

Epidemiologisches *Bulletin*



**Aktuelle Daten und Informationen
zu Infektionskrankheiten und Public Health**

7/99

Biotechnologische Verfahren und Möglichkeiten in der Medizin

4. Genetik-Workshop des RKI zum Stand, zur Bewertung und zu Perspektiven

Vom 4.-6. Februar 1999 fand, veranstaltet vom Robert Koch-Institut, dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und dem Paul-Ehrlich-Institut, Langen, der 4. Genetik-Workshop in Berlin statt (Organisation: D. Arndt, Zentrum Gentechnologie des RKI und G. Obe, Naturwissenschaftliche Fakultät der Universität Essen). Das Leitthema »Biotechnologische Verfahren und Möglichkeiten in der Medizin – Stand, Perspektiven, Regularien, medizin-ethische und -juristische Implikationen« vereinte Ärzte, Naturwissenschaftler, Philosophen und Juristen. – Folgende Themenkomplexe wurden behandelt:

- Transgene Tiermodelle
- Gentechnik in der Pharmakologie und Pharmazie
- Gentherapie
- Moderne zellbiologische Verfahren der Transplantationsmedizin
- Xenotransplantation
- Präimplantationsdiagnostik / Gendiagnostik

Die aktuelle Entwicklung auf den Gebieten der modernen Biomedizin wurde analysiert und an den Ergebnissen der Grundlagen- und angewandten Forschung gemessen. Die noch offenen Probleme und methodischen Risiken (z.B. Gefahr der Virusübertragung auf den Menschen bei der Xenotransplantation) fanden besondere Beachtung.

Die Gendiagnostik, die Präimplantationsdiagnostik, die somatische Gentherapie einschließlich möglicher Keimbahntherapien sowie die Xenotransplantation wurden in einem Rundtischgespräch unter Leitung von H. Pichlmaier (Vorsitzender der Zentralen Ethik-Kommission der Bundesärztekammer) einer eingehenden philosophisch-ethischen, soziologischen und medizin-juristischen Bewertung unterzogen. Zur Biotechnologie in Deutschland erfolgte eine allgemeine juristische Stellungnahme. Die Menschenrechtskonvention zur Biomedizin des Europarates wurde vorgestellt. – Die zwischen einigen Bioethikern auf der einen Seite und Genetikern auf der anderen Seite z. T. kontrovers geführten Diskussionen, speziell zur Präimplantationsdiagnostik und Xenotransplantation, verdeutlichten, daß in der Bundesrepublik Deutschland neue gesetzliche Regelungen oder Präzisierungen bestehender Rechtsvorschriften dringend erforderlich sind, wie z. B. die Novellierung des Embryonenschutzgesetzes. Diese gesundheitspolitisch durchzusetzenden Regularien sind Voraussetzung, um die heute unter biotechnologisch möglich gewordenen medizinischen Maßnahmen moralisch-ethisch vertretbar zum Wohle der Patienten anwenden zu können. Sie sind auch unverzichtbar, um gesetzliche Vorgaben in den Ländern der EU zu harmonisieren und um in Deutschland Rückstände gegenüber der internationalen Entwicklung zu vermeiden.

Auf die Beiträge wird in einem demnächst im Bundesgesundheitsblatt erscheinenden Tagungsbericht näher eingegangen werden. Die Kurzfassungen der Beiträge und Statements werden in der RKI-Schriftenreihe (MMV Medizin Verlag München) noch in diesem Jahr veröffentlicht. Fragen zu Einzelheiten können an Herrn Prof. Dr. D. Arndt, Zentrum für Gentechnologie des RKI, 030/4547-3003, gerichtet werden.

