Internist 2019 · 60:1127–1135

<https://doi.org/10.1007/s00108-019-00670-6>

Online publiziert: 2. September 2019

© Der/die Autor(en) 2019

Redaktion

C.F. Vogelmeier, Marburg

T. Welte, Hannover

Das Influenzavirus verursacht jährlich europaweit die höchste Anzahl von Krankheits- und Todesfällen unter allen Infektionserregern. Das Krankheitsspektrum erstreckt sich von milden Infektionen der oberen Atemwege bis zu schweren Pneumonien mit respiratorischem Versagen. Bei klinischem Verdacht und schwerem Krankheitsbild sollte möglichst zeitnah ein Erregernachweis erfolgen. Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt unter anderem die jährliche Impfung des medizinischen Personals, wobei die Adhärenz an diese Empfehlung in Deutschland niedrig ist. Nosokomiale Übertragungen sind dementsprechend häufig.

Keine andere Infektionskrankheit führt europaweit zu mehr Erkrankungs- und Todesfällen als die Influenza. Eine kürzlich publizierte Studie des Europäischen Zentrums für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC) belegt auf eindrucksvolle Weise, dass unter den 30 relevantesten Infektionskrankheiten in Europa die Influenza die höchste Inzidenz (jährliche Infektionen/100.000) und gleichzeitig die höchste Mortalität (jährliche Todesfälle/100.000) aufweist [5].

Das Influenzavirus

Die Virusgrippe wird durch Influenza-A- und Influenza-B-Viren aus der Familie der Orthomyxoviren verursacht. Influenza-A-Viren entstammen einem weltweiten zoonotischen, primär aviären Reservoir und werden nach ihren Oberflächenantigenen, dem Hämagglu-

C. Malainou · S. Herold

Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Gießen und Marburg (UKGM), Gießen, Deutschland

Influenza

tinin (H) und der Neuraminidase (N), in die Subtypen H_xN_x eingeteilt. Derzeit sind 18 H-Antigene und 11 N-Antigene bekannt. H1N1- und H3N2-Influenza-A-Viren zirkulieren derzeit in der humanen Bevölkerung und führen auf der Nordhalbkugel zu saisonalen Infektionswellen in den Wintermonaten, zusammen mit Influenza-B-Viren der Linien Victoria und Yamagata. Sporadische Infektionen mit porcinen (z.B. H1N2) oder aviären Influenza-A-Viren (z.B. H7N9, H5N1) kommen im Rahmen von Tier-zu-Mensch-Übertragungen vor und haben unterschiedliche Krankheitsverläufe (inapparent bis letal), sind aber in Europa sehr selten [50].

» Eine Genreassortierung geschieht klassischerweise im porcinen Wirt

Das Genom von Influenzaviren besteht aus acht RNA-Einzelsträngen, die für die verschiedenen viralen Proteine codieren. Ein Charakteristikum des Erregers ist, dass die saisonal zirkulierenden Influenza-A-Viren aufgrund der fehlenden Proofreading-Funktion ihrer Polymerase ständig ihre Oberflächeneigenschaften durch neu auftretende Punktmutationen ändern, mit einer Frequenz von durchschnittlich 2–3 Mutationen pro repliziertem Genom ([34]; Antigen-Drift). Dies hat zur Folge, dass neutralisierende Antikörper gegen die Oberflächenantigene, die im Rahmen einer vorangegangenen Infektion oder einer Impfung entstanden sind, keine oder deutlich abgeschwächte Wirksamkeit haben. Daher muss die Impfung jährlich an die voraussichtliche Oberflächenstruktur der in der kom-

menden Saison zu erwartenden Viren adaptiert werden [51].

Der Antigen-Shift hingegen beschreibt das Phänomen der Genreassortierung, also der Vermischung der einzelnen Gensegmente in einer Zelle, die mit zwei oder mehreren unterschiedlichen Influenza-A-Viren infiziert ist. Klassischerweise geschieht eine solche Reassortierung im porcinen Wirt, der empfänglich für eine hohe Anzahl aviärer, porciner und humaner Influenza-A-Viren ist. Dabei entstehen neue Influenza-A-Viren, die auf eine für dieses Virus immunologisch weitgehend naive humane Bevölkerung treffen und dann Auslöser von Pandemien sind. Ein klassisches Beispiel hierfür ist das Auftreten der sogenannten „Schweinegrippe“ in Mexiko im Jahr 2009, verursacht durch ein neues H1N1-Virus mit Genomanteilen aus humanen, porcinen und aviären Viren verschiedener Kontinente. Dieses Virus zirkuliert mittlerweile saisonal und hat sich über die Jahre zusehends an den humanen Wirt adaptiert [31]. Vorhergehende Pandemien des letzten Jahrhunderts waren die Spanische Grippe 1918 (A/H1N1) mit bis zu 50 Mio. Todesfällen [29], die Asiatische Grippe 1957 (A/H2N2), die Hongkong-Grippe 1968 (A/H3N2) und die Russische Grippe 1977 (A/H1N1; [31]).

Die hohe Plastizität des viralen Genoms ist eine maßgebliche Determinante der Epidemiologie und Pathogenität von Influenzaviren. Sie erlaubt dem Virus einerseits, den durch das Wirtsimmunsystem ausgeübten Druck zu meiden und insbesondere der humoralen Immunantwort bei einer neuen Infektion zu entgehen. Andererseits ermöglicht sie das Überspringen von Speziesbarrieren und

eine rasche Adaptation an neue Wirte wie den Menschen.

