Thieme

Der Mensch und Influenza – ein Überblick

F. Frenzen

Thieme CME · Fortbildungspunkte 3

Die Influenza ist eine akute, in gemäßigten Breiten saisonal auftretende Virus-erkrankung mit Beteiligung der Atemwege, die lebensbedrohlich verlaufen kann. Neue Influenzavirustypen können sich global ausbreiten und zu einer Influenza-Pandemie mit stark erhöhten Fallzahlen führen. Das Wissen über Epidemiologie, präventive Hygiene sowie Impfungen, Therapie und Klinik ist essenziell sowohl für den Allgemeinmediziner als auch für den Spezialisten.

Epidemiologie

Die Influenza tritt in gemäßigten Breiten saisonal in „Grippewellen" auf. In tropischen Regionen ist die Ausprägung weniger jahreszeitenabhängig, hier können Epidemien das ganze Jahr über auftreten. In Deutschland beginnt die Grippesaison häufig im Januar oder Februar und erstreckt sich über einen Zeitraum von 2 – 2,5 Monaten. Vereinzelt können diese Zeiträume auch länger andauern. Die Anzahl der Influenzaerkrankungen variiert grundsätzlich von Saison zu Saison.

Das Auftreten eines neuen Influenzavirustyps kann zur globalen Ausbreitung der Influenza (Pandemie) mit stark erhöhten Fallzahlen führen. Grundsätzlich können in allen Alters- bzw. Patientengruppen schwere Krankheitsverläufe und Komplikationen auftreten. Schwere, zum Teil tödliche Verläufe mit Lungenentzündungen werden v. a. bei Kleinkindern, älteren Menschen, Schwangeren, Patienten mit spezifischen Vorerkrankungen (z. B. HIV/AIDS, hämatoonkologischen Begleiterkrankungen, Asthma, chronischen Herz- oder Lungenerkrankungen) sowie Mitarbeitern des Gesundheitswesens beobachtet. Die konservativ geschätzte Influenza-assoziierte Sterberate schwankt pro Jahr in Deutschland extrem (200 – 25 000 Fälle) [1], die weltweite Rate wird mit 250 000 – 500 000 Menschen angegeben [2].

Die exakte Bezeichnung der Influenzaviren wird zusammengesetzt aus dem Influenzatyp (A oder B), dem ursprünglichen Wirt des Subtypen (z. B. chicken; bei humanem Ursprung wird diese Namenskomponente weggelassen), dem Ort der ersten Isolierung (z. B. Phuket), einer Nummer des Isolats, dem Jahr der Isolation (z. B. 57 für 1957 oder 2009) sowie bei Influenza-A-Viren der Bezeichnung des HA- und des NA-Typs (z. B. H1N1).

ABKÜRZUNGEN

AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
CDC	Centers for Disease Control
DVV	Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung von Viruserkrankungen
ECDC	European Center for Disease Prevention and Control
GfV	Gesellschaft für Virologie
HA	Hämagglutinase
HSZT	Autologe Stammzelltransplantation
IAV	Influenza-A-Virus
IFN	Interferon
NA	Neuraminidase
NI	Neuraminidase-Inhibitor
NS	Nicht-Strukturproteine
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft
PEP	Postexpositionsprophylaxe
RNS	Ribonukleinsäure
WHO	World Health Organisation

Dezidierte epidemiologische Daten und Auswertungen über vergangene und aktuelle Influenzafälle liefert das Robert-Koch-Institut (RKI). Die statistischen Analysen des RKI der jeweiligen saisonalen Influenzaepidemie beruhen auf 4 hauptsächlichen Quellen:

- den Ergebnissen des Nationalen Referenzzentrums für Influenza (NRZ) aus zugesandten Proben von sog. Sentinelpraxen der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI),
- den nach Infektionsschutzgesetz gemeldeten labordiagnostisch bestätigten Influenzafällen,
- den Daten aus dem bevölkerungsbasierten Überwachungsinstrument GrippeWeb,
- den Daten aus der ICD-10-Code basierten Krankenhauserhebung schwerer akuter respiratorischer Infektionen des RKI.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

FALLBEISPIEL

Typischer Fall in der Notaufnahme während der Grippesaison

Eine 86-jährige Patientin wird Anfang Februar durch den Rettungsdienst vorgestellt. Sie wurde im Wohnzimmer liegend von einer Angehörigen gefunden. Die Patientin berichtet über Fieber bis 39 °C, Husten ohne Auswurf und Schwächegefühl. Sie sei mehrmals in der Häuslichkeit gestürzt. Sie klagt zusätzlich über Diarrhoe und Schmerzen am Becken sowie am Kopf rechts parietal am ehesten als Folge eines Sturzes. Dyspnoe, pektanginöse Schmerzen oder eine Synkope werden verneint. Im Rachenabstrich wird Influenza A (IAV) nachgewiesen.

▶ **Tab. 1** Wichtige Begriffe.

Begriff	Erklärung
N-Acetylsäure	Bestandteil von Aminozuckern, die für Zell-Zell-Interaktionen von Bedeutung sind
Sialinsäure	griech. sialon = Speichel Oberbegriff für Derivate der sog. Neuraminsäure (Acetyl-Neuraminsäure); dient unter anderem dem Schutz der Proteine vor Proteasen
sialisierte Glykane	wesentliche Bestandteile der Schleimstoffe (Muzine)

Bez. der globalen Influenzasituation sind ausführliche Daten über die WHO abrufbar unter www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/en/.

Merke

Epidemiologische Informationen zur aktuellen Influenzasituation in Deutschland sind über die Website des RKI abrufbar. Repräsentative Daten beruhen auch auf der Kooperation des RKI mit Arztpraxen und Kliniken.

Ätiopathogenese

Grundlagen und Einteilung

Influenzaviren gehören zu den behüllten Viren der Familie Orthomyxo (griech. myxo = Schleim). In der Virushülle sind die glykolysierten Oberflächenproteine Hämagglutinin (HA) sowie Neuraminidase (NA) eingelagert. Das HA ermöglicht die Adsorption der Viren an N-Acetyl-Neuraminsäuren auf der Oberfläche von Wirtszellen. Es kann ebenfalls Erythrozyten fusionieren. Die NA spaltet endständige Sialinsäurereste, die im Atemwegsschleim, auf Zelloberflächen und der Hülle von Nachkommenviren vorkommen. Hierdurch werden die Überwindung der Schleimbarriere, das Andocken über HA an die Wirtszelle sowie die Freisetzung des Virus aus infizierten Zellen ermöglicht. Die NA spielt eine wichtige Rolle bei der Freisetzung und Verbreitung neu synthetisierter Viren.

Das Influenzavirus verändert sich fortlaufend auf Basis zweier Prozesse: Zum einem aufgrund der Antigendrift, wenn Punktmutationen in der Virus-RNA insbesondere die Oberflächenstruktur der HA- und NA-Proteine verändern, zum anderen durch Antigenshift, wenn Genomsegmente von verschiedenen Influenzasubtypen ausgetauscht werden, falls eine Wirtszelle durch mehr als einen Virus infiziert wird.

Merke

Influenzaviren verändern sich kontinuierlich über kleine Mutationen (Antigendrift) und sporadisch durch größere Mutationen (Antigenshift).

Bis heute wurden 18 HA- (H1-H18) und 11 NA-Subtypen (N1-N11) von Influenzaviren identifiziert, die potenziell 144 HA- und NA-Kombinationen bilden können.

