieser herausragenden Bedeutung für die Sicherheit von Impfstoffen sind sowohl die Abläufe im Spontanmeldesystem als auch die Verantwortlichkeiten wichtiger beteiligter Funktionsträger und Institutionen gesetzlich klar geregelt.

8.4.4.2. Detektion und Überwachung von UAW

In Deutschland bestehen zur Detektion und Überwachung von UAW zwei etablierte Meldewege. Der Zulassungsinhaber und/oder der pharmazeutische Unternehmer nach § 63b des Arzneimittelgesetzes sind verpflichtet, ein funktionierendes Pharmakovigilanzsystem zur zuverlässigen Feststellung von UAW einzurichten und zu betreiben. Darüber hinaus besteht nach § 63b auch die gesetzliche Verpflichtung zur unverzüglichen Meldung von Verdachtsfällen von Impfkomplicationen an das PEI. Eine Impfkomplication ist dabei definiert als „eine über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden Reaktion im zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung“.

Ärzte sind nach § 6 und § 8 des Infektionsschutzgesetz (IfSG) verpflichtet, Verdachtsfälle einer Impfkomplication namentlich an das zuständige Gesundheitsamt zu berichten. Für das Gesundheitsamt wiederum besteht nach § 11 des IfSG die Verpflichtung, die vom Arzt eingehende Meldung pseudonymisiert der zuständigen Landesbehörde und dem PEI weiterzuleiten. Das PEI hält auf seiner Internetseite Meldebogenvorlagen zur Nutzung im Falle eines UAW-Verdachts bereit [50]. Es besteht auch die Möglichkeit zur direkten UAW-Meldung durch Verbraucher.

Im PEI werden alle eingehenden Meldungen erfasst und unter Berücksichtigung möglichst aller verfügbaren sachdienlichen Informationen eingehend hinsichtlich eines möglichen kausalen Zusammenhangs mit der Impfung analysiert. Das Spontanerfassungssystem zu Verdachtsfällen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist eine Methode der passiven Surveillance. Es stellt das wichtigste Instrument zum zeitnahen Erkennen von Risikosignalen in Deutschland dar. Als Resultat dieser Überprüfung werden dann gegebenenfalls Maßnahmen zur Risikoabwehr und Risikoprävention getroffen. Auf europäischer Ebene besteht für das PEI auch eine Meldepflicht gegenüber der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) im Verbund des europäischen Pharmakovigilanz-Netzwerks.

Erkenntnisse aus der passiven Überwachung sind allerdings nicht für statistische Auswertungen, z. B. hinsichtlich der tatsächlichen Häufigkeit einer unerwünschten Wirkung geeignet. Zum einen sind nicht alle Meldungen auf unerwünschte Impfwirkungen zurückzuführen und es werden nicht alle UAW gemeldet. Zum anderen ist die Zahl der tatsächlich verimpften Dosen und damit die Anzahl der exponierten Impflinge mit den vorhandenen Surveillanceinstrumenten nicht exakt zu bestimmen.

Die Influenzapandemie im Herbst/Winter 2009/2010 zeigte, dass präzise Informationen zu Expositionsdaten der Impfung und der Dynamik der Virusausbreitung erforderlich sind, um zeitnah das Risiko-Nutzen-Verhältnis eines verwendeten Impfstoffs bewerten zu können [1]. Daher hat das

PEI zu Beginn der Impfkampagne auf Bewertungen anderer EU-Mitgliedstaaten (z. B. Schweden, Vereinigtes Königreich) zurückgegriffen, die über entsprechende Informationen verfügten [12].

8.4.4.2.1. Sicherheitsprofil inaktivierter Impfstoffe

Im Gegensatz zum hochvariablen Wirksamkeitsprofil lassen sich die Erkenntnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit der inaktivierten saisonalen Grippeimpfstoffe durchaus verallgemeinern. Erfahrungsgemäß hat nämlich die jährlich vorgenommene Anpassung der im Impfstoff enthaltenen Virusstämme keine wesentlichen Auswirkungen auf die beobachteten Nebenwirkungsprofile. Die Impfstoffe sind durchweg sehr gut verträglich und die Nebenwirkungen beschränken sich meist auf lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, Rötung, Verhärtung, Schwellung, Schmerzhaftigkeit, Ekchymosen, leichte Allgemeinbeschwerden, Fieber, Kopf-, Glieder- und/oder Gelenkschmerzen, Müdigkeit, Unwohlsein, Schweißausbrüche, Schüttelfrost. Diese Reaktionen sind reversibel (Abklingen meist nach 1–2 Tagen) und können mit einer Häufigkeit von 1/10 bis 1/100 auftreten.

Im Rahmen der UAW-Spontanerfassung wurden weiterhin transiente Störungen des Blut- und Lymphsystems (Thrombozytopenie, Lymphadenopathie), Störungen des Immunsystems (allergische Reaktionen, Angioödem), Störungen des Nervensystems (z. B. Neuralgie, Parästhesie, Neuritis), Gefäßerkrankungen (Vaskulitis) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Pruritus, Urtikaria) beobachtet. Das gesamte Spektrum der individuellen produktspezifischen Nebenwirkungen ist in den Fach- und Gebrauchsinformationen der zugelassenen Influenzaimpfstoffe detailliert aufgelistet und wird auch anhand von neu gewonnenen Erkenntnissen und Nebenwirkungsmeldungen aus der Anwendungspraxis kontinuierlich aktualisiert. Entsprechend den Empfehlungen der STIKO wird die Influenzaschutzimpfung in allen Bundesländern empfohlen. Damit besteht bei Impfschäden die Voraussetzung für eine Entschädigung nach §§ 60 ff. des IfSG.

Sollten nach einer Impfung Symptome auftreten, die das übliche Ausmaß einer Impfreaktion über-

schreiten, muss grundsätzlich sorgfältig geprüft werden, ob ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung besteht. Wie weiter oben beschrieben besteht nach dem Infektionsschutzgesetz eine Meldepflicht des feststellenden Arztes bei dem Verdacht einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung. Die wissenschaftlich-medizinische Bewertung einer potenziellen Kausalität des Zusammenhangs zwischen Impfung und verzeichneter UAW obliegt den Experten des PEI, die unter Zuhilfenahme entsprechender fallspezifischer Informationen eine ursächliche Beteiligung des verabreichten Impfstoffes untersuchen. Alle dem PEI in zeitlichem Zusammenhang mit einer Impfung gemeldeten unerwünschten Wirkungen werden in der UAW-Datenbank umgehend veröffentlicht [51].

In regelmäßigen Zeitabständen veröffentlicht das PEI Berichte im „Bulletin Arzneimittelsicherheit“, in denen die Kausalität der gemeldeten UAW und der Impfung analysiert und bewertet wird. Besonders erwähnt sei hier der Bericht, in dem die UAW-Meldungen für saisonale Grippeimpfstoffe aus einem Berichtszeitraum von zehn Jahren (2001–2010) den für den in Deutschland eingesetzten adjuvantierten pandemischen Impfstoff während Influenzapandemie (H1N1) 2009 verzeichneten Meldungen (27.10.2009–31.03.2010) gegenübergestellt werden [52]. Daneben wurde auch eine Zahl von nationalen und internationalen Studien veröffentlicht, in denen die Sicherheit der Influenzaimpfstoffe in bestimmten Personengruppen wie Kindern, Schwangeren oder Älteren untersucht wurde (z. B. [53–55]).

8.4.4.2.2. Sicherheitsprofil lebend-attenuierter Impfstoffe

Bezüglich seines Nebenwirkungsprofils unterscheidet sich der LAIV von den inaktivierten Impfstoffen dadurch, dass keine intramuskuläre oder subkutane Injektion zur Applikation erforderlich ist. Die für die inaktivierten Impfstoffe geschilderten lokalen Reaktionen entfallen somit. Allerdings treten bei LAIV recht häufig Verstopfungen der Nase nach der intranasalen Verabreichung des Impfstoffs auf. Die möglichen Allgemeinbeschwerden nach der Impfung unterscheiden sich nicht grundsätzlich von denen der inaktivierten

Impfstoffe (s. o.). Allerdings wurden im Verlauf der Anwendung von LAIV zusätzlich zu den genannten Nebenwirkungen noch verminderter Appetit und Verstopfung der Nase oder Rhinorrhoe beobachtet. In der Fach- und Gebrauchsinformation, die einer kontinuierlichen Aktualisierung unterliegt, sind alle bisher berichteten Nebenwirkungen genau aufgelistet (siehe: www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001101/WC500103709.pdf).

8.5. Pandemische Influenzaimpfstoffe

8.5.1. Akzeptanz pandemischer Impfung – Erfahrungen aus der Pandemie 2009

Die Bereitschaft für eine Impfung hängt grundsätzlich von den realen und z. B. durch die Medien vermittelten Bedrohungspotenzial ab, das eine Infektionskrankheit auf eine betroffene Bevölkerung ausübt. Zusätzlich sind tatsächliche oder als besonderes Risiko wahrgenommene Impfnebenwirkungen wichtige Einflussfaktoren auf die Impfbereitschaft. Ist das Bedrohungspotenzial nicht deutlich erkennbar oder nicht gut kommuniziert, kann die Impfbereitschaft niedrig sein. Sind dagegen Symptomatik und Ausgang einer impfpräventablen Infektionskrankheit schwerwiegend oder werden vom Einzelnen als schwerwiegend wahrgenommen, kann die Bereitschaft zur Impfung deutlich ansteigen. In solch einem Fall werden mögliche Nebenwirkungen wahrscheinlich als weniger bedrohlich angesehen als eine mögliche Erkrankung. Die Erfahrungen aus der vergangenen H1N1-Pandemie 2009/2010 haben gezeigt, dass vermutlich aufgrund des insgesamt moderaten Verlaufes zeitweise Risiken einer Impfung in der Bevölkerung kritischer eingeschätzt wurden als die mit einer Influenzakerkrankung verbundenen Gesundheitsrisiken: die Impfquote in der Allgemeinbevölkerung lag bei unter 10 % [56].

Insgesamt nahm die Impfbereitschaft im Verlauf der Pandemie deutlich ab. Während zum Gipfel der Influenzawelle in Kalenderwoche 47/2009 knapp 21 % der über 14-Jährigen noch eine Impfung planten oder zumindest unentschlossen waren, sank

dieser Anteil auf 3 % in Kalenderwoche 10/2010 [13]. Die Impfquote gegen die pandemische Influenza lag deutlich unter der Impfquote gegen die saisonale Influenza derselben Saison, die bei ca. 26 % lag. Der häufigste Grund, warum die pandemische Impfung abgelehnt wurde, waren die Angst vor möglichen Nebenwirkungen und die Ansicht, dass die Impfung nicht notwendig sei [56]. Die Zurückhaltung bezog sich nicht zuletzt auf adjuvantierte Pandemieimpfstoffe, obwohl zum damaligen Zeitpunkt die Assoziation von AS03-adjuvantierten Impfstoffen zu Narkolepsiefällen von Kindern und jüngeren Erwachsenen noch nicht bekannt war. Diese Tatsache kann ein kritischer Punkt bei der Akzeptanz von (adjuvantierten) Pandemieimpfstoffen sein, insbesondere wenn es sich in der Risikowahrnehmung der Bevölkerung um ein im Vergleich zur saisonalen Influenza nicht deutlich stärkeres pandemisches Geschehen handelt. Es ist nicht vorhersehbar, welche Erkrankungsschwere vorliegen muss, damit sich ein größerer Teil der Bevölkerung für eine Impfung mit einem pandemischen (ggf. adjuvantierten) Impfstoff entscheidet, nicht zuletzt, da die Risikowahrnehmung in der Bevölkerung auch stark durch die Aufbereitung des Geschehens in den Medien beeinflusst wird.

Da sich die Kenntnis über die Pathogenität des Erregers erst im Laufe einer Pandemie ergibt und sich fortlaufend ändern kann, ist auch die Impfabzeptanz in der Bevölkerung ein dynamischer Prozess. Dass die Bedenken gegenüber den pandemischen Impfungen auch nachhaltige Wirkungen auf die saisonalen Influenzaimpfquoten haben könnte, hat sich möglicherweise in den Folgejahren der Pandemie gezeigt: Insgesamt wurde eine geringere bzw. seit 2009/10 stetig abnehmende Inanspruchnahme der saisonalen Influenzaimpfstoffe beobachtet (Stand 2013) [56-58].

8.5.2. Herausforderungen für ein pandemisches Impfstoffkonzept

Der Beurteilung verschiedener Impfstoffe/Impfstoffklassen liegen folgende prinzipielle Überlegungen und Erwägungen für ein angemessenes flexibles Impfstoffkonzept zugrunde: Sowohl die Pathogenität neu auftretender Influenzavirusvarianten als auch der bestehende Immunstatus

der Bevölkerung gegenüber einem neu auftretenden potenziell pandemischen Virus sind nicht vorhersagbar und können grundsätzlich unterschiedliche Impfkonzeppte erfordern, die einen direkten Einfluss auf die Versorgungsdichte der Bevölkerung auf Basis der zur Verfügung stehenden Produktionskapazitäten haben.

Folgende prinzipielle Aspekte gilt es dabei zu berücksichtigen:

- ▶ Die Anzahl zu verabreichender Impfstoffdosen und die Antigenmenge pro Dosis. Diese orientiert sich im Wesentlichen daran, ob eine vollständige Grundimmunisierung mit zwei Impfstoffdosen erforderlich ist (bei einer immunologisch naiven Bevölkerung) oder ob – aufgrund einer bereits vorbestehenden Basisimmunität – eine bloße Auffrischung mit einer Dosis ausreichend ist.
- ▶ Die Berücksichtigung unterschiedlicher Alters- und Risikogruppen.
- ▶ Die Art und Formulierung der Impfstoffe (z. B. inaktivierte Impfstoffe, lebend-attenuierte Impfstoffe, Wirkverstärker, ...) zur Erzielung einer möglichst hohen Immunogenität und Schutzwirkung bei ausreichender Sicherheit mit der erforderlichen Dosenanzahl.
- ▶ Die Pathogenität eines neu auftretenden Virus für den Menschen bestimmt ganz wesentlich das spezifische Risiko-Nutzen-Verhältnis für den Pandemieimpfstoff. Dabei gilt es zu berücksichtigen, dass die Pathogenität von Influenzaviren das Ergebnis eines hochkomplexen Zusammenspiels individueller Virus- und Wirtsfaktoren und somit für neue Virusvarianten nur sehr begrenzt prognostizierbar ist [59, 60]. Als prinzipielle Vorgabe kann hierbei gelten, dass zum Schutz der Bevölkerung vor einem leicht übertragbaren hoch-pathogenen Virus mit hoher Morbidität und/oder Mortalität Impfstoffnebenwirkungen in stärkerem Maße tolerabel erscheinen als im Falle eines nur wenig pathogenen Virus mit eingeschränkter Übertragbarkeit von Mensch zu Mensch.

Die Erfahrungen der zurückliegenden Influenzapandemie (H1N1) 2009 und die zuvor auf der Basis von H5N1-Influenzaviren durchgeführten

Impfstoffentwicklungsstudien mehrerer pharmazeutischer Unternehmen haben das Wissen über die Herstellung, Verfügbarkeit und die Anwendungsbereiche von Pandemieimpfstoffen sehr vorangetrieben und begünstigt [61, 62]. Gegenwärtig gibt es ein recht breites Arsenal von zugelassenen Impfstoffen bzw. solchen, die über eine sogenannte Musterimpfstoffzulassung der EMA verfügen.

Grundsätzlich bedarf es eines hochwirksamen Impfstoffs, der in möglichst kurzer Zeit in sehr hohen Dosenzahlen produzierbar und verfügbar ist. Die pandemischen Impfstoffkonzepte sollten daher nach Möglichkeit so flexibel gestaltet werden, dass sie sowohl leichten, mittleren als auch schwerwiegenden Pandemien ausreichend Rechnung tragen können. Die potenziellen Anwendungsbereiche und Bedeutungen einzelner Impfstoffe/Impfstoffgruppen im Pandemiefall werden im Folgenden ausführlicher erörtert.

8.5.2.1. Monovalente-Varianten der inaktivierten trivalenten saisonalen Impfstoffformulierungen

Monovalente, nicht-adjuvantierte Spalt- oder Untereinheitenimpfstoffe, die bis auf ihren nur einen Impfstamm umfassenden Gehalt an Impfviren identisch mit den entsprechenden saisonalen trivalenten inaktivierten Impfstoffen sind, eignen sich zur Auffrischung einer bereits vorhandenen Basisimmunität (s. Tab. 25). Solche Impfstoffe können in Bevölkerungsteilen, die nicht immunologisch naiv gegen das Pandemievirus sind, gute Dienste leisten und eine ausreichende Schutzwirkung induzieren. Die besondere Attraktivität solcher Impfstoffe erklärt sich in erster Linie durch ihr – aus den saisonalen Impfstoffen ersichtliches – günstiges Sicherheitsprofil. Es ist wichtig anzumerken, dass für solche monovalenten Impfstoffe gegenwärtig keine Zulassung besteht. Es ist aber zu vermuten, dass die hohe Ähnlichkeit dieser Impfstoffe mit ihren trivalenten saisonalen Varianten und der damit verfügbaren umfangreichen Datenlage eine Zulassung entscheidend vereinfachen und beschleunigen könnte.

Tabelle 25: Pandemische Influenzaimpfstoffe und Impfstoffkandidaten

Für Informationen zu zugelassenen pandemischen Influenzaimpfstoffen wird auf die Internetseite des PEI verwiesen (www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoff-impfstoffe-fuer-den-menschen/influenza-grippe/pandemische-influenzaimpfstoffe/pandemische-influenzaimpfstoffe-node.html).

Impfstoffart und Herstellung				Adjuvanz
Inaktivierte Impfstoffe	Monovalent	Embryonierte Hühnereier	Spaltvirus- oder Untereinheitenimpfstoffe	Nein
		Embryonierte Hühnereier	Spaltvirusimpfstoff	Ja (ASo ₃)
			Untereinheitenimpfstoff	Ja (MF59)
		Zellkultur: MDCK-Zellen	Untereinheitenimpfstoff	Ja (MF59)
		Zellkultur: Vero-Zellen	Ganzvirusimpfstoff	Nein
Lebend-attenuierte Impfstoffe (LAIV)	Monovalent	Embryonierte Hühnereier	Ganzvirusimpfstoff	Nein

8.5.2.2. Impfstoffe mit neuartigen Öl-in-Wasser-Adjuvanzen

Diese in der zurückliegenden H₁N₁-Pandemie massenhaft verwendeten adjuvantierten Impfstoffe stellen aufgrund ihrer recht breiten Einsetzbarkeit und der hohen Verfügbarkeit auch für zukünftige Planungen eine wertvolle Impfstoffoption für weite Teile der Bevölkerung dar. Der Großteil dieser Impfstoffe wird gegenwärtig in embryonierten Hühnereiern produziert, was eine hohe Antigenausbeute ermöglicht. Weiterhin erlaubt der Einsatz der wirkverstärkenden Öl-in-Wasser-Adjuvanzen die Reduzierung der pro Dosis zur Erzeugung einer adäquaten Immunantwort erforderlichen Antigenmenge, sodass aus der verfügbaren Antigenherstellungskapazität eine signifikant höhere Anzahl von Impfstoffdosen produziert werden kann [63, 64]. Die im Rahmen der zurückliegenden H₁N₁-Pandemie durchgeführten klinischen Untersuchungen haben bestätigt, dass diese Impfstoffe sehr effektiv zur Grundimmunisierung von immunologisch naiven Bevölkerungsteilen eingesetzt werden können, also im Falle des Auftretens eines völlig neuen Pandemievirus [65]. In dieser Übersichtsarbeit werden überdies Studien zitiert, die zeigen, dass diese Adjuvanzsysteme auch die Immunität gegenüber Driftvarianten des im Impfstoff enthaltenen Virus verstärken könnten.

8.5.2.3. Zellkultur-basierte Impfstoffe

Prinzipiell könnten diese Impfstoffe die Möglichkeit eröffnen, Engpässe in der Verfügbarkeit von embryonierten Hühnereiern, wie sie besonders im Pandemiefall aufgrund einer massiv gesteigerten Nachfrage auftreten können, zumindest partiell zu kompensieren [66]. Zellkultur-basierte Herstellungsverfahren erlauben darüber hinaus einen etwas früheren Produktionsbeginn, da hier nicht erst befruchtete Hühnereier beschafft und vorinkubiert werden müssen. Aus diesem Grund sind erste Dosiskontingente dieser Impfstoffe im günstigsten Fall etwa 2–4 Wochen früher verfügbar als die Ei-basierten Varianten. Jedoch ist die Gesamtausbeute bei Zellkultur-gestützten Herstellungsverfahren beim gegenwärtigen Stand der Technik in den meisten Fällen wesentlich geringer als bei der Produktion im Hühnerei. Impfstoffe aus Zellkultur könnten sich daher insbesondere zur Impfung bestimmter priorisierter Bevölkerungsgruppen am Pandemiebeginn (z. B. medizinisches Personal, besonders gefährdete Bevölkerungsgruppen, etc.) oder zum kurzfristigen Ausgleich vorübergehender Engpässe in der Versorgung mit Ei-basierten Impfstoffen eignen.

8.5.2.4. Impfstoff für Schwangere

Während der zurückliegenden H₁N₁-Pandemie war in Deutschland – bedingt durch die unzureichende Sicherheitsdatenlage für die weithin verwendeten Impfstoffe „Pandemrix“ und „Celvapan“ – ein spezieller Impfstoff für Schwangere beschafft und angewendet worden (hierbei handelte es sich um einen Ei-basierten Spaltimpfstoff, monovalent H₁N₁, nicht adjuvantiert, 15 µg HA pro Dosis). Mittlerweile liegen jedoch in ausreichendem Maße positive Erfahrungen und Berichte zur Anwendung von adjuvantierten Impfstoffen auch bei Schwangeren vor [53].

8.5.2.5. Pandemischer LAIV

Unter Berücksichtigung der überlegenen Schutzwirkung des lebend attenuierten saisonalen Impfstoffes in seronegativen Impfungen bis 6 Jahre könnte die Anwendung eines monovalenten Impfstoffes zum Schutz von Kindern (2–6 Jahre) gegen ein neuartiges Pandemievirus theoretisch eine alternative Option darstellen. Für einen solchen Impfstoff existiert gegenwärtig jedoch noch keine Zulassung. Gestützt auf die umfangreiche Datenbasis für den saisonalen trivalenten (LAIV) Impfstoff könnte für eine monovalente Variante von „Fluenz“ aber zeitnah eine Zulassung erfolgen. Inwieweit ein solcher monovalenter LAIV im Falle einer durch ein gänzlich neuartiges Influenzavirus ausgelösten Pandemie auch in weiteren Altersgruppen (ohne vorbestehende Basisimmunität) eine bessere Schutzwirkung entfalten könnte, kann nicht vorhergesagt werden und muss im Ereignisfall durch entsprechende klinische Untersuchungen untersucht werden.

8.5.3. Sicherheit pandemischer Impfstoffe

Adjuvanz ASO₃:

Aus einigen EU-Ländern (hauptsächlich Finnland, Schweden, Irland) wurde über das vermehrte Auftreten von Narkolepsiefällen nach der Impfung mit „Pandemrix“ überwiegend bei Kindern und Jugendlichen berichtet [67–69]. Vereinzelt wurden Fälle von Narkolepsie nach der Impfung mit Pandemrix auch bei jüngeren Erwachsenen verzeichnet [70]. In einer anderen Studie wird beschrieben, dass durch

α-Tocopherol, eine Komponente des Adjuvanz ASO₃, der Transkriptionsfaktor Nrf2 aktiviert wird, was zu einer verstärkten Expression von Hypocretin einerseits, aber durch eine Induktion der proteasomalen Aktivität andererseits zur verstärkten Generierung Hypocretin-spezifischer Fragmente führt. Weiterhin kommt es zu einer Verminderung der NF-kB-Aktivität und somit zu einer Sensitivierung für Apoptose [71]. Es gibt Hinweise darauf, dass die Entstehung einer Narkolepsie nach der Immunisierung von einer bestimmten genetischen Prädisposition (HLA-Typ DQB1*0602) begünstigt wird [72]. Bis zur Abklärung der genauen Genese der Narkolepsiemannifestation nach Anwendung eines ASO₃-haltigen Impfstoffes ist eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung der Anwendung in der Altersgruppe der unter 40-Jährigen besonders wichtig.

Grundsätzlich muss die Abwägung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses je nach Schweregrad einer Pandemie erfolgen. Im Zusammenhang mit der Anwendung des Adjuvanz MF59 wurden bislang keinerlei Hinweise auf das Auftreten von Narkolepsie nach einer Impfung verzeichnet; allerdings ist dabei zu berücksichtigen, dass die entsprechenden Impfstoffe „Focetria“ und „Celtura“ bisher in den relevanten Altersgruppen (Kinder und jüngere Erwachsene) in wesentlich geringeren Dosen- und Probandenzahlen als „Pandemrix“ verimpft wurden und eine sehr seltene Nebenwirkung wie Narkolepsie daher noch unentdeckt geblieben sein könnte. Dieses bisherige Fehlen jeglichen Narkolepsiesignals macht nach dem derzeitigen Erkenntnisstand jedoch MF59-haltige Impfstoffe grundsätzlich in allen Altersgruppen ab dem 6. Lebensmonat weiterhin einsetzbar. Gleichzeitig sollte die Anwendung MF59-haltiger Impfstoffe sehr genau beobachtet werden, um etwaig auftretende UAW-Signale unmittelbar detektieren zu können.

Thiomersal:

Thiomersal war über viele Jahrzehnte als Konservierungsmittel in inaktivierten Impfstoffen enthalten, um mikrobielle Kontaminationen zu verhindern. Dies stellte insbesondere für Impfstoffe in Mehrdosenbehältnissen eine wichtige Vorsichtsmaßnahme zur Patientensicherheit dar. Die gegenwärtig in Deutschland angewendeten Impfstoffe werden allerdings nahezu ausschließlich in Einzeldosenbehältnisse abgefüllt und sind daher überwiegend

thiomersalfrei oder enthalten nur solch geringe Mengen an Thiomersal, dass nahezu keine Quecksilberaufnahme mehr erfolgt. Die Situation ist jedoch anders bei Pandemieimpfstoffen, die überwiegend in Mehrdosenbehältnissen abgefüllt werden und daher in aller Regel der Zugabe von Thiomersal bedürfen.

Es wurde wiederholt die Sorge geäußert, dass der Zusatz von Thiomersal in Impfstoffen mit Autismus und neurologischer Entwicklungsverzögerung assoziiert sei. Basierend auf der Bewertung des derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnisstandes haben die Weltgesundheitsorganisation (WHO), das *Institute of Medicine* in den USA und die EMA jedoch übereinstimmend geschlussfolgert [73]:

- ▶ Die epidemiologischen Daten sprechen gegen einen Zusammenhang zwischen Thiomersal in Kinderimpfstoffen und Autismus.
- ▶ Der Nutzen Thiomersal-haltiger Impfstoffe ist deutlich höher als dieses hypothetische Risiko.

Das PEI hat in einer Publikation in der Zeitschrift „Bundesgesundheitsblatt“ ausführlich Stellung zur Frage von Thiomersal in Impfstoffen genommen und dargestellt, dass bis heute nach Verabreichung thiomersalhaltiger Impfstoffe nur Überempfindlichkeitsreaktionen bekannt geworden sind, die keinen Krankheitswert haben [74]. Vor diesem Hintergrund ist der wohlüberlegte und begründete Einsatz von Thiomersal in Pandemieimpfstoffen gerechtfertigt.

8.5.4. Zulassung eines pandemischen Impfstoffs einschließlich *Mock-up-Prinzip*

Es ist ein erklärtes Ziel, dass auch pandemische Impfstoffe über eine ordnungsgemäße Zulassung verfügen müssen, die das Ergebnis einer eingehenden wissenschaftlichen und regulatorischen Prüfung der gesamten relevanten Dokumentation zur Qualität sowie zu präklinischen und klinischen Eigenschaften ist. Eine solche intensive Prüfung wäre allerdings innerhalb des äußerst engen Zeitrahmens während einer schon bestehenden Pandemie nicht durchführbar. Daher wurde für die Zulassung von Pandemieimpfstoffen bei der europäischen Zulassungsbehörde EMA das Konzept

der Musterimpfstoffe (*Mock-up-Konzept*) entwickelt [61, 75]. Dieses Konzept ist eng an die Kriterien zur Zulassung und jährlichen Stammanpassung von saisonalen Influenzaimpfstoffen angelehnt. Prinzipiell können bei der Zulassung von Pandemieimpfstoffen nach diesem Konzept zwei Phasen unterschieden werden:

- ▶ In der interpandemischen Phase entwickelt der pharmazeutische Unternehmer einen „Muster“-Pandemieimpfstoff. Der Herstellungsprozess für das Impfantigen des Musterimpfstoffs beruht dabei in den meisten Fällen im Wesentlichen auf einem schon zugelassenen saisonalen Impfstoff. Der Musterimpfstoff ist dadurch gekennzeichnet, dass er als Impfvirus ein potenziell pandemisches Influenzaisolat enthält. Dem Verständnis des *Mock-up-Konzepts* zufolge ist dies ein Virusstamm, gegen den in der Bevölkerung möglichst keinerlei Immunität besteht, die Bevölkerung also weitestgehend immunologisch naiv ist, um so einer pandemischen Situation Rechnung zu tragen. Zur Erlangung einer Zulassung für einen solchen Musterimpfstoff ist ein komplettes Dossier mit allen relevanten Teilen und vollständigen Daten zur Qualität (Herstellungsprozess und -kontrollen) und ausgewählten Studienergebnissen zur Präklinik und Klinik einzureichen. Die Wirksamkeit und Sicherheit des Einsatzes neuartiger Adjuvanzen ist dabei durch experimentelle Daten ebenfalls angemessen zu belegen. Entsprechen sämtliche Angaben den wissenschaftlichen und regulatorischen Anforderungen, so wird für den Musterimpfstoff eine Zulassung „unter außergewöhnlichen Bedingungen“ gemäß Artikel 14 der EU Verordnung EG 726/2004 erteilt. Dabei handelt es sich nicht um einen Impfstoff gegen einen tatsächlich zirkulierenden Erreger, sondern vielmehr um ein „Impfstoffkonzept“, das erst im Falle einer Pandemie zum Tragen kommt. Darüber hinaus sind insbesondere die Anforderungen an die klinischen Daten für den Musterimpfstoff geringer als bei einer regulären Zulassung.
- ▶ Im Fall einer von der WHO erklärten Pandemie wird nun der Musterimpfstoff durch Integration des auslösenden pandemischen Virusstamms angepasst. Regulatorisch ähnelt dieser Vorgang der jährlichen Stammanpassung der saisonalen Impfstoffe und wird somit ebenfalls

über ein Variationsverfahren für eine größere Änderung des Typs-II gehandhabt. Für dieses Verfahren sind zunächst nur Angaben zum Herstellungsprozess erforderlich; klinische Daten können zu einem späteren Zeitpunkt vorgelegt werden. Auf diese Weise kann sehr rasch die Zulassung für den tatsächlichen Pandemieimpfstoff mit korrektem Impfvirusstamm auf der Basis der *Mock-up*-Zulassung ausgesprochen werden.

Dieses Verfahren wurde auch für die Zulassung der pandemischen H₁N₁-Impfstoffe im Jahr 2009 angewendet. Zunächst waren *Mock-up*-Zulassungen für eine Reihe von Impfstoffen gegen Infektionen mit Viren des Serotyps H₅N₁ („Vogelgrippe“) von der EMA und der Europäischen Kommission erteilt worden. Mit dem Auftreten des pandemischen H₁N₁-Virus wurden diese Zulassungen dann für diesen bestimmten Erreger angepasst. In der Zwischenzeit wurden diese ehemaligen Zulassungen „unter außergewöhnlichen Bedingungen“ auf Grundlage der mittlerweile äußerst umfangreichen klinischen Anwendungsdaten, die während der H₁N₁-Pandemie gewonnen wurden, in reguläre Zulassungen überführt. Die *Mock-up*-Zulassungen bestehen unter anderen Produktnamen als „regulatorisches Impfstoffkonzept“ weiter und können beim Auftreten von neuartigen Influenzaviren wiederum entsprechend weiterentwickelt werden. Eine Übersicht über zugelassene Pandemieimpfstoffe findet sich auf den Seiten der EMA [76].

8.5.5. Effektivität pandemischer Influenzaimpfstoffe 2009/10

Während der Pandemie 2009 konnten Wichmann et al. in Deutschland, wo überwiegend ein A/S03-adjuvantiertes Pandemieimpfstoff zur Anwendung kam, eine sehr hohe Impfeffektivität bei 14- bis 59-Jährigen von 97% (95%-KI: 92–98%) und bei über 60-Jährigen eine hohe Effektivität von 83% (95% KI: 71–91%) zeigen. Uphoff et al. konnten ebenfalls in Deutschland eine Impfeffektivität von 79–87% bei ≤14-Jährigen und eine Effektivität von 70–74% bei >14-Jährigen zeigen [14, 77]. Diese insgesamt hohe Impfeffektivität wurde in einer Vielzahl von internationalen Studien bestätigt [78–80].

8.5.6. Produktionskapazitäten und -zeit

Über die Herstellungskapazität der beschriebenen Impfstoffe von verschiedenen Impfstoffherstellern stehen nur in den wenigsten Fällen konkrete Informationen zur Verfügung, da die meisten Hersteller global agieren und ein Teil der Impfstoffproduktion auch an außereuropäische Länder abgegeben wird. Zur groben Abschätzung der Kapazitäten können eventuell die während der zurückliegenden H₁N₁-Pandemie durch die Kontrolllabore wöchentlich in Europa 2009 freigegebenen Impfstoffdosen herangezogen werden:

- ▶ Adjuvantierte, im Ei produzierte Impfstoffe: ca. 14 Millionen Dosen
- ▶ In Zellkultur produzierte Impfstoffe: ca. 1,5 Millionen Dosen
- ▶ LAIV: keine Angaben, da keine pandemische Produktion

Dabei ist es wichtig zu berücksichtigen, dass sich die Produktionsmengen und Antigenausbeuten nur in sehr begrenztem Maße von den saisonalen Erfahrungen ableiten lassen; so hat sich gezeigt, dass sich die pandemischen H₁N₁-Impfstämme nur sehr schlecht in embryonierten Hühnereiern und Zellkulturen vermehren ließen und die Produktionsmenge daher nur etwa 30% [81] der für den saisonalen H₁N₁-Subtyp kalkulierten Ausbeute entsprach. Konkretere Aussagen zu Produktionskapazitäten sind also immer Isolat-spezifisch und lassen sich somit erst einigermaßen präzise treffen, wenn ein konkretes Impfvirus bzw. eine Impfvirusreassortante identifiziert und auf ihre Replikationseigenschaften hin untersucht wurde. Auch weitere Faktoren wie z. B. der Abfüllmechanismus spielen eine Rolle.

Die zeitliche Abfolge der Schritte zur Produktion pandemischer Impfstoffe soll hier am Beispiel der H₁N₁-Pandemie des Jahres 2009/2010 beschrieben werden.

Die H₁N₁-Pandemie nahm ihren Anfang mit Fallberichten von menschlichen Infektionen in Mexiko Mitte März 2009 und anschließenden Berichten aus vielen weiteren Ländern ab der zweiten Aprilhälfte des Jahres 2009. Die WHO rief die Pandemiephasen 4 und 5 am 27. bzw. 29. April aus. Gleichzeitig

begannen die Aktivitäten zur Herstellung einer geeigneten H₁N₁pdm-Impfstoffsatvirusreassortante durch die von der WHO beauftragten Referenzlabore. Ein entsprechendes Saatvirus war Ende Mai 2009 verfügbar und konnte an die Impfstoffhersteller weitergereicht werden. In der Folge wurden Referenzantiserum und -Antigen, die für die Impfstofftestung und -freigabe unerlässlich sind, produziert und den Herstellern Ende Juni bzw. Anfang Juli zur Verfügung gestellt. Zwischenzeitlich war von der WHO am 11.06.2009 bereits die Pandemiestufe 6 erklärt worden, was die regulatorischen Prozesse zur Anpassung der Musterimpfstoffzulassungen zur Integration des H₁N₁pdm-Virus in Gang setzte. Die Zulassung der H₁N₁pdm-Varianten der in Deutschland angewendeten Impfstoffe „Pandemrix“ und „Celvapan“ erfolgte am 29.09.2009 bzw. am 06.10.2009. Erste Dosenkontingente dieser Impfstoffe waren dann ab der vorletzten Oktoberwoche 2009 in Deutschland verfügbar.

8.6. Adjuvanzien

Im Allgemeinen gelten Aluminiumsalze (Aluminiumhydroxid oder -phosphat) als klassische und vielfach verwendete Adjuvanzsubstanzen, um die Immunogenität und Schutzwirkung von Impfstoffen zu erhöhen. Es ist bekannt, dass Aluminiumsalze in Verbindung mit Influenzavirusantigenen keine nennenswerte adjuvantierende Wirkung entwickeln [82, 83]. Die inaktivierten saisonalen Influenzaimpfstoffe sind daher bis auf eine Ausnahme nicht adjuvantiert (s. Tab. 24).

