

Hohe Infektions- und Mortalitätsraten

Influenza – eine ernst zu nehmende Erkrankung

B. Schaaf, K. Dalhoff, Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Lübeck
(Direktor: Prof. Dr. med. Peter Zabel)

NOTFALLMEDIZIN 2003; 29: 400–403

Die Influenza ist bei einer Infektionsrate von 10–20% der Bevölkerung und einer Todesrate in Deutschland von bis zu 10 000 Menschen pro Jahr eine ernst zu nehmende Erkrankung. Insbesondere chronisch Kranke und ältere Personen sind durch sekundäre bakterielle Pneumonien gefährdet. Die jährliche Schutzimpfung von Risikogruppen ist die wichtigste präventive Maßnahme. Wichtig erscheint, dass Ärzte und Pflegepersonal das Influenza-Virus während der Inkubationszeit oder bei inapparenten Verläufen auf ungeimpfte Personen übertragen können. Um das medizinische Personal und deren Patienten zu schützen wird für diese Berufsgruppe eine Impfung empfohlen.

Jeden Winter kommt es in den gemäßigten Regionen zu Influenza-Ausbrüchen. Saisonal erkranken 10–20% der Bevölkerung. Die WHO kalkuliert jährlich etwa 3–5 Millionen schwere Influenza-Erkrankungen mit 250 000 bis 500 000 Toten weltweit. In Deutschland sterben pro Jahr etwa 5000 bis 10 000 Patienten an den Folgen einer Influenza-Erkrankung. Todesursache ist meist eine bakterielle Pneumonie als indirekte Folge der Influenza. Selten kommt es zu Todesfällen durch die primäre Influenzapneumonie und die Influenzamyokarditis. Damit ist die Influenza die Infektionskrankheit mit der höchsten Mortalität in Deutschland. Innerhalb der Gruppe der Verstorbenen sind die über 60-jährigen und chronisch Kranken die am stärksten betroffene Gruppe (1).

■ Erreger und Immunität

Influenza wird durch Orthomyxoviren, die in die Typen Influenza A, B und C unterteilt werden, verursacht. Die Krankheit tritt weltweit sporadisch, endemisch und in Abständen epidemisch auf. Alle 11–40 Jahre treten Influenzapandemien mit weit erhöhter Morbidität und Mortalität auf. Im vergangenen Jahrhundert haben Influenzaviren drei folgenschwere Pandemien verursacht: 1918–1920 die „spanische Grippe“ (Influenza A(H1N1)) mit weltweit 20–50 Millionen Todesopfern, 1957–1958 die „asiatische Grippe“ (Influenza A(H2N2)) und 1968–1970 die „Hongkong-Grippe“ (Influenza A(H3N2)) mit je zirka 1 Million Todesfällen (2).

Die Infektion führt zwar zu einer Immunität, Influenzaviren besitzen jedoch eine ausgeprägte genetische



Variabilität. Diese beruht auf der hohen Mutationsfrequenz (sog. Antigendrift) und der Fähigkeit zum Genaustausch der Influenzaviren (sog. Antigenshift). Da es keine Kreuzimmunität gibt, ist der Patient nicht vor anderen, neuen Influenzaviren geschützt.

Regional begrenzte Epidemien werden durch Viren eines bekannten Subtyps verursacht, welche durch Punktmutationen veränderte Oberflächenantigene (Antigendrift) aufweisen. Seit 1977 zirkulieren jährlich im globalen Maßstab neben Influenza B-Viren gleichzeitig Influenza A-Virusvarianten der Subtypen H1N1 und H3N2.

