

Die Influenza-Pandemie der Saison 2009/2010

The 2009/2010 Pandemic



T. Schaberg¹, R. Burger²

¹ Zentrum für Pneumologie – Diakoniekrankenhaus, Rotenburg/Wümme

² Robert-Koch-Institut, Berlin

Im 20. Jahrhundert ist es durch das Auftreten von Shift-Varianten, d. h. Influenza-Virusstämmen mit einer weitgehenden Änderung ihrer antigenen Oberflächeneigenschaften, zu drei großen Pandemien gekommen. Die erste Pandemie wurde durch ein Influenza A-Virus H1N1 ausgelöst und hat zwischen 1918 und 1919 mehr als 30 Millionen Todesfälle weltweit gefordert [1]. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass diese Pandemie in die Zeit unmittelbar nach dem 1. Weltkrieg fiel. Zu dieser Zeit herrschte in Europa und in vielen anderen Ländern eine schwierige wirtschaftliche Situation vor, in der Mangelernährung in großen Schichten der Bevölkerung die Regel war und nur sehr begrenzte medizinische Ressourcen zur Verfügung standen. Zweitens muss bei der Pandemie 1918/1919 berücksichtigt werden, dass insbesondere der großen Zahl von Patienten, die eine bakterielle Superinfektion erlitten, nicht geholfen werden konnte, da keine Antibiotika zur Verfügung standen. Drittens ist in jüngster Vergangenheit die Hypothese aufgestellt worden, dass die damalige therapeutische Strategie, an Influenza erkrankte Patienten mit hohen Dosen von Acetylsalicylsäure (8–30 g/Tag) zu behandeln, das Auftreten pulmonaler Hämorrhagien mit Todesfolge gefördert hat [2].

Die zweite Pandemie des 20. Jahrhunderts fand zwischen 1957 und 1963 statt und war durch ein Influenza-Virus A/H2N2 bedingt. Diese Pandemie hat ca. 1 Million Todesfälle weltweit gefordert. Die letzte große Pandemie des 20. Jahrhunderts wurde durch ein Influenza-Virus A/H3N2 in den Jahren 1968–1970 ausgelöst. Diese Pandemie hat wiederum ca. 1 Million Todesfälle weltweit bedingt.

Vereinfacht lassen sich die Charakteristika pandemischer Viren wie folgt beschreiben:

- ▶ Neuer Influenza-Stamm mit antigenem Shift
- ▶ Hohe Ansteckungsfähigkeit
- ▶ Auftreten der Epidemie in einer immunologisch naiven Population
- ▶ Fähigkeit der Influenza-Viren, in den peripheren Atemwegen und im Lungenparenchym zu binden und hier auch zu replizieren

- ▶ Vermehrtes Auftreten von Infektionen und schweren Verläufen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen
- ▶ Auftreten außerhalb der klassischen Influenza-Saison

Antigen-Shift: Das neue Influenza-Virus A(H1N1)v 2009

Ein Antigen-Shift entsteht häufig durch die Reassortierung ganzer Gensegmente verschiedener Virus-Subtypen. Dieser biologische Vorgang ereignet sich bei der dualen Infektion eines Organismus (hier sind häufig Schweine die bevorzugte Spezies, da suszeptibel für Viren mit Ursprung im Menschen und im Vogel) mit 2 verschiedenen Arten von Influenza-Viren. Durch den Austausch der RNA-Segmente, die für die HA- oder NA-Proteine kodieren, entsteht ein neues Influenza-Virus, das im Vergleich zu den vorbestehenden Stämmen eine so stark veränderte antigene Oberflächenstruktur zeigt, dass weite Teile der Bevölkerung keine Grundimmunität besitzen oder als immunologisch naiv bezeichnet werden können. Das neue Influenza-Virus A(H1N1)v 2009 hat als Vorläufer vermutlich das zuerst 1998 bei Schweinen beobachtete „USA Triple-Reassortment H1N1 Swine Influenza Virus“ gehabt, das aus dem Re-

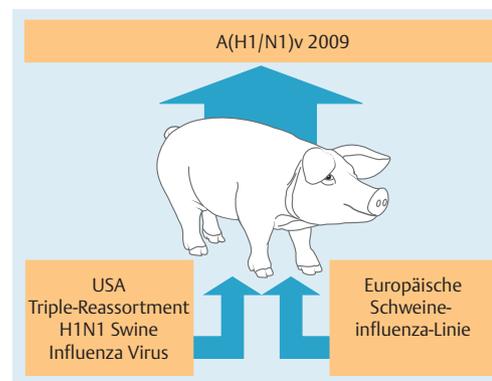


Abb. 1 Entwicklung des neuen Influenza-Virus A(H1N1)v 2009.

VNR

2760512010047430506

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1255949>
 Pneumologie 2010; 64: 755–768
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Tom Schaberg
 Zentrum für Pneumologie
 Diakoniekrankenhaus
 Rotenburg
 Elise-Averdiek-Str. 17
 27356 Rotenburg
 Schaberg@diako-online.de

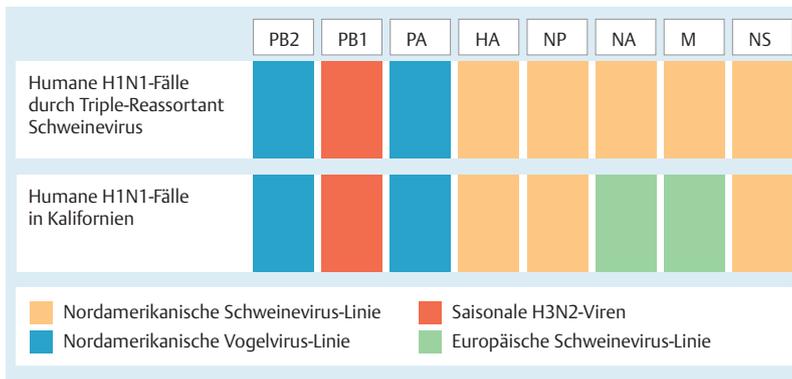


Abb. 2 Genotyp des neuen Influenza-Virus A(H1N1)v 2009 (nach Daten aus [3]).

Tab. 1 Epidemiologische Kennzahlen zu A(H1N1)v 2009 [27].

	Einheit	A(H1N1)v 2009	Saisonale Influenza
Ro (Basisreproduktionszahl)		1,1 – 1,8	0,9 – 2,1
Inkubationszeit	Tage	1,5 – 3	2 – 3
infektiöse Periode	Tage	?	2 – 4
symptomatische Krankheitsdauer	Tage	3 – 5	2 – 4
Virusausscheidung	Tage	7	4

assortment einer in den USA endemischen Schweine-Influenza-Viruslinie und einer humanen Influenza A/H3N2-Linie entstanden ist [3]. Vermutlich im Jahre 2008/2009 ist es in den USA zu einem weiteren Reassortment zwischen dem „USA Triple-Reassortment H1N1 Swine Influenza Virus“ und einer in der EU endemischen Schweine-Influenza-Linie gekommen. Hieraus ist das neue Influenza-Virus A(H1N1)v 2009 entstanden [3].

Das neue Influenza-Virus hat aus der europäischen Schweine-Influenza-Linie die Genom-Abschnitte NA und M übernommen [4, 5].

Hohe Ansteckungsfähigkeit

Die Ansteckungsfähigkeit von Influenza-Viren lässt sich durch zwei wesentliche Parameter beschreiben. Es ist dies zum einen die Reproduktionszahl (R_0), die die Anzahl neuer Fälle pro erkranktem Individuum beschreibt. Während die Reproduktionszahl bei der saisonalen Influenza bei 1–2 liegt, haben frühere Pandemien Reproduktionszahlen von 3 und mehr erreicht. Für die Neue Influenza A(H1N1)v 2009 ist die Reproduktionszahl zunächst zu hoch eingeschätzt worden, tatsächlich lag der Wert bei retrospektiver Betrachtung bei 1,1–1,7 [6–9]. Bei Ausbrüchen in Schulen sind jedoch auch extrem hohe R_0 -Werte bis 3,0–3,6 beobachtet worden [6].

Der zweite Parameter zum Beschreiben der Ansteckungsfähigkeit ist die Transmissionsrate, d. h. die Wahrscheinlichkeit, sich beim Kontakt mit einem an Influenza erkrankten Patienten zu infizieren. Die Transmissionsrate wird für die saisonale Influenza zwischen 10 und 15% beschrieben

und lag bei der Neuen Influenza vermutlich zwischen 4 und 28% [6, 7, 10].

Immunologische Naivität weiter Teile der Weltbevölkerung

Die Arbeitsgruppe um K. Hancock fand bei 4% der untersuchten Probanden, die nach 1980 geboren waren, präexistierende kreuzreagierende Antikörper (Hämagglutination-Inhibitions-Titer) gegenüber A(H1N1)v 2009 mit einem Titer von ≥ 40 [11]. Bei Personen, die vor 1950 geboren waren, fanden sich dagegen bei 34% Titer von 80 oder mehr gegen das neue Virus [11]. Somit war relativ rasch klar, dass das neue Influenza-Virus tatsächlich weltweit bei Personen unterhalb des 60. Lebensjahres auf eine immunologisch naive Bevölkerungsgruppe traf.

Ebenso klar war, dass die Impfung mit vorhergehenden saisonalen, nicht adjuvantierten oder adjuvantierten Influenza-Impfstoffen keine oder nur eine sehr geringe Kreuzreaktivität hinsichtlich der Antikörperantwort gegenüber A(H1N1)v 2009 in allen Altersgruppen verursachte [11].

Eine weitere Erklärung für die offenbar bei Älteren bestehende Immunität ergibt sich aus der Tatsache, dass sich im Blut von Spendern, das vor der Pandemie 1957 eingefroren worden ist, sowohl CD8- als auch CD4-T-Lymphozyten mit einem Memory-Phänotyp haben finden lassen [12]. Memory-T-Zellen können zwar nicht die Infektion verhindern, wenn keine konservierten B-Zell-Epitope vorhanden sind, die für eine Antikörperproduktion sorgen können, sie sind aber in der Lage, infizierte Zellen über die Aktivierung von T-Killerzellen zu zerstören und damit unter Umständen leichtere Verläufe zu induzieren [12].

