

# Influenzapandemieplanung

## Nationaler Influenzapandemieplan

### Teil I: Gemeinsame Empfehlungen des Bundes und der Länder

#### Weiterentwicklung des Pandemieplans

Der vorgelegte Pandemieplan muss kontinuierlich aktualisiert und fortgeschrieben sowie regelmäßig auf seine Umsetzbarkeit hin überprüft werden. Die Expertengruppe „Influenza-Pandemieplanung“ beim RKI sollte deshalb weiter bestehen.

In der inter pandemischen Phase soll eine „Nationale Pandemiekommission“ berufen werden, die im Pandemiefall die Bund-Länder-Koordinierungsgruppe am Bundesministerium des Innern (BMI) fachlich berät.

#### Epidemiologie

Im Fall einer Pandemie, die ihren Ausgang außerhalb Deutschlands hat, soll die Falldefinition der WHO übernommen und an die Situation in Deutschland angepasst werden.

Die vorhandenen Strukturen und personellen Ressourcen auf Bundes- und Länderebene zur Durchführung epidemiologischer Untersuchungen sollten ausgebaut werden.

Zur raschen Untersuchung von Ausbrüchen sollten mobile Teams (Epidemiologen, Kliniker, Mikrobiologen u.a.) auf Bundes- und Länderebene geschaffen bzw. ausgebaut werden, deren Einsatz sich nicht auf die Influenzapandemie beschränkt.

#### Rechtliche Aspekte

Die Möglichkeit von Beschränkungen im Reiseverkehr im Pandemiefall durch die

zuständigen europäischen bzw. internationalen Behörden sollte geprüft werden.

Der Probenversand von pandemischen Erregern muss sichergestellt und ihre Einstufung in die Gefahrenklassen geklärt werden.

Bereits in der inter pandemischen Phase sollten die einschlägigen rechtlichen Bestimmungen hinsichtlich ihrer Anwendung im Pandemiefall überprüft werden.

#### Surveillance

Bedeutung für die Vorbereitung auf eine Influenzapandemie haben (1) vordringlich der langfristige Erhalt und die Stärkung der Routinesurveillance des RKI unter Nutzung vorhandener Laborkapazitäten der Länder, (2) inter pandemisch der Aufbau verstärkter bzw. neu zu etablierender virologischer Surveillancemechanismen, deren Informationen in die Routinesurveillance einfließen, (3) der Aufbau eines Ärztesentinelns unter Nutzung der elektronischen (EDV-gestützten) Patientendokumentation sowie (4) die Etablierung einer zeitnahen Mortalitätssurveillance.

Darüber hinaus ist der Aufbau einer Krankenhaus-basierten Surveillance und der Ausbau des Informationssystems DENIs für das Monitoring der Belastung des Gesundheitswesens zu prüfen.

Ebenfalls wichtige Vorbereitungen vor einer Pandemie sind (1) Studien, die mögliche, v.a. seuchenhygienischen, Maßnahmen im Pandemiefall mit Evidenz untermauern sollen, (2) die Planung und Vorbereitung von Telefon- und (3) Serosurveys.

Ein System zur Überwachung der Zirkulation von Influenzaviren bei Tieren sollte aufgebaut werden.

#### Impfung

Für den Pandemiefall ist die möglichst frühzeitige Verfügbarkeit eines wirksamen Pandemieimpfstoffs vordringlich. Es wird ein Impfstoffkonzept angestrebt, das mit einer Impfdosis auskommt und die rasche Durchimpfung der gesamten Bevölkerung gewährleistet. Die frühzeitige und klare Positionierung hinsichtlich der finanziellen Aspekte dieser Entwicklungsprozesse und anderer Maßnahmen zur Sicherstellung der Versorgung mit einem pandemischen Influenzaimpfstoff wird angestrebt.

Eine bundesweit einheitliche Empfehlung für die Impfpriorisierung bestimmter Berufs-/Bevölkerungsgruppen bei Impfstoffknappheit für den Pandemiefall soll erarbeitet werden. Kriterien für eine weitere Präzisierung aufgrund von epidemiologischen und ethisch/sozialen Gesichtspunkten im Pandemiefall sollen aufgestellt und der „Nationalen Pandemiekommission“ vorgestellt werden.

Eine Steigerung der Durchimpfungsrate gegen Influenza und Pneumokokken in der inter pandemischen Phase, vor allem durch die Erhöhung der Akzeptanz in Risikogruppen, wird empfohlen.

Die STIKO sollte gebeten werden, eine Erweiterung der Impfeempfehlung unter fachlichen Gesichtspunkten zu prüfen.

Eine öffentliche Empfehlung der Influenzaimpfung für alle Personen (§ 20 Abs. 3) durch alle Bundesländer soll erfolgen.

Vom Paul-Ehrlich-Institut soll geprüft werden, ob die Verfahren zur Feststellung der Effektivität und Sicherheit neu zugelassener Pandemie-Impfstoffe für den Pandemiefall ausreichend sind, erweitert werden oder explizit für Pandemie-Impfstoffe formuliert werden sollten.

Die Verteilung des Pandemie-Impfstoffs sollte bundesweit koordiniert nach festgelegten Quoten vom Hersteller an die Länder erfolgen, die Verteilung innerhalb der Bundesländer sollte durch die Länder selbst geregelt werden. Dabei sollten bereits bestehende Strukturen aus der Planung zur Vorbereitung auf bioterroristische Bedrohungen berücksichtigt werden. Die fachliche Koordination der Impfstoff-Verteilung und der Durchführung der Impfungen vor Ort sollte durch den Öffentlichen Gesundheitsdienst (ÖGD) stattfinden.

## Antivirale Arzneimittel

Für den Fall einer Influenzapandemie sollte eine zur Therapie aller an Influenza Erkrankten ausreichende Menge an antiviralen Arzneimitteln zur Verfügung stehen. Als erster Schritt sollte die Therapie von Influenzafällen im Risikokollektiv, beim medizinischen Personal und bei Beschäftigten im Bereich der öffentlichen Sicherheit und Ordnung sichergestellt werden.

Es sollte geprüft werden, ob für Berufsgruppen im ambulanten und klinisch-medizinischen Bereich sowie zur Aufrechterhaltung der öffentlichen Sicherheit und Ordnung eine prophylaktische Versorgung mit antiviralen Arzneimitteln solange bis ein pandemischespezifischer Impfstoff bereitsteht und eine Schutzwirkung erwartet werden kann oder keine entsprechende Gefährdungslage mehr besteht, angestrebt werden soll.

Für die Therapie werden vorrangig orale Neuraminidasehemmer empfohlen.

Die Abgabe antiviraler Medikamente im Bedarfsfall sollte, so lange diese nur begrenzt verfügbar sind, priorisiert erfolgen. Dies sollte auf regionaler Ebene durch den ÖGD koordiniert und kontrolliert geschehen. Die situationsangepasste Möglichkeit der Delegation an Arbeits-/Betriebsmedizinischen Dienste bzw. zentrale Ambulanzen oder Krankenhäuser sollte genutzt werden.

## Vorbereitung der Länder, Gemeinden und Krankenhäuser auf eine Influenzapandemie

Jedes Bundesland und jeder Stadt-/Landkreis sollte einen örtlichen Pandemieplan entwerfen und die bestehenden regiona-

len Katastrophenpläne auf ihre Pandemietauglichkeit hin überprüfen und ggf. anpassen.

Für den Pandemiefall sollten sich die Krisenstäbe aus dem bereits vorhandenen, durch die örtlichen Gesundheitsämter bereits für andere Seuchenlagen geschuldeten Personal der Städte und Gemeinden zusammensetzen, neue Gremien sollten nicht gebildet werden.

Um der Bevölkerung eine verlässliche Orientierung zu geben, sollten grundlegende seuchenrechtliche Entscheidungen und allgemeine Empfehlungen für infektionshygienische Maßnahmen bundesweit auf Empfehlung der „Nationalen Pandemiekommission“ koordiniert werden.

Im Pandemiefall sollen Erkrankte möglichst lange ambulant versorgt werden.

Zur adäquaten Sicherung der stationären Versorgung von Pandemiepatienten sollte in jedem Stadt-/Landkreis in der Notfallplanung der Krankenhäuser die Pandemieproblematik ausreichend berücksichtigt werden.

## Vorbereitung der Krankenhäuser

In den Stadt-/Landkreisen sollten geeignete Krankenhäuser zur Behandlung der Influenzaerkrankten definiert und entsprechende Planungen durchgeführt werden, um rasch Bettenkapazitäten verfügbar zu haben.

Die medizinischen Fachgesellschaften sollten prüfen, inwiefern bereits bestehende klinische Leitlinien in die Vorbereitungen auf eine Influenzapandemie eingebunden werden können bzw. welche neuen Leitlinien noch erstellt werden müssen.

## Kommunikation und Information

Die Information der Bevölkerung im Falle einer Influenzapandemie sollte so dezentral wie möglich auf der Ebene der lokalen Behörden erfolgen.

Damit eine einheitliche Informationspolitik flächendeckend gewährleistet ist, bietet es sich an, dass einheitliche, allgemeine Informationsmaterialien durch das Robert Koch-Institut zur Distribution an die lokalen Gesundheitsbehörden angeboten werden. Diese sollten leicht verständlich sein, Verhaltensmaßnahmen für die Bürger enthalten und auf Folgeinformationen hinweisen.

Allgemeine Informationsmaterialien für die Fachöffentlichkeit sollten bereits in der inter pandemischen Phase z. B. durch die medizinischen Fachgesellschaften, das RKI und PEI vorbereitet werden.

Die angebotenen Informationsmöglichkeiten und -materialien sollten rasch und für die verschiedenen Kommunikationswege verfügbar sein.

Die Kommunikation zwischen Einrichtungen der öffentlichen Gesundheit auf nationaler und internationaler Ebene, aber auch mit den örtlichen Krisenstäben sollte im Vorfeld technisch sichergestellt werden. Eine bundeseinheitliche Regelung zur Sicherstellung der Kompatibilität der Kommunikationsmittel ist hier anzustreben.

## Teil II: Analysen und Konzepte für Deutschland

### Ein Bericht der Expertengruppe „Influenza-Pandemieplanung“ am Robert Koch-Institut

### Mitglieder der Expertengruppe „Influenza-Pandemieplanung“ am Robert Koch-Institut

Dr. Horst-Gerhard Baumeister, Münster, Landesinstitut für den Öffentlichen Gesundheitsdienst des Landes NRW  
Andrea Dobler, Wiesbaden, Hessisches Ministerium des Inneren und für Sport

Dr. Wolf Dombrowsky, Kiel, Christian-Albrecht-Universität

Dr. Gerhard Fell, Hamburg, Institut für Hygiene und Umwelt, Zentrum für Impfmedizin und Infektionsepidemiologie

Oberstarzt Dr. Jürgen Finke, München, Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr

Dr. Petra Graf, München, Landeshauptstadt München, Referat für Gesundheit und Umwelt

PD Dr. Walter Haas, Berlin, Robert Koch-Institut

Dr. Heinz Ulrich Koch, Pirmasens, Kreisverwaltung Südpfalz, Abt. Gesundheit

Dr. Harald Michels, Trier, Gesundheitsamt Trier

Inhaltsverzeichnis

**Autoren des Berichts Influenzapandemieplan**

- 1 Einleitung
  - 1.1 Entstehung des deutschen Pandemieplans
  - 1.2 Ziele des Pandemieplans
  - 1.3 Adressaten des Pandemieplans
  - 1.4 Struktur des Pandemieplans
  - 1.5 Literatur
- 2 Epidemiologie der interpandemischen und pandemischen Influenza
  - 2.1 Aufbau der Influenzaviren und Nomenklatur
  - 2.2 Interpandemische Influenza
    - 2.2.1 Klinik
    - 2.2.2 Virologie und Epidemiologie der interpandemischen Influenza
  - 2.3 Antigendrift und -shift
  - 2.4 Pandemische Influenza
    - 2.4.1 Influenzapandemien im 20. Jahrhundert
    - 2.4.2 Klinik und Epidemiologie der pandemischen Influenza
  - 2.5 Mathematische Modellrechnungen zur Auswirkung einer Influenzapandemie in Deutschland
  - 2.6 Epidemiologisch wichtige Parameter, die zu Beginn einer Pandemie erhoben werden müssen
  - 2.7 Literatur
- 3 Phaseneinteilung der WHO
- 4 Rechtliche Aspekte
  - 4.1 Literatur
- 5 Surveillance
  - 5.1 Status
    - 5.1.1 Vorhandene Strukturen
    - 5.1.2 Syndromische Surveillance
    - 5.1.3 Virologische Surveillance
    - 5.1.4 Meldedaten von Influenzananzeigen nach dem Infektionsschutzgesetz
  - 5.2 Konzeptionelle Überlegungen
    - 5.2.1 Surveillance-Elemente im engeren Sinn
    - 5.2.2 Flankierende und komplementäre Untersuchungen
    - 5.2.3 Surveillance von Influenzaviren bei Tieren
  - 5.3 Literatur
- 6 Impfung
  - 6.1 Status
    - 6.1.1 Durchimpfungsraten
    - 6.1.2 Impfstoff
    - 6.1.3 Effektivität und Sicherheit der Impfung
    - 6.1.4 Produktionskapazität
    - 6.1.5 Zulassung
  - 6.2 Konzepte
    - 6.2.1 Pandemische Vakzine
    - 6.2.2 '3-zu-1 Szenario' und Durchimpfungsraten in der interpandemischen Phase
    - 6.2.3 Impfstrategie im Pandemiefall
    - 6.2.4 Pneumokokkenimpfung
  - 6.3 Literatur

- 7 Antivirale Arzneimittel
  - 7.1 Status
    - 7.1.1 Antivirale Stoffe
    - 7.1.2 Wirkmechanismen
    - 7.1.3 Therapeutische Wirksamkeit
    - 7.1.4 Prophylaktische Wirksamkeit
    - 7.1.5 Nebenwirkungsspektrum
    - 7.1.6 Resistenzbildungen
    - 7.1.7 Wirksamkeit antiviraler Medikamente bei neuen Virussubtypen
  - 7.2 Konzeptionelle Überlegungen
    - 7.2.1 Prioritäre Gruppen
    - 7.2.2 Bevorratung
    - 7.2.3 Abgabe antiviraler Arzneimittel
    - 7.2.4 Surveillance von unerwünschten Arzneimittelwirkungen
  - 7.3 Literatur
- 8 Vorbereitung der Länder und Gemeinden auf eine Influenzapandemie
  - 8.1 Katastrophenschutz, Kommunikation und Kooperation auf regionaler Ebene
  - 8.2 Infektionshygienisches Management
    - 8.2.1 Expositionsschutz der Bevölkerung
    - 8.2.2 Expositionsschutz für das ambulante medizinische Personal
    - 8.2.3 Antiepidemische Maßnahmen
    - 8.2.4 Kontrolle des Reiseverkehrs
  - 8.3 Aspekte der medizinischen Versorgung
    - 8.3.1 Vorbereitende Maßnahmen in der interpandemischen Phase
    - 8.3.2 Maßnahmen im Pandemiefall
  - 8.4 Literatur
- 9 Internes Krankenhausmanagement
  - 9.1 Status
  - 9.2 Konzeptionelle Überlegungen
    - 9.2.1 Strukturelle Überlegungen und vorbereitende Maßnahmen
    - 9.2.2 Ausstattung und Bevorratung
    - 9.2.3 Personal
    - 9.2.4 Möglicher Ablaufplan in den versorgenden Krankenhäusern während der Pandemie
    - 9.2.5 Hygienemaßnahmen und Infektionskontrolle im Krankenhaus
  - 9.3 Literatur
- 10 Kommunikation und Information
  - 10.1 Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
  - 10.2 Information der Fachöffentlichkeit
  - 10.3 Interinstitutionelle Kommunikation
  - 10.4 Kommunikation mit den Einsatzkräften (Kommunikationstechnik)

**Abkürzungsverzeichnis**

Dr. Michael Pfeleiderer, Langen,  
Paul-Ehrlich-Institut  
Prof. Dr. Bernhard R. Ruf, Leipzig,  
Klinikum St. Georg  
Prof. Dr. H.-J. Schmitt, Mainz, Zentrum  
für Präventive Pädiatrie der Universi-  
tät Mainz  
Stefanie Schumacher, Schwerin, Sozialmi-  
nisterium Mecklenburg-Vorpommern  
Dr. Brunhilde Schweiger, Berlin, Nationa-  
les Referenzzentrum Influenza/  
Robert Koch-Institut  
Dr. Thomas Stock, Bonn, Bundesinstitut  
für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Dr. Helmut Uphoff, Dillenburg, Staatli-  
ches Untersuchungsamt Hessen,  
Zentrum für Gesundheitsschutz  
Dr. Ortrud Werner, Insel Riems, Fried-  
rich-Loeffler-Institut, Bundesinstitut  
für Tiergesundheit  
Dr. Angela Wirtz, Wiesbaden, Hessisches  
Sozialministerium  
Dr. Jürgen Wuthe, Stuttgart, Landesge-  
sundheitsamt Baden-Württemberg  
Prof. Dr. Peter Wutzler, Jena, Universitäts-  
klinikum Jena, Institut für Virologie  
und Antivirale Therapie

### Beratende Vertreter der Bundesbehörden

Dr. Angelika Flieger, Bonn, Bundesamt  
für Bevölkerungsschutz und Katastro-  
phenhilfe  
PD Dr. Lars Schaade, Bonn, Bundesminis-  
terium für Gesundheit und Soziale  
Sicherung

### Externe Experten zu Kap. 5 (Surveillance)

Dr. Günter Pfaff, Stuttgart, Landesgesund-  
heitsamt Baden-Württemberg  
Prof. Dr. Joachim Szecsenyi, Heidelberg,  
Universitätsklinikum Heidelberg

### Mitarbeiter des Robert Koch-Instituts

Dr. Andrea Ammon, Dr. Udo Buchholz,  
Günther Dettweiler, Susanne Glasma-  
cher, Dr. Katrin Leitmeyer, Claudia  
Lerch, Prof. Dr. Martin Mielke,  
Dr. Christian Keller, Dr. Sabine Reiter,  
Dr. Klaus Riedmann, Dr. Karl  
Schenkel, Eva Wetzler

## 1 Einleitung

Eine Influenzapandemie ist eine weltweite Influenzaepidemie, die durch ein neuartiges Influenzavirus verursacht wird und zu einer Erkrankungs- und Sterberate führt, die übliche, auch schwere Influenzawellen um ein Vielfaches übertreffen. Voraussetzung für eine Influenzapandemie ist das Auftreten von einem viralen Subtyp, der bisher in der menschlichen Bevölkerung nicht zirkulierte, der in der Lage ist, schwere Erkrankungen hervorzurufen und sich effektiv von Mensch zu Mensch verbreitet.

Im letzten Jahrhundert gab es drei Influenzapandemien: 1918, 1957 und 1968. Die schwerste davon war die sog. „Spanische Grippe“ 1918/19, die weltweit zwischen 20 und 50 Millionen Todesopfer forderte [1]. Im Deutschen Reich erkrankten während dieser Pandemie ca. 10 Millionen Menschen, bis 1920 verstarben insgesamt knapp 300.000 Menschen an Influenza. 1957/58 und 1968/69 folgten zwei weitere Pandemien mit weltweit schätzungsweise jeweils 1 Million Todesopfern [1]. Bei einer künftigen Pandemie könnten nach Modellrechnungen in wenigen Wochen allein in Deutschland 100.000 Menschen an einer Influenzaerkrankung versterben (s. Kap. 2.5).

Obwohl der genaue Zeitpunkt und das Ausmaß einer zukünftigen Influenzapandemie nicht vorhergesagt werden können, glauben viele Experten, dass es deutliche Anzeichen gibt, die auf eine kurz bevorstehende Pandemie hindeuten [2]. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hatte bereits 1999 ihre Mitgliedsstaaten dazu aufgerufen, nationale Pläne zur Vorbereitung des Eintretens einer Influenzapandemie zu erarbeiten und bekräftigte diesen Aufruf in ihrer 56. Vollversammlung im Mai 2003.

Die im Mai 2003 gerade abklingende SARS-Epidemie hat nur angedeutet, was im Falle einer Influenzapandemie eintreten könnte: die Verbreitung eines neuartigen Erregers über die ganze Welt innerhalb von Tagen, extreme Belastungen für den Öffentlichen Gesundheitsdienst und das medizinische Versorgungssystem sowie eine erhebliche Gefahr für die öffentliche Ordnung und die Funktionstüchtigkeit der gesamten Volkswirtschaft. Das en-

demische Auftreten der Geflügelpest in zahlreichen Ländern Südostasiens im Jahr 2004 birgt das Risiko einer Neukombination (Reassortment) von aviären und humanen Influenzaviren und damit die Gefahr eines pandemischen Virus. Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass auch zukünftig die Entwicklung einer Pandemie durch antiepidemische und seuchenhygienische Maßnahmen zu verhindern ist. Der vorliegende Plan soll dazu beitragen, auf die dann entstehenden Herausforderungen besser vorbereitet zu sein und den menschlichen und wirtschaftlichen Schaden auf ein Minimum zu reduzieren.

Neben dem natürlichen Auftreten eines Influenzavirus mit pandemischem Potenzial bzw. einer Influenzapandemie wird auch die Gefahr einer absichtlichen Ausbringung von Influenzaviren zu bioterroristischen Zwecken diskutiert. Der „Nachbau“ des pandemischen Virus von 1918/19 verdeutlicht die Möglichkeiten, die die Biotechnologie heute bereits bietet und lässt erahnen, dass auch die Herstellung neuer, virulenter Viren durchaus im Bereich des Möglichen liegt [3]. Wenngleich bislang keine Erkenntnisse über diesbezügliche bioterroristische Aktivitäten vorliegen, sollte auch dieser Aspekt in den Pandemieplanungen nicht ausgeschlossen bleiben. Zudem müssen für die Vorbereitung auf bioterroristische Anschläge und den Pandemiefall ähnliche Strukturen aufgebaut und Vorsorgemaßnahmen getroffen werden [4, 5].

### 1.1 Entstehung des deutschen Pandemieplans

Eine weltweite Influenza-Pandemieplanung wurde bereits 1993 im Rahmen des internationalen Symposiums der Gruppe d'Étude et d'Information sur la Grippe (GEIG) in Berlin gefordert. Die WHO hat 1999 einen Musterplan veröffentlicht, der den Mitgliedsstaaten als Grundlage dienen sollte [6]. In diesem werden die wesentlichen Elemente eines nationalen Pandemieplans exemplarisch dargestellt bzw. diskutiert. Dazu gehören strategische Überlegungen zur Impfung, der Verwendung antiviraler Medikamente, die Durchführung einer adäquaten Surveillance, die Planung und Koordination der Maßnahmen zur medizinischen Versorgung und des Notfallmanagements, die Entwicklung von Kom-

munikationsstrategien sowie die Einrichtung einer nationalen Pandemie-Kommission. Auf Initiative der Leitung des Robert Koch-Instituts (RKI) wurden erste grundlegende Überlegungen zur deutschen Pandemieplanung durch die „Bund-Länder-Arbeitsgruppe Seuchenschutz“ (AGS) unter Leitung von Dr. Rüdiger Fock, Robert Koch-Institut, erarbeitet und im Oktober 2001 publiziert [7]. Im Juni 2001 forderte die 74. Gesundheitsministerkonferenz das Bundesministerium für Gesundheit auf, in Abstimmung mit den Ländern einen nationalen Pandemieplan auf der Grundlage der WHO-Empfehlungen zu erarbeiten. Im Oktober 2001 beauftragte das Bundesministerium für Gesundheit das Robert Koch-Institut, eine Expertengruppe „Influenza-Pandemieplanung“ am RKI einzurichten. Die Arbeitsgruppe sollte unter Berücksichtigung der föderalen Organisation der Bundesrepublik Deutschland sowie der grundsätzlichen Zuständigkeit der Länder und Gemeinden für die Durchführung der Maßnahmen zum Infektions- und Katastrophenschutz einen nationalen Pandemieplan für das Gebiet der Bundesrepublik Deutschland erarbeiten.

Die EU hat ebenfalls einen Entwurf für ein gesamteuropäisches Rahmenkonzept für eine Influenza-Pandemieplanung vorgelegt. Aufgrund der unterschiedlichen Gesundheitssysteme der Mitgliedsstaaten ist jedoch die detaillierte Ausarbeitung einzelner nationaler Pläne erforderlich. Der hier vorgelegte Bericht der Expertengruppe orientiert sich an den Vorschlägen der WHO, den Pandemieplänen anderer Industrieländer sowie den Vorarbeiten der AGS. Er basiert auf den von Unterarbeitsgruppen erarbeiteten Konzepten der Expertengruppe „Influenza-Pandemieplanung“ am RKI. Bereits im Pockenalarmplan erarbeitete Konzepte wurden, sofern sich Themen überschneiden, mit berücksichtigt. Änderungsvorschläge der Sonderarbeitsgruppe „Pandemieplan Influenza“ der Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesgesundheitsbehörden der Bundesländer (AOLG) wurden in diesen Bericht weitestgehend eingearbeitet.

### 1.2 Ziele des Pandemieplans

Der Plan soll einerseits Eckpunkte für die notwendigen Maßnahmen zur Vorberei-

tung auf eine Pandemie vorgeben und andererseits Richtlinien für das fachlich-organisatorische Management in der Frühphase und während des eingetretenen Pandemiefalls bereitstellen. Es sollen damit folgende Ziele erreicht werden:

- die Reduktion der Morbidität und Mortalität in der Gesamtbevölkerung,
- die Sicherstellung der Versorgung erkrankter Personen,
- die Aufrechterhaltung essentieller, öffentlicher Dienstleistungen,
- die zuverlässige und zeitnahe Information für politische Entscheidungsträger, Fachpersonal, die Öffentlichkeit und die Medien.

Wichtig ist zur Minimierung der Gesamt-Morbidität und -Mortalität auch die Aufrechterhaltung einer adäquaten Gesundheitsversorgung und der öffentlichen Ordnung. Essentielle Dienstleistungen wie die Versorgung mit Trinkwasser und Nahrungsmitteln, Energie, die Kommunikation und Information, das Transportwesen und nicht zuletzt die innere und äußere Sicherheit, insbesondere auch das Gesundheitswesen sind durch pandemiebedingten Personalausfall gefährdet. Daher muss der Influenzaphylaxe der entsprechenden Berufsgruppen ein besonderer Stellenwert eingeräumt werden.

Ziel ist auch eine optimale Nutzung und eine bundesweit gleichmäßige Verteilung der im Pandemiefall nur begrenzt zur Verfügung stehenden strukturellen, materiellen und personellen Ressourcen. In der inter pandemischen Phase soll der Plan zu einer Sensibilisierung gegenüber den Gefahren einer Pandemie bei den politisch Verantwortlichen und der Bevölkerung beitragen und die Vorbereitung außerhalb einer Krisensituation ermöglichen.

### 1.3 Adressaten des Pandemieplans

Die Vorbereitung auf eine Influenzapandemie benötigt die Unterstützung der gesamten Gesellschaft, weit über die Fähigkeiten des Gesundheitssystems hinaus. Zwar geht es in erster Linie um den Schutz der Gesundheit, zugleich aber auch um die Sicherstellung von Produktion, Verteilung, Versorgung und Verkehr und um Maßnahmen zur Bewältigung von Ausfällen und

Engpässen. Der Influenzapandemieplan richtet sich daher an alle Gesellschaftsmitglieder und deren Einsicht und Willen, diesen Herausforderungen solidarisch und kooperativ zu begegnen. Dies wird vor allem von Personen und Institutionen erwartet, die mit der Planung und/oder Umsetzung von Maßnahmen zur Vorsorge oder Schadensbegrenzung im Falle einer Influenzapandemie betraut sind oder sein könnten. Dazu zählen politische und sonstige Entscheidungsträger auf Bund-/Länder- oder kommunaler Ebene ebenso wie die Mitarbeiter im Öffentlichen Gesundheitswesen, in den Krankenhäusern, der ambulanten medizinischen Versorgung und der niedergelassenen Ärzteschaft. Der Pandemieplan soll die Öffentlichkeit über die potenziellen Gefahren einer Pandemie informieren, die Planungen transparent machen, die erforderlichen Maßnahmen aufzeigen und eine breite Diskussion über die Fachkreise hinaus ermöglichen. Hier haben die Medien eine grundlegende Verantwortung, diesen Diskussionsprozess zu befördern. Schließlich aber soll die Veröffentlichung des Pandemieplans auch aufzeigen, dass es jenseits aller staatlichen und administrativen Anstrengungen vor allem des gemeinsamen bürgerschaftlichen Engagements bedarf, um eine Epidemie derartigen Ausmaßes überstehen zu können.