Für Influenzaimpfstoffe werden Öl-in-Wasser-Adjuvanzien eingesetzt, die die Impfantigene in eine Emulsion einbinden und letztlich die Immunogenität des Impfstoffes signifikant erhöhen können [65]. Ein weiteres wichtiges Merkmal dieser Adjuvanzien ist ihre ausgeprägte Eignung zur Induktion einer robusten Grundimmunisierung (*priming*) in zuvor immunologisch naiven Impfungen. Diese Öl-in-Wasser-Adjuvanzien vermitteln ihre Wirkung auf die Immunantwort hauptsächlich auf eher indirektem Wege, indem sie eine verstärkte Cytokinproduktion im Impfling induzieren. Dies wiederum führt dann über eine vermehrte Rekrutierung und gesteigerte Aktivierung von Antigen-präsentieren-

den Zellen sowie B- und T-Zellen letztlich zu einer deutlich verstärkten Antikörperantwort [84].

Die beiden Hauptvertreter dieser Adjuvanzklasse sind „ASo₃“ und „MF59“. Klinische Studien mit einer Reihe von potenziell pandemischen Virusisolaten, unter anderen solche der Serotypen H₅N₁ und H₁N₁, belegen eindeutig, dass der Einsatz dieser neuartigen Adjuvanzien dazu geeignet ist, die antigenspezifische Antikörperantwort signifikant zu erhöhen. Für den Einsatz von MF59 konnte unter anderem gezeigt werden, dass eine Antikörperantwort erzeugt wird, die sowohl eine höhere Bindungskapazität zum Antigen aufweist als auch einen breiteren Epitopbereich abdeckt [83]. Der Einschluss solcher Adjuvanzien in den Impfstoff macht es daher möglich, die pro Impfdosis erforderliche HA-Antigenmenge deutlich zu verringern, ohne Einbußen bei der Immunogenität hinnehmen zu müssen. Selbst 3,75 µg HA (im Vergleich zu 15 µg HA in nicht adjuvantierten Impfstoffen) in Kombination mit ASo₃ führten nach Verabreichung von einer (H₁N₁) bzw. zwei Dosen (H₅N₁) im Impfling zur Ausbildung einer adäquaten Immunantwort. Diese Befunde beschreiben einen insbesondere für pandemische Impfstoffe äußerst wichtigen Nutzen der Adjuvanzanwendung, da dadurch aus der verfügbaren Antigenproduktionskapazität eine möglichst große Zahl von Impfdosen zum Schutz weiter Teile der Bevölkerung erzeugt werden kann.

Darüber hinaus zeigen die klinischen Studien auch, dass die Öl-in-Wasser-Adjuvanzien die Ausbildung einer kreuzreaktiven Immunität auch gegen Driftviren des Impfstammes fördern können. Dies konnte in zahlreichen Immunisierungsstudien mit Viren des Subtyps H₅N₁, die verschiedenen antigenetischen Untergruppen entstammten, eindeutig nachgewiesen werden [86, 87].

8.7. Neue Entwicklungen/universeller Influenzaimpfstoff

Neue Entwicklungen zeichnen sich insbesondere im Hinblick auf alternative Adjuvanzsysteme ab. Ein neuartiger Adjuvanzkandidat ist zum Beispiel die Substanz „Iscomatrix“. Noch liegen dem PEI keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und dem

Nebenwirkungsprofil dieses Adjuvanz vor, um eine fundierte Bewertung vornehmen zu können. Es ist absehbar, dass in Zukunft in zunehmendem Maße Adjuvanzen und neue Herstellungstechnologien für Pandemieimpfstoffe entwickelt werden [88]. Alle neuartigen Substanzen und Produktionsprozesse können nur nach eingehender intensiver Prüfung und auf der Grundlage einer sorgfältig vorgenommenen Risiko-Nutzen-Bewertung zur Anwendung gebracht werden. Einige innovative Ansätze und Konzepte werden im Folgenden näher beschrieben.

Gegenwärtige Impfstrategien gegen Influenza A zielen in erster Linie darauf ab, protektive Antikörper gegen die viralen Oberflächenproteine Hämagglutinin (HA) und Neuraminidase (NA) zu generieren. Dabei können seit 2013 18 verschiedene HA-Antigensubtypen (H1–H18) und 10 verschiedene NA-Antigensubtypen (N1–N10) unterschieden werden. Influenzaviren weisen eine hohe genetische Variabilität auf, bedingt durch die freie Kombinierbarkeit der 8 Gensegmente des Influenzavirus sowie die hohe Mutationstoleranz der viralen Oberflächenmoleküle. Die Herstellung saisonaler sowie (prä-) pandemischer Impfstoffe stellt daher eine große Herausforderung dar. Die aktuelle Forschung auf diesem Gebiet hat zum Ziel, Impfstoffe zu generieren, welche Antikörper gegen hochkonservierte Oberflächenstrukturen von Influenzaviren induzieren und somit geimpfte Individuen gegen viele verschiedene Influenzavirusstämme schützen sollten.

Kürzlich veröffentlichte Berichte zur Entwicklung eines universellen Grippeimpfstoffs beschreiben, dass es im HA-Molekül konservierte Epitope gibt, gegen die kreuzreagierende Antikörper gebildet werden können. So konnten monoklonale Antikörper von influenzageimpften Blutspendern gewonnen werden, die mehrere HA-Subtypen erkennen und Mäuse sowie Frettchen vor letalen Influenza-infektionen schützen [45, 89–93]. Daten aus (prä-) klinischen Studien liegen hierzu allerdings noch nicht vor. Grundsätzlich wäre die prophylaktische Anwendung solcher Antikörper in einer präpandemischen Situation in bestimmten Personengruppen denkbar (passive Immunisierung).

Bei der durch solche monoklonalen Antikörper erkannten Region des HA-Moleküls handelt es

sich um die sog. *stalk region*, eine Stielbereich, der unterhalb des globulären immundominanten Kopfbereichs des HA-Moleküls liegt und diesen mit der Membran des Viruspartikels verbindet. Bedingt durch diese Topologie ist dieser Bereich des Moleküls maskiert und unterliegt keinem starken Selektionsdruck durch das Immunsystem, was den hohen Konservierungsgrad dieser Region in verschiedenen HA-Subtypen erklärt. Inwieweit sich der Stielbereich tatsächlich als Impfantigen eignet, wird gegenwärtig in präklinischen Studien untersucht [88, 89]. Dazu werden sog. *headless*-HA-Moleküle hergestellt, denen der immundominante Kopfbereich fehlt und welche somit demaskierte Stielregionen aufweisen. Experimente in Mäusen zeigten, dass durch Immunisierung mit solchen HA-Molekülen eine Kreuzreaktivität gegen andere Influenza A-Virusstypen erzielt werden kann. Solche Antikörper können auch den letalen Verlauf von Infektionen mit hochpathogenen heterologen Influenzaviren verhindern [89]. Es besteht die Hoffnung, dass dieser Ansatz zu einer Vakzinierungsstrategie führen könnte, welche einen lange anhaltenden Schutz gegen antigenetisch unterschiedliche Influenzaviren vermittelt. Gegenwärtig ist dieser Ansatz jedoch in der experimentellen Laborphase und es liegen noch keine (prä-)klinischen Daten vor, die eine Einschätzung erlauben. Grundsätzlich ist jedoch davon auszugehen, dass bei einer Vakzinierung mit diesen Epitopen der Selektionsdruck, der dann auch gegen diese Epitope entstehen würde, wiederum zur Entstehung von Varianten und Driftmutanten führen würden, die dann eine Anpassung des Impfantigens erforderlich machen würde.

Neue Ergebnisse lassen jedoch erkennen, dass dieser Ansatz auch unerwartete Probleme mit sich bringen könnte. So zeigten Schweine, die mit einem Impfstoff geimpft worden waren welcher Antikörper gegen die Stielregion induzierte verstärkte Atemwegserkrankungen nach Infektion mit dem pandemischen pH1N1-Virus. Die durch diese Impfung induzierten Antikörper vermochten die Viren nicht zu neutralisieren, sondern, im Gegenteil, verstärkten sogar die Fusionsaktivität des infizierenden Virus [94]. Falls in weiteren Studien bestätigt werden kann, dass Antikörper gegen die Stielregion des HA-Moleküls die Infektionsaktivität von Viren verstärken können, würde die weitere Entwicklung derartiger Impfstoffe wohl schnell aufgegeben.

Weitere innovative Ansätze basieren darauf, den hochkonservierten Bereich des viralen M₂-Proteins als Impfantigen zu verwenden, der im Viruspartikel oberflächenexponiert ist. Es gelang, Antikörper gegen diesen Bereich des M₂-Moleküls zu generieren, welche im Mausmodell partiellen Schutz gegen Infektionen mit verschiedenen Influenzavirussubtypen vermitteln. Interessanterweise konnte die antigene Eigenschaft der kritischen M₂-Region deutlich erhöht werden, wenn Partikel-gekoppelte Peptide für Immunisierungen verwendet wurden [95,96].

Neben der Induktion protektiver Antikörper gegen HA, NA und ggf. M₂ kann die Induktion einer protektiven T-Zellantwort (zelluläre Immunantwort) ein Ansatz sein, der zu einer universellen Vakzine führt. Hierbei könnten auch virale Nicht-Oberflächenproteine mit hochkonservierten T-Zell-Epitopen Verwendung finden. Da bei diesem Ansatz in erster Linie konservierte T-Zellepitope als Ziel dienen, könnte auch dies zur Entwicklung einer universellen Vakzine führen [97–101]. Auch diese Ansätze sind gegenwärtig jedoch erst in der experimentellen Phase, sodass keine präklinischen Daten vorliegen.

8.8. Anhang/Zusatzmaterial

Exkurs: Präklinische und klinische Erprobung von Impfstoffen zur Zulassung

Präklinische Untersuchungen

Im Mittelpunkt dieser tierexperimentellen Untersuchungen stehen primäre pharmakologische Studien, aus denen sich Daten zur Dosiswirkungsbeziehung („Pharmakodynamik“) und möglicherweise auch für den Menschen geeignete Impfschemata ableiten lassen. Umfangreiche sekundäre pharmakologische Studien zur systemischen Verträglichkeit oder Organstudien zur Ermittlung der Antigenverteilung bzw. -anreicherung (Pharmakokinetik) werden für Impfstoffe in aller Regel nicht verlangt, da sie keine Erkenntnisse für die richtige Dosierung liefern. Darüber hinaus ist die mit wenigen Impfdosen verabreichte Substanzmenge sehr gering, sodass Anreicherungseffekte nicht zu erwarten sind. Bei lebend-attenuierten Impfstämmen ist allerdings die Kenntnis des Ausscheidungsprofils

nach der Verabreichung wichtig und sollte untersucht werden.

Von vordringlichem Interesse sind Studien zur lokalen und systemischen Toxizität nach einer und mehreren Impfungen. Für Impfstoffe, die auch an Schwangere verabreicht werden können, müssen Studien zur embryofötalen und perinatalen Toxizität durchgeführt werden. Mutagenitäts- und Karzinogenitätsstudien sind dagegen für die meisten Impfstoffe entbehrlich, da von keinem der Bestandteile von Impfstoffen mutagene oder karzinogene Wirkungen bekannt sind und die applizierte Substanzmenge niedrig ist. Werden bei der Impfstoffformulierung jedoch gänzlich neue Substanzen, wie Adjuvanzien oder Träger-substanzen, verwendet oder neuartige Verabreichungswege (z. B. intranasale oder intradermale Applikation) getestet, so muss ein deutlich aufwändigeres präklinisches Untersuchungsprogramm absolviert werden, das den potenziellen Gefahren dieser innovativen Technologien angemessen Rechnung trägt und somit auch weitergehende Untersuchungen einschließt, die für konventionelle Impfstoffe nicht gefordert werden.

Klinische Untersuchungen

Das klinische Studienprogramm für Impfstoffe folgt einem klar vorgegebenen Phasenkonzept:

Vor der Zulassung:

Phase-I-Studien: vorsichtiges Abschätzen der Immunogenität und Verträglichkeit an einer kleinen Studienpopulation von weniger als 100 gesunden Probanden.

Phase-II-Studien: Studien zur Dosisfindung und Verträglichkeit an einer größeren Anzahl von Probanden (mehrere Hundert).

Die ersten beiden Phasen dienen in erster Linie dazu, den prinzipiellen Nachweis einer Wirkung (*proof of concept*) zu erbringen und die Verträglichkeit, adäquate Wirkstoffdosierungen und die Anzahl der erforderlichen Teildosen zu ermitteln.

Phase-III-Studien: In diesen späteren klinischen Versuchsphasen (späte Phase-II und -III) wird ein Nachweis der Wirksamkeit und der Sicherheit des neuen Impfstoffs über groß angelegte Studien geführt. Die

erforderliche Probandenzahl zur Beurteilung des Sicherheitsprofils ist stets eine Fall-zu-Fall-Entscheidung. Der EMA-Leitfaden *Clinical evaluation of new vaccine* sieht generell eine Mindestzahl von 3.000 Impfungen vor der Zulassung vor, um Nebenwirkungen mit einer hinreichenden Sicherheit detektieren zu können. Bei neuartigen Impfstoffen werden diese Fallzahlen jedoch meist deutlich überschritten. Es werden nicht nur schwerwiegende, sondern auch nicht-schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in klinischen Prüfungen erfasst und beurteilt, da auch die Kenntnis, dass im Einzelfall hohes Fieber oder verstärkte Irritationen an der Einstichstelle auftreten können, wichtig ist, um die Verträglichkeit eines Impfstoffs angemessen beschreiben zu können. Der klinischen Überprüfung neuer Impfstoffe kommt eine elementare und vorrangige Bedeutung zu. Nur in der direkten Anwendung am Menschen lässt sich das genaue Wirkprofil eines neuen Impfstoffs unter authentischen Bedingungen ermitteln. Um dabei zu einer robusten Risiko-Nutzen-Bewertung zu gelangen, sind entsprechend umfangreiche klinische Datensätze vonnöten, die sich nur über ausreichend dimensionierte Verträglichkeitsstudien mit insgesamt 3.000 bis 5.000 Probanden generieren lassen (siehe oben). Besonders bei Impfstoffen mit neuartigen Bestandteilen oder solchen, für die kein anerkanntes Schutzkorrelat existiert, kann es zur

genauen Charakterisierung der erwünschten und unerwünschten Wirkungen nötig sein, wesentlich größere Probandenzahlen für die klinische Erprobung zu rekrutieren.

Nach der Zulassung:

Phase-IV-Studien: Phase-IV-Studien und nicht interventionelle Studien werden in der Regel nach der Markteinführung durchgeführt mit dem Ziel, etwaige Nebenwirkungen des Impfstoffs unter den Bedingungen der Praxisanwendung zu erfassen und bestimmte Risikosignale, die sich gegebenenfalls aus den Phase-III-Studien ergeben haben, näher zu untersuchen oder auch die gemeinsame Gabe mit gleichzeitig verabreichten anderen Impfstoffen umfassender zu beurteilen.

Die gesetzlichen Grundlagen zur Durchführung von klinischen Studien sind in den §§ 40–42a des AMG verankert. Eine ausführliche Anleitung zur Durchführung (Studiendesign und Prüfplan) und Auswertung von klinischen Studien im Rahmen der Prüfung von neuen Impfstoffen bietet ebenfalls der bereits erwähnte EU-Leitfaden *Clinical Evaluation of New Vaccines*: CHMP/VWP/164653/05.

Stand: 9.9.2015

8.9. Literatur

1. Grund S, Wichmann O, Mertens T, et al.: Konzepte, Wirksamkeit und Perspektiven pandemischer und nichtpandemischer Influenzaimpfungen. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 2013; 56(1): 76–86
2. Steinhoff MC, Omer SB, Roy E, et al.: Influenza immunization in pregnancy - antibody responses in mothers and infants. The New England journal of medicine 2010; 362(17): 1644–6
3. Robert Koch-Institut: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: August 2015. Mitteilung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut (RKI). Epid Bull 2015(34): 327–62
4. Van der Sande MA, Jacobi A, Meijer A, et al.: The 2009 influenza A (H1N1) pandemic. Management and vaccination strategies in The Netherlands. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 2013; 56(1): 67–75
5. Robert Koch-Institut: Impfung gegen die Neue Influenza A (H1N1). Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. Epid Bull 2009(41): 403–23
6. Robert Koch-Institut.: Impfung gegen die Neue Influenza A (H1N1). Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. Erneute Bewertung der Daten am 24.11.2009. Epid Bull 2009; 2009(50): 513–9
7. Robert Koch-Institut: Änderung der Empfehlungen zur Impfung gegen Influenza. Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. Epid Bull 2010(31): 299–309
8. Poggensee G, Reuss A, Reiter S: Überblick und Bewertung der verfügbaren Datenquellen zur Inzidenz impfpräventabler Krankheiten, zum Durchimpfungsgrad und zum Immunstatus in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 2009; 52:1019–1028
9. Reuss A, Walter D, Feig M, et al.: Influenzaimpfquoten der Saisons 2004/05, 2005/06 und 2006/07: Eine Sekundärdatenanalyse von Abrechnungsdaten der Kassenärztlichen Vereinigungen. Dtsch Arztebl Int. 2010 107(48)
10. Rieck T, Feig M, Eckmanns T, et al.: Vaccination coverage among children in Germany estimated by analysis of health insurance claims data. Hum Vaccin Immunother. 2014;10(2):476–84
11. Black S, Eskola J, Siegrist CA, et al.: Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunisation with pandemic H1N1 influenza vaccines. Lancet 2009; 374(9707): 2115–22
12. Bardage C, Persson I, Ortqvist A, et al.: Neurological and autoimmune disorders after vaccination against pandemic influenza A (H1N1) with a monovalent adjuvanted vaccine: population based cohort study in Stockholm, Sweden. BMJ (Clinical research ed) 2011; 343: d5956
13. Walter D, Böhmer MM, Heiden M, et al.: Monitoring pandemic influenza A(H1N1) vaccination coverage in Germany 2009/10 – results from thirteen consecutive cross-sectional surveys. Vaccine 2011; 29(23): 4008–12
14. Wichmann O, Stöcker P, Poggensee G, et al.: Pandemic influenza A(H1N1) 2009 breakthrough infections and estimates of vaccine effectiveness in Germany 2009–2010. Euro Surveill. 2010;15(18)
15. Schaade L, Reuß A, Haas W, Krause G: Pandemieplanung. Was haben wir aus der Pandemie (H1N1) 2009 gelernt? Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 2010; 53(12): 1277–82
16. Dudareva S, Schweiger B, Thamm M, et al.: Prevalence of antibodies to 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus in German adult population in pre- and post-pandemic period. PloS one 2011; 6(6): e21340
17. Blümel B, Schweiger B, Dehnert M, et al.: Age-related prevalence of cross-reactive antibodies against influenza A(H3N2) variant

- virus, Germany, 2003 to 2010. *Euro Surveill* 2015; 20(32)
18. Europäische Richtlinie 2001/83/EG: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_de.pdf
 19. Deutsches Arzneimittelgesetz: www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/index.html
 20. Europäische Verordnung 1234/2008: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2008_1234/reg_2008_1234_de.pdf
 21. European Medicines Agency (EMA): Explanatory note on the withdrawal of the Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza Vaccines and of the core SmPC/PL for inactivated seasonal influenza vaccines 2014 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500161022.pdf
 22. CMDh best practice guide for mutual recognition procedures: http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMDh_h_/procedural_guidance/Variations/CMDh_094_2003_Rev.20_2013_04_cl.pdf
 23. Pfeleiderer M: Grippe-Impfstoffe. Herstellung, Zulassung und Weiterentwicklung. *Pharmazie in unserer Zeit* 2011; 40(2): 126–34
 24. Belshe RB: The need for quadrivalent vaccine against seasonal influenza. *Vaccine* 2010; 28 Suppl 4: D45–53
 25. Maassab HF, Bryant ML: The development of live attenuated cold-adapted influenza virus vaccine for humans. *Reviews in medical virology* 1999; 9(4): 237–44
 26. FDA approval letter for Influenza Virus Vaccine Live, intranasal: <http://www.fda.gov/Biologics-BloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm094047.htm>
 27. Wagner R, Pfeleiderer M: Reproducibility of assays for influenza vaccine immunogenicity determination: progress towards consistency. *Expert review of vaccines* 2012; 11(8): 881–3
 28. Beyer WE, McElhaney J, Smith DJ, et al.: Cochrane re-arranged: support for policies to vaccinate elderly people against influenza. *Vaccine* 2013; 31(50): 6030–3
 29. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, et al.: Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious diseases* 2012; 12(1): 36–44
 30. Valenciano M, Ciancio B: I-MOVE: a European network to measure the effectiveness of influenza vaccines. *Euro Surveill* 2012; 17(39)
 31. Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, et al.: Vaccines for preventing influenza in healthy children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012; 8: Cdo04879
 32. Sasaki S, He XS, Holmes TH, et al. Influence of prior influenza vaccination on antibody and B-cell responses. *PloS one* 2008; 3(8): e2975
 33. Ohmit SE, Petrie JG, Malosh RE, et al.: Influenza vaccine effectiveness in the community and the household. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2013; 56(10): 1363–9
 34. Beyer WE, de Bruijn IA, Palache AM, et al.: Protection against influenza after annually repeated vaccination: a meta-analysis of serologic and field studies. *Archives of internal medicine* 1999; 159(2): 182–8
 35. Skowronski DM, Janjua NZ, De Serres G: Understanding suboptimal influenza vaccine effectiveness within the agent, host, and environment paradigm. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2013; 57(3): 476–7
 36. Remschmidt C, Wichmann O, Harder T: Methodological quality of systematic reviews on influenza vaccination. *Vaccine* 2014; 32(15): 1678–84
 37. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al.: Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC medical research methodology* 2007; 7: 10
 38. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Rivetti A, et al.: Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2010; (7): Cdo01269
 39. Falkenhorst G, Harder T, Remschmidt C, et al.: Background paper to the recommendation for the preferential use of live-attenuated influenza vaccine in children aged 2–6 years in Germany. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 2013; 56(11): 1557–64
 40. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, et al.: Vaccines for preventing influenza in the

- elderly. The Cochrane database of systematic reviews 2010; (2): Cd004876
41. Phillips CJ, Woolpert T, Sevick C, et al.: Comparison of the effectiveness of trivalent inactivated influenza vaccine and live, attenuated influenza vaccine in preventing influenza-like illness among US military service members, 2006-2009. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2013; 56(1): 11–9
 42. Eick AA, Wang Z, Hughes H, et al.: Comparison of the trivalent live attenuated vs. inactivated influenza vaccines among U.S. military service members. *Vaccine* 2009; 27(27): 3568–75
 43. Hoft DF, Babusis E, Worku S, et al.: Live and inactivated influenza vaccines induce similar humoral responses, but only live vaccines induce diverse T-cell responses in young children. *The Journal of infectious diseases* 2011; 204(6): 845–53
 44. Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, et al.: Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *The New England journal of medicine* 2007; 356(7): 685–96
 45. Wang TT, Tan GS, Hai R, et al.: Vaccination with a synthetic peptide from the influenza virus hemagglutinin provides protection against distinct viral subtypes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2010; 107(44): 18979–84
 46. European Public assessment report der EMA für “Fluenz”: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/00101/human_med_001405.jsp&mid=WC0b01ac058001d125
 47. Puig-Barberà J, Natividad-Sancho A, Calabuig-Pérez J, et al.: MF59-adjuvanted and virosomal influenza vaccines for preventing influenza hospitalization in older people: comparative effectiveness using the Valencia health care information system. *Vaccine*. 2013 Aug 20;31(37):3995–4002
 48. McElhaney JE, Beran J, Devaster JM, et al.: AS03-adjuvanted versus non-adjuvanted inactivated trivalent influenza vaccine against seasonal influenza in elderly people: a phase 3 randomised trial. *The Lancet Infectious diseases* 2013; 13(6): 485–96
 49. Mannino S, Villa M, Apolone G, et al.: Effectiveness of adjuvanted influenza vaccination in elderly subjects in northern Italy. *American journal of epidemiology* 2012; 176(6): 527–33
 50. UAW-Meldebogen: https://humanweb.pei.de/index_form.php?PHPSESSID=n534ttsiliffbu3dnggtzqpubp6ht32t
 51. UAW-Datenbank des Paul-Ehrlich-Instituts: www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/00101/WC500103709.pdf
 52. Prestel J, Mentzer D, Keller-Stanislawski B: Auswertung der UAW-Meldungen nach Impfung mit pandemischen Influenzaimpfstoffen. *Bulletin zur Arbeitssicherheit Informationen aus BfArM und PEI* 2010; (3): 3–8
 53. Moro PL, Tepper NK, Grohskopf LA, et al.: Safety of seasonal influenza and influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccines in pregnancy. *Expert review of vaccines* 2012; 11(8): 911–21
 54. Rowhani-Rahbar A, Klein NP, Baxter R: Assessing the safety of influenza vaccination in specific populations: children and the elderly. *Expert review of vaccines* 2012; 11(8): 973–84
 55. Prestel J, Volkens P, Mentzer D, et al.: Risk of Guillain-Barre syndrome following pandemic influenza A(H1N1) 2009 vaccination in Germany. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2014
 56. Böhmer MM, Walter D, Falkenhorst G, et al.: Barriers to pandemic influenza vaccination and uptake of seasonal influenza vaccine in the post-pandemic season in Germany. *BMC public health* 2012; 12: 938
 57. Jimenez-Garcia R, Esteban-Vasallo MD, Rodriguez-Rieiro C, et al.: Coverage and predictors of vaccination against 2012/13 seasonal influenza in Madrid, Spain: analysis of population-based computerized immunization registries and clinical records. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2014; 10(2): 449–55
 58. Tuppin P, Choukroun S, Samson S, et al.: [Vaccination against seasonal influenza in France in 2010 and 2011: decrease of coverage rates and associated factors]. *Presse medicale (Paris, France)* 1983) 2012; 41(11): e568–76
 59. Fukuyama S, Kawaoka Y: The pathogenesis of influenza virus infections: the contributions

- of virus and host factors. *Current opinion in immunology* 2011; 23(4): 481–6
60. Neumann G, Kawaoka Y: Host range restriction and pathogenicity in the context of influenza pandemic. *Emerging infectious diseases* 2006; 12(6): 881–6
 61. Pfeleiderer M: Pandemische Influenzaimpfstoffe. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 2010; 53(12): 1242–9
 62. Robertson JS, Engelhardt OG: Developing vaccines to combat pandemic influenza. *Viruses* 2010; 2(2): 532–46
 63. Mosca F, Tritto E, Muzzi A, Monaci E, et al.: Molecular and cellular signatures of human vaccine adjuvants. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008, 105:10501–10506
 64. Tritto E, Mosca F, De Gregorio E: Mechanism of action of licensed vaccine adjuvants. *Vaccine* 2009, 27:3331–3334
 65. Fox CB, Haensler J: An update on safety and immunogenicity of vaccines containing emulsion-based adjuvants. *Expert review of vaccines* 2013; 12(7): 747–58
 66. Minor PD: Vaccines against seasonal and pandemic influenza and the implications of changes in substrates for virus production. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2010; 50(4): 560–5
 67. Miller E, Andrews N, Stellitano L, et al.: Risk of narcolepsy in children and young people receiving AS03 adjuvanted pandemic A/H1N1 2009 influenza vaccine: retrospective analysis. *BMJ (Clinical research ed)* 2013; 346: f794
 68. Wijnans L, Lecomte C, de Vries C, et al.: The incidence of narcolepsy in Europe: before, during, and after the influenza A(H1N1)pdm09 pandemic and vaccination campaigns. *Vaccine* 2013; 31(8): 1246–54
 69. ECDC web page: Narcolepsy and pandemic vaccine. http://ecdc.europa.eu/en/activities/sciadvic/_layouts/forms/Review_DispForm.aspx?ID=716&List=a3216f4c-f040-4f51-9f77-a96046dbfd72
 70. Internetseite des PEI: Informationen zur Narkolepsie nach A/H1N1-Impfung: <https://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/narkolepsie/narkolepsie-inhalt.html>
 71. Masoudi S, Ploen D, Kunz K, et al.: The adjuvant component alpha-tocopherol triggers via modulation of Nrf2 the expression and turnover of hypocretin in vitro and its implication to the development of narcolepsy. *Vaccine* 2014; 32(25): 2980–8
 72. Singh AK, Mahlios J, Mignot E: Genetic association, seasonal infections and autoimmune basis of narcolepsy. *Journal of autoimmunity* 2013; 43: 26–31
 73. Informationen des PEI zu Thiomersal in Impfstoffen: <https://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/impfungen-impfstoffe/faq-antworten-impfkritische-fragen/impfung-quecksilber/impfung-quecksilber-thiomersal-inhalt.html>
 74. Weisser K, Bauer K, Volkens P, et al.: Thiomersal und Impfungen. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 2004; 47(12): 1165–74
 75. Mock-up-Konzept der EMA: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003869.pdf
 76. EMA web page: Vaccines for pandemic influenza: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000462.jsp&mid=W-Coboiaco58004b9ac
 77. Uphoff H, An der Heiden M, Schweiger B, et al.: Effectiveness of the AS03-adjuvanted vaccine against pandemic influenza virus A/(H1N1) 2009 – a comparison of two methods; Germany, 2009/10. *PLoS one* 2011; 6(7): e19932
 78. Ortqvist A, Berggren I, Insulander M, et al.: Effectiveness of an adjuvanted monovalent vaccine against the 2009 pandemic strain of influenza A(H1N1)v, in Stockholm County, Sweden. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2011; 52(10): 1203–11
 79. Skowronski DM, Janjua NZ, De Serres G, et al. Effectiveness of AS03 adjuvanted pandemic H1N1 vaccine: case-control evaluation based on sentinel surveillance system in Canada, autumn 2009. *BMJ (Clinical research ed)* 2011; 342: c7297
 80. Simpson CR, Ritchie LD, Robertson C, et al.: Effectiveness of H1N1 vaccine for the prevention of pandemic influenza in Scotland, UK: a retro-

- spective observational cohort study. *The Lancet Infectious diseases* 2012; 12(9): 696–702
81. Partridge J, Kieny MP, World Health Organisation H5N1TF: Global production of seasonal and pandemic (H1N1) influenza vaccines in 2009-2010 and comparison with previous estimates and global action targets. *Vaccine* 2010; 28:4709–4712
 82. Zhu FC, Wang H, Fang HH, et al.: A novel influenza A (H1N1) vaccine in various age groups. *The New England journal of medicine* 2009; 361(25): 2414–23
 83. Bresson JL, Perronne C, Launay O, et al.: Safety and immunogenicity of an inactivated split-virion influenza A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) vaccine: phase I randomised trial. *Lancet* 2006; 367(9523): 1657–64
 84. Coffman RL, Sher A, Seder RA: Vaccine adjuvants: putting innate immunity to work. *Immunity*. 2010 Oct 29;33(4):492–503
 85. Khurana S, Verma N, Yewdell JW, et al.: MF59 adjuvant enhances diversity and affinity of antibody-mediated immune response to pandemic influenza vaccines. *Science translational medicine* 2011; 3(85): 85ra48
 86. Vesikari T, Forsten A, Herbinger KH, et al.: Safety and immunogenicity of an MF59((R))-adjuvanted A/H5N1 pre-pandemic influenza vaccine in adults and the elderly. *Vaccine* 2012; 30(7): 1388–96
 87. Leroux-Roels G: Prepandemic H5N1 influenza vaccine adjuvanted with AS03: a review of the pre-clinical and clinical data. *Expert opinion on biological therapy* 2009; 9(8): 1057–71
 88. Lambert LC, Fauci AS: Influenza vaccines for the future. *The New England journal of medicine* 2010; 363(21): 2036–44
 89. Steel J, Lowen AC, Wang TT, et al.: Influenza virus vaccine based on the conserved hemagglutinin stalk domain. *mBio* 2010; 1(1)
 90. Eggink D, Goff PH, Palese P: Guiding the immune response against influenza virus hemagglutinin toward the conserved stalk domain by hyperglycosylation of the globular head domain. *Journal of virology* 2014; 88(1): 699–704
 91. Krammer F, Palese P: Influenza virus hemagglutinin stalk-based antibodies and vaccines. *Current opinion in virology* 2013; 3(5): 521–30
 92. Margine I, Krammer F, Hai R, et al.: Hemagglutinin stalk-based universal vaccine constructs protect against group 2 influenza A viruses. *Journal of virology* 2013; 87(19): 10435–46
 93. Dreyfus C, Laursen NS, Kwaks T, et al.: Highly conserved protective epitopes on influenza B viruses. *Science (New York, NY)* 2012; 337(6100): 1343–8
 94. Khurana S, Loving CL, Manischewitz J, et al.: Vaccine-induced anti-HA2 antibodies promote virus fusion and enhance influenza virus respiratory disease. *Science translational medicine* 2013; 5(200): 200ra114
 95. Ekiert DC, Friesen RH, Bhabha G, et al.: A highly conserved neutralizing epitope on group 2 influenza A viruses. *Science (New York, NY)* 2011; 333(6044): 843–50
 96. Schneemann A, Speir JA, Tan GS, et al.: A virus-like particle that elicits cross-reactive antibodies to the conserved stem of influenza virus hemagglutinin. *Journal of virology* 2012; 86(21): 11686–97
 97. Kramps T, Probst J: Messenger RNA-based vaccines: progress, challenges, applications. *Wiley interdisciplinary reviews RNA* 2013; 4(6): 737–49
 98. Petsch B, Schnee M, Vogel AB, et al.: Protective efficacy of in vitro synthesized, specific mRNA vaccines against influenza A virus infection. *Nature biotechnology* 2012; 30(12): 1210–6
 99. Antrobus RD, Lillie PJ, Berthoud TK, et al.: A T cell-inducing influenza vaccine for the elderly: safety and immunogenicity of MVA-NP+M1 in adults aged over 50 years. *PloS one* 2012; 7(10): e48322
 100. Gilbert SC: T-cell-inducing vaccines - what's the future. *Immunology* 2012; 135(1): 19–26
 101. Berthoud TK, Hamill M, Lillie PJ, et al. Potent CD8+ T-cell immunogenicity in humans of a novel heterosubtypic influenza A vaccine, MVA-NP+M1. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2011; 52(1): 1–7

9. Pandemierelevante Arzneimittel

Zusammenfassung

Derzeit stehen in Deutschland drei verschiedene antivirale Wirkstoffe für die Prophylaxe und Therapie der Influenza zur Verfügung: Amantadin, Oseltamivir und Zanamivir. Wegen schneller Resistenzentwicklung unter der Anwendung sowie der aktuellen Resistenzsituation wird Amantadin in den letzten Jahren jedoch nicht mehr empfohlen. Darüber hinaus ist auch das Wirkungsspektrum von Amantadin schmaler (nur Influenza A) und die Verträglichkeit schlechter als die der Neuraminidasehemmer.

Bei Anwendung zur Prophylaxe der Influenza liegt die protektive Wirksamkeit der antiviralen Arzneimittel etwa zwischen 60 % und 90 %. Die Schutzwirkung der antiviralen Arzneimittel besteht nur so lange, wie das Arzneimittel angewendet wird. Die Sicherheit der Neuraminidasehemmer in der Langzeitanwendung bis zu 16 Wochen wurde gezeigt.

Für die Therapie der Influenza haben die antiviralen Arzneimittel in randomisierten kontrollierten Studien (*randomized controlled trials*; RCTs) insgesamt eine moderate Wirksamkeit mit einer Verkürzung der Krankheitsdauer von 0,5 bis 1,5 Tagen gezeigt. In einzelnen Patientengruppen war die Wirksamkeit deutlicher; in anderen geringer ausgeprägt, beziehungsweise nicht nachweisbar. Die gezeigten Effekte sind darüber hinaus zum Teil für Oseltamivir und Zanamivir in den verschiedenen Populationen unterschiedlich.

Bronchitiden bei Erwachsenen und Otitis media bei Kindern traten tendenziell seltener auf. Im Hinblick auf Pneumonien werden in den RCTs bei Erwachsenen positive Effekte gezeigt. Diese sind jedoch nicht unstrittig, da in einigen Studien diese vorgenannten Influenzaskomplikationen nicht durch die Studienärzte selbst diagnostiziert, sondern von den Studienteilnehmern berichtet wurden. Ein Einfluss auf das Auftreten schwerer Erkrankungsverläufe oder die Mortalität wurde in RCTs nicht gezeigt. Deutliche

Hinweise auf einen positiven Einfluss der Neuraminidasehemmer ergeben sich aus einer Vielzahl von zum Teil qualitativ sehr guten Beobachtungsstudien. Dieser Studientyp hat verschiedene Vorzüge, wie z. B. die Untersuchung von Arzneimitteln unter Alltagsbedingungen, der Möglichkeit mehr Patienten gegebenenfalls über längere Zeiträume nachzuverfolgen und der Generierung von Daten in Situationen, in denen eine Kontrollgruppe ethisch nicht vertretbar erscheint wie z. B. bei schwerkranken Patienten. Methodisch bedingt bleibt es bei diesem Studientyp jedoch letztlich unklar, inwiefern die Ergebnisse durch unbekannte und daher nicht in die Auswertung eingehende Einflussfaktoren verzerrt worden sein könnten. In Ermangelung von Daten aus RCTs können sie aber für die Pandemieplanung dennoch wertvolle Hinweise liefern.

Es wurde eine Verminderung der Virusausscheidung unter antiviralen Arzneimitteln festgestellt, deren Bedeutung für die Verhinderung von Infektionsübertragungen aber bislang nicht geklärt ist.

In Ermangelung anderer Therapieoptionen können die gezeigten Effekte sowohl für den einzelnen Anwender wie auch für die Gesellschaft in einer Pandemiesituation relevant sein.

Das Nebenwirkungsprofil der antiviralen Arzneimittel ist für die Neuraminidasehemmer besonders aufgrund der breiten therapeutischen Anwendung während der Pandemie A(H1N1) (2009) gut charakterisiert: Insgesamt sind die Nebenwirkungen der Neuraminidasehemmer geringer als die von Amantadin. Bei Amantadin stehen neuropsychiatrische Effekte im Vordergrund; für Oseltamivir sind insbesondere unerwünschte Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt, die Haut und auch neuropsychiatrische Wirkungen beschrieben; unter Zanamivir wurden sehr häufig unerwünschte Wirkungen auf die Haut und den Respirationstrakt,

wie Bronchospasmus, beschrieben (vgl. Kap. 1.3.1.7, 1.3.2.9).