Bindungs- und Replikationsorte von nAH1/N1-Viren

Entscheidend für die Pathogenität von Influenza-Viren ist die Fähigkeit, nicht nur im Bereich der Mukosa des oberen Respirationstraktes oder der Trachea zu binden, sondern auch tiefe Abschnitte der Atemwege zu erreichen. Entscheidend hierbei ist zum einen die Tatsache, dass in den tiefen Atemwegen höhere Temperaturen vorherrschen. Saisonale Influenza-Viren haben ihr Replikations-Temperatur-Optimum bei niedrigeren Temperaturen, wie sie in den oberen und mittleren Atemwegen herrschen. Zum anderen binden saisonale Influenzaviren nur an dem $\alpha 2,3$ -Zell-Rezeptor auf der Mukosa der oberen Atemwege, wohingegen das neue Influenza-Virus auch an dem $\alpha 2,6$ -Zell-Rezeptor der Mukosa der tiefen Atemwege und der alveolären Pneumozyten binden kann [13]. Bereits relativ früh konnte im Tiermodell des Frettchens nachgewiesen werden, dass ein Virusbefall des Frettchen-Lungengewebes mit



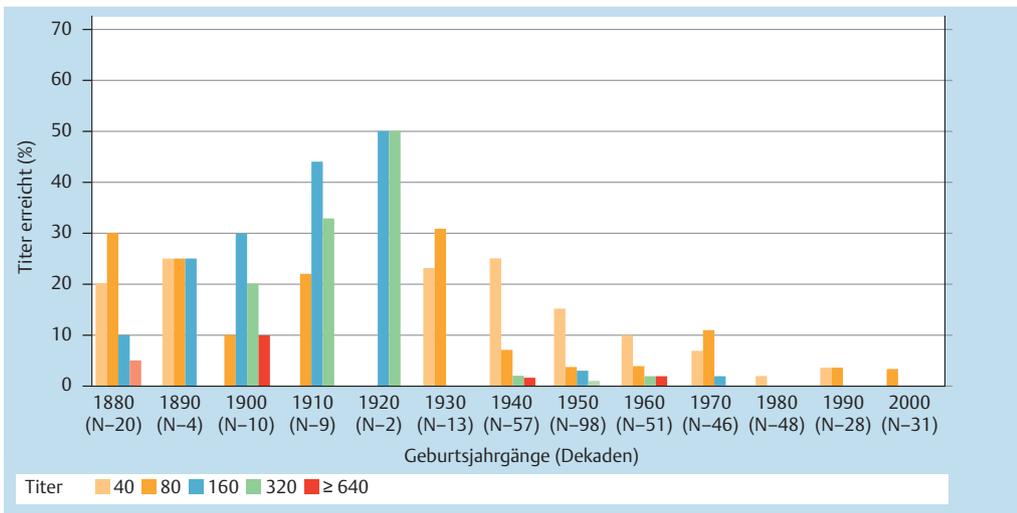


Abb. 3 Præexistierende kreuzreagierende Antikörper (Hämagglutination-Inhibitions-Titer) gegenüber A(H1N1)v 2009 in verschiedenen Altersgruppen (nach Daten aus [11]).

der saisonalen Virusvariante H1N1 nur bei 10–30% der Tiere beobachtet werden konnte, wohingegen das neue Influenza A-Virus H1N1 einen Virusbefall der tiefen Atemwege bei 40–70% der infizierten Tiere zeigte [14]. Ebenfalls frühzeitig konnte gezeigt werden, dass im Frettchen die Virusreplikation des neuen Influenza-Virus sich gleichmäßig im Bereich der Mukosa der Trachea, der Bronchien und der Bronchiolen abspielt [15]. Eine viral bedingte Pneumonitis ist dann auch in den obduzierten Fällen frühzeitig gezeigt worden [16,17]. Die Fähigkeit von Influenza-Viren, peripher in den Atemwegen zu binden und zu replizieren, ist besonders gefährlich, da es sich bei dem Influenza-Virus um eine lytische Infektion handelt, bei der im Rahmen der Replikation die Wirtszelle schwer geschädigt oder abgetötet wird. Es erscheint daher die Tiermodell-Ergebnisse zu bestätigen, dass brasilianische Pathologen bei 20 verstorbenen Patienten einen diffusen Alveolarschaden (DAD) nachweisen konnten, 6 dieser Patienten eine nekrotisierende Bronchiolitis aufwiesen und weitere 5 dieser Patienten eine ausgeprägte periphere pulmonale Hämorrhagie zeigten [17]. Verantwortlich für schwere und vor allem tödliche Verläufe ist nach einer Infektion mit A(H1N1)v 2009 neben der viral induzierten und/oder bakteriell superinfizierten Pneumonie vor allem aber eine massive und überschießende inflammatorische Reaktion mit massiven Plasmaspiegel-Erhöhungen einer Vielzahl von proinflammatorischen Zytokinen (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-15, TNF- α und γ -Interferone) gewesen, die auch als „cytokine storm“ bezeichnet worden ist [13].

Altersbezogene Risikogruppen

Ein historisches Charakteristikum pandemischer Viren ist die besondere Anfälligkeit von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen für die Infektion. Dieses Kriterium hat die Neue Influenza ebenfalls gezeigt. Zum Höhepunkt der Epidemie

Tab. 2 Virusbefall und Virusreplikation durch A(H1N1)v 2009 in den tiefen Atemwegen im Tiermodell.

Tiermodell Frettchen	Virusbefall des Lungengewebes [30]	Virusreplikations-Orte [45]
saisonales H1N1-Virus	10–30%	nasal >> periphere Atemwege
A (H1N1) v 2009	40–70%	Trachea = Bronchien = Bronchiolen

in Deutschland lag die Positivrate, d.h. der Anteil des A(H1N1)v 2009-Nachweises in Relation zur Anzahl der untersuchten Proben, bei den 0- bis 1-jährigen bei 27%, den 2- bis 4-jährigen bei 34%, den 5- bis 14-jährigen bei 62%, den 15- bis 34-jährigen bei 44%, den 34- bis 59-jährigen bei 30% und bei Personen, die 60 Jahre oder älter waren, nur bei 13% [18].

Die besondere Bevorzugung jüngerer Menschen, nicht nur hinsichtlich der Häufigkeit der Erkrankung, sondern auch hinsichtlich der Schwere, wurde bereits relativ früh durch die Publikation erster klinischer Daten deutlich. So konnte in Mexiko bereits frühzeitig für das Jahr 2009 eine deutlich erhöhte Pneumonie-Sterblichkeit in der Population der 5- bis 50-jährigen gezeigt werden (7,6–10,7-fach höher als 2008/09) [16].

Auch die weitere Publikation klinischer Daten [19] zeigte klar, dass Personen unterhalb des 65. Lebensjahres deutlich schwerer erkrankten als die über 65-jährigen, die zu diesem Zeitpunkt nur 5% der hospitalisierten Patienten in den USA ausmachten [19].

Die Häufigkeit schwerer Verläufe bei jüngeren Menschen darf jedoch nicht mit der sogenannten Case-Fatality-Rate verwechselt werden. Diese war zum Beispiel in Kalifornien für Kinder bis zum 17. Lebensjahr mit 0,01–0,05 deutlich niedriger als diejenige für Personen zwischen 18 und mehr als 70 Lebensjahren, wo sie um 0,1 betrug. Dies heißt, dass ältere Menschen zwar weniger oft schwer erkrankten, dass aber ältere Menschen, wenn sie erkrankten, besonders häufig schwere und tödliche Verläufe gezeigt haben [20].



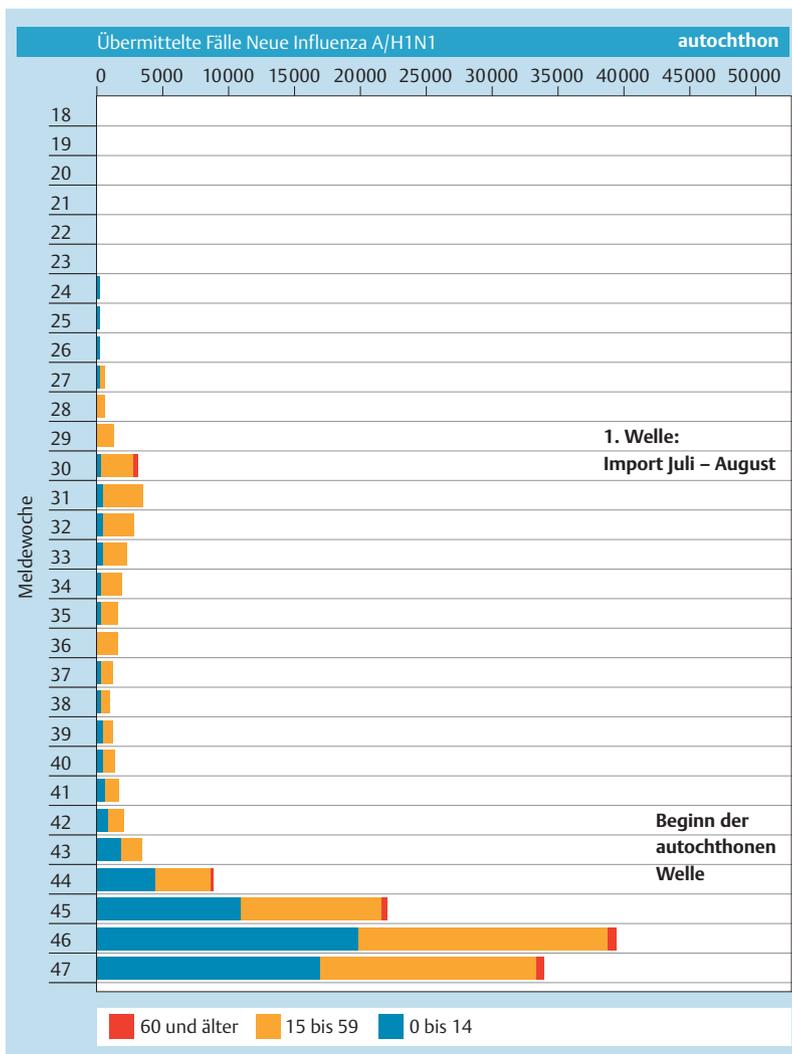


Abb. 4 Die Sommerwelle (Daten RKI 2009).

Nach den ersten aus Mexiko berichteten 900 Fällen, von denen 60 tödlich verliefen, musste man von einer Case-Fatality-Rate von 6% ausgehen. Diese lag dramatisch oberhalb der Case-Fatality-Rate einer saisonalen Influenza, die normalerweise bei $\leq 0,1\%$ veranschlagt wird. Im Verlauf der Epidemie ist dann die Case-Fatality-Rate jedoch deutlich niedriger beobachtet worden (weltweit 0,5%, Mexiko 1,0%, USA 0,05%, Großbritannien 0,026%, EU ohne Großbritannien 0,012%) [13, 21, 22].

Saisonales Auftreten

Aus der Influenza-Epidemie 1918/1919 sind Daten über den Anstieg von Todesfällen berichtet. Trägt man die Todesfälle zwischen dem Juni 1918 und dem Mai 1919 auf, so zeigt sich ein erster kleiner Peak im Sommer zwischen Juni und August, gefolgt von einem zweiten Peak, beginnend im Oktober mit seinem Maximum im November und einem Folgepeak dann noch einmal im März des folgenden Jahres [1]. Auch andere vorausgegangene pandemische Influenza-Epidemien zeigen häufig einen zunächst im Sommer

auf tretenden kleinen Peak der Erkrankungshäufigkeiten [22]. Zwischen der 28. und 36. Woche des Jahres 2009 konnte ein solcher Anstieg von Influenza-Erkrankungen, verursacht durch das neue Influenza A(H1N1)v 2009-Virus, auch in Deutschland beobachtet werden [18]. Es handelte sich hierbei jedoch um importierte Fälle. Eine ähnliche Häufung der Infektion im Sommer ist auch aus den Vereinigten Staaten von Amerika berichtet worden [23].

