

R. Heckler · A. Baillot
Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, Hannover

Neue Influenza A-Subtypen aus Hongkong – H5N1 und H9N2

Konsequenzen aus dem Influenzaausbruch 1997: Plädoyer für einen Pandemieplan

Zusammenfassung

Nach dem Auftreten eines neuen Influenza A-Subtyps in Hongkong 1997 sind die Erkrankungsausbrüche in der Bevölkerung durch schnelles und konsequentes Handeln aller Beteiligten sehr begrenzt geblieben. Dennoch haben diese Ereignisse die Gefahr einer jederzeit drohenden Influenzapandemie deutlich vor Augen geführt. Als Konsequenz dieser Erfahrungen hat die WHO einen Bereitschaftsplan entwickelt, der dazu dienen soll, durch globale Surveillance neue Influenza-Subtypen frühzeitig zu entdecken und die nachfolgenden Maßnahmen zur Schadensbegrenzung bzw. Eindämmung einer Pandemie möglichst effektiv durchzuführen und weltweit zu koordinieren. Die WHO hat mit dem vorliegenden Plan den Aufruf verbunden, dementsprechende nationale Pläne zu entwickeln.

Schlüsselwörter

Influenza · Pandemie · Pandemie-Plan

1997 hat ein Influenzaausbruch in Hongkong mit einem neuen humanpathogenen Virus-Subtyp H5N1 ins Bewußtsein gerückt, daß wir auch heute noch mit einer bedrohlichen Influenzapandemie rechnen müssen. Erfahrungen mit diesem Influenzavirus-Ausbruch können wichtige Erkenntnisse zum Vorgehen bei Pandemien geben. Am 8. April 1999 lautete eine dpa-Meldung: „Vogelgrippe kommt zurück: Zwei Kinder in Hongkong infiziert.“ Diese Nachricht war zum Teil mißverständlich, es handelte sich nicht um die sogenannte „Vogelgrippe“ von 1997. Tatsache ist, daß ein für Menschen neuer Influenzavirus-Subtyp aufgetaucht war, an dem zwei Kinder im Alter von einem und vier Jahren erkrankten. Genaue Untersuchungen der Gesundheitsbehörden identifizierten ein Influenza A(H9N2)-Virus. Das WHO Collaborating Centre for Influenza in London bestätigte die Analysen und stellte eine antigenetische Verwandtschaft mit entsprechenden porcinen Viren fest, die im Jahr 1998 in Hongkong isoliert worden sind [1]. Kurz darauf wurden fünf weitere Fälle von H9N2-Infektionen bekannt (Provinz Guangdong, China). Diese fünf Personen haben sich eventuell durch Kontakt mit Geflügel infiziert. Alle Erkrankten, Kinder im Alter bis vier Jahre, aber auch ein 70-jähriger Patient, hatten leichte Influenzasymptome und erholten sich relativ schnell wieder. H9N2-Viren sind

(ebenso wie der „Vogelgrippe“-Subtyp H5N1 aus dem Jahre 1997) lange als Influenzaerreger bei Enten und Hühnern bekannt. Ob der Subtyp H9N2 eine Bedeutung bei humanen Erkrankungen bekommen wird, ist nicht abzusehen.

Influenzapandemien

Beim Menschen neu auftauchende Influenzavirus-Subtypen sind potentielle Erreger für Influenzapandemien.

„Eine Pandemie ist gekennzeichnet durch das Auftreten eines neuen Subtyps, der sich rasch über die ganze Erde ausbreitet und für ein bis drei Jahre zu einer hohen Morbidität und Mortalität führt.“

Die schwerste Pandemie in unserem Jahrhundert war die „Spanische Grippe“ im Jahr 1918 mit über 20 Millionen Todesopfern. Etwa 50 bis 90% der Weltbevölkerung erkrankte, 1% der Erdbevölkerung fiel der Pandemie zum Opfer. Bis heute folgten drei weitere Pandemien 1957, 1968 und 1977 (Tabelle 1) [2]. Neue für Menschen gefährliche Subtypen

Dr. Rolf Heckler
Nationales Referenzzentrum Influenza,
Niedersächsisches Landesgesundheitsamt,
Roesebeckstraße 4, D-30449 Hannover

R. Heckler · A. Baillot

New influenza A-subtypes in Hongkong (H5N1 and H9N2). Consequence of the influenza outbreak in 1997: Call for a pandemic preparedness plan

Summary

The occurrence of a new influenza virus subtype in 1997 in Hongkong caused only minor outbreaks due to the swift and determined actions of the institutions involved. However, this incident again made it clear that an influenza pandemic is still a pending threat. As a result the WHO presented a pandemic preparedness plan which is to facilitate the global measures taken to fight an imminent or ongoing pandemic. Strong efforts of influenza surveillance and the coordination of worldwide measures are essential to this plan. Furthermore the WHO suggested the development and introduction of similar national preparedness plans.

