

Saisonale Influenza, Vogelgrippe und potenzielle Influenzapandemie

Empfehlungen zum Einsatz insbesondere von antiviralen Arzneimitteln und Impfungen

Stand: 29. 11. 2005

Unter Mitwirkung einer Arbeitsgruppe der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Vorwort

Die ärztlichen Spitzeninstitutionen sind wiederholt aufgefordert worden, eine Orientierung zu medizinischen Fragen der Bewältigung einer möglichen Influenzapandemie zu geben. Träte sie ein, stünde die Gesellschaft vor einer unvergleichlich hohen Herausforderung.

Infektionsepidemiologisch wird eine Pandemie für zunehmend wahrscheinlich gehalten. Deshalb gilt es, ärztliche Handlungsoptionen aufzuzeigen und sie in Beziehung zu den bisherigen Vorsorgemaßnahmen und -konzepten zu setzen.

Die vorliegenden Empfehlungen und Positionen, die gemeinsam von den Vorständen der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung sowie der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft getragen wer-

den, können zwar eine erste Orientierung geben, indem u. a. die Bezüge einer Pandemie zum Infektionsgeschehen einer saisonalen Influenza und der Vogelgrippe dargelegt werden.

Die Befassung mit den Umständen einer potenziellen Influenzapandemie mündet jedoch auch in die notwendige Frage, ob unter dem Gesichtspunkt des Bevölkerungsschutzes zu bestimmten Aspekten mehr oder andere Vorsorgeanstrengungen zu unternehmen sind.

Um diese kritische Diskussion in der gebotenen Sachlichkeit innerärztlich und gesundheitspolitisch zu führen, bedarf es der gemeinsamen Informationsgrundlage in Form dieser Positionsbearbeitung. Die Konsequenzen daraus werden mit unaufgeregter Beharrlichkeit von der Ärzteschaft gegenüber allen anderen öffentlichen Verantwortungsträgern zu verfolgen sein.

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Jörg-Dietrich Hoppe
Präsident der Bundesärztekammer
und des Deutschen Ärztetages

Dr. med. Andreas Köhler
Vorstandsvorsitzender der
Kassenärztlichen Bundesvereinigung

Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen
Vorsitzender der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft

Einleitung

In den letzten Monaten mehrten sich Meldungen zur Verbreitung der „Vogelgrippe“ und der Gefahr einer Pandemie, die bei einer entsprechenden Mutation des Erregers drohen könnte. Verschiedene Institutionen bereiten Maßnahmen vor, um einer solchen Situation möglichst adäquat begegnen zu können.

Die bekannt gewordenen wissenschaftlichen Positionen und praktischen Empfehlungen sind jedoch teilweise widersprüchlich, sodass in der Ärzteschaft ebenso wie in der Bevölkerung Unsicherheit u. a. darüber besteht, welche Maßnahmen zur Prävention und Therapie von Influenza-A-Virusinfektionen sinnvoll sind.

Im folgenden Text sind deshalb Informationen und Empfehlungen zur saisonalen Influenza, zur „Vogelgrippe“ und insbesondere zu einer potenziellen Pandemie zusammengestellt. Der Schwerpunkt wird auf die Beurteilung der Bedeutung antiviraler Arzneimittel bei den verschiedenen Erkrankungen in den un-

terschiedlichen Situationen gelegt. Darüber hinaus werden Empfehlungen zur Impfpfrophylaxe und zu allgemeinen Hygienemaßnahmen gegeben.

1 Virus (Erreger)

Influenzaviren sind umhüllte Viren mit einem segmentierten RNA-Genom, die zur Familie der *Orthomyxoviridae* gehören. Man unterscheidet drei Genera („Typen“): Influenzavirus A, B und C. Die Typen B und C kommen fast nur beim Menschen vor. Typ A ist vor allem im Vogelreich, mit zahlreichen speziesspezifischen Subtypen (s. u.) aber auch beim Menschen verbreitet.

Die Hülle des Influenzavirus bedingt leichte Inaktivierbarkeit gegenüber Desinfektionsmitteln und Tensiden. Das Genom der Influenzaviren ist segmentiert. Dies erlaubt es, bei einer gleichzeitigen Infektion einer Zelle mit verschiedenen Viren (eines Typs) ganze Gensegmente auszutauschen und damit eine

hohe antigene Variabilität zu erzeugen. Einzelne Gensegmente kodieren u. a. für das Haemagglutinin (H), die Neuraminidase (N) und das M1+2-Protein. Das M2-Protein wirkt als Ionenkanal und ist Angriffsstelle des antiviralen Wirkstoffs Amantadin.

Bei Influenza-A-Viren werden 16 Haemagglutinine und neun Neuraminidase-Antigene unterschieden, die in verschiedenen Kombinationen vorkommen können (reassortment oder antigenic shift) wie H1N1 oder H7N7 oder H5N1 (1). Die Mutationsrate von Influenzaviren ist 1 in 10 000, sodass Mutationen sehr häufig sind und an der Oberfläche der Proteine neue Epitope entstehen (antigenic drift).

Vermehrungszyklus

Das Influenzavirus lagert sich mit dem Haemagglutinin an die Zelle an (Adsorption) und wird dann aktiv in Vesikeln aufgenommen. Das Haemagglutinin löst anschließend die Fusion der Virushülle mit der Vesikelmembran aus, sodass das

virale Genom in die Zelle entlassen werden kann („uncoating“). Das Virus programmiert die Zelle so, dass innerhalb von 8–24 Stunden eine hohe Virusproduktion erreicht ist. Nach der Freisetzung des umhüllten Virus löst sich dieses mithilfe der viralen Neuraminidase von der Zelloberfläche ab. Typisch für das Influenza-A-Virus ist die Vermehrung in Zellen von verschiedenen Spezies, wie z. B. Ente, Vogel, Schwein, Pferd und Mensch. Nicht jedes Virus kann einen Wirtswechsel vornehmen. Die Ente wird durch Infektion oft nicht krank, scheidet das Virus aber in hohen Mengen aus. Die Pathogenität des Influenzavirus korreliert mit seiner Infektiosität. Diese kommt erst zustande, wenn zelluläre Proteasen das Hämagglutinin in eine fusionsaktive Konfiguration gespalten haben. Neben anderen Faktoren ist die mutationsabhängige Änderung der Protease-Spaltstelle für die höhere oder niedrigere Pathogenität maßgeblich.

Die jährliche Epidemie beim Menschen wird derzeit durch Influenza-A-Viren der Subtypen H1N1 und H3N2 und dem Typ B verursacht. Im letzten Jahrhundert haben Influenzaviren drei bis vier große Pandemien ausgelöst. Die „Spanische Grippe“ von 1918/19 (Subtyp H1N1) war mit ca. 20–50 Millionen Toten weltweit beispiellos. Etwa 1957 wurde das H1N1-Virus von einem H2N2-Virus (Asiatische Grippe) abgelöst, welches 1968 wiederum durch ein H3N2-Virus verdrängt wurde (Hongkong-Grippe). 1977 kam es zum erneuten Auftreten des H1N1-Typs, welches zurzeit zusammen mit dem H3N2-Typ in der menschlichen Population kozirkuliert. Die meisten Influenzaviren werden nach dem geographischen Ort des Erstauftretens oder des Isolierungsortes benannt.

1.1 Jährlich saisonal auftretendes Influenzavirus

Alljährlich, in Deutschland beginnend Mitte Dezember bis Mitte Januar, kommt es weltweit zu Epidemien, die derzeit von den Influenza-A-Viren, Subtyp H1N1 und H3N2 und – sehr selten – von Influenza-B-Viren verursacht werden. Auch für diese Wintersaison 2005/06 ist mit einer Epidemie zu rechnen. Gegen die zu erwartenden Viren dieses Typs kann der Mensch über die jetzt verfügbare Impfung geschützt werden.

1.2 Aviäre Influenza A(H5N1)

Influenza A(H5N1) ist seit Mitte der 1990er-Jahre in Südostasien besonders unter Hühnern verbreitet. Seit 2003 ist der aktuelle Stamm H5N1 auch in Südasi-

en prävalent und ist 2005 über Nordasien nach Europa verbreitet worden. Durch Verfütterung von Amantadin besteht häufig Resistenz gegenüber dieser Substanz.

Es sind etwa 120 Fälle bekannt, in denen sich Menschen mit H5N1 infiziert haben. Von ihnen starb rund die Hälfte. Für die Infektion des Menschen sind enger Kontakt zu infizierten Hühnern und Einatmen des aerolisierten Virus oder seine orale Aufnahme Voraussetzung. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist bei keiner dieser Infektionen zweifelsfrei nachgewiesen.

1.3 Erwartetes humanpathogenes neues Pandemievirus

Eine Influenzapandemie ist eine weltweite Influenzaepidemie, die durch ein neuartiges Virus hervorgerufen wird, gegen das keine ausreichende Immunität in der Bevölkerung vorhanden ist und das daher in der Lage ist, schwere Erkrankungen hervorzurufen und sich effektiv von Mensch zu Mensch zu verbreiten.

Aviäre Influenza-A-Viren (Vogelgrippeviren), wie z. B. die hochpathogenen Subtypen H5N1 und H7N7, könnten der Ausgangspunkt für ein Pandemievirus sein. Das Vogelgrippevirus H5N1 kann z. B. weiter mutieren (muH5N1), wie in Südostasien geschehen, und eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung kann dann nicht ausgeschlossen werden. Wenigstens drei unterschiedliche Varianten sind bislang isoliert worden (2).

Eine Übertragung von Mensch zu Mensch als Voraussetzung für eine pandemische Virusausbreitung hat bisher nicht stattgefunden. Erst wenn sich ein muH5N1 wie ein saisonaler Epidemiestamm verhält, ist eine weltweite Verbreitung zu erwarten. Da gegen H5N1 keine Immunität in der menschlichen Population existiert, ist mit einem schweren Infektionsverlauf zu rechnen, wie er z. B. in der durch den Typ H1N1 verursachten Pandemie 1918 vorgekommen ist.

Ob sich die entsprechenden Mutationen 2005 oder erst in einigen Monaten bzw. Jahren ereignen werden, ist unbekannt und unberechenbar, und somit auch, ob ein muH5N1 zu einem Pandemiestamm wird.

1.4 Mischvirus aus dem saisonalen Influenza-A-Virus und einem aviären Influenza-A-Virus

Durch den Austausch von Gensegmenten zwischen einem saisonalen und einem aviären H5N1-Virus könnte sich, wenn diese beiden Influenzaviren gleichzeitig einen Menschen infizieren, ein Mosaikvirus entwickeln, welches z. B. Anteile des

H5N1-Vogelgrippevirus und Anteile des saisonalen humanadaptierten H1- oder H3-Virus trägt. Dieses Virus kann dann äußerlich einem H5N1-Virus gleichen (und ist daher in der Population immunologisch unbekannt), aber die Fähigkeit besitzen, sich effizient im Menschen zu vermehren. Bei mangelnder Immunität in der Bevölkerung könnte sich dieses Mosaikvirus mit der Pathogenität, die dem Influenzavirus eigen ist, verbreiten. Mit dem üblichen Impfstoff gegen die saisonale Influenza Geimpfte sind möglicherweise partiell gegen ein solches Mosaikvirus geschützt.

2 Saisonale Influenza

2.1 Klinische Symptome und Diagnose

Influenzaviren werden hauptsächlich durch Tröpfchen- und Schmierinfektionen übertragen. Die typische Inkubationszeit beträgt ein bis vier Tage. Erwachsene können vom Tag vor Symptombeginn bis ungefähr fünf Tage nach Beginn der Krankheit ansteckend sein, Kinder mehr als zehn Tage. Immunsupprimierte Patienten können das Virus Wochen oder Monate ausscheiden (3). Wesentliche Überträger von Influenzaviren sind Kinder.

Die Influenza beginnt typischerweise abrupt mit hohem Fieber, Frösteln, Abgeschlagenheit, Kopf-, Rücken- und Gliederschmerzen, die zusammen mit Zeichen einer respiratorischen Erkrankung auftreten, wie z. B. Husten und Halsschmerzen.

Nur etwa eine von zwei Infektionen führt auch zu einer Erkrankung. Das klinische Bild reicht von symptomarmen Formen über primäre Influenzapneumonien bis hin zu schwersten toxischen Verläufen mit tödlichem Ausgang. Bei Kindern kommt es häufig zu einer Otitis media, Übelkeit und Erbrechen.