Die Pandemie 2009/2010

Somit waren im Frühsommer des Jahres 2009 die wesentlichen Voraussetzungen für eine pandemische Ausbreitung des neuen Influenza-Virus gegeben:

- ▶ Antigen-Shift
- ▶ Übertragung von Mensch zu Mensch mit hoher Transmissionsrate
- ▶ Eine weitgehende immunologische Naivität größer, vor allem jüngerer Bevölkerungsgruppen.

Nach den Erfahrungen mit dem SARS-Virus und dem Auftreten hoch pathogener aviärer Influenzastämme (Influenza A/H5N1) wurden in den darauf folgenden Jahren weltweit Vorbereitungspläne für eine neue Influenza-Pandemie entwickelt [24]. Nach den Definitionen, die in diesem Rahmen von der WHO beschlossen wurden, galt das Auftreten einer Pandemie dann für gegeben, wenn eine Influenza-Shift-Variante zu Ausbrüchen von Influenza in 2 oder mehr Ländern einer WHO-Region führt (Pandemiestufe 5). Die Pandemiestufe 6 enthielt die Definition, dass eine Influenza-Shift-Variante zusätzlich zu einer epidemischen Situation in einer zweiten WHO-Region führt. Diese Situation war bereits frühzeitig im Frühsommer 2009 gegeben [25]. Man muss allerdings kritisch anmerken, dass die 2009 geltenden Definitionen lediglich die Ausbreitung eines neuen Virus weltweit als Definitionsgrundlage benutzt haben und die Schwere des Krankheitsverlaufes nicht mitberücksichtigt wurde. Hierzu ist allerdings anzumerken, dass es selbstverständlich eher möglich ist, die endemische Ausbreitung eines neuen Virustyps zu beobachten als die Schwere der Erkrankung, die durch dieses Virus induziert wird, frühzeitig zu beschreiben.

Epidemiologie der A(H1N1)v 2009-Pandemie 2009/2010

Am 29. April 2009 ist das endemische Auftreten des neuen Influenza-Virus aus 9 Ländern, die WHO-Mitglied sind, berichtet worden, am 11. Juni 2009 bereits aus 74 Ländern und am 1. Juli 2009 aus 120 Ländern [25]. Während es sich bei dem frühen Auftreten von Influenza-Infektionen in Europa und den USA zunächst um importierte Infektionen, vermutlich aus Lateinamerika (Mexiko) gehandelt hat, trat



Tab. 3 Die Neue Influenza in den USA – Schätzung des CDC im Dezember 2009 (www.cdc.gov/flu/weekly).

A (H1N1)v 2009	Mid-Level-Range
Fälle	
0 – 17 Jahre	16 Millionen
18 – 64 Jahre	27 Millionen
≥ 65 Jahre	4 Millionen
alle Fälle	47 Millionen
Hospitalisierungen	
0 – 17 Jahre	71 000
18 – 64 Jahre	121 000
≥ 65 Jahre	21 000
alle Hospitalisierungen	213 000
Todesfälle	
0 – 17 Jahre	1090
18 – 64 Jahre	7450
≥ 65 Jahre	1280
alle Todesfälle	9820

eine zweite Infektionswelle mit autochtonen, d. h. von Mensch zu Mensch übertragenen Infektionen, im Spätsommer 2009 in den USA und im Herbst 2009 in Europa auf [18, 23, 25, 26].

USA

Im April 2010 hat das CDC geschätzt, dass in den USA zwischen April und November 2009 59 Millionen Personen an einer H1N1-Infektion erkrankt sind. 90% der Erkrankungen betrafen die Alterskohorten 0–64 Jahren und weniger als 10% die Alterskohorte 65 Jahre oder älter [23]. Im gleichen Zeitraum sind in den USA ca. 265 000 Personen wegen einer H1N1-Infektion hospitalisiert worden, wobei sich die gleiche Altersverteilung zeigte wie bei den Erkrankungen. Nach diesen Schätzungen sind in den USA 12 000 Personen an einer H1N1-Infektion verstorben, von denen zirka 12% älter als 64 Jahre waren. Der Gipfel der Erkrankungen lag in den USA zwischen der 40. und 50. Kalenderwoche [23].

Noch bemerkenswerter sind Seroprevalenz-Untersuchungen, die z. B. in Pittsburgh zeigen konnten, das 21% der Gesamtbevölkerung und 45% der 10- bis 19-Jährigen sich infiziert haben [27].

Deutschland

Nach der ersten schwachen Sommerwelle durch importierte Infektionen über Urlaubsrückkehrer breitete sich das neue Influenza-Virus auch in Deutschland zwischen der 42. und 47. Woche sehr rasch aus, um dann bereits in der 50. Woche des Jahres 2009 einen Rückgang zu zeigen.

Legt man den Praxisindex, d. h. die Zahl der ärztlichen Konsultationen wegen akuter respiratorischer Erkrankungen, die durch den Sentinell-Verband der Arbeitsgemeinschaft Influenza erhoben werden, zu Grunde, zeigt sich ebenfalls ein Gipfel um die 47. Woche. Besonders betroffen waren Kinder im Alter von 0–4 Jahren und von 5–14 Jahren. Der Gipfel des Praxisindex für die Altersgruppe der 15–59 Jahre alten Personen war deutlich geringer ausgeprägt [18].

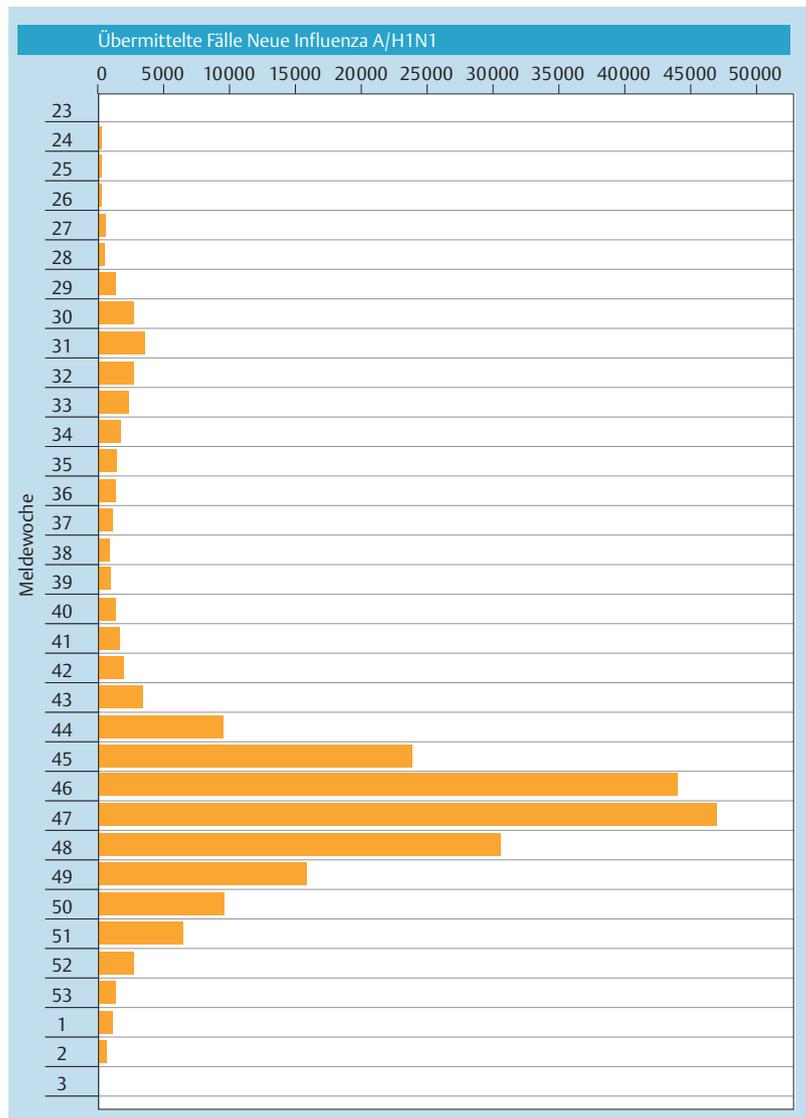


Abb. 5 Meldedaten der Neuen Influenza beim RKI 2009/2010.

Insgesamt wurden dem Robert Koch-Institut bis zur 13. Kalenderwoche des Jahres 2010 226.137 Fälle von pandemischer Influenza übermittelt. Die Melderaten zeigen einen kleinen Sommergipfel zwischen der 29. und 35. Woche, gefolgt von einem Wiederanstieg zu einer massiven Welle zwischen der 43. und 52. Woche. In Spitzenzeiten zwischen der 46. und 47. Woche wurden wöchentlich mehr als 40 000 Neuerkrankungen gemeldet. Interessant ist auch ein Blick auf die Gesamt-Inzidenzraten ab der 18. Kalenderwoche des Jahres 2009 bis zum März 2010. Danach betrug die Gesamtinzidenz in der Altersgruppe 0–1 234 pro 100 000, in der Altersgruppe 2–4 Jahre 377 pro 100 000, in der Altersgruppe 5–14 Jahre 839 pro 100 000, in der Altersgruppe 15–34 Jahre 310 pro 100 000, in der Altersgruppe der 35- bis 59-Jährigen 100 pro 100 000 und in der Altersgruppe der 60-Jährigen und älteren lediglich 12 pro 100 000. Die Gesamtinzidenz der Bevölkerung errechnet sich somit bei 205 pro 100 000 [18]. Die höchste Positivrate des Virusnachweis fand sich zwischen der 48. und 51. Kalenderwoche. Dies entspricht auch dem Verlauf der Todesfälle in



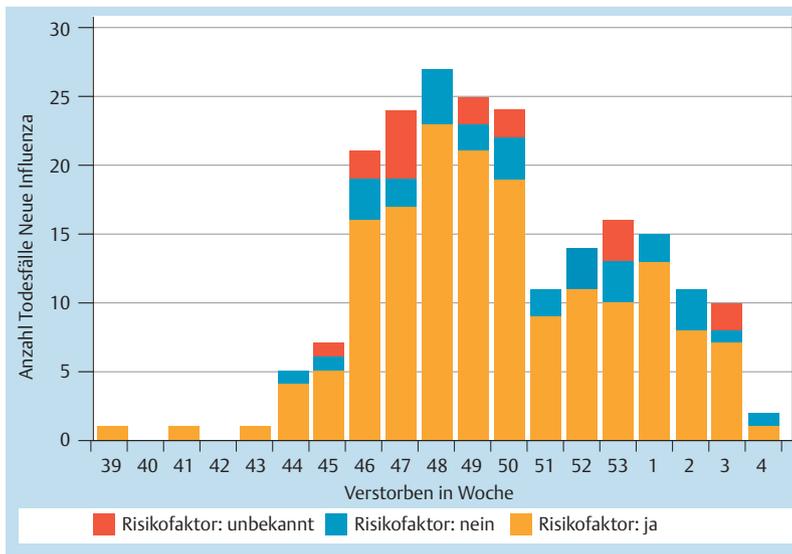


Abb. 6 Todesfälle durch die Neue Influenza in Deutschland 2009/2010.