### 1.4 Struktur des Pandemieplans

Die Epidemiologie der inter pandemischen und pandemischen Influenza sowie Modellberechnungen zur Abschätzung der Folgen einer Pandemie für Deutschland werden in Kapitel 2 beschrieben. Kapitel 3 gibt die WHO-Definitionen der einzelnen Phasen einer Pandemie wieder. In Kapitel 4 werden die wichtigsten gesetzlichen Grundlagen im Hinblick auf eine Influenzapandemie diskutiert. In Kapitel 5 wird die bestehende Influenzasurveillance beschrieben und Surveillancekonzepte und notwendige Maßnahmen in Vorbereitung auf die Pandemie dargestellt. Die Influenzaimpfung und Überlegungen für eine Impfpriorisierung werden in Kapitel 6 diskutiert. Der Einsatz antiviraler Arzneimittel für Therapie und Prophylaxe im Pandemiefall wird in Kapitel 7 erläutert. Kapitel 8 befasst sich mit den notwendigen Vorbereitungsmaßnahmen auf Länder- und

Gemeindeebene. Kapitel 9 setzt sich mit den Maßnahmen auseinander, die innerhalb der Krankenhäuser getroffen werden müssen. In Kapitel 10 werden Empfehlungen für Kommunikations- und Informationsstrategien beschrieben. Der Pandemieplan wird kontinuierlich fortgeschrieben. Bei der Weiterentwicklung des Influenza-Pandemieplanes werden die Länder, Fachkreise und andere betroffene Gesellschaftsgruppen beteiligt. Dies schließt insbesondere die Entwicklung konkreter Handlungsempfehlungen, Checklisten etc. mit ein. Ziel ist die Erstellung eines integrierten Gesamtkonzeptes zur Reaktion auf neu auftretende und wiederkehrende Infektionskrankheiten mit pandemischem Potenzial. In der inter pandemischen Phase soll eine „Nationale Pandemiekommission“ berufen werden, die im Pandemiefall die Bund-Länder-Koordinierungsgruppe am BMI fachlich berät.

## 1.5 Literatur

1. Nguyen-Van-Tam JS, Hampson AW (2003) The epidemiology and clinical impact of pandemic influenza. *Vaccine*;21:1762-1768
2. Webby JR, Webster RG (2003) Are we ready for pandemic influenza? *Science*;302:1519-1522
3. Reid AH, Janczewski TA, Lourens RM, Elliot AJ (2003) 1918 Influenza pandemic caused by highly conserved viruses with two receptor-binding variants. *Emerging Infectious Diseases*; 9(10):1249-1253
4. Cox N, Tambllyn SE, Tam T (2003) Influenza pandemic planning. *Vaccine*;21:1801-1803
5. Gensheimer KF, Meltzer MI, Postema AS, Strikas RA (2003) Influenza pandemic preparedness. *Emerging Infectious Diseases*;9(12):1645-1648
6. World Health Organization (1999) Influenza pandemic preparedness plan. Responding to an influenza pandemic or its threat: the role of WHO and guidelines for national or regional planning. <http://www.who.int/emc-documents/influenza/docs/whocdscsredc991.pdf>
7. Fock R, Bergmann H, Bußmann H, Fell G, Finke E-J, Koch U, Niedrig M, Peters M, Scholz D, Wirtz A (2001) Management und Kontrolle einer Influenzapandemie. Konzeptionelle Überlegungen für einen deutschen Influenzapandemieplan. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz*; 44:969-980

## 2 Epidemiologie der inter pandemischen und pandemischen Influenza

### 2.1 Aufbau der Influenzaviren und Nomenklatur

Die Influenzaviren bilden innerhalb der Myxoviren die eigene Familie der Ortho-

myxoviren. Influenzaviren werden aufgrund ihrer antigenen Eigenschaften in die Typen A, B und C unterteilt, wobei nur den Typen A und B eine epidemiologische Bedeutung beim Menschen zukommt. Influenzaviren sind umhüllte RNA-Viren mit acht Genomsegmenten. Das morphologische Charakteristikum der Influenzaviren sind Spike-artige Projektionen an der Oberfläche des Virus, die durch die beiden Oberflächenproteine Hämagglutinin (HA) und Neuraminidase (NA) gebildet werden. Das HA ermöglicht die Bindung des Virus an die Wirtszelle. Die Aktivität der NA ist erforderlich, damit sich die Nachkommen-Viren von der infizierten Zelle lösen können. Im Inneren des Virus befindet sich das segmentierte Genom, das mit dem Nukleoprotein und dem Polymerasekomplex assoziiert ist und das virale Kapsid bildet.

Influenza-A-Viren werden aufgrund der antigenen Eigenschaften ihrer Hüllproteine Hämagglutinin (H) und Neuraminidase (N) weiterhin in Subtypen unterteilt (z.B. H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> oder H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>). Influenza-B-Viren sind serologisch und genetisch weniger heterogen. Daher erfolgt keine Einteilung in Subtypen. Der Name eines isolierten Influenzavirus setzt sich wie folgt zusammen: Typ/Ort der Isolierung/Nr. des Isolates/Jahr der Isolierung – z.B. A/Berlin/122/2003 (H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>). Im Fall eines Influenza-A-Virus wird der Subtyp nach dem Isolatnamen in Klammern angegeben. Es sind 15 verschiedene Hämagglutinin- und neun Neuraminidase-Subtypen bekannt.

Da das Genom der Influenzaviren segmentiert ist, besteht prinzipiell die Möglichkeit eines Reassortments (Neuzusammensetzung). Es besitzen jedoch nur Influenzaviren vom Typ A ein pandemisches Potenzial. Bei einer Doppelinfektion mit einem humanen und einem Vogelvirus könnten dann auch Viren mit solchen Oberflächenantigenen entstehen, die beim Menschen bisher noch nicht zirkuliert sind.

### 2.2 Inter pandemische Influenza

#### 2.2.1 Klinik

Die typische Erkrankung ist durch plötzlich auftretendes Fieber über 38,5°C, Husten und Kopf-, Muskel- oder Gliederschmerzen gekennzeichnet. Schüttelfrost, Schweißausbrüche, allgemeine Schwäche und Halsschmerzen können hinzukom-

men. Nur etwa eine von zwei Infektionen führt auch zu einer Erkrankung. Das klinische Bild reicht von symptomarmen Formen über primäre Influenzapneumonien bis hin zu schwersten toxischen Verläufen mit tödlichem Ausgang. Komplikationen können in jedem Lebensalter auftreten, betreffen jedoch vorrangig Personen mit Grundkrankheiten (chronische Herz-Lungen-Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, Immundefekte usw.). Weitere mögliche Komplikationen sind Gehirnentzündungen (Enzephalitiden) und Herzmuskelentzündungen (Myokarditiden) und bei Kindern Mittelohrentzündungen (Otitis media) oder das Reye-Syndrom (akute Nervenzellerkrankung in Kombination mit fettiger Degeneration der Leber). Die häufigste Sekundärkomplikation sind Pneumonien durch Bakterien (so genannte Superinfektionen v.a. verursacht durch Pneumokokken, aber auch durch Staphylokokken oder *Haemophilus influenzae*).

#### 2.2.2 Virologie und Epidemiologie der inter pandemischen Influenza

Seit 1977 zirkulieren Viren der beiden Subtypen A/H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> und A/H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> sowie des Typs B in der menschlichen Population. Daher sind auch in den Influenzaimpfstoffen Varianten enthalten, die diese drei Typen bzw. Subtypen abdecken. Meistens überwiegen in den jeweiligen Influenzawellen ein oder zwei Varianten, z.B. wurden in der Saison 2000/01 in Deutschland fast ausschließlich Viren des Subtyps A/H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> isoliert, in der Saison 2003/04 zu 99% H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>.

Die einzelnen Influenzawellen können in ihrer Stärke erheblich variieren. Die Zahl der influenzabedingten Arztbesuche liegt in einer durchschnittlich starken Saison zwischen 3 und 5 Millionen, die Zahl der influenzabedingten Krankenhauseinweisungen zwischen 10.000 und 20.000 und die Zahl der influenzabedingten Toten zwischen 5.000 und 8.000 (Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI); s. auch Saisonberichte der AGI: [www.influenza.rki.de/agi](http://www.influenza.rki.de/agi)). Dabei gilt, dass die Erkrankungen zwar bei leicht absteigender Tendenz zur älteren Bevölkerung hin alle Altersgruppen in ähnlichem Ausmaß betreffen, dass aber v.a. die Kleinkinder und die ältere Bevölkerung das höchste Risiko für eine Krankenhauseinweisung durch Influenza haben und dass sich die influenzabedingten Ster-

befälle fast ausschließlich in der älteren Bevölkerung ereignen (AGI, nicht veröffentlichte Daten [1]). Es gibt viele Anzeichen dafür, dass Kinder bei der Weiterverbreitung der Influenza und somit der Dynamik der Influenzawelle eine wichtige Rolle spielen [1, 2, 3]. So wurde in der Vergangenheit in Deutschland vielfach beobachtet, dass die Winterferien in der 6.-8. Kalenderwoche den Beginn der Influenzawelle in den neuen Bundesländern, die zu diesem Zeitpunkt in den alten Bundesländern schon begonnen hatte, hinausgezögert hatte.

### 2.3 Antigendrift und -shift

Während der interpandemischen Phasen kommt es auf der Nordhalbkugel in jährlichem Rhythmus zu Influenzawellen oder gar -epidemien. Influenzapandemien sind diejenigen Influenzawellen, die eine außergewöhnlich starke Auswirkung auf die Morbidität und Mortalität der Bevölkerung haben und durch neue Varianten der gegenwärtig zirkulierenden Influenza-A- und -B-Viren verursacht werden. Influenzaviren sind durch eine sehr hohe Variabilität gekennzeichnet. Ursache für die sukzessive Veränderung der antigenen Eigenschaften sind ständig auftretende Mutationen in den Oberflächenantigenen Hämagglutinin und Neuraminidase. Diese kontinuierliche Veränderung des Virus wird als Antigendrift bezeichnet und ist u.a. für die Entstehung der jährlichen Influenzawellen verantwortlich. Die Antigendrift ist auch der Grund, warum die Zusammensetzung des Impfstoffes jährlich den aktuell zirkulierenden Varianten angepasst werden muss. Die Empfehlung der Impfstämme erfolgt durch die WHO.

Das Auftreten von Antigen-shift und deren Manifestation in humanen Influenzaviren war die Ursache für die großen Pandemien des vergangenen Jahrhunderts. Die Antigen-shift beruht auf drastischen antigenetischen Veränderungen des Virus, bei denen prinzipiell drei Mechanismen eine Rolle spielen oder spielen können:

- 1) das direkte Überspringen der Speziesbarriere. Ein Beispiel hierfür ist das Auftreten des A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>-Virus in Hongkong 1997, 2003 in Südchina und 2004 in Südostasien (s.u.).
- 2) Reassortment ganzer Gensegmente. Beispiel: 1968 trat ein ganz neues Vi-

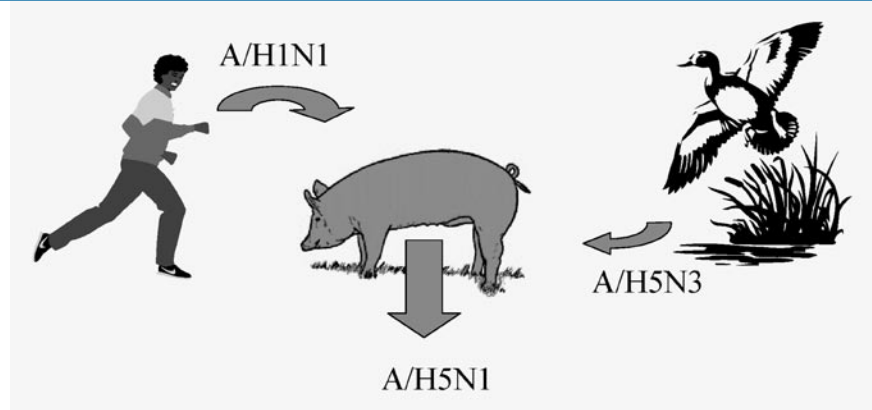


Abb. 1 ▲ Fiktives Beispiel eines Reassortments von Influenzaviren durch Doppelinfektion eines Schweins

rus auf, das sich aus einem menschlichen A/H<sub>2</sub>N<sub>2</sub>-Virus und einem von einem Vogel stammenden (aviären) A/H<sub>3</sub>-Virus mit unbekanntem N-Subtyp zusammensetzte. Das resultierende A/H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>-Virus führte zu einer Pandemie. Das Schwein gilt als besonders effektives „Mischgefäß“ (mixing vessel) bei der „Generierung“ neu kombinierter Viren, weil es Rezeptoren sowohl für menschliche als auch für aviäre Influenzaviren hat (s. auch ■ Abb. 1).

- 3) Eine gravierende Mutation könnte theoretisch ebenfalls zu stark veränderten Influenzaviren führen.

Die Voraussetzung zur Entstehung einer Pandemie ist gegeben, wenn Influenza-A-Viren auftreten, bei denen eine Antigen-shift stattgefunden hat, und wenn diese Viren

- pathogen und virulent sind,
- sich von Mensch zu Mensch verbreiten können
- und auf eine menschliche Population treffen, bei der zumindest große Teile der Bevölkerung keine oder eine unzureichende Immunität gegenüber den Viren mit diesen stark veränderten Oberflächenantigenen haben.

### 2.4 Pandemische Influenza

#### 2.4.1 Influenzapandemien im 20. Jahrhundert

Die bedeutendste Grippepandemie des 20. Jahrhunderts war die so genannte „Spani-

sche Grippe“ von 1918. Zwischen 20 und 50 Millionen Menschen starben weltweit an den Folgen einer Infektion mit dem Virus vom Subtyp A/H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> [4]. Die „asiatische“ Grippe von 1957 wurde durch Influenzaviren vom Subtyp A/H<sub>2</sub>N<sub>2</sub> ausgelöst. Die Mortalität während dieser Pandemie war mit 1 Million Menschen jedoch wesentlich geringer ausgeprägt als die der Pandemie von 1918 [4]. Das Auftreten von A/H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>-Viren führte zur „Hongkong“-Pandemie von 1968. Weltweit erlagen ebenfalls etwa 1 Million Menschen den Folgen einer Ansteckung [4].

Seit 1997 kam es zu mehreren Ereignissen, die zu einer Pandemie hätten führen können. 1997 erkrankten in Hongkong 18 Menschen infolge einer Infektion mit Influenzaviren des Subtyps A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>, sechs der Patienten starben. Die Übertragung erfolgte direkt vom Vogel auf den Menschen und stellte damit einen so erstmals beobachteten Speziesprung dar. Die Schlachtung von 1,5 Millionen Hühnern beendete den sich anbahnenden Ausbruch. Im Frühjahr 2003 wurden zwei Mitglieder einer Familie in Südchina mit A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> infiziert, eines der Familienmitglieder mit nachgewiesener A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>-Infektion starb, ein anderes mit einer vermuteten Infektion ebenfalls. Da es im Umkreis der Familie nicht zu weiteren Fällen gekommen war, kann von einer geringen Übertragungsfähigkeit von Mensch zu Mensch ausgegangen werden. In den Niederlanden kam es im Frühjahr 2003 im Rahmen einer Geflügelpest durch hochpathogene Influenzaviren zu 266 Fällen von Konjunktivitis bei Personen, die aufgrund ihrer beruflichen Exposition engen Kontakt zu erkranktem Geflügel hatten. Bei 80 Personen konnten im Konjunktiv-

tivalabstrich Influenzaviren vom Subtyp A/H7N7 nachgewiesen werden, bei drei Fällen traten auch Erkrankungen in der Familie auf, was für eine Übertragung von Mensch zu Mensch sprach. Ein Veterinärmediziner verstarb an den Folgen einer schweren Lungenentzündung durch das Virus. 2004 trat die Geflügelpest vom Subtyp H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> in Südostasien in einem bisher nie da gewesenen Ausmaß auf. Bis zum 26. Januar 2005 wurden 54 H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>-Fälle bei Menschen nachgewiesen, darunter 41 Todesfälle.

### 2.4.2 Klinik und Epidemiologie der pandemischen Influenza

Bei einer Influenzapandemie kann das Krankheitsbild von dem abweichen, das bei üblichen Influenzawellen bekannt ist. Obwohl auch bei der Pandemie 1918 die meisten Patienten mit einem zwar schweren, aber typischen klinischen Bild erkrankten, wurde häufig auch von bläulichen Hautverfärbungen berichtet, die um den Mund herum begannen [5]. Ebenso waren Blutungen aus Mund und Nase relativ häufig. Bei Patienten mit fulminanten Verläufen betrug das Intervall von Krankenhausaufnahme bis zum Tod von wenigen Stunden bis zu 2-3 Tagen. Obduktionen zeigten nicht die Zeichen einer sekundären bakteriellen Entzündung. Die blutig gefärbte, schaumige Flüssigkeit in der Lunge wies eher auf eine direkt durch das Influenzavirus hervorgerufene Pneumonie hin.

Die drei Pandemien des letzten Jahrhunderts kündigten sich durch eine erste, weniger starke Welle an, die der Hauptwelle etwa 4-6 Monate vorausging. Daher wird vermutet, dass Viren des pandemischen Stammes schon wenige Monate zirkulierten, bevor die Epidemie in vollem Ausmaß ausbrach [1, 4]. Es zeigte sich, dass die Erkrankungswellen auch außerhalb der typischen Influenzasaison auftreten können. So lag z.B. die erste Welle der Pandemie 1918 in den USA im Frühjahr, während sich die zweite Welle nach einer Ruhezeit im Sommer zeitgleich mit dem Schulbeginn ab September aufbaute [4]. Allgemein schienen bei pandemischer Influenza, wie auch bei interpandemischer Influenza, Kinder eine wichtige Rolle in der Dynamik der Epidemie zu spielen [1, 6]. Die ältere Bevölkerung hin-

gegen ist eher am Ende der Übertragungskette zu sehen. Für die Pandemie 1918 wird geschätzt, dass bis zu 50% der Weltbevölkerung infiziert wurden und 25% der Weltbevölkerung erkrankten [5]. Auch die Beobachtungen bei den anderen Pandemien führen zu geschätzten Erkrankungsraten zwischen 30-50% [1].

Die Mortalität während und nach Pandemien unterliegt einem relativ typischen Muster. In den drei Pandemien des letzten Jahrhunderts betrug der Anteil aller pandemiebedingten Toten in der Bevölkerung unter 65 Jahren 99% (1918), 36% (1957) bzw. 48% (1968). In den der jeweiligen Pandemie folgenden Jahren nahm dieser Anteil sukzessive ab und erreichte jeweils 10 Jahre später Werte von 62% (1928), 4% (1967) bzw. 9-14% (1978) [7]. Während der letzten zwei Pandemien entfielen innerhalb der Gruppe der unter 65 Jahre alten Bevölkerung zwei Drittel der Todesfälle auf Personen, die 45-64 Jahre alt waren [7]. Ein Grund, warum die ältere Bevölkerung bei Pandemien zunächst relativ weniger betroffen war, könnte die erhaltene Immunität aus lange zurück liegenden Influenzajahren sein. Andererseits scheint eine neu erworbene Immunität bei jüngeren Personen im Vergleich zur älteren Bevölkerung länger anzuhalten [7]. Einzigartig und bisher ohne adäquate Erklärung ist die so genannte W-förmige Mortalitätskurve in der Pandemie 1918, die zusätzlich zu den Kindern unter 10 Jahren und der älteren Bevölkerung einen Mortalitätsgipfel bei den 20- bis 40-Jährigen aufwies.

Die Überlastung des Gesundheitssystems ist in den letzten Pandemien wenig dokumentiert bzw. quantifiziert worden. Jedoch zeigen Erfahrungen aus der neueren Zeit, dass Krankenhäuser versuchen, ihre Ressourcen (Betten, Personal, etc.) an den jeweiligen Bedarf anzupassen. Allerdings kann es so in Situationen, bei denen Erkrankungszahlen auftreten, die über das Erwartete hinausgehen, schnell zu Überforderungen des Gesundheitssystems kommen. Eine nur moderat stärkere Influenzawelle kann hier bereits zu Notsituationen in der Krankenversorgung führen, die auch durch Erkrankungen des medizinischen Personals bedingt sein können [8].

## 2.5 Mathematische Modellrechnungen zur Auswirkung einer Influenzapandemie in Deutschland

Die Abschätzung der Auswirkungen einer zukünftigen Pandemie in Deutschland ist nur unter großem Vorbehalt möglich. Die Schwierigkeit einer Vorhersagbarkeit wird am Beispiel der beobachteten Gesamtzahl der Toten der letzten Pandemien deutlich, die sich zwischen den Pandemien des letzten Jahrhunderts erheblich unterschieden (s. Kap. 2.4.2). Dennoch sind aus den Pandemien des letzten Jahrhunderts Informationen vorhanden, die für Modellberechnungen herangezogen werden können. Für den vorliegenden Bericht war es aus folgenden Gründen wichtig, Erwartungswerte zu berechnen, die selbstverständlich im „Ernstfall“ erheblich abweichen können:

- Entscheidungsträgern aber auch der Fachöffentlichkeit und der Allgemeinbevölkerung soll ein Eindruck von den möglichen Auswirkungen einer Pandemie gegeben werden.
- Für die Vorbereitung der Krankenhäuser, Länder und Gemeinden ist es nützlich, eine Vorstellung zu haben, wie viele (absolut und wöchentlich) zu erwartende, pandemiebedingte Neuerkrankungen, Krankenhauseinweisungen und Tote zu erwarten sind.
- Politische Entscheidungsträger müssen für die Strategie der Bevorratung und damit für deren Anschaffung und Lagerung Schätzungen kennen, die auch den finanziellen Aspekt mit berücksichtigen.

Dabei muss man unterscheiden zwischen dem Grad der Auswirkung ohne jegliche Schutzmaßnahme und dem zu erwartenden abgemilderten Effekt durch den Einsatz von Therapie- und Präventionsmaßnahmen. Ein solches Modell sollte flexibel genug sein, auf bestimmte, sich ändernde Annahmen reagieren zu können.

Die Berechnungen zum deutschen Pandemiemodell beruhen im Wesentlichen auf dem Modell von Meltzer et al. (Fluaid, Centers for Disease Control, USA; [www2a.cdc.gov/od/fluaid/](http://www2a.cdc.gov/od/fluaid/)). Die Raten der pandemiebedingten Arztkonsultationen, Hospitalisierungen und Toten wurde aus diesem Mo-



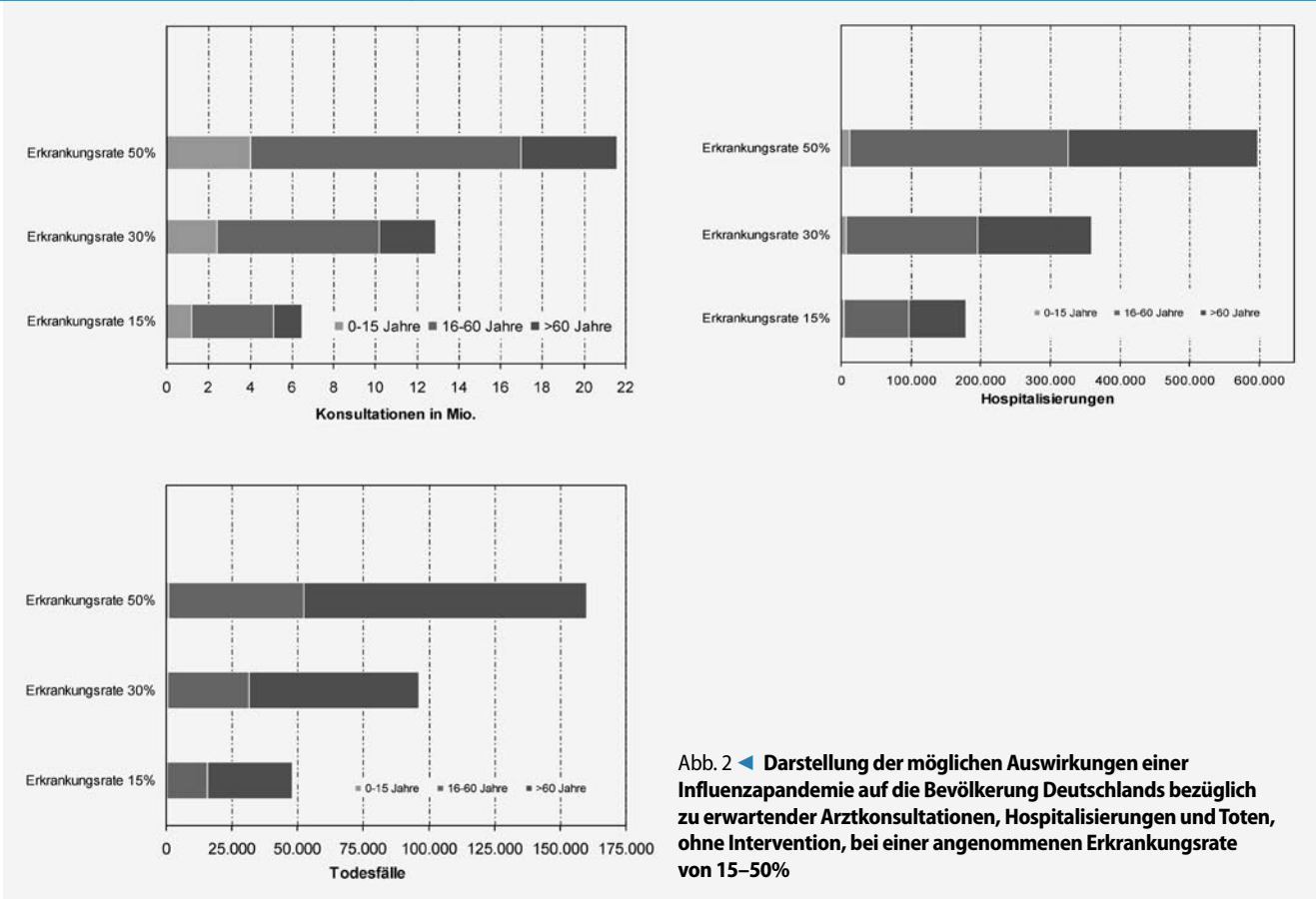


Abb. 2 ◀ Darstellung der möglichen Auswirkungen einer Influenzapandemie auf die Bevölkerung Deutschlands bezüglich zu erwartender Arztkonsultationen, Hospitalisierungen und Toten, ohne Intervention, bei einer angenommenen Erkrankungsrate von 15–50%

dell übernommen. Das Modell berücksichtigt nicht den Verlauf der Pandemie, der z.B. durch Schulschließungen oder andere seuchenhygienische Maßnahmen beeinflusst werden könnte. Die Berechnungen orientieren sich an dem Szenario, das von Meltzer et al. als „most likely“ (am wahrscheinlichsten) angegeben wird. Für die Verteilung der Altersgruppen wurden die Daten des Statistischen Bundesamtes von 2001 zugrunde gelegt. Zur Berechnung der Anzahl an Menschen, für die eine Therapie bereitgestellt werden müsste, wurden außerdem die Zahl der Erkrankten und Hospitalisierten berücksichtigt, die zwar eine Atemwegserkrankung haben, deren Ursache aber nicht das Pandemievirus ist. Es muss jedoch davon ausgegangen werden, dass ein Teil dieser akuten respiratorischen Erkrankungen (ARE) so behandelt werden würde wie pandemiebedingte AREs. Zur Abschätzung dieser Anzahl wurde ein fixer Anteil angenommen, z.B. 10%. Für die Abschätzung der Inzidenz der zur Vorstellung kommenden ARE-Konsultationen wurden die altersspezifisch stratifizierten Daten des Surveillancesystems der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) verwendet.

Für ein Pandemieszenario mit einer 15%-igen Erkrankungsrate und ohne Therapie- und Prophylaxemaßnahmen wurde geschätzt, dass in einem Zeitraum von acht Wochen mit über 6 Millionen zusätzlichen Arztbesuchen, ca. 180.000 Krankenhauseinweisungen und 48.000 influenzabedingten Todesfällen zu rechnen ist. Bei einer 30%-igen Erkrankungsrate würde es zu 13 Millionen zusätzlichen Arztbesuchen, 360.000 Krankenhauseinweisungen und 96.000 Toten kommen. Bei einer Erkrankungsrate von 50% erhöhen sich die Zahlen auf über 21 Millionen zusätzliche Arztkonsultationen, fast 600.000 Krankenhauseinweisungen und bis zu 160.273 Tote (s. [Abb. 2](#)).

### 2.6 Epidemiologisch wichtige Parameter, die zu Beginn einer Pandemie erhoben werden müssen

Wo auch immer ein pandemischer Subtyp zuerst auftritt, und dies könnte theoretisch auch in Deutschland der Fall sein, müssen eine Reihe von epidemiologisch relevanten Informationen erarbeitet werden, die für das Verständnis und Potenzial des Vi-

rus notwendig sind. Die entsprechenden epidemiologischen Untersuchungen der ersten Fälle würden in Deutschland vom RKI und den entsprechenden Strukturen des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (ÖGD) auf Länderebene und in Kooperation mit der EU und der WHO durchgeführt werden. Auch in anderen Ländern ist davon auszugehen, dass die WHO sowohl bei der Informationsgewinnung als auch -verteilung eine zentrale Rolle einnehmen wird. Die von der WHO vorgegebene Falldefinition soll für die Situation in Deutschland angenommen und verwendet werden. Bekannte Eckdaten aus der interpandemischen Influenza können nicht ohne Überprüfung als identisch angenommen werden, d.h. prinzipiell ist der neue Subtyp wie ein neuartiger Erreger zu behandeln. In [Tabelle 1](#) sind eine Reihe dieser Parameter aufgezählt sowie mögliche Studienansätze, die zu ihrer Erarbeitung beitragen könnten. Zum Beispiel könnte die Inkubationszeit so bestimmt werden, indem man das Zeitintervall von Exposition bis Erkrankung von möglichst vielen Patienten bestimmt, die genau eine definierte bzw. klar umgrenzte Exposition hatten.