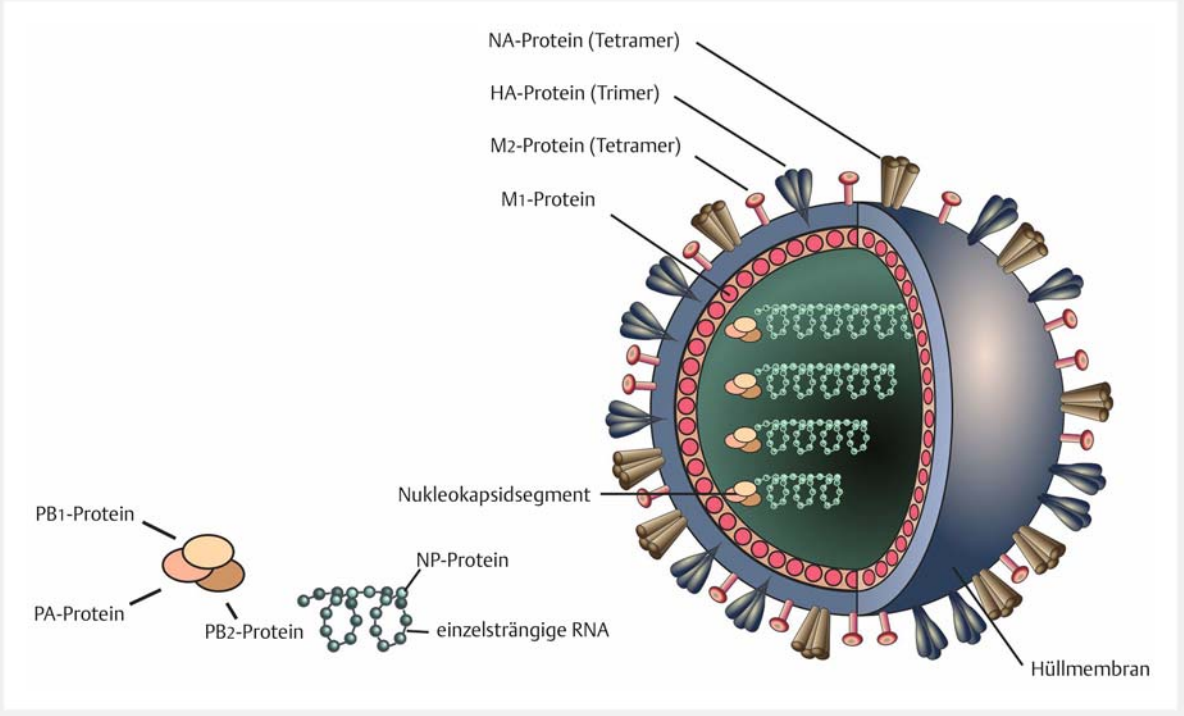
Es werden die humanen Influenzatypen A und B unterschieden. Aktuell zirkulieren an saisonalen humanen Influenzaviren die Typen A(H1N1)pdm09 und A (H3N2). Neben diesen Varianten gibt es noch einige primär veterinärmedizinisch relevante Influenza-A-Typen, wovon wiederum einige als zoonotische Erreger von Bedeutung sind und deren natürliches Reservoir meist wildlebende Wasservögel bilden. Die bekanntesten sind H5N1 und H7N9 („Vogelgrippe“).

Influenza-B-Viren werden aktuell in die Linien Yamagata und Victoria unterteilt, jedoch nicht in Subtypen kategorisiert. Influenza-B-Viren sind dem Antigendrift weniger häufig bzw. langsamer ausgesetzt als Influenza-A-Viren [3]. Ein Austauschen von Gensegmenten findet beim Influenza-B-Virus statt, im Gegensatz zum Influenza-A-Virus jedoch weder in dem Ausmaß noch begünstigt über weitere Wirte wie Vogel und Schwein. Dies scheint der Grund dafür zu sein, dass es keine vergleichbaren Influenza-B-Pandemien gibt.

Aufbau des Influenzavirus

Die Außenschicht des Virus wird durch die erwähnte Lipiddoppelschicht gebildet. Abgesehen von NA und HA, wird die Hülle (Envelope) innenseitig durch das mit ihr assoziierte Matrixprotein M1 ausgekleidet. Des Weiteren findet man in der Virushülle von Influenza-A-Viren das tetramere M2-Protein, das die Funktion eines Protonenkanals hat. Die RNA-Genome der Influenzaviren A und B bestehen aus 8 Segmenten, die wiederum mit weiteren Proteinen bzw. Polymerasekomplexen assoziiert sind (NP-, PB1-, PB2- und PA-Protein, ▶ **Abb.1**).

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.



▶ **Abb. 1** Darstellung des Influenza-A-Virus mit Lipidmembran (Hüllmembran), den Rezeptoren Hämagglutinin (HA-Protein), Neuraminidase (NA-Protein), M2-Protein; weiter innen liegend: die Virusmatrix (bestehend aus M1-Proteinen); zuinnerst: das Virusgenom mit 8 Segmenten, jeweils zusammengesetzt aus einzelsträngiger RNA und dem Nukleokapsid (unterteilt in die Proteine NP, PB 1, PB 2 und PA). Bildquelle: F. Frenzen/M. Frenzen.

Neben den Strukturproteinen gibt es noch die Nicht-Strukturproteine (NS) 1 und 2. Dies sind regulatorische Proteine, die nicht im Virion vorkommen. NS 1 verhindert das Ausschleusen wirtseigener mRNA aus dem Zellkern, wodurch vermehrt virale RNA in Proteine translatiert wird. NS 2 ermöglicht den Export viraler mRNA aus dem Zellkern.

Infektionskaskade

Eine Übertragung des Virus erfolgt direkt von Mensch zu Mensch durch Tröpfcheninfektion (Husten und Niesen). Das Virus kann auch indirekt über kontaminierte Oberflächen und Hände auf Schleimhäute des Nasen-Rachen-Raums durch Schmierinfektion weitergegeben werden. Die Übertragung durch die Luft über längere Strecken (z. B. von einem Patientenzimmer zum nächsten) wurde bis dato nicht dokumentiert. Es wird jedoch angenommen, dass die Erzeugung von Aerosolen bei nicht invasiv beatmeten Patienten eine mögliche Quelle der nosokomialen Infektion bei anderen Patienten auf einer medizinischen Station ist [4].

Merke

Influenza ist ein bedeutender nosokomialer Erreger bei der Hospital-akquirierten Pneumonie (HAP) sowie Ventilations-assoziierten Pneumonie (VAP). In der Saison sollte bei HAP/VAP aktiv nach Influenza gesucht werden.

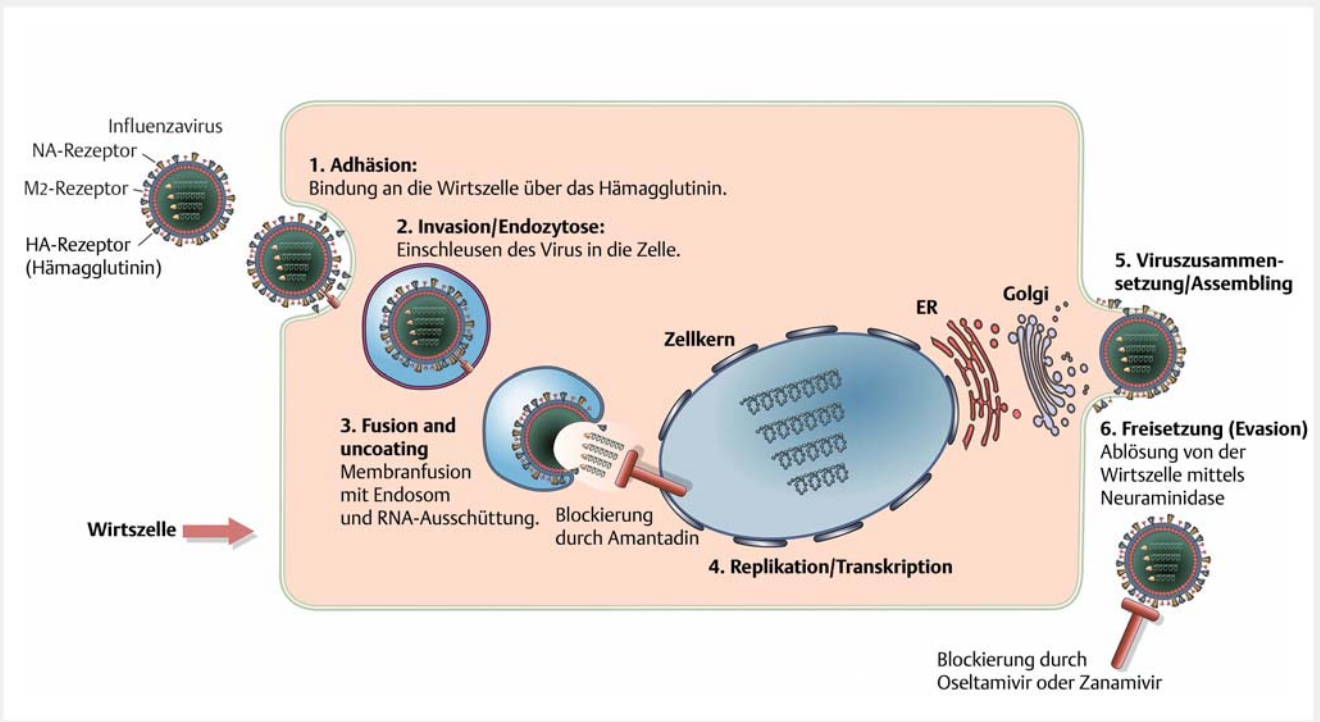
IAV bindet primär an das Atemwegsepithel. Nach der Sialinsäure-HA-Bindung wird das Virus durch Endozytose oder Makropinozytose in die Zelle aufgenommen und zum Endosom transportiert. Mithilfe des M-2-Kanalproteins erfolgt eine pH-abhängige Konformationsänderung des HA. Die Virushülle fusioniert mit der Endosomenmembran, es folgen die Freisetzung der viralen Ribonukleoproteine und die anschließende Virusreplikation (▶ **Abb. 2**).