Insgesamt wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis, insbesondere für die Neuraminidasehemmer, als positiv bewertet. Die Indikation zur Anwendung antiviraler Arzneimittel muss unter Abwägung der Eigenschaften der zirkulierenden Viren, wie Übertragbarkeit, Virulenz und Resistenz/Sensibilität, sowie der individuellen Risikokonstellation des Patienten, bedingt z. B. durch Alter, Vor- und Begleiterkrankungen, gestellt werden. Hier sind die gültigen Emp-

fehlungen der jeweiligen Fachgesellschaften zu beachten. Aktuelle Empfehlungen zur Anwendung antiviraler Arzneimittel während der jeweiligen saisonalen Influenzaepidemie sind für Deutschland verfügbar [1] und finden sich darüber hinaus beispielsweise auf den Internetseiten des *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) und den *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) [2, 3].

Die antibiotische Therapie der Influenza-assoziierten Pneumonie erfolgt entsprechend der S3-Leitlinie zur ambulant erworbenen Pneumonie [4].

9.1. Antivirale Arzneimittel

Erfahrungen aus der Influenzapandemie A(H1N1)pdm09 haben gezeigt, dass derzeit selbst unter optimalen Entwicklungsbedingungen etwa sechs Monate zwischen dem Auftreten des Pandemievirus und der ersten Anwendung eines pandemischen Impfstoffes vergehen. Bei zukünftigen Pandemien ist zudem ungewiss, wie gut diese Vakzine schützen wird. Daher können antivirale Arzneimittel für das Individuum und die Gesellschaft Bedeutung haben, um vor allem in der ersten Welle die Mortalität und Morbidität in der Bevölkerung zu reduzieren. Bei bereits Erkrankten stellen antivirale Arzneimittel derzeit die einzige Möglichkeit zur spezifischen Behandlung dar. Während der Pandemie 2009/10 wurden beispielsweise 22 % der übermittelten Fälle mit einer laborbestätigten Influenza A(H1N1)pdm09-Infektion mit antiviralen Arzneimitteln behandelt [5].

Im Folgenden werden die derzeit in Deutschland verfügbaren antiviralen Arzneimittel, ihr Wirkmechanismus und ihre pharmakologischen Besonderheiten sowie die verfügbare Evidenz in Hinblick auf ihre Wirksamkeit und Sicherheit dargestellt. Letzteres erfolgt anhand von Fragen, die für den potenziellen Einsatz dieser Mittel in einer Pandemie aus klinischer Sicht von besonderer Bedeutung sind.

9.1.1. In Deutschland zugelassene antivirale Arzneimittel

Gegen Influenzaviren wirkende Arzneimittel sind die Neuraminidasehemmer Zanamivir und Oseltamivir sowie der M2-Membranproteinhemmer Amantadin. Neuraminidasehemmer wirken sowohl gegen Influenza A- als auch gegen Influenza B-Viren, Amantadin ist nur gegen Influenza A-Viren wirksam. Vor allem wegen der schnellen Resistenzentwicklung unter der Anwendung beziehungsweise der aktuellen Resistenzsituation und der schlechten Verträglichkeit wird die Anwendung von Amantadin in den letzten Jahren nicht mehr empfohlen [6-8].

Zanamivir:

Bislang ist in Deutschland lediglich ein Zanamivir-enthaltendes Fertigarzneimittel zur Therapie und Prophylaxe der Influenza A und B für Kinder ab 5 Jahren und Erwachsene erhältlich. Zanamivir wird inhalativ angewendet, da es bei oraler Gabe kaum resorbiert wird. Hierfür enthält jede Packung des Arzneimittels neben dem in Blistern eingeschweißten Zanamivirpulver zur Inhalation, auch den passenden Inhalator. Als Fertigarzneimittel hat es eine Haltbarkeitsdauer von 7 Jahren.

Oseltamivir:

Fertigarzneimittel mit Oseltamivir werden in Deutschland als Hartkapseln in unterschiedlichen

Stärken (30 mg, 45 mg und 75 mg) und Pulver zur Herstellung einer Suspension zur oralen Anwendung (12 mg/ml und 6 mg/ml) vermarktet. Die zugelassene Indikation umfasst die Therapie und die Prophylaxe der Influenza A und B für Erwachsene und Kinder ab einem Jahr. Während einer Pandemie ist derzeit die Anwendung auch bei Kindern ab dem zweiten Lebensmonat zugelassen. Die Osteltamivir-enthaltenden Hartkapseln sind 7 Jahre, das nicht rekonstituierte Pulver zur oralen Anwendung 2 Jahre haltbar. Für die Bevorratung für den Pandemiefall wurde außerdem Oseltamivir-Wirkstoffpulver (*Active Pharmaceutical Ingredient*) verwendet. Hierbei handelt es sich um eine Vorstufe des fertigen Arzneimittels, welches im Bedarfsfall zu einer zur Anwendung geeigneten Lösung verarbeitet wird.

Amantadin:

Verschiedene Amantadin-enthaltende Präparate, in der Regel 100 mg (Film-) Tabletten, sind in Deutschland neben der Anwendung bei Morbus Parkinson auch für die Therapie und Prophylaxe der Influenza A (ab dem 5. Lebensjahr) zugelassen. Amantadin-haltige Arzneimittel sind 5 Jahre haltbar.

9.1.2. Wirkmechanismen

Neuraminidasehemmer blockieren ein virales Enzym, die Neuraminidase, wodurch die Loslösung neu gebildeter Viren aus den infizierten Zellen sowie die »Beweglichkeit« der Viren im Bronchialsekret vermindert werden. *In vitro*-Daten weisen auf die Wirksamkeit der beiden Neuraminidasehemmer auf alle bisher bekannten Neuraminidasen (Influenza A: N1-N10 und Influenza B) hin, wobei Konzentrationen, die in den Tests für eine 50 %-ige Wachstumshemmung der Viren erforderlichen waren, teilweise sehr unterschiedlich waren (siehe Anhang 2). Untersuchungen an Mäusen und Frettchen zeigten Wirksamkeit gegen die verwendeten Subtypen von H1N1, H3N2 und H5N1 [9], und auch gegen H2N2, H9N2 und H7N7 [6].

Amantadin blockiert die Aktivität des viralen M2-Membrankanals, der in Influenza A-Viren, nicht aber in Influenza B-Viren vorhanden ist. Dadurch wird die Ansäuerung des Milieus im

Virusinneren und damit das sog. *Uncoating* der viralen RNA-Segmente aus dem Ribonukleoproteinkomplex und schließlich der Eintritt der viralen RNA in den Zellkern und damit die Vermehrung der Viren verhindert.

Eine wesentliche Voraussetzung für die therapeutische Wirkung beider Substanzklassen ist, dass möglichst frühzeitig nach Erkrankungsbeginn, am besten innerhalb der ersten 36 bis 48 Stunden, mit der Anwendung begonnen wird.

9.1.3. Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit antiviraler Arzneimittel

Zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit antiviraler Arzneimittel wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Cochrane Library, PubMed und Scopus durchgeführt (Zeitraum: bis 12. Juli 2013). Insgesamt wurden 209 systematische Reviews und Metaanalysen und 441 RCTs gefunden.

Die Auswahl und Bewertung der Literatur erfolgte anhand von Titel und Zusammenfassung hinsichtlich Qualität und Aktualität durch zwei unabhängige Wissenschaftler (bei Uneinigkeit Einbindung eines dritten Wissenschaftlers) unter Anwendung des Instruments AMSTAR (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) für systematische Reviews. Es verblieben 38 systematische Reviews und Metaanalysen, die die Ergebnisse der verbliebenen RCTs einschlossen.

Publizierte Informationen aus der Bewertung der Zulassungsunterlagen von Tamiflu und Relenza seitens der Zulassungsbehörden *European Medicines Agency* (EMA) (z. B. *European Public Assessment Report*) und *U. S. Food and Drug Administration* (FDA) (z. B. *Microbiological/Medical Review*) flossen ebenfalls in die Darstellung ein.

Zur Beschreibung des Effekts von Neuraminidasehemmern zur Verhinderung schwerer Influenzenerkrankungen, insbesondere Tod, wurden exemplarisch zwei Beobachtungsstudien, davon eine Metaanalyse von Daten aus der Pandemie 2009 eingeschlossen [10, 11].

Nach dem 12. Juli 2013 wurde eine umfassende Meta-Analyse von – auch unveröffentlichten – Studienberichten von RCTs zur therapeutischen Anwendung von Neuraminidasehemmern [12] und eine große Meta-Analyse von Beobachtungsdaten zur Anwendung von Neuraminidasehemmern bei hospitalisierten Patienten mit A(H1N1)pdm09-Virusinfektion [11] veröffentlicht, die auch für diese Darstellung berücksichtigt werden.

Von den nach erster Sichtung verbliebenen 38 systematischen Reviews wird als Basis für die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Neuraminidasehemmer das systematische Review systematischer Reviews von Michiels [13] verwendet, da dieses aktuell, umfassend und entsprechend AMSTAR von hoher Qualität ist. Die Autorin bezieht sich in ihrer Darstellung im Wesentlichen auf die sechs umfassenden systematischen Reviews [14–19].

Während des Verfassens dieses Kapitels wurde, wie oben beschrieben, seitens der Cochrane Collaboration eine überarbeitete Meta-Analyse zu Neuraminidasehemmern publiziert. Die Daten daraus ersetzen die bei Michiels wiedergegebenen Daten der Cochrane Meta-Analyse aus 2012.

Da Michiels nur die Auswertungen nach *Intent-to-treat* (Erklärung s. einleitender Passus zu 9.1.3.2) darstellt, wird ergänzend der umfassende *Health Technology Assessment Report* von Burch et al. [14] hinsichtlich der Auswertungen der Daten für die Fälle mit bestätigter Influenza herangezogen.

Die Daten zu Amantadin stammen aus zwei aktuellen Cochrane Reviews [20, 21]. Für die Frage, ob Neuraminidasehemmer die Virusausscheidung beeinflussen, wird darüber hinaus das Cochrane Review aus dem Jahr 2010 [22] herangezogen, da im aktuellsten Cochrane Review zu diesem Aspekt nicht Stellung genommen wird.

Die Qualität aller verwendeten systematischen Reviews ist nach AMSTAR als gut bis sehr gut zu bewerten.

Zu speziellen Aspekten werden auch die Ergebnisse aktueller randomisierter kontrollierter Studien berücksichtigt.

Die Effektstärken sind in den verschiedenen Meta-Analysen anhand unterschiedlicher Schätzer wiedergegeben; in einigen Auswertungen wurden die Effekte als *Odds ratio* (Quotenverhältnis; OR), in anderen als *Risk ratio* (relatives Risiko; RR) angegeben. Beide Schätzer nehmen Werte zwischen Null und ∞ an. Ein Wert von 1 bedeutet, dass das Risiko bzw. das Quotenverhältnis in beiden Gruppen gleich ist.

Bei hohen Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten eines Ereignisses liegen die Schätzer für die OR erheblich höher als das RR. Bei geringen Wahrscheinlichkeiten für ein Ereignis ($< 0,1$) sind OR und RR aber etwa in der gleichen Größenordnung (und der Wert für das OR ist immer kleiner als der für das RR). Dies trifft für die allermeisten der unten stehenden Auswertungen zu.

Daneben verwenden Wang et al. in ihrer Meta-Analyse als Effektschätzer die Risikodifferenz (RD). Dies ist hier die Differenz der Wahrscheinlichkeit für ein unerwünschtes Ereignis unter der experimentellen Behandlung minus der Wahrscheinlichkeit für ein unerwünschtes Ereignis unter der Standardbehandlung. Eine Risikodifferenz von Null bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit für das unerwünschte Ereignis in beiden Gruppen gleich groß ist. Bei einem Wert größer Null ist das Risiko für das unerwünschte Ereignis unter der Behandlung mit Neuraminidasehemmern höher als unter Placebo, bei einem negativen Wert ist es folglich andersherum.

9.1.3.1. Prophylaktische Wirksamkeit

Eine Prophylaxe gegen Influenza A ist grundsätzlich sowohl mit Oseltamivir und Zanamivir als auch mit Amantadin möglich. Wegen schneller Resistenzentwicklung unter der Anwendung sowie der aktuellen Resistenzsituation wird Amantadin in den letzten Jahren jedoch nicht mehr empfohlen. Indikationen für den prophylaktischen Einsatz antiviraler Arzneimittel können in der inter pandemischen Phase v. a. Influenzaausbrüche in Risikopopulationen (z. B. in Krankenhäusern und Altenheimen) sein.

Die dieser Auswertung zu Grunde liegenden Daten sind im Anhang dargestellt.

Die Anzahl der Studienteilnehmer bei den untersuchten Fragestellungen und Zielgruppen kann als hinreichend angesehen werden. Bei den zu Grunde liegenden Studien wurden teilweise jedoch Mängel, wie die unzureichende Beschreibung der Verblindung und fehlende Angaben zu Studienabbruchern festgestellt.

9.1.3.1.1. Wie wirksam sind antivirale Arzneimittel in der prophylaktischen Anwendung?

Die Bezeichnung „Risikopatienten“ bezieht sich in den unten aufgeführten Studien auf Bewohner von Langzeit-Gemeinschaftswohneinrichtungen, Patienten, die 65 Jahre oder älter sind und/oder an chronischen kardiovaskulären, respiratorischen oder renalen Erkrankungen leiden (s. Tab. 26).

Daneben gab es eine weitere Studie zur Ausbruchskontrolle mit Zanamivir bei 489 Pflegeheimbewohnern, von denen 10 % geimpft waren. Bei Anwendung an 14 aufeinanderfolgenden Tagen ergab sich ein relatives Erkrankungsrisiko von 0,68 (95 %-KI: 0,36–1,27) [23].

Zur prophylaktischen Anwendung bei immunsupprimierten Patienten gibt es lediglich einen RCT mit 475 Patienten. Dieser zeigt für Oseltamivir, in der üblichen Dosierung über 12 Wochen zur Prophylaxe angewendet, keinen signifikanten Unterschied im Auftreten bestätigter Influenzafälle zwischen Oseltamivir und Placebo [24].

Zusammenfassende Bewertung

Bei gesunden Erwachsenen zeigen die Untersuchungen eine gute prophylaktische Wirksamkeit der antiviralen Arzneimittel sowohl in der Postexpositions- wie auch in der Langzeitprophylaxe, wobei für Amantadin in den Studien keine klare Trennung nach Art der Prophylaxe gemacht wurde. Für Kinder und Risikopatienten ist die Evidenz teilweise lückenhaft; sofern vorhanden, zeigen aber auch hier die Daten eine gute prophylaktische Wirksamkeit. In der Langzeitprophylaxe bei älteren Risikopatienten wurde nur für Oseltamivir die Wirksamkeit belegt. Für Zanamivir zeigte sich zwar ein deutliches Ergebnis für den Schätzer des relativen Risikos – jedoch bei einem weiten Konfidenzintervall – sodass hier die Wirksamkeit nicht als belegt angesehen werden kann.

Tabelle 26: Ergebnisse systematischer Reviews zur Wirksamkeit der antiviralen Arzneimittel in der präventiven Anwendung (zu Grunde liegende Daten siehe Anhang 1a)

Intervention*	Relatives Risiko (95 %-Konfidenzintervall) [†]
Langzeitprophylaxe: Erwachsene	Oseltamivir: 0,24 bis 0,45 (0,09 bis 0,83) Zanamivir: 0,32 bis 0,39 (0,17 bis 0,70)
Postexpositionsprophylaxe: Erwachsene	Oseltamivir: 0,0 bis 0,20 (0,0 bis 0,44) Zanamivir: 0,21 bis 0,33 (0,13 bis 0,36)
Prophylaxe (PEP und Langzeit kombiniert): Erwachsene	Amantadin: 0,39 (0,24 bis 0,65)
Postexpositionsprophylaxe: Kinder	Oseltamivir: 0,36 (0,15 bis 0,84) Oseltamivir und Zanamivir: absolute Risikoreduktion: 8 % (5 %–12 %)
Langzeitprophylaxe: Kinder	Amantadin: 0,11 (0,04 bis 0,30)
Langzeitprophylaxe: ältere Risikopatienten	Oseltamivir: 0,08 (0,01 bis 0,63) Zanamivir: 0,20 (0,02 bis 1,72)
Langzeitprophylaxe: jugendliche/erwachsene Risikopatienten (68 % geimpft)	Zanamivir: 0,17 (0,07 bis 0,44)

*Die Anwendungsdauer beträgt zwischen 10 Tagen und 6 Wochen, ist jedoch nicht für alle Amantadin-Studien angegeben.

[†]Relatives Risiko für das Auftreten symptomatischer Influenzaerkrankungen

9.1.3.1.2. Spielt der Zeitpunkt der Anwendung eine Rolle für die Wirksamkeit?

Ein systematisches Review zu dieser Fragestellung gibt es nicht. Nur in einem RCT zur Postexpositionsprophylaxe mit Zanamivir wird dazu berichtet, dass die meisten Fälle von Versagen der Prophylaxe in den ersten Tagen der Zanamiviranwendung auftraten, was darauf hindeuten könnte, dass die Zeit zwischen Exposition und Beginn der Prophylaxe in diesen Fällen möglicherweise zu lang war [25].

9.1.3.1.3. Beeinflussen antivirale Arzneimittel die Virusausscheidung bei den erkrankten Kontakten?

In dem systematischen Cochrane Review zu Amantadin [20] werden die Ergebnisse einer Studie mit 79 Erwachsenen beschrieben. Danach beträgt das relative Risiko für Virusausscheidung zwischen Tag 2 und 5 (Nase/obere Luftwege) 0,68 (95 %-KI: 0,53–0,87).

Für die Neuraminidasehemmer gibt es keine Auswertungen in systematischen Reviews. In einem RCT erhielten 415 gesunde jugendliche und erwachsene Kontaktpersonen von insgesamt 163 bestätigten Influenzafällen Oseltamivir in prophylaktischer Dosierung. Es wurde eine Verringerung klinisch symptomatischer Influenzaerkrankungen bei den mit Oseltamivir behandelten Kontakten berichtet. Auch der Anteil der Kontaktpersonen, die Influenzaviren ausgeschieden, war geringer (protektive Wirksamkeit 84 %; 95 %-KI: 57 %–95 %) [26].

9.1.3.1.4. Für welche Virussubtypen wurde bisher klinische Wirksamkeit gezeigt?

Neuraminidasehemmer:

Während der Durchführung der randomisierten klinischen Studien zur prophylaktischen Anwendung der Neuraminidasehemmer wurden in der Bevölkerung beziehungsweise bei den Studien zur PEP bei den Indexfällen die Virussubtypen H1N1 (interpandemisch), H3N2 und Influenza B [17] nachgewiesen. Daneben gibt es Hinweise aus Beobachtungsstudien und Fallserien, dass

Oseltamivir auch auf H5N1, H7N3, H7N7 und H7N9 wirken könnte [27–30].

Amantadin:

Amantadin wirkt nur auf Influenza A-Viren. Klinische Daten zur Anwendung des M2-Inhibitors liegen für die Virussubtypen H1N1, H2N2 und H2N3 vor.

9.1.3.1.5. In welchem Maße entwickeln sich unter der prophylaktischen Anwendung antiviraler Arzneimittel Resistenzen?

Neuraminidasehemmer:

Ein systematisches Review/eine Meta-Analyse ist zu dieser Fragestellung nicht publiziert. In den zur Zulassung eingereichten RCTs (Studiencodes WV15799, WV15673 + 15967 und WV15825) wurden nur bei insgesamt 9 an Influenza erkrankten Anwendern von Oseltamivir und bei einem immunsupprimierten Patienten in den RCTs zu Zanamivir Resistenzen gefunden. Daraus lässt sich keine Schlussfolgerung hinsichtlich Resistenzentwicklung bei prophylaktischer Anwendung ziehen [31, 88] (s. a. 9.1.3.2.7.).

Amantadin:

Systematische Daten zur Resistenzentwicklung unter prophylaktischer Anwendung von Amantadin wurden nicht gefunden.

9.1.3.1.6. Welche klinisch relevanten Fragen zur prophylaktischen Anwendung antiviraler Arzneimittel können derzeit wegen fehlender/unzureichender Daten nicht beantwortet werden?

Systematische Daten zur prophylaktischen Anwendung antiviraler Arzneimittel bei bestimmten Risikopopulationen, wie beispielsweise Immunsupprimierten, sind lückenhaft; für kleine Kinder, Adipöse und Schwangere fehlen diese ganz [17]. Daher kann die Wirksamkeit der Prophylaxe mit antiviralen Arzneimitteln in diesen Gruppen derzeit nicht als belegt angesehen werden. Auch gibt es keine systematische Auswertung der Wirksamkeit bei PEP in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Anwendungsbeginns bezogen auf den Kontakt zum Erkrankten.

9.1.3.1.7. Wie ist die Verträglichkeit antiviraler Arzneimittel bei prophylaktischer Anwendung?

Tabelle 27: Verträglichkeit von Neuraminidasehemmern bei ansonsten gesunden Erwachsenen

Unerwünschtes Ereignis	Arzneimittel	Anzahl RCTs	Anzahl Teilnehmer	Effektschätzer	Punktschätzer (95 %-KI)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [#]	Oseltamivir	1 [17]	308	OR	0,33 (0,01 bis 8,02)
		3 [12]	2479	RR	0,94 (0,53 bis 1,66)
	Zanamivir	3 [17]	1107/3363/138*	OR	1,00 (0,06 bis 15,98)/ 1,07 (0,54 bis 2,11)/ 0,58 (0,15 bis 2,35)
		10 [12]	8225	RR	1,12 (0,65 bis 1,91)
Übelkeit	Oseltamivir	3 [17]	1039/308/548*	OR	1,70 (1,15 bis 2,50)/ 1,97 (0,61 bis 6,42)/ 1,08 (0,48 bis 2,40)
		4 [12]	3434	RR	1,96 (1,20 bis 3,20)
Erbrechen	Oseltamivir [1]	3	1039/308/548*	OR	3,24 (1,07 bis 9,88)/ 1,73 (0,52 bis 5,78)/ 1,23 (0,33 bis 4,54)
		4 [12]	3434	RR	1,96 (0,70 bis 5,22)
Durchfall	Oseltamivir [1]	2	308/548*	OR	0,69 (0,38 bis 1,25)/ 0,81 (0,34 bis 1,92)
		4 [12]	3434	RR	1,09 (0,64 bis 1,86)

[#] Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden in klinischen Studien standardmäßig solche Ereignisse bezeichnet, die den Tod eines Probanden zur Folge haben, unmittelbar lebensbedrohend sind, einen unvorhergesehenen Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts erforderlich machen, einen Geburtsfehler nach sich ziehen oder eine bleibende oder schwerwiegende Behinderung zur Folge haben. Bei der Meldung spielt der ursächliche Zusammenhang mit der Studie keine Rolle; entscheidend ist allein der zeitliche Zusammenhang.

* Daten können nach Aussage des Autors nicht gepoolt werden.

Tabelle 28: Verträglichkeit von Amantadin bei ansonsten gesunden Erwachsenen [21]

Unerwünschtes Ereignis	Anzahl RCTs	Anzahl Teilnehmer	Odds ratio (95 %-KI)
Alle Ereignisse	6	4274	2,56 (1,37 bis 4,79)
Therapieabbruch	3	2276	2,54 (1,60 bis 4,06)
Gastrointestinal	5	3336	2,56 (1,37 bis 4,79)
Gesteigerte ZNS-Aktivität	9	5002	2,54 (1,50 bis 4,31)
Reduzierte ZNS-Aktivität	7	3797	1,73 (0,86 bis 3,45)
Hautveränderungen	6	4274	1,70 (0,99 bis 2,93)

Sowohl nach Khazeni wie auch nach Jefferson ist die Rate an Studienabbrüchen in der Folge von unerwünschten Ereignissen in den Neuraminidasehemmerarmen vergleichbar mit denen unter Placebo.

Für andere Populationen sind die Daten zur prophylaktischen Anwendung der antiviralen Arzneimittel nicht separat aufgeführt, z. B. für Amantadin bei Kindern. Diese werden daher im Abschnitt Therapie detaillierter dargestellt [20].

Zusammenfassende Bewertung

Die berichteten Nebenwirkungen entsprechen hinsichtlich ihrer Art denen, die auch unter therapeutischer Anwendung berichtet wurden. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass sich für Neuraminidasehemmer die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen deutlich zwischen prophylaktischer und therapeutischer Anwendung unterscheidet. Daten zur Sicherheit der Langzeitanwendung der Neuraminidasehemmer liegen für einen Zeitraum von bis zu 16 Wochen vor [32]. Bei Amantadin scheint die (kürzere) therapeutische Anwendung bei Erwachsenen insgesamt besser verträglich zu sein als die längerdauernde prophylaktische Einnahme. Das Sicherheitsprofil der antiviralen Arzneimittel wird im untenstehenden Abschnitt bei der therapeutischen Anwendung eingehender diskutiert.

9.1.3.2. Therapeutische Wirksamkeit

Für die Bewertung der therapeutischen Wirksamkeit der antiviralen Arzneimittel ist es bedeutsam, ob die Ergebnisse für die Patienten mit einer aufgrund der klinischen Symptomatik „vermuteten“ oder einer labordiagnostisch „gesicherten“ Influenzainfektion dargestellt werden. Die labordiagnostische Sicherung kann durch direkten (Antigennachweis oder PCR) oder indirekten (Antikörperbestimmung) Virusnachweis erbracht werden (s. Kapitel Virologische Grundlagen und diagnostischer Nachweis).

Die labordiagnostische Sicherung erfolgt in der Regel erst nachträglich, also nachdem die Patienten bereits

mit den Arzneimitteln behandelt worden sind. Daher wird in den Auswertungen der Studienergebnisse zumeist unterschieden zwischen der sogenannten *Intention-to-treat* (ITT)-Analyse, das heißt der Auswertung der Daten aller in die Studie eingeschlossenen Patienten, und der *ITT-infected cases* (ITTi)-Analyse, das heißt die Auswertung der Daten nur derjenigen Patienten, bei denen im Nachhinein die Infektion mit Influenzaviren bestätigt wurde.

Patienten mit rein klinischer Influenzadiagnose können auch an einer, durch andere Viren ausgelösten influenzaartigen Erkrankung (*Influenza-like illness* = ILI) leiden, worauf die Arzneimittel mit einem speziell gegen Influenzaviren gerichteten Wirkmechanismus keinen Einfluss haben. Daher hängt die Wirksamkeit in der ITT-Population auch von dem Verhältnis zwischen Influenzaerkrankungen und ILI bei den in die Studien eingeschlossenen Patienten ab.

Die ITT-Auswertung wird in der Regel als die konservativste Auswertung für die Wirksamkeit angesehen und spiegelt grundsätzlich auch am ehesten die Verhältnisse in der klinischen Praxis wider. Im Hinblick auf die Influenzapandemieplanung erscheint jedoch Folgendes bedenkenswert: Die Daten der RCTs wurden alle im Rahmen verschiedener saisonaler Influenzawellen erhoben. Je nachdem, wie viele Erkrankungen ein pandemisches Virus verursacht, kann in einer pandemischen Situation das Verhältnis von Influenza zu ILI, insbesondere zum Höhepunkt der Wellen, größer sein als bei der saisonalen Influenza. Auch dann, wenn die pandemische Influenzaerkrankung mit spezifischeren Symptomen, die klinisch eine Abgrenzung von ILI erlauben, einhergeht, kann sich das Verhältnis der antiviral behandelten Patienten zugunsten der Influenzainfizierten verändern. Daher können hierfür auch die Wirksamkeitsdaten der ITTi-Population als Orientierung relevant werden.

Nachfolgend werden die Ergebnisse für beide Analysepopulationen dargestellt. Die zu Grunde liegenden Daten sind in Anhang 1b dargestellt.

9.1.3.2.1. Beeinflussen antivirale Arzneimittel die Erkrankungsdauer?

Tabelle 29: Zeit bis zum Erreichen von Symptomfreiheit

(ITT, sofern nicht anders angegeben; zu Grunde liegende Daten siehe Anhang 1b)

Ansonsten gesunde Erwachsene	Arzneimittel	Unterschied hinsichtlich der Zeit bis zur Symptomfreiheit (in Tagen)
Burch 2009	Oseltamivir	-0,55 (-1,04 bis -0,14)
ITT ⁱ	Oseltamivir	-0,92 (-1,55 bis -0,29)
Jefferson 2014	Oseltamivir	-0,69 (-1,04 bis -0,35)
Burch 2009	Zanamivir	-0,57 (-1 bis -0,1)
Jefferson 2014	Zanamivir	-0,60 (-0,81 bis -0,39)
Jefferson 2012	Amantadin	-0,99 (-1,3 bis -0,7) ^a

Ansonsten gesunde Kinder	Arzneimittel	Unterschied hinsichtlich der Zeit bis zur Symptomfreiheit (in Tagen)
Burch 2009	Oseltamivir	-0,88 (-1,40 bis -0,35)
ITT ⁱ	Oseltamivir	-1,2 (-1,82 bis -0,58)
Jefferson 2014	Oseltamivir	-1,22 (-1,86 bis -0,49) ^b
Burch 2009	Zanamivir	-0,94 (-1,43 bis -0,46)
Wang 2012	Zanamivir	-0,5
Jefferson 2014	Zanamivir	-1,08 (-2,32 bis 0,15)
Alves Galvao 2012	Amantadin	Relatives Risiko für Fieber an Tag 3: 0,39 (0,20 bis 0,79)

Ältere Patienten	Arzneimittel	Unterschied hinsichtlich der Zeit bis zur Symptomfreiheit (in Tagen)
Burch 2009	Oseltamivir	-0,42 (-1,87 bis 1,04)
Burch 2009	Zanamivir	-1,13 (-2,90 bis 0,63)
ITT ⁱ	Zanamivir	-1,85 (-4,77 bis 1,07)

Risikopatienten	Arzneimittel	Unterschied hinsichtlich der Zeit bis zur Symptomfreiheit (in Tagen)
Burch 2009	Oseltamivir	-0,74 (-1,50 bis 0,02)
ITT ⁱ	Oseltamivir	-0,59 (-1,51 bis 0,34)
Jefferson 2014 ^c	Oseltamivir	0,21 (-0,46 bis 0,89)
Burch 2009	Zanamivir	-0,98 (-1,84 bis -0,11)
ITT ⁱ	Zanamivir	-1,83 (-2,81 bis 0,86)

^a Anzahl der Tage mit Fieber (37°C oder mehr)^b Unter Einschluss von Studien bei Kindern mit Asthma: -0,33 (-1,39 bis +0,72)^c Kinder mit chronischem Asthma

Tabelle 30: Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Aktivität (ITT, sofern nicht anders angegeben)

Ansonsten gesunde Erwachsene	Arzneimittel	Unterschied hinsichtlich Dauer bis zur Rückkehr zu normaler Aktivität (in Tagen)
Burch 2009	Oseltamivir	-1,33 (-1,96 bis -0,70)
ITT _i	Oseltamivir	-2,63 (-4,13 bis -1,14)
Burch 2009	Zanamivir	-0,37 (-0,84 bis -0,09)
ITT _i	Zanamivir	-0,39 (-0,84 bis 0,06)
Ansonsten gesunde Kinder	Arzneimittel	Unterschied hinsichtlich Dauer bis zur Rückkehr zu normaler Aktivität (in Tagen)
Burch 2009	Oseltamivir	-1,25 (-1,8 bis -0,70)
ITT _i	Oseltamivir	-1,33 (-1,95 bis -0,70)
Burch 2009	Zanamivir	-0,5 (-1,25 bis 0,25)
Ältere Patienten	Arzneimittel	Unterschied hinsichtlich Dauer bis zur Rückkehr zu normaler Aktivität (in Tagen)
Burch 2009	Oseltamivir	-4,08 (- 7,12 bis -1,04)
ITT _i	Oseltamivir	-3,07 (-6,30 bis 0,16)
Risikopatienten	Arzneimittel	Unterschied hinsichtlich Dauer bis zur Rückkehr zu normaler Aktivität (in Tagen)
Burch 2009	Oseltamivir	-2,45 (-4,86 bis -0,04)
ITT _i	Oseltamivir	-0,8 (-0,89 bis 0,13)
Burch 2009	Zanamivir	-0,96 (- 2,32 bis 0,41)
ITT _i	Zanamivir	-1,89 (-3,95 bis 0,17)

Zusammenfassende Bewertung

Die Zeit bis zum Erreichen von Symptombefreiheit wird durch die antiviralen Arzneimittel durchschnittlich um etwa 0,5 bis 1,5 Tage verkürzt. Für ansonsten gesunde Kinder und Erwachsene ist dieser Effekt nahezu durchweg statistisch signifikant. Lediglich im Cochrane Review 2014 wurde für Zanamivir bei der Behandlung von Kindern kein signifikanter Unterschied nachgewiesen. Die beiden in die Meta-Analyse eingehenden Einzelstudien zeigen jedoch jeweils statistisch signifikante Unterschiede, sodass dieses abweichende zusammenfassende Ergebnis am ehesten methodisch bedingt ist. Aus biometrischer Sicht wird die gemeinsame Analyse der Daten dieser beiden Einzelstudien kritisch gesehen (u. a. wegen der

Heterogenität der Untersuchungen). Von daher stellt das Cochrane-Ergebnis unseres Erachtens die gezeigten Effekte der Neuraminidasehemmer bei der Behandlung von Kindern nicht in Frage. Für Ältere und für Risikopatienten ergeben sich inkonsistente Ergebnisse: Während hier keine Daten für Amantadin vorliegen, zeigen sich zwar überwiegend numerische Vorteile, jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo für die Neuraminidasehemmer in Bezug auf die Zeit bis zur Symptombefreiheit. Lediglich Oseltamivir ist in der ITT-Auswertung, d.h. bei Einschluss auch von ILI, bei erwachsenen Risikopatienten gegenüber Placebo überlegen. Als Risikopatienten sind Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen oder kardiovaskulären Erkrankungen definiert.

Im Hinblick auf die Dauer bis zur Rückkehr zu normaler Aktivität sind, bei fehlenden Daten für Amantadin, numerische Vorteile für beide Neuraminidasehemmer in allen Patientenpopulationen nachweisbar. Im Durchschnitt kehren Patienten nach/unter Behandlung mit Neuraminidasehemmern zwar 0,5 bis 1 Tag früher zu normaler Aktivität zurück. Allerdings ist nur Oseltamivir in allen untersuchten Patientengruppen signifikant besser als Placebo (ITT-Auswertung). Bei älteren Patienten wird dieser Endpunkt unter Oseltamivir sogar etwa 4 Tage und bei Risikopatienten etwa 2 Tage früher als unter Placebo erreicht.

Für Zanamivir wird, bei fehlenden Angaben für ältere Patienten, in den untersuchten Gruppen zwar durchweg ein numerischer Vorteil, jedoch nur bei gesunden Erwachsenen ein auch statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Placebo nachgewiesen.

Interessant ist ferner, dass sich die Ergebnisse der Auswertung nur für die bestätigten Influenzafälle (ITT_i) nicht durchweg als vorteilhaft für die antiviralen Arzneimittel darstellen. Neben den weiteren Konfidenzintervallen, die durch die geringeren Fallzahlen bedingt sein können, ergeben sich beispielsweise für Oseltamivir bei Älteren und bei Risikopatienten sogar numerisch im Hinblick auf den Punktschätzer schlechtere Werte. Der Grund hierfür ist unklar.

Insgesamt sind die gezeigten Effekte, die in verschiedenen saisonalen Influenzawellen generiert wurden, als moderat zu werten; in Ermangelung von therapeutischen Alternativen könnten diese jedoch, abhängig von den jeweiligen Umständen, durchaus sowohl für das Individuum wie auch für die Gesellschaft relevant werden.

9.1.3.2.2. *Beeinflussen antivirale Arzneimittel die Erkrankungsschwere?*

Es gibt keine Daten zu Mortalität oder Intensivpflichtigkeit der an Influenza erkrankten und mit antiviralen Arzneimitteln behandelten Patienten aus randomisierten kontrollierten Studien. Eine kürzlich veröffentlichte Meta-Analyse [u] mit Datensätzen von etwa 30.000 ins Krankenhaus

eingewiesenen Patienten aus 78 Einzelstudien zum Einfluss der Neuraminidasehemmer auf die Mortalität während der Pandemie 2009/2010 erscheint beachtenswert. Hier wurde gezeigt, dass die Anwendung von Neuraminidasehemmern, in den allermeisten Fällen Tamiflu, bei Erwachsenen, unabhängig vom Zeitpunkt ihrer Anwendung mit einer statistisch signifikanten relativen Verminderung des Mortalitätsrisikos um 19 % (*Odds Ratio* 0,81; 95%-KI: 0,70–0,93) einherging. Das Ergebnis in der mutmaßlich homogenen Untergruppe der intensivmedizinisch betreuten Erwachsenen eine relative Risikominderung um 28 % (*Odds Ratio* 0,72; 95%-KI: 0,56–0,94), war konsistent mit dem Ergebnis in der Gesamtpopulation. Bei frühzeitiger Anwendung, d.h. innerhalb der ersten 2 Tage nach Symptombeginn, reduzierte sich das Mortalitätsrisiko im Vergleich zur späten oder zu keiner Therapie sogar um jeweils ca. 50 % (*Odds Ratio* 0,48; 95%-KI: 0,41–0,56 und *Odds Ratio* 0,50; 95%-KI: 0,37–0,67). Ähnlich deutlich war die Risikoreduktion in der Untergruppe der Schwangeren (*Odds Ratio* 0,46; 95%-KI: 0,23–0,89). Die Anwendung später als 2 Tage nach Symptombeginn schien allerdings im Vergleich zu einer frühen antiviralen Therapie nachteilhaft. Dies liegt höchstwahrscheinlich darin begründet, dass nur dann eine antivirale Therapie überhaupt noch spät eingeleitet wurde, wenn die Erkrankung schwer verlief, d.h. der Zustand des Patienten sich im Verlauf verschlechtert hatte. Die Anwendung später als 2 Tage nach Symptombeginn im Vergleich zu keiner antiviralen Therapie zeigte keinen Effekt.