Patienten mit einer unkomplizierten Influenza erholen sich meist nach ungefähr fünf Tagen, obwohl die Krankheit auch eine Woche oder länger anhalten kann. Bei einigen Patienten persistieren Müdigkeit oder schnelle Ermüdbarkeit über mehrere Wochen.

Komplikationen können in jedem Lebensalter auftreten, betreffen jedoch vorrangig Personen mit Grundkrankheiten, wie z. B. chronische kardiovaskuläre oder pulmonale Krankheiten, Diabetes mellitus, Nierenkrankheiten, Immundefekte etc. sowie ältere Menschen (> 60 Jahre).

Häufigste Komplikation sind Pneumonien durch bakterielle Superinfektion, meist verursacht durch *Streptococcus pneumoniae*, aber auch durch *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* u. a. (4; 5). >

Seltene Komplikationen sind das Reye-Syndrom (akute Enzephalopathie in Kombination mit fettiger Degeneration der Leber insbesondere bei Einnahme von Salizylaten), Myokarditiden, Perikarditiden, Myositiden bis zur Rhabdomyolyse (6–8), toxisches Schocksyndrom (9; 10) sowie Enzephalitis (11) und/oder Meningitis ([12]; Übersicht bei [13]).

Klinische Symptome allein sind für die Diagnose oder den Ausschluss einer Influenza nicht hinreichend, da sie auch bei anderen Erkältungskrankheiten auftreten. Für eine Diagnose sollten aktuelle epidemiologische Daten zur Aktivität der Influenza in der entsprechenden Region mit in Betracht gezogen werden, wie sie für Deutschland z. B. auf der Web-Site der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) beim Robert-Koch-Institut (<http://influenza.rki.de>)¹ und für Europa z. B. auf der Web-Site der „European Influenza Surveillance Scheme“ (<http://www.eiss.org/index.cgi>) erhältlich sind.

Bei unkomplizierten grippeartigen Erkrankungen sind Erregerbestimmungen nicht notwendig. Aus epidemiologischen Gründen und im Einzelfall kann der Virus- oder Antigennachweis aus Rachenspülwasser bzw. -abstrich bei jüngeren Kindern in den ersten drei Krankheitsstagen indiziert sein (zur Kultivierung in Zellkultur möglichst gekühlter Transport in einem geeigneten Transportmedium). Die Anzüchtung gelingt in zwei bis sechs Tagen. Der Nachweis viraler RNA mit Hilfe der PCR ist zuverlässig und schnell, bleibt in der Regel jedoch Speziallabors vorbehalten.

Mit Schnelltests, basierend auf monoklonalen Antikörpern, lassen sich Influenza-A- und -B-Virusantigene mit einer Sensitivität und Spezifität von ca. 40–100 % bzw. 52–100 % innerhalb von 30 Minuten nachweisen (14–16). Der Nutzen von Schnelltests ist im Verlauf einer Influenzasaison unterschiedlich zu bewerten und z. B. vom Alter der Patienten und der Prävalenz der Influenza in der Umgebung abhängig (17). Stellen sich Patienten außerhalb einer Influenzaepidemie mit grippeähnlichen Symptomen vor, kann die Durchführung eines Schnelltests sinnvoll sein, wenn sich daraus therapeutische Konsequenzen ergeben (17; 18).

Der serologische Antikörpernachweis mit einem Titeranstieg nach zehn bis vierzehn Tagen ist für die Akutdiagnostik wenig hilfreich (14; 19).

Eine Falldefinition der Influenza, die klinische, labordiagnostische und epidemiologische Kriterien berücksichtigt, ist

auf der Homepage des Robert Koch-Instituts abrufbar (20).

Behandlungsindikation

Die geschilderte Symptomatik in Verbindung mit Influenza-Aktivität in der Umgebung machen eine Influenzaerkrankung wahrscheinlich, und die Patienten können bei entsprechender Indikation ggf. empirisch mit antiviralen Arzneimitteln behandelt werden (17; 21; 22).

Meldepflicht

Namentliche Meldepflicht gemäß § 7 IfSG besteht für den direkten Nachweis von Influenzaviren (innerhalb von 24 Stunden). Nach § 11 werden die an das Gesundheitsamt gemeldeten Fälle an die zuständigen Landesbehörden und das Robert Koch-Institut übermittelt.

2.2 Impfung der Bevölkerung zur Prävention der saisonalen Influenza

Zusammensetzung saisonaler Influenzaimpfstoffe

Nahezu alle der derzeit verfügbaren saisonalen Influenzaimpfstoffe beruhen auf sehr sicheren, modernen Spalt- und Untereinheiten-Impfstoffen. Sie enthalten drei verschiedene Antigenkomponenten zu je 15 µg Hämagglutinin (HA)-Oberflächenglykoprotein der drei zirkulierenden humanpathogenen Influenza-Wildtypviren (H3N2, H1N1 und B). Schützende Immunität, insbesondere bei Personen mit einem erhöhten Gesundheitsrisiko im Zusammenhang mit einer Influenza, wird über die jährliche Wiederimpfung mit einem saisonal angepassten Impfstoff erreicht.

Wer soll wogegen geimpft werden?

Die Influenza bedeutet für Ältere (> 60 Jahre) und für chronisch Kranke aller Altersgruppen (Kinder und Erwachsene) eine potenzielle Lebensgefahr. Hieraus ergibt sich die Indikation für eine Impfung gegen Influenza und Pneumokokkeninfektion mit möglichst breiter Anwendung bei folgenden Personengruppen:

- Ältere > 60 Jahre, insbesondere Bewohner von Senioren- und Pflegeheimen,
- Chronisch Kranke aller Altersgruppen, z. B. Patienten mit Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, der Atmungsorgane, des Stoffwechsels einschließlich Diabetes mellitus, des Zentralnervensystems, der Nieren, der Leber, des Magen-Darm-Traktes, des rheumatischen und autoimmun Formenkreises einschließlich multipler Sklerose sowie Patienten mit Malignomen und Patienten ohne Milz.

Außerdem ergibt sich die Indikation für eine Influenzaimpfung bei folgenden Personengruppen mit erhöhter Infektionsgefahr bzw. mit erhöhtem Risiko, zur Verbreitung der Infektion beizutragen:

- Personen, die in der ambulanten und stationären Patientenbetreuung und Pflege tätig sind,
- Personen mit Kontakt zu größeren Menschenansammlungen, z. B. Beschäftigte des öffentlichen Verkehrs, der Polizei, der Feuerwehr und der Bundeswehr.

Experten aus Japan und den USA weisen **jungen Kindern** eine besondere Bedeutung bei der Entstehung und Ausbreitung einer Influenzaepidemie zu. Die Hospitalisierungsrate während einer Influenzaepidemie liegt bei Säuglingen und Kleinkindern tatsächlich in der gleichen Größenordnung wie bei Älteren. In den USA gilt deshalb ab Oktober 2004 die Empfehlung einer jährlichen Influenzaimpfung für alle Kinder im Alter zwischen 6 und 23 vollendeten Lebensmonaten (Advisory Committee on Immunization Practices – ACIP – 2003). Die deutsche Ständige Impfkommission wird aufgefordert, unter kritischer Bewertung der derzeitigen Influenzagefährdung zu dieser Frage eine Stellungnahme abzugeben.

Auch im Rahmen der Vorsorge gegen eine mögliche Influenzapandemie (s. u.) ist eine umfassende Umsetzung der gültigen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission für Impfungen gegen Influenza und Pneumokokkeninfektionen (23) vordringlich. Bisher werden diese Impfempfehlungen in Deutschland unzureichend befolgt.

Warum soll gegen Influenza und Pneumokokken geimpft werden, obwohl es noch keinen Impfstoff gegen ein mögliches humanes Pandemievirus gibt?

Die Influenzaimpfung schützt vor den aktuellen Influenzaviren A und B. Darüber hinaus könnte die Impfung – sollte es zu einer Ausbreitung des Erregers der Vogelgrippe Influenzavirus H5N1 in Deutschland kommen – eine mögliche Doppelinfection verhüten. Sie wäre von Vorteil, indem sie vor den bekannten Influenzaviren schützt und die potenzielle Bildung einer neuen, möglicherweise gefährlicheren Virusmutante im Patienten verhindern könnte.

Pneumokokken sind häufige Ursachen einer Lungenentzündung im Zuge einer Influenza. Pneumokokken weisen europaweit eine zunehmende Antibiotikaresistenz auf. Die Pneumokokkenimpfung schützt den Impfling vor einer solchen Pneumonie und trägt damit während einer Influenzaepidemie nachweislich zur Senkung der influenzabedingten Übersterblichkeit bei. ▷

¹ Laut Homepage der AGI wird deren Arbeit von vier pharmazeutischen Herstellern von Influenza-Impfstoffen finanziell unterstützt.

Wann soll geimpft werden?

Impfungen gegen Influenza- und Pneumokokkeninfektionen können gleichzeitig (synchron) an verschiedenen Körperregionen verabfolgt werden. Präepidemische Impftermine liegen in aller Regel zwischen September und Januar (vielleicht auch noch Februar). Je später der Impftermin gewählt wird, desto länger ist mit einem wirkungsvollen Impfschutz zu rechnen. Angesichts der kurzen Inkubationszeit einer Influenza ist eine postexpositionelle Impfung nicht erfolgversprechend und deshalb nicht sinnvoll. Durch wiederholte Impfungen mit dem gleichen Impfstoff ist eine Booster-Reaktion zu erwarten.

Falsche Kontraindikationen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Keine Kontraindikationen gegen eine Impfung sind u. a. banale Infekte (auch mit subfebrilen Temperaturen $\leq 38,5$), Krampfanfälle in der Familienanamnese oder Fieberkrämpfe beim Impfling, Ekzeme, chronische Krankheiten sowie die Behandlung mit Antibiotika, lokal wirksamen steroidhaltigen Präparaten und niedrig dosierten Steroiden (23).

Bei Influenzaimpfungen treten als unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) häufig Lokalreaktionen und systemische Reaktionen mit z. B. Fieber, Unwohlsein und Müdigkeit auf. Auch allergische Reaktionen kommen vor.

Selten kommt es zu vorübergehenden Thrombozytopenien und sehr selten zu Vaskulitiden oder neurologischen Erkrankungen, wie z. B. Enzephalomyelitis und Neuritis einschließlich Guillain-Barré-Syndrom (24).

2.3 Antivirale Arzneimittel zur Therapie und Prävention der saisonalen Influenza

In der Behandlung und zur Prävention der Influenza sind die Adamantane Amantadin und Rimantadin sowie die Neuraminidase-Inhibitoren Zanamivir und Oseltamivir prinzipiell wirksam. Antivirale Arzneimittel können eine Schutzimpfung nicht ersetzen, sind jedoch zusätzlich zur Schutzimpfung wirksam.

In Deutschland sind verschiedene Amantadin enthaltende Arzneimittel sowohl für die Behandlung des M. Parkinson als auch zur Prophylaxe und Therapie der Influenza A (ab dem fünften Lebensjahr) zugelassen. Rimantadin ist nicht zugelassen.

Die Einnahme von Amantadin, das nur gegen Influenza A wirksam ist, ist mit verschiedenen schweren UAW assoziiert (s. Kapitel 2.3.5). Außerdem kommt es zu

einer raschen Resistenzentwicklung, die den therapeutischen Nutzen limitiert. Grundsätzlich ist sein Einsatz jedoch zur Prophylaxe und Therapie während einer Epidemie möglich (25).

Im Unterschied dazu ist die Einnahme von Neuraminidase-Inhibitoren nach bisherigen Erkenntnissen mit deutlich weniger UAW und einer geringeren Resistenzentwicklung verbunden (26).

Zanamivir-enthaltende Arzneimittel sind zur Therapie der Influenza A und B bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab zwölf Jahren) zugelassen (nicht zur Prophylaxe). Zanamivir steht nur als Pulver zur Verfügung, das mit einem Inhalationsgerät durch den Mund inhaliert wird. Ergebnisse einer Studie deuten darauf hin, dass Fehlgebrauch bei älteren Menschen häufig ist (27).

Oseltamivir ist oral als Kapsel oder Suspension anwendbar. Die Indikation umfasst die Therapie (ab einem Jahr) und sowohl die postexpositionelle als auch – in Ausnahmefällen (Mangel an geeignetem Impfstoff, Pandemie) – die saisonale Prophylaxe (ab 13 Jahren) der Influenza A und B.