Pathophysiologie

Während der Virussynthese werden je nach Subtyp HA-Vorläuferproteine von verschiedenen Proteasen, entweder bevorzugt intra- oder extrazellulär, gespalten. Das hat zur Folge, dass Influenzaviren mit bereits intrazellulär prozessierten und damit schneller funktionstüchtigen HA-Subtypen früher infektiös sind als Viren, deren HA erst extrazellulär gespalten wird. Man vermutet, dass diese Unterschiede für die Pathogenität und die Virulenz der verschiedenen Influenzavirus-Subtypen wesentlich sind [5].

Saisonale H3N2- und H1N1-Influenza-A-Viren verursachen hauptsächlich Entzündungen und Epithelnekrosen der großen Atemwege, während z. B. das H1N1 von 1918 („Spanische Grippe“), das pandemische H1N1 von 2009 („Schweinegrippe“) sowie H5N1 („Vogelgrippe“) und andere pandemische Influenza-A-Vi-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.



▶ **Abb. 2** Replikationszyklus resp. Infektionskaskade des Influenzavirus in 6 Schritten, zusätzlich die „Angriffsorte" der antiviralen Medikamente Amantadin und Neuraminidase-Inhibitoren. Bildquelle: F. Frenzen/M. Frenzen.

ren dazu tendieren, häufiger die Alveolen zu infizieren. HA von saisonalen Influenzaviren zielt auf Epithelzellen der oberen Atemwege durch Bindung an Sialinsäuren, die in sog. A(2–6)-glykosidischer Bindung verknüpft sind (sialisierte α2–3-Glykane), während das HA von aviären H5N1-Influenzaviren an sialisierte α2–3-Glykane von Typ-2-Pneumozyten in der Lunge bindet [6].

Merke

Pandemische Influenza-A-Viren zeigen häufiger Infektionen mit Beteiligung der unteren Atemwege.

Die Infektion von Epithelzellen kann durch Störung des epithelialen Natriumkanals (ENaC) – ein wichtiger Vermittler der alveolaren Flüssigkeitsclearance – zum Lungenödem führen. Als Hauptfaktor hinsichtlich der Entwicklung eines Lungenödems wird jedoch die endotheliale Dysfunktion angesehen. Bei einer Influenzainfektion kann eine Zerstörung von Flimmerepithelzellen und schleimproduzierenden Schichten in allen Bereichen des Respirationstrakts beobachtet werden. Die Basalschicht verdickt und hyalinisiert. Durch den Untergang der Epithelzellen und eine ödematöse Anschwellung der Submukosa wird sie exponiert [5]. Durch die Influenzainfektion kommt es zu einer Dysregulation der Gerinnung und in der Konsequenz zu einer Änderung der mikrovaskulären Permeabilität sowie weiteren Gewebeödemen bis hin zum Schock [6, 7].

Immunantwort

Angeborene Immunabwehr

Die Wirtsabwehr gegen Influenzaviren basiert u. a. auf dem intrazellulären Abwehrprotein MxA, welches insbesondere durch Interferone aktiviert wird. Die genaue Wirkungsweise ist noch nicht vollständig geklärt; MxA scheint Nukleokapside oder Nukleokapsid-ähnliche Strukturen zu erkennen und durch Störung des intrazellulären Transports und Ablagerung in Komplexen unschädlich zu machen [5].

Spezifische (erworbene) Immunabwehr

Während der Infektion werden IgM-, IgA- und IgG-Antikörper gebildet. IgG und IgA sind gegen HA gerichtet. Es wird eine anhaltende Immunreaktion induziert, die relativ vor Reinfektionen mit dem gleichen Virustyp schützt. Auch gegen Neuraminidase werden Antikörper gebildet, welche die Infektion eindämmen können.

Die Viruseliminierung aus dem Wirtsorganismus erfolgt insbesondere durch zytotoxische T-Zellen. Nach der Erstinfektion liegen $CD8^+$-Gedächtniszellen vor, die bei Folgeinfektionen rasch reaktiviert werden. $CD8^+$-T-Zellen fördern eine Viruskontrolle in Abwesenheit neutralisierender Antikörper und können eine kreuzreaktive Immunität gegen unterschiedliche Influenza-A-Viren bewirken. Sie erkennen typischerweise die stärker konservierten inneren Proteine von Influen-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

ÜBERBLICK

Immunevasion

Das Influenzavirus hat verschiedene Mechanismen entwickelt, um der IFN-Antwort zu entgehen [6]:

- das Nicht-Strukturprotein 1 (NS 1), ein IFN-Antagonist produziert durch das Virus,
- PB-1-F-2-Proteine, welche die IFN-Induktion verhindern,
- virale Polymerase, welche die IFN-Funktion inhibiert, und
- das M-2-Protein, welches die Toll-like-Rezeptor-Induktion verhindert.

za-A-Viren. Sie ermöglichen eine rasche Genesung sowohl bei milder als auch bei schwerer Influenzaerkrankung.

Virusspezifische CD4$^+$-T-Helferzellen fördern die Transkription proinflammatorischer Zytokine. Verschiedene Zytokine können eine Lymphozytenaktivierung und -infiltration induzieren und üben so einen antiviralen Effekt aus. Typ-I-Interferon (IFN) hat eine breite potente Anti-Influenza-Aktivität durch Induktion von immunmodulatorischen und antiviralen Proteinen.

Zytokinsturm

Schwere Influenzainfektionen können durch eine aggressive proinflammatorische Antwort und insuffiziente Kontrolle einer antiinflammatorischen Reaktion begleitet werden (sog. Zytokinsturm). Mehrere experimentelle und klinische Studien legen nahe, dass dieser Prozess mit der Gewebeschädigung und der schlechten Prognose schwerer Influenzafälle korreliert [8].

Klinik

Influenzaviren können sowohl primäre Influenzapneumonien als auch sekundäre bakterielle Pneumonien verursachen. Eine CAPNETZ-Studie ergab, dass letztere mit einer deutlich erhöhten Letalität assoziiert waren [9]. Die Inkubationszeit beträgt 1 – 2 (max. 4) Tage. Die Ausscheidung des Virus bei Infizierten beginnt meist einen Tag vor Symptombeginn und hält etwa 5 – 10 Tage bis nach Symptombeginn an, bei Immunsupprimierten und schwer Erkrankten eventuell auch länger [4]. Die Symptomatik kann aus Fieber (bei ca. einem Drittel der Infizierten), Husten, Halsschmerzen, Rhinitis, Muskel-, Glieder- und Kopfschmerzen, allgemeinem Krankheitsgefühl (Frösteln, Mattigkeit) und Appetitlosigkeit bestehen, wobei Husten und Fieber während der Influenzasaison die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Grippe stark erhöhen [10]. Ein weiteres Drittel der Infizierten hat mildere Symptome. Das übrige Drittel bleibt asymptomatisch, wobei bei einem Teil infektiöse Viren im Nasensekret nachweisbar sind und diese Menschen deshalb ebenfalls als ansteckend gelten [11].

Merke

Die Ansteckungsfähigkeit beginnt häufig am Tag vor dem Symptombeginn und hält bis zu 10 Tage an.

Cave

Bei Immunsupprimierten und schweren Erkrankungen dauert die Infektiosität ggf. länger. Ein Teil der asymptomatischen Patienten gilt ebenfalls als infektiös.

Komplikationen

Die Influenzainfektion reduziert das respiratorische Epithel und legt die Basalmembran frei, an der Bakterien andocken können. Es kommt weiterhin zu einer Influenza-induzierten Immunsuppression, die auch die bakteriellen Abwehrmechanismen betrifft [6]. In mehreren Studien wurden typische bakterielle Koinfektionen bei Influenzapatienten nachgewiesen, insbesondere Infektionen mit Streptococcus pneumoniae und Staphylococcus aureus [12]. In der Studie des CAP-Netzwerks zeigte sich in Deutschland eine erhöhte Mortalität bei Pneumonie-Patienten mit Nachweis von Influenza und einem weiteren bakteriellen Pathogen (gemischte Influenza-assoziierte Pneumonie) im Vergleich zur reinen Influenza-assoziierten Pneumonie (9 % vs. 3,2 %) [9]!

Als schwere Komplikation bei intensivpflichtigen Patienten mit 2009 Influenza A (H1N1) wurde das Virus-assoziierte hämophagozytische Syndrom (VAHS) beschrieben. Das VAHS ist mit einem Zytokinsturm, einer Akkumulation von T-Lymphozyten und Makrophagen in verschiedenen Organen sowie häufig einem Multiorganversagen vergesellschaftet [13].

Weitere Komplikationen können die Exazerbation von relevanten – z. B. kardialen oder pulmonalen – Vorerkrankungen sein. Nicht zuletzt kann es zur Beteiligung weiterer Organe und Organsysteme kommen, wie Myositis und Rhabdomyolyse, Myokarditis oder Enzephalitis. Eine Enzephalitis kann auch im Rahmen eines Reye-Syndroms auftreten.

