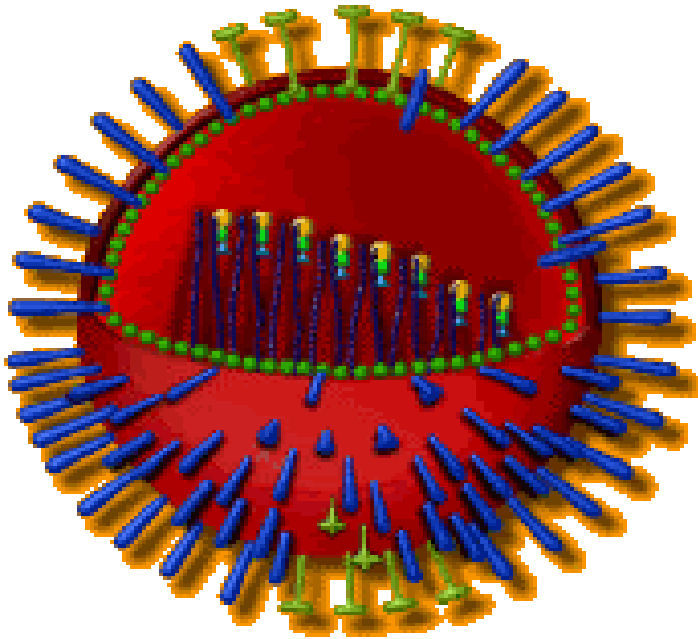


Influenza



Udo Buchholz ^{1,2}

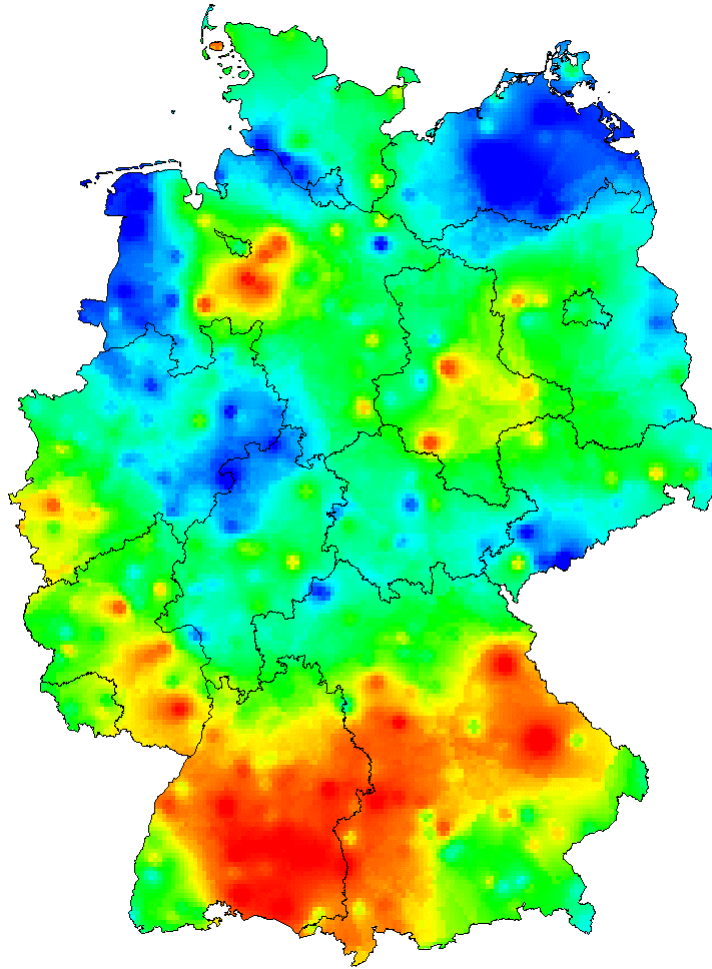
Helmut Uphoff ²

Walter Haas ^{1,2}

¹ Abteilung für Infektionsepidemiologie,
Robert Koch-Institut

² Arbeitsgemeinschaft Influenza

Epidemiologie



Wie gefährlich ist die Influenza?

- **Jährlich sterben in Deutschland (im Durchschnitt) 5000-8000 Menschen an Influenza**
- **Zum Vergleich (Statist. Jahrbuch, Daten aus 2000):**
 - **580 AIDS-Todesfälle**
 - **497 Tuberkulose-Todesfälle**
 - **7747 Tote durch Auto-Unfälle**

Krankenhauseinweisungen und Arbeitsunfähigkeiten durch Influenza

- **Krankenhauseinweisungen:
10.000 - 20.000 pro Influenza-Saison**
- **Arbeitsunfähigkeiten bei den 16-60
Jährigen:**

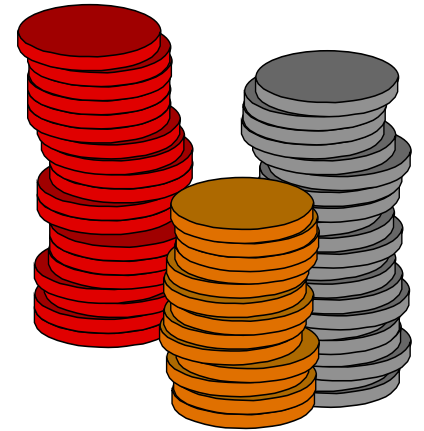
1999/00:	1.6 Millionen
2000/01:	1.1 Millionen
2001/02:	0.8 Millionen

Ökonomische Folgen

Volkswirtschaft:

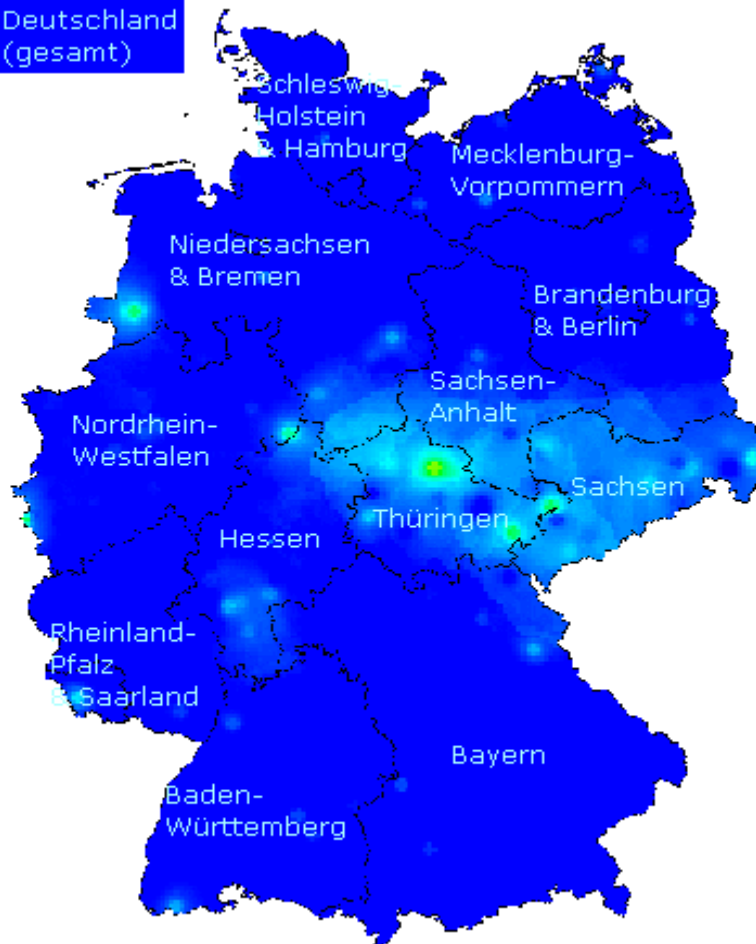
**z.B. im Jahr 1995/96 verursachte
ökonomische Kosten durch Influenza:**

ca. 1.1 Milliarden Euro





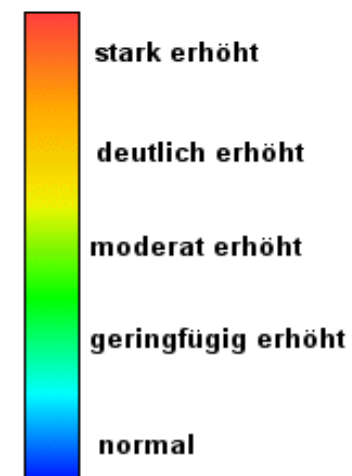
Deutschland
 (gesamt)




im Virus- und Bakterien-Serviceindex (BSI) einen
 Verweis auf das Archiv der Wochenberichte
 einschließlich des aktuellen Wochenberichts. Die
 detaillierten regionalen und bundesweiten Profile
 Daten und Graphen sind über die Links zu den 12
 AGI-Regionen in der Karte zu erreichen bzw. im
 blauen Kasten für ganz Deutschland.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Woche 16:

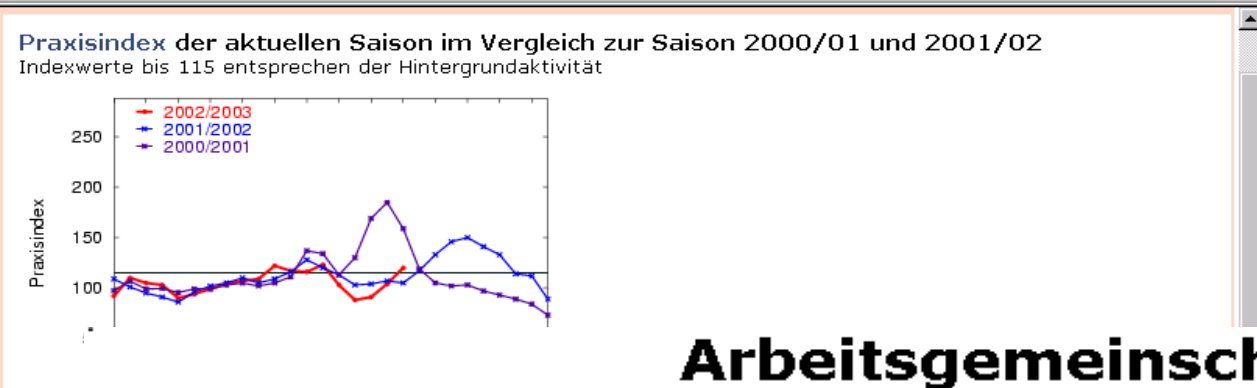
Die Aktivität der akuten respiratorischen
 Erkrankungen (ARE) geht weiter zurück. In allen
 Regionen sind die Erkrankungszahlen auf ein für
 Jahreszeit übliches Maß zurückgegangen. In den
 NRZ wurden in der 16. KW bisher 2 Influenza B V
 nachgewiesen.



www.influenza.rki.de/agi

- Was ist die AGI?
 - Wochenberichte
 - Saisonabschlussberichte
 - Impfung
 - Zirkulierende Viren
 - Fachausdrücke
 - Links
 - Kontakt
- 

- Deutschland (gesamt)**
- Baden- Württemberg
- Bayern
- Brandenburg & Berlin
- Hessen
- Mecklenburg- Vorpommern
- Niedersachsen & Bremen
- Nordrhein- Westfalen
- Rheinland- Pfalz & Saarland
- Sachsen
- Sachsen- Anhalt
- Schleswig- Holstein & Hamburg
- Thüringen



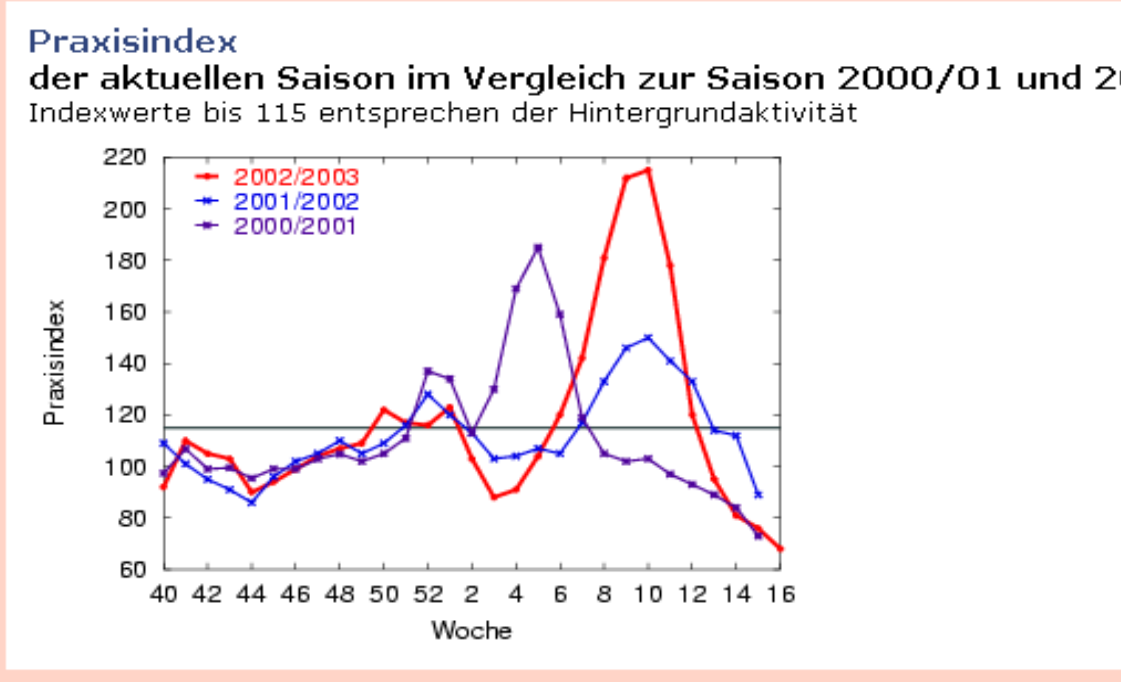
Arbeitsgemeinschaft Influenza

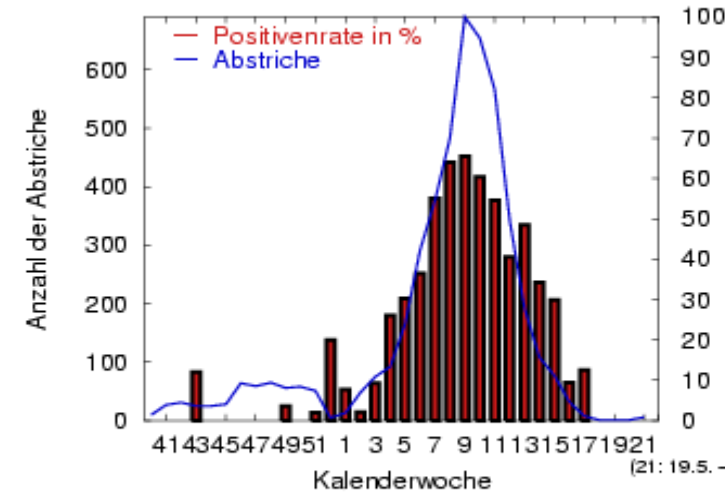
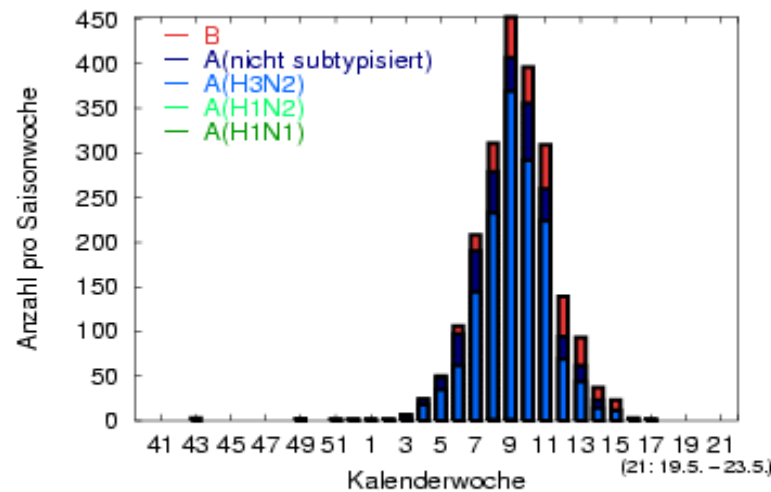
- Konsultationen / 100.000 Einwohner
- AGI-Home
- Was ist die AGI?
- Wochenberichte
- Saisonabschlussberichte
- Impfung
- Zirkulierende Viren
- Fachausdrücke
- Links
- Kontakt



- Deutschland (gesamt)**
- Baden-Württemberg
- Bayern
- Brandenburg & Berlin
- Hessen