Das Influenza-B-Virus weist eine deutlich höhere genetische Stabilität auf mit Abkömmlingen von nur zwei Linien („Yamagata-like“ und „Victoria-like“), der Hauptwirt ist der Mensch. Im Gegensatz zum Typ A, der durch die saisonale Prädominanz eines Subtyps (H1N1 oder H3N2) gekennzeichnet ist, kozirkulieren beide Typ-B-Subtypen seit 2001 in Menschen [1]. Etwa alle 10–15 Jahre dominieren dabei Influenza-B-Viren über Influenza-A-Viren, so etwa in der Saison 2017/2018.

Pathogenese und Klinik

Übertragung

Die Übertragung von Influenzaviren erfolgt primär durch Tröpfcheninfektion mit einer Partikelgröße von $>5\text{ }\mu\text{m}$. Die Tröpfchen entstehen vor allem beim Niesen oder Husten und infizieren Kontaktpersonen in geringer Distanz. Zuletzt wurde auch die Möglichkeit einer Übertragung durch kleinere Tröpfchen $<5\text{ }\mu\text{m}$ diskutiert, die beim normalen Atmen oder Sprechen entstehen. Darüber hinaus ist eine Übertragung auch durch direkten Kontakt der Hände zu kontaminierten Oberflächen gegeben, beispielsweise beim Händeschütteln [43].

Influenzaviren adhären über eine Bindung von Hämagglutinin an Sialinsäuren auf der Oberfläche von Epithelzellen des oberen Respirationstrakts, des primären Kompartiments der viralen Replikation. Erfolgt nicht rasch eine Eindämmung durch die Induktion der angeborenen Typ-I- und Typ-III-Interferon-abhängigen Immunantwort, kann sich das Virus in den distalen Respirationstrakt ausbreiten und eine Pneumonie verursachen. In Tiermodellen und eleganten Omics-basierten Datenanalysen in gut definierten Patientenkohorten mit pneumonischen Verläufen konnte gezeigt werden, dass die Determinante einer schweren Influenzapneumonie mit respiratorischem Versagen weniger eine hohe Virusreplikation, sondern eher eine überschießende, persistierende Immunreaktion ist [17]. Dabei war das Entstehen eines Lungenversagens bzw. die Schwe-

re der Erkrankung mit Signaturen einer starken Aktivierung bzw. Rekrutierung von Monozyten/Makrophagen und Neutrophilen assoziiert [2, 10, 18, 35].

Symptomatik und Infektiosität

Influenzainfektionen können klinisch ein weites Symptomspektrum verursachen, von nahezu inapparenten Verläufen mit milden Erkältungszeichen bis zur schweren, beatmungspflichtigen Pneumonie. Nach einer Inkubation von 1 bis 2 Tagen beginnt die Symptomatik oft plötzlich mit hohem Fieber und Schüttelfrost („sudden onset“). Appetitlosigkeit, trockenem Husten, Hals- und Kopfschmerzen, Myalgien und Arthralgien kommen häufig im Rahmen der Infektion vor. Dyspnoe und ausgeprägtes Erschöpfungsgefühl sind Zeichen einer Pneumonie. Die Krankheit kann sich je nach Altersgruppe unterschiedlich manifestieren. Während ältere Patienten häufig nur einen leichten Temperaturanstieg aufweisen, können bei Kleinkindern Bauchschmerzen, Durchfall und Erbrechen im Vordergrund stehen [41].

Bereits vor Auftreten der ersten Symptome oder bei weitgehender Symptomlosigkeit kann der Patient infektiös sein, beim Immungesunden hält die Infektiosität dann etwa 4–5 Tage nach Symptombeginn an. Immunkompromittierte Patienten können wesentlich länger Viren ausscheiden [22, 24]. Üblicherweise lassen die Symptome innerhalb einer Woche spontan nach.

Komplikationen

Pneumonie

Die häufigste Komplikation der Infektion ist die influenzaassoziierte Pneumonie mit all ihren Folgeerscheinungen, sowohl als primäre virale Pneumonie als auch (wahrscheinlich häufiger) im Sinne einer sekundären bakteriellen Infektion durch kolonisierende grampositive Erreger (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*). Werden bei ambulant erworbener Pneumonie (CAP) virale und bakterielle Erreger nachgewiesen, steigt das Mortalitätsrisiko [46].

Verschiedene Faktoren für die Prädisposition zur bakteriellen Folgeinfektion werden derzeit diskutiert, z. B. eine Deaktivierung ortsständiger Immunzellen und eine durch antivirale Zytokine bedingte Reduktion in der Diversität der lokalen mikrobiellen Standortflora mit Überwachsen von pathogenen Erregern [13, 36]. Es ist anzunehmen, dass der Mehrzahl der ambulant erworbenen Pneumonien („community-acquired pneumonia“ [CAP]) ein viraler Trigger vorangeht, hierfür spricht sowohl die unerklärte Saisonalität der bakteriellen Pneumonie [47] als auch der häufige Polymerase-Kettenreaktions(PCR)-basierte Nachweis viraler respiratorischer Pathogene bei hospitalisierten CAP-Patienten [19].

Dementsprechend sind die Röntgenbefunde bei einer Influenzapneumonie häufig unspezifisch und zeigen nur selten, gelegentlich in der Frühphase, das Bild einer atypischen/interstitiellen Pneumonie; meist entspricht der Befund dem einer beidseitigen bakteriellen Infektion. Auch computertomographisch-morphologisch kann die Influenzapneumonie nicht sicher definiert werden.