Diese Woche:

**Gentechnologie:
4. Genetik-Workshop
Kurzbericht**

**Ratgeber
Infektionskrankheiten:
1. Folge: Influenza**

19. Februar 1999

ROBERT KOCH
RKI
INSTITUT

Ratgeber Infektionskrankheiten

Im Rahmen dieser Reihe präsentiert das Robert Koch-Institut in Zusammenarbeit mit den Nationalen Referenzzentren und Konsiliarlaboratorien im Epidemiologischen Bulletin und im Internet (<http://www.rki.de/>) zur raschen Orientierung Zusammenstellungen praktisch bedeutsamer Angaben zu wichtigen Infektionskrankheiten. Die Beiträge werden regelmäßig aktualisiert (zur Mitwirkung wird aufgefordert). Hinweise auf weitere Informationsquellen und kompetente Ansprechpartner ergänzen das Angebot.

1. Folge: Influenzavirus-Infektionen (Virusgrippe)

Erreger

Erreger der Influenza sind Orthomyxoviren, die in die Typen A, B und C unterteilt werden. Influenza-A- und -B-Viren besitzen ein Hämagglutinin-Glykoprotein (H), das für die Rezeptorbindung und Membranfusion verantwortlich ist, weiterhin das Neuraminidase-Glykoprotein (N) als rezeptorzerstörendes Enzym und ein drittes integrales Hüllprotein (Matrixprotein) mit Ionenkanalfunktion. Bei Influenza-C-Viren liegt ein Glykoprotein vor, das sowohl die Aufgaben der Rezeptorbindung und Fusion als auch des rezeptorzerstörenden Enzyms übernimmt.

Die große genetische Variabilität der Influenzaviren beruht auf der hohen Mutationsfrequenz und der Fähigkeit zum genetischen Reassortment (Genaustausch). Die Anhäufung von Punktmutationen führt stufenweise zu einer Veränderung der beiden Oberflächenantigene und damit zu einer Antigen drift. Neue Driftvarianten von Influenza-A- und -B-Viren sind verantwortlich für das Auftreten von Epidemien und regional begrenzten Ausbrüchen. – Bei gleichzeitiger Infektion mit zwei verschiedenen Virusvarianten kann es zu einem Neuarrangement der acht Genomsegmente kommen. Dieses Phänomen, das zur Entstehung neuer Subtypen führt und nur bei Influenza-A-Viren beobachtet wird, bezeichnet man als Antigen shift. Eine solche Antigen shift war verantwortlich für die Entstehung der Pandemien 1957 und 1968.

Wegen der wechselnden Eigenschaften der Erreger und der Gefahr der Entstehung von Epidemien und Pandemien ist die Surveillance besonders wichtig. In Deutschland nehmen diese Funktionen hauptsächlich das Nationale Referenzzentrum (NRZ) und die Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) wahr. Die virologischen Laboratorien tragen durch Virusisolate zur Identifizierung und Charakterisierung der zirkulierenden Influenzaviren bei. Auf europäischer Ebene existiert das europäische Netzwerk *European Influenza Surveillance Scheme* (EISS), das mit den zuständigen internationalen Organisationen, insbesondere der WHO, die internationale Surveillance sichert.

Vorkommen

Influenzavirus-Infektionen sind weltweit verbreitet. Die Krankheit kann sporadisch, endemisch und in Abständen epidemisch auftreten, wobei sich die einzelnen Epidemien deutlich in ihrem Schweregrad voneinander unterscheiden. Influenzapandemien traten bisher in Abständen von 11–40 Jahren auf und waren gekennzeichnet durch eine hohe Morbidität und Mortalität.

Reservoir

Für menschliche Influenza-Infektionen ist der Mensch das primäre Reservoir. Jedoch kommen Influenza-A-Viren auch bei Säugern (Schweine, Pferde) und in großer Vielfalt bei Vögeln vor. Influenza-B- und -C-Viren treten nur beim Menschen auf.

Infektionsweg

Die Übertragung der Influenzaviren erfolgt aerogen durch Expirationströpfchen. Die Kontagiosität ist hoch.

Inkubationszeit

In der Regel 1–3 Tage.

Dauer der Ansteckungsfähigkeit

Nach dem Auftreten der klinischen Symptome gewöhnlich 3–5 Tage, bei kleinen Kindern bis zu 7 Tagen.

