



Zusammenfassung

16. Challenge in Virology

Saanen, 13.-15. Januar 2006

von Pietro Vernazza und Gerhard Eich, St. Gallen

Inhaltsverzeichnis

RSV – das andere Virus	2
RSV is not just for children anymore	2
Influenza-Pandemie	3
Vobereitung auf eine Pandemie	3
Strategien zur Entwicklung von Impfstoffen gegen H5 Inflenzaviren	6
Interaktive Session zur aviären Influenza	8

Aus Zeitgründen konnten wir leider die beiden letzten Themen (Transplantation und HCV) nicht mehr in dieser Zusammenfassung aufnehmen.

Disclaimer

Die hier wiedergegebene Zusammenfassung ist eine persönliche Notiz. Als solche hat sie weder den Anspruch auf Korrektheit, Vollständigkeit oder gar einer Behandlungsempfehlung. Korrekturvorschläge bitte an: saanen@infekt.ch

© www.infekt.ch, 2006. Kopien unter Quellenangabe (www.infekt.ch) selbstverständlich erwünscht.

Saanen Meeting unter besten Voraussetzungen

Das diesjährige traditionelle Saanen Meeting fand im gewohnten Rahmen, bei bestem Wetter und guten Schneeverhältnissen statt. Dieses Jahr bildeten die Schwerpunkte Influenza-Pandemie, Transplantation, RSV und HCV. Zum zweiten Mal war die neue Fortbildungs-Stiftung (**SAFE-ID, Swiss Academic Foundation for Education in Infectious Diseases**) Gastgeberin. Das qualitativ hochstehende Meeting hat durch die Neueinführung eines erhöhten Selbstbehaltes für die Teilnehmer keinen Teilnehmerrückgang hinnehmen müssen. Ein Zeichen, dass dieses Treffen doch ein grosses Bedürfnis der Schweizer Infektiologen abdeckt. Einen grossen Dank auch an GSK Schweiz, welche durch ihren unrestricted Grant die Durchführung dieser Veranstaltung ermöglicht und auch dieses Jahr wieder mit ausgezeichnetem technischem Support den reibungslosen Ablauf der Vorträge organisiert hat.

RSV – das andere Virus

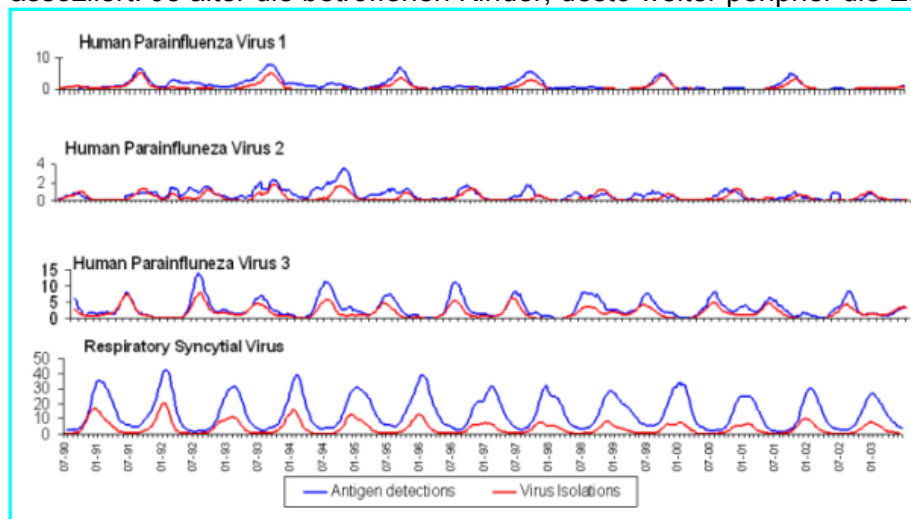
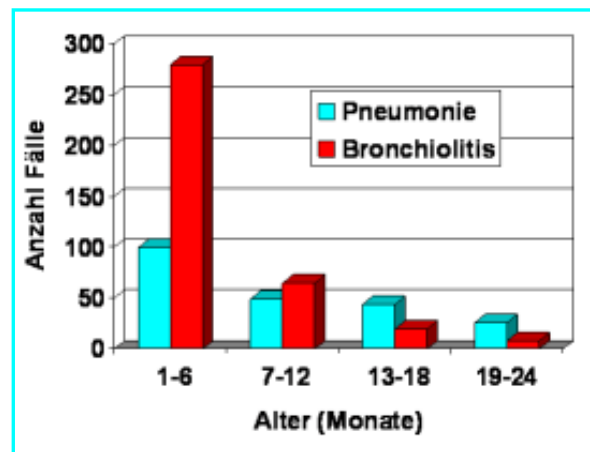
Das Respiratory Syncytial Virus (RSV) ist zwar ein Virus, welches wir mit Kindern assoziieren. Doch dies ist eigentlich ein Irrtum, wie verschiedene Studien der letzten Jahre gezeigt hatten. Fast könnte man die RSV-Infektion als „Konkurrenz der Influenza“ bezeichnen, denn es ist oft schwierig, eine RSV-Infektion bei Erwachsenen von einer Grippe-symptomatik abzugrenzen.