C-reaktives Protein (CRP) und Prokalzitonin steigen erfahrungsgemäß insbesondere bei der bakteriellen und kaum oder wenig bei der rein viralen Pneumonie. Dennoch existieren bis dato keine Daten, die Cut-off-Werte für beide Biomarker allein oder in Kombination zur Differenzierung erlauben. Zwei Studien belegen, dass eine Kombination aus drei Serumparametern – CRP, „TNF-related apoptosis-inducing ligand“ (TRAIL) und „interferon γ -induced protein-10“ (IP-10) – mit hoher Wahrscheinlichkeit eine virale von einer bakteriellen Pneumonie bei Kindern und Erwachsenen unterscheiden kann; diese Biomarker stehen derzeit aber nicht für die klinische Routine zur Verfügung [33, 45].

Weitere Komplikationen

Seltene Komplikationen sind Meningitis oder Enzephalitis, Perikarditis, Myokarditis, Myositis und Rhabdomyolyse. Diese Komplikationen treten öfter bei Patienten auf, die zu Risikogruppen gehören. Eine kürzlich im *New England Journal of Medicine* publizierte Studie zeigte, dass

Hier steht eine Anzeige.

das Risiko von Patienten mit Influenza für einen Myokardinfarkt um das 6-fache gegenüber Nichtinfizierten in den ersten 7 Tagen der Infektion anstieg und sich erst nach einer Woche wieder normalisierte [21]. Die Ursachen sind ungeklärt, diskutiert wird die erhebliche systemische Inflammationsreaktion mit erhöhter Thrombogenität und Plättchenaktivierung. Interessanterweise war das Risiko bei der Influenza B deutlich höher als bei Influenza-A-Infektionen. Evidenz für einen direkten Kardiotropismus von Influenza-B-Viren existiert nicht, es scheint jedoch, dass kardiale Komplikationen bei B-Infektionen häufiger berichtet werden.

» Die invasive pulmonale Aspergillose geht mit einer hohen Sterblichkeit einher

Eine weitere Komplikation bei intensivmedizinisch behandelten Patienten mit Influenza ist die invasive pulmonale Aspergillose, die mit einer hohen Sterblichkeit einhergeht. Eine retrospektive Analyse fand in einem 7-Jahres-Zeitraum bei 83 (19%) von 432 Patienten, die mit Influenza auf eine Intensivstation aufgenommen wurden, eine invasive Aspergilleninfektion durchschnittlich 3 Tage nach Aufnahme unabhängig vom Influenzasubtyp [42]. Die 90-Tages-Mortalität betrug 51 % bei Patienten mit invasiver Aspergillose vs. 28 % bei Patienten ohne diese Komplikation.

Epidemiologie

Laut Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) wurde die Zahl der influenzabedingten Krankenhauseinweisungen aus primärversorgenden Praxen in der Saison 2017/2018 auf etwa 45.000 geschätzt [3], mit 1615 gemeldeten Todesfällen, die nachweislich direkt mit einer Influenza assoziiert waren. Die europäische Kontrollbehörde ECDC überwacht in einzelnen europäischen Staaten in selektiv ausgewählten Kliniken die influenzabedingten Einweisungen auf Intensivstationen; für die Saison 2017/2018 belief sich die Zahl auf 9317 in zehn europäischen Staaten, sodass von mehreren Zigtausend in

Internist 2019 · 60:1127–1135 <https://doi.org/10.1007/s00108-019-00670-6>
© Der/die Autor(en) 2019

C. Malainou · S. Herold

Influenza

Zusammenfassung

Hintergrund. Die Influenzavirus(IV)-assoziierte Mortalität und Morbidität bleiben europaweit nach wie vor hoch.
Fragestellung. Darstellung der Pathogenese sowie Entwicklung von Diagnostik- und Behandlungsempfehlungen der IV-Infektion.
Material und Methoden. Literaturrecherche und Zusammenfassung der aktuellen Studienlage und der deutschen und internationalen Leitlinien zur Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Prävention der IV-Infektion und IV-assoziierten Pneumonie.
Ergebnisse und Schlussfolgerungen. Obwohl die Inzidenz der IV-Infektion weiterhin unterschätzt wird, führt keine andere Infektionskrankheit europaweit zu mehr Erkrankungs- und Todesfällen. Die Übertragung von IV erfolgt primär durch Tröpfcheninfektion. Die Infektion kann klinisch ein weites Symptomspektrum verursachen, von einem nahezu inapparenten

Verlauf mit milden Erkältungszeichen bis zur schweren, beatmungspflichtigen Pneumonie. Die Diagnose kann klinisch gestellt werden, sollte aber bei Patienten mit Therapieindikation durch ein Polymerase-Kettenreaktions(PCR)-basiertes Verfahren gesichert werden. Derzeit werden primär Neuraminidasehemmer gegen die IV-Infektion eingesetzt. Die saisonale Influenzaimpfung bleibt nach wie vor eine wirksame Prophylaxe. Aus diesem Grund sollten die seit der Pandemie 2009/2010 in Deutschland kontinuierlich rückläufigen Impfquoten dringend verbessert werden.