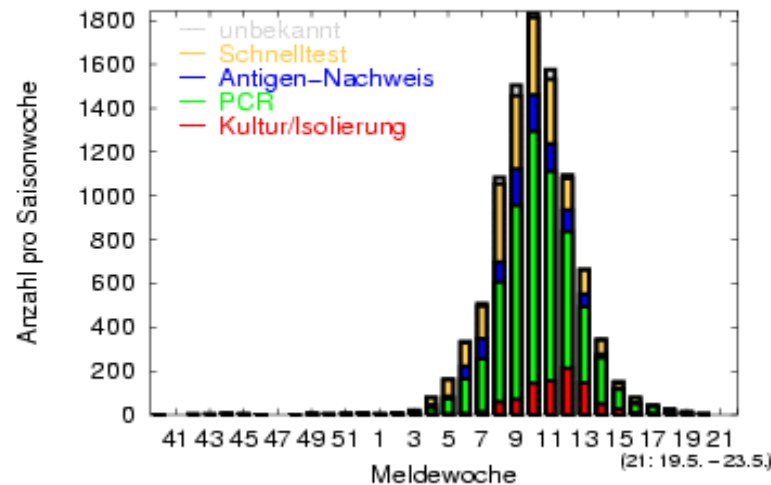
Deutschland (gesamt)





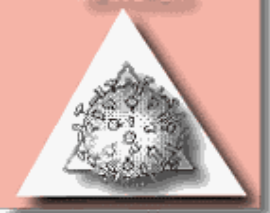
Bemerkung: Bei geringem Aufkommen an Abstrichen sind relativ große Schwankungen der Positivenrate möglich und sollten bei der Interpretation einbezogen werden. Bitte beachten Sie, dass sich die dargestellten Werte der aktuellen und letzten Woche durch tägliche Aktualisierung der Ergebnisse noch ändern können.

Melddaten gemäß Infektionsschutzgesetz

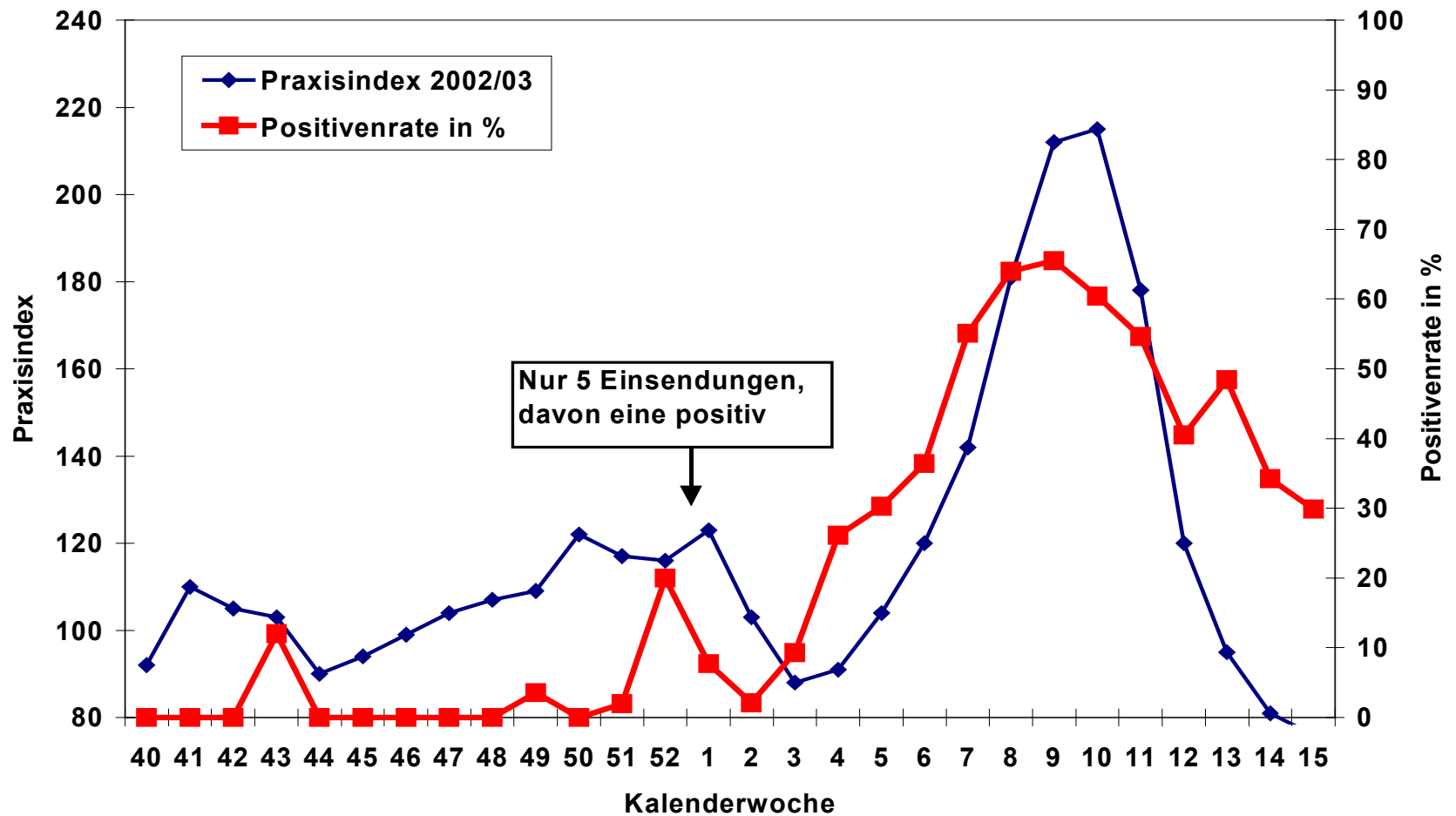


Bemerkung: Die IfSG-Daten beinhalten Nachweise durch Antigen-Tests, kulturelle Isolierung und Polymerasekettenreaktion (PCR). In den NRZ erbrachte Virusnachweise gehen in die IfSG-Melddaten mit ein. Beginn der Saison, wenn eine Viruszirkulation noch nicht mit Kultur oder PCR nachgewiesen wurde, ist bei der Interpretation zu berücksichtigen, dass aufgrund der geringen Spezifität Antigen-Tests häufig falsch positiv können.