Key words

Influenza · Pandemic · Preparedness plan

Leitthema: Influenza

müssen nicht unbedingt zu Pandemien führen (Tabelle 2). Es gibt auch in diesem Jahrhundert mehrere Beispiele für begrenzte Ausbrüche durch neue Subtypen, wie zum Beispiel der Influenzaausbruch in Hongkong durch den H5N1-Subtyp [3].

1997: H5N1

1997 wurde ein Influenza A (H5N1)-Virus bei einem Jungen isoliert, der im Mai an einer viralen Pneumonie und Multiorganversagen verstarb. Das H5N1-Virus hatte schon Wochen vorher eine schwere Influenza-Epidemie bei Geflügel auf Hongkongs Hühnerfarmen ausgelöst, an der tausende Küken verstarben. Die Erkrankung verläuft bei Hühnern zu fast 100% letal. Zum ersten Mal wurde damit ein Vogel-Influenzavirus als Verursacher einer respiratorischen Erkrankung beim Menschen nachgewiesen, das sogenannte „Vogelgrippe-Virus“ [4].

Die Befürchtung, daß eine neue Pandemie entstehen könnte war berechtigt, zumal nach der Statistik die Zeit für eine zu erwartende neue Pandemie schon lange reif war. Eine zweite Erkrankungswelle kündigte sich dann auch im November 1997 an. Insgesamt erkrankten im November/Dezember 17 Personen, fünf Personen verstarben, so daß die „Vogelgrippe“ eine Letalität von 33% erreichte (18% bei Kindern, 57% bei Erwachsenen, Alter der fünf Verstorbenen: 13, 25, 34, 54, 60 Jahre). Nachforschungen ergaben, daß mindestens 12 der 18 Personen direkten Kontakt zu Geflügel hatten. Weitere Untersuchungen in der Umgebung zeigten eine Antikörperprävalenz gegen H5N1-Virus bei Farmern von 17% und bei Studenten von 0,4%. Aus diesen Daten konnte geschlossen werden, daß das Virus relativ leicht vom Vogel auf den Menschen übertragbar ist, eine Übertragung von Mensch zu Mensch dagegen fast ausgeschlossen werden kann. Sequenzanalysen der isolierten Influenzaviren bestätigten diese Annahme: Es wurden ausschließlich aviäre Sequenzen nachgewiesen (A/Hongkong/156/97(H5N1) ist sehr eng verwandt mit dem Isolat A/Chicken/Hong-

kong/258/97 (H5N1), ein Virus, das schwere Influenzaausbrüche auf drei Farmen in Hongkong im März 1997 verursacht hat, bei denen tausende Küken starben).

Eine intensive Überwachung der Geflügel-Märkte in Hongkong im Dezember 1997 ergab eine hohe Durchseuchung des Geflügels mit dem H5N1-Virus. Etwa ein Fünftel aller Hühner war infiziert. Im Gegensatz zu europäischen Gewohnheiten werden die Hühner in Hongkong lebendig auf den Märkten angeboten. Da die Influenzaviren bei Geflügel mit dem Kot ausgeschieden werden, ergibt sich eine recht große Ansteckungsgefahr für alle Kontaktpersonen und Besucher dieser Märkte. Eine weitere Gefahr mußten die Behörden im Beginn der normalen Influenzasaison Anfang des Jahres sehen: Es mußte damit gerechnet werden, daß humane Influenzaviren und das Vogel-Virus kozyklisieren und es zu Reassortanten mit effizienter Mensch-zu-Mensch-Übertragungsfähigkeit kommen würde. Die Behörden in Hongkong haben sich aus diesen Gründen Ende des Jahres 1997 entschlossen, alles Geflügel in fast 1000 live-poultry markets und alle Küken auf den Farmen zu schlachten, um der Epidemiegefahr vorzubeugen. Ab dem 28. Dezember 1997 wurden mehr als 1,6 Millionen Tiere geschlachtet, gleichzeitig wurde der Import von Hühnern nach Hongkong gestoppt. Die Bemühungen hatten offenbar großen Erfolg, es wurden keine weiteren H5N1-Erkrankungen bei Menschen registriert.

„Eine weitere Ausbreitung der Ende 1997 in Hongkong aufgetretenen „Vogelgrippe“ wurde durch drastische Maßnahmen verhindert.“

Influenza gehört zu den Erkrankungen, die sicher nicht in absehbarer Zeit auszurotten sind, wie etwa die Pocken oder theoretisch Polio. Dazu ist das Reservoir an verschiedenen Virussubtypen in der Tierwelt, besonders bei Vögeln und Schweinen, zu groß. Diese Viren können Menschen infizieren und sich an den neuen Wirt adaptieren (bei-

