

Humanmedizinische Bedeutung der Aviären Influenza

Prof. Dr. Werner Lange (Berlin)

Influenzaviren und aviäre Influenza

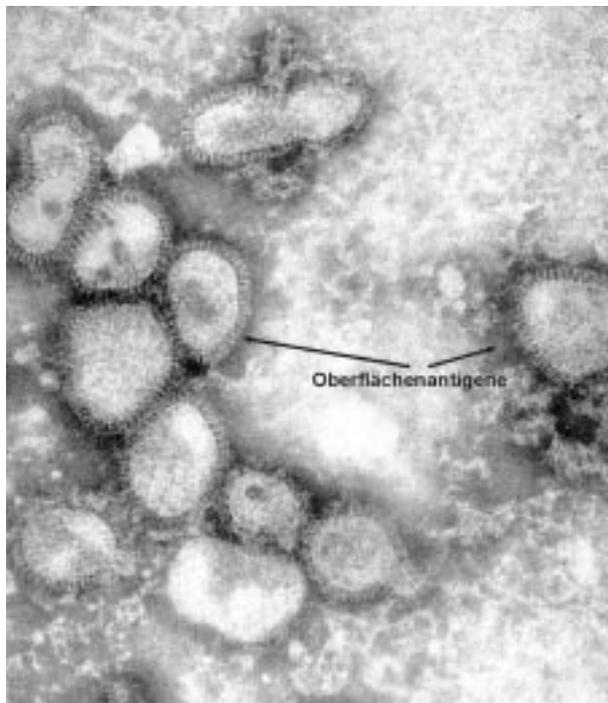
Man kann die Bedeutung der Influenza und der Vogelgrippe für den Menschen nur richtig verstehen, wenn man über einige Grundkenntnisse der Virologie der Influenzaviren, der Geschichte der Influenza bei Menschen und Tieren und der Klinik verfügt. Deshalb sei zu Beginn eine kurze Zusammenfassung dieser Basiskenntnisse erlaubt.

Virologie und Epidemiologie

Die Influenzaviren werden in den Typen A, B und C eingeteilt. Typ A gibt es bei Tieren und Menschen, die Typen B und C nur beim Menschen. Influenza A-Viren sind zusätzlich nach den antigenetischen Eigenschaften der Oberflächenantigene in Subtypen eingeteilt. Die Influenza A ist beim Menschen die gefährlichste Form.

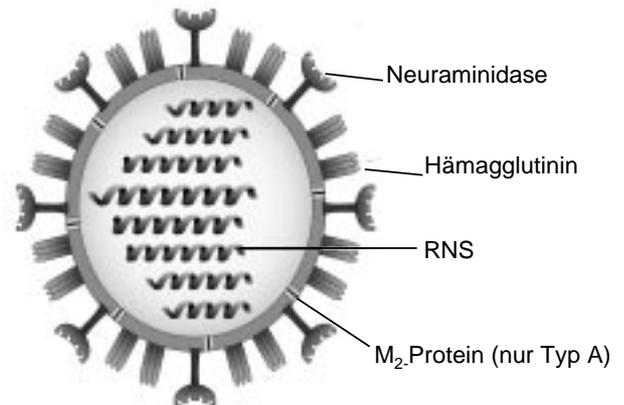
Das Influenzavirus ist ein komplex aufgebautes Partikel (Abb. 1 und 2) mit einer Lipid-Hülle, in der die Oberflächenantigene Hämagglutinin (H) und Neuraminidase (N) verankert sind, dem unter der Hülle gelagerten Matrixantigen (M) und den internen RNS-Segmenten mit den sie bedeckenden Nukleoproteinen (NP).

Abbildung 1: Influenzaviren im Elektronenmikroskop



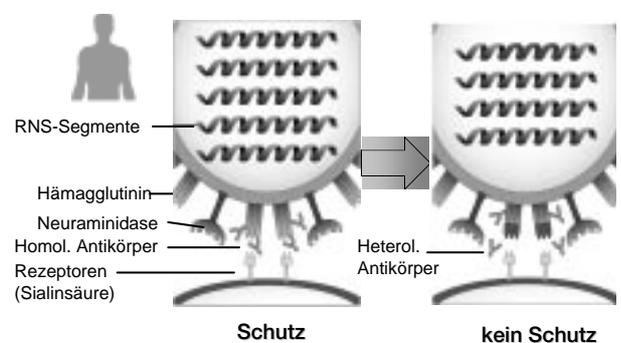
Während die internen Proteine NP und M weitgehend stabil und typspezifisch sind, sind die Oberflächenantigene subtyp- oder stammspezifisch und unterliegen einer häufigen Variation durch Punktmutationen (Drift; Abb. 3). Die Mutationen führen zu einem Austausch bestimmter Aminosäuren an den Molekülen und damit zu einer Veränderung der Antigenstruktur der Oberflächenantigene. Dies

Abbildung 2: Influenzavirus-Modell



hat enorme Auswirkungen auf die Empfänglichkeit einer Population für die Viren und auf die Ausbreitungsfähigkeit der Viren in der Population. Eine durch Infektion mit einer bestimmten Variante eines Influenzavirus erworbene Immunität schützt umso schlechter vor durch Drift entstandenen neuen Varianten, je weiter diese sich von dem die Immunität auslösenden Stamm entfernt haben. Noch stärker wirkt sich die Drift auf den durch Impfung erworbenen Schutz auf Zeit aus. Die meisten heutigen Impfstoffe induzieren einen gegen die Impfstämme gerichteten Schutz. Stimmen die in der nächsten Epidemie zirkulierenden Varianten nicht mit den Impfstämmen überein, kommt es zu einer Häufung von Impfdurchbrüchen. Beim Menschen zirkulierende Influenza A-Viren bringen jährlich neue Varianten hervor. Sie zwingen zu einer regelmäßigen Neuformulierung der Impfstoffe. Die Viren umgehen auf diese Weise den in der Bevölkerung durch frühere Infektionen oder Impfung aufgebauten Schutz.

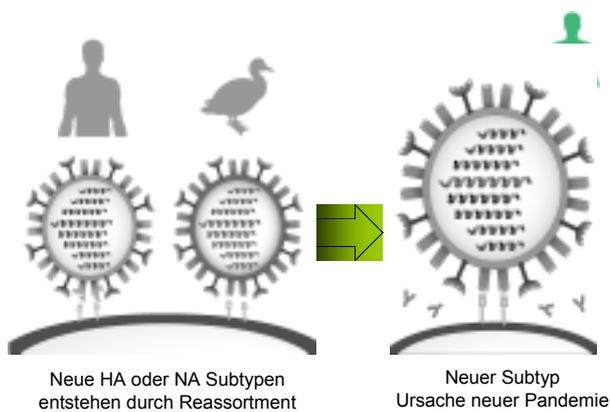
Abbildung 3: Antigen-Drift der Influenzaviren (Punktmutation)



Neue Subtypen der Influenza A-Viren entstehen durch Genaustausch (Shift) zwischen zwei verschiedenen Influenza A-Viren, die in derselben Zelle zur Vermehrung kommen (Abb. 4). Werden 2 verschiedene Influenza A-Viren in einer Zelle vermehrt, kann es beim Zusammenbau neuer Viruspartikel zu einer falschen Verpackung der neu pro-

duzierten Gensegmente kommen. In dem Schema ist der Fall dargestellt, dass ein aviäres und ein humanes Influenza A-Virus vermehrt werden. Beim Zusammenbau können die neuen Gensegmente beider Elternviren miteinander vermischt werden. Jedes neue Virus erhält zwar erneut 8 Segmente, aber diese sind nach der Vorlage des aviären oder des humanen Virus kopiert. Epidemiologisch relevant sind solche Tochterviren, die das Gen für das Hämagglutinin und/oder die Neuraminidase vom aviären und den Rest vom humanen Virus erhalten haben. Das neue Virus entspricht auf seiner Oberfläche dem aviären Virus und in seinen inneren Komponenten sowie seiner Fähigkeit, sich schnell von Mensch zu Mensch auszubreiten, dem humanen. Es entsteht also ein für die Menschen völlig unbekanntes Virus, gegen das es weltweit keine Immunität gibt. Da es keine relevante Kreuzimmunität zwischen den Subtypen der Influenza A-Viren gibt, treffen neue Subtypen auf eine völlig ungeschützte menschliche Population und können die Welt umgreifende Epidemien, so genannte Pandemien, auslösen.

Abbildung 4: Antigen-Shift – Influenza Typ A



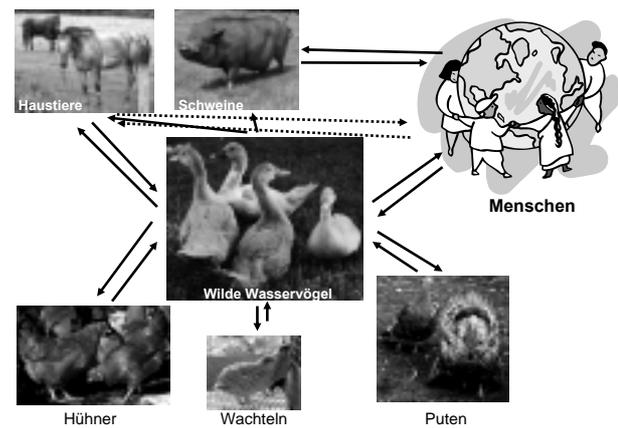
Ursprünglich war die Influenza A vermutlich eine Influenza der Vögel. Erst später wurde sie auf Säugetiere und Menschen übertragen. Bei Vögeln wurden alle bisher bekannten 16 Subtypen des Hämagglutinins und alle 9 Subtypen der Neuraminidase der Influenza A-Viren nachgewiesen (Tab. 1). Sie kommen in unterschiedlichen Kombinationen vor.

Tabelle 1: Subtypen der Influenza A-Viren bei Vögeln

Hämagglutinin	Neuraminidase
H1 (Mensch, Schwein)	N1 (Mensch, Schwein)
H2 (Mensch, Schwein)	N2 (Mensch, Schwein)
H3 (Mensch, Schwein, Pferd)	N3
H4	N4
H5 (Mensch, Schwein?)	N5
H6	N6
H7 (Mensch, Pferd)	N7 (Mensch, Pferd)
H8	N8 (Pferd)
H9 (Mensch, Schwein?)	N9 (Mensch)
H10	
H11	
H12	
H13	
H14	
H15	
H16	

Die beim Menschen bekannten Subtypen der Influenza A-Viren stammen ursprünglich von Vögeln oder besitzen Gene von Vogelinfluenzaviren. Deshalb stehen in der Ökologie der Influenza A die Vögel im Mittelpunkt (Abb. 5). Heute gibt es bei Menschen und einigen Haustierarten heimische Subtypen, z. B. H1N1, H2N2 und H3N2 beim Menschen, H7N7 und H3N8 beim Pferd und H1N1 und H3N2 beim Schwein. Die drei Subtypen des Menschen haben zu verschiedenen Zeiten im Wechsel Pandemien (Tab. 2) ausgelöst und in den inter pandemischen Zeiten durch ihre Varianten zahlreiche, unterschiedlich schwere Epidemien.