2.3.1 Wirkmechanismen

Amantadin hemmt die Vermehrung des Influenza-A-Virus durch Hemmung der intrazellulären Virusgenomfreisetzung („uncoating“). Zanamivir und Oseltamivir sind Neuraminidase-Inhibitoren, welche die Freisetzung von neuen Influenza-A- und -B-Viruspartikeln von den infizierten Zellen und dadurch die Ausbreitung der Infektion im Körper hemmen (26).

2.3.2 Prophylaktische Wirksamkeit von Amantadin und Neuraminidase-Inhibitoren

Zur prophylaktischen Wirksamkeit von Amantadin wurden einige Studien während der Pandemien 1968/1969 und 1977/1978 durchgeführt (28–30). Sie zeigten, dass eine drei- bis siebenwöchige Einnahme von Amantadin die Serokonversion um 20–50 % vermindert, während das Auftreten klinischer Symptome um ungefähr 70 % reduziert wird.

Für Zanamivir und Oseltamivir haben verschiedene große kontrollierte Studien gezeigt, dass sie bei Gesunden sowohl in der postexpositionellen (31–37) als auch in der saisonalen Prophylaxe (38; 39) wirksam sind. Die Gabe von Oseltamivir und Zanamivir bewirkt eine relative Risikoreduktion von 70–90 %, an einer Influenza zu erkranken, wenn es vor oder nach Kontakt mit Influenza-A- oder -B-Viren eingesetzt wird (40). Zanamivir ist in Deutschland allerdings zur Prophylaxe nicht zugelassen.

Soweit bekannt, wird die spezifische Antikörperproduktion durch die Gabe von Neuraminidase-Inhibitoren nicht statistisch signifikant beeinträchtigt (41; 42).

Eine Influenzaphylaxe mit antiviralen Arzneimitteln ist ohne die Berücksichtigung epidemiologischer Daten nicht sinnvoll. Sie kann ggf. bei folgenden Personen angezeigt sein:

- Personen mit einem hohen Risiko für Komplikationen der Influenza, die nach Beginn der Influenzaaktivität in der Region geimpft wurden (Anwendungsdauer: zehn – vierzehn Tage),

- Personen mit einem hohen Risiko für Komplikationen der Influenza, die nicht geimpft werden können, z. B. aufgrund von Kontraindikationen oder weil kein Impfstoff verfügbar ist (Anwendungsdauer: bis zu sechs Wochen),

- ungeimpfte Personen, die Personen mit einem hohen Risiko für Komplikationen der Influenza versorgen oder engen Kontakt mit ihnen haben, wie z. B. medizinisches Personal oder Familienmitglieder (Anwendungsdauer unklar),

- Personen mit erworbener oder angeborener Immunschwäche, die nach einer Influenzaimpfung voraussichtlich nur unzureichend Antikörper bilden; unter enger Überwachung z. B. bei Patienten mit einer fortgeschrittenen HIV-Erkrankung (Anwendungsdauer: bis zu sechs Wochen).

2.3.3 Therapeutische Wirksamkeit

Wird die Therapie bei ansonsten gesunden Personen innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Erkrankung begonnen, reduziert Amantadin die Dauer der Symptome einer unkomplizierten Influenza A und Zanamivir und Oseltamivir die Dauer der Symptome einer Influenza A und B, verglichen mit Placebo, um ungefähr einen Tag (25; 40; 43–50).

Bei älteren und chronisch kranken Patienten ist die Wirksamkeit und Sicherheit der Neuraminidase-Inhibitoren nicht gesichert (51–53).

Zur Reduktion von Komplikationen, insbesondere bei Patienten mit hohem Risiko, liegen nur wenige Daten vor (54–59). Ergebnisse einer Studie zeigten unter Oseltamivir im Vergleich zu Placebo eine Reduktion von Komplikationen der Atemwege, Gebrauch von Antibiotika und Hospitalisationen, dies auch bei Risikopatienten (59).

Bei Kindern ist die Wirksamkeit der Neuraminidase-Inhibitoren mit der bei Erwachsenen vergleichbar (Reduktion der Krankheitsdauer um ungefähr einen Tag) (46). Oseltamivir verringert außerdem die Anzahl der Komplikationen, insbesondere der Otitis media (46; 60; 61).

Für Kinder mit einem hohen Risiko für Komplikationen liegen für Zanamivir keine Daten vor. Für asthmatische Kinder, die mit Oseltamivir behandelt wurden, ergab sich keine statistisch signifikante Verringerung der Krankheitsdauer (46; 61).

Aufgrund des klinischen Bildes wurde in Studien zur Wirksamkeit von Oseltamivir die Diagnose einer Influenza in 60–70 % der Fälle korrekt gestellt (52). Es ist davon auszugehen, dass in der Routinepraxis die Diagnose weitaus seltener richtig gestellt wird und Infekte behandelt werden, die nicht durch Influenzaviren hervorgerufen werden und bei denen Oseltamivir wirkungslos ist.

In den meisten Fällen ist die Influenza eine selbstlimitierende Erkrankung, bei der eine unterstützende und symptomatische Therapie ausreichend ist. Immunkompetente Patienten oder Patienten, bei denen der Beginn der klinischen Symptomatik länger als zwei Tage zurückliegt, sollten nicht antiviral behandelt werden. Eine Therapie mit Neuraminidase-Inhibitoren kann bei Patienten mit Risiko (z. B. mit chronischen Grundkrankheiten wie Lungen-, Herz-, Leber- und Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus), älteren Patienten und Personen mit Kontakt zu Risikopatienten angezeigt sein, wenn eine Impfung nicht möglich oder nicht effektiv war.

Im Therapiehinweis des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen zu Oseltamivir wird darauf hingewiesen, dass Neuraminidase-Inhibitoren nicht von wesentlicher Bedeutung bei einer typischen Influenzasaison sind, ihr Einsatz jedoch z. B. bei einer rasch auftretenden Pandemie angezeigt sein kann (22).

2.3.4 Dosierungen

Angaben zu empfohlenen Dosierungen antiviraler Arzneimittel für Prophylaxe und Therapie der Influenza sind in *Tabelle 1* dargestellt.

Eine Therapie mit Amantadin und den Neuraminidase-Inhibitoren sollte so schnell wie möglich nach Einsetzen der Symptome, auf jeden Fall innerhalb von 48 Stunden begonnen werden, danach ist eine Gabe nicht mehr sinnvoll.

Die gleichzeitige Verabreichung von Probenecid führt über eine reduzierte Ausscheidung zu einem etwa zweifachen Konzentrationsanstieg des systemisch verfügbaren aktiven Metaboliten von Oseltamivir (51; 64; 65). Es war deswegen angesichts der Lieferengpässe von Tamiflu® vorgeschlagen worden, Probenecid einzunehmen, um dessen Wirkung zu „strecken“. Aufgrund der Gefahr von UAW durch Probenecid und der möglichen Interaktionen mit weiteren Arzneimitteln, die vor allem ältere Patienten einnehmen dürften, wird von einer gleichzeitigen Einnahme abgeraten.

2.3.5 Kontraindikationen, Wechselwirkungen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Amantadin

Kontraindikationen sind u. a. verschiedene kardiale Erkrankungen wie Kardiomyopathien, Myokarditiden und unterschiedliche Herzrhythmusstörungen. Die gleichzeitige Anwendung von Amantadin mit anderen Arzneimitteln, für die

eine Verlängerung des QT-Intervalls bekannt sind, wie z. B. bestimmte Antiarrhythmika (u. a. Chinidin, Amiodaron, Sotalol), bestimmte Antidepressiva (z. B. Amitriptylin), bestimmte Makrolidantibiotika (z. B. Erythromycin), ist ebenfalls kontraindiziert.

UAW, die bei Anwendung von Amantadin zur Grippeprophylaxe häufig auftreten, sind Schwindel, Nervosität, Gedächtnis-, Konzentrations- und Schlafstörungen sowie gelegentlich Stimmungsveränderungen, Albträume und Wahrnehmungen. Sehr selten wurde über Suizidversuche bei mit Amantadin behandelten Patienten berichtet (62).

Zanamivir

Zanamivir ist insgesamt gut verträglich. Allerdings wurde von Patienten berichtet, die nach der Anwendung von Zanamivir einen akuten Bronchospasmus und/oder eine akute Verminderung der Lungenfunktion entwickelten. Betroffen sind auch Patienten ohne Atemwegserkrankung in der Vorgeschichte. Bei Patienten mit schwerem Asthma bronchiale oder COPD sollte eine Behandlung mit Zanamivir nur nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung und unter enger klinischer Überwachung stattfinden (53; 66).

Bisher gibt es keinen Hinweis auf klinisch relevante Wechselwirkungen (53).

Oseltamivir

Auch Oseltamivir wird insgesamt gut vertragen (52). Zu den häufigsten UAW gehören gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Bauch-

Tabelle 1

Empfohlene Dosierungen antiviraler Arzneimittel zur Therapie und Prophylaxe der Influenza (51; 53; 62)

Wirkstoff	Arzneimittel	Dosierung	Anwendungsdauer	Bemerkungen
Amantadin	Generika	Prophylaxe und Therapie Kinder ab 5 Jahren: 1 × 100 mg pro Tag Kinder ab 10 Jahren oder ab 45 kg Körpergewicht: 2 × 100 mg pro Tag Erwachsene bis 64 Jahre: 2 × 100 mg pro Tag Erwachsene ab 65 Jahren: 1 × 100 mg pro Tag	Prophylaxe: 10 Tage, bei wiederholter Exposition vorbeugende Verabreichung über 3 Monate. Therapie: Beendigung der Behandlung, sobald klinisch möglich, typischerweise nach 3–5 Tagen oder 24–48 Stunden nach Verschwinden der Symptome (63).	Nur bei Influenza A wirksam! Dosisreduktion in Abhängigkeit von der Kreatinin-Clearance.
Oseltamivir	Tamiflu®	Therapie Erwachsene, Jugendliche ab 13 Jahren und Kinder ab 40 kg Körpergewicht: 2 × 75 mg pro Tag Kinder ab 1 Jahr: ≤ 15 kg 2 × 30 mg pro Tag > 15 kg bis 23 kg 2 × 45 mg pro Tag > 23 kg bis 40 kg 2 × 60 mg pro Tag Prophylaxe Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren: 1 × 75 mg pro Tag	Therapie: 5 Tage. Postexpositions-Prophylaxe: mindestens 7 Tage. Saisonale Prophylaxe: bis zu 6 Wochen.	Dosisreduktion in Abhängigkeit von der Kreatinin-Clearance.
Zanamivir	Relenza®	Therapie Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene: 2 × 2 Hub pro Tag	5 Tage	Inhalative Bronchodilatoren ggf. vor Zanamivir anwenden. Keine Dosisanpassung bei Leber-, Niereninsuffizienz oder älteren Patienten notwendig.

schmerzen, die bei ungefähr 8 % der Patienten auftreten, aber unter fortgesetzter Therapie meist vorübergehend sind. Im Zusammenhang mit der Einnahme von Oseltamivir wurde von Todesfällen und Suizidalität bei Kindern berichtet (67; 68). Nach Einschätzung der FDA zeigte sich jedoch keine kausale Verbindung (69).

Wie bei Zanamivir gibt es auch bei Oseltamivir bisher keinen Hinweis auf klinisch relevante Wechselwirkungen (51).

2.3.6 Resistenzbildungen

Ein wesentlicher Vorteil der Neuraminidase-Inhibitoren gegenüber Amantadin besteht darin, dass sich Resistenzen deutlich seltener ausbilden.

Das Auftreten Amantadin-resistenter Viren ist bekannt und kommt zunehmend häufiger vor (70–72). Amantadin-resistente Viren sind ihrerseits pathogen und bei der Infektion einer weiteren Person nicht mehr mit Amantadin behandelbar. Dies ist vor allem unter dem Gesichtspunkt von Bedeutung, dass Amantadin enthalten, in mehreren Ländern ohne Verschreibung erhältlich sind (73).

Für Zanamivir wurden Resistenzentwicklungen *in vitro* nachgewiesen (74–76), nicht jedoch während einer Therapie (77).