Tabelle 1
Pandemien in unserem Jahrhundert

Jahr	Subtyp	Name	Herkunft	Anmerkungen
1918	H1N1	Spanische Grippe	Schweinevirus oder mutiertes aviäres H1N1	mehr als 20 Mill. Opfer
1957	H2N2	Asiatische Grippe	Mix: human H1N1 und aviär H2N2	H1N1 verschwindet
1968	H3N2	Hongkong Grippe	Mix: human H2N2 mit aviär H3Nx	H2N2 verschwindet
1977	H1N1	Russische Grippe	Unbekannt, fast identisch mit H1N1 von 1950	H3N2 kozirkuliert mit H1N1

Tabelle 2
Auftreten neuer Subtypen in den letzten Jahren, ohne daß eine Pandemie hervorgerufen worden ist

Jahr	Name, Subtyp	Herkunft	Anmerkungen
1976	H1N1	Fort Dix, New Jersey, Schwein	fünf infizierte Soldaten, ein Todesfall
1986	H1N1	Niederlande, Schweinevirus	ein Erwachsener mit schwerer Pneumonie
1988	H1N1 „Swine flu“	US/Wisconsin, Infektionsquelle: Schwein	Schwangere stirbt
1993	H3N2	Niederlande, Reassortante zwischen humanem H3N2 und aviärem H1N1, Infektionsquelle: Schwein	zwei Kinder mit milder Erkrankung
1995	H7N7	UK, Entenvirus	ein Erwachsener mit Konjunktivitis
1997	H5N1 „Vogelgrippe“	Hongkong	18 Fälle, sechs letal

spielsweise H₁-, H₂-, H₃-Viren), oder sie entwickeln durch Reassortment der Gene von humanen und animalen Viren neue für den Menschen infektiöse Virussubtypen.

Zur Zeit gibt es drei Theorien, wie neue pandemische Viren entstehen können:

- ▶ Reassortment zwischen humanen und tierischen Influenzaviren.
- ▶ Wiederauftauchen „alter“ Subtypen aus dem unerschöpflichen Vogel-Reservoir.
- ▶ Direkte Übertragung von Tier zu Mensch.

Die Ereignisse in Hongkong haben gezeigt, daß außer H₁, H₂ und H₃ ein weiterer HA-Subtyp, H₅, der bei Tieren auftritt, direkt den Menschen infizieren kann. Es ist aber bislang nicht zu Mensch-zu-Mensch-Übertragungen gekommen, und es bleibt unklar, ob sich diese Viren evtl. noch entwickeln und adaptieren können. Am Beispiel des Ausbruchs des H₅N₁-Virus-Subtyps in Hongkong kann die Wichtigkeit der weltweiten Influenza-Surveillance sehr gut demonstriert werden.

WHO-Influenza-Surveillance

Die WHO-Influenza-Surveillance ist eines der ältesten Überwachungssysteme für Infektionskrankheiten, das 1999 genau seit 50 Jahren existiert. Das System besteht aus einem Netz von 110 Nationalen Influenzazentren (National Influenza Laboratories designated by WHO) und vier WHO-Collaborating Centres (CCs). Jedes nationale Influenzazentrum überwacht zusammen mit anderen Laboratorien die Influenzaaktivität in seinem jeweiligen Land und nimmt die Feintypisierung nach Virusvarianten vor. Ein Teil der isolierten Virusstämme, von der Norm abweichende aber auch saisontypische Isolate werden an die WHO-Zentren in Atlanta (USA), London (UK), Melbourne (Australien) und Tokio (Japan) geschickt. Dort wird die Antigenstruktur der Viren überprüft und weiter durch Sequenzierungen charakterisiert. Das System dient der Erkennung neuer Virusvarianten, die sich in der Oberflächenstruktur unterscheiden und eventuell eine Änderung der Impfstoffzusammensetzung

erforderlich machen. Die empfohlene Impfstoffzusammensetzung wird zweimal im Jahr, im Februar und September, jeweils für die nördliche und südliche Hemisphäre von der WHO bekanntgegeben.

Influenza-Surveillance in Deutschland

Die Influenza-Überwachung in Deutschland wird von den beiden Nationalen Referenzzentren für Influenza im Niedersächsischen Landesgesundheitsamt und im Robert Koch-Institut (RKI) Berlin in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft Influenza in Marburg (AGI) ausgeübt. Die Referenzzentren erfüllen neben der Überwachungstätigkeit auch Referenzaufgaben, Entwicklung und Verbesserung von Testsystemen und epidemiologischen Aufgaben wie Datenerfassung von virologisch nachgewiesenen Erkrankungsfällen und Sterbefällen, statistische Auswertung der Daten und Messungen der Populationsimmunität gegen spezielle Virusvarianten.