RSV is not just for children anymore

Dies war der Titel der Präsentation von Larry Anderson, einem RSV-Spezialisten des CDC. RSV ist noch weitgehend unbekannt in unseren Köpfen. Doch bei mehr als der Hälfte der akuten Respiratorischen Infekte bei Erwachsenen (15-50% bei Kindern!) kennen wir den Erreger nicht. RSV gehört hier zu den wichtigsten Ursachen. RSV gehört zur Familie der Paramyxoviridae (ssRNA-Virus).

Epidemiologie

RSV wurde 1956 bei Kindern mit Bronchitis geefunden. Es glich dem im Vorjahr bei Chimpanzen isolierten *Chimpanzee Coryza Agent* (CCA). Doch erst in den 60-er Jahren wurde das Virus mit unteren Luftwegsinfekten (LRI) assoziiert. Je älter die betroffenen Kinder, desto weiter peripher die Erkrankung der Lunge



Parainfluenzaviren.

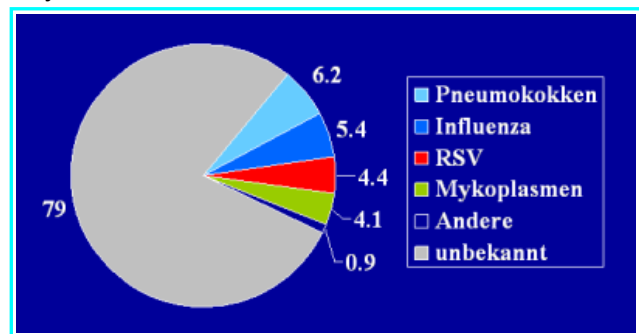
(s. Abbildung, Parrot et al, AM J Epi 1973). Die Infektion wird als Tröpfchen oder durch Kontakt übertragen. Die Inkubationszeit ist 3-5 Tage. Die nebenstehende Grafik der USA (1990-2003) zeigt nicht nur die Saisonalität der Infektion sondern auch die deutlich höhere Prävalenz im Vergleich zu den

RSV bei Erwachsenen

Obwohl RSV bereits in den 60 Jahren bei Erwachsenen gefunden wurde, die wirkliche Bedeutung wurde erst 30 Jahre später erkannt. Falsey hat 2002 im [J Clin Micro](#) die PCR Methode als überlegene Diagnostik etabliert.

Früher musste eine RSV-Infektion durch Serokonversion nachgewiesen werden. In einer Untersuchung 1990-92 von Dowell et al. ([JID 1996](#)) blieben $\frac{3}{4}$ der Spitalzuweisungen von Erwachsenen mit Pneumonie ätiologisch ungeklärt. Bei 4.4% (während Saison, 1% ausserhalb Saison) der Patienten fand sich RSV, fast so häufig wie Influenza (s. Abb.). Die Autoren fanden, dass die RSV-Infektion signifikant häufig mit obstruktivem Auskultationsbefund assoziiert war. Eine Symptomatik, die wir auch immer wieder bei Patienten mit respiratorischen Infekten während der Wintersaison sehen. Die RSV-Infektion fand sich bei allen Altersklassen etwa gleich häufig.

In einer neueren Untersuchung ([Falsey, NEJM, 2005](#)) haben die Autoren während 4 Winterperioden die Bedeutung der RSV-Infektion bei Risikopatienten untersucht. Interessanterweise fand sich das RSV bei rund 10% der hospitalisierten Patienten, sogar noch etwas häufiger als ein Influenzavirus.



Prävention und Therapie

Noch müssen wir uns bei der Prävention auf die klassischen Vorsorgemaßnahmen beschränken. Doch Impfstoffe und Therapeutika werden zur Zeit entwickelt. Besonderes Interesse weckt das sogenannte G-Protein. Es greift in die Atemregulation ein durch eine Bindung an einen Chemokinrezeptor (CX3CR1) auf neuronalen Zellen. Das Protein kann Apnoe verursachen, ein Symptom welches sich bei 20% der Säuglinge (<6 Mt.) mit RSV-Infektion fand ([Tripp et al, J Virol, 2003](#)).

