

Vogelgrippe aktuell: Auslöser einer neuen Pandemie?

Avian influenza updated: will it trigger the next pandemic?

Regina Allwinn*, Domenica Varwig und Hans Wilhelm Doerr

Institut für Medizinische Virologie und Impfabulanz des Klinikums der J.W. Goethe-Universität Frankfurt/Main, Frankfurt/Main, Deutschland

Zusammenfassung

Bis einschließlich 10. Januar 2006 infizierten sich in Asien rund 150 Menschen mit dem Erreger der Vogelgrippe H5N1. In sechs Ländern (Kambodscha, China, Indonesien, Thailand, Vietnam und Türkei) verstarben an der "Hühnergrippe" rund 80 Patienten. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch scheint in Einzelfällen möglich. Eine Pandemie hat der Erreger bisher nicht ausgelöst: Er wurde nicht (effektiv) von Mensch zu Mensch übertragen.

Aktuell erscheint aber eine Ausweitung der Hühnergrippe auch in Europa denkbar. Meldungen aus Rumänien im Oktober 2005 lassen eine Ausbreitung des H5N1-Erregers bei Wasservögeln vermuten. Jetzt (Stand Januar 2006) wurden auch aus der Türkei mehrere Infektionen des Menschen, davon drei Todesfälle, bekannt.

Sorge bereitet Experten die Möglichkeit eines genetischen "Reassortment" durch eine gleichzeitige Doppelinfektion eines Wirtes (Mensch, Schwein) mit humanen und aviären Influenza-A-Viren-Erregern. Der neue Subtyp könnte bei passender Adaption an die menschlichen Zellen zu einer neuen Pandemie führen.

Schlüsselwörter: aviäre Influenza; Epidemie; Pandemie.

Abstract

To date (10.1.06) almost 150 humans have been infected with avian influenza (H5N1). In six countries (Cambodia, China, Indonesia, Thailand, Vietnam and Turkey) 80 humans have died so far. In principle, human-to-human transmission is possible, but only few instances seem probable. As the virus is not (yet) easily transmitted from human to human, it has not caused a pandemic until now.

*Korrespondenz: Dr. med Regina Allwinn, Institut für Medizinische Virologie Reisemedizinische Impfabulanz Universitätsklinikum der J.W. Goethe-Universität, Paul-Ehrlich-Strasse 40, 60596 Frankfurt/Main, Deutschland
E-mail: allwinn@em.uni-frankfurt.de

At the moment, spreading of avian influenza in terms of fowlpest in Europe is conceivable. In October 2005, cases of H5N1 among waterfowl were suspected. In January 2006, human infections have been reported from Turkey, with three fatalities.

There is increasing concern that genetic "re-assortment" will emerge through human as well as avian influenza viruses infecting the same host. After adaption to human cells, a thus emerging new virus subtype could cause a pandemic.

Keywords: avian flu; epidemic; pandemic.

Historie

Die aviäre Influenza wurde erstmalig in Italien beschrieben und ist seit über 100 Jahren bekannt [1]. Auslösendes Agens der "Geflügelpest" sind Influenza-A-Viren. Die Virusübertragung erfolgt über Kot oder Tröpfcheninfektion. Die Letalität der klassischen Vogelpest beträgt nahezu 100%.

Sie wird durch Zug- und Wasservögel, die für alle Influenza-A-Subtypen empfänglich sind, verbreitet. Für die schweren Ausbrüche der "Geflügelpest" sind "hoch pathogene aviäre Influenza-Stämme" (HPAI) der Subtypen H5 und H7 verantwortlich. Aber auch unter diesen existieren niedrig pathogene Subtypen (LPAI). Man vermutet, dass niedrig pathogene Influenza-Subtypen nach längerer Adaption in der Vogelpopulation zu hoch pathogenen Stämmen mutieren können.

Eine Zunahme der Viruspathogenität wird durch eine leichtere Spaltbarkeit des Hämagglutinins durch Proteasen erreicht [2].