Schlüsselwörter

Influenzaassoziierte Pneumonie · „Acute respiratory distress syndrome“ · Neuraminidasehemmer · Saisonale Influenzaimpfung · Polymerase-Kettenreaktion

Influenza

Abstract

Background. The influenza virus (IV)-associated mortality and morbidity remains high in Europe.
Objective. This article gives an overview of the pathogenesis, diagnostics and treatment optimization strategies according to the currently existing guidelines and clinical trials.
Material and methods. Literature search and analysis of national and international guidelines for the epidemiology, diagnostics, treatment and prevention of IV infections.
Results and conclusion. Although the incidence of IV infections remains unrecognized, it is the leading infectious disease-associated cause of mortality and morbidity in Europe. Viruses are mainly transmitted by aerosol inhalation and can cause a wide spectrum of symptoms, ranging from mild

signs of a cold to severe respiratory failure requiring mechanical ventilation. The clinical diagnosis should be verified through a PCR-based test in patients with indications for treatment. Neuraminidase inhibitors are currently the treatment of choice for IV infections. Seasonal influenza vaccination is an efficient preventive method. It is therefore imperative to improve vaccination rates in Germany, which have been continuously declining since the pandemic of 2009/2010.

Keywords

Pneumonia, viral, influenza · Acute respiratory distress syndrome · Neuraminidase inhibitors · Influenza vaccines, seasonal · Polymerase chain reaction

Europa insgesamt ausgegangen werden muss [11].

Risikopatienten

Die nationalen und internationalen Gesundheitsbehörden definieren folgende Risikogruppen für influenzaassoziierte Komplikationen:

- Alter <2 und >65 Jahre
- Chronische Lungenerkrankungen
- Morbide Adipositas (ab Body-Mass-Index von 40 kg/m²)
- Diabetes mellitus
- Primäre oder sekundäre Immunsuppression
- Chronisches Leber- oder Nierenversagen

- Chronische Herzerkrankung
- Schwere neurologische Erkrankungen
- Unterbringung in Pflegeeinrichtungen

Bei schwangeren Patientinnen ist das Risiko der mütterlichen Komplikationen bis 2 Wochen postpartal deutlich erhöht, ebenso das der Frühgeburtlichkeit und der perinatalen Säuglingssterblichkeit. Kleinere neonatale Größe und geringeres Geburtsgewicht können weiterhin die postnatale Entwicklung des Säuglings verlangsamen. Bei Personen <19 Jahren und gleichzeitiger Langzeittherapie mit Acetylsalicylsäure steigt das Risiko für ein Reye-Syndrom.

Nicht selten erkranken aber auch ansonsten gesunde Patienten schwer. Dieses Phänomen wurde im Rahmen der letzten Pandemie 2009/2010 und 2010/2011 deutlich häufiger beobachtet und zum Teil durch die Tatsache erklärt, dass jüngere Patienten immunologisch naiv gegen das neue H1N1-Virus waren, wohingegen Ältere sich mit Vorläufern des Virus in früheren Zeiten bereits auseinandergesetzt hatten. Darüber hinaus wurden im Rahmen von genomweiten Assoziationsstudien bisher einige genetische Determinanten bei Erwachsenen und Kindern definiert, die mit schweren Verläufen einer pandemischen, saisonalen oder aviären Influenza assoziiert sind: Polymorphismen oder Gendefizienz in den codierenden Regionen für antivirale Gene wie „interferon-inducible transmembrane protein 3“ (IFITM3), „toll-like receptor 3“ (TLR3) oder „interferon regulatory factor 7“ (IRF7) sowie Mutationen in den codierenden Regionen für die Protease „transmembrane protease, serin 2“ (TMPRSS2), die die Spaltung von viralem Hämagglutinin bei der Aufnahme in die Zelle vermittelt, und weitere [8, 9, 25].

Medikamentöse Therapie der Influenza

Die Diagnose kann klinisch gestellt werden, sollte aber bei Patienten mit Therapieindikation (s. unten) durch ein PCR-basiertes Verfahren gesichert werden, ohne dabei den Therapiebeginn zu verzö-

gern. Dabei eignet sich Spülwasser besser als ein Abstrich; bei Pneumonie ist eine Probenentnahme aus dem distalen Respirationstrakt zu bevorzugen [26]. Antigenschnelltests sollten aufgrund ihrer schlechten Sensitivität nicht eingesetzt werden bzw. bei negativen Befunden und klinischem Verdacht mittels PCR-basierter Diagnostik bestätigt werden [7].

» Neuraminidasehemmer verhindern die Freisetzung von Viren aus infizierten Zellen

Derzeit werden primär Neuraminidasehemmer gegen die Influenzainfektion eingesetzt. Die M2-Hemmer Rimantadin und Amantadin werden aufgrund der weltweit verbreiteten Resistenzentwicklung (>99% der Influenzastämme) und ihrer fehlenden Wirkung gegen Influenza B für die Therapie nicht mehr empfohlen. Neuraminidasehemmer verhindern die Freisetzung von Viren aus infizierten Zellen.

Oseltamivir wird in einer Dosierung von 2-mal 75 mg p.o. täglich (prophylaktische Dosierung 1-mal 75 mg) über 5 Tage verabreicht. Sollte etwa aufgrund unzureichender Resorption der oralen Medikation eine intravenöse Gabe notwendig sein, kann Peramivir i.v. einmalig (600 mg) verabreicht werden. Intravenöses Zanamivir befindet sich derzeit im Zulassungsverfahren der U.S. Food and Drug Administration. Zanamivir per inhalationem wird bei der Influenzapneumonie aufgrund der verminderten Bioverfügbarkeit in der Lungenperipherie nicht empfohlen. Bei Niereninsuffizienz und Kreatininclearance <30 ml/min soll die Dosis von Oseltamivir auf 1-mal 75 mg angepasst werden. Oseltamivir ist für Kinder ab dem ersten Lebensjahr zugelassen, Peramivir ab zwei Jahren, Zanamivir ab 5 Jahren.