Gegenüber Oseltamivir-carboxylat, dem aktiven Metaboliten von Oseltamivir, fand man in klinischen Studien bei natürlich erworbener Infektion bei 0,34 % (4/1177) der Erwachsenen und bei 4,5 % (17/374) der Kinder vorübergehend Influenza-A-Viren mit verminderter Neuraminidase-Empfindlichkeit. Kreuzresistenz mit Zanamivir wurde *in vitro* beobachtet. Influenza-B-Neuraminidase mit reduzierter Empfindlichkeit ist weder in Zellkulturen noch in klinischen Studien nachgewiesen worden (51). Unter Oseltamivirbehandlung entwickelten sich bei acht von fünfzig Kindern resistente Viren (78).

Bis jetzt wurde keine Mensch-zu-Mensch-Übertragung eines Oseltamivir-resistenten Virus bestätigt, die für die Zukunft natürlich nicht auszuschließen ist (26).

2.3.7 Kosten

Wirkstoff	Arzneimittel	Dosierung	Kosten (€)
Amantadin	Generika	Erwachsene ≤ 65 Jahre 2 × 100 mg pro Tag über 10 Tage	ab 13,04
Oseltamivir	Tamiflu®	Erwachsene: 1 × 75 mg pro Tag für mindestens 7 Tage	ab 32,70

Stand: Lauer-Taxe vom 15. 10. 2005

Wirkstoff	Arzneimittel	Dosierung	Kosten (€)
Influenza-impfstoff	z. B. Influvac®	1 Fertigspritze à 0,5 ml	15,79
Amantadin	Generika	Erwachsene ≤ 65 Jahre 2 × 100 mg pro Tag über 3 Monate	ab 117,36 (für 90 Tage)
Oseltamivir	Tamiflu®	Erwachsene: 1 × 75 mg pro Tag über bis zu 6 Wochen	ab 130,80 (für 40 Tage)

Stand: Lauer-Taxe vom 15. 10. 2005

Wirkstoff	Arzneimittel	Dosierung	Kosten (€)
Amantadin	Generika	2 × 100 mg pro Tag für 5 Tage	ab 13,04
Zanamivir	Relenza®	2 × 2 Hub pro Tag für 5 Tage	ab 28,65
Oseltamivir	Tamiflu®	2 × 75 mg pro Tag für 5 Tage	ab 32,70

Stand: Lauer-Taxe vom 15. 10. 2005

2.3.8 Generelle symptomatische Therapie der Influenza

Andere Maßnahmen zur Behandlung der Influenza schließen die symptomatische Therapie von Fieber, Kopf- und Muskelschmerzen mit Paracetamol ein. Der Gebrauch von Salizylaten sollte wegen der Gefahr eines Reye-Syndroms vermieden werden, besonders bei Kindern und Jugendlichen (79; 80). Die Patienten sollten zum Trinken angehalten werden und bis zur vollständigen Genesung ruhen.

Eine antibiotische Therapie sollte nur bei bestimmten Komplikationen der Influenza, wie z. B. einer bakteriellen Pneumonie eingesetzt werden (zum weiteren Procedere siehe z. B. [81]).

3 Infektionen mit aviären Influenza-A-Viren bei Menschen (H5N1, Vogelgrippe)

3.1 Symptomatik und Diagnostik

Infektionen des Menschen mit aviären Influenza-A-Viren (Subtypen H5N1, H7N7)

können zu Erkrankungen mit lebensbedrohlichem Verlauf führen. Im Vordergrund stehen hierbei Infektionen mit dem Virus des Subtyps H5N1.

Die Inkubationszeit der aviären Influenza A(H5N1) ist möglicherweise länger als bei anderen bekannten Influenzainfektionen. Das klinische Bild ist meist gekennzeichnet durch hohes Fieber, Husten und Atemnot, außerdem kommt es auch zu Durchfall, Erbrechen, Bauchschmerzen, pleuritischen Schmerzen sowie Nasen- und Zahnfleischbluten. Als auffällige Laborwerte finden sich häufig u. a. eine Leuko-, Lympho- und Thrombopenie. Fast alle Patienten haben eine klinisch manifeste Lungentzündung, die dann oft zu einem Lungenversagen und zum Tod führt. Es kommen aber auch asymptomatische und atypische Verläufe vor (82–91).

Die Sterblichkeit hospitalisierter Patienten ist hoch, die Mortalität der Infizierten insgesamt dürfte deutlich niedriger sein (86).

Sobald sich ein Patient mit oben aufgeführten Symptomen vorstellt, sollte eine Reiseanamnese erhoben werden. Wenn er sich in einem Gebiet mit bekannten Erkrankungen durch Influenza A(H5N1) bei Vögeln aufgehalten hat, sollte überprüft werden, ob die Faldefinition (92) für einen Verdachtsfall von aviärer Influenza A(H5N1) erfüllt ist. Für die Faldefinition sind das klinische Bild und die epidemiologische Exposition abzuklären.

Klinische Kriterien, die alle erfüllt sein müssen, sind (1) akuter Krankheitsbeginn, (2) Fieber (> 38 °C) und (3) Husten oder Dyspnoe (bzw. Tod durch unklare respiratorische Erkrankung). Außerdem muss die epidemiologische Exposition positiv bewertet sein, z. B. durch Aufenthalt in einem zoonotisch betroffenen Gebiet mit direktem Kontakt zu lebenden oder toten Tieren oder durch direkten Kontakt mit einem Menschen mit einer labordiagnostisch nachgewiesenen Infektion. Auch Federn und Vogelprodukte gelten ggf. als infektiös. Influenzaviren sind thermisch leicht inaktivierbar, sodass erhitzte Lebensmittel als frei von infektiösen Viren anzusehen sind (93).

Empfehlungen zur Diagnostik und für das Management von Personen mit Verdacht auf aviäre Influenza A (H5N1)

wurden vom Robert Koch-Institut (94; 95) und von der WHO (96) zusammengestellt.

Bei Vorliegen der in der Falldefinition aufgeführten Kriterien sollte unbedingt eine labordiagnostische Abklärung erfolgen. Leitlinien zur Gewinnung von Proben für eine Labordiagnose der aviären Influenza hat die WHO herausgegeben (97).

Das Risiko nosokomialer Erkrankungen für medizinisches Personal wird zur Zeit als gering eingeschätzt (98; 99). Aufgrund der genetischen Variabilität der Influenzaviren sollten Schutzmaßnahmen dennoch unbedingt eingehalten werden.

3.2 Therapie mit antiviralen Arzneimitteln

Wie bei anderen Influenza-A-Virus-Erkrankungen sind auch bei H5N1-Infektionen prinzipiell Adamantane, z. B. Amantadin, und die Neuraminidase-Inhibitoren Oseltamivir und Zanamivir wirksam (siehe 2.3).

Laborversuche lassen jedoch vermuten, dass Influenzaviren vom Subtyp H5N1 gegen Amantadin primär resistent sind (100).

Hinweise auf eine primäre Resistenz gegen die Neuraminidase-Inhibitoren liegen nicht vor, Untersuchungen bei Mäusen deuten auf deren Wirksamkeit (101; 102).

Unter Gabe von Oseltamivir in prophylaktischer Dosierung wurde allerdings bei einem 14-jährigen vietnamesischen Mädchen ein H5N1-Virus isoliert, das gegen Oseltamivir resistent ist. Es hatte sich möglicherweise bei seinem Bruder angesteckt, den es gepflegt hatte (103).

Von der WHO wird zurzeit empfohlen, Patienten mit Verdacht auf eine Influenza-A (H5N1)-Infektion sofort mit einem Neuraminidase-Inhibitor zu behandeln (86). Die optimale Behandlungsdauer und -dosis ist unklar (86). Die Erfahrung ist insgesamt noch sehr begrenzt.

3.3 Prävention der Infektion mit aviären Influenza-A-Viren

Zurzeit gibt es keinen Impfstoff gegen Infektionen mit aviären Influenza-A-Viren wie H5N1.

Von der WHO wird eine postexpositionelle Prophylaxe mit 75 mg Oseltamivir einmal täglich über sieben bis zehn Tage für medizinisches Personal und Haushaltsmitglieder und die Beachtung verschiedener hygienischer Maßnahmen empfohlen (86).

4 Besondere Herausforderungen durch eine Influenza-Pandemie

Im Falle einer Pandemie mit einem mutierten Influenzavirus ergibt sich eine Situation, in der die gesamte Bevölkerung immunologisch nicht auf den neuen Erreger vorbereitet ist. Das Ausmaß der Betroffenheit wird erst abschätzbar sein, nachdem das pandemische Virus identifiziert ist und erste Erfahrungen zu seiner Virulenz und Pathogenität vorliegen. Die Folgen für die deutsche Bevölkerung werden aber auch davon abhängen, wie weit Vorbereitungen für ein möglicherweise eintreffendes Worst-case-Szenario getätigt wurden. Dazu gibt der Pandemieplan im Teil II (Konzepte und Analysen) richtungsweisende Aufschlüsse. So ist es beispielsweise nicht ausgeschlossen, dass in den von einer Pandemie betroffenen Regionen die Funktionsfähigkeit nicht nur der Gesundheitseinrichtungen gefährdet ist, sondern auch das Wirtschaftsleben und die öffentliche Ordnung insgesamt.

Im Falle einer Pandemie wird die Kapazität von Krankenhäusern möglicherweise bald ausgeschöpft sein und die Versorgung der Erkrankten den ambulant tätigen Ärztinnen und Ärzten obliegen. Es ist deshalb notwendig, dass sich insbesondere niedergelassene Allgemeinmediziner, Internisten und Pädiater auf diese Situation einstellen und Vorbereitungen treffen. Alle Patienten und deren Angehörige werden genaue Informationen brauchen.

Da aller Wahrscheinlichkeit nach auch Mitarbeiter erkranken werden, sollte überlegt werden, wie die Praxis mit reduziertem Personal geführt werden kann.

Außerdem sollte die Frage geklärt werden, wie die reguläre Betreuung von Patienten mit sonstigen Krankheiten weiter gesichert und deren Risiko eines Kontaktes mit infektiösen Patienten in der Praxis verringert werden kann (104). Einige Empfehlungen zum infektionshygienischen Management finden sich weiter unten im Text unter Abschnitt 5.

Aus Sicht der deutschen Ärzteschaft sind dabei Vorüberlegungen zu treffen, die notwendigerweise Worst-case-Szenarien mit einschließen, jedoch nicht als Panikmache verstanden werden dürfen.

4.1 Symptomatik und Diagnostik

Natürlich kennt heute noch niemand das klinische Bild der Erkrankung, die durch ein Pandemievirus hervorgerufen würde. Wahrscheinlich wird sie sich u. a. mit den typischen Symptomen einer Influenza

präsentieren (plötzlich einsetzendes hohes Fieber mit Kopf-, Rücken- und Gliederschmerzen und Zeichen einer Erkrankung der Atemwege, s. 2.1) und klinisch von einer saisonalen Influenza nicht sicher zu unterscheiden sein. Eventuell werden auch andere Symptome im Vordergrund stehen, wie z. B. Diarrhöen. Vermutlich werden auch atypische und asymptomatische Verläufe vorkommen.

Während bei der saisonalen Influenza vornehmlich Kinder und ältere Menschen besonders von den Komplikationen betroffen sind, können bei einer Pandemie möglicherweise auch andere Alters- und Personengruppen schwer erkranken, wie z. B. ansonsten gesunde Erwachsene.

Epidemiologische Daten müssen für die Stellung der Diagnose berücksichtigt werden. Eine laborgestützte Sicherung der Diagnose wird zur Erkennung erster Erkrankungsfälle und deren Abgrenzung von der saisonalen Influenza und anderen Erkrankungen insbesondere zu Beginn einer Pandemie empfohlen, jedoch nicht mehr, sobald die Verbreitung des verursachenden Virus in der Bevölkerung gesichert ist.

4.2 Prävention

4.2.1 Pandemische Influenzaimpfstoffe

Impfstoffe zum Schutz der Bevölkerung vor Influenza-Pandemieviren werden sich von den bisher zugelassenen saisonalen Influenzaimpfstoffen unterscheiden. Ein pandemischer Influenzaimpfstoff muss vor allem folgende Punkte berücksichtigen:

- Pandemische Impfstoffe enthalten nur eine Komponente anstelle von drei Komponenten in interpandemischen Impfstoffen.

- Pandemische Impfstoffe werden in einer immunologisch „naiven“ Population eingesetzt. Um dennoch einen ausreichenden Schutz zu erzeugen, müssen besondere Maßnahmen ergriffen werden, z. B.