Merke

Die sog. Post-Influenza-Aspergillose wird in den letzten Jahren bei intensivpflichtigen Patienten als relativ neue Entität entdeckt. Sie ist häufig mit einem respiratorischen Versagen und mit hoher Mortalität assoziiert [14].

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

FALLBEISPIEL

Ein 76-jähriger Patient wird im Februar durch den Notarzt aufgrund von Dyspnoe und Hypoxie in der Notaufnahme vorgestellt. Seit einigen Tagen beklagt der Patient zunehmende Dyspnoe und produktiven Husten. Nach Angaben der Ehefrau war er zuvor im Alltagsleben gut belastbar, fit und völlig selbstständig. Abgesehen von einem Asthma bronchiale sind keine relevanten Vorerkrankungen bekannt.
Klinisch imponieren, neben einer Tachypnoe und Tachykardie, auskultatorisch Giemen, Bronchialatmen und feinblasige Rasselgeräusche beidseits basal. Röntgenologisch zeigen sich bilaterale Infiltrate. Es wird das Vollbild einer pneumogenen Sepsis diagnostiziert. Nach Intubation bei respiratorischem Versagen werden mittels Bronchoskopie und bronchoalveolärer Lavage (BAL) sowohl Pneumokokken als auch Influenza-A-Virus nachgewiesen.
Es erfolgt eine initiale Therapie mittels Ceftriaxon und Oseltamivir. Nach frustranem Weaning ist eine Tracheotomie notwendig. Im Verlauf entwickelt der Patient erneut eine am ehesten ventilationsassoziierte Pneumonie. Es erfolgt nun eine Therapie mit Tazobactam/Piperacillin, bei Nachweis von massenhaft Aspergillus fumigatus in der BAL zusätzlich eine Therapie mittels Voriconazol und im Verlauf Umstellung auf Amphotericin B. Nach suffizientem Abfall der Entzündungsparameter, Besserung der Klinik und der respiratorischen Insuffizienz kann der Patient von der Beatmung entwöhnt und dekanüliert werden. Bei Critical-Illness-Polyneuropathie und -Myopathie erfolgt die Verlegung in eine Rehaklinik.

Anmerkung: Laut S3-Leitlinie für ambulant erworbene Pneumonien hätte bei einem intensivpflichtigen Patienten initial als antibiotische Therapie Ceftriaxon + Makrolid gegeben werden müssen.

Diagnostik

Während der Hochphase einer Grippewelle und bei Epidemien hat die beschriebene Influenzasymptomatik einen guten Vorhersagewert. Eine Erkrankung kann bei Patienten dann häufig mit ausreichender Wahrscheinlichkeit anhand des klinischen Bildes diagnostiziert werden [10]. Allerdings sollte vor allen Dingen bei älteren und/oder immungeschwächten Personen, auch bei fehlendem Fieber und unspezifischer Symptomatik, während der Grippewelle an eine Influenza gedacht werden.

Da viele andere Atemwegserreger (z. B. humane Metapneumoviren oder Mykoplasmen) sehr ähnliche klinische Bilder hervorrufen können wie die saisonale Influenza, kann letzten Endes eine sichere Abgrenzung nur durch Labordiagnostik erfolgen. Für die Labordiagnostik der Influenza wird primär als Goldstandard die PCR mittels Nukleinsäureamplifikationstechnik (NAT) mit hoher Sensitivität und Spezifität empfohlen. Mittlerweile stehen sehr schnelle PCR-Verfahren (sog. isothermale PCR) mit Ergebnissen nach weniger als 60 Minuten für eine patientennahe Labordiagnostik („Point-of-Care-Testing“, POCT) zur Verfügung.

Influenza kann zwar prinzipiell durch Antigennachweis mittels ELISA sowie im Schnelltest nachgewiesen werden. Auch kann ein Influenzaschnelltest innerhalb von 10 – 30 Minuten auf Influenzavirusantigene testen [15] und hat in der Influenzasaison eine relativ hohe Spezifität. Allerdings besitzt er nur eine geringe bis mäßige Sensitivität, abhängig vom Influenzatyp resp. -subtyp. Ein Schnelltest kann somit nur im positiven Fall hilfreich sein, im negativen Fall muss eine NAT angeschlossen werden [16].

Die Wahrscheinlichkeit eines positiven Labortests hängt vom gewählten Testverfahren, vom prüfenden Labor, vom Probenmaterial, von der Qualität des Probenmaterials sowie vom Abnahmetag ab (innerhalb der ersten 48 Stunden der Erkrankung ist die Sensitivität am höchsten). Abstriche aus der Nase und dem Nasopharynx haben eine höhere Sensitivität als Proben aus dem Rachenraum. Bei Patienten mit initial negativem Test, jedoch starkem klinischem Verdacht, werden wiederholte Probenentnahmen empfohlen.

Der Nachweis mittels Viruskultur wird im Regelfall von spezialisierten Laboratorien wie dem Nationalen Referenzzentrum für Influenza durchgeführt. Ein serologischer Antikörpernachweis ist eher im Rahmen epidemiologischer Studien von Bedeutung [4]. In der Diagnostik bringt er keine oder falsche Aussagen und verbraucht unnötige Ressourcen.

Merke

Der Goldstandard für die Influenzadiagnostik ist der Nachweis mittels PCR. Die Sensitivität ist innerhalb der ersten 48 Stunden nach Symptombeginn sowie bei Abstrichen aus Nase oder Nasopharynx am höchsten. Influenzaschnelltests haben nur eine geringe bis mäßige Sensitivität.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Therapie

Für die zielgerichtete Therapie der Influenza stehen in Deutschland grundsätzlich 3 Medikamente zur Verfügung: die Neuraminidase-Inhibitoren Oseltamivir und Zanamivir sowie der M-2-Kanal-Inhibitor Amantadin. Aufgrund einer schnellen Induktion von Resistenzen und einem unbefriedigenden Nebenwirkungsprofil wird Amantadin nicht mehr empfohlen und im Folgenden nicht weiter beschrieben.

Durch Neuraminidase-Inhibitoren wird die allgemeine Krankheitsdauer um etwa 0,5 – 1,5 Tage verkürzt. Eine hinreichende Reduktion des absoluten Mortalitätsrisikos zeigten Analysen für spezifische Risikogruppen. Bez. Influenza-assoziierter Komplikationen konnte bis dato noch kein definitiver Effekt bewiesen werden [17].

Klinische Empfehlungen

Im Folgenden sind die wichtigsten Empfehlungen für den Einsatz von antiviralen Medikamenten gegen Influenza, basierend auf nationalen Expertenmeinungen des RKI, der DVV, GfV, ECDC und PEG, des CDC sowie der WHO zusammengefasst:

Die Therapie mit einem Neuraminidase-Inhibitor wird bei Patienten mit vermuteter oder bestätigter Influenza empfohlen, welche hospitalisiert werden müssen und/oder einen schweren, komplizierten oder progredienten Erkrankungsverlauf zeigen. Des Weiteren wird die antivirale Therapie bei Patienten mit hohem Risiko für Influenza-assoziierte Komplikationen (Liste 2) befürwortet. Die Entscheidung zur Therapie ist individuell auf Basis des klinischen Urteils zu treffen, unter Berücksichtigung der Empfehlungen und (saisonalen) Wahrscheinlichkeit von Influenza.

Die antivirale Behandlung sollte so bald wie möglich nach Krankheitsbeginn – d. h. innerhalb von 48 Stunden – gestartet werden. Wenn nicht vermeidbar, kann der Therapiebeginn mit Neuraminidase-Inhibitoren bei Menschen mit schwerer, komplizierter oder progressiver Erkrankung oder Hospitalisierung auch noch nach mehr als 48 Stunden vorteilhaft sein.

Merke

Eine spezifische Therapie mit Neuraminidase-Inhibitoren wird empfohlen bei:
- **hospitalisierten Patienten**
- **Patienten mit schwerem, kompliziertem oder progredientem Erkrankungsverlauf**
- **Patienten mit hohem Risiko für Influenza-assoziierte Komplikationen**

ÜBERBLICK

Ein erhöhtes Risiko Influenza-assoziierter Komplikationen besteht für:
- Kinder unter 2 Jahren sowie Erwachsene über 65 Jahren
- Patienten mit chronischen Erkrankungen (z. B. chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen, Herzerkrankungen, Diabetes mellitus, schwerwiegende neurologische Erkrankungen, Adipositas per magna)
- immunsupprimierte Patienten (z. B. Medikamenten- oder HIV-assoziiert)
- Schwangere und Wöchnerinnen (innerhalb der ersten 2 Wochen nach Entbindung)
- Patienten > 19 Jahren mit Langzeit-Aspirin-Therapie (Risiko eines Reye-Syndroms)
- Pflegeheimbewohner

Empfohlene Neuraminidase-Inhibitoren

Primär werden die in Deutschland zugelassenen Neuraminidase-Inhibitoren Oseltamivir und Zanamivir empfohlen. Oseltamivir per os ist für die Erstlinientherapie zugelassen (Ausnahmen: bekannte Resistenzen innerhalb der zirkulierenden Viren oder enterale Resorptionsstörungen des Patienten).