Seit 1997 weiß man, dass bei intensivem Kontakt mit erkrankten Tieren auch Viren der Vogelgrippe durch virus-haltige Staubteilchen bzw. durch Kontakt bei mangelnder Händehygiene auf den Menschen übertragbar sind [3]. In Hongkong wurden 1997 erstmalig Infektionen des Subtyps H5N1 bei Tierhaltern nachgewiesen, von 18 nachgewiesenen Fällen verstarben sechs Patienten.

2003 kam es in den Niederlanden zu einem Ausbruch mit dem Subtyp H7N7. Dabei infizierten sich 89 Menschen. Neben zumeist leicht verlaufenden Erkrankungen (Konjunktivitis) verstarb aber auch ein Mensch daran.

Bis einschließlich 10. Januar 2006 infizierten sich in Asien rund 150 Menschen mit dem Erreger der Vogel-

Tabelle 1 Tabelle 1 Offiziell von der WHO bestätigte H5N1-Infektionen und Todesfälle. Stand: 10 Januar 2006. Quelle: WHO; http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2006_01_10/.

betroffene Länder	Kambodscha	China	Indonesien	Thailand	Türkei	Vietnam	Total
Fallzahlen	4	8	16	22	4	93	147
davon verstorben	4	5	11	14	2	42	78

grippe H5N1. In sechs Ländern (Kambodscha, China, Indonesien, Thailand, Vietnam und Türkei) verstarben an der "Hühnergrippe" rund 80 Patienten (Tabelle 1, WHO) [4]. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch scheint in Einzelfällen möglich [3, 5–7]. Eine Pandemie hat der Erreger bisher nicht ausgelöst. Aktuell erscheint aber eine Ausweitung der Hühnergrippe auch in Europa denkbar. Meldungen aus Rumänien im Oktober 2005 lassen eine Ausbreitung des H5N1-Erregers bei Wasservögeln vermuten. Jetzt (Stand Januar 2006) wurden auch aus der Türkei mehrere Infektionen des Menschen, davon drei Todesfälle, bekannt.

Die Überschreitung der Artenbarriere durch eine Virus-Adaption an den Menschen kann eine neue Influenza-Pandemie hervorrufen [8–12]. Seit 1580, der ersten dokumentierten Influenza-Pandemie, wurden 31 Pandemien beschrieben. Die größte Pandemie im 20. Jahrhundert, an der weltweit mehr als 20 Mio. Menschen starben, fand in den Jahren 1918/19 (Subtyp H1N1) statt. 1957 zog mit H2N2 die "Asiatische Grippe" über die Erde und 1968 wurde der Influenza-A-Erreger H3N2 berühmt. Seit 1977 kursieren zwei Influenza-A-Subtypen, H1N1 und H3N2. Diese beiden, neben einem jeweils aktuellen Influenza-B-Stamm, sind auch im jährlich aktualisierten Impfstoff enthalten.

Erreger und Epidemiologie

Die Influenzaviren sind behüllte Viruspartikel von pleomorpher Gestalt (80–120 nm) mit segmentiertem Negativstrang-RNA-Genom, Nukleokapsid und einer Lipidmembran mit zwei Glykoproteinen (spikes): das Hämagglutinin (H) und die Neuraminidase (N). Die Influenzaviren gehören zur Familie der Orthomyxoviridae und lassen drei Genera A, B und C (umgangssprachlich Typ A, B und C) unterscheiden. Die Erreger besitzen ein segmentiertes Genom aus acht (bzw. sieben bei Influenza C) einzelsträngigen RNA-Molekülen [13].

Die Unterscheidung des Influenza-A-Virus in Subtypen erfolgt nach den Oberflächenproteinen Hämagglutinin (H) und Neuraminidase (N). H- und N-Subtypen können in verschiedenen Kombinationen bei unterschiedlichen Spezies auftreten. Vom Hämagglutinin sind 16 H-Subtypen und von der Neuraminidase 9 N-Subtypen bekannt. Während beim Geflügel alle Subtypen vorkommen, wurden beim Menschen bisher nur sechs verschiedene Subtyp-Kombinationen isoliert.