- a) Erhöhung des Antigengehaltes,
- b) Einsatz eines Adjuvans,
- c) mehrfache Verabreichung.

- Pandemische Impfstoffe sollten möglichst rasch mit hoher Ausbeute produziert werden können.

Arzneimittelrechtlich bedürfen sie einer eigenen Zulassung, da die gegenwärtigen Anforderungen an saisonale Influenzaimpfstoffe im Bezug auf Zusammensetzung, Wirksamkeit und Sicherheit nicht auf die pandemische Situation übertragbar sind. Aus dieser Erkenntnis heraus befasste sich die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) bereits mit der Ent-

wicklung von pandemischen Influenzaimpfstoffen sowie mit geeigneten Mechanismen zur Zulassung dieser Impfstoffe. Im Jahr 2004 wurden zwei Leitfäden verabschiedet (105; 106), die für die zuständigen europäischen Behörden und die Impfstoff-Hersteller die notwendigen wissenschaftlichen und regulatorischen Voraussetzungen schaffen, wirksame pandemische Influenzaimpfstoffe schnellstmöglich zu entwickeln und zuzulassen.

4.2.2 Andere Schutzmaßnahmen

Bei einer Pandemie wird es nach Identifizierung des auslösenden Virus einige Monate dauern, bis ein Pandemievirus-spezifischer Impfstoff zur Verfügung steht. Für diesen Zeitraum müssen alternative Schutzmaßnahmen eingesetzt werden.

Die Empfehlungen zum infektiologischen Management (s. u. Abschnitt 5) stellen eine wichtige und eigenständige Säule der Präventionsmaßnahmen dar. Ein Teil dieser Empfehlungen wird auch Inhalt von Beratungsgesprächen sein, die Ärztinnen und Ärzte mit ihren Patienten oder deren Angehörigen führen müssen.

Die Bevorratung mit antiviralen Arzneimitteln durch die Länder zielt bisher nur auf einen therapeutischen Ansatz. Medikamentöse Prä- und Postexpositionsprophylaxe werden zwar im Pandemieplan Teil II erwähnt, finden aber bisher bei der Bevorratungskonzeption quantitativ keine Berücksichtigung (siehe 4.4.1). Eine Präexpositionsprophylaxe muss jedoch gerade für Personengruppen mit hohem Infektionsrisiko (z. B. Heilberufe oder Mitarbeiter von Institutionen der öffentlichen Ordnung bzw. von versorgungsrelevanten Einrichtungen des Wirtschaftslebens mit jeweils hochgradigen Personenkontakten) ernsthaft in Erwägung gezogen werden. Eine solche Schutzmaßnahme, die eventuell auch als Langzeitprophylaxe anzulegen ist, würde nicht nur den jeweiligen Personen dienen, sie würde vor allem die Patienten- und allgemeine Bevölkerungsversorgung sichern und die Übertragungswahrscheinlichkeit zu gesunden Kontaktpersonen verringern können. Auch ist es denkbar, dass eine Kurzzeitprophylaxe mit antiviralen Arzneimitteln nach Exposition von Kontaktpersonen (Postexpositionsprophylaxe) eine weitere Ausbreitung des pandemischen Infektionsgeschehens verlangsamt.

Medikamentöse Präventionsmaßnahmen setzen jedoch die entsprechende Verfügbarkeit der antiviralen Arzneimittel voraus. Eine Konkretisierung der Konzeption einer präventiven Verwendung von antiviralen Arzneimitteln kann erst entwickelt werden, wenn eine öffentliche Bereitschaft

zur entsprechenden Mittelbereitstellung besteht. Ärztlicherseits können dabei nur die allgemeinen medizinischen Rahmenbedingungen (z. B. Dauer einer Kurz- oder Langzeitprophylaxe) umrissen werden. Nichtmedizinische Zuteilungskriterien zur prophylaktischen Verwendung zugunsten bestimmter Bevölkerungsgruppen gegenüber anderen sind dagegen im politischen Meinungsbildungsprozess zu bestimmen und können keinesfalls von der Ärzteschaft entwickelt werden (vgl. Abschnitt 4.4.2).

4.3 Beurteilung antiviraler Arzneimittel während einer Pandemie

Die Vorteile von Adamantanen in der Pandemiesituation liegen in ihrem vergleichsweise günstigen Preis und ihrer langen Haltbarkeit (mindestens zwei Jahrzehnte). Dagegen stehen ihr relativ ungünstiges UAW-Profil und die vermutlich rasche Entwicklung von Resistenzen unter Therapie. Studien haben gezeigt, dass das H5N1-Virus gegenüber Amantadin resistent ist. Diese Resistenz könnte ebenso bei einem pandemischen Virus vorliegen (107).

Neuraminidase-Inhibitoren haben ein besseres Sicherheitsprofil und verursachen weniger Resistenzentwicklung. Preis und Nachschub sind hier die wesentlichen Einschränkungen.

Während einer Pandemie wird antiviralen Arzneimitteln vor allem in der Periode eine besondere Bedeutung zukommen, bis ein pandemischer Impfstoff hergestellt worden ist. Solange es keinen Impfstoff gibt, werden antivirale Arzneimittel die einzige medizinische Interventionsmöglichkeit sowohl zur Prävention als auch zur Therapie der Influenza sein (107).

Aufgabe von Ärztinnen und Ärzten wird es sein, die Diagnose (s. 4.1) und damit die Indikation zur Gabe von antiviralen Arzneimitteln zu stellen. Angesichts der begrenzten Ressourcen der antiviralen Arzneimittel liegt hier eine besondere Verantwortung. Nach der bisherigen Bevorratungskonzeption sollen die Arzneimittel nur innerhalb der ersten 48 Stunden nach Symptombeginn gegeben werden, da eine spätere Gabe den Krankheitsverlauf vermutlich wenig beeinflusst.

Da das Pandemievirus noch nicht existiert und zwangsläufig keine Daten zur Wirksamkeit antiviraler Arzneimittel gegen diesen Erreger vorliegen, können Aussagen zum Mittel der Wahl nur unter dem Vorbehalt gegeben werden, dass sie aus Erfahrungen in der Behandlung der saisonalen Influenza abgeleitet sind. Voraussichtlich werden Oseltamivir und Zanamivir wirksam sein, die Wirksamkeit von Amantadin ist unwahrscheinlicher. Somit erscheint es notwendig, für die Sicherstellung der Versorgung eines ausrei-

chenden Teils der Bevölkerung mit diesen Wirkstoffen Sorge zu tragen.

Für die antibiotische Behandlung von Superinfektionen gelten auch im Falle einer Pandemie grundsätzlich die Empfehlungen der Leitlinie der AWMF; bei schwereren Erkrankungen sollte wie bei einer *community acquired pneumonia* bei einem Patienten mit Risikofaktoren behandelt werden (z. B. Aminopenicillin plus Betalaktamaseinhibitor), für Einzelheiten siehe (81).

4.4 Handlungsempfehlungen angesichts unzureichender Bevorratung

4.4.1 Knappheit an antiviralen Arzneimitteln

Im Nationalen Influenzapandemieplan wird eine Bevorratung mit antiviralen Arzneimitteln für mind. 20 % der Bevölkerung empfohlen (abgeleitet aus [108]). Dieser Empfehlung sind die nach dem Infektionsschutzgesetz zuständigen Bundesländer, wenngleich unterschiedlich, nicht gefolgt. Auch wenn eine zentrale Übersicht über diese Daten fehlt, spricht vieles dafür, dass eine Bevorratung im Bundesdurchschnitt bei knapp 10 % der Bevölkerung getroffen wurde, wobei die länderspezifischen Schwankungen zwischen 5,6 % und 15 % liegen. Diese Einlagerungsmenge ist allein schon für den therapeutischen Ansatz zu knapp bemessen. Unter Berücksichtigung eines kombiniert präventiv-therapeutischen Ansatzes besteht die Notwendigkeit, die Bevorratung weit höher als für 20 % der Bevölkerung vorzusehen. Nur so kann die Schwelle zur Entwicklung einer unbeherrschbaren Katastrophensituation erhöht werden. Ziel muss es sein, die Bevorratung entsprechend auszubauen.

Diese Forderung ist zu verstehen als Sorge vor einer unvergleichlich hohen gesamtgesellschaftlichen Bedrohung, die nicht zum Gegenstand tagespolitischer Auseinandersetzungen gemacht werden sollte. Die mit dieser Bedrohung zusammenhängenden Unsicherheiten und Verantwortlichkeiten sind nicht zu unterschätzen. Gründe für die bisher unzureichende Bevorratung sind neben finanziellen Restriktionen die Produktionsengpässe der beiden Herstellerfirmen und die schwierige Risikobewertung, die zudem die Unsicherheit auch bei den politischen Entscheidungsträgern erhöht.

4.4.2 Ärztliches Handeln im Umgang mit knappen antiviralen Arzneimitteln

Mit dem Ziel, die Folgen unzureichender Bevorratung mit antiviralen Arzneimitteln in Deutschland zu entschärfen, wurden die Bundesärztekammer und die Kassenärztliche Bundesvereinigung von

einzelnen Vertretern der Landesgesundheitsbehörden gebeten, für den Fall einer Pandemie Risikogruppen zu definieren, aus denen eine Priorisierung von Patienten ableitbar wird, die dann bevorzugt medikamentös versorgt werden sollten.

Dieses Ansinnen lehnen die Bundesärztekammer und die Kassenärztliche Bundesvereinigung strikt ab, da es auf der Ebene der unmittelbaren Patient-Arzt-Beziehung auf eine harte Rationierung hinauslaufen würde. Gesundheitsrisiken und Überlebenschancen des einen behandelungsbedürftigen Patienten gegenüber anderen – meist noch unbekannt – Patienten abwägen zu müssen, sind zu tiefst unethisch und mit der ärztlichen Berufsauffassung nicht vereinbar. Auch rechtlich ist der Arzt seinem Patienten gegenüber individuell verantwortlich.

Bei gegebener Indikationsstellung müssen Ärztinnen und Ärzte auch angesichts der Mittelknappheit im Gesundheitswesen unter ethischen und rechtlichen Aspekten antivirale Arzneimittel rezeptieren. Dabei muss angesichts dieser Knappheit die Indikation sicherlich besonders sorgfältig gestellt werden. Inwieweit das Rezept in einer Apotheke eingelöst werden kann, hängt allein davon ab, wie lange der Vorrat reicht – so tragisch es auch ist, wenn dieser Vorrat aufgebraucht ist.

Die Benennung von Risikogruppen ex ante scheidet im Übrigen auch aus, weil naturgemäß diese Gruppen vor Verbrei-

tung des Virus gar nicht bekannt und definiert werden können.

Im Pandemiefall sind in der ärztlichen Praxis auch Situationen denkbar, bei denen (noch) symptomfreie Personen, die Kontakt zu Influenzapatienten hatten, für eine Postexpositionsprophylaxe infrage kommen. Angesichts der Arzneimittelknappheit handelt es sich hierbei um einen besonders schwierigen ethischen Konflikt (*siehe Kasten*), den es abzuwägen gilt, zumal zumindest Oseltamivir grundsätzlich zur prophylaktischen Verwendung zugelassen ist. Die Entscheidung kann voraussichtlich nur situativ getroffen werden. Die Verschreibung von antiviralen Arzneimitteln zur Postexpositionsprophylaxe wird dann umso leichter fallen, wenn die öffentliche Bevorratung erhöht oder gar ausreichend ist.

4.4.3 Eigenbevorratung von antiviralen Arzneimitteln

Infolge der nun auch öffentlich wahrgenommenen knappen Bevorratung mit antiviralen Arzneimitteln werden Ärztinnen und Ärzte bereits heute zunehmend gebeten, diese Arzneimittel auf Privatrezept zur privaten Einlagerung zu verordnen.

Dies öffentlich zu empfehlen ist bisher umstritten, weil damit die knappe Produktionskapazität weggeleitet wird vom Aufbau einer ausreichenden öffentlichen Bevorratung für den Pandemiefall. Es besteht auch die Gefahr der

vorzeitigen und unkontrollierten Einnahme dieser Arzneimittel mit dem Risiko, eine Resistenzbildung zu beschleunigen oder durch Fehldosierung die prophylaktische Wirkung zu beeinträchtigen oder zu verhindern.