Beginn und Dauer einer Therapie

Bei Indikation für eine empirische Therapie sollte so schnell wie möglich und innerhalb der ersten 48 Stunden nach Symptombeginn mit der Gabe eines Neuraminidase-Inhibitors begonnen werden. Es sollte nicht auf Laborergebnisse gewartet werden. Die Therapie sollte abgesetzt werden, falls die PCR negativ ist (Deeskalation, wie in der S3-Leitlinie für die CAP empfohlen). Eine Ausnahme besteht sicherlich beim erwähnten POCT-PCR-Test.

Bei Intensivpatienten kann selbst ein späterer Therapiebeginn einen Überlebensvorteil erbringen [18]. Schwerkranke Patienten mit vermuteter Influenza sollten eine Neuraminidase-Inhibitor-Therapie im vollen Umfang erhalten, auch ungeachtet eines initial negativen Testergebnisses, bis entweder eine alternative Diagnose gestellt wird oder die erneute klinische Beurteilung eine Influenza unwahrscheinlich macht.

Eine optimale Behandlungsdauer für schwere, komplizierte oder fortschreitende Erkrankungen sowie für immunsupprimierte Patienten ist unbekannt. Nach 5 Tagen Neuraminidase-Inhibitor-Therapie ist eine individuelle klinische Beurteilung wichtig, um zu entscheiden, ob eine Fortsetzung dieser Behandlung erfolgen sollte.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Cave

Nebenwirkungen

Die wichtigsten unerwünschten Medikamentenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, insbesondere Übelkeit und Erbrechen. Hierüber sollte der Patient vor dem Hintergrund des zu erwartenden „Therapiegewinns" von 0,5 – 1,5 Tagen verkürzter Krankheitsdauer aufgeklärt werden [19]. Bei schwer kranken Patienten gibt es allerdings Hinweise für eine reduzierte Letalität [17].

Prophylaxe

Medikamentöse Prophylaxe

Medikamentöse Postexpositionsprophylaxe

Neuraminidase-Inhibitoren können auch für die postexpositionelle Chemoprophylaxe (PEP) eingesetzt werden. Diese sollte generell denjenigen vorbehalten bleiben, die zuletzt engen Kontakt zu einer Person mit vermuteter oder bestätigter Influenza hatten (sog. Risikokontakt). Hierzu zählen, neben medizinischem Personal, Familienangehörige sowie Personen mit engem Kontakt zu o. g. Person und erhöhtem Risiko für Influenzakomplikationen ohne aktuellen Impfschutz [19]. Es sollte nur dann mit der PEP begonnen werden, wenn dies innerhalb der ersten 48 Stunden nach Risikokontakt möglich ist. Eine PEP ist kein adäquater Ersatz für eine Impfung und sollte aufgrund von Resistenzentwicklungen nicht unkritisch eingesetzt werden.

Medikamentöse Präexpositionsprophylaxe

Diese sollte Menschen mit sehr hohem Risiko für Influenza-assoziierte Komplikationen vorbehalten bleiben (z. B. schwer Immunsupprimierte), welche nicht anderweitig vor einem Risikokontakt geschützt werden können.

Merke

Eine Grippeimpfung ist einer medikamentösen Prophylaxe vorzuziehen. Für Letztere ist die Indikation eng zu stellen.

Vakzination

Impfindikationen und Indikationsgruppen

Die Empfehlungen zur Influenzaimpfung werden in Deutschland jährlich durch die ständige Impfkommission (STIKO) aktualisiert. Laut STIKO wird generell bei Personen über 60 Jahren eine Vakzination gegen Influenza als Standardimpfung (**Kategorie S**) empfohlen.

Sog. Indikationsimpfungen (**Kategorie I**) werden für Personen aus Risikogruppen empfohlen, wenn ein individuelles (nicht beruflich) erhöhtes Expositions-, Erkrankungs- oder Komplikationsrisiko vorliegt und/oder der Schutz Dritter gewährleistet werden sollte (z. B. bei Personen in Einrichtungen mit umfangreichem Publikumsverkehr und/oder zu pflegenden Angehörigen im Haushalt).

Bei Personen der **Kategorie B** werden Impfungen aufgrund eines beruflich erhöhten Risikos, z. B. nach Gefährdungsbeurteilung gemäß Arbeitsschutzgesetz/Biostoffverordnung/Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge (ArbMedVV) und/oder zum Schutz Dritter im Rahmen der beruflichen Tätigkeit empfohlen (z. B. bei ärztlichem Personal).

Sofern nicht bereits eine Impfindikation aus genannten Gründen besteht, kann für Reisende (**Kategorie R**) eine Influenzaimpfung nach Risikoabwägung entsprechend Exposition und Impfstoffverfügbarkeit sinnvoll sein, insbesondere vor dem Hintergrund, dass z. B. in den Tropen Influenza ganzjährig oder auf der Südhalbkugel antizyklisch im Vergleich zur Nordhalbkugel auftreten kann.

Einen Überblick bez. der Influenza-Impfindikationen der STIKO gibt ▶ **Tab. 2** [20]. Hinsichtlich der Erläuterungen zu den Impfempfehlungen bei spezifischen Indikationsgruppen sei ergänzend auf das Hintergrundpapier der STIKO verwiesen [21].

Grippeimpfstoffe

Prinzipiell kann man zwischen saisonalen, pandemischen und präpandemischen (zoonotischen) Impfstoffen unterscheiden.

Saisonale Influenzavakzinen enthalten Bestandteile der Virusvarianten, die für die jeweils kommende Saison erwartet werden. Referenzlaboratorien weltweit untersuchen kontinuierlich zirkulierende Influenzaviren und übermitteln ihre Ergebnisse an die WHO. Auf Basis dieser Daten legt die WHO die Zusammensetzung für den Impfstoff jedes Jahr neu fest. Somit wird auch eine jährliche Impfung empfohlen. Allerdings ist es möglich, dass empfohlene Zusammensetzungen nicht mehr passen, wenn sich in der Zwischenzeit andere Influenzavarianten durchgesetzt haben oder sich zirkulierende Viren respektive Anteile der Virus(sub)typen im Laufe der Saison ändern. Es dauert ca. 10 – 14 Tage nach Impfung, bis ein vollständiger Impfschutz aufgebaut ist. Für einen rechtzeitigen Impfschutz wird deshalb empfohlen, sich bereits im Oktober oder November impfen zu lassen. Falls eine Impfung nicht zeitgerecht möglich ist, kann es empfehlenswert sein, sie auch noch zu Beginn oder im Verlauf der Grippewelle nachzuholen.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Tab. 2** Indikationsgruppen für Influenzaimpfungen.

	Indikation	Anwendungshinweise
S – Standard	Personen ≥ 60 Jahre[1]	Jährliche Impfung im Herbst mit einem Impfstoff mit aktueller, von der WHO empfohlener Antigenkombination.
I – Indikation	alle Schwangeren ab dem 2. Trimenon, bei erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens ab dem 1. Trimenon[2]	Impfung mit einem Impfstoff mit aktueller, von der WHO empfohlener Antigenkombination.
	Personen jeden Alters mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens, z. B. ▪ chronische Krankheiten der Atmungsorgane (inklusive Asthma und COPD) ▪ chronische Herz-Kreislauf-, Leber- und Nierenkrankheiten ▪ Diabetes mellitus und andere Stoffwechselkrankheiten ▪ chronische neurologische Krankheiten, z. B. Multiple Sklerose mit durch Infektionen getriggerten Schüben ▪ Personen mit angeborener oder erworbener Immundefizienz mit T- und/oder B-zellulärer Restfunktion bzw. Immunsuppression ▪ HIV-Infektion ▪ Bewohner von Alters- oder Pflegeheimen	Jährliche Impfung im Herbst mit einem Impfstoff mit aktueller, von der WHO empfohlener Antigenkombination. Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis einschließlich 17 Jahren können mit inaktiviertem Impfstoff oder mit einem attenuierten Influenza-Lebendimpfstoff (LAIV) geimpft werden, sofern keine Kontraindikation besteht (s. Fachinformation). Siehe Stellungnahme der STIKO: www.rki.de > Infektionsschutz > Epidemiologisches Bulletin > 35 / 2017.
	Personen, die als mögliche Infektionsquelle im selben Haushalt lebende oder von ihnen betreute Risikopersonen gefährden können. Als Risikopersonen gelten hierbei Personengruppen mit Grundkrankheiten, bei denen es Hinweise auf eine deutlich reduzierte Wirksamkeit der Influenza-Impfung gibt, z. B. Personen mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz oder Personen mit angeborener oder erworbener Immundefizienz bzw. -suppression.	
B – Beruf	Personen mit erhöhter Gefährdung, z. B. ▪ medizinisches Personal ▪ Personen in Einrichtungen mit umfangreichem Publikumsverkehr ▪ Personen, die als mögliche Infektionsquelle für von ihnen beruflich betreute Risikopersonen fungieren können ▪ Personen mit erhöhter Gefährdung durch direkten Kontakt zu Geflügel und Wildvögeln	Jährliche Impfung im Herbst mit einem Impfstoff mit aktueller, von der WHO empfohlener Antigenkombination.[1] Eine Impfung mit saisonalen humanen Influenzaimpfstoffen bietet keinen direkten Schutz vor Infektionen durch den Erreger der aviären Influenza, sie kann jedoch Doppelinfektionen mit den aktuell zirkulierenden Influenzaviren verhindern. Siehe auch TRBA 608 des ABAS unter www.baua.de > Themen von A – Z > Biologische Arbeitsstoffe > Technische Regeln für Biologische Arbeitsstoffe (TRBA).
R – Reise	Für Reisende ab 60 Jahren und die unter I (Indikationsimpfung) genannten Personengruppen, die nicht über einen aktuellen Impfschutz verfügen, ist die Impfung generell empfehlenswert, für andere Reisende ist eine Influenza-Impfung nach Risikoabwägung entsprechend Exposition und Impfstoffverfügbarkeit sinnvoll.	Impfung mit einem Impfstoff mit aktueller, von der WHO empfohlener Antigenkombination.
I – Indikation	Wenn eine intensive Epidemie aufgrund von Erfahrungen in anderen Ländern droht oder nach deutlicher Antigendrift bzw. einer Antigenshift zu erwarten ist und der Impfstoff die neue Variante enthält.	Entsprechend den Empfehlungen der Gesundheitsbehörden.

