

# Nationaler Pandemieplan

## Teil III

### Wissenschaftliche Zusammenhänge der Pandemieplanung in Deutschland

**Ein Bericht der Expertengruppe  
'Influenza-Pandemieplanung'  
am Robert Koch-Institut**

ROBERT KOCH INSTITUT



**Berlin, 2. aktualisierte Fassung, Mai 2007**

## Danksagung

Die Erstellung des Pandemieplans wäre ohne die intensive Zusammenarbeit mit zahlreichen Experten nicht möglich gewesen. Das RKI dankt deshalb allen Personen, die in der einen oder anderen Form zur Erarbeitung und Aktualisierung des deutschen Pandemieplans beigetragen haben.

## Impressum

Herausgeber: Robert Koch-Institut

Publikationszeitpunkt: Mai 2007

Redaktionsteam:

Udo Buchholz, Silke Buda, Walter Haas, Gérard Krause, Sabine Reiter,  
Irina Zuschneid

Weitere Informationen:

Robert Koch-Institut

Postfach 65 02 61

D-13302 Berlin

Telefon 030 - 18754-0

Fax: 030 - 18754-2328

Ansprechpartner für Rückfragen: PD Dr. Walter Haas

## Inhaltsverzeichnis

<b>Einleitung</b>	<b>7</b>
1.1 Entstehung des deutschen Pandemieplans	8
1.2 Ziele des Pandemieplans	9
1.3 Adressaten des Pandemieplans	10
1.4 Struktur des Pandemieplans	10
1.5 Entwicklung der deutschen Pandemieplanung seit 2005	11
1.6 Literatur	12
<b>2 Epidemiologie der inter pandemischen und pandemischen Influenza</b>	<b>13</b>
2.1 Aufbau der Influenzaviren und Nomenklatur	13
2.2 Antigendrift und –shift	13
2.3 Saisonale Influenza	15
2.3.1 Klinik	15
2.3.2 Epidemiologie der saisonalen Influenza	15
2.4 Aviäre Influenza	16
2.4.1 Aviäre Influenza bei Vögeln und Geflügel	16
2.4.2 Aviäre Influenza des Menschen	17
2.5 Pandemische Influenza	18
2.5.1 Influenzapandemien im 20. Jahrhundert	18
2.5.2 Klinik und Epidemiologie der pandemischen Influenza	19
2.6 Mathematische Modellrechnungen zur Auswirkung einer Influenzapandemie in Deutschland	20
2.7 Erkenntnisse aus Modellrechnungen	24
2.8 Epidemiologisch wichtige Parameter, die zu Beginn einer Pandemie erhoben werden müssen	27
2.9 Literatur	29
<b>3 Phaseneinteilung der WHO</b>	<b>32</b>
<b>4 Rechtliche Grundlagen</b>	<b>34</b>
<b>5 Surveillance</b>	<b>38</b>
5.1 Status	39
5.1.1 Aktuell bestehende bundesweite Surveillancesysteme	39
5.2 Konzepte	44
5.2.1 Influenza-Meldepflicht	44
5.2.2 Stärkung der virologischen Surveillance	44

5.2.3	Surveillance ambulanter Arztkonsultationen infolge ARE unter Nutzung der elektronischen Patientendokumentation	46
5.2.4	Mortalitätssurveillance	47
5.2.5	Krankenhaussurveillance	48
5.2.6	Surveillance in Kindergemeinschaftseinrichtungen	48
5.2.7	Monitoring des Reiseverkehrs	49
<b>6</b>	<b>Impfung</b>	<b>51</b>
6.1	Status	52
6.1.1	Durchimpfungsgrad	52
6.1.2	Impfstoff	53
6.1.3	Effektivität und Sicherheit der Impfung	54
6.1.4	Produktionskapazität	55
6.1.5	Zulassung	56
6.2	Konzepte	56
6.2.1	Pandemische Influenza-Impfstoffe	56
6.2.2	'3-zu-1 Szenario' und Durchimpfungsraten in der inter pandemischen Phase	63
6.2.3	Impfstrategie im Pandemiefall	64
6.2.4	Koordinierung der Impfstoffversorgung	68
6.2.5	Pneumokokkenimpfung	68
6.3	Literatur	70
<b>7</b>	<b>Antivirale Arzneimittel</b>	<b>72</b>
7.1	Status	72
7.1.1	In Deutschland zugelassene antivirale Arzneimittel	72
7.1.2	Wirkungsmechanismen	73
7.1.3	Erfahrungen mit antiviralen Arzneimitteln aus der inter pandemischen Influenza	74
7.1.4	Wirksamkeit antiviraler Medikamente bei hochpathogenen aviären und pandemischen Virussubtypen	78
7.2	Konzeptionelle Überlegungen	79
7.2.1	Umfang der Bevorratung	80
7.2.2	Prophylaktischer Einsatz antiviraler Arzneimittel	80
7.2.3	Auswahl der antiviralen Arzneimittel	81
7.2.4	Abgabe antiviraler Arzneimittel	81
7.2.5	Surveillance von unerwünschten Arzneimittelwirkungen	82
7.3	Literatur	82

<b>8</b>	<b>Medizinische Vorbereitung, Schutzmaßnahmen und Folgenabschätzung</b>	<b>87</b>
8.1	Krisenmanagement, Informationsfluss und Kooperation auf regionaler Ebene	87
8.2	Infektionshygienisches Management	88
8.2.1	Expositionsschutz der Bevölkerung	89
8.2.2	Expositionsschutz für das ambulante medizinische Personal	91
8.2.3	Antiepidemische Maßnahmen	92
8.2.4	Reiseverkehr, Internationale Gesundheit	93
8.3	Aspekte der medizinischen Versorgung	93
8.3.1	Vorbereitende Maßnahmen in der inter pandemischen Periode	94
8.3.2	Maßnahmen im Pandemiefall	95
8.4	Literatur	96
<b>9</b>	<b>Internes Krankenhausmanagement</b>	<b>97</b>
9.1	Epidemiologie (prognostizierte stationäre Fallzahlen)	97
9.2	Stationäre Behandlungskapazitäten	99
9.3	Ablaufplan im Krankenhaus	101
9.3.1	Stationäre Aufnahme	101
9.3.2	Behandlung von Sekundärerkrankungen	102
9.4	Personal	103
9.5	Hygienemaßnahmen und Infektionskontrolle im Krankenhaus	104
9.6	Literatur	104
<b>10</b>	<b>Kommunikation und Information</b>	<b>106</b>
10.1	Vorbemerkung	106
10.2	Aspekte der Risiko- und Krisenkommunikation	106
10.3	Von der Risikokommunikation zur Krisenkommunikation	107
10.4	Risikokommunikation durch zielgruppenspezifische und modulare Informationen	108
	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>111</b>
	<b>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis</b>	<b>113</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>115</b>

Autoren des Berichts Wissenschaftliche Aspekte der Pandemieplanung  
in Deutschland (nationaler Pandemieplan Teil III)

**Mitglieder der Expertengruppe 'Influenza-Pandemieplanung' am Robert Koch-  
Institut**

Dr. Horst-Gerhard Baumeister, Münster	Landesinstitut für den Öffentlichen Gesundheitsdienst des Landes NRW
Andrea Dobler, Wiesbaden	Hessisches Ministerium des Inneren und für Sport
Dr. Wolf Dombrowsky, Kiel	Christian-Albrecht-Universität
Dr. Caroline Dreweck, München	Landeshauptstadt München, Referat für Gesundheit und Umwelt (ab 9/2004)
Dr. Gerhard Fell, Hamburg	Institut für Hygiene und Umwelt, Zentrum für Impfmedizin und Infek- tionsepidemiologie
Oberfeldärztin Andrea Joram-Savoy	Bundesministerium der Verteidigung Führungsstab des Sanitätsdienstes
Dr. Petra Graf, München	Landeshauptstadt München, Referat für Gesundheit und Umwelt
PD Dr. Walter Haas, Berlin	Robert Koch-Institut
PD Dr. Timm C. Harder, Insel Riems	Friedrich-Loeffler-Institut, Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit (ab 1/2006)
Dr. Heinz Ulrich Koch, Pirmasens	Kreisverwaltung Südwestpfalz, Abt. Gesundheit

Nationaler Pandemieplan Teil III, Stand: Mai 2007

Regine Lehnert, Bonn	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (ab 11/2006)
Dr. Harald Michels, Trier	Gesundheitsamt Trier
Dr. Michael Pfeleiderer, Langen	Paul-Ehrlich-Institut
Dr. Isolde Piechotowski, Stuttgart	Regierungspräsidium Stuttgart, Landesgesundheitsamt (ab 8/2005)
Prof. Dr. Bernhard R. Ruf, Leipzig	Klinikum St. Georg
Prof. Dr. H.-J. Schmitt, Mainz	Zentrum für Präventive Pädiatrie der Universität Mainz
Stefanie Schumacher, Schwerin	Sozialministerium Mecklenburg-Vorpommern (bis 1/2004)
Dr. Brunhilde Schweiger, Berlin	Nationales Referenzzentrum Influenza/Robert Koch-Institut
Dr. Thomas Stock, Bonn	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (bis 11/2006)
Dr. Helmut Uphoff, Dillenburg	Staatliches Untersuchungsamt Hessen, Zentrum für Gesundheitsschutz
Dr. Ortrud Werner, Insel Riems	Friedrich-Loeffler-Institut, Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit (bis 12/2005)
Dr. Angela Wirtz, Wiesbaden	Hessisches Sozialministerium
Dr. Jürgen Wuthe, Stuttgart	Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg (bis 8/2005)
Prof. Dr. Peter Wutzler, Jena	Universitätsklinikum Jena, Institut für Virologie und Antivirale Therapie



**Beratende Vertreter der Bundesministerien und -behörden**

Dr. Angelika Flieger, Bonn	Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe
PD Dr. Lars Schaade, Bonn	Bundesministerium für Gesundheit
Dr. Astrid Smola	Bundesministerium für Arbeit und Soziales

**Ko-Autoren Kap. 6 Impfung**

Prof. Dr. Johannes Löwer	Paul-Ehrlich-Institut
PD Dr. Gerd Sutter	Paul-Ehrlich-Institut

**Mitarbeiter des Robert Koch-Instituts**

Dr. Andrea Ammon (bis 6/2005)	Susanne Behnke
Dr. Udo Buchholz	Prof. Dr. Reinhard Burger
Dr. Silke Buda	Günther Dettweiler
Susanne Glasmacher	Marlies Gollnick
Dr. Christian Keller	Prof. Dr. Reinhard Kurth
Dr. Katrin Leitmeyer	Claudia Lerch
Prof. Dr. Martin Mielke	PD Dr. Gérard Krause
Dr. Sabine Reiter	Dr. Klaus Riedmann
Dr. Karl Schenkel	Eva Wetzel
Dr. Irina Zuschneid	

## Einleitung

Eine Influenzapandemie ist eine weltweite Influenza-Epidemie, die durch ein neuartiges Influenzavirus verursacht wird und zu Erkrankungs- und Sterberaten führt, die saisonale, auch schwere Influenzawellen um ein Vielfaches übertreffen. Voraussetzung für eine Influenzapandemie ist das Auftreten eines viralen Subtyps, der bisher in der menschlichen Bevölkerung nicht oder vor so langer Zeit zirkulierte, dass keine Restimmunität mehr in der Bevölkerung vorhanden ist, und der in der Lage ist, schwere Erkrankungen hervorzurufen und sich effektiv von Mensch zu Mensch verbreitet.

Im letzten Jahrhundert gab es drei Influenzapandemien: 1918, 1957 und 1968. Die schwerste davon war die sog. „Spanische Grippe“ 1918/19, die weltweit zwischen 20 und 50 Millionen Todesopfer forderte [1]. 1957/58 und 1968/69 folgten zwei weitere Pandemien mit weltweit schätzungsweise jeweils 1 Million Todesopfern [1]. Bei einer künftigen Pandemie könnten nach Modellrechnungen in wenigen Wochen allein in Deutschland 100.000 Menschen an einer Influenza-Erkrankung versterben (s. Kap. 2.6).

Obwohl der genaue Zeitpunkt und das Ausmaß einer zukünftigen Influenzapandemie nicht vorhergesagt werden können, glauben viele Experten, dass es Anzeichen gibt, die auf eine kurz bevorstehende Pandemie hindeuten [2]. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hatte bereits 1999 ihre Mitgliedstaaten dazu aufgerufen, nationale Pläne zur Vorbereitung des Eintretens einer Influenzapandemie zu erarbeiten und bekräftigte diesen Aufruf in ihrer 56. Vollversammlung im Mai 2003.

Die SARS-Epidemie 2003 hat nur angedeutet, was im Falle einer Influenzapandemie eintreten könnte: die Verbreitung eines neuartigen Erregers über die ganze Welt innerhalb von Tagen, extreme Belastungen für den Öffentlichen Gesundheitsdienst und das medizinische Versorgungssystem sowie eine erhebliche Gefahr für die öffentliche Ordnung und die Funktionstüchtigkeit der gesamten Volkswirtschaft. Das endemische Auftreten der Geflügelpest in zahlreichen Ländern Südostasiens seit 2004 birgt das Risiko einer Neukombination (Reassortment) von aviären und humanen Influenzaviren und damit die Gefahr der Entstehung eines pandemischen Virus. Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Entwicklung einer Pandemie durch antiepidemische Maßnahmen zu verhindern ist. Der vorliegende Plan soll dazu beitragen, auf die dann entstehenden Herausforderungen besser vorbereitet zu sein und den menschlichen und wirtschaftlichen Schaden auf ein Minimum zu reduzieren.

Neben dem natürlichen Auftreten eines Influenzavirus mit pandemischem Potenzial bzw. einer Influenzapandemie wird auch die Gefahr einer absichtlichen Ausbringung von Influenzaviren zu bioterroristischen Zwecken diskutiert. Der „Nachbau“ des pandemischen Virus von 1918/19 verdeutlicht die Möglichkeiten, die die Biotechnologie heute bereits bietet und lässt erahnen, dass auch die Herstellung neuer, virulenter Viren durchaus im Bereich des Möglichen liegt [3]. Wenngleich bislang keine Erkenntnisse über diesbezügliche bioterroristische Aktivitäten vorliegen, sollte auch dieser Aspekt in den Pandemieplanungen nicht ausgeschlossen bleiben. Zudem müssen für die Vorbereitung auf bioterroristische Anschläge und den Pandemiefall ähnliche Strukturen aufgebaut und Vorsorgemaßnahmen getroffen werden [4, 5].

### **1.1 Entstehung des deutschen Pandemieplans**

Eine weltweite Influenza-Pandemieplanung wurde bereits 1993 im Rahmen des internationalen Symposiums der Groupe d'Étude et d'Information sur la Grippe (GEIG) in Berlin gefordert. Die WHO hat bereits 1999 einen Musterplan veröffentlicht, der den Mitgliedstaaten als Grundlage dienen sollte und 2005 aktualisiert wurde [6]. In diesem werden die wesentlichen Elemente eines nationalen Pandemieplans exemplarisch dargestellt bzw. diskutiert. Dazu gehören strategische Überlegungen zur Impfung, zur Verwendung antiviraler Arzneimittel, zur Durchführung einer adäquaten Surveillance, zur Planung und Koordination der Maßnahmen für die medizinische Versorgung und des Notfallmanagements, die Entwicklung von Kommunikationsstrategien sowie die Einrichtung einer nationalen Pandemie-Kommission. Die EU hat 2004 ebenfalls einen Entwurf für ein gesamteuropäisches Rahmenkonzept für eine Influenza-Pandemieplanung vorgelegt. Aufgrund der unterschiedlichen Gesundheitssysteme der Mitgliedstaaten ist jedoch die detaillierte Ausarbeitung einzelner nationaler Pläne erforderlich. Auf Initiative der Leitung des Robert Koch-Instituts (RKI) wurden erste grundlegende Überlegungen zur deutschen Pandemieplanung durch die 'Bund-Länder-Arbeitsgruppe Seuchenschutz' (AGS) unter Leitung von Dr. Rüdiger Fock, Robert Koch-Institut, erarbeitet und im Oktober 2001 publiziert [7]. Im Juni 2001 forderte die 74. Gesundheitsministerkonferenz das Bundesministerium für Gesundheit auf, in Abstimmung mit den Ländern einen nationalen Pandemieplan auf der Grundlage der WHO-Empfehlungen zu erarbeiten. Im Oktober 2001 beauftragte das Bundesministerium für Gesundheit das Robert Koch-Institut, eine Expertengruppe 'Influenza-Pandemieplanung' am RKI einzurichten. Die Expertengruppe sollte unter Berücksichtigung der föderalen Organisation der Bundesrepublik Deutschland sowie der grundsätzlichen Zuständigkeit der Länder und Gemeinden für die Durchführung der Maßnahmen zum Infektions- und Katastrophenschutz einen nationalen Pandemieplan für das Gebiet der Bundes-

republik Deutschland erarbeiten.

Teil I und die wissenschaftlichen Grundlagen des Pandemieplans wurden am 11.1.2005 auf den Internetseiten des RKI und im Bundesgesundheitsblatt im Januar bzw. März 2005 publiziert. Der Bericht der Expertengruppe orientiert sich an den Vorschlägen der WHO, den Pandemieplänen anderer Industrieländer sowie den Vorarbeiten der AGS. Er basiert auf den von Unterarbeitsgruppen erarbeiteten Konzepten der Expertengruppe 'Influenza-Pandemieplanung' am RKI. Im Juli 2005 wurden im wissenschaftlichen Teil des Pandemieplans die aktuellen Pandemiephasen der WHO aufgenommen und die Bevölkerungszahlen aktualisiert sowie ein Aktionsplan veröffentlicht. Dieser Aktionsplan fasst die einzelnen Maßnahmen in den jeweiligen Vorbereitungs- und Pandemiephasen detailliert zusammen. Ein technischer Anhang des Nationalen Pandemieplans soll die harmonisierte Umsetzung der geplanten Maßnahmen unterstützen und erleichtern.

## **1.2 Ziele des Pandemieplans**

Der Plan soll einerseits Eckpunkte für die notwendigen Maßnahmen zur Vorbereitung auf eine Pandemie vorgeben und andererseits Richtlinien für das fachlich-organisatorische Management in der Frühphase und während des eingetretenen Pandemiefalls bereitstellen. Es sollen damit folgende Ziele erreicht werden:

- die Reduktion der Morbidität und Mortalität in der Gesamtbevölkerung,
- die Sicherstellung der Versorgung erkrankter Personen,
- die Aufrechterhaltung essentieller, öffentlicher Dienstleistungen,
- die zuverlässige und zeitnahe Information für politische Entscheidungsträger, Fachpersonal, die Öffentlichkeit und die Medien.

Wichtig ist zur Minimierung der Gesamt-Morbidität und -Mortalität auch die Aufrechterhaltung einer adäquaten Gesundheitsversorgung und der öffentlichen Ordnung und der Infrastruktur. Essentielle Dienstleistungen wie die Versorgung mit Trinkwasser und Nahrungsmitteln, Energie, die Kommunikation und Information, das Transportwesen und nicht zuletzt die innere und äußere Sicherheit, insbesondere auch das Gesundheitswesen sind durch pandemiebedingten Personalausfall gefährdet. Daher muss der Aufrechterhaltung der Funktionsfähigkeit dieser Bereiche ein besonderer Stellenwert eingeräumt werden.

Ziel ist auch eine optimale Nutzung und eine bundesweit gleichmäßige Verteilung der im Pandemiefall nur begrenzt zur Verfügung stehenden strukturellen, materiellen und personellen Ressourcen. In der interpandemischen Phase soll der Plan zu einer

Sensibilisierung gegenüber den Gefahren einer Pandemie bei den politisch Verantwortlichen und der Bevölkerung beitragen und die Vorbereitung außerhalb einer Krisensituation ermöglichen.

### **1.3 Adressaten des Pandemieplans**

Die Vorbereitung auf eine Influenzapandemie benötigt die Unterstützung der gesamten Gesellschaft, weit über die Fähigkeiten des Gesundheitssystems hinaus. Zwar geht es in erster Linie um den Schutz der Gesundheit, zugleich aber auch um die Sicherstellung von Produktion, Verteilung, Versorgung und Verkehr und um Maßnahmen zur Bewältigung von Ausfällen und Engpässen. Der Pandemieplan richtet sich daher an alle Gesellschaftsmitglieder und deren Einsicht und Willen, diesen Herausforderungen solidarisch und kooperativ zu begegnen. Dies wird vor allem von Personen und Institutionen erwartet, die mit der Planung und/oder Umsetzung von Maßnahmen zur Vorsorge oder Schadensbegrenzung im Falle einer Influenzapandemie betraut sind oder sein könnten. Dazu zählen politische und sonstige Entscheidungsträger auf Bund-/Länder- oder kommunaler Ebene ebenso wie die Mitarbeiter im Öffentlichen Gesundheitswesen, in den Krankenhäusern, der ambulanten medizinischen Versorgung und der niedergelassenen Ärzteschaft. Der Pandemieplan soll die Öffentlichkeit über die potenziellen Gefahren einer Pandemie informieren, die Planungen transparent machen, die erforderlichen Maßnahmen aufzeigen und eine breite Diskussion über die Fachkreise hinaus ermöglichen. Hier haben die Medien eine grundlegende Verantwortung, diesen Diskussionsprozess zu befördern. Schließlich aber soll die Veröffentlichung des Pandemieplans auch aufzeigen, dass es jenseits aller staatlichen und administrativen Anstrengungen vor allem des gemeinsamen bürgerschaftlichen Engagements bedarf, um eine Epidemie derartigen Ausmaßes überstehen zu können.

### **1.4 Struktur des Pandemieplans**

Die Epidemiologie der interpandemischen und pandemischen Influenza sowie Modellberechnungen zur Abschätzung der Folgen einer Pandemie für Deutschland werden in Kapitel 2 beschrieben. Kapitel 3 gibt die WHO-Definitionen der einzelnen Phasen einer Pandemie wieder. In Kapitel 4 werden die wichtigsten gesetzlichen Grundlagen im Hinblick auf eine Influenzapandemie diskutiert. In Kapitel 5 wird die bestehende Influenzasurveillance beschrieben und Surveillancekonzepte und notwendige Maßnahmen in Vorbereitung auf die Pandemie dargestellt. Konzepte für einen Pandemieimpfstoff und Überlegungen für eine Impfpriorisierung werden in Kapitel 6 diskutiert. Der Einsatz antiviraler Arzneimittel im Pandemiefall wird in

Kapitel 7 erläutert. Kapitel 8 befasst sich mit den notwendigen Vorbereitungsmaßnahmen auf Länder- und kommunaler Ebene. Kapitel 9 setzt sich mit den Maßnahmen auseinander, die innerhalb der Krankenhäuser getroffen werden müssen. In Kapitel 10 werden Empfehlungen für Kommunikations- und Informationsstrategien beschrieben. Der Pandemieplan wird unter Beteiligung der Länder, Fachkreise und anderer betroffener Gesellschaftsgruppen kontinuierlich fortgeschrieben.

### **1.5 Entwicklung der deutschen Pandemieplanung seit 2005**

Seit Veröffentlichung des Pandemieplans wurden die Vorbereitungen auf eine Influenzapandemie international und national von Bund und Ländern stark vorangetrieben, insbesondere was die Bevorratung mit antiviralen Arzneimitteln und die Erforschung und Entwicklung pandemischer Impfstoffe betrifft. Zur Koordination der Maßnahmen von Bund und Ländern wurde 2005 eine erweiterte Bund-Länder-Arbeitsgruppe Pandemieplanung mit Vertretern aus fünf Bundesländern gegründet. Auf Beschluss der 79. Sondersitzung der Gesundheitsministerkonferenz am 23.2.2006 wurde die Arbeitsgruppe auf alle Bundesländer erweitert. Am RKI wurde nach der ersten Veröffentlichung des Pandemieplans eine „Task Force“ Influenza Pandemieplanung eingerichtet. Das Auswärtige Amt hat ebenfalls 2005 einen Pandemieplan für deutsche Bürger im Ausland auf seinen Internetseiten publiziert (<http://www.auswaertiges-amt.de/diplo/de/Laender/Gesundheitsdienst/download/Pandemieplan.pdf>).

Die Bundeswehr wird den Nationalen Pandemieplan gemäß § 70 IfSG im Rahmen der Eigenvollzugskompetenz umsetzen.

Im April 2006 erfolgte eine Evaluation der deutschen Pandemieplanung durch das European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Insgesamt fiel die Evaluation sehr positiv aus, es wurden jedoch auch eine Reihe von Verbesserungsvorschlägen gemacht, die bei der weiteren Pandemieplanung berücksichtigt werden. Bei einer vergleichenden Untersuchung europäischer Pandemiepläne landete Deutschland bei den einzelnen Themenfeldern auf den vorderen Plätzen [8].

2006 fanden zwei Planübungsbesprechungen der Interministeriellen Koordinierungsgruppe (IntMinKoGr) statt, auf denen Pandemieszenarien für Deutschland erprobt wurden. Die IntMinKoGr ist das gemeinsame Koordinationsgremium des Bundes und der Länder im Fall einer Influenzapandemie. Für November 2007 ist eine weitere länder- und ressortübergreifende Übung LÜKEX07 (Länderübergreifendes Krisenmanagement Exercise) zum Thema Influenzapandemie geplant, an der sich sieben Bundesländer beteiligen werden. 2006 wurden die Pandemiepläne der Länder fertig-

gestellt und die Influenzakkommission berufen, die das RKI im Pandemiefall fachlich beraten soll.

## 1.6 Literatur

- [1] Nguyen-Van-Tam JS, Hampson AW. The epidemiology and clinical impact of pandemic influenza. *Vaccine* 2003;21:1762-68.
- [2] Webby JR, Webster RG. Are we ready for pandemic influenza? *Science* 2003;302:1519-22.
- [3] Reid AH, Janczewski TA, Lourens RM, Elliot AJ. 1918 Influenza pandemic caused by highly conserved viruses with two receptor-binding variants. *Emerging Infectious Diseases* 2003;9(10):1249-53.
- [4] Cox N, Tambyln SE, Tam T. Influenza pandemic planning. *Vaccine* 2003;21:1801-1803.
- [5] Gensheimer KF, Meltzer MI, Postema AS, Strikas RA. Influenza pandemic preparedness. *Emerging Infectious Diseases* 2003;9(12):1645-48.
- [6] World Health Organization. Influenza pandemic preparedness plan. Responding to an influenza pandemic or its threat: the role of WHO and guidelines for national or regional planning. 1999. <http://www.who.int/emc-documents/influenza/docs/whocdscsredc991.pdf>  
WHO global influenza preparedness plan. The role of WHO and recommendations for national measures before and during pandemics  
[http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/GIP\\_2005\\_5Eweb.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/GIP_2005_5Eweb.pdf)
- [7] Fock R, Bergmann H, Bußmann H, Fell G, Finke E-J, Koch U, Niedrig M, Peters M, Scholz D, Wirtz A. Management und Kontrolle einer Influenzapandemie. Konzeptionelle Überlegungen für einen deutschen Pandemieplan. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2001; 44:969-980.
- [8] Mounier-Jack S, Coker R. How prepared is Europe for pandemic influenza? Analysis of national plans. *The Lancet* 2006, 367:1405-1411.

## 2 Epidemiologie der inter pandemischen und pandemischen Influenza

### 2.1 Aufbau der Influenzaviren und Nomenklatur

Die Influenzaviren bilden innerhalb der Myxoviren die eigene Familie der Orthomyxoviren. Influenzaviren werden aufgrund ihrer antigenen Eigenschaften in die Typen A, B und C unterteilt, wobei nur den Typen A und B eine epidemiologische Bedeutung beim Menschen zukommt. Influenzaviren sind umhüllte RNA-Viren.

Das morphologische Charakteristikum der Influenzaviren sind Spike-artige Projektionen an der Oberfläche des Virus, die durch die beiden Oberflächenproteine Hämagglutinin und Neuraminidase gebildet werden. Das Hämagglutinin ermöglicht die Bindung des Virus an die Wirtszelle. Die Aktivität der Neuraminidase ist erforderlich, damit sich die Nachkommen-Viren von der infizierten Zelle lösen können. Im Inneren des Virus befindet sich das aus acht Segmenten bestehende Genom, das mit dem Nukleoprotein und dem Polymerasekomplex assoziiert ist und das virale Kapsid bildet.

Influenza A-Viren werden aufgrund der antigenen Eigenschaften ihrer Hüllproteine Hämagglutinin (H) und Neuraminidase (N) weiterhin in Subtypen unterteilt (z. B. H3N2 oder H1N1). Im Falle eines Influenza A-Virus wird der Subtyp nach dem Isolatnamen in Klammern angegeben. Es sind 16 verschiedene Hämagglutinin- und neun Neuraminidase-Subtypen bekannt. Influenza B-Viren sind serologisch und genetisch weniger heterogen. Daher erfolgt keine Einteilung in Subtypen. Der Name eines isolierten Influenzavirus setzt sich wie folgt zusammen: Typ/Ort der Isolierung/Nr. des Isolates/Jahr der Isolierung - z. B. A/Berlin/122/2003 (H3N2).

### 2.2 Antigen drift und -shift

Influenzaviren sind durch eine hohe Variabilität gekennzeichnet. Ursache für die sukzessive Veränderung der antigenen Eigenschaften sind Mutationen in den Oberflächenantigenen Hämagglutinin und Neuraminidase. Dies führt dazu, dass sich die Eigenschaften der saisonal dominierenden Stämme, je nach Typ bzw. Subtyp, mehr oder weniger stark von ihren Vorgängern unterscheiden. Obwohl Influenza-Infektionen bei den betroffenen Personen zu einer starken und lang anhaltenden Immunantwort führen, können bereits Viren mit leicht veränderten antigenen Eigenschaften dem immunologischen Gedächtnis entgehen und zu neuen Infektionen führen. Dieses Phänomen wird als **Antigen drift** bezeichnet und ist u. a.

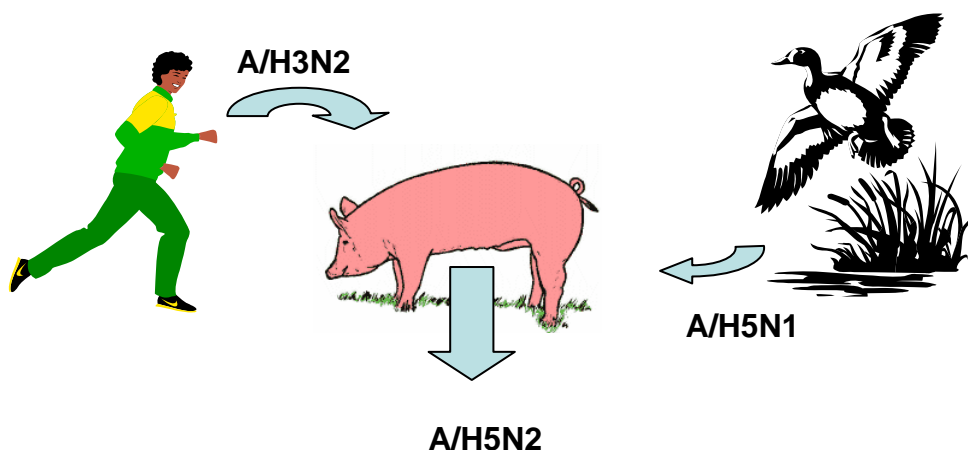


für die Entstehung der jährlichen Influenzawellen verantwortlich. Antigendrift vollzieht sich ausschließlich bei bereits zirkulierenden Typen bzw. Subtypen. Die Antigendrift ist auch der Grund, warum die Zusammensetzung des Impfstoffes jährlich den aktuell zirkulierenden Varianten angepasst werden muss. Die Empfehlung der Impfstämme erfolgt durch die WHO.

Die Ursache für die Pandemien des letzten Jahrhunderts war hingegen die **Antigenshift** und deren Manifestation in humanen Influenzaviren. Bei einer Antigenshift kommt es zu drastischen antigenen Veränderungen des Virus mit nachfolgender Etablierung eines neuen Subtyps in der menschlichen Bevölkerung. Dabei können prinzipiell zwei Mechanismen eine Rolle spielen:

- (1) das direkte Überspringen der Speziesbarriere - z. B. vom Vogel auf den Menschen - mit nachfolgender Adaption an den Menschen.
- (2) das so genannte Reassortment ganzer Gensegmente infolge Doppelinfektion einer Zelle durch Influenzaviren, die verschiedenen Subtypen angehören. Hierbei sind beliebige Kombinationen der Gensegmente der Ursprungsviren (Abb. 1) möglich. So trat zum Beispiel 1968 ein A/H3N2-Virus auf, das sich aus einem menschlichen A/H2N2-Virus und einem von einem Vogel stammenden (aviären) A/H3-Virus mit unbekanntem N-Subtyp zusammensetzte. Das resultierende A/H3N2-Virus führte zu einer Pandemie.

Für eine solche „Generierung“ neu kombinierter Viren kommen sowohl das Schwein, aber auch der Mensch in Frage.



**Abb. 1:** Fiktives Beispiel eines Reassortments von Influenzaviren durch Doppelinfektion eines Schweins (s. Text)

Die Voraussetzung zur Entstehung einer Pandemie ist gegeben, wenn Influenza-A-Viren auftreten, bei denen eine Antigenshift mit Auftreten eines neuen Subtyps stattgefunden hat, und wenn diese Viren

- pathogen und virulent sind,
- sich von Mensch zu Mensch verbreiten können und
- auf eine menschliche Population treffen, bei der zumindest große Teile der Bevölkerung keine oder eine unzureichende Immunität gegenüber den Viren dieses neuen Subtyps haben. Dies ist z. B. auch dann gegeben, wenn sich ein Virussubtyp etabliert, der seit Jahrzehnten nicht mehr in der menschlichen Bevölkerung zirkulierte. Dies wäre heutzutage z. B. für A/H2N2-Viren der Fall, die seit 1968 nicht mehr in der menschlichen Bevölkerung nachgewiesen wurden.

## **2.3 Saisonale Influenza**

### **2.3.1 Klinik**

Nur etwa eine von zwei Infektionen führt auch zu einer Erkrankung. Die typische Erkrankung ist durch plötzlich auftretendes Fieber über 38,5 °C, Husten und Kopf-, Muskel- oder Gliederschmerzen gekennzeichnet. Schüttelfrost, Schweißausbrüche, allgemeine Schwäche und Halsschmerzen können hinzukommen. Das klinische Bild reicht von symptomarmen Formen über primäre Influenzapneumonien bis hin zu schwersten toxischen Verläufen mit tödlichem Ausgang. Komplikationen können in jedem Lebensalter auftreten, betreffen jedoch vorrangig Personen höheren Alters, sowie Personen mit Grundkrankheiten (chronische Herz-Lungen-Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, Immundefekte usw.). Weitere mögliche Komplikationen sind Gehirnentzündungen (Enzephalitiden) und Herzmuskelentzündungen (Myokarditiden) und bei Kindern Mittelohrentzündungen (Otitis media) oder das Reye-Syndrom (akute Nervenzellerkrankung in Kombination mit fettiger Degeneration der Leber). Die häufigste Sekundärkomplikation sind Pneumonien durch Bakterien (so genannte Superinfektionen v. a. verursacht durch Pneumokokken, aber auch durch Staphylokokken oder *Haemophilus influenzae*).

### **2.3.2 Epidemiologie der saisonalen Influenza**

Seit 1977 zirkulieren Viren der beiden Subtypen A/H1N1 und A/H3N2 sowie des Typs B in der menschlichen Population. Daher sind auch in den Influenza-Impfstoffen Varianten enthalten, die diese drei Typen bzw. Subtypen abdecken. Meistens überwiegen in den jeweiligen Influenzawellen ein oder zwei Varianten, z. B. wurden in der

Saison 2000/01 in Deutschland fast ausschließlich Viren des Subtyps A/H1N1 isoliert, in der Saison 2002/03 dagegen zu fast gleichen Anteilen A/H3N2 und B-Viren und in der Saison 2005/06 vorwiegend (75 %) B-Viren.

Die einzelnen Influenzawellen können in ihrer Stärke erheblich variieren. Die Zahl der Influenza-assoziierten Arztbesuche beträgt in Deutschland in einer durchschnittlich starken Saison zwischen 2 und 5 Millionen, die Zahl der Influenza-assoziierten Krankenhauseinweisungen zwischen 10.000 und 20.000 und die Zahl der Influenza-assoziierten Toten (bei starken saisonalen Schwankungen) durchschnittlich bei circa 10.000 [1; 2]. Dabei gilt generell, dass alle Altersgruppen von **Influenza-Erkrankungen** betroffen werden, dass Kleinkinder und die ältere Bevölkerung das höchste Risiko für eine **Krankenhauseinweisung** durch Influenza haben, und dass sich die Influenza-bedingten **Sterbefälle** fast ausschließlich in der älteren Bevölkerung ereignen [1; 3; nicht veröffentlichte Daten der Arbeitsgemeinschaft Influenza]. A/H3N2-Saisonen führen im Durchschnitt zu mehr Influenza-assoziierten Krankenhauseinweisungen bzw. -Todesfällen während der Grippewelle als B und A/H1N1-dominierte Wellen [2; 4; 5]. Es gibt viele Anzeichen dafür, dass Kinder bei der Weiterverbreitung der Influenza und somit der Dynamik der Influenzawelle eine wichtige Rolle spielen [3; 6; 7]. So wurde in der Vergangenheit in Deutschland vielfach beobachtet, dass die im Februar in den neuen Bundesländern einsetzenden Winterferien den Beginn der Influenzawelle hinausgezögert hatten, während sie zu diesem Zeitpunkt in den alten Bundesländern schon begonnen hatte.

## 2.4 Aviäre Influenza

### 2.4.1 Aviäre Influenza bei Vögeln und Geflügel

Das Reservoir aller Subtypen der Influenza A Viren findet sich bei Wildvögeln, insbesondere wildlebenden Wasservögeln. Einige Viruslinien werden allerdings auch in Haussäugetieren (Schweine, Pferde) perpetuiert. Infektionen der aviären Reservoirwirte verlaufen in aller Regel asymptomatisch, wobei große Virusmengen mit dem Kot ausgeschieden werden. Die Infektketten sind daher im Wesentlichen durch fäko-orale Übertragungen geprägt. Diese niedrig pathogenen aviären Influenzaviren (low pathogenic avian influenza virus; LPAIV) befinden sich in einem weltweiten kontinuierlichen Vermehrungszyklus, wobei auch Verbreitungen über Speziesgrenzen hinweg vorkommen. Viren der Subtypen H5 und H7 besitzen, sofern sie auf hochempfindliches Hausgeflügel übertragen werden, die Fähigkeit, infolge einer insertionellen Mutation an einer definierten, funktionell bedeutsamen Stelle des Hämagglutinin-Glykoproteines, zu einer hochpathogenen Form (highly pathogenic

avian influenza virus; HPAIV) zu mutieren. Erreger, die diese Mutation tragen, lösen die klassische Geflügelpest aus, die bei Hühnervögeln mit extrem hoher Mortalität verläuft. Das Auftreten solcher Mutationen ist offenbar an rasche Vermehrungszyklen in Hühnervögeln gebunden. Der *de novo* Entstehung eines Geflügelpestvirus geht somit immer eine Übertragung niedrig pathogener Vorläuferviren der Subtypen H5 oder H7, zumeist aus dem Wildvogelbereich, voraus. Die neu entstandene Pathovariante kann dann, wie jedes andere aviäre Influenzavirus auch, horizontal weiter verbreitet werden und auch aus der Hausgeflügelpopulation auf Wildvögel rückübertragen werden.

## **2.4.2 Aviäre Influenza des Menschen**

Aviäre Influenzaviren können in seltenen Fällen (als Zoonose) direkt, d. h. ohne Zwischenwirt, auf den Menschen übertragen werden und dort u. U. auch Erkrankungen hervorrufen. Seit 1997 wurden direkte Übertragungen v. a. von Nutzgeflügel auf den Menschen beschrieben. Der klinische Verlauf beim Menschen unterscheidet sich in Art und Schwere von dem der saisonalen Influenza, während die Epidemiologie der aviären Influenza beim Menschen eng mit dem Auftreten von Ausbrüchen durch HPAI-Viren bei Geflügel verknüpft ist.

### **2.4.2.1 Klinik der aviären Influenza beim Menschen**

Bei der durch A/H5N1-Viren hervorgerufenen aviären Influenza des Menschen tritt klinisch nach einer Inkubationszeit von etwa vier Tagen (d. h. länger als bei der saisonalen Influenza) als erstes Symptom meist Fieber auf, begleitet oder gefolgt von respiratorischen Symptomen wie Husten und Atemnot. Auch gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und insbesondere Durchfall sind häufig und gehen den respiratorischen Symptomen nicht selten voraus. Typische Symptome der humanen Influenza-Infektion wie Hals-, Kopf- und Muskelschmerzen können vorkommen, sind aber nicht regelmäßig ausgeprägt. Die im Verlauf der Erkrankung auftretenden Lungenentzündungen scheinen eine primär virale Basis zu haben. Im Blutbild ist häufig eine Leuko-, Lympho- und Thrombozytopenie nachzuweisen [8]. Bei Erkrankungen durch A/H7N7-Viren kommt es im Gegensatz zu Erkrankungen durch A/H5N1-Viren v. a. zu Konjunktividen oder Influenza-artigen Erkrankungen ohne Lungenentzündung.

#### **2.4.2.2 Epidemiologie der aviären Influenza beim Menschen**

1997 erkrankten in Hongkong 18 Menschen infolge einer Infektion mit Influenzaviren des Subtyps A/H5N1, sechs der Patienten starben. Die Übertragung erfolgte direkt von infiziertem Hausgeflügel auf den Menschen und stellte damit einen so erstmals beobachteten Speziessprung mit schweren Erkrankungen und Todesfällen beim Menschen dar. Die Keulung von 1,5 Millionen Hühnern beendete den Ausbruch.

Im Frühjahr 2003 wurden zwei Mitglieder einer Familie in Südchina mit A/H5N1-Viren infiziert, eines der Familienmitglieder mit nachgewiesener A/H5N1-Infektion starb, ein anderes mit einer vermuteten Infektion ebenfalls. In den Niederlanden kam es im Frühjahr 2003 im Rahmen von Ausbrüchen unter Geflügel durch HPAI-Viren des Subtyps A/H7N7 zu 266 Fällen von Konjunktivitis bei Personen, die aufgrund ihrer beruflichen Exposition engen Kontakt zu erkranktem Geflügel hatten. Ein Mensch verstarb. Bei drei Fällen traten auch Erkrankungen in der Familie auf, wahrscheinlich aufgrund einer Mensch-zu-Mensch-Übertragung. Ab Dezember 2003 begann sich in Asien die durch A/H5N1-Viren verursachte Epidemie aviärer Influenza bei Geflügel in einem bisher nicht gekanntem Ausmaß auszubreiten. Erkrankungen beim Menschen traten v. a. in den Ländern auf, die auch am schwersten von Ausbrüchen bei Geflügel betroffen waren: eine erste Welle (2003 - 2005) betraf v. a. Vietnam, Thailand und Kambodscha, während ab Mitte 2005 auch Indonesien und später China Fälle von aviärer Influenza beim Menschen meldeten. In 2006 kamen fünf weitere Länder (Türkei, Irak, Djibouti, Aserbaidshan und Ägypten) hinzu; im Januar und Februar 2007 traten ein erster Fall in Nigeria sowie zwei Fälle in Laos auf (Stand: 20.3.2007; [9]). In Deutschland kam es im Frühjahr 2006, v. a. in Mecklenburg-Vorpommern und Bayern, zu Erkrankungen bei Wildvögeln. Lediglich in Sachsen war ein Geflügelhof von der Infektion betroffen. Erkrankungen bei Menschen traten nicht auf.

Unter allen von der WHO bestätigten Fällen ereignete sich der größte Anteil in der Altersgruppe der 10- bis 29-Jährigen [10]. Bis zum 27.2.2007 wurden weltweit 275 A/H5N1-Fälle beim Menschen von der WHO bestätigt, darunter verliefen 167 (60,7 %) tödlich [9].

## **2.5 Pandemische Influenza**

### **2.5.1 Influenzapandemien im 20. Jahrhundert**

Die bedeutendste Grippepandemie des 20. Jahrhunderts war die so genannte „Spanische Grippe“ von 1918. Zwischen 20 und 50 Millionen Menschen starben weltweit

an den Folgen einer Infektion mit dem Virus vom Subtyp A/H1N1 [11]. Die „asiatische“ Grippe von 1957 wurde durch Influenzaviren vom Subtyp A/H2N2 ausgelöst. Die Mortalität während dieser Pandemie war mit 1 Million Menschen jedoch wesentlich geringer ausgeprägt als die der Pandemie von 1918 [11]. Das Auftreten von A/H3N2-Viren führte zur „Hongkong“-Pandemie von 1968. Weltweit erlagen ebenfalls etwa 1 Million Menschen den Folgen einer Ansteckung [11].

### **2.5.2 Klinik und Epidemiologie der pandemischen Influenza**

Bei einer Influenzapandemie kann das Krankheitsbild von dem abweichen, das bei saisonalen Influenzawellen bekannt ist. Obwohl auch bei der Pandemie 1918 die meisten Patienten mit einem zwar schweren, aber typischen klinischen Bild erkrankten, wurde häufig auch von bläulichen Hautverfärbungen berichtet, die um den Mund herum begannen [12]. Ebenso waren Blutungen aus Mund und Nase relativ häufig. Bei Patienten mit fulminanten Verläufen betrug das Intervall von Krankenhausaufnahme bis zum Tod von wenigen Stunden bis zu 2 - 3 Tagen. Obduktionen zeigten nicht die Zeichen einer sekundären bakteriellen Entzündung. Die blutig gefärbte, schaumige Flüssigkeit in der Lunge wies eher auf eine direkt durch das Influenzavirus hervorgerufene Pneumonie hin.

Die drei Pandemien des letzten Jahrhunderts verliefen in mehreren Wellen, wobei am Beginn zunächst eine weniger starke Welle einer zweiten, stärkeren, etwa 4 - 6 Monate vorausging. Es zeigte sich, dass diese ersten Wellen auch außerhalb der typischen Influenza-Saison auftreten können. So lag z. B. die erste Welle der Pandemie 1918 in den USA im Frühjahr, während sich die zweite Welle nach einer Ruhezeit im Sommer zeitgleich mit dem Schulbeginn ab September aufbaute [11]. Allgemein schienen bei pandemischer Influenza, wie auch bei inter pandemischer Influenza, Kinder eine wichtige Rolle in der Dynamik der Epidemie zu spielen [3; 13]. Die ältere Bevölkerung hingegen ist eher am Ende der Übertragungskette zu sehen.

Für die drei Wellen der Pandemie 1918 wurden aus Daten des Vereinigten Königreichs sehr hohe serologische Konversionsraten von 79 %, 61 % und 69 % berechnet, so dass vermutet wird, dass eine Infektion in der ersten Welle nicht oder kaum vor einer Infektion in der nächsten schützte. Die Erkrankungsraten wurden auf 5 %, 9 % bzw. 4 % geschätzt. Während die Letalität in der ersten Welle noch 0,7 % betrug, stieg sie in der zweiten und dritten Welle auf 3,3 % bzw. 2,7 % an [14]. Die Erkrankungsrate der Pandemie 1957 wurden auf 31 % und der Pandemie 1968 auf 6 % (erste Welle) und 21 % (zweite Welle) beziffert [14].

Die Mortalität während und nach Pandemien unterliegt einem relativ typischen Muster. In den drei Pandemien des letzten Jahrhunderts betrug der Anteil aller pandemiebedingten Toten in der Bevölkerung unter 65 Jahren 99 % (1918), 36 % (1957) bzw. 48 % (1968) an der jeweiligen Gesamtmortalität. In den der jeweiligen Pandemie folgenden Jahren nahm dieser Anteil sukzessive ab und erreichte jeweils 10 Jahre später Werte von 62 % (1928), 4 % (1967) bzw. 9-14 % (1978) [15]. Während der letzten zwei Pandemien entfielen innerhalb der Gruppe der unter 65 Jahre alten Bevölkerung zwei Drittel der Todesfälle auf Personen, die 45 - 64 Jahre alt waren [15]. Ein Grund, warum die ältere Bevölkerung bei Pandemien zunächst relativ weniger betroffen war, könnte die erhaltene Immunität aus lange zurück liegenden Influenzajahren sein. Dieser „Vorteil“ könnte jedoch im Laufe der Jahre dadurch verloren gehen, wenn die neu erworbene Immunität in der jüngeren Bevölkerung im Vergleich zur älteren Bevölkerung länger anhält [15]. Einzigartig und bisher ohne adäquate Erklärung ist der Mortalitäts- und Letalitätsgipfel in der Altersgruppe der jungen Erwachsenen in der Pandemie 1918.

Die Überlastung des Gesundheitssystems ist in den letzten Pandemien wenig dokumentiert bzw. quantifiziert worden. Jedoch zeigen Erfahrungen aus der neueren Zeit, dass Krankenhäuser versuchen, ihre Ressourcen (Betten, Personal, etc.) an den antizipierten Routinebedarf immer besser anzupassen und Betten abbauen. Allerdings kann es so in Situationen, bei denen Erkrankungszahlen auftreten, die über das Erwartete hinausgehen, schnell zu Überforderungen des Gesundheitssystems kommen. Eine nur moderat stärkere Influenzawelle kann hier bereits zu Notsituationen in der Krankenversorgung führen, die noch durch Erkrankungen des medizinischen Personals verschärft sein können [16].

## **2.6 Mathematische Modellrechnungen zur Auswirkung einer Influenzapandemie in Deutschland**

Die Abschätzung der Auswirkungen einer zukünftigen Pandemie in Deutschland ist nur unter Vorbehalt möglich. Die Schwierigkeit einer Vorhersagbarkeit wird am Beispiel der beobachteten Gesamtzahl der Toten der letzten Pandemien deutlich, die sich zwischen den Pandemien des letzten Jahrhunderts erheblich unterschieden (s. 2.5.2). Dennoch sind aus den Pandemien des letzten Jahrhunderts Informationen vorhanden, die für Modellberechnungen herangezogen werden können. Für den vorliegenden Bericht war es aus folgenden Gründen wichtig, Erwartungswerte zu berechnen, die selbstverständlich im „Ernstfall“ erheblich abweichen können:

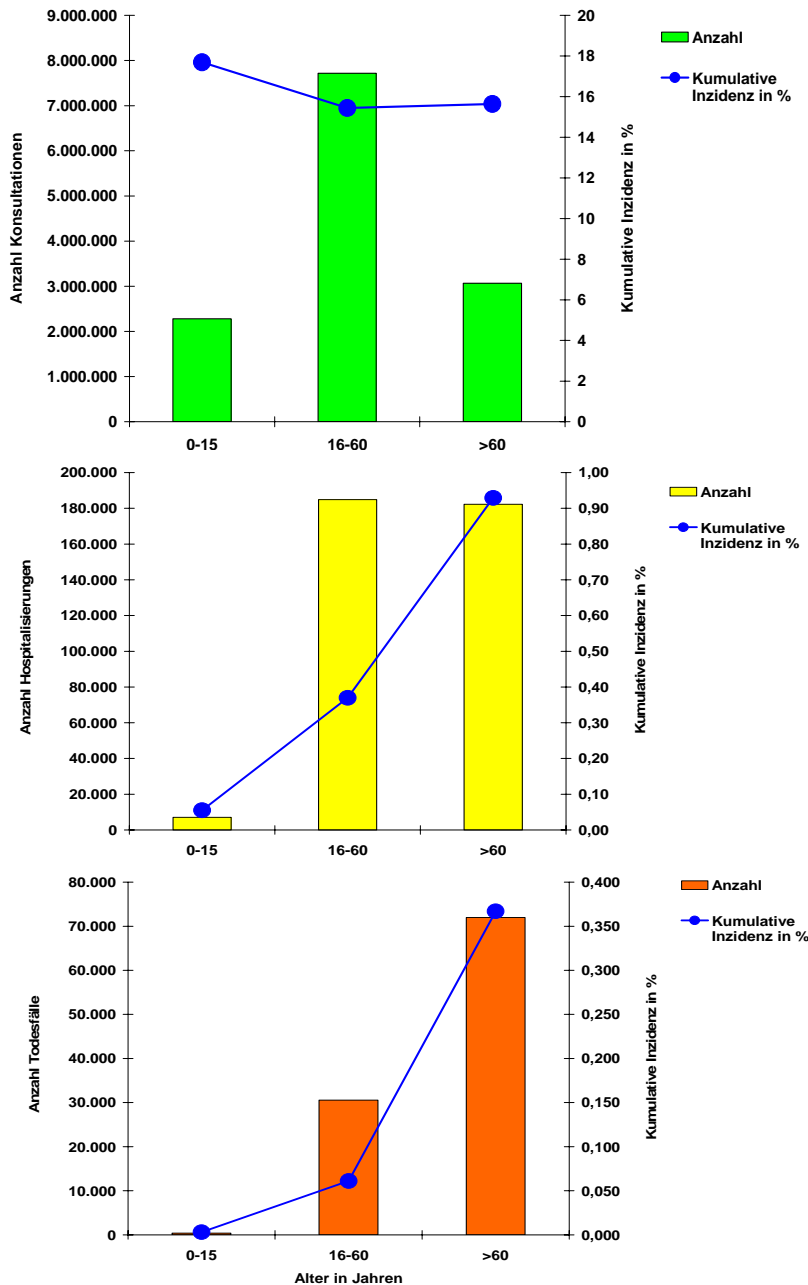
- Entscheidungsträgern, aber auch der Fachöffentlichkeit und der Allgemeinbevölkerung soll ein Eindruck von den möglichen Auswirkungen einer Pandemie gegeben werden
- Für die Vorbereitung der Krankenhäuser, Länder und Kommunen ist es nützlich, eine Vorstellung zu haben, wie viele (absolut und wöchentlich) zu erwartende, pandemiebedingte Neu-Erkrankungen, Krankenhauseinweisungen und Tote zu erwarten sind
- Politische Entscheidungsträger müssen für die Präventionsstrategien Schätzungen kennen, die auch bei ökonomischen Berechnungen berücksichtigt werden können

Dabei muss man unterscheiden zwischen dem Grad der Auswirkung ohne jegliche Schutzmaßnahme und dem zu erwartenden abgemilderten Effekt durch den Einsatz von Therapie- und Präventionsmaßnahmen. Ein Modell zur Berechnung der Auswirkungen sollte flexibel genug sein, bestimmte, sich ändernde Annahmen einbeziehen zu können.

Für die möglichen Auswirkungen der nächsten Pandemie wird meistens zwischen einem schweren Szenario (wie etwa 1918) und einem moderaten (wie etwa 1957 und 1968) unterschieden. Z. B. schätzen Gani et al., dass die Pandemie 1918 in England zu einer Gesamtmortalität von 0,5 % führte [14], auf Deutschland angewandt bedeutete dies eine Anzahl von ca. 400.000 Todesfällen [14]. Die Modellberechnungen im deutschen Pandemieplan nehmen jedoch ein moderates Szenario an, so wie von Meltzer et al. vorgegeben [17; 18]. Die Raten der pandemiebedingten Arztkonsultationen, Hospitalisierungen und Toten wurde aus diesem Modell übernommen, die Anteile der Risikogruppen in den Altersgruppen sowie die Aufteilung der Altersgruppen selbst jedoch den deutschen Verhältnissen und Erfordernissen angepasst. Das Modell macht keine Aussagen über den Verlauf der Pandemie und berücksichtigt auch nicht die möglicherweise abschwächenden Effekte, die durch medizinische (antivirale Arzneimittel, Impfungen) bzw. nicht-medizinische Maßnahmen erzielt werden könnten. Die Berechnungen orientieren sich an dem Szenario, das von Meltzer et al. als „most likely“ (am wahrscheinlichsten) angegeben wird, weniger oder mehr gravierende Auswirkungen können davon erheblich abweichen. In der Planung sollte man sich auf jeweils 30 %ige Abweichungen nach oben bzw. unten einstellen. Für die Verteilung der Altersgruppen wurden die Daten des Statistischen Bundesamtes von 2004 zugrunde gelegt.



Für ein Pandemieszenario mit einer 30 %igen Erkrankungsrate wurde geschätzt, dass in einem Zeitraum von acht Wochen mit ca. 13 Millionen zusätzlichen Arztbesuchen, ca. 370.000 Krankenhauseinweisungen und 103.000 Influenza-bedingten Todesfällen zu rechnen ist (s. Abb. 2; Tab. 1).



**Abb. 2:** Darstellung der möglichen Auswirkungen einer Influenzapandemie mit 30 %iger Erkrankungsrate auf die Bevölkerung Deutschlands bezüglich der zu erwartenden Anzahl und kumulativen Inzidenz von Arztkonsultationen, Hospitalisierungen und Toten in Prozent der Bevölkerung. Die Berechnungen basieren auf den Daten der Pandemien 1957 und 1968 (FluAid, CDC, Atlanta, USA), mögliche abschwächende Effekte von Interventionen werden nicht einbezogen. Verwendet wurde die deutsche Bevölkerungsverteilung von 2004.

Bei einer 15 %igen Erkrankungsrate halbieren sich die Zahlen, berücksichtigt wird also nicht ein möglicherweise besser funktionierendes Gesundheitssystem mit den daraus resultierenden positiven Folgen. Die kumulativen Inzidenzen der Arztkonsultationen sind in den drei Altersgruppen ähnlich hoch, während bei den Hospitalisierungen, und noch stärker bei den Todesfällen das Risiko für die ältere Bevölkerung deutlich am höchsten ist. Da die Altersgruppen in diesen Darstellungen sehr weit gefasst sind, kommt das erhöhte Risiko der Säuglinge und Kleinkinder [19], das für die kumulierten Inzidenzen einen u-förmigen Verlauf ergibt, nicht zum Ausdruck. Wie bei der saisonalen Influenza sind die Gruppe der Kleinkinder unter 2 Jahren und ältere Menschen über 65 Jahre auch in der Pandemie durch besonders hohe Erkrankung- und Hospitalisierungszahlen belastet.

**Tab. 1:** Anzahl und kumulative Inzidenz der Arztkonsultationen, Hospitalisierungen und Todesfälle infolge einer Pandemie bei einer Erkrankungsrate von 15 %, 30 % und 50 %, ohne Einbezug abschwächender Effekte von Interventionen. Verwendet wurde die deutsche Bevölkerungsverteilung von 2004.

<b>Konsultationen</b>					
<b>Erkrankungsrate</b>	<b>0-15</b>	<b>16-60</b>	<b>&gt;60</b>	<b>Gesamt</b>	
15%	1.100.000	3.900.000	1.500.000	6.500.000	Anzahl
30%	2.300.000	7.700.000	3.100.000	13.100.000	
50%	3.800.000	12.900.000	5.100.000	21.800.000	
15%	9	8	8		Kumulative
30%	18	15	16		Inzidenz in %
50%	30	26	26		

<b>Hospitalisierungen</b>					
<b>Erkrankungsrate</b>	<b>0-15</b>	<b>16-60</b>	<b>&gt;60</b>	<b>Gesamt</b>	
15%	4.000	92.000	91.000	187.000	Anzahl
30%	7.000	185.000	182.000	374.000	
50%	12.000	308.000	304.000	624.000	
15%	0,03	0,18	0,46		Kumulative
30%	0,05	0,37	0,93		Inzidenz in %
50%	0,09	0,62	1,55		

<b>Todesfälle</b>					
<b>Erkrankungsrate</b>	<b>0-15</b>	<b>16-60</b>	<b>&gt;60</b>	<b>Gesamt</b>	
15%	200	15.300	36.000	51.500	Anzahl
30%	400	30.600	72.000	102.900	
50%	700	50.900	120.000	171.500	
15%	0,002	0,031	0,184		Kumulative
30%	0,003	0,061	0,367		Inzidenz in %
50%	0,005	0,102	0,612		

Das online verfügbare Simulationsprogramm „InfluSim“ ([www.influsim.info](http://www.influsim.info)) einer Tübinger Forschungsgruppe realisiert ein deterministisches Kompartimentmodell, das die Darstellung des Verlaufs und der Auswirkungen von Influenzawellen in Abhängigkeit bestimmter Annahmen und Parameter erlaubt. Das Modell beruht weitgehend auf Annahmen, z. B. zu Kontakten in der Bevölkerung, Eigenschaften des Erregers und Wirksamkeit von Maßnahmen, die in einer konkreten epidemischen Situation auf die dann herrschenden Verhältnisse angepasst werden müssen. Jedoch können bestimmte Parameter, wie zum Beispiel die Basisreproduktionszahl oder das Kontaktverhalten zwischen Altersgruppen vorgewählt werden. Darüber hinaus ist es möglich, beispielhaft durch Eingabe bestimmter Interventionsmaßnahmen (Einsatz von antiviralen Arzneimitteln, Kontaktreduktion unter Kindern, u. a. m.) ihre Auswirkungen unmittelbar zu verfolgen [20].

## **2.7 Erkenntnisse aus Modellrechnungen**

Modellrechnungen können im Zusammenhang mit der Influenza Pandemieplanung für verschiedene Fragestellungen nützlich sein. Zu diesen gehören: (i) die Darstellung des möglichen zeitlichen Verlaufs der pandemischen Welle; (ii) die Möglichkeiten der räumlichen Ausdehnung unter verschiedenen Grundannahmen; (iii) die epidemiologischen und wirtschaftlichen Auswirkungen einer Pandemie; (iv) Auswirkungen von pharmazeutischen und nicht-pharmazeutischen Interventionsmaßnahmen auf den Verlauf der Pandemie, (zu den pharmazeutischen Maßnahmen gehören der Einsatz von antiviralen Arzneimitteln und Impfungen, zu den nicht-pharmazeutischen Maßnahmen gehören z. B. Schulschließungen oder das Verbot von Massenveranstaltungen); (v) evtl. verzögernde Effekte durch Einschränkungen des Flugverkehrs; (vi) so genannte Real-time Modellierung zur Beantwortung von Fragen zum Zeitpunkt, wenn die Pandemie eingetreten ist und laufend neue epidemiologische Informationen zu den Eigenschaften des Virus verfügbar werden. Jedes Modell arbeitet mit Annahmen, die mehr oder weniger gut durch epidemiologische oder mikrobiologische Studien, Erkenntnissen aus der Routine-surveillance, Ausbruchsuntersuchungen, experimentelle Untersuchungen oder Erfahrungen aus früheren Pandemien gestützt sind.

In der Literatur werden verschiedene Modellberechnungen vorgestellt, die im Zusammenhang mit der Pandemieplanung relevant sind. Unter der Annahme, dass ein pandemisches Virus in einer ländlichen Gegend in Thailand entsteht und sich dann ausbreitet, wurde berechnet, dass eine Eindämmung, d. h. ein völliges Zurückdrängen eines pandemischen Virus durch den Einsatz antiviraler Arzneimittel in definierten Situationen möglich ist. Antivirale Arzneimittel wurden bei den

Berechnungen im Rahmen einer so genannten „gezielten antiviralen Prophylaxe“ (targeted antiviral prophylaxis (TAP), d. h. rasche Erkennung und Behandlung auftretender Fälle und sofortige Prophylaxe von Kontaktpersonen) und/oder Ringprophylaxe [21; 22] eingesetzt, während gleichzeitig Maßnahmen zur Erhöhung der „sozialen Distanzierung“ ergriffen werden, wie z. B. Quarantäne der betreffenden Zone, Schließungen von Schulen und Arbeitsplätzen [21; 22]. Der Bedarf an antiviralen Arzneimitteln für eine erfolgreiche Eindämmung wurde dabei auf 100.000 bis zu 3 Millionen Therapieeinheiten geschätzt [21; 22]. Einige der hierbei genannten Voraussetzungen für eine erfolgreiche Eliminierung umfassen die Wirksamkeit der Arzneimittel, ausreichende Verfügbarkeit der antiviralen Arzneimittel, den Beginn der Maßnahmen innerhalb von 3 - 4 Wochen nach dem Auftreten des ersten Falls, sowie die Erkennung der Indexfälle und Prophylaxe der Kontaktpersonen innerhalb von 1 - 2 Tagen. Sollte es möglich sein, die betroffene Bevölkerungsgruppe rasch zu impfen, oder sollte sie bereits bei Ausbruch geimpft sein, würde die Chance einer erfolgreichen Intervention erheblich steigen, auch wenn der Schutzeffekt des Impfstoffes gering wäre [21].

Unter der Annahme, dass das pandemische Virus zuerst außerhalb Deutschlands auftritt und dann über den Flugverkehr importiert wird, könnten theoretisch Einschränkungen des Reiseverkehrs erwogen werden. Berechnungen haben jedoch gezeigt, dass solche Beschränkungen an Ländergrenzen (oder sogar im Landesinneren) selbst bei einer bis zu 99 %igen Durchsetzung maximal zu einer Verzögerung der Pandemiewelle um zwei bis drei Wochen führen würden [23].

Die Auswirkungen und Möglichkeiten der Schadensbegrenzung einer Pandemie hängen wesentlich von der so genannten Basis-Reproduktionszahl ( $R_0$ ) ab. Die  $R_0$  beschreibt die durchschnittliche Anzahl der Personen, die eine infizierte Person innerhalb einer völlig suszeptiblen Bevölkerung ansteckt. Solange  $R_0 > 1$  ist, breitet sich eine Epidemie weiter aus und ist nicht unter Kontrolle. Zum Beispiel wurde für die Pandemien 1957 und 1968 eine  $R_0$  von 1,65 bzw. 2,2 berechnet [14]. Bis zu einer  $R_0$  von 1,6 ist eine pandemische Welle relativ gut kontrollierbar, während bei größeren  $R_0$  die Welle rascher abläuft und mehr Menschen infiziert [23]. Für eine  $R_0$  von 1,9 wurde in den USA (ohne Interventionen) eine Erkrankungsrate von 43 % berechnet, der Höhepunkt wurde 85 Tagen nach Introdution des Virus erreicht [24]. Die selbe Veröffentlichung [24] untersuchte die Effekte von folgenden Bekämpfungsmaßnahmen: (1) „gezielte antivirale Prophylaxe“ (TAP); (2) dynamische Massenimpfung, d. h. Verabreichung der Impfungen, sobald sie verfügbar werden und (3) Schulschließungen und freiwillige Verhaltensänderungen. Einige wichtige Schlussfolgerungen waren hierbei:

- für eine kleinere  $R_0$  (bis 1,6) war TAP die effektivste Einzelmaßnahme und vermochte die Erkrankungsrate auf  $< 1\%$  zu drücken
- für größere  $R_0$  (ab etwa 1,9) sind nur eine Kombination von Maßnahmen wirkungsvoll genug, um wenigstens eine Erkrankungsrate von unter  $10\%$  zu erreichen
- sollten Kinder, ähnlich wie bei der saisonalen Influenza, eine wichtige Rolle bei der Verbreitung spielen, wären sowohl Schulschließungen als auch die bevorzugte Impfung von Kindern wirkungsvoll, aber nicht synergistisch
- unter der Annahme, dass eine einmalige Impfung halb so gut schützt wie eine zweimalige, würde bei begrenzten Impfstoffdosen eine zweimalige Impfung einer begrenzten Anzahl von  $N$  Personen einen geringeren Effekt haben als eine einmalige Impfung von  $2N$  Personen

Welche Mengen an antiviralen Arzneimitteln in den letzten Pandemien des 20. Jahrhunderts notwendig gewesen wären, wurde von Gani et al. untersucht [14]. Die Modellierung ergab, dass in diesen drei Pandemien, unter Annahme einer anhaltenden Sensitivität der Viren und ohne Fehlverwendung der Arzneimittel, Vorräte für die Behandlung von  $20\% - 25\%$  der Bevölkerung ausreichend gewesen wären, um alle Erkrankten zu behandeln. Bei weniger antiviralen Mitteln ergibt sich aus den Modellrechnungen, dass ein gezielter Einsatz bei den Risikogruppen zur stärksten Reduzierung pandemiebedingter Krankenhauseinweisungen geführt hätte, ähnlich erfolgreich wäre aber eine Strategie gewesen, bei der Kinder und die ältere Bevölkerung bevorzugt behandelt worden wären. Wenn alle erkrankten Personen behandelt werden, ergibt sich ein zusätzlicher Effekt auf die Reduktion der Übertragung.

Bei all diesen Berechnungen in der Literatur ist zu beachten, dass sie sich nicht auf die spezifische Situation in Deutschland beziehen, da jeweils andere Bevölkerungsstrukturen, soziale Gegebenheiten und räumliche Strukturen vorliegen. Daneben wird in den Veröffentlichungen betont, dass die Berechnungsergebnisse auf Schätzungen von Parametern und Annahmen zu Pandemie beruhen. Diese können von einer real auftretenden Pandemie erheblich abweichen, so dass es zu anderen Berechnungen und veränderten Ergebnissen kommen könnte [14; 21; 23; 25].

## **2.8 Epidemiologisch wichtige Parameter, die zu Beginn einer Pandemie erhoben werden müssen**

Wo auch immer ein pandemischer Subtyp zuerst auftritt, und dies könnte theoretisch auch in Deutschland der Fall sein, müssen eine Reihe von Parametern erarbeitet werden, die für das Verständnis der Epidemiologie und die Durchführung von Echtzeit-Modellierungen notwendig sind. Die entsprechenden epidemiologischen Untersuchungen der ersten Fälle würden in Deutschland von den entsprechenden Strukturen des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (ÖGD) auf Länderebene mit Unterstützung des RKI sowie in Kooperation mit der EU und der WHO durchgeführt werden. Auch in anderen Ländern ist davon auszugehen, dass die WHO sowohl bei der Informationsgewinnung als auch -verteilung eine zentrale Rolle einnehmen wird. Die von der WHO vorgegebene Falldefinition soll für die Situation in Deutschland angenommen und verwendet werden.

Bekannte Eckdaten aus der saisonalen Influenza können nicht ohne Überprüfung als identisch angenommen werden, d. h. prinzipiell ist der neue Subtyp wie ein neuartiger Erreger zu behandeln. In Tabelle 2 sind eine Reihe der auch für Modellierungen relevanten Parameter aufgezählt sowie mögliche Studienansätze genannt, die zu ihrer Erarbeitung beitragen könnten.

Zum Beispiel könnte die Inkubationszeit abgeschätzt werden, indem man das Zeitintervall von Exposition bis Erkrankung von möglichst vielen Patienten bestimmt, die genau eine definierte bzw. klar umgrenzte Exposition hatten. Die sekundäre Erkrankungsrate in Familien könnte dazu beitragen, die basale Reproduktionsrate zu berechnen. Diese Informationen ergeben sich jedoch nicht aus der Routinesurveillance, sondern müssen in speziellen Studien bestimmt und dann möglichst rasch veröffentlicht werden. Im Rahmen des vom Bund geförderten Forschungs-Sofortprogramms Influenza (FSI) entwickelt das RKI entsprechende Studienprotokolle, die auch schon im Ablauf eingeübt werden sollen. Geplant sind kombinierte epidemiologisch-mikrobiologische Studien u. a. zur sekundären Erkrankungsrate, der Inkubations- bzw. Latenzzeit, dem Beginn und der Dauer des viralen Shedding sowie der Bestimmung des Manifestationsindex.

**Tab. 2:** Zu erfassende Parameter zu Beginn einer Pandemiewelle und mögliche Studienansätze

<b>Parameter</b>	<b>Mögliche Studie</b>
Inkubationszeit	Untersuchung von Patienten mit einer oder einer möglichst klar definierbaren Exposition
Symptomatik	Deskriptive Epidemiologie Erkrankter außerhalb des Krankenhauses / im Krankenhaus
Letalität (Anteil der Erkrankten, die versterben)	Deskriptive Epidemiologie, Survival Analysis („Überlebensanalyse“)
Anteil der Exponierten, die sich infizieren / sekundäre Erkrankungsrate	Serologische / epidemiologische Studien im Umfeld von Patienten bzw. in definierten Situationen, z. B. Flugzeug, Familien, Arztpraxis, Schulklasse
Manifestationsindex (Anteil der Infizierten, die erkranken)	Stichprobe oder Kohorte exponierter Personen; serologischer Infektionsnachweis und klinische Informationen
Anteil der Erkrankten, die den Arzt aufsuchen	z. B. Verfolgung einer Kohorte; Telefonsurvey
Anteil der Erkrankten, die eine Pneumonie entwickeln	z. B. Verfolgung einer Kohorte oder einer Anzahl Erkrankter, z. B. über ein Ärztesentinel
Anteil der Erkrankten, die ins Krankenhaus eingewiesen werden	z. B. separate Erhebung der pandemiebedingten Krankenhauseinweisungen und der Erkrankten; Verfolgung einer Kohorte
Risikofaktoren für Pneumonie, Krankenhauseinweisung, Tod	z. B. Fallkontrollstudie
Infektiöses Potential des Virus (Basisreproduktionszahl $R_0$ )	z. B. sekundäre Infektionsrate in verschiedenen Situationen, z. B. in der Familie und im Krankenhaus, evtl. stratifiziert in Abhängigkeit vom Erkrankungstag des „Exponierenden“

<b>Parameter</b>	<b>Mögliche Studie</b>
Beginn, Dauer und Ausmaß der viralen Ausscheidung	z. B. Probenahme von Rachen, Stuhl, Konjunktivalflüssigkeit und quantitative Bestimmung
Auftreten von präsymptomatischen Infektionen	z. B. Rachenabstriche und virologische Analyse an Erkrankten, ihren Kontaktpersonen und deren Kontaktpersonen (Exponierten)
Mittlere Erkrankungsdauer / Aufenthaltsdauer im Krankenhaus	Kohortenverfolgung
Komplikationsraten bei Risikogruppen: - ältere Bevölkerung - chronische Vorerkrankung - Kleinkinder, Kinder - Schwangere	(1) Surveillancedaten (2) Todesursachenstatistik (3) Verfolgung von Kohorten (4) Spezielle Studien, z. B. in pädiatrischen Kliniken, Altenheimen
Effektivität antiviraler Medikamente bei prophylaktischer bzw. therapeutischer Verordnung	z. B. Fallkontrollstudien, retrospektive Kohortenstudie
Effektivität eines Impfstoffs	z. B. Fallkontrollstudie, pro- oder retrospektive Kohortenstudie in Altenheim, Schulklasse
Ausschluss einer bioterroristischen Ursache	Ausbruchsuntersuchung mit deskriptiver und analytischer Epidemiologie; evtl. Verzahnung mit polizeidienstlichen Kräften

## 2.9 Literatur

- [1] Saisonberichte der Arbeitsgemeinschaft Influenza; Berlin. Verfügbar unter: [www.influenza.rki.de/aqi](http://www.influenza.rki.de/aqi).
- [2] Zucs P, Buchholz U, Haas W, Uphoff H. Influenza associated excess mortality in Germany, 1985-2001. *Emerg Themes Epidemiol* 2005;2:7.



- [3] Glezen PW: Emerging infections: pandemic influenza. *Epidemiologic Reviews* 1996;18(1):64-76.
- [4] Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, Fukuda K. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003;289(2):179-86.
- [5] Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ, Fukuda K. Influenza-associated hospitalizations in the United States. 2004;15;292(11):1333-40.
- [6] Uphoff H., Stilianakis N. Zur Rolle von Kindern bei der Ausbreitung von Influenza. Ein Diskussionsbeitrag. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2001;44:1162-1168.
- [7] Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonsen L, Tashiro M: The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *NEJM* 2001;344:889-96.
- [8] The Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5, Avian Influenza A (H5N1) Infection in Humans *N Engl J Med* 2005;353:1374-1385
- [9] World Health Organization. Cumulative Number of Confirmed Human cases of avian influenza A(H5N1) reported to WHO;  
[http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/en/](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/)
- [10] World Health Organization. Epidemiology of WHO-confirmed human cases of avian influenza A(H5N1) infection. *Wkly Epidemiol Rec.* 2006;81(26):249-257
- [11] Nguyen-Van-Tam JS, Hampson AW. The epidemiology and clinical impact of pandemic influenza. *Vaccine* 2003;21:1762-8.
- [12] Nicholson KG. Human influenza. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, editors. *Textbook of influenza*. London: Blackwell Scientific Publications; 1998.
- [13] Monto AS, Davenport FM, Napier JA et al. Modifications of an outbreak of influenza in Tecumseh, Michigan by vaccination of schoolchildren. *Journal of Infectious Diseases* 1970;122:16-25.

- [14] Gani, R.; Hughes, H.; Fleming, D.; Griffin, T.; Medlock, J. & Leach, S. Potential impact of antiviral drug use during influenza pandemic. *Emerg Infect Dis*, 2005, 11, 1355-1362
- [15] Simonsen L, Clarke MJ, Schonberger LB, Arden NH, Cox NJ, Fukuda K. Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution. *Journal of Infectious Diseases* 1998;178:53-60.
- [16] Glaser CA, Gilliam S, Thompson WW, Dassey DE, Waterman SH, Saruwatari M, Shapiro S, Fukuda K. Medical care capacity for influenza outbreaks, Los Angeles. *Emerg Infect Dis* 2002;8(6):569-74.
- [17] FluAid, Centers for Disease Control, USA ; [www2a.cdc.gov/od/fluaid/](http://www2a.cdc.gov/od/fluaid/)
- [18] Meltzer MI, Cox NJ, Fukuda K. The economic impact of pandemic influenza in the United States: priorities for intervention. *Emerg Infect Dis* 1999;5(5):659-71
- [19] Luk; *CID* 2001; Mortality during the 1918 Influenza Pandemic; *CID* 2001;33:1375-8
- [20] Eichner M, Schwehm M, Duerr H-P, Brockmann SO; The influenza pandemic preparedness planning tool *InfluSim*; *BMC Inf Dis* 2007;7:17;doi:10.1186/1471-2334-7-17
- [21] Longini, I.M.; Nizam, A.; Xu, S.; Ungchusak, K.; Hanshaoworakul, W.; Cummings, D.A.T. & Halloran, M.E. Containing pandemic influenza at the source. *Science*, 2005, 309, 1083-1087
- [22] Ferguson NM, Cummings DA, Cauchemez S, Fraser C, Riley S, Meeyai A, Iamsrithaworn S, Burke D. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature* 437, 209-214;doi: 10.1038/nature04017
- [23] Ferguson, N.M.; Cummings, D.A.T.; Fraser, C.; Cajka, J.C.; Cooley, P.C. & Burke, D.S. Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature*, 2006
- [24] Germann TC, Kadau K, Longini IM, Macken CA. Mitigation strategies for pandemic influenza in the United States. *PNAS*;103(15):5935-40.
- [25] Fraser, C.; Riley, S.; Anderson, R.M. & Ferguson, N.M. Factors that make an infectious disease outbreak controllable. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101, 6146-6151

### 3 Phaseneinteilung der WHO

Die WHO unterscheidet in ihrem Pandemieplan zwischen sechs Phasen, die verschiedenen pandemischen Perioden zugeordnet sind. Für jede Phase wurde von der WHO eine allgemeine Zielsetzung für den öffentlichen Gesundheitsbereich formuliert:

<b>Interpandemische Phase</b>	<b>Ziel in der Pandemiestrategie:</b>
<p><b>Phase 1</b></p> <p>Kein Nachweis neuer Influenzavirus-Subtypen beim Menschen. Ein Subtyp, der zu einem früheren Zeitpunkt Infektionen beim Menschen verursacht hatte, zirkuliert möglicherweise bei Tieren. Das Risiko menschlicher Infektionen wird niedrig eingestuft.</p> <p><b>Phase 2</b></p> <p>Kein Nachweis neuer Influenza-Subtypen bei Menschen. Zirkulierende Influenzaviren bei Tieren stellen ein erhebliches Risiko für Erkrankungen beim Menschen dar.</p>	<p>Die Vorbereitungen auf eine Influenza-Pandemie sollten global, regional, national und auf subnationaler Ebene vorangetrieben werden.</p> <p>Das Risiko einer Übertragung auf Menschen sollte minimiert werden; mögliche Übertragungen sollten schnell aufgedeckt und gemeldet werden.</p>
<b>Pandemische Warnphase</b>	<b>Ziel in der Pandemiestrategie:</b>
<p><b>Phase 3</b></p> <p>Menschliche Infektion(en) mit einem neuen Subtyp, aber keine Ausbreitung von Mensch zu Mensch oder nur in extrem seltenen Fällen bei engem Kontakt.</p> <p><b>Phase 4</b></p> <p>Kleine(s) Cluster mit begrenzter Übertragung von Mensch zu Mensch. Die räumliche Ausbreitung ist noch sehr begrenzt, so dass von einer unvollständigen Anpassung des Virus an den Menschen ausgegangen werden kann.</p> <p><b>Phase 5</b></p> <p>Große(s) Cluster, die Ausbreitung von Mensch zu Mensch ist jedoch weiter lokalisiert; es muss davon ausgegangen werden, dass das Virus besser an den Menschen angepasst ist, (möglicherweise) jedoch nicht optimal übertragbar ist (erhebliches Risiko einer Pandemie)</p>	<p>Eine schnelle Charakterisierung neuer Virus-Subtypen wie auch der frühe Nachweis, die Meldung und Reaktion auf weitere Fälle sollten sichergestellt sein.</p> <p>Das neue Virus sollte innerhalb eines umschriebenen Herdes eingedämmt oder seine Ausbreitung sollte verzögert werden, um Zeit für vorbereitende Maßnahmen einschließlich der Entwicklung von Impfstoffen zu gewinnen.</p> <p>Die Bemühungen, die Verbreitung des Virus einzudämmen oder zu verlangsamen sollten maximiert werden, um eine Pandemie möglichst zu verhindern bzw. um Zeit für vorbereitende Maßnahmen zu gewinnen</p>

Pandemie	Ziel in der Pandemiestrategie:
<p><b>Phase 6</b>                      Zunehmende und anhaltende Übertragung in der Allgemeinbevölkerung.                      In Phase 6 wird weiter unterschieden, ob</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ein Land noch nicht betroffen ist,</li> <li>2) ein Land betroffen ist oder enge Handels- oder Reisebeziehungen mit einem betroffenen Land hat,</li> <li>3) die Aktivität zurückgegangen ist, oder es sich um</li> <li>4) eine zweite Pandemiewelle handelt.</li> </ol>	<p>Minimierung der Auswirkungen der Pandemie.</p>
<p><b>Postpandemische Phase</b></p>	
<p>Entspricht der interpandemischen Phase</p>	

Quelle: „WHO global influenza preparedness plan. The Role of WHO and recommendations for national measures before and during pandemics“. WHO 2005.

Erläuterungen:

Die Unterscheidung zwischen Phase 1 und Phase 2 basiert auf dem Risiko menschlicher Infektionen oder Erkrankungen durch beim Tier zirkulierende Subtypen/Stämme. Verschiedene Faktoren und deren relative Bedeutung gehen entsprechend dem wissenschaftlichen Erkenntnisstand in die Unterscheidung ein. Dies kann folgende Faktoren umfassen: Die Pathogenität beim Tier und beim Menschen; das Auftreten bei Haus- oder Nutztieren oder nur bei Wildtieren; ob das Virus enzoonotisch oder epizoonotisch, lokalisiert oder weit verbreitet auftritt; Informationen aus der Analyse des viralen Genoms und/oder weitere wissenschaftliche Informationen.

Die Unterscheidung zwischen Phase 3, Phase 4 und Phase 5 basiert auf der Einschätzung des Pandemierisikos. Verschiedene Faktoren und ihre relative Bedeutung entsprechend des wissenschaftlichen Erkenntnisstandes können hierbei berücksichtigt werden. Dies kann folgende Faktoren umfassen: Übertragungsrate; geographische Lokalisation und Ausbreitung; Schwere der Erkrankungen; der Nachweis von Genen humaner Subtypen/Stämme (wenn das Virus von einem aviären Stamm stammt); andere Informationen aus der Analyse des viralen Genoms und/oder weitere wissenschaftliche Informationen.

## 4 Rechtliche Grundlagen

Die wichtigsten Instrumente für die Verhütung und Bekämpfung von übertragbaren Krankheiten enthält das Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz – IfSG) vom 20. Juli 2000 (BGBl. I S. 1045), zuletzt geändert durch Verordnung vom 31. Oktober 2006 (BGBl. I S. 2407, <http://bundesrecht.juris.de/ifsg/index.html>). Das Gesetz wird von den zuständigen Behörden der Bundesländer gemäß Artikel 83 des Grundgesetzes "als eigene Angelegenheit" ausgeführt.

Die §§ 6 ff IfSG regeln das Meldewesen. § 7 Abs. 1 Nr. 24 IfSG enthält eine Meldepflicht für Labore: Danach ist der direkte Nachweis von Influenzaviren namentlich zu melden, soweit der Nachweis auf eine akute Infektion hinweist. Eine sog. Arztmeldepflicht für den Krankheitsverdacht, die Erkrankung oder den Tod an Influenza enthält das IfSG hingegen nicht. Auch der Auffangtatbestand des § 6 Abs. 1 Satz 1 Nr. 5 IfSG greift beim Auftreten von Influenza-Erkrankungen nicht ein. Das Bundesministerium für Gesundheit kann die Meldepflicht jedoch auf der Grundlage von § 15 IfSG durch Rechtsverordnung anpassen. Es hat entsprechende Rechtsverordnungen vorbereitet, die die Meldepflicht an die Erfordernisse der jeweiligen epidemischen Lage anpassen werden. Die als "Schubladenverordnungen" vorbereiteten Verordnungsentwürfe sollen die (Arzt-)Meldepflicht im Hinblick auf Sensitivität und Spezifität des Meldetatbestandes und den Umfang der Meldedaten so ausgestalten, dass die Meldungen in jeder WHO-Phase dem Informationsbedarf und den Kapazitäten des öffentlichen Gesundheitsdienstes entsprechen. Über den Erlass der einzelnen "Schubladenverordnungen" wird das Bundesministerium für Gesundheit nach aktueller fachlicher Einschätzung der jeweiligen epidemischen Lage entscheiden. Bereits für die WHO-Phase 3 kommt der Erlass einer Verordnung in Betracht, die die Meldepflicht auf Fälle des Krankheitsverdachts, der Erkrankung sowie des Todes eines Menschen an aviärer Influenza erweitert. Eine entsprechende Verordnung wurde zwischen Bund und Ländern abgestimmt.

Die Übermittlung der von den Gesundheitsämtern ausgewerteten Meldungen an die zuständigen Landesbehörden und von dort an das Robert Koch-Institut regelt § 11 IfSG. Über das IfSG-Meldewesen hinaus besteht eine Verwaltungsvorschrift, die die gegenseitige Information von Bund und Ländern regelt. Die "Allgemeine Verwaltungsvorschrift für ein Bund-Länder-Informationsverfahren in epidemisch bedeutsamen Fällen nach § 5 des Infektionsschutzgesetzes" erstreckt sich auch auf Informationen zu Umständen und Hintergründen einer Seuchengefahr und wird insbesondere auch bei einer Influenzapandemie zur Anwendung kommen

(Verwaltungsvorschrift IfSG-Informationsverfahren - IfSGInfo-VwV) vom  
25. April 2002 (BAnz. Nr. 89 S. 10551,  
[http://www.bmg.bund.de/cln\\_041/nn\\_603208/SharedDocs/Gesetzestexte/Pr\\_C3\\_A4vention/vwv-lfsg,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/vwv-lfsg.pdf](http://www.bmg.bund.de/cln_041/nn_603208/SharedDocs/Gesetzestexte/Pr_C3_A4vention/vwv-lfsg,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/vwv-lfsg.pdf)) .

Das IfSG regelt ferner die Befugnisse der zuständigen Behörden bei präventiven Maßnahmen zur Verhütung übertragbarer Krankheiten, bei Untersuchungen und zur Bekämpfung von übertragbaren Krankheiten:

§ 16 IfSG enthält eine Generalklausel für (präventive) Maßnahmen der zuständigen Behörden der Länder zur Abwendung der dem Einzelnen oder der Allgemeinheit drohenden Gefahren.

§ 25 IfSG regelt die Durchführung von Ermittlungen, die die Gesundheitsämter über die Art und Ursache des Krankheitsgeschehens, über die Ansteckungsquelle sowie über die Ausbreitung der Krankheit anstellen (gezielte Fallsuche, Feststellung der primär Exponierten, Feststellung der Kontaktpersonen zu bekanntem Indexfall, ggf. Feststellung des künftigen Aufenthaltsortes und weiterer Reisewege).

Die Gesundheitsämter können für die erforderlichen Ermittlungen unter anderem

- Grundstücke, Räume, Anlagen und Einrichtungen sowie Verkehrsmittel aller Art betreten, Bücher oder sonstige Unterlagen einsehen,
- von Personen die erforderlichen Auskünfte verlangen,
- Personen, die krank, krankheitsverdächtig, ansteckungsverdächtig oder Ausscheider sind, vorladen, untersuchen und Untersuchungsmaterial entnehmen.

Wenn Kranke, Krankheitsverdächtige oder Ansteckungsverdächtige (im Sinne § 2 IfSG) festgestellt werden, so trifft die zuständige Behörde auf der Grundlage von §§ 28 ff IfSG die notwendigen Schutzmaßnahmen zur Verhinderung der Verbreitung der Krankheit. Sie kann dabei insbesondere

- Quarantäne (Absonderung) oder Beobachtung anordnen für Personen, die krank, krankheitsverdächtig, ansteckungsverdächtig oder Ausscheider sind,
- Veranstaltungen oder Ansammlungen einer größeren Anzahl von Menschen beschränken oder verbieten,
- Badeanstalten oder in § 33 IfSG genannte Gemeinschaftseinrichtungen (z. B. Schulen, Kindergärten) schließen,
- Personen verpflichten, den Ort, an dem sie sich befinden, nicht zu verlassen oder bestimmte Orte nicht zu betreten.

Eine Heilbehandlung darf nicht angeordnet werden.

Nach § 20 Abs. 4 IfSG kann das Bundesministerium für Gesundheit durch Rechtsverordnung bestimmen, dass die Kosten für bestimmte Schutzimpfungen bei gesetzlich Krankenversicherten von den Trägern der Krankenversicherung getragen werden. Das Bundesministerium für Gesundheit hat den Erlass einer solchen Verordnung im Pandemiefall vorbereitet.

Auf der Grundlage von § 20 Abs. 5 IfSG können die Gesundheitsämter unentgeltlich Schutzimpfungen oder andere Maßnahmen der spezifischen Prophylaxe gegen bestimmte übertragbare Krankheiten anbieten und durchführen, wenn die obersten Landesgesundheitsbehörden dies vorsehen.

Die Weltgesundheitsversammlung hat am 23. Mai 2005 revidierte Internationale Gesundheitsvorschriften (IGV; *International Health Regulations –IHR*) beschlossen ([http://www.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA58/WHA58\\_3-en.pdf](http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA58/WHA58_3-en.pdf)). Die IGV haben den Zweck, die grenzüberschreitende Ausbreitung von Krankheiten zu verhüten und zu bekämpfen und dabei unnötige Beeinträchtigungen des internationalen Verkehrs und des Handels zu vermeiden. Die revidierten IGV sollen in Deutschland planmäßig am 15. Juni 2007 in Kraft treten; dazu bedarf es noch eines Gesetzes des Deutschen Bundestages, mit dem der völkerrechtliche Vertrag in nationales Recht umgesetzt wird. In Bezug auf die Influenza werden Teile der revidierten IGV von der Bundesrepublik Deutschland und allen EU-Mitgliedstaaten jedoch schon heute angewendet. Die Staaten folgen damit auf freiwilliger Basis einem Beschluss der Weltgesundheitsversammlung vom 26. Mai 2006 ([http://www.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA59/WHA59\\_2-en.pdf](http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA59/WHA59_2-en.pdf)).

Die IGV enthalten u. a. Bestimmungen über ein bei der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zusammengeführtes internationales Meldesystem. Zu den an die WHO zu meldenden Ereignissen gehören nach Anlage 2 der IGV immer auch alle Fälle von humaner Influenza, verursacht durch einen neuen Subtyp des Virus. Auf der Grundlage der Informationen aus den WHO-Mitgliedstaaten trifft die Generaldirektorin/der Generaldirektor der WHO nach Beratungen ggf. eine Feststellung über das Vorliegen einer "gesundheitlichen Notlage von internationaler Tragweite". Er kann zeitlich befristete, für die Mitgliedstaaten nicht verbindliche Empfehlungen geben, welche Gesundheitsmaßnahmen getroffen werden sollen, um die grenzüberschreitende Ausbreitung der Krankheit zu verhindern oder zu verringern. Dieser Mechanismus würde auch im Falle einer Influenzapandemie zur Anwendung kommen.

Die IGV enthalten ferner Bestimmungen darüber, welche Gesundheitsmaßnahmen im internationalen Reiseverkehr und Handel gegenüber Reisenden bei Ankunft und

Abreise und in Bezug auf Gepäck- und Frachtstücke, Güter, Container, Beförderungsmittel (Schiffe, Luftfahrzeuge, Landfahrzeuge) zulässig sind und welche Kapazitäten die Mitgliedstaaten zum Gesundheitsschutz an Grenzübergangsstellen, Häfen und Flughäfen zu schaffen und zu unterhalten haben.

Von Belang sind ferner nationale und europäische Regelungen, die die Einreise und den Aufenthalt im Inland regeln. Zu beachten ist dabei aber, dass die Rechtslage z. B. in Bezug auf die Einreise sehr differenziert ist (z. B. differenziert nach den Einreisewilligen: Freizügigkeitsberechtigte nach EU-Recht, Drittstaatsangehörige, Diplomaten, Asylbewerber usw.) und auf Einzelfallentscheidungen ausgerichtet ist. Deutschen Staatsangehörigen kann auf der Grundlage dieser Vorschriften in keinem Fall die Einreise verwehrt werden, selbst wenn eine festgestellte Erkrankung oder ein Krankheits- oder Ansteckungsverdacht vorliegt. Das Einreise- und Aufenthaltsrecht bietet somit nur ein sehr bedingt geeignetes Instrumentarium, wenn es darum geht, antiepidemische Maßnahmen an der Grenze zu treffen. Als Maßnahmen zum Gesundheitsschutz gegenüber einreisenden Personen kommen daher vorrangig wiederum die o. g. Maßnahmen auf der Grundlage des Infektionsschutzgesetzes in Betracht.

Regelungen zu den im Rahmen einer Influenzapandemie relevanten Aspekten finden sich ferner im Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz) und in der Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung - ApoBetrO)."



## 5 Surveillance

Während den Bundesländern und Kommunen in der regionalen bzw. örtlichen Pandemieplanung, der Bevorratung von antiviralen Arzneimitteln und der Impfstoffversorgung die Hauptverantwortung zufällt, obliegt dem Bund entsprechend dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) die bundesweite epidemiologische Überwachung von Infektionskrankheiten. Während einer Pandemie ist, wie auch in der interpandemischen Phase, bezüglich der Surveillance ein funktionierendes Zusammenspiel von Bund, Ländern und Kommunen, aber auch mit den Nachbarstaaten der Europäischen Union sowie der WHO notwendig, um einen optimalen und für alle Ebenen nutzbringenden Informationsgewinn zu erreichen.

Idealerweise sollten die während einer Pandemie zu verwendenden Surveillanceelemente bereits im Vorfeld etabliert und getestet werden, da nur robuste Systeme auch unter Extrembedingungen funktionieren und interpretierbar bleiben. Die Surveillance- und Informationselemente verfolgen folgende Ziele:

- (a) Einschätzung der epidemiologischen und operationalen Gesamtlage auf der Grundlage bundesweit einheitlich erhobener bzw. ausgewerteter Daten,
- (b) Gewährleistung der Auskunftspflicht gegenüber europäischen Behörden (EU, ECDC) und der WHO (z. B. im Rahmen der Internationalen Gesundheitsvorschriften),
- (c) zeitnahe Information der Bevölkerung, der Medien, der Fachöffentlichkeit und des öffentlichen Gesundheitsdienstes,
- (d) Ermöglichung abgestimmter Empfehlungen durch nationale, länder-spezifische und kommunale Krisenstäbe zur Ergreifung seuchenhygienischer Maßnahmen auf der Basis von national zusammengeführten Daten mit größtmöglichem regionalen Auflösungsgrad.

Das aktualisierte Kapitel zur „Surveillance“ basiert auf der Arbeit der Unterarbeitsgruppe „Surveillance“ der Expertengruppe Pandemieplanung, bei dem alle Bundesländer zur Mitarbeit eingeladen waren, vierzehn Bundesländer nahmen an den Treffen der Arbeitsgruppe teil.

Im Konzeptteil werden die Surveillanceelemente genannt, die z. T. auf schon Bestehendem aufbauen oder neu erarbeitet und etabliert werden müssen. RKI und Länder haben sich dabei bezüglich ihrer Rolle in der Koordination bzw. Kooperation in den einzelnen Projekten verständigt und werden sich weiter 1 - 2 mal jährlich über die Fortschritte auf dem Laufenden halten. Die aus den Surveillanceelementen

hervorgehenden Daten und Ergebnisse sollen Bund und Ländern in gleicher Weise zur Verfügung stehen.

Ein grundsätzliches Problem bei den Überlegungen zu einigen Surveillanceelementen stellt eine mögliche Umorganisation der ambulanten und stationären Krankenversorgung während einer Pandemie dar, die in den Pandemieplänen einiger Bundesländer vorgesehen ist. So könnte die Belastung in der ambulanten und/oder stationären Versorgung durch spezielle Maßnahmen, wie z. B. speziell einzurichtende Notfallambulanzen, ARE-Schwerpunktpraxen, Einrichtung von Sondersprechstunden, Erhöhung der Versorgungskapazität in Altenheimen aufgefangen werden. Diese vielleicht z. T. auch un gelenkten Maßnahmen und Veränderungen können einerseits die Erfassung der Erkrankungslast in der Bevölkerung über die geplanten Instrumente beeinflussen und andererseits aber auch einen erhöhten Informationsbedarf zur optimalen Steuerung erfordern. Daher müssen diese Gegebenheiten auch bei den Planungen für die Surveillance im Vorfeld berücksichtigt werden.

## **5.1 Status**

### **5.1.1 Aktuell bestehende bundesweite Surveillancesysteme**

Die interpandemische Influenza-Surveillance erfolgt in Deutschland seit 2001 unter wissenschaftlicher Federführung des RKI (<http://influenza.rki.de/aji>). In die bundesweite Routinesurveillance sind folgende Elemente integriert:

1. Syndromische Surveillance; Daten von ärztlich behandelten akuten respiratorischen Erkrankungen (ARE); Sentinelsurveillance in primärversorgenden Praxen durch das Netzwerk der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI)
2. Virologische Surveillance durch das NRZ für Influenza. Im Rahmen der AGI werden Nasen- und Rachenabstriche untersucht, die von Sentinelärzten eingeschickt werden. Diese Basissurveillance wird erweitert durch eine umfassende molekulare und antigene Charakterisierung der identifizierten Viren, die sowohl innerhalb als auch außerhalb des AGI-Sentinels isoliert werden
3. Meldedaten von Influenza-Nachweisen nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG)

Das Surveillancesystem der AGI wird außer vom RKI von vier pharmazeutischen Unternehmen unterstützt, die Influenza-Impfstoffe herstellen. Es wird vom RKI, dem NRZ für Influenza und dem Deutschen Grünen Kreuz (DGK) durchgeführt. Sowohl Konzept als auch Umfang der Routinesurveillance entsprechen europäischen Standards, das RKI nimmt am European Influenza Surveillance Scheme (EISS) teil.

#### **5.1.1.1 Syndromische Surveillance**

Die syndromische Influenza-Surveillance der AGI basiert auf der freiwilligen, unentgeltlichen Mitarbeit von ca. 1000 primärversorgenden allgemeinmedizinischen, pädiatrischen und internistischen Praxen. Diese Zahl entspricht etwa 1,5 % der gesamten primärversorgenden Praxen Deutschlands. Die teilnehmenden Praxen entsprechen in ihrer Häufigkeitsverteilung der in Deutschland bestehenden bundeslandspezifischen Situation niedergelassener Praxen. Die Repräsentativität der Praxen wird bezüglich der Bevölkerungsdichte und Fläche vor und während der Saison kontrolliert und ggf. korrigiert. Die Surveillance erfolgt wöchentlich und ganzjährig, im Sommer mit einer reduzierten Anzahl von Praxen. Diese registrieren gemäß einer Falldefinition „akute respiratorische Erkrankungen“ (ARE) sowie mit ARE in Zusammenhang stehende Arbeitsunfähigkeiten, Hospitalisierungen und Todesfälle, die seit der Saison 2005/06 in sieben Altersgruppen (0 bis < 2, 2 - 4, 5 - 14, 15 - 34, 35 - 49, 50 - 59, ≥ 60) unterteilt werden. Als Bezugspunkt wird die gesamte Zahl aller Praxiskontakte, unabhängig von der Diagnose, erfasst, in den meisten Praxen über in den Untersuchungsräumen ausliegende Strichlisten. Die Meldungen werden von den Praxen per Fax, Post oder Internet an die primäre Auswertungsstelle (DGK) gesendet, dort eingegeben, ausgewertet und dann dem RKI zur Verfügung gestellt. Im System der AGI wird Deutschland in 12 Regionen unterteilt, die den Bundesländern entsprechen, mit der Ausnahme, dass die 3 Stadtstaaten und das Saarland den sie umgebenden bzw. angrenzenden Bundesländern zugeordnet sind. Die bisherige Datendichte erlaubt nicht, dass die Auswertungen auf kleinere geografische Einheiten heruntergebrochen werden können. Für weitere Einzelheiten: siehe <http://influenza.rki.de/agi>.

Dieses System erfasst die zeitliche und räumliche Dimension der Influenza-(Erkrankungs-)Aktivität und kann z. B. als über das Normale hinausgehende (Exzess-)Inzidenz der Konsultationen infolge ARE angegeben werden (Krankheitslast). Die Berechnung der Krankheitslast wird routinemäßig nur von wenigen europäischen Ländern durchgeführt. Die Intensität der Influenzawelle kann im Vergleich zu zurückliegenden Erfahrungswerten eingeschätzt werden. Bei schweren Influenzawellen oder gar -epidemien kann die Funktionsfähigkeit des Systems jedoch

beeinträchtigt werden, wenn die zusätzliche, meist papiergestützte Registrierung von Krankheitsfällen von vielen Ärzten nicht mehr geleistet werden kann.

Die über das Sentinel registrierten Krankenhauseinweisungen aufgrund von ARE sind relativ seltene Ereignisse und damit anfällig für Registrierungs- und Übertragungsfehler. Dennoch kann über den Exzess der ARE-bedingten Hospitalisierungen die Krankheitslast einer Welle bezüglich schwerer Verläufe grob abgeschätzt werden. Da ein unbekannter Teil der Krankenhauseinweisungen direkt erfolgt und nicht von den Praxen angeordnet und registriert wird, ist die Anzahl der über das System geschätzten Krankenhauseinweisungen vermutlich geringfügig zu klein. Dieser Anteil könnte in einer Pandemie deutlich höher sein und wird eine verlässliche Einschätzung des Risikos aus den Sentineldaten erschweren.

Die im Sentinel dokumentierten und mit ARE in Zusammenhang stehenden Todesfälle sind inter pandemisch nur in sehr begrenztem Maße verwertbar und gehen de facto nicht wesentlich über eine qualitative Bewertung hinaus. Hochrechnungen, z. B. bezüglich der Exzess-Mortalität erlauben diese Daten nicht.

#### *Ganzjährige Sentinelsurveillance*

Eine Influenzapandemie kann, anders als die saisonale Influenza, zu jeder Jahreszeit auftreten. Um aus dem System der AGI heraus eine Schätzung der über das Normale hinaus gehenden Arztkonsultationen durch ARE durchführen zu können, ist auch eine Basiskurve von ARE in den Sommermonaten notwendig. Im Jahr 2006 wurde erstmalig eine auch auf die Sommermonate ausgedehnte, ganzjährige Surveillance von ARE bundesweit durchgeführt.

#### **5.1.1.2 Virologische Surveillance**

Die virologische Routinesurveillance des NRZ für Influenza (Berlin) basiert auf einer Stichprobe von etwa 120 bis 150 Sentinelpraxen der AGI, die zu Saisonbeginn (Kalenderwoche 40) mit Materialien für die Entnahme von Nasen-/Rachenabstrichen ausgestattet werden. Bei der Auswahl der Patienten für einen Abstrich orientieren sich die Ärzte an einer Falldefinition (sogenannte „influenza-like illness“ (ILI)), die spezifischer als die von ARE ist. Das NRZ bietet aber auch der Ärzteschaft, Krankenhäusern und dem Öffentlichen Gesundheitsdienst in besonderen Situationen, diagnostischen Problemfällen oder Ausbruchsgeschehen die Möglichkeit, Proben untersuchen zu lassen. Darüber hinaus werden in Deutschland isolierte Influenzaviren von den Laboren an das NRZ geschickt und dort hinsichtlich

ihres Antigenprofils analysiert. Weiterhin ist das NRZ auch dafür verantwortlich, diagnostische Ringversuche durchzuführen, neue diagnostische Methoden (z. B. Schnelltests) zu evaluieren und die Entwicklung neuer Tests (z. B. Polymerasekettenreaktion (PCR) für bestimmte Subtypen) durchzuführen. Der Aufgabenbereich des NRZ umfasst auch die Schulung von Gastwissenschaftlern und die Durchführung von Workshops zur Etablierung eines diagnostischen Netzwerkes. Beim NRZ kommen moderne Methoden wie die PCR sowie das klassische Verfahren der Virusanzucht routinemäßig zur Anwendung. Die PCR gestattet den sensitiven und spezifischen Nachweis von Influenza A- bzw. B-Viren innerhalb von Stunden. Die antigene Charakterisierung der isolierten Influenzaviren wird mit Hilfe spezifischer Immunsereen vorgenommen. Weiterhin werden molekularbiologische Methoden eingesetzt, um die genetische Verwandtschaft der Influenzaviren zu analysieren. PCR-Assays für den Nachweis von A/H5-, A/H7- und A/H9-Subtypen sind bereits etabliert. PCR-Systeme zum Nachweis anderer Subtypen können in relativ kurzer Zeit etabliert werden. Das Labor verfügt über einen Sicherheitsstandard S3.

Ein wichtiger Marker in der Routinesurveillance ist die so genannte Positivenrate. Diese ermittelt sich aus dem Anteil der Influenza-positiven Rachenabstriche bezogen auf die Gesamtzahl der Proben, die von den in die virologische Surveillance der AGI integrierten Sentinelärzten entnommen wurden. Ein sprunghafter Anstieg der Positivenrate ist in der Regel ein erster Hinweis auf eine ansteigende Viruszirkulation (Erkrankungsaktivität), die dann meistens auch in 1 - 2 Wochen auf Bevölkerungsebene messbar werden wird.

Die zeitnahe antigene und molekularbiologische Charakterisierung isolierter Viren durch das NRZ erlaubt eine Abschätzung der Übereinstimmung zirkulierender Viren mit den im Impfstoff verwendeten Stämmen. Derartige Analysen sind auch im Pandemiefall von großer Bedeutung.

#### *Einbeziehung von Schnelltesten in die virologische Routinesurveillance der AGI*

Nach Durchführung einer Pilotstudie zur Validierung von Schnelltests in der Saison 2004/05 komplementiert die AGI inzwischen die virologische Surveillance des NRZ durch den Einsatz von Schnelltesten, die von einem ausgewählten Anteil der Sentinelärzte durchgeführt werden. Dadurch kann die räumliche und statistische Aussagekraft verbessert werden.

### *Etablierung einer ganzjährigen Surveillance auf AGI-Basis*

Im Sommer 2006 wurde erstmals eine ganzjährige virologische Surveillance auf AGI-Basis durchgeführt. Alle AGI-Meldeärzte wurden mit einem Minimalset an Abstrichmaterial ausgestattet, um bei Patienten mit ILI-Symptomatik einen Abstrich entnehmen und zur Untersuchung an das NRZ senden zu können. Diese aktive Überwachung trägt dazu bei, die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, auch außerhalb der Wintersaison einen in Deutschland auftretenden Patienten mit potentiell pandemischem Virus zu entdecken.

#### **5.1.1.3 Meldedaten nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG)**

Direkte Influenzavirus-Nachweise müssen namentlich nach dem Infektionsschutzgesetz (§ 7 Abs. 1 Nr. 24 IfSG) an die örtlichen Gesundheitsämter gemeldet werden. Über die zuständigen Landesbehörden werden die erhobenen Daten an das RKI weitergeleitet. Die übermittelten Informationen umfassen u. a. Daten zu Geschlecht, Alter, Ort, Symptomen und Impfstatus, wodurch sich Hinweise auf die regionale Verteilung und die Altersverteilung ergeben. Dabei ist jedoch zu bedenken, dass die Nachweiszahlen stark von der Häufigkeit der Untersuchungen abhängig sind, die pro Altersgruppe und geografisch nicht in repräsentativem Maße durchgeführt werden. Die so gewonnenen Daten eignen sich zur Verlaufsbeobachtung der Epidemie, aber nicht zur Einschätzung der Krankheitslast.

Das Meldesystem erlaubt prinzipiell auch die Meldung und Übermittlung neuer Influenza-Subtypen, einschließlich von Fällen aviärer Influenza beim Menschen, sofern ein Labornachweis vorliegt. Im Pandemiefall wird das Meldesystem nach IfSG nach gegenwärtigem Stand vor allem in der WHO-Phase 4, 5 und frühen Phase 6 eine wichtige Rolle spielen, solange alle Verdachtsfälle noch virologisch abgeklärt werden können.

Bei zunehmender Anzahl der Fälle wird jedoch eine mikrobiologische Sicherung der Influenzafälle sowohl aus klinischer, als auch epidemiologischer Sicht nicht mehr nötig sein, um einen Influenzafall als solchen erkennen und behandeln zu können, da der klinische Vorhersagewert mit zunehmender Inzidenz ansteigen wird. Aggregierte Meldungen, wie sie z. B. im Rahmen eines Sentinels erhoben werden, erlauben dann prinzipiell eine ausreichende Beschreibung der epidemiologischen Situation.

## **5.2 Konzepte**

### **5.2.1 Influenza-Meldepflicht**

Über die jetzige im IfSG verankerte (Labor-)Meldepflicht von Influenzavirus-nachweisen hinaus sehen vom BMG geplante Verordnungen auf der Grundlage von § 15 IfSG eine Erweiterung der (Arzt-)Meldepflicht vor (s. Kap. 4).

### **5.2.2 Stärkung der virologischen Surveillance**

In der Hochphase der Pandemie ist mit einem stark erhöhten Probenaufkommen zu rechnen, das nicht allein vom NRZ zu bewältigen sein wird. Der koordinierte Einbezug von Kapazitäten auf Länderebene könnte dazu genutzt werden, Überlastungen zu vermeiden und die Aussagekraft der Daten zu erhöhen. Voraussetzung dafür ist die Ausbildung und nachfolgende Vernetzung entsprechender Fachexpertise.

#### **5.2.2.1 Stärkung der Laborexpertise der Länder und Zusammenarbeit von NRZ mit den Ländern**

##### *Verstärkung der Laborexpertise auf Länderebene*

Bereits bei der Planung zur Verstärkung der Laborexpertise ist es vorteilhaft, parallel eine länderübergreifende Netzwerkstruktur (s. u.) zu etablieren. Im Rahmen der NRZ-Aufgaben besteht bereits eine gute Zusammenarbeit mit verschiedenen virologischen Laboren von Landesgesundheitsämtern und Universitäten. Seitens des NRZ fand bereits Anfang des Jahres 2006 ein Workshop zur Verbesserung der Laborexpertise in den Bundesländern zur H5N1-Diagnostik statt. Die Kooperation unter Nutzung von Synergien kann durch eine systematische Erfassung der Kapazität aller Einrichtungen gestärkt werden.

Folgende Aspekte sind dabei zu berücksichtigen:

- Welche Labore mit welcher Laborkapazität werden einbezogen?
- Verantwortliche Kontaktperson der einzelnen Labore
- Erfassung der vorhandenen bzw. geplanten Methodik
- Schulung der Labore bezüglich besonderer pandemierelevanter Anforderungen

Bei der Planung der Laborexpertise und -kapazität sind auch Entscheidungs-algorithmen für die sich verändernden Anforderungen während einer Pandemie in die

Überlegungen einzubeziehen: Während es z. B. zu Beginn der Pandemie wichtig ist, viele Einzelfälle zu erfassen und zu analysieren, stehen später repräsentative Stichproben im Vordergrund.

#### *Aufbau eines Labornetzwerkes*

Die Nutzung bereits vorhandener Strukturen ist für den Aufbau eines virologischen Netzwerkes von Vorteil. Dieser besteht in einer höheren Gesamtdatendichte, die durch die Zusammenführung vergleichbarer Daten eine höhere regionale Auflösung erlauben und den Vorhersagewert für einen sich anbahnenden Morbiditätsanstieg (in der Frühphase einer Influenzasaison bzw. pandemischen Welle) erhöhen würde.

Das NRZ hat damit begonnen, ein Labornetzwerk aufzubauen. Integriert werden zu Beginn Länder, bei denen eine entsprechende virologische Kapazität vorhanden ist, diese auch bereits für die regionale Influenzasurveillance eingesetzt wird und die an einer Kooperation interessiert sind. Schritt für Schritt sollen dann auch alle übrigen Bundesländer in dieses Netzwerk eingebunden werden. Im Rahmen des sich aufbauenden Netzwerkes werden Abstimmungen angestrebt, um die Aussagekraft und Repräsentativität insgesamt zu erhöhen, Doppelarbeit zu minimieren, Spezialisierungen zu nutzen sowie eine sinnvolle Aufgabenteilung, einschließlich der Auswahl relevanter Schwerpunkte, sowie eine entsprechende Koordination zu ermöglichen. In diesem Rahmen sollen gemeinsam Optimierungsmöglichkeiten, z. B. des Datenaustauschs, der Steuerungsmöglichkeiten, des Probenaufkommens und der Probenahme, der Algorithmen zur Planung und Auswertung etc. eruiert und genutzt werden. Erste Schritte werden in einem Treffen interessierter Labore diskutiert und gebahnt werden.

#### **5.2.2.2 Netzwerk mit pathologischen Instituten zur Frühwarnung**

Unter Verwendung bestimmter Markerdiagnosen, wie z. B. Pneumonie bei Kindern oder jungen Erwachsenen, könnte durch die Etablierung eines Netzwerkes von pathologischen Instituten zunächst die Sensibilität dieser Berufsgruppe zur Todesursache „Influenza“ gesteigert werden. Zudem könnten Todesfälle aufgrund einer Infektion mit einem neuen Virussubtyp eventuell besser und früher erkannt werden. Über die Netzwerkstruktur unter Ansprache der Berufsverbände ist eine vorbereitende Schulung der Teilnehmer möglich. Zunächst ist die Durchführung eines Pilotprojekts vorgesehen.



### **5.2.3 Surveillance ambulanter Arztkonsultationen infolge ARE unter Nutzung der elektronischen Patientendokumentation**

Der Aufbau eines Systems, bei dem die elektronische Patientendokumentation genutzt wird, würde den teilnehmenden Ärzten die Arbeit erheblich erleichtern und damit auch das System gerade während einer Pandemie sehr viel robuster und weniger fehleranfällig machen. Insbesondere die Vermeidung zusätzlicher Registrierungsschritte und die erwartungsgemäß auch unter Belastungssituationen stabile Routedokumentation werden als Vorteil gesehen. Darüber hinaus wären inhaltliche Vorgaben (z. B. geänderte Falldefinition, andere Altersgruppen) sehr viel einfacher umzusetzen. Schließlich bietet es auch die Chance, das System für weitere Infektionskrankheiten oder andere Syndrome zu nutzen.

Im Rahmen eines Pilotprojektes wurde 2006 eine Kooperation des RKI mit dem Land Hessen begonnen. Über die Integration einer Schnittstelle in die verschiedenen Arztpraxissoftwarepakete einer Firmengruppe kann eine Mitarbeit im Sentinel bis zu 50 % der niedergelassenen Ärzte angeboten werden.

Inhaltlich sollen „rollende“ 4-wöchige Perioden pseudonymisierter Patientendatensätze erfasst werden, die sowohl in der Erhebungsfrequenz (z. B. täglich oder wöchentlich) als auch hinsichtlich der Auswertemöglichkeiten eine hohe Flexibilität erlauben. Die Benutzerunterstützung soll durch das RKI bzw. die teilnehmenden Länder geleistet werden.

Erste Übersichtsstudien unterstützen die Annahme, dass auch über ICD-basierte Erhebungen eine hohe Kompatibilität mit den in der AGI erhobenen Daten erreicht werden können. Verzahnungsmöglichkeiten mit der AGI werden geprüft werden, um auch hier Synergien, insbesondere durch höhere Datendichte, nutzen zu können.

Darüber hinaus sollte gewährleistet sein, dass die so abgesetzten Meldungen im Rahmen einer möglichen Pandemieverordnung (IMPV, PIMPV) die geplante Meldepflicht von Verdachtsfällen erfüllt. Solche Softwarelösungen können dazu beitragen, z. B. im Pandemiefall, eine Meldung an das Gesundheitsamt zu erleichtern und somit die Bindung wertvoller Ressourcen zu vermeiden. Zudem würde eine Optimierung und Standardisierung der Abläufe gefördert.

#### **5.2.4 Mortalitätssurveillance**

Die Gesamtmortalität oder Erfassung der Todesfälle aufgrund von Influenza oder Pneumonie ist gerade während einer Influenzapandemie eine besonders wichtige Kenngröße, da sich voraussichtlich der formale Weg der Meldung und Übermittlung von Sterbefällen während einer Pandemie nicht ändern wird. Es ist allerdings sehr wohl möglich, dass sich die Art der Patientenversorgung ändern wird, z. B. wenn Ärzte spezielle Sprechstunden für Fieberkranke einrichten oder Krankenhäuser - vielleicht lageabhängig - spezielle Funktionen übernehmen werden. Damit ist die Erfassung der (Gesamt-)Mortalität voraussichtlich die einzige Möglichkeit, die unabhängig von den unterschiedlichen Strukturen im föderalen System die Häufigkeit des schwersten Verlaufs von Erkrankungen (d. h. eines tödlichen Verlaufs) überwachen kann. Sie ist zusätzlich ein wichtiger Referenzpunkt für Datenerhebungen, die auf anderen Systemen (wie z. B. Daten aus dem Krankenhauswesen) beruhen.

Die Gesamtmortalitätssurveillance ermöglicht es, Veränderungen der Sterberaten in den einzelnen Altersgruppen und Regionen zu erkennen. Damit wird z. B. üblicherweise der Exzess an Todesfällen durch Influenzawellen (oder andere einschneidende Ereignisse, wie z. B. Hitzewellen) abgeschätzt. Es gibt in Deutschland momentan keine zeitnahe Surveillance der Gesamtmortalität (über alle Todesursachen). Eine zeitnahe Erfassung ist jedoch entscheidend, um im Pandemiefall z. B. die Gefährdung oder Auswirkungen in bestimmten Altersgruppen oder die Exzessmortalität in bestimmten Regionen abzuschätzen. Bislang stehen Sterbedaten erst Monate nach dem Todeszeitpunkt auf Landesebene zur Verfügung.

Eine Möglichkeit einer zeitnahen Erfassung bestünde in einem beschleunigten Ablauf schon bestehender Prozesse, dafür sind aber nicht nur Verfahrensweisen, sondern auch technische Voraussetzungen (z. B. softwarebasierte Dateneingabe- und -weiterleitungsregeln) zu schaffen, die der Zustimmung vieler beteiligter Partner, v. a. auch auf Länderebene bedürfen.

Eine alternative oder zusätzliche Möglichkeit der Erfassung wäre, Mortalitätsdaten im Gesundheitsamt zu erheben. Dies hätte den Vorteil, dass dann auch Todesursachen erfasst werden könnten. Dies wäre z. B. über ein „Zusatzmodul“ von SurvNet denkbar. Zu klärende Fragen wären, inwieweit die Übermittlung an das Gesundheitsamt beschleunigt werden könnte, inwiefern datenschutzrechtlich eine Eingabe einzelner Todesfälle möglich wäre und welche Probleme sich ergäben, wenn dieses Modul auch in die verschiedenen in den Gesundheitsämtern genutzten Programme eingebunden werden sollte. Problematisch wäre, dass die Eingabe

dieser Daten einen zusätzlichen Arbeitsaufwand für die Gesundheitsämter bedeuten würde.

Bezüglich der Datenvollständigkeit (completeness) sind sowohl ein repräsentatives Sentinelsystem als auch eine (Fast-)Totalerfassung der Todesfälle denkbar. Für die Auswertung müsste zunächst eine noch zu definierende Basislinie zur Berechnung der Erwartungswerte erstellt werden. Die Abweichung der aktuellen Daten von den Erwartungswerten wird dann berechnet, interpretiert und für die Abschätzung der Exzess-Todesfälle genutzt.

Sowohl Hessen als auch das RKI verfolgen Vorarbeiten und Ideen innerhalb einer Machbarkeitstudie. Die Einbeziehung weiterer Bundesländer fände dann statt, wenn ein stabiles System etabliert werden könnte, das auch in andere Bundesländer ausgerollt werden kann.

### **5.2.5 Krankenhaussurveillance**

Momentan gibt es in Deutschland kein dem ÖGD zugängliches System für eine zeitnahe Erfassung der Aufnahme- oder Entlassungsdiagnosen in Krankenhäusern. Um die Zahl der pandemiebedingten Exzess-Hospitalisierungen großemäßig abzuschätzen, kann das Sentinel der AGI zwar (über Einweisungsdiagnosen) Daten liefern, wäre aber in einer Pandemiesituation keine optimale Datenquelle. Hier böte eine EDV-gestützte Krankenhaussurveillance einen geeigneteren Ansatz.

Die Erfahrungen anderer Länder haben gezeigt, dass es schwierig ist, ein flächendeckendes, repräsentatives, robustes und aussagekräftiges System zu etablieren. Die Entwicklung eines Surveillancesystems muss daher zunächst die prinzipielle Machbarkeit im Sinne einer „Machbarkeitsstudie“ prüfen. Dabei sollen auch erste Erfahrungen aus dem Land Brandenburg einfließen, das in begrenztem Rahmen begonnen hat, syndromorientierte Daten zu Einweisungen von Atemwegserkrankungen zu sammeln.

### **5.2.6 Surveillance in Kindergemeinschaftseinrichtungen**

Da Kinder und Kindertagesstätten (KiTas) eine bedeutsame Rolle bei der Weiterverbreitung von Infektionskrankheiten, insbesondere auch von Influenza und sonstigen respiratorischen Erkrankungen spielen, wurde die Surveillance in KiTas als eine Landesinitiative in Niedersachsen als Frühwarnsystem sowie zur Verlaufsbeobachtung herangezogen. Die Bereitschaft zur Mitarbeit ist in den Landkreisen

hoch. Durch eine wöchentliche Abfrage zum ARE-bedingten Krankenstand in ausgewählten KiTas können zeitnah und standardisiert nahezu flächendeckende Aussagen über die Ausbreitung von akuten respiratorischen Erkrankungen zusammengetragen werden. Die KiTa-Surveillance wird dadurch ergänzt, dass bei Häufungen respiratorischer Erkrankungen Abstrichproben von betroffenen Kindern, evtl. auch auf mehrere Erreger, virologisch untersucht werden können.

Mehrere andere Bundesländer haben sich entschieden, dasselbe oder ein ähnliches System zu etablieren. Dabei werden v. a. die räumliche Auflösung, die Einbindung der Gesundheitsämter, die Einfachheit des Systems und der geringe Aufwand als ein Vorteil des Systems gesehen. Auf der anderen Seite ist zu bedenken, dass die Erfassung der Morbidität nur in einer Altersgruppe erfolgt, Berechnungen zur Krankheitslast nur unter bestimmten Annahmen abgeschätzt werden könnten, und das Fernbleiben von Kindern bei Bekanntwerden erster Pandemiefälle in KiTas möglicherweise aus unterschiedlichen Gründen erfolgt und Interpretationsprobleme im Falle von Schließungen der Einrichtungen aufwerfen könnte. Die gehäuften Schließungen der KiTas während oder sogar im Vorfeld einer Pandemie muss aber nicht nur als Nachteil gesehen werden, da die Schließungshäufigkeit per se bzw. der Anteil der KiTas, die geschlossen sind, dann u. U. auch als Indikator genutzt werden könnte. Insgesamt kann das System in der inter pandemischen Periode als ein Instrument gewertet werden, das andere Surveillancedaten ergänzen kann.

Eine Standardisierung, Zusammenführung und Auswertung der Daten auf bundesweiter Ebene wird angestrebt. Das System soll evaluiert werden und es soll geprüft werden, ob es sich als ergänzendes System in der Pandemie eignen könnte.

### **5.2.7 Monitoring des Reiseverkehrs**

Der Pandemieplan der WHO aus dem Jahr 2005 empfiehlt keine Durchführung von allgemeinen Einreisekontrollen bzw. Einreisebeschränkungen von Influenza-Verdachtsfällen. Jedoch wird die Durchführung von Maßnahmen an Bord internationaler Flüge als sinnvoll angesehen. Empfohlen werden:

- (1) Selbstmeldung von Passagieren mit Influenza-ähnlicher Symptomatik (Phasen 5 und 6),
- (2) Räumliche Trennung solcher Passagiere von den restlichen Passagieren (Phasen 5 und 6),

- (3) Benachrichtigung der Behörden im angeflogenen Land über die Ankunft eines Verdachtsfalls (Phasen 4 bis 6) und
- (4) die internationale Kommunikation epidemiologischer Informationen auf der Ebene nationaler Behörden (Phasen 5 und 6).

Um gegenüber der EU und der WHO im Rahmen der Internationalen Gesundheitsvorschriften auskunftsfähig zu sein, sieht das RKI eine Notwendigkeit, ein einfaches System zu etablieren, das darüber informiert, ob ein Screening von ausreisenden bzw. einreisenden Passagieren oder eine Verteilung von Informationsblättern an ausreisende bzw. einreisende Passagiere auf internationalen Flughäfen in Deutschland stattfindet.

Beim Monitoring von potentiellen Fällen im Reiseverkehr ist ein einheitliches, abgestimmtes Vorgehen der Fluglinien und Flughäfen notwendig. So sollte im Falle der Benachrichtigung des Flughafens durch einen Piloten über die Ankunft eines an Bord befindlichen Influenza-Verdachtsfall ein strukturiertes Vorgehen (z. B. gemäß einer SOP (Standardarbeitsanweisung) erfolgen. Es muss gewährleistet sein, dass meldepflichtige Fälle dem für den Flughafen zuständigen Gesundheitsamt gemeldet werden. Durch die Zusammenarbeit mit dem medizinischen Dienst des Flughafens werden die Gesundheitsämter in die Lage versetzt, unmittelbar Ermittlungen über die Art, Ursache und Ansteckungsquelle der aufgetretenen Krankheit anzustellen. Bereits erprobte Konzepte könnten als Grundlage für ein einheitliches Vorgehen auf allen Flughäfen dienen. Wichtig ist darüber hinaus die Möglichkeit der raschen Einleitung von Maßnahmen zur Verhütung einer Mensch-zu-Mensch-Übertragung importierter Fälle.

Für die Beratung der Interministeriellen Koordinierungsgruppe werden Informationen zur Anzahl importierter aviärer bzw. pandemischer Fälle in den Phasen 4, 5 und 6 essentiell sein, um die epidemiologische Situation in Deutschland einschätzen zu können. Die hierfür erforderlichen Meldedaten werden nach dem IfSG und der beabsichtigten Rechtsverordnungen zur Erweiterung der (Arzt-)Meldepflicht zur Verfügung stehen.

## 6 Impfung

Die Schutzimpfung gegen Influenza ist die kosteneffektivste und wirksamste Maßnahme zur Prävention der Erkrankung [1]. Die Ausgangssituation besteht jedoch darin, dass es nach Identifizierung eines pandemischen Virus einer Vorlaufzeit bedarf, bis ein geeignetes Saatvirus gefunden ist, die Zulassung des pandemischen Impfstoffes vorliegt, ausreichende Mengen Impfstoff produziert sind, dieser an die Stellen zur Verabreichung an die Bevölkerung verteilt und ein adäquater Impfschutz aufgebaut ist.

Für Impfstoffe, die in bebrüteten Hühnereiern hergestellt werden, beträgt die Vorlaufzeit bis zum Beginn der Impfstoffproduktion, selbst unter optimalen Voraussetzungen, derzeit mindestens drei Monate [2]. Zur Herstellung von 80 Millionen Impfdosen für die Erstimpfung der deutschen Bevölkerung werden zumindest weitere 10 Wochen benötigt (Paul-Ehrlich-Institut (PEI), nicht veröffentlicht). Es muss deshalb davon ausgegangen werden, dass in diesem Zeitraum, bevor also in der Bevölkerung ein ausreichender Impfschutz aufgebaut werden kann, die erste pandemische Welle bereits ihren Höhepunkt erreicht bzw. überschritten hat. Nur im günstigsten Fall besteht bis zum Beginn der pandemischen Welle eine gewisse „Vorwarnzeit“ von etwa fünf Monaten, wie es z. B. 1957 der Fall war [3].

Für Influenza-Impfstoffe, die in Gewebekultur hergestellt werden, verkürzt sich die Vorlaufzeit um etwa zwei Monate, wenn die genehmigten Sicherheitseinrichtungen der Produktionsstätte den direkten Einsatz des unveränderten pandemischen Virus, also ohne vorherige Attenuierungsmaßnahmen, erlauben. Eine solche Herstellungsstätte wird in Deutschland vermutlich Mitte 2007 ihren Betrieb zur Herstellung saisonaler (interpandemischer) Influenza-Impfstoffe aufnehmen. Nach derzeitigem Kenntnisstand unterliegt die Vermehrung von Influenzaviren in Gewebekultur geringeren Schwankungen in der Ausbeute, als dies bei Bruteiern der Fall ist (PEI, nicht veröffentlicht).

Aus all diesen Gegebenheiten ergeben sich die folgenden Konsequenzen:

1. Ein für das Pandemievirus spezifischer Impfstoff wird mit großer Wahrscheinlichkeit vor dem Beginn der ersten Welle nicht zur Verfügung stehen.
2. Alle vorhersehbaren Vorbereitungsmaßnahmen zur Impfstoffproduktion (herstellungstechnisch, vertraglich und regulatorisch) sollten bereits im Vorfeld einer Pandemie weitestgehend abgeschlossen sein, um die möglichst frühzeitige Versorgung der Bevölkerung (möglichst vor Beginn einer möglichen zweiten Welle) mit einem wirksamen und sicheren pandemischen Impfstoff sicherstellen zu können.

3. Für den Zeitraum bis zu dem Zeitpunkt, von dem an eine Impfung möglich ist bzw. ein Impfschutz aufgebaut werden kann, müssen alternative Schutzmaßnahmen in Betracht gezogen werden, um die Dynamik der ersten Influenzawelle zu bremsen.
4. Da wahrscheinlich nicht sofort ausreichend Impfstoff für die gesamte Bevölkerung zur Verfügung stehen wird, sollten rechtzeitig Überlegungen zur Reihenfolge der zu impfenden Bevölkerungsgruppen erfolgen, die bei Eintreten der Pandemie gegebenenfalls aktualisiert werden müssen. Auch in dieser Situation ist eine Kombination mit anderen Schutzmaßnahmen erforderlich.

Punkt 3 wird unter den Kapiteln „Medizinische Vorbereitung, Schutzmaßnahmen und Folgenabschätzung“, „Strategien stationärer Krankenversorgung“, „Surveillance“ und „Antivirale Arzneimittel“ abgehandelt. Unter dem Abschnitt „Impfung“ sollen die Aspekte behandelt werden, die relevant dafür sind, dass mit einer möglichst kurzen Vorlaufzeit ein effektiver und sicherer Impfstoff unter den Bedingungen einer Pandemie der gesamten Bevölkerung zur Verfügung gestellt werden kann.

## **6.1 Status**

### **6.1.1 Durchimpfungsgrad**

Die saisonale Impfung wird international insbesondere den bekannten Risikogruppen empfohlen. In Deutschland sind dies entsprechend den Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) alle Menschen über 60 Jahre sowie Menschen aller Altersgruppen, die unter Grunderkrankungen leiden, die das Risiko eines schweren Verlaufs einer Influenza und von Komplikationen erhöhen (u. a. Stoffwechselerkrankungen, Immundefekte, chronische Erkrankungen der Atemwege und des Herzkreislaufsystems).

Darüber hinaus ist die saisonale Impfung allen Menschen empfohlen, die häufig Kontakt zu anderen Menschen haben, insbesondere auch zu Menschen der Risikogruppen. Hierzu gehören auch alle medizinischen und Pflegeberufe sowie Personen mit direktem Kontakt zu Geflügel und Wildvögeln. Die STIKO-Empfehlungen gehen davon aus, dass die berufliche Gefährdung von medizinischem Personal und Pflegekräften während der jährlichen Influenzawelle durch Erkrankte höher liegt als bei anderen Berufsgruppen. Umgekehrt können diese Berufsgruppen durch eine Influenza-Erkrankung zu einer Gefährdung von Risikopatienten und Pflegebedürftigen beitragen. Darüber hinaus sind es diese Berufsgruppen, die während einer Pandemie besonders gefährdet sind und primär geschützt werden müssen. Bei der Festlegung z. B. von Anlässen für arbeitsmedizinische Vorsorge-

untersuchungen wird durch den Ausschuss für Biologische Arbeitsstoffe (ABAS) bewertet, ob bei bestimmten Tätigkeiten das Infektionsrisiko gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht ist. Wenn Epidemien auftreten oder auf Grund epidemiologischer Beobachtungen befürchtet werden, soll die Influenzaimpfung als Indikationsimpfung entsprechend den Empfehlungen der Gesundheitsbehörden durchgeführt werden.

Beim Durchimpfungsgrad wurden in den letzten Jahren deutliche Fortschritte erzielt. So entsprechen die 23 Millionen Impfdosen der Saison 2006/07 der bisher größten in Deutschland abgesetzten Menge, noch vor 10 Jahren lag diese Menge bei nur 3 - 4 Millionen Impfdosen. Nach Untersuchungen des RKI betraf der Zuwachs v. a. die empfohlenen Zielgruppen der STIKO-Empfehlungen. Dennoch lagen die Influenza-Impfquoten in Deutschland für die Saison 2004/05 mit 26,5 % bezogen auf die Gesamtbevölkerung, mit 42,2 % für die empfohlenen Zielgruppen und mit 24,5 % für medizinisches und Pflegepersonal noch sehr niedrig [4]. Zur Verbesserung des Durchimpfungsgrades bei medizinischem und Pflegepersonal hat die Arbeitsgemeinschaft Influenza unter Leitung des Robert Koch-Instituts in den Jahren 2002, 2003 und 2005 spezielle Aufklärungskampagnen zur Influenza-Schutzimpfung durchgeführt [5]. Zur Erhöhung der Durchimpfung in der inter pandemischen Phase führen viele Bundesländer seit mehreren Jahren gezielte Impfkampagnen durch. Die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) startete im Oktober 2006 gemeinsam mit dem RKI eine bundesweite Impfkampagne unter dem Motto „Ich komme der Grippe zuvor“.

### **6.1.2 Impfstoff**

Bei den in Deutschland zugelassenen saisonalen Impfstoffen handelt es sich um so genannte trivalente inaktivierte Impfstoffe. Dies bedeutet, dass der Impfstoff Bestandteile der drei in der menschlichen Population derzeit zirkulierenden Influenzavirussubtypen bzw. -typen (A/H1N1, A/H3N2, B) enthält, wobei die zur Herstellung eingesetzten Impfviren (in der Regel Reassortanten der zirkulierenden Wildviren mit einem an die Vermehrung in embryonierten Hühnereiern angepassten Laborstamm) inaktiviert, d. h. nicht mehr infektiös und vermehrungsfähig sind. Hierfür werden die Impfviren während des Herstellungsprozesses in ihre Bestandteile aufgespalten (Spaltimpfstoff) oder gegebenenfalls bis zur Aufreinigung der Viruskomponenten Hämagglutinin und Neuraminidase weiter bearbeitet (Untereinheitenimpfstoff). Die Impfstoffe enthalten 15 µg Hämagglutinin jedes der drei Impfstämme. Die Vermehrung der Impfviren bei der Herstellung des Impfstoffes erfolgt in den meisten Fällen in befruchteten und bebrüteten (embryonierten) Hühnereiern. Je nach Aufreinigungsmethode kann von der von einem Hühnerei



gewonnenen Menge eine Impfdosis hergestellt werden. Die Impfstoffe enthalten oft noch Hühnereiweiß (50 bis 500 ng/Dosis) sowie Spuren von Antibiotika und im Einzelfall geringe Mengen ( $< 1 \mu\text{g}$ ) Thiomersal, resultierend aus dem Herstellungsprozess.

Die Empfehlung für die Zusammensetzung der saisonalen Impfstoffe hinsichtlich der Antigeneigenschaften der Impfvirusstämme erfolgt einmal jährlich durch die WHO, getrennt für die Nordhalbkugel (im Februar) und die Südhalbkugel (im Oktober). Bei ihrer Empfehlung stützt sich die WHO auf ein Netzwerk von ca. 100 nationalen Referenzzentren, die weltweit die zirkulierenden Influenzaviren überwachen und Isolate kontinuierlich auf veränderte antigene Eigenschaften („antigen drift“) untersuchen. Die Empfehlung etwa sechs Monate vor dem Start der Influenza-Saison verschafft genügend Zeit, um ausreichend Impfstoff zu produzieren und parallel dazu das Zulassungsverfahren zu durchlaufen [2]. Die empfohlenen beiden Influenza A-Komponenten stimmten in den vergangenen Jahren gut mit den zirkulierenden Viren der auf die Produktion folgenden Saison überein. Die Influenza B-Komponente stimmte in den letzten beiden Jahren nicht mit dem hauptsächlich zirkulierenden Stamm überein, da sich in den letzten Jahren zwei phylogenetisch unterschiedlichen Influenza B-Virustypen entwickelt haben, von denen nur jeweils einer Bestandteil des Impfstoffes ist.

### **6.1.3 Effektivität und Sicherheit der Impfung**

Nach der Impfung kommt es bei Menschen, die zuvor bereits Kontakt mit Influenzaviren oder, bedingt durch frühere Impfungen, Kontakt mit dem Impfantigen hatten, zur vermehrten Ausbildung von Virus neutralisierenden Antikörpern. Dabei wird ein Serumtiter Hämagglutinin inhibierender (HI) Antikörper von 1:40 oder höher als schützend eingestuft [6; 7]. Bei als „immunologisch-naiv“ geltenden Kindern werden zum Erreichen eines Impfschutzes zwei Impfungen im Abstand von 4 Wochen empfohlen [8]. Allerdings ist die Immunogenität und Wirksamkeit der in Deutschland und in der EU zugelassenen Influenza-Impfstoffe in dieser Altersgruppe klinisch kaum untersucht, so dass es sich hier eher um ein extrapoliertes als um ein klinisch evaluiertes Impfschema handelt. Die Wirksamkeit der Impfung bei gesunden Erwachsenen liegt bei 70 - 90 % (Verhinderung einer Influenza). Schwankungen bezüglich der Wirksamkeit von Influenza-Impfstoffen in verschiedenen Studien werden durch Einflussfaktoren, wie z. B. Altersgruppe, Definition des untersuchten klinischen Endpunkts (Influenza oder „Influenza Like Illness“), Intensität der Exposition gegenüber Influenzaviren und Ausmaß der Übereinstimmung des Impfstoffes mit den

zirkulierenden Viren erklärt. Insbesondere bei einer bestehenden Immunschwäche oder in höheren Altersgruppen kann die Wirksamkeit der Influenzaimpfung geringer ausfallen. Allerdings ist der Impfstoff bei der älteren Bevölkerung in 56 % effektiv bezüglich der Verhinderung von Influenza-bedingten Pneumonien und in 68 % bezüglich der Verhinderung von Todesfällen infolge von Influenza [9].

Der Impfstoff ist sehr gut verträglich, Nebenwirkungen beschränken sich meist auf lokale Beschwerden (z. B. Rötung, Schwellung oder Schmerzhaftigkeit an der Injektionsstelle) oder leichte Allgemeinbeschwerden (z. B. Fieber, Gliederschmerzen, Mattigkeit, Unwohlsein). Das Spektrum der produktspezifischen Nebenwirkungen ist in den Fach- und Gebrauchsinformation der zugelassenen Influenza-Impfstoffe aufgelistet. Entsprechend den Empfehlungen der STIKO wird die Influenza-Schutzimpfung in allen Bundesländern öffentlich empfohlen. Damit besteht bei Impfschäden die Voraussetzung für eine Entschädigung nach §§ 60 ff. IfSG. In der Mehrzahl der Bundesländer wurde die öffentliche Empfehlung auf alle Altersgruppen ausgedehnt.

Sollten nach einer Impfung Symptome auftreten, die das übliche Ausmaß einer Impfreaktion überschreiten, muss grundsätzlich sorgfältig geprüft werden, ob ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung besteht. Nach dem Infektionsschutzgesetz besteht eine Meldepflicht des feststellenden Arztes bei dem Verdacht einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung (§ 6 Abs. 1 Nr. 3 IfSG).

#### **6.1.4 Produktionskapazität**

Der weltweit größte Teil der verfügbaren Gesamtproduktionskapazitäten von Influenza-Impfstoffen wird derzeit von neun Firmen gestellt. Der Absatz der jährlich etwa 300 Millionen produzierten Impfstoff-Dosen konzentriert sich auf die industrialisierten Länder der Nordhalbkugel. In Deutschland sind Produktionsstätten von zwei global operierenden Herstellern angesiedelt: Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH & Co. KG; Marburg, Deutschland (die ehemaligen Behring-Werke; Novartis) und GlaxoSmithKline Biologicals S. A., Niederlassung Dresden (ehemaliges Sächsisches Serumwerk; GSK).

Die Menge des für die folgende Saison produzierten Impfstoffes eines Herstellers orientiert sich eng an dem in der vorausgegangenen Saison erzielten Absatz. Je höher die Produktionskapazitäten sind, desto rascher kann eine Vollversorgung Deutschlands mit einem pandemischen Influenza-Impfstoff erreicht werden. Hier werden die verfügbaren Kapazitäten bei beiden deutschen Herstellern bis 2008

verdoppelt werden.

### **6.1.5 Zulassung**

Die Zulassung von saisonalen Influenza-Impfstoffen ist ein eingespielter und EU-weit harmonisierter Prozess. Für die meisten Influenza-Impfstoffe werden die Verfahren nicht von der European Medicines Agency (EMA) in London zentral koordiniert, sondern dezentral, also von den EU-Mitgliedstaaten selbst durchgeführt, im Rahmen der gegenseitigen Anerkennung („Mutual Recognition Procedure, MRP“) einer in einem Mitgliedstaat erteilten nationalen Zulassung.

Die jährliche Anpassung bereits zugelassener Impfstoffe entsprechend der Empfehlungen der WHO und des zuständigen EU-Gremiums (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) wird in einem beschleunigten Verfahren, als so genannte „Type II Variation“, wiederum von den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten durchgeführt. Eine solche Änderungsanzeige besteht aus einer Beschreibung von Herstellungsprozess und Qualitätskontrolle sowie aus ergänzenden klinischen, d. h. serologischen Daten. Dieses Genehmigungsverfahren benötigt 73 Tage und ist eng an die Logistik der Impfstoffherstellung und -bereitstellung gekoppelt.

## **6.2 Konzepte**

### **6.2.1 Pandemische Influenza-Impfstoffe**

Im Gegensatz zu einem saisonalen Impfstoff, muss ein pandemischer Impfstoff auch in einer immunologisch naiven Bevölkerung in wenigen Tagen einen immunologischen Schutz aufbauen können. Damit er rechtzeitig zumindest vor einer zweiten Welle einer Pandemie für die gesamte Bevölkerung zur Verfügung steht, muss er rasch in großen Mengen hergestellt werden. Letzteres wird am effektivsten dann erzielt, wenn die Antigenmenge im Impfstoff gesenkt werden kann. Dadurch könnte die existierende und die zukünftige Produktionskapazität und die Produktionsgeschwindigkeit bei ansonsten gleich bleibender Antigengewinnung mehrfach gesteigert werden. Ermöglicht wird der Aufbau einer Immunantwort bei gleichzeitiger Reduzierung des Antigengehaltes durch die Nutzung eines die Immunantwort verstärkenden Hilfsstoffes, einem so genannten Adjuvans. Allerdings muss auch ein derartiger Impfstoff, um ausreichend wirksam zu sein, zweimal im Abstand von 10 - 21 Tagen verabreicht werden.

Auf diesen Überlegungen aufbauend wurden in den vergangenen Monaten von den Herstellern zwei Konzepte entwickelt:

- a) Ganzvirus-Impfstoffe mit Aluminiumhydroxid (Al(OH)<sub>3</sub>) als Adjuvans
- b) Spalt- und Untereinheiten-Impfstoff mit einer Öl-in-Wasser-Emulsion als Adjuvans (Novartis: MF59; GSK: AS03)

Weitere Konzepte [10] sind in der Entwicklung, z. B. attenuierte Lebendimpfstoffe oder alternative Verabreichungswege (z. B. nasal als Spray, intradermal). Da sie noch keine Anwendungsreife erreicht haben oder in Deutschland nicht zugelassen sind, werden sie in den vorliegenden Überlegungen nicht weiter berücksichtigt.

Alle diese Impfstoffe unterscheiden sich grundlegend von den bisherigen saisonalen Influenza-Impfstoffen. Daher sollten sie nicht über ein Variationsverfahren zugelassen werden. Auf die Zulassung pandemischer Influenza-Impfstoffe wird in Kap. 6.2.1.5 eingegangen.

Nachdem tragfähige Konzepte für geeignete pandemische Influenza-Impfstoffe mittlerweile entwickelt sind, können die Kosten für die einzelne produzierte Dosis ermittelt werden. Es ist davon auszugehen, dass sich Impfstoffkosten von mindestens 800 Millionen Euro ergeben, um die zweimalige Durchimpfung der bundesdeutschen Bevölkerung sicherzustellen. Zu den genauen Modalitäten einer schnellstmöglichen Versorgung der bundesdeutschen Bevölkerung mit geeigneten Pandemieimpfstoffen werden derzeit (Herbst 2006) Rahmenverträge mit den beiden deutschen Herstellern vorbereitet.

#### **6.2.1.1 Pandemische Influenza-Impfstoffe der ersten und zweiten Generation**

Im Rahmen der Entwicklung beider Konzepte (6.2.1 a) und b)) stellte sich heraus, dass Aluminiumverbindungen nicht das optimale Adjuvanzsystem für Influenzavirusantigene ist. Zwar lässt sich durch das Ganzviruskonzept im Vergleich zu Spaltantigenen eine gewisse Antigeneinsparung erreichen, diese ist allerdings nicht konsistent für alle Altersgruppen bzw. Influenzavirussubtypen. Während im idealen Fall in der Tat zwei Dosen mit je 3,75 µg eines an Aluminiumverbindungen adsorbierten H2N2- oder H9N2-Ganzvirusimpfstoffs in jungen Erwachsenen ausreichen, um die EMEA-Kriterien [11] zur Immunogenitätsbestimmung von saisonalen Influenza-Impfstoffen zu erreichen, so benötigen ältere Menschen die doppelte Dosierung. Für einen entsprechenden H5N1-Impfstoff werden gemäß neuester klinischer Daten für 18 bis 60-Jährige sogar zweimal 15 µg Impfantigen benötigt. Für die über 60-jährigen liegen keine Daten vor, es ist aber durchaus

wahrscheinlich, dass diese noch mehr Impfantigen pro Impfdosis benötigen. Somit lässt sich das Konzept einer Antigeneinsparung mit dieser Klasse von Pandemieimpfstoffen nicht effektiv verwirklichen.

Ein Hersteller (GSK) hat zusätzlich zum Aluminiumverbindungen-Ganzvirusimpfstoff-Konzept ein Entwicklungsprogramm mit H5N1-Spaltantigenen aus dem unveränderten Herstellungsprozess für die Impfantigene (Influsplit-Verfahren), allerdings formuliert mit einer Öl-in-Wasser-Emulsion (AS03) als neuem Adjuvanzsystem, initiiert. Die Daten aus ersten klinischen Studien lassen die höhere Immunogenität dieser Impfstoffformulierung erkennen. Hervorzuheben ist, dass die niedrigste untersuchte Dosis (3,75 µg H5N1-Spaltantigen) bei gesunden 18 bis 60-jährigen Probanden nach zweimaliger Anwendung innerhalb von 21 Tagen zu einer akzeptablen Immunantwort führt. Die erhobenen Daten decken sich mit Ergebnissen, die Novartis Behring mit MF59, einem dem AS03 ähnlichen Adjuvanz, erzielt hat. Sie bestätigen, dass Öl-in-Wasser-Emulsionen eine den Aluminiumverbindungen überlegene adjuvantierende (immunogenitätssteigernde) Wirkung bei der Verabreichung von Influenzavirusantigenen haben. Die Verträglichkeit dieser neuen Impfstoffformulierungen entsprach in diesen Untersuchungen im Wesentlichen dem Profil der Aluminiumverbindungen-adjuvantierten Ganzvirusimpfstoffe.

Diese Ergebnisse lassen hoffen, dass das ursprünglich gesteckte Ziel der Pandemieplanung im Bezug auf Impfstoffe - maximale Immunogenität bei minimaler Dosierung - erreicht werden kann, auch für die als „schwierig“ geltenden H5N1-Antigene.

Weitere klinische Studien werden zeigen, ob sich diese Erkenntnisse - akzeptable Immunogenität bei guter Verträglichkeit - auch in älteren und jüngeren Menschen, insbesondere Kindern aller Alterskategorien, bestätigen lassen.

Die zeitliche Abfolge der Entwicklung pandemischer Adsorbat- und Emulsionsimpfstoffe und der direkte Vergleich der Ergebnisse klinischer Studien hat letztendlich zu den Begriffen „pandemische Impfstoffe der ersten und zweiten Generation“ geführt.

Pandemieimpfstoffe der ersten Generation sind zum einen die Adsorbatimpfstoffe, bei denen das Influenzavirusantigen an Aluminiumverbindungen adsorbiert ist (6.2.1 a)), zum anderen aber auch Pandemieimpfstoffe, die mit einer Öl-in-Wasser-Emulsion formuliert sind (6.2.1 b)). Gemeinsam ist den Erstgenerations-Impfstoffen aber die Einschränkung, dass bei diesen Impfstoffen nur das Erzeugen einer spezifischen Immunität gegen den im Impfstoff enthaltenen Influenzavirusstamm gezeigt wurde. Im Gegensatz dazu zeigen Pandemieimpfstoffe der zweiten

Generation eine stammübergreifende Wirksamkeit (Kreuzprotektivität, Kreuzimmunität), d. h. sie schützen auch gegen Driftvarianten des im Impfstoff enthaltenen Influenzavirusstammes.

Weiterentwicklungen und somit weitere Generationen von Pandemieimpfstoffen mit alternativen Adjuvanzsystemen mögen folgen, sind aber derzeit bestenfalls in einem sehr frühen Planungsstadium.

Zweitgenerationsimpfstoffe induzieren zunächst nur eine breitere Immunantwort im Vergleich zu den Erstgenerationsimpfstoffen. Ob sie auch den weiteren Anforderungen entsprechen, deren Einhaltung Voraussetzung für die präpandemische Anwendung ist, nämlich ausreichende Sicherheit und Haltbarkeit, muss durch entsprechende Studien erst gezeigt werden.

#### **6.2.1.2 Gentechnologische Herstellung („Reverse Genetics“) von Saatvirus zur Impfstoffherstellung**

Die Herstellung eines Saatvirus für die Impfstoffproduktion erfolgte bisher durch die zufällige Reassortierung (Neu-Kombinierung der RNA-Segmente des Virus-Genoms) nach in vitro Mischinfektion eines gut charakterisierten, attenuierten Impfstammes (Influenza A/Puerto Rico/8/34 (H1N1)) mit dem Virus einer aktuellen Variante, gegen die ein Impfstoff produziert werden soll [12]. Ein geeignetes resultierendes Saatvirus enthält Erbgutsegmente des Impfstammes, der die Voraussetzungen für optimales Wachstum im bebrüteten Hühnerei sicherstellt, und zumindest die beiden Segmente, die für das Hämagglutinin und die Neuraminidase der neuen Virusvariante kodieren. Diese klassische Generierung und die folgende molekular-virologische Charakterisierung eines Saatvirus ist ein mühsames und zeitaufwändiges Verfahren. Mittlerweile ist es aber möglich, mit einem „molekularen Baukastensystem“ die klonierten Erbgutsegmente von Influenzaviren gezielt in gewünschter Zusammensetzung für die in vitro Herstellung eines Saatvirus einzusetzen. Dabei können gleichzeitig andere erwünschte genetische Modifikationen, z. B. zur Optimierung des Wachstums im Hühnerei, eingefügt werden.

Dieses als „reverse genetics“ bezeichnete Vorgehen erlaubt die raschere Herstellung eines Saatvirus (innerhalb von etwa sieben Wochen). Es ist auch exzellent zur Attenuierung von Saatviren auf der Basis von hoch pathogenen aviären H5- und H7-Virusisolaten geeignet, die aufgrund ihrer Virulenz im Hühnerei schlecht oder gar nicht vermehrbar sind.

Die mittels „reverse genetics“ produzierten Impfviren gelten nach Gentechnikgesetz als genetisch modifizierte Organismen, d. h. für die Produktion sind genehmigungs-

pflichtige Sicherheitsvorkehrungen erforderlich, die von den Herstellern in den Produktionsprozess integriert werden müssen. Insbesondere muss sichergestellt werden, dass infektiöse gentechnisch modifizierte Inflenzaviren nicht in die Umwelt gelangen können.

#### **6.2.1.3 Zellkultur-Impfstoffe**

Die Vermehrung der Impfviren in embryonierten Hühnereiern ist ein möglicher Risikofaktor. So kann die Vermehrungsfähigkeit verschiedener Influenza-Saativiren im Hühnerei beträchtlich variieren [12]. Eine Ursache hierfür kann in den verbliebenen Virulenzeigenschaften der Virusassortante für den Hühnerembryo liegen. So dauerte es sechs Monate, bis aus dem hochpathogenen aviären A/H5N1-Virus, das im Jahr 1997 18 Menschen mit teilweise tödlichem Ausgang infizierte, ein Saatvirus hergestellt werden konnte (H5N3), das eine gute Vermehrungsfähigkeit in beimpften Eiern aufwies. Grundsätzlich ist die Versorgung mit Hühnereiern dann gefährdet, wenn parallel zur Pandemie im Menschen eine aviäre Influenza-Epidemie die Hühnerpopulation befällt.

Die Produktion von Influenza-Impfstoffen in Zellkultur bietet unter diesen Gesichtspunkten offensichtliche Vorteile. Sie hat weiterhin den Vorteil, dass, die Installation ausreichender Sicherheitsvorkehrungen vorausgesetzt, Wildvirus zur Impfstoffproduktion eingesetzt werden kann, wodurch unter Umständen Zeit gewonnen werden kann.

Die Umstellung der Produktion auf Zellkultur-Verfahren wird derzeit von mehreren Firmen verfolgt. Umfassende prä-klinische und klinische Erkenntnisse bezüglich der Immunogenität und insbesondere des Sicherheitsprofils eines derzeit im Zulassungsverfahren befindlichen saisonalen Zellkulturimpfstoffs bestätigen, dass dieser den Ei-basierten Impfstoffen im Wesentlichen äquivalent ist.

Mit einer Zulassung für den ersten inter pandemischen, in Zellkultur produzierten Influenza-Impfstoff wird im ersten Halbjahr 2007 gerechnet. Die Zulassung eines entsprechend hergestellten Pandemieimpfstoffes könnte bereits ein Jahr später folgen.

#### **6.2.1.4 Zulassung eines virtuellen („mock-up“) pandemischen Influenza-Impfstoffs**

Die Befürchtung, der hoch pathogene aviäre Inflenzavirussubtyp H5N1 könne pandemisches Potenzial erlangen, hat die Impfstoffentwicklung enorm beschleunigt.

Zur Gewährleistung baldmöglichster Verfügbarkeit sind auch beschleunigte Zulassungsverfahren für Kandidat-Impfstoffe wünschenswert. Für die ersten beiden eingereichten Zulassungsanträge für pandemische Influenza-Impfstoffe - Daronix (GSK), ein Antigen-reduzierter, an Aluminiumhydroxid adsorbierter Ganzvirusimpfstoff, und PanFluad (Novartis Behring), ein ebenfalls Antigen-reduzierter Untereinheitenimpfstoff mit MF59, einer Öl-in-Wasser-Emulsion als Adjuvans - wurden seitens der EMEA bereits beschleunigte Verfahrensabläufe genehmigt.

Um die Bewertung von Anträgen zur Zulassung von Pandemieimpfstoffen zu vereinfachen und bereits in der interpandemischen Phase zu ermöglichen, hat die EMEA gemeinsam mit den Herstellern und EU-Mitgliedstaaten ein Konzept zur Dossierstruktur und zum Verfahrensablauf entwickelt, das in drei Dokumenten [13] niedergelegt ist [14]. Der zuzulassende Pandemieimpfstoff muss dabei Eigenschaften besitzen, die denen eines Impfstoffes gegen ein pandemisches Influenzavirus so vergleichbar sind, dass Erkenntnisse aus der Impfstoffbewertung (als sogenannter „mock-up“ Impfstoff oder Impfstoffprototyp) auf den eigentlichen Pandemieimpfstoff übertragen werden können. Somit ist im Pandemiefall nur eine Änderungsanzeige im Bezug auf den pandemischen Influenzavirusstyp notwendig. Eine solche Änderungsanzeige wird binnen weniger Tage genehmigt, so dass die umgehende Verkehrsfähigkeit des Pandemieimpfstoffes sichergestellt ist.

#### **6.2.1.5 Zulassung pandemischer Influenza-Impfstoffe außerhalb der Struktur des „mock-up“-Prinzips**

Die flächenhafte Ausbreitung des hoch pathogenen H5N1-Subtyps bei Wildvögeln in Deutschland und angrenzenden Staaten während des Winters 2005/2006 hatte erstmals die Frage aufgeworfen, ob geeignete H5N1-spezifische Impfstoffe nicht schon im Vorfeld einer möglichen Pandemie, also während der präpandemischen WHO-Phasen 3 bis 5 angewendet werden könnten.

Diese Überlegungen führten zwangsläufig zur Frage, welche zulassungsrelevanten Anforderungen an Influenza-Impfstoffe für den präpandemischen Gebrauch zu stellen sind. Dabei steht der Begriff präpandemischer Impfstoff gegenwärtig als Synonym für einen H5N1-spezifischen Impfstoff. Die Anforderungen an solche H5N1-Impfstoffe sind höchst unterschiedlich, je nachdem für welche Bevölkerungsgruppe die präpandemische Anwendung vorgesehen ist. Während für Personen mit hohem Expositionsrisiko, z. B. solche mit Kontakt zu an H5N1-Infektionen verendeten Tieren, ein unmittelbarer Nutzen erkennbar ist, der mit einem möglichen Risiko durch den Impfstoff verrechnet werden kann, darf sich für Bevölkerungsteile ohne erkennbares Expositionsrisiko auch kein wesentliches Risiko durch die



Verabreichung des Impfstoffes ergeben. Präpandemische H5N1-Impfstoffe sind also Impfstoffe deren Risiko-Nutzen-Verhältnis äußerst schwierig zu ermitteln ist. Auch steht die Wirtschaftlichkeit der Impfstoffe in Frage, falls H5N1 durch einen dominierenden hoch pathogenen Vogelgrippe-Erreger mit anderem Subtyp (z. B. H7) abgelöst wird und sich nicht der H5N1-Subtyp zu einem möglichen pandemischen Influenzavirus entwickelt. Dennoch ist in einigen Staaten und auch innerhalb der EU die Motivation erkennbar, H5N1-Impfstoffe anzuschaffen, einzulagern oder sofort anzuwenden. Aus diesem Grund hat die EMEA einen zusätzlichen Leitfaden erstellt, der sich mit Zulassungskriterien für H5N1-Impfstoffe zum präpandemischen Gebrauch befasst [15].

Für einen präpandemischen Impfstoff ergeben sich besondere Anforderungen, denn anders als bei den „mock-up“-Impfstoffen ist hier die unmittelbare Anwendung vorgesehen. H5N1-Impfstoffe zur präpandemischen Anwendung müssen deshalb ein wesentlich aufwändigeres klinisches Studienprogramm durchlaufen, das je nach Alters- und/oder Risikogruppe unterschiedlich gestaltet ist. Neben akzeptabler Verträglichkeit, hoher Immunogenität und nachgewiesener Wirksamkeit in einem geeigneten Tiermodell müssen präpandemische H5N1-Impfstoffe wirksam gegen Driftvarianten des im Impfstoff enthaltenen Impfstamms sein. Zudem sollte sich eine durch den ursprünglichen H5N1-Impfstamm etablierte Immunantwort durch Impfstoffe mit H5N1-Driftvarianten auffrischen lassen. Diese strengen Vorgaben sind notwendig, damit ein präpandemischer Impfstoff nicht stets neu hergestellt, beschafft und verabreicht werden muss, sobald sich das zirkulierende Pendant des ursprünglich verwendeten Impfvirus verändert hat.

Die Entwicklung präpandemischer H5N1-Impfstoffe ist in den Mittelpunkt des Interesses der Impfstoff-Industrie gerückt, so dass sich mehrere Hersteller bereits mit der Einreichung von Zulassungsunterlagen befassen. Zusätzlich zu den Zulassungsanforderungen, die auf serologischen Studien und Tiermodellen basieren, müssten Fragen, wie z. B. die Wirksamkeit gegenüber Driftvarianten, auch in klinischen Studien mit Impfstoffen der zweiten Generation gegen die aktuell zirkulierenden Influenza A-Viren (H3N2 und H1N1), untersucht werden.

Neben den klinischen Anforderungen stellen sich für präpandemische Impfstoffe Fragen zur Langzeitlagerung, denn ein möglicher Grund für die Beschaffung solcher Impfstoffe mag sein, diese nicht sofort anzuwenden, sondern nur im Falle einer unmittelbar erkennbaren Bedrohung durch ein Pandemievirus. Daraus ergibt sich die

Forderung, dass ein Pandemieimpfstoff, der zur Einlagerung beschafft wird, auch entsprechend stabil ist, d. h. keine seiner Eigenschaften im Laufe der Lagerzeit verliert.

**Gegenwärtig liegen für keinen Pandemieimpfstoffkandidaten entsprechende Stabilitätsdaten vor.**

#### **6.2.1.6 Derzeitige Optionen zur Anwendung von Pandemieimpfstoffen**

Zufriedenstellende und ausreichende klinische Daten zur Immunogenität und Verträglichkeit liegen derzeit nur für die pandemischen Erstgenerationsimpfstoffe vor, die ausschließlich im Pandemiefall angewendet werden und deren Impfstamm mit dem eigentlichen Pandemievirus identisch ist. Da Erstgenerationsimpfstoffe, die mit einer Öl-in-Wasser-Emulsion formuliert sind, den Adsorbatimpfstoffen im Bezug auf ihre Immunogenität deutlich überlegen sind, ergibt sich die Empfehlung, die Pandemieplanung bezüglich der Impfstoffversorgung von den Ganzvirus-Adsorbatimpfstoffen auf die Öl-in-Wasser-Emulsionsimpfstoffe umzustellen. Ein solcher Impfstoff, PanFluad von Novartis Behring, wird im ersten Quartal 2007 zugelassen werden. Die Zulassung eines entsprechenden Impfstoffes von GSK, „low dose AS03“, sollte vorraussichtlich bis Mitte 2007 erteilt werden. Das Adjuvans AS03 von GSK entspricht in seinen Eigenschaften im Wesentlichen dem Adjuvans MF59 von Novartis Behring.

**Für alle beschriebenen Konzepte zu pandemischen Influenza-Impfstoffen liegen derzeit keine Daten vor, welche die breite Anwendung in einer präpandemischen Phase erlauben würden.**

#### **6.2.2 '3-zu-1 Szenario' und Durchimpfungsraten in der interpandemischen Phase**

Im Gegensatz zur interpandemischen Phase, in der mehrere Influenzaviren gleichzeitig zirkulieren, geht die pandemische Bedrohung von einem einzelnen Virusstamm mit pandemischem Potenzial aus. Daher kann die Produktionskapazität durch Umstellung von einem trivalenten auf einen monovalenten Impfstoff verdreifacht werden. Dieses so genannte 3-zu-1 Szenario unterliegt natürlich mehreren Voraussetzungen, insbesondere, dass der Antigengehalt in der pandemischen Vakzine nicht höher ist als für den saisonalen Impfstoff. Wegen der engen Kopplung der Produktionskapazitäten für Influenza-Impfstoffe an die Absatzzahlen in der interpandemischen

Phase ist eine wesentliche Zielsetzung der Vorbereitung eine Erhöhung der Durchimpfungsrate in der inter pandemischen Phase auf mindestens ein Drittel der Gesamtbevölkerung.

Um dieses Ziel zu erreichen, müssen die entsprechenden Aufklärungsmaßnahmen zur Erhöhung der Durchimpfungsraten stattfinden und hierfür ausreichend Mittel zur Verfügung gestellt werden. Entsprechende Konzepte wurden von der BZgA und dem RKI entworfen. Da sich Impfstoffproduktion und -verteilung allerdings an der internationalen Nachfragesituation orientiert, ist eine enge Zusammenarbeit auf politischer Ebene mit den pharmazeutischen Unternehmen für die Sicherung der Impfstoffversorgung erforderlich.

### **6.2.3 Impfstrategie im Pandemiefall**

Ziel der Impfprävention im Rahmen einer Pandemie ist der möglichst rasche und vollständige Impfschutz der gesamten Bevölkerung vor dem pandemischen Virus. Jedoch wird auch bei deutlich beschleunigter Impfstoffproduktion und Zulassung zunächst nicht ausreichend Impfstoff für die gesamte Bevölkerung zur Verfügung stehen. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit einer zeitlichen Priorisierung der zu impfenden Gruppen. Dies empfiehlt auch die WHO in ihrem Pandemieplan. Die Kriterien für eine Priorisierung müssen klar und transparent sein und begründet werden.

Eine Prioritätensetzung kann prinzipiell unter verschiedenen Gesichtspunkten erfolgen:

#### 1. politisch-sozialer Aspekt: Impfung von

- a) dem in der Akutmedizin beschäftigten medizinischen und Pflegepersonal, nachrangig aber auch sonstiges medizinisches und Pflegepersonal.
- b) Beschäftigten, die für die öffentliche Ordnung wichtig sind,
- c) Berufstätigen.

Ziel hierbei ist die Aufrechterhaltung der medizinischen Versorgung und der staatlichen Infrastruktur sowie der Minimierung der wirtschaftlichen Folgen einer Pandemie.

#### 2. Aspekt der maximalen Reduktion der Krankheitslast:

Die schwerste Verlaufsform einer Infektion ist der Tod. In Berechnungen, die sich auf den ökonomischen Verlust für die Gesellschaft konzentrieren, machen die Todesfälle mit etwa 80 % den größten Anteil aus [16]. Zur Beurteilung der Krankheitslast sind verschiedene Kriterien denkbar: a) Berücksichtigung des Risikos für tödlichen

Ausgang (Letalität); b) Verhinderung einer möglichst großen Anzahl an Todesfällen; c) wirtschaftlicher Nutzen (Netto-Ersparnis) durch die Impfung und andere Kriterien. Meltzer et al. modellierten die Ergebnisse für drei Altersgruppen (0-15 Jahre = "Kinder", 16-59 Jahre = "Erwachsene ohne ältere Bevölkerung" und über 59 Jahre = "ältere Bevölkerung") und je zwei Risikogruppen (mit Vorerkrankungen versus ohne).

Umgerechnet auf die deutsche Bevölkerung müsste nach diesem Modell nach Ansatz a) (Berücksichtigung der höchsten Letalität) zuerst die ältere Bevölkerung geimpft werden, dann die Risikogruppen der Kinder (s. Tab. 3). In Ansatz b) (Reduktion der Zahl der Toten) müssten zuerst die Risikogruppen in drei Altersgruppen geimpft werden, beginnend mit den Erwachsenen ohne ältere Bevölkerung. In Ansatz c) (wirtschaftlicher Nutzen) müssten vorrangig Kinder und junge Erwachsene geimpft werden, mit oder ohne Vorerkrankung. Die Höhergewichtung der Risikogruppen der Erwachsenen ohne ältere Bevölkerung in Ansatz b) über die Risikogruppen der älteren Bevölkerung, die in Ansatz a) an erster Stelle stehen, kommt dadurch zustande, dass in einer Pandemie der Anteil der Todesfälle unter 65 Jahren wesentlich höher ist als im interpandemischen Intervall. In den drei Pandemien des letzten Jahrhunderts lag dieser Anteil zwischen 36 % und 99 % (s. Kap. 2.5.2) im Vergleich zu unter 5 % im interpandemischen Intervall. Im Pandemiefall ist es allerdings wichtig, sich an den epidemiologischen Verhältnissen zu orientieren, da z. B., wie bei der zweiten Welle 1918, der Pandemiestamm bei den jüngeren Erwachsenen besonders virulent sein könnte, so dass diese Altersgruppe sofort höchste Priorität erhalten würde. Umgekehrt könnten ältere Personen durch eine bestehende Teilimmunität vor dem Pandemievirus geschützt sein, wie dies bspw. 1968 während der Hongkong-Pandemie beobachtet wurde [17].

**Tab. 3:** Mögliche Prioritätensetzung von Impfungen bei verschiedenen Alters- und Risikogruppen unter Einbezug dreier Kriterien<sup>1</sup> (Risiko für tödlichen Ausgang, Anzahl an Toten, wirtschaftlicher Nutzen) modifiziert nach Meltzer et al. 1999

<b>Kriterien</b>			
<b>Priorität</b>	<b>(a) Risiko für tödlichen Ausgang (Letalität)</b>	<b>(b) Anzahl an Toten in der Alters-/Risikogruppe</b>	<b>(c) Wirtschaftlicher Nutzen durch Impfung</b>
1	Risikogruppe 60+	Risikogruppe 16-60	Risikogruppe 16-60
2	Nicht-Risikogruppe 60+	Risikogruppe 60+	Risikogruppe 0-15
3	Risikogruppe 0-15	Risikogruppe 0-15	Nicht-Risikogruppe 16-60
4	Risikogruppe 16-60	Nicht-Risikogruppe 60+	Nicht-Risikogruppe 0-15
5	Nicht-Risikogruppe 16-60	Nicht-Risikogruppe 16-60	Risikogruppe 60+
6	Nicht-Risikogruppe 0-15	Nicht-Risikogruppe 0-15	Nicht-Risikogruppe 60+

### 3. Epidemiologisch-dynamischer Aspekt:

Impfung von Bevölkerungsgruppen, die dem höchsten Infektionsrisiko ausgesetzt sind und die Infektion am schnellsten weiterverbreiten. Dazu zählen Schulkinder, Studenten, Berufstätige, v. a. mit vielen Kontakten zu anderen Menschen sowie medizinisches Personal. Auf den Pandemien von 1957 und 1968 beruhende Modellrechnungen kamen zu dem Ergebnis, dass bei begrenztem Impfstoffangebot die Impfung von Vorschul- und Schulkindern bzw. Erwachsenen im arbeitsfähigen Alter die Entwicklung der Epidemie am wirksamsten hätte verlangsamen können, um Zeit für eine vermehrte Impfstoffproduktion und die Verteilung an die Risikogruppen zu gewinnen [17].

<sup>1</sup> In der deutschen Bevölkerung sind die Alters-/Risikogruppen nach den Daten des Statistischen Bundesamtes von 2004 wie folgt verteilt:

0-15 Jahre mit Vorerkrankung: 1,2 Millionen	0-15 Jahre ohne Vorerkrankung: 10,8 Millionen
16-60 Jahre mit Vorerkrankung: 8,0 Millionen	16-60 Jahre ohne Vorerkrankung: 42,0 Millionen
über 60 Jahre mit Vorerkrankung: 10,4 Millionen	über 60 Jahre ohne Vorerkrankung: 10 Millionen

Ziel muss eine Impfstoffverteilung sein, die den höchsten Nutzen für die Minderung der Morbidität und Mortalität verspricht. Dies kann am ehesten durch ein funktionierendes Gesundheitswesen erreicht werden. Die Expertengruppe 'Influenza-Pandemieplanung' am RKI hat sich 2004 dafür ausgesprochen, dass der Aufbau eines ausreichenden Immunschutzes im Falle sehr knapper Impfstoffressourcen zunächst für das Personal im (akuten) ambulanten und stationären medizinischen Versorgungsbereich gewährleistet werden soll. Dafür gibt es drei Begründungen:

- (1) durch den ständigen Kontakt zu erkrankten Patienten, Kollegen und Besuchern besteht für diese Berufsgruppe eine erhöhte Gefahr einer Influenzainfektion,
- (2) durch ihre eigene Infektion kann die Influenza auf Personen mit erhöhtem Risiko, Kollegen sowie Angehörige und andere Bevölkerungsgruppen übertragen werden
- (3) der letztendlich krankheitsbedingte Ausfall gefährdet nicht nur die medizinische Versorgung von Influenzakranken, sondern auch von Kranken, die nicht Influenza-infiziert sind und den Arzt aufsuchen oder in ein Krankenhaus eingeliefert werden

An zweiter Stelle stehen die Berufsgruppen zur Aufrechterhaltung der öffentlichen Infrastruktur und Sicherheit, deren Arbeitsfähigkeit für die Allgemeinheit besonders wichtig ist. Die Reihenfolge, in der diese Berufsgruppe geimpft werden kann, hängt von der Menge der verfügbaren Impfstoffdosen ab. Auf Landesebene kann im Bedarfsfall bei einer Pandemie eine weitere Priorisierung innerhalb dieser Berufsgruppen erfolgen.

Die Bundesländer haben sich 2006 darauf verständigt, dass zuerst das medizinische Personal und der zur Aufrechterhaltung der öffentlichen Ordnung notwendige Personenkreis geimpft werden soll. Dies sind bundesweit ca. 6 % der Bevölkerung. Anschließend soll anhand epidemiologischer Kriterien die Bevölkerung nach Jahrgängen geimpft werden.

Die im 20. Jahrhundert abgelaufenen Pandemien haben belegt, dass eine Vorhersage, welche Gruppen vordringlich von einer Impfung profitieren, nur begrenzt möglich ist. Weitere Präzisierungen für die Impfung bestimmter Bevölkerungsgruppen müssen im Pandemiefall daher aufgrund von epidemiologischen Gesichtspunkten des Pandemievirus vorgenommen werden. Da die Entscheidung einer Priorisierung jedoch vielschichtig ist, wurden bereits im Vorfeld Kriterien entwickelt, mit deren Hilfe dieser Entscheidungsprozess vorbereitet und systematisiert werden kann. Eine flexible Anpassung der Empfehlungen an die tatsächliche Situation muss

hierbei gewährleistet werden. Wird im Verlauf einer Pandemie z. B. ersichtlich, dass bestimmte Altersgruppen (z. B. Kinder und Jugendliche) besonders hohe Komplikations- und Mortalitätsraten aufweisen, wird die Impfstrategie möglicherweise geändert werden müssen.

#### **6.2.4 Koordinierung der Impfstoffversorgung**

Da Typ, Subtyp oder Stamm eines zukünftigen pandemischen Influenzavirus nicht vorhergesagt werden können, ist es nicht möglich, Impfstoffe für die Pandemie zu bevorraten. Die Vorbereitungen von Bund und Ländern zielen daher darauf ab, die Zeitspanne bis zur Verfügbarkeit wirksamer Impfstoffe soweit wie möglich zu verkürzen (zu präpandemischen Impfstoffen, s. Kap. 6.2.1.5)

#### **Beginn der Produktion pandemischer Influenza-Impfstoffe**

Die Interministerielle Koordinierungsgruppe empfiehlt den Ländern den Zeitpunkt, ab dem die Produktion pandemischer Impfstoffe zu veranlassen ist. Hierzu ist es erforderlich, dass die WHO ein Saatvirus zur Verfügung stellt. Die Interministerielle Koordinierungsgruppe berücksichtigt bei ihrer Empfehlung die wissenschaftliche Einschätzung der WHO, der Influenzakkommission und des RKI.

#### **Koordinierung der Impfstoffverteilung**

Die Impfstoffe werden aus einem zentralen Zwischenlager an die in den Ländern zuständigen Stellen verteilt. Die Koordinierung der Impfstoffverteilung wird in Teil I und II des Pandemieplans beschrieben.

#### **6.2.5 Pneumokokkenimpfung**

Im Pandemiefall ist mit einem Massenanfall an Influenzaerkrankungen und daher auch mit einer entsprechend hohen Anzahl an bakteriellen Superinfektionen der Lunge zu rechnen, die u. a. durch *Streptococcus pneumoniae* hervorgerufen werden. Die Impfung aller Kinder bis 24 Monate und der definierten Risikogruppen mit einem Pneumokokkenimpfstoff ist deshalb ein wichtiger Beitrag zur Vorbereitung auf eine mögliche Pandemie.

Die STIKO empfiehlt die Pneumokokkenimpfung für folgenden Personenkreis (Stand Juli 2006):

- für alle Kinder bis 24 Monate, viermalige Impfung mit dem Konjugatimpfstoff ab dem vollendeten 2. Lebensmonat,
- für alle Personen ab 60 Jahren,
- für Patienten mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge einer Grundkrankheit: angeborene oder erworbene Immundefekte mit T- und/oder B-zellulärer Restfunktion, wie z. B.: Hypogammaglobulinämie, Komplement- und Properdindefekte, bei funktioneller oder anatomischer Asplenie, bei Sichelzellenanämie, bei Krankheiten der blutbildenden Organe, bei neoplastischen Krankheiten, bei HIV-Infektion, nach Knochenmarktransplantation,
- für Personen mit chronischen Erkrankungen, wie z. B.: Herz-Kreislauf-Krankheiten, Krankheiten der Atmungsorgane (inklusive Asthma und COPD), Diabetes mellitus oder andere Stoffwechselkrankheiten, chronische Nierenkrankheiten-/nephrotisches Syndrom, neurologische Krankheiten, Liquorfistel,
- vor Organtransplantation und vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie,

(s. auch <http://www.rki.de>; Infektionsschutz → Impfen → Empfehlungen der STIKO)

Gefährdete Kleinkinder im Alter von 2 - 5 Jahren sollen eine Impfung mit dem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff erhalten, gefolgt von einer Impfung mit dem Polysaccharid-Impfstoff. Für alle anderen gefährdeten Personen reicht eine Dosis zum Aufbau eines Immunschutzes aus, eine Wiederholungsimpfung wird für die Risikogruppen alle sechs Jahre (Erwachsene) bzw. mindestens alle drei Jahre (Kinder unter 10 Jahren) empfohlen.

Eine hohe Pneumokokkenimpfrate bei diesen Alters- und Risikogruppen kann zu einer Verringerung der Gesamtmorbidität und -mortalität beitragen und im Pandemiefall einen regulierenden Einfluss auf das Krankheitsgeschehen haben. Da die Pneumokokkenimpfung in Deutschland bisher noch eine zu geringe Akzeptanz hat, werden von BZgA und RKI bereits in der inter pandemischen Phase Strategien zur Erhöhung der Impfbereitschaft entwickelt und umgesetzt.



### 6.3 Literatur

- [1] Nichol KL. The efficacy, effectiveness and cost-effectiveness of inactivated influenza virus vaccines. *Vaccine* 2003;21(16):1769-75.
- [2] Gerdil C. The annual production cycle for influenza vaccine. *Vaccine* 2003;21(16):1776-79.
- [3] Hilleman MR. Realities and enigmas of human influenza: pathogenesis, epidemiology and control. *Vaccine* 2002;20:3068-87.
- [4] Szucs TD, Wahle K, Müller D. 2006. Grippeimpfung in Deutschland: Eine bevölkerungsbezogene Querschnittsanalyse der drei Influenzasaisons von 2002 bis 2005. *Med Klin (Munich)* 101:537-545.
- [5] Schenkel K, Buchholz U, Ammon A, Haas W. Influenza-Impfung. Aufklärungsaktion trägt erste Früchte. *Deutsches Ärzteblatt* 5. September 2003;100(36):A2274-75.
- [6] American Academy of Pediatrics. Policy statement. Reduction of the influenza burden in children. *Pediatrics* 2002;110(6):1246-52.
- [7] Hannoun C, Megas F, Piercy J. Immunogenicity and protective efficacy of influenza vaccination. *Virus Res* 2004;103:133-138.
- [8] Hobson D, Curry RL, Beare AS, et al. The role of serum haemagglutination-inhibiting antibody in protection against challenge infection with influenza A2 and B viruses. *J Hyg Camb* 1972;70:767-777.
- [9] Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Annals Internal Medicine* 1995;123:518-27.
- [10] Kemble G, Greenberg H. Novel generations of influenza vaccines. *Vaccine* 2002;20:3068-87.
- [11] [CPMP/BWP/214/96](#) Note for Guidance on Harmonisation of Requirements for Influenza Vaccines (CPMP adopted March 97)

- [12] Webby JR, Webster RG. Are we ready for pandemic influenza? *Science* 2003;302:1519-22.
- [13] [EMEA/CHMP/VEG/193031/04](#) Core SPC for Pandemic Influenza Vaccines (CHMP Adopted June 2005)
- [14] EMEA, CPMP. Guideline on dossier structure and content for pandemic influenza vaccine marketing authorisation application. April 2004  
s. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/cpwp/16604207en.pdf>  
Guideline on submission of marketing authorisation applications for pandemic influenza vaccines through the centralised procedure. April 2004  
s. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/vwp/498603en.pdf>
- [15] ([EMEA/CHMP/VWP/263499/06](#) Guideline on dossier structure and content of Marketing Authorisation applications for Influenza vaccines with avian strains with a pandemic potential for use outside of the core dossier context - Released for consultation July 2006, <http://www.emea.europa.eu/>)
- [16] Meltzer MI, Cox NJ, Fukuda K. The economic impact of pandemic influenza in the United States: priorities for intervention. *Emerging Infectious Diseases* 1999;5(5):659-71.
- [17] Housworth W, Spoon MM. The age distribution of excess mortality during A2 Hong Kong influenza epidemics compared with earlier A2 outbreaks. *Am J Epidemiol* (1971); 94: 348-50.
- [18] Glezen WP. Emerging infections: pandemic influenza. *Epidemiologic Reviews* 1996;18(1):64-76.

## 7 Antivirale Arzneimittel

Im Falle einer Pandemie ist ungewiss, wann ein Impfstoff zur Verfügung stehen wird und wie gut er schützen wird, so dass in jedem Falle antivirale Arzneimittel eine große Bedeutung haben werden, um v. a. in der ersten Welle die Mortalität und Morbidität in der Bevölkerung zu reduzieren. Bei den Überlegungen zu ihrem Einsatz sollte auch die Aufrechterhaltung der gesellschaftlichen Funktionen berücksichtigt werden, insbesondere des medizinischen Versorgungssystems und der öffentlichen Sicherheit und Ordnung. Die Virulenz eines pandemischen Virus kann um ein Vielfaches höher sein als in der interpandemischen Influenza, v. a. auch bei der jüngeren Bevölkerung. Antivirale Arzneimittel stellen bei bereits Infizierten die einzige Möglichkeit dar, kausal den möglicherweise fatalen Folgen einer Infektion entgegenzuwirken. Daher findet mittlerweile in vielen Ländern eine staatliche Bevorratung antiviraler Arzneimittel statt. Auch in Deutschland werden für den Fall einer Pandemie antivirale Arzneimittel für die Therapie gelagert. Die Gesundheitsministerinnen und -minister der Bundesländer orientieren sich beim Schutz der Risiko- und Funktionsgruppen für die Bevorratung zur Therapie mit antiviralen Arzneimitteln an den Empfehlungen des Robert Koch-Instituts. Dabei werden kontinuierlich neue Erkenntnisse für den optimalen Schutz der Bevölkerung berücksichtigt. Gegenwärtig kann man davon ausgehen, dass Erkrankte im Pandemiefall eine Therapie mit antiviralen Arzneimitteln erhalten können, wenn dies medizinisch sinnvoll ist und die Versorgungs- und Verteilungsinfrastruktur in der Pandemie gewährleistet bleibt. Für diese Einschätzung ist neben der Bevorratung durch die Länder und einer gesteigerten Produktion antiviraler Arzneimittel durch die Hersteller auch die Eigenbevorratung durch die Betriebe ausschlaggebend (siehe auch Teil I, 1.2.1).

Im folgenden werden die zur Zeit verfügbaren antiviralen Arzneimittel und ihre Einsatzmöglichkeiten beschrieben.

### 7.1 Status

#### 7.1.1 In Deutschland zugelassene antivirale Arzneimittel

Gegen Inflenzaviren wirkende Arzneimittel sind der M2-Membranproteinhemmer Amantadin sowie die Neuraminidasehemmer Zanamivir und Oseltamivir. M2-Membranproteinhemmer sind nur gegen Influenza A-Viren wirksam, Neuraminidasehemmer wirken sowohl gegen Influenza A- als auch gegen Influenza B-Viren.

Diverse Amantadin enthaltende Antiparkinsonarzneimittel verfügen in Deutschland

über die Zusatzindikation Therapie und Prophylaxe der Influenza A (ab dem 5. Lebensjahr), während diese Teilindikation in einigen Mitgliedsstaaten der EU zurückgezogen wurde (in der Regel aus Gründen der schlechteren Verträglichkeit gegenüber Neuraminidasehemmern, s. u.). Im Verkehr befindliche, Amantadin enthaltende Arzneimittel sind in der Regel (Film-)Tabletten. Amantadin ist 15 Jahre haltbar.

Zanamivir enthaltende Arzneimittel sind in Deutschland mit der Indikation zur Therapie und Prophylaxe der Influenza A und B für Kinder ab 5 Jahren und Erwachsene im Verkehr. Da Zanamivir bei oraler Gabe kaum resorbiert wird, steht nur Pulver, welches inhaliert werden muss, als Darreichungsform zur Verfügung. Zanamivir hat eine Haltbarkeitsdauer von 5 Jahren.

Oseltamivir enthaltende Arzneimittel werden in Deutschland als Hartkapseln und Pulver zur Herstellung einer Suspension zur oralen Anwendung vermarktet. Die zugelassene Indikation umfasst die Therapie und die Prophylaxe der Influenza A und B für Kinder ab einem Jahr und Erwachsene. Aufgrund von toxikologischen Studien im Tierversuch scheint eine Therapie bei Kindern unter einem Jahr nicht möglich. Die Haltbarkeitsdauer wird vom Hersteller für die Hartkapseln mit 5 Jahren angegeben, für das Pulver mit 2 Jahren. Für die Bevorratung von Oseltamivir, z. B. in den Bundesländern, wird außerdem Oseltamivir-Wirkstoffpulver (Oseltamivir *API*, Abkürzung für „Active Pharmaceutical Ingredient“) verwendet. Hierbei handelt es sich um eine Vorstufe des fertigen Arzneimittels, welche im Bedarfsfall zu einer zur Anwendung geeigneten Lösung verarbeitet wird.

### **7.1.2 Wirkungsmechanismen**

Amantadin blockiert die Aktivität des viralen M2-Membrankanals, der in Influenza A-Viren, nicht aber in Influenza B-Viren vorhanden ist. Mit Hilfe dieses Kanals wird ein saures Milieu im Virus-Inneren hergestellt und somit die Fusion der viralen Lipidmembran mit der zellulären Endosommembran ermöglicht. Amantadin verhindert somit das sog. „Uncoating“ der viralen RNA-Segmente vom Ribonukleoproteinkomplex und damit den Eintritt in den Zellkern.

Neuraminidasehemmer dagegen steuern der Loslösung neu gebildeter Viren aus infizierten Zellen sowie der "Beweglichkeit" der Viren im Bronchialsekret entgegen, die durch das virale Enzym Neuraminidase ermöglicht wird.

Eine Grundvoraussetzung für die therapeutische Wirkung beider Substanzklassen ist die Einnahme spätestens innerhalb der ersten 36 bis 48 Stunden nach Krankheitsbeginn.

### 7.1.3 Erfahrungen mit antiviralen Arzneimitteln aus der inter pandemischen Influenza

#### 7.1.3.1 Therapeutische Wirksamkeit

Beide Substanzklassen bewirken eine Reduzierung der Viruslast. Die Dauer des Fiebers wird durch Amantadin um etwa einen Tag [1] und die Dauer der Erkrankung durch Neuraminidasehemmer um durchschnittlich 1,5 Tage verkürzt [2]. Das Auftreten antibiotikapflichtiger Sekundärinfektionen wird durch beide Neuraminidasehemmer etwa in gleichem Ausmaß signifikant gesenkt [3; 4; 5]. Komplizierte Erkrankungsverläufe mit Beteiligung der unteren Atemwege (wie Bronchitis und Pneumonie) wurden durch Oseltamivir bei sonst gesunden 13 bis 65 Jahre alten Personen um 68 % und bei Risikogruppen ebenfalls signifikant um 34 % reduziert [4]. In der gleichen Studie wurden auch Krankenhauseinweisungen jeglicher Art erfasst, die jedoch selten auftraten. In der Gesamtstudienpopulation von Nicht-Risiko- und Risikopersonen konnten diese durch Gabe von Oseltamivir signifikant um 59 % verringert werden [4]. In Tabelle 4 wird die therapeutische Wirksamkeit der verschiedenen antiviralen Substanzen zusammengefasst. Es gibt keine bekannten Veröffentlichungen zur Wirkung von Amantadin oder Neuraminidasehemmern bezüglich der Wirksamkeit zur Verhinderung tödlicher Verläufe.

**Tab. 4:** Therapeutische Wirksamkeit antiviraler Substanzen in der saisonalen Influenza

Präparat	Durchschnittliche Reduzierung der Fieberphase bzw. Krankheitsdauer bei Influenza-positiven Patienten	Reduktion von Antibiotikaverschreibungen (ABV)	Reduktion von Komplikationen an den unteren Atemwegen (Bronchitis, Pneumonie)	Reduktion von Hospitalisierungen
Amantadin	1 Tag (Fieber) [1]	- *	- *	- *
Oseltamivir	1,5 Tage (Krankheitsdauer) [2; 6; 8]	27 % (ABV für irgendeine Ursache) [4]	68 % sonst gesunde Erwachsene [4], 34 % Risikopersonen [4]	59 % Nicht-Risiko- und Risikopatienten [4]
Zanamivir	1 -1,5 Tage (Krankheitsdauer) [5; 7]	29% [5]	- *	- *

\* Es wurden keine Studien identifiziert, die über diesen Endpunkt berichteten

### 7.1.3.2 Prophylaktische Wirksamkeit

Eine Prophylaxe gegen Influenza A ist grundsätzlich sowohl mit Amantadin als auch mit Oseltamivir und Zanamivir möglich [3]. Indikationen für den prophylaktischen Einsatz antiviraler Arzneimittel sind in der inter pandemischen Influenza v. a. Influenza-Ausbrüche in Risikopopulationen (z. B. in Krankenhäusern und Altenheimen). Amantadin vermindert die Zahl labor diagnostisch bestätigter Influenzafälle im Vergleich zur Kontrollgruppe um 61 % [1]. In der Literatur wird die prophylaktische Effektivität von Neuraminidasehemmern mit 69-74 % in der saisonalen Langzeitprophylaxe (1-2 x tägliche Gabe eines antiviralen Arzneimittels über 4-6 Wochen) [3; 9] und mit 79-90 % in der familiären Postexpositionsprophylaxe angegeben [3; 10; 11]. Eine hohe Compliance ist für eine erfolgreiche Prophylaxe entscheidend. Tabelle 5 fasst die prophylaktische Wirksamkeit der zur Verfügung stehenden antiviralen Substanzen zusammen.

Eine Studie bei geimpften Risikopatienten (Altersheimbewohner) zeigte eine hohe Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit von Oseltamivir zur Langzeitprophylaxe. Im Vergleich zur mit Placebo behandelten Kontrollgruppe konnte statistisch signifikant sowohl die Inzidenz einer laborgesicherten Influenza (um 92 %) als auch das Auftreten von Sekundärkomplikationen (um 86 %) verringert werden [12].

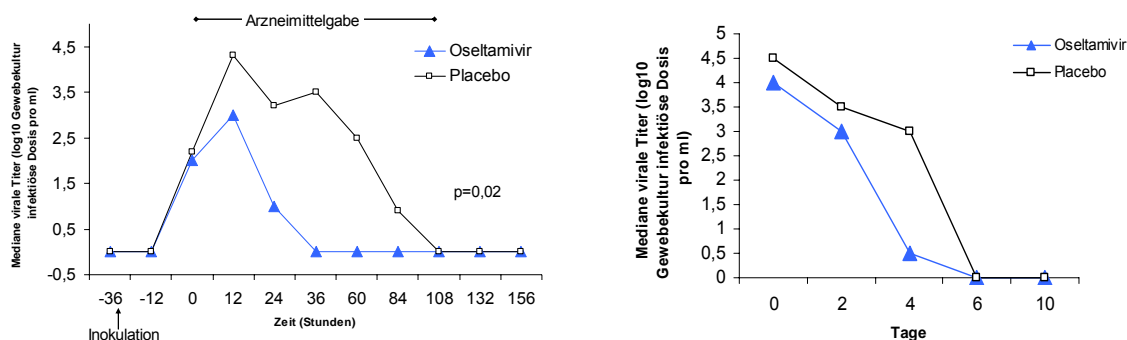
**Tab. 5:** Prophylaktische Wirksamkeit antiviraler Substanzen in der saisonalen Influenza

<b>Stoff</b>	<b>Prophylaktische Wirksamkeit (Langzeitprophylaxe)</b>	<b>Familiäre Postexpositionsprophylaxe</b>
Amantadin	61 % [1]	- *
Oseltamivir	74 % (6 Wochen) [3, 9]	89-90 % (7 Tage) [3, 11]
Zanamivir	69 % (4 Wochen) [3]	79-81 % (5-10 Tage) [3, 10]

\* Es wurden keine Studien identifiziert, die