Tabelle 1

### Zu erfassende Parameter am Beginn einer Pandemiewelle und mögliche Studienansätze

Parameter	Mögliche Studie
Inkubationszeit	Untersuchung von Patienten mit einer oder einer möglichst klar definierbaren Exposition
Symptomatik	Deskriptive Epidemiologie Erkrankter außerhalb des Krankenhauses/im Krankenhaus
Letalität (Anteil der Erkrankten, die versterben)	Deskriptive Epidemiologie, Survival Analysis („Überlebensanalyse“)
Ausschluss einer bioterroristischen Ursache	Ausbruchsuntersuchung mit deskriptiver und analytischer Epidemiologie; evtl. Verzahnung mit polizeidienstlichen Kräften
Anteil der Exponierten, die sich infizieren/sekundäre Erkrankungsrate	Serologische/epidemiologische Studien im Umfeld von Patienten bzw. in definierten Situationen, z.B. Flugzeug, Familien, Arztpraxis, Schulklasse
Manifestationsindex (Anteil der Infizierten, die erkranken)	Stichprobe oder Kohorte exponierter Personen; serologischer Infektionsnachweis und klinische Informationen
Anteil der Erkrankten, die den Arzt aufsuchen	z.B. Verfolgung einer Kohorte, Telefonsurvey
Anteil der Erkrankten, die eine Pneumonie entwickeln	z.B. Verfolgung einer Kohorte oder einer Anzahl Erkrankter, z.B. über ein Ärztesentinel
Anteil der Erkrankten, die ins Krankenhaus eingewiesen werden	z.B. Verfolgung einer Kohorte
Risikofaktoren für Pneumonie, Krankenhauseinweisung, Tod	z.B. Fallkontrollstudie
Infektiöses Potential des Virus (Basisreproduktionszahl $R_0$ )	z.B. sekundäre Infektionsrate in verschiedenen Situationen, z.B. in der Familie und im Krankenhaus, evtl. stratifiziert in Abhängigkeit vom Erkrankungstag des „Exponierenden“
Beginn, Dauer und Ausmaß der viralen Ausscheidung	z.B. Rachenabstriche und virologische Analyse an Erkrankten und ihren Kontaktpersonen (Exponierten)
Art und Ausmaß der Virusausscheidung	z.B. Probenahme von Rachen, Stuhl, Konjunktivalflüssigkeit und quantitative Bestimmung
Mittlere Erkrankungsdauer/Aufenthaltsdauer im Krankenhaus	Kohortenverfolgung
Komplikationsraten bei Risikogruppen: • ältere Bevölkerung, • chronische Vorerkrankung, • Kleinkinder, Kinder, • Schwangere	(1) Surveillancedaten, (2) Todesursachenstatistik, (3) Verfolgung von Kohorten, (4) Spezielle Studien, z.B. in pädiatrischen Kliniken, Altenheimen, etc.
Effektivität antiviraler Medikamente bei prophylaktischer bzw. therapeutischer Verordnung	z.B. Fallkontrollstudien, retrospektive Kohortenstudie
Effektivität eines evtl. Impfstoffs	z. B. Fallkontrollstudie, retrospektive Kohortenstudie in Altenheim, Schulklasse o.ä.

## 2.7 Literatur

1. Glezen PW (1996) Emerging infections: pandemic influenza. *Epidemiologic Reviews*;18(1):64-76
2. Uphoff H, Stilianakis N (2001) Zur Rolle von Kindern bei der Ausbreitung von Influenza. Ein Diskussionsbeitrag. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitschutz*;44:1162-1168
3. Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonsen L, Tashiro M (2001) The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *NEJM*; 344:889-896
4. Nguyen-Van-Tam JS, Hampson AW (2003) The epidemiology and clinical impact of pandemic influenza. *Vaccine*;21:1762-1768
5. Nicholson KG (1998) Human influenza. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, editors. *Textbook of influenza*. London: Blackwell Scientific Publications
6. Monto AS, Davenport FM, Napier JA et al. (1970) Modifications of an outbreak of influenza in Tecumseh, Michigan by vaccination of schoolchildren. *Journal of Infectious Diseases*;122:16-25
7. Simonsen L, Clarke MJ, Schonberger LB, Arden NH, Cox NJ, Fukuda K (1998) Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution. *Journal of Infectious Diseases*; 178:53-60
8. Glaser CA, Gilliam S, Thompson WW, Dassey DE, Waterman SH, Saruwatari M, Shapiro S, Fukuda K (2002) Medical care capacity for influenza outbreaks, Los Angeles. *Emerging Infectious Diseases*;8(6):569-574

## 3 Phaseneinteilung der WHO

Die WHO unterscheidet drei verschiedene „Bereitschafts“-Niveaus für die inter-pandemische Phase (0) und fünf verschiedene Pandemiephasen (1-5).

### Phase 0: Die inter-pandemische Phase.

Keine Anzeichen für das Auftreten eines neuen Virussubtyps. Die WHO koordiniert in dieser Phase mithilfe der vier Collaborating Centers die internationale Influenzaüberwachung.

**Phase 0, Bereitschaftsniveau 1.** Isolierung eines neuen Influenzasubtyps bei einem Menschen. Es liegt noch kein klarer Hinweis vor, dass sich das Virus von Mensch zu Mensch weiterverbreiten oder Ausbrüche auslösen kann.

**Phase 0, Bereitschaftsniveau 2.** Nachweis von Infektionen mit dem neuen Subtyp bei mindestens zwei Menschen. Es ist noch fraglich, ob der neue Influenzasubtyp von Mensch zu Mensch übertragen werden kann.

**Phase 0, Bereitschaftsniveau 3.** Bestätigte Mensch-zu-Mensch-Übertragung des

neuen Subtyps durch einen der folgenden Befunde:

- Evidenz der Mensch-zu-Mensch-Übertragung in der allgemeinen Bevölkerung,
- Auftreten sekundärer Fälle, die (nachweislich) aus dem Kontakt mit einem Indexfall resultieren, und mindestens ein Ausbruch über mindestens zwei Wochen Dauer in einem Land (Nation),
- Identifikation und Auftreten des neuen Subtyps in mehreren Ländern, das nur durch eine Übertragung von Mensch zu Mensch erklärbar ist.

Vor Ausrufen der Phase 0, Bereitschaftsniveau 3, wird die WHO internationale Beratungen führen um sicherzustellen, dass keine andere Erklärung in der Beurteilung des pandemischen Potenzials übersehen wurde und dass das Virus offensichtlich in der Lage ist, Erkrankungen oder Komplikationen der unteren Atemwege hervorzurufen.

**Phase 1: Bestätigung des Beginns der Pandemie.** Die Pandemie wird ausgerufen, wenn gezeigt wurde, dass der neue Virussubtyp mehrere Ausbrüche in mindestens einem Land (Nation) ausgelöst hat, auf andere Länder übergreifen hat und konsistente Krankheitsmuster hervorruft, die darauf hinweisen, dass eine schwere Morbidität und Mortalität in mindestens einem Bevölkerungssegment wahrscheinlich ist.

**Phase 2: Regionale und multiregionale Epidemien.** Ausbrüche und Epidemien treten in mehreren Ländern auf und breiten sich regionenweise in der ganzen Welt aus.

**Phase 3: Ende der ersten Pandemiewelle.** Keine weitere Zunahme oder Abnahme der Ausbruchsaktivität in den initial betroffenen Ländern (Nationen) oder Regionen, während in anderen Ländern (Nationen) immer noch Ausbrüche und Epidemien stattfinden.

**Phase 4: Zweite oder spätere Pandemiewellen.** Auf der Grundlage der Erfahrungen aus der Vergangenheit wird innerhalb

von 3-9 Monaten nach der initialen Epidemie mindestens eine zweite Ausbruchswelle in mehreren Ländern erwartet.

**Phase 5: Ende der Pandemie.** Wenn die Influenzaaktivität im Wesentlichen zu interpandemischen Niveaus zurückgekehrt ist und Immunität gegenüber dem neuen Virussubtyp in der allgemeinen Bevölkerung weit verbreitet ist, ruft die WHO das Ende der Pandemie aus, was voraussichtlich 2-3 Jahre nach dem Beginn der Pandemie der Fall sein wird.

Quelle: „Influenza Pandemic Plan. The Role of WHO and Guidelines for National and Regional Planning“. WHO 1999.

### 4 Rechtliche Aspekte

Die rechtlichen Aspekte im Rahmen der Influenza-Pandemieplanung und der Umsetzung von erforderlichen Maßnahmen unterscheiden sich nicht von anderen Aufgabenbereichen der Abwehr von Gefahren und Schadenslagen (z.B. Abwehr von Gefahren mit biologischem Hintergrund).

Grundsätzlich bieten die Regelungen des am 1.1.2001 in Kraft getretenen Infektionsschutzgesetzes (IfSG) einen ausreichenden Rechtsrahmen [1]:

Nach § 5 erstellt die Bundesregierung durch eine allgemeine Verwaltungsvorschrift mit Zustimmung des Bundesrates[...] einen Plan zur gegenseitigen Information von Bund und Ländern in epidemisch bedeutsamen Fällen. Diese Verwaltungsvorschrift wurde am 1.2.2002 verabschiedet (Banz; BR-Drs. 1097/01) Direkte Influenznanachweise sind gemäß § 7 Abs. 1 Nr. 24 IfSG namentlich zu melden. Eine Arztmeldung eines Verdachtsfalles durch pandemische Influenza kann derzeit nur durch eine zusätzliche Rechtsverordnung entsprechend § 15 IfSG erfolgen.

Die Frage der Impfprävention wird in § 20 IfSG geregelt. Dies betrifft zum einen die öffentliche Empfehlung für Schutzimpfungen oder andere Maßnahmen der spezifischen Prophylaxe durch die obersten Landesgesundheitsbehörden auf der Grundlage der aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (§ 20 Abs. 3 IfSG). Eine unentgeltliche Durchführung von Schutzimpfungen kann auch durch das Gesundheitsamt erfolgen (§ 20 Abs. 5

IfSG). Zum anderen besteht die Möglichkeit einer Anordnung der Teilnahme bedrohter Bevölkerungsteile an Schutzimpfungen oder anderen Prophylaxemaßnahmen durch eine Rechtsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung (BMGS) mit Zustimmung des Bundesrates, wenn eine übertragbare Krankheit mit besonders schweren Verlaufsformen auftritt und mit ihrer epidemischen Verbreitung zu rechnen ist (§ 20 Abs. 6 IfSG). Das Grundrecht der körperlichen Unversehrtheit (Artikel 2 Abs. 2 Satz 1 Grundgesetz) kann insoweit eingeschränkt werden.

Die Frage einer Rechtsverordnung zur Anordnung von Präventionsmaßnahmen stellt sich voraussichtlich nicht, da mit einer so raschen Ausbreitung der Erkrankungen zu rechnen ist, dass eine vollständige Durchimpfung der Bevölkerung als zentrale Maßnahme zur Eindämmung der Pandemie in Deutschland nicht möglich erscheint. Darüber hinaus ist im Fall einer drohenden Influenzapanemie damit zu rechnen, dass die Akzeptanz antiviraler Prophylaxemaßnahmen und der Schutzimpfung so hoch ist, dass eine entsprechende Rechtsverordnung nicht erforderlich erscheint. Die Möglichkeit einer Anordnung zur Teilnahme an Schutzimpfungen oder anderen Prophylaxemaßnahmen besteht nach den §§ 20 Abs. 6 und 7 IfSG, kommt aber nicht zum Tragen, wenn nicht rechtzeitig genügend wirksamer Impfstoff zur Durchimpfung der Gesamtbevölkerung vorhanden ist. Nach Ansicht der Expertengruppe sollten die Länder in Abhängigkeit von der Lage eine öffentliche Impfempfehlung bezogen auf bestimmte Bevölkerungsgruppen als arbeitsmedizinische Indikation oder wegen einer besonderen Gefährdung (§ 20 Abs. 3 IfSG) bzw.- bei ausreichendem Impfstoffvorrat - für die Gesamtbevölkerung aussprechen.

Die Bundesregierung kann im Fall einer notwendigen und durchführbaren Impfung der Gesamtbevölkerung oder von besonders gefährdeten Teilen der Bevölkerung von der Möglichkeit einer Rechtsverordnung nach § 20 Abs. 4 in Verbindung mit Abs. 6 Gebrauch zu machen (Kostenübernahme durch die Krankenkassen, wenn die Impfung durchgeführt wird).

Die Frage der Priorisierung bestimmter Bevölkerungsgruppen bei der Prophy-

laxe setzt aufgrund der Einschränkung des Gleichbehandlungsgrundsatzes im Grundgesetz das Vorliegen sachlicher Gründe, wie z.B. der Aufrechterhaltung der Patientenversorgung und der öffentlichen Ordnung, voraus.

Die Entschädigungsfrage bei Impfschäden beantworten §§ 60 ff. IfSG, sofern die dort genannten Voraussetzungen vorliegen, und im Übrigen das allgemeine Haftungsrecht des Bürgerlichen Gesetzbuches (BGB).

Die §§ 28-32 beschreiben Schutzmaßnahmen und Handlungsmöglichkeiten, im besonderen die Schließung von Gemeinschaftseinrichtungen und das Verbot von Versammlungen (§ 28), die Beobachtung (§ 29), die Quarantäne (§ 30), berufliche Tätigkeitsverbote (§ 31) und den Erlass weiterführender Rechtsverordnungen (§ 32). In diesem Zusammenhang können auch Grundrechte zeitweise eingeschränkt werden. Quarantänemaßnahmen für Einreisende, die z.B. jüngst bei SARS praktiziert wurden, sollten in den Internationalen Gesundheitsvorschriften (IHR) geregelt werden. Sie können von den örtlich zuständigen Gesundheitsbehörden veranlasst werden, wenn von den obersten Landesgesundheitsbehörden die Maßnahme zum jeweiligen Zeitpunkt als strategisch sinnvoll eingeordnet wurde. Für die Möglichkeit von Beschränkungen im Reiseverkehr im Pandemiefall sollte eine gemeinsame Lösung auf europäischer bzw. internationaler Ebene gefunden werden. Zur Vorbereitung wird eine enge Zusammenarbeit der zuständigen Ministerien und der Repräsentanten der wichtigsten Verkehrsträger empfohlen. Die aufgeführten Schutzmaßnahmen sind insbesondere in der Initialphase zur Verhinderung bzw. Eindämmung der Ausbreitung importierter Fälle wichtig (s. Kap. 8.2.4)

Ergänzende Regelungen zu den im Rahmen einer Influenzapandemie relevanten Aspekten finden sich u.a. in arzneimittelrechtlichen Ausnahmebestimmungen (AMG-Zivilschutzausnahmereverordnung vom 17.6.2003; Bundesgesetzblatt Teil I, S.851) und auf EU-Ebene in den Regelungen der Europäischen Kommission und des Committee for Proprietary Medical Products (CPMP). Wie in Kapitel 6.2.1.3 ausgeführt, wird hier jedoch ein auf europäischer Ebene harmonisierter Ansatz favorisiert und wurde zu großen Teilen be-

reits umgesetzt. Ein rechtliches Problem, dem noch besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden muss, ist der Versand von Erregern, der zur Aufrechterhaltung einer Surveillance im Pandemiefall notwendig ist. Würde ein pandemischer Erreger in die Gefahrenklasse 3 oder 4 eingestuft, dann wären Probleme mit dem Probenversand zumindest über die Deutsche Post und im Luftverkehr zu erwarten ebenso Probleme für die Sicherheitsvorkehrungen bei der Impfstoffproduktion [2].

Im Grundgesetz (GG) geregelt (Art. 87a GG i.V.m. Art. 35 GG) ist die zivilmilitärische Zusammenarbeit im Rahmen der Amtshilfe, falls zur Umsetzung von Sicherungs- und Schutzmaßnahmen oder der Versorgung der Bevölkerung die Einsatzkräfte der Bundeswehr herangezogen werden sollen.

Da der Vollzug der Maßnahmen bei den Ländern liegt, müssen die vorliegenden Empfehlungen durch diese daraufhin geprüft werden, ob Voraussetzungen für die Anwendung der entsprechenden gesetzlichen Regelungen vorliegen (z.B. Erfüllung der Falldefinition für Ansteckungsverdächtige, §§ 28 ff. IfSG). Darüber hinaus sollten - bereits in der interpandemischen Phase - geltende landesrechtliche Bestimmungen auf ihre „Pandemietauglichkeit“ überprüft und ggf. Rahmenbedingungen geschaffen werden, die eine Umsetzung der Maßnahmen erlauben.

#### 4.1 Literatur

1. Bales S, Baumann HG, Schnitzler N (2003) Infektionsschutzgesetz. Kommentar und Vorschriften-sammlung. 2. Überarbeitete Auflage, Verlag W. Kohlhammer GmbH Stuttgart
2. Thurm V, Just H-M, Mauff G, Schoeller A, Tschäpe B (2003) Mitteilungen: Versand von medizinischem Untersuchungsmaterial. Sicher und vorschriftenkonform. Deutsches Ärzteblatt 21. November 2003;100(47):A3124-3127

#### 5 Surveillance

Im Fall einer Pandemie kommt der Surveillance eine Schlüsselstellung zu, da daraus für das Management wichtige Informationen abgeleitet werden, die von Experten, der Bevölkerung, den Medien, dem Fachpersonal, dem ÖGD und internationalen Partnern nachgefragt werden. Im Pandemiefall werden Fragen relevant, die normalerweise an die Rou-

tinesurveillance nicht gestellt werden. Nur wenn im interpandemischen Zeitraum – also schnellstmöglich – eine effiziente Surveillance etabliert und fortlaufend optimiert werden kann, steht dieses Instrument für strategische Planungen und Entscheidungen in der Frühphase einer Pandemie verlässlich zur Verfügung. Durch eine frühestmögliche Identifizierung des Pandemievirus kann der Gesamtverlauf einer Pandemie hinsichtlich Morbidität und Mortalität positiv beeinflusst werden.

Grundsätzlich ist ein flexibles, umfassendes und robustes Surveillancesystem anzustreben. Die für Influenza entwickelten Surveillancesysteme können auch für andere – z.B. neue infektiöse respiratorische Erkrankungen mit besonderer bevölkerungsmedizinischer Bedeutung – ausgebaut werden. Die folgenden Aspekte müssen bei der Vorbereitung zur Surveillance berücksichtigt werden:

- Möglichkeiten zur Stärkung der Routinesurveillance (Kap. 5.2.1.1),
- Früherkennung in Deutschland auftretender Erstfälle bzw. in Deutschland auftretender früher Fälle/Ausbrüche bei Einschleppung aus dem Ausland durch verstärkte bzw. neu etablierte virologische Surveillancemechanismen (Kap. 5.2.1.2),
- Aufbau eines Netzwerkes niedergelassener Ärzte unter Nutzung der elektronischen Patientendokumentation (Kap. 5.2.1.3),
- Surveillance hospitalisierter Patienten (Kap. 5.2.1.4) und Todesfälle (Mortalität Kap. 5.2.1.5).

Nicht streng der Surveillance zuzuordnen („Flankierende und komplementäre Untersuchungen“), aber dennoch von großer Bedeutung sind folgende Elemente:

- Studien, die bereits im Vorfeld einer Pandemiesituation durchgeführt werden können und u.a. wichtige Fragen zur Effektivität von sonstigen seuchenhygienischen Maßnahmen (Tragen von Masken, Schulschließungen) betreffen (Kap. 5.2.2.1),
- Aufbau eines Monitorings über die Belastung des Gesundheitswesens im Pandemiefall,

- (wiederholte) Querschnittsuntersuchungen während der pandemischen Phase, z.B. durch Telefonsurveys, zur Beantwortung von Fragen wie der tatsächlichen Inzidenz, der Belastung in der Bevölkerung, der Aufnahme und Umsetzung von Informationen und Empfehlungen (Kap. 5.2.2.2),
- serologische Surveys von Stichproben der Bevölkerung, um z.B. herauszufinden, wie hoch der tatsächliche Anteil der Bevölkerung war, der sich infizierte, welcher Anteil erkrankte, etc. (Kap. 5.2.2.3).

Auch die Notwendigkeit einer intensivierten Tiersurveillance muss in die Planung einbezogen werden (Kap. 5.2.3), da Tiere zum einen Ausgangspunkt neuer Erreger sein können, andererseits aber auch „Indikator“ sein können für „neuartige“ Influenzaviren, die sich bereits z. B. bei Schweinen oder Geflügel ausbreiten, aber (noch) nicht in der menschlichen Bevölkerung.

### 5.1 Status

#### 5.1.1 Vorhandene Strukturen

Die inter pandemische Influenzasurveillance erfolgt in Deutschland seit 2001 unter wissenschaftlicher Federführung des RKI (s. auch <http://influenza.rki.de/agi>). In die Routinesurveillance sind folgende Elemente integriert:

- 1) Sentinelsurveillance in primärversorgenden Praxen durch das Netzwerk der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI). In diesem Sentinel werden syndromische Daten von ärztlich behandelten akuten respiratorischen Erkrankungen (ARE) erhoben,
- 2) virologische Surveillance durch das NRZ Influenza. Im Rahmen der AGI werden Rachenabstriche untersucht, die von Sentinelärzten eingeschickt werden. Diese Basissurveillance wird erweitert durch eine umfassende Charakterisierung der identifizierten Viren, die sowohl innerhalb als auch außerhalb des AGI-Sentinels isoliert werden,
- 3) Meldedaten von Influenzananalysen nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG).

Das Surveillancesystem der AGI wird von Herstellern bzw. Vertreibern der Influenzaimpfstoffe sowie dem RKI finanziert. Es wird durchgeführt vom RKI, dem NRZ für Influenza und dem Deutschen Grünen Kreuz (DGK). Sowohl Konzept als auch Umfang der Routinesurveillance entsprechen europäischen Standards und sind in der Leistungsfähigkeit mit den Nachbarländern vergleichbar.

Über das bundesweit organisierte Surveillancesystem der AGI hinaus existieren in verschiedenen Bundesländern eigene regionale Systeme.

International existieren v.a. zwei Surveillancesysteme, die für Deutschland wichtig sind. Dies ist zum einen das von der Europäischen Union geförderte „European Influenza Surveillance Scheme“ (EISS; [www.eiss.org](http://www.eiss.org)), in dem die teilnehmenden Länder nach bestimmten Kriterien virologische und syndromische Daten zur Influenzasituation ihres Landes erheben und an EISS melden. Die deutsche AGI ist seit 1994 bei EISS eingebunden.

Die WHO leitet unter dem Namen „FluNet“ (<http://rhone.b3e.jussieu.fr/flunet/www/>) ein Netz zur Influenzäüberwachung mit überwiegend virologischer Zielsetzung, an dem sich mehr als 100 Länder der Erde beteiligen. Weltweit werden von Influenzareferenzzentren repräsentative Isolate an die WHO Collaborating Centres weitergegeben und dort analysiert, sodass zum Ende der Influenzasaison Empfehlungen für die Zusammensetzung der Impfstoffe für die Folgesaison erarbeitet werden können.

#### 5.1.2 Syndromische Surveillance

Die syndromische Influenzasurveillance der AGI basiert auf der freiwilligen, unentgeltlichen Mitarbeit von 600-700 primärversorgenden allgemeinmedizinischen, pädiatrischen und internistischen Praxen. Diese Zahl entspricht etwa 1% der gesamten primärversorgenden Praxen Deutschlands und gilt damit als repräsentativ für die deutsche Bevölkerung. Von der 40. bis zur 15. Kalenderwoche registrieren die Praxen gemäß einer Falldefinition „akute respiratorische Atemwegsinfekte“ (ARE) sowie mit ARE in Zusammenhang stehende Arbeitsunfähigkeiten, Hospitalisierungen und Todesfälle, unterteilt in sechs Altersgruppen. Als Denominator wird die ge-

samte Zahl aller Praxiskontakte, unabhängig von der Diagnose, erfasst. Die Registrierung erfolgt wochenweise und ist meist nicht direkt an das Praxis-EDV-System gekoppelt, erfolgt also in vielen Praxen über in den Untersuchungsräumen ausliegende Strichlisten. Die Meldungen werden von den Praxen per Fax, Post oder Internet an die primäre Auswertungsstelle (DGK) gesendet, wo die Daten bearbeitet und wöchentlich ausgewertet werden. Die Ergebnisse der Auswertung werden dann dem RKI zur Verfügung gestellt.

Über die syndromische, epidemiologische Routinesurveillance wird die zeitliche und räumliche Dimension der Influenza(Erkrankungs-)aktivität erfasst. Errechnet wird z.B. die Inzidenz der Konsultationen infolge ARE. Die Intensität der Influenzawelle bzw. -epidemie kann im Vergleich zu zurückliegenden Erfahrungswerten ebenfalls eingeschätzt werden. Bei schweren Influenzawellen oder -epidemien stößt das System jedoch an seine Grenzen, da dann die zusätzliche, meist papiergestützte Registrierung von Krankheitsfällen nur schwerlich aufrecht erhalten werden kann.

Die im Sentinel registrierten Hospitalisierungen sind seltene Ereignisse und damit anfällig für Registrierungs- und Übertragungsfehler. Dennoch kann die gesamte Zahl der Hospitalisierungen und die Hospitalisierungen bei den Kleinkindern (0-4 Jahre) und bei den älteren Menschen (>60 Jahre) genutzt werden, um die Auswirkungen – zumindest relativ zu den Erfahrungswerten – abzuschätzen. Es ist zu bedenken, dass ein unbekannter Teil der Hospitalisierungen direkt erfolgt und nicht von den Praxen angeordnet und registriert wird. Dieser Anteil ist während einer Pandemie vermutlich deutlich erhöht und verhindert eine realistische Einschätzung des Risikos aus den Sentineldaten.

Die im Sentinel dokumentierten und mit ARE in Zusammenhang stehenden Todesfälle sind inter pandemisch nur in sehr begrenztem Maß verwertbar und gehen de facto nicht wesentlich über eine qualitative Bewertung hinaus. Hochrechnungen, z.B. bezüglich der Exzess-Mortalität erlauben diese Daten nicht.

#### 5.1.3 Virologische Surveillance

Die virologische Routinesurveillance des NRZ (Berlin) basiert auf einer Stichprobe

von etwa 100-150 Sentinelpraxen der AGI, die zu Saisonbeginn (Kalenderwoche 40) mit Tupfern für Rachenabstriche ausgestattet werden. Bei der Auswahl der Patienten für einen Abstrich orientieren sich die Ärzte an einer Falldefinition (so genannte „influenza-like illness“ (ILI)), die spezifischer als die von ARE ist.

Das NRZ bietet aber auch Ärzten, Krankenhäusern und dem Öffentlichen Gesundheitsdienst die Möglichkeit, in besonderen Situationen, diagnostischen Problemfällen oder einem Ausbruchsgeschehen Proben untersuchen zu lassen. Darüber hinaus wird jedes in Deutschland isolierte Influenzavirus an das NRZ geschickt und dort serologisch feintypisiert. Schließlich ist das NRZ auch dafür verantwortlich, diagnostische Ringversuche durchzuführen, neue diagnostische Methoden (z.B. Schnelltests) zu evaluieren und die Entwicklung neuer Tests (z.B. Primer für bestimmte Subtypen) durchzuführen.

Beim NRZ kommen moderne Methoden wie die Polymerasekettenreaktion (PCR) sowie das klassische Verfahren der Virusanzucht routinemäßig zur Anwendung. Die PCR gestattet den sensitiven und spezifischen Nachweis von Influenza-A- bzw. -B-Viren innerhalb von Stunden. Für eine weitere Subtypisierung von Influenza-A-Viren stehen ebenfalls sensitive PCR-Systeme zur Verfügung. Die serologische Feintypisierung der isolierten Influenzaviren wird mithilfe spezifischer Immunsereen vorgenommen. Weiterhin werden molekularbiologische Methoden eingesetzt, um die genetische Verwandtschaft der Influenzaviren zu analysieren. PCR-Assays für den Nachweis von A/H5- und A/H7-Subtypen sind bereits etabliert, PCR-Systeme zum Nachweis anderer Subtypen können in relativ kurzer Zeit etabliert werden. Die Labor verfügt über einen Sicherheitsstandard S3.

Die Berechnung der so genannten Positivenrate (der Anteil der influenzapositiven Rachenabstriche) basiert auf der Arbeit des NRZ und ist ein wichtiger Marker in der Routinesurveillance. Bei einem sprunghaften Anstieg kann die Positivenrate ein erster Hinweis auf eine ansteigende Erkrankungsaktivität geben, die meistens auch in 1-2 (3) Wochen auf Bevölkerungsebene messbar wird.

Die zeitnahe serologische und molekularbiologische Charakterisierung isolierter Viren durch das NRZ erlaubt eine Abschätzung, wie gut aus virologischer Sicht die zirkulierenden Viren mit dem Impfstoff übereinstimmen und wäre auch im Pandemiefall von großer Bedeutung. Die Voraussetzungen zur Erkennung in Deutschland erstmalig auftretender Infektionen eines pandemischen Subtyps sind limitiert, da sie sich insbesondere in der Wintersaison unter den vielen Atemwegs- bzw. Influenzaerkrankungen „verstecken“ würden. Außerhalb der Saison würden keine Einzelerkrankungen, sondern nur ARE-Ausbrüche Aufmerksamkeit erregen und Veranlassung für eine weiterführende Diagnostik geben. Die Durchführung von Obduktionen bei unklaren Todesfällen erfolgt nur in Einzelfällen.