Abbildung 5: Influenza A-Viren



Bei Vögeln verursachen nicht alle Subtypen der Influenza A-Viren Erkrankungen. Als Erreger schwerer Influenza-Seuchenzüge ist seit langem der Subtyp H7N7 bekannt, der die klassische Geflügelpest verursacht. Seit einiger Zeit werden auch die Subtypen H9N2, H5N1 und H5N2 als Erreger von seuchenhafter Influenza bei Wild- und Hausvögeln bekannt. In den letzten Jahren hat besonders der Subtyp H5N1 ungewöhnliche Bedeutung erlangt. Millionen von Vögeln sind ihm zum Opfer gefallen, teils als direkte Folge der Virusinfektion, teils im Rahmen von Keulungsaktionen zur Eindämmung der Seuche. Der Eingang in die Zugvogelarten eröffnete dem Virus die Möglichkeit der weltweiten Ausbreitung.

Die Besorgnis der Experten vor einer neuen Pandemie durch H5N1-Viren wird durch den Verlauf der Vogelinfluenza seit 2003 genährt. Drei entscheidende Fragen für die Einschätzung ihrer Bedeutung für den Menschen stehen im Raum:

1. Wird es das A/H5N1-Virus lernen, schnell von Mensch zu Mensch zu springen?
2. Sind wir auf die nächste Pandemie vorbereitet?
3. Kann man die Entwicklung einer Pandemie erstmals in der Geschichte verhindern oder wenigstens ihre Folgen mildern?

Unter Experten herrschte lange die Ansicht, dass die Anzahl der Pandemien auslösenden Subtypen begrenzt sei, und dass diese Subtypen sich immer wieder in derselben Reihenfolge ablösen würden. Wenn man die Reihe der Pandemien der Neuzeit betrachtet (Tab. 2), scheint die bisherige Aufeinanderfolge der Subtypen dafür zu sprechen: Das 1898 aufgetretene H3-Virus wurde 1917/19 von einem H1-Virus abgelöst. 1947 folgte ein H2- und 1968 erneut ein H3-Virus. Wenn man das H1N1-Virus von 1977/78 hinzurechnet, könnte als nächster Pandemieer-

reger wieder ein H2-Virus folgen. Zweimal wurde eine Pandemie von Epizootien durch eng verwandte Viren bei Tieren begleitet: 1898 traten während der H3N8-Pandemie gleichzeitig ausgedehnte Epizootien bei Pferden auf und während der Pandemie von 1918/19 gab es gleichzeitig große Ausbrüche durch eng verwandte H1N1-Viren bei Schweinen.

Tabelle 2: Pandemien in der Neuzeit und die Rolle der Vögel

1889-1891	H2N2
1898-1915	H3N8 (verw. m. Pferdeinfl.)
1918-1933	H1N1* („Spanische Grippe“)
1957-1968	H2N2* („Asia-Grippe“)
1968-	H3N2* („Hongkong-Grippe“)
1977-	H1N1** („Russische Grippe“)

* Gene von aviären Influenza A-Viren nachgewiesen
** Virus überlebte möglicherweise seit 1957 unverändert in Vögeln

Pandemien zeichnen sich durch eine extrem hohe Morbidität und Mortalität aus. Während man in normalen Epidemien, die in jedem Winter auftreten, weltweit mit 200.000 bis 500.000 Todesfällen rechnet (in Deutschland jährlich zwischen 8.000 und 30.000), sterben in Pandemien mehrere Millionen Menschen. Die bisher schwerste Pandemie der Neuzeit 1918/19 forderte ca. 40 bis 50 Millionen Tote. Für die übrigen Pandemien schätzt man die Zahl der Todesopfer auf jeweils 1 bis 4 Millionen. Die zwischen Pandemien liegenden interpandemischen Phasen sind unterschiedlich lang (10 bis >30 Jahre).

Bisher wurde angenommen, dass Vogelinflenzaviren nicht direkt auf den Menschen und andere Säuger übertragen werden können. Da Inflenzaviren von Vögeln und Säugern für unterschiedliche Rezeptoren an den Epithelien der Atemwege spezialisiert sind, galt, dass sich Vogelinflenzaviren auf den Atemwegen der Säuger nicht oder nur sehr schwer vermehren können. Nur das Schwein besitzt Rezeptoren für Vogel- und Säugerinflenzaviren. Deshalb wurde die Passage über das Schwein als Voraussetzung für eine erfolgreiche Übertragung von aviären Inflenzaviren auf Säuger angesehen. Diese Ansicht wurde in den letzten Jahren unhaltbar.

Nach dem heutigen Stand des Wissens gibt es drei Möglichkeiten der Einführung eines neuen Subtyps in die menschliche Population, die zur Entstehung einer erneuten Pandemie führen könnte:

1. Die Übertragung eines Vogelinflenzavirus auf das Schwein, dort die Neukombination von Genen mit einem vom Menschen stammenden Influenza A-Virus (z. B. 1918/19, 1957 und 1968-70) und die Übertragung des neuen Subtyps auf den Menschen.
2. Das Wiederauftreten eines aus der menschlichen Population verschwundenen Subtyps aus dem Vogelreservoir (evtl. H1N1 im Jahre 1977/78).
3. Die direkte Übertragung eines Vogelinflenzavirus auf den Menschen, wo es durch Passagen lernt, schnell von Mensch zu Mensch zu springen und damit zum Auslöser einer weltweiten Influenza-Epidemie (= Pandemie) zu werden, oder wo es bei gleichzeitigem Zusammentreffen von humanen und aviären

Inflenzaviren zur Neukombination von Genen und zur Entstehung eines neuen Subtyps kommen kann.

Die im Jahre 1997 in Hongkong (und im übrigen China?) ausgebrochene Influenza A/H5N1 konnte noch durch Keulung aller Vögel eingedämmt werden. Damit endeten auch die Fälle beim Menschen. Seit 2003 breitete sich das A/H5N1-Virus in Asien erneut aus, vermutlich aus Reservoiren in Zentralchina. Bekannt wurden vor allem Ausbrüche in Vogelbeständen in Vietnam, später in Kambodscha, Japan, Pakistan, Laos, Taiwan, Thailand und Indonesien. Erst sehr spät wurde beispielsweise aus China bekannt, dass auch dort ein gewaltiges Vogelsterben durch A/H5N1 auftrat. Bis heute gibt es keine sicheren Anhaltspunkte für die wirkliche Verbreitung der Influenza A/H5N1 in Asien. Dass der Seuchenzug nicht gestoppt werden konnte, liegt einerseits an der unklaren Situation in verschiedenen asiatischen Ländern und andererseits am Einbruch in die Zugvogel-Populationen. Heute sind Virusnachweise bei verendeten Wildvögeln aus der GUS, der Türkei, Rumänien, Griechenland und Kroatien bekannt. Das Virus hat damit den Sprung nach Europa geschafft. Es ist vermutlich nur eine Frage der Zeit, bis es auch bei uns nachgewiesen wird.

Die Übertragung der Influenza erfolgt beim Menschen und bei Säugetieren durch virusbeladene Schleimtröpfchen, die beim Husten und Niesen ausgestoßen und von Kontaktpersonen oder Kontakttieren eingeatmet werden. Da die Influenza bei Vögeln systemisch verläuft und die Viren in allen Geweben, vor allem aber im Atem- und Verdauungstrakt vermehrt werden, sind sowohl die Sekrete der Atemwege als auch der Kot infektiös. Als Infektionsquellen müssen aber auch Blut, Fleisch und innere Organe der Vögel angesehen werden.

Noch eine abschließende Bemerkung: Kürzlich wurde in der Presse behauptet, dass ein kranker Zugvogel nicht flöge. Das trifft wohl zu, hat aber für die Verbreitung der Vogelinfluenza wenig Bedeutung. Wir wissen, dass bestimmte Zugvogelarten (z. B. Wildenten) das Virus tragen können, ohne selbst zu erkranken. Sie wandern, auch wenn sie das Virus in sich tragen. Die Rolle des „Trojanischen Pferdes“ der H5N1-Influenza haben offensichtlich die Wildenten übernommen. Sie können das Virus, ohne selbst zu erkranken, für bis zu 17 Tagen ausscheiden. Auch die Behauptung, dass zu uns fast keine Zugvögel aus den betroffenen Gebieten kämen, ist falsch. Bei Betrachtung der klassischen Zugrouten erkennt man Routen, die sich gegenseitig berühren oder kreuzen. Einige von ihnen, wie die Ostasien-Australien-, die Zentralasien- und die Ostafrika-Westasien-Route, berühren Gebiete, in denen die Vogelinfluenza H5N1 aufgetreten oder endemisch ist. Sie haben Kontakt mit anderen Zugrouten, über die die Viren sowohl zu uns als auch nach Amerika gelangen können. Für die Verbreitung der aviären Influenza H5N1 gilt das Wort des Generaldirektors der WHO, Dr. JONH-WOOK LEE (2005): „Auf der Karte gibt es zahlreiche Grenzen, aber das Virus führt keinen Pass mit sich.“

In einem Schreiben vom 28.10.2005 zeichnet die WHO ein düsteres Szenario für Afrika, falls das H5N1-Virus durch Zugvögel auch dorthin verbracht wird. Während Europa und Nordamerika relativ gut gerüstet sind, fehlen in Afrika die Infrastrukturen für eine schnelle Erkennung von H5N1-Infektionen bei Tieren und Menschen und für Isolierung und sachgerechte ärztliche Versorgung betroffener Menschen. Es ist zu befürchten, dass niemand bemerken wird, wenn Menschen an H5N1-Influenza sterben. Da die Menschen auf engem Raum mit Vögeln und anderen Tieren

zusammen leben, in nichtmoslemischen Ländern auch mit Schweinen, ist eine Übertragung des Virus leicht möglich.