Deutschland. Bis zur 13. Kalenderwoche 2010 wurden 253 Todesfälle gemeldet, von denen 86% einen Risikofaktor (Grundkrankheit oder Schwangerschaft) aufgewiesen haben.

Das Maximum der Verstorbenen findet sich zwischen der 46. und 50. Woche mit einem zweiten kleineren Gipfel zwischen der 51. Woche 2009 und der 3. Woche 2010. Die Inzidenz der Todesfälle zeigte für Deutschland ein Maximum für die 0- bis 1-Jährigen mit 0,44 pro 100 000, gefolgt von 0,31 pro 100 000 in der Gruppe der 35- bis 59-Jährigen. Für die übrigen Altersgruppen lag die Inzidenz der Todesfälle bei ca. 0,2 pro 100 000 [18]. Nach bisher vorliegenden Daten verstarb der größte Teil dieser Patienten nach der Hospitalisierung innerhalb von 14 Tagen.

Die weltweite Ausbreitung der Neuen Influenza ist durch die WHO gut dokumentiert [25]. Während im August 2009 eine hohe Influenza-Aktivität lediglich aus Amerika, Südamerika und Australien gemeldet wurde, fand sich im November 2009 nahezu weltweit eine hohe oder regional deutlich erhöhte Influenza-Aktivität, auch in Europa und Asien.

Hierbei muss allerdings bedacht werden, dass Daten aus Afrika und der Volksrepublik China nur in sehr geringem Umfang zur Verfügung standen. Im Dezember 2009 war die stark erhöhte Influenza-Aktivität in Europa bereits weitgehend rückläufig, blieb jedoch in Nordamerika und Kanada sowie Teilen Südamerikas auf einem hohen Niveau [25].

Entwicklung des Influenzavirus A(H1N1)v 2009 in der Saison 2009/10

In der Saison 2009/2010 sind im Nationalen Referenzzentrum für Influenza im Robert Koch-Institut in Berlin insgesamt 2.190 pandemische A(H1N1)v 2009-Viren hinsichtlich ihrer Antigen- und/oder genetischen Eigenschaften untersucht worden [18]. Die seit Oktober 2009 isolierten 1.730 A(H1N1)v 2009-Viren reagieren sehr gut mit dem Immenserum gegen den im pandemischen Impfstoff enthaltenen Stamm A/California/7/2009, womit eine enge Verwandtschaft mit dem Impfstamm belegt ist [18]. Die molekulare Analyse des Hämagglutinin-Gens hat gezeigt, dass sich die Viren weltweit zwei großen Gruppen zuordnen lassen, die wiederum in verschiedene Subgruppen unterteilt werden können. Eine dieser zwei weltweit zirkulierenden Gruppen ist durch eine Aminosäuren-Substitution im Bereich

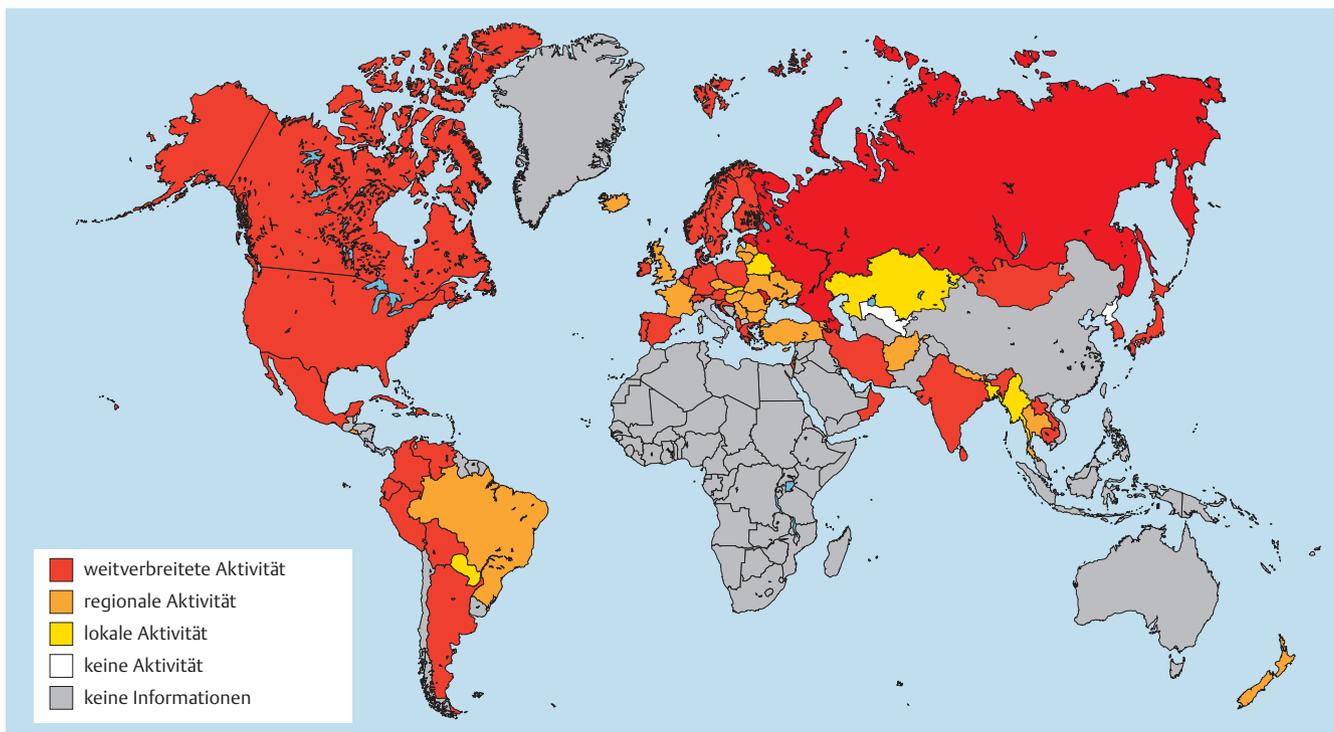


Abb. 7 Weltweite Epidemiologie der Neuen Influenza im November 2009 (Quelle: www.who.int/crs/2010_04_01/en/index.html).

S203 T gekennzeichnet. Seit Oktober 2009 wurden in Deutschland ausschließlich A(H1N1)v 2009-Viren mit dieser Substitution isoliert [18].

G. Neumann konnte zeigen, dass das neue Influenza-Virus molekularbiologisch gesehen eine deutlich höhere Verwandtschaft zu niedrig pathogenen Influenza-Viren aufweist als zu hoch pathogenen Influenza-Viren [28].

Insgesamt 1.546 pandemische Influenza-Viren sind im Nationalen Referenzzentrum hinsichtlich ihrer Sensitivität gegenüber den Neuraminidase-Inhibitoren Zanamivir und Oseltamivir entweder genotypisch und/oder phänotypisch untersucht worden [18]. Bei 99,5% der Viren waren keine bekannten Resistenzmutationen nachweisbar. Ein sensitiver Phänotyp konnte bei allen untersuchten Virusisolaten nachgewiesen werden. Lediglich bei acht A(H1N1)v 2009-Viren wurde eine Resistenz gegenüber Oseltamivir nachgewiesen, alle Viren waren jedoch gegenüber Zanamivir sensibel. Hingegen waren alle 984 analysierten Viren des neuen Influenza-Stammes gegenüber Amantadin resistent [18].

Weltweit sind bis zum 1. April 2010 insgesamt 268 Oseltamivir-resistente pandemische Influenza-Viren erfasst worden [25,29]. Zur weiteren Übertragung von Mensch zu Mensch ist es jedoch nur in Einzelfällen gekommen [30]. Alle weltweit bisher nachgewiesenen Oseltamivir-resistenten Viren zeigten sich sensitiv gegenüber Zanamivir [31].

Saisonale Influenza-Viren in der Saison 2009/2010

In der Saison 2009/2010 hat das neue Influenza-Virus die saisonalen Viren nahezu komplett verdrängt. Mit Ausnahme von China (Influenza B) lag die Rate saisonal nachgewiesener Influenza-Viren bei 1–5% [25].

Diagnostik

Wie bei der saisonalen Influenza kann in der laufenden Epidemie bei einer typischen klinischen Präsentation insbesondere zu Zeiten mit einer hohen Nachweisrate von Viren in der laufenden Surveillance die Diagnose einer A(H1N1)v 2009-Infektion klinisch gestellt werden [32].

Bereits sehr frühzeitig wurde deutlich, dass die kommerziell verfügbaren „Influenza-Schnellteste“, die auf einem Influenza A-Antigen-Nachweis beruhen, nicht ausreichend sensitiv (11–70%) waren [13]. Zum Goldstandard des Virusnachweises wurde daher die konventionelle oder „real-time“ Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) und zwar sowohl für das durch einen Nasen-Rachenabstrich gewonnene Material als auch für Sekrete aus dem tiefen Respirationstrakt [33]. Die Überlegenheit der RT-PCR besteht auch gegenüber der direkten oder indirekten Immunofluoreszenz-Technik. Viruskulturen dienen überwiegend der Surveillance und sind nur unter sehr ausgewählten Fragestellungen

Tab. 4 Genetik und Pathogenität von Influenza-Viren [28].

Protein	Position	Pathogenität niedrig	Pathogenität hoch	A (H1N1) v2009
PB2	627	Glu	Lys	Glu
PB2	701	Asp	Asn	Asp
PB1-F2	66	Asn	Ser	Truncated (11 aa)
HA	Cleavage site	Single basic AA	Multiple basic AA	Single basis AA
NS1	92	Asp	Glu	Asp
	C-Terminus	Arg-Ser-Glu-Val Deletion	Glu-Ser-Glu-Val	11 C-terminal AA truncated

z.B. bei massiv immunsupprimierten Patienten (HIV-Infektion, Z.n. Transplantation) hilfreich [13].

Klinik der Neuen Influenza

Die Inkubationszeit nach der Infektion wird für A (H1N1)v 2009 mit 1,5–3 Tagen angenommen, in Einzelfällen mit bis zu 7 Tagen [6, 7, 34]. Die Dauer der Virusausscheidung betrug bei unkompliziertem Krankheitsverlauf bis zu 8 Tage [35,36], bei kompliziertem Krankheitsverlauf bis zu 3 Wochen [37]. Bei der Masse der Erkrankten war der Verlauf ausgesprochen kurz und milde und ging mit leichten Halsschmerzen, Muskelschmerzen, leichtem Fieber und Rhinitis über 3–5 Tage einher [19,38]. Auch scheint der Anteil asymptomatischer Infektionen insgesamt groß gewesen zu sein, obwohl hierüber noch kaum Daten vorliegen [13]. Reinfektionen können offenbar vorkommen, ihre genaue Anzahl ist jedoch noch nicht bekannt [39].