#### 5.1.4 Meldedaten von Influenzananachweisen nach dem Infektionsschutzgesetz

Direkte Influenzananachweise müssen namentlich nach dem Infektionsschutzgesetz (§ 7 Abs. 1 Nr. 24) an die örtlichen Gesundheitsämter gemeldet werden. Über die zuständigen bzw. obersten Landesbehörden werden die erhobenen Daten an das RKI weitergeleitet. Die übermittelten Informationen umfassen auch Daten zu Geschlecht, Alter, Ort, Symptomen, zu Impfstatus etc., wodurch sich Hinweise auf die regionale Verteilung und die Altersverteilung etc. ergeben. Dabei ist jedoch zu bedenken, dass die Nachweiszahlen stark von der Untersuchungshäufigkeit abhängig sind, die pro Altersgruppe und geographisch nicht in repräsentativem Maße durchgeführt wird. Sie eignen sich zur Verlaufsbeobachtung der Epidemie, aber nicht zur Berechnung von Inzidenzen oder gar Gesamterkrankungszahlen.

Im Pandemiefall ist es darüber hinaus möglich, dass das Meldesystem im Rahmen des IfSG durch die Masse der Fälle überfordert ist und es nicht mehr zu einer regelten Datenerfassung und Übermittlung kommt. Auch die Meldefreudigkeit, -häufigkeit und -genauigkeit könnte wegen Überlastung des Laborpersonals eher niedriger liegen. Es ist davon auszugehen, dass auch die Untersuchungshäufigkeit zurückgeht, da das Personal in den Arztpraxen weniger Abstriche abnimmt.

## 5.2 Konzeptionelle Überlegungen

### 5.2.1 Surveillanceelemente im engeren Sinn

**5.2.1.1 Stärkung der bestehenden Routinesurveillance.** Trotz der dargestellten Leistungsfähigkeit der bestehenden Routinesurveillance im inter pandemischen Intervall muss bedacht werden, dass die Existenz des Influenzasentinelnsystems derzeit finanziell u.a. von der Förderung der Influenzaimpfstoffhersteller bzw. -vertreiber abhängt. Außerdem sollten die Kapazitäten des NRZ für den Pandemiefall gestärkt werden und Sicherheits- und Transportaspekte von Proben im Vorfeld geklärt werden.

**5.2.1.2 Kontinuierliche virologische Surveillance (Phase 0-0) und Erkennung der ersten Fälle oder Ausbrüche (ab Phase 0-2).** Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch in Deutschland ein Influenzavirus mit pandemischer Potenz entsteht und Infektionen beim Menschen verursacht. Dies kann auf der Grundlage einer begleitenden Erkrankungswelle bei Hühnern auftreten, wie im Frühjahr 2003 während des A/H7N7-Ausbruchs in den Niederlanden oder zu Beginn des Jahres 2004 in Vietnam und Thailand – oder ohne direkten epidemiologischen Bezug, wie z.B. bei einem Cluster von Fällen durch A/H5N1-Infektionen bei einer Familie in Südchina im Januar 2003. Zudem ist mit der Möglichkeit zu rechnen, dass das Virus in einem anderen Land entdeckt oder unentdeckt seinen Ursprung hat, importiert wird, und sich in Deutschland verbreitet. Derartige Infektionen können in jedem Fall nur mittels virologischer Methoden diagnostiziert werden.

Momentan gibt es keine flächendeckende, engmaschige virologische Surveillance, die darauf ausgerichtet ist, auch intersaisonale Influenzafälle zu entdecken. Eine erweiterte virologische Surveillance muss das Ziel haben, (1) in der Phase 0-0 (inter pandemische Phase) die Wahrscheinlichkeit für die Entdeckung eines in Deutschland erkrankten Patienten mit einer Infektion durch ein (potentiell) pandemisches Virus zu erhöhen, (2) ab der Phase 0-2 die frühe Entdeckung der ersten Fälle bzw. Ausbrüche zu gewährleisten. Dafür ist die Aktivierung und Einbe-

ziehung von Einrichtungen, Institutionen, Praxen und der Öffentliche Gesundheitsdienst notwendig.

**5.2.1.3 EDV-gestützte Surveillance in der Primärversorgung.** Insbesondere aus der Primärversorgung sind verlässliche Daten wichtig, deren Kontinuität auch in der Situation einer Pandemie gewährleistet sein muss. In vielen Ländern ist die Registrierung von Sentineldaten stark an die in den Praxen genutzte elektronische Dokumentation angelehnt. Da die Voraussetzungen für eine derartige Methodik in Deutschland ungünstig waren, erfolgte die Registrierung der Daten im Sentinel der AGI parallel zur Dokumentation im elektronischen Praxissystem. Dadurch entsteht ein nicht unerheblicher zusätzlicher Zeitaufwand für die Registrierung, der unter besonderen Belastungsbedingungen wie der einer Pandemie nur bedingt aufrechterhalten wird und das System vulnerabel und unflexibel macht. Dies hat sich bereits in der Epidemie 1995/96 abgezeichnet. Im Pandemiefall könnte also die Aussagefähigkeit der Daten und damit auch die Vergleichbarkeit zu Systemen in anderen Ländern gefährdet werden.

Um eine auch unter Pandemiebedingungen zuverlässig funktionierende, flexible Registrierung der Daten aus ärztlichen Praxen zu erreichen, sollte bereits in der inter pandemischen Phase ein System konzipiert und erstellt werden, mit dem, unter strenger Beachtung datenschutzrechtlicher Bedingungen, die notwendigen Informationen aus der rechnergestützten Routedokumentation der Arztpraxen herausgelesen werden können.

**5.2.1.4 Krankenhaus-basierte Surveillance.** Die Einweisung oder Aufnahme in ein Krankenhaus geht in der Regel mit besonders schwerem Krankheitsverlauf bzw. mit zusätzlichen Komplikationen einher. Die Situation in der stationären Versorgung wird ebenfalls im Blickpunkt der Medien stehen, und es ist wichtig, entsprechende Einschätzungen liefern zu können. Außerdem ist der Bedarf an stationärer Versorgung ein wichtiger Parameter für das Pandemiemanagement und der Koordinierung von Ressourcen. Durch eine Einbindung der Krankenhäuser in das Surveillancekonzept könnte die virologische Kompo-

nente der Surveillance in Krankenhäusern besser verankert werden.

Momentan gibt es in Deutschland kein dem ÖGD zugängliches System für eine zeitnahe Erfassung der Einweisungs- oder Entlassungsdiagnosen in Krankenhäusern. Um die Zahl der pandemiebedingten Exzess-Hospitalisierungen größtmäßig abzuschätzen, kann das Sentinel der AGI zwar Daten liefern, wäre aber in einer Pandemiesituation keine optimale Datenquelle. Hier bietet eine EDV-gestützte Krankenhaussurveillance einen geeigneteren Ansatz. Angelehnt an das Konzept „Internes Krankenhausmanagement“ (s. Kap. 9) wäre ein Monitoring bestimmter Einweisungsdiagnosen in ausgewählten Kliniken, hier ist insbesondere an die vorgeschlagenen Erstversorgungskrankenhäuser zu denken oder eine Totalerfassung in allen Kliniken denkbar. Gleichzeitig sollte über die Rettungsleitstellen ein Basislevel für Krankentransporte in Krankenhäusern bestimmt werden. Bei auffälligem Überschreiten dieses Basislevels sollte eine Meldepflicht an die Gesundheitsämter eingeführt werden, um möglichst frühzeitig ungewöhnliche Ereignisse zu erfassen.

**5.2.1.5 Mortalitätssurveillance.** Da die Mortalität die gravierendste Folge einer Influenzaerkrankung ist und die Reduktion der influenzabedingten Mortalität ein wesentliches Ziel für das Pandemiemanagement darstellt, wird eine zeitnahe Surveillance von Todesfällen als besonders vordringlich erachtet. Zudem wird die influenzabedingte Exzess-Mortalität auch im Fokus des medialen und öffentlichen Interesses stehen. Schließlich lässt sich das Risiko, an Influenza zu versterben, für bestimmte, vielleicht untypische Altersgruppen nur mit zeitnahen Daten zur Mortalität rechtzeitig erkennen und analysieren und bei weiteren Maßnahmen berücksichtigen.

Die Daten der offiziellen Todesursachenstatistiken sind derzeit frühestens nach Monaten, also keinesfalls ausreichend rasch verfügbar, um in einer pandemischen Situation genutzt werden zu können. Es ist daher sinnvoll eine Surveillance zu etablieren, die eine zeitnahe altersgruppenstratifizierte Erhebung der Mortalität erlaubt. Im Vergleich zu der erwar-

teten Mortalität kann die bei einer Pandemie auftretende Übersterblichkeit berechnet werden. Grundlage für diese Statistiken sollten idealerweise zeitnahe Daten aus Standesämtern, Einwohnermeldeämtern oder Gesundheitsämtern sein.

## 5.2.2 Flankierende und komplementäre Untersuchungen

**5.2.2.1 Vorbereitende Studien, die Evidenz zur Pandemieplanung beitragen können.** Für die Pandemieplanung wird auf eine Reihe von potenziellen seuchenhygienischen Maßnahmen verwiesen, deren Wirksamkeit nicht ausreichend validiert ist. Dies gilt insbesondere für:

- protektive Wirkung von Atemschutzmasken bzw. Mund-Nasenschutz im öffentlichen Leben,
- Schulschließungen und andere Maßnahmen zur Reduktion des Aufeinandertreffens größerer Menschenmengen.

Eine weitere Unbekannte ist der Einfluss von antiviralen Arzneimitteln und Impfstoffen zu bestimmten Zeitpunkten auf den Verlauf der pandemischen Welle. Da diese Fragestellungen alle Nationen gleichermaßen betreffen, sollten hier nach internationalen Absprachen im Rahmen der EU, WHO oder G8 entsprechende Studien angeregt und gefördert werden. Da dabei auch nationale Aspekte berücksichtigt werden sollten, ist die Einbeziehung nationaler Pandemieplanungsgruppen sinnvoll.

**5.2.2.2 Telefonsurveys.** Telefonsurveys stellen ein flexibles Instrument dar, repräsentative Daten direkt aus der Bevölkerung (ohne vorherige Selektion durch z.B. Konsultation einer Einrichtung oder Erkrankung etc.) zu erheben. Nachteilig ist insbesondere, dass die Aussagen nicht überprüfbar sind und auf den individuellen Einschätzungen beruhen. Mittels Telefonsurveys können folgende Fragenkomplexe angegangen werden:

- Inzidenz und Attack-Rate,
- Compliance mit Empfehlungen,
- Bedarf nach zusätzlichen Informationen,
- Einschätzung der Versorgungssituation.

Die Durchführung (und bei entsprechender Vorbereitung auch die Auswertung) könnte Agenturen übertragen werden, um für diese Untersuchungen keine Kräfte des Öffentlichen Gesundheitswesens zu binden.

**5.2.2.3 Serosurveillance/-surveys.** Die Untersuchung von Seren oder Blutproben auf entsprechende Antikörper gibt Aufschluss darüber, ob sich das Immunsystem der Person mit dem Erreger auseinandergesetzt hat, also eine Serokonversion stattgefunden hat. Insbesondere in einer pandemischen Situation, wenn die Bevölkerung oder große Teile der Bevölkerung noch naiv gegenüber dem Subtyp sind, können Serosurveys wertvolle Daten zur Durchseuchung der Bevölkerung oder aber in Expositionsgruppen (z.B. in bestimmten Alters- oder Berufsgruppen oder bei Kontakten eines Indexfalles) liefern. Die Untersuchungen sind auch bei der Bestimmung epidemiologisch wichtiger Parameter bedeutsam, wie z.B. Anteil der Erkrankten nach Infektion etc.

Zurzeit werden keine Serosurveys zur Influenzadurchseuchung vom NRZ durchgeführt. Es liegt auch keine geeignete und repräsentative Stichprobe von Seren aus anderen Untersuchungen oder Routineuntersuchungen vor, mit der die Durchseuchung der Bevölkerung abzubilden ist. Die Untersuchungen der Proben können im NRZ oder anderen Laboren durchgeführt werden.

Um eine möglichst reibungslose Durchführung von serologischen Untersuchungen zu gewährleisten, sollten entsprechende Konzepte erarbeitet werden.

**5.2.2.4 Monitoring der Belastung des Gesundheitswesens.** Ein Monitoring der Belastung bzw. Überforderung der regionalen Management- und Versorgungseinrichtungen soll den koordinierten Einsatz von Reserven unterstützen. Informationen zu der regionalen Belastungssituation im Versorgungswesen und den verfügbaren Kapazitäten stellen einen wesentlichen Beitrag für das Pandemie-Management und den koordinierten Einsatz der Kräfte auf den verschiedenen „räumlichen“ Ebenen (Bezirk, Kreis, Land, Bund, EU) dar.

Auf europäischer Ebene existiert ein „Monitoring und Information Centre“

von DG Environment, das eine Datenbank mit Informationen zu notwendigen Kapazitäten im Katastrophenschutz unterhält. Vorgesehen ist u.a. Informationen über Hilfsmannschaften, Bettenkapazitäten, Arzneimittelvorräte etc. zu speichern. Auf nationaler Ebene baut das Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe (BBK) das Informationssystem DeNIs auf. Eine Datenbank soll auch Informationen über Verfügbarkeiten für die Behörden enthalten. Diese Systeme müssen rasch ausgebaut werden und auf ihre Pandemietauglichkeit geprüft werden.

### 5.2.3 Surveillance von Influenzaviren bei Tieren

Insbesondere Wildvögel und auch einige Säugetierarten stellen ein Reservoir von Influenza-A-Viren dar. Nur bei Vögeln werden alle 15 bisher beschriebenen Hämagglutinin-Typen und neun Neuraminidase-Typen gefunden. Die Viren werden mit dem Kot in großer Menge ausgeschieden, die Tiere erkranken aber meist nicht. Die Surveillance von Influenzaviren bei Tieren, insbesondere Vögeln und Schweinen, ist aus drei Gründen von Bedeutung:

1. Charakterisierung des Reservoirs und seiner Dynamik. Es ist wichtig zu wissen, welche Subtypen in welchen Tiergattungen in welcher Häufigkeit nachweisbar sind und wie sich diese Verteilung über die Zeit verändert. So könnten Subtypen bzw. Stämme erkannt werden, die sich durchzusetzen scheinen und einen Evolutionsvorteil erlangt haben.
2. Erkennung von Viren, die durch oder nach Reassortment (s. Kap. 2.3) auf den Menschen bzw. von Mensch zu Mensch übertragen werden können. Doppelinfektionen, die Voraussetzung für das Reassortment sind, wird durch engen Kontakt von Tier und Mensch unter schlechten hygienischen Bedingungen oder der Massentierhaltung von Hühnern und Schweinen Vorschub geleistet [1]. Dort wäre eine Routinesurveillance besonders sinnvoll.
3. Eine Einschleppung so genannter hochpathogener aviärer Influenzaviren in Geflügelbetriebe führt bei den Tieren zu massenhaftem Sterben (Hühnerpest) und kann so auch die

Kapazitäten zur Produktion von Influenzaimpfstoff auf Hühnereibasis bedrohen.

Die Etablierung einer Routinesurveillance bei in Tieren vorkommenden Influenzaviren sowie eine enge Vernetzung mit dem Surveillancesystem zur menschlichen Influenza ist notwendig, um die Entstehung, die in Tieren herrschende Zirkulation oder Einschleppung von aviären Influenzaviren zu erkennen. Dabei kann das im veterinärmedizinischen Bereich eingerichtete Tierseuchennetzwerk (TSN) nützlich sein, bei dem aber bisher nur Ausbrüche von hochpathogenen aviären Influenzaviren anzeigepflichtig sind. Allerdings besteht keine Anzeigepflicht für andere aviäre Influenzaviren, und die aus der Lebend- und der Fleischuntersuchung gewonnenen Daten über erkrankte Tiere werden nicht zentral zusammengeführt. Darüber hinaus sollten von verschiedenen Tieren, wie z.B. Wildvögeln, Lege- oder Masthühnern, sowie Schweinen routinemäßig Proben auf Influenzaviren untersucht und die Daten im TSN zentral zusammengeführt werden.

Ein Konzept zur Etablierung eines kontinuierlichen Sentinelsystems zur frühzeitigen aktiven Erfassung von Erkrankungen durch aviäre Influenzaviren bei Geflügel sollte von der Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere (BFAV) erarbeitet werden und bereits jetzt ein rascher Kommunikationsfluss zwischen dem Meldesystem von Influenzaerkrankungen beim Menschen und dem Tierseuchennachrichtensystem sichergestellt werden. Die Einführung einer zusätzlichen Meldepflicht bei Geflügel (Anzeigepflicht bisher nur bei Geflügelpest) und bei Schweinen sollte geprüft werden.

## 5.3 Literatur

1. Fouchier RAM, Osterhaus ADME, Brown ICH (2003) The evolution of influenza surveillance in Europe and prospects for the next 10 years. *Vaccine*; 21(16):1754-1757

## 6 Impfung

Die Schutzimpfung gegen Influenza ist die kosteneffektivste und wirksamste Maßnahme zur Prävention der Erkrankung [1]. Al-



lerdings bedarf es nach Identifizierung eines pandemischen Virus einer Vorlaufzeit, bis ein geeignetes Saatvirus gefunden ist, die Zulassung des pandemischen Impfstoffes vorliegt, ausreichende Mengen Impfstoff produziert sind, dieser an die Stellen zur Verabreichung an die Bevölkerung verteilt und ein adäquater Impfschutz aufgebaut ist. Für Impfstoffe, die in bebrüteten Hühnereiern hergestellt werden, beträgt diese Vorlaufzeit selbst unter optimalen Voraussetzungen derzeit mindestens drei Monate [2]. Es muss deshalb davon ausgegangen werden, dass in diesem Zeitrahmen die 1. pandemische Welle in vielen Ländern bereits ihren Höhepunkt erreicht hat bzw. abflacht, bevor in der Bevölkerung ein ausreichender Impfschutz besteht. Nur im günstigsten Fall besteht bis zum Eintritt der pandemischen Welle eine gewisse „Vorwarnzeit“, wie es z.B. 1957 der Fall war [3]. Für Influenzaimpfstoffe, die in Gewebekultur hergestellt werden, würden sich insgesamt kürzere Produktionszeiten ergeben (etwa acht Wochen). Allerdings fehlen für diese Technologie noch praktische Erfahrungen. Daraus ergeben sich vier Schlussfolgerungen:

1. Alle notwendigen Vorbereitungsmaßnahmen (herstellungstechnisch, vertraglich und regulatorisch) müssen bereits im Vorfeld einer Pandemie weitestgehend abgeschlossen sein, um die Vorlaufzeit zu verkürzen, eine ausreichende Produktionskapazität aufzubauen und die rechtzeitige Versorgung der Bevölkerung mit einem wirksamen und sicheren pandemischen Impfstoff sicherzustellen.
2. Die Dynamik der ersten Influenzawelle muss durch antiepidemische Maßnahmen gebremst werden.
3. Da initial wahrscheinlich nicht ausreichend Impfstoff für die gesamte Bevölkerung zur Verfügung stehen wird, sollten grundsätzliche Überlegungen zur Priorisierung erfolgen, die bei Eintreten der Pandemie durch aktuelle Informationen ergänzt werden können.
4. Für den Zeitraum, bis ein Impfschutz aufgebaut werden kann, müssen alternative Schutzmaßnahmen in Betracht gezogen werden.

Die Punkte 2, 3 und 4 werden unter den Kapiteln „Vorbereitung der Länder und

Gemeinden“, „Krankenhausmanagement“, „Surveillance“ und „Antivirale Arzneimittel“ abgehandelt. Unter dem Abschnitt „Impfung“ sollen die Aspekte thematisiert werden, die relevant sind, um mit einer möglichst kurzen Vorlaufzeit einen effektiven und sicheren Impfstoff für die gesamte Bevölkerung unter den Bedingungen einer Pandemie zur Verfügung zu haben.

### 6.1 Status

#### 6.1.1 Durchimpfungsraten

Die Impfung wird international insbesondere den bekannten Risikogruppen empfohlen. In Deutschland sind dies entsprechend der STIKO-Empfehlungen alle Menschen über 60 Jahre sowie Menschen aller Altersgruppen, die unter Grunderkrankungen leiden, die das Risiko eines schweren Verlaufs einer Influenza und von Komplikationen erhöhen (u.a. Stoffwechselkrankheiten, Immundefekte, chronische Erkrankungen der Atemwege und des Herz-Kreislaufsystems). Darüber hinaus ist die Impfung allen Menschen empfohlen mit häufigen Kontakten zu anderen Menschen, insbesondere auch zu Menschen der Risikogruppen. Hierzu gehören auch alle medizinischen und Pflegeberufe. Wenn Epidemien auftreten oder aufgrund epidemiologischer Beobachtungen befürchtet werden, soll die Influenzaimpfung als Indikationsimpfung entsprechend den Empfehlungen der Gesundheitsbehörden empfohlen werden.

Bei den Durchimpfungsraten wurden in den letzten Jahren deutliche Fortschritte erzielt. So entsprechen die 17,3 Millionen Impfdosen der Saison 2003/04 der bisher größten in Deutschland abgesetzten Menge, noch vor 10 Jahren lag diese Menge bei nur 3-4 Millionen Impfdosen. Nach Untersuchungen des RKI betraf der Zuwachs v.a. die empfohlenen Zielgruppen der STIKO-Empfehlungen. Dennoch liegen die Influenzaimpfungen in Deutschland mit 24% (im Jahr für die Saison 2003/04) bezogen auf die Gesamtbevölkerung [RKI, Epid. Bull. 14/04], mit 33% für die empfohlenen Zielgruppen und mit schätzungsweise 10-15% für medizinisches und Pflegepersonal noch sehr niedrig. Zur Verbesserung der Impfquote bei medizinischem und Pflegepersonal hat die AGI unter Leitung des RKI in den Jah-

ren 2002 und 2003 spezielle Aufklärungskampagnen zur Influenzaschutzimpfung durchgeführt [4].

Ein weiterer Indikator ist die Anzahl der verkauften Impfdosen (s.o.), die unter der Zahl der zu den Risikogruppen gehörenden Personen in Deutschland von ca. 22 Millionen liegt.

#### 6.1.2 Impfstoff

Bei den in Deutschland zugelassenen Impfstoffen handelt es sich um so genannte trivalente inaktivierte Impfstoffe. Dies bedeutet, dass der Impfstoff keine vermehrungsfähigen Viren, sondern nur Bestandteile von drei zirkulierenden Wildtyp-Influenzaviren oder deren Derivate (Reassortanten) beinhaltet. Hierfür werden die Viren während des Herstellungsprozesses in ihre Bestandteile aufgespalten und diese Bestandteile weiter aufgereinigt (Spaltvakzine; nur Oberflächenbestandteile: Subunit-Vakzine). Als Hauptbestandteil enthält der Impfstoff mindestens 15µg Hämagglutinin von jedem der drei Impfstämme. Die Vermehrung der Impfviren bei der Herstellung des Impfstoffes erfolgt in befruchteten und bebrüteten (embryonierten) Hühnereiern. Je nach Aufreinigungsmethode wird pro Impfdosis etwa ein Hühnerei benötigt. Die Impfstoffe sind hochgereinigt, können aber noch Spuren von Hühnereiweiß und Thiomersal enthalten sowie Antibiotika.

Die Empfehlung für die saisonal relevanten Virusstämme für den Impfstoff erfolgt einmal jährlich durch die WHO, getrennt für die Nordhalbkugel (im Februar) und die Südhalbkugel (im Oktober). Bei ihrer Empfehlung stützt sich die WHO auf ein Netzwerk von 100 nationalen Referenzzentren, die weltweit die zirkulierenden Influenzaviren überwachen und Isolate kontinuierlich auf antigene Eigenschaften und Änderungen in der Sequenz der viralen RNA (genetische „drift“) untersuchen. Die Empfehlung etwa sechs Monate vor dem Start der Influenzasaison erlaubt ausreichend Impfstoff zu produzieren und parallel dazu das Zulassungsverfahren zu durchlaufen [2]. Die empfohlenen beiden Influenza-A-Komponenten und die Influenza-B-Komponente stimmten in den vergangenen Jahren gut mit den zirkulierenden Viren überein.

### 6.1.3 Effektivität und Sicherheit der Impfung

Nach der Impfung kommt es bei Menschen, die zuvor bereits Kontakt mit Influenzaviren oder bedingt durch frühere Impfungen mit dem Impfantigen hatten, zur vermehrten Ausbildung von Virus-neutralisierenden Antikörpern. Dabei wird ein Serumtiter von 1:40 oder höher als schützend eingestuft. Bei als „immunologisch-naiv“ geltenden Kindern werden zum Erreichen eines Impfschutzes zwei Impfungen im Abstand von 4 Wochen benötigt [5]<sup>1</sup>. Die Effektivität der Impfung liegt bei 70-90% für die Verhinderung der Erkrankung. Die Schwankungsbreite in verschiedenen Studien wird durch unterschiedliche Einflussfaktoren, wie z.B. Altersgruppe, Intensität der Exposition gegenüber Influenzaviren und Übereinstimmung des Impfstoffes mit den zirkulierenden Viren erklärt. Bei Immunschwäche oder in höheren Altersgruppen kann der Impfschutz geringer ausfallen. Allerdings ist der Impfstoff bei der älteren Bevölkerung in 56% effektiv in der Verhinderung von influenzabedingten Pneumonien und in 68% in der Verhinderung von Todesfällen infolge von Influenza [6].

Der Impfstoff ist sehr gut verträglich, und Nebenwirkungen beschränken sich meist auf lokale Beschwerden, wie z.B. Rötung, Schwellung oder Schmerzhaftigkeit an der Injektionsstelle oder leichte Allgemeinbeschwerden (Fieber, Gliederschmerzen, Mattigkeit, Unwohlsein etc.). Die Influenzaschutzimpfung wird in einigen Bundesländern für alle Personen öffentlich empfohlen. Hierdurch wird die Voraussetzung für eine Entschädigung bei Impfschäden nach § 60 ff. IfSG begründet.

Sollten nach einer Impfung Symptome auftreten, die das übliche Ausmaß einer Impfreaktion überschreiten, muss grundsätzlich sorgfältig geprüft werden, ob ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung besteht. Um Verdachtsfälle von Impfkomplicationen noch besser zu erfassen und ihre optimale Diagnostik zu ermöglichen, wurde mit dem Infektionsschutzgesetz eine Meldepflicht durch den feststellenden Arzt eingeführt (§ 6 Abs. 1 Nr. 3 IfSG).

<sup>1</sup> Hierbei sind die Angaben der Hersteller zu beachten.

### 6.1.4 Produktionskapazität

Die Produktionskapazität von Influenzaimpfstoff weltweit konzentriert sich auf neun Firmen. Sowohl die Produktionskapazität als auch der Absatzmarkt der etwa 250 Millionen Impfstoffdosen jährlich sind auf die industrialisierten Länder der Nordhalbkugel fokussiert. In Deutschland sind Produktionsstätten von zwei global operierenden Herstellern angesiedelt: Chiron Vaccines, Marburg (die ehemaligen Behring Werke) und Glaxo SmithKline, Dresden (Sächsisches Serum Werk). Die Menge des produzierten Impfstoffes orientiert sich dabei eng an den in der vorausgehenden Saison erzielten Absatzzahlen. Ein Hauptgrund ist hierbei die jährlich notwendige Anpassung der Zusammensetzung des Impfstoffes an die aktuell zirkulierenden Viren entsprechend den Empfehlungen der WHO und die damit verbundene zeitlich befristete Zulassung. Produktionskapazitäten für die Versorgung Deutschlands mit einem pandemischen Influenzaimpfstoff sind derzeit nicht vorhanden.

### 6.1.5 Zulassung

Die Zulassung von Influenzaimpfstoffen ist ein eingespielter Prozess. Sie erfolgt bisher nicht zentralisiert über die European Medicines Evaluation Agency, EMEA in London, sondern dezentralisiert, aber dennoch harmonisiert, auf der Basis der gegenseitigen Anerkennung einer nationalen Zulassung („mutual recognition procedure“) eines Mitgliedsstaates der EU, der einen beliebigen Influenzaimpfstoff erstmals zugelassen hat. Die jährliche Anpassung bereits zugelassener Impfstoffe entsprechend der Empfehlungen der WHO und der zuständigen EU-Instanzen (Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP) wird im Schnellverfahren als so genannte „type II variation“ durch das PEI durchgeführt bzw. durch die zuständigen Behörden der anderen Mitgliedsstaaten, in denen der Impfstoff zugelassen ist. Der Antrag besteht in einer Beschreibung von Herstellungsprozess und Qualitätskontrolle sowie in ergänzenden klinischen, d.h. serologischen Daten. Dieses Genehmigungsverfahren benötigt 73 Tage und ist eng an die Logistik der Impfstoffherstellung und Bereitstellung gekoppelt.