Vogelinfluenza und der Mensch

Früher wurde die Influenza der Vögel für den Menschen als ungefährlich angesehen. Gelegentliche Virusübertragungen auf die Schleimhäute (Konjunktiven) von Vogelhaltern, Tierpflegern und Tierärzten waren harmlos und führten nicht zu ernstern Erkrankungen (Tab. 3). Die Tierärzte lernten früher, als man noch gegen die klassische Geflügelpest (H7N7) impfte, dass es bei unsachgemäßem Umgang mit dem Impfstoff zu Konjunktividen kommen kann. Deshalb erregte die 2003 in den Niederlanden ausgebrochene Geflügelpest (H7N7) besonderes Aufsehen, als es erstmals bei insgesamt 453 Erkrankungen 90 Influenza-ähnliche Verläufe und einen Todesfall gab.

Tabelle 3: Dokumentierte Fälle von Vogelinfluenza beim Menschen*

Jahr	Land	Subtyp	Fälle	Todesfälle	Quelle
1959	USA	H7N7	1	0	Reise
1995	UK	H7N7	1	0	Enten
1997	Hongkong	H5N1	18	6	Geflügel
1998	China	H9N2	5	0	Unbekannt
1999	Hongkong	H9N2	2	0	Geflügel
2003	Hongkong	H5N1	2	1	Unbekannt
2003	Niederlande	H7N7	453*	1	Geflügel
2003	Hongkong	H9N2	1	0	Unbekannt
2003-?	Asien	H5N1	121	62	Geflügel
2004	Kanada	H7N3	2	0	Geflügel

Quelle WHO 2005; *davon 349 Konjunktivitis u. 90 Influenza-ähnliche Verläufe

Seit dem Auftreten des A/H5N1-Virus änderte sich die Situation grundlegend. In einer am 28. Oktober 2005 veröffentlichten Liste von Ereignissen bei Vögeln und Menschen durch das H5N1-Virus hat die WHO die Entwicklung eindrucksvoll dokumentiert (Tab. 4). Die neue Geschichte der aviären Influenza H5N1 wird darin in eine Frühphase und in 3 Haupphasen von 2003-2005 eingeteilt. Schon 1996 wurde das Virus in China nachgewiesen. Die WHO zeigt in der zeitlichen Abfolge, wie das Virus zunächst eine höhere Pathogenität für Geflügel entwickelte. Die Seuche konnte 1997 durch rigorose Keulung der Geflügelbestände gestoppt werden. Seit es Zugang zu Wild- und Zugvogelarten gewann, ist eine Beendigung der Ausbrüche durch Keulung betroffener Bestände unmöglich geworden. Gleichzeitig veränderte das Virus seine Fähigkeit, an Rezeptoren von Säugerzellen zu binden. Schon 1997 wurden Menschen Opfer des aviären Influenzavirus H5N1. Ein ungewöhnlich großer Teil der bekannt gewordenen Erkrankungen verlief tödlich. Mit Tigern, Zibetkatzen und Hauskatzen erkrankten und starben später Säugetierarten, von denen früher nie jemand ange-

nommen hätte, dass sie für Influenzaviren empfänglich sein könnten. Hinzu kommen Infektionen in Schweinebeständen. Das Virus ändert derzeit ganz offensichtlich sein Wirtsspektrum und könnte angesichts der Veränderung der Rezeptorabhängigkeit den Menschen in dieses Spektrum mit einbeziehen.

Tabelle 4: Zeittafel der aviären Influenza H5N1 (Teil 1 bis Teil 5)

Datum	Tiere	Mensch
1996	hochpathogenes H5N1-Virus bei einer Gans in Guandong/ China	-
1997	Hochpathogenes H5N1-Virus in Geflügelbeständen in Hongkong	18 bestätigte Erkrankungen, 6 Todesfälle
Febr. 2003	-	2 Fälle H5N1 (1 tödl.) in Hongkong ; Infektion bei Reise nach Fujian/ China ; 1 weiteres Familienmitglied verstarb in China

Tabelle 4: Zeittafel Teil 2: Welle I

Datum	Tiere	Menschen
Mitte 2003	Unentdeckte H5N1-Ausbrüche in Asien	
Dez. 2003	Thailand: 2 Tiger u. 2 Leoparden sterben nach Fütterung mit verendeten Hühnern; H5N1 nachgewiesen	
19.12.2003	Ausbrüche bei Geflügel in Korea	
08.01.2004	H5N1 bei Geflügel in Vietnam	
11.01.2004	Weitere H5N1-Ausbrüche in Vietnam	Erkrankungen u. Todesfälle durch H5N1 in Vietnam bis Mitte März
12.01.2004	H5N1 bei Geflügel in Japan	
23.01.2004	H5N1 bei Geflügel in Thailand	2 H5N1-Fälle in Thailand, weitere sporadische Fälle bis März
24.01.2004	H5N1 bei Geflügel in Kambodscha	
27.01.2004	H5N1 bei Geflügel in Laos	
01.02.2004		Familienausbruch H5N1 in Vietnam Anfang Januar 04: mögl. Mensch zu Mensch?
02.02.2004	H5N1 bei Geflügel in Indonesien	
04.02.2004	H5N1 bei Geflügel in China	
20.02.2004	H5N1 bei Hauskatzen in Thailand	
18.03.2004		Fallstudie an 10 Patienten in Vietnam
Mitte März 2004		Ende der H5N1-Fälle: Insges. 12 Fälle in Thailand (8 tödl.) u. 23 Fälle in Vietnam (16 tödl.)

Tabelle 4: Zeittafel Teil 3: Welle II

Datum	Tiere	Menschen
Juni/Juli 2004	H5N1 bei Geflügel in Indonesien, Thailand, Vietnam	
08.07.2004	Genotyp Z dominiert, Wildvögel betroffen	
13.07.2004	H5N1 tödlicher für Säuger u. Vögel	
Juli 2004		Atypische Fälle H5N1 in Thailand
23.07.2004	Ende H5N1 in Japan	
07.08.2004	H5N1 bei Geflügel in Malaysia	
12.08.2004		3 neue Fälle H5N1 in Vietnam, alle tödl.
20.08.2004	H5N1 bei Schweinen in China	
03.09.2004	H5N1 bei Hauskatzen tödlich	
07.09.2004		Weiterer tödl. Fall H5N1 in Vietnam
09.09.2004	Korea frei von H5N1	
21 u. 28.09.2004		3 Fälle H5N1 in Thailand
04.10.2004		4. Fall H5N1 in Thailand
11.10.2004	H5N1 bei Zootigern in Thailand: 147 von 441 starben	
22.10.2004	H5N1 bei 2 Adlern aus Thailand in Brüssel	
25.10.2004		5. Fall H5N1 in Thailand
29.10.2005	Hausenten stille Reservoirs	
Nov. 2004		Keine weiteren Fälle. Insg. 5 in Thailand (4 tödl.), 4 in Vietnam (4 tödlich)

Tabelle 4: Zeittafel Teil 4: Welle III Teil 1

Datum	Tiere	Menschen
Dez. 2004	H5N1 in Indonesien, Thailand, Vietnam, Kambodscha, Laos	
30.12.2004		1 Fall H5N1 in Vietnam
03.01.2005	H5N1 in Malaysia zuende	
06.01.2005		2. Fall H5N1 in Vietnam
14.01.2005		Weitere 3 Fälle in Vietnam, in Folge mehr Fälle
27.01.2005		H5N1 in Thailand: Kind zu Mutter
02.02.2005		1 Fall H5N1 in Kambodscha
17.02.2005		2 atypische Fälle in Vietnam retrospektiv H5N1
29.03.2005		2. Fall H5N1 in Kambodscha

Datum	Tiere	Menschen
12.04.2005		3. Fall H5N1 in Kambodscha
30.04.2005	Todesfälle bei Wildvögeln in Zentralchina	
04.05.2005		4. Fall H5:1 in Kambodscha
08.06.2005	H5N1 bei Geflügel in China	
30.06.2005		Mensch zu Mensch-Übertragung unklar
06.07.2005	Neue H5N1-Variante bei Wildgänsen, Zugvögel!	
14.07.2005	H5N1 bei Zugvögeln	

Tabelle 4: Zeittafel Teil 5: Welle III Teil 2

Datum	Tiere	Menschen
15.07.2005	3 als Haustiere gehaltene Zibetkatzen H5N1	
21.07.2005		1 Fall H5N1 Indonesien, 2 weitere Fälle?
23.07.2005	H5N1 in Westsibirien, Geflügel, tote Zugvögel	
02.08.2005	H5N1 in Kasachstan, Geflügel, Zugvögel	
05.08.2005		Vietnam 64 Fälle, 21 Tote in Welle III
10.08.2005	H5N1 in Tibet	
12.08.2005	H5N1 in Mongolei (Zugvögel)	
16.09.2005		2. Fall H5N1 in Indonesien
22.09.2005		3. Fall H5N1 in Indonesien
29.09.2005		4. Fall H5N1 in Indonesien
Okt. 2005		Veränderungen an Rezeptorbindungsstelle
06.10., 2005		H1N1 von 1918 ähnlich H5N1 von heute
10.10.2005		5. Fall H5N1 in Indonesien
13. u. 15.10.2005	H5N1 in Türkei bzw. Rumänien	
20.10.2005	H5N1 Taiwan bei Singvögeln aus China	1 Fall H5N1 in Thailand
24.10.2005	H5N1 in weiteren Provinzen in China	
26.10.2005	H5N1 in weiteren Provinzen in China und in Kroatien	

Nach Beendigung des Ausbruchs 1997 in Hongkong durch rigorose Keulung der Vogelbestände hörte man nichts mehr über die H5N1-Influenza. Im Februar 2003 erkrankten in Hongkong 2 Menschen nach Rückkehr von einer Reise nach China. Ein weiterer Familienangehöriger verstarb vor Rückkehr nach Hongkong bereits in China

an gleichen Symptomen. Seit Ende 2003 riss in Asien die Kette schwerer Erkrankungen und Todesfälle beim Menschen nicht ab. Infektionsquellen waren bisher überwiegend krankes Geflügel oder von diesem stammende Produkte oder Ausscheidungen. Voraussetzung für die Infektion des Menschen ist demnach zurzeit noch ein direkter Kontakt mit Vögeln oder Vogelprodukten. Bis Mitte Oktober 2005 kam es zu ca. 124 virologisch bestätigten Erkrankungen und 63 Todesfällen bei Menschen durch A/H5N1 (Tab. 5). Bis auf wenige Verdachtsfälle gab es keine Hinweise auf eine Übertragung der Influenza von Mensch zu Mensch – die Hauptbedingung für die Entstehung einer Pandemie beim Menschen. Zu den Verdachtsfällen werden Fälle gerechnet, in denen Angehörige ein Familienmitglied mit Influenza A/H5N1 gepflegt hatten und selbst erkrankten. In allen Fällen konnte allerdings ein direkter Kontakt zu Vögeln oder Vogelfleisch nicht ganz ausgeschlossen werden. Die bei Menschen und bei massenhaft verendeten Vögeln nachgewiesenen Virusstämme waren weitgehend identisch.