Voraussetzung für Grippepandemien (ausschließlich Influenza A-Viren) mit deutlich erhöhter Morbidität und Mortalität, ist die Bildung neuer Subtypen mit verändertem Hämagglutinin (H)- und/oder Neuraminidase (N)-Antigenbestand wie 1957 der Stamm H2N2 und 1968 der Stamm H3N2. Diese Subtypen entstehen durch einen Genaustausch (Antigenshift) verschiedener humaner und animaler Influenza A-Viren während Infektion einzelner Tiere oder Menschen, durch Adaptation direkt aus dem Tierreich übertragener Viren oder durch Eindringen eines früheren Pandemievirus aus einem Tierreservoir. Möglicherweise wurde eine Pandemie 1997 durch die „Vogelgrippe“ (Influenza A(H5N1)) nur durch die Keulung aller als Infektionsquelle in Betracht kommenden Vogelbestände in Hongkong verhindert.

Influenzaviren sind hoch kontagiös und werden aerogen von Mensch zu Mensch übertragen. Infizierte sind während der ein- bis dreitägigen Inkubationszeit und nach Beginn der Symptome bis zu fünf Tage (Erwachsene) beziehungsweise sieben Tage (Kinder) ansteckend. Während Influenza B-Viren nur beim Menschen vorkommen, sind Influenza A-Viren auch bei Säugern (Schweine, Pferde) und insbesondere bei Vögeln verbreitet. Influenza C-Viren treten nur sporadisch mit milden Erkrankungen bei Mensch und Schwein auf.

■ Erkrankungsformen

Unkomplizierte Influenza

Die Patienten erkranken typischerweise plötzlich mit Fieber über 39° C, Schüttelfrost, Muskel-, Kopf- und Halsschmerzen, Schweißausbrüchen und trockenem Reizhusten. Bei einigen Patienten ist der Beginn so abrupt, dass die Patienten die genaue Uhrzeit benennen können. Das Spektrum der klinischen Manifestation reicht von einem afebrilen respiratorischen Infekt bis zu Symptomen einer systemischen Inflammation ohne respiratorische Beschwerden. In der klinischen Untersuchung haben manche Patienten eine zervikale Lymphadenopathie und eine leichte Pharyngitis.

Die unkomplizierte Influenza bessert sich nach 2–5 Tagen, die Erkrankung dauert insgesamt eine Woche und länger. Einige Patienten fühlen sich über mehrere Wochen geschwächt.

Komplizierte Influenza

Die Pneumonie ist die häufigste Komplikation der Influenza. Sie tritt vorrangig bei chronisch kranken Personen und/oder älteren Personen auf. Hierzu zählen insbesondere Patienten mit Herz-Lungen-Erkrankungen, Diabetes, Immundefekten, Tumoren sowie Altenheimbewohner und Personen über 65 Jahre.

Primäre Influenza-Pneumonie

Die Influenza-Infektion kann direkt die Lunge beteiligen und zur primären Pneumonie führen. Diese verläuft typischerweise sehr schwer mit hohem Fieber, Dyspnoe und gegebenenfalls Zyanose. Radiologisch zeigt sich ein zentrales, retikuläres Infiltrat.

Sekundäre bakterielle Pneumonie

Influenzaviren infizieren das tracheobronchiale Epithel und führen durch eine Verminderung der Makrophagen, der T-Lymphozyten und der Zilien zu einer vorübergehenden lokalen Abwehrschwäche (3). Die Folge ist die Gefahr einer bakteriellen Superinfektion, insbesondere mit *Streptococcus pneumoniae* und *Staphylococcus aureus*, seltener durch *Haemophilus influenzae*. Typischer-

weise kommt es bei diesen Patienten nach einer initialen Verbesserung der Influenzasymptome zu einem Rückfall mit hohem Fieber, Husten mit purulentem Sputum und radiologisch nachweisbarem Infiltrat.

Myositis und Rhabdomyolyse

Myalgien treten bei vielen Patienten auf. Eine echte Myositis ist allerdings selten und wurde am häufigsten bei Kindern beschrieben. Meist haben die Patienten starke Schmerzen – vor allem in den Beinen – verbunden mit einer stark erhöhten Creatinkinase im Serum. Myoglobinurie mit akutem Nierenversagen kommen vor.