## 6.2 Konzepte

### Pandemische Vakzine

Per Definition zeichnet sich ein pandemisches Influenzavirus dadurch aus, dass die Unterschiede zu inter pandemisch zirkulierenden Viren so groß sind (genetischer „shift“), dass Teilgruppen der Bevölkerung bzw. die gesamte Bevölkerung „immunologisch naiv“ sind. Das bedeutet, dass keine Grundimmunität gegenüber dem Erreger vorhanden ist. Das pandemische Virus repräsentiert einen anderen Influenza-A-Subtyp, also z. B. A/H5, während die bisher zirkulierenden Influenza-A-Viren dem Subtyp A/H1 bzw. A/H3 angehören. Hieraus folgt, dass Impfstoffe zum Schutz vor Influenza-Pandemieviren von den bisher zugelassenen verschieden sind und demzufolge das Variations-schnellverfahren, Bezug nehmend auf die Zulassung eines inter pandemischen Influenzaimpfstoffes nicht mehr wünschenswert ist, obwohl dies durch die arzneimittelrechtlichen Regelungen durchaus möglich wäre. Einen pandemischen Impfstoff über ein Variationsverfahren im Bezug auf eine für einen inter pandemischen Influenzaimpfstoff erteilte Zulassung zu genehmigen, ist auch deshalb problematisch, da es sich bei den pandemischen Impfstoffen um völlig neuartige Konzepte handeln kann [7], z. B.

- Adjuvantien (die Immunogenität des Impfantigens steigernde Hilfsstoffe, wie z.B. Aluminiumhydroxyd),
- alternative Verabreichungsverfahren (z.B. nasal als Spray, intradermal)
- Ganzvirusimpfstoffe,
- lebendattenuierte Impfstoffe.

Auf die Zulassung pandemischer Influenzaimpfstoffe wird unter 6.2.1.3 detailliert eingegangen. Forschungsansätze auf dem Gebiet der Entwicklung wirksamer pandemischer Influenzaimpfstoffe müssen gefördert und viel versprechende Ansätze möglichst rasch auf das Niveau klinischer Studien vorangetrieben werden. Nachdem pandemische Grippeimpfstoffe als neue Impfstoffe gelten, sind Investitionen für ein komplettes pharmazeutisches Entwicklungsprogramm zu berücksichtigen. Diese bewegen sich, unabhängig davon, welche Technologie zur Herstellung

gewählt wird (im Ei oder in Gewebekultur), in einer Größenordnung von etwa 100 Millionen Euro. Dieser Betrag ist ein Durchschnitt und ergibt sich aus den Angaben der befragten europäischen Hersteller von Grippeimpfstoffen. Die Investitionen sind notwendig, um die Kosten zur Errichtung geeigneter Herstellungsstätten mit ausreichender Kapazität bzw. zur Erweiterung bestehender Kapazitäten zu decken sowie zur Finanzierung des pharmazeutischen, präklinischen und klinischen Entwicklungsprogramms.

Nachdem ein geeigneter pandemischer Influenzaimpfstoff entwickelt ist, müssen die Kosten für jede produzierte Dosis mit etwa 5 Euro kalkuliert werden. Somit ergeben sich weitere 400 Millionen Euro, um die Durchimpfung der bundesdeutschen Bevölkerung sicherzustellen. Andere Szenarios sind ebenso realisierbar, etwa die garantierte jährliche Abnahme einer bestimmten Menge des inter pandemischen Impfstoffes gekoppelt an eine „Gebühr“ zur Finanzierung der Entwicklung eines pandemischen Influenzaimpfstoffes. Die garantierte jährliche Abnahmemenge entspricht dabei der Menge an pandemischem Influenzaimpfstoff, der bei Bedarf unmittelbar zur Verfügung gestellt werden wird. Alle europäischen Hersteller von Influenzaimpfstoffen haben der Expertengruppe Angebote dieser Art vorgeschlagen, ohne allerdings präzise Kostenkalkulationen vorzulegen. Hier besteht schnellstmöglicher Handlungsbedarf, da Gespräche dieser Art voraussichtlich mit vielen Regierungen geführt werden und nur eine begrenzte Anzahl an Verträgen abgeschlossen werden kann, da der unbegrenzte Ausbau der Produktionskapazitäten nicht mehr finanzierbar ist.

**6.2.1.1 Zellkulturimpfstoffe.** Eine wesentliche Limitation der derzeit verfügbaren Impfstoffe liegt im enormen Bedarf an bebrüteten Hühnereiern zur Vermehrung der Impfviren. Zur Steigerung der Produktionskapazitäten auf ein Niveau zur Vollversorgung der bundesdeutschen Bevölkerung ist die Bereitstellung der erforderlichen Menge an bebrüteten Hühnereiern ein weiterer Engpass, der nicht ad hoc beseitigt werden kann, sondern nur durch sorgfältige vorherige Planung abgemildert werden kann. Eine vollständige Vermeidung

dieses Engpasses lässt sich voraussichtlich nicht erreichen, da die notwendige Anzahl von Hühnerherden aus logistischen und finanziellen Gründen nicht auf Vorrat bzw. Abruf gehalten werden kann. Darüber hinaus kann die Vermehrungsfähigkeit verschiedener Influenzavarianten im Hühnerei beträchtlich variieren [8]. Eine Ursache hierfür liegt in den Virulenzeigenschaften des Virus, die ggf. zu einer frühen Abtötung des Hühnerembryos führen (z. B. H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>). In diesem Fall dauerte es sechs Monate, bis von dem A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>-Virus, das im Jahr 1997 18 Menschen mit teilweise tödlichem Ausgang infizierte, ein Saatvirus hergestellt werden konnte, das eine gute Vermehrungsfähigkeit in beimpften Eiern aufwies.

Aus diesem Grund erscheinen Zellkultur-basierte Impfstoffe besondere Vorteile zu bieten. Dieses Konzept wird derzeit von zwei Firmen verfolgt, die beide in den Niederlanden bereits Zulassungen für derartige Influenzaimpfstoffe besitzen. Es fehlen jedoch noch präklinische und klinische Erfahrungen bezüglich der Effektivität und des Sicherheitsprofils von pandemischen Impfstoffkandidaten. Zudem gibt es in Deutschland bisher keine offiziellen Unterlagen zur Bewertung der Leistungsfähigkeit dieser Herstellungsmethoden und zur Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit (Sicherheit) der Impfstoffe.

**6.2.1.2 „Reverse Genetics“.** Die Herstellung eines Saatvirus für die Impfstoffproduktion erfolgt bisher durch natürliche Reassortierung (Neu-Kombinierung) eines attenuierten Impfstammes (Influenza A/Puerto Rico/8/34 (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>)) mit der Virusvariante, gegen die ein Impfstoff produziert werden soll, im embryonierten Hühnerei [8]. Das resultierende Saatvirus enthält sechs Erbgutsegmente des Impfstammes der die Voraussetzungen für optimales Wachstum im bebrüteten Hühnerei sicherstellt und die beiden Segmente, die für das Hämagglutinin und die Neuraminidase der neuen Virusvariante kodieren. Die Präparation des Saatvirus ist ein zeitaufwendiges Verfahren. Mittlerweile ist es möglich, mit einem „molekularen Baukastensystem“ die Erbgutsegmente von Influenzaviren durch Klonierung in vitro zusammenzustellen, und gleichzeitig Modifikationen zur Attenuierung des Virus für

ein optimales Wachstum im Hühnerei einzufügen.

Diese als „reverse genetics“ bekannte Vorgehen erlaubt die Herstellung eines Saatvirus innerhalb eines kürzeren Zeitrahmens (etwa vier Wochen) und ist besonders geeignet für Virusvarianten mit H<sub>5</sub> oder H<sub>7</sub>, die aufgrund ihrer Virulenz im Hühnerei schlecht oder gar nicht vermehrbar sind. Allerdings ist dieses Verfahren patentrechtlich geschützt („intellectual property“; das Patent liegt im Besitz der Firma MedImmune in den USA). Die in diesem Verfahren produzierten Impfviren gelten als genetisch modifizierte Organismen (in vitro versus in vivo Reassortment) und für die Produktion sind daher besondere Umgangsgenehmigungen und Sicherheitsvorkehrungen erforderlich.

Mithilfe dieser neuen Konzepte und Verfahren, insbesondere der Zellkultur-Technologie, kann die Zeitspanne bis die ersten Impfdosen eines wirksamen pandemischen Influenzaimpfstoffs zur Verfügung stehen, voraussichtlich auf wenige Wochen (ca. 8) verkürzt werden. Wesentliche Voraussetzung ist aber unabhängig vom Herstellungsverfahren die Förderung klinischer Studien zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit einer pandemischen Vakzine sowie der weiteren Grundlagenforschung in diesem Bereich. Diese Studien sollen den Anforderungen für eine Zulassung genügen, da die Effektivität pandemischer Kandidatimpfstoffe evaluiert und belegt werden muss, wie es für jedes andere Arzneimittel auch gefordert ist.

Eine Liste von Kandidaten mit besonders hoher Priorität wird derzeit von einer Arbeitsgruppe der WHO erstellt. Ein Kandidat, von dem ein pandemisches Potenzial bekannt ist, ist Influenza A/H<sub>2</sub>. Dieses Virus hat die „Asiatische-Grippe“-Pandemie 1957 verursacht und zirkulierte nur bis 1968, sodass Personen unter 35 Jahren keine Immunität gegen diesen Subtyp besitzen. Als weitere Kandidaten mit hohem pandemischen Potenzial gelten die Subtypen H<sub>5</sub>, H<sub>9</sub>, H<sub>7</sub> (eurasische und nordamerikanische Linie) sowie H<sub>6</sub>.

**6.2.1.3 Zulassung einer virtuellen („mock-up“) pandemischen Influenzavakzine.** Da es sich bei einer pandemischen Vakzine um einen neuen Impfstoff „unter besonderen Voraussetzungen“ handelt, ist ei-

ne Beschleunigung des Zulassungsverfahrens unter Einhaltung der Anforderungen an Sicherheit und Wirksamkeit eine essentielle Voraussetzung. Dabei müssen so viele herstellungs- und prüfungsrelevante Aspekte wie möglich bereits in der inter pandemischen Phase geklärt werden.

Die europäische Agentur zur Beurteilung von Arzneimitteln (European Medicines Evaluation Agency, EMA) hat gemeinsam mit den EU-Mitgliedsstaaten hierzu ein Konzept entwickelt, das in zwei Dokumenten niedergelegt ist [9]. Grundidee dabei ist, für einen bestimmten Subtyp (z.B. A/H2) einen Impfstoff herzustellen, zu prüfen und, falls den Anforderungen entsprechend, zuzulassen, der auf einem Virus dieses Subtyps beruht (so genannte mock-up Vakzine) aber natürlich sonst von dem späteren Pandemiestamm weit entfernt sein kann. Dennoch könnte der dann auf dem Pandemievirus entwickelte Impfstoff über ein Variations-Schnellverfahren zugelassen werden, sodass eine Zulassungszeit von nur wenigen Tagen möglich wäre. Das Leitprinzip dieser Strategie ist, die rechtzeitige Bereitstellung eines pandemischen Impfstoffs nicht durch regulatorische Maßnahmen zu verzögern und gleichzeitig Kontroll- und Überwachungsaufgaben der zuständigen Behörden zu ermöglichen. Die Strategie sieht vor:

- Vorzugsweise eine zentrale europäische Zulassung. Die einzelstaatlichen Zulassungs- und Variationsverfahren – wie unter 6.1.5 und 6.2.1 beschrieben – behalten ihre rechtliche Gültigkeit, sind aber nicht anzustreben.
- Prüfung und Zulassung (jedoch keine Genehmigung der Verkehrsfähigkeit) einer virtuellen pandemischen Vakzine („Mock-up“-Vakzine) in der inter pandemischen Phase für ein Virus mit pandemischem Potenzial gegen das die zu impfende Bevölkerung immunologisch naiv ist (s.o.).
- Im Fall einer drohenden Pandemie erfolgt die Anpassung der Zulassung für die „Mock-up“-Vakzine an den pandemischen Subtyp und die Genehmigung der Verkehrsfähigkeit des pandemischen Impfstoffes in allen EU-Mitgliedsstaaten im Rahmen eines Schnellverfahrens zur Variation der bestehenden Zulassung der „Mock-up“-Vakzine.

Weitere klinische Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit pandemischer Influenzaimpfstoffe werden über ein a priori zu definierendes Pharmakovigilanzsystem gesammelt, sodass ggf. korrektive Maßnahmen ergriffen werden können.

### 6.2.2 „3-zu-1-Szenario“ und Durchimpfungsraten in der inter pandemischen Phase

Im Gegensatz zur inter pandemischen Phase, in der mehrere Influenzaviren gleichzeitig zirkulieren, geht die pandemische Bedrohung von einem einzelnen Virusstamm mit pandemischem Potenzial aus. Daher kann die Produktionskapazität durch Umstellung von einem trivalenten auf einen monovalenten Impfstoff verdreifacht werden. Dieses so genannte 3-zu-1-Szenario unterliegt natürlich mehreren Voraussetzungen, insbesondere, dass der Antigengehalt in der pandemischen Vakzine nicht höher ist als für den inter pandemischen Impfstoff. Wegen der engen Kopplung der Produktionskapazitäten für Influenzaimpfstoffe an die Absatzzahlen in der inter pandemischen Phase ist eine wesentliche Zielsetzung der Vorbereitung eine Erhöhung der Durchimpfungsrate in der inter pandemischen Phase auf mindestens ein Drittel der Gesamtbevölkerung. Um dieses Ziel zu erreichen, müssen die entsprechenden Aufklärungsmaßnahmen zur Erhöhung der Durchimpfungsraten stattfinden und hierfür ausreichend Mittel zur Verfügung gestellt werden. Entsprechende Konzepte sollten von der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) aufgestellt und die Kosten ermittelt werden.

Es ist davon auszugehen, dass die berufliche Gefährdung von medizinischem Personal und Pflegekräften während der jährlichen Influenzawelle durch Erkrankte höher liegt als bei anderen Berufsgruppen. Umgekehrt können diese Berufsgruppen durch eine Influenzaerkrankung zu einer Gefährdung von Risikopatienten und Pflegebedürftigen beitragen. Darüber hinaus sind es diese Berufsgruppen, die während einer Pandemie besonders gefährdet sind und primär geschützt werden müssen. Aufgrund dieser Überlegungen wird eine Neubewertung des beruflichen Risikos durch den Ausschuss für Biologische Arbeitsstoffe (ABAS) und ggf. die Förderung von erforderlichen Studien angeregt.

### 6.2.3 Impfstrategie im Pandemiefall

Ziel der Impfprävention im Rahmen einer Pandemie ist der möglichst rasche und vollständige Impfschutz der gesamten Bevölkerung vor dem pandemischen Virus. Jedoch wird auch bei deutlich beschleunigter Impfstoffproduktion und Zulassung zunächst nicht ausreichend Impfstoff für die gesamte Bevölkerung zur Verfügung stehen. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit einer Priorisierung der zu impfenden Gruppen. Dies empfiehlt auch die WHO in ihrem Pandemieplan von 1999. Die Kriterien für eine Priorisierung müssen klar und transparent sein und begründet werden. Die Entscheidungen müssen bundesweit nach einer einheitlichen Praxis gefällt und im gesellschaftlichen Konsens getroffen werden.

Eine Prioritätensetzung kann prinzipiell unter verschiedenen Gesichtspunkten erfolgen:

1. politisch-sozialer Aspekt: Impfung von
  - dem in der Akutmedizin beschäftigten medizinischen und Pflegepersonal, nachrangig aber auch sonstiges medizinisches und Pflegepersonal,
  - Beschäftigten, die für die öffentliche Ordnung wichtig sind,
  - Berufstätigen.

Ziel hierbei ist die Aufrechterhaltung der medizinischen Versorgung und der staatlichen Infrastruktur sowie der Minimierung der wirtschaftlichen Folgen einer Pandemie.

2. Aspekt der maximalen Reduktion der Krankheitslast: die schwerste Verlaufsform einer Infektion ist der Tod. Auch in Berechnungen, die sich auf den ökonomischen Verlust für die Gesellschaft konzentrieren, machen die Todesfälle mit etwa 80% den größten Anteil aus [10]. Zur Beurteilung der Krankheitslast sind verschiedene Kriterien denkbar: Berücksichtigung des Risikos für tödlichen Ausgang (Letalität); Verhinderung einer möglichst großen Anzahl an Todesfällen, wirtschaftlicher Nutzen (Nettoersparnis) durch die Impfung und andere Kriterien.

Meltzer et al. modellierten die Ergebnisse für drei Altersgruppen (0-15 Jahre = „Kinder“, 16-59 Jahre = „junge Erwachsene“, und über 59 Jahre = „ältere Bevölkerung“) und je zwei Risikogruppen (mit Vorerkrankungen versus ohne).

Umgerechnet auf die deutsche Bevölkerung müsste nach diesem Modell nach Ansatz (1) (Berücksichtigung der höchsten Letalität) zuerst die ältere Bevölkerung geimpft werden, dann die Risikogruppen der Kinder (s. **■ Tabelle 2**). In Ansatz (2) (Reduktion der Zahl der Toten) müssten zuerst die Risikogruppen in drei Altersgruppen geimpft werden, beginnend mit den jungen Erwachsenen. In Ansatz (3) (wirtschaftlicher Nutzen) müssten vorrangig Kinder und junge Erwachsene geimpft werden, mit oder ohne Vorerkrankung. Die Höhergewichtung der Risikogruppen der jungen Erwachsenen in Ansatz (2) über die Risikogruppen der älteren Bevölkerung, die in Ansatz (1) an erster Stelle stehen, kommt dadurch zustande, dass in einer Pandemie der Anteil der Todesfälle unter 65 Jahren wesentlich höher ist als im inter pandemischen Intervall. In den drei Pandemien des letzten Jahrhunderts lag dieser Anteil zwischen 36% und 99% (s. Kap. 2.4.1) im Vergleich zu unter 5% im inter pandemischen Intervall. Im Pandemiefall ist es allerdings wichtig, sich an den epidemiologischen Verhältnissen zu orientieren, da z.B., wie bei der zweiten Welle 1918, der Pandemiestamm bei den jüngeren Erwachsenen besonders virulent sein könnte, sodass diese Altersgruppe sofort höchste Priorität erhalten würde. Umgekehrt könnten ältere Personen durch eine bestehende Teilimmunität vor dem Pandemievirus geschützt sein, wie dies bspw. 1968 während der Hongkong-Pandemie beobachtet wurde [11].

3. Epidemiologisch-dynamischer Aspekt: Impfung von Bevölkerungsgruppen, die dem höchsten Infektionsrisiko ausgesetzt sind und die Infektion am schnellsten weiterverbreiten. Dazu zählen Schulkinder, Studenten, Berufstätige, v.a. mit vielen Kontakten zu anderen Menschen sowie medizinisches Personal. Auf den Pandemien von 1957 und 1968 beruhende Modellrechnungen kamen zu dem Ergebnis, dass bei begrenztem Impfstoffangebot

Tabelle 2

**Mögliche Prioritätensetzung von Impfungen bei verschiedenen Alters- und Risikogruppen unter Einbezug dreier Kriterien<sup>2</sup> (Risiko für tödlichen Ausgang, Anzahl an Toten, wirtschaftlicher Nutzen) modifiziert nach Meltzer et al. 1999**

Priorität	Kriterien		
	(a) Risiko für tödlichen Ausgang (Letalität)	(b) Anzahl an Toten in der Alters-/Risikogruppe	(c) Wirtschaftlicher Nutzen durch Impfung
1	Risikogruppe 60+	Risikogruppe 16-60	Risikogruppe 16-60
2	Nicht-Risikogruppe 60+	Risikogruppe 60+	Risikogruppe 0-15
3	Risikogruppe 0-15	Risikogruppe 0-15	Nicht-Risikogruppe 16-60
4	Risikogruppe 16-60	Nicht-Risikogruppe 60+	Nicht-Risikogruppe 0-15
5	Nicht-Risikogruppe 16-60	Nicht-Risikogruppe 16-60	Risikogruppe 60+
6	Nicht-Risikogruppe 0-15	Nicht-Risikogruppe 0-15	Nicht-Risikogruppe 60+

<sup>2</sup> In der deutschen Bevölkerung sind die Alters-/Risikogruppen nach den Daten des Statistischen Bundesamtes von 2001 wie folgt verteilt:

0-15 Jahre mit Vorerkrankung 0,8 Millionen, 0-15 Jahre ohne Vorerkrankung 13,0 Millionen, 16-60 Jahre mit Vorerkrankung 7,1 Millionen, 16-60 Jahre ohne Vorerkrankung 43,6 Millionen, über 60 Jahre mit Vorerkrankung 8,3 Millionen, über 60 Jahre ohne Vorerkrankung 9,4 Millionen

die Impfung von Vorschul- und Schulkinder bzw. Erwachsenen im arbeitsfähigen Alter die Entwicklung der Epidemie am wirksamsten hätte verlangsamen können, um Zeit für eine vermehrte Impfstoffproduktion und die Verteilung an die Risikogruppen zu gewinnen [12].

Ziel einer Prioritätenliste muss eine Impfstoffverteilung sein, die den höchsten Nutzen für die Minderung der Morbidität und Mortalität verspricht. Dies kann am ehesten durch ein funktionierendes Gesundheitswesen erreicht werden. Die Expertengruppe „Influenza-Pandemieplanung“ am RKI hat sich dafür ausgesprochen, dass der Aufbau eines ausreichenden Immunschutzes im Fall sehr knapper Impfstoffressourcen prioritär für das Personal im (akuten) ambulanten und stationären medizinischen Versorgungsbereich gewährleistet werden soll. Dafür gibt es drei Begründungen:

1. durch den ständigen Kontakt zu erkrankten Patienten, Kollegen und Besuchern besteht für diese Berufsgruppe eine erhöhte Gefahr einer Influenzainfektion,
2. durch ihre eigene Infektion kann die Influenza auf Personen mit erhöh-

tem Risiko, Kollegen sowie Angehörige und andere Bevölkerungsgruppen übertragen werden,

3. der letztendlich krankheitsbedingte Ausfall gefährdet nicht nur die medizinische Versorgung von Influenzakeranken, sondern auch von Kranken, die nicht influenzainfiziert sind und den Arzt aufsuchen oder in ein Krankenhaus eingeliefert werden. Zum medizinischen Personal zählen in Deutschland insgesamt etwa 3,8 Millionen Personen [13].

An zweiter Stelle stehen die Berufsgruppen zur Aufrechterhaltung der öffentlichen Infrastruktur und Sicherheit, deren Arbeitsfähigkeit für die Allgemeinheit besonders wichtig ist. Zu dieser Berufsgruppe zählen in Deutschland bundesweit ca. 3,1 Millionen Menschen. Die Reihenfolge, in der diese Berufsgruppe geimpft werden kann, hängt von der Menge der verfügbaren Impfstoffdosen ab. Auf Landesebene kann im Bedarfsfall bei einer Pandemie eine weitere Priorisierung innerhalb dieser Berufsgruppen erfolgen. Insgesamt müssten zur Sicherstellung der medizinischen Versorgung und Aufrechterhaltung der essentiellen Infrastruktur ca. 7 Millionen Personen vorrangig geimpft werden. Dies entspricht 8,5% der Gesamtbevölkerung.

Die im 20. Jahrhundert abgelaufenen Pandemien haben belegt, dass eine Vorhersage, welche Gruppen vordringlich von einer Impfung profitieren, nur begrenzt möglich ist. Weitere Präzisierungen für die Impfung bestimmter Bevölkerungsgruppen sollten im Pandemiefall daher aufgrund von epidemiologischen Gesichtspunkten des Pandemievirus durch die „Nationale Pandemiekommission“ vorgenommen werden. Da die Entscheidung einer Priorisierung jedoch vielschichtig ist, sollten bereits im Vorfeld Kriterien entwickelt werden, mit deren Hilfe dieser Entscheidungsprozess objektiviert werden kann. Eine flexible Anpassung der Empfehlungen an die tatsächliche Situation muss hierbei gewährleistet werden. Wird im Verlauf einer Pandemie z.B. ersichtlich, dass bestimmte Altersgruppen (z.B. Kinder und Jugendliche) besonders hohe Komplikations- und Mortalitätsraten aufweisen, wird die „Nationale Pandemiekommission“ die Impfstrategie möglicherweise ändern müssen.

Sind für den Aufbau eines ausreichenden Immunschutzes zwei Impfstoffdosen notwendig, dann können insgesamt entsprechend weniger Personen geschützt oder nur eine Teilimmunität aufgebaut werden.

Die Lagerung und Verteilung von Impfstoff sowie die Durchführung von Massenimpfungen sollten auf den bereits bestehenden Strukturen aus der Planung zur Vorbereitung auf bioterroristische Bedrohungen aufbauen, um Synergien zu nutzen und eine Duplikation von Strukturen zu vermeiden. Die Verteilung des Pandemieimpfstoffs sollte bundesweit koordiniert nach festgelegten Quoten vom Hersteller an die Länder erfolgen, die Verteilung innerhalb der Bundesländer soll durch die Länder selbst geregelt werden. Die fachliche Koordination der Impfstoffverteilung und der Durchführung der Impfungen vor Ort sollte durch den Öffentlichen Gesundheitsdienst stattfinden. Zu berücksichtigen ist, dass ein pandemischer Impfstoff nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand in Mehrdosenbehältnissen abgefüllt sein wird, also nicht in Fertigspritzen - mit oder ohne Nadel - geliefert wird. Die Abfüllung des Impfstoffs in Mehrdosenbehältnissen verlangt eine besondere Logistik bei der Lagerung und Anwendung des Impfstoffes und

sollte standardisiert werden. Es empfiehlt sich daher, die Impfung der Bevölkerung in Impfzentren, Ambulatorien bzw. geeigneten Einrichtungen des Öffentlichen Gesundheitsdienstes vorzunehmen. Die Impfung des medizinischen Personals und der Einsatzkräfte kann durch die zuständigen arbeits- bzw. betriebsmedizinischen Dienste erfolgen. Der Impfarzt ist auch für die Aufklärung bezüglich der Impfung und möglicher Nebenwirkungen sowie die Dokumentation der Impfung verantwortlich. Hierfür sollten standardisierte Aufklärungsmerkblätter verwendet werden.

### 6.2.4 Pneumokokkenimpfung

Im Pandemiefall ist mit einem Massenanstieg an Influenzaerkrankungen und daher auch mit einer entsprechend hohen Anzahl an bakteriellen Superinfektionen der Lunge zu rechnen, die u.a. durch *Streptococcus pneumoniae* hervorgerufen werden. Die Impfung der definierten Risikogruppen mit einem Pneumokokkenimpfstoff ist deshalb ein wichtiger Beitrag zur Vorbereitung auf eine mögliche Pandemie. Ab dem vollendeten 2. Lebensjahr reicht eine Dosis zum Aufbau eines Immunschutzes aus, eine Wiederholungsimpfung wird für alle Risikogruppen alle sechs Jahre empfohlen. Die STIKO empfiehlt die Pneumokokkenimpfung für folgenden Personenkreis (Stand Juli 2004):

- für alle Personen ab 60 Jahren,
- für Patienten mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge einer Grundkrankheit: angeborene oder erworbene Immundefekte mit T- und/oder B-zellulärer Restfunktion, wie z.B. Hypogammaglobulinämie, Komplement- und Properdinddefekte, bei funktioneller oder anatomischer Asplenie, bei Sichelzellenanämie, bei Krankheiten der blutbildenden Organe, bei neoplastischen Krankheiten, bei HIV-Infektion, nach Knochenmarktransplantation,
- für Personen mit chronischen Erkrankungen, wie z.B. Herz-Kreislauf-Krankheiten, Krankheiten der Atmungsorgane (inklusive Asthma und COPD), Diabetes mellitus oder andere Stoffwechselkrankheiten, chronische Nierenkrankheiten/nephrotisches Syndrom, Liquorfistel,

- vor Organtransplantation und vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie,
- für Frühgeborene (vor vollendeter 37. Schwangerschaftswoche),
- für Säuglinge und Kinder mit Gedeihstörungen oder neurologischen Krankheiten, z.B. Zerebralpareesen oder Anfallsleiden.  
(s. auch <http://www.rki.de/GESUND/IMPFFEN/IMPFFEN.HTM>.)

Eine hohe Pneumokokkenimpfrate bei diesen Risikogruppen kann zu einer Verringerung der Gesamtmorbidität und -mortalität beitragen und im Pandemiefall einen regulierenden Einfluss auf das Krankheitsgeschehen haben. Da die Pneumokokkenimpfung in den verschiedenen Risikogruppen in Deutschland bisher noch eine zu geringe Akzeptanz hat, sollten bereits in der inter pandemischen Phase Strategien zur Erhöhung der Impfbereitschaft entwickelt und umgesetzt werden. Eine Bevorratung mit Pneumokokkenimpfstoff für den Pandemiefall bzw. eine allgemeine Impfempfehlung während einer Pandemie wird nach dem aktuellen Kenntnisstand als nicht realisierbar erachtet.

