

**Dr. Wolfgang Guggemos, Klinikum Schwabing der Klinikum München GmbH**

## **Entwicklung bei Impfung, Diagnostik und Therapie der Grippe**

Am 24.04.09 wurde die Weltöffentlichkeit erstmals mit der in Mexiko neu aufgetretenen Influenza A/H1N1 konfrontiert, die sich innerhalb kürzester Zeit auf alle Kontinente ausbreitete. Mit der Identifikation eines neuen Influenzavirus, das leicht von Mensch übertragbar war, gegen das in der (Welt)Bevölkerung keine Immunität vorherrschte und das in mehr als 2 WHO-Regionen autochthon weiterverbreitet wurde war die Definition einer Pandemie erfüllt. Diese wurde von der WHO am 11.06.09 folgerichtig deklariert. Trotz sofort eingeleiteter Surveillance und antiepidemischer Maßnahmen konnte der Import nach und die Weiterverbreitung in Deutschland nicht verhindert werden. Bislang wurden in Deutschland 20.000 Erkrankungen und ein Todesfall registriert, wobei der derzeitige Verlauf der Pandemie als mild zu bezeichnen ist. Erkrankungsverdacht und Erkrankung sind namentlich meldepflichtig.

Die Inkubationszeit der A/H1N1-Influenza beträgt 1-3 Tage, wobei die Infektiosität bereits 24 Stunden vor Manifestation der ersten klinischen Symptome beginnt und bis zu 5 Tage nach Krankheitsbeginn anhält. Die Übertragung geschieht überwiegend über Tröpfchen. Infektionswege durch direkten Kontakt mit kontaminierten Flächen oder Aerosole sind ebenfalls möglich. Das Virus ist relativ empfindlich gegenüber Umwelteinflüssen, in Abhängigkeit von den klimatischen Verhältnissen ist eine Persistenz über mehrere Stunden bis Tage möglich.

Die Klinik unterscheidet sich nicht wesentlich von den Symptomen der saisonalen Influenza. Fieber, Husten oder andere respiratorische Symptome sowie Muskel-, Glieder- und Kopfschmerzen sind die führenden Krankheitszeichen. Schwere Verlaufsformen entstehen durch primäre Viruspneumonien, Enzephalitiden oder Myokarditiden. Perakute tödliche Verläufe sind beschrieben. Als Komplikationen sind vor allem bei vorerkrankten Patienten Pneumonien durch bakterielle Superinfektionen zu erwarten, wobei Schwangere ein erhöhtes Risiko für schwere Verläufe zu haben scheinen.

Die in erster Linie rein symptomatische Therapie kann meist ambulant erfolgen. Bei Verdacht auf eine bakterielle Superinfektion sollte frühzeitig antibiotisch therapiert werden. Aufgrund der möglichen Entwicklung eines Reye-Syndroms sollte bei Kindern auf den Einsatz von Acetylsalicylsäure verzichtet werden. Innerhalb der ersten 48 Stunden nach Krankheitsbeginn kann eine Behandlung mit Neuraminidasehemmern begonnen werden. Diese blockieren die virale Neuraminidase und hemmen somit die Loslösung neu produzierter Influenzaviren von der Oberfläche infizierter Zellen. Der therapeutische Effekt dieser Therapeutika ist jedoch begrenzt und wird gerade in der Öffentlichkeit weit überschätzt. Erste Resistenzentwicklungen sind nachgewiesen.

Mit der Ausrufung der Pandemie kam die Bundesregierung ihrer Verpflichtung zu Vorsorgemaßnahmen nach, aktivierte Pandemiepläne und orderte für 25 Mio. Bürger den Pandemieimpfstoff Pandemrix®. Am 25.09.09 erfolgte die Empfehlung der EMEA an die

europäische Kommission, die beiden Impfstoffe Focetria® und Pandemrix® zuzulassen. Bei beiden auf der Basis embryonisierter Hühnereier produzierten Impfstoffen handelt es sich um sogenannte mock-up Vakzine. Diese wurden bereits vor Jahren als mögliche Impfung gegen eine Pandemie mit dem Vogelgrippevirus A/H5N1 entwickelt und an mehreren Tausend Probanden hinsichtlich Immunogenität und Verträglichkeit getestet. Durch Stammaustausch wurde die Vakzine auf die A/H1N1-Influenza angepasst, wodurch ein beschleunigtes Zulassungsverfahren ermöglicht wurde. Beide Vakzine enthalten Adjuvanzien, welche an der Einstichstelle durch Induktion der Zytokin- und Chemokinexpression eine vermehrte Antigenpräsentation und somit eine verbesserte Immunantwort induzieren, wodurch jedoch auch eine erhöhte Ausprägung lokaler Nebenwirkungen zu erwarten ist. Der Einsatz von Adjuvanzien ermöglicht die deutliche Verringerung der pro Impfdosis verabreichten Antigenkonzentration und somit eine höhere Gesamtverfügbarkeit des Impfstoffes. Hinsichtlich der Verwendung der Adjuvanz MF59 herrscht mit bisher mehr als 40 Mio applizierten Influenzaimpfungen große Erfahrung. Eine erhöhte Rate von Nebenwirkungen, speziell eines Guillain Barré Syndroms war nicht zu sehen. AS03 ist ein relativ neues Adjuvanz, bei dem in Studien bislang ebenfalls keine erhöhte Rate an unerwünschten Nebenwirkungen zu sehen war.

Die Empfehlung des Robert Koch Instituts hinsichtlich der zu immunisierenden Bevölkerungsgruppen wird erst nach Fertigstellung dieser Zusammenfassung erwartet. Neben einer Impfempfehlung für medizinisches Personal und von zur Aufrechterhaltung der öffentlichen Sicherheit erforderlichen Berufsgruppen (Feuerwehr, Polizei) wird eine Empfehlung zur Immunisierung von chronisch kranken Menschen, älteren Personen, Kindern und Schwangeren erwartet. Die Indikation zur Immunisierung von Schwangeren wurde in der Vergangenheit eher zurückhaltend gestellt, somit ist hier ein gewisser Paradigmenwechsel zu sehen. Dieser resultiert aus der Erkenntnis, daß Schwangere ein wohl erhöhtes Risiko für einen komplizierten Verlauf der A/H1N1-Influenza besitzen und Influenza-unabhängig fieberhafte Erkrankungen ( $> 39\text{ °C}$ ) über einen Zeitraum von mehr als 24 Stunden einen eigenen Risikofaktor für Neuralrohrdefekte, kardiale Fehlbildungen und Aborte darstellen. Demgegenüber steht die Möglichkeit der Manifestation unerwünschter Wirkungen am ungeborenen Leben durch die Immunisierung, wofür sich aus Tierversuchen bislang keine Hinweise ergaben. Studien an Probanden wurden jedoch bislang nicht durchgeführt.

Neben all den Maßnahmen und Diskussionen um die Neue Influenza A/H1N1 sollte jedoch nicht in Vergessenheit geraten, dass die uns unmittelbar bevorstehende Welle der saisonalen Influenza (die oftmals schwerer verläuft als dies derzeit bei A/H1N1 der Fall ist) dazu Anlass geben sollte, die definierten Risikogruppen jetzt mit der saisonalen Influenzavakzine zu immunisieren.