Reye Syndrom

Das Reye Syndrom ist eine extrapulmonale Komplikation der Influenza. Betroffen sind meist Kinder im Alter zwischen zwei und 16 Jahren. Die Patienten leiden unter Übelkeit und Erbrechen für ein bis zwei Tage, gefolgt von ZNS-Störungen mit Lethargie, in schweren Fällen Koma und generalisierten Krämpfen. Es kommt zur Hepatomegalie mit stark erhöhten Aminotransferase- und Ammoniak-Werten. Die Mortalität liegt bei etwa 10%. Da eine Assoziation mit der Gabe von Salizylaten besteht, sollte die Gabe dieser Medikamente bei Kindern vermieden werden. Bei Kindern besteht außerdem die Gefahr einer Otitis media.

Seltene Komplikationen

Myokarditis und Perikarditis wurden in früheren Pandemien häufig vermutet, neuere Untersuchungen zeigen jedoch, dass es nur selten zu nachweisbaren Ereignissen kommt (4). Eine ZNS-Beteiligung mit Enzephalitis, transverser Myelitis und Guillain-Barré Syndrom wurde beschrieben, der ätiologische Zusammenhang ist jedoch nicht belegt.

■ Diagnostik

Während einer Influenzawelle ist die Erkrankung anhand der klinischen Befunde zu diagnostizieren. In dieser Zeit kann man eine Influenza mit hoher Wahrscheinlichkeit feststellen (79%) wenn die Patienten innerhalb von 48 Stunden Fieber und Husten entwickeln (5).

Bei unklarer klinischer Symptomatik und schweren Verläufen kann eine labordiagnostische Sicherung des Erkrankungsfalles mittels Direktnachweis aus Hals- oder Nasenabstrichen und bronchialem Sekret erfolgen. Ein serologischer Antikörpernachweis erfolgt meist retrospektiv durch einen Antikörpertiteranstieg. Für eine Schnelldiagnostik, zum Beispiel bei immunsupprimierten Patienten, stehen Bedside-Schnelltests zur Verfügung.

■ Therapie

Die Therapie der Influenza erfolgt in der Regel symptomatisch. Fieber, Kopf- und Muskelschmerzen können mit Paracetamol behandelt werden, Salicylate sollten speziell bei Kindern unter 18 Jahren wegen der Assoziation zum Reye Syndrom vermieden werden. Der Husten ist meist selbstlimitierend. Die Patienten sollten angehalten werden, genug Flüssigkeit aufzunehmen und Anstrengungen zu meiden. Insbesondere bei älteren oder vorerkrankten Patienten sollte ein besonderer Augenmerk auf bakterielle Komplikationen gelegt werden. Kommt es zur bakteriellen Superinfektion mit Pneumonie, Otitis media oder Sinusitis sind Antibiotika indiziert.

Tab. 1 Empfehlungen zur Impfung gegen Influenza

- Personen über 60 Jahre
- Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens, wie z.B. chronische Lungen-, Herz-Kreislauf-, Leber- und Nierenerkrankungen, Diabetes und andere Stoffwechselerkrankungen, Immundefizienz, HIV-Infektion, sowie Bewohner von Alters- oder Pflegeheimen
- Personen mit erhöhter Gefährdung, z.B. medizinisches Personal, Personen in Einrichtungen mit umfangreichem Publikumsverkehr sowie Personen, die als mögliche Infektionsquelle für von ihnen betreute ungeimpfte Risikopersonen fungieren können
- Wenn Epidemien auftreten, oder auf Grund epidemiologischer Beobachtungen befürchtet werden, entsprechend den Empfehlungen der Gesundheitsbehörden

Quelle: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut/Stand: Juli 2003 (adaptiert nach 10)