Tabelle 5: Bestätigte Fälle von H5N1-Influenza beim Menschen

Land	Erkrankungen	Todesfälle	Prozent
Indonesien	9	5	55,5
Kambodscha	4	4	100,0
Thailand	19	13	70,6
Vietnam	91	41	45,05
Gesamt	124	63	50,8

Die Charakterisierung der bisher isolierten H5N1-Viren zeigt, dass sie eine deutliche Entwicklung durchgemacht haben, die auch die Bindungsfähigkeit an menschliche Rezeptoren betrifft. Anhand ihrer Eigenschaften hat man sie in Cluster eingeteilt, die mit den Buchstaben A bis Z bezeichnet wurden. War ein 2001 in der Mongolei isoliertes Virus nur in der Lage, an aviäre Rezeptoren zu binden (α -2,3 linked Polymere), so binden Stämme von 2004 sowohl an aviäre als auch an humane Rezeptoren (α -2,6 linked Polymere). Derzeit dominieren Viren des Clusters Z. Diese neueren Isolate von 2005 besitzen eine noch breitere Bindungskapazität, was als Hinweis auf eine langsame Adaptation der Viren an den Menschen gewertet werden kann. Sie besitzen zudem Gene von Schweine-Influenzaviren. Erstmals wurden Infektionen mit A/H5N1 bei Schweinen auf Java (Indonesien) und China gemeldet, die betroffenen Schweine zeigten keine klinischen Symptome.

Aus humanmedizinischer Sicht sind deshalb nicht die wenigen bisher registrierten Erkrankungen und Todesfälle durch das H5N1-Virus Besorgnis erregend, so bedauerlich die Einzelfälle sind, sondern es ist die Gefahr, dass dieses Virus der Auslöser der seit langem erwarteten Influenza-Pandemie beim Menschen werden könnte. Die vorher erwähnten Veränderungen der Viren hin zu einer besseren Bindungsfähigkeit an Rezeptoren auf menschlichen Epithelzellen lassen befürchten, dass es nur eine Frage der Zeit ist, bis die Pandemie beginnt.

Zwei der drei Vorbedingungen für die Entstehung einer neuen Pandemie sind bereits erfüllt:

- Auftreten eines neuen, beim Menschen bisher unbekanntes Subtyps der Influenza A-Viren

- Hohe Pathogenität des neuen Subtyps für den Menschen.

Es fehlt noch die Bedingung Nr. 3:

- Fähigkeit des neuen Subtyps, schnell von Mensch zu Mensch zu springen.

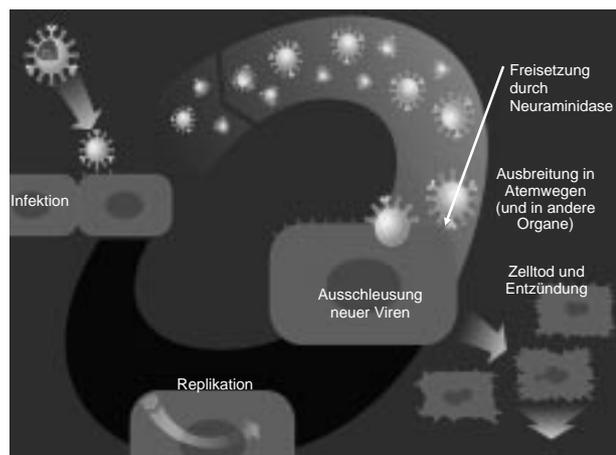
Es ist deshalb legitim, die Bedeutung der Vogelgrippe für den Menschen vor allem unter dem Gesichtspunkt der drohenden Pandemie zu betrachten. Die Frage, die uns alle bewegt, ist: Wird es das A/H5N1-Virus lernen, ebenso leicht Menschen wie Vögel zu infizieren und schnell von Mensch zu Mensch zu springen? Je länger die Epizootie anhält und je weiter sie sich auf der Welt ausbreitet, umso mehr Menschen werden infiziert und umso größer wird die Gefahr sein, dass das Virus lernt, die Spezies-Barriere leicht zu überspringen.

Die WHO stuft die Situation nach ihrem Pandemie-Alarmplan derzeit in Stufe 3 ein: Ein für Menschen neues Virus verursacht Infektionen, kann aber (noch) nicht leicht von einer Person zur anderen springen.

Klinik

Grundlage der Influenza-Symptomatik ist die Infektion und Zerstörung der Epithelien der Atemwege. Sie kommt dadurch zustande, dass mit Influenzaviren infizierte Zellen gezwungen werden, neue Viren zu produzieren. Diese werden an die Zelloberfläche geschleust und lösen sich dort mit dem viruseigenen Enzym Neuraminidase (= Oberflächenantigen) von der Zelle ab. Am Ende der Virusvermehrung sterben die Zellen ab. Der Zyklus der Virusvermehrung ist in Abbildung 6 gezeigt. Feldmann und Mitarbeiter (2000) wiesen nach, dass Influenza A-Viren auch in Endothelien der Blutgefäße vermehrt werden (Abb. 7).

Abbildung 6: Vermehrungszyklus der Influenzaviren



Bisher liegen nur wenige Beschreibungen der Symptomatik der H5N1-Influenza beim Menschen vor. Sie zeichnen ein dramatisches Bild. Zunächst beunruhigt die ungewöhnlich hohe Mortalität beim Menschen. Während sie bei der normalen Influenza des Menschen unter 1 % liegt und in Pandemien weniger als 10 % der Erkrankten sterben, sind es bei der A/H5N1-Influenza ca. 50 % der registrierten Erkrankten. Wie viele Menschen so leicht erkranken, dass sie keinen Arzt aufsuchten, oder wie viele Menschen bei schwerer Erkrankung keinen Zugang zu ärztlicher Versorgung hatten, ist unbekannt.

Abbildung 7: Virusvermehrung in Gefäßendothelien
(nach FELDMANN et al., 2000)

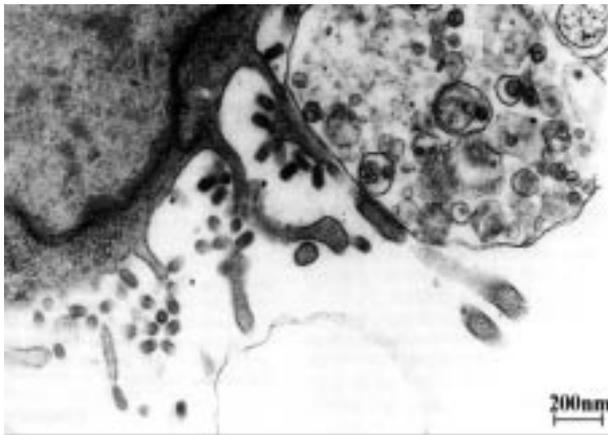
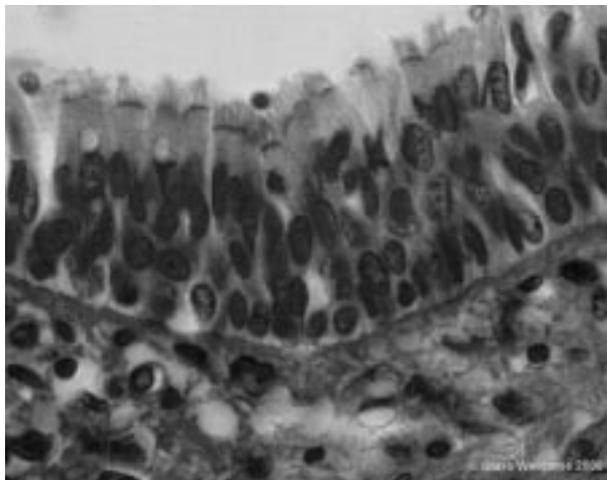


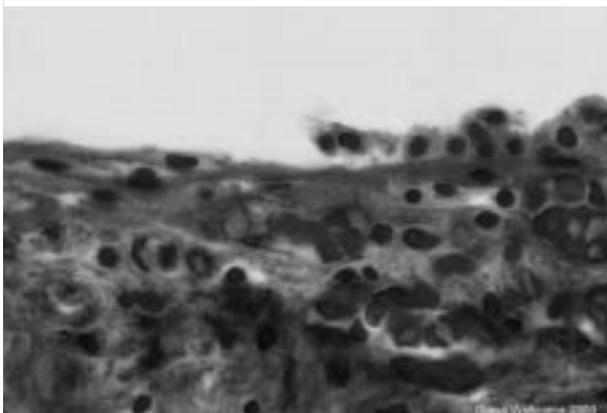
Abbildung 8 zeigt das Ausmaß der Zerstörung des Atemwegsepithels beim Menschen durch Influenzaviren.

Abbildung 8: Intaktes und durch Influenza geschädigtes Lungenepithel

Intaktes Lungenepithel



Durch Influenza geschädigtes Lungenepithel



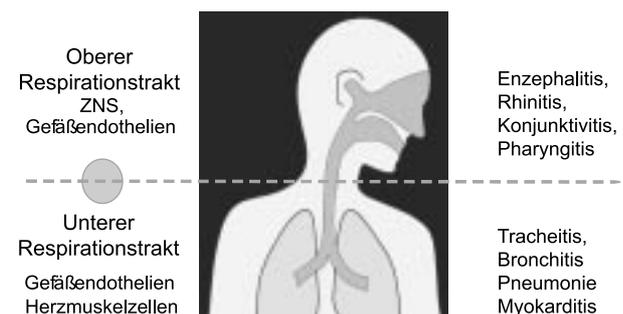
Klinisch verliefen die bekannt gewordenen Fälle von Influenza A/H5N1 beim Menschen extrem schwer. Sie ähneln darin der Symptomatik der aviären Influenza A/H5N1 (Tab. 6).