Klinische Symptomatik

Das klinische Bild von Influenzavirus-Erkrankungen kann sehr unterschiedlich sein, es reicht von symptomarmen bis zu schwersten toxischen Verläufen mit tödlichem Ausgang. – In der Regel ist die Erkrankung durch plötzlich auftretendes hohes Fieber über 39°C, Schüttelfrost, Muskelschmerzen, Schweißausbrüche, allgemeine Schwäche, Kopfschmerzen, Halsschmerzen und trockenen Reizhusten gekennzeichnet.

Komplikationen können in jedem Lebensalter auftreten, betreffen jedoch vorrangig Personen mit Grundkrankheiten (chronische Herz-Lungen-Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, Immundefekte usw.). Die gefürchtetsten Komplikationen sind der perakute Todesfall bei Jugendlichen und jüngeren Erwachsenen innerhalb weniger Stunden und die primäre Influenzapneumonie. Relativ häufig können Influenzapneumonien mit bakterieller Superinfektion (*Staphylokokken*, *Pneumokokken*, *Haemophilus influenzae*) entstehen. Weitere Komplikationen können Enzephalitiden und Myokarditiden sein. Bei Kindern können Otitis media und Reye-Syndrom (s. Therapie) auftreten.

Diagnostik

Eine Diagnose anhand der klinischen Symptome ist bei sporadischen Erkrankungen schwer zu stellen, da die Klinik der anderer respiratorischer Viruserkrankungen ähnelt. Lediglich bei Epidemien ist die Erkrankung mit hinreichender Wahrscheinlichkeit zu diagnostizieren. – Bei unkomplizierten Verläufen ist die Einleitung einer Labordiagnostik nicht erforderlich. Bei schweren Verläufen und dem Auftreten von Komplikationen sollte eine labordiagnostische Sicherung des Erkrankungsfalles angestrebt werden.

Für eine Schnelldiagnostik ist der direkte Nachweis viraler Antigene mittels Immunfluoreszenz oder ELISA aus Nasen-Rachen- und Alveolarekret eine geeignete Methode, die jedoch in den ersten 3–4 Tagen nach Krankheitsbeginn erfolgen muß. Der Antigennachweis durch Polymerase-Kettenreaktion (PCR) ist in der Regel hochspezialisierten Laboratorien vorbehalten. Weiterhin ist eine Virusanzucht aus Zellkulturen möglich. Hierbei handelt es sich um eine aufwendige Methode, die nur in den ersten Tagen nach Krankheitsbeginn Erfolg verspricht. Ein serologischer Antikörpernachweis mittels Komplementbindungsreaktion (KBR), ELISA und Immunfluoreszenz erfolgt meist retrospektiv.

Therapie

Eine spezifische Therapie steht nicht zur Verfügung. Die Behandlung erfolgt symptomatisch, bei bakteriellen Superinfektionen sind Antibiotika indiziert. Es sollte jedoch beachtet werden, daß die Gabe von Salizylaten bei Kindern wegen der Gefahr der Entstehung eines Reye-Syndroms kontraindiziert ist.

Bei Influenza A ist eine Prophylaxe mit Amantadin möglich. Wird dieses Medikament innerhalb von 48 Stunden nach Krankheitsbeginn gegeben, so ist es auch therapeutisch wirksam. Bei Influenza B und C ist Amantadin nicht anwendbar. Neue therapeutische Ansätze werden in der Zukunft von Neuraminidasehemmern erwartet, die aber zur Zeit in Deutschland noch nicht zugelassen sind. Sie wirken gegen Influenza A und B und blockieren die Wirkung der viralen Neuraminidase.