### 6.3 Literatur

1. Nichol KL (2003) The efficacy, effectiveness and cost-effectiveness of inactivated influenza virus vaccines. *Vaccine*; 21(16):1769-1775
2. Gerdil C (2003) The annual production cycle for influenza vaccine. *Vaccine*; 21(16):1776-1779
3. Hilleman MR (2002) Realities and enigmas of human influenza: pathogenesis, epidemiology and control. *Vaccine*; 20:3068-3087
4. Schenkel K, Buchholz U, Ammon A, Haas W (2003) Influenza-Impfung. Aufklärungsaktion trägt erste Früchte. *Deutsches Ärzteblatt* 5.9.2003;100(36): A2274-2275
5. American Academy of Pediatrics (2002) Policy statement. Reduction of the influenza burden in children. *Pediatrics*; 110(6):1246-1252
6. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA (1995) The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Annals Internal Medicine*; 123:518-527
7. Kemle G, Greenberg H (2002) Novel generations of influenza vaccines. *Vaccine*; 20:3068-3087
8. Webby JR, Webster RG (2003) Are we ready for pandemic influenza? *Science*; 302:1519-1522
9. EMEA, CPMP (2004) Guideline on dossier structure and content for pandemic influenza vaccine marketing authorisation application. April, s. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/veg/471703en.pdf>, Guideline on submission of marketing authorisation applications for pandemic influenza vaccines through the centralised procedure. April, s. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/veg/498603en.pdf>

10. Meltzer MI, Cox NJ, Fukuda K (1995) The economic impact of pandemic influenza in the United States: priorities for intervention. *Emerging Infectious Diseases*; 5(5):659-671
11. Housworth W, Spoon MM (1971) The age distribution of excess mortality during A2 Hong Kong influenza epidemics compared with earlier A2 outbreaks. *Am J Epidemiol*; 94: 348-350
12. Glezen WP (1996) Emerging infections: pandemic influenza. *Epidemiologic Reviews*; 18(1):64-76
13. Fock R, Bergmann H, Bußmann H, Fell G, Finke E-J, Koch U, Niedrig M, Peters M, Scholz D, Wirtz A (2001) Management und Kontrolle einer Influenzapandemie. Konzeptionelle Überlegungen für einen deutschen Influenzapandemieplan. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz*; 44:969-980

## 7 Antivirale Arzneimittel

Antivirale Arzneimittel haben in der inter pandemischen Phase bisher eine eher geringe Verbreitung. Im Falle einer Pandemie werden sie eine deutlich wichtigere Rolle spielen, um die Mortalität und Morbidität in der Bevölkerung möglichst gering halten zu können und die Gefahren für die Leistungsfähigkeit des medizinischen Versorgungssystems und der Systeme zur Aufrechterhaltung öffentlicher Sicherheit und Ordnung kontrollieren zu können. Es ist davon auszugehen, dass zu Beginn einer Pandemie entweder gar kein oder nicht ausreichend Impfstoff zur Verfügung steht, um die Bevölkerung vor dem Pandemievirus zu schützen. Die Virulenz eines pandemischen Virus kann um ein Vielfaches höher sein als in der inter pandemischen Phase, auch bei der jüngeren Bevölkerung. Antivirale Medikamente stellen bei bereits Infizierten die einzige Möglichkeit dar, kausal den möglicherweise fatalen Folgen einer Infektion entgegenzuwirken. Im Pandemiefall wird eine antivirale Prophylaxe der gesamten Bevölkerung v.a. aus produktionstechnischen, logistischen aber auch aus finanziellen Gründen voraussichtlich nicht möglich sein. Deshalb spielt die Frage eine zentrale Rolle, wie besonders gefährdete und beruflich besonders exponierte Personen sowie essentielle Dienste der medizinischen Versorgung und der öffentlichen Sicherheit und Ordnung geschützt werden können.

### 7.1 Status

#### 7.1.1 Antivirale Stoffe

Gegen Inflenzaviren wirkende Stoffe sind die M2-Membranproteinhemmer Amantadin und Rimantadin sowie die Neuraminidasehemmer Zanamivir und

Tabelle 3

Therapeutische Wirksamkeit antiviraler Stoffe in der inter pandemischen Phase				
Präparat	Durchschnittliche Reduzierung der Fieberphase bzw. Krankheitsdauer bei influenzapositiven Patienten	Reduktion von Antibiotikaverschreibungen (ABV)	Reduktion von Komplikationen an den unteren Atemwegen (Bronchitis, Pneumonie)	Reduktion von Hospitalisierungen
Amantadin	1 Tag (Fieber) [1]	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>
Oseltamivir	1,5 Tage (Krankheitsdauer) [2, 6, 7, 8]	27% (ABV für irgendeine Ursache) [4]	68% sonst gesunde Erwachsene [4], 34% Risikopersonen [4]	59% Nicht-Risiko- und Risikopatienten [4]
Zanamivir	1 -1,5 Tage (Krankheitsdauer) [5, 7]	29% [5]	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Es wurden keine Studien, die über diesen Endpunkt berichteten, identifiziert

Tabelle 4

Prophylaktische Wirksamkeit antiviraler Stoffe in der inter pandemischen Phase		
Stoff	Prophylaktische Wirksamkeit (Langzeitprophylaxe)	Familiäre Postexpositionsprophylaxe
Amantadin	61% [1]	– <sup>a</sup>
Oseltamivir	74% (6 Wochen) [3, 9]	89-90% (7 Tage) [3, 11]
Zanamivir	69% (4 Wochen) [3]	79-81% (5-10 Tage) [3, 10]

<sup>a</sup> Es wurden keine Studien zu diesem Endpunkt identifiziert

Oseltamivir. Rimantadin enthaltende Arzneimittel sind im Geltungsbereich des AMG nicht zugelassen, d.h. im Verkehr bzw. verkehrsfähig. Diverse Amantadin enthaltende Antiparkinsonarzneimittel verfügen in Deutschland über die Zusatzindikation Therapie und Prophylaxe der Influenza-A-Virusgrippe (ab dem 5. Lebensjahr), während diese Teilindikation in einigen Mitgliedsstaaten der EU zurückgezogen wurde (in der Regel aus Gründen der schlechteren Verträglichkeit gegenüber Neuraminidasehemmer, s.u.). Dementsprechend sind im Verkehr befindliche, Amantadin enthaltende Arzneimittel in der Regel (Film-)Tabletten. Zanamivir enthaltende Arzneimittel sind in Deutschland mit der Indikation Therapie der Influenza A und B für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene im Verkehr. Für Zanamivir steht nur Pulver, welches inhaliert werden muss, als Darreichungsform zur Verfügung. Oseltamivir enthaltende Arzneimittel werden in Deutschland als Kapsel und

Suspension zur oralen Anwendung vermarktet. Die Indikation umfasst die Therapie (ab einem Jahr) und die Prophylaxe (ab 12 Jahren) der Influenza A und B.

#### 7.1.2 Wirkmechanismen

Amantadin blockiert die Protonenpumpe des viralen M2-Membranproteins, die für die Regulierung des Milieus eine wichtige Rolle spielt und somit Hämagglutinin vor dem zellulären, „sauren“ Milieu schützt. Neuraminidasehemmer steuern der Loslösung neuer Viren von infizierten Zellen sowie der „Beweglichkeit“ der Viren im Bronchialsekret entgegen, die durch das virale Enzym Neuraminidase ermöglicht wird. Eine Grundvoraussetzung für die therapeutische Wirkung beider Substanzklassen ist die Einnahme innerhalb der ersten 48 Stunden nach Krankheitsbeginn.

#### 7.1.3 Therapeutische Wirksamkeit

Beide Substanzklassen bewirken eine Reduzierung der Viruslast. Die Dauer des

Fiebers wird durch Amantadin um etwa einen Tag [1] und die Dauer der Erkrankung durch Neuraminidasehemmer um durchschnittlich 1,5 Tage verkürzt [2]. Das Auftreten antibiotikpflichtiger Sekundärinfektionen wird durch beide Neuraminidasehemmer etwa in gleichem Ausmaß signifikant gesenkt, [3, 4, 5]. Komplizierte Erkrankungsverläufe mit Beteiligung der unteren Atemwege (wie Bronchitis und Pneumonie) wurden durch Oseltamivir bei sonst gesunden 13-65 Jahre alten Personen um 68% und bei Risikogruppen ebenfalls signifikant um 34% reduziert [4]. In der gleichen Studie wurden auch Hospitalisierungen jeglicher Art erfasst, die jedoch selten auftraten. In der Gesamtstudienpopulation von Nicht-Risiko- und Risikopersonen konnten diese Krankenhauseinweisungen durch Gabe von Oseltamivir signifikant um 59% verringert werden [4]. In **■ Tabelle 3** wird die therapeutische Wirksamkeit der verschiedenen antiviralen Stoffe zusammengefasst.

#### 7.1.4 Prophylaktische Wirksamkeit

Eine Prophylaxe gegen Influenza A ist grundsätzlich sowohl mit Amantadin als auch mit Oseltamivir und Zanamivir möglich [3]. Indikationen für den prophylaktischen Einsatz antiviraler Arzneimittel sind in der inter pandemischen Phase v.a. Influenzaausbrüche in Risikopopulationen (z.B. in Krankenhäusern und Altenheimen). Amantadin vermindert die Zahl labor gesicherter Influenzafälle im Vergleich zur Kontrollgruppe um 61% [1]. In der Literatur wird die prophylaktische Effektivität von Neuraminidasehemmern mit 69-74% in der (interpandemischen) saisonalen Prophylaxe [3, 9] und mit 79-90% in der familiären Postexpositionsprophylaxe angegeben [3, 10, 11]. Eine hohe Compliance ist für eine erfolgreiche Prophylaxe entscheidend **■ Tabelle 4** fasst die prophylaktische Wirksamkeit der zur Verfügung stehenden antiviralen Stoffe zusammen.

Eine Studie von Peters et al. an geimpften Risikopatienten (Altersheimbewohner) zeigte eine hohe Wirksamkeit bei angemessener Verträglichkeit von Oseltamivir zur Langzeitprophylaxe: jeweils signifikant konnte die Inzidenz einer labor gesicherten Influenza (um 92%) und von Sekundärkomplikationen im Vergleich zur

Placebo behandelten Kontrollgruppe um 86% verringert werden [12].

#### 7.1.5 Nebenwirkungsspektrum

Die prophylaktische Verabreichung von Amantadin führt bei bis zu 19% der Personen zu zentralnervösen Nebenwirkungen (z.B. Schlaflosigkeit, Nervosität, Ängstlichkeit), insbesondere bei älteren Personen [13]. Die Einnahme von Oseltamivir führt signifikant häufiger als bei Kontrollpersonen (bis zu 18%) zu Übelkeit oder Erbrechen [14]. Diese Symptome treten jedoch seltener auf, wenn Oseltamivir zusammen mit den Mahlzeiten eingenommen wird. Kontrollierte Studien zeigten keinen erkennbaren Unterschied im Nebenwirkungsspektrum zwischen Zanamivir und Placebo. Jedoch ist es vereinzelt nach Anwendung von Zanamivir - auch bei Atemwegsgesunden - zu asthmatischen Anfällen gekommen [14]. Daher wird ein klinisches Monitoring der Lungenfunktionswerte und die Bereithaltung von Bronchodilatoren bei Asthmatikern während der Anwendung von Zanamivir empfohlen.

#### 7.1.6 Resistenzbildungen

Bei therapeutischer Anwendung von Amantadin können innerhalb kurzer Zeit resistente Varianten entstehen, die sich ebenfalls ausbreiten können und pathogen sind [2]. Bei ausschließlich prophylaktischer Verwendung von Amantadin ist dagegen die Gefahr der Resistenzbildung deutlich reduziert [2]. Nach bisherigen Beobachtungen sind Resistenzen gegenüber den Neuraminidasehemmern wesentlich seltener, und die resistenten Varianten, die überhaupt auftreten, scheinen weniger pathogen zu sein, sodass eine geringere Bedeutung resistenter Varianten in vivo erwartet werden kann [7, 15, 16]. Beobachtungen einer Studie aus Japan von 18% resistenter Viren bei Kindern lassen aufgrund der geringen Fallzahlen noch keine Schlussfolgerungen auf eine zunehmende Resistenzproblematik zu. Eine Weitergabe resistenter Viren wurde in der Studie nicht festgestellt [17]. Resistenzbildungen gegen antivirale Stoffe könnten im Pandemiefall eine Bedeutung (in Abhängigkeit von der Dauer einer Influenzapandemie) besitzen, falls deren Wirksamkeit in Prophylaxe und Therapie eingeschränkt würde.

### 7.1.7 Wirksamkeit antiviraler Medikamente bei neuen Virus-subtypen

Die therapeutische und prophylaktische Wirksamkeit von M2-Inhibitoren im Pandemiefall kann aus den Erfahrungen früherer Pandemien abgeleitet werden, als Amantadin schon auf dem Markt war. Placebokontrollierte Studien zur therapeutischen Wirksamkeit von Amantadin haben während der A/H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>-Pandemie 1968 gezeigt, dass Amantadin eine Verkürzung der Krankheitsdauer und eine Reduktion der Erkrankungsschwere bewirkt [18]. Nach dem Wiederauftreten des Subtyps A/H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> im Jahr 1977/78 konnte Amantadin bei einer Gruppe, die vorher noch keinen Kontakt mit A/H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>-Viren hatte, die Influenzainfektionsrate signifikant um 71% und bei einer anderen sogar um 91% senken [2].

Hinsichtlich der Neuraminidasehemmer stehen nur Informationen zur Verfügung, die sich aus In-vitro-Studien mit aviären Influenzaviren (insbesondere vom Subtyp A/H<sub>5</sub> und A/H<sub>7</sub>) sowie den limitierten Erfahrungen anlässlich der Häufungen von humanen Erkrankungen unter Geflügelarbeitern in den Niederlanden in 2003 ergeben. Eine kürzlich veröffentlichte Laborstudie zeigte eine grundsätzliche Sensibilität der im Rahmen des Ausbruchs an Geflügelpest isolierten, hochpathogenen aviären Influenza-A-Viren vom Subtyp A/H<sub>7</sub>N<sub>7</sub> gegenüber Oseltamivir. Laborversuche an mit hochpathogenen A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>-Influenzaviren infizierten Mäusen haben gezeigt, dass alle infizierten Mäuse nach einer potenziell tödlichen Infektionsdosis vor dem Verenden geschützt werden konnten [19]. Ein Hinweis zur Wirksamkeit der Oseltamivirprophylaxe bei humanen Influenza A/H<sub>7</sub>-Infektionen ergibt sich indirekt aus den Ausbruchsdaten zur Geflügelpest in den Niederlanden. Der Beginn des Inkrafttretens einer öffentlichen Empfehlung zur obligaten prophylaktischen Einnahme von Oseltamivir am 14.3.2003 stand in engem zeitlichen Zusammenhang mit dem Absinken der Anzahl neuer Krankheitsfälle [20].

### 7.2 Konzeptionelle Überlegungen

Bei der WHO-Tagung „Consultation on Priority Public Health Interventions be-



Tabelle 5

**Für die Bevorratung mit antiviralen Arzneimitteln relevante Teilpopulation der Wohnbevölkerung in Deutschland nach gesundheitlichen Risiken bzw. beruflichen Tätigkeiten (Bevölkerungsdaten des Statistischen Bundesamtes 2001)**

Altersgruppe	Bevölkerungsgruppe innerhalb der Altersgruppe	Anzahl Bevölkerung in der Altersgruppe	Risikogruppenzugehörigkeit	Anzahl Bevölkerung in der Gruppe	in %
0–15		13.796.999	Ja	827.820	6,0%
			nein	12.969.179	94,0%
16–60	Gesundheitswesen (GW)	3.800.000	ja	532.000	14,0%
			nein	3.268.000	86,0%
	öffentliche Ordnung (öö)	3.120.000	ja	436.800	14,0%
			nein	2.683.200	86,0%
nicht GW, nicht öO		43.800.805	ja	6.132.113	14,0%
			nein	37.668.692	86,0%
> 60	nicht Alten-, Pflegeheim	16.745.679	ja	7.870.469	47,0%
			nein	8.875.210	53,0%
	Alten-, Pflegeheim	900.000	ja	423.000	47,0%
			nein	477.000	53,0%
<b>Gesamt</b>		<b>82.163.483</b>		<b>82.163.483</b>	

fore and during an Influenza Pandemic“ vom 16.-18.3.2004 bestand unter den Teilnehmern Konsens, dass antivirale Arzneimittel bei der Therapie und Prophylaxe menschlicher Erkrankungen durch aviäre und pandemische Influenzastämme effektiv sind. Idealerweise sollten im Pandemiefall antivirale Arzneimittel für alle Erkrankten zur Verfügung stehen. Da die bestehenden weltweiten Vorräte derzeit jedoch unzureichend sind und eine Produktionssteigerung während einer Pandemie nicht möglich ist, wurde Ländern mit entsprechenden finanziellen Mitteln empfohlen, eine Bevorratung mit antiviralen Arzneimitteln, vorzugsweise Neuraminidasehemmern, in interpandemischen Zeiten rechtzeitig zu erwägen. Eine Priorisierung von bestimmten Zielgruppen bei den zu erwartenden begrenzten Vorräten wurde ebenfalls empfohlen. Die Steigerung des Verbrauchs von antiviralen Arzneimitteln in der interpandemischen Phase stellt eine weitere Strategie zur Erhöhung der Produktionskapazitäten dar. (S. [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/consultation/en/](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/consultation/en/))

### 7.2.1 Prioritäre Gruppen

Ähnlich wie bei Impfstoffverteilung muss sich im Fall nur begrenzt zur Verfügung stehender antiviraler Medikamente deren Einsatz daran orientieren, welche Strategie den höchsten Nutzen für die Minderung der Morbidität und Mortalität sowie für

die Aufrechterhaltung einer adäquaten Gesundheitsversorgung verspricht. Sie muss flexibel angelegt sein und rasch auf die Epidemiologie der Pandemie (altersspezifische Morbidität und Mortalität) und die Verfügbarkeit von Impfstoff reagieren können. Aufgrund der derzeit vorhanden Produktionskapazitäten und den zu geringen Vorräten an Neuraminidasehemmern kann eine Bevorratung nur schrittweise erfolgen und wird mehrere Jahre in Anspruch nehmen.

Alle Patienten, die schwer erkrankt sind, ein hohes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf haben und sich innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn beim Arzt vorstellen, sollten prioritär behandelt werden. Dieses Risikokollektiv kann jedoch zum Teil erst zu Pandemiezeiten festgelegt werden. Da auch keine Vorhersageparameter für einen möglichen schweren Krankheitsverlauf im Pandemiefall existieren, sollte bei der Planung zunächst von den Risikogruppen für die interpandemische Phase ausgegangen werden (vgl. [Tabelle 5](#)). Wichtig ist auch eine Sicherstellung der Behandlung mit Neuraminidasehemmern von erkranktem medizinischen Personal und erkranktem Einsatzkräften.

In Abhängigkeit von der frühzeitigen Erkennung des Pandemievirus und der Effizienz der Transmission des Pandemieerregers besteht in der Frühphase einer Pandemie unter Umständen eine Chance,

dass durch eine Postexpositionsprophylaxe bei Kontaktpersonen die weitere Ausbreitung verlangsamt werden kann (Kurzzeitprophylaxe). Daher sollte nach Ansicht der Expertengruppe mit einer entsprechenden Bevorratung für diese Bevölkerungsgruppen begonnen werden.

Solange kein Impfstoff zur Verfügung steht und bis ein Immunschutz aufgebaut werden kann, können besonders gefährdete und exponierte Berufsgruppen durch eine ausreichende und frühzeitige Prophylaxe vor einer Infektion geschützt werden (Langzeitprophylaxe). Vor allem für die Funktionsfähigkeit des Gesundheitswesens und die Gewährleistung der öffentlichen Sicherheit und Ordnung wäre die Prophylaxe der Beschäftigten sinnvoll und wünschenswert. Krankenhaus- und Pflegepersonal haben durch die Versorgung Erkrankter nicht nur ein erhöhtes Krankheitsrisiko, sondern stellen auch eine nicht zu unterschätzende Infektionsquelle dar. Dies ist bei der Influenza von besonderer Bedeutung, da bereits vor Beginn der klinischen Symptomatik ein Infektionsrisiko bestehen kann. Das Medizinpersonal ist entscheidend für die Aufrechterhaltung der medizinischen Versorgung aller übrigen Bereiche. Bei einer Influenzapandemie ist ohnehin mit extremen Personalengpässen zu rechnen, sodass ein Ausfall des medizinischen Personals möglichst zu vermeiden ist. Selbst wenn diese Beschäftigten unmittelbar keiner höheren

Gefährdung unterliegen, an der Krankheit zu sterben, sind andere Patienten mittelbar durch eine fehlende Krankenversorgung gefährdet. Gleiches gilt für den Bereich der Sicherstellung der öffentlichen Ordnung. Ein erhöhter Ausfall an Sicherheits- und Ordnungspersonal (Polizei/Berufsfeuerwehr) durch hohen Krankenstand ohne die Möglichkeit einer Umschichtung gefährdet das öffentliche Leben. Die Bund-Länder-Arbeitsgruppe hatte sich deshalb dafür ausgesprochen, dass langfristig als Teil der Strategie auch eine Bevorratung für die Prophylaxe der Beschäftigten im Gesundheitswesen im Bereich der öffentlichen Sicherheit und Ordnung angestrebt werden sollte. Nach den Modellrechnungen des RKI (vgl. Kap 2.5) könnten bei einer Therapie aller Erkrankten mit antiviralen Arzneimitteln je nach Erkrankungsrate ca. 90.000–300.000 Hospitalisierungen und ca. 24.000–80.000 Todesfälle verhindert werden (Erkrankungsrate zwischen 15 und 50%). Eine zusätzliche Prophylaxe für die priorisierten Berufsgruppen könnte neben der Aufrechterhaltung der Arbeitsfähigkeit ca. 5,2–17,3 Millionen Arztkonsultationen und weitere ca. 18.000–60.000 Hospitalisierungen sowie ca. 4.800–16.000 Todesfälle vermeiden.

Bei einer Langzeitprophylaxe sollten antivirale Medikamente auch nach Verabreichung eines pandemiespezifischen Impfstoffes solange weiter genommen werden, bis mit dem zu erwartenden Impfschutz gerechnet werden kann, also i.d.R. zwei Wochen nach Impfung. Sollte eine Wiederholungsimpfung notwendig sein, um einen Impfschutz aufzubauen, so sollten die antiviralen Medikamente bis etwa zwei Wochen nach der 2. Impfung eingenommen werden.

Obwohl Amantadin kostengünstiger ist, sollte wegen des günstigeren Nebenwirkungsspektrums und v.a. wegen der viel niedrigeren Gefahr einer raschen Resistenzentwicklung Neuraminidasehemmern der Vorzug gegeben werden. Unter diesen hat das Oseltamivir gegenüber dem Zanamivir hinsichtlich der einfacheren (oralen vs. inhalativen) Einnahme, geringeren Kosten und Zulassung auch für die Prophylaxe einen klaren Vorteil. Dennoch sollte nach Ansicht der Expertengruppe in der Übergangsphase, bis eine ausreichende Menge des priorisierten antiviralen Wirkstoffes be-

vorratet ist, auch Amantadin für die Prophylaxe berücksichtigt und entsprechend bevorratet werden. Im Pandemiefall sollte der Einsatz der Arzneimittel nach den aktuell vorliegenden Daten zur Wirksamkeit, Nebenwirkungsprofil und Resistenzbildung erfolgen. Zurzeit ist den Neuraminidasehemmern der Vorzug zu geben. Sollten diese aber nicht in ausreichender Menge vorliegen, ist Amantadin bevorzugt zu prophylaktischen Zwecken einzusetzen, da bei dem prophylaktischen Einsatz die Gefahr einer Resistenzentwicklung gering ist [2]. Zur Erhöhung der Produktionskapazitäten sollte in Interpandemiezeiten der Einsatz antiviraler Medikamente im Rahmen der derzeitigen Indikationsstellung verstärkt berücksichtigt werden. Die Impfung von Risikogruppen bleibt jedoch die primäre Strategie zum Schutz vor der inter pandemischen Influenza.

### 7.2.2 Bevorratung

Die momentanen Kapazitäten der Hersteller zur Produktion antiviraler Arzneimittel sind weder zur Sicherstellung der Therapie der Erkrankten ausreichend, noch zu einer prophylaktischen Versorgung der priorisierten Berufsgruppen. Daher sollte bereits in der interpandemischen Phase eine Lagerbevorratung von antiviralen Stoffen gemäß dem oben geschilderten Konzept erfolgen. Die Initiierung der Produktion und Beschaffung der vorgesehenen Arzneimittel sollte zentral geschehen. Eine gemeinsame Nutzung von bereits im Pockenrahmenplan vorgesehenen Lagerflächen und deren Infrastruktur muss auf ihre Praktikabilität auch für den Influenza-Pandemieplan geprüft werden. Geeignete Lagerplätze sollten zentral oder auf Landesebene ausgewiesen werden.

Wegen der erst seit kurzem bestehenden Zulassung beträgt die zugelassene Haltbarkeit für Oseltamivirkapseln zurzeit nur vier Jahre, für Sirup zwei Jahre. Die Haltbarkeit von Oseltamivir selbst ist voraussichtlich jedoch deutlich länger (mehr als fünf Jahre). Denkbar wäre auch eine Erweiterung der Zulassung für den Pandemiefall, insbesondere im Hinblick auf alternative Darreichungsformen und Langzeitgabe. Amantadin hat eine Haltbarkeit von bis zu 15 Jahren, Zanamivir ist nach bisherigen Erkenntnissen drei Jahre haltbar. Im Pandemiefall müssen beim Ein-

satz dieser antiviralen Arzneimittel Daten zu ihrer Wirksamkeit erhoben werden.

### 7.2.3 Abgabe antiviraler Arzneimittel

Die Abgabe antiviraler Medikamente im Bedarfsfall sollte, so lange diese nur begrenzt verfügbar sind, priorisiert erfolgen. Dies sollte auf regionaler Ebene durch den ÖGD koordiniert und kontrolliert geschehen. Die situationsangepasste Möglichkeit der Delegation an Arbeits-/Betriebsmedizinischen Dienste bzw. zentrale Ambulanzen oder Krankenhäuser sollte genutzt werden. Die Verteilung der antiviralen Arzneimittel an die Zielpersonen sollte so weit wie möglich durch die bestehenden Verteilungswege erfolgen.

### 7.2.4 Surveillance von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Die Daten zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) antiviraler Medikamente stammen zum Großteil aus dem interpandemischen Intervall. Da im Falle einer Influenzapandemie deutlich mehr Personen – vermutlich auch über die Zulassung hinausgehende Personengruppen – im Rahmen einer Therapie oder im Rahmen einer Prophylaxe auch über einen längeren Zeitraum antivirale Arzneimittel einnehmen werden, sollten UAW sorgfältig überwacht werden.