Bei hoher saisonaler Influenzaaktivität kann die kalkulierte Gabe von Oseltamivir bei hospitalisierten Patienten mit mittelschwerer bzw. schwerer Pneumonie zusätzlich zu einer kalkulierten antibakteriellen Therapie erfolgen. Eine molekularbiologische Diagnostik sollte gleichzeitig angestrebt werden. Bleibt der Influenza-PCR-Nachweis negativ, sollte

die Behandlung mit Oseltamivir beendet werden [14].

In einer Cochrane-Metaanalyse von 2014 [20] mit der größten Menge an Studiendaten wurde für Oseltamivir bei Erwachsenen ohne Komorbiditäten eine Reduktion von Pneumonien konstatiert. Dieses Ergebnis ist allerdings umstritten, da das Vorliegen einer Pneumonie oftmals nicht diagnostisch gesichert wurde. Die in die Metaanalyse eingegangenen Studien (randomisierte, kontrollierte Studien) wurden während saisonaler Influenzaepidemien mit vorwiegend unkomplizierten Krankheitsverläufen und sehr geringer Mortalität durchgeführt und waren demnach nicht primär darauf ausgelegt, einen Effekt auf schwere Verläufe zu demonstrieren. Die aktuell vorhandenen Daten geben deshalb zwar Hinweise, aber keine zweifelsfreie Evidenz für einen positiven Einfluss der antiviralen Arzneimittel auf klinisch relevante Komplikationen bei Influenza. In diesem Zusammenhang relevant sind die Ergebnisse einer Beobachtungsstudie von Muthuri et al. während der Pandemie 2009/2010 [30]. Die Metaanalyse wertete Datensätze von 30.000 hospitalisierten Patienten aus 78 Einzelstudien aus und kam zu dem Ergebnis, dass die Gabe von Neuraminidasehemmern bei Erwachsenen mit einer statistisch signifikanten relativen Reduktion des Mortalitätsrisikos einhergeht.

Internationale und nationale Gesundheitsbehörden und Fachgesellschaften wie die Weltgesundheitsorganisation (WHO), die Centers for Disease Control and Prevention (CDC), das ECDC, die American Thoracic Society (ATS) und Infectious Diseases Society of America (IDSA; [12, 44, 48]) empfehlen die Therapie mit antiviralen Medikamenten für alle Patienten, die

- aufgrund der Infektion hospitalisiert werden,
- eine schwere komplizierte oder progressive Erkrankung aufweisen und
- die zu den o.g. Risikogruppen gehören.

Dieser Einschätzung schlossen sich die deutschen Fachgesellschaften an, unter anderem die Gesellschaft für Virolo-

gie (GfV), die Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) und die Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG; [28]). Der Therapiebeginn innerhalb von 48 h nach Einsetzen der Symptome kann die Krankheitsdauer und die Komplikationen der Infektion verringern, sodass der Kliniker rechtzeitig entscheiden muss, ob der Patient von der Therapie profitieren wird [23]. Retrospektive Daten, erhoben an >1950 Patienten mit pandemischer H1N1-Infektion auf Intensivstationen, zeigten, dass eine signifikante Senkung der Mortalität durch eine Therapieeinleitung bis zu 5 Tage nach Symptombeginn erreicht werden konnte; je früher begonnen wurde, desto größer war aber der Nutzen [27]. Die optimale Behandlungsdauer bei schwerer, komplizierter oder progressiver Erkrankung ist nicht bekannt. Eine Verlängerung der Therapie über 5 Tage hinaus sollte gegebenenfalls erwogen werden, insbesondere bei Immunsupprimierten. Bei den erwähnten Risikogruppen kann eine Chemoprophylaxe erwogen werden, eine breite prophylaktische Anwendung wird nicht empfohlen.

» Der Kliniker muss schnell entscheiden, ob der Patient von der Therapie profitieren wird

Seit Kurzem steht mit Baloxavir der erste Polymerasehemmer (gegen Polymerase A) für die Therapie der Influenza zur Verfügung. Studien haben eine Nichtunterlegenheit im Vergleich zur Standardtherapie bei der Behandlung der unkomplizierten Influenza gezeigt [16]. Baloxavir ist derzeit für die Behandlung der unkomplizierten Influenza ab 12 Jahren zugelassen. Eine weitere Studie bei Hochrisikogruppen (CAPSTONE II) zeigte eine Reduktion von Komplikationen im Vergleich zu Placebo. Pimodivir ist ein Polymerase-B-Inhibitor (PB2), der aktuell in Phase-III-Studien getestet wird.

Impfung

Die saisonale Influenzaimpfung bleibt nach wie vor eine wirksame Prophylaxe. Die WHO definiert anhand epidemiolo-

gischer Daten und Prädiktionsmodelle jeweils im Frühjahr eines Kalenderjahrs die Impfstoffzusammensetzung für die Nordhalbkugel, und im September für die Südhalbkugel [49]. Die Impfstoffe sind Totimpfstoffe (zumeist Split-Vakzine) und enthalten 3 oder 4 Antigene von 2 inaktivierten Subtypen des Influenza-A-Virus und von einem (trivalent) oder von beiden Influenza-B-Linien (tetravalent). Seit 2018 ist laut Empfehlung der STIKO in Deutschland die tetravalente Impfung der Standard [37, 39]. Auslöser hierfür war die schwer verlaufende Saison 2017/2018, in der beide Influenza-B-Linien zirkulierten und in der schätzungsweise 2 Mio. Menschen erkrankten. Die Heftigkeit dieser Influenzawelle wurde – neben anderen Faktoren – der Tatsache zugeschrieben, dass weitgehend die als ausreichend empfohlene trivalente Vakzine verabreicht worden war und somit unter den Geimpften kein Schutz gegen die Influenza-B-Linie Yamagata bestand. Die influenzaassoziierte Mortalität kann weiterhin reduziert werden, wenn die Pneumokokkenimpfung zusammen mit der Influenzaimpfung bei Risikopatienten verabreicht wird [52].