Präventiv- und Bekämpfungsmaßnahmen

1. Allgemeine präventive Maßnahmen: Zu den wirksamsten präventiven Maßnahmen gehört die Schutzimpfung gegen Influenza, die jährlich – vorzugsweise in den Monaten September bis November – durchgeführt werden sollte. Gesunde Menschen sind dadurch etwa zu 70% geschützt, bei Älteren ist die Schutzrate wahrscheinlich etwas geringer. Es ist unbestritten, daß die Impfung Komplikationen, Hospitalisation und Letalität signifikant reduziert.

Auf Grund der Empfehlungen der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO) sollten vor allem Personen aus folgenden Zielgruppen geimpft werden:

- Personen über 60 Jahre
- Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens wie z.B. chronische Lungen-, Herz-Kreislauf-, Leber- und Nierenkrankheiten, Diabetes und andere Stoffwechselkrankheiten, angeborene oder erworbene Immundefekte (einschließlich immunsuppressiver Therapie) und bestimmter Neubildungen
- Personen, die durch ihren Beruf in erhöhtem Maße einer Infektion ausgesetzt sind oder selbst durch ihre Berufstätigkeit die Infektion auf andere übertragen können, z.B. medizinisches Personal, Personen in Einrichtungen mit umfangreichem Publikumsverkehr
- entsprechend den Empfehlungen der Gesundheitsbehörden, wenn Epidemien auftreten oder auf Grund epidemiologischer Beobachtungen befürchtet werden

Bei Schwangeren sollten die Risiken durch eine Erkrankung gegen die möglichen Risiken durch eine Impfung abgewogen werden. Während der Stillzeit sind Impfungen möglich.

Bei gehäuftem Auftreten von Influenza sollten im öffentlichen Leben grundlegende hygienische Regeln beachtet werden, z.B. das Vermeiden von Händereichen, Anhusten und Anniesen. Insbesondere das medizinische Personal sollte diesbezüglich geschult sein, um auf die Öffentlichkeit einwirken zu können.

2. Maßnahmen bei Patienten und Kontaktpersonen: In Einzelfällen mit nicht gesichertem Virusnachweis ist eine Absonderung des Patienten nicht sinnvoll. Bei Epidemien ist jedoch eine Unterbringung der erkrankten Personen, besonders von Säuglingen und Kleinkindern, in einem gesonderten Raum während der ersten 3–7 Tage der Krankheit empfehlenswert. Eine Untersuchung von Kontaktpersonen ist nicht von praktischem Nutzen.

3. Maßnahmen bei Ausbrüchen: Durch die Nationalen Referenzzentren erfolgt kontinuierlich die Identifizierung und Charakterisierung zirkulierender Influenzaviren. Bei Ausbrüchen und Epidemien ist die rasche Isolierung und Identifizierung von Influenzaviren besonders wichtig. Es besteht dann die Möglichkeit, auf die weitere Ausbreitung der Krankheit Einfluß zu nehmen (geeignetes Verhalten, ggf. Amantadin für gefährdete Kontaktpersonen).

Meldepflicht

Nach § 3 des Bundes-Seuchengesetzes (BSeuchG) ist der Tod an Influenza meldepflichtig. Die Erkrankung an Influenza ist nicht meldepflichtig. Da jedoch an der Meldung entsprechender Laborbefunde ein erhebliches Interesse besteht, ist in § 9 des BSeuchG folgendes festgelegt:

(1) Die Leiter von Medizinaluntersuchungsämtern und sonstigen öffentlichen oder privaten Untersuchungsstellen haben jeden Untersuchungsbefund, der auf einen meldepflichtigen Fall oder eine Erkrankung an Influenza

schließen läßt, unverzüglich dem für den Aufenthaltsort des Betroffenen zuständigen Gesundheitsamt zu melden. § 5 Satz 2 gilt entsprechend.

(2) Absatz 1 gilt nicht, wenn die Untersuchungsstelle Teil eines Krankenhauses ist und sich die Untersuchung auf Insassen dieses Krankenhauses bezieht.

Das Gesundheitsamt sollte über ein gehäuftes Auftreten von influenzaverdächtigen Erkrankungen in Kindereinrichtungen, Schulen u. a. Gemeinschaftseinrichtungen informiert werden.