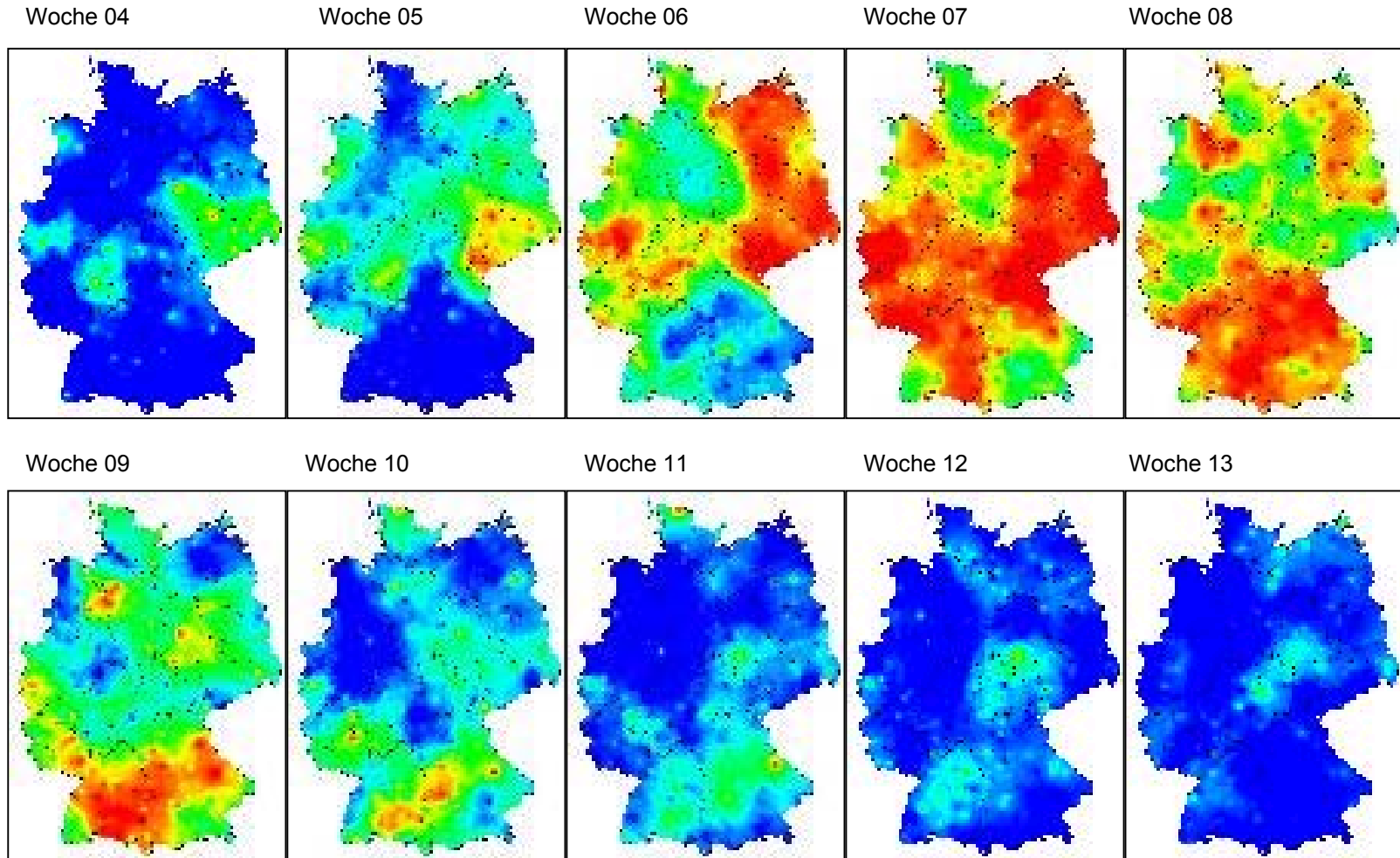
ARBEITSGEMEINSCHAFT
INFLUENZA



Positivenrate (Viruszirkulation) und Praxisindex (Erkrankungen) während der Saison 2002/03



Regionale Ausbreitung der Influenza; Beispiel: Woche 04 bis 13, 2003



Stärke der Saison 2002/2003

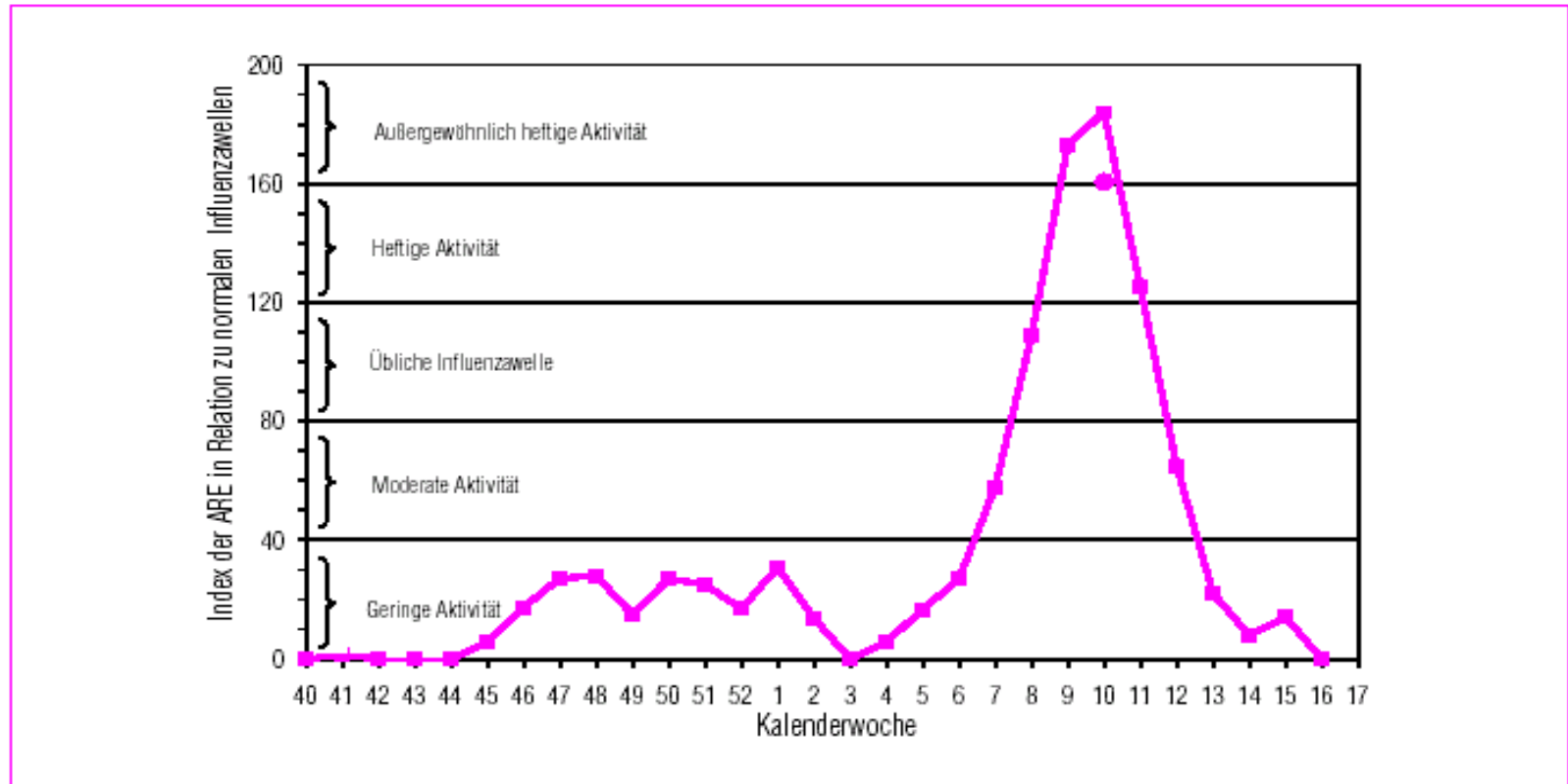


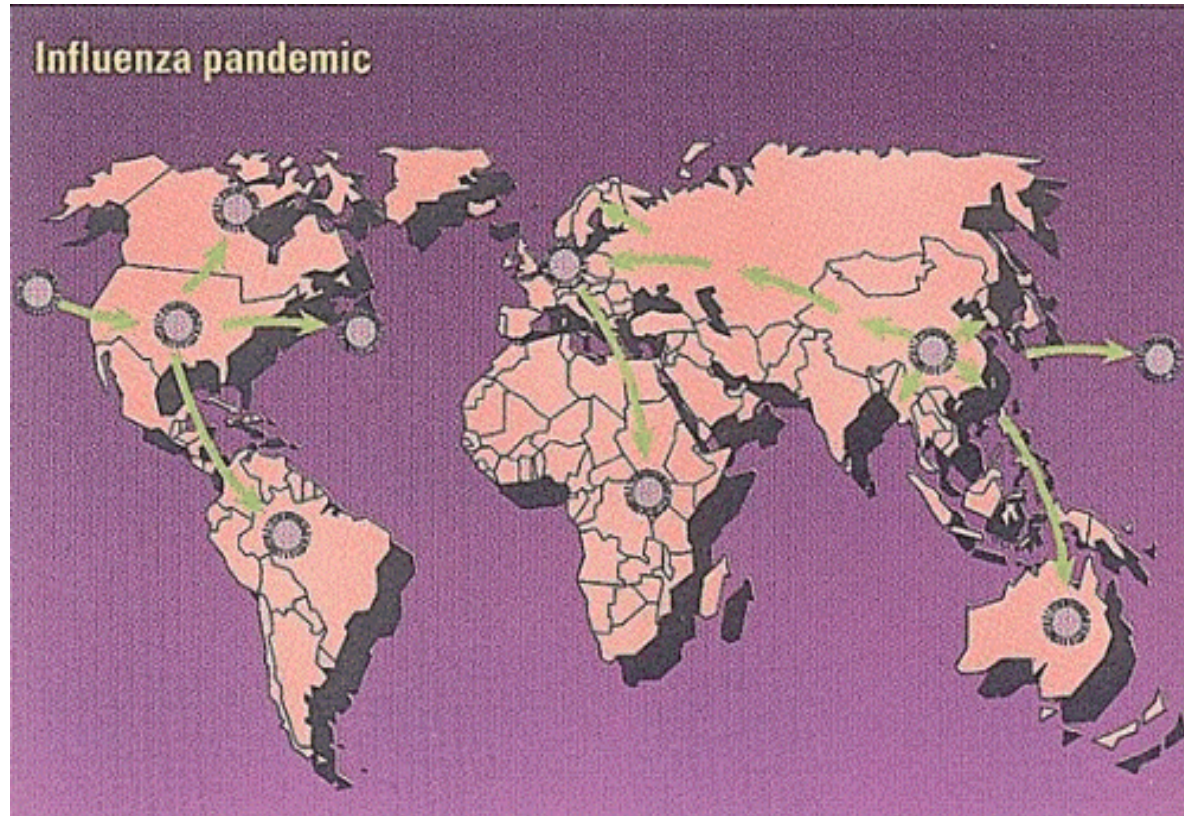
Abb. 9: EISS-Index in der Saison 2002/03. Der EISS-Index ist ein Indikator der Aktivität von ARE in Deutschland; 0 bedeutet keine erhöhte Aktivität, 100 (plus/minus 20) bedeutet eine Morbiditätserhöhung, wie sie in den Wochen mit höchster Aktivität in einer üblichen Influenza-Welle auftritt. Der Punkt stellt den Mittelwert der drei Peakwochen dar.