Für Kinder mit spezieller Impfindikation ist eine attenuierte Lebendvakzine zur intranasalen Anwendung verfügbar. Seit 2010 gehört die jährliche Influenzaimpfung zu den Empfehlungen des Advisory Committee on Immunization Practices der CDC für alle Personen älter als 6 Monate [6]. Die STIKO weicht hiervon ab und empfiehlt die jährliche Impfung als Standardimpfung für alle Personen ab einem Alter von 60 Jahren und als Indikationsimpfung bei Risikopatienten (chronische respiratorische, neurologische, Herz- und Kreislauf-, Leber- oder Nierenkrankheiten, Diabetes mellitus, angeborene oder erworbene Immundefekte), Schwangeren ab dem zweiten Trimenon und Bewohnern von Alters- und Pflegeheimen. Eine berufliche Indikation stellt die Arbeit im Gesundheitswesen oder die Arbeit in engem Kontakt zu Geflügel und Wildvögeln dar [37].

Leider bleiben die Impfquoten in Deutschland nach wie vor niedrig. Obwohl das WHO- und EU-Ziel für die Impfquote bei Risikogruppen 75 % beträgt, sind nur 34,8 % aller Personen

älter als 59 Jahre in Deutschland gegen Influenza geimpft. Mit 24 % ist weiterhin die Impfquote der chronisch Kranken dürftig [40]. Auch bei Ärzten und Pflegepersonal ist sie nicht ausreichend, obwohl einer RKI-Umfrage unter 5822 Klinikmitarbeitern zufolge 89 % der Kliniken eine Impfung am Arbeitsplatz anbieten. Insgesamt ließen sich gemäß der Erhebung 40,1 % der Mitarbeiter impfen. Am höchsten lag die Impfquote bei Ärzten (61,4 %), am niedrigsten beim Pflegepersonal (32,5 %; [38]). Ursächlich war bei den meisten Befragten das schlechte Nutzen-Risiko-Verhältnis. In der Tat unterliegt die Effektivität der Vakzine im Hinblick auf die Verhinderung einer im Labor bestätigten Infektion großen jährlichen Schwankungen. Retrospektive Analysen legen allerdings nahe, dass die Vakzine einen Nutzen im Hinblick auf die influenzaassoziierte Morbidität und Mortalität bei älteren Patienten und Risikogruppen hat, insbesondere wenn sie wiederholt verabreicht wird [4, 32].

» Auch bei Ärzten und Pflegepersonal ist die Impfquote nicht ausreichend

Es bleibt also eine ärztliche Aufgabe, die Impfraten durch richtige Aufklärung zu steigern und dadurch sowohl den individuellen Patienten als auch die Kohorte vor den Komplikationen der Infektion zu schützen. Letzteres ist sicherlich vor dem Hintergrund der hohen nosokomialen Übertragungsraten hoch relevant. Eine prospektive unizentrische Studie auf Intensivstationen zeigte einen Anteil der nosokomialen an allen Influenzainfektionen von 42 % [15].

Intensive Forschungsbemühungen haben derzeit zum Ziel, eine sogenannte universelle Vakzine zu etablieren, die nicht mehr jährlich adaptiert und verabreicht werden muss. Dies wäre mit einem Impfstoff möglich, der Antikörper und bestenfalls eine zusätzliche T-Zell-Immunität gegen besonders konservierte Epitope generiert. Bisher konnten solche Impfungen keine ausreichend protektive Immunantwort induzieren. Im Fokus sind aktuell Epitope der „Stammre-

Hier steht eine Anzeige.

gion“, der rezeptorbindenden Region von Hämagglutinin, der extrazellulären Domäne des Matrixproteins 2 sowie des Matrixproteins 1 und des Nukleoproteins, die insbesondere eine T-Zell-Immunität generieren [51].

Fazit für die Praxis

- Morbidität und Mortalität der Influenza werden weiterhin unterschätzt. Keine andere Infektionskrankheit führt europaweit zu mehr Erkrankungs- und Todesfällen.
- Risikopatienten, Patienten, die aufgrund der Influenza stationär aufgenommen werden, oder Patienten mit Komplikationen und schweren Verläufen wie einer Pneumonie sollten möglichst früh antiviral behandelt werden.
- Die seit der Pandemie 2009/2010 in Deutschland kontinuierlich rückläufigen Impfquoten sollten dringend verbessert werden. Seit 2018 wird nur noch der tetravalente Impfstoff empfohlen.
- Nosokomiale Übertragungen und Ausbrüche sind häufig. Insofern kommt auch der Verbesserung der Impfquoten des medizinischen Personals eine besondere Rolle zu.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. S. Herold, PhD
Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Gießen und Marburg (UKGM)
Klinikstr. 33, 35392 Gießen, Deutschland
susanne.herold@innere.med.uni-giessen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Malainou gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. S. Herold: Beratertätigkeiten Janssen Pharmaceuticals.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle

ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Ambrose CS, Levin MJ (2012) The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Hum Vaccin Immunother* 8:81–88
2. Brandes M, Klauschen F, Kuchen S et al (2013) A systems analysis identifies a feedforward inflammatory circuit leading to lethal influenza infection. *Cell* 154:197–212
3. Buda S, Prahm K, Dürrwald R et al (2018) Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2017/18. <https://edoc.rki.de/handle/176904/5739>. Zugriffen: 10. Juni 2019
4. Casado I, Dominguez A, Toledo D et al (2018) Repeated influenza vaccination for preventing severe and fatal influenza infection in older adults: a multicentre case-control study. *CMAJ* 190:E3–E12
5. Cassini A, Colzani E, Pini A et al (2018) Impact of infectious diseases on population health using incidence-based disability-adjusted life years (DALYs): results from the Burden of Communicable Diseases in Europe study, European Union and European Economic Area countries, 2009 to 2013. *Euro Surveill* 23(16):17–454
6. CDC (2015) The pink book: course textbook. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/table-of-contents.pdf>. Zugriffen: 2. Juni 2019
7. Chartrand C, Leeflang MM, Minion J et al (2012) Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 156:500–511
8. Cheng Z, Zhou J, To KK et al (2015) Identification of TMPRSS2 as a susceptibility gene for severe 2009 pandemic A(H1N1) influenza and A(H7N9) influenza. *J Infect Dis* 212:1214–1221
9. Ciancanelli MJ, Abel L, Zhang SY et al (2016) Host genetics of severe influenza: from mouse Mx1 to human IRF7. *Curr Opin Immunol* 38:109–120
10. Dunning J, Blankley S, Hoang LT et al (2018) Progression of whole-blood transcriptional signatures from interferon-induced to neutrophil-associated patterns in severe influenza. *Nat Immunol* 19:625–635
11. ECDC (2018) Seasonal influenza, 2017–2018. Annual epidemiological report for 2017. https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2017-seasonal-influenza.pdf. Zugriffen: 2. Juni 2019
12. ECDC (2017) Expert opinion on neuraminidase inhibitors for the prevention and treatment of influenza—review of recent systematic reviews and meta-analyses. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Scientific-advice-neuraminidase-inhibitors-2017.pdf>. Zugriffen: 13. Juni 2019
13. Edouard S, Million M, Bachar D et al (2018) The nasopharyngeal microbiota in patients with viral respiratory tract infections is enriched in bacterial pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 37:1725–1733
14. Ewig S, Hoffken G, Kern WV et al (2016) Management of adult community-acquired pneumonia and prevention – update 2016. *Pneumologie* 70:151–200
15. Giannella M, Rodriguez-Sanchez B, Roa PL et al (2012) Should lower respiratory tract secretions from intensive care patients be systematically screened for influenza virus during the influenza season? *Crit Care* 16(3):R104
16. Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N et al (2018) Baloxavir Marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents. *N Engl J Med* 379:913–923
17. Herold S, Becker C, Ridge KM et al (2015) Influenza virus-induced lung injury: pathogenesis and implications for treatment. *Eur Respir J* 45:1463–1478
18. Hogner K, Wolff T, Pleschka S et al (2013) Macrophage-expressed IFN-beta contributes to apoptotic alveolar epithelial cell injury in severe influenza virus pneumonia. *Plos Pathog* 9(2):e1003188
19. Jain S, Self WH, Wunderink RG et al (2015) Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med* 373:415–427
20. Jefferson T, Jones MA, Doshi P et al (2014) Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(4):CD8965
21. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA et al (2018) Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med* 378:345–353
22. Lehnert N, Tabatabai J, Prifert C et al (2016) Long-term shedding of influenza virus, Parainfluenza virus, respiratory Syncytial virus and Nosocomial epidemiology in patients with hematological disorders. *PLoS ONE* 11(2):e148258
23. Lehnert R, Pletz M, Reuss A et al (2016) Antiviral medications in seasonal and pandemic influenza. *Dtsch Arztebl Int* 113:799–807
24. Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R et al (2009) Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 9:291–300
25. Lim HK, Huang SXL, Chen J et al (2019) Severe influenza pneumonitis in children with inherited TLR3 deficiency. *J Exp Med*. <https://doi.org/10.1084/jem.20181621>. [Epub ahead of print]
26. Lopez Roa P, Rodriguez-Sanchez B, Catalan P et al (2012) Diagnosis of influenza in intensive care units: lower respiratory tract samples are better than nose-throat swabs. *Am J Respir Crit Care Med* 186:929–930
27. Louie JK, Yang S, Acosta M et al (2012) Treatment with neuraminidase inhibitors for critically ill patients with influenza A (H1N1)pdm09. *Clin Infect Dis* 55:1198–1204
28. Mertens T (2015) Influenza – Prophylaxe und Therapie: Für Neuraminidasehemmer gibt es noch keinen Ersatz. *Dtsch Arztebl Int* 112:464
29. Morens DM, Taubenberger JK (2018) Influenza Cataclysm, 1918. *N Engl J Med* 379:2285–2287
30. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR et al (2014) Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2:395–404
31. Neumann G, Noda T, Kawaoka Y (2009) Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature* 459:931–939
32. Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB et al (2007) Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. *N Engl J Med* 357:1373–1381
33. Oved K, Cohen A, Boico O et al (2015) A novel host-proteome signature for distinguishing between acute bacterial and viral infections. *PLoS ONE* 10(3):e120012