[1] In Sachsen wird von der Sächsischen Impfkommission (SIKO) die Impfung aller Kinder ab dem 7. Lebensmonat aufgrund des Herdenprotektionseffekts empfohlen.
[2] Bei den in Deutschland zugelassenen Influenzaimpfstoffen für Erwachsene handelt es sich um Totimpfstoffe. Eine Vakzination ist somit prinzipiell in jedem Schwangerschaftsstadium unbedenklich. Die Sicherheit der Vakzine wurde sowohl für Schwangere als auch deren Ungeborene bestätigt [22].

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Grippeimpfung bei Hühnereiweißallergie
Impfstoffe werden in bebrüteten Hühnereiern oder in permanenten Zelllinien hergestellt, allerdings ist der hühnereiweißfreie Impfstoff seit der Saison 2016/2017 in Deutschland nicht mehr verfügbar. Ein Import ist im Einzelfall möglich, jedoch sind klinisch schwerwiegende Allergien selten.

Spalt-, Untereinheiten- und adjuvantierte Grippeimpfstoffe
Abhängig vom Aufreinigungsschritt gibt es Spaltimpfstoffe sowie Untereinheitenimpfstoffe. Spaltimpfstoffe enthalten größere Mengen von anderen viralen Bestandteilen als Untereinheitsimpfstoffe, welche wiederum einer intensiveren Reinigung unterzogen wurden. Je isolierter die beinhalteten Antigene, desto besser ist die Verträglichkeit des Impfstoffs, desto geringer jedoch theoretisch auch die Immunogenität. Es sei denn, die Immunogenität kann z. B. durch eine höhere Antigendosis verstärkt werden. Spalt- und Untereinheitenimpfstoffe können in virosomale Partikel integriert oder mit Adjuvanzien versetzt werden. Als Adjuvanzien werden in der Regel MF59 und AS03 eingesetzt, dies sind Öl-in-Wasser-Emulsionen auf der Basis von Squalen, einem Zwischenprodukt des menschlichen endogenen Cholesterinstoffwechsels. Ob adjuvantierte Vakzinen aufgrund der stärkeren Antikörperbildung auch zuverlässiger gegen eine Influenzainfektion schützen als nichtadjuvantierte Impfstoffe, ist noch nicht zweifelsfrei geklärt.

Tri- und quadrivalente Grippeimpfstoffe
Eine weitere Differenzierung besteht zwischen monovalenten, trivalenten (TIV, „trivalent inactivated vaccine“) und quadrivalenten (QIV, „quadrivalent inactivated vaccine“) Impfstoffen. Monovalente Impfstoffe enthalten nur das Antigen eines relevanten Virusstamms. Es handelt sich um inaktivierte Impfstoffe zum Schutz vor präpandemischen („zoonotischen“) oder pandemischen Influenzaviren. TIV enthalten die Antigene der Subtypen A/H1N1, AH3N2 sowie eines B-Stammes; QIV beinhalten HA-Antigene der beiden unterschiedlichen genetischen Linien der Influenza-B-Viren. Für den Fall, dass in einer Saison der B-Stamm in größerem Umfang zirkuliert, welcher nicht im TIV enthalten ist, wäre es nachvollziehbar, dass QIV einen umfassenderen Schutz bietet. Dies ist allerdings nicht in jeder Saison der Fall.

Merke
Die STIKO hat auf ihrer Sitzung im November 2017 beschlossen, die Impfung gegen saisonale Influenza mit einem quadrivalenten Influenzaimpfstoff zu empfehlen [22].

Lebend-attenuierte Impfstoffe
Neben den inaktivierten Impfstoffen gibt es die lebend-attenuierten Vakzine (LAIV). Die LAI-Viren sind hierbei so verändert, dass sie sich am besten bei 25 °C, jedoch kaum noch bei 37 °C vermehren. Sie sind genetisch sehr stabil, und Rückmutationen können weitestgehend ausgeschlossen werden. Mittels Spray intranasal appliziert, vermehren sich die Viren im oberen Respirationstrakt. Nebenwirkungen sind ggf. leichte respiratorische Symptome. Wesentliche Grundleiden (Immunschwäche) stellen eine Kontraindikation dar, auch vor der Anwendung bei schwerem Asthma bronchiale wird gewarnt. Im unteren Respirationstrakt ist aufgrund der höheren Temperaturen eine Vermehrung nicht möglich. Der Vorteil dieses LAIV-basierten Impfstoffs ist eine nadelfreie Applikation. Aktuell ist ein LAIV-Impfstoff bei Kindern im Alter von 2 – 17 Jahren zugelassen.

Merke
Es besteht keine präferenzielle Empfehlung der STIKO bez. Lebend- versus Totimpfstoffen.

Intradermale Impfung
Neben der intramuskulären, subkutanen sowie intranasalen Applikationsform gibt es zudem die intradermale. Aufgrund neuartiger Applikationsformen (Mikronadeln) ist die intradermale Impfung bei z. B. Spritzenphobie eine Alternative zur intramuskulären.

Merke
Aktuell gibt es seitens der STIKO keine präferenziellen Empfehlungen bez. der Zielgruppen-spezifischen Auswahl von Influenzaimpfstoffen.

Mögliche Nebenwirkungen

Saisonale Influenzaimpfstoffe sind in der Regel gut verträglich. Neben den beschriebenen Nebenwirkungen beim LAIV kann es beim Totimpfstoff – wie bei anderen Impfungen auch – passager zu Lokalreaktionen (leichte Schmerzen, Rötung und Schwellung an der Impfstelle) kommen. Unabhängig vom jeweiligen Influenzaimpfstoff können gelegentlich Symptome wie bei einer Erkältung auftreten (Fieber, Frösteln oder Schwitzen, Müdigkeit, Kopf-, Muskel- oder Gliederschmerzen). In der Regel klingen diese Beschwerden nach 1 bis 2 Tagen wieder ab.

Kontraindikationen und spezielle Impfindikationsgruppen

Prinzipiell sollten Personen mit Fieber (≥ 38,5 °C) oder schwereren akuten Infektionen nicht geimpft werden. Die Impfung sollte aber zum nächstmöglichen Zeitpunkt nachgeholt werden. Des Weiteren dürfen Kinder und Jugendliche, welche an schwerem Asthma bronchiale oder einer relevanten Immunschwäche leiden

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

oder die eine Salicylat-Therapie erhalten, nicht mit dem LAIV-Vakzin geimpft werden.

Personen mit Immundefizienz, sei sie angeboren, erworben oder therapiebedingt, können nach einer Impfung eine abgeschwächte oder fehlende Immunantwort entwickeln. Sie haben das Risiko für schwere Influenzaverläufe. Daher bilden sie eine eigene Indikationsgruppe hinsichtlich Grippeimpfungen.

Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, bilden eine spezielle Subgruppe. Bei ihnen sollte die Impfung möglichst mehr als 2 Wochen vor Beginn der Chemotherapie oder zwischen 2 Chemotherapiezyklen erfolgen. Während des Leukozyten-Nadirs wird eine Impfung hingegen nicht empfohlen. Besteht eine Indikation zur sofortigen Chemotherapie, kann eine Impfung auch noch zu Beginn der Therapie durchgeführt werden.