Erste Versuche mit einem Formalin-inaktivierten RSV Impfstoff führten zu schwerwiegenden pulmonalen Komplikationen, ja sogar Todesfällen bei Patienten, welche eine RSV-Infektion hatten (Kapikian, Am J Epidemil, 1969). Im Tierversuch konnte man zeigen, dass ein pulmonales Infiltrat mit Eosinophilie auftrat, welches durch eine vorausgehende Sensibilisierung mit dem G-Protein einherging. Das G-Protein enthält ein CX3C-Chemokinmotif. Durch Interaktion mit dem CX3CR1-Rezeptor stimuliert es eine leukozyten-Chemotaxis und fördert die Infektion. Haynen et al. konnten zeigen, dass ein Impfstoff ohne das G-Protein diese negativen Folgen nicht hat ([Haynen, J Virol 2003](#)).

Influenza-Pandemie

Das Timing hätte nicht besser sein können für das Schwerpunktthema „Influenza“. In der Woche vor dem Saanen-Meeting überhäuften sich die Ereignisse in der Türkei. Wir haben auf [www.infekt.ch](#) darüber berichtet. Mit Klaus Stöhr, dem Influenza-Programmdirektor der WHO und Fred Haynen waren zwei hochkarätige Experten zugegen.

Vobereitung auf eine Pandemie

Klaus Stöhr hat in seinem Referat klar gemacht, dass die Pandemie nicht mit uns spassen wird. Obwohl nach wie vor nicht gesagt werden kann, dass H5N1 das Potential hat, sich als pandemisches Virus weltweit auszubreiten, so werden die Chancen immer grösser. Viele Gründe sprechen dafür:

Häufung von Ereignissen mit pandemischem Potential. Solche Ereignisse häufen sich nun in Südostasien und der Türkei seit 2003. Noch gelingt es jeweils, die Ausbreitung von Mensch zu Mensch zu verhindern und die Tierseuche unter Kontrolle zu bringen.

Die Zahl der H5N1-Infektionen beim Menschen (>160) ist hoch. Das H5N1 Virus selbst hat ein pandemisches Potential, denn es verursacht schwere Infektionen beim Geflügel, es wurde in zahlreichen Säugern gefunden (insb. Katzen), Gänse bleiben gesund und sind somit ein wichtiger Reservoir, und die Ausbreitung in der Wildvogelpopulation nimmt stetig zu.

Es fehlen weltweite Kontrollmassnahmen um die Ausbreitung beim Geflügel zu stoppen (fehlendes Grundverständnis oder Ressourcen in vielen Ländern, Tierhaltung in Gärten, zu wenig Impfkampagnen für Geflügel etc.).

Die Ausbreitung der Infektion bei den Vögeln ist in der Abbildung dargestellt und es ist eine Frage der Zeit, bis die globale Vogelpopulation betroffen ist.



Hauptprobleme nicht auf medizinischem Gebiet

Stöhr gibt zu bedenken, dass die Wichtigsten Probleme, die noch auf uns zukommen, nicht auf medizinischem Gebiet sind. Die Ereignisse rund um Sars haben gezeigt, alleine die Angst vor einer Infektion massive Einbussen im Tourismusgeschäft haben können. So haben Singapur, Taiwan und HongKong während den Monaten der Sars-Epidemie rund 60% ihrer Tourismuseinnahmen verloren. Auch die Herausforderungen an die Regierungen sind vor allem logistischer Natur. Heute sind vor allem Landwirtschaftsminister gefordert. Was es braucht, ist eine dezidierte Politik welche sich gegenüber der Landwirtschaft wirksam durchsetzt und ganze Hühnerbestände eliminiert. Stöhr zitierte als negatives Beispiel den thailändischen Landwirtschaftsminister, welcher seit über einem Jahr jeden Monat verkündet, nun sei die Geflügelpest eradiziert. Stöhr sagt, dies erinnere ihn an einen Raucher, welcher jeden Monat verkünde, er höre nun auf zu rauchen. Eine Aussage, die dann niemand mehr Ernst nimmt.

Stöhr macht keinen Hehl daraus, dass aus seiner Sicht die H5N1 Geflügelpest in Asien in den nächsten 3-4 Jahren nicht besiegt werden kann. Somit ist es auch wahrscheinlich, dass die H5N1 Infektion sich weiter ausdehnen wird. Auf jeden Fall braucht es neben „leadership“ der Regierungen auch internationale Unterstützung durch die nicht Betroffenen Länder.

Grippe: Nicht nur die Pandemie ist ein Problem

Im Moment sprechen alle von der Gefahr eine Grippe-Pandemie und erinnern an die 20-60 Mio Toten, welche die Spanische Grippe 1918/19 gefordert hat. Doch was vergessen wird: Wenn man die Grippe-bedingten Todesfälle von 30 Jahren zusammenrechnet, kommt man auch auf 25-30 Mio Todesfälle weltweit. Tatsächlich gibt es wenige Studien, welche das Ausmass dieses Problems untersuchen. Wir wissen aber, dass gerade in Entwicklungsländern oft auch in der inter pandemischen Phase Ausbrüche mit zahlreichen Todesopfern beklagt werden.