Die klinische Präsentation der Influenza-Erkrankung bei der Neuen Influenza hat sich bei schwereren Erkrankungsverläufen in vielfältiger Weise von dem Krankheitsbild der saisonalen Influenza unterschieden [40].

Hervorstechendes Merkmal war zunächst die ungleich größere Betroffenheit von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen im Vergleich zu Patienten, die älter als 65 Jahre waren. Eine Besonderheit aus klinischer Sicht ergibt sich für die Neue Influenza durch den relativ hohen Anteil von Personen, der neben Atemwegsbeschwerden an Erbrechen und Übelkeit bzw. Durchfällen gelitten hat. Nach den publizierten klinischen Daten litten von den hospitalisierten Influenzapatienten 35% an Übelkeit und Erbrechen und 20% an Durchfällen [19,20,41].

Ebenfalls auffällig war die hohe Rate von pulmonalen Infiltraten, die bei hospitalisierten Patienten mit einer neuen Influenza-Infektion gesehen worden sind [10,16,20,42–45]. In der Publikation von S. Jain lag die Rate von Infiltraten bei Patienten, die nicht auf eine Intensivstation aufgenommen worden sind und die Krankheit überlebt haben, bei 28%, wohingegen die Rate von pneumonischen Infiltraten bei Personen, die auf eine Intensivstation aufgenommen werden mussten oder verstorben sind, bei 73% lag [19]. Bereits nach den ersten Publikationen wurde deutlich,



Tab. 5 Klinische Symptome bei einer Infektion mit A(H1N1)v 2009 [19].

Symptom	%
Fieber	96 %
Husten	95 %
Kopfschmerzen	61 %
allgemeines Krankheitsgefühl	61 %
Pharyngitis	60 %
Rhinitis	59 %
Myalgie	59 %
Diarrhö	28 %
Dyspnoe	26 %
Erbrechen	13 %

dass bei ca. 26–38 % der Erkrankten Anhalt für eine bakterielle pulmonale Superinfektion bestand, wobei *Streptococcus pneumoniae* der bei weitem dominierende bakterielle Erreger war [17,42,44]. Das führende klinische Syndrom, das zur Hospitalisierung auf Intensivstationen geführt hat, war eine virale Pneumonitis mit schwerer Hypoxämie, ARDS und Multiorganversagen [13,41]. Dieses Syndrom entwickelte sich in der Regel 4–5 Tage nach dem Beginn der klinischen Symptomatik der Grippe. Radiologisch imponierten im Röntgenbild des Thorax unregelmäßige weiche Infiltrate von mäßiger Ausdehnung. Das Ausmaß der Lungenerkrankung wurde häufig erst im CT-Thorax deutlich, das ausgedehnte Milchglas-Infiltrate und alveoläre Infiltrate zeigte [13,41].

Vereinzelt wurde auch über neurologische Komplikationen (Konfusion, Koma, Enzephalitis, Paresen), Myokarditiden und Myositiden, z.T. mit letalem Ausgang, berichtet [13].

Laborbefunde

Im Blutbild wurden Lymphopenien beobachtet. Die Entzündungsparameter LDH und CRP waren deutlich erhöht [19,20]. Pathologische Leberwerte, d.h. erhöhte Serum-Transaminasen, fanden sich nach Daten aus den USA bei wegen Influenza hospitalisierten Patienten bei 45 % [19,20]. Aus der eigenen Erfahrung und nach den bisher publizierten Daten kann darüber hinaus aufgeführt werden, dass eine zum Teil massive Erhöhung der CK-Werte (Kreatininkinase) ebenfalls häufig (bis zu 30 % der hospitalisierten Influenza-Patienten) beobachtet worden sind [13,41].

Risiko-Population für schwere Verläufe bei einer A(H1N1)v 2009-Infektion

Wie oben bereits ausführlich ausgeführt, waren von hospitalpflichtigen oder tödlich verlaufenden Influenza-Infektionen insbesondere Menschen unterhalb des 65. Lebensjahres betroffen. Die am meisten betroffene Altersgruppe war diejenige zwischen dem 18. und 49. Lebensjahr [19,22,23]. Aus den USA ist darüber hinaus von einer stark erhöhten Rate pädiatrischer Todesfälle (< 5 Jahre) berichtet worden. Während die Anzahl pädiatrischer Todesfälle in der Influenza-Saison 2006/

2007 78, in der Saison 2007/2008 88 und in der Saison 2008/2009 130 pädiatrische Todesfälle gezeigt hat, fand sich in der Influenza-Saison 2009/2010 eine Anzahl von 221 an Influenza verstorbenen Kindern [23].

Schwere Verläufe und Todesfälle sind vor allem bei Patienten mit Grunderkrankungen berichtet worden, lediglich 25–50 % aller dieser Patienten wiesen keine Grunderkrankung auf [13,18,22,23,25,41]. Hervorzuheben sind hier insbesondere die Folgenden:

Asthma bronchiale, chronisch-obstruktive Atemwegserkrankung, Diabetes mellitus, iatrogene Immunsuppression, chronische kardio-vaskuläre Erkrankungen, chronische renale Erkrankungen, chronische neurologische Erkrankungen und Übergewicht (BMI > 30).

Bisher nicht gut erklärt ist, warum von den schweren Verläufen einer Infektion mit A(H1N1)v 2009 besonders auch Schwangere betroffen waren. In den USA und in Deutschland sind die Hospitalisierungsraten bei Schwangeren 4–6 × höher gewesen als bei nicht Schwangeren [18,46–50]. Betroffen waren dabei insbesondere Schwangere im 2. und 3. Trimenon sowie auch Wöchnerinnen. Eventuell trägt die Verschiebung der Immunantwort bei Schwangeren von einer zellvermittelten hin zu einer humoralen Immunität und der damit verminderten Aktivität zytotoxischer T-Lymphozyten etwas zu dem erhöhten Risiko gegenüber Virusinfektionen bei [51].

Patienten, die auf einer Intensivstation behandelt werden mussten, zeigten häufig neben dem Bild eines akuten respiratorischen Versagens Krankheitszeichen, die für eine Multiorganbeteiligung der Infektion oder für eine, durch die Virusinfektion induzierte, überschießende Abwehrreaktion (cytokine storm) sprachen [52–56]. Auch wenn letztlich nur wenige Patienten intensivmedizinisch behandelt werden mussten, kamen durch den raschen Anstieg der Fallzahlen die Intensivstationen auf der Süd- und Nord-Hemisphäre ebenso schnell an ihre Kapazitätsgrenzen [52–56], wie dies auch in Deutschland der Fall war (persönliche Mitteilung Prof. Dr. T. Welte, MH Hannover).

Therapie

nAH1/N1 ist empfindlich gegenüber den Neuraminidase-Inhibitoren Oseltamivir (Tamiflu) und Zanamivir (Relenza) und resistent gegenüber Amantadin und Rimantadin. Die wenigen weltweit beobachteten Oseltamivir-resistenten Stämme waren Zanamivir-empfindlich [30]. Wegen seiner systemischen Verfügbarkeit und Wirksamkeit ist das orale Präparat Oseltamivir gegenüber dem mehr topisch wirksamen, inhalativ anzuwendenden Zanamivir weltweit bevorzugt eingesetzt worden. Je früher die Neuraminidase-Inhibitoren eingesetzt werden, desto sicherer ist ihre Wirksamkeit. Jedoch scheint bei schweren Verlaufsformen auch ein späterer Therapiebeginn (> 48



Stunden nach Beginn der Symptomatik) einen positiven Effekt hinsichtlich der Krankheitsschwere und dem Überleben zu haben [30,57]. Bei milden bis mäßig schweren Erkrankungen wurde die Standard-Dosis von Oseltamivir mit 2×150 mg/Tag eingesetzt, bei schweren Verlaufsformen sind jedoch auch erfolgreich hohe Dosen (2×150 mg – 2×450 mg/Tag) angewendet worden [13,30]. Bei schwerkranken Intensivpatienten fand sich allerdings, vermutlich durch eine verminderte Resorption nach oraler Applikation, teilweise eine unzureichende klinische Wirksamkeit der Oseltamivir-Therapie. In einigen solcher Fälle ist erfolgreich parenterales Zanamivir zum Einsatz gekommen (Off-Label-Use der nicht zugelassenen Substanz) [31].

Gripeschutzimpfung

Für die jährliche Herstellung von saisonalen Gripeschutzimpfstoffen werden als Saatviren Antigen-Drift-Varianten verwendet, die nach Meinung einer von der WHO koordinierten Expertengruppe in der kommenden Saison ein epidemiologisches Problem darstellen können. Grundsätzlich handelt es sich bei der saisonalen Gripeschutzimpfung um eine Auffrischungsimpfung, da eine Grundimmunität durch vorherige Impfungen oder abgelaufene Infektionen mit saisonalen Influenza-Stämmen vorhanden ist [58].

Das Risiko für schwere Verläufe oder Tod liegt bei der saisonalen Influenza insbesondere bei Personen, die 60 Jahre oder älter sind, und bei Personen mit schweren Grunderkrankungen. Für diese beiden Patientengruppen besteht daher eine vorrangige Impfindikation [59].

Die am weitesten verbreiteten saisonalen Influenza-Impfstoffe sind trivalente Spaltvirus-Vakzine. Diese werden überwiegend im Brutei-Herstellungsverfahren produziert. Ein kleinerer Teil der trivalenten Spalt-Vakzine wird in Hundenierenzellen oder in Affennierenzellen hergestellt. Neben den nicht adjuvantierten trivalenten Spalt-Vakzinen gibt es eine adjuvantierte trivalente Spalt-Vakzine der Firma Novartis (Fluad), bei der das Adjuvanz MF59.1 zum Einsatz kommt. Bisher nur in den USA bei Kindern eingesetzt wird eine saisonale Ganzvirus-Vakzine, bei der es sich um ein Kälte-attenuiertes rekombinant hergestelltes, vermehrungsfähiges Influenza-Virus handelt [58,60].

Über die Schutzwirkung der saisonalen Influenza-Vakzine ist ausreichend Information vorhanden. Im Jahre 2007 wurde in einer Cochrane-Analyse festgestellt, dass die Untersuchung von 25 Studien mit insgesamt 59.566 Personen eine Effektivität der inaktivierten trivalenten Spalt-Vakzine von 70% ergeben hat, wobei der Vertrauensbereich zwischen 56 und 80% lag [61]. Allerdings ist seit längerem bekannt, dass insbesondere bei Personen oberhalb des 65. Lebensjahres die Effektivität der saisonalen Influenza-Vakzine lediglich bei 52–60% anzusiedeln ist und einen großen

Vertrauensbereich aufweist (29–67%) [59]. Zurzeit werden von den großen Impfstoff-Herstellern verschiedene Strategien verfolgt, die Effektivität der saisonalen Influenza-Vakzine insbesondere bei älteren Personen zu steigern. Eine aktuelle Strategie basiert auf der intradermalen Gabe des Impfstoffes unter Ausnutzung der intradermal hohen Dichte Antigen-präsentierender dendritischer Zellen [58,62]. Die zweite Strategie beinhaltet die Adjuvantierung der trivalenten Spaltvirus-Vakzine [58]. Dieser Weg ist von der Firma Novartis bereits vor einigen Jahren begonnen worden. Mit dem durch MF59.1 adjuvantierten saisonalen Impfstoff (Fluad) waren vor der Pandemie bisher ca. 40 Millionen weltweit geimpft worden. Effektivitätsdaten liegen hierzu jedoch nicht vor. Die Firma GSK führt seit 2008/2009 eine große Effektivitätsstudie mit mehr als 40000 Personen im Alter von über 65 Jahren mit einer trivalenten Spaltvirus-Vakzine durch, die mit dem Adjuvanz AS 03 kombiniert ist [63,64].