Tabelle 6: Klinik der Vogelgrippe

Vogel	Mensch
Systemische Infektion	Fieber (38,5-40,0 °C)
Hämorrhagische Verläufe	Halsschmerzen
Schneller Verfall der Tiere	Husten
Massive Zerstörungen von Epithelien und Endothelien	Diarrhoe
Tod nach Stunden bis wenigen Tagen	Enzephalitis
Mortalität > 90 %	Gerinnungsstörungen
	Dramatischer Verlauf
	Massive Zerstörung der Atemepithelien und Gefäßendothelien
	Ausgedehnte Haemorrhagien
	Systemische Infektionen
	Mortalität > 50 %

Auch bei Überlebenden wurden vorwiegend schwere Erkrankungen beschrieben. Offensichtlich kommt es beim Menschen wie beim Vogel zu einer schnellen systemischen Verbreitung der Infektion. Außer den Atemwegen sind Gefäßendothelien, Herzmuskel, Leber und das zentrale Nervensystem betroffen. In den Atemwegen kommt es zu massiven Hämorrhagien, die Lungen werden als weitgehend hepatisiert beschrieben. Von großer Bedeutung ist, dass das Virus die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann. Das bedeutet, dass Influenza A-Viren in allen Regionen des Organismus zur Vermehrung kommen und Krankheitssymptome auslösen kann (Abb. 9).

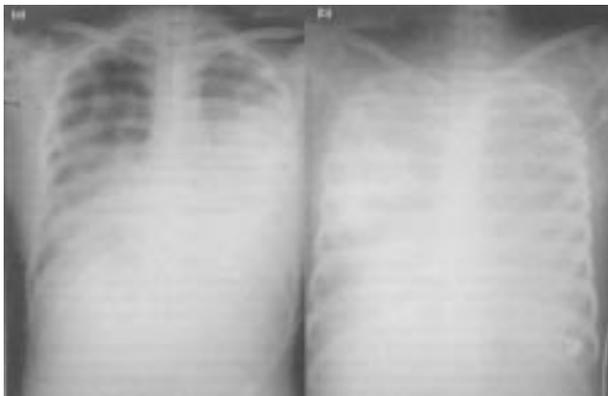
Abbildung 9: Virusreplikation und Organmanifestation



Neben schweren Pneumonien bis zur Ausbildung des respiratory Distress-Syndroms (Abb. 10) kommt es zu Herzmuskelschäden und Begleithepatitiden sowie zu Enzephalitiden. Die Todesfälle traten in der Regel unter multiplem Organversagen ein. Auffallend ist in den klinischen Berichten die extrem hohe Ausschüttung von entzündungsfördernden Zytokinen. Es wird von einem „Cytokine storm“ gesprochen (YUEN und WONG, 2005). Zytokine können neben der direkten Viruswirkung eine weitere Ursache für die extrem schwere Symptomatik sein, denn einige besitzen proinflammatorische Aktivität. DE JONG und Mitarbeiter (2005) beschrieben eine von dem klassischen Bild einer Influenza abweichende Symptomatik: Zwei Ge-

schwister erkrankten an Fieber, Enzephalitis und Darm-symptomen. Respiratorische Symptome wurden nicht ge-sehen. Bei dem letzten der Kinder, die im Abstand von ca. 2 Wochen verstarben, wurde A/H5N1-Virus in den Ge-weben, im Stuhl (!) und auch im ZNS nachgewiesen. Für das erste Kind wurde kein Virusnachweis versucht. Die Ähnlichkeit der Symptome lässt die Vermutung zu, dass beide Fälle von dem H5N1-Virus verursacht waren. Es dürfte daher mehr Erkrankungs- und wohl auch Todes-fälle als die von der WHO bestätigten geben. Besonders in ländlichen Gebieten, die vorwiegend betroffen sind, sind fieberhafte Atemwegsinfektionen mit Lungentzündungen häufig. Es wird als schwierig angesehen, diese ohne Zugang zu einer Virusdiagnostik von der Influenza zu unterscheiden.

Abbildung 10: Röntgenaufnahme der Lunge bei Infek-tion mit H5N1-Virus; a. bilaterale Pneu-monitis, b. akutes respiratorisches Dis-tress-Syndrom



Zur besseren Erkennung der Influenza H5N1 beim Men-schen hat die WHO klinische Fallkriterien publiziert. Sie sind in Tabelle 7 zusammengefasst und wurden in deut-scher Sprache u. a. vom Niedersächsischen Landesge-sundheitsamt in Hannover veröffentlicht (Internetadres-se).

Tabelle 7: Falldefinition Influenza H5N1

1. Klinik	Erkrankung mit folgenden Kriterien: Fieber (mind. 1 Messung > 38 °C) Plötzlicher Beginn Husten und/oder Dyspnoe (Atemnot) Todesfall: Unklare akute Atemwegserkrankung
2. Epidemiologische Exposition	(mind. 1 der folgenden Expositionen innerhalb von 7 Tagen vor Erkrankungsbeginn muss zutreffen) Direkter Kontakt mit lebenden oder toten Tieren (Geflügel, Wild-vögel, Schweine), deren Körperflüssigkeiten oder rohen Pro-dukten Tätigkeit in Geflügel- oder Schweinefarmen, in denen inner-halb der letzten 6 Wochen infizierte oder infektionsverdächtige Tiere identifiziert wurden Leben im gleichen Haushalt oder Pflege eines Menschen mit entsprechender Erkrankung
Oder	Direkter Kontakt mit einem Menschen oder seinen Sekreten mit nachgewiesener H5N1-Infektion Laborexposition (Beschäftigte in Labor, in dem mit H5N1-Vi-rus gearbeitet wird)

Therapeutische Optionen

Bis zum Jahrhundertwechsel konnte die Influenza nur symptomatisch behandelt werden. Gegen die Virusinfek-tion selbst stand kein Medikament zur Verfügung. Erst seit 1999 bzw. 2002 sind so genannte Neuraminidasehemmer zugelassen, die antiviral wirksam sind. Die Neuraminida-sehemmer Relenza (Zanamivir) und Tamiflu (Oseltamivir) stoppen bei frühzeitigem Einsatz die Vermehrung der In-fluenzaviren, die Ausbreitung der Infektion im Körper und die Entwicklung der schweren Verlaufsformen. Komplika-tionen der Influenza werden verhindert und die Krank-heitsverläufe verkürzt. Einige Studien konnten zeigen, dass die Mortalität der Influenza gesenkt wird. Tamiflu wird oral eingenommen und wirkt systemisch, erfasst also auch die Infektion anderer Organe als des Atemtraktes, Relenza wird inhaliert und entwickelt nur auf den Atemwegen sei-ne Wirkung.

Im Gegensatz zu den schon länger bekannten M2-Hem-mern Amantadin und Rimantadin, die nur gegen Influen-za A-Viren wirksam sind, sind die Neuraminidasehemmer besser verträglich. Der schnellen Resistenzentwicklung gegen Amantadin und Rimantadin, bei der die resistent gewordenen Viren die gleiche Pathogenität und Ausbrei-tungsfähigkeit wie die empfindlichen Ursprungsstämme besitzen, steht eine sehr seltene (0,4 %) Resistenz gegen die Neuraminidasehemmer gegenüber. Resistente Stäm-me sind in ihrer Vermehrungs- und Verbreitungsfähigkeit stark eingeschränkt und spielen deshalb praktisch keine Rolle. Dennoch wird die Resistenzentwicklung von einer internationalen Arbeitsgruppe engmaschig überwacht. Es ist bewiesen, dass die M2-Hemmer gegen H5N1-Viren unwirksam sind. Im Jahre 2004 bezeichnete die WHO die Neuraminidasehemmer als die einzigen wirksamen anti-viralen Mittel gegen die aviäre Influenza A/H5N1. Oselta-mivir wird dabei als das Mittel der Wahl bezeichnet (Tab. 8), zumal sein Einsatz wegen seiner systemischen Wirksam-keit im Falle der H5N1-Influenza mit ihrer starken Tendenz zu systemischen Krankheitsverläufen besonders sinnvoll ist. Daran ändert auch der kürzlich berichtete Fall einer Resistenz gegen Tamiflu nichts. Das Virus stammt aus ei-ner Patientin, die wegen eines H5N1-Falles in der Fami-lie prophylaktisch Tamiflu eingenommen hatte (einmal täg-lich 75 mg), obwohl sie vermutlich schon infiziert war. Sie erkrankte trotz der Prophylaxe. Durch Umstellung auf die therapeutische Dosis (zweimal täglich 75 mg) konnte sie geheilt werden. Offensichtlich konnte sich die „resisten-te“ Variante nicht durchsetzen.

Tabelle 8: Antivirale Therapie und Prophylaxe bei „Vogelgrippe“ (H5N1)

Amantadin und Rimantadin unwirksam (L. K. ALTMANN: New York Times, 25.01.2004) Neuraminidasehemmer wirksam [I.A. LENEVA et al.: Antiviral Res. 48 (2000)] WHO: Tamiflu (Oseltamivir) Mittel der Wahl (WHO: Avian Influenza (H5N1) – update 22; 12.02.2004) Wegen systemischem Verlauf der H5N1-Influenza bei Men-schen Oseltamivir (Tamiflu) Mittel der Wahl (wg. system. Wirksamkeit). Prognose wird durch frühen Therapiebeginn verbessert* Prophylaktische Anwendung von Oseltamivir für med. Per-sonal in Asien empfohlen*
*KY YUEN und SSS WONG: HongKong Med.J. 3 (2005) 189-199

Von den Überlebenden der aviären Influenza verdanken die meisten ihr Leben dem frühen Einsatz von Oseltamivir (Tamiflu). Nach den klinischen Berichten profitieren diejenigen am meisten, bei denen die Therapie frühzeitig beginnen konnte. Es scheint jedoch auch ein späterer Behandlungsbeginn in manchen Fällen sinnvoll gewesen zu sein. Möglicherweise könnte dadurch die systemische Ausbreitung der Infektion verhindert werden.

Management von H5N1-Erkrankungen beim Menschen

Die Vorschläge der WHO zum Management der Influenza H5N1 bei Menschen sind in Tabelle 9 zusammengefasst. Sie umfassen sowohl Maßnahmen zum Schutz von Pflege- und Kontaktpersonen vor Infektionen und zur Verhinderung der Verbreitung des Virus von dem Indexfall als auch Anweisungen zur antiviralen Behandlung zur Behandlung betroffener Patienten.