Für Kinder wurde kein Effekt der Neuraminidasehemmer auf die Mortalität gezeigt. Der Effekt der Therapie mit Neuraminidasehemmern wurde nur für Schwangere, nicht jedoch für die anderen bekannten Risikogruppen untersucht.

Die Studie weist eine Reihe von Stärken auf, wie z. B. die sehr große Fallzahl und die Kontrolle für die Tatsache, dass die Wahrscheinlichkeit einer Therapie mit antiviralen Arzneimitteln von verschiedenen Einflussfaktoren u. a. der Schwere der Erkrankung bei stationärer Aufnahme, abhängt (sog. *propensity score*). In einzelnen Punkten bleiben aber Fragen offen und eine gewisse Verzerrung der Ergebnisse kann daher auch hier nicht sicher ausgeschlossen werden.

Anzumerken ist weiterhin, dass die Studie von Roche (dem Zulassungsinhaber von Tamiflu) finanziell unterstützt, laut Auskunft der Autoren, ein Einfluss auf das Design oder die Durchführung der Studie bzw. die Auswertung der Daten seitens Roche jedoch ausgeschlossen wurde. Insgesamt werden die Ergebnisse dieser Untersuchung basierend auf den zur Verfügung stehenden Informationen als methodisch valide im Rahmen der Möglichkeiten einer Beobachtungsstudie erachtet.

Auch eine kleine Meta-Analyse von drei nach sehr stringenten Kriterien ausgewählten Beobachtungsstudien zum Einfluss von Oseltamivir auf die Mortalität bei saisonaler Influenza, beziehungsweise bei Infektionen mit H5N1, deutet auf die Wirksamkeit der Neuraminidasehemmer hin [10].

In Bezug auf den Einfluss auf Hospitalisierungen wurden für die Neuraminidasehemmer und Amantadin in den systematischen Reviews jeweils unterschiedliche Endpunkte ausgewertet. Diese sind in Tabelle 31 dargestellt.

Zusammenfassende Bewertung

Für keines der antiviralen Arzneimittel gibt es Daten aus RCTs zur Beeinflussung von Mortalität oder Intensiv-/ Beatmungspflichtigkeit. Daten aus Beobachtungsstudien deuten jedoch übereinstimmend auf einen positiven Effekt von Oseltamivir auf die Mortalität hin, sowohl bei Erkrankungen durch saisonale wie auch bei Influenza A(H1N1)pdm09 oder H5N1-bedingten Erkrankungen. Weder für die Neuraminidasehemmer noch für Amantadin wurde ein Einfluss auf die Rate an Hospitalisierungen oder auf die Hospitalisierungsdauer nachgewiesen.

Tabelle 31: Einfluss der antiviralen Arzneimittel auf Krankenhauseinweisungen/Dauer der Hospitalisierung

Gruppe	Endpunkt	Arzneimittel	Anzahl der Studien	Anzahl Teilnehmer	Effektschätzer	Relatives Risiko (95%-KI)
Ansonsten gesunde Erwachsene	Einweisung Krankenhaus	Oseltamivir	7	4394	RR	0,92 (0,57; 1,50) ^[12]
			3	2071	RR	0,97 (0,33; 2,90) ^[14]
		Zanamivir	1	588	RR	1,37 (0,86; 2,17) ^[14]
	Dauer Krankenhausaufenthalt	Amantadin	1	36	RR	0,97 (0,76; 1,24) ^[21]
Ansonsten gesunde Kinder	Einweisung Krankenhaus	Oseltamivir	1	695	RR	1,38 (0,31; 6,10) ^[12]
		Oseltamivir	1	695	RR	0,20 (0,01; 4,24) ^[14]
		Zanamivir	1	266	RR	1,55 (0,06; 38,36) ^[14]
Risikopatienten	Einweisung Krankenhaus	Oseltamivir [*]	2+1 [#]	664+695 [#]	RR	1,92 (0,70; 5,23)
		Oseltamivir	1	329	RR	0,33 (0,01; 8,14) ^[14]
		Zanamivir	1	524	RR	0,50 (0,12; 2,01) ^[14]

* Kinder mit chronischem Asthma;

Meta-Analyse zusammen mit Daten aus einer Studie bei gesunden Kindern mit 695 Patienten (s. a. getrennte Auswertung zu gesunden Kindern oben).

9.1.3.2.3. Beeinflussen antivirale Arzneimittel influenzabedingte Komplikationen?

Tabelle 32: Einfluss von Oseltamivir auf Komplikationen bei ansonsten gesunden Erwachsenen (ITT, soweit nicht anders angegeben)

Endpunkt	Anzahl RCTs	Anzahl Teilnehmer	Effektschätzer	Wert (95 %-KI)
Alle Komplikationen	1 ^[14]	419	OR	0,61 (0,3;1,1)
ITTi	3 ^[14]	564	OR	0,75 (0,41; 1,37)
Pneumonie	8 ^[12]	4752	RR	0,55 (0,33; 0,90);
	2 ^[14]	784	OR	0,33 (0,03; 3,16)
ITTi	3 ^[14]	610	OR	0,33 (0,05; 2,14)
Bronchitis	8 ^[12]	4752	RR	0,75 (0,56; 1,01)
	1 ^[14]	476	RR	1,38 (0,43; 4,4)
ITTi	2 ^[14]	572	OR	0,94 (0,39; 2,24)
Sinusitis	8 ^[12]	4752	RR	1,03 (0,76; 1,40)
Otitis media	6 ^[12]	4368	RR	1,11 (0,57; 2,15)
Antibiotikaverbrauch	2 ^[14]	1652	OR	0,37 (0,29; 0,48)
ITTi	3 ^[14]	845	OR	0,52 (0,27; 1,00)

Tabelle 33: Einfluss von Zanamivir auf Komplikationen bei ansonsten gesunden Erwachsenen (ITT, soweit nicht anders angegeben)

Endpunkt	Anzahl RCTs	Anzahl Teilnehmer	Effektschätzer	Wert (95 %-KI)
Pneumonie	1 ^[14]	588	OR	1,36 (0,63; 2,9)
	11 ^[12]	5876	RR	0,90 (0,58; 1,40)
Bronchitis	2 ^[14]	1054	OR	1,08 (0,54; 2,17)
	12 ^[12]	6072	RR	0,75 (0,61; 0,91)
Sinusitis	12 ^[12]	6072	RR	1,12 (0,84; 1,48)
Otitis media	10 ^[12]	5494	RR	0,81 (0,54; 1,20)
Antibiotikaverbrauch	1 ^[14]	276	OR	0,68 (0,31; 1,51)
Asthmaexazerbation	9 ^[12]	5269	OR	0,54 (0,34; 0,86)

Tabelle 34: Einfluss von Oseltamivir auf Komplikationen bei ansonsten gesunden Kindern (ITT, soweit nicht anders angegeben)

Endpunkt	Anzahl RCTs	Anzahl Teilnehmer	Effektschätzer	Wert (95 %-KI)
Otitis media	3 ^{[12]*}	1359	RR	0,80 (0,62; 1,02)
Pneumonie	2 ^[14]	1029	OR	0,58 (0,26; 1,28)
	3 ^{[12]*}	1359	RR	1,06 (0,62; 1,83)
Bronchitis	1 ^[14]	334	OR	4,94 (0,57; 42,74)
	3 ^{[12]*}	1359	RR	0,65 (0,27; 1,55)
Sinusitis	3 ^{[12]*}	1359	RR	1,00 (0,58; 1,72)
Antibiotikaverbrauch	1 ^[14]	695	OR	0,96 (0,46; 1,99)
Asthmaexazerbation	1 ^[14]	177	RD	-0,05 (-0,15; 0,05)

Tabelle 35: Einfluss von Zanamivir auf Komplikationen bei ansonsten gesunden Kindern (ITT, soweit nicht anders angegeben)

Endpunkt	Anzahl RCTs	Anzahl Teilnehmer	Effektschätzer	Wert (95 %-KI)
Otitis media	1 ^[14]	266	OR	0,63 (0,16; 2,4)
	2 ^[12]	737	RR	1,00 (0,59; 1,72)
Pneumonie	1 ^[14]	266	OR	0,51 (0,07; 3,65)
	2 ^[12]	737	RR	0,53 (0,12; 2,38)
Bronchitis	2 ^[14]	732	OR	1,05 (0,28; 3,89)
	2 ^[12]	737	RR	0,86 (0,26; 2,80)
Sinusitis	2 ^[12]	737	RR	0,87 (0,12; 6,45)
Antibiotikaverbrauch	1 ^[14]	471	OR	0,05 (0,01; 0,23)

Tabelle 36: Einfluss von Zanamivir auf Komplikationen bei älteren Patienten (ITT, soweit nicht anders angegeben)

Endpunkt	Anzahl RCTs	Anzahl Teilnehmer	Effektschätzer	Wert (95 %-KI)
Alle Komplikationen	1 ^[14]	358	OR	0,84 (0,54; 1,32)
Pneumonie	1 ^[14]	358	OR	0,87 (0,17; 4,38)
Bronchitis	1 ^[14]	358	OR	0,46 (0,2; 1,02)
Antibiotikaverbrauch	1 ^[14]	358	OR	0,73 (0,43; 1,24)

Tabelle 37: Einfluss von Oseltamivir auf Komplikationen bei Risikopatienten (ITT, soweit nicht anders angegeben)

Endpunkt	Anzahl RCTs	Anzahl Teilnehmer	Effektschätzer	Wert (95 %-KI)
Pneumonie	1 ^[14]	334	OR	0,48 (0,04; 5,34)
ITT _i	2 ^[14]	728	OR	0,99 (0,36; 2,27)
Bronchitis	1 ^[14]	334	OR	4,94 (0,57; 42,7)
Antibiotikaverbrauch	1 ^[14]	334	OR	0,96 (0,46; 1,99)
ITT _i	4 ^[14]	878	OR	0,57 (0,33; 0,98)

Tab. 38: Einfluss von Zanamivir auf Komplikationen bei Risikopatienten (ITT, soweit nicht anders angegeben)

Endpunkt	Anzahl RCTs	Anzahl Teilnehmer	Effektschätzer	Wert (95 %-KI)
Alle Komplikationen	4 ^[14]	575	OR	0,73 (0,51; 1,04)
ITT _i	4 ^[14]	565	OR	0,82 (0,59; 1,13)
Pneumonie	2 ^[14]	881	OR	0,57 (0,15; 2,23)
Bronchitis	3 ^[14]	1210	OR	0,41 (0,24; 0,70)
Antibiotikaverbrauch	4 ^[14]	575	OR	0,71 (0,47; 1,07)
ITT _i	4 ^[14]	565	OR	0,66 (0,42; 1,03)

* Meta-Analyse einer Studie bei gesunden Kindern (n = 695) und zweier Studien bei Kindern mit chronischem Asthma (n = 664). Die gemeinsame Meta-Analyse verändert die Ergebnisse im Vergleich zu den Ergebnissen der Studien in den verschiedenen Populationen nicht wesentlich).

Während die Punktschätzer bei den meisten Auswertungen auf einen Vorteil der Neuraminidasehemmer in Hinblick auf die Verminderung influenzabedingter Komplikationen hindeuten, ist der 95%-ige Vertrauensbereich zumeist weit, sowohl für die ITT-Population als auch für die Patienten mit bestätigter Influenzadiagnose, sodass statistisch signifikante Unterschiede nur vereinzelt und für die jeweiligen Neuraminidasehemmer nicht konsistent nachweisbar sind. Eine signifikante Verminderung von Pneumonien wurde nur in einer Meta-Analyse für Oseltamivir bei gesunden Erwachsenen nachgewiesen (s. Tab. 32–38). Bronchitis ist nicht als klinisch relevante influenzabedingte Komplikation anzusehen; Antibiotikaverbrauch kann (nur bei doppelblinden Studien) allenfalls als ein Indikator für das Auftreten von Komplikationen dienen. Für Amantadin sind keine Daten zum Einfluss auf Komplikationen veröffentlicht.

Aus den systematischen Reviews lässt sich folglich nicht auf einen Effekt der antiviralen Arzneimittel auf Komplikationen schließen, auch wenn signifikante Effekte vereinzelt nachweisbar sind.

Eine Meta-Analyse von 11 RCTs mit Oseltamivir mit insgesamt 3908 Patienten aus dem Jahr 2011, die auch Daten aus nicht publizierten Studien berücksichtigt [33], kommt zu den in Tabelle 39 aufgeführten Ergebnissen.

Da nach Erscheinen dieser Meta-Analyse kritisiert wurde, dass neben virologischer auch eine serologische Bestätigung der Influenzadiagnose akzeptiert wurde, und dass dies zu einem Bias zugunsten von Oseltamivir führen könnte, wiederholten die Autoren in der Folge die Analyse zu antibiotikpflichtigen Komplikationen des unteren Respirationstrakts unter Berücksichtigung der Daten von virologisch bestätigten Fällen ($n = 3.470$). Die Risikoreduktion

Tabelle 39: Einfluss von Oseltamivir auf Komplikationen des unteren Respirationstrakts bei Patienten mit klinischen Symptomen einer Influenza (aus einer Meta-Analyse von 11 RCTs)

Endpunkt	Relatives Risiko (95%-KI)
Antibiotikpflichtige Komplikationen des unteren Respirationstrakts (bis Tag 24) – ITT	0,73 (0,58–0,89)
Gepoolte Individualdaten	0,63 (0,51–0,79)
ITT _i	0,63 (0,48–0,82)
ITT _i -Gepoolte Individualdaten	0,47 (0,35–0,64)
Sensitivitätsanalyse (<i>worst-case</i>) [*] für fehlende Daten	0,82 (0,67–1,01)
Komplikationen des unteren Respirationstrakts (bis Tag 24) – ITT	0,73 (0,58–0,89)
ITT _i	0,71 (0,56–0,90)

^{*}unter der Annahme, dass bei der Hälfte der fehlenden Daten Infektionen des unteren Respirationstrakts aufgetreten sind.

für diese Patientengruppe betrug 33 % (95 %-KI: 3 %–54 %) [= OR 0,67 (0,46–0,97)] [34]. Das Ergebnis unterscheidet sich also nicht wesentlich von der ersten Auswertung. Der Endpunkt dieser Analysen muss jedoch insgesamt kritisch gesehen werden, da die Kriterien für die Anwendung von Antibiotika in den zu Grunde liegenden Studien nicht klar definiert waren und aus den Einzeldaten zudem hervorgeht, dass es sich bei den Komplikationen des unteren Respirationstraktes größtenteils um Bronchitiden gehandelt hat.

Beobachtungsstudien werden wegen des grundsätzlichen Risikos für die Verzerrung von Ergebnissen als weniger aussagekräftig gewertet, bilden jedoch die reelle Situation oftmals umfassender ab, da die Ausschlusskriterien weniger strikt sind und damit die untersuchte Population insgesamt heterogener ist. Allerdings liefert auch eine von Roche finanzierte große Meta-Analyse von Beobachtungsstudien bei hospitalisierten Patienten aus der Pandemie A(H1N1)pdm09 keine eindeutigen Ergebnisse in Bezug auf den Einfluss einer Neuraminidasehemmertherapie auf das Auftreten von Pneumonien; während sich die Behandlung mit Neuraminidasehemmern unabhängig vom Zeitpunkt des Therapiebeginns im Vergleich zu keiner antiviralen Therapie als ungünstig darstellte, zeigte sich die frühe gegenüber der späten Therapie als günstig im Hinblick auf die Reduktion von Pneumonien [34].

Zusammenfassende Bewertung

Eine signifikante Verminderung von Pneumonien wurde in der überwiegenden Zahl der Meta-Analysen für keinen der Neuraminidasehemmer und bei keiner der untersuchten Populationen nachgewiesen. Gemäß dem Cochrane Review von 2014, welchem die größte Anzahl von Studiendaten zu Grunde liegt, wurde jedoch für Oseltamivir bei ansonsten gesunden Erwachsenen eine Verminderung von Pneumonien ermittelt. Dies ist jedoch nicht unstrittig, da in einigen Studien Influenzaskomplikationen nicht durch die Studienärzte selbst diagnostiziert, sondern von den Studienteilnehmern berichtet wurden. Bronchitis ist per se nicht als klinisch relevante influenzabedingte Komplikation anzusehen, sondern führt möglicherweise lediglich zu einer Verlängerung der Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Aktivität, was mit den oben ausgewerteten Wirksamkeitsendpunkten bereits genauer abgebildet wird. Antibiotikaverbrauch könnte allenfalls (und nur bei doppelblinden Studien) als ein Indikator für das Auftreten von Komplikationen dienen; ob sich daraus aber eine, auch für den pandemischen Kontext relevante Schlussfolgerung ableiten lässt, ist unklar. Für Amantadin sind keine Daten zum Einfluss auf Komplikationen veröffentlicht. Insgesamt gibt es folglich aus den vorhandenen Daten einzelne Hinweise aber keine zweifelsfreie Evidenz für einen positiven Einfluss der antiviralen Arzneimittel auf klinisch relevante influenzabedingte Komplikationen.

9.1.3.2.4. Beeinflussen antivirale Arzneimittel die Virusausscheidung?

Tabelle 40: Virusausscheidung unter Neuraminidasehemmern im Vergleich zu Placebo bei ansonsten gesunden Erwachsenen [21]

Mittlerer nasaler Titer (Zeitpunkt nach Randomisierung)	Arzneimittel	Anzahl RCTs	Anzahl Teilnehmer	Mittlere Differenz zu Placebo* (95%-KI)
24 Stunden	Oseltamivir	2	561	-0,73 (-0,99, -0,47)
	Zanamivir	2	441	-0,40 (-0,75, -0,06)
	NIs zusammen	4	1002	-0,62 (-0,82, -0,41)
48 Stunden	Oseltamivir	1	218	-0,44 (-0,74, -0,14)
	Zanamivir	2	441	-0,71 (-1,58, 0,16)
	NIs zusammen	3	659	-0,63 (-1,13, -0,13)

* in: Log₁₀ Tissue Culture Infective Dose (TCID₅₀)/ml

Für Amantadin lässt sich in einer Meta-Analyse aus drei Studien mit insgesamt 170 Patienten kein Einfluss auf die Virusausscheidung zwischen Tag 2 und 5 nachweisen (relatives Risiko 0,97 [0,76, 1,24]) [20]. In einer randomisierten, nicht verblindeten Untersuchung mit Oseltamivir bei 63 ansonsten gesunden Kindern mit Influenza A oder B wurde für keinen Influenzatyptyp ein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die Virusausscheidung berichtet [36]. Zwei kontrollierte Studien bei insgesamt 581 hospitalisierten Patienten, die entweder die Standarddosierung oder die doppelte Oseltamivir-Tagesdosis erhielten, zeigten keinen Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf die Virusausscheidung an Tag 5 [37, 38]. Für Amantadin liegen für diese Population keine Daten vor. Für ältere und Risikopatienten liegen keine diesbezüglichen Daten vor.

Zusammenfassende Bewertung

Für die Neuraminidasehemmer wurde zwar bei ansonsten gesunden Erwachsenen eine fast durchgängige Verminderung der Virusausscheidung nach 24 bzw. auch nach 48 Stunden nachgewiesen. Da bisher jedoch nicht gezeigt wurde, dass mit der verkürzten/verringerten Virusausscheidung auch eine Verminderung der Übertragung von Influenza auf Kontaktpersonen einhergeht, bleibt die klinische Relevanz dieses Wirksamkeitskriteriums, gerade in Hinblick auf Pandemieplanung, unklar. Weiterhin trägt auch die bisher nicht standardisierte Methodik hinsichtlich der Probenentnahme, -aufbereitung und -analyse zu der Unsicherheit bei der Bewertung dieser Ergebnisse bei.

9.1.3.2.5. Spielt der Zeitpunkt der Anwendung eine Rolle für die Wirksamkeit?

Neuraminidasehemmer:

In einem RCT mit 477 ansonsten gesunden Erwachsenen zeigte sich in der ITT-Auswertung der Gesamtpopulation (Einnahme der Studienmedikation bis zu 36 Stunden nach Symptombeginn) ein Unterschied zwischen Placebo und Oseltamivir hinsichtlich der Erkrankungsdauer von im Mittel 18,5 Stunden (ITT: 29,1 Stunden), bei den Patienten, die innerhalb von 24 Stunden mit der Einnahme begannen ($n=257$) betrug diese Differenz für die ITT-Population 37,8 Stunden (ITT: 40,1 Stunden) [39].

In einer prospektiven, jedoch nicht verblindeten Untersuchung mit 1428 ansonsten gesunden Erwachsenen und Jugendlichen wurde der Einfluss des Einnahmezeitpunkts auf die Erkrankungsdauer untersucht [40]. Die Ergebnisse sind in Tabelle 41 dargestellt.

Eine Meta-Analyse von Daten aus Beobachtungsstudien bei hospitalisierten Patienten zeigt, dass eine frühzeitige Neuraminidasehemmerbehandlung, d.h. innerhalb von zwei Tagen nach Symptombeginn, in Bezug auf Mortalität vorteilhaft gegenüber der späteren Anwendung ist [11].

Bei ansonsten gesunden Kindern zeigte eine Subgruppenanalyse eines RCT nach Einnahmezeitpunkt (< 24 Stunden oder ≥ 24 Stunden) keinen Unterschied im Hinblick auf die primären Wirk-

samkeitsparameter aber eine stärkere Verkürzung der Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Aktivität bei der Gruppe, die Oseltamivir innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn eingenommen hat; es wurde nicht berichtet, ob dieses Ergebnis statistisch signifikant ist [18].

Für Amantadin liegen keine diesbezüglichen Auswertungen vor.

Zusammenfassende Bewertung

Keine der hier beschriebenen Untersuchungen ist geeignet, den Zusammenhang zwischen der Wirksamkeit von Oseltamivir und dem Einnahmezeitpunkt nach Symptombeginn zu belegen, unter anderem weil keine der RCTs für den Einnahmezeitpunkt randomisiert oder stratifiziert war. Darüber hinaus gibt es für Zanamivir und Amantadin keine entsprechenden Auswertungen.

Nichtdestotrotz weisen die vorhandenen Daten zumindest auf einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Wirksamkeit und dem Zeitpunkt des Therapiebeginns hin und stützen damit die, aufgrund des Wirkmechanismus von Neuraminidasehemmern (Freisetzungshemmung) vermutete Annahme, dass ein maximaler Effekt nur bei frühzeitiger Anwendung erreicht werden kann. Allerdings gibt es Hinweise aus einem RCT, einigen Beobachtungsstudien und Fallserien, dass auch eine Oseltamivir-Einnahme, die später als 48 h nach Symptombeginn begonnen wird, positive Wirkungen auf den Erkrankungsverlauf haben kann [41–43].

Tabelle 41: Erkrankungsdauer nach Intervall zwischen Symptombeginn und erster Oseltamivir-Einnahme

Stunden	0–6 ($n = 140$)	> 6–12 ($n = 100$)	> 12–24 ($n = 332$)	> 24–36 ($n = 258$)	> 36–48 ($n = 125$)
Mediane Dauer (h) (95 %-KI)	81,8 (70,7–105,5)	110,2 (93,0–123,5)	111,1 (98,5–122)	127,8 (111,8–151,5)	180,0 (146,7–202,8)

9.1.3.2.6. Für welche Virussubtypen wurde bisher klinische Wirksamkeit gezeigt?

Neuraminidasehemmer:

In den RCTs wurden H₁N₁, H₂N₃ und Influenza B untersucht. Fallserien liegen auch für H₅N₁ [42], H₇N₃ [44] und H₇N₉ [30] vor.

Amantadin:

Der M₂-Inhibitor wirkt nur auf Influenza A-Viren. Klinische Daten zur Anwendung von Amantadin liegen für die Virussubtypen H₁N₁, H₂N₂ und H₃N₂ vor.

9.1.3.2.7. In welchem Maße entwickeln sich unter der therapeutischen Anwendung antiviraler Arzneimittel Resistenzen?

Grundsätzlich gilt es zu unterscheiden zwischen vorbestehenden, sogenannten Primärresistenzen wie die Oseltamivirresistenz des Influenzavirus A(H₁N₁) der Saison 2007/2008) und Resistenzen, die bei primär nicht-resistenten Influenzaviren unter der Anwendung antiviraler Arzneimittel entstehen. Beides kann den Nutzen von antiviralen Arzneimitteln erheblich einschränken.

Das WHO *Global Influenza Surveillance and Response System* (GISRS) dient der Erfassung der globalen Resistenzsituation bei Influenzaviren [45]. Für die Neuraminidasehemmer wurde darüber hinaus ebenfalls in Zusammenarbeit mit der WHO ein Netzwerk zur Surveillance, das *Neuraminidase Inhibitor Susceptibility Network* (NISN), eingerichtet. Dieses überwacht die globale Situation unter besonderer Beachtung der Länder, in denen Neuraminidasehemmer häufig verwendet werden.

Neuraminidasehemmer:

Eine Meta-Analyse von 15 Studien zum Auftreten von Resistenzen unter Neuraminidasehemmer-Anwendung aus dem Jahr 2011 (RCTs, Kohorten- und Fall-Kontrollstudien, Oseltamivir 2261 Patienten, Zanamivir 1128 Patienten) ergibt eine Inzidenzrate von 2,6% (95%-KI: 0,7–5,5%) für Oseltamivir- und 0% für Zanamivirresistenz. Subgruppenanalysen zeigen höhere Resistenzraten für Influenza A als für Influenza B. Wegen deutlicher Heterogenität lassen sich die Daten für immunsupprimierte, hospitalisierte

oder pädiatrische Patienten nicht zusammenfassen. Es liegen zwar Hinweise aus *in vitro*- und Tierversuchen vor, dass Neuraminidasehemmer-resistente Viren, abhängig von der jeweiligen genotypischen Veränderung, weniger virulent sein können; einen eindeutigen klinischen Beleg dafür gibt es bisher jedoch nicht [46]. Interessant ist, dass eine Assoziation zwischen Oseltamivirresistenz und dem Auftreten von Pneumonien gesehen wird (relatives Risiko: 4,2 (95%-KI: 1,3–13,1) [46].

Amantadin:

Primärresistenzen gegen Amantadin sind weit verbreitet. Während weniger als 1% der 3000 von der WHO untersuchten Isolate der Influenzasaison 2012/2013 gegen Neuraminidasehemmer resistent waren, waren alle diese Isolate gegen Amantadin resistent [48].

Unter der Behandlung mit Amantadin treten resistente Viren innerhalb von 2 bis 5 Tagen bei etwa 30% der Patienten auf [48].

Ob antivirale Arzneimittel trotz molekularer Resistenz der Viren dennoch bestimmte klinische oder virologische Wirkungen entfalten können, ist bislang nicht geklärt [50, 51].

Zusammenfassende Bewertung

Primär- wie auch Sekundärresistenzen gegen Amantadin treten häufig auf. Bei den Neuraminidasehemmern werden für Oseltamivir mehr Resistenzen berichtet als für Zanamivir. Hierbei kann zum einen die insgesamt geringere Anwendung von Zanamivir eine Rolle spielen. Vermutet wird darüber hinaus auch, dass das unterschiedliche Bindungsverhalten der beiden Neuraminidasehemmer an dem viralen Enzym eine Rolle spielen kann. Während Zanamivir dem natürlichen Substrat sehr ähnelt, ist für Oseltamivir vor der Bindung an die Neuraminidase eine Konformationsänderung erforderlich. Durch Mutationen kann diese Änderung verhindert und damit die Bindung erschwert oder unmöglich gemacht werden. Mit insgesamt 2,6% treten Oseltamivir-Resistenzen derzeit in recht begrenztem Umfang auf. Eine Vorhersage der Wirksamkeit der antiviralen Arzneimittel im Pandemiefall kann, aufgrund der unbekannteten Eigenschaften des pandemischen Virus, jedoch nicht daraus abgeleitet werden.

9.1.3.2.8. *Welche weiteren klinisch relevanten Fragen zur therapeutischen Anwendung antiviraler Arzneimittel können derzeit wegen fehlender/ unzureichender Daten nicht beantwortet werden?*

Für die Therapie mit antiviralen Arzneimitteln gibt es nur lückenhafte Wirksamkeitsbelege für bestimmte Risikopopulationen, z. B. für immunsupprimierte Patienten. Und selbst innerhalb dieser Gruppe gibt es so heterogene Erscheinungsbilder (iatrogene Immunsuppression versus HIV-Infektion oder genetischer Immundefekt), dass hier nicht von einheitlichen Ergebnissen ausgegangen werden kann.

Für manche Gruppen, wie Schwangere, Neugeborene (weniger als 2 Wochen alt) und Frühgeborene, sowie Patienten mit Adipositas oder Diabetes mellitus fehlen Belege für die Wirksamkeit und Sicherheit ganz. Für diese Gruppen wurden bisher lediglich Studien zur Pharmakokinetik durchgeführt [52 – 55].

Auch ist nicht klar, welchen Einfluss diese Arzneimittel auf foudroyante oder schwere Erkrankungsverläufe haben, z. B. bei Patienten, die vor Einnahme-/Anwendungsbeginn bereits hospitalisiert oder beatmungspflichtig sind. Eine Meta-Analyse von Beobachtungsstudien findet bei hospitalisierten Patienten zwar einen positiven Einfluss auf Intensivpflichtigkeit/Tod bei frühzeitiger Anwendung von Neuraminidasehemmern im Vergleich zu späterer Anwendung sowie bei vorstationärer Therapieeinleitung im Vergleich zu keiner antiviralen Therapie; im Ver-

gleich unabhängig vom Zeitpunkt der Anwendung mit der Nichtanwendung von Neuraminidasehemmern ist dieser Effekt jedoch nicht nachweisbar [35].

Eine retrospektive Analyse zeigt die Reduktion der Sterblichkeit bei schwer erkrankten Kindern von 8 % auf 6 % [56]. In einer prospektiven Untersuchung mit 155 hospitalisierten Patienten wurde bei Anwendung der doppelten Oseltamivir-Tagesdosis kein Vorteil in Bezug auf den Erkrankungsverlauf im Vergleich zur Standarddosierung gesehen [38].

Eine längere Therapiedauer bei bestimmten Gruppen, wie immunsupprimierten Patienten, wird zwar diskutiert – bisher fehlen jedoch Belege für deren Nutzen.

9.1.3.2.9. *Wie ist die Verträglichkeit antiviraler Arzneimittel bei therapeutischer Anwendung?*

In den Tabellen 42 bis und 44 sind Verträglichkeitsunterschiede gemäß der zugrundeliegenden Auswertung in den systematischen Reviews quantitativ dargestellt, d. h. so, dass statistisch signifikante Unterschiede zwischen antiviralem Arzneimittel und Plazebo erkennbar werden. Für die umfassende Bewertung der Verträglichkeitsprofile der Arzneimittel spielen überdies jedoch auch rein numerische Unterschiede in den Häufigkeiten eine Rolle. Deshalb sind nachfolgend auch die Daten zu unerwünschten Wirkungen aus der jeweiligen Fachinformation mit aufgeführt.

Tabelle 42: Verträglichkeit antiviraler Arzneimittel bei ansonsten gesunden Erwachsenen

Unerwünschtes Ereignis	Arzneimittel	Anzahl RCTs	Anzahl Teilnehmer	Effektschätzer	Wert (95 %-KI)
Alle Ereignisse	Oseltamivir	4 ^[14]	1623	OR	0,81 (0,59 bis 1,12)
	Zanamivir	2 ^[14]	1054	OR	1,03 (0,79 bis 1,34)
Arzneimittelbedingt	Oseltamivir	2 ^[14]	509	OR	1,45 (0,83 bis 2,53)
	Zanamivir	4 ^[14]	1406	OR	1,11 (0,76 bis 1,62)
Schwerwiegend	Oseltamivir	3 ^[14]	985	OR	0,32 (0,03 bis 1,17)
		7 ^[12]	4394	RR	0,96 (0,51 bis 1,80)
	Zanamivir	3 ^[14]	1130		1,14 (0,28 bis 7,35)
		10 ^[12]	4388	RR	0,98 (0,49 bis 1,50)
Therapieabbruch *	Oseltamivir	13 ^[12]	6116	RR	0,96 (0,66 bis 1,39)
	Zanamivir	13 ^[12]	6116	RR	0,96 (0,66 bis 1,39)
Übelkeit *	Oseltamivir	8 ^[12]	4452	RR	1,57 (1,14 bis 2,15)
Erbrechen *	Oseltamivir	9 ^[12]	4452	RR	2,43 (1,75 bis 3,38)
Durchfall *	Oseltamivir	8 ^[12]	4452	RR	0,67 (0,46 bis 0,98)
	Zanamivir	15 ^[12]	6553	RR	0,87 (0,66 bis 1,14))
Übelkeit/Erbrechen	Zanamivir	15 ^[12]	6553	RR	0,60 (0,39 bis 0,94)
Gastrointestinal	Amantadin	3 ^[21]	494		1,34 (0,32 bis 5,61)

* Studien zu Prophylaxe und Therapie

Für Amantadin sind weiterhin die folgenden Nebenwirkungen berichtet:

Unerwünschtes Ereignis	Arzneimittel	Anzahl RCTs	Anzahl Teilnehmer	Odds ratio (95 %-KI)
Gesteigerte ZNS-Aktivität	Amantadin	2 ^[20]	465	0,77 (0,23 bis 2,53)
Reduzierte ZNS-Aktivität	Amantadin	3 ^[20]	491	0,65 (0,31 bis 1,38)
Hautveränderungen	Amantadin	2 ^[20]	465	1,4 (0,14 bis 13,78)

Tabelle 43: Verträglichkeit antiviraler Arzneimittel bei ansonsten gesunden Kindern

Unerwünschtes Ereignis	Arzneimittel	Anzahl RCTs	Anzahl Teilnehmer	Effektschätzer	Wert (95%-KI)
Alle Ereignisse	Oseltamivir	1[14]	334	OR	0,91 (0,59 bis 1,40)
	Zanamivir	2[14]	737	OR	0,88 (0,62 bis 1,24)
Arzneimittelbedingt	Zanamivir	2[14]	737	OR	1,32 (0,59 bis 2,92)
Schwerwiegend	Oseltamivir	1[14]	695	OR	1,54 (0,25 bis 9,24)
		2[12]	1029	RR	1,97 (0,59 bis 6,56)
	Zanamivir	2[14]	737	OR	2,29 (-0,24 bis 22,09)
	Oseltamivir/ Zanamivir	4[18]	2172	RD	0,00 (0,00 bis 0,01)
Therapieabbruch *	Oseltamivir/ Zanamivir	3[18]	1143	RD	0,01 (-0,02 bis 0,03)
	Oseltamivir	2[12]	1029	RR	0,99 (0,33 bis 3,01)
	Zanamivir	2[12]	737	RR	1,18 (0,16 bis 8,88)
Übelkeit *	Oseltamivir/ Zanamivir	4[18]	1766	RD	-0,01 (-0,03 bis 0,00)
	Oseltamivir	3[12]	1358	RR	0,87 (0,50 bis 1,51)
Erbrechen *	Oseltamivir	3[18]	1435	RD	0,06 (0,03 bis 0,10)
		3[12]	1358	RR	1,70 (1,23 bis 2,35)
	Zanamivir	2[18]	737	RD	0,00 (-0,02 bis 0,02)
	Zanamivir	2[12]	737	RR	0,54 (0,24 bis 1,22)
Erbrechen/Übelkeit *	Amantadin	2[20]	599	RR	0,54 (0,15 bis 2,0)
	Durchfall *	Oseltamivir/ Zanamivir	5[18]	2172	RD
Oseltamivir		3[12]	1358	RR	0,87 (0,58 bis 1,28)
Zanamivir		2[12]	737	RR	0,52 (0,15 bis 1,75)
Amantadin		2[20]	599	RR	0,81 (0,43 bis 1,47)

* Studien zu Prophylaxe und Therapie

Für Amantadin sind weiterhin die folgenden Nebenwirkungen berichtet:

Unerwünschtes Ereignis	Anzahl RCTs	Anzahl Teilnehmer	Relatives Risiko (95%-KI)
Exanthem	2	599	0,81 (0,43 bis 1,53)
Allgemeines Krankheitsgefühl	2	599	0,89 (0,41 bis 1,96)
Muskel-/ Gliederschmerzen	2	599	0,85 (0,46 bis 1,59)
Kopfschmerzen	2	599	0,73 (0,52 bis 1,03)
Dyspnoe	1	159	0,37 (0,02 bis 9,02)
Schwindel	2	599	6,63 (0,32 bis 137,33)
Schlaflosigkeit	2	599	0,46 (0,12 bis 1,74)
Arrhythmie	2	599	0,0 (0,0 bis 0,0)

Tabelle 44: Verträglichkeit antiviraler Arzneimittel bei Risikopatienten

Unerwünschtes Ereignis	Arzneimittel	Anzahl RCTs	Anzahl Teilnehmer	Odds ratio (95%-KI)
Alle Ereignisse	Oseltamivir	2 ^[14]	452	0,96 (0,63 bis 1,46)
	Zanamivir	4 ^[14]	1286	1,24 (0,96 bis 1,60)
Arzneimittelbedingt	Zanamivir	1 ^[14]	5246	1,01 (0,55 bis 1,85)
Schwerwiegend	Zanamivir	3 ^[14]	1210	0,72 (0,32 bis 1,62)

Die Angaben aus den aktuellen Fachinformationen zu den einzelnen antiviralen Arzneimitteln sind von Bedeutung, da hier neben den oben dargestellten, ausgewählten unerwünschten Ereignissen, alle Daten aus den kontrollierten klinischen Prüfungen und auch unerwünschte Ereignisse, die aus der Marktüberwachung nach der Zulassung stammen, Eingang finden.