Geschätzte Auswirkungen der starken Influenza-Aktivität während der Saison 2002/03

- **Etwa 4,5 bis 5 Millionen zusätzliche Erkrankungen (d.h. jeder 16-te!)**
- **Mindestens 1,5 bis 2 Millionen zusätzliche Arbeitsunfähigkeiten bei den 16- bis 60-Jährigen**
- **Etwa 20.000 bis 30.000 zusätzliche Hospitalisierungen**
- **Nach vorläufigen Schätzungen etwa 12.000 bis 20.000 zusätzliche Todesfälle**

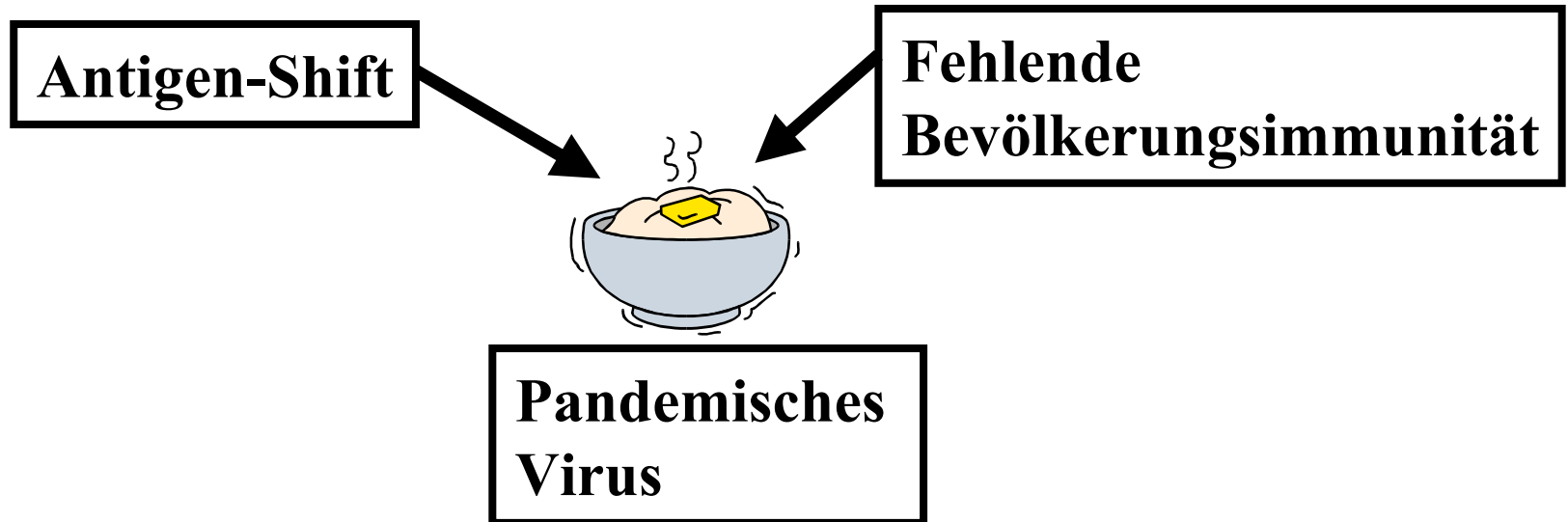


Pandemie



Pandemien

- **Pandemie = weltumspannende Epidemie**
- **„Zutaten“/Voraussetzungen einer Pandemie:**



4 Pandemien im 20. Jahrhundert



- **1918 „Spanische Grippe“ (A/H1N1):**
20- 40 Millionen Tote (mehr Tote als im gesamten 1. Weltkrieg)
- **1957 „Asiatische Grippe“ (A/H2N2)**
- **1968 „Hongkong Grippe“ (A/H3N2)**
- **1977 Wiederauftreten des A/H1N1:**
seither Ko-zirkulation mit A/H3N2



„Fast-Pandemie“

- **1997 „Vogelgrippe“ (A/H5N1):**
 - Übertragung erfolgte direkt von Vogel zu Mensch, d.h. ohne das Schwein als Mediator
 - 18 Menschen hospitalisiert, 6 Menschen starben
 - Schlachtung von 1,5 Millionen Hühnern beendete den Ausbruch



2003 „Vogelgrippe“ (A/H5N1) in Südchina

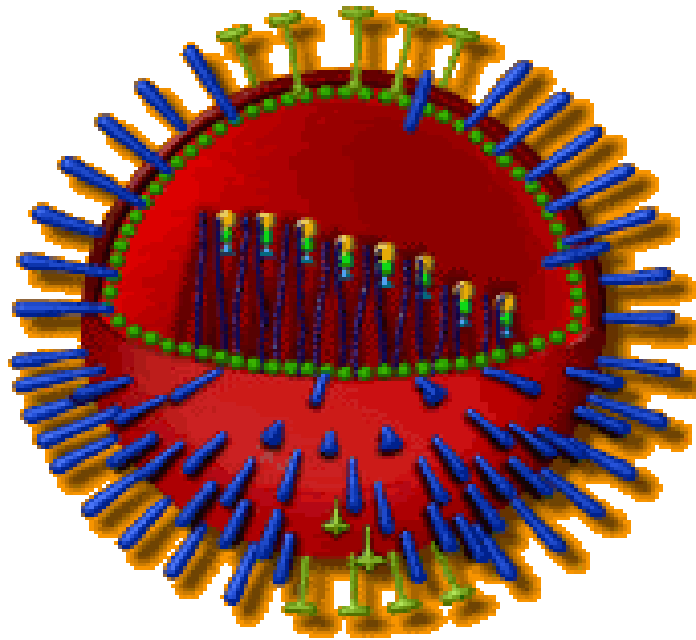
- **Familie aus Hongkong reiste am 25. Februar nach Fujian**
- **4 Familienmitglieder erkrankten mit Influenza-Symptomen und Pneumonie**
- **2 verstarben**
- **2 x Nachweis von H5N1**
- **Reines „Vogelvirus“, keine Anteile menschlicher Influenzaviren**
- **Keine weiteren Übertragungen**

„Vogelpest“ Niederlande 2003

- **266 Fälle von Konjunktivitis bei Menschen mit Kontakt zu erkranktem Geflügel**
- **34% davon H7N7-positiv getestet**
- **19% H7N7-positiv mit Konjunktivitis und zusätzlichen grippeähnlichen Symptomen (ILI)**
- **In drei Fällen konnte H7N7 im Bindehautabstrich von Kontaktpersonen nachgewiesen werden (Mensch zu Mensch-Übertragung?)**