Tabelle 9: WHO-Empfehlungen zum klinischen Management der Vogelgrippe

Diagnose anhand der Symptomatik
Hospitalisierung und Isolierung des Patienten (Raum mit negativem Druck)
Wenn Isolierung nicht möglich, Betten im Abstand von > 1 m mit Trennwand
High Efficiency Masks oder chirurgische Masken für Personal
Sicherheitskleidung: Kittel, Gesichtsschutz oder Schutzbrille, Handschuhe
Begrenzung der Personen, die Zugang zum Raum haben
Überwachung der Körpertemperatur bei Kontakt- und Pflegepersonen
Postexpositionsprophylaxe (Oseltamivir)
Entsorgung von Abfall in verschlossenen Beuteln mit Hinweis „Biohazard“ und Verbrennung (Kinder können bis 21 Tage Virus ausscheiden!)
Behandlung des Patienten mit Neuraminidasehemmer (Oseltamivir) so früh wie möglich beginnen
Keine Behandlung mit Amantadin oder Rimantadin oder Ribavirin
Überwachung der Sauerstoffsättigung, Sauerstoffversorgung, falls nötig
Entnahme von Blutproben und Rachenabstrichen für virologische Untersuchung und evtl. bakteriologische Kontrolle
Meldung an Gesundheitsbehörden

Diagnostisches Vorgehen

Überall auf der Welt kommt es im Augenblick darauf an, Erkrankungen an H5N1-Influenza so schnell wie möglich zu erkennen und zu melden. Das gilt auch für Deutschland. Deshalb hat das Robert Koch-Institut in einem Flussdiagramm das Vorgehen bei einem Verdachtsfall von H5N1-Influenza analog zu ähnlichen Vorschlägen der WHO dargestellt. Man kann das Flussdiagramm im Internet unter www.rki.de finden. Hauptpunkte sind die schnelle Diagnostik in der Praxis oder Klinik, die schnelle Entnahme von Abstrichen für Virusanzüchtung und PCR und die umgehende Meldung nach § 7 IfSG an das zuständige Gesundheitsamt. Besonders hervorgehoben wird zunächst bei einem klinischen Verdachtsfall von Vogelgrippe die Notwendigkeit von Infektionsschutz für das medizinische Personal. Nasen- oder Rachenabstriche sollen in einem

Influenza-Schnelltest untersucht und im positiven Fall gemeldet werden. Im Schnelltest negative Patienten sollten nach der klinischen Diagnose behandelt bzw. erneut getestet werden (Anmerkung: Da Influenza-Schnelltests gelegentlich falsch negativ anzeigen können, sollte bei Fortbestehen des Verdachts dennoch eine PCR angefordert werden). Positiv getestete Patienten sollen mit einem Neuraminidasehemmer behandelt werden. Proben der positiv getesteten Patienten sollen zur Untersuchung in der PCR und zur Subtypisierung an ein entsprechendes Labor gegeben werden.

Bekämpfung

Für die Bekämpfung der aviären Influenza A/H5N1 finden wie bei der üblichen Influenza des Menschen prinzipiell dieselben Strategien Anwendung: Schutzimpfung (falls möglich), Chemotherapie mit Neuraminidasehemmern zur Verringerung der Virusbelastung von Kontaktpersonen, Chemoprophylaxe mit Neuraminidasehemmern (postinfektiös oder saisonübergreifend) und die persönlichen Maßnahmen zur Verhütung einer Infektion.

Persönliche Vorsorge und Schutz von Mitarbeitern von Geflügelbetrieben

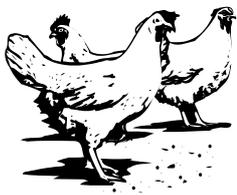
Angesichts des im Pandemiefall zunächst zu erwartenden Fehlens oder Mangels an Impfstoffen kommt den Möglichkeiten des persönlichen Schutzes höchste Priorität zu. Dabei handelt es sich vor allem um die Vermeidung von Kontakt mit infizierten, erkrankten oder an der Influenza gestorbenen Vögeln, Haustieren und Menschen. Je weniger Menschen mit dem Virus in Kontakt kommen, umso schwerer hat es das Virus, Infektionsketten aufzubauen und eine Epidemie zu verursachen. Um sich richtig verhalten zu können, muss man die wichtigsten Infektionsquellen und die mit Infektionsgefahr behafteten Situationen kennen.

Vogelinfluenzaviren werden bei Vögeln in allen Geweben vermehrt (Abb. 11). Infektionsquellen für den Menschen sind generell infizierte und erkrankte Menschen und bei der H5N1-Influenza infizierte und erkrankte Vögel, Kot und Sekrete, durch diese verunreinigte Oberflächen und Gegenstände sowie rohe Produkte von Vögeln (Tab. 10). Auch Staub in infizierten Vogelbeständen kann eine Infektionsquelle sein, weil er virusbeladene Kotpartikel enthalten kann. Hoch gefährdet sind mit der Versorgung und im Fall eines Ausbruchs mit der Keulung von Vogelbeständen Beauftragte. Das Risiko der Übertragung ist am höchsten beim Schlachten, Rupfen, Zerlegen und Vorbereiten der Vögel zum Kochen. Influenzaviren werden durch Kochen und gründliches Braten abgetötet, gründlich gekochtes oder gebratenes Geflügel oder Geflügelprodukte kommen daher als Infektionsquelle nicht in Frage.

Tabelle 10: Infektionsquellen für den Menschen

Sekrete aus Atemwegen, Darminhalt, Kot, Blut, rohes Fleisch/Eier von infizierten Vögeln
Staub in Märkten und Vogelzuchten
Importiertes Fleisch von Geflügel aus Gebieten mit A/H5N1-Infektionen bei Geflügel
Sekret aus Atemwegen, Stuhl und Blut erkrankter Menschen

Abbildung 11: Vogelgrippe (H5N1)



- Virusausscheidung***
Durch Kot
Durch Nasen-Rachensekrete
- Virusquelle**
Staub (Kot, Federn)
rohes Fleisch, rohe Eier
- Virusvermehrung**
In allen Geweben, vor allem Epithelien in Verdauungstrakt und Atemwegen sowie in Gefäßendothelien

Bei nicht Erkrankten Virusausscheidung bis 17 Tage

Speziell für den Umgang mit infiziertem Geflügel hat die WHO Vorschläge gemacht, die in erster Linie dem Schutz der in Geflügelbetrieben Beschäftigten, aber auch aller Personen dienen sollen, die mit Geflügelprodukten, wie Fleisch, Federn etc., in Kontakt kommen. Erwähnt werden aber auch Maßnahmen für Kontaktpersonen der Beschäftigten, z. B. Familienangehörige (Tab. 11 und 12). Diese Vorschläge dienen vor allem der Verhinderung von Infektionen, im Falle einer Infektion aber auch der Verhinderung von schweren Erkrankungen und Todesfällen. Neben Schutzkleidung wird auch vorgeschlagen, dass Geflügelbetriebe ausreichende Mengen Oseltamivir (Tamiflu) vorrätig halten, um so schnell wie möglich mit der Therapie oder Postinfektionsprophylaxe beginnen zu können.

Tabelle 11: WHO-Empfehlungen zum Umgang mit der Vogelgrippe

<p>Tierpfleger, Transporteure und mit der Tötung Beauftragte sollen Schutzkleidung, Atemmasken, Plastik-Überschuhe tragen</p> <p>Personen mit Kontakt zu infizierten Tieren sollen ihre Hände häufig mit Seifenwasser waschen bzw. desinfizieren</p> <p>Exponierte Personen (Kontakt mit infizierten Tieren oder verdächtigen Farmen) sollen eng überwacht werden</p> <p>Oseltamivir soll in ausreichenden Mengen vorrätig gehalten werden</p> <p>Arbeiter, Transporteure und mit der Tötung Beauftragte sollen gegen die humane Influenza geimpft werden, um ihre Infektion mit diesen Viren und ein Reassortment mit dem Vogelgrippe-Virus zu verhindern</p> <p>Die Gesundheitsüberwachung soll auf die Familienangehörigen der Personen mit engem Kontakt zu infizierten Vögeln ausgedehnt werden</p> <p>Es soll eine serologische Überwachung von Tierpflegern und Tierärzten durchgeführt werden</p> <p>Blut- und Autopsieproben aller Organe von verendeten Vögeln sollen bestimmten Laboratorien zur Verfügung gestellt werden.</p>
--

Man sollte nach Möglichkeit alle Gelegenheiten vermeiden, mit den genannten Infektionsquellen in Kontakt zu kommen. Die Empfehlungen zum Selbstschutz vor der Vogelgrippe sind in Tabelle 13 zusammengestellt. Speziell sollten Reisen in Gebiete, in denen die Vogelgrippe aufgetreten ist, nach Möglichkeit unterlassen werden. Wenn Reisen unabwendbar sind, sollte jeder Kontakt mit Geflügelbeständen und Märkten, auf denen mit Geflügel

Tabelle 12: Empfehlungen zum Schutz vor Vogelgrippe A/H5N1

<p>Anlegen eines Tamiflu-Vorrats in Geflügelbetrieben</p> <p>Bei Erkrankung eines Mitarbeiters in einem Betrieb mit Vogelgrippe frühzeitige Behandlung des Patienten mit Tamiflu, vorbeugende Einnahme von Tamiflu durch die übrigen Mitarbeiter</p> <p>Bei gesichertem Ausbruch Familienangehörige der Mitarbeiter vorbeugend mit Tamiflu behandeln</p> <p>Von erkrankten Personen Rachenabstriche an spezialisiertes Labor zur Schnelltestung (PCR) senden, z. B. an Niedersächsisches Landesgesundheitsamt oder Influenzazentrum des Robert Koch-Instituts</p> <p>Umgehende Meldung an Gesundheitsamt</p>
--

gehandelt wird, unterlassen werden. Es sollten nur gut durchgegartene Speisen mit von Vögeln stammenden Produkten (Fleisch, Eier) gegessen werden. Kürzlich behauptete ein deutscher Virologe, dass rohe Hühnereier keine Gefahr darstellten, weil kranke Hühner keine Eier legen. Das trifft nur zum Teil zu. Infizierte Hühner tragen das Virus bereits in der Kloake, bevor sie so schwer erkranken, dass sie keine Eier mehr legen. Unter den infizierten Hühnern befinden sich nach den bisherigen Erfahrungen bis zu 10 %, die nicht erkranken, obwohl sie das Virus tragen. Sie legen weiter Eier und diese sind ebenfalls infektiös. Dasselbe gilt für Wachteln, Gänse und Enten. Generell muss deshalb gelten, dass rohe Eier in Regionen, in denen Vogelgrippe H5N1 auftritt, eine Infektionsquelle erster Güte sind. Da das Virus wie alle Influenzaviren leicht inaktiviert wird, reicht es, die Schalen mit einer Seifenlösung zu waschen, bevor man sie verarbeitet. In Eiern befindliche Viren werden beim Kochen, Braten und Backen abgetötet. Aufgefundene gestorbene Vögel sollten nicht ohne Schutz (Handschuhe, Mundschutz) angefasst werden.