Diese sind im Folgenden kurz dargestellt. Für eine bessere Übersichtlichkeit sind die Ereignisse, die höchstwahrscheinlich nicht durch das Arzneimittel, sondern die Erkrankung selbst bedingt sind, nicht mit aufgeführt:

Sehr häufige und häufige ($\geq 1/100$) Nebenwirkungen:

Oseltamivir	Zanamivir	Amantadin
Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerz, Dyspepsie, Schwindel, Benommenheit	Hautausschlag	Übelkeit, Schwindel, Mundtrockenheit, orthostatische Dysregulation, Schlafstörungen, motorische und psychische Unruhe, Schwindel, Nervosität, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Harnretention bei Prostatahypertrophie, Psychose, marmorierte Haut, Unterschenkel- und Knöchelödeme

Gelegentliche ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) Nebenwirkungen:

Osetamivir	Zanamivir	Amantadin
Überempfindlichkeitsreaktion, Veränderter Bewusstseinsgrad, Krampfanfälle, Kardiale Arrhythmien, erhöhte Leberenzyme, Ekzem, Dermatitis, Ausschlag, Urtikaria	Überempfindlichkeitsreaktion, vasovagale Reaktion, Bronchospasmus, Dyspnoe, Engegefühl im Schlund, Urtikaria	Stimmungsveränderungen, Alpträume, Wahnwahrnehmungen

Seltene und sehr seltene Nebenwirkungen ($\geq 1/10.000$):

Osetamivir	Zanamivir	Amantadin
Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion, Agitation, anomales Verhalten, Angst, Verwirrtheit, Wahnvorstellungen, Delirium, Halluzinationen, Alpträume, Selbstverletzung, Sehstörungen, Gastrointestinale Blutungen, hämorrhagische Colitis, (fulminante) Hepatitis, Leberversagen, angioneurotisches Ödem, schwerwiegende Hautreaktionen, wie toxisch epidermale Nekrolyse (TEN)	Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion, Gesichtssödem, schwerwiegende Hautreaktionen, wie TEN	Verschwommensehen, Leukopenie, Thrombozytopenie, kardiale Arrhythmien (vertrikuläre Arrhythmien, auch QT-Verlängerung und Torsade de pointes, vorübergehender Visusverlust, gesteigerte Lichtempfindlichkeit, Krampfanfall, Myoklonie, periphere Neuropathie, Suizidversuch (sehr selten; auch bei kurzfristiger prophylaktischer Einnahme)

Häufigkeit nicht bekannt*:

Osetamivir	Zanamivir	Amantadin
	Krampfanfälle und psychiatrische Ereignisse wie Bewusstseinstörung, anomales Verhalten, Halluzinationen und Delirium (Zusammenhang mit Arzneimittel nicht sicher)	

* aus Spontanberichten nach der Marktzulassung; Häufigkeitsabschätzung nicht möglich

Zusammenfassende Bewertung

In Bezug auf die quantitative Auswertung ergibt sich nur für Osetamivir für Übelkeit und Erbrechen bei Erwachsenen und für Erbrechen in den Studien mit Kindern ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen antiviralem Arzneimittel und Plazebo. Die weiteren untersuchten Parameter unterscheiden sich nicht quantitativ zwischen den Gruppen. Betrachtet man die rein deskriptive Darstellung, so wird erkennbar, dass unter Amantadin die meisten und auch die meisten schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen, beispielsweise neuropsychiatrischer Art, berichtet wurden.

Für Osetamivir sind die gastrointestinalen Nebenwirkungen charakteristisch. Daneben werden vor allem die neuropsychiatrischen Effekte kritisch diskutiert. Diese wurden speziell bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen, insbesondere in Japan, berichtet. Auch bedingt durch seine Applikationsart betreffen die unerwünschten Wirkungen von Zanamivir besonders die Atemwege; dies ist gerade bei Patienten mit respiratorischen Vor- oder Begleiterkrankungen, wie Asthma oder COPD, zu bedenken.

9.1.4. Welche Limitationen haben die derzeit verfügbaren antiviralen Arzneimittel?

- ▶ Zanamivir: Applikationsbedingt ist es nicht anwendbar bei Kindern unter 5 Jahren, bei beatmeten und bei bewusstlosen Patienten. Es ist unklar, ob inhalativ angewendetes Zanamivir auch bei Erkrankungsverläufen mit nicht primär respiratorischer Symptomatik wirksam ist.
- ▶ Oseltamivir: Applikationsbedingt ist es nicht anwendbar bei Patienten mit Schluckstörungen, wobei die Sicherheit der Anwendung über eine nasogastrale Sonde gezeigt wurde [57]. Die Wirksamkeit und Sicherheit bei Neugeborenen (jünger als 2 Wochen) und bei Frühgeborenen sind bisher nicht belegt.
- ▶ Amantadin: Applikationsbedingt ist es nicht anwendbar bei Patienten mit Schluckstörungen; Daten zur Sicherheit der Anwendung über eine nasogastrale Sonde sind nicht bekannt. Amantadin darf nicht bei kardialen Vorerkrankungen angewendet werden.
- ▶ Für alle derzeit verfügbaren Arzneimittel zur kausalen Therapie der Influenza besteht das Risiko der Unwirksamkeit durch virale Resistenzen (primär/sekundär).

9.1.5. Wo gibt es *unmet medical needs* hinsichtlich Prophylaxe und Therapie der Influenza?

Derzeit gibt es keine zugelassenen Behandlungsoptionen für schwer Erkrankte, Beatmete und Bewusstlose. Während der Pandemie 2009 waren Zanamivir i. v. und Oseltamivir i. v. im Rahmen von *Compassionate Use* Programmen für diese Patientengruppen in Europa verfügbar. Während klinische Prüfungen mit Zanamivir i. v. derzeit laufen (siehe auch 1.7), wurde die weitere Entwicklung von Oseltamivir i. v. zwischenzeitlich eingestellt.

9.1.6. Welche weiteren antiviralen Arzneimittel sind außerhalb Deutschlands zugelassen?

Außerhalb Deutschlands (z. B. in Frankreich) ist der strukturell eng mit Amantadin verwandte M₂-Kanalblocker Rimantadin zugelassen. Hinsichtlich ihrer prophylaktischen und therapeutischen Wirksamkeit sowie in Bezug auf Resistenzentwick-

lung bzw. vorbestehende Resistenzen unterscheiden sich die beiden Wirkstoffe nicht wesentlich voneinander; Rimantadin ist jedoch offenbar besser verträglich als Amantadin, insbesondere in Bezug auf neuropsychiatrische Effekte [57].

International sind zwei weitere Neuraminidaseinhibitoren zugelassen:

Peramivir ist in Japan und Korea zugelassen. Laninamivir und eingeschränkt auch Favipiravir (T-705a) sind bislang nur in Japan zugelassen.

Peramivir ist ausschließlich für die intravenöse Anwendung bestimmt. In den untersuchten Dosierungen von 200 mg bis 600 mg als einmalige Infusion zeigten sich zwar signifikante Effekte im Vergleich zu Placebo, jedoch keine Überlegenheit im Vergleich zu Oseltamivir, auch nicht bei Viren mit nachweislicher Oseltamivirresistenz, d. h. H₁N₁-Viren mit der H275Y-Mutation [59]. Auch bei hospitalisierten Patienten waren eindeutige Vorteile für Peramivir nicht nachweisbar [60]. Darüber hinaus stellt sich Peramivir im Hinblick auf das Nebenwirkungsprofil ähnlich wie Oseltamivir dar. Wie aus dem amerikanischen Studienregister *clinicaltrials.gov* ersichtlich, wurden im Jahr 2012 mehrere Studien mit Peramivir aus unterschiedlichen Gründen abgebrochen (siehe z. B. [61]).

Bei Laninamivir handelt es sich um einen strukturell eng mit Zanamivir verwandten Wirkstoff, der aber eine deutlich verlängerte Wirkdauer aufweist, sodass eine einmalige inhalative Anwendung zur Therapie der Influenza in den klinischen Studien untersucht wurde. Diese Studien bei ansonsten gesunden Kindern und Erwachsenen sowie bei Erwachsenen mit chronischen Atemwegserkrankungen oder hospitalisierten Erwachsenen zeigten zwar Nicht-Unterlegenheit gegenüber der Vergleichsmedikation (je nach Studie entweder Zanamivir oder Oseltamivir); ein Vorteil hinsichtlich Wirksamkeit oder Verträglichkeit wurde jedoch nicht nachgewiesen. Interessanterweise war auch Laninamivir offenbar selbst bei H₁N₁-Viren mit der H275Y-Mutation nicht wirksamer als Oseltamivir [62].

Favipiravir wirkt über die Hemmung der Polymerase, also einem bei Influenzaviren neuartigen Wirkmechanismus eines Wirkstoffes. Es sind

bisher präklinische Daten, unter anderem auch zu synergistischen Effekten in Kombination mit Oseltamivir veröffentlicht [63]. Im US-Studienregister finden sich auch erste Studienergebnisse einer Dosisfindungsstudie. Demnach wurde mit keiner der beiden untersuchten Dosierungen eine statistisch signifikante Verkürzung der Erkrankungsdauer erreicht [64].

Offenbar sind aber bereits Phase III Studien in Japan und weitere Phase II Studien in den USA durchgeführt worden und zwei Phase III Studien laufen derzeit in den USA. Pressemitteilungen zufolge ist das Arzneimittel als orale Darreichungsform seit März 2014 in Japan zur Bevorratung für den Pandemiefall zugelassen [65].

Zusammenfassende Bewertung

Basierend auf den publizierten Daten wurden weder für Rimantadin noch für Peramivir, Laninamivir oder Favipiravir (Wirkstoffe, die derzeit nur außerhalb Deutschlands zugelassen sind), klinisch relevante Vorteile gegenüber den in Deutschland zugelassenen Therapieoptionen in Bezug auf Wirksamkeit, Sicherheit oder Resistenzentwicklung gezeigt.

9.1.7. Welche antiviralen Arzneimittel/Regime befinden sich derzeit in der klinischen Entwicklung?

Intravenös anzuwendendes Zanamivir wurde im Rahmen von *Compassionate Use* Programmen bereits während der Pandemie A(H1N1) (2009) angewendet. Eine unkontrollierte Untersuchung zur Pharmakokinetik und Sicherheit der Anwendung bei hospitalisierten Patienten wurde publiziert [66] und derzeit wird die Substanz in einem RCT bei hospitalisierten Patienten untersucht [67].

Während sich die Kombination von Oseltamivir und Zanamivir in einer früheren Studie nicht als wirksamer in der Behandlung der Influenza im Vergleich zu den Einzelsubstanzen gezeigt hat [68] werden zur Zeit die Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombination aus drei antiviralen Wirkstoffen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen, Oseltamivir, Amantadin und Ribavirin, untersucht [69]. Präklinische Daten hatten hier synergistische Wirkungen gezeigt [70].

Nitazoxanide, ein in den USA als Antiparasitum zugelassener Wirkstoff, hemmt bei Influenzaviren die Bildung von Hämagglutinin. *In vitro* wirkt es synergistisch mit Oseltamivir [71]. In einer Untersuchung bei Erwachsenen und Jugendlichen mit unkomplizierter Influenza war die Erkrankungsdauer unter 600 mg/Tag im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant um im Mittel 11 Stunden verkürzt [72].

Derzeit läuft eine internationale Studie zu Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination von Nitazoxanide mit Oseltamivir bei unkomplizierter Influenza [73].

Daneben befindet sich mit Fludas (DAS181) gegenwärtig ein inhalativ anzuwendendes Sialidase-Fusionsprotein in der Entwicklung, das wirtsseitig die Anbindung von Influenza- und anderen respiratorischen Viren an das Epithel des Respirationstraktes verhindern soll.

In einer Phase II Studie nahm in der Gruppe, die DAS181 an drei aufeinanderfolgenden Tagen anwendeten, die Viruslast innerhalb der ersten drei Tage zwar signifikant stärker ab als unter Placebo, ein Einfluss auf die Verkürzung der Erkrankungsdauer ließ sich jedoch nicht nachweisen [74]. In weiteren klinischen Prüfungen werden zurzeit höhere Dosierungen sowie längere Anwendungszeiten untersucht (siehe auch [75]).

9.1.8. Gibt es nicht-antivirale Therapieansätze für die Behandlung der Influenza?

Chinesische Kräutermedizin:

Gemäß einem chinesischen RCT vermindert eine traditionelle Kräutermedizin, die aus 45 Inhaltsstoffen aus 13 verschiedenen Pflanzen zusammengesetzt ist, die Dauer der Symptome und die Virusausscheidung in ähnlichem Ausmaß wie Oseltamivir [76]. Die Publikation weist jedoch einige bedeutsame Mängel auf, sodass die Validität dieser Ergebnisse fraglich erscheint. Beispielsweise ist die Herkunft und Reproduzierbarkeit der Prüfärzney unklar.

Die Autoren eines Cochrane Reviews mit 18 RCTs zu chinesischen Kräutern bei Influenza kommen zu dem Schluss, dass aufgrund erheblicher methodischer Mängel der Studien, die derzeitige Evidenz zu

schwach ist, um eine Schlussfolgerung bezüglich der Anwendung dieser Arzneien für die Prophylaxe oder Therapie der Influenza ziehen zu können [77].

Statine:

Ein antiinflammatorischer Effekt der Statine wird schon seit längerem postuliert; indirekte Hinweise darauf stammen zumeist aus retrospektiven Kohortenstudien, bei denen zusätzliche Einflussfaktoren jedoch nicht ausgeschlossen werden können [78]. Ein RCT zur Wirksamkeit und Sicherheit von Statinen bei Influenzainfektionen gibt es nicht. Ein aktueller RCT zur Anwendung von Statinen bei beatmungsassoziierter Pneumonie wurde wegen Wirkungslosigkeit und tendenziell sogar höherer Mortalität in dem Statin-Arm abgebrochen [79].

Zusammenfassende Bewertung

Die Neuentwicklungen bei den antiviralen Arzneimitteln lassen sich aufgrund der beschränkten öffentlich verfügbaren Daten nicht umfassend bewerten; sie erscheinen jedoch vielversprechend:

- ▶ Die intravenöse Darreichungsform von Zanamivir könnte insbesondere für Patienten, die den Wirkstoff nicht inhalativ anwenden können, von Nutzen sein.
- ▶ Während die bisherigen Ergebnisse zur Wirksamkeit von Nitazoxanide nicht auf eine bessere Wirksamkeit im Vergleich zu den zugelassenen antiviralen Arzneimitteln hindeuten, könnte die Kombination mit Neuraminidasehemmern aufgrund des unterschiedlichen Wirkmechanismus und des *in vitro* gezeigten Synergismus hier zu Verbesserungen führen.
- ▶ Die Anwendung von Arzneimittelkombinationen hat sich bereits bei anderen Viruserkrankungen, wie HIV, als vorteilhaft insbesondere im Hinblick auf die Wirksamkeit und Verminderung der Resistenzentwicklung erwiesen.
- ▶ Ein Sialidase-Fusionsprotein, das die Vermehrung der Influenzaviren wirtsseitig hemmen soll, könnte zum einen weniger anfällig für Resistenzmutationen des Virus und zum anderen auch bei anderen Virusinfektionen des Respirationstraktes wirksam sein.

Die bisher vorliegenden Daten zu nicht direkt antiviral wirkenden Substanzen, wie Statinen, deuten nicht auf relevante Effekte hin.

9.1.9. Zu welchen Fragestellungen sollten für eine optimale Pandemieplanung weitere Studien durchgeführt werden?

- ▶ Für die Pandemieplanung ist die Beantwortung der Frage, ob antivirale Arzneimittel zu einer Verringerung der Weiterverbreitung der Influenza führen, von herausragender Bedeutung. Diese Frage ist sowohl für die prophylaktische wie auch für die therapeutische Anwendung bedeutsam. Bislang wurde lediglich gezeigt, dass die Virusausscheidung durch die antiviralen Arzneimittel vermindert wird; ob dies klinisch relevant ist, ist aber nicht klar.
- ▶ Es ist weiterhin offen, ob antivirale Arzneimittel einen positiven Einfluss auf die Erkrankungsschwere, gemessen zum Beispiel an Hospitalisierungs-, Intensiv- oder Beatmungspflichtigkeit haben.
- ▶ Ein Einfluss der antiviralen Arzneimittel auf die Mortalität war in den bisher durchgeführten RCTs nicht nachweisbar; hier wird weiterer Forschungsbedarf gesehen.
- ▶ Auch der Einfluss der antiviralen Arzneimittel auf klinisch relevante, Influenza-assoziierte Komplikationen ist nicht als belegt anzusehen. Dies sollte in RCTs geprüft werden.
- ▶ Bisher gibt es nur sehr wenige direkte Vergleiche der antiviralen Arzneimittel und insbesondere der Neuraminidasehemmer innerhalb einer Studie. Gerade für Risikopopulationen sind diese direkten Vergleiche möglicherweise von großer Bedeutung.
- ▶ Die Wirksamkeit der antiviralen Arzneimittel wurde für die Risikopopulationen nicht konsistent gezeigt. Für manche Risikopopulationen fehlen Daten gänzlich. Auch hier wären weitere, konfirmatorische Untersuchungen für eine umfassende Nutzen-Risiko-Analyse, gerade für die Pandemieplanung sehr von Nutzen.

Einige der oben aufgeführten Fragestellungen lassen sich möglicherweise nicht im Rahmen durchschnittlicher saisonaler Influenzawellen klären, hier wäre es jedoch sehr wichtig, entsprechende Prüfpläne und die weitere Studienvorbereitung, z. B. in den zukünftigen Prüfzentren, so vorzuhalten, dass diese Studien bei einer ungewöhnlich heftigen saisonalen Influenza oder bei der

nächsten Influenzapandemie unmittelbar durchgeführt werden können. Auf diese Weise könnten Wissenslücken geschlossen werden.

9.2. Andere pandemierelevante Arzneimittel

Im Zusammenhang mit einer Influenzapandemie ist selbst bei optimaler Versorgung und Anwendung antiviraler Arzneimittel beziehungsweise auch späterer Durchimpfung der Bevölkerung mit einem hocheffektiven Impfstoff davon auszugehen, dass Influenzaerkrankungen weiterhin auftreten und einer Therapie bedürfen. Ausmaß und Schwere dieser Erkrankungen sind von verschiedenen Parametern abhängig, die spezifisch für die jeweilige Pandemie sein werden (siehe Kapitel Konzept zur Risikoeinschätzung während einer Pandemie). Eine generische Pandemieplanung kann daher nur unabhängig davon erfolgen und muss versuchen, die Eventualitäten zu berücksichtigen.

Es ist davon auszugehen, dass während einer Pandemie vermehrt Antibiotika zur Behandlung Influenza-assoziiierter Superinfektionen, insbesondere der Lunge, benötigt werden. Auch der Bedarf für andere, supportiv eingesetzte Arzneimittel, kann erhöht sein.

9.2.1. Antibiotika zur Behandlung Influenza-assoziiierter, bakterieller Pneumonien

Die folgenden Empfehlungen zur Antibiotikatherapie basieren auf der 1. Aktualisierung der S3-Leitlinie zu ambulant erworbenen unteren Atemwegsinfektionen sowie zu ambulant erworbener Pneumonie bei Erwachsenen [4]. Diese S3-Leitlinie stammt von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie und vom Kompetenznetz Ambulant Erworbene Pneumonie (CAPNETZ). Evidenz und Empfehlungsgrade folgen der Systematik des *Oxford Centre of Evidence Based Medicine*. Die spezifischen Betrachtungen zur ambulant erworbenen Pneumonie/bakteriellen Superinfektion bei pandemischer Influenza, die über die Ausführun-

gen der o.g. Leitlinie hinausgehen, entstammen der Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zum Management der Influenza A(H1N1)-Pandemie im Krankenhaus (Update Januar 2010) [80]. Dabei handelt es sich um die konsentrierte Stellungnahme eines 12-köpfigen Expertengremiums basierend auf einer orientierenden Literaturrecherche.

Eine Untersuchung der CAPNETZ-Studie (06/2002-04/2007) fand bei 34 von 160 Patienten mit einer saisonalen Influenza-assoziierten Pneumonie bakterielle Ko-Pathogene (*Streptococcus pneumoniae*: 17/34; *Haemophilus influenzae*: 7/34, *Mycoplasma pneumoniae*: 5/34, *Staphylococcus aureus*: 2/34, *Legionella pneumophila*: 2/34, *Klebsiella oxytoca*: 1/34). 3 dieser 34 Patienten mit bakteriellen Ko-Infektionen verstarben (8,8%) im Vergleich zu 4 von 126 Patienten (3,2%), bei denen ausschließlich Influenzaviren nachgewiesen worden [81].

Prinzipiell entspricht das Spektrum der bakteriellen Erreger dem der primär ambulant erworbenen Pneumonie; in den meisten Studien waren Pneumokokken die häufigsten bakteriellen Ko-Pathogene. Verschiedene epidemiologische Arbeiten schlussfolgern, dass im Rahmen einer Influenzaepidemie die Inzidenz bakteriämischer Pneumokokkenpneumonien um 30% ansteigen kann (Übersicht bei [82]). Da eine HIV-Infektion ein unabhängiger Risikofaktor für eine Pneumokokkeninfektion ist (bis zu 40-fach erhöht), sind diese Personen hinsichtlich eines schweren Verlaufes im Rahmen einer Influenzainfektion besonders gefährdet [82].

Neben den Pneumokokken ist *S. aureus* das häufigste bakterielle Ko-Pathogen. Darin unterscheidet sich die Influenza-assoziierte von der nicht Influenza-assoziierten ambulant erworbenen Pneumonie. Außerhalb der Influenzasaison ist *S. aureus* ausgesprochen selten und wurde nach einer Studie von CAPNETZ lediglich bei Patienten in Pflegeheimen gehäuft nachgewiesen [83]. In einer Arbeit zu Influenza-assoziierten Todesfällen bei Kindern in den USA während der Saison 2003/2004 waren Staphylokokken mit 46% sogar die häufigsten bakteriellen Ko-Pathogene [84]. Bei den MRSA-assoziierten Todesfällen dieser Studie fand sich in der Anamnese der Patienten eine vorhergehende MRSA-Kolonisation. Der

Stellenwert von *S. aureus* als bakterielles Ko-Pathogen v. a. bei Kindern wird in einer ähnlichen US-Studie zu Influenza-assoziierten Todesfällen bei Kindern 2004–2007 bestätigt, die darüber hinaus eine Zunahme von *S. aureus* als Ko-Pathogen beschreibt (2007: Nachweis in 17/73 Todesfällen) [85]. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass in den USA im Jahr 2000 die Pneumokokken-Konjugatvakzine bei Kindern eingeführt wurde und infolge dessen die Inzidenz invasiver Pneumokokkenkrankungen bei Kindern um 60–80% zurückgegangen ist [86]. Während der Pandemie 1957/1958 waren Staphylokokken-bedingte Hautkrankheiten ein Risikofaktor für eine sekundäre Pneumonie [87]. In einer retrospektiven Analyse von 683 Patienten mit A(H1N1)pdm09-Infektion, die auf US-amerikanischen Intensivstationen behandelt wurden, zeigte sich eine Superinfektion mit *S. aureus* als unabhängiger Prediktor für Letalität (RR 2,82; 95%, $p < 0,0001$) [88]. Insbesondere während der Pandemie 1959 (Hong Kong Grippe), war *S. aureus* ein führendes bakterielles Ko-Pathogen, das maßgeblich zur hohen Letalität beigetragen hat [89]. Nach Pneumokokken und *S. aureus* wird in einer anderen Studie *S. pyogenes* (2003–2010) als bakterielles Ko-Pathogen bei Kindern genannt [90].

Aufgrund der erhöhten Rate von *S. aureus* kann – abweichend von der Leitlinie – die Gabe von Beta-Laktam/Beta-Laktamase-Inhibitor-Kombinationen im ambulanten Bereich bereits bei Patienten ohne Risikofaktoren (Ko-Morbiditäten, Alter > 65 Jahre) sinnvoll sein [91].

Bei einem kleinen Teil der ambulant erworbenen Methicillin-sensiblen *S.-aureus*-Stämme und bei bis zu 85% der ambulant erworbenen MRSA-Stämme, insbesondere dem sogenannten USA 300/ST 8 Klon, wird das Toxin Panton-Valentin-Leukozidin exprimiert [92]. Dieses Toxin lysiert Leukozyten und führt im Tierversuch zu einer deutlich erhöhten Letalität und dem Auftreten großer pulmonaler Nekrosen [93]. Dieser Zusammenhang wurde durch retrospektive epidemiologische Studien bestätigt [93]. Eine Hemmung der Toxinproduktion durch Clindamycin oder Linezolid (bei Resistenz gegen Clindamycin) in Kombination zu einem Beta-Laktam oder in Monotherapie zeigte im Tierversuch eine redu-

zierte Letalität bei Infektion durch PVL-bildende *S.-aureus*-Stämme [94]. Daher kann der Einsatz von Clindamycin bzw. Linezolid (bei Clindamycin-/MLSb-Resistenz) anstelle des in der S3-Leitlinie empfohlenen Makrolidantibiotikums als Kombinationspartner zur Therapie mit Beta-Laktam/Beta-Laktamase-Inhibitor bzw. Cephalosporin sinnvoll sein und wird im Rahmen von Fallberichten und -serien beschrieben [95].

Clindamycin besitzt allerdings keine ausreichende Aktivität gegen Legionellen, Mykoplasmen und Chlamydien, die wie o.g. zum Spektrum der ambulant erworbenen Pneumonie gehören und ebenfalls zu bakteriellen Superinfektionen führen können. Der Einsatz von Clindamycin statt Makrolid sollte daher nur bei epidemiologischen Hinweisen für das gehäufte Auftreten von PVL-bildenden *S.-aureus*-Stämmen bzw. nachgewiesener Infektion mit *S. aureus* erfolgen. Für die Sinnhaftigkeit des empirischen Einsatzes einer 3-fach-Therapie (Clindamycin/Makrolid/Beta-Laktam) gibt es in der Literatur keinerlei Belege.

Von diesen Modifikationen abgesehen, erfolgt die antibiotische Therapie der Influenza-assoziierten Pneumonie entsprechend der erwähnten Leitlinie zur ambulant erworbenen Pneumonie [4].

9.2.2. Andere pandemierelevante Arzneimittel

Unspezifische Therapie

Nur bei zerebrovaskulär oder kardiopulmonal vorgeschädigten oder alten Patienten sind antipyretische Maßnahmen sinnvoll (z. B. medikamentös durch Paracetamol oder Metamizol). Wegen des möglichen Auftretens eines Reye-Syndroms ist darauf zu achten, dass Salizylate nicht bei Kindern und jungen Erwachsenen angewendet werden.

9.2.3. Irrationale Therapieansätze

Präventive Antibiotika sind bei der unkomplizierten Influenza nicht indiziert; sie verhindern keine bakteriellen Komplikationen [96].

Stand: 11.1.2016

9.3. Literatur

1. Stellungnahme der Kommission für Antivirale Therapie der Gesellschaft für Virologie e. V. (GfV), Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V. (DVV) und Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) 2014: <http://www.aerzteblatt.de/archiv/168771>
2. CDC: Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians. <http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>
3. ECDC: Q&A on antivirals, 2013. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal_influenza/antivirals/Pages/QA_antivirals.aspx
4. Hoffken G, Lorenz J, Kern W, et al.: Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen unteren Atemwegsinfektionen sowie ambulant erworbener Pneumonie - Update 2009. S3-Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie und vom Kompetenznetzwerk CAP-NETZ. *Pneumologie* 2009; 63(10): e1-68
5. Reuss A, Dehnert M, Buda S, et al.: Differential use of antivirals for treatment of patients with influenza A(H1N1)pdm09 in Germany. *Influenza Other Respir Viruses* 2013 Nov;7(6):1427–32
6. AWMF: Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen tiefen Atemwegsinfektionen (akute Bronchitis, akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis, Influenza und andere respiratorische Virusinfektionen) sowie ambulant erworbener Pneumonie. 2014. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-013L_S3_Nosokomiale_Pneumonie_Epidemiologie_Diagnostik_Therapie_2012-10-01.pdf
7. EMEA: Updated review of influenza antiviral medicinal products for potential use during pandemic by the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) of the European Medicines Agency (EMA). 2013. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/11/WC50001117.pdf
Zugriff am 1.9.2014
8. WHO: WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A(H1N1) 2009 and other Influenza Viruses. 2010. Part I Recommendations
9. Govorkova EA, Ilyushina NA, Boltz DA, et al.: Efficacy of oseltamivir therapy in ferrets inoculated with different clades of H5N1 influenza virus. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2007;51(4): 1414–24
10. Freemantle N, Shallcross LJ, Kyte D, et al.: Oseltamivir: the real world data. *BMJ (Clinical research ed)* 2014;348:g2371
11. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, et al.: Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *The Lancet Respiratory medicine* 2014; 2(5): 395–404
12. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al.: Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;4:Cd008965
13. Michiels B, Van Puyenbroeck K, Verhoeven V, et al.: The value of neuraminidase inhibitors for the prevention and treatment of seasonal influenza: a systematic review of systematic reviews. *PloS one* 2013;8(4):e60348
14. Burch J, Paulden M, Conti S, et al.: Antiviral drugs for the treatment of influenza: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2009;13(58): 1–265, iii-iv
15. Jackson RJ, Cooper KL, Tappenden P, et al.: Oseltamivir, zanamivir and amantadine in the prevention of influenza: a systematic review. *The Journal of infection* 2011;62(1):14–25
16. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al.: Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012;1:Cd008965
17. Khazeni N, Bravata DM, Holty JE, et al.: Systematic review: safety and efficacy of extended-duration antiviral chemoprophylaxis against pandemic and seasonal influenza. *Annals of internal medicine* 2009;151(7):464–73
18. Wang K, Shun-Shin M, Gill P, et al.: Neuraminidase inhibitors for preventing and treating

- influenza in children (published trials only). The Cochrane database of systematic reviews 2012;4:Cd002744
19. Tappenden P, Jackson R, Cooper K, et al.: Amantadine, oseltamivir and zanamivir for the prophylaxis of influenza (including a review of existing guidance no. 67): a systematic review and economic evaluation. Health technology assessment (Winchester, England) 2009;13(11): iii,ix–xii,1–246
 20. Alves Galvao MG, Rocha Crispino Santos MA, Alves da Cunha AJ: Amantadine and rimantadine for influenza A in children and the elderly. The Cochrane database of systematic reviews 2012;1:Cd002745
 21. Jefferson T, Demicheli V, Di Pietrantonj C, et al.: Amantadine and rimantadine for influenza A in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd, 2006
 22. Jefferson T, Jones M, Doshi P, et al.: Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. The Cochrane database of systematic reviews 2010;(2):Cd001265
 23. Ambrozaitis A, Gravenstein S, van Essen GA, et al.: Inhaled zanamivir versus placebo for the prevention of influenza outbreaks in an unvaccinated long-term care population. Journal of the American Medical Directors Association 2005;6(6):367–74
 24. Ison MG, Szakaly P, Shapira MY, et al.: Efficacy and safety of oral oseltamivir for influenza prophylaxis in transplant recipients. Antiviral therapy 2012;17(6):955–64
 25. Monto AS, Pichichero ME, Blanckenberg SJ, et al.: Zanamivir prophylaxis: an effective strategy for the prevention of influenza types A and B within households. The Journal of infectious diseases 2002;186(11):1582–8
 26. Welliver R, Monto AS, Carewicz O, et al.: Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial.: JAMA: the journal of the American Medical Association 2001;285(6):748–54
 27. Belmaker I, Lyandres M, Bilenko N, et al.: Adherence with oseltamivir chemoprophylaxis among workers exposed to poultry during avian influenza outbreaks in southern Israel. International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases 2009;13(2):261–5
 28. Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M, et al.: Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands. Lancet 2004; 363(9409):587–93
 29. Skowronski DM, Li Y, Tweed SA, et al.: Protective measures and human antibody response during an avian influenza H7N3 outbreak in poultry in British Columbia, Canada. CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne 2007;176(1): 47–53
 30. Hu Y, Lu S, Song Z, et al.: Association between adverse clinical outcome in human disease caused by novel influenza A H7N9 virus and sustained viral shedding and emergence of antiviral resistance. Lancet 2013;381(9885):2273–9
 31. FDA Drug Approval Package, NDA 21-087 Serial No. SE1-002, Microbiology Review. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/21-087SE1-002_review.pdf S.162
 32. Anekthananon T, Pukrittayakamee S, Ratanasuwawan W, et al.: Oseltamivir and inhaled zanamivir as influenza prophylaxis in Thai health workers: a randomized, double-blind, placebo-controlled safety trial over 16 weeks. The Journal of antimicrobial chemotherapy 2013;68(3):697–707
 33. Hernan MA, Lipsitch M: Oseltamivir and risk of lower respiratory tract complications in patients with flu symptoms: a meta-analysis of eleven randomized clinical trials. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2011;53(3):277–9
 34. Lipsitch M, Hernan MA: Oseltamivir effect on antibiotic-treated lower respiratory tract complications in virologically positive randomized trial participants. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2013;57(9):1368–9
 35. Muthuri SG, Myles PR, Venkatesan S, Leonardi-Bee J, et al.: Impact of neuraminidase inhibitor treatment on outcomes of public health importance during the 2009–2010 influenza A(H1N1) pandemic: a systematic review and meta-analysis in hospitalized patients. The Journal of infectious diseases 2013; 207(4):553–63
 36. Sato M, Hosoya M, Kato K, Suzuki H: Viral shedding in children with influenza virus infections treated with neuraminidase inhib-

- itors. The Pediatric infectious disease journal 2005;24(10):931–2
37. South East Asia Infectious Disease Clinical Research Network: Effect of double dose oseltamivir on clinical and virological outcomes in children and adults admitted to hospital with severe influenza: double blind randomised controlled trial.: *BMJ (Clinical research ed)* 2013; 346: f3039
 38. Lee N, Hui DS, Zuo Z, et al.: A prospective intervention study on higher-dose oseltamivir treatment in adults hospitalized with influenza A and B infections. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2013;57(11):1511–9
 39. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, et al.: Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial.: *Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. Lancet* 2000;355(9218):1845–50
 40. Aoki FY, Macleod MD, Paggiaro P, et al.: Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2003;51(1):123–9
 41. Fry AM, Goswami D, Nahar K, et al.: Efficacy of oseltamivir treatment started within 5 days of symptom onset to reduce influenza illness duration and virus shedding in an urban setting in Bangladesh: a randomised placebo-controlled trial.: *The Lancet infectious diseases* 2014;14(2):109–18
 42. Adisasmito W, Chan PK, Lee N, et al.: Effectiveness of antiviral treatment in human influenza A(H5N1) infections: analysis of a Global Patient Registry. *The Journal of infectious diseases* 2010;202(8):1154–60
 43. Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, et al.: Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *The New England journal of medicine* 2010;362(18):1708–19
 44. Tweed SA, Skowronski DM, David ST, et al.: Human illness from avian influenza H7N3, British Columbia. *Emerging infectious diseases* 2004; 0(12):2196–9
 45. Rao BL: Epidemiology and control of influenza. *The National medical journal of India* 2003;16(3): 143–9
 46. Wong DD, Choy KT, Chan RW, et al.: Comparable fitness and transmissibility between oseltamivir-resistant pandemic 2009 and seasonal H1N1 influenza viruses with the H275Y neuraminidase mutation. *Journal of virology* 2012;86(19):10558–70
 47. Thorlund K, Awad T, Boivin G, et al.: Systematic review of influenza resistance to the neuraminidase inhibitors. *BMC infectious diseases* 2011;11:134
 48. WHO: Review of the 2012–2013 winter influenza season, northern hemisphere. www.who.int/wer/2013/wer8822.pdf. *The Weekly Epidemiological Record (WER)* 2013;31 May 2013, No. 88,22: 25–32
 49. Hayden FG, Hay AJ: Emergence and transmission of influenza A viruses resistant to amantadine and rimantadine. *Current topics in microbiology and immunology* 1992;176:119–30
 50. Dharan NJ, Fry AM, Kieke BA, et al.: Clinical and virologic outcomes in patients with oseltamivir-resistant seasonal influenza A (H1N1) infections: results from a clinical trial.: *Influenza and other respiratory viruses* 2012;6(3):153–8
 51. van der Vries E, Stittelaar KJ, van Amerongen G, et al.: Prolonged influenza virus shedding and emergence of antiviral resistance in immunocompromised patients and ferrets. *PLoS pathogens* 2013;9(5):e1003343
 52. Acosta EP, Jester P, Gal P, et al.: Oseltamivir dosing for influenza infection in premature neonates. *The Journal of infectious diseases* 2010;202(4):563–6
 53. Standing JF, Nika A, Tsagris V, et al.: Oseltamivir pharmacokinetics and clinical experience in neonates and infants during an outbreak of H1N1 influenza A virus infection in a neonatal intensive care unit. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2012;56(7):3833–40
 54. ClinicalTrials.gov. NCT01049763: Open-Label Pharmacokinetic of Oseltamivir in Healthy Obese Thai Adult Subjects. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01049763?term=NCT01049763&rank=1>
 55. ClinicalTrials.gov. NCT01203527: A Study of the Pharmacology of Tamiflu in Pregnancy. www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01203527?term=NCT01203527&rank=1
 56. Louie JK, Yang S, Samuel MC, et al.: Neuraminidase inhibitors for critically ill children with influenza. *Pediatrics* 2013; 132(6): e1539–45
 57. Giraud C, Manceau S, Oualha M, et al.: High levels and safety of oseltamivir carboxylate plasma concentrations after nasogastric admin-