Eine weitere spezielle Subgruppe bilden Patienten mit allogener oder autologer Stammzelltransplantation (HSZT). In diesen Fällen ist die Impfung mit einem Totimpfstoff erst 6 Monate nach HSZT empfehlenswert. Eine frühere Impfung schadet nicht, vermittelt aber keinen ausreichenden Schutz. Ein Lebendimpfstoff sollte frühestens 24 Monate nach HSZT appliziert werden [22].

Bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis) unter immunsuppressiver Therapie empfiehlt die STIKO ebenfalls eine Influenzaimpfung. Viele dieser Autoimmunerkrankungen verlaufen in Schüben. Obwohl in zahlreichen Studien kein Zusammenhang zwischen Influenzaimpfungen und dem Auftreten von solchen Schüben gefunden wurde, kann dennoch nicht mit absoluter Gewissheit ausgeschlossen werden, dass eine Impfung ein unspezifischer Trigger für einen Krankheitsschub darstellen kann. Allerdings ist die Wahrscheinlichkeit höher, dass eine natürliche Influenzainfektion als Auslöser fungieren kann. Eine Impfung sollte aus den genannten Gründen mit dem Patienten besprochen und abgewogen werden [22].

Impfdaten aus Deutschland

Da in Deutschland Impfdaten nicht zentral erfasst werden (z. B. in Form eines Impfregisters), müssen zur Bestimmung von Impfquoten gegen Influenza Daten aus Telefon- und Haushaltbefragungen sowie Abrechnungsdaten herangezogen werden.

Laut RKI sind die Impfquoten in den Indikationsgruppen in Deutschland weiterhin deutlich zu niedrig. In der Saison 2015/2016 zeigte sich, dass sich nur etwa 35 % der über 60-Jährigen impfen ließen. Bei Frauen, die während der Influenzasaison schwanger waren, waren es nur ca. 10 – 11 %. Beim ärztlichen und Pflegepersonal liegen Daten aus einer Befragung zweier Universitätskliniken von 2015/2016 vor. Hier waren es 56 % respektive 35 %. Insgesamt sind somit die Impfquoten in Deutschland bei weitem als nicht ausreichend anzusehen [22].

Hygiene bzw. nicht pharmazeutische Maßnahmen

Bereits einfache Hygienemaßnahmen, wie das gründliche Händewaschen mit Seife, können nachweislich einer Influenzaausbreitung entgegenwirken [23].

Maßnahmen, die empfohlen werden, sind:
- epidemiologische Erfassung und Überwachung von Influenzafällen,
- frühe schnelle Virusdiagnose,
- Handhygiene (inkl. gründliches Händewaschen mit Seife),
- Atemetikette (z. B. Husten und/oder Niesen in ein Taschentuch oder den Ärmel des Oberarms),
- FFP2-Masken,
- Isolierung von kranken Individuen im Krankenhaus, sofern möglich, und Empfehlung für ambulant.

Merke

Die Isolation sollte ab Symptombeginn für 7 Tage aufrechterhalten werden. Bei Immunsupprimierten kann ggf. eine längere Isolation notwendig sein!

Maßnahmen, die **nicht** empfohlen werden, sind:
- Mundschutz, Atemmasken oder andere Schutzausrüstung sowie Desinfektionsmittel für die Allgemeinbevölkerung,
- Einschränkungen im Reiseverkehr oder Schließung von Einrichtungen.

Zur weiteren Literatur wird auf die Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) zur Infektionsprävention im Rahmen der Pflege und Behandlung von Patienten mit übertragbaren Krankheiten verwiesen.

Ausblick

Das Beispiel der mittlerweile verbreiteten Amantadin-Resistenz hat gezeigt, wie schnell ein antivirales Medikament unwirksam werden kann. Auch Resistenzen gegenüber Neuraminidase-Hemmern wurden bereits beobachtet. Bspw. erwarben ehemalige saisonale A (H1N1)-Viren durch die Neuraminidase(NA)H275Y-Aminosäure-Substitution eine Oseltamivir-Resistenz und erhielten zudem eine solche virale Fitness, dass sie sich innerhalb von 12 Monaten weltweit verbreiten konnten. Echte medikamentöse Alternativen sind aktuell nicht in Sicht.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

KERNAUSSAGEN

- Influenza ist eine akute, in gemäßigten Breiten saisonal auftretende Viruserkrankung, die insbesondere bei älteren Menschen (>60 Jahre) und chronisch Kranken schwer bis lebensbedrohlich verlaufen kann.
- Aktuelle epidemiologische Informationen sind über die Webseite des RKI abrufbar und beruhen unter anderem auf der Kooperation zwischen RKI, Arztpraxen und Kliniken.
- Influenzaviren verändern sich kontinuierlich über kleine Mutationen (Antigendrift) und sporadisch durch größere Mutationen (Antigenshift).
- Pandemische Influenza-A-Viren verursachen häufiger Infektionen mit Beteiligung der unteren Atemwege.
- Die Ansteckungsfähigkeit hält ab Symptombeginn im Durchschnitt bis zu 10 Tage an (bei Immunsupprimierten und schweren Erkrankungsverläufen ggf. länger). Ein Teil der asymptomatischen Patienten gilt ebenfalls als infektiös.
- Der Goldstandard für die virologische Influenzadiagnostik ist der Nachweis mittels PCR. Die Sensitivität ist innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn sowie bei Abstrichen aus Nase oder Nasopharynx am höchsten. Influenzaschnelltests haben nur eine geringe bis mäßige Sensitivität.
- Eine spezifische Therapie mit Neuraminidase-Inhibitoren wird bei Hospitalisierten, Patienten mit schwerer, komplizierter oder progredienter Erkrankung und/oder mit hohem Risiko für Influenza-assoziierte Komplikationen empfohlen.
- Eine Impfung gegen saisonale Influenza wird empfohlen für über 60-Jährige, Risikopatienten (mit schweren chronischen Erkrankungen und/oder Immunsuppression), Reisende in entsprechende Risikogebiete sowie Menschen mit spezifischem beruflichem Risiko.
- Nicht pharmazeutische Maßnahmen und ggf. das Aufklären hierüber sollten nicht vergessen werden.

Die schwankende Schutzwirkung saisonaler Grippeimpfstoffe zeigt einen Verbesserungsbedarf in der Impfstoffentwicklung. Bis heute gibt es noch keine Vakzine, welche Virustyp-übergreifende Immunantworten sowohl auf humoraler als auch auf zellulärer Ebene induziert. Neben diesen Einschränkungen bleibt es eine große Herausforderung für das deutsche Gesundheitssystem, die Impfbereitschaft respektive die Durchimpfung von Risikogruppen zu optimieren.

Schlüsselwörter

Influenza, Atemwegsinfektion, Pneumonie, Impfung, Prophylaxe, Neuraminidase-Inhibitoren

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Autorinnen/Autoren

Frederik Frenzen

Dr. med., Facharzt für Innere Medizin u. Pneumologie, Zusatzbez. Notfallmedizin. 2009–2014 Facharztausbildung Innere Medizin am Universitätsklinikum Halle (Saale). 2014–2017 Facharztausbildung Pneumologie am Universitätsklinikum Dresden. Seit 11/2017 Weiterbildung in den Subspezialisierungen Infektiologie und Tropenmedizin am Städtischen Klinikum Dresden-Neustadt.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Frederik Frenzen
Zentrum für Infektions-, Tropen- und Reisemedizin
Städtisches Klinikum Dresden-Neustadt
Industriestraße 40
01129 Dresden
E-Mail: ffrenzen@freenet.de

Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen

Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen für diesen Beitrag ist Dr. med. Frederik Frenzen, Dresden.