## 7.3 Literatur

1. Jefferson TO, Demicheli V, Deeks JJ, Rivetti D (2002) Amantadine and rimantadine for preventing and treating influenza A in adults Cochrane Database Syst Rev;(3):CD001169
2. Monto A (2003) The role of antivirals in the control of influenza. *Vaccine*; 21:1796-1800
3. Cooper J, Sutton A, Keith R, Wailoo A, Turner D (2003) Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of Influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*; 326:1235
4. Kaiser L, Wat C, Mills, T, Mahoney P, Ward, P, Hayden F (2003) Impact of Oseltamivir Treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalisations. *Arch Intern Med*;163:1667-1671
5. Monto A, Webster A, Keene O (1999) Randomised, placebo-controlled studies of inhaled zanamivir in the treatment of influenza A and B: pooled efficacy analysis. *JAC*;44:23-29
6. Aoki F, Macleod M, Paggiaro P, Carewitz O, El Sawy A, Wat C, Griffiths M, Waalberg E, Ward P (2003) Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. *JAC*; 51:123-129
7. Couch R (2000) Prevention and treatment of Influenza. *NEJM*; 343:1778-1787

8. Gillissen A, Höffken G (2002) Early therapy with the neuraminidase inhibitor oseltamivir maximises its efficacy in influenza treatment. *Med Microbiol Immunol*;191:165-168
9. Hayden G, Altmar R, Schilling M, Johnson C, Poretz D, Paar D, Huson L, Ward P, Mills R (1999) Use of the selective oral Neuraminidase Inhibitor Oseltamivir to prevent Influenza. *NEJM*; 341:1336-1343
10. Hayden G, Gubareva L, Monto A, Klein C, Elliott J, Hammond J, Sharp S, Ossi M (2000) Inhaled zanamivir for the prevention of Influenza in families. *NEJM*;343:1282-1289
11. Welliver R, Monto A, Carewitz O, Schatteman E, Hassman M, Hedrick J, Jackson H, Huson L, Ward P, Oxford J (2001) Effectiveness of Oseltamivir in preventing Influenza in household contacts. *JAMA*; 285:748-754
12. Peters H, Gravenstein S, Norwood P, De Bock V, Van Couter A, Gibbens B, Planta T, Ward P (2001) Long-Term Use of Oseltamivir for the Prophylaxis of Influenza in a vaccinated Frail older population. *JAGS*;49:1025-1031
13. Keyser LA, Karl M, Nafziger AN, Bertino JS (2000) Comparison of central nervous system adverse effects of amantadine and rimantadine used as sequential prophylaxis of Influenza A in elderly nursing home patients. *Arch Intern Med*; 160:1485-1488
14. Treanor J, Hayden F, Peters S, Barbarash R, Bettis R, Riff D, Singh S, Kinnersley N, Ward P, Mills R (2000) Efficacy and safety of the oral Neuraminidase Inhibitor Oseltamivir in Treating acute Influenza. *JAMA*;283:1016-1024
15. Carr J, Ives J, Kelly L, et al. (2002) Influenza virus carrying neuraminidase with reduced sensitivity to oseltamivir carboxylate has altered properties in vitro and is compromised for infectivity and replicase ability in vivo. *Antiviral Res*; 54:79-88
16. Ives J, Carr, J, Mendel D, et al. (2002) The H274Y mutation in the influenza A/H1N1 neuraminidase active site following oseltamivir phosphate treatment leave virus severely compromised both in vivo and in vitro. *Antiviral Res*;55:307-317
17. Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, Shiraishi K, Kawakami C, Kimura K, Hayden F, Sugaya N, Kawaoaka Y (2004) Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet*; 364:759-765
18. Van Voris LP, Betts RF, Hayden FG, Christmas WA, Douglas RG Jr. (1981) Successful treatment of naturally occurring influenza A/USSR/77 H1N1. *JAMA*; 245(11):1128-1131
19. Govorkova E, Leneva I, Goloubeva O, Bush K, Webster R (2001) Comparison of efficacies of RWJ-270201, Zanamivir and Oseltamivir against H5N1, H9N2 and other avian Influenza viruses. *Antimicrob Agents Chemother*; 45: 2723-2732
20. Koopmans M, Fouchier R, Wilbrink B, Meijer A, Nattrop G, Osterhaus ADME, van Steenberghe JE, du Ry van Beest Holle M, Conyn van Spaendonck MAE, Bosman A (2003) Update of human infections with highly pathogenic avian influenza virus A/H7N7 during an outbreak in poultry in the Netherlands. *Eurosurveillance Weekly*;7(18)

### 8 Vorbereitung der Länder und Gemeinden auf eine Influenzapandemie

Bei einer Influenzapandemie drohen hinsichtlich der Morbidität und Letalität und deren Auswirkungen in der Bevölkerung

Situationen, die mit Großschadensereignissen oder Katastrophensituationen vergleichbar sind. Im Gegensatz zu einem Großschadensereignis ist die schädigende Wirkung jedoch nicht örtlich oder zeitlich begrenzt, sondern wirkt mit Eigendynamik über Wochen und Monate fort. In dieser Situation besteht ein hoher Koordinierungsbedarf. Gerade das medizinische Personal und die Einsatzkräfte unterliegen dem Schadensrisiko, insbesondere besteht bei ihnen durch den lang anhaltenden Einsatz die Gefahr der Überforderung und der Erschöpfung. Das hohe individuelle Erkrankungsrisiko, ein überlastetes Gesundheitssystem und die u.U. eingeschränkte Funktionalität grundlegender gesellschaftlicher Infrastrukturen können zu starker Beunruhigung und zu Panikreaktionen führen. Dieses große Gefährdungspotenzial macht vorbereitende Planungen und Interventionsstrategien erforderlich. Für die regionalen Entscheidungs- und Funktionsebenen sind vor allem die Handlungsfelder „Katastrophenschutz, Kommunikation und Kooperation“, „infektionshygienisches Management“ sowie „medizinische Versorgung“ von zentraler Bedeutung.

#### 8.1 Katastrophenschutz, Kommunikation und Kooperation auf regionaler Ebene

Für den Bereich „Katastrophenschutz, Kommunikation und Kooperation auf regionaler Ebene“ sind in der interpandemischen Phase die Information und fachliche Einweisung der Krisen- und Katastrophen-Reaktionsstrukturen der Städte und Gemeinden (örtliche Vernetzung von Lagerezentren, Polizei, Feuerwehr, Rettungsdienst/Transport, Katastrophenschutz) durch die örtlichen Gesundheitsämter besonders wichtig. Die Schulung sollte möglichst in enger Kooperation mit den für die Ausbildung und Schulung zuständigen Stellen erfolgen. Daneben sollte in dieser Phase die Überprüfung bzw. Anpassung der bestehenden regionalen Katastrophenpläne und die Planung der Logistik und Organisation zur Verteilung der antiviralen Medikamente und Impfstoffe an die priorisierten Berufs- bzw. weitere Bevölkerungsgruppen geleistet werden. In der interpandemischen Phase sollte auch eine Ressourcenplanung für das Bestattungswesen erfolgen, da

im Pandemiefall eine zunehmende Anzahl an Bestattungen zu erwarten ist. Für die Organisation und Koordination dieser Aufgaben wird die Erstellung von Checklisten durch die zuständigen Stellen angeregt.

Angesichts des fehlenden Risikobewusstseins für die Bedrohung durch eine Pandemie ist in der interpandemischen Phase auch eine Sensibilisierung der politischen Ebene und der Öffentlichkeit notwendig. Versucht werden sollte auch, das bürgerschaftliche Engagement und das Selbsthilfepotenzial zu stärken.

Für den Pandemiefall sollten Krisenstäbe gebildet werden, wie sie bereits für andere Seuchlagen vorgesehen sind. Neue Gremien sollten nicht geschaffen werden, allerdings muss in diesen Gruppen infektiologischer und infektionsepidemiologischer Sachverstand vertreten sein. Wünschenswert ist in dieser Phase eine koordinierte Öffentlichkeitsarbeit mit einer festgelegten, einheitlichen Kommunikationsstruktur für die unterschiedlichen Zielgruppen auf regionaler Ebene (s. Kap. 10).

#### 8.2 Infektionshygienisches Management

Den Gesundheitsämtern kommt bei der Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten eine zentrale Rolle zu. Diese Rolle ist im Infektionsschutzgesetz verankert. Auch während einer Influenzapandemie liegt die Zuständigkeit und damit die Verantwortung für das Meldewesen, die Verhütung und Bekämpfung übertragbarer Krankheiten, ggf. das Management von Kontaktpersonen, die Festlegung und die Koordination von Maßnahmen des Seuchenschutzes bei den örtlichen Gesundheitsämtern bzw. den Kreisverwaltungsbehörden. Bei einer Influenzapandemie ist mit einem massenhaften Anfall von Krankheitsverdächtigen, Kranken und Kontaktpersonen zu rechnen. Die Influenza wird besonders „effektiv“ in größeren Menschenansammlungen und beim Kontakt mit frisch erkrankten Menschen übertragen. Seuchenhgienische Maßnahmen können dazu beitragen, eine weitere Ausbreitung von Pandemieerregern zu verzögern bzw. zu reduzieren und lassen dadurch Raum für präventive Maßnahmen. Entscheidungen über diese Fragen und konkrete Maßnah-

men sind Aufgabe der Länder und Kommunen. Grundlegende Entscheidungen und allgemeine Empfehlungen für infektiionshygienische Maßnahmen sollten bundesweit auf Empfehlung der „Nationalen Pandemie-Kommission“ koordiniert werden.

Beim Auftreten von pandemisch bedingten Influenzaeinzelfällen oder begrenzten Ausbrüchen in der Initialphase der Pandemie können Absonderungsmaßnahmen von Erkrankten oder Ansteckungsverdächtige noch sinnvoll sein, bei einem vollen Ausbruch der Pandemie sind diese Maßnahmen jedoch nicht mehr effektiv. Wichtigste Bekämpfungsmaßnahmen sind stattdessen die Unterstützung des kurativen medizinischen Sektors bei der Erhaltung seiner Einsatzfähigkeit und Kapazität zur Versorgung der Bevölkerung sowie die Reduzierung von zwischenmenschlichen Kontakten auf das Notwendige.

### 8.2.1 Expositionsschutz der Bevölkerung

Da in Ballungsräumen andere Expositionsrisiken bestehen und die dort lebenden Menschen möglicherweise stärker durch Influenza gefährdet sind als in ländlichen Gebieten, müssen Überlegungen zum Expositionsschutz der Bevölkerung differenziert erfolgen. Besonders Massenansammlungen und öffentliche Verkehrsmittel bieten optimale Übertragungsbedingungen für Influenzaviren. Im Fall einer beginnenden Pandemie muss die Bevölkerung durch Merkblätter, Aushänge und vorbereitete Pressemitteilungen auf allgemeine Maßnahmen, die Möglichkeiten des Expositionsschutzes und einfach anzuwendende Hygieneregeln hingewiesen werden (vgl. Kap. 10.1). Insbesondere sollten Hinweise erfolgen:

- wann, wie und wo ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden sollte,
- welche präventiven Maßnahmen wann zur Verfügung stehen, wie wirksam sie sind, welche Nebenwirkungen und Kontraindikationen bestehen etc., wann, wie und wo prophylaktische Maßnahmen (Impfung) durchgeführt werden können,
- ggf. über Einschränkungen der Bewegungsfreiheit auf Anordnung der Behörden,

- über die Indikationsstellung für Schutzmittel (z.B. Handschuhe, Mund-Nasen-Schutz etc.).

Zu den allgemeinen Hygieneregeln, die propagiert werden sollten, zählen u.a.:

- das Vermeiden von Händegeben, An-husten, Anniesen,
- das Vermeiden von Berührungen der Augen, Nase oder Mund,
- die Nutzung und sichere Entsorgung von Einmaltaschentüchern,
- Empfehlungen zu einer intensiven Raumbelüftung,
- das gründliche Händewaschen nach Personenkontakten, der Benutzung von Sanitäreinrichtungen und vor der Nahrungsaufnahme,
- die Absonderung von an Influenza erkrankten Personen von Säuglingen, Kleinkindern und Personen mit chronischen Erkrankungen,
- die Empfehlung für fieberhaft Erkrankte, im eigenen Interesse zu Hause zu bleiben, um weitere Ansteckungen zu verhindern,
- die Vermeidung von engen Kontakten zu möglicherweise erkrankten Personen,
- der Verzicht auf den Besuch von Theatern, Kinos, Diskotheken, Märkten, Kaufhäusern bzw. die Vermeidung von Massenansammlungen sowie
- ggf. das Tragen eines einfachen Mund-Nasen-Schutzes in der Öffentlichkeit.

Das Tragen eines einfachen Mund-Nasen-Schutz kann möglicherweise einen gewissen Individualschutz bieten. Bislang ist jedoch nicht geklärt, inwieweit dadurch ein wirksamer und sicherer Schutz vor Influenzainfektionen geboten wird. Von daher besteht die Gefahr, dass sich Personen, die eine solche Maske tragen, in falscher Sicherheit wiegen und andere Präventionsmaßnahmen vernachlässigen. Zu berücksichtigen ist auch, dass einfache Mund-Nasen-Schutzmasken im Pandemiefall über einen längeren Zeitraum zu tragen sind. Geklärt werden muss daher, wie häufig ein Wechsel notwendig ist und ob ein ausreichender Vorrat besteht. Im Rahmen von SARS wurde diese Expositionsschutzmaßnahme in den betroffenen asiatischen Re-

gionen von den dortigen Gesundheitsbehörden empfohlen und von der Bevölkerung gut angenommen. Die WHO und die CDC beschränkten dagegen die Empfehlung des Tragens einer Maske auf Erkrankte, Ansteckungsverdächtige und enge Kontaktpersonen von Erkrankten. In der inter pandemischen Phase sollten daher Studien zur Effektivität dieser Maßnahme durchgeführt werden (s. Kap. 5.2.2.1).

### 8.2.2 Expositionsschutz für das ambulante medizinische Personal

Es ist davon auszugehen, dass sowohl medizinisches Personal in Krankenhäusern als auch in ambulanten Einrichtungen in höherem Maß einem Infektionsrisiko für Influenza ausgesetzt ist als andere Berufsgruppen. Über das tatsächliche Expositionsrisiko des medizinischen Personals existieren jedoch für Deutschland, auch aus dem inter pandemischen Intervall, bislang keine belastbaren Daten. Auch wegen der Multiplikatorfunktion des medizinischen Personals und der damit verbundenen Gefährdung einer Ansteckung von Patienten sind Schutzmaßnahmen zur Verringerung des beruflichen Expositionsrisikos für medizinisches Personal erforderlich. So sollte neben den generell einzuhaltenden Standardhygienemaßnahmen, wie sie bei aerogen übertragbaren Infektionskrankheiten beim Umgang mit Krankheitsverdächtigen und Kranken indiziert sind, ein erweiterter Expositionsschutz vorgesehen werden. Bei Verdacht auf eine Erkrankung an Influenza ist der betroffene Patient möglichst in einem separaten Wartebereich, getrennt von anderen Personen unterzubringen. Personen, die unmittelbar Kontakt zum Patienten haben, sollten mit einem Schutzkittel, Schutzbrille, Einweghandschuhen und einem Mund-Nasen-Schutz (FFP2) Vorsorge treffen. Die konkrete Umsetzung dieser Empfehlungen soll unter Berücksichtigung der lokalen Gegebenheiten unter Einbeziehung des Hygienefachpersonals ggf. in Rücksprache mit dem zuständigen Gesundheitsamt erfolgen (vgl. auch Kap. 9.2.5.2). Um einer nosokomialen Übertragung der Influenza entgegenzuwirken, sollten im Pandemiefall geeignete Kontroll- und Schutzmaßnahmen für das medizinische Personal etabliert werden.

### 8.2.3 Antiepidemische Maßnahmen

Infektionshygienischen und antiepidemischen Maßnahmen kommt in frühen Phasen einer Influenzapanemie eine wichtige infektionspräventive Bedeutung zu. Die Umsetzung derartiger Maßnahmen verfolgt das Ziel, die Dynamik der Pandemieentwicklung abzuschwächen und Virusübertragungen zu verhindern. Das IfSG sieht ggf. seuchenrechtliche Maßnahmen wie das Schließen von Kindergärten und Schulen sowie anderen Gemeinschaftseinrichtungen, das Verbot von Veranstaltungen oder sonstigen Ansammlungen einer größeren Anzahl von Menschen (§ 28 IfSG) und die Quarantäne/Absonderung von Kranken, Krankheits- und Ansteckungsverdächtigen (§ 30 IfSG) vor. Da Kinder zu den wichtigsten Multiplikatoren von Influenzainfektionen gehören, kann eine Schließung von Kindergärten und Schulen zu Beginn der Pandemie je nach epidemiologischer Situation sinnvoll sein. Auch Besuchsverbote in medizinischen Einrichtungen und Pflegeeinrichtungen können – der Situation angemessen – im Pandemiefall erwogen werden. Die angeordneten Maßnahmen sollten im Rahmen eines bundesweit einheitlichen Vorgehens erfolgen, ihre Umsetzung muss vor Ort durch die zuständige Behörde sichergestellt werden.

Die Wirksamkeit dieser antiepidemischen, zum Teil außerordentlich einschneidenden Maßnahmen ist im Fall der Influenza bisher nicht näher untersucht worden. Gleiches gilt beispielsweise für die Vornahme von Grenzkontrollen oder Einreisebeschränkungen (s.u.) bei einem vollen Ausbruch der Pandemie, deren praktische Durchführbarkeit und sozioökonomische Folgen angesichts einer fortschreitenden Globalisierung nur schwer abgeschätzt werden können.

### 8.2.4 Kontrolle des Reiseverkehrs

Es ist mit hoher Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass zukünftige Influenzapanemien ihren Ausgang nicht in Deutschland nehmen werden. Stattdessen wird angenommen, dass aufgrund der „idealen“ Ausgangsbedingungen für eine Reassortantenbildung bzw. das Überschreiten der Artenbarriere, wie sie in vielen asiatischen Ländern herrschen, ein potenziell

pandemischer Erreger von dort in andere Länder eingeschleppt wird. Daher ist vor allem der Überwachung Reisender im Frühstadium einer Pandemie außerhalb Deutschlands/Europas eine besondere Bedeutung zuzumessen. Es gibt hier z.B. im Rahmen des Ausreisescreenings die Möglichkeit, ab einem bestimmten Pandemie-stadium die Körpertemperatur Ausreisender zu überwachen. Eine flächendeckende Surveillance wird dabei nicht möglich sein. Vielmehr soll die Überwachung die Wahrscheinlichkeit erhöhen, um Fälle, die den Erreger einschleppen könnten, frühzeitig erkennen zu können: dadurch können Maßnahmen in Kraft treten, die in Phase 2 des Pandemie-Phasenmodells (pandemischer Erreger in Deutschland) notwendig werden. Angestrebt wird eine international einheitliche Regelung der Vorgehensweise bei der Kontrolle Reisender.

Derzeit werden die Internationalen Gesundheitsvorschriften (IHR), die auf eine höchstmögliche Sicherheit vor der Ausbreitung von Erkrankungen bei minimaler Beeinträchtigung des Welthandels abzielen, revidiert. Die überarbeiteten IHR werden auch Leitlinien zum Schiffs- und Luftverkehr enthalten und sollen 2005 von der WHO verabschiedet werden [1]. Falls auf internationaler Ebene eine einheitliche Regelung zur Kontrolle des Reiseverkehrs nicht möglich sein sollte, sollten die zuständigen Ministerien (BMGS, BMVBW, BMI) gebeten werden, im Vorfeld unter Einbeziehung der relevanten deutschen Organisationen/Institutionen und Verbände einen Konsensus zur phasenbezogenen Verfahrensweise herbeizuführen.

### 8.3 Aspekte der medizinischen Versorgung

Während einer Pandemie ist über einen längeren Zeitraum mit täglichen Neuerkrankungen, täglichen Sterbefällen, aber auch täglichen Genesungen zu rechnen. Dadurch besteht ein hoher zusätzlicher Bedarf an diagnostischen sowie an ambulanten und stationären therapeutischen (materiellen) Ressourcen. An die personellen Ressourcen im Gesundheitswesen werden hohe Anforderungen gestellt bei gleichzeitigem Risiko der eingeschränkten Verfügbarkeit wegen Erkrankungen des medizinischen Personals.

### 8.3.1 Vorbereitende Maßnahmen in der inter pandemischen Phase

Bereits in der inter pandemischen Phase müssen die vorhandenen Notfallpläne in Städten, Gemeinden und Krankenhäusern für Situationen mit einem massenhaften Anfall von stationär behandlungsbedürftigen und potenziell infektiösen Personen überprüft und ggf. angepasst werden. Gleichzeitig sollten die bereits vorhandenen Notfallpläne zur Mobilisierung aller personellen und materiellen Reserven im Katastrophenfall im Hinblick auf die Influenzapanemie überprüft und ggf. ergänzt werden. Für die Planungsverantwortlichen auf regionaler Ebene sollten Checklisten zur Mobilisierung all dieser Reserven von den zuständigen Länderbehörden zur Verfügung gestellt werden.

Im Pandemiefall ist eine möglichst lange ambulante Versorgung der Erkrankten anzustreben. Zur Entlastung des stationären Sektors sollte auch eine frühzeitige Übernahme von Patienten aus der stationären Behandlung in den ambulanten Bereich erfolgen. Daher müssen in der inter pandemischen Phase die Möglichkeiten zur Lenkung der Patientenströme und der Bildung von ambulanten Behandlungsschwerpunkten (zumindest in den Ballungsgebieten) geprüft werden. Für die Einsatz- und Ressourcen-Steuerung und die Koordination müssen die Verantwortlichkeiten auf dem ambulanten Sektor zusammen mit den Organen der ärztlichen Selbstverwaltung bereits im Vorfeld geklärt und festgelegt werden. Empfehlungen zum Betriebsablauf der Praxen im Pandemiefall (eigene Wartebereiche für Krankheitsverdächtige) sollten bereits im Vorfeld erstellt werden.

Pflegeheime sollten für den Pandemiefall befähigt werden, ihre Patienten solange wie möglich im Heim zu versorgen. Dies setzt eine entsprechende Schulung des Pflegepersonals voraus.

Im Falle einer Influenzapanemie ist auch beim medizinischen Personal mit einer hohen Erkrankungsrate zu rechnen. Deshalb, nicht zuletzt aber auch wegen des zu erwartenden Massenankomms an Influenzaerkrankten, sind im Pandemiefall personelle Engpässe im ambulanten wie auch im stationären medizinischen Sektor zu erwarten. Maßnahmen zur Rekrutierung zusätzlichen medizinischen Per-

sonals sind in Kap. 9.3.4 dargestellt. Eine Möglichkeit zur raschen Sichtung potenzieller personeller Ressourcen im medizinischen Bereich in Vorbereitung auf eine Pandemie wären z.B. Meldelisten für medizinisches Personal bei den Gesundheitsämtern, die derzeit jedoch noch nicht existieren.

Sowohl der ambulante medizinische Sektor wie auch die Krankenhäuser müssen berücksichtigen, dass im Pandemiefall ein erhöhter Bedarf an Antibiotika zur Therapie von bakteriellen Superinfektionen, Atemschutzmasken, Einmalhandschuhen, Schutzbrillen und Schutzkitteln besteht.

### 8.3.2 Maßnahmen im Pandemiefall

Im Pandemiefall ist die frühzeitige räumliche Trennung von Patienten mit einer akuten respiratorischen Symptomatik von Patienten mit anderen Krankheitsbildern in den Aufnahme- bzw. Wartezimmerbereichen aller ambulanten und stationären Einrichtungen von besonderer Bedeutung. Diese Forderung sollte in den nach § 36 IfSG vorgesehenen Hygieneplänen berücksichtigt werden. Für die ambulante Versorgung sollten in Ballungsgebieten Schwerpunktpraxen oder Ambulatorien benannt und aufsuchende Leistungen und häusliche Betreuung verstärkt werden. Wichtig ist auch, dass die ständige Kommunikation zwischen ÖGD, Reaktionskräften und dem Personal der ambulanten Versorgung gewährleistet ist (s. Kap. 10.4). Gleichzeitig sollten medizinisches Hilfspersonal und freiwillige Helfer mobilisiert und zu einer verstärkten Nachbarschaftshilfe und bürgerschaftlichem Engagement aufgerufen werden.

Um den möglichen Übergang in eine Katastrophenlage rechtzeitig erkennen und dem gemäß handeln zu können, ist die Erstellung eines kontinuierlichen Lagebilds im Hinblick auf die personellen und materiellen Ressourcen im Gesundheitssektor erforderlich. Diese Daten müssen auf Landes- und Bundesebene zusammengeführt werden (s. Kap. 5.2.2.4). Im Pandemiefall muss sichergestellt sein, dass neben der Versorgung mit Arzneimitteln auch die Versorgung der Bevölkerung mit Lebensmitteln, Trinkwasser und anderen dringenden Gütern durch die entsprechenden Hilfsorganisationen u.U. unter Hinzuziehung der Bun-

deswehr gewährleistet ist und Einsatzpläne zur Umsetzung der Maßnahmen erstellt werden.

## 8.4 Literatur

1. Bundesrat Drucksache 719/03 vom 7.10.03. Unter richtung durch die Bundesregierung: Mitteilung der Kommission der Europäischen Gemeinschaft an den Rat zur Revision der internationalen Gesundheitsvorschriften im Rahmen der Weltgesundheitsorganisation (KOM (2003) 545 endg.; Ratsdok. 13074/03).

## 9 Internes Krankenhausmanagement

Nach Modellrechnungen des RKI könnte es bei einer Erkrankungsrate von 30%, ohne jegliche Intervention, zu 360.000 zusätzlichen Krankenseinweisungen kommen, die innerhalb von etwa acht Wochen versorgt werden müssten (s. Kap. 2.5). Selbst wenn eine antivirale Therapie für alle Erkrankten zur Verfügung stünde und rechtzeitig zur Anwendung käme, müsste bei ihrer angenommenen Effektivität von 50% für die Verhinderung von Krankenseinweisungen noch mit etwa 180.000 Krankenseinweisungen gerechnet werden.

In der Peakphase eines Szenarios ohne Intervention, d.h. den mittleren vier Wochen, in denen etwa zwei Drittel der Fälle auftreten, würden pro Woche zwischen 40.000 und 80.000 Patienten in Krankenhäuser eingewiesen werden. Falls die Patienten im Schnitt 10 Tage im Krankenhaus behandelt werden, resultiert daraus, dass die für die Behandlung von Influenzapatienten als geeignet definierten Krankenhäuser (sog. Erstversorgungskrankenhäuser), die durchschnittlich für die Versorgung von 160.000 Menschen zuständig sind, mit einer Anzahl von 100-220 mit Pandemiepatienten belegten Betten rechnen müssten (s. **■ Tabelle 6**). Für die Berechnung wurden die folgenden Annahmen zugrunde gelegt: innerhalb von acht Wochen treten 95% der Fälle auf (innerhalb der mittleren 4 Wochen (Peakphase) etwa 68%), es gibt 500 Erstversorgungskrankenhäuser, alle Patienten werden von Erstversorgungskrankenhäusern versorgt, 10 Tage Verweildauer, keine Intervention (keine Therapie, keine Prophylaxe) und eine Erkrankungsrate von 30%. Diese Zahlen können

sich durch veränderte Annahmen oder Gegebenheiten ändern und stellen ein „most-likely-scenario“ dar.

## 9.1 Status

Zukünftige Influenzapanidemien treffen auf eine Krankenhauslandschaft, die durch das ab 2004 eingeführte Fallkostenpauschalensystem (DRG) erheblichen Veränderungen unterworfen ist. Nach vorsichtigen Schätzungen verringert sich die Zahl der Krankenhäuser um einige hundert; ca. 135.000 Betten werden bundesweit in den nächsten Jahren abgebaut [1]. Daher sind immer weniger freie Betten ad hoc verfügbar und müssen in einer Pandemie freigelenkt werden. Dies erfordert eine vorherige Planung und Festlegung flächendeckend verfügbarer Erstversorgungskliniken und Rekrutierungsstrukturen für Kliniken der zweiten und dritten Versorgungsstufe. In ihrer Stellungnahme zum Beschluss der 171. Sitzung der Innenministerkonferenz vom 6.12.2002 zu „Neue Strategie zum Schutz der Bevölkerung“ vertrat die Gesundheitsministerkonferenz die Auffassung, dass die bisherigen Erfahrungen aus Großschadenslagen und Katastrophen (z.B. Elbehochwasser 2002) zeigen, dass die Krankenhäuser bei logistischer Vorbereitung durch kurzfristig zu organisierenden Freizug und Verlegung von Patienten in der Lage sind, für die Behandlung von Erkrankten ausreichende Kapazitäten zur Verfügung stellen.

Neben den strukturellen Überlegungen müssen auch für den Pandemiefall die notwendige Ausstattung und Vorhaltung, das Personalmanagement und Aspekte der Infektions- und Krankenhaushygiene geplant und entsprechende Maßnahmen vorbereitet werden. Die Vorbereitungskosten der Krankenhäuser werden nicht von den gesetzlichen Krankenkassen getragen. Der Katalog für die DRG-Fallpauschalen trägt jedoch unterschiedlichen Schweregraden der Influenza Rechnung. Es gibt keine Hinweise, dass die DRG-Fallpauschalen bei atypischen Krankheitsverläufen bei großen Fallzahlen, die über den geplanten Erlösrahmen hinausgehen, nicht ausreichend sind. Zusätzliche Fallzahlen, die über den prospektiv geplanten Erlösrahmen hinausgehen, sind durch die Erlösausgleiche des Krankenhausentgeltgesetzes (§ 3 Abs. 6) abgedeckt.

Tabelle 6

Anzahl der Krankenhauseinweisungen durch pandemisch bedingte Influenzafälle in der Peakphase, Anzahl der Krankenhauseinweisungen pro 100.000 Bevölkerung, Anzahl belegter Betten, deren Anzahl pro 100.000 Bevölkerung sowie der Fälle pro Erstversorgungskrankenhaus (=160.000 Bevölkerung)

Peawoche (PW)	Anzahl der Krankenhauseinweisungen pro Woche insgesamt	Anzahl der Krankenhauseinweisungen pro Woche/ 100.000 Bevölkerung	Anzahl belegter Betten	Anzahl belegter Betten/100.000 Bevölkerung	Fälle pro Erstversorgungskrankenhaus
1. PW	42.000	53	52.380	65	105
2. PW	80.400	101	96.114	120	192
3. PW	80.400	101	109.234	137	218
4. PW	42.000	53	74.770	93	150

## 9.2 Konzeptionelle Überlegungen

### 9.2.1 Strukturelle Überlegungen und vorbereitende Maßnahmen

Um rasch Bettenkapazitäten verfügbar zu haben, sollten in den Land-/Stadtkreisen abhängig von der Bevölkerungsanzahl mindestens ein geeignetes Krankenhaus zur Behandlung von Influenzaerkrankten definiert werden. Dies sollte kein Klinikum der Maximalversorgung sein. Da höhere Fallzahlen als die in den Schätzungen genannten auftreten können und es auch erhebliche regionale Unterschiede geben kann, könnte dieses Erstversorgungskrankenhaus mit der Versorgung aller Pandemiepatienten überfordert sein. Daher sollten die örtlichen Pandemiepläne berücksichtigen, dass möglicherweise alle Krankenhäuser eines Landkreises an der Patientenversorgung werden teilnehmen müssen. Detailregelungen sollten im Hinblick auf die unterschiedlichen Strukturen in den einzelnen Ländern der landesinternen Umsetzung vorbehalten bleiben.