Die Zusammenarbeit der Nationalen Referenzzentren mit der AGI besteht seit 1992, als die AGI mit finanzieller Unterstützung durch die in Deutschland vertretenen Impfstoffhersteller gegründet wurde. Die AGI erfaßt in ihrem Sentinel-system von über 600 Arztpraxen Daten über das Auftreten von akuten respiratorischen Infektionen (ARE) in Deutschland. Ein Teil der Ärzte aus diesem System (ca. 5%) senden regelmäßig Rachenabstriche zur Untersuchung in verschiedene Laboratorien, unter anderem auch nach Hannover und Berlin in die Nationalen Referenzzentren. Alle Influenzavirus-Isolate, die aus diesen Proben angezüchtet werden, werden in den NRZ feintypisiert, katalogisiert und aufbewahrt und zum Teil sequenziert. Dabei arbeiten die Referenzzentren mit internationalen Organisationen, wie WHO und den europäischen nationalen RZ zusammen.

Konsequenzen aus dem H5N1 Ausbruch

Die Vorkommnisse in Hongkong 1997 waren ein Anlaß für die WHO, formelle Richtlinien für eine bevorstehende Pandemie zu entwickeln. Im Jahr 1997 trat zum erstenmal eine „pandemic task force“ in Aktion, die den Gesundheitsbehörden in Hongkong ihre Hilfe anbot. Die Surveillance der Gesundheitsbehörden in Hongkong gehört sicherlich mit zu den besten weltweit, so daß der H5N1-Influenzaausbruch sehr schnell registriert wurde und die Zusammenarbeit mit der WHO zu einer raschen Klärung der Situation führte.

Von außerordentlicher Wichtigkeit war die schnelle Isolierung und das Erkennen des neuen Influenzavirus-Subtyps im Mai 1997 durch die Surveillance, so daß die genaue Identifizierung bis August des Jahres abgeschlossen war. Nach der Identifizierungsphase folgte die Suche nach weiteren H5N1-Viren. Obwohl zunächst keine weiteren Fälle von H5N1-Infektionen beim Menschen auftraten und sich der Erkrankungsfall im Mai als Einzelfall ohne weitere Ausbreitung darstellte, wurde die Surveillance in China verstärkt und die regionalen Laboratorien wurden mit Testkits zur systematischen Suche nach dem neuen Subtyp aus-

gestattet. Im November und Dezember meldete das Hong Kong Department of Health die weiteren Erkrankungsfälle. Das schnelle Handeln, das uns die chinesischen Behörden eindrucksvoll demonstriert haben, setzt eine sorgfältige Planung und Vorbereitung voraus. Aus diesem Grund hat die WHO Anfang 1999 einen Pandemieplan „Influenza Pandemic Preparedness Plan“ herausgegeben, der Gesundheitsbehörden helfen soll, besser auf zukünftige Bedrohungen durch Pandemien vorbereitet zu sein.

Influenza Pandemic Preparedness Plan der WHO

Die WHO hat in ihrem „Influenza Pandemic Preparedness Plan“ fünf Phasen bzw. Stufen definiert, um einer Influenzapandemie möglichst effektiv begegnen zu können. Grundlegend sind dabei zum einen die globale, unausgesetzte Influenza-Surveillance und zum anderen die weltweite Kommunikation und Koordination aller im Ernstfall beteiligten Institutionen. Dies ist umso mehr erforderlich, als damit zu rechnen ist, daß die Ausbreitungsgeschwindigkeit einer zukünftigen Pandemie durch den modernen Reiseverkehr wesentlich höher sein könnte als bei den bekannten Pandemien der Vergangenheit.

„Durch den Influenza Pandemic Preparedness Plan der WHO soll einer neuen, jederzeit zu erwartenden Influenzapandemie möglichst effektiv begegnet werden.“

Die erste Phase (o) des Stufenplans wird gekennzeichnet durch die Abwesenheit einer aktuellen Pandemie. Es handelt sich also um die inter pandemische Phase, die sich ihrerseits in vier Bereitschaftsstufen gliedert. Auch hier entspricht die Bereitschaftsphase o dem Fehlen jeglichen Hinweises auf einen neuen Influenzavirus-Subtyp. In diesem Stadium wird durch die Nationalen Referenzzentren und die vier „WHO Collaborating Centres“ die Surveillance durchgeführt. Dabei sind die Hauptaufgaben der Zentren in dieser Phase die Erarbeitung von Empfehlungen für die Zusammensetzung eines

Impfstoffes für die jeweils kommende Saison und die Fahndung nach neuen Influenzavirus-Subtypen. Sollte es erste Berichte über die Isolierung eines solchen Subtyps bei einem Menschen geben (ohne Nachweis einer Mensch-zu-Mensch-Übertragung oder eines Krankheitsausbruchs) wird die WHO umgehend die Bereitschaftsphase 1 erklären. Jetzt wird der berichtete neue Subtyp näher untersucht und beispielsweise die Erbinformation sequenziert oder dessen Empfindlichkeit gegen Medikamente getestet. Zusätzlich wird in den beteiligten Zentren verstärkt nach dem Vorliegen dieses Typs auch retrospektiv unter den Proben der letzten Monate gefahndet.