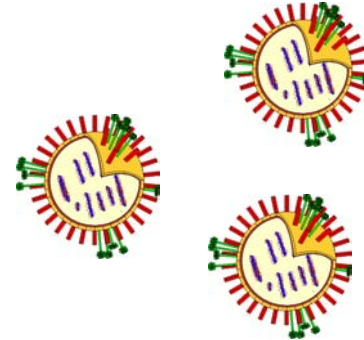


Das Virus



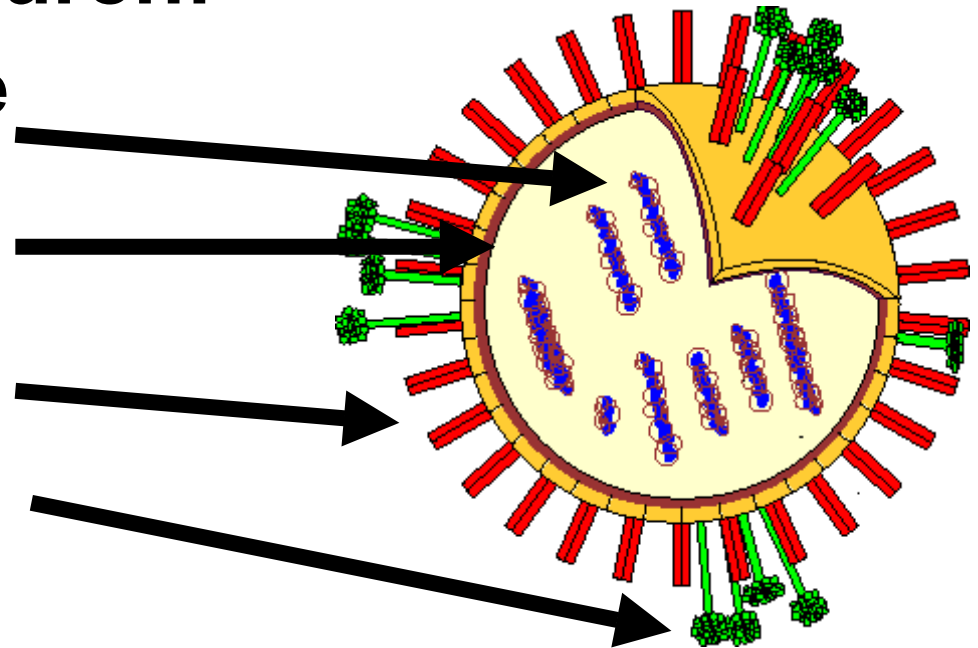
Influenza-Viren

- **Orthomyxoviren**
- **Influenza A kommt bei vielen Tierarten vor:**
 - **Vögel, v.a. Wasservögel**
 - **Schwein**
- **Influenza ist daher eine Zoonose**



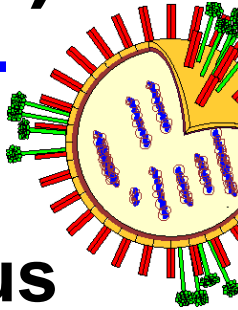
Influenza-Viren: „Anatomie“

- 4 wichtige Strukturen:
 - 8 RNA-Segmente
 - Matrix Protein
 - Hämagglutinin
 - Neuraminidase



Influenza-Viren: „Anatomie“ (2)

- **4 wichtige Funktionen:**
 - **8 RNA-Segmente: „Bauplan“ für das Virus**
 - **Matrix Protein (M1, M2)**
 - **Hämagglutinin: Anheftung an die Wirtszelle**
 - **Neuraminidase: Freisetzen neugebildeter Viren aus der Zelle**



Nomenklatur

Typ	Subtyp	Variante (Ort/Labornummer/Jahr)
A	/ H3N2 /	Sachsen/145/02
B*	/	Hamburg/44/03

* = Bei Influenza B Viren gibt es keine Subtypen



Antigen-Drift

- **Antigen-Drift: laufende Änderung des genetischen Codes durch Punktmutationen**
- **Deshalb müssen die Impfstämme jede Saison von der WHO neu angepasst werden**



Hämagglutinin

Antigen-Shift

- **Neuzusammensetzung („Reassortment“)
ganzer Gensegmente**
- **Direktes Überspringen der Spezies-
Barriere (Tier-Mensch)**
- **Gravierende Mutation (theoretisch)**

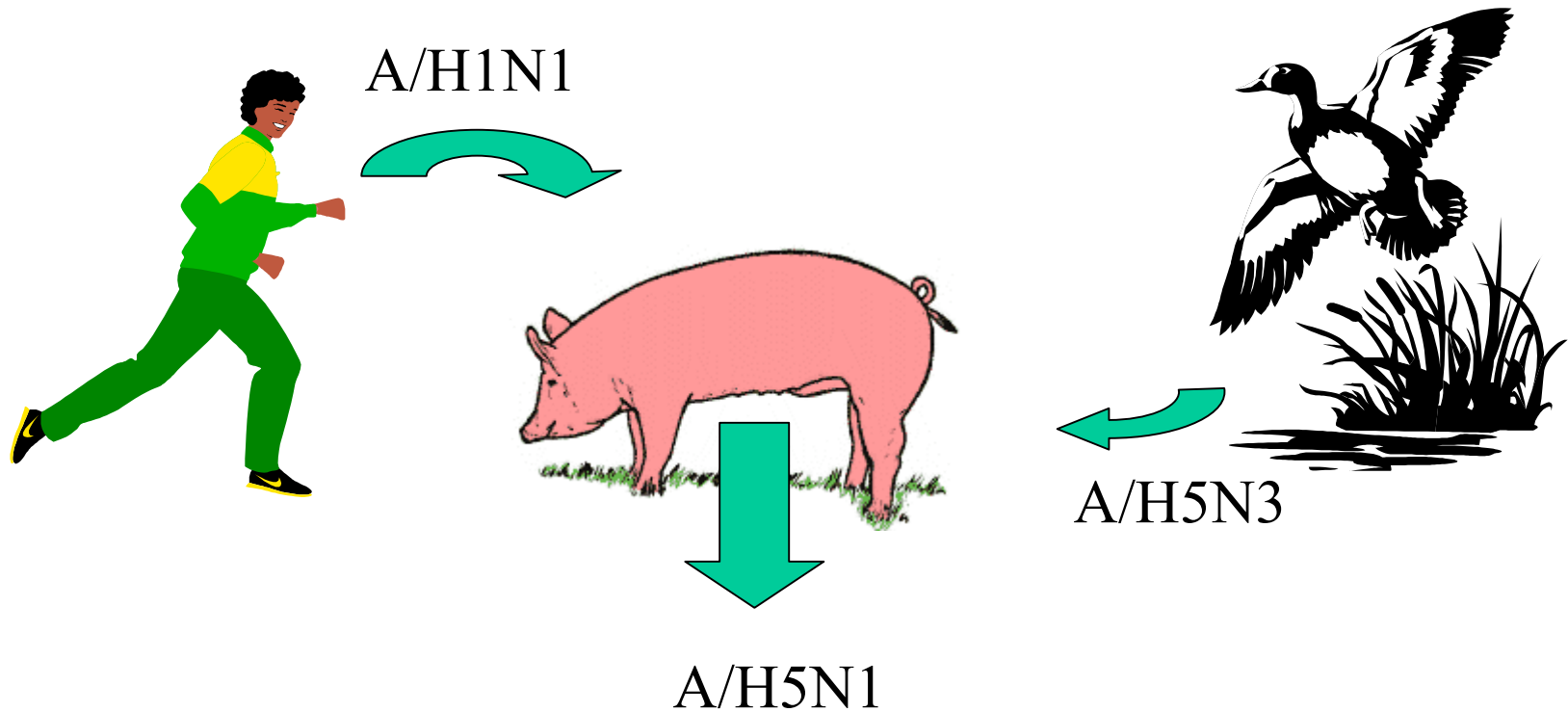


Antigen-Shift

- Reassortment:
Infektion eines Schweines („mixing vessel“) oder eines Menschen
- gleichzeitig mit humanem und Vogel-Influenza-Virus
- Fiktives Beispiel:
 $A/H1N1 + A/H5N3 = A/H5N1$



Antigen-Shift



Klinik



Influenza-typische Symptomatik

- **Klinik (= „influenza-like illness“, kurz ILI):**
 - **Plötzlicher Beginn**
 - **Fieber**
 - **Husten**
 - **Muskel-, Glieder-, Kopfschmerzen**
- **Außerhalb der Influenza-Saison wenig spezifisch**
- **Während Influenza-Welle hohe Treffsicherheit (bis über 50%)**

Grenzen der Spezifität von ILI

- **Andere Erreger, die sich ähnlich manifestieren können (z.B. RSV, Parainfluenza, Coxsackie)**
- **Symptomatik kann bei Kindern und Älteren untypisch sein (z.B. Durchfall bei Kindern, kein Fieber bei Älteren)**
- **Unterschiede durch zirkulierenden Virusstamm (z.B. in Saison 2000/01 Influenza-untypische Präsentation)**