H5N1 in der Türkei

Stöhr fasste auch die aktuelle Situation in der Türkei zusammen. Auch hier handelt es sich um sporadische Fälle. Weshalb diese gleich in so gehäufter Ausmass aufgetreten sind, hat mehrere Gründe. Ein Grund war, dass die Bevölkerung schlecht informiert war und viele Menschen Hühner in den Gärten hielten. Offenbar hat die Türkische Regierung jetzt aber sehr aktiv mit täglichen Ferneskampagnen informiert, sodass Stöhr damit rechnet, dass in der zweiten Januarhälfte ein Plateau erreicht sein werde und weitere sporadische Fälle eine rückläufige Tendenz zeigen werden.

H5N1 Impfung für Hühner

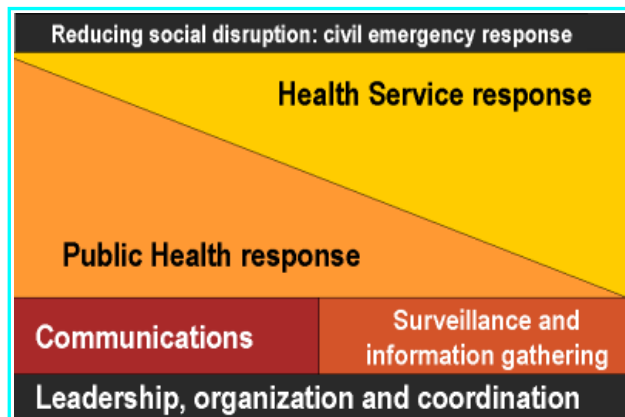
Eine Impfung mit einer Lebendvaccine H5N1 existiert in China. Doch es fehlen Untersuchungen über deren Wirksamkeit. Stöhr meint jedoch, dass die seltenen Fälle von sporadischen H5N1 Erkrankungen in China eventuell doch auf die Wirksamkeit der Impfung zurückzuführen sei. In China werden jährlich viele Millionen Impfdosen für Hühner eingesetzt.

Was gilt es heute zu tun?

Im Moment müssen wir ständig mit neuen sporadischen H5N1 Fällen und einigen Mensch-zu-Mensch Übertragungen rechnen. Jeder sporadische Fall muss sorgfältig abgeklärt werden. Die notwendigen Ressourcen für die rasche Diagnostik und für epidemiologische Abklärungen fehlen noch vielerorts. Dort muss die WHO jetzt aktiv werden. Im Vordergrund steht der Umgang mit der H5N1 Geflügelpest. Diese muss unter Kontrolle gebracht werden und Übertragungen auf den Menschen durch Verhaltensmodifikationen reduziert werden (erfolgreiches Beispiel: Vietnam).

Gleichzeitig müssen wir uns auf eine drohende Pandemie vorbereiten. Jedes neue Virus muss detektiert und analysiert werden. Wenn die Pandemie kommt, müssen Erkrankungen und schwere Verläufe verhindert werden. Doch im Moment haben noch weniger als 50 Länder einen Pandemieplan veröffentlicht. Stöhr rühmt die Schweiz als eines der vorbildlichsten Länder im Umgang mit der Pandemie.

Die Aufgaben fasst er in der beiliegenden Grafik zusammen, wobei sich die Gewichtung der Aufgaben in der Mitte mit zunehmender Dauer der Pandemie von links nach rechts verändern. Im Moment ist die Antwort der öffentlichen Gesundheit entscheidend. Doch wenn die Pandemie mal ihren Höhepunkt erreicht hat, dann wird das gute Funktionieren der Gesundheitseinrichtungen entscheidend sein.



Fragen die wir heute schon klären können sind:

Sind die Spitäler bereit?

Welche Schulen können geschlossen werden?

Kann zusätzliches medizinisches Personal rekrutiert werden

Wie werden medizinisches Material und Lebensmittel im ganzen Land verteilt

Braucht es diagnostische Massnahmen

Besteht Einigkeit über die notwendigen nicht-medizinischen Interventionen ?

Wie wird das Risiko kommuniziert ?

Sind Impfungen erschwinglich resp. Verfügbar?

Sind die Zielgruppen für die Impfkampagnen identifiziert?

Stöhr hat darauf hingewiesen, dass wir vorbereiten sollten, was zu tun ist, wenn die Pandemie eintritt: Wie kann der Schaden begrenzt werden wenn in den ersten 4-8 Wochen die Infrastruktur zusammenbricht („National pandemic preparedness“).

Wird ein Impfstoff gegen das Pandemievirus verfügbar sein?

Dieses Thema wurde anschliessend auch im Referat von Hayden diskutiert. Doch Stöhr sagte schon, dass vermutlich nur sehr wenig Impfstoff für die wenigsten Länder verfügbar sein werde. Der Grossteil der Weltbevölkerung wird sich somit mit den einfachsten primären

Schutzmassnahmen begnügen müssen. Daher sind die nationalen Pandemiepläne so enorm wichtig.

Strategien zur Entwicklung von Impfstoffen gegen H5 Influenzaviren

Fred Hayden gehört schon fast zu den Stammgästen des Saanen-Meetings. Dieses Jahr berichtete über die Strategien, welche zur Zeit verfolgt werden, um im Falle einer Pandemie möglichst rasch einen Impfstoff zur Verfügung zu haben. Zur Zeit konzentrieren sich die Anstrengungen auf H5 Influenza-Viren, obschon auch heute nicht mit Sicherheit feststeht, ob die nächste Pandemie von diesem Virus ausgehen wird.

Zur Zeit arbeiten mindestens 10 Firmen an der Entwicklung von H5 Impfstoffen. Dabei werden verschiedene Applikationsformen (nasal, intradermal, im) und auch verschiedene Adjuvantien getestet. Um überhaupt rasch genug produzieren zu können, muss die Produktion – wenn nicht DNA-Impfstoffe eingesetzt werden können – in Zellkulturen statt auf Hühnerembryonen erfolgen. Aus früheren Pandemien (57, 68, 77) wissen wir, dass meistens zwei Impfungen notwendig sind, und dass Ganzvirus-Impfstoffe besser immunogen sind als Split-Vaccine. Die Entwicklung von guten Adjuvantien ist wichtig um Antigen zu sparen, da die Virusproduktion selbst der limitierende Schritt in der Produktion darstellt. So konnten [Hehme et al.](#) zeigen, dass mit einem Adjuvans (Alum) der H2-antigen-Gehalt auf ca. 15% reduziert werden konnte.

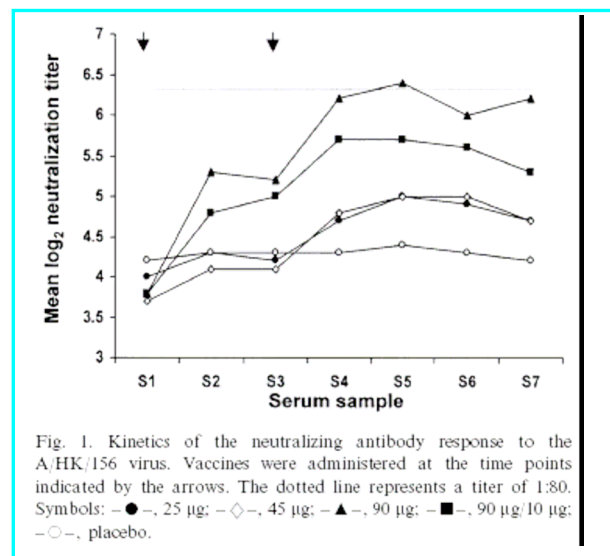
Um einen Impfstoff mit H5 Viren zu produzieren, sind zusätzliche Hürden zu nehmen. Die Viruskultur selbst ist gefährlich und oft gelingt es nicht, das Virus in Hühnerembryonen zu züchten (Virulenz!). Das Virulenzproblem bei H5 liegt daran, dass die sog. Cleavage-stelle eine Mutation hat, dank der praktisch jede Zelle (nicht nur Respirat. Epithel) infiziert werden kann.

Rekombinante HA

Eine Möglichkeit besteht darin, ein immunologisch ähnliches aber nicht hochpathogenes H5 Virus zu verwenden. Interessanter ist aber, durch geeigneten Expressionssysteme rekombinantes HA vom Typ H5 zu bilden. Effektiv konnte mit einem aus Baculovirus exprimierten H5-HA eine gute neutralisierende Antikörperantwort erreicht werden ([Treanor et al, Vaccine 2001](#), s. Abbildung).

Adjuvantien – Condition sine qua non

Ein weiteres Problem mit H5 Impfungen ist die schlechte Immunogenizität im Menschen. Nicholson et al. konnten zeigen (Lancet 2001), dass die Verwendung eines Adjuvans (MF59) die Neutralisationstiter deutlich erhöhte. Stephenson et al ([JID 2005](#)) haben mit dem gleichen Adjuvans ebenfalls exzellente Resultate erzielt. Diese Autoren verwendeten aber ein antigenetisch unterschiedliches Virus. Es ist gut bekannt, dass Influenza-Viren auch durch einen nur unwesentlichen antigen-drift sich so stark verändern, dass die Immunantwort gegen ein neues Virus vom gleichen Hämagglutinin-Typ schlecht ausfällt. Diese Autoren konnten zeigen, dass mit entsprechendem Adjuvans und 2 oder 3 Impfdosen auch ein antigenetisch deutlich unterschiedliches H5 Virus gegen den zur Zeit zirkulierenden Virusstamm schützen würde.



M2-Protein: Neues Ziel für einmalige Impfung

Ein vielversprechendes Ziel für eine Influenza Impfung ist ein Membranprotein des Virus, das M2 Protein. Der Vorteil wäre, dass nicht jedes Jahr für jedes neue Virus ein neuer Impfstoff generiert werden müsste. Forscher vom Merck Labor haben verschiedene M2-Peptide untersucht und fanden eine gute Immunantwort für H1N1 und H3N1 Viren ([Fan et al, Vaccine, 2004](#)). Doch leider reagierten die M2-Antiseren in vitro nicht mit dem hochpathogenen H5N1, welches uns gegenwärtig solche Sorgen bereitet. Dieser neue Weg muss sicherlich noch weiter untersucht werden.

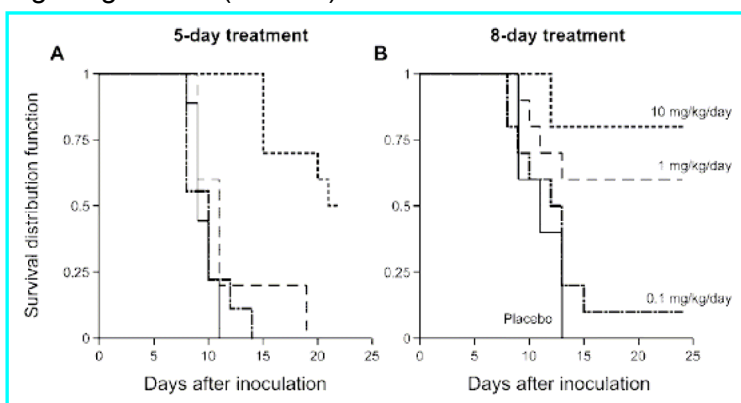
Können wir mit einer H5N1 Impfung rechnen?

Die aktuellen Produktionskapazitäten würden ausreichen, um innert einem Jahr (!) genügend Impfstoff für 225 Millionen Menschen herzustellen (2 Dosen, mit Adjuvans). Mit anderen Worten: ein Tropfen auf einem heißen Stein. Es werden noch einige Entwicklungen notwendig sein, damit wir innert kürzester Zeit genügend Impfstoff produzieren könnten. Aus diesem Grund empfiehlt Hayden das Anlegen einer H5N1 Impfstoffreserve. Wichtig wäre aber auch ein vermehrter Einsatz von Grippeimpfstoff gegen die saisonale Grippe, womit die Produktionskapazitäten für den Pandemiefall erhöht würden.

Medikamentöse Prophylaxe und Therapie

Hayden fasst auch die Möglichkeiten der medikamentösen Prophylaxe zusammen (s. auch [Hayden, PIDJ, 2004](#)). Er kommentiert auch nochmals kurz die Möglichkeit einer Ringprophylaxe beim ersten Zeichen einer lokalen Epidemie. Das entsprechende mathematische Modell von [Ferguson et al, \(Nature online Aug. 2005\)](#) haben wir auf <http://www.infekt.ch> bereits diskutiert. Entscheidend ist, dass es der WHO gelingt, rechtzeitig die ersten Fälle einer lokalen Epidemie mit Mensch-zu-Mensch Übertragung zu erkennen und innert 16 Tagen mit der umfangreichen Ringprophylaxe zu beginnen. Er warnt auch davon, dass bei ausgebrochener Pandemie nicht genügend Medikamente zur Verfügung stehen könnten, um genügend Personen wirksam zu schützen. Um Tausend Personen eine Prophylaxe anzubieten (8 Wochen), werden 56'000 Tamiflu®-Dosen benötigt. Dagegen braucht die Therapie dieser Tausend Exponierten (worst case scenario: 35% Attack-rate) lediglich 3500 Tabletten. Bei saisonalen Grippe wie wir sie kennen, kann die Therapie knapp 60% der Hospitalisationen verhindern ([Kaiser et al, AIM, 2003](#)). Die Therapie mit einem Neuraminidasehemmer scheint auch die Komplikationsrate zu reduzieren, wie kürzlich von Nordstrom et al, an der Europ. Influenza Konferenz (Abs S18-2) gezeigt wurde (Tabelle).

Outcome <30 days	Oseltamivir (N=39'202)	Unbehandelt (N=136'799)	Adj. Hazard Ratio (95%CI)
Pneumonie	0.9%	1.5%	0.68 (0.63-0.73)
Myokardinfarkt	0.1%	0.3%	0.33 (0.1-1.07)
Tod (alle Ursachen)	0.003% (N=1)	0.042% (N=56)	0.09 (0.01-0.65)



Zum Schluss hat Hayden aber noch davor gewarnt, dass eine all-fällige Infektion mit dem hochpathogenen H5N1 möglicherweise sehr viel höhere Behandlungsdosen und ev. auch eine längere Therapiedauer erfordert. Jedenfalls zeigen dies Experimente bei Mäusen von Yen et al. ([JID, 2005](#); s. nebenstehende Abbildung). Entsprechend sind die bisherigen Erfahrungen mit der Oseltamivir-Therapie in Thailand und Vietnam

sehr schlecht. Die Mortalität war genau gleich (75% vs. 76%) bei den 12 unbehandelten wie

bei den 25 behandelten Patienten ([NEJM, 2005:1374](#)). Natürlich könnten viele Faktoren für dieses schlechte Abschneiden der Therapie verantwortlich sein. Neben den möglichen Virulenzproblemen, Durchfallerkrankung bei H5N1 mit reduzierter Resorption dürfte sicher auch ein verzögerter Therapiebeginn (>36 h nach Symptombeginn) beteiligt sein. Haynen fasste dann auch noch die Daten zur Oseltamivir-Resistenz zusammen (s. unseren Bericht auf <http://www.infekt.ch>).

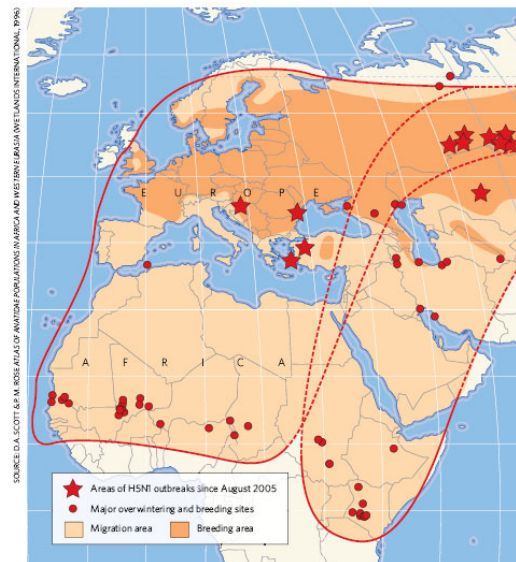
Interessant ist auch, dass Oseltamivir (Tamiflu®)-resistente Viren immer noch auf Zanamivir (Relenza®) sensibel sind. Auch ein neueres Virostatikum (A-315675) bleibt bei diesen Viren noch sensibel ([Mishin et al, AAC, 2005](#)). Bei saisonaler Influenza ist das Risiko einer Resistenzentwicklung auf Oseltamivir deutlich höher bei Kindern und dort auch wieder höher (18%!) bei solchen, die hospitalisiert werden. Dies bestätigt auch wieder die im erwähnten Bericht auf [infekt.ch](http://www.infekt.ch) gemachte Erfahrung, dass die Viruskonzentration wichtiger Risikofaktor für die Resistenzentwicklung ist. Da die H5N1-Infektion jedoch typischerweise mit hoher Virämie einhergeht, ist dies eine schlechte Aussicht für die Therapie im Falle einer Pandemie. Neue Medikamente sind zur Zeit in Entwicklung. Haynen hat Resultate mit dem am weitesten entwickelten Nenuaminidasehemmer Peramivir gezeigt, welches im Mausmodell getestet wurde. Nach einmaliger iv-Behandlung starb keine der Versuchsmäuse verglichen mit einer 60% Überlebensrate bei iv Oseltamivir und 45% Placebo (Bernard, 2nd Intl Conf on CAP, Montreal 2005).

Interaktive Session zur aviären Influenza

Unter der Moderation von Laurent Kaiser haben Christian Griot, Werner Wunderli, Kathrin Mühlemann, Pierre-Alain Raeber, Karim Boubaker, Fred Hayden, Klaus Stör und Christoph Berger verschiedenen Fragen zur aviären Influenza besprochen.

Verbreitung der aviären Influenza durch Zugvögel

Das aktuelle hochpathogene aviäre Influenzavirus H5N1 zirkuliert in Geflügelbeständen Asiens seit über 8 Jahren. Es entwickelte sich aus einem wenig pathogenen Virus durch eine Punktmutation im Gen des Hämagglutinins, die bewirkt, dass das Hämagglutinin nicht nur von Proteasen des Gastrointestinaltraktes, sondern auch von anderen Proteasen gespalten und dadurch aktiviert werden kann. Das mutierte Virus kann sich entsprechend im ganzen Körper vermehren und dadurch eine für die Hühner tödlich verlaufende Erkrankung auslösen. Zugvögel können das Virus allerdings auch ausscheiden, ohne selbst Krankheitssymptome zu zeigen, und so das Virus in ihren Zuggebieten verbreiten. Aus diesem Grund wurde im Herbst in Europa die Weisung erlassen, Geflügel nicht mehr ins Freie zu lassen. Diese Regelung wird auch im Frühjahr wieder gelten, sofern in den Überwinterungsgebieten der Vögel, die zu uns zurückkehren, das H5N1-Virus nachgewiesen wird. Bis im Januar war dies noch nicht der Fall.



Inaktivierung von Influenzaviren

Influenzaviren werden bei einem pH < 5.5 und bei pH > 8 innerhalb weniger Minuten inaktiviert. Ebenso sind die alle Desinfektionsmittel, organische Lösungsmittel, und UV-Strahlung wirksam. Die Viren überleben bei 56°C während 3 Stunden, bei 60°C während 30 Minuten und bei 70°C 1-2 Minuten. In Wasser bei 4°C überlebt das Virus bis zu 30 Tage und bei 20°C in Kot bis zu sieben Tage.

Überspringen der Spezies-Barriere

Im menschlichen Respirationstrakt wird die Sialinsäure über eine α -2-6-Bindung gebildet, im Gastrointestinaltrakt der Vögel dagegen über eine α -2-3-Bindung. Die Affinität des jeweiligen Hämagglutinins bestimmt die Wirtsspezifität eines Virus.

Interessanterweise kann aber eine (besser zwei) Aminosäuren-Substitutionen in der viralen Polymerase für einen Übergang des Virus vom Vogel auf den Menschen genügen, wie Untersuchungen am H7N7-Virus (Niederlande 2003) gezeigt haben. Diese Mutation macht die Polymerase effizienter.

Die raschere Replikation führt zu einem höheren Virus-Load und dadurch wird wohl auch die Fähigkeit des Virus erhöht, sich durch den antigenetischen Drift an die humanen Virusrezeptoren zu adaptieren. Bemerkenswerterweise weist das Polymerase-Gen des H1N1-Virus von 1918 verschiedenen Homologien mit dem aviären H5N1-Virus von 2005 auf. Für die Wirtsspezifität ist es dagegen nicht entscheidend, ob das Virus die typische Mutation der hochpathogenen Viren im Hämagglutinin-Gen aufweist oder nicht. Beim 1918-Virus war dies zum Beispiel nicht der Fall.

Schutzmassnahmen

Die Influenza ist eine Infektionskrankheit, die vor allem durch grosse Tröpfchen übertragen wird, doch könnten Aerosole und Kontaktübertragung auch eine Rolle spielen. Verschiedenen Instanzen (WHO, CDC, etc) empfehlen den Fall einer "Vogelgrippe" (Pandemiephase 3: Patient, der sich in direktem Kontakt mit kranken Hühnern möglicherweise mit dem H5N1-Virus infiziert hat) für das Spitalpersonal das Tragen einer FFP2 oder FFP3-Maske.

In der Pandemiephase 6 jedoch wird nur noch bei der Durchführung von Risiko-Interventionen (Intubation, tracheales Absaugen, Bronchoskopie etc.) eine FFP2 bzw. FFP3-Maske empfohlen, bei allen anderen Patientenkontakten dagegen eine chirurgische Maske.

Diese Empfehlung wurde in der Diskussion als widersprüchlich kritisiert, da für das noch nicht an den Menschen adaptierte Vogelvirus in der Phase 3-5 eine höhere Schutzmassnahme empfohlen wird, als für die Phase 6, wenn wir es mit einem adaptierten, hoch transmissiblen Virus zu tun haben. Es ist nicht von der Hand zu weisen, dass weniger biologische sondern mehr psychologische Momente diese Entscheidung beeinflusst haben.

Auch finanzielle Erwägungen spielen natürlich mit. Die folgende Tabelle zeigt, mit welchen Kosten der Einsatz von FFP2-Masken bzw. von chirurgischen Masken beim Spitalpersonal in der Schweiz zur Folge hätten.

		Kosten (CHF)	
Spitalpersonal	4.8 Mio	FFP2:	14 Mio Fr

Im Gegensatz zu anderen internationalen Instanzen erwägt das BAG zudem, im Pandemiefall auch der Öffentlichkeit Masken zu empfehlen für den Fall, dass eine mögliche Exposition nicht verhindert werden kann. Die Zahl der Masken, die für die Umsetzung dieser Empfehlung bereitgestellt werden müssten, wäre wesentlich höher, als die Zahl der in den Spitälern benötigten Masken:

		Kosten (Mio CHF)	
Ambulante Patienten und Pflegende	40 Mio	FFP2	120
Öffentlichkeit	400 Mio	FFP2	1200

Auch die Frage des Einsatzes der richtigen Masken im Pandemiefall ist noch ein offenes Feld. Das BAG war sehr offen für diese Diskussion und es zeigte sich (einmal mehr), dass BAG Infektiologen und Spitalhygieniker sehr gut und effizient zusammenarbeiten.

Die Interaktive Session zur Influenza war erneut ein grosser Erfolg. Die Diskussionen waren für alle anregend und gut strukturiert.