Die Bereitschaftsphase 2 wird definiert durch den gesicherten Nachweis eines neuen Subtyps, der mindestens bei zwei Personen isoliert worden ist, wobei die Übertragbarkeit von Mensch zu Mensch, bzw. die Eigenschaft, Krankheitsausbrüche hervorrufen zu können, noch fraglich bleibt. Spezielle Maßnahmen dieser Phase sind die Festlegung einer Falldefinition zur Erhebung epidemiologischer Daten, die Verstärkung der Surveillance und die forcierte Entwicklung eines Impfstoffes und dessen Testung.

Sollte eine Übertragung des neuen Subtyps von Mensch zu Mensch nach eingehender Prüfung durch die WHO task force gesichert sein und es zu einem Krankheitsausbruch mit einer Dauer von wenigstens zwei Wochen gekommen sein, ist somit das Kriterium für den Übergang in die Bereitschaftsphase 3 gegeben. Daraufhin wird die WHO Impfstoffherstellern mögliche Impfviren zur Verfügung stellen, großangelegte klinische Studien zur Testung des Impfstoffes unterstützen und Empfehlungen für die Durchführung von Impfkampagnen geben. Zusätzlich liegt ein Schwerpunkt weiterhin auf der Koordination der internationalen Aktivitäten sowie auf der umfassenden Information zum aktuellen Geschehen. Die bislang beschriebenen Stadien und Maßnahmen bezogen sich auf die inter pandemische Phase des Pandemieplans.

Der Beginn einer Pandemie und damit der Phase 1 ist unter folgenden Voraussetzungen gegeben: Der neue Subtyp

muß mehrere Krankheitsausbrüche verursacht und sich zusätzlich in weiteren Staaten ausgebreitet haben. Außerdem muß absehbar sein, daß mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität zumindest eines Bevölkerungsteiles zu rechnen ist. Es ist dabei nicht erforderlich, daß die vordem beschriebenen Bereitschaftsphasen der Phase o durchlaufen worden sind. Die WHO wird nun Empfehlungen geben (evtl. aufgrund der Erkenntnisse aus Phase o), die antivirale Medikamente und den Impfstoff betreffen (Zusammensetzung, Dosierung). Außerdem werden die Surveillance- und Koordinierungsbemühungen verstärkt und nach Möglichkeit personelle und finanzielle Ressourcen erschlossen (Rotes Kreuz bzw. Halbmond, UNICEF, Weltbank).

Phase 2 wird gekennzeichnet durch Ausbrüche und Epidemien in vielen Staaten, die sich Region für Region über die gesamte Erde ausbreiten. Neue Maßnahmen zur Bewältigung der Situation sind nun nicht mehr vorgesehen. Diese sind ja bereits spätestens in Phase 1 eingeleitet worden. Die WHO wird die globale Situation aber weiterhin engmaschig überblicken und daraus gewonnene Informationen verfügbar machen.

Phase 3 wird definiert durch das Ende der ersten Pandemie-Welle. Die Influenzaaktivität ist in den zunächst betroffenen Regionen entweder rückläufig oder zumindest stagnierend. Es gibt aber immer noch neue Ausbrüche und Epidemien anderenorts. Die WHO kümmert sich weiterhin um eine effektive Verteilung der Vakzine und versucht, Staaten, die nur über begrenzte Mittel verfügen, zu unterstützen.

Aufgrund der Erfahrungen mit vergangenen Pandemien wird mindestens eine weitere Influenzawelle mit schweren Ausbrüchen innerhalb von drei bis neun Monaten nach der ersten Welle erwartet. Diese Rekurrenz bestimmt die Phase 4. Die WHO wird nun – neben den bereits beschriebenen Aktivitäten – den verbleibenden Bedarf für Impfstoff einschätzen.

Phase 5 bedeutet das Ende der Pandemie und ist somit gleichbedeutend mit einer Rückkehr zur interpandemischen Phase o. Dies wird vermutlich nach zwei bis drei Jahren der Fall sein. Kennzeichnend ist ein Rückgang der Influenzaakti-

vität auf „normale“ interpandemische Level und eine weitverbreitete Populationsimmunität. Abschließend wird die WHO internationale Treffen einberufen, um eine Einschätzung der Gesamtauswirkungen der Pandemie sowie der neu gewonnenen Erfahrungen zu erarbeiten. Dies soll letztendlich auch zu einem modifizierten, verbesserten Pandemieplan führen.