Eine solche Form der Bevorratung unterliegt in erheblichem Maß der individuellen Entscheidung des nachfragenden Patienten und muss von diesem geprüft und getroffen werden. Aufgabe des Arztes ist es dabei, seiner Sorgfalts- und Aufklärungspflicht nachzukommen und ggf. mit dem Patienten zu vereinbaren, vor Einnahme des Präparates mit dem Arzt nochmals Kontakt aufzunehmen, um so dem Anliegen einer gezielten, strengen Indikationsstellung und adäquater Einnahme gerecht zu werden.

5 Infektionshygienisches Management

Zur Einschränkung der Ausbreitung der Influenza empfiehlt das Robert Koch-Institut eine Reihe von Hygienemaßnahmen bei Patienten mit Verdacht auf bzw. nachgewiesener Infektion, die in einem Merkblatt zusammengefasst sind (109).

Für den Fall einer Pandemie hat die Expertengruppe „Influenza-Pandemieplanung“ am Robert Koch-Institut im „Nationalen Influenzapandemieplan“ Analysen und Konzepte für Deutschland zusammengestellt (110). Hier finden sich auch Empfehlungen für infektionshygienische Maßnahmen, die bei einer Influenzapandemie von besonderer Bedeutung sind ([110], Abschnitt 8.2). Dieser Plan wird fachlich fortgeschrieben.

5.1 Infektionshygienisches Management im häuslichen Bereich

Die unten beschriebenen Maßnahmen gelten für die saisonale Influenza. Patienten mit einer Vogelgrippe werden vermutlich nicht außerhalb des Krankenhauses versorgt. Da im Fall einer Pandemie vermutlich viele Patienten ambulant betreut werden müssen, gelten die Regeln nach heutigem Kenntnisstand auch für diese Situation.

Mithilfe der folgenden Maßnahmen kann die Ausbreitung der Influenza bekämpft werden:

- Beschränkung des Kontakts mit Influenzkranken auf das absolut Notwendige (z. B. die Pflege des Erkrankten). Personen mit einem besonderen Risiko für schwere Verläufe der Influenza und Kinder sollten jeglichen Kontakt vermeiden.
- Vermeidung des Anhustens/Anniebens; hygienischer Umgang mit Sekreten.

Vier Beispiele möglicher ärztlicher Entscheidungssituationen während eines Pandemiegeschehens

- Patient stellt sich innerhalb der ersten 48 Stunden nach Einsetzen erster Beschwerden mit einer influenzatypischen Symptomatik vor.
=>Unstrittige medizinische Indikation, sofern keine Kontraindikationen bestehen.
- Patient stellt sich symptomlos vor, gibt an, den an Influenza manifest erkrankten Ehepartner zu Hause zu pflegen, und wünscht für sich und die gemeinsamen drei Kinder die Verordnung einer postexpositionellen Kurzzeitprophylaxe, um ggf. auch die Versorgung und die Gesundheit der Kinder nicht zu beeinträchtigen.
=>Medizinisch mögliche Indikation, die grundsätzlich in Einklang mit der arzneimittelrechtlichen Zulassung von Oseltamivir stünde; individuelle Indikationsstellung insbesondere unter Berücksichtigung der bis dahin bekannt gewordenen Virulenz und Pathogenität des Pandemievirus.
- Mehrere Mitarbeiter ärztlicher Praxen stellen sich jeweils symptomlos vor, mit dem Wunsch einer Langzeitprophylaxe, um im Rahmen ihrer berufsbedingten zahlreichen Kontakte mit Influenza-Erkrankten einen Schutz bis zur Verfügbarkeit einer Impfung zu erhalten.
=>medizinisch relevante Indikation, für die nur begrenzte wissenschaftliche Erkenntnisse zur dauerhaften Wirksamkeit und Verträglichkeit vorliegen; sofern diese Indikation befürwortet wird, weitet sich der Bedarf an Neuraminidasehemmern enorm aus.
- Mehrere Mitarbeiter örtlicher Verwaltungs-, Versorgungs- und Vollzugsbehörden stellen sich symptomlos vor und wünschen eine Langzeitprophylaxe mit dem Ziel, im Rahmen ihrer Bürgerkontakte die Funktionsfähigkeit ihrer Dienststellen nicht (weiter) zu beeinträchtigen.
=>medizinisch fragliche, aber nicht völlig ausgeschlossene Indikation; würde sie grundsätzlich befürwortet, wären die Vorräte antiviraler Arzneimittel schlagartig im Anfangsstadium einer Pandemie erschöpft; würde ein prioritäres gesundheitliches Schutzbedürfnis einzelner Berufsgruppen gesehen, wären diese im Rahmen einer öffentlichen Meinungsbildung durch Parlaments-, Regierungs- oder Verwaltungsentscheidung zu bestimmen.

- Reduzierung von Handkontakten, z. B. durch Vermeidung des Händegebens. Hände häufig und gründlich mit Seife waschen und anschließend mit einem sauberen, trockenen Handtuch abtrocknen. Das Waschen der Hände ist eine wichtige Maßnahme der persönlichen Hygiene zur Vermeidung der Ausbreitung der Influenza.

- Vermeidung eines Kontaktes der (kontaminierten) Hand mit Nase, Mund und Auge.

- Regelmäßige Lüftung von Räumen.

Personen, die an einer Influenza erkrankt sind, sollten persönliche Gegenstände (Handtücher, Waschlappen usw.) getrennt benutzen. Die Verwendung von Einmaltaschentüchern wird empfohlen. Für die Zeit der Kontagiosität sollte der Kontakt mit anderen auf das Notwendigste beschränkt werden.

5.2 Infektionshygienisches Management für Praxen und ambulante Einrichtungen von Krankenhäusern

In Arztpraxen sollten Vorkehrungen getroffen werden, um eine weitere Übertragung der Influenza zu vermeiden. Gefährdet sind grundsätzlich andere Patienten und das medizinische Personal. Der Praxisinhaber sollte daher darauf achten, dass das gesamte medizinische Personal seiner Praxis einen ausreichenden Impfschutz gegen Influenza besitzt. Im Hygieneplan der Praxis sollen die Schutzmaßnahmen im Einzelnen beschrieben sein. Grundsätzlich sollten die Maßnahmen der Standardhygiene nochmals überprüft werden (zur aviären Influenza siehe auch die entsprechenden Empfehlungen des RKI [94]).

Die Maßnahmen der Standardhygiene werden erweitert, wenn ein an grippeähnlichen Symptomen erkrankter Patient die Praxis aufsucht²:

- Beschränkung des Patientenkontakts auf geimpfte Praxismitarbeiter.

- Organisatorische Regelungen zur Minimierung von Patient-Patient-Kontakten (z. B. räumliche Trennung von Patientenströmen, ggf. separates Wartezimmer bzw. Versorgung von Patienten mit Fieber und Husten zu definierten Sprechzeiten; Verhaltensregeln für Patienten mit Husten; ggf. Tragen eines mehrlagigen Mund-Nasen-Schutzes durch den Patienten).

- Tragen eines mehrlagigen, dichtanliegenden Mund-Nasen-Schutzes durch das Personal, Schutzkittel, Handschuhe, Händedesinfektion.

²Praxen, in denen viele Patienten mit Influenza versorgt werden (z. B. Praxen für Kinder- und Jugendmedizin), sollten räumlich entsprechend ausgestattet sein. Ein Hygieneplan muss vorhanden sein, und die Mitarbeiter sollten bezüglich der Hygienemaßnahmen eine Schulung erhalten.

5.3 Infektionshygienisches Management innerhalb des Krankenhauses

Das Krankenhaus muss in Hygieneplänen unter Beteiligung des Hygienefachpersonals und unter Berücksichtigung der Empfehlungen des Robert Koch-Instituts den Umgang mit Patienten, die an Influenza schwer erkrankt sind, regeln. Die Hygienepläne sollen den Mitarbeitern bekannt, die erforderliche Ausstattung verfügbar sein.

Wegen der Multiplikatorfunktion des medizinischen Personals und der damit verbundenen Gefährdung einer Ansteckung von Patienten **und** wegen der hohen Inanspruchnahme von Krankenhäusern zu Influenzaepidemiezeiten sind Schutzmaßnahmen zur Verringerung des beruflichen Expositionsrisikos für medizinisches Personal erforderlich.

Dazu gehört als Erstes der persönliche Schutz (Gripeschutzimpfung), der vom Krankenhaus für alle Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter angeboten werden sollte. Dem Personenschutz dienen weiterhin Kittelpflege, Händehygiene und ein geeigneter Mund-Nasen-Schutz bzw. bei ausgeprägter Exposition eine korrekt angelegte FFP2- oder sogar FFP3-Maske und Schutzbrille.

Patienten mit einer Influenza sollen für die Dauer der Kontagiosität räumlich getrennt untergebracht werden (möglichst Zimmer mit Schleuse und Nasszelle). Sofern in den Patientenzimmern eine raumlufttechnische Anlage betrieben wird, über die eine Weiterverbreitung dieser Luft in andere Räume möglich ist, ist diese abzustellen. Kleinere therapeutische und diagnostische Eingriffe sollten möglichst im Patientenzimmer durchgeführt werden. Beim Transport des Patienten innerhalb des Krankenhauses sollte dieser einen Mund-Nasen-Schutz tragen, sofern der Zustand des Patienten dies zulässt.

Auch bei Verdacht auf eine Erkrankung an Influenza ist der betroffene Patient möglichst bereits im Wartebereich getrennt von anderen Personen unterzubringen. Kittelhygiene, Händehygiene und Mund-Nasen-Schutz sollten beachtet werden.

Die Erarbeitung von Hygieneplänen und ihre Implementierung sowie die Schulungen im Gebrauch von FFP2- bzw. -3-Masken gehören zum Standard der Krankenhaushygiene.

Neben infektionshygienischen kommt antiepidemischen Maßnahmen, insbesondere in frühen Phasen einer Influenzapandemie, eine wichtige infektionspräventive Bedeutung zu (108).

6 Fazit

Einer *saisonalen Grippe* lässt sich am besten mit einer Gripeschutzimpfung vorbeugen, die durch antivirale Arzneimittel nicht zu ersetzen ist.

Aufgrund der erheblichen zentralnervösen Toxizität, der fehlenden Wirkung gegen Influenza-B-Viren und der raschen Entstehung und Ausbreitung resistenter Influenzaviren wird von einer Prophylaxe und Therapie mit Amantadin abgeraten.

Prä- oder postexpositionell eingenommene Neuraminidase-Inhibitoren dürften die Wahrscheinlichkeit einer Influenzaerkrankung um 70–90 % (relative Risikoreduktion im Vergleich zu Placebo) reduzieren. Eine Verringerung der Mortalität, wie sie für die prophylaktische Impfung nachgewiesen ist (111), ist für die Neuraminidase-Inhibitoren nicht belegt.

Indikationen für eine prophylaktische Anwendung der Neuraminidase-Inhibitoren können z. B. Kontraindikation für eine Impfung sein oder Überbrückung der Zeit, bis Schutz durch eine Impfung besteht.

Therapeutisch angewendet, führen Neuraminidase-Inhibitoren zu einer Verkürzung der Krankheitsdauer von ein bis zwei Tagen. Der Effekt hängt wesentlich von einem frühzeitigen Beginn der Therapie ab. Es ist nicht sinnvoll, eine Therapie später als 48 Stunden nach Einsetzen der Symptomatik zu beginnen.

Für Infektionen des Menschen mit dem *aviären Influenza-A-Virus (H5N1)* stellt sich die Situation anders da. Eine Impfung existiert nicht und die Krankheitsverläufe sind – nach bisher beschränkter Erfahrung – oft schwer. Der Einsatz von Neuraminidase-Inhibitoren wird möglicherweise dazu beitragen, schwere Krankheitsverläufe abzumildern.

Im Falle einer Pandemie durch ein neues *Influenzavirus* sind angesichts fehlender Immunität der Bevölkerung allgemeine infektionshygienische Maßnahmen und vermutlich auch Neuraminidase-Inhibitoren die einzigen bisher zu benennenden Mittel, um prophylaktisch und therapeutisch die Folgen der Infektion zu mildern, so lange, bis ein für das Pandemievirus spezifischer Impfstoff zur Verfügung steht.