Adjuvanzen dienen, vereinfacht ausgedrückt, dazu, am Ort der Injektion des Impfstoffes eine intensivierete lokale Entzündung zu induzieren. Hierdurch werden mehr immunkompetente Zellen am Ort der Antigengabe akkumuliert, und es kommt zu einer intensivierten immunologischen Verarbeitung der Antigene [58].

Bei der Entwicklung eines Impfstoffes gegen die Neue Influenza A(H1N1)v 2009 war die Ausgangssituation im Vergleich zur Entwicklung saisonaler Gripeschutzimpfstoffe vollkommen unterschiedlich. Es handelte sich um ein Antigen-Shift-Virus, bei dem davon ausgegangen werden musste, dass bei Personen, die jünger als 60 Jahre alt sind, keine Grundimmunität vorhanden ist. Ziel der Impfung war hier also nicht eine Auffrischung vorhandener Grundimmunität, sondern die Induktion einer Grundimmunität [58]. Diese Situation war vergleichbar mit der Entwicklung eines Impfstoffes gegen ein potenziell humanpathogenes aviäres Influenza-Virus wie zum Beispiel A/H5N1.

Bei Beginn der Krankheitswelle durch die Neue Influenza A(H1N1)v 2009 im April 2009 lagen bereits Erfahrungen aus der zweijährigen Entwicklung von Musterimpfstoffen gegenüber A/H5N1 vor [58]. Da man bei der Entwicklung eines Impfstoffes gegen ein hoch pathogenes aviäres Influenza-Virus davon ausgehen musste, dass das Brutei-Herstellungsverfahren sich durch die aviäre Pathogenität des Saatvirus gegenüber den Hühnerembryonen als schwierig erweisen könnte und somit nur eine geringe Antigen-Produktionskapazität erwartet werden konnte, musste nach einem Ausweg aus dieser Situation gesucht werden. Aus der Entwicklung von Musterimpfstoffen gegenüber A/H5N1 wusste man, dass die für eine Grundimmunisierung notwendige Antigenmenge in der Größenordnung von 15–30 µg Antigen lag [58]. Insbesondere im weltweiten Maßstab war jedoch auch unter der hypothetisch angenommenen



nen günstigen Voraussetzung, dass sich das Saatvirus nicht als Hühnerembryonen-pathogen erweisen würde, keine ausreichend hohe Herstellerkapazität für die Produktion derart hoher Antimengen vorhanden.

Die Entwicklung eines Vogelgrippe-Impfstoffes konzentrierte sich daher auf die Entwicklung von entweder adjuvantierten Impfstoffen zur Einsparung der notwendigen Antigenmenge oder die Herstellung von Ganzvirus-Impfstoffen [58]. Bereits frühzeitig in dieser Entwicklung zeigte sich, dass ein häufig eingesetztes Adjuvanz, nämlich Aluminium-Hydroxid, bei nicht vorhandener Grundimmunität keine wirksame Adjuvanzstrategie darstellte. Hingegen konnte gezeigt werden, dass sowohl das von der Firma Novartis entwickelte Adjuvanz MF59.1 als auch das von der Firma GSK entwickelte Adjuvanz AS 03 wirksam waren [58]. Aus der Musterzulassung pandemischer Impfstoffe gegenüber A/H5N1 war bekannt, dass die Serumprotektionsrate, d. h. der Anteil der Personen mit einem Hämagglutinin-Inhibitionstiter von $> 1 : 40$ nach zweimaliger Impfung am Tag 21 für $7,5 \mu\text{g}$ Antigen plus MF59.1 bei 86%, für $3,75 \mu\text{g}$ Antigen plus AS 03 bei 94,3% und für $7,5 \mu\text{g}$ Ganzvirus-Antigen bei 65% lag [58]. Auf der Basis dieser Musterzulassung von Pandemie-Impfstoffen gegenüber dem Vogelgrippe-Virus sind dann die Pandemie-Impfstoffe gegenüber A(H1N1)v 2009 entwickelt worden.

Bei den Adjuvanzsystemen MF59 und AS 03 handelt es sich um Öl-in-Wasser-Emulsionen aus Squalen (einem Zwischenprodukt der Cholesterin-Biosynthese, gewonnen z. B. aus Haifischleber) als Ölphase und einer Wasserphase (MF 59 Zitratpuffer; AS 03: PBS). AS 03 enthält zusätzlich Alpha-Tocopherol ($11,6 \mu\text{g}$ Vitamin E) [58].

Da Squalen ein Zwischenprodukt der endogenen humanen Cholesterin-Biosynthese ist, ist Squalen bei entsprechend sensiblen Verfahren im Blut des Menschen nachweisbar. Die tägliche Aufnahme durch Nahrungsmittel, insbesondere durch Fische und Olivenöl, liegt bei ca. $10 \mu\text{g}$. Im Gegensatz zu in den Medien vielfältig geäußerten Befürchtungen fanden sich bei mit Squalen-haltigen Impfstoffen geimpften US-amerikanischen Soldaten, die am ersten Golfkrieg teilgenommen hatten, keine vermehrten Erkrankungen oder schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen [65]. Darüber hinaus lagen vor der Infektion gegen das neue Influenza-Virus mit dem Adjuvanzsystem MF59.1 der Firma Novartis Erfahrungen aus 40

Millionen Impfungen mit saisonalen Grippevirus-Antigenen vor [66, 67] und aus den klinischen Studien im Rahmen der Musterzulassung für einen Vogelgrippe-Impfstoff mit dem Adjuvanzsystem AS 03 der Firma GSK Erkenntnisse über mehr als 40 000 im Rahmen der Entwicklung dieses Impfstoffes untersuchten Probanden vor [64].

Das Paul-Ehrlich-Institut in Deutschland und die europäischen Arzneimittel-Zulassungsbehörden sehen eine Wirksamkeit einer Influenza-Vakzine dann als gegeben an, wenn der Sero-Konversionsfaktor, also der mittlere Anstieg der HAI-Antikörpertiter, $> 2,5$ ist, die Serum-Konversionsrate, also der Anteil der Personen mit einem HAI-Titer von < 40 vor und > 40 nach der Impfung oder 4-fachem Titeranstieg, wenn der HAI-Titer vor der Impfung $> 1 : 40$ war, bei 40% der Impflinge erreicht wird und die Serum-Protektionsrate, d. h. der Anteil der Personen mit einem HAI-Titer von > 40 nach der Impfung über 70% liegt [58].

Nach Auswertungen der ersten Resultate der Impfung mit dem Impfstoff Pandemrix® der Firma GSK ($3,75 \mu\text{g}$ Antigen A(H1N1)v 2009 plus AS 03) zeigte sich, dass in der Altersgruppe der 18- bis 60-jährigen die folgenden Wirksamkeitswerte erreicht worden sind: Serum-Konversionsfaktor 42, Serumkonversionsrate 95%, Serumprotektionsrate 98%.

Im Verlauf zeigte sich auch für Kinder, d. h. Personen unterhalb des 18. Lebensjahres, dass ähnliche Wirksamkeitskriterien bereits mit einer einzigen Impfung erreichbar waren [65].

Ähnlich hohe Wirksamkeitsnachweise hat der Impfstoff Focetria der Firma Novartis ($7,5 \mu\text{g}$ Antigen plus MF59.1) ergeben [65]. Etwas schlechter waren die Wirksamkeitsnachweise für den Ganzvirusimpfstoff Celvapan der Firma Baxter [65]. In ähnlicher Größenordnung wie die adjuvantierten Impfstoffe waren auch die nicht adjuvantierten Impfstoffe wirksam, die $15 \mu\text{g}$ A(H1N1)v 2009-Antigen enthielten. Diese Impfstoffe sind insbesondere in den USA, Canada und Australien zum Einsatz gekommen [68].

Aus globaler Sicht muss allerdings klar festgestellt werden, dass die Strategie, einen Impfschutz mit möglichst wenig Antigen zu induzieren, nicht nur eine günstige Strategie für den Fall einer möglichen aviären Toxizität des Saatvirus war, sondern auch die Möglichkeit bot, weltweit bedeutend mehr Impfstoff zur Verfügung zu stellen als beim Einsatz hoher Antigenmengen. Daher bieten die adjuvantierten Impfstoffe auch die Möglichkeit, im weltweiten Maßstab bedeutend mehr (2–4 × mehr) Menschen zu impfen als beim Einsatz höherer Antigenmengen.

Neben der Kritik an den Adjuvanzsystemen galt ein Teil der öffentlichen Kritik an dem in Deutschland eingesetzten Impfstoff Pandemrix® die Tatsache, dass der Impfstoff in Mehrdosis-Behältern zur Verfügung gestellt worden ist. Diese Mehrdosis-Behälter enthielten das antibakteriell wirksame Quecksilbersalz Thiomersal. Die in einer

Tab. 6 Surogatparameter der Impfwirksamkeit für Pandemrix® bei Erwachsenen [65].

	Ziel	Altersgruppe 18 – 60 Jahre
Serumkonversionsfaktor (mittlerer Anstieg HAI-AK)	$\geq 2,5$	≥ 42
Serokonversionsrate (%) (% HAI-Titer $< 1 : 40$ vor und $> 1 : 40$ nach Impfung)	≥ 40	95
Seroprotektionsrate (%) (% mit HAI-Titer $> 1 : 40$ nach Impfung)	≥ 70	> 98

Impfdosis enthaltene Tiomersalmenge betrug 5 µg, die resorbierbare Quecksilbermenge 2,5 µg. Hierbei ist zu bedenken, dass die erlaubte wöchentliche Quecksilberaufnahme innerhalb der Europäischen Gemeinschaft durch die Nahrung als oberen Grenzwert 0,7 µg/kg Körpergewicht pro Woche erlaubt, dies entspricht bei einem 70 kg schweren Menschen ca. 50 µg pro Woche, also das 20-Fache dessen, was bei der Impfung verabreicht worden ist [69].