Die Übertragung der Viren erfolgt vorrangig über Aerosole. Das Virusreservoir ist fast immer der Mensch; nur

die Influenza-A-Viren als Auslöser von Epidemie und Pandemie sind auch im Tierreich weit verbreitet (Schweine, Geflügel, Pferde).

Vogelgrippe-Viren kommen in Zugvögeln häufig vor. Während diese kaum erkranken, erweisen sich Hühner als sehr anfällig für die Krankheit. Auch bestimmte Säugetiere, z.B. Schweine, Pferde und der Mensch können sich mit aviären Influenza-Viren infizieren und daran erkranken.

Früher wurde angenommen, dass nur die Erreger der Schweine-Influenza direkt auf den Menschen übertragbar sind. Seit 1997 ist allerdings bekannt, dass bei intensivem Kontakt mit erkrankten Tieren eine Übertragung von aviären Influenzaviren auf den Menschen erfolgen kann. Man geht davon aus, dass sich die aktuellen H5N1-Stämme aus den damals in Hongkong 1997 isolierten Viren entwickelt haben. Es sind verschiedene Reassortationen zwischen internen H5N1-Genen und anderen aviären Influenzaviren erfolgt, so dass mehrere Genotypen parallel zirkulieren [11].

Zu der virologischen Laboratoriumsdiagnose gehört klassischerweise die Virusisolierung durch Anzuchten in der Zellkultur (auch im Hühneri oder Versuchstier). Weitere direkte Virusnachweise werden durch Antigennachweis (ELISA), molekularbiologisch oder elektronenmikroskopisch durchgeführt.

Bei einem Verdacht auf Vogelgrippe sind folgende klinisch-epidemiologische Kriterien zu beachten [16]. Klinisch müssen Fieber, akuter Krankheitsbeginn und Husten oder Dyspnoe vorliegen. Eines der folgenden Ansteckungsrisiken sollte ebenfalls zutreffen: z.B. Aufenthalt im Endemiegebiet oder direkter Kontakt mit Geflügel/Schweinen, deren Exkreten oder rohen Produkten oder Kontakt zu einem nachweislich erkrankten Menschen oder Laborexposition.

Ein rasche Probenentnahme und schneller Proben-transport (Kühlkette!) ins Labor ist zu gewährleisten. Bevorzugt sollte ein Rachenabstrich entnommen werden und primär ein Influenzaschnelltest (Antigen-ELISA) durchgeführt werden. Bei positivem Testergebnis (auch hier bereits Meldepflicht nach § 7 IfsG) erfolgt die Bestätigung mittels H5N1-PCR und Probenversand ins Referenzlabor.

Sieht man von der Gefahr einer neuen Influenza-Pandemie durch hochpathogene aviäre Influenzastämme ab, steht auch hier in Europa jede Wintersaison eine Influenzawelle an und verursacht stets eine "Übersterblichkeit" der Bevölkerung. Aus diesem Grunde sollte die Impfindikation ernst genommen werden. Jedes Jahr sind von

der Influenza 100 Millionen Menschen in Europa, Japan und den USA betroffen [15].

Neben den wichtigsten Maßnahmen, der Impf-Prävention und Beachtung der klassischen Hygiene, sind antivirale Medikamente gegen Influenza-Erreger vorhanden. Die aktuellen H5N1-Viren sind resistent gegenüber den M2-Blockern Amantadin und Rimantadin.

Für die "H5N1-Viren" steht noch kein Impfstoff zur Verfügung. Daran wird allerdings intensiv gearbeitet [16].

Wirksam ist jedoch die relativ neue Substanzklasse der Neuraminidase-Inhibitoren (Oseltamivir und Zanamivir), die im Gegensatz zu Amantadin und Derivaten auch gegen Influenza B effektiv sind. Eine geringe Resistenzbildung unter Therapie ist beschrieben, insbesondere für Oseltamivir [17]. Resistente Virusstämme wurden vor allem von Kindern unter Therapie isoliert [17–19].