7 Nützliche Links

www.rki.de: Homepage des Robert Koch-Instituts mit vielen weiterführenden Informationen und Links

www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/: Seiten der WHO zur jeweiligen aktuellen Situation bei der Vogelgrippe

www.who.int/csr/disease/influenza/pandemic/en/: Seiten der WHO zur Vorbereitung auf eine Pandemie



Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das beim Verfasser erhältlich oder im Internet unter www.aerzteblatt.de/lit4905 abrufbar ist.

Mitglieder der Arbeitsgruppe:

Prof. Dr. med. Heiner K. Berthold
Geschäftsführer der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Prof. Dr. med. Hans Wilhelm Doerr
Direktor des Institutes für Med. Virologie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/M.
Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission

Dr. med. Henning Friebe
Präsident der Ärztekammer Sachsen-Anhalt
Vorstandsmitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Prof. Dr. med. Christoph Fuchs
Hauptgeschäftsführer der Bundesärztekammer

Prof. Dr. med. Lutz Gürtler
Direktor des Loeffler-Instituts für Medizinische Mikrobiologie, Greifswald

Dr. rer. oec. Hans-Jürgen Maas
Bundesärztekammer

Prof. Dr. med. Reinhard Marre
Ärztlicher Direktor der Abteilung Medizinische Mikrobiologie und Hygiene am Universitätsklinikum Ulm

Prof. Dr. med. Bruno Müller-Oerlinghausen
(federführend)
Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Dr. jur. Gerhard Nösser
Kassenärztliche Bundesvereinigung

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Stephan Pleschka
Institut für Mikro- und Molekularbiologie, Justus-Liebig-Universität Gießen

Dr. med. Paul Rheinberger
Kassenärztliche Bundesvereinigung

Prof. Dr. med. Burkhard Schneeweiß
Ehemaliger Chefarzt der Pädiatrischen Abteilung der Ostseeklinik Kühlungsborn

Dr. med. Annegret Schoeller
Bundesärztekammer

Dr. med. Gert Schomburg
Bundesärztekammer

Dr. med. Gisela Schott
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Dr. med. Thomas Stock
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Priv.-Doz. Dr. med. vet. Gerd Sutter
Leiter der Abteilung Virologie des Paul-Ehrlich-Instituts, Langen

KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG

Bekanntmachungen

Die Kassenärztliche Bundesvereinigung, K.d.ö.R., Berlin, – einerseits – und der Verband der Angestellten-Krankenkassen e.V., Siegburg, sowie der AEV – Arbeiter-Ersatzkassen-Verband e.V., Siegburg, – andererseits – vereinbaren die nachstehende*

17. Änderung der Vereinbarung über Vordrucke für die vertragsärztliche Versorgung

vom 1. April 1995

1 In der Vereinbarung über Vordrucke für die vertragsärztliche Versorgung werden folgende Änderungen vorgenommen:

1.1 Im Inhaltsverzeichnis werden die Nummern 2.8a und 2.99a gestrichen.

Die Nummern 2.8A und 2.99A werden wie folgt neu eingefügt.

„2.8A Muster 8A: Verordnung von vergrößernden Sehhilfen“

„2.99A Muster 99A: Beleg über die Zahlung gemäß § 28 Absatz 4 SGB V im Notfall“

1.2 In Abschnitt 2 (Vordruck-Muster) werden die Nummern 2.8a bis 2.8a.2 sowie 2.99a bis 2.99a.2 gestrichen.

Die Nummern 2.8A bis 2.8A.2 sowie 2.99A bis 2.99A.2 werden wie folgt neu eingefügt:

„2.8A Muster 8A: Verordnung von vergrößernden Sehhilfen (Stand: 10.2005)“

2.8A.1 Als Muster für die Verordnung von vergrößernden Sehhilfen ist das anliegende Muster 8A zu verwenden.

2.8A.2 Für den Flächendruck ist gelbe Farbe zu verwenden. Die Rückseite des Vordrucks erhält die Farbe der Vorderseite. Nr. 1.1.5 gilt entsprechend. Der Vordruck erhält das Format DIN A5 hoch.“

„2.99A Muster 99A: Beleg über die Zahlung gemäß § 28 Absatz 4 SGB V im Notfall (Stand: 10.2005)“

2.99A.1 Als Beleg über die Zahlung gemäß § 28 Absatz 4 SGB V im Notfall ist das anliegende Muster 99A zu verwenden.

2.99A.2 Für das Muster 99A wird weißes Papier verwendet, der Aufdruck

*Mit dem AOK-Bundesverband, K. d. ö. R., Bonn, dem Bundesverband der Betriebskassen, K. d. ö. R., Essen, dem IKK-Bundesverband, K. d. ö. R., Bergisch Gladbach, dem Bundesverband der landwirtschaftlichen Krankenkassen, K. d. ö. R., Kassel, der See-Krankenkasse, K. d. ö. R., Hamburg sowie der Bundesknappschaft, K. d. ö. R., Bochum wurde eine im Wesentlichen inhaltsgleiche Änderungsvereinbarung abgeschlossen. Ausnahme bildet das nur mit Ersatzkassen vereinbarte Muster 41 (Arztanfrage).

erfolgt in schwarzer Schrift. Das Formular erhält das Format DIN A6 quer.“

1.3 Die Nummern 2.20, 2.22, 2.41, 2.50, 2.51, 2.52, 2.53, 2.56, 2.57 und 2.58 werden wie folgt geändert:

„2.20 Muster 20: Maßnahmen zur stufenweisen Wiedereingliederung in das Erwerbsleben (Wiedereingliederungsplan) (Stand: 10.2005)“

„2.22 Muster 22: Konsiliarbericht vor Aufnahme einer Psychotherapie (Stand: 10.2005)“

„2.41 Muster 41: Arztanfrage* (Stand: 10.2005)“

Folgende Fußnote wird eingefügt:
*Gilt nur für Ersatzkassen“

„2.50 Muster 50: Anfrage zur Zuständigkeit einer anderen Krankenkasse (Stand: 10.2005)“

„2.51 Muster 51: Anfrage zur Zuständigkeit eines sonstigen Kostenträgers (Stand: 10.2005)“

„2.52 Muster 52: Anfrage bei Fortbestehen der Arbeitsunfähigkeit (Stand: 10.2005)“

„2.53 Muster 53: Anfrage zum Zusammenhang von Arbeitsunfähigkeitszeiten (Stand: 10.2005)“

„2.56 Muster 56: Antrag auf Kostenübernahme für Rehabilitationssport (Stand: 10.2005)“

„2.57 Muster 57: Antrag auf Kostenübernahme für Funktionstraining (Stand: 10.2005)“

„2.58 Muster 58: Bescheinigung zur ärztlichen Folgeverordnung von Rehabilitationssport/Funktionstraining (Stand: 10.2005)“

2 An den Vordruckerläuterungen werden folgende Änderungen vorgenommen:

Internet-Literaturverzeichnis Heft 49/2005, zu:

Bundesärztekammer/
Kassenärztliche
Bundesvereinigung

Saisonale Influenza, Vogelgrippe und potenzielle Influenzapandemie

Literatur

- Nicholson KG, Wood JM, Zambon M: Influenza. *Lancet* 2003; 362: 1733–1745.
- Maines TR, Lu XH, Erb SM et al.: Avian influenza (H5N1) viruses isolated from humans in Asia in 2004 exhibit increased virulence in mammals. *J Virol* 2005; 79: 11788–11800.
- Clinical description and diagnosis: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/index.htm>. Centers for Disease Control and Prevention, Department of Health and Human Services, 13. Juli 2005, zuletzt geprüft: 17. Oktober 2005.
- Bisno AL, Griffin JP, Van Epps KA et al.: Pneumonia and Hong Kong influenza: a prospective study of the 1968–1969 epidemic. *Am J Med Sci* 1971; 261: 251–263.
- Schwarzmann SW, Adler JL, Sullivan RJ, Jr., Marine WM: Bacterial pneumonia during the Hong Kong influenza epidemic of 1968–1969. *Arch Intern Med* 1971; 127: 1037–1041.
- Cunningham E, Kohli R, Venuto RC: Influenza-associated myoglobinuric renal failure. *JAMA* 1979; 242: 2428–2429.
- Dietzman DE, Schaller JG, Ray CG, Reed ME: Acute myositis associated with influenza B infection. *Pediatrics* 1976; 57: 255–258.
- Dell KM, Schulman SL: Rhabdomyolysis and acute renal failure in a child with influenza A infection. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 363–365.
- MacDonald KL, Osterholm MT, Hedberg CW et al.: Toxic shock syndrome. A newly recognized complication of influenza and influenzalike illness. *JAMA* 1987; 257: 1053–1058.
- Tolan RW, Jr.: Toxic shock syndrome complicating influenza A in a child: case report and review. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 43–45.
- Bayer WH: Influenza B encephalitis. *West J Med* 1987; 147: 466.
- Rotbart HA: Viral meningitis. *Semin Neurol* 2000; 20: 277–292.
- Berner R, Forster J, Freiherst J et al.: Influenza. In: Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (Hrsg.): *Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*. 4. Aufl., München: Futuramed Verlag GmbH, 2003; 411–418.
- Lab diagnosis: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/labdiagnosis.htm>. Centers for Disease Control and Prevention, Department of Health and Human Services, 12. Oktober 2005, zuletzt geprüft: 17. Oktober 2005.
- Montalto NJ: An office-based approach to influenza: clinical diagnosis and laboratory testing. *Am Fam Physician* 2003; 67: 111–118.
- Storch GA: Rapid diagnostic tests for influenza. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15: 77–84.
- Call SA, Vollenweider MA, Hornung CA et al.: Does this patient have influenza? *JAMA* 2005; 293: 987–997.
- Sintchenko V, Gilbert GL, Coiera E, Dwyer D: Treat or test first? Decision analysis of empirical antiviral treatment of influenza virus infection versus treatment based on rapid test results. *J Clin Virol* 2002; 25: 15–21.
- Allwinn R, Preiser W, Rabenau H et al.: Laboratory diagnosis of influenza-virology or serology? *Med Microbiol Immunol (Berl)* 2002; 191: 157–160.
- Robert Koch-Institut: Falldefinition Influenzavirus (Influenza A, B oder C). In: Robert Koch-Institut (Hrsg.): *Falldefinitionen des Robert Koch-Instituts zur Übermittlung von Erkrankungs- oder Todesfällen und Nachweisen von Krankheitserregern*. Berlin, 2004; 82–83.
- Monto AS, Gravenstein S, Elliott M et al.: Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3243–3247.
- Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung: Bekanntmachung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittelrichtlinien). 24. März 2003.
- STIKO: Mitteilung der Ständigen Impfkommision am Robert Koch-Institut: Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut / Stand: Juli 2005. *Epidemiol Bull* 2005; Nr. 30: 257–272.
- Chiron S.r.l.: Fachinformation „Fluad® 2004/2005“. Stand: Juni 2004.
- Jefferson T, Deeks JJ, Demicheli V et al.: Amantadine and rimantadine for preventing and treating influenza A in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD001169.
- Moscona A: Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med* 2005; 353: 1363–1373.
- Diggory P, Fernandez C, Humphrey A et al.: Comparison of elderly people's technique in using two dry powder inhalers to deliver zanamivir: randomised controlled trial. *BMJ* 2001; 322: 577–579.
- Dolin R, Reichman RC, Madore HP et al.: A controlled trial of amantadine and rimantadine in the prophylaxis of influenza A infection. *N Engl J Med* 1982; 307: 580–584.
- Petterson RF, Hellstrom PE, Penttinen K et al.: Evaluation of amantadine in the prophylaxis of influenza A (H1N1) virus infection: a controlled field trial among young adults and high-risk patients. *J Infect Dis* 1980; 142: 377–383.
- Hayden FG: Antivirals for pandemic influenza. *J Infect Dis* 1997; 176 Suppl 1: S56–S61.
- Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS et al.: Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. Zanamivir Family Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1282–1289.
- Hayden FG, Belshe R, Villanueva C et al.: Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis* 2004; 189: 440–449.
- Kaiser L, Henry D, Flack NP et al.: Short-term treatment with zanamivir to prevent influenza: results of a placebo-controlled study. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 587–589.
- Welliver R, Monto AS, Carewicz O et al.: Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 748–754.
- Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS et al.: Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomized controlled trials for prevention and treatment. *JAMA* 1999; 282: 1240–1246.
- Parker R, Loewen N, Skowronski D: Experience with oseltamivir in the control of a nursing home influenza B outbreak. *Can Commun Dis Rep* 2001; 27: 37–40.
- Monto AS, Rotthoff J, Teich E et al.: Detection and control of influenza outbreaks in well-vaccinated nursing home populations. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 459–464.
- Hayden FG, Atmar RL, Schilling M et al.: Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med* 1999; 341: 1336–1343.
- Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML et al.: Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 31–35.
- 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: 1235–1240.
- Webster A, Boyce M, Edmundson S, Miller I: Co-administration of orally inhaled zanamivir with inactivated trivalent influenza vaccine does not adversely affect the production of antihaemagglutinin antibodies in the serum of healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36 Suppl 1: 51–58.
- EMA – Ausschuss für Humanarzneimittel: Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR): Tamiflu: <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/tamiflu/136102de1.pdf>. 2005; EMA/H/C/402.
- Wingfield WL, Pollack D, Grunert RR: Therapeutic efficacy of amantadine HCl and rimantadine HCl in naturally occurring influenza A2 respiratory illness in man. *N Engl J Med* 1969; 281: 579–584.
- Van Voris LP, Betts RF, Hayden FG et al.: Successful treatment of naturally occurring influenza A/US-SR/77 H1N1. *JAMA* 1981; 245: 1128–1131.
- Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS et al.: Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. *JAMA* 2000; 283: 1016–1024.
- Matheson NJ, Symmonds-Abrahams M, Sheikh A et