Nationale Pandemie-Vorsorge-Pläne

Jeder einzelne Staat ist aufgefordert, eigene nationale Pläne zu entwickeln. Als Voraussetzung dazu schlägt die WHO vor, National Pandemic Planning Committees (NPPC) zu bilden. In den meisten westeuropäischen bzw. entwickelten Ländern existieren bereits solche nationalen Pläne, nicht jedoch in Deutschland. Das nationale Pandemie-Komitee sollte aus einer kleinen Gruppe von ständigen Mitgliedern bestehen, die weitere Experten zu Rate ziehen können. Die Mitglieder und Experten sollten aus verschiedenen Institutionen stammen, z.B.:

- ▶ Mitglieder und Vertreter des öffentlichen Gesundheitssystems (Bundesministerium für Gesundheit, Landesgesundheitsämtern, Robert Koch-Institut Berlin, Nationalen Referenzzentren für Influenza, Surveillancesystem),
- ▶ der Ärzteschaft,
- ▶ aus dem universitären Bereich (Virologen, Epidemiologen, Veterinärmediziner – speziell für Influenzaviren),
- ▶ aus der Pharmaindustrie (Impfstoff- und Arzneimittelhersteller),
- ▶ von staatlichen Organisationen für den Katastrophenschutz (Bundeswehr),
- ▶ des Deutschen Roten Kreuzes und ähnlicher Organisationen.

„Ein Influenzapandemie-Vorsorgeplan für Deutschland steht noch aus.“

Zu den Aufgaben des Komitees gehören z.B. die Entwicklung von nationalen Richtlinien zur Vorgehensweise bei einer drohenden Pandemie. Die anstehenden Fragen sollten möglichst bald geklärt werden:

- ▶ Wie soll die Situation beherrscht werden, wenn die WHO die Phase 2 ihres Pandemieplans ausruft?
- ▶ Welche Institution übernimmt die Koordination von verschiedenen Behörden?
- ▶ Wie wird die Versorgung mit Impfstoffen gewährleistet?
- ▶ Wer soll vorrangig geimpft werden, wenn die Impfstoffe nicht ausreichen?
- ▶ Wie wird die Zeit zwischen Bekanntwerden eines neuen Subtyps und dem Vorhandensein von wirksamen Impfstoffen überbrückt?
- ▶ Wie kann die Impfstoffherstellung optimiert oder maximiert werden?
- ▶ Wie schnell können neue Impfstoffe zugelassen werden?
- ▶ Welche Medikamente gegen die Influenzaviren stehen zur Verfügung?
- ▶ Können Medikamente als Vorsorgemaßnahme gelagert werden? Welche? Wieviel? Wie schnell könnten sie produziert werden?
- ▶ Können notfalls Medikamente aus dem Ausland verwendet werden? Müssen dazu nationale Bestimmungen geändert werden?
- ▶ Ist das Schließen von Schulen, Fabriken, Kinos eine sinnvolle Maßnahme?
- ▶ Wer koordiniert die Medien?
- ▶ Wie kann die allgemeine Versorgung und der öffentliche Verkehr aufrecht erhalten werden?

Diese Fragen sind natürlich nicht vollständig und geben nur einen kleinen Eindruck wieder von den vielen Problemen, die sich im Zusammenhang mit einer Pandemie ergeben werden.

Der Ursprung von Pandemien

Influenza A-Viren werden durch ihre verschiedenen Oberflächenantigene Neuraminidase und Hämagglutinin charakterisiert und in Subtypen unterteilt [4]. Das erste 1933 isolierte Influenza A-Virus bekam die Bezeichnung H1 und N1. Später typisierte Viren mit anderen antigenen Eigenschaften wurden entsprechend H2N2 (1957) genannt. Beim Menschen sind in den letzten 100 Jahren nur wenige verschiedene Subtypen der HA-Proteine und der NA-Proteine aufgetreten, H1, H2, H3, N1, N2, (N8), die Pandemien