- istration in critically ill children in a pediatric intensive care unit. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2011;55(1):433–5
58. Dolin R, Reichman RC, Madore HP, et al.: controlled trial of amantadine and rimantadine in the prophylaxis of influenza A infection. *The New England journal of medicine* 1982;307(10):580–4
 59. Kohno S, Yen MY, Cheong HJ, et al.: Phase III randomized, double-blind study comparing single-dose intravenous peramivir with oral oseltamivir in patients with seasonal influenza virus infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2011;55(11):267–76
 60. Ison MG, Hui DS, Clezy K, et al.: A clinical trial of intravenous peramivir compared with oral oseltamivir for the treatment of seasonal influenza in hospitalized adults. *Antiviral therapy* 2013;18(5):651–61
 61. ClinicalTrials.gov. NCT00958776: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of IV Peramivir in Addition to Standard of Care Compared to Standard of Care Alone in Adults and Adolescents Who Are Hospitalized Due to Influenza. www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00958776?term=peramivir&rank=4
 62. Watanabe A, Chang SC, Kim MJ, et al.: Long-acting neuraminidase inhibitor laninamivir octanoate versus oseltamivir for treatment of influenza: A double-blind, randomized, non-inferiority clinical trial.: *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2010;51(10):1167–75
 63. Smee DF, Hurst BL, Wong MH, et al.: Effects of the combination of favipiravir (T-705) and oseltamivir on influenza A virus infections in mice. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2010;54(1):126–33
 64. ClinicalTrials.gov. NCT01068912: Dose-Finding Study of Favipiravir in the Treatment of Uncomplicated Influenza. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01068912>
 65. Uphoff H, Cohen JM. Some aspects regarding the interpretation of influenza surveillance data. *Medical microbiology and immunology* 2002;191(3–4):145–9
 66. Marty FM, Man CY, van der Horst C, et al.: Safety and Pharmacokinetics of Intravenous Zanamivir Treatment in Hospitalized Adults With Influenza: An Open-label, Multicenter, Single-Arm, Phase II Study. *The Journal of infectious diseases* 2014;209(4):542–50
 67. ClinicalTrials.gov. NCT01231620: A Study of Intravenous Zanamivir Versus Oral Oseltamivir in Adults and Adolescents Hospitalized With Influenza (ZORO)
 68. Duval X, van der Werf S, Blanchon T, et al.: Efficacy of oseltamivir-zanamivir combination compared to each monotherapy for seasonal influenza: a randomized placebo-controlled trial.: *PLoS medicine* 2010;7(11):e1000362
 69. ClinicalTrials.gov. NCT01227967: Comparing the Efficacy, Safety, and Tolerability of Combination Antivirals (Amantadine, Ribavirin, Oseltamivir) Versus Oseltamivir for the Treatment of Influenza in Adults at Risk for Complications (IRC003).
 70. Nguyen JT, Smee DF, Barnard DL, et al.: Efficacy of combined therapy with amantadine, oseltamivir, and ribavirin in vivo against susceptible and amantadine-resistant influenza A viruses. *PLoS one* 2012;7(1):e31006
 71. Belardo G, La Frazia S, Cenciarelli O, Carta S, Rossignol JF, Santoro MG. Nitazoxanide, a novel potential anti-influenza drug, acting in synergism with neuraminidase inhibitors. 49th IDSA Annual Meeting; Boston, MA, USA; Oct 20-23 2011. www.idsa.confex.com/idsa/2011/webprogram/Paper31075.html. Zugriff am 1.9.2014
 72. Haffizulla J, Hartman A, Hoppers M, et al.: Effect of nitazoxanide in adults and adolescents with acute uncomplicated influenza: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b/3 trial.: *The Lancet infectious diseases* 2014;14(7): 09–18
 73. ClinicalTrials.gov. NCT01610245: Safety and Efficacy Study of Nitazoxanide in the Treatment of Acute Uncomplicated Influenza. <https://www.clinicaltrials.gov/show/NCT01610245>
 74. Moss RB, Hansen C, Sanders RL, et al.: A phase II study of DAS181, a novel host directed antiviral for the treatment of influenza infection. *The Journal of infectious diseases* 2012;206(12):1844–51
 75. ClinicalTrials.gov. NCT01740063: Phase 2B Study on Safety and Therapeutic Efficacy of DAS181 in Adult Subjects With Naturally Acquired Influenza. www.clinicaltrials.gov/show/NCT01740063

76. Duan ZP, Jia ZH, Zhang J, et al.: Natural herbal medicine Lianhuaqingwen capsule anti-influenza A (H1N1) trial: a randomized, double blind, positive controlled clinical trial.: *Chinese medical journal* 2011;124(18):2925–33
77. Jiang L, Deng L, Wu T: Chinese medicinal herbs for influenza. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;3:Cd004559
78. Ma Y, Wen X, Peng J, et al.: Systematic review and meta-analysis on the association between outpatient statins use and infectious disease-related mortality. *PloS one* 2012;7(12):e51548
79. Papazian L, Roch A, Charles PE, et al.: Effect of statin therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia: a randomized clinical trial.: *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2013;310(16):1692–700
80. Schaberg T, Bauer T, Dalhoff K, et al.: Management der Influenza A/H1N1 - Pandemie im Krankenhaus: Update Januar 2010. Eine Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. *Pneumologie* 2010;64(2):124–9
81. von Baum H, Schweiger B, Welte T, et al.: How deadly is seasonal influenza associated pneumonia? The German Competence Network for Community-acquired pneumonia (CAPNETZ). *Eur Respir J* 2011;37(5):1151–7
82. Gupta RK, George R, Nguyen-Van-Tam JS: Bacterial pneumonia and pandemic influenza planning. *Emerging infectious diseases* 2008;14(8):1187–92
83. Ewig S, Klapdor B, Pletz MW, et al.: Nursing-home-acquired pneumonia in Germany: an 8-year prospective multicentre study. *Thorax* 2012;67(2):132–8
84. Bhat N, Wright JG, Broder KR, et al.: Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003–2004. *The New England journal of medicine* 2005;353(24):2559–67
85. Finelli L, Fiore A, Dhara R, et al.: Influenza-associated pediatric mortality in the United States: increase of Staphylococcus aureus coinfection. *Pediatrics* 2008;122(4):805–11
86. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al.: Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *The Journal of infectious diseases* 2010;201(1):32–41
87. Goslings WR, Mulder J, Djajadiningrat J, et al.: Staphylococcal pneumonia in influenza in relation to antecedent staphylococcal skin infection. *Lancet* 1959;2(7100):428–30
88. Rice TW, Rubinson L, Uyeki TM, et al.: Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. *Critical care medicine* 2012;40(5): 1487–98
89. Martin CM, Kunin CM, Gottlieb LS, et al.: Asian influenza A in Boston, 1957–1958. II. Severe staphylococcal pneumonia complicating influenza. *AMA archives of internal medicine* 1959; 03(4):532–42
90. Dawood FS, Chaves SS, Perez A, et al.: Complications and Associated Bacterial Coinfections Among Children Hospitalized With Seasonal or Pandemic Influenza, United States, 2003–2010. *The Journal of infectious diseases* 2013
91. Schaberg T, Bauer T, Dalhoff K, et al.: Management der neuen Influenza A/H1N1-Virus-Pandemie im Krankenhaus: Eine Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. *Pneumologie* 2009;63(8):417–25
92. O'Hara FP, Amrine-Madsen H, Mera RM, et al.: Molecular characterization of Staphylococcus aureus in the United States 2004–2008 reveals the rapid expansion of USA300 among inpatients and outpatients. *Microbial drug resistance* 2012;18(6):555–61
93. Löffler B, Niemann S, Ehrhardt C, et al.: Pathogenesis of Staphylococcus aureus necrotizing pneumonia: the role of PVL and an influenza coinfection. *Expert review of anti-infective therapy* 2013
94. Otto MP, Martin E, Badiou C, et al.: Effects of subinhibitory concentrations of antibiotics on virulence factor expression by community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2013;68(7):1524–32
95. Jung N, Lehmann C, Hellmann M, et al.: Necrotizing pneumonia caused by Pantone-Valentine leucocidin-producing Staphylococcus aureus originating from a Bartholin's abscess. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology* 2008;2008:491401
96. Busse O, Fleig WE, Mayet WJ, Mertens PR, Meyer J, Müller OA, Pfeifer M, Pletz MW, Weiss N (Hrsg.). *Rationelle Diagnostik und Therapie in der Inneren Medizin: Leitlinien-basierte Empfehlungen für die Praxis*. München: Elsevier Deutschland. 2011

Anhang 1a

Zu Grunde liegende aggregierte Daten aus Meta-Analysen zur prophylaktischen Anwendung antiviraler Arzneimittel

Langzeitprophylaxe Erwachsene	Arzneimittel	Anzahl RCT	Kumulative Anzahl der Teilnehmer
Tappenden 2009	Oseltamivir	1	1039
Jackson 2011	Oseltamivir	1	1039
Khazeni 2009	Oseltamivir	2	1347
Jefferson 2014	Oseltamivir	3	2479
Tappenden 2009	Zanamivir	2	1423
Jackson 2011	Zanamivir	1	1107
Khazeni 2009	Zanamivir	1	1107

Postexpositionsprophylaxe Erwachsene	Arzneimittel	Anzahl RCT	Kumulative Anzahl der Teilnehmer
Tappenden 2009	Oseltamivir	2	1747
Jackson 2011	Oseltamivir	2	1747
Jefferson 2014	Oseltamivir	1	405
Tappenden 2009	Zanamivir	3	2416
Jackson 2011	Zanamivir	3	2416
Jefferson 2014	Zanamivir	4	5275

Prophylaxe (PEP und Langzeit kombiniert) Erwachsene	Arzneimittel	Anzahl RCT	Kumulative Anzahl der Teilnehmer
Jefferson 2012	Amantadin	11	4645

Langzeitprophylaxe Kinder	Arzneimittel	Anzahl RCT	Kumulative Anzahl der Teilnehmer
Alves Galvao 2012	Amantadin	2	773

Postexpositionsprophylaxe Kinder	Arzneimittel	Anzahl RCT	Kumulative Anzahl der Teilnehmer
Tappenden 2009	Oseltamivir	1	215
Jackson 2011	Oseltamivir	1	215
Wang 2012	Zanamivir	1	215
Wang 2012	Oseltamivir & Zanamivir	3	863

Langzeitprophylaxe Ältere Risikopatienten	Arzneimittel	Anzahl RCT	Kumulative Anzahl der Teilnehmer
Tappenden 2009	Oseltamivir	1	548
Jackson 2011	Oseltamivir	1	548
Khazeni 2009	Oseltamivir	1	548
Tappenden 2009	Zanamivir	1	1896
Jackson 2011	Zanamivir	1	1896

Langzeitprophylaxe jugendliche/ erwachsene Risikopatienten	Arzneimittel	Anzahl RCT	Kumulative Anzahl der Teilnehmer
Tappenden 2009	Zanamivir	1	3363
Jackson 2011	Zanamivir	1	3363

Anhang 1b

Zu Grunde liegende aggregierte Daten aus Meta-Analysen zur therapeutischen Anwendung antiviraler Arzneimittel
Intention-to-Treat-Auswertung (ITT)
 Endpunkt: Zeit bis zum Erreichen von Symptombefreiheit

Ansonsten gesunde Erwachsene	Arzneimittel	Anzahl RCT	Anzahl Teilnehmer
Burch 2009	Oseltamivir	4	1410
Jefferson 2014	Oseltamivir	8	3954
Burch 2009	Zanamivir	6	2701
Jefferson 2014	Zanamivir	13	5411
Jefferson 2012 ¹	Amantadin	10	542

Ansonsten gesunde Kinder	Arzneimittel	Anzahl RCT	Anzahl Teilnehmer
Burch 2009	Oseltamivir	2	1029
Burch 2009	Zanamivir	2	737
Wang 2012 ²	Zanamivir	2	471/266
Alves-Galvao 2012 ¹	Amantadin	2	104

¹ Anzahl der Tage mit Fieber

² Endpunkt: Fieberfreiheit an Tag 3

Endpunkt: Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Aktivität

Ansonsten gesunde Erwachsene	Arzneimittel	Anzahl RCT	Anzahl Teilnehmer
Burch 2009	Oseltamivir	3	915
Burch 2009	Zanamivir	4	3025

Ansonsten gesunde Kinder	Arzneimittel	Anzahl RCT	Anzahl Teilnehmer
Burch 2009	Oseltamivir	1	695
Burch 2009	Zanamivir	1	471

Ältere	Arzneimittel	Anzahl RCT	Anzahl Teilnehmer
Burch 2009 ¹	Oseltamivir	1	736
Burch 2009 ¹	Zanamivir	5	475
Burch 2009 ²	Oseltamivir	3	734

¹ Endpunkt: Zeit bis zum Erreichen von Symptombefreiheit

² Endpunkt: Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Aktivität

Risikopatienten	Arzneimittel	Anzahl RCT	Anzahl Teilnehmer
Burch 2009 ¹	Oseltamivir	2	1472
Burch 2009 ¹	Zanamivir	7	1252
Burch 2009 ²	Oseltamivir	5	1134
Burch 2009 ²	Zanamivir	6	613

¹ Endpunkt: Zeit bis zum Erreichen von Symptombefreiheit

² Endpunkt: Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Aktivität

Auswertung für bestätigte Influenzafälle (ITTi-Population)**Endpunkt: Zeit bis zum Erreichen von Symptombefreiheit**

Ansonsten gesunde Erwachsene	Arzneimittel	Anzahl RCT	Anzahl Teilnehmer
Burch 2009	Oseltamivir	6	1182

Endpunkt: Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Aktivität

Ansonsten gesunde Erwachsene	Arzneimittel	Anzahl RCT	Anzahl Teilnehmer
Burch 2009	Oseltamivir	3	609
Burch 2009	Zanamivir	7	2023

Anhang 2

Inhibition of the ten influenza neuraminidase subtypes by oseltamivir

Virus	Subtyp	IC ₅₀ (nM)
A/WS/33	A(H1N1)	1,0
A/Japan/305/57	A(H2N2)	0,3
A/Duck/Germany/1215/73b	A(H2N3)	0,3
A/Turkey/Ontario/6118/68b	A(H8N4)	0,4
A/Duck/Alberta/60/76b	A(H12N5)	1,5
A/Duck/Czechoslovakia/56b	A(H4N6)	0,4
A/Chick/Germany/N/49b	A(H10N7)	0,8
A/Duck/Ukraine/1/63b	A(H3N8)	0,8
NWS/G70C	A(H1N9)	0,3
B/Hong Kong/5/72	B	1,7

Inhibition of the replication of laboratory strains of influenza viruses by oseltamivir

Virus	IC ₅₀ (nM)	
	Oseltamivir	Zanamivir
Plaque reduction assay		
A/WS/33 (H1N1)	21	21
A/Fort Meyers/1/47 (H1N1)	24	20
A/Victoria/3/75 (H3N2)	0,56	2,8
A/Port Chalmers/1/73 (H3N2)	0,77	3,1
B/Mass/3/66	124	140
B/Hong Kong/5/72	155	200
A/nws/g70c (H1N9)	1,1	9
Virus yield assay		
A/nws/G70c (H1N9)	11	90
CPE assay		
A/Texas/36/91 (H1N1)	99	79
A/NWS/33 (H1N1)	26.000	60.000
A/Johannesburg/32/94 (H3N2)	52	230
A/Victoria/3/75 (H3N2)	200	400
A/Shangdong/09/93 (H3N2)	1.800	10.000
B/Harbin/07/94	93	29
B/Hong Kong/5/72	2.300	1.200

IC₅₀ = die Konzentration des Wirkstoffs, bei der eine halbmaximale Inhibition beobachtet wird.

(siehe: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/99/21087_Tamiflu_micror_admincorres.pdf)

In vitro inhibition of all nine neuraminidase subtypes by zanamivir

Neuraminidase Subtype	Virus	IC ₅₀ (nM)
N1	Duck/Alberta/37/76	7,6
N2	Mallard/New York/6750/78	6,7
N3	Duck/Alberta/48/76	5,5
N4	Turkey/Ontario/6118/68	8,1
N5	Shearwater/Australia/73	35,1
N6	Duck/England/56	37,3
N7	Chick/Germany/49	71,5
N8	Duck/Memphis/928/74	9,5
N9	Duck/GDR/72	95,2
N2	Singapore/1/57 ^a	8,8

a = Human strain used for comparison with avian viruses

(siehe: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/99/021036-microbiology.pdf)

10. Fachliche Grundlagen der Kommunikation

Zusammenfassung

Die Bewältigung einer durch eine Pandemie ausgelösten Krisensituation, mit dem Ziel der Minimierung der Anzahl von Krankheitsfällen und von schweren Krankheitsverläufen in Deutschland, hängt ganz entscheidend von der Umsetzung effektiver Kommunikationsstrategien ab. Diese sind auf der Grundlage eines langfristigen Kommunikationskonzepts zu entwickeln. Grundzüge eines solchen Konzepts mit dem Schwerpunkt von Kommunikationsmaßnahmen in Richtung (Fach-) Öffentlichkeit und Medien sind Gegenstand des Beitrages.

Von grundsätzlicher Bedeutung ist, dass während eines pandemischen Krankheitsgeschehens, wie beispielsweise einer Influenzapandemie, eine gleichartige, „globale“ Kommunikationsstrategie aufgrund der Ausbreitungsdynamik der Erkrankung nicht sinnvoll ist. Gleichwohl ist es jedoch notwendig, dass bestimmte Botschaften global einheitlich kommuniziert werden. Hier kommt der Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine besondere Rolle zu.

Stattdessen sollten regionale bzw. länderspezifische, lage- und situationsabhängige Kommunikationsmaßnahmen ergriffen werden, mit dem Ziel, der Bevölkerung angemessene und effektive Schutzmaßnahmen zu vermitteln. Dies erfordert flexible Kommunikationsstrategien, die auf die aktuelle epidemiologische Situation und den Verlauf hin ausgerichtet sind. Insbesondere im interpandemischen Zeitraum ist im Rahmen der Risikokommunikation in der Bevölkerung ein Verständnis für Krankheitsrisiken und Schutzmaßnahmen zu entwickeln, auf welchem dann bei Beginn eines pandemischen Geschehens mit Maßnahmen der Krisenkommunikation aufgebaut werden kann. Ob die Vermittlung von Schutzbotschaften an die Bevölkerung gelingt, hängt nicht nur von der Wahl der Kommunikationsmittel und -wege ab, sondern wird entscheidend beeinflusst vom Grad der Glaubwürdigkeit und des Vertrauens, das dem Absender der Informationen entgegengebracht wird und der Sicherstellung, dass alle relevanten Bevölkerungsgruppen mit für sie verständlichen und nachvollziehbaren Botschaften erreicht werden.

10.1. Einleitung

Effektive Kommunikationsstrategien sind von entscheidender Bedeutung für die erfolgreiche Bewältigung pandemischer Krisensituationen (1, 2, 3, 4). Um auf solche Situationen vorbereitet zu sein, ist der Aufbau von Kommunikationsstrukturen sowie die Realisierung und Durchführung von Kommunikationsmaßnahmen bereits in präpandemischen Situationen auf globaler, Bundes- und auf Länderebene notwendig.

Grundsätzlich sind zwei Kommunikationsaspekte zu unterscheiden:

- Eine erfolgreiche Bewältigung pandemischer Krisensituationen – mit dem Ziel der Minimierung des Auftretens von Krankheitsfällen und schweren Krankheitsverläufen – ist abhängig von abgestimmten und verbindlich geregelten Vorgehensweisen in der zwischenbehördlichen Kommunikation. Im Pandemiefall werden in Deutschland die von Bund, Ländern und Kommunen errichteten Strukturen des Krisen- und Katastrophenmanagements genutzt. In den jeweiligen Geschäftsordnungen und in der Infektionsschutzgesetz-Koordinierungsverwaltungsvorschrift sind die Organisationsstrukturen für das Krisenmanagement,

die Informationsübermittlung und der Informationsaustausch der zwischenbehördlichen Kommunikation festgelegt [5].

- Des Weiteren hängt die erfolgreiche Bewältigung pandemischer Krisensituationen, die auch in Deutschland zu einer Bedrohung für die Gesundheit der Bevölkerung werden könnten, entscheidend davon ab, welche Kommunikationsmaßnahmen in Richtung Fachöffentlichkeit, Medien und Bevölkerung angeboten werden, sodass ein möglichst hohes Verständnis über die pandemische Krisensituation besteht und aus diesem Verständnis heraus notwendige Maßnahmen zum Gesundheitsschutz akzeptiert und befolgt werden (1, 2, 3). Die Vorbereitung der Bevölkerung auf mögliche pandemische Krisensituationen und die Bewältigung eines pandemischen Krisengeschehens haben auf der Grundlage eines langfristigen Kommunikationskonzepts zu erfolgen, dessen wissenschaftliche Grundlagen Gegenstand dieses Kapitels sind.

10.2. Risikokommunikation und Krisenkommunikation

Bei der Entwicklung eines langfristigen Kommunikationskonzepts, das zur Bewältigung pandemischer Krisensituationen dienen soll, sind grundsätzlich die Aspekte Risikokommunikation und Krisenkommunikation voneinander zu unterscheiden [6, 7].

10.2.1. Risikokommunikation

Risikokommunikation ist ein (häufig längerfristiger) Prozess, der – bezogen auf gesundheitliche Risiken – über den Zusammenhang zwischen gesundheitsbezogenen Verhaltensweisen und den daraus resultierenden gesundheitlichen Beeinträchtigungen, Schädigungen oder Erkrankungen informiert. Primäres Ziel ist es, den Wissensstand in der Bevölkerung über gesundheitliche Risiken und deren Folgen zu verbessern. Dies kann erreicht werden durch die Kommunikation des (wahrscheinlichen) Eintretens und der (wahrscheinlichen) Intensität bzw. Schwere gesundheitlicher Beeinträchtigungen als Konsequenz von bestimmten Verhaltensweisen. Aus dem Verständnis von Risiken und der damit verbundenen Einsicht in potenzielle, eigene Gefährdungen sollte über die Veränderung von Wissen und Einstellungen auch die Bereitschaft zur Verhaltensänderung bzw. -anpassung dahingehend erfolgen, dass gesundheitlich riskante Verhaltensweisen (z. B. Rauchen, Vernachlässigung des Impfschutzes) aufgegeben werden bzw. Handlungen zur Vermeidung von gesundheitliche Risiken ergriffen werden (z. B. Rauchverzicht, Schutz vor Passivrauchen, vorbeugende Gripeschutzimpfung). Ob das Wissen über gesundheitliche Risiken allerdings handlungsleitend wird, hängt im Wesentlichen vom Risiko, der Risikowahrnehmung und der Risikobewertung ab und kann individuell sehr verschieden ausfallen [8]. Denn, so wie Adam und Van Loon [9] argumentieren, gilt: *“The essence of a risk is not that it is happening, but that it might be happening. [...] One cannot, therefore, observe a risk as*

Tabelle 45: Eigenschaften des Risikos und deren Einfluss auf die Risikowahrnehmung (Nach: Stehfest et al., 2013, [10])

Faktoren	Führt zu höherer Risikowahrnehmung	Führt zu niedrigerer Risikowahrnehmung
Wissen	Risiken noch unklar	Risiken anscheinend relativ bekannt
Unmittelbarkeit	Effekte sind unmittelbar sichtbar	Chronische Effekte, die verzögert einsetzen
Neuheit	Neue Risiken	Bereits bekannte Risiken
Katastrophenpotenzial/ Grad der Bedrohung	Todesfälle oder Verletzungen zeitlich und örtlich konzentriert	Zeitliche und örtliche zufällige Verteilung von Todesfällen oder Verletzungen
Schwere der Konsequenzen	Besonders schwere Konsequenzen oder große Anzahl von Betroffenen	Keine schweren Konsequenzen oder geringe Anzahl von Betroffenen

Tabelle 46: Merkmale der sozialen Situation und ihr Einfluss auf die Risikowahrnehmung (Nach Stehfest et al., 2013, [10])

Merkmale der sozialen Situation	Führt zu höherer Risikowahrnehmung	Führt zu niedrigerer Risikowahrnehmung
Betroffenheit	Persönliche Betroffenheit (eigene oder Familie, Freunde)	Keine persönliche Betroffenheit
Freiwilligkeit	Dem Risiko unfreiwillig ausgesetzt sein	Das Risiko freiwillig eingehen
Kontrolle	Wenig persönliche Kontrolle über das Risiko	(Zumindest etwas) persönliche Kontrolle über das Risiko
Wissen (Betroffene)	Betroffene fühlen sich über das Risiko nicht ausreichend informiert	Betroffene halten sich bereits für ausreichend über das Risiko informiert

a thing-out-there – risks are necessarily constructed“. Welchen Einfluss verschiedene Eigenschaften des „Konstrukt“ Risiko auf die Risikowahrnehmung haben, ist von Stehfest et al. [10] zusammenfassend dargestellt worden (s. Tab. 45).

Darüber hinaus ist die subjektive Risikobewertung neben den Eigenschaften des Risikos und der objektiven oder vermuteten Eintrittswahrscheinlichkeit des (riskierten) Ereignisses auch abhängig von sozialen, politischen und kulturellen Einflüssen und Emotionen, die diese Risikoeinschätzung begleiten [6]. Dabei können verschiedene Situationsmerkmale entweder mit einer erhöhten oder mit einer niedrigeren Risikowahrnehmung in Verbindung stehen, wie Stehfest et al. [10] in ihrem Gutachten festgestellt haben (s. Tab. 46).

Vor diesem Hintergrund wird deutlich, dass bereits für die Risikokommunikation Kenntnisse über den Informationsstand, das Informationsbedürfnis und die daraus resultierende Risikowahrnehmung in der Bevölkerung wichtig sind. Diese beeinflussen, ob die Botschaften der Risikokommunikation in der Bevölkerung akzeptiert und verstanden und schließlich handlungsleitend werden.

10.2.2. Krisenkommunikation

Während die Risikokommunikation stärker im Zeichen der (langfristigen) Vorbeugung und Vorbereitung von potenziellen Risiken und Krisensituationen steht, erfolgt die Krisenkommunikation in akut eingetretenen, realen Ereignissen und außergewöhnlichen Situationen [11]. Ziel der Krisen-

kommunikation im pandemischen Ereignisfall, ist die mögliche Minimierung gesundheitlicher Beeinträchtigungen von Personen, Personengruppen oder ganzen Bevölkerungen durch eine „unverzügliche, transparente, sachgerechte und wahrheitsgetreue (Medien-) Berichterstattung und Information der Bevölkerung über Ursachen, Auswirkungen und Folgen“ [12] einer pandemischen Situation sowie über mögliche Handlungsoptionen. Sie vermittelt akute Verhaltensempfehlungen und notwendige Verhaltensmaßnahmen, die möglichst unverzüglich zur Schadensminimierung zu ergreifen sind. Grundsätzlich ist dabei festzustellen, dass je besser die Vorbereitung der Bevölkerung auf (pandemische) Krisensituationen durch eine zeitlich vorgelagerte Risikokommunikation erfolgen kann, umso eher zu erwarten ist, dass in der Krisenkommunikation mitgeteilte Verhaltensaufforderungen von der Bevölkerung verstanden, akzeptiert und befolgt werden [13].

10.3. Situationsspezifische Kommunikationsstrategien

Bei einem pandemischen Krisengeschehen werden nicht alle Staaten und Regionen in gleichem Maße und zur gleichen Zeit von Erkrankungen betroffen sein. Je nach Ausbreitungsdynamik der Virusinfektion wird die Zahl der Betroffenen regional verschieden sein und der Schweregrad der Krankheitsverläufe variieren. Dies hat zur Konsequenz, dass es auch bei einem pandemischen Krisengeschehen nicht eine global gleichzeitige und gleichartige Reaktionsform in allen Ländern

geben kann. Vielmehr müssen die Reaktionen auf regionaler Ebene länder- und situationspezifisch angepasst werden. So wie z. B. bei der Pandemie 2009, als das Geschehen in Deutschland moderater verlief als es nach den globalen Prognosen zu erwarten war und in vielen Aspekten einer saisonalen Grippewelle ähnelte [40, 53]. Gleichzeitig muss Verständnis/Akzeptanz für Maßnahmen generiert werden, die zu einem Zeitpunkt erfolgen, zu dem noch nicht absehbar ist, wie sich die Situation regional entwickeln wird (z. B. Impfstoffbestellung).

Vor diesem Hintergrund ist es erforderlich, dass regional unterschiedliche – lage- und situationspezifische – Reaktionen erfolgen, die dem Krankheitsgeschehen im jeweiligen Land bzw. der Region entsprechen. Dies stellt die Kommunikation vor die Herausforderung, entsprechend dem jeweiligen (pandemischen) Infektionsgeschehen, situations- und lagespezifisch adäquat und angepasst reagieren zu müssen. Trotz dieser Erfordernisse dynamisch und flexibel in der jeweiligen Situation reagieren zu können, ist grundsätzlich allerdings zu erkennen, dass jedes (pandemische) Infektionsgeschehen durch einen gleichartigen Zyklus im Verlauf gekennzeichnet ist. Dieser Zyklus im Verlauf lässt sich durch ein Kontinuum von einzelnen, ineinander übergehenden Stadien beschreiben [4, 11, 14, 15, 63, 64, 65]:

- a) Interpandemischer Zeitraum
- b) Erste Einzelfälle und Beginn der Übertragung in der Bevölkerung
- c) Anhaltende Übertragung in der Bevölkerung
- d) Übergang in einen interpandemischen Zeitraum

Die globale Entwicklung wird von der WHO in die folgenden vier Phasen eingeteilt: interpandemische Phase, Alarm-Phase, pandemische Phase und Übergangsphase. In Deutschland können nach diesem Bewertungsprinzip beispielsweise bereits erste Einzelfälle und der Beginn der Übertragung in die Bevölkerung feststellbar sein, obgleich global (noch) die interpandemische Phase gelten kann. Bei der Kommunikationsstrategie ist es wichtig, dass die globale Situation berücksichtigt wird, primär wird sie jedoch durch die epidemiologische Situation vor Ort bestimmt.

Was die einzelnen Stadien charakterisiert und welche Kommunikationsaspekte mit ihnen verbunden sind, wird in den nachfolgenden Abschnitten erläutert.

10.3.1. Kommunikationsaspekte im interpandemischen Zeitraum

Der interpandemische Zeitraum ist die Zeitspanne zwischen zwei Pandemien, die als Zeit zur Vorbereitung und Realisierung von Kommunikationsmaßnahmen für eine mögliche nächste Pandemie genutzt werden sollte. Denn der Verlauf und die Bewältigung eines pandemischen Krisengeschehens wird ganz wesentlich davon abhängigen, wie eingespielt die behördliche Kommunikation zur Krisenbewältigung sowohl zwischen den involvierten Behörden als auch mit den Medien bereits vor einer Pandemie ist und wieweit der Allgemeinbevölkerung auf dieser Grundlage ein Verständnis für das mögliche Auftreten eines (pandemischen) Krisengeschehens vermittelt werden kann. Denn davon wird es abhängen, ob erforderliche Maßnahmen zum Schutz vor Erkrankungen in der Bevölkerung akzeptiert und realisiert werden. Damit ist die oben beschriebene Risikokommunikation in interpandemischen Perioden ganz entscheidend für die Vorbereitung auf ein Krisengeschehen und dessen Verlauf.

Vor diesem Hintergrund sind unter Kommunikationsaspekten die folgenden Aufgaben im interpandemischen Zeitraum zu erfüllen:

- ▶ Vermittlung eines Grundverständnisses von Infektionsrisiken in der Bevölkerung z. B. im Rahmen der Risikokommunikation zur (saisonalen) Influenza. Dies geschieht mit dem Ziel, die Bevölkerung über Erkrankungswahrscheinlichkeiten und die Ausbreitungsdynamiken aufzuklären sowie über mögliche Gegen- und Schutzmaßnahmen zu informieren.
- ▶ Vermittlung und Implementierung von grundlegenden Hygienemaßnahmen, die zur Unterbrechung von Infektionswegen geeignet sind [16]. Dies hat mit der Maßgabe zu erfolgen, dass in einer pandemischen Krisensituation auf einem möglichst hohen Hygieneniveau in der Bevölkerung aufgebaut werden kann, um dann ggf. weitere spezifische Hygienebotschaften

erfolgreich zu vermitteln. So wurde z. B. mit der Kampagne „Wir gegen Viren“ der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) und des Robert Koch-Instituts (RKI) bereits im Frühjahr 2009 vor Beginn der H1N1-Pandemie begonnen. Sie vermittelt u. a. grundlegende Hygieneregeln zum Gripeschutz mit unterschiedlichen, zielgruppenspezifischen Informationen und Angeboten. Mit Ausbruch der H1N1-Grippewelle in Deutschland konnten diese Informationsangebote kurzfristig an die neuen Kommunikationsherausforderungen angepasst werden [17].

- ▶ Erhöhung der Akzeptanz und Befolgung von Impfpfehlungen in der Bevölkerung zur Steigerung der Durchimpfungsraten in der Allgemeinbevölkerung und insbesondere in Bevölkerungsgruppen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko an (saisonaler) Influenza (s. STIKO-Empfehlungen) [6]. Aufbauend auf diesem Wissen und dem Verständnis in der Bevölkerung für die Notwendigkeit von Impfmaßnahmen zur Eindämmung eines (pandemischen) Influenzageschehens und der Sicherheit der Impfstoffe ist zu erwarten, dass Impfpfehlungen an die Bevölkerung (und auch an die Gesundheitsberufe) im konkreten Ereignisfall eine stärkere Akzeptanz finden und in höherem Maße befolgt werden [18, 19].
- ▶ Aufbau und Etablierung zwischenbehördlicher Kommunikationswege zur gemeinsamen Einschätzung der Lage auf der Grundlage von Risikoabschätzungen und -bewertungen für das Auftreten eines (pandemischen) Krisengeschehens in Deutschland. Dies erfolgt mit dem Ziel, durch abgestimmte und damit gleichsinnige Lageeinschätzungen das Vertrauen in der Bevölkerung und den Medien gegenüber den Informationsquellen zu erhalten oder sogar zu erhöhen (s. auch Kapitel 10.5. Sicherstellung von Glaubwürdigkeit und Vertrauen) [55, 56, 57].
- ▶ Vorbereitung und Vorproduktion von Basisinformationen und Schlüsselbotschaften in Form von audiovisuellen Botschaften (Radiospots, Fernsehspots), Textelementen (Print, Internet) sowie Informationen für die ärztliche Praxis zur Weiterreichung (im persönlichen Gespräch) an Patienten zur sofortigen Verfügbarkeit, bei einem sich schnell ausbreitenden (pandemischen) Krisengeschehen [20]. Wobei

die Informationen und Botschaften im idealen Fall intensiven *Pre-Tests* schon vor einem Krisengeschehen unterzogen werden sollten, um so sicherzustellen, dass sie auch von (potenziellen) Personengruppen ‚at risk‘ und schwer erreichbaren Zielgruppen verstanden und akzeptiert werden [57, 60].

- ▶ Aufbau und Pflege von Kontakten zu Medienvertretern und anderen relevanten Multiplikatoren. „Die Vorkrisenphase bietet sich dazu an, kontinuierliche Kontakte zu Medien und Verbrauchergruppen zu pflegen, mit denen eine Zusammenarbeit auch im Krisenfall ohne übertriebene Hysterie möglich ist. Im Gegensatz zur akuten Krisensituation wäre in dieser Phase eine dialogisch sowie partizipatorisch orientierte Kommunikation mit diesen Zielgruppen denkbar, um letztendlich auch die Akzeptanz von Krisenkommunikationsstrategien zu erhöhen“ [Einschätzung der BfR-Kommission für Risikoforschung und Risikowahrnehmung, zitiert nach Stehfest et al. [10]].

10.3.2. Kommunikationsaspekte bei Auftreten der ersten Einzelfälle und Beginn der Übertragung in der Bevölkerung

Bei Auftreten der ersten Einzelfälle und Beginn der Übertragung in der Bevölkerung wird es auf der Grundlage von Risikoabschätzungen über die Ausbreitungsdynamik von Krankheitsfällen auf globalem bzw. europäischem Niveau und über das Monitoring des Auftretens von Erkrankungsfällen in Deutschland erforderlich, dass neben Aspekten der Risikokommunikation auch Aspekte der Krisenkommunikation in den Vordergrund treten, um ein sich möglicherweise entwickelndes krisenhaftes Krankheitsgeschehen einzudämmen und abzuwehren, z. B. nach dem Auftreten einer ersten humanen Erkrankung mit einem hochpathogenen Influenzavirus in Deutschland. Um in diesem Zusammenhang eine angemessene Risikowahrnehmung in der Öffentlichkeit zu erreichen, müssen die Kommunikationsziele und -maßnahmen in diesem Stadium entsprechend angepasst werden. Im Vordergrund steht dann die schnellere Information der Gesamtbevölkerung bzw. das Erreichen von Personengruppen mit erhöhtem Infektions- und

Erkrankungsrisiko. Mit einer proaktiven Kommunikationsstrategie kann dabei auch einem möglicherweise zunehmenden Interesse von Seiten der Medien und der Bevölkerung an der sich ankündigenden Krisensituation nachgekommen werden:

- ▶ Vermittlung eines Verständnisses für die Krisensituation auf der Grundlage des verfügbaren, gesicherten Wissens, Informationen auch darüber, was man (noch) nicht weiß
- ▶ Abbau relevanter Wissenslücken durch Vermittlung von Informationen, die für die Bewältigung der Krisensituation erforderlich sind
- ▶ Vermittlung der notwendigen Schutzmaßnahmen zur Verhinderung bzw. zur Senkung des Erkrankungsrisikos

Abhängig von der Lagebeurteilung vor dem Hintergrund der Ausbreitungsdynamik der Erkrankung weltweit und der Risikoabschätzung auf der Grundlage des Auftretens von Krankheitsfällen in Deutschland, kann es erforderlich werden, dass sowohl auf Bundes- und Länderebene als auch am RKI, Paul-Ehrlich-Institut, und der BZgA entsprechende Krisenstäbe bzw. Lagezentren aktiviert werden [5]. Damit ist sicherzustellen, dass im Krisenfall Informationen, Maßnahmen und Entscheidungen beschleunigt auf fachlicher und politischer Ebene abgestimmt und dann einheitlich weiter kommuniziert werden. Diese schnelle Abstimmung und Kommunikation der Informationen zur Lage und zum Geschehen ist erforderlich, um auch bereits in diesem Stadium auf ein möglicherweise erhöhtes Informationsinteresse der Öffentlichkeit reagieren zu können. Entsprechende Stimmen und Stimmungen sollten möglichst rasch mit Sachinformationen von Seiten der Behörden entkräftet bzw. richtig gestellt werden.