34. Pauly MD, Procaro MC, Lauring AS (2017) A novel twelve class fluctuation test reveals higher than expected mutation rates for influenza A viruses. *Elife* 6:e26437
35. Peteranderl C, Herold S, Schmoldt C (2016) Human influenza virus infections. *Semin Respir Crit Care Med* 37:487–500
36. Planet PJ, Parker D, Cohen TS et al (2016) Lambda interferon restructures the nasal Microbiome and increases susceptibility to staphylococcus aureus Superinfection. *MBio* 7(1):e1939–15
37. RKI (2018) Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim Robert Koch-Institut-2018–2019. *Epidemiol Bull* 34:342–348
38. RKI (2018) OKaPII-Studie zur Influenza-Impfung: Impfquoten und Impfmotivation bei Klinikpersonal in der Influenza-Saison 2016/2017. *Epidemiol Bull* 32:313–323
39. RKI (2018) Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung des quadrivalenten saisonalen Influenzaimpfstoffs. *Epidemiol Bull* 02:20–34
40. RKI (2018) Aktuelles aus der KV-Impfsurveillance: Impfquoten ausgewählter Schutzimpfungen in Deutschland. *Epidemiol Bull* 1:1–18
41. Ruf BR, Knuf M (2014) The burden of seasonal and pandemic influenza in infants and children. *Eur J Pediatr* 173:265–276
42. Schuauwvlieghe A, Rijnders BJA, Philips N et al (2018) Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 6:782–792
43. Tellier R (2006) Review of aerosol transmission of influenza A virus. *Emerg Infect Dis* 12:1657–1662
44. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS et al (2018) Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america: 2018 update on diagnosis, treatment, Chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal Influenza. *Clin Infect Dis* 68:e1–e47
45. van Houten CB, de Groot JAH, Klein A et al (2017) A host-protein based assay to differentiate between bacterial and viral infections in preschool children (OPPORTUNITY): a double-blind, multicentre, validation study. *Lancet Infect Dis* 17:431–440
46. von Baum H, Schweiger B, Welte T et al (2011) How deadly is seasonal influenza-associated pneumonia? The German competence network for community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 37:1151–1157
47. Weinberger DM, Harboe ZB, Viboud C et al (2014) Pneumococcal disease seasonality: incidence, severity and the role of influenza activity. *Eur Respir J* 43:833–841
48. WHO (2019) WHO guidelines for pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses. https://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf. Zugriffen: 4. Juli 2019
49. WHO (2019) WHO recommendations on the composition of influenza virus vaccines. 1998–2019. <https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/en/>. Zugriffen: 26. Juni 2019
50. WHO (2018) Fact sheet avian and other zoonotic influenza viruses. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(avian-and-other-zoonotic\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(avian-and-other-zoonotic)). Zugriffen: 11. Juni 2019
51. Yamayoshi S, Kawaoka Y (2019) Current and future influenza vaccines. *Nat Med* 25:212–220
52. Yin M, Huang L, Zhang Y et al (2018) Effectiveness and safety of dual influenza and pneumococcal vaccination versus separate administration or no vaccination in older adults: a meta-analysis. *Expert Rev Vaccines* 17:653–663

Veranstaltungstipp

Faire Bedingungen für integrierte Versorgungsformen

16. DGIV-Bundeskongress, 26. November 2019

Mit den Initiativen für das „Faire-Kassenwahl-Gesetz“ wurde der Fairness-Begriff in die aktuelle gesundheitspolitische Diskussion eingebracht. Der Bundeskongress 2019 der Deutschen Gesellschaft für Integrierte Versorgung im Gesundheitswesen e.V. (DGIV) greift das auf, indem er ganz aktuell die Frage nach fairen wettbewerblichen Bedingungen im Schnittstellenbereich von ambulant und stationär stellt. Vertreter von Politik, Selbstverwaltung und Versorgungsforschung werden sich mit folgenden Themen auseinandersetzen:

- Anforderungen an einen einheitlichen Ordnungsrahmen im Schnittstellenbereich von ambulant und stationär
- Weiterentwicklung der Bedarfsplanung bei der Versorgung in den Regionen
- Vorschläge für ein modernes Vergütungssystem
- Perspektiven für die sektorenübergreifende Versorgung
- Digitalisierung des Gesundheitswesens – die Roadmap der Bundesregierung

Weitere Informationen zum Programm und Anmeldeformular finden Sie unter www.dgiv.org

DGIV

Deutsche Gesellschaft für Integrierte Versorgung im Gesundheitswesen e.V.

Veranstalter: DGIV e.V., Friedrichstraße 171, 10117 Berlin, Tel.: 030/44727080, Fax: 030/44729746, E-Mail: info@dgiv.org

Wissenschaftliche Leitung

Prof. Dr. Stefan G. Spitzer, Dresden
Prof. Dr. Dr. Alfred Holzgreve, Berlin
Dr. Michael Meyer, Berlin

Tagungsort: Hotel Aquino, Tagungszentrum Katholische Akademie Hannoversche Straße 5b, 10115 Berlin-Mitte

DGIV-Fachdiskussion am 25. November 2019, 18 bis 21 Uhr

Ein dritter Versorgungsbereich – Zwischenschritt zur echten integrierten Versorgung?

SpiFa, KBV, Bund/Länder-AG, Notfallversorgung – die Konzepte häufen sich, in denen ein dritter Versorgungsbereich zwischen ambulant und stationär mehr oder minder konkrete Ausgestaltung erfährt, um die Sektorengrenze zu überwinden. Die DGIV e.V. sieht in diesen unterschiedlichen Konzepten interessante Ansätze, um zu echten integrierten Versorgungslösungen kommen zu können. Wie aber könnten die vorliegenden Konzepte weitergedacht werden, zu einem Versorgungs- und Vergütungssystem ohne Sektorengrenzen zu kommen? Dieser Frage widmet sich die Fachdiskussion am Vorabend des DGIV-Bundeskongresses.

Veranstaltungsort: Hauptstadtbüro der Siemens Healthineers AG, Friedrichstr. 133, 10117 Berlin

Quelle und weitere Infos: www.dgiv.org