Tabelle 3
Übersicht über den Pandemieplan der WHO

Stufe	Definition	Vorgesehene Aktionen
Phase 0	Interpandemische Phase, kein Hinweis auf die Entwicklung eines neuen Influenza-Subtyps	Nationale Referenzzentren und die „WHO Collaborating Centres“ führen die Surveillance durch und erarbeiten Empfehlungen für die Impfstoffzusammenstellung Bereitstellung einer Pandemie-Einsatztruppe
Phase 0/ Bereitschaftsstufe 1	Erste Berichte über die Isolierung eines neuen Subtyps bei mind. einem Menschen liegen vor	Zusätzlich Unterstützung nationaler Anstrengungen, die Berichte über einen neuen Subtyp zu substantiieren (Probenasservierung, Isolierung, Sequenzierung, epidemiologische Untersuchungen) Überprüfung von Proben aus der jüngeren Vergangenheit auf das Vorliegen des neuen Subtyps Versorgung der Labors mit entsprechenden Reagenzien (Antigen) zur Diagnostik
Phase 0/ Bereitschaftsstufe 2	Nachweisliche Infektion von zwei oder mehr Personen durch den neuen Subtyp. Eine Mensch-zu-Mensch-Übertragbarkeit bzw. die Fähigkeit des Virus, Krankheitsausbrüche hervorzurufen, ist noch fraglich	Zusätzlich Entwicklung einer Falldefinition Bildung einer Kommission zur Untersuchung der Seroprävalenz gegen den neuen Subtyp Verstärkung der Surveillance und entsprechender Berichterstattung Erste Schritte zur Entwicklung eines Impfstoffes (Anzucht von attenuierten Viren, Suche nach evtl. schon vorhandenen geeigneten Stämmen) Aktivitäten zur Evaluierung der Wirksamkeit eines Impfstoffes Empfehlungen zur Vorbereitung auf die Aktivierung nationaler Pandemiepläne
Phase 0/ Bereitschaftsstufe 3	Eine Mensch-zu-Mensch-Übertragbarkeit ist gesichert. Es ist zu wenigstens einem Krankheitsausbruch mit einer Mindestdauer von zwei Wochen gekommen	Zusätzlich Veröffentlichung der Falldefinition Bereitstellung möglicher Impfviren für die Impfstoffhersteller Anstrengungen zur weiteren Evaluierung von Impfstoffen und Erstellung von Plänen zu deren Bereitstellung und Verteilung Laufende Veröffentlichung von Surveillance und Forschungsdaten Bereitstellung von Richtlinien (z.B. zu Risikogruppen, Surveillance)
Phase 1	Es sind mehrere Krankheitsausbrüche zu verzeichnen. Der neue Subtyp hat sich in verschiedene Staaten ausgebreitet	Zusätzlich Empfehlungen zu Dosierung und Verwendung eines Impfstoffes Empfehlungen zu antiviraler Therapie Hilfe bei der Erschließung personeller und finanzieller Ressourcen für Staaten mit beschränkten Mitteln
Phase 2	Ausbrüche und Epidemien liegen in vielen Staaten vor und verbreiten sich um den Globus	Zusätzlich Herausgabe der neuesten Ergebnisse zur antiviralen Therapie
Phase 3	Die Influenza-Aktivität in den zunächst betroffenen Regionen ist rückläufig oder stagnierend. Anderenorts treten immer noch neue Ausbrüche und Epidemien auf	
Phase 4	Eine zweite schwere Krankheitswelle tritt in vielen Ländern auf (vermutlich drei bis neun Monate nach der ersten Pandemie-Welle)	Zusätzlich Einschätzung des weiteren Bedarfs an Impfstoff. Einschätzung der Verfügbarkeit von antiviralen Medikamenten
Phase 5=Phase 0	Ende der Pandemie mit Rückkehr der Influenza-Aktivität zu normalen interpandemischen Leveln und weitverbreiteter Populationsimmunität (vermutlich zwei bis drei Jahre nach Beginn der Pandemie). Diese Phase entspricht der interpandemischen Phase 0	Die Aktivitäten werden auf die der interpandemischen Phase zurückgeführt. Abschließend erfolgt eine Einschätzung der Auswirkungen der Pandemie sowie eine Zusammenstellung der Erfahrungen und Erkenntnisse zur Verbesserung des Pandemieplans

ausgelöst haben. Es gibt bei Vögeln und Säugetieren jedoch noch wesentlich mehr verschiedene Subtypen (15 bei den HA-Proteinen und neun bei den NA-Proteinen), und es ist denkbar, daß weitere Pandemien durch neue, für den Menschen pathogene Subtypen ausgelöst werden könnten. Die Quelle aller Influenza A-Viren in Säugetieren und „Hausvögeln“ liegt in Wasservogelreservoir, in denen alle Subtypen vorkommen. Diese aviären Viren können in zwei verschiedene Populationen eingeteilt werden, eine eurasische und eine amerikanische. Die letzten Pandemien in diesem Jahrhundert stammen aus der eurasischen aviären Linie. Geografisch liegt der Ursprung der Epidemien in China. Auch die sogenannte „Spanische Grippe“ von 1918 ist wahrscheinlich eurasischen Ursprungs.

Eine Voraussetzung für eine Pandemie ist definitionsgemäß ein „neuer“ Subtyp, für dessen Entstehen gibt es drei Möglichkeiten:

1. Möglichkeit: Reassortment • Neue Subtypen (antigenic shift) entstehen durch Reassortment, den Austausch von Gensegmenten. Um das Reassortment zu ermöglichen, muß eine Zelle eines Organismus gleichzeitig von mindestens zwei verschiedenen Subtypen infiziert worden sein. Eine mögliche Erklärung für das Entstehen neuer Subtypen im chinesischen Raum ist folgende: Schweine können sich sowohl mit humanen Influenzaviren als auch mit Viren aviären Ursprungs infizieren. In Vögeln vermehren sich die Influenzaviren in den Epithelzellen des Darmes und werden in großen Mengen mit den Exkrementen ausgeschieden. Wenn Enten, Gänse, Hühner und Schweine eng zusammen gehalten werden, können sich Schweine über die Nahrungsaufnahme mit aviären Viren infizieren. Bei gleichzeitiger Infektion mit humanen Subtypen können so Reassortanten entstehen, die auf den Menschen übertragbar sind. „Erfolgreich“ sind Reassortanten, wenn sie leicht von Mensch zu Mensch weitergegeben werden und somit zu neuen Epidemien führen.