Tabelle 13: Persönliche Vorsichtsmaßnahmen

<p>Nur gründlich gekochte Mahlzeiten</p> <p>Nur hart gekochte Eier</p> <p>Keine Süßspeisen mit rohem Ei</p> <p>Kein Besuch von Geflügelfarmen</p> <p>Kein Besuch von Märkten, auf denen mit Geflügel gehandelt wird</p> <p>Bei plötzlicher fieberhafter Erkrankung mit schwerer Symptomatik möglichst frühzeitig Neuraminidasehemmer einnehmen</p>
--

Nachdem die Übertragung von H5N1 auf Katzenarten nachgewiesen wurde, muss verhindert werden, dass Katzen mit gestorbenen Vögeln in Kontakt geraten, sobald das Virus bei uns aufgetaucht ist. In einer E-Mail wurde ich kürzlich von einer Frau gefragt, wie hoch die Gefährdung ihrer Katzen sei, die mit rohem Geflügelfleisch gefüttert werden. Sie wäre, falls A/H5N1 in deutschen Vogelbeständen verbreitet aufträte, sehr hoch. Man kann der Frau nur raten, ihre Katzen rechtzeitig auf Dosenfutter oder gut gekochtes Fleisch umzustellen. Da Hunde nach neueren amerikanischen Daten ebenfalls für Influenza A-Viren empfänglich sind, sollten auch Hunde während des Auftretens von H5N1-Viren bei Vögeln und während einer Pandemie im Haus gehalten werden, um Kontakte mit Infektionsquellen zu verhindern.

In einer Pandemie (und Epidemie) sollte man unabhängig davon, welches Virus der Auslöser ist, jeden unnötigen Kontakt mit Menschenansammlungen vermeiden, z. B. in Verkehrsmitteln, Theatern, Kinos, Konzertsälen und Kirchen. Während einer Pandemie oder Epidemie ist das Wartezimmer des Arztes ein hoch gefährlicher Ort. Da Influenzapatienten ärztliche Hilfe suchen, sammeln sich dort geradeweise die Influenzaviren. Routinebesuche sollten in dieser Zeit möglichst vermieden werden. Zudem könnte man die Belastung des Arztes in dieser Krisenzeit verringern (wenn er selbst noch arbeitsfähig ist). Da alte Menschen aufgrund ihrer altersbedingt reduzierten Immunreaktivität durch Influenza besonders gefährdet sind und die Impfung ihnen einen weniger sicheren Schutz vermittelt, sollten Besuche durch Familienangehörige vorübergehend so weit wie möglich vermieden werden oder nur durch Geimpfte erfolgen.

Schutzimpfung

Die wichtigste Maßnahme gegen die Influenza ist normalerweise die Schutzimpfung. Mit ihr können in kurzer Zeit zahlreiche Menschen zu relativ geringen Kosten gegen die Infektion geschützt werden. Gegen die aviäre Influenza H5N1 wird es wie gegen eine durch ein anderes Influenza A-Virus ausgelöste Pandemie in der ersten Welle keinen Impfstoff geben. Die heute bei uns verfügbaren Influenza-Impfstoffe schützen nicht vor der Vogelgrippe. Für den Fall einer Pandemie kommt es darauf an, so früh wie möglich und in so großer Menge wie möglich Impfstoffe gegen das neue Virus zu haben. Das setzt voraus, dass so früh wie möglich am Entstehungsort der Pandemie das auslösende Virus isoliert, für die Impfstoff-Produktion ein Produktionsstamm hergestellt und an die Impfstoffhersteller verteilt wird. Es setzt aber auch voraus, dass die Produktionskapazitäten der Hersteller groß genug sind, um den Bedarf zu decken. Da die Impfstoffe derzeit noch in Hühnereiern hergestellt werden, müssen ausreichende Mengen zur Verfügung stehen. Auf nationaler, europäischer und internationaler Ebene sind zahlreiche offene Fragen zu klären, die wichtigsten unter ihnen sind:

- Wenn Impfstoff verfügbar ist, wer soll geimpft werden, welche Stellen werden die Verteilung übernehmen, werden die Regierungen in der Lage sein, ausreichende Mengen an Impfstoff für den nationalen Bedarf zu reservieren?
- Werden auch die Länder Impfstoff bekommen, die keine Impfstoffproduktion auf ihrem Boden haben oder die Impfstoffe nicht bezahlen können?

Angesichts der hohen Variabilität der neueren H5N1-Viren ist die Herstellung von Impfstoffen mit den bisher bekannten Stämmen wenig sinnvoll. Es muss befürchtet werden, dass das die Pandemie auslösende Virus sich durch Drift von den bisher bekannten Stämmen entfernt hat. Impfstoffe gegen diese würden keinen sicheren Schutz vermitteln. Experimentalimpfstoffe können jedoch die Methodik zur Reife bringen und später die Produktion für den Ernstfall erleichtern.

Eine wichtige Abwehrmaßnahme ist außerdem angesichts der Gefahr eines Genaustausches im Menschen die Schutzimpfung möglichst vieler Menschen gegen die heute bei uns verbreiteten Influenzaviren. Sie schützt jedoch nicht vor der aviären Influenza H5N1, sondern soll die Zahl der Menschen reduzieren, in denen die bei uns verbreiteten Influenza A-Viren zusammen mit dem H5N1-Virus zur Vermehrung kommen könnten. Die kürzlich wieder einmal aufgeflammete Diskussion über die Einführung einer

Impfpflicht schießt weit über das Ziel hinaus. Wichtig wäre, dass sich möglichst viele Menschen freiwillig der Impfung unterziehen würden. Leider ist das trotz möglicher Bereitschaft der Menschen nicht möglich, weil es nicht genug Impfstoff gibt, um schon den heutigen Bedarf zu decken. Es besteht im Augenblick die Gefahr, dass angesichts der verstärkten Nachfrage aus der gesunden Bevölkerung die besonders empfohlene Schutzimpfung der Risikogruppen nicht ausreichend stattfinden kann.

Antivirale Wirkstoffe

Neben der Schutzimpfung besteht seit Beginn des neuen Jahrtausends die Möglichkeit, die Influenza, auch die Vogelgrippe, mit Neuraminidasehemmern zu behandeln oder zu verhindern.

Es gibt zwei Wirkstoffe, die gegen alle Influenzaviren wirksam sind: Die seit 1999 bzw. 2002 zugelassenen Neuraminidasehemmer Zanamivir (Handelsname Relenza) und Oseltamivir (Handelsname Tamiflu). Die therapeutische Wirksamkeit ist vorher angesprochen. Unter den beiden Konkurrenzpräparaten ist das Tamiflu günstiger, weil es für Kinder ab 1 Jahr zugelassen ist (Relenza ab 13 Jahren) und ebenfalls für die vorbeugende Anwendung ab dem 13. Lebensjahr. Epidemiologisch bedeutsam ist, dass unter der Behandlung mit beiden Präparaten auch die ausgeschiedene Virusmenge verringert und damit der Infektionsdruck in der Population verringert wird.

Oseltamivir ist auch für die vorbeugende Anwendung ab dem 13. Lebensjahr zugelassen. Es kann entweder zur Postinfektionsprophylaxe, d. h. nach Kontakt mit einem Infizierten oder Erkrankten, eingesetzt werden (täglich einmal 75 mg für 10 Tage) oder zur Überbrückung der Dauer einer Welle oder einer Epidemie (täglich einmal 75 mg für 6 Wochen). Unter dem Schutz von Oseltamivir kommt es bei Kontakt mit dem Virus zur Ausbildung einer stabilen Immunität.

Die WHO hat mehrere Millionen Dosen von Oseltamivir (Tamiflu) zur Verfügung gestellt bekommen, um im Falle des Pandemiebeginns am Entstehungsort durch prophylaktischen Einsatz den ersten Ausbruch einzugrenzen und seine Ausweitung zu verhindern.

Viele Regierungen haben inzwischen Vorräte an Neuraminidasehemmern, meist Oseltamivir, geordert, bereits angelegt oder mit Verhandlungen mit dem Ziel der Bevorratung begonnen. Die starke Nachfrage unter dem Eindruck der von H5N1 ausgehenden Gefahr hat zwar zu einer Ausweitung der Produktionskapazität des Herstellers geführt, doch wird die Zahl der zur Verfügung stehenden Dosen nicht ausreichen, um den Bedarf zu decken. Die Vorräte der deutschen Bundesländer an Oseltamivir sind sehr unterschiedlich, in der Regel aber zu gering. Während Bayern etwa 20 % des Bedarfs decken kann, können in Berlin nur 200.000 von ca. 3,5 Millionen Einwohnern von dieser Vorsorgemaßnahme profitieren.

Für die Bekämpfung der Vogelgrippe gilt: Je mehr Menschen rechtzeitig mit Neuraminidasehemmern behandelt werden, umso geringer ist die Belastung der Population mit dem Virus, umso schwieriger ist es für das Virus, effektive Infektionsketten aufzubauen, umso zögerlicher kann sich die Infektion in der Bevölkerung ausbreiten. Angesichts des zu erwartenden Mangels an Impfstoffen während der ersten Welle ist die breite Anwendung der Neuraminidasehemmer die Strategie der ersten Stunde. Vielleicht könnte es gelingen, Zeit zu gewinnen, bis Impfstoffe in ausreichenden Mengen zur Verfügung stehen.

Manche Bundesbürger haben inzwischen auf eigene Kosten private Vorräte zur Versorgung der Familienangehörigen angelegt. Dies kann negativ und positiv bewertet werden. Negativ ist, dass die Bevorratung von medizinischen Laien einer unsachgemäßen Anwendung Tür und Tor öffnet und zudem die zur Verfügung stehende Menge an Neuraminidasehemmern verringern könnte. Dennoch ist die Reaktion der Menschen verständlich und nicht völlig falsch. Sie wird durch die Informationen über den Umfang der von den Länderregierungen angelegten Vorräte geradezu provoziert. Denn jeder normale Mensch kann sich ausrechnen, dass er im Falle einer Pandemie nicht von den angelegten Vorräten profitieren wird. Ein positiver Aspekt ist, dass die private Vorratshaltung in Zeiten der Verfügbarkeit der Mittel die Aufgabe der Regierungen erleichtert, für den Schutz aller Bürger zu sorgen. Sie entzieht zudem dem zu befürchtenden Schwarzhandel mit Tamiflu den Boden. Dass die Befürchtung eines Schwarzhandels nicht ganz gegenstandslos ist, kann man einer Nachricht vom 19.10.2005 entnehmen, nach der EBAY die Versteigerung von Tamiflu gestoppt hat, nachdem der Preis für eine Packung die 100 Pfund (ca. 152 Euro) überschritten hatte.