Folgende Ratschläge für Reisende in Infektionsgebiete verringern das Infektionsrisiko: 1. Kontakt zu Geflügelmärkten meiden, 2. kein rohes Fleisch oder Eier von Geflügel verzehren (weitere Informationen unter CRM bzw. www.crm.de, CDC bzw. www.cdc.gov, WHO bzw. www.who.int/csr/, AA bzw. www.auswaertiges-amt.de). Eine Gripeschutzimpfung ist für alle Asienreisenden zusätzlich empfohlen: erstens, um vor der humanen Grippe zu schützen, die ja auch in Europa kursiert und jede Saison zu einer Übersterblichkeit führt (Individualschutz) [2], und zweitens, um zu verhindern, dass der Reisende zum "Mischgefäß" wird und somit ein neuer Influenzasubtyp entsteht, der für alle bedrohlich werden könnte. Die Impfdokumente sollten auf der Reise mitgeführt werden, um bei unklarem Fieber zumindest die humane Influenza als unwahrscheinlich einzustufen bzw. ausschließen zu können.

Literatur

1. Rolle M, Mayr A. Medizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre. Stuttgart: Enke Verlag, 7. Auflage 2002:321–3.
2. Horimoto T, Kawaoka Y. Influenza: Lessons from past pandemics, warnings from current incidents. *Nature Rev Microbiol* 2005;3:591–9.
3. Allwinn R, Doerr HW. Isolierung eines neuen Influenza A Subtyps. *Hessisches Ärzteblatt* 1997;11:357–8.
4. Grose C, Chokeyphaulkit K. Avian influenza virus infection of children in Vietnam and Thailand. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:793–4.
5. Allwinn R, Doerr HW. Is avian influenza a risk for humans? *Dtsch Med Wochenschr* 2005;130:946–8.
6. Allwinn R, Doerr HW. Wie gefährlich ist die Vogelgrippe für den Menschen? *Medizinische Klinik* 2005;100:710–3.
7. Hassler D, Braun R, Kimming P. Geflügelgrippe und Influenza: weltweite Aktivität. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129:298.
8. Klempner MS, Shapiro DS. Crossing the species barrier – one small step to man, one giant leap to mankind. *N Engl J Med* 2004;350:1171–2.
9. Ludwig B, Kraus FB, Allwinn R, Doerr HW, Preiser W. Viral zoonoses – a threat under control? *Intervirolgy* 2003;46: 71–8.
10. Lazzari S, Stohr K. Avian influenza and influenza pandemics. *Bull World Health Organ* 2004;82:242.
11. Li KS, Guan Y, Wang J, Smith GJ, Xu KM, Duan L, et al. Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia. *Nature* 2004;430: 209–13.
12. WHO Writing Committee. Avian influenza (H5N1) infections in humans. *New Engl J Med* 2005;353:1374–85.
13. Braun RW, Doerr HW, Feldmann H, Forster J, Hauber J, Heckler R, et al. Virale Erkrankungen durch RNA-Viren. In: Adam D, Doerr HW, Link H, Lode H. *Die Infektiologie*. Heidelberg: Springer Verlag 2004:853–5.
14. Robert Koch Institut, Berlin, Pandemieplan. <http://www.rki.de/INFEKT/INFLUENZAPANDEMIEPLAN/HINWEISE.PDF>
15. Allwinn R, Doerr HW. The "influenza vaccine" – benefit, risk, costs. *Med Microbiol Immunol* 2002;191:183–5.
16. Stephenson I, Nicholson KG, Wood JM, Zambon MC, Katz JM. Confronting the avian influenza threat: vaccine development for a potential pandemic. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:499–509.
17. Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med* 2005;353:1363–73.
18. Leneva IA, Roberts N, Govorkova EA, Goloubeva OG, Webster RG. The neuraminidase inhibitor GS4104 (oseltamivir phosphate) is efficacious against A/Hong Kong/156/97 (H5N1) and A/Hong Kong/1074/99 (H9N2) influenza viruses. *Antiviral Res* 2000;48:101–15.
19. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, Young N, Dutkowski R, Ipe D, Mills RG, Ward P. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:127–33.