2. Möglichkeit: Wiederauftauchen „alter“ Subtypen • Phylogenetische Studien an Aminosäureänderungen bei aviären Influenzaviren haben gezeigt, daß aviäre Virusstämme im Gegensatz zu humanen genetisch sehr stabil sind. Punktmutationen kommen zwar sowohl bei den aviären als auch bei den Säugetiersubtypen in gleicher Häufigkeit vor, die Änderungen in der Nukleotidsequenz führen jedoch bei den aviären Subtypen kaum zu Änderungen auf Aminosäureebene. Dieser hohe Grad an Stabilität läßt vermuten, daß aviäre Influenzaviren ein Optimum der Adaption an den Wirt erreicht haben, so daß Punktmutationen keinen Selektionsvorteil mehr bringen. Das bedeutet auch, daß die Abkömmlinge der aviären Viren, die die Pandemie von 1918 und 1957 hervorgerufen haben, heute noch praktisch unverändert in Wildvögeln zirkulieren.

3. Möglichkeit: Direkte Übertragung von Tier zu Mensch • Tabelle 2 gibt verschiedene Beispiele wieder, die zeigen, daß eine direkte Infektion des Menschen mit aviären und porcinen Influenzaviren möglich ist. Obwohl wahrscheinlich häufiger als bisher angenommen, neue Subtypen durch Reassortment entstehen oder Influenzaviren direkt vom Schwein oder Vogel auf den Menschen übertragen werden können, führt ein „neuer“ humanpathogener Subtyp nicht zwangsläufig zu einer Pandemie. Das Virus kann sich jedoch mit Hilfe weiterer Mechanismen verändern und anpassen. Influenzaviren sind als RNA-Viren sehr variabel und unterliegen schnellen genetischen Veränderungen durch Punktmutationen, die zur „antigenic drift“ führen. Die hohe Mutationsrate bei den RNA-Viren läßt sich durch die relativ hohe Fehlerrate der viralen RNA-abhängigen Polymerase erklären. Der Polymerase fehlt die Korrekturmöglichkeit durch eine 3'-5'-Exonukleaseaktivität, wie sie bei den DNA-abhängigen Polymerasen vorhanden ist. Durch den Drift-Mechanismus, Mutation und Selektion, entstehen die Virusvarianten wenigstens vorübergehend der Neutralisation durch Antikörper. Genetische Rekombination, Insertion und Deletion sind seltenere Ereignisse als Punktmutation, führen aber auch zu genetischen Veränderun-

gen, die z.B. die Pathogenität der Viren beeinflussen können.

Fazit

Die letzten großen Influenzapandemien haben die Menschen unvorbereitet getroffen. Auch noch in den Jahren 1957 und 1968 war die Surveillance recht unvollkommen, nur wenige Influenzaviren konnten damals isoliert werden, und das Warnsystem war nicht in dem Maße ausgebaut wie heute. Die Situation ist heute sicher besser. Es gibt nicht nur ein gut funktionierendes Surveillance-System, sondern es sind auch Fortschritte in der Identifizierung neuer Influenzaviren gemacht worden. Viren mit pandemischem Potential sollten dadurch frühzeitig erkannt werden und gegen neue Subtypen, die sich nicht durchsetzen, abgegrenzt werden. Dadurch können vorausgeplante Maßnahmen bei einer drohenden Pandemie schnell und sinnvoll ausgeführt werden.

Unsere Situation hat sich auch in Hinblick auf Prophylaxe und Therapie gebessert. Auf dem Sektor der Impfstoffe gibt es Fortschritte, und es werden im nächsten Winter die ersten Medikamente (Neuraminidase-Hemmer, die sowohl gegen die Influenzatyphen A wie auch B wirksam sind, siehe Beitrag von Sabine Leitzke in diesem Heft), die ursächlich und effektiv gegen Influenza wirken, zur Verfügung stehen.

Es ist zu hoffen, daß die Surveillance und die Prävention durch die neuen Möglichkeiten der Influenzabekämpfung eine größere Bedeutung bekommt. In einigen Bereichen, zum Beispiel bei der Surveillance in Deutschland in porcinen und aviären Populationen ist sicher noch Förderungsbedarf.

Literatur

1. WHO-Mitteilung (1999) **Influenza in China**. http://www.who.int/emc/outbreak_news/n1999/jan/n06jan1999.html
2. WHO (1999) **Influenza Pandemic preparedness plan. The role of WHO and guidelines for national or regional planning**. WHO, Geneva
3. Snacken R, Kendal AP, Haaheim LR, Wood JM (1999) **The next influenza pandemic: Lessons from Hong Kong, 1997**. EMC, Vol. 5., No. 2, March–April 1999
4. Heckler R (1997) **Kommt die nächste Influenza-Pandemie?** InfFo IV/97: 39–41
5. Shortridge KF (1999) **Strictly for the Birds?** Odyssey, Vol. 5, issue 1, 1999