Literatur

[1] Robert Koch-Institut. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland, Saison 2015/16. Berlin 2016: Im Internet: https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2015.pdf [Stand: 30.09.2017]

[2] World Health Organization. Influenza (Seasonal) Fact Sheet. 11 2016: Im Internet: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en [Stand: 30.09.2017]

[3] US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2016–17 Influenza Season (August 2016). Im Internet: www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/pdfs/rr6505.pdf [Stand 30.09.2017]

[4] US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention. Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) (Januar 2011). Im Internet: www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6001a1.htm [Stand 30.09.2017]

[5] Modrow S, Falke D, Truyen U, Schätzl H. Molekulare Virologie. 3. Aufl. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag; 2010

[6] Florescu DF, Kalil AC. The complex link between influenza and severe sepsis. Virulence 2014; 5: 137 – 142

[7] Armstrong SM, Darwish I, Lee WL. Endothelial activation and dysfunction in the pathogenesis of influenza A virus infection. Virulence 2013; 4: 537 – 542

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

[8] Liu Q, Zhou Y, Yang Z. The cytokine storm of severe influenza and development of immunomodulatory therapy. Cell Mol Immunol 2016; 13: 3 – 10

[9] von Baum H, Schweiger B, Welte T et al. How deadly is seasonal influenza-associated pneumonia? The German Competence Network for Community-Acquired Pneumonia Eur Respir J 2011; 37: 1151 – 1157

[10] Michiels B, Thomas I, Van Royen P et al. Clinical prediction rules combining signs, symptoms and epidemiological context to distinguish influenza from influenza-like illnesses in primary care: a cross sectional study. BMC Fam Pract 2011; 12: 4

[11] Suess T, Remschmidt C, Schink SB et al. Comparison of shedding characteristics of seasonal influenza virus (sub) types and influenza A(H1N1)pdm09; Germany, 2007–2011. PLoS One 2012; 7: e51653

[12] Klein EY, Monteforte B, Gupta A et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. Influenza Other Respir Viruses 2016; 10: 394 – 403

[13] Beutel G, Wiesner O, Eder M et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome as a major contributor to death in patients with 2009 influenza A (H1N1) infection. Crit Care 2011; 15: R80

[14] Nulens E, Bourgeois M, Reynders M et al. Post-influenza-aspergillosis, do not underestimate Influenza B. Infect Drug Resist 2017; 10: 61 – 67

[15] Eggers M, Enders M, Terletskaia-Ladwig E. Evaluation of the Becton Dickinson Rapid Influenza Diagnostic Tests in Outpatients in Germany during Seven Influenza Seasons. PLoS One 2015; 10: e0127070

[16] Ewig S, Höffken G, Kern WV et al. [Management of Adult Community-acquired Pneumonia and Prevention – Update 2016]. Pneumologie 2016; 70: 151 – 200

[17] Lehnert R, Pletz M, Reuss A et al. Antiviral Medications in Seasonal and Pandemic Influenza. Dtsch Arztebl Int 2016; 113: 799 – 807

[18] Louie JK, Yang S, Acosta M et al. Treatment with neuraminidase inhibitors for critically ill patients with influenza A (H1N1)pdm09. Clin Infect Dis 2012; 55: 1198 – 1204

[19] Harper SA, Bradley JS, Englund JA et al. Seasonal influenza in adults and children – diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; 48: 1003 – 1032

[20] Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 34 (August 2017). Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut – 2017/2018. Im Internet: www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/34_17.pdf?__blob=publicationFile [Stand 30.09.2017]

[21] Remschmidt C, Harder T, Wichmann O et al. Hintergrundpapier der STIKO: Evaluation der bestehenden Influenzaimpfempfehlung für Indikationsgruppen und für Senioren (Standardimpfung ab 60 Jahren). Bundesgesundheitsbl 2016; 59: 1606 – 1622

[22] Robert Koch Institut (RKI). Saisonale Influenzaimpfung: Häufig gestellte Fragen und Antworten. Im Internet: www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/Influenza/faq_ges.html [Stand 30.09.2017]

[23] Aledort JE, Lurie N, Wasserman J et al. Non-pharmaceutical public health interventions for pandemic influenza: an evaluation of the evidence base. BMC Public Health 2007; 7: 208

Bibliografie

DOI https://doi.org/10.1055/s-0043-105850
Pneumologie 2018; 72: 207–221
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Punkte sammeln auf CME.thieme.de

Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für die Teilnahme verfügbar. Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, finden Sie unter http://cme.thieme.de\hilfe eine ausführliche Anleitung. Wir wünschen viel Erfolg beim Beantworten der Fragen!

Unter https://eref.thieme.de/ZZX8PS4 oder über den QR-Code kommen Sie direkt zum Artikel zur Eingabe der Antworten.

VNR 2760512018154650535

Thieme CME · Fortbildungspunkte 3

Frage 1

Welches Merkmal trifft für Influenza B zu?

A Influenza B ist häufiger als Influenza A einer Antigendrift ausgesetzt.
B Ein Antigenshift wird bei Influenza B durch Vögel und Schweine begünstigt.
C Bei Influenza B gibt es keine vergleichbaren Pandemien wie bei Influenza A.
D Influenza B wird in Subtypen eingeteilt.
E Influenza B wird in die Linien Yamaguchi und Katharina eingeteilt.

Frage 2

Welche der folgenden Altersgruppen zeigt bei einer Infektion mit saisonaler Influenza häufiger schwere Verläufe?

A 20- bis 30-Jährige
B 30- bis 40-Jährige
C 40- bis 50-Jährige
D 50- bis 60-Jährige
E 60- bis 70-Jährige

Frage 3

Wann ist eine Influenzainfektion am wahrscheinlichsten?

A Bei einem Patienten mit Fieber und Husten in Deutschland im Oktober.
B Bei einem Patienten mit Fieber und Husten im Februar, der vor wenigen Stunden aus Neuseeland in Deutschland gelandet ist.
C Bei einem Patienten mit etwas Unwohlsein ohne Fieber und Husten im Februar in Deutschland.
D Bei einem asymptomatischen Patienten mit Kontakt zu einem gesicherten Influenzafall vor 5 Tagen.
E Bei einem Patienten mit rasch aufgetretenem Fieber und Husten im Februar in Deutschland.

Frage 4

Welche der folgenden Aussagen zur Ansteckungsfähigkeit bei Influenza trifft nicht zu?

A Eine Übertragung von Mensch zu Mensch per Luft über lange Strecken ist nicht bewiesen.
B Die Inkubationszeit dauert maximal 4 Tage.
C Die Ansteckungsfähigkeit dauert in der Regel 5 – 10 Tage.
D Neben Immunsupprimierten kann die Ansteckungsfähigkeit auch bei schwer Erkrankten länger dauern.
E Die Ansteckungsfähigkeit beginnt ab Symptombeginn. Da ein Großteil der Infizierten mild bis asymptomatisch ist, sind sie kaum bis gar nicht infektiös.

Frage 5

Verschiedene Pathogene verursachen bei Influenza häufig Pneumonien im Sinne von bakteriellen Koinfektionen. Welches davon ist nicht zutreffend?

A Haemophilus influenzae
B Staphylococcus hominis
C Klebsiella pneumoniae
D Streptococcus pneumoniae
E Pseudomonas aeruginosa

Frage 6

Welches diagnostische Verfahren wird zum Nachweis von Influenza als optimal angesehen?

A PCR aus dem Sputum nach den ersten 48 Stunden nach Symptombeginn
B Schnelltest aus dem Sputum innerhalb der ersten 48 Stunden nach Symptombeginn
C Schnelltest aus dem Abstrich vom Nasopharynx innerhalb der ersten 48 Stunden nach Symptombeginn
D PCR aus dem Abstrich vom Nasopharynx 48 Stunden nach Symptombeginn
E PCR aus dem Abstrich vom Nasopharynx innerhalb der ersten 48 Stunden nach Symptombeginn

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Punkte sammeln auf CME.thieme.de

Fortsetzung ...

Frage 7

Welches antivirale Mittel wird aktuell bei gegebener Indikation als Erstlinientherapeutikum in Deutschland empfohlen?

A Amantadin
B Zanamivir
C Oseltamivir
D Peramivir
E Aciclovir

Frage 8

Welche Personengruppe gehört nicht zu den Risikogruppen, bei denen im Falle einer Influenza eine Neuraminidase-Therapie empfohlen wird?

A immunsupprimierte Patienten
B Schwangere oder Wöchnerinnen (< 2 Wochen post partum)
C Patienten > 19 Jahren, die eine Langzeit-Aspirin-Therapie erhalten
D Alters- oder Pflegeheimbewohner
E Bewohner in Flüchtlingsheimen

Frage 9

Welche Aussage bez. der Grippeimpfung ist nicht richtig?

A Quadrivalente Influenzaimpfstoffe sind nachgewiesen trivalenten Influenzaimpfstoffen immer überlegen.
B Kinder- und Jugendliche zwischen 2 und 17 Jahren können mit einer lebend-attenuierten Vakzine geimpft werden.
C Inwieweit adjuvantierte Impfstoffe besser gegen eine Influenza schützen als nicht adjuvantierte, ist noch nicht zweifelsfrei geklärt.
D Hühnereiweißfreie Influenzaimpfstoffe auf Zelllinienbasis müssen im Einzelfall importiert werden.
E Es ist möglich, dass die von der WHO empfohlenen Impfstoffzusammensetzungen zu Beginn und im Verlauf der Saison nicht mehr passen.

Frage 10

Welche nicht pharmazeutische Maßnahme hilft nachgewiesen effektiv gegen eine Ausbreitung der Influenza?

A Schließung von Flughäfen
B obligatorisches Tragen von Schutzmasken in der Allgemeinbevölkerung
C Schließung von Schulen
D Einweisung von Influenzapatienten in Quarantäne
E gründliches Händewaschen mit Seife

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.