Unerwünschte Wirkungen des Impfstoffes Pandemrix®

Dem Paul-Ehrlich-Institut sind bis zum 19.1.2010 nach der Verimpfung von ca. 6–7 Millionen Dosen unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei 1.377 Personen gemeldet worden [65]. Insgesamt wurden bei diesen Personen 3.518 Ereignisse gemeldet (Mehrfachnennungen möglich). Überwiegend handelt es sich hierbei um eine deutlich verstärkte Lokalreaktion, kurzfristige subfebrile Temperaturen oder kurzfristiges Fieber, Kopfschmerzen, Übelkeit und allgemeine Mattigkeit. Die Rate der Meldungen schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen unterscheidet sich bis zum oben genannten Datum nicht von der Meldungsrate, wie sie zwischen den Jahren 2000 und 2008 über die saisonalen Impfstoffe berichtet worden ist. Auch im europäischen Maßstab kann festgestellt werden, dass möglicherweise durch den Impfstoff induzierte schwere, unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder Todesfälle das statistisch erwartbare Risiko für das Eintreten solcher Erkrankungen oder den Tod nicht überschreiten, d. h. bisher gibt es für Impfstoff-bezogene, schwere unerwünschte Wirkungen oder Impfstoff-bezogene Todesfälle keine statistisch nachweisbare Häufung [70].

Rückblick auf die Saison 2009/2010

Die Entwicklung der A(H1N1)v 2009-Pandemie war, wie oben beschrieben, sehr rasch. Das neue Antigen-Shift-Virus traf auf eine zum großen Teil immunologisch naive Bevölkerung (Personen < 64 Lebensjahre). Verglichen mit vorausgehenden Pandemien war jedoch die Pathogenität des neuen Virus weniger stark ausgeprägt. Somit war trotz hoher Übertragungsfähigkeit und Ansteckungsfähigkeit des Virus häufig ein milder Krankheitsverlauf zu beobachten. Bei einem kleinen Teil der Erkrankten hat sich jedoch ein schwerwiegendes Krankheitsbild entwickelt, wobei insbesondere vermutlich primäre virale Pneumonien zu einer Vielzahl von auf Intensivstationen zu versorgenden Patienten führte. Zusätzlich zeigten schwere Verläufe häufig die Entwicklung einer sekundären bakteriellen Pneumonie. Betroffen waren weltweit überwiegend jüngere Menschen und vor allem Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene.

Das neue A(H1N1)v 2009-Virus hat sich als relativ stabil erwiesen. Eine wesentliche Resistenzent-

wicklung ist bisher nicht eingetreten. Ebenso ist bisher keine Virulenzsteigerung beobachtet worden. Allerdings war das Virus in der Lage, die saisonalen Influenza-Viren nahezu komplett weltweit zu verdrängen. Die Pandemie 2009/2010 traf die Welt nicht unvorbereitet. Bedingt durch die SARS-Epidemie und die Entwicklung hoch pathogener aviärer Influenza-Viren (H5N1) war die Entwicklung von Managementplänen des öffentlichen Gesundheitswesens, die Entwicklung von raschen diagnostischen Instrumenten (PCR) und die Entwicklung von Impfstoffen bereits vor Beginn der Pandemie gut vorangeschritten. Ein nach Analyse aller bisher vorliegenden Daten hoch wirksamer und gut verträglicher Impfstoff stand rasch, wenn auch etwas verspätet (Höhepunkt der Impfstoffproduktion und Auslieferung bzw. Verfügbarkeit zum Verimpfen im Höhepunkt der 2. Krankheitswelle im November 2009) zur Verfügung.

Insofern ist der Erkenntnisgewinn, den die Öffentlichkeit und die Wissenschaft durch die Epidemie 2009/2010 gehabt hat, nicht zu unterschätzen. Man kann davon ausgehen, dass die Welt nach der Erfahrung des vergangenen Jahres besser auch für eine deutlich schwerer verlaufende pandemische Situation gerüstet ist.

Kritisch anmerken muss man, dass es bei der Kommunikation zwischen Wissenschaft, öffentlichem Gesundheitswesen und staatlichen Instanzen eine Reihe von Problemen gegeben hat. Dies fängt mit der Namensgebung des Virus in den Medien (Schweinegrippe) an. Diese Namensgebung induzierte bei vielen Menschen die Vorstellung, dass es sich bei A(H1N1)v 2009 um ein tierpathogenes und nicht humanpathogenes Virus gehandelt hat. Im weiteren Verlauf wurde die Deklaration der Pandemiestufe 6 durch die WHO dahingehend missverstanden, dass hohe Erwartungen an exorbitante Raten schwerer Erkrankter und eine sehr hohe Letalität verknüpft wurden, ohne dass die Grundlage der Definition, nämlich die weltweite Verbreitung eines neuen Virustyps, hierbei gebührend gewürdigt wurde. Selbstkritisch muss darüber hinausgehend festgestellt werden, dass sich insbesondere zu Beginn der Pandemie und in der Vorbereitung der Impfkampagne viele Kolleginnen und Kollegen in den Medien geäußert haben, ohne über eine erkennbare Expertise hinsichtlich der Influenza zu verfügen. Dies hat insbesondere hinsichtlich des zur Verfügung stehenden Impfstoffes zu einer tiefen Verunsicherung der Bevölkerung und daraus resultierender mangelnder Akzeptanz der Impfung geführt. Schließlich war auch das Agieren des Staates, insbesondere hinsichtlich der Beschaffung der Impfstoffe, unglücklich. Die Bevorratung eines anders gearteten Impfstoffes für bestimmte Teile staatlicher Organe als für die gesamte Bevölkerung hat in der Öffentlichkeit zu großen Irritationen geführt und gleichzeitig den Eindruck erweckt, bei dem für die Öffentlichkeit zur Verfügung stehen-



den pandemischen Impfstoff handelte es sich um ein Präparat 2. Klasse. Angesichts der unzureichenden Durchimpfungsrate der Bevölkerung ist dieses besonders zu bedauern. Wir gehen zurzeit davon aus, dass in Deutschland etwas weniger als 10% der Bevölkerung gegen A(H1N1)v 2009 geimpft sind [65]. In Schweden hat die Durchimpfungsrate der Bevölkerung hingegen mehr als 50% erreicht. Somit besteht hier in einem deutlich höheren Ausmaß eine Grundimmunität gegenüber dem neuen Influenza-Virus [71].

Ausblick auf die Saison 2010/2011

Nach Abklingen der pandemischen Welle in den USA und Europa ist es auf der Südhemisphäre nicht zur Entwicklung einer neuen Frühjahrs-Epidemie gekommen. Somit wird zurzeit auch für die Nordhemisphäre nicht mit einer Sommerwelle, verursacht durch A(H1N1)v 2009, gerechnet. Es wird interessant zu beobachten, wie sich die Situation im Winterhalbjahr der Südhemisphäre entwickelt. Hieraus können vermutlich Rückschlüsse auf die Entwicklung der Influenza-Epidemie im Winter 2010/2011 auf der Nordhemisphäre gezogen werden. Da sich nAH1/N1 jedoch in der Saison 2009/2010 weltweit verbreitet und eine große Zahl von Menschen sich infiziert hat, ist das pandemische Potenzial des Virus vermutlich erschöpft. Nach Modellberechnungen des RKI ist davon auszugehen, dass zurzeit durch abgelaufene Infektionen, Impfungen und Kreuzimmunität (bei den > 60-Jährigen) 26–44% der Bevölkerung schützende Antikörperspiegel gegen A(H1N1)v 2009 aufweisen [22]. Zu rechnen ist allerdings damit, dass sich dieses Virus als saisonales Influenza-Virus etabliert. Hinsichtlich der Zusammensetzung eines Impfstoffes für die Saison 2010/2011 wäre es daher wünschenswert, neben A(H1N1)v 2009 eine Impfstoffkomponente zu A/H3N2 und Influenza B hinzuzunehmen. Eine solche Vakzine wird voraussichtlich gemäß Empfehlungen der WHO als trivalente, nicht-adjuvantierte Spaltvakzine angeboten werden. Die STIKO berät derzeit nach den Erfahrungen des vergangenen Jahres über etwaige Erweiterung der Standard-Indikationsgruppen; hier könnten Schwangere oder Personen mit Grunderkrankungen einbezogen werden.

Interessenkonflikte

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- 1 Fedson DS. Was bacterial pneumonia the predominant cause of death in the 1918–1919 influenza pandemic? *J Infect Dis* 2009; 199: 1408–1409
- 2 Starko KM. Salicylates and pandemic influenza mortality, 1918–1919 pharmacology, pathology, and historic evidence. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1405–1410
- 3 Shinde V, Bridges CB, Uyeki TM et al. Triple-reassortant swine influenza A (H1N1) in humans in the United States, 2005–2009. *N Engl J Med* 2009; 360: 2616–2625
- 4 Bastien N, Antonishyn NA, Brandt K et al. Human infection with a triple-reassortant swine influenza A(H1N1) virus containing the hemagglutinin and neuraminidase genes of seasonal influenza virus. *J Infect Dis* 2010; 201: 1178–1182
- 5 Garten RJ, Davis CT, Russell CA et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science* 2009; 325: 197–201
- 6 Lessler J, Reich NG, Cummings DA et al. Outbreak of 2009 pandemic influenza A (H1N1) at a New York City school. *N Engl J Med* 2009; 361: 2628–2636
- 7 Yang Y, Sugimoto JD, Halloran ME et al. The transmissibility and control of pandemic influenza A (H1N1) virus. *Science* 2009; 326: 729–733
- 8 Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S et al. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings. *Science* 2009; 324: 1557–1561
- 9 White LF, Wallinga J, Finelli L et al. Estimation of the reproductive number and the serial interval in early phase of the 2009 influenza A/H1N1 pandemic in the USA. *Influenza Other Respi Viruses* 2009; 3: 267–276
- 10 Libster R, Bugna J, Coviello S et al. Pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Argentina. *N Engl J Med* 2010; 362: 45–55
- 11 Hancock K, Veguilla V, Lu X et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med* 2009; 361: 1945–1952
- 12 Greenbaum JA, Kotturi MF, Kim Y et al. Pre-existing immunity against swine-origin H1N1 influenza viruses in the general human population. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 20365–20370
- 13 Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z et al. Clinical Aspects of Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Virus Infection. *N Engl J Med* 2010; 362: 1708–1719
- 14 Itoh Y, Shinya K, Kiso M et al. In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature* 2009; 460: 1021–1025
- 15 Munster VJ, de Wit G, van den Brand JM et al. Pathogenesis and transmission of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza virus in ferrets. *Science* 2009; 325: 481–483
- 16 Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA et al. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *N Engl J Med* 2009; 361: 674–679
- 17 Mauad T, Hajjar LA, Callegari GD et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 72–79
- 18 Robert-Koch-Institut. Influenza. <http://www.rki.de/influenza>; Stand: 2010
- 19 Jain S, Kamimoto L, Bramley AM et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. *N Engl J Med* 2009; 361: 1935–1944
- 20 Louie JK, Acosta M, Winter K et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA* 2009; 302: 1896–1902
- 21 Garske T, Legrand J, Donnelly CA et al. Assessing the severity of the novel influenza A/H1N1 pandemic. *BMJ* 2009; 339: b2840
- 22 ECDC. ECDC pandemic flu. <http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/h1n1/pages/home.aspx>; Stand: 2010
- 23 CDC. CDC flu view. <http://www.cdc.gov/flu/weekly/>; Stand: 2010
- 24 Haas W. Pandemieplanung. In: Haas W, Hrsg. *Influenza*. München: Urban&Fischer; 2009: 209–230
- 25 WHO. Pandemic (H1N1) 2009 -update 94. http://www.who.int/crs/2010_04_01/en/index.html; Stand: 2010
- 26 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: 1100–1108