Influenza-Schutzimpfung



Prävention der Influenza

- In der Prävention der Influenza steht die Schutzimpfung an erster Stelle
- Vorteile der Impfung:
 - (1) kosteneffektiv,
 - (2) schützt vor Krankheit für die ganze Saison,
 - (3) gute Verträglichkeit
 - (4) kein Problem der Resistenzentwicklung

Influenza-Impfstoff

- Wird jede Saison neu zusammengesetzt
- Enthält Bestandteile von 3 Virusstämmen:
- A/H1N1
- A/H3N2
- B
- Impfstoff besteht aus gespaltenem, also nicht lebensfähigem, Virus
- **Somit kann der Impfstoff keine Influenza hervorrufen!**



Schritte der Impfstoffherstellung

- **Februar: WHO entscheidet über Impfstoffzusammensetzung**
- **Test, welche Variante sich für die Impfstoffproduktion am besten eignet**
- **Produktion des Impfstoffs**
- **Studie zur Verträglichkeit und Wirksamkeit**
- **Zulassung durch Paul Ehrlich-Institut**
- **Auslieferung, sobald genügend Impfstoff produziert ist (August oder September)**



Impfstoff-Effektivität

- **Bei medizinischem Personal:**
 - **88% für Influenza A, 89% für Influenza B (Wilde JA; JAMA 1999)**
- **Bei der älteren Bevölkerung**
 - **53% effektiv in der Verhinderung von Pneumonien (Gross P; Ann Int Med 1995)**
 - **68% Schutz vor Tod (dto.)**

Nebenwirkungen der Impfung

- **Häufigere Nebenwirkungen:**
 - Lokales Erythem
 - Schmerzhaftes Injektionsstelle
 - Leichtes Fieber
 - Abgeschlagenheit
- **Gute Verträglichkeit bei asthmatischen Kindern (Nicholson, Lancet 1998)**
 - Bei einem kleinen Teil könnte eine Atemwegs-Widerstandserhöhung auftreten
 - Nutzen überwiegt aber bei weitem

Influenza-Impfung: Kontraindikationen

- **Schwere Allergie gegenüber im Impfstoff enthaltenen Stoffen, wie z.B. Hühnereiweiß**
- **Fieberhafte Erkrankung, akuter Infekt (Impfung verschieben)**
- **Akute, behandlungsbedürftige Erkrankung**

„Ich habe mich gegen Grippe impfen lassen und wurde trotzdem krank“

- Mögliche Gründe:**
- Zeit nach Impfung war noch zu kurz, um einen Impfschutz aufzubauen (benötigt etwa 2 Wochen)**
- Atemwegsinfekt durch einen anderen Erreger (RSV, Coxsackie, etc.)**
- Impfstoff war nicht wirksam (z.B. unsachgemäße Lagerung)**
- Patient baute unzureichenden Impfschutz auf (Ältere!)**
- Keine gute Übereinstimmung von Virus und Impfstämmen**
- „Impfversager“**



Ständige Impfkommission am RKI (STIKO): Impf-Empfehlungen für Influenza (1)

- „Standard“: Personen über 60 Jahre
- „Indikationsimpfung“:
Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens
 - wie z.B. chronische Lungen-, Herz-Kreislauf-, Leber- und Nierenkrankheiten, Diabetes und andere Stoffwechselerkrankungen, Immundefizienz, HIV-Infektion - sowie Bewohner von Alters- und Pflegeheimen

Impf-Empfehlungen für Influenza (2)

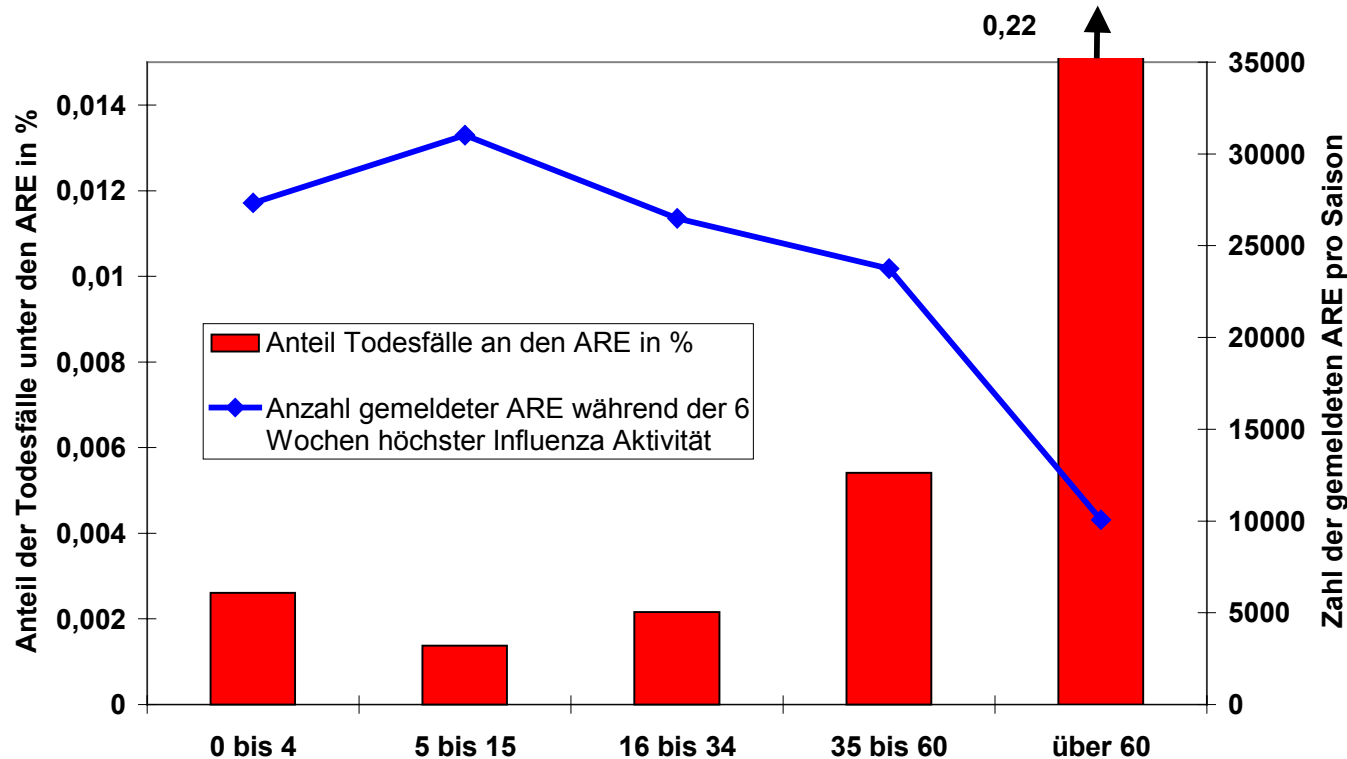
„Berufliches Risiko/Indikationsimpfung“:

- „Personen mit erhöhter Gefährdung, z.B. medizinisches Personal, Personen in Einrichtungen mit umfangreichem Publikumsverkehr sowie Personen, die als mögliche Infektionsquelle für von ihnen betreute ungeimpfte Risikopersonen fungieren können“



- „Indikationsimpfung“: Wenn Epidemien auftreten

Warum empfiehlt die STIKO die Impfung ab dem 60. Lebensjahr?