Die Expertengruppe regt für das für die Erstversorgung vorgesehene Klinikum in Zusammenarbeit mit dem Gesundheitsamt und allen anderen Kliniken des Landkreises folgende Vorbereitungsmaßnahmen an:

- Zusammenstellung eines Pandemiestabes (ÖGD, Klinikum, Rettungsdienstpersonal, Krankenhaushygieniker, Ärztevertreter, Pflegevertreter u.a.),
- Definition vorhandener und aufrüstbarer Betten, d.h. im Erstversorgungskrankenhaus und der Krankenhäuser, die primär nicht für die Erstversorgung vorgesehen sind,

- Erfassung geeigneter Räumlichkeiten (auch unter Berücksichtigung der raumlufttechnischen Anlagen),
- Evakuierungsplan zur Freilenkung stationärer Betten aus dem Erstversorgungskrankenhaus in die anderen Krankenhäuser,
- Erfassung geeigneter Intensivbereiche und Intermediärstationen.

Grundsätzlich sollten ärztlich zu beobachtende oder zu behandelnde Patienten nur in Kliniken eingewiesen werden. Daher wird die Requirierung von nichtmedizinischen Einrichtungen (Turnhallen, Hotels, Bundeswehrkasernen) nicht empfohlen. Durch folgende Maßnahmen lassen sich die Bettenzahlen steigern:

- Aussetzen von elektiven Aufnahmen in den Krankenhäusern,
- Aufstocken der Bettenzahl aus dem privaten Sektor,
- Hinzuziehen von Betten aus Kur-, Privat- und Rehabilitationskliniken oder Bundeswehrkrankenhäusern

### 9.2.2 Ausstattung und Bevorratung

Die für den Pandemiefall zur Patientenversorgung in Aussicht genommenen stationären Bereiche sollten auf folgende Merkmale überprüft und perspektivisch adaptierbar sein:

- Um eine nosokomiale Virusausbreitung zu verhindern, muss die Raumlufttechnik überprüft werden.
- Eine zentrale Sauerstoffversorgung ist anzustreben, die Versorgung mit Sauerstoffflaschen ist nur für Einzelfälle möglich.

- Die Anzahl der verfügbaren Beatmungsgeräte inkl. der Aufbereitungskapazitäten (z. B. Filtersysteme für Beatmungsgeräte) und Beatmungsmaschinen ist zu überprüfen.
- Die Vorhaltung weiterer intensivmedizinischen Ausrüstung (Katheter, Infusomaten, Medikamente, Handschuhe, Schutzbrillen etc.) ist zu überprüfen.
- Die Verfügbarkeit intensivmedizinischer Geräte und zusätzlicher Ausrüstung aus anderen Kliniken ist zu überprüfen.
- Zur Prävention von Infektionen beim Krankenhauspersonal sollte eine angemessene Bevorratung mit Atemschutzmasken und Handschuhen erfolgen. Eine ausreichende Bevorratung von Antibiotika, die nur für den Fall einer Influenzapandemie zurückgehalten werden, ist wegen der zu erwartenden hohen Inzidenz bakterieller Superinfektionen sinnvoll (s. Kap. 8.3.1).
- Konzepte zur Vorhaltung von medizinischem Material und technischen Geräten müssen entwickelt und die entsprechenden Vorhaltekosten quantifiziert werden.

### 9.2.3 Personal

Das gesamte Personal einer Erstversorgungsklinik, einschließlich des nichtmedizinischen Dienstes, ist (aus Gründen der Vorbildfunktion und zur Kommunikation der Bedeutung der inter pandemischen Influenzaimpfung) jährlich möglichst vollständig gegen Influenza zu impfen (Dokumentation durch den Betriebsarzt).

Im Rahmen einer Influenzapandemie ist mit einem Ausfall des Krankenhausstammpersonals zu rechnen (Erkran-

kung, familiäre Verpflichtungen etc.), der mindestens so hoch ist, wie die Erkrankungsrate in der Bevölkerung (30-50%). Daher sollten folgende Maßnahmen zur Personalgewinnung überlegt und geprüft werden:

- die Möglichkeit der Rekrutierung von Medizinstudenten im letzten Ausbildungsabschnitt,
- der Einsatz von geschulten Krankenpflegeschülern,
- die Umschichtung des Pflegepersonals aus nicht-stationären Bereichen,
- die Rekrutierung von Ärzten und Pflegepersonal im Ruhestand in Zusammenarbeit mit der Landesärztekammer (LÄK),
- die Rekrutierung von Pflegepersonal im Ruhestand.

Das Krankenhauspersonal und die „Reserve“ sollte regelmäßig über die Pandemievorbereitungen informiert und hinsichtlich des sachgerechten Vorgehens geschult werden, nicht zuletzt aufgrund einer hohen Personalfuktuation von etwa 10% im Krankensektor pro Jahr. Alle pandemiespezifischen Ablaufpläne im Krankenhaus sollten regelmäßig auf ihre Abrufbarkeit hin überprüft werden.

### 9.2.4 Möglicher Ablaufplan in den versorgenden Krankenhäusern während der Pandemie

Zentraler Anlaufpunkt im Krankenhaus ist die zentrale Notaufnahme. Diese sollte zur Vermeidung von Sekundärinfektionen in einem separaten Gebäudeabschnitt lokalisiert sein. Zumindest sollten zwei Eingänge zur Verfügung stehen: einer für influenzaverdächtige Patienten, einer für die übrigen Patienten. Hier sollte von erfahrenen Ärzten eine Triage vorgenommen, sodass Nicht-Influenzpatienten und Influenzpatienten sofort getrennt werden können. Wichtig ist hierbei eine rasche Temperaturmessung. Zu Beginn der Pandemie sollte in der Notaufnahme auch ein Influenzaschnelltest durchgeführt werden, um bei Patienten mit Influenzaverdacht direkt eine Isolierung bzw. Kohortierung vornehmen zu können (gesicherte Influenza). Die Patientenbefragung und Befunderhebung sollte standardisiert nach Leitlinien und Befundbögen erfolgen. Auch sollte die Behandlung der Influenza

und bakterieller Komplikationen nach Leitlinien etabliert werden.

Innerhalb der Erstversorgungskliniken sollte eine aufgrund ihrer speziellen Fachkompetenzen hauptverantwortliche Klinik (in der Regel Innere Medizin oder Infektiologie) für die Versorgung aller an Influenza Erkrankten ausgewiesen werden. Im Bedarfsfall sollte das ärztliche und pflegerische Personal dieser Kliniken auch in den Ambulanz- bzw. Notaufnahmebetrieb mit integriert werden.

### 9.2.5 Hygienemaßnahmen und Infektionskontrolle im Krankenhaus

**9.2.5.1 Räumliche Unterbringung.** Bei Eintreffen vereinzelter Erkrankter ist eine Einzelunterbringung anzustreben; bei höheren Patientenzahlen ist eine Kohortenisolierung von Influenzaerkrankten möglich. Die Isolierung der an Influenza erkrankten Patienten sollte in einem Zimmer mit Nasszelle und möglichst mit Schleusenfunktion erfolgen. Sofern in den Patientenzimmern eine raumlufttechnische Anlage betrieben wird, über die eine Weiterverbreitung von Luft auf andere Räume möglich ist, muss diese abgestellt werden. Auch Besuchsverbote in medizinischen Einrichtungen und Pflegeeinrichtungen kommen in Betracht. Von besonderer Bedeutung ist die frühzeitige räumliche Trennung von Patienten mit einer akuten respiratorischen Symptomatik von Patienten mit anderen Krankheitsbildern bereits in den Aufnahme- bzw. Wartezimmerbereichen aller ambulanten und stationären Einrichtungen.

**9.2.5.2 Personalschutz- und Desinfektionsmaßnahmen.** Zur Betreuung von Patienten mit Infektionsverdacht ist möglichst nur geschultes und gegen den pandemischen Erreger geimpftes Personal einzusetzen, sofern ein Impfstoff zur Verfügung steht. Falls dies noch nicht der Fall ist, sollte für das Personal eine Prophylaxe mit einem antiviralen Medikament durchgeführt werden. Grundsätzlich gilt es auch im Falle einer Pandemie, allen Standardhygienemaßnahmen besondere Aufmerksamkeit zu schenken. Zu den persönlichen Schutzmaßnahmen von medizinischem Personal mit direktem Kontakt zu Influenzpatienten zählen: das Anlegen eines Schutzkittels, das Tragen von Einweghandschuhen, die vor Verlassen des Zimmers in ei-

nem geschlossenen Behälter zu entsorgen sind, sowie die Händedesinfektion. Der Vermeidung einer Aufnahme von Aerosolen dienen, insbesondere bei ausgeprägter Exposition, das Tragen einer FFP2-Maske und ggf. eines Augenschutzes. Stehen erstere nicht, nicht mehr oder nicht in ausreichender Menge zur Verfügung, kommen (insbesondere bei kurzfristigen Kontakten und in Niedrigrisikobereichen) dicht anliegende Mund-Nasen-Masken (CE-gekennzeichnete „Op-Masken“) zum Einsatz. Einlagige Mund-Nasen-Masken sind unwirksam. Sobald bei einem Mitarbeiter der Klinik influenzaähnliche Symptome auftreten, sollte dieser nicht mehr an der Patientenversorgung teilnehmen und arbeits-/betriebsmedizinisch untersucht werden.

Zum genauen Ablauf der vom medizinischen Personal auf der stationären Ebene zu treffenden persönlichen Schutz- und Desinfektionsmaßnahmen siehe auch die Informationen zur Krankenhaushygiene auf den Internetseiten des RKI:

- <http://www.rki.de/GESUND/HYGIENE/HYGIENE.HTM> und
- <http://www.rki.de/GESUND/HYGIENE/INFLU.PDF>.

**9.2.5.3 Patiententransport.** Der Transport von Patienten mit Verdacht auf eine Influenzainfektion zum Krankenhaus oder aus dringenden Gründen außerhalb des Krankenhauses erfordert spezifische Maßnahmen, die vom Krankentransportpersonal zu treffen sind. Diese beinhalten alle persönlichen Infektionsschutzmaßnahmen, wie sie auch vom medizinischen Personal auf stationärer Ebene getroffen werden (s. 10.2.5.2). Darüber hinausgehende Maßnahmen, die beim Transport von Patienten mit Infektionsverdacht zu beachten sind, können den Internetseiten des RKI (<http://www.rki.de/GESUND/HYGIENE/INFLU.PDF>) entnommen werden.

### 9.3 Literatur

1. Merten M (2003) Krankenhäuser. Anhaltender Bettenabbau. Deutsches Ärzteblatt; 100 (6): 257-259
2. [www.rki.de](http://www.rki.de) –Krankenhaushygiene
3. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut: Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention. Elsevier, Urban und Fischer Verlag München Jena (Dezember 2003).



### 10 Kommunikation und Information

Im Fall des Ausbruchs einer Influenzapanemie im Ausland und erst recht in Deutschland, ggf. schon bei Ausrufung einer erhöhten Pandemiebereitschaftsstufe durch die WHO, ist von einer großen Verunsicherung in der Öffentlichkeit auszugehen. Durch schnelle und sachliche Information muss dem entgegengewirkt werden. Die Bevölkerung muss insbesondere durch die zuständigen lokalen Behörden informiert werden, welche Schutzmaßnahmen zu befolgen sind und wie man Zugang zu diesen erhält.

#### 10.1 Presse- und Öffentlichkeitsarbeit

Der Pandemieplan Deutschlands stellt die Grundlage dar, um sich frühzeitig über Symptome, Verläufe, Risiken und Schutzmaßnahmen im Fall einer Pandemie informieren zu können. Je besser jeder Bürger mit den Tatsachen vertraut ist, desto mehr wird er mit den Informationen anfangen können, die ihm im Akutfall übermittelt werden. Im Fall einer Influenzapanemie ist eine fortlaufende, regelmäßige Information unerlässlich. Dazu bedarf es einer vorhergehenden Informationspolitik. Sie sollte kohärent sein, zentral abgestimmt und verfasst. Hierzu können die auf der Fachebene etablierten und vielfach bewährten Kommunikationswege bei länderübergreifenden Gesundheitsfragen genutzt werden. Durch Übungen sollte die Funktionsfähigkeit des Systems geprüft und ggf. ausgebaut werden.

Die Pressestellen aller betroffenen Behörden oder Institutionen, die im Verlauf einer Influenzapanemie zu Fragen der öffentlichen Gesundheit Stellung nehmen, sollten Informationsstrategien und -inhalte in sich und auch untereinander abstimmen, um Widersprüche zu vermeiden. Die in diesem Zusammenhang angebotenen Informationsmaterialien müssen stimmig sein und sollten daher unter den beteiligten Stellen ausgetauscht werden. Ebenfalls ist auf inhaltliche Übereinstimmung mit anderen relevanten Informationen, wie sie beispielsweise durch medizinische Fachverbände herausgegeben werden könnten, zu achten. Jede Institution

der öffentlichen Gesundheit, sei es auf nationaler, Landes- oder regionaler Ebene, sollte aus ihrem Mitarbeiterstab eine Person identifizieren, die bei Presseanfragen auskunftsberechtigt ist.

Informationsmöglichkeiten und -materialien sollten rasch und für die verschiedenen Kommunikationswege (wie Internet, Telefonansage und -hotline, Flugblätter, Beantwortung von Briefen und E-Mails) verfügbar sein. Der Aktualisierungsbedarf sollte möglichst gering gehalten werden. Informationsmaterial für die Bevölkerung sollte verständlich formuliert sein und möglichst dezentral auf der Ebene der lokalen Behörden ausgegeben werden. Um eine einheitliche Informationspolitik bundesweit zu erreichen, ist beispielsweise die Zuarbeit des RKI sinnvoll: hier könnte die Erstellung bundesweiter, allgemeiner Hinweise koordiniert werden und den Behörden entsprechende Texte bzw. Textbausteine angeboten werden. Sinnvoll sind Hinweise, dass und wann weiterführende Informationen gegeben werden können. Die bereits ergriffenen Maßnahmen und ggf. die zu erwartenden/dadurch eingetretenen Folgen sowie Verhaltensempfehlungen für die Bürger sollten immer beinhaltet sein. Eventuelle Unklarheiten oder Risiken, die sich im Verlauf einer Influenzapanemie ergeben könnten, sollten benannt sein. Die Bürger sollten gebeten werden, Informationen auch an Bekannte weiterzugeben, insbesondere an solche, die beschränkten Zugang zu Kommunikationsmitteln haben. Die Information der Bevölkerung nicht-deutscher Herkunftssprache mittels fremdsprachiger Materialien muss ebenfalls gewährleistet sein.

#### 10.2 Information der Fachöffentlichkeit

Neben den grundlegenden Informationen für Experten sind auch zielgruppen- und fachspezifische Informationen notwendig zu folgenden Themenschwerpunkten: Hygiene/Desinfektionsmaßnahmen, Pflege, Biosicherheit (Proben transport, Arbeitsschutz), Isolationsmaßnahmen, Präventionsmaßnahmen (Impfung, antivirale Prophylaxe), Diagnostik (inklusive SOP) und Therapie. Informationsmaterialien hierzu sollten soweit als möglich vorbereitet werden, beispielsweise durch die medizinischen Fachge-

sellschaften, das PEI oder das RKI. Zugangsbeschränkte Informationsplattformen wie Internetseiten und Fachforen können für das Fachpublikum eine selektive Zugriffsmöglichkeit auf solche Fachinformationen darstellen. Die Informationspolitik für das Fachpublikum sollte dezentral, aber auch so einheitlich wie möglich erfolgen.

#### 10.3 Interinstitutionelle Kommunikation

Auf nationaler Ebene muss die Kommunikation aller involvierten Bundes- und Landesbehörden, aber auch die Kommunikation mit den regionalen Gesundheitsbehörden technisch sichergestellt sein. Dies gilt auch für die Ebene der Länder und Gemeinden. Alle im Fall einer Influenzapanemie betroffenen Behörden und Institutionen zumindest auf der Bundesebene (wie beispielsweise das BMGS, das BMI, das BMVBW, das PEI und das RKI) sollten sich im Vorfeld über einheitliche Informationsstrategien und -inhalte abstimmen. Auch international muss die Kommunikation mit Einrichtungen der öffentlichen Gesundheit technisch und logistisch gewährleistet sein, so z.B. die Kommunikation des RKI mit der WHO, der EU oder den CDC.

#### 10.4 Kommunikation mit den Einsatzkräften (Kommunikationstechnik)

Großeinsätze in der Vergangenheit haben gezeigt, dass die bestehenden Kommunikationsmittel der mitwirkenden Einsatzkräfte nicht ausreichend kompatibel, überlastet oder unpraktikabel sein können. Dies betrifft insbesondere die Einbeziehung des ÖGD auf lokaler, Landes- und Bundesebene. Bestehende Festnetzanschlüsse werden beispielsweise oft durch Anrufe aus der Bevölkerung blockiert. Im Fall einer Influenzapanemie muss die reibungslose Kommunikation des ÖGD mit dem örtlichen Krisenstab gewährleistet sein. Hierzu bedarf es einer Ausstattung der Schlüsselstellen im ÖGD mit Kommunikationsmitteln, die kompatibel mit denen der Krisenstäbe sind. Eine bundeseinheitliche Regelung, die auch den Anforderungen an die Sicherheit (Abhörfreiheit) gerecht wird, ist hier anzustreben.

Abkürzungsverzeichnis	
AOLG	Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesgesundheitsbehörden der Bundesländer
ABAS	Ausschuss für biologische Arbeitsstoffe
AGI	Arbeitsgemeinschaft Influenza
ADT	Abrechnungsdatenträger
AGS	Bund-Länder-Arbeitsgruppe Seuchenschutz
AMG	Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz)
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ARE	Akute respiratorische Erkrankung
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BFAV	Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
BKK	Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe
BMGS	Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung
BMI	Bundesministerium des Innern
BMVBW	Bundesministerium für Verkehr, Bau- und Wohnungswesen
BZgA	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
CDC	Centers for Disease Control
CPMP	Committee for Proprietary Medical Products
DG	Directorate-General
DGHM	Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie
DGK	Deutsches Grünes Kreuz
DRG	Diagnosis related groups
EAK	Europäischer Abfallkatalog
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
EISS	European Influenza Surveillance Scheme
EMA	The European Agency for the Evaluation of Medical Products
EU	Europäische Union
FAQ's	Frequently Asked Questions
FFP	partikelfiltrierende Atemschutzmaske (face filtering piece)
G8	die Gruppe der acht führenden Industrieländer
GEIG	Groupe d'Étude et d'Information sur la Grippe
GG	Grundgesetz für die Bundesrepublik Deutschland
GMK	Gesundheitsministerkonferenz
IATA	International Air Transport Association
ICD	International Classification of Diseases
ICPC	International Classification of Primary Care
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IHR	Internationale Gesundheitsvorschriften (International Health Regulations)
ILI	Influenza-like illness
KV	Kassenärztliche Vereinigung
LAGA	Länder-Arbeitsgemeinschaft „Abfall“
LÄK	Landesärztekammer
LÖGD	Landesinstitut für den öffentlichen Gesundheitsdienst
NRZ	Nationales Referenzzentrum
ÖGD	Öffentlicher Gesundheitsdienst
PCR	Polymerase chain reaction
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
RKI	Robert Koch-Institut
SARS	Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom
SOP	Standard Operating Procedure
STIKO	Ständige Impfkommission
THW	Technisches Hilfswerk
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
VCS	VDAP Communication Standard
VDAP	Verband deutscher Arztpraxis-Softwarehersteller
WHO	Weltgesundheitsorganisation

## Literaturverzeichnis

- American Academy of Pediatrics (2002) Policy statement. Reduction of the influenza burden in children. *Pediatrics*; 110(6):1246-1252
- Aoki F, Macleod M, Paggiaro P, Carewitz O, El Sawy A, Wat C, Griffiths M, Waalberg E, Ward P (2003) Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. *JAC*; 51:123-129
- Bales S, Baumann HG, Schnitzler N (2003) Infektionsschutzgesetz. Kommentar und Vorschriftensammlung. 2. Überarbeitete Auflage, Verlag W. Kohlhammer GmbH, Stuttgart
- Bundesrat Drucksache 719/03 vom 7.10.03. Unterrichtung durch die Bundesregierung: Mitteilung der Kommission der Europäischen Gemeinschaft an den Rat zur Revision der internationalen Gesundheitsvorschriften im Rahmen der Weltgesundheitsorganisation KOM 2003 545 endg.; Ratsdok. 13074/03
- Bundesverwaltungsamt – Zentralstelle für Zivilschutz – (Hg.) (2003) Neue Strategie zum Schutz der Bevölkerung in Deutschland. Akademie für Krisenmanagement, Notfallplanung und Zivilschutz. Schriftenreihe: WissenschaftsForum Bd.4. Leipzig
- Carr J, Ives J, Kelly L, et al. (2002) Influenza virus carrying neuraminidase with reduced sensitivity to oseltamivir carboxylate has altered properties in vitro and is compromised for infectivity and replicase ability in vivo. *Antiviral Res*; 54:79-88
- Cooper J, Sutton A, Keith R, Wailoo A, Turner D (2003) Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of Influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*; 326:1235
- Couch R (2000) Prevention and treatment of Influenza. *NEJM*; 343:1778-1787
- Cox N, Tambllyn SE, Tam T (2003) Influenza pandemic planning. *Vaccine*; 21:1801-1803
- EMA, CPMP (2004) Guideline on dossier structure and content for pandemic influenza vaccine marketing authorisation application. April 2004, S. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/veg/471703en.pdf>. Guideline on submission of marketing authorisation applications for pandemic influenza vaccines through the centralised procedure. April 2004, <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/veg/498603en.pdf>
- Fock R, Bergmann H, Bußmann H, Fell G, Finke E-J, Koch U, Niedrig M, Peters M, Scholz D, Wirtz A (2001) Management und Kontrolle einer Influenza-pandemie. Konzeptionelle Überlegungen für einen deutschen Influenzapandemieplan. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheits-schutz*; 44:969-980
- Fouchier RAM, Osterhaus ADME, Brown ICH (2003) The evolution of influenza surveillance in Europe and prospects for the next 10 years. *Vaccine*; 21(16):1754-1757
- Gensheimer KF, Meltzer MI, Postema AS, Strikas RA (2003) Influenza pandemic preparedness. *Emerging Infectious Diseases*; 9, 12:1645-1648
- Gerdil C (2003) The annual production cycle for influenza vaccine. *Vaccine*; 21(16):1776-1779
- Gillisen A, Höffken G (2002) Early therapy with the neuraminidase inhibitor oseltamivir maximises its efficacy in influenza treatment. *Med Microbiol Immunol*; 191:165-168
- Glaser CA, Gilliam S, Thompson WW, Dassey DE, Waterman SH, Saruwatari M, Shapiro S, Fukuda K (2002) Medical care capacity for influenza outbreaks, Los Angeles. *Emerging Infectious Diseases*; 8, 6:569-574
- Glezen PW (1996) Emerging infections: pandemic influenza. *Epidemiologic Reviews*; 18 (1):64-76

- Govorkova E, Leneva I, Golubeva O, Bush K, Webster R (2001) Comparison of efficacies of RWJ-270201, Zanamivir and Oseltamivir against H5N1, H9N2 and other avian Influenza viruses. *Antimicrob Agents Chemother.* 45:2723-2732
- Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA (1995) The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Annals Internal Medicine*;123:518-527
- Hayden G, Altmann R, Schilling M, Johnson C, Poretz D, Paar D, Huson L, Ward P, Mills R (1999) Use of the selective oral Neuraminidase Inhibitor Oseltamivir to prevent Influenza. *NEJM*; 341:1336-1343
- Hayden G, Gubareva L, Monto A, Klein C, Elliott J, Hammond J, Sharp S, Ossi M (2000) Inhaled zanamivir for the prevention of Influenza in families. *NEJM*;343:1282-1289
- Hilleman MR (2002) Realities and enigmas of human influenza: pathogenesis, epidemiology and control. *Vaccine*; 20:3068-3087
- Housworth W, Spoon MM (1971) The age distribution of excess mortality during A2 Hong Kong influenza epidemics compared with earlier A2 outbreaks. *Am J Epidemiol*; 94:348-350
- Ives J, Carr, J, Mendel D, et al. (2002) The H274Y mutation in the influenza A/H1N1 neuraminidase active site following oseltamivir phosphate treatment leave virus severely compromised both in vivo and in vitro. *Antiviral Res*; 55:307-317
- Jefferson TO, Demicheli V, Deeks JJ, Rivetti D (2002) Amantadine and rimantadine for preventing and treating influenza A in adults *Cochrane Database Syst Rev*;(3):CD001169
- Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward, P, Hayden F (2003) Impact of Oseltamivir Treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalisations. *Arch Intern Med*;163:1667-1671
- Kemle G, Greenberg H (2002) Novel generations of influenza vaccines. *Vaccine*;20: 3068-3087
- Keyser LA, Karl M, Nafziger AN, Bertino JS (2000) Comparison of central nervous system adverse effects of amantadine and rimantadine used as sequential prophylaxis of Influenza A in elderly nursing home patients. *Arch Intern*; 160:1485-1458
- Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, Shiraishi K, Kawakami C, Kimura K, Hayden F, Sugaya N, Kawaoka Y (2004) Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet*; 364:759-365
- Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (2003) Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention. Elsevier, Urban und Fischer Verlag, München Jena
- Koopmans M, Fouchier R, Wilbrink B, Meijer A, Natrop G, Osterhaus ADME, van Steenbergen JE, du Ry van Beest Holle M, Conyn van Spaendonck MAE, Bosman A (2003) Update of human infections with highly pathogenic avian influenza virus A/H7N7 during an outbreak in poultry in the Netherlands. *Eurosurveillance Weekly*;7(18)
- Meltzer MI, Cox NJ, Fukuda K (1999) The economic impact of pandemic influenza in the United States: priorities for intervention. *Emerging Infectious Diseases*; 5 5:659-672
- Merten M (2003) Krankenhäuser. Anhaltender Bettenabbau. *Deutsches Ärzteblatt*;100 (6):257-259
- Monto A, Webster A, Keene O (1999) Randomised, placebo-controlled studies of inhaled zanamivir in the treatment of influenza A and B: pooled efficacy analysis. *JAC*;44:23-29
- Monto A (2003) The role of antivirals in the control of influenza. *Vaccine*; 21:1796-1800
- Monto AS, Davenport FM, Napier JA, et al. (1970) Modifications of an outbreak of influenza in Tecumseh, Michigan by vaccination of schoolchildren. *Journal of Infectious Diseases*;122:16-25
- Nguyen van Tam JS, Hampson AW (2003) The epidemiology and clinical impact of pandemic influenza. *Vaccine*;21:1762-1768
- Nichol KL (2003) The efficacy, effectiveness and cost-effectiveness of inactivated influenza virus vaccines. *Vaccine*; 21(16):1769-1775
- Nicholson KG (1998) Human influenza. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ (eds.) *Textbook of influenza*. Blackwell Scientific Publications, London
- Peters H, Gravenstein S, Norwood P, De Bock, V, Van Couter A, Gibbens B, Planta T, Ward P (2001) Long-Term use of Oseltamivir for the prophylaxis of Influenza in a vaccinated frail older population. *JAGS*;49:1025-1031
- Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonsen L, Tashiro M (2001) The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *NEJM*; 344:889-896
- Reid AH, Janczewski TA, Lourens RM, Elliot AJ (2003) 1918 Influenza pandemic caused by highly conserved viruses with two receptor-binding variants. *Emerging Infectious Diseases*;9 10:1249-1253
- Schenkel K, Buchholz U, Ammon A, Haas W (2003) Influenza-Impfung. Aufklärungsaktion trägt erste Früchte. *Deutsches Ärzteblatt* 5. September 2003;100(36):A2274-2275
- Simonsen L, Clarke MJ, Schonberger LB, Arden NH, Cox NJ, Fukuda K (1998) Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution. *Journal of Infectious Diseases*;178:53-60
- Treanor J, Hayden F, Peters S, Barbarash R, Bettis R, Riff D, Singh S, Kinnersley N, Ward P, Mills R (2000) Efficacy and safety of the oral Neuraminidase Inhibitor Oseltamivir in treating acute Influenza. *JAMA*;283:1016-1024
- Thurm V, Just H-M, Mauff G, Schoeller A, Tschäpe H (2003) Mitteilungen: Versand von medizinischem Untersuchungsmaterial. Sicher und vorschriftenkonform. *Deutsches Ärzteblatt* 21. November 2003;100(47):A3124-3127
- Uphoff H., Stilianakis N (2001) Zur Rolle von Kindern bei der Ausbreitung von Influenza. Ein Diskussionsbeitrag. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz*; 44:1162-1168
- Van Voris LP, Betts RF, Hayden FG, Christmas WA, Douglas RG Jr. (1981) Successful treatment of naturally occurring influenza A/USSR/77 H1N1. *JAMA*;245(11):1128-1131
- Webby JR, Webster RG (2003) Are we ready for pandemic influenza? *Science*; 302:1519-1522
- Welliever R, Monto A, Carewitz O, Schatteman E, Hassman M, Hedrick J, Jackson H, Huson L, Ward P, Oxford J (2001) Effectiveness of Oseltamivir in preventing Influenza in household contacts. *JAMA*; 285:748-754
- World Health Organization. Influenza pandemic preparedness plan. Responding to an influenza pandemic or its threat: the role of WHO and guidelines for national or regional planning. 1999. Siehe auch: <http://www.who.int/emc-documents/influenza/docs/whocdscsredc991.pdf>