Eine Krankenhauseinweisung ist bei jeder schweren Superinfektion notwendig. Zur spezifisch antiviralen Therapie sind Amantadin und die Neuraminidasehemmer Oseltamivir und Zanamivir zugelassen. Amantadin wirkt nur gegen Influenza A. Gegeben in den ersten 48 Stunden, bewirkt Amantadin eine Reduktion der Symptome um 50% (6). Eine systematische Untersuchung der Effektivität dieses Medikamentes auf Komplikationen der Influenza, wie der Pneumonie, fehlen. Neurami-

nidasehemmer wirken gegen Influenza A und B und bewirken bei Therapiebeginn innerhalb der ersten 48 Stunden eine deutliche Reduzierung der Viruslast, sodass die Dauer der Influenza um zirka einen Tag verkürzt wird. Möglicherweise besteht ein Effekt auf die Notwendigkeit einer Antibiotikatherapie. Ob hierdurch tatsächlich Komplikationen vermieden werden, bleibt unklar (7). Ein Einfluss auf die Mortalität bei Influenza und die Effektivität in der Gruppe der Schwerekranken ist bisher nicht ausreichend untersucht.

■ Prävention

Die wichtigste präventive Maßnahme ist die Schutzimpfung gegen Influenza, die jährlich – vorzugsweise in den Monaten September bis November – durchgeführt werden sollte. Die heute verwendeten Influenza-Impfstoffe sind einheitlich so genannte Spaltimpfstoffe und beinhalten eine definierte Menge hochgereinigtes Hämagglutinin als inaktiviertes Spaltprodukt. Sie sind besonders gut verträglich und nebenwirkungsarm. Der Impfschutz beginnt frühestens nach einer Woche, ist nach etwa zwei Wochen vollständig und besteht mindestens sechs Monate. Die Impfstoffzusammenstellung wird wegen der hohen Variabilität der zirkulierenden Viren jährlich neu angepasst. Im Falle einer drohenden Epidemie ist eine Impfung auch später möglich und



Edward Munch: Selbstbildnis 1919 nach durchgemachter „Spanischer Grippe“.

Standort des Objektes: Museum für Kunst und Kulturgeschichte der Hansestadt Lübeck.

© The Munch Museum/The Munch Ellingson Group/VG Bild-Kunst, Bonn 2003

sinnvoll. Gesunde Menschen sind dadurch – bei guter Übereinstimmung der Impfstämme mit den zirkulierenden Stämmen – etwa zu 90% geschützt (8). Es ist unbestritten, dass die Impfung Komplikationen, Hospitalisation und Letalität signifikant reduziert. Bei der älteren Bevölkerung beträgt der Impfschutz in Bezug auf die Verhinderung Influenza-bedingter Krankenhauseinweisungen und Pneumonien 30–70% (9). Geimpft werden sollen nach den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) vor allem ältere und chronisch kranke Personen (10, Tab. 1).

Impfempfehlung für medizinisches Personal

Neu ist die Empfehlung, auch medizinisches Personal zu impfen. Die Begründung liegt darin, dass medizinisches Personal ein erhöhtes Risiko hat, selbst an Influenza zu erkranken, und Ärzte und Pflegepersonal das Influenza-Virus während der Inkubationszeit oder bei inapparenten Verläufen (50% der Infektionen) ohne ihr Wissen auf ungeimpfte Personen (Angehörige, Patienten, Heimbewohner) übertragen können. Elder et al. fanden heraus, dass sich Beschäftigte im Gesundheitswesen, bei denen eine Influenza-Infektion serologisch nachgewiesen wurde, in bis zu 59% nicht einer Influenza-Erkrankung bewusst waren (11). Darüber hinaus gehört gerade medizinisches Personal zu den Berufsgruppen, die trotz respiratorischer Erkrankungen weiter pflichtbewusst zur Arbeit erscheinen. Potter et al. konnte diesen Effekt wissenschaftlich belegen: Bei einem Vergleich verschiedener Altenheime, mit unterschiedlichen Influenza-Impfraten unter Bewohnern und Beschäftigten, war die Influenza-Impfung des Personals der entscheidende Faktor, um die Mortalität der Altenheimbevölkerung zu senken (12). Insgesamt sind die Impfraten bei medizinischem Personal erschreckend niedrig, in einer Umfrage waren in der Saison 2001/2002 nur 15% des medizinischen Krankenhauspersonals geimpft (13). Die Impfrate für ganz Deutschland liegt bei etwas über 20%, in der Ziel-