- **Über 60-Jährige haben das höchste Risiko, an Influenza (+ Komplikationen) zu versterben: Anteil Todesfälle pro ARE und Altersgruppe in den 6 Wochen höchster Influenza-Aktivität, Daten gepoolt über die Jahre 1995-2001**

STIKO-Empfehlungen: Medizinisches Personal: „Erhöhte Gefährdung“

- **Häufige Exposition zu Menschen mit Influenza in der Allgemeinbevölkerung (z.B. Angehörige)**
- **und: häufige Exposition zu Patienten mit (oder wegen) Influenza im Krankenhaus**
- **Englische, serologische Studie bei medizinischem Personal: Nach der Influenza-Saison Nachweis von Infektion bei bis zu 23% (Elder, BMJ 1996)**

Medizinisches Personal: „Mögliche Infektionsquelle für von ihnen betreute Risikopersonen“

- **Influenza-Ausbrüche in Altenheimen und Krankenhäusern: nicht selten, aber wahrschl. untererfasst (Salgado; Lancet 2002)**
- **Bei 5/17 nosokomialen Ausbrüchen in der Literatur war medizinisches Personal an der Weiterverbreitung beteiligt (Evans; AJIC 1997)**
- **Mortalität der Bewohner in Altenheimen mit geimpften Mitarbeitern signifikant niedriger als in Altenheimen mit ungeimpften : 10% vs. 17% (Potter ; JID 1997)**

Andere Aspekte der Influenza bei medizinischem Personal

- **Medizinisches Personal arbeitet häufig trotz Erkrankung weiter**
- **Asymptomatische oder leichte Infektionen**



- **59% medizinischen Personals mit serologisch nachgewiesener Influenza konnten sich nicht an eine durchgemachte Grippe erinnern (Elder, BMJ, 1996)**

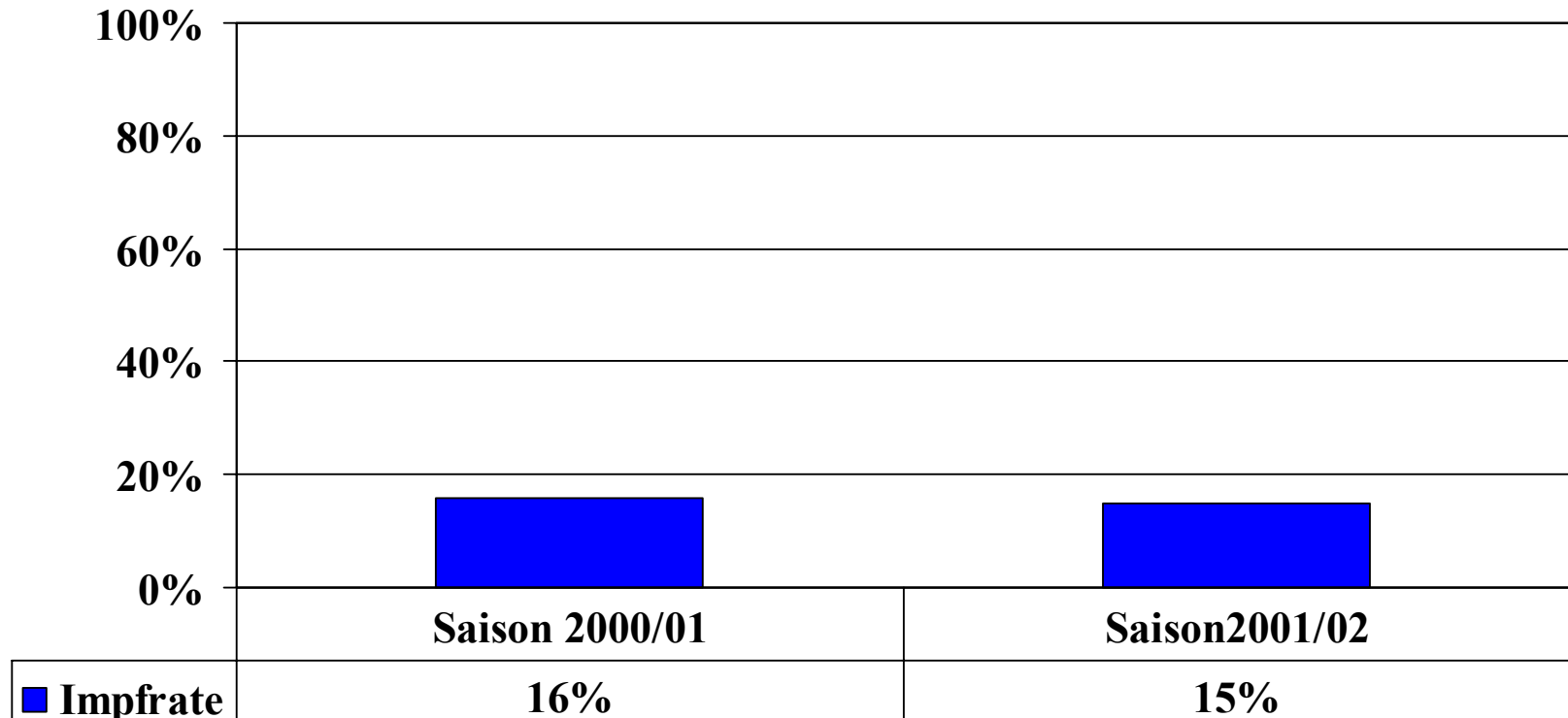
RKI Survey zur Influenza-Impfrate bei medizinischem Personal; 2001

- **34 freiwillig teilnehmende Krankenhäuser des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) November 2001**



- **Fragen zu:**
- **Influenza-Impfung in der Saison 2000/01 und 2001/02**
- **Gründe für Impfung/Nicht-Impfung**
- **Einschätzung des eigenen Risikos, an Influenza zu erkranken und der Impfstoff-Effektivität**

Influenza- Impfrate bei medizinischem Personal



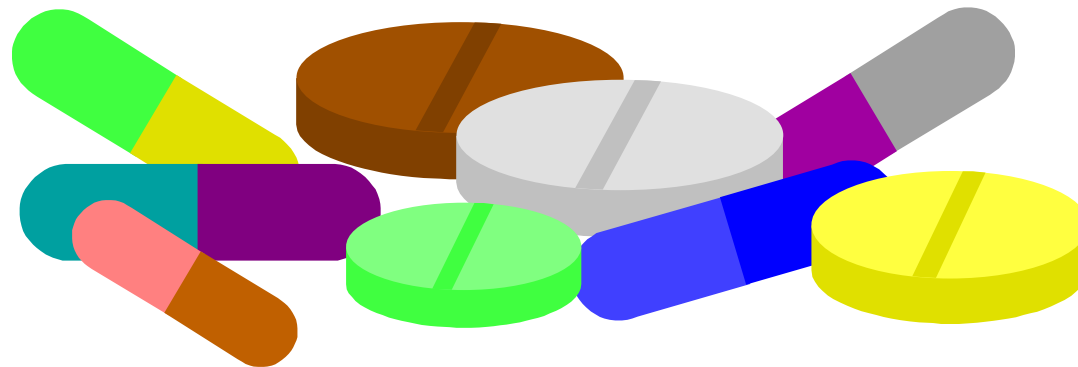
- Impfrate sehr niedrig
- Kein signifikanter Unterschied zwischen Ärzten und Pflegepersonal



Gründe für medizinisches Personal, sich **nicht** impfen zu lassen

- „Nicht notwendig“ (26%)
- „Influenza-Impfung kann eine Grippe verursachen“ (20%)
- „Habe vergessen, mich darum zu kümmern“ (18%)
- „Impfung wurde vom Krankenhaus nicht angeboten“ (16%)
- „Keine Zeit“ (13%)

Anti-Influenza-Medikamente



Anti-Influenza-Medikamente

- **Amantadin: M2-Blocker**
 - **Zanamivir**
 - **Oseltamivir**
- } **Neuraminidasehemmer**

Neuraminidasehemmer

- **Behandlungsbeginn innerhalb 48 h nach Symptombeginn notwendig**
- **Reduzieren Dauer der Erkrankung um ca. 1-2 Tage**
- **Reduktion antibiotikapflichtiger Sekundärkomplikationen (Monto et al; *Vaccine* 21 (2003); Aoki et al *JAC* 51 (2003); Monto et al; *JAC* 44 (1999); Cooper et al *BMJ* Vol 326 (2003))**

Nebenwirkungsspektrum

Wirksamkeit gegen ...	Influenza A	A und B	
Applikation	per os	per inhalationem	per os
Resistenzentwicklung	rasch	bisher selten	
Nebenwirkungen	(1) neurologisch, (2) Magen-Darm Probleme	kann selten Asthma-Anfall auslösen	Übelkeit, Erbrechen

Chemoprophylaxe

- **Amantadin und Oseltamivir sind zur Chemoprophylaxe zugelassen, können aber nicht die Impfung ersetzen**
- **Mögliche Einsatzgebiete: z.B. bei Exposition ungeimpfter Risikopersonen, bei Immunschwäche (z.B. AIDS), oder bei Ausbrüchen (Krankenhaus / Altenheim)**