Nationales Referenzzentrum für Influenza

- **Niedersächsisches Landesgesundheitsamt**
 Fachbereich Virologie
 Roesebeckstraße 4, 30449 Hannover
 Tel.: 0511 / 4505-201, Fax: 0511 / 4505-140
- **Robert Koch-Institut**
 Abteilung für Infektionskrankheiten / FG 12
 Nordufer 20, 13353 Berlin
 Tel.: 030 / 4547-2456, -2203, Fax: 030 / 4547-2605

Ausgewählte in Informationsquellen:

1. Evans SE, Kaslow RA: *Viral Infections of Humans*. Plenum Medical Book Company, 1997, S. 473–505
 2. Peter G, Hall CB, Halsey NA, et al.: *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*. American Academy of Pediatrics, 1997: 307–315
 3. Darai G, Handermann M, Hinz E, Sonntag H-G (Hrsg.): *Lexikon der Infektionskrankheiten*. Springer-Verlag, 1997, S. 380–382
 4. RKI: *Epid Bull 15/98: Impfeempfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut / Stand: März 1998*
 5. Glück R: *Influenza-Impfstoffe – Bewährtes und Neues*. Soz-Präventivmed 1997; 42, Suppl 2: 100–106
 6. Mandell GL, Bennett JE, Mandell DR: *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone Inc, 1995, S. 1546–1567
 7. Benenson AS (ed.): *Control of Communicable Diseases Manual*. American Public Health Association, 1995, pp. 245–251
 8. MSD Sharp & Dohme GmbH, München, Inc. *Rahway, N.J. MSD-MANUAL der Diagnostik und Therapie*. Urban und Schwarzenberg, 1993, S. 1500–1505
 9. Schumacher W: *Bundes-Seuchengesetz*. / bearb. v. W. Schumacher, E. Meyn. – 4., überarb., erw. Aufl., mit Nachtr. Dezember 1997, - Köln: Dt Gemeindeverl, Köln: Kohlhammer, 1998, S. 13, 30
 10. *FluNet – WHO. About Influenza*.
<http://oms.b3e.jussieu.fr/FluNet/influenza.html>
 11. *Influenza*.
<http://www.cdc.gov/nip/manual/influenz/influenz.htm>
 12. *Influenza General Information*.
[wysiwyg://83/http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/flu/fluinfo.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/flu/fluinfo.htm)
 13. *Influenza: An Emerging Disease*.
[wysiwyg://116/http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol4no3/webster.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol4no3/webster.htm)
 14. *Influenza A (H5N1)*. <http://www.who.int/inf-fs/en/fact188.html>
 15. *Flu, NIAID Fact Sheet*
<http://www.niaid.nih.gov/factsheets/flu.htm>
 16. *National Foundation for Infectious Diseases. Facts about Influenza*. <http://www.nfid.org/library/influenza/what/body1.html>
 17. *Prevention and Control of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*.
<http://www.cdc.gov/epo/mmwr/preview/mmwrhtml1/00052500.htm>
 18. *Influenza – Verhütung und Bekämpfung*. Merkblatt für Ärzte. Hrsg. v. RKI u. BgVV. Zu beziehen beim Deutschen Ärzte-Verlag GmbH, Dieselstr. 2, 50859 Köln. (s. a. Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 1999; 42: 175–182)
- Hinweise zur Reihe 'Ratgeber Infektionskrankheiten'** bitten wir zu richten an: Frau Dr. G. Laude, Robert Koch-Institut, Fachgebiet 23 'Infektionsepidemiologie', Stresemannstr. 90–102, 10963 Berlin; Tel.: 030/4547–3312, Fax: 030/4547–3533, E-Mail: laudeg@rki.de

In eigener Sache: Die Redaktion des Epidemiologischen Bulletins ist in das Hauptgebäude des RKI am Nordufer gezogen. Bitte neue Anschrift, Telefon- und Fax-Anschlüsse im Impressum beachten!