- al.: Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD002744.
47. Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJ et al.: Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections. GG167 Influenza Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 874–880.
 48. Matsumoto K, Ogawa N, Nerome K et al.: Safety and efficacy of the neuraminidase inhibitor zanamivir in treating influenza virus infection in adults: results from Japan. GG167 Group. *Antivir Ther* 1999; 4: 61–68.
 49. Hayden FG, Jennings L, Robson R et al.: Oral oseltamivir in human experimental influenza B infection. *Antivir Ther* 2000; 5: 205–213.
 50. Jefferson T, Demicheli V, Deeks J, Rivetti D: Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD001265.
 51. Roche Registration Limited: Fachinformation „Tamiflu® 75 mg Hartkapseln“. Stand: Februar 2005.
 52. EMEA: Scientific discussion (Tamiflu): <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/tamiflu/136102en6.pdf>. Zuletzt geprüft: 19. Oktober 2005.
 53. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG: Fachinformation „Relenza™ 5 mg/Dosis, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation“. Stand: Februar 2005.
 54. Makela MJ, Pauksens K, Rostila T et al.: Clinical efficacy and safety of the orally inhaled neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza: a randomized, double-blind, placebo-controlled European study. *J Infect* 2000; 40: 42–48.
 55. Monto AS, Fleming DM, Henry D et al.: Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections. *J Infect Dis* 1999; 180: 254–261.
 56. Murphy KR, Eivindson A, Pauksens K et al.: Efficacy and safety of inhaled zanamivir for the treatment of influenza in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. A double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre study. *Clin Drug Invest* 2000; 20: 337–349.
 57. Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. The MIST (Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists) Study Group. *Lancet* 1998; 352: 1877–1881.
 58. Lalezari J, Campion K, Keene O, Silagy C: Zanamivir for the treatment of influenza A and B infection in high-risk patients: a pooled analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2001; 161: 212–217.
 59. Kaiser L, Wat C, Mills T et al.: Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1667–1672.
 60. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS et al.: Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 127–133.
 61. Johnston SL, Ferrero F, Garcia ML, Dutkowski R: Oral oseltamivir improves pulmonary function and reduces exacerbation frequency for influenza-infected children with asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 225–232.
 62. Desitin Arzneimittel GmbH: Fachinformation „Adekin® 100 mg“. Stand: Januar 2005.
 63. Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM et al.: Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2005; 54: 1–40.
 64. He G, Massarella J, Ward P: Clinical pharmacokinetics of the prodrug oseltamivir and its active metabolite Ro 64-08021. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37: 471–484.
 65. Hill G, Cihlar T, Oo C et al.: The Anti-Influenza Drug Oseltamivir Exhibits Low Potential to Induce Pharmacokinetic Drug Interactions via Renal Secretion-Correlation of in Vivo and in Vitro Studies. *Drug Metab Dispos* 2002; 30: 13–19.
 66. Relenza dear doctor letter in EU follow U.S. advisory. „The Pink Sheet“ F-D-C Reports, Chevy Chase, MD, 31. Januar 2000; p. 20.
 67. FDA: Pediatric safety update for Tamiflu. Pediatric Advisory Committee Meeting, 18. November 2005.
 68. EMEA: Press release: European Medicines Agency update on the safety of Tamiflu. European Medicines Agency / Press office, London, 17. November 2005; EMEA/385013-2005.
 69. FDA: Tamiflu pediatric adverse events: Questins and answers: <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/tamiflu/QA20051117.htm>. 17. November 2005, zuletzt geprüft: 24. November 2005.
 70. Bright RA, Medina MJ, Xu X et al.: Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern. *Lancet* 2005; 366: 1175–1181.
 71. Degelau J, Somani SK, Cooper SL et al.: Amantadine-resistant influenza A in a nursing facility. *Arch Intern Med* 1992; 152: 390–392.
 72. Houck P, Hemphill M, LaCroix S et al.: Amantadine-resistant influenza A in nursing homes. Identification of a resistant virus prior to drug use. *Arch Intern Med* 1995; 155: 533–537.
 73. Guan Y, Chen H: Resistance to anti-influenza agents. *Lancet* 2005; 366: 1139–1140.
 74. Colacino JM, Laver WG, Air GM: Selection of influenza A and B viruses for resistance to 4-guanidino-Neu5Ac2en in cell culture. *J Infect Dis* 1997; 176 Suppl 1: S66–S68.
 75. Gubareva LV, Robinson MJ, Bethell RC, Webster RG: Catalytic and framework mutations in the neuraminidase active site of influenza viruses that are resistant to 4-guanidino-Neu5Ac2en. *J Virol* 1997; 71: 3385–3390.
 76. Kimm-Breschkin JL, Blick TJ, Sahasrabudhe A et al.: Generation and characterization of variants of NWS/G70C influenza virus after in vitro passage in 4-amino-Neu5Ac2en and 4-guanidino-Neu5Ac2en. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 40–46.
 77. Boivin G, Goyette N, Hardy I et al.: Rapid antiviral effect of inhaled zanamivir in the treatment of naturally occurring influenza in otherwise healthy adults. *J Infect Dis* 2000; 181: 1471–1474.
 78. Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y et al.: Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet* 2004; 364: 759–765.
 79. Waldman RJ, Hall WN, McGee H, Van AG: Aspirin as a risk factor in Reye's syndrome. *JAMA* 1982; 247: 3089–3094.
 80. Arrowsmith JB, Kennedy DL, Kuritsky JN, Faich GA: National patterns of aspirin use and Reye syndrome reporting, United States, 1980 to 1985. *Pediatrics* 1987; 79: 858–863.
 81. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, Deutsche Gesellschaft für Infektiologie, Kompetenzwerk CAP-NETZ: Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen tiefen Atemwegsinfektionen (akute Bronchitis, akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis, Influenza und andere respiratorische Virusinfektionen) sowie ambulant erworbener Pneumonie: <http://www.leitlinien.net>. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 082/001, erstellt: 28. Juni 2005, zuletzt geprüft: 26. August 2005.
 82. To KF, Chan PK, Chan KF et al.: Pathology of fatal human infection associated with avian influenza A H5N1 virus. *J Med Virol* 2001; 63: 242–246.
 83. Peiris JS, Yu WC, Leung CW et al.: Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. *Lancet* 2004; 363: 617–619.
 84. Hien TT, Liem NT, Dung NT et al.: Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 2004; 350: 1179–1188.
 85. Chotpitayapunondh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W et al.: Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 201–209.
 86. Beigel JH, Farrar J, Han AM et al.: Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005; 353: 1374–1385.
 87. Tam JS: Influenza A (H5N1) in Hong Kong: an overview. *Vaccine* 2002; 20 Suppl 2: S77–S81.
 88. WHO: WHO intercountry-consultation: Influenza A/H5N1 in humans in Asia. Department of Communicable Disease, Surveillance and Response, Global Influenza Programme, Manila, Philippines, 6–7 May 2005; WHO/CDS/CSR/GIP/2005.7.
 89. de Jong MD, Bach VC, Phan TQ et al.: Fatal avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *N Engl J Med* 2005; 352: 686–691.
 90. Chan PK: Outbreak of avian influenza A(H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clin Infect Dis* 2002; 34 Suppl 2: S58–S64.
 91. Allwinn R, Doerr HW: Wie gefährlich ist die Vogelgrippe für den Menschen? *Med Klin* 2005; 100: 710–713.
 92. Robert Koch-Institut: Falldefinition Influenzavirus A/H5(N1) (Vogelgrippe, aviäre Influenza). 2005.
 93. Ruf BR, Werner O, Schmitt H-J, Wutzler P: Humane und aviäre Infueanza – „Vogelgrippe“. *Dtsch Arztlbl* 2005; 102: A 3254–3263.
 94. Robert Koch-Institut: Empfehlungen des Robert Koch-Instituts für das Management von Personen mit Verdacht auf aviäre Influenza A/H5(N1): <http://www.rki.de>. Stand: 01. August 2005; zuletzt geprüft: 24. Oktober 2005.
 95. Becker A, Buchholz U, Reiter S et al.: Aviäre Influenza: Diagnostik und Management von Infektionen des Menschen. *Dtsch Arztlbl* 2005; 102: A 2844–2848.
 96. WHO: WHO interim guidelines on clinical management of humans infected by influenza A(H5N1): http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/clinicalmanage/en/. 20. Februar 2004, zuletzt geprüft: 17. Oktober 2005.
 97. WHO: WHO guidelines for the collection of human specimens for laboratory diagnosis of avian influenza infection: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/humanspecimens/en/. Department of Communicable Disease, Surveillance and Response, WHO Global Influenza Programme, Stand: 12. Januar 2005; zuletzt geprüft: 26. Oktober 2005.
 98. Liem NT, Lim W: Lack of H5N1 avian influenza transmission to hospital employees, Hanoi, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 210–215.
 99. Schultz C, Dong VC, Chau NV et al.: Avian influen-

- za H5N1 and healthcare workers. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1158–1159.
100. CDC: Outbreaks of Avian Influenza A (H5N1) in Asia and Interim Recommendations for Evaluation and Reporting of Suspected Cases – United States, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53: 97–100.
101. Leneva IA, Goloubeva O, Fenton RJ et al.: Efficacy of zanamivir against avian influenza A viruses that possess genes encoding H5N1 internal proteins and are pathogenic in mammals. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1216–1224.
102. Govorkova EA, Leneva IA, Goloubeva OG et al.: Comparison of efficacies of RWJ-270201, zanamivir, and oseltamivir against H5N1, H9N2, and other avian influenza viruses. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2723–2732.
103. Le QM, Kiso M, Someya K et al.: Avian flu: Isolation of drug-resistant H5N1 virus. *Nature* 2005.
104. Fleming D: Influenza pandemics and avian flu. *BMJ* 2005; 331: 1066–1069.
105. EMEA, Committee for proprietary medicinal products (CPMP): Guideline on submission of marketing authorisation applications for pandemic influenza vaccines through the centralised procedure. London, 05. April 2004; EMEA/CPMP/VEG/4986–03.
106. EMEA, Committee for proprietary medicinal products (CPMP): Guideline on dossier structure and content for pandemic influenza vaccine marketing authorisation application. London, 05. April 2004; EMEA/CPMP/VEG/4717–03.
107. WHO: Avian influenza: Assessing the pandemic threat. Department of Communicable Disease, Surveillance and Response, WHO Global Influenza Programme, Januar 2005; WHO/CDS/2005.29.
108. Robert Koch-Institut: Nationaler Influenzapandemieplan – Teil II. Analysen und Konzepte für Deutschland. 5 A.D..
109. Robert Koch-Institut: Empfehlungen des Robert-Koch-Instituts für Hygienemaßnahmen bei Patienten mit Verdacht auf bzw. nachgewiesener Influenza: <http://www.rki.de>. Stand: Juli 2005; zuletzt geprüft: 24. Oktober 2005.
110. Robert Koch-Institut: Bekanntmachung: Influenzapandemieplanung – Nationaler Influenzapandemieplan. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2005; 48: 356–390.
111. Nichol KL, Wuorenma J, von ST: Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-, and high-risk senior citizens. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1769–1776.