- 27 Ross T, Zimmer S, Burke D et al. Seroprevalence Following the Second Wave of Pandemic 2009 H1N1 Influenza. *PLoS Curr Influenza* 2010; RRN1148
- 28 Neumann G, Noda T, Kawaoka Y. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature* 2009; 459: 931–939
- 29 Baz M, Abed Y, Papenburg J et al. Emergence of oseltamivir-resistant pandemic H1N1 virus during prophylaxis. *N Engl J Med* 2009; 361: 2296–2297
- 30 WHO. WHO guidelines for pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza. http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_use_antivirals; Stand: 2010
- 31 Gaur AH, Bagga B, Barman S et al. Intravenous zanamivir for oseltamivir-resistant 2009 H1N1 influenza. *N Engl J Med* 2010; 362: 88–89
- 32 Schaberg T, Bauer T, Dalhoff K et al. Management of a new influenza A/H1N1 virus pandemic within the hospital. Statement of the German Society of Pneumology – 2010 update. *Pneumologie* 2010; 64: 124–129
- 33 Blyth CC, Iredell JR, Dwyer DE. Rapid-test sensitivity for novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 361: 2493
- 34 Cauchemez S, Donnelly CA, Reed C et al. Household transmission of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus in the United States. *N Engl J Med* 2009; 361: 2619–2627
- 35 De Serres G, Rouleau I, Hamelin ME et al. Contagious period for pandemic (H1N1) 2009. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 783–788
- 36 To KK, Chan KH, Li IW et al. Viral load in patients infected with pandemic H1N1 2009 influenza A virus. *J Med Virol* 2010; 82: 1–7
- 37 To KK, Hung IF, Li IW et al. Delayed clearance of viral load and marked cytokine activation in severe cases of pandemic H1N1 2009 influenza virus infection. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 850–859
- 38 Cao B, Li XW, Mao Y et al. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *N Engl J Med* 2009; 361: 2507–2517
- 39 Perez CM, Ferrer M, Labarca JA. Pandemic (H1N1) 2009 reinfection, Chile. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 156–157
- 40 Schaberg T. Klinische Präsentation der Influenza beim Erwachsenen. In: Haas W, Hrsg. *Influenza*. München: Urban & Fischer; 2009: 155–166
- 41 Miller RR III, Markewitz BA, Rolfs RT et al. Clinical findings and demographic factors associated with ICU admission in Utah due to novel 2009 influenza A(H1N1) infection. *Chest* 2010; 137: 752–758
- 42 Gill JR, Sheng ZM, Ely SF et al. Pulmonary pathologic findings of fatal 2009 pandemic influenza A/H1N1 viral infections. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 235–243
- 43 Gomez-Gomez A, Magana-Aquino M, Garcia-Sepulveda C et al. Severe pneumonia associated with pandemic (H1N1) 2009 outbreak, San Luis Potosi, Mexico. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 27–34
- 44 Palacios G, Hornig M, Cisterna D et al. Streptococcus pneumoniae coinfection is correlated with the severity of H1N1 pandemic influenza. *PLoS One* 2009; 4: e8540
- 45 Perez-Padilla R, de la Rosa-Zambon D, Ponce de Leon S et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009; 361: 680–689
- 46 ANZIC Influenza Investigators and Australasian Maternity Outcomes Surveillance System. Critical illness due to 2009 A/H1N1 influenza in pregnant and postpartum women: population based cohort study. *BMJ* 2010; 340: c1279
- 47 Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, Honein MA. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med* 2010; 362: 27–35
- 48 Mangtani P, Mak TK, Pfeifer D. Pandemic H1N1 infection in pregnant women in the USA. *Lancet* 2009; 374: 429–430
- 49 Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA* 2010; 303: 1517–1525
- 50 Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009; 374: 451–458
- 51 Yamaguchi K, Hisano M, Isojima S. Relationship of Th1/Th2 cell balance with the immune response to influenza vaccine during pregnancy. *J Med Virol* 2009; 81: 1923–1928
- 52 Davies A, Jones D, Bailey M et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* 2009; 302: 1888–1895
- 53 Kumar A, Zarychanski R, Pinto R et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009; 302: 1872–1879
- 54 Lister P, Reynolds F, Parslow R et al. Swine-origin influenza virus H1N1, seasonal influenza virus, and critical illness in children. *Lancet* 2009; 374: 605–607
- 55 Webb SA, Pettila V, Seppelt I et al. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med* 2009; 361: 1925–1934
- 56 Webb SA, Seppelt IM. Pandemic (H1N1) 2009 influenza („swine flu“) in Australian and New Zealand intensive care. *Crit Care Resusc* 2009; 11: 170–172
- 57 WHO. WHO: Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009. http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management/en/index.html; Stand: 2010
- 58 Pfeleiderer M. Influenzaimpfstoffe. In: Haas W, Hrsg. *Influenza*. München: Urban & Fischer; 2009: 111–137
- 59 Heining J. Möglichkeiten und Strategien der Impfprävention. In: Haas W, Hrsg. *Influenza*. München: Urban & Fischer; 2009: 139–153
- 60 De Villiers PJ, Steele AD, Hiemstra LA et al. Efficacy and safety of a live attenuated influenza vaccine in adults 60 years of age and older. *Vaccine* 2009; 28: 228–234
- 61 Jefferson TO, Rivetti D, Di PC et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD001269
- 62 Arnou R, Icardi G, De DM et al. Intradermal influenza vaccine for older adults: a randomized controlled multicenter phase III study. *Vaccine* 2009; 27: 7304–7312
- 63 Leroux-Roels I, Roman F, Forgy S et al. Priming with AS03 A-adjuvanted H5N1 influenza vaccine improves the kinetics, magnitude and durability of the immune response after a heterologous booster vaccination: an open non-randomised extension of a double-blind randomised primary study. *Vaccine* 2010; 28: 849–857
- 64 Roman F, Vaman T, Gerlach B et al. Immunogenicity and safety in adults of one dose of influenza A H1N1v 2009 vaccine formulated with and without AS03A-adjuvant: preliminary report of an observer-blind, randomised trial. *Vaccine* 2010; 28: 1740–1745
- 65 Paul-Ehrlich-Institut. Pandemische (H1N1) 2009-Influenza. <http://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/impf-fach/schweineinfluenza/schweineinfluenza-node.html>; Stand: 2010
- 66 Clark TW, Pareek M, Hoschler K et al. Trial of 2009 influenza A (H1N1) monovalent MF59-adjuvanted vaccine. *N Engl J Med* 2009; 361: 2424–2435
- 67 Vesikari T, Groth N, Karvonen A et al. MF59-adjuvanted influenza vaccine (FLUAD) in children: safety and immunogenicity following a second year seasonal vaccination. *Vaccine* 2009; 27: 6291–6295
- 68 Greenberg ME, Lai MH, Hartel GF et al. Response to a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine. *N Engl J Med* 2009; 361: 2405–2413
- 69 European Food Safety Agency. Quecksilber. <http://www.efsa.europa.eu/de/press/news/contam040318.htm>; Stand: 2010
- 70 European Medicines Agency. Update on pandemic medicines. www.emea.europa.eu; Stand: 2010
- 71 Swedish MAP. MAP Safety Report. <http://www.lakemedelsverket.se/english/All-news/NYHETER-2009/Summary-of-ADR-reports-in-Sweden-with-Pandemrix->; Stand: 2010

CME-Fragen Die Influenza-Pandemie der Saison 2009/2010

1 Welches Charakteristikum pandemischer Viren trifft auf A(H1N1)v 2009 nicht zu?

- A antigener Shift
- B hohe Transmissionsrate
- C vermehrtes Auftreten von schweren Krankheitsverläufen in der Population der > 65-Jährigen
- D Auftreten außerhalb der klassischen Grippesaison
- E Auftreten in immunologisch naiven Populationen

2 Die Reproduktionszahl (Ro) der Neuen Influenza A(H1N1)v 2009 lag bei

- A 0,1 – 0,5
- B 1,1 – 1,8
- C 2,0 – 3,0
- D 1 – 1,2
- E > 3,0

3 Welche Aussage ist nicht korrekt: Auf dem Höhepunkt der Pandemie lag die Nachweisrate von A(H1N1)v 2009

- A bei den 0- bis 1-Jährigen bei 27%
- B bei den 2- bis 4-Jährigen bei 34%
- C bei den 5- bis 14-Jährigen bei 62%
- D bei den 15- bis 34-Jährigen bei 44%
- E bei den > 60-Jährigen bei 50%

4 Welche Aussage ist richtig? Der Höhepunkt der Pandemie in Deutschland lag

- A zwischen der 29. und 35. Kalenderwoche 2009.
- B zwischen der 35. und 43. Kalenderwoche 2009.
- C zwischen der 43. und 52. Kalenderwoche 2009.
- D in der 2. Kalenderwoche 2010.
- E nach der 4. Kalenderwoche 2010.

5 Der Goldstandard zum Virusnachweis bei Influenza-Pandemien ist:

- A Influenza A-Antigen-Schnelltest
- B RT-PCR
- C Viruskultur
- D serologischer Nachweis von Antikörpern
- E die indirekte Immunfluoreszenz

6 Welche Symptomatik oder welche klinischen Befunde waren untypisch für eine A(H1N1)v 2009-Infektion?

- A Erbrechen und Diarrhoe
- B diffuse Schleimhautblutungen
- C Fieber
- D Pneumonien
- E Hepatopathien

7 Welches ist keine typische Risikopopulation für einen schweren Krankheitsverlauf bei der A(H1N1)v 2009-Infektion?

- A Asthmatiker
- B Schwangere
- C Säuglinge und Kleinkinder
- D übergewichtige Patienten (BMI > 30)
- E untergewichtige Patienten

8 Während der Pandemie war das Influenzavirus A(H1N1)v 2009 immer sensibel gegenüber

- A Zanamivir
- B Oseltamivir
- C Amantadin
- D Oseltamivir und Amantadin
- E Zanamivir und Oseltamivir

9 Welcher Impfstoff hat keine klinische Schutzwirkung gegenüber A(H1N1)v 2009?

- A Pandemrix®
- B Fluat
- C Celvapan
- D nicht-adjuvantierte A(H1N1)v 2009-Vakzine
- E trivalente Spaltvakzine der Saison 2009/2010

10 Welche unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind nach der Impfung mit Pandemrix® häufig beobachtet worden?

- A Guillain-Barré-Syndrom
- B Hämolysen
- C Paresen
- D Todesfälle
- E verstärkte Lokalreaktionen

CME.thieme.de

CME-Teilnahme

- ▶ Viel Erfolg bei Ihrer CME-Teilnahme unter <http://cme.thieme.de>
- ▶ Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für eine CME-Teilnahme verfügbar.
- ▶ Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, unter <http://cme.thieme.de/hilfe> finden Sie eine ausführliche Anleitung.