Kommt es zu keiner nennenswerten Zahl an Erkrankungsfällen in Deutschland und reduziert sich das Erkrankungsrisiko auf ein Minimum werden Lagezentren und Krisenstäbe aufgelöst; in der Folge werden die Kommunikationsmaßnahmen des inter pandemischen Zeitraums wieder aufgegriffen. Im Gegensatz dazu kommt es bei einer Ausbreitung des Krankheitsgeschehens

in Deutschland zu einer weiteren Intensivierung und Ausweitung der Kommunikationsmaßnahmen mit dem Ziel der Bewältigung des Krankheitsgeschehens.

10.3.3. Kommunikationsaspekte bei anhaltender Übertragung in der Bevölkerung

Mit der weiteren Zunahme von Erkrankungsfällen in Deutschland (in Folge eines pandemischen Krankheitsgeschehens) ist in Abhängigkeit von der Ausbreitungsgeschwindigkeit der Erkrankungen und der Schwere der Erkrankungsverläufe mit einem erheblich erhöhten Informationsbedarf und einer erhöhten Inanspruchnahme der relevanten Informationsstellen auf verschiedenen Wegen (z. B. Telefon-Hotlines, E-Mail-Anfragen, Facebook-Einträgen, Twitter-Anfragen) zu rechnen, auf die proaktiv reagiert werden muss. Dabei steht die Informationsvermittlung vorrangig vor folgenden Aufgaben:

- ▶ In kurzen Zeitabständen erfolgt eine Aktualisierung von Informationen zur Lage und zur Krankheitsdynamik an die Bevölkerung auf der Grundlage des verfügbaren gesicherten Wissens. Dies betrifft auch die Information, dass innerhalb eines pandemischen Geschehens mehrere Erkrankungswellen auftreten können. Hierzu gehört auch eine transparente Kommunikation und Offenlegung, welche Informationen noch nicht vorliegen, warum diese Informationen noch nicht vorliegen und welche Wege beschritten werden, die noch fehlenden Informationen zu beschaffen, sowie die Zusage der zeitnahen Informationsweitergabe bzw. -veröffentlichung, wenn die bisher noch fehlenden Informationen vorliegen [56].
- ▶ Vermittlung der erforderlichen (Schutz-) Maßnahmen zur Senkung des Erkrankungsrisikos.

Eine schnelle und offene Kommunikation erfüllt in der akuten Krise mehrere Zwecke: „Sie ist der Weg, Kommunikationshoheit in der öffentlichen Meinung gewinnen zu können, sie kann mitunter Gerüchten vorbeugen und sie lässt das Medieninteresse schneller zurückgehen, wenn glaubhaft versichert werden kann, dass alle rele-

vanten Informationen offen und aktiv kommuniziert werden“ [10]. In diesem Zusammenhang ist zur Vertrauensbildung und zum Vertrauenserhalt gegenüber der Bevölkerung und den Medien zu empfehlen, dass eine oder wenige Personen mit fachlicher, kommunikativer medialer Erfahrung („Medienköpfe“) bereit stehen, um in regelmäßigen (und ggf. engmaschigen) Abständen Medienvertretern Auskunft zu geben. Auf diese Weise soll möglichst eine Vielstimmigkeit – im schlechtesten Fall auch noch verbunden mit widersprüchlichen Informationen – in Richtung Bevölkerung vermieden werden.

10.3.4. Übergang in einen inter pandemischen Zeitraum

Wenn keine weiteren Neuerkrankungen in nennenswertem Umfang in Deutschland festzustellen sind und sich damit das Erkrankungsrisiko auf ein Minimum reduziert, ist das „Ende der Krise“ an die Bevölkerung zu kommunizieren. Mit dem Abklingen der pandemischen Krisensituation nehmen das Interesse der Medien und das Informationsbedürfnis der Bevölkerung ab. Nach dem Auflösen der Lagezentren und Krisenstäbe ist der Übergang in einen inter pandemischen Zeitraum eingeleitet und die Kommunikationsmaßnahmen des inter pandemischen Zeitraumes im Rahmen der Risikokommunikation werden wieder aufgegriffen.

Die Aufarbeitung des Krisengeschehens und die Evaluation der kommunikativen Leistungsfähigkeit sollten dazu genutzt werden, um zum einen positive Erfahrungen kenntlich zu machen und ggf. weiteren Beteiligten am Krisengeschehen zur Nachahmung zu empfehlen und zum anderen Schwachstellen aus der zurückliegenden Krise aufzudecken und Alternativen zur zukünftig besseren Krisenbewältigung zu entwickeln. Die entsprechende Kommunikation darüber in die Öffentlichkeit kann die Handlungskompetenz der bei der Krisenbewältigung beteiligten Organisationen und Einrichtungen herausstellen und das Vertrauen in die Handlungs- und Leistungsfähigkeit bei der Bewältigung zukünftiger Krisen steigern [10, 21].

10.4. Nutzung eines breiten Spektrums an Kommunikationskanälen

Die zur Informationsvermittlung genutzten Kommunikationskanäle sind lage- und situationsspezifisch anzupassen. Um möglichst die gesamte Bevölkerung zu erreichen, ist ein breites Spektrum von Kommunikationswegen vorrangig im Bereich der Massenmedien zu nutzen [22, 23]. Während in inter pandemischen Perioden langfristig angelegte, bundesweit ausgerichtete Aufklärungs- und Präventionskampagnen durchgeführt werden, die den Schwerpunkt der Kommunikationsvermittlung im Bereich von Medien mit längerer Vorlaufzeit bis zur Fertigstellung und Verteilung haben (wie z. B. Informationsbroschüren), muss spätestens mit Eintritt in ein akutes (pandemisches) Krankheitsgeschehen in Deutschland die Kommunikationsstrategie grundlegend geändert werden [24]. Im Vordergrund stehen in diesem Stadium Kommunikationsmedien, die eine sehr schnelle Aktualisierung von Informationen ermöglichen und eine hohe Zahl von Nachfragen von Seiten der Bevölkerung bedienen können, wie z. B. Fernsehen, Radio, Bürgertelefone, Textnachrichtensysteme und Internetangebote [25–29].

Da für einen zunehmend größeren Teil der Bevölkerung die Informationsbeschaffung über das Internet ebenso wichtig ist wie die Informationsbeschaffung über Fernsehen, Radio oder Zeitungen und Zeitschriften [30], sind die technischen und personellen Voraussetzungen zu schaffen, dass dieser Kommunikationskanal systematisch in die Risiko- und Krisenkommunikation mit einbezogen werden kann [31,–34, 54, 58, 67]. Dabei hat die Nutzung des Internets zwei Funktionen. Zum einen kann aufbauend auf Internetangeboten, die bereits in inter pandemischen Perioden eingerichtet und der Bevölkerung bekannt gemacht sind, eine aktive Vermittlung von Informationen über das Krisengeschehen und über Maßnahmen zum Schutz vor Infektionen schnell und situationsbezogen im Alarmstadium in besonderem Maße aber bei einem bevölkerungsweiten (pandemischen) Infektionsgeschehen vermittelt werden. Zu nutzende Informationswege sind dabei neben Webseitenangeboten auch *Social Media* Plattformen im Web 2.0 wie z. B. *Facebook* und *Twitter*,

die aufgrund ihrer Funktionalitäten eine schnelle Verbreitung von Information ermöglichen. [Wobei allerdings für die Nutzung von *Twitter* in der Krisenkommunikation in Deutschland von Krämer [33] eine skeptische Einschätzung gegeben wird].

Neben der aktiven Informationsvermittlung ist zudem die Analyse der im Web 2.0 geäußerten Meinungen zu einem Krisengeschehen von Bedeutung für die Krisenkommunikation. Da im Zusammenhang mit einem bundesweiten, massiven Influenzainfektionsgeschehen eine deutliche Zunahme an Aktivitäten auf den *Social Media* Plattformen zu erwarten ist, kann die Analyse der Meinungen wichtige Auskunft darüber geben, welche Informationen von offizieller Seite ggf. verstärkt werden können oder welchen falschen Ansichten und Meinungen schnell entgegengewirkt werden muss [35]. Der Einsatz von Sozialen Medien in Krisensituationen ist mit einem nicht unerheblichen Personaleinsatz verbunden, der in einer Krisensituation häufig nicht geleistet werden kann [10]. Wenn aber Anfragen von Seiten der Medien oder der Bevölkerung über die Sozialen Medien nicht in angemessener Zeit beantwortet werden oder Informationen nicht aktualisiert werden, könnte dies zu einem Vertrauensverlust in (nicht oder nicht ausreichend) kommunizierende Institution führen.

10.5. Sicherstellung von Glaubwürdigkeit und Vertrauen

Die Wirkung von Kommunikationsmaßnahmen und Botschaften ist entscheidend davon abhängig, ob der Absender der Informationen in Hinblick auf die Dimensionen „Vertrauenswürdigkeit“, „Glaubwürdigkeit“, „Neutralität“ und „Transparenz“ positiv eingeschätzt wird [36, 55, 56]. Auch von Seiten des *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) wird in ihrer Literaturübersicht auf den entscheidenden Faktor „Vertrauensbildung“ in der Risiko- und Krisenkommunikation zur Krisenbewältigung hingewiesen und gleichzeitig darauf aufmerksam gemacht, wie schwer dies in der Praxis zu erreichen ist und dass Vertrauen sich nicht automatisch bildet: *“While the guidance literature describes various components of building trust*

(for example, communicating objectively, consistently and transparently), and emphasises the significance of trustful relationships to the overall effectiveness of risk communication efforts, the 2009 pandemic made it clear that establishing trust requires far more than applying guidelines during a crisis situation“ [57, vgl. auch 58, 59]. Gerade in einer (pandemischen) Krisensituation mit ihrer zum Teil schwer zu prognostizierenden Ausbreitungsdynamik der Erkrankungen auf der einen Seite und den lageabhängig erforderlichen Schutzmaßnahmen, die der Bevölkerung vermittelt werden müssen, auf der anderen Seite, gilt es, über die Glaubwürdigkeit und Nachvollziehbarkeit der verbreiteten Informationen das Vertrauen in den Absender zu erhalten, so dass dieser weiterhin als relevante Informationsquelle gesehen wird [6]. Vertrauensverlust und Unsicherheit entstehen in der Öffentlichkeit dann, wenn sich der Eindruck verfestigt, dass Wissen und Nichtwissen von offizieller Expertenseite nicht vollständig kommuniziert werden, bzw. Risiken einseitig oder unverständlich, nicht nachvollziehbar und intransparent dargestellt werden [37, 38, 56]. Um einem Verlust an Vertrauen von Seiten der Öffentlichkeit vorzubeugen, sollten „auch Nichtwissen und Unsicherheiten ausgesprochen werden, um den Raum für Spekulationen und die Aussagen falscher Experten einzudämmen“ [6, vgl. auch 10, 39, 40–43]. Auch wenn Informationen an die Öffentlichkeit gegeben werden, die sich im weiteren Verlauf des Krisengeschehens als nicht richtig herausstellen, kann die Glaubwürdigkeit des Kommunikators bewahrt bleiben, wenn Fehler eingestanden werden und deutlich wird, wie zukünftig Fehler vermieden werden sollen (zur Kommunikation wissenschaftlicher Unsicherheit in Krisensituationen und zum Erhalt des Vertrauens in den Kommunikator siehe die ausführliche Darstellung [10]).

Zentrale Fragen, auf die den Medien und der (Fach-)Öffentlichkeit Antworten zu geben sind, beziehen sich auf 1.) epidemiologische Aspekte, 2.) das individuelle Erkrankungs- und Sterberisiko, 3.) Vorsorgemaßnahmen, 4.) auf (verfügbare) Medikamente und die Arzneimittel- und Impfstoff-sicherheit sowie 5.) auf weiterführende Informations- und Beratungsangebote [29, 31, 32, 43–45, 61, 66]. Diese sind in Tabelle 47 zusammengestellt.

Tabelle 47: Zentrale Themen der Kommunikation in Krisensituationen

<p>1.) Epidemiologische Aspekte</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wer ist infiziert (soziodemografische Verteilung)? - Wo sind Infektionsherde (regionale Verteilung)? - Wie verbreitet sich die Infektion (Ausbreitungsdynamik)? - Was ist der Auslöser der Erkrankung? - Wie sind die Übertragungswege?
<p>2.) Individuelles Erkrankungs- und Sterberisiko</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wie hoch ist das Risiko zu erkranken? - Wenn es zu einer Infektion kommt, wie schwer ist die Erkrankung und was sind individuelle Risikofaktoren für einen besonders schweren Verlauf? - Wie hoch ist das Risiko, an der Erkrankung zu sterben?
<p>3.) Vorsorgemaßnahmen (auf der Verhaltensebene)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Welche Schutz und Vorsorgemaßnahmen können getroffen werden damit eine Infektion verhindert wird?
<p>4.) Medikamentöse Behandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gibt es verfügbare Arzneimittel wie z. B. geeignete Impfstoffe? - Wie wirksam und sicher sind die Arzneimittel bzw. die Impfungen? - Gibt es unerwünschte Wirkungen? - Wie stehen mögliche unerwünschte Wirkungen des Medikaments/der Impfung im Verhältnis zu den gesundheitlichen Risiken einer Erkrankung?
<p>5.) Weiterführende Beratungs- und Informationsangebote</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wo gibt es aktuelle Informationen zum Infektionsgeschehen? - Über welche Bürger-Hotlines, Soziale Medien oder andere Beratungs- und Informationsangebote sind noch offene Fragen zu klären?

Aufgrund des föderalen Systems in Deutschland und den damit verbundenen verschiedenen Zuständigkeiten zwischen Bund, Ländern und Kommunen zum Infektionsschutz und in der (pandemischen) Krisenbewältigung ist es unvermeidbar, dass die Öffentlichkeit und die Medien von unterschiedlichen offiziellen Stellen adressiert und angesprochen werden [5]. Dabei ist durch ein abgestimmtes Vorgehen zwischen Behörden auf Bundes- und auf Landesebene sicherzustellen, dass die vermittelten Botschaften und Empfehlungen konsistent auf gleicher Informationsgrundlage gegeben werden und nicht im Widerspruch zueinander stehen, so dass die Entstehung von Unsicherheit in der Bevölkerung und ein Vertrauensverlust in das Krisenmanagement und die Krisenkommunikation öffentlicher Einrichtungen vermieden werden. Dies setzt ein schnelles Informationsvermittlungs- und Abstimmungsverfahren voraus, so dass möglichst alle an die Öffentlichkeit kommunizierenden Einrichtungen auf der gleichen Informationsgrundlage handeln und konsistente Botschaften vermitteln [1–3, 46, 65, 68].

10.6. Sicherstellung der Informationsvermittlung an alle Bevölkerungsgruppen

Kommunikation im (pandemischen) Krisenfall hat die Aufgabe zu erfüllen, effektiv zu informieren, zu instruieren und so zu motivieren, dass in der Bevölkerung in einem möglichst hohen Umfang Maßnahmen zum eigenen Gesundheitsschutz ergriffen werden. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass einzelne Bevölkerungsgruppen hinsichtlich der Risikowahrnehmung und -einschätzung sehr unterschiedlich sind und sehr verschiedene Informationsbedürfnisse aufweisen. Damit besteht die Gefahr, dass Kommunikationsmaßnahmen ins Leere laufen und die intendierten Zielgruppen nicht erreichen [62]. Vor diesem Hintergrund sind zielgruppenspezifische Kommunikationsstrategien zu entwickeln. Risiko- und Krisenkommunikation können dann als zielgruppengerecht verstanden werden, „wenn die Zielgruppe über das gewählte Kommunikationsmedium erreicht wird, motiviert werden kann,

die Botschaft aufzunehmen, die Botschaft richtig versteht und entsprechend auf die Botschaft reagiert“ [10], [s. dazu auch 1–3, 47, 48, 63]. Dabei ist besondere Sorgfalt darauf zu legen, dass die zu vermittelnden Botschaften nicht zu kompliziert und in einer leicht verständlichen Sprache formuliert sind, so dass ein Botschaftsverständnis für weite Teile der Bevölkerung gesichert ist und auch sonst schwer erreichbare Personengruppen aufmerksam werden [1, 57, 60]. So bewertet z. B. das *U. S. Department of Health and Human Services* die „simple“ Aufforderung „Waschen Sie sich Hände, husten Sie in die Ellenbeuge und bleiben Sie zuhause, wenn Sie krank sind“ als sehr wirksame Botschaft, um über die Wirksamkeit von basalen Hygienemaßnahmen zur Unterbindung der Übertragung von Grippeerregern aufzuklären [2].

Besondere Aufmerksamkeit in Hinblick auf das Botschaftsverständnis ist auf Mitbürger mit Migrationshintergrund zu legen [52]. Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes weist, bezogen auf das Jahr 2010, etwa ein Fünftel der Männer und Frauen in Deutschland (19,3%; 15,75 Mio. Menschen) einen Migrationshintergrund auf [49]. Um mögliche Sprachbarrieren bei der Vermittlung von Informationen zum pandemischen Krisengeschehen und bei der Vermittlung notwendiger Botschaften zur Eindämmung der Infektionsgefahr und zum Gesundheitsschutz zu verhindern, sind fremdsprachige Materialien sowohl für die Vermittlung von Basisinformationen in den interpandemischen Zeiträumen, insbesondere aber für die Warnstadien und für pandemische Krisengeschehen, vorzubereiten und vorzuhalten [50].

Wird als Kriterium für die Bereitstellung von Informationen in der jeweiligen Landessprache – in Anlehnung an den Pockenrahmenplan [„Bund-Länder-Rahmenkonzept zu notwendigen fachlichen Vorbereitungen und Maßnahmen zur Seuchenbekämpfung nach bioterroristischen Anschlägen: Teil Pocken“] – eine Populationsgröße von mindestens 100.000 Einwohnern mit kulturellem (Migrations-) Hintergrund eines Landes in Deutschland angenommen, sind Materialien in den folgenden Sprachen vorzuhalten: Türkisch [Bewohner mit türkischem Migrationshintergrund in Deutschland: ca. 1,550.000 Männer und Frauen], Italienisch [ca. 553.000 Männer und Frauen], Polnisch [610.000], Griechisch [316.000], Kroatisch [241.000], Serbisch [205.000], US-/UK-Englisch [210.000], Russisch [216.000], Rumänisch [267.000], Serbo-kroatisch [160.000], (Kosovo-) Albanisch [171.000], Niederländisch [142.000], Ukrainisch [122.000], Französisch [120.000], Portugiesisch [127.000], Spanisch [136.000] [49].

Über die Vermittlung von Informationen an ethnische Gruppen in ihren Landessprachen hinaus, verdient auch die Kommunikation in Grenzgebieten besondere Sensibilität, da möglicherweise unterschiedliche Strategien und Maßnahmen zum Bevölkerungsschutz in aneinandergrenzenden Staaten getroffen werden, so dass daraus Unsicherheiten über den richtigen Weg aus der Krise entstehen könnten [51].

Stand: 3.9.2015

10.7. Literatur

1. U.S. Department of Health and Human Services: 2009 H1N1 Influenza Improvement Plan. Department of Health and Human Services, Washington D.C. 2012a. www.phe.gov/Preparedness/mcm/h1n1-retrospective/Documents/2009-h1n1-improvementplan.pdf
2. U.S. Department of Health and Human Services: An HHS Retrospective on the 2009 H1N1 Influenza Pandemic to Advance All Hazards Preparedness. Department of Health and Human Services, Washington D.C. 2012b. www.phe.gov/Preparedness/mcm/h1n1-retrospective/Documents/h1n1-retrospective.pdf
3. World Health Organization: Pandemic Influenza Preparedness and Response – A WHO Guidance Document. World Health Organization, Geneva 2009
4. World Health Organization: Pandemic Influenza Risk Management – WHO Interim Guidance. World Health Organization. Geneva 2013
5. Leidel J, Feil F: Strukturen und Konzepte für ein überregionales Ausbruchmanagement im föderalen Staat. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2013;56:95–101
6. Günther L, Ruhrmann G, Milde J: Pandemie – Wahrnehmung der gesundheitlichen Risiken durch die Bevölkerung und Konsequenzen für die Risiko- und Krisenkommunikation. Forschungsforum Öffentliche Sicherheit – Schriftenreihe Sicherheit Nr. 7. Freie Universität Berlin: Berlin 2011
7. Heath LH, O´Hair HD, (eds.): Handbook of Risk and Crisis Communication. Routledge Communication Series: New York & London 2010
8. Sandman PM: Responding to Community Outrage. Strategies for Effective Risk Communication 2010. <http://www.psandman.com/book.htm>
9. Adam B, Van Loon J: Introduction: Responding risk; the challenge for social theory. In Adam, B, Beck U, Van Loon J. (eds): The risk society: Critical issues for social theory. Sage: Thousand Oaks, CA
10. Stehfest S, Epp A, Lohmann M, et al.: Ermittlung des Informationsstandes, der Informationsbedürfnisse sowie der Risikowahrnehmung der Bevölkerung in Großschadenslagen für eine bedarfsgerechte Gestaltung der staatlichen Krisenkommunikation. Gutachten für das Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe (BBK) in Vorbereitung auf die „LÜKEX 2013“. Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin 2013.
11. Coombs WT: Conceptualising Crisis Communication. In: Heath LH, O´Hair HD (eds.): Handbook of Risk and Crisis Communication. Routledge Communication Series: New York & London 2010, p. 99–118
12. Bundesministerium des Innern (Hrsg.): Krisenkommunikation – Leitfaden für Behörden und Unternehmen. Bundesministerium des Innern. Berlin 2008
13. Mähler M, Zinke R: Risikowahrnehmung und Verhalten der Bevölkerung am Beispiel EHEC und Dioxin – Analyse der Bevölkerungsreaktion auf Krisenkommunikation an den konkreten Beispiel EHEC und Dioxin. Besonderheiten der Beispiele und Möglichkeiten der Verallgemeinerung. Kurzgutachten zur Thematik „Außergewöhnliche biologische Gefahrenlagen“ in Vorbereitung auf die „LÜKEX 2013“. Berlin, 2013
14. Seeger MW, Reynolds B, Sellnow TL: Crisis and Emergency Risk Communication in Health Contexts: Applying the CDC Model to Pandemic Influenza. In: Heath LH, O´Hair HD (eds.): Handbook of Risk and Crisis Communication. Routledge Communication Series: New York & London 2010, p. 495–506
15. Ballard-Reisch D, Clemens-Nolle K, Jenkins T, et al.: Applying the Crisis and Emergency Risk Communication (CERC) Integrative Model to Bioterrorism Preparedness: A Case Study. In: Seeger MW, Sellnow TL, Ulmer RR (eds.): Crisis communication and the public health. Hampton Press, Inc.: Cresskill, NJ 2008, p. 203–220

16. Bergler R: Psychologie der Alltagshygiene. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2008;51:1264–1272
17. Martin T: Pandemie als kommunikative Herausforderung für die Bundesbehörden – ein Überblick über die Maßnahmen der Öffentlichkeitsarbeit der Bundesbehörden zur Neuen Grippe („Schweinegrippe“). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2010; 12:1304–1307
18. Boccia A, Di Thiene D, De Giusti M, et al.: Seasonal and pandemic influenza: the role of communication and preventive strategies. J Prev Med Hyg 2011,52(3):124–126
19. Gidengil CA, Parker AM, Zikmund-Fisher BJ: Trends in risk perceptions and vaccination intentions: a longitudinal study of the first year of the H1N1 pandemic. Am J Public Health 2012 Apr; 102 (4):672–679
20. Freimuth VS, Hilyard KM, Barge JK, et al.: Action, not talk: a simulation of risk communication during the first hours of a pandemic. Health Promot Pract 2008 Oct; 9 (4 suppl):35S–44S
21. Roselieb F: Frühwarnsysteme in der Unternehmenskommunikation. Manuskripte aus dem Institut für Betriebswirtschaftslehre der Universität Kiel, Nummer 512, Kiel 1999
22. Lehmann H, Töppich J: Gesundheitliche Aufklärung als Risikokommunikation. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2010;52:1147–1150
23. Rossmann C, Brosius HB: Die Risiken der Risikokommunikation und die Rolle der Massenmedien. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2012;56: 118–123
24. Schaade L, Reuß A, Haas, et al.: Pandemieplanung. Was haben wir aus der Pandemie (H1N1) 2009 gelernt? Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2010;53:1277–1282
25. Bundesamt für den Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe: Empirische Untersuchung der Realisierbarkeit von Maßnahmen zur Erhöhung der Selbstschutzzfähigkeit der Bevölkerung. Forschung zum Bevölkerungsschutz – Band 15. Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe, Bonn 2011
26. Uscher-Pines L, Bookbinder SH, Miro S, et al.: From bioterrorism exercise to real-life public health crisis: lessons from emergency hotline operations. J Public Health Manag Pract 2007 Jan–Feb;13(1):16–22
27. Coenen C, Hofkirchner W, Nafria J, (eds.): New ICTs and Social Media: Revolution, Counter-Revolution and Social Change. Special Issue International Review of Information Ethics 2012, Vol. 18
28. Stockwell MS, Kharbanda EO, Martinez RA, et al.: Effect of a text messaging intervention on influenza vaccination in an urban, low-income pediatric and adolescent population: a randomized controlled trial. JAMA 2012 Apr 25;307 (16): 1702–1708
29. Walter D, Bohmer M, Reiter S, et al.: Risk perception and information-seeking behaviour during the 2009/10 influenza A (H1N1) pdm09 pandemic in Germany. Euro Surveill 2012 Mar 29;17(13).
30. Van Eimeren B, Frees B: Fast 50 Millionen Deutsche online – Multimedia für alle? Ergebnisse der ARD/ZDF-Onlinestudie 2010. Media Perspektiven 7–8/2010, S. 334–349
31. Henrich N: Increasing pandemic vaccination rates with effective communication. Hum Vaccin 2011 Jun;7(6):663–666
32. Henrich N, Holmes, B: Communication during a pandemic: information the public wants about the disease and new vaccines and drugs. Health Promot Pract 2011 Jul;12(4):610–619
33. Krämer NC, (o. J.): Nutzung sozialer Netzwerke in Krisensituationen. Gutachten für das Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe. Akademie für Krisenmanagement, Notfallplanung und Zivilschutz - Bereich Lükex
34. Lohmann M, Epp A, Röder B, et al.: Risikokommunikation des Bundesinstituts für Risikobewertung bei einem lebensmittelbedingten Ausbruch. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2012;52: 147–1150

35. Henrich N, Holmes B: What the public was saying about the H1N1 vaccine: perceptions and issues discussed in on-line comments during the 2009 H1N1 pandemic. *PLoS One* 2011 Apr 18;6(4):e18479
36. Kurzenhäuser S, Epp A, Hertel R, et al.: Effekte der Risikokommunikation auf Risikowahrnehmung und Risikoverständnis von Zielgruppen. Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin 2011
37. U.S. Department of Health and Human Services: Communicating in a Crisis: Risk Communication Guidelines for Public Health Officials. Department of Health and Human Services, Washington D.C 2011
38. Menon KU: Risk communication: in search of a pandemic. *Ann Acad Med Singapore*, 2008 Jun;37(6):525–534
39. Feufel MA, Antes G, Gigerenzer G: Vom sicheren Umgang mit Unsicherheit: Was wir von der pandemischen Influenza (H1N1) 2009 lernen können. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2010;52:1283–1289
40. Marcic A, Dreesman J, Liebl B, et al.: H1N1-Pandemie. Maßnahmen und Erfahrungen auf Länderebene. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2010;53:1257–1266
41. Martin B: Dealing with dilemmas in health campaigning. *Health Promotion International* 2012, Vol. 28 No. 1, p. 43–50
42. Stollorz V: Die Expertenpandemie in den Massenmedien. Wie Kommunikation von Nichtwissen und Unsicherheit Vertrauen schaffen kann. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013 Jan; 56(1): 110–107
43. Van der Werd W, Timmermans DR, Beaujean DJ, et al.: Monitoring the level of government trust, risk perception and intention of the general public to adopt protective measures during the influenza A (H1N1) pandemic in The Netherlands. *BMC Public Health* 2011 Jul 19;11:575
44. Seale H, Heywood AE, McLaws ML, et al.: Why do I need it? I am not at risk! Public perceptions towards the pandemic (H1N1) 2009 vaccine. *BMC Infect Dis* 2010 Apr 19;10:99
45. Rubin GJ, Amlot R, Page L, et al.: Public perceptions, anxiety, and behaviour change in relation to the swine flu outbreak: cross sectional telephone survey. *BMJ* 2009, Jul 2;339:b2651
46. Landeszentrum Gesundheit Nordrhein-Westfalen: Die pandemische Influenza (H1N1) 2009 in Nordrhein-Westfalen. Landeszentrum Gesundheit Nordrhein-Westfalen, (Hrsg.) Bielefeld 2012
47. Braunack-Mayer AJ, Street JM, Rogers WA, et al.: Including the public in pandemic planning: a deliberative approach. *BMC Public Health* 2010 Aug 19;10:501
48. Vaughan E, Tinker T: Effective health communication about pandemic influenza for vulnerable populations. *Am J Public Health* 2009 Oct; 99 Suppl 2:S342–332
49. Statistisches Bundesamt: Statistisches Jahrbuch – Deutschland und Internationale 2014. Statistisches Bundesamt, (Hrsg.) Wiesbaden 2014
50. Bundesamt für den Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe: Bevölkerungverhalten und Möglichkeiten der des Krisenmanagements und Katastrophenmanagements in multikulturellen Gesellschaften. *Forschung zum Bevölkerungsschutz – Band 11*. Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe, (Hrsg.) Bonn 2010
51. Haas W, Straetemans M, Pfaff G, et al.: Wie groß sind die Differenzen zwischen den europäischen Pandemieplänen, sind sie relevant und woher stammen sie? *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2009 Feb;56(2):193–202
52. Quinn S: Crisis and emergency risk communication in a pandemic: a model for building capacity and resilience of minority communities. *Health Promot Pract* 2008 Oct; 9(4 suppl): 18S–25S
53. Krause G, Gilsdorf A, Becker J, et al.: Erster Erfahrungsaustausch zur H1N1-Pandemie in Deutschland 2009/2010 – Bericht über einen

- Workshop am 22. und 23. März 2010 in Berlin. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, Mai; 53: 510-519
54. Kaul V: Changing Paradigms of Media Landscape in the Digital Age. *J mass Communication Journalism* 2012, 2.2
 55. World Health Organization: World Health Organization Outbreak Communication Planning Guide. Geneva 2008
 56. World Health Organization: WHO Outbreak communication guidelines. Geneva 2005
 57. Infanti J, Sixsmith J, Barry MM, et al.: A literature review on effective risk communication for the prevention and control of communicable diseases in Europe – Insights into health communication – Technical Report. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Stockholm 2013
 58. Abraham T: Lessons from the pandemic: the need for new tools for risk and outbreak communication. *Emerging Health Threats* 2011,4,7160
 59. Van der Weerd W, Timmermans DRM, Beaujean DJMA, et al.: Monitoring the level of government trust, risk perception and intention of the general public to adopt protective measures during the influenza A (H1N1) pandemic in the Netherlands. *BMC Public Health* 2011,11
 60. Glik DC: Risk communication for public health emergencies. *Annu Rev Publ Health* 2007;28 (1), p. 33–54
 61. European Centre for Disease Prevention and Control (without year): Seasonal Influenza Communication toolkit guidelines. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Stockholm
 62. Blumenshine P, Reingold A, Egerter S, et al.: Pandemic influenza planning in the United States from a health disparities perspective. *Emerg Infect. Dis.* 2008; 14(5), p. 709–715
 63. U.S. Department of Health and Human Services (HHS) (eds.): Crisis and Emergency Risk Communication – Pandemic Influenza. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta 2007
 64. World Health Organization: Communication for Behavioural Impact (COMBI) – A toolkit for behavioural and social communication in outbreak response. World Health Organization, Geneva 2012
 65. U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention (eds.): Crisis Emergency + Risk Communication – 2012 Edition. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta 2012
 66. World Health Organization: Effective Media Communication during Public Health Emergencies – A WHO Handbook. World Health Organization, Geneva 2005
 67. Wendling CJ, Radisch J, Jacobzone S: The Use of Social Media in Risk and Crisis Communication. OECD Working Papers on Public Governance 2013, No. 25, OECD publishing. www.dx.doi.org/10.1787/5k3voifskp9s-en
 68. Sandman PM: “Speak with One Voice” – Why I Disagree, 2006. <http://www.psandman.com/col/onevoice.htm>

11. Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
ABAS	Ausschuss für Biologische Arbeitsstoffe
AGI	Arbeitsgemeinschaft Influenza
AI	Aviäre Influenza
AIMPV	Aviäre-Influenza-Meldepflicht-Verordnung
AMG	Arzneimittelgesetz
AMSTAR	<i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i>
AOLG	Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesgesundheitsbehörden
ARDS	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
ARE	Akute Respiratorische Erkrankungen
ASS	Acetylsalicylsäure
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BZgA	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
CAPNETZ	Kompetenznetz Ambulant Erworbene Pneumonie
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CHMP	<i>Committee for human medicinal Products</i>
CMDh	<i>Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures</i>
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPE	<i>Cytopathic effect</i>
cRCT	<i>Cluster randomized controlled trial</i>
cRNA	<i>Complementary RNA</i>
DE	Deutschland
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland

DGHM	Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie
DVV	Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten
ECDC	<i>European Centre for Disease Control and Prevention</i>
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EIA	Enzymimmunoassay
EISN	<i>European Influenza Surveillance Network</i>
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ERLI-Net	<i>European Reference Laboratory Network for Human Influenza</i>
Et al.	Et alii oder et aliae (und andere)
EU	Europäische Union
EuroMOMO	<i>European monitoring of excess mortality for public health action</i>
FDA	<i>U. S. Food and Drug Administration</i>
FF100	<i>First few hundreds</i>
FFP	<i>Filtering Face Piece</i>
FLI	Friedrich-Loeffler-Institut
FluID	<i>Flu informed decisions</i>
GfV	Gesellschaft für Virologie
GISRS	<i>Global Influenza Surveillance and Response System</i>
GMK	Gesundheitsministerkonferenz
HA	Hämagglutinin
HH	Haushalt
HHT	Hämagglutinationshemmtest
HI-Titer	Hämagglutinations-Inhibitions-Titer

HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPAIV	<i>Highly pathogenic avian influenza virus</i>
IAV	Influenza A-Viren
IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration
ICD-10-Codes	<i>International Classification of Diseases, 10. Revision</i>
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IFT	Immunfluoreszenztest
Ig	Immunglobulin
IGV	Internationale Gesundheitsvorschriften
ILI	<i>Influenza-like illness</i>
IRAT	<i>Influenza Risk Assessment Tool</i>
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
ITTi	<i>Intention-to-treat infected</i>
KBR	Komplementbindungsreaktion
KI	Konfidenzenintervall
Lab. best.	Laborbestätigt
LAIV	Lebend-attenuierter Influenzaimpfstoff
LPAIV	<i>Low pathogenic avian influenza virus</i>
MDCK	<i>Madin-Darby Canine Kidney</i>
MERS	<i>Middle East Respiratory Syndrome</i>
MLST	<i>Multi Locus Sequenz Typisierung</i>
MNS	Mund-Nasen-Schutz
MNT	Mikroneutralisationstest
MRP	<i>Mutual Recognition Procedure</i>

MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
NA	Neuraminidase
NIOSH	<i>The National Institute for Occupational Safety and Health</i>
NREVSS	<i>National Respiratory and Enteritic Virus Surveillance System</i>
NRZ	Nationales Referenzzentrum
ÖGD	Öffentlicher Gesundheitsdienst
ÖPNV	Öffentlicher Personennahverkehr
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PEP	Postexpositionsprophylaxe
PROMED	<i>Program for Monitoring Emerging Diseases</i>
PSQ	Pyrosequenzierung
PVL	Panton-Valentine-Leukozidin
RCT	<i>Randomized controlled trial</i>
RFLP	Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
RSV	Respiratorisches Syncytial Virus
RT-PCR	<i>Reverse Transkriptase</i> Polymerase-Kettenreaktion
SARI	<i>Severe acute respiratory infection</i>
SARS	Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom
SOP	<i>Standard operating procedure</i>
STIKO	Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut

TIV	Trivalente inaktivierte Vakzine
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
URI	<i>Upper respiratory infections</i>
VLP	<i>Virus-like particle</i>
VWP	<i>Vaccine Working Party</i>
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WISO	<i>Weekly Influenza Surveillance Overview</i>

12. Glossar

Akute respiratorische Erkrankungen
(engl.: *acute respiratory infections*)

Gruppe von Krankheiten, in der die Infektionen des (oberen) Respirationstraktes zusammengefasst sind.