Da Neuraminidasehemmer nur auf Rezept abgegeben werden, sollte der verordnende Arzt darauf hinweisen, dass die Einnahme erst im Falle einer Pandemie oder Epidemie beginnen soll, und wenn man selbst oder ein Familienangehöriger mit typischen Symptomen erkrankt ist (für den Rest der Familie postinfektiöse Prophylaxe). Am besten wäre es, wenn man zuvor noch einen Arzt konsultieren würde. Doch kann es im Pandemiefall schwierig sein, einen Arzt zu finden, es sei denn, die Ärzte hätten sich selbst ausreichend mit dem Medikament versorgt. Eine weit verbreitete vorbeugende Anwendung ist zu teuer und birgt die theoretische Gefahr in sich, dass resistente Virusstämme provoziert werden. Das Auftreten des Virus in der Region kann jederzeit aus einem Überwachungssystem (z. B. über die Internet-Seite www.grippe-online.de, über www.rki.de und international über www.EISS.org) in Erfahrung gebracht werden.

Surveillance

Um den Beginn einer Pandemie möglichst frühzeitig zu erkennen und so schnell wie möglich Isolate der auslösenden Viren zu bekommen, ist eine gut funktionierende nationale und internationale Überwachung (Surveillance) erforderlich. Surveillance-Systeme für die Influenza des Menschen gibt es jedoch bisher vorwiegend in entwickelten Ländern. Einige asiatische Länder haben seit 2003 ihre Surveillance verbessert, vor allem Vietnam. Andere besitzen keine Surveillance oder halten die gewonnenen Informationen zurück. Anlass zur Sorge bietet vor allem Afrika, wo fast in allen Staaten die entsprechende Infrastruktur fehlt.

Weit schwieriger ist die Situation bei der Überwachung der Influenza bei Tieren, auch in Deutschland. Zwar wird auf der Insel Riems über Vogelinfluenza gearbeitet, die Influenza bei Schweinen und anderen Tierarten wird aber in Deutschland nicht überwacht. Wie weit das Riemser Institut die Geflügel- und Wildvogelpopulationen flächendeckend überwachen kann, ist unbekannt. Es ist zu befürchten, dass das Auftreten von H5N1-Viren bei Wildvögeln nicht rechtzeitig erkannt werden kann, es sei denn, dass unter ihnen ein unerklärliches Massensterben beobachtet wird.

Ähnlich ist es in anderen europäischen Ländern. In Europa ist als einzige bekannte Stelle das von Prof. Osterhaus geleitete Institut an der Erasmus-Universität in Rotterdam zu nennen. Das Institut verfügt über eine große Sammlung aller möglichen Influenzaviren von Vögeln und anderen Tierarten aus allen Regionen der Erde. Wissenschaftler des Instituts sind oft als erste bei einem Ausbruch auch außerhalb der Niederlande. Nicht umsonst hat die Gruppe um Prof. Osterhaus den H5N1-Ausbruch 1997 in Hongkong ätiologisch geklärt.

Eine wichtige flankierende Wirkung für die Anstrengungen zur Begrenzung der Gefahr durch Vogelinfluenza für den Menschen könnte die konsequente Keulung von infizierten und infektionsgefährdeten Geflügelbeständen haben. Doch wird dies allein die Verbreitung der Vogelinfluenza nicht begrenzen, das zeigen die Erfahrungen in bisher betroffenen Ländern. Man kann zwar alle Hausgeflügelbestände keulen, nicht aber alle Zug- und Wildvögel töten.

Ist die Alarmstimmung in der deutschen Bevölkerung gerechtfertigt?

Die H5N1-Influenza ist bis heute eine Vogelseuche. Vogelinfluenza oder klassische Geflügelpest haben wir auch früher erlebt, jedoch nie in den heutigen Ausmaßen. Wichtig für die Beurteilung der von der aviären Influenza H5N1 ausgehenden Gefahr für den Menschen ist, dass die bisher bei Vögeln und Menschen isolierten Viren immer noch bevorzugt aviäre Rezeptoren an den Epithelzellen der Atemwege erkennen. Von einer schnellen Ausbreitung beim Menschen kann derzeit keine Rede sein. Zudem weiß kein Experte, ob die nächste Influenza-Pandemie wirklich eine H5N1-Pandemie sein wird. Es wäre auch denkbar, dass wir in naher Zukunft eine Pandemie mit einem der drei beim Menschen bisher üblichen Subtypen oder mit einem völlig anderen Subtyp, an den derzeit niemand denkt, haben werden.

Es ist völlig verfrüht, in Panik zu verfallen. Panik ist in jedem Fall ein schlechter Ratgeber. Für die Menschen im Lande ist die Situation jedoch schwer durchschaubar. Sie neigen deshalb dazu, panisch zu reagieren. Man kann Panik nur mit wahrheitsgemäßen, verständlichen Informationen und klaren Handlungsanweisungen vermeiden, nicht aber durch widersprüchliche oder leicht als Zweckinformation durchschaubare Mitteilungen. Halbwegs intelligente Menschen kommen schnell hinter den Wahrheitsgehalt mancher Äußerungen von offizieller Seite oder in der Presse. Noch einmal: Derzeit besteht keine konkrete Gefahr einer Pandemie mit den bekannten Folgen.

Mit zunehmender Verbreitung der A/H5N1-Influenza bei Vögeln steigt die Gefahr der Übertragung auf Menschen und einer Neukombination der Gene mit einem beim Menschen eingeführten Influenza A-Virus oder der Adaptation des Virus an den Menschen. Mit der Ausweitung der von Vogelinfluenza betroffenen Gebiete und der Zunahme der Infektionen, Erkrankungen und Todesfälle beim Menschen erhöht sich die Gefahr. Die Gefahr wird vermutlich ganz andere Dimensionen bekommen, wenn es dem Virus gelingt, in Afrika Fuß zu fassen.

Unter diesem Gesichtspunkt waren die bisherigen schweren oder tödlichen Erkrankungen beim Menschen in höchstem Grade alarmierend. So gering ihre Zahl gemessen an den vielen Millionen toter Vögel auch ist, das Versagen der Anstrengungen zur Eindämmung der Vogelseuche

bereits am Ursprungsort und deren ungehinderte Ausbreitung bis nach Europa rechtfertigen die Sorgen. Erschwerend kommt die alljährliche Süd- und West-Migration der Zugvögel aus betroffenen Gebieten hinzu, die auch stattfindet, wenn der Import von Geflügel aus betroffenen Gebieten strikt unterbunden werden kann. Unter den Zugvögeln sind auch Arten, die das Virus tragen können, ohne selbst zu erkranken.

Der Generaldirektor der WHO, Dr. LEE JONG-WOOK, sagte über die Situation: „Das H5N1-Virus hat uns nicht nur eine klare Warnung, sondern Zeit gegeben, um unsere Vorbereitungen zu verstärken. Im Jahre 2004 hat die Besorgnis vor der Bedrohung durch eine neue Pandemie eine Reihe von durch die WHO koordinierten Aktivitäten in Gang gesetzt, die die Welt besser vorbereitet auf eine neue Pandemie sein lässt, wann immer sie auftritt und durch welches Virus immer sie ausgelöst sein wird....“ (WHO: Avian influenza: assessing the pandemic threat. Januar 2005).

Fazit

Die Vogelgrippe A/H5N1 führt der Menschheit deutlich vor Augen, wie nahe eine mögliche neue Grippe-Pandemie bevorsteht und wie brüchig unsere Sicherheit vor einer Katastrophe ist. Die Gefährdung der Menschen wäre in dem Augenblick gewaltig, in dem das Virus die Fähigkeit erwirbt, sich in der menschlichen Population schnell auszubreiten. Obwohl die Vogelgrippe im Augenblick keine konkrete Gefahr für die Menschheit darstellt, für einzelne Menschen mit direktem Kontakt zu kranken Vögeln ist sie durchaus real. Für uns alle steigt sie in dem Maße, in dem sich das Virus auch bei uns in der Vogelwelt ausbreitet und in dem Kontaktpersonen erkranken. Da das bei uns in der Winterzeit geschehen wird, die traditionell die Zeit einer Grippe-Epidemie ist, steigt täglich die Gefahr eines Gen-Austausches, der zur Entstehung eines neuen Subtyps führen kann.

Die Vogelgrippe lässt aber auch die Experten hautnah mit erleben, wie ein neu aufgetretenes Virus zunächst einzelne Erkrankungen und lokale Ausbrüche und schließlich Massenerkrankungen und Massensterben unter den verschiedensten Vogelarten auszulösen lernt und dabei ein gefährlicher Seuchenerreger wird. Mit zunehmender Sorge beobachtet man, wie sich daraus eine zunehmende Gefährdung für die Menschheit entwickeln kann. Wenn es wirklich zu einer Pandemie durch das A/H5N1-Virus käme, wäre es erstmals in der Geschichte möglich gewesen, ihre Entstehung vom ersten Augenblick an zu verfolgen und wissenschaftlich zu begleiten. Dies räumt uns die Chance ein, frühzeitig wirksame Maßnahmen zur Eindämmung zu ergreifen. Impfstoffe könnten rechtzeitig verfügbar sein, antivirale Wirkstoffe könnten in ausreichenden Mengen verteilt werden – wenn die für die Seuchenbekämpfung zuständigen Stellen richtig und ohne Rücksicht auf vorhandene finanzielle Ressourcen reagieren.

Die Experten sind sich einig, dass die nächste Pandemie in naher Zukunft kommen wird. Viele sind angesichts der neuen virologischen und epidemiologischen Daten davon überzeugt, dass das aviäre Grippe A/H5N1-Virus der Auslöser der neuen Pandemie sein wird (s. a. Ergebnisse der WHO-Tagung zur Vogelgrippe vom 07.-09.11.2005).

Literatur

Auf Anfrage beim Verfasser erhältlich

Anschrift des Verfassers

Prof. Werner Lange
Brentano Straße 26
12163 Berlin

E-Mail: home.office@t-online.de