gruppe bei 30–40% (14). Es bleibt zu hoffen, dass sich diese Situation durch Impfkampagnen und informierte Mitarbeiter verbessern lässt. Wichtigste Gegenanzeige für die Impfung ist – neben einer fieberhaften Erkrankung oder einer akuten Infektion – eine bekannte Hühnereisweißallergie.

Zur spezifisch viralen Prophylaxe sind neben der Impfung Amantadin und der Neuraminidasehemmer Oseltamivir zugelassen. Da eine effektive Impfung existiert, ist der Einsatz dieser prophylaktischen Medikamente bisher auf Einzelfälle, institutionale Ausbrüche und Pandemien beschränkt.

Summary

With an infection rate of up to 20% of the general population and an annual mortality rate in Germany of up to 10 000 persons, influenza is an illness that must be taken seriously. In particular the chronically ill and elderly patients are at risk from secondary bacterial pneumonia. The annual vaccination of risk groups is the most effective measure currently available. An important consideration would appear to be that physicians and care-providing personnel should not be capable of transmitting the influenza virus during the incubation period or during the course of a symptom-free illness to unprotected persons. In order to protect both the medical personnel and their patients, vaccination of this professional group is recommended.

Literatur

1. Glezen WP. Emerging Infections: Pandemic Influenza. *Epidemiologic Reviews* 1996; 18: 64–75
2. Fock R, Bergmann H, Bussmann H et al. Influenza pandemic: preparedness planning in Germany. *Euro Surveill.* 2002; 7: 1–5
3. Treanor JJ. Influenza virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone 2000: 1823
4. Greaves K, Oxford JS, Price CP et al. The prevalence of myocarditis and skeletal muscle injury during acute viral infection in adults: measurement of cardiac troponins I and T in 152 patients with acute influenza infection. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 165–168
5. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection.

Arch Intern Med. 2000;160:3243–3247.

6. Van Voris LP, Betts RF, Hayden FG et al. Successful treatment of naturally occurring influenza A/USSR/77 H1N1. *JAMA.* 1981; 245 (11): 1128–1131
7. Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ.* 2003; 326: 1235–1242
8. Wilde JA, McMillan JA, Serwint J et al. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial. *JAMA.* 1999; 281: 908–913
9. CDC. Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2001; 50: 1–46
10. RKI: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: Juli 2003. *Epid Bull* 2003; 32: 251
11. Elder AG, O'Donnell B, McCruden EA et al. Incidence and recall of influenza in a cohort of Glasgow healthcare workers during the 1993–4 epidemic: results of serum testing and questionnaire. *BMJ.* 1996; 313: 1241–1242
12. Potter J, Stott DJ, Roberts MA et al. Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients. *J Infect Dis.* 1997; 175: 1–6
13. Buchholz, U. Influenza-Impfung bei medizinischem Personal: Überraschende Defizite in deutschen Krankenhäusern. *Deutsches Ärzteblatt* 2002, 38; 2460/B-2100/C-1968
14. RKI: Teilnahme an Influenza- und Pneumokokken-Schutzimpfung (2001/2002). *Epid Bull* 2002; 16: 127–131

Anschrift für die Verfasser

Dr. med. Bernhard Schaaf
Medizinische Klinik III
Universitätsklinikum Schleswig Holstein,
Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
Fax: 04 51/5 00 60 14
E-mail: Schaaf@uni-luebeck.de