Antigendrift
(engl.: *antigenic drift*)

Veränderung der Antigenstruktur von Influenzaviren durch zufällige Punktmutationen. Eine Akkumulation von Punktmutationen in den Antigenomänen kann zu einer signifikanten Veränderung der Antigenstruktur und somit zu neuen Driftvarianten des Influenzavirus führen.

Antigen shift
(engl.: *antigen shift*)

Veränderung der molekularen Struktur des Antigens von Influenza A Viren durch Rekombination, sodass z. B. ein neuer Subtyp entsteht. Dies kann z. B. durch den Austausch von Gensegmenten bei gleichzeitiger Doppelinfektion eines Wirtes mit tierischen und humanen Influenzaviren stattfinden. Eine Immunität nach Infektionen mit vorherigen Varianten des Erregers hat bei Infektionen mit der neuen Variante wenig oder keinen Bestand.

Basisimmunität
(engl.: *pre-existing immunity*)

Fähigkeit des Immunsystems, aufgrund eines vorherigen Kontakts mit Influenzaviren mit einer spezifischen Immunantwort auf ein neuartiges, pandemisches Virus zu reagieren. Es kann bereits bei Beginn einer Pandemie teilweise in der Bevölkerung eine Basisimmunität gegen ein neuartiges, pandemisches Influenzavirus bestehen. Der Grad der Basisimmunität kann unterschiedlich stark ausgeprägt sein, je nachdem, wie groß die antigene Übereinstimmung des pandemischen Virus mit früher zirkulierenden saisonalen Influenzaviren ist.

Dominant zirkulierend
(engl.: *dominant circulating*)

Das Überwiegen von einem Typ bzw. Subtyp des Influenzavirus bei mehreren ko-zirkulierenden Typen bzw. Subtypen des Influenzavirus.

Endemisch
(engl.: *endemic*)

Ständiges (zeitlich unbegrenztes) Vorkommen von Influenzaviren oder Influenzaerkrankungen in einem bestimmten Gebiet oder einer bestimmten Population. Das endemische Vorkommen ist nicht immer gleichmäßig und kann sich regional und hinsichtlich der betroffenen Population unterscheiden.

Endpunkt (engl.: <i>outcome</i>)	Beobachtungsendpunkt; eindeutig definiertes Ereignis, das in Studien/Untersuchungen als Indikator genutzt wird (z. B. Infektion, Erkrankung, Tod).
Evidenzbasiert (engl.: <i>evidence-based</i>)	Entscheiden und Handeln nach dem aktuellen Stand des Wissens (state of the art), belegt durch wissenschaftliche Publikationen und Studien sowie fachlichen Konsens. Im Rahmen der Überarbeitung der Kapitel des wissenschaftlichen Teils wurde systematisch eine nachvollziehbare, möglichst evidenzbasierte Methodik angewandt.
Exzessmortalität (engl.: <i>excess mortality</i>)	Übersterblichkeit; die Zahl der Todesfälle, die während einer saisonalen Grippewelle auftreten und der Influenza zugerechnet werden können. Die Exzess-Mortalität berechnet sich aus der Differenz der Anzahl tatsächlicher und erwarteter Todesfälle.
Grippe-ähnliche Erkrankungen (engl.: <i>influenza-like illness</i>)	Bezeichnung für eine grippetypische, akute respiratorische Erkrankung, bei der ein Erregernachweis (noch) nicht durchgeführt wurde. Neben Influenzaviren kommen differenzialdiagnostisch eine Vielzahl anderer respiratorischer Erreger in Frage (z. B. Rhinovirus, Respiratorisches Syncytial Virus (RSV), Humanes Metapneumovirus, Bocavirus, Parainfluenzavirus, Adenovirus).
Grippewelle (engl.: <i>wave of seasonal influenza</i>)	Der gesamte Zeitraum erhöhter Influenza-Aktivität. Erkrankungen durch saisonal zirkulierende, humane Influenzaviren treten in den klimatisch gemäßigten Zonen der beiden Hemisphären (Nord- bzw. Südhalbkugel) jahreszeitlich (saisonal) jeweils in den Wintermonaten auf.
Händehygiene (engl.: <i>hand hygiene</i>)	Verhalten und Maßnahmen mit dem Ziel, zu erreichen, dass über Hände keine Infektionen vermittelt werden. Praktisch wichtig ist es, eine Kontamination der Hände nach Möglichkeit zu vermeiden. Eine anzunehmende Kontamination soll zuverlässig beseitigt werden, um sowohl die eigene Person als auch Personen, zu denen ein direkter »handgreiflicher« Kontakt oder ein indirekter Kontakt über Lebensmittel oder Materialien besteht, zu schützen. Händehygiene kann sowohl Händewaschen als auch Händedesinfektion beinhalten.

Herdenschutz
(engl.: *herd immunity*)

Neben einem direkten Schutz vor einer Erkrankung für den Geimpften kann es, insbesondere bei hohen Impfquoten in der Bevölkerung, durch eine Reduktion der Viruszirkulation in der Bevölkerung zu einem indirekten Schutz Ungeimpfter bzw. nicht-immuner Personen kommen.

Hoch pathogenes aviäres Influenzavirus
(engl.: *highly pathogenic avian influenza virus*)

Vogel-Influenzavirus, das für Hühnervögel hochgradig krankheitserregend ist. Hoch pathogene aviäre Influenzaviren können entstehen, wenn Viren der Subtypen H5 und H7 auf hochempfindliches Hausgeflügel übertragen werden und infolge einer insertionellen Mutation an einer definierten, funktionell bedeutsamen Stelle des Hämagglutininglykoproteins mutieren. Erreger, die diese Mutation tragen, lösen die Klassische Geflügelpest aus, die bei Hühnervögeln mit extrem hoher Mortalität verläuft.

Influenzasurveillance
(engl.: *influenza surveillance*)

Systematische, kontinuierliche Erhebung, Zusammenstellung, Analyse und Bewertung von Daten zur Influenza-Aktivität sowie die zeitnahe, kontinuierliche Berichterstattung der Ergebnisse.

Influenzavirus, -typen, -subtypen
(engl.: *influenza virus types and subtypes*)

Influenzaviren werden in die Typen A, B und C unterschieden. Influenza Typ A-Viren werden aufgrund der genetischen und antigenen Eigenschaften zweier Oberflächenproteine, dem Hämagglutinin (H-Protein) und der Neuraminidase (N-Protein), weiter in Subtypen untergliedert, z. B. A(H₁N₁) und A(H₃N₂). Influenza Typ B-Viren werden in die zwei Hämagglutininlinien Yamagata und Victoria unterteilt.

M2-Ionenkanalinhibitoren
(engl.: *M2 Proton Channel Inhibitors*)

Antivirale Wirkstoffe zur Prophylaxe und Therapie von Infektionen mit Influenza Typ A-Viren. Sie blockieren die Freisetzung viraler RNA in das Cytoplasma der Wirtszelle. Da nur Influenza Typ A-Viren den M2-Ionenkanal aufweisen, erzielen diese Wirkstoffe bei Influenza B-Viren keinen Effekt. Die aktuell zirkulierenden saisonalen Influenzaviren sind gegen M2-Ionenkanalblocker resistent.

Neuraminidasehemmer
(engl.: *neuraminidase inhibitors*)

Antivirale Wirkstoffe zur Prophylaxe und Therapie von Infektionen mit Influenza Typ A- und B-Viren. Sie hemmen selektiv ein virales Enzym, die Neuraminidase, wodurch die Loslösung neu gebildeter Viren aus den infizierten Zellen vermindert wird.

Niedrig pathogenes aviäres Influenzavirus (engl.: <i>low pathogenic avian influenza virus</i>)	Vogel-Influenzavirus, das für Hühnervögel wenig krankheitserregend ist. Niedrig pathogene aviäre Influenzaviren befinden sich in einem weltweiten, kontinuierlichen Vermehrungszyklus in Wildvögeln, wobei auch Verbreitungen über Speziesgrenzen hinweg vorkommen. Viren der Subtypen H5 und H7 besitzen, sofern sie auf hochempfindliches Hausgeflügel übertragen werden, die Fähigkeit, infolge einer insertionellen Mutation an einer definierten, funktionell bedeutsamen Stelle des Hämagglutininglykoproteins, zu einer hochpathogenen Form zu mutieren.
Pandemie (engl.: <i>pandemic</i>)	Eine Pandemie bezeichnet eine weltweite Epidemie. Eine Influenzapandemie wird durch ein neuartiges (nicht saisonales) Influenzavirus verursacht, gegen das keine oder eine nur in einem kleinen Anteil der Bevölkerung vorbestehende Immunität gibt, das humanpathogen ist und das sich leicht von Mensch-zu-Mensch verbreitet.
Pandemische Influenzaviren (engl.: <i>pandemic influenza virus</i>)	Ein neuartiges nicht saisonales Influenzavirus, das eine Pandemie auslöst. Nach den vergangenen Pandemien sind die jeweiligen pandemischen Viren als saisonale Viren weiterhin in den saisonalen Wellen zirkuliert.
Randomisierte kontrollierte Studie (engl.: <i>randomized controlled trial</i> ; RCT)	Studiendesign zur Untersuchung des Effektes einer (medizinischen) Intervention auf einen definierten Endpunkt. Die Studienteilnehmer werden nach dem Zufallsprinzip in zwei oder mehr Gruppen aufgeteilt (randomisiert). Die Ergebnisse der Studiengruppe werden mit denen einer gleichzeitig laufenden Kontroll- bzw. Vergleichsgruppe verglichen.
Saisonale Influenzaviren (engl.: <i>seasonal influenza virus</i>)	Seit 1977 kozirkulieren saisonale Influenzaviren der beiden Subtypen A(H1N1) und A(H3N2) sowie der Influenza Typ B (Yamagata und Victoria) in der menschlichen Population, wobei das bis 2009 zirkulierende A(H1N1)-Virus von dem neuen, antigen stark unterschiedlichen A(H1N1)pdm09-Virus im Zuge einer Pandemie in 2009 abgelöst wurde. Diese jahreszeitlich zirkulierenden, humanen Influenzaviren lösen beim Menschen Grippeerkrankungen aus; in Deutschland v. a. in den Wintermonaten.
Zoonotische Influenzaviren (engl.: <i>zoonotic influenza virus</i>)	Menschen können sich auch mit Influenza A-Viren, die endemisch in Tieren, z. B. in Schweinen oder in Vögeln zirkulieren, infizieren und erkranken. Erfolgt die Übertragung direkt oder indirekt vom Tier auf den Menschen, ist diese Form der Influenza als Zoonose zu bezeichnen.

13. German Influenza Pandemic Preparedness Plan – Scientific part Summary

13.1. Introduction

The scientific part of the German Influenza Pandemic Preparedness Plan (Part II) describes the current scientific knowledge on pandemic influenza preparedness planning and response to pandemic influenza and thus serves as a technical basis for decisions on measures to prepare for the event of a pandemic, as well as measures in the event of a pandemic. Recommendations for interventions or their implementation are not given in Part II; this remains reserved for Part I. The target audience for the scientific part is primarily the professional public, the public health service, staff at hospitals and in outpatient medical care, those involved in the supply of medicines to the general public and also the political institutions in the health sector.

The scientific part of the preparedness plan 2007 was updated under the direction of the Robert Koch Institute (RKI), supported by the RKI Expert Advisory Board on Influenza which was founded in November 2012. It advises the RKI prior to and during an influenza pandemic with regard to scientific questions concerning influenza. The experiences from the 2009 pandemic as well as the content of the Pandemic Influenza Risk Management - WHO Interim Guidance 2013 have been incorporated.

Essential changes compared to the 2007 scientific part were:

Preparing a flexible response to different pandemic scenarios

A fundamental lesson learned in the 2009 pandemic was that pandemics can greatly vary in their levels of severity. Neither the timing nor the impact of a pandemic triggered by an emerging influenza virus can be predicted and there may well be regional variations. Therefore, greater flexibility in planning is required to get national pandemic preparedness planning and management ready for different potential pandemic situations.

National risk assessments as a basis for measures to be taken

Assessments by the WHO and the global phases of a pandemic by definition describe the situation from a global perspective. The 2009 pandemic has shown that the epidemiological situation can differ greatly between countries and even within a large country such as Germany. It may be that some countries are already taking various measures in response to a pandemic, while other countries are still focussing on the preparation. Therefore, it is important that national measures are uncoupled from global pandemic phases. Based on risk and situation assessments at national and/or regional level, decisions can be made with regard to adapted measures whilst taking the proportionality of risks and benefits into account (risk-based approach).

Dealing with unpredictable parameters of a pandemic

Some characteristics are similar for all influenza viruses and it can be assumed that these are applicable to a pandemic situation. These characteristics, referred to by the ECDC, as the “known knowns” encompass the mode of transmission (droplet transmission, direct and indirect contact), the broad incubation period and serial interval, at what stage a person is infectious, the broad clinical presentation and the general effectiveness of personal hygiene measures. Many factors, however, are not known at the beginning of a pandemic (referred to as the “known unknowns” by the ECDC): the antigenic type and the phenotype of the virus, the susceptibility or resistance to antiviral medicines, existing susceptibility of the population, the effectiveness of influenza vaccines, the most affected age and clinical risk groups, the age groups with the greatest transmission levels, the clinical attack rate, the pathogenicity (infection rates and case fatality rates), the overall impact of the pandemic, the precise parameters for transmission (R_0) and serial interval, the precise clinical presentation, the presentation of severe disease and complications, the

interaction with other infections, as well as the duration of the disease and virus shedding. A continuously updated and differentiated risk assessment at all levels (globally through by WHO, nationally and regionally via by Member States) is of central importance for the response to a pandemic - not only for the decision regarding measures to be taken but also for communicating any uncertainties that (still) exist.

Methodological approach to the revision

When the chapters of the scientific part were updated, a reproducible and (where applicable) an evidence-based methodology has been used. This includes systematic literature searches and the review of scientific evidence for the effectiveness of individual measures.

13.2. Epidemiology

In this chapter, the terms seasonal and pandemic influenza are defined and the epidemiological characteristics (similarities and differences) are described. Both seasonal and pandemic influenza have shown a very broad epidemiological spectrum regarding transmission and severity in the past. This heterogeneity manifests itself in different influenza seasons or pandemics. But also during a season or a pandemic, major differences may occur in the morbidity and mortality in different countries or regions of the world. In the section on zoonotic influenza, the epidemiology of influenza viruses circulating endemically in animals is described for both the animal reservoir and humans.

13.3. Virological background and diagnostic methods

Acute febrile respiratory illness may be caused by a number of viral and (less frequently) bacterial pathogens before and also during an influenza pandemic. Hence the specific and sensitive laboratory detection method of a pandemic influenza virus is very important, particularly at the start of a pandemic. The virus detection allows for the isolation and

medical treatment of patients and for the collection of epidemiological surveillance data to describe the pandemic waves. This information is crucial for the implementation and organisation of targeted management and intervention measures by the public health authorities and other public authorities. The genetic and antigenic characterisation, the pathogenicity and the transmission characteristics of the circulating pandemic influenza virus help to assess the potential of the virus to cause severe or fatal illness in humans.

This chapter provides the virological background to understand and assess the significance of a pandemic influenza virus and describes the available laboratory detection methods. A separate section covers the detection of bacterial co-infections, which may aggravate the disease progression by a secondary pneumonia.

13.4. Surveillance concepts and studies

Surveillance systems allow the systematic, ongoing collection, compilation, analysis and evaluation of data, as well as the real-time and continuous reporting of results. Important quality criteria when establishing influenza surveillance systems are the representative nature of the data sources, the collection of data for the various degrees of severity of the disease and the recording of denominators. Historical seasonal data for comparison is needed for the assessment of surveillance data in an influenza pandemic.

Studies are investigations focused on a specific issue for a limited time, the results of which are generally made available to the professional public in scientific publications. The results of surveillance and studies provide a significant portion of the information that is needed for continuous risk assessment before, during and after an influenza pandemic. The preparation of pandemic-relevant studies with regard to piloting and the clarification of ethical aspects and those related to data protection is essential prior to the onset of a pandemic. Both the applicability of study results onto the current situation and the research questions require critical examination.

Mathematical modelling can also contribute in the context of pandemic preparedness planning, however the quality of the results significantly depends on the available database and the stringent checking of modelling assumptions, as well as the accompanying intensive discussion with experts from various disciplines. Models may be used to examine specific aspects of the pandemic event.

13.5. Concept for risk assessment during a pandemic

The overall aim of a risk assessment during an influenza pandemic is the description and assessment of the pandemic situation. Three basic criteria can be used for the ongoing, differentiated in the risk assessment: The epidemic potential within the population, the epidemiological (severity) profile of influenza diseases and the impact on health care resources. This virological, epidemiological and clinical information is collected through surveillance systems and studies.

The primary purpose of a risk assessment is that appropriate measures can be recommended by decision-makers to respond to the pandemic. One particular challenge is that the virological, epidemiological and clinical information for the most part does not or does not reliably exist at the time when risk assessments are required and decisions on measures to be taken need to be made. Therefore, it is necessary that the risk assessment is continually updated with any available information and re-conducted.

This chapter describes the criteria and required information that allow for a risk assessment during a pandemic and delineates the international concepts for a pandemic influenza severity assessment.

13.6. Clinical presentation of influenza

The clinical presentation of influenza regarding symptoms as well as the frequency and type of complications is highly variable. Differences in the

clinical presentation are determined by (a) the pathogenicity and virulence of influenza virus types and subtypes and (b) the age of the patient and whether the patient belongs to a risk group.

When a new influenza A subtype emerges (as in previous pandemics), many aspects of the influenza disease can differ from what is considered to be typical in seasonal epidemics where most influenza viruses are circulating on population level for years. In previous pandemics, younger age groups and a higher proportion of persons without underlying medical conditions were affected by severe illness than in seasonal epidemics. A higher proportion of primary viral pneumonia was also observed and new risk factors for severe illness were identified. Therefore, scientific knowledge needs to be rapidly gained, primarily at the start of a pandemic, in order to provide prophylaxis and treatment to persons with a high risk for severe course of illness.

13.7. Non-pharmacological interventions

Non-pharmacological interventions are implemented to reduce the probability of or inhibit transmission of the influenza virus. In general, non-pharmacological interventions can be implemented in the medical setting (ambulatory care or hospital) and in the general population. The latter can be differentiated in individual interventions or group interventions, where an intervention is decided by someone for a group of persons such as school closures or compulsory interventions in the occupational field.

This chapter aims to answer the following questions: (a) which non-pharmacological interventions are available in response to an influenza pandemic, (b) what evidence is available for specific interventions to reduce the transmission of influenza (or other less specific end points), (c) what aspects (in addition to the effectiveness) are important to consider in the recommendation process for certain interventions.

The literature research was carried out in two steps. First, a systematic literature search was performed primarily to identify randomised controlled trials

(RCTs) and systematic reviews of RCTs with the end point “laboratory confirmed influenza”. Because of the low number of identified literature, further studies such as observational studies and studies with other end points were included.

In the medical setting, particularly the hospital setting, structural and organisational interventions are important. Furthermore, there are individual interventions such as wearing a gown, a mask or hand hygiene. In this chapter, the interventions “wearing a mask” and “performing hand hygiene” are presented regarding their effectiveness to reduce the transmission of laboratory confirmed influenza (or other end points as indicator of influenza) in the medical setting.

The term “masks” usually refers to surgical masks and respiratory masks FFP (Filtering Face Piece) that are available as FFP1, FFP2 and FFP3 masks. There is only a small number of studies available that investigated the effectiveness of wearing a mask to prevent influenza transmission in the hospital setting. The identified studies showed that transmission of influenza is reduced when wearing a mask compared to not wearing a mask. There is limited evidence that wearing a FFP2 respirator is more effective than wearing a surgical mask. Case-control-studies from the SARS epidemic reported the effectiveness of hand hygiene in preventing the transmission of SARS and suggest that this is also true for influenza. During a pandemic different factors that wearing a mask need to be considered: (1) the risk group of biological agent that is assigned to the pandemic influenza virus, (2) the occupational tasks performed i.e. performing aerosol producing procedures and if the patient wears a surgical mask and (3) the availability of different types of masks.

Studies in households with one influenza positive household member provide results regarding individual interventions in the general population. There is little evidence for the effectiveness of wearing a mask without additional intensified hand hygiene. For intensified hand hygiene without additionally wearing a mask the evidence for effectiveness is even weaker. Moderate evidence

exists for the effectiveness of wearing a mask in combination with intensified hand hygiene (implemented by all household members) in reducing the transmission of influenza virus within the household. A prerequisite seems to be that the interventions need to be implemented soon after onset of symptoms of the index case and be implemented consistently.

Another study regarding individual interventions in the general population investigated whether surgical masks or intensified hand hygiene prevent the spread of influenza in situations with high population density. The study was performed in halls of residents for student in two consecutive winter seasons and showed little benefit of the interventions. In addition, there are many studies including different study types and different end points exploring the effect of intensified hand hygiene for respiratory illnesses. These studies in kinder gardens, primary and secondary schools showed a low but well documented effectiveness. Advantages of general recommendations for intensified hand hygiene in case of a pandemic are the low costs, the low rate of side effects and the potential of rapid implementation. The effect was higher if the study population did not wash their hands frequently prior to the start of the study, if the compliance was high or if influenza activity was high.

Recommendations regarding preventative interventions for the general population can only be successful and effective if there is a high compliance to the interventions. Hence the reported compliance and tolerance towards the interventions were systematically extracted from the identified household studies and studies in halls of residents for students. The compliance with interventions was generally higher during the 2009 pandemic than during seasonal influenza epidemics, which leads to the conclusion that compliant behaviour is associated with the perceived threat. It is known from household studies that even ill persons and children tolerated well wearing a mask.

Other individual interventions are voluntary isolation of patients or voluntary quaran-

ting of a patient's contacts. The voluntary isolation of patients is an intervention that is frequently implemented in seasonal influenza epidemics and has few "side effects"; therefore the acceptance for this intervention is assumedly high. A Japanese study reported that the risk to acquire influenza-like illness increased if employees voluntarily stayed at home with a sick household member. On the other hand, the coworkers of those who stayed at home had a lower risk to acquire influenza-like illness. A range of possible interventions is available in the occupational setting but none was tested in studies whether it was effective.

Authorities often consider to avoid/cancel public mass gatherings or to close schools or kinder gardens in pandemics or severe seasonal epidemics. The most valuable data for the effectiveness of these interventions derive from the 1918 pandemic when public gatherings (in combination with school closures) were forbidden. Modelling studies suggest an effect of those interventions, but it is unclear whether this is applicable to the present day. School closure can be an active or reactive intervention. Active school closures aim to reduce the transmission of the influenza virus on population level, reactive school closures are implemented when a high number of children or staff of the school experience illness. The decision process to actively close schools is particularly complex. Active school closures may be considered if transmission rate among children is much higher than among adults and if the pandemic is severe. There are many reports that active school closures are epidemiologically effective. But there are also concerns such as the question when to start with closing schools, how long the duration should be and the provision of alternative care arrangements and continued education of children. Reactive school closures are probably only of benefit to the affected institution.

Lastly, interventions at borders are discussed on a regular basis. Theoretical considerations and practical experience showed that exit and entry screening is resource intense and ineffective. These conclusions need to be communicated to the public and

authorities. Information about influenza and transmission of the influenza virus needs to be provided for travellers and physicians through a range of communication channels. Generally, closing borders is not regarded to be an effective intervention.

In summary, a gap of knowledge exists regarding the effectiveness of the non-pharmacological interventions presented here so there is an urgent need for more research including high quality studies. Nevertheless, for some interventions such as hand hygiene in the general population and exit and entry screening there are enough data available to come to a conclusion. In case of a severe pandemic, a combination of different non-pharmacological interventions can be an effective instrument to attenuate the pandemic impact.

13.8. Vaccine concepts

In Germany, the Standing Committee on Vaccination (STIKO) as a statutory commission gives recommendations with regard to immunisation. This applies also in a pandemic. Vaccines in sufficient quantities will probably only be available during the course of a pandemic. Therefore, it may be necessary to define those population groups who might especially benefit from vaccination or whose vaccination may result in a reduction of virus transmission in the pandemic situation while taking into account the specific vaccines and quantities thereof available.

The procedures for the licensing of seasonal influenza vaccines are anchored in national and European legislation. This involves the initial licensing of a defined seasonal vaccine composition; the annual adjustment of vaccine composition in line with the WHO recommendations (»annual update«) takes place within the framework of a so-called variation procedure. The vast majority of vaccines are formulations without adjuvants containing three strains of influenza virus in inactivated form. More recent developments are formulations with four inactivated influenza strains (»tetraivalent«) and a live-attenuated vaccine.

In the case of pandemic vaccines, licensing is based on the concept of »mock-up» vaccines. In the inter-pandemic phase, a vaccine formulation with a potentially pandemic vaccine virus is licensed which can be very quickly adapted when an actual pandemic virus emerges using an amendment procedure.

Both the seasonal as well as the pandemic influenza vaccination 2009/2010 showed a moderate to high effectiveness against laboratory-confirmed influenza and its complications overall. Depending on the genetic match of the vaccine viruses with the circulating influenza viruses and on the studied population or risk groups, there may well be, however, significant differences in effectiveness.

Due to decades of application, the seasonal vaccines currently have a very extensive safety data base. The data show that the vaccines are very well tolerated and (apart from very rare exceptions) may cause only mild local or systemic adverse reactions. This also applies to the risk group of pregnant women.

New kinds of oil-in-water emulsions can be used as adjuvants in influenza vaccines, which may lead to a significant enhancement of the antibody response after vaccination. These emulsions permit the reduction of the amount of vaccine antigen required per vaccine dose thus facilitating the production of a number of vaccine doses as high as possible with the available production capacity - which is hugely important in the event of a pandemic. Vaccine concepts should therefore be flexible and take into account factors such as the severity of a pandemic and logistical requirements.

13.9. Medicines relevant in a pandemic

Currently three different antiviral agents for prophylaxis and treatment of influenza are available in Germany: amantadine, oseltamivir and zanamivir. Due to rapid development of resistance while being used, as well as the current resistance situation, amantadine has no longer been recommended in the past few years. In addition, amantadine has a

narrow spectrum of activity (only influenza A) and is tolerated less well than neuraminidase inhibitors.

The protective efficacy of antivirals when used for the prophylaxis of influenza is approximately between 60% and 90%. The protective effect of antiviral medicines only persists as long as the drugs are being used. The safety of neuraminidase inhibitors has been demonstrated in long-term use of up to 16 weeks.

For the treatment of influenza, overall antivirals have shown a moderate effect with a reduction in the duration of illness of between 0.5 to 1.5 days in randomised controlled trials (RCTs). In some patient groups, the effectiveness was more pronounced; in other patient groups, the effectiveness was lower or not shown. In addition, the effects shown also vary in part for oseltamivir and zanamivir in different population groups.

Bronchitis in adults and otitis media in children tended to occur less frequently. In terms of pneumonia, positive effects were demonstrated in RCTs among adults. These are however not indisputable, since in most studies pneumonia was only reported by patients and not diagnosed by physicians. An influence on the occurrence of severe illness or mortality was not shown in RCTs. Clear indications of a positive effect of neuraminidase inhibitors on these can be seen in a variety of high-quality observational studies. This type of study has various advantages, such as the examination of medicines under real life conditions, the possibility of a follow-up of a higher number of patients for extended periods of time and the generation of data in situations in which control group appears ethically indefensible such as in severely ill patients. From a methodological point of view, it however remains unclear with regard to this type of study, to what extent results could have been distorted by unknown influencing factors that would consequently not be included in the analysis. In the absence of data from RCTs however, they may well provide valuable information for pandemic preparedness planning. A reduction in the virus shedding was observed when using antivirals; the clinical significance of which, i.e. whether disease transmission is actually reduced by this, still remains unclear. In the absence of other treatment

options, the reported effects may well be relevant for individual patients as well as for the society in general during a pandemic.

The side effect profile for antiviral medicines, in particular for the neuraminidase inhibitors is well characterised due to the widespread therapeutic use during the influenza A(H1N1) 2009 pandemic. In general, the side effects of neuraminidase inhibitors are less pronounced than those of amantadine. For amantadine, particularly neuropsychiatric effects are described. For oseltamivir, particularly adverse effects on the gastrointestinal tract, the skin and neuropsychiatric effects are observed. For zanamivir, very frequently undesirable effects on the skin and the respiratory tract – such as bronchospasm – have been described.

Overall, the benefit-risk ratio, in particular for the neuraminidase inhibitors, is seen as positive. The indication to use antivirals must be determined considering the characteristics of the circulating viruses - such as transmissibility, virulence and resistance/sensitivity, as well as the individual risk of the patient determined for example by underlying medical conditions and comorbidities. The available recommendations of the respective medical professional societies must be taken into account. Current recommendations for the use of antiviral drugs during the seasonal influenza epidemics are available for Germany and can also be found, for example, on the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) and Centres for Disease Prevention and Control (CDC) websites. Antibiotic therapy of influenza-associated pneumonia is carried out according to the S3 – guidelines regarding community-acquired pneumonia.

13.10. Scientific basics of communication

The implementation of effective communication strategies is crucial for dealing with a crisis situation triggered by a pandemic with the goal of minimizing the number of cases of illness and severe progressions of the disease in Germany. These are to be developed on the basis of a long-term communication concept.

This chapter presents the essential features of such a concept with a focus on communication measures for the professional public and the media. It is very important that during an outbreak such as an influenza pandemic, a uniform, “global« communication strategy because of the transmission dynamics of the influenza virus is not helpful. Nevertheless, certain messages need to be communicated uniformly and on a global level. Here, the World Health Organization plays an important role. Communication measures need to be regional-, state- and situation-specific and have the aim of providing the population with adequate and effective protection measures. This requires flexible communication strategies, oriented toward the current epidemiological situation and the course of the pandemic.

Particularly during the inter-pandemic period an understanding of disease risks and protection measures is to be developed within the population as part of the risk communication framework, which can then be built on at the start of a pandemic through measures of crisis communication. Whether sending of messages about protection measures to the population succeeds not only depends on the choice of means and channel of communication, but is decisively influenced by the degree of credibility and trust in the sender, as well as the guarantee that all relevant population groups have been reached with messages that are understandable and comprehensible to them.

14. Mitwirkende bei der Überarbeitung des wissenschaftlichen Teils des Nationalen Pandemieplans

Bearbeitung der Kapitel	
Yvonne Bichel (Fachgebiet (FG) Respiratorisch übertragbare Erkrankungen, RKI)	Geschäftsstelle Expertenbeirat Influenza; Arbeitsgruppe (AG) Pandemierelevante Arzneimittel; AG Nichtpharmakologische Maßnahmen
Dr. Bernhard Bornhofen (Fachausschuss Infektionsschutz des Bundesverband der Ärztinnen und Ärzte des öffentlichen Gesundheitsdienstes)	Koordination AG Nichtpharmakologische Maßnahmen
Dr. Udo Buchholz (FG Respiratorisch übertragbare Erkrankungen, RKI)	AG Surveillancekonzepte und Studien; AG Nichtpharmakologische Maßnahmen; AG Konzept zur Risikoeinschätzung während einer Pandemie
Dr. Silke Buda (FG Respiratorisch übertragbare Erkrankungen, RKI)	Koordination AG Surveillancekonzepte und Studien; Koordination AG Epidemiologie, Teil saisonale und pandemische Influenza
PD Dr. Roswitha Bruns (Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V.)	AG Kommunikation, AG Klinisches Bild
Prof. Dr. Petra Gastmeier (Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie)	Koordination AG Nichtpharmakologische Maßnahmen
Prof. Dr. Walter Haas (Leitung des FG Respiratorisch übertragbare Erkrankungen)	AG Pandemierelevante Arzneimittel; AG Nichtpharmakologische Maßnahmen; Einleitung
Prof. Dr. Timm Harder (Friedrich-Loeffler-Institut)	Koordination AG Epidemiologie, Teil zoonotische Influenza
Prof. Dr. Ulrich Hartenauer (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V.)	Beratung im Rahmen der Sitzungen des Expertenbeirats Influenza
Prof. Dr. Eberhard Hildt (Paul-Ehrlich-Institut)	Koordination AG Impfstoffkonzepte
Prof. Dr. Hanna Kaduszkiewicz (Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin)	Koordination AG Klinisches Bild
Peter Lang (Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung)	Koordination AG Kommunikation

Regine Lehnert (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte)	Koordination AG Pandemierelevante Arzneimittel
Prof. Dr. Thomas Mertens (Gesellschaft für Virologie e. V.)	Koordination AG Virusdiagnostik
Prof. Dr. Georg Peters (Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie)	Koordination AG Bakteriologische Diagnostik
Prof. Dr. Mathias Pletz (Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V.)	AG Pandemierelevante Arzneimittel
Sara Preisetanz, (FG Respiratorisch übertragbare Erkrankungen, RKI)	Redaktion
Dr. Cornelius Remschmidt (FG Impfprävention, RKI)	AG Impfstoffkonzepte
Dr. Annicka Reuss (FG Respiratorisch übertragbare Erkrankungen, RKI)	Koordination AG Konzept zur Risikoeinschätzung während einer Pandemie; AG Pandemierelevante Arzneimittel; AG Nichtpharmakologische Maßnahmen; AG Impfstoffkonzepte; Einleitung
Prof. Dr. Tom Schaberg (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin)	AG Pandemierelevante Arzneimittel; AG Klinisches Bild
Prof. Dr. Horst Schrotten (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V.)	Beratung im Rahmen der Sitzungen des Expertenbeirats Influenza
Dr. Brunhilde Schweiger (Leitung des Nationalen Referenzzentrums für Influenza, RKI)	AG Virusdiagnostik; AG Surveillancekonzepte und Studien
Prof. Dr. Peter Stäheli (Deutsche Gesellschaft für Immunologie)	AG Impfstoffkonzepte
PD. Dr. Thorsten Wolff (Leitung des FG Influenzaviren und weitere Viren des Respirationstraktes, RKI)	AG Virusdiagnostik

Gäste aus beratenden Institutionen

AG Infektionsschutz; AOLG Geschäftsstelle; Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe; Bundesärztekammer; Bundesministerium der Verteidigung; Bundesministerium des Inneren; Bundesministerium für Arbeit und Soziales; Bundesministerium für Gesundheit; Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände; Deutsche Krankenhausgesellschaft; Gemeinsamer Bundesausschuss; Spitzenverband Bund der Krankenkassen; Kassenärztliche Bundesvereinigung; Ständige Impfkommission.

Weitere Mitarbeit aus dem RKI

Prof. Dr. Reinhard Burger, ehemaliger Präsident; Susanne Glasmacher, Leitung Presse und Öffentlichkeitsarbeit; Stefanie Holtz, FG Respiratorisch übertragbare Erkrankungen; Claudia Lerch, Leitung des Leitungsstabs; Judith Petschelt, Presse und Öffentlichkeitsarbeit; PD. Dr. Lars Schaade, Vizepräsident, Leitung des Zentrums für Biologische Gefahren und Spezielle Pathogene; Franziska Schwarz, FG Respiratorisch übertragbare Erkrankungen; Francesca Smolinski, Presse und Öffentlichkeitsarbeit; PD Dr. Ole Wichmann, Leitung des FG Impfprävention; Prof. Dr. Lothar H. Wieler, Präsident.

Stand: 30. Januar 2016

Impressum

Nationaler Pandemieplan Teil II – Wissenschaftliche Grundlagen
Robert Koch-Institut (RKI), Berlin 2016

Herausgeber

Robert Koch-Institut unter
Beratung und Mitwirkung durch den
Expertenbeirat Influenza
13353 Berlin

Autoren

s. Kap. 14. Mitwirkende

Redaktion

Dr. Annicka Reuss
Sara Preisetanz
Yvonne Bichel
Prof. Dr. Walter Haas

Titelbild

Influenza A(H₅N₁)-Virus, Vogelgrippe, (Orthomyxoviren). Transmissions-Elektronenmikroskopie,
Ultradünnschnitt. Maßstab = 200 nm

Satz

Francesca Smolinski
Judith Petschelt

Bezugsquelle

Der Bericht ist online abrufbar: www.rki.de/pandemieplanung

ISBN

978-3-89606-271-0

DOI

10.17886/rkipubl-2016-004.4



Das Robert Koch-Institut ist ein Bundesinstitut im
Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

Der Nationale Pandemieplan besteht aus zwei Teilen. Teil I beschreibt Strukturen und Maßnahmen, Teil II stellt die wissenschaftlichen Grundlagen für die Influenzapandemieplanung und -bewältigung dar. Unter Beratung und Mitwirkung durch den Expertenbeirat Influenza hat das RKI den wissenschaftlichen Teil, der erstmals 2005 veröffentlicht wurde, aktualisiert. Hierbei wurden sowohl die Lehren aus der Pandemie 2009 als auch der aktualisierte Globale Pandemieplan der Weltgesundheitsorganisation berücksichtigt. Der vorliegende Teil II beschreibt die wissenschaftlichen Grundlagen zum Hintergrund der Epidemiologie, Surveillance, Diagnostik und Klinik der Influenza, zur Wirksamkeit prophylaktischer und therapeutischer Maßnahmen und zu Konzepten der Kommunikation. Er dient als fachliche Grundlage für Entscheidungen über Maßnahmen zur Vorbereitung auf den Pandemiefall sowie Maßnahmen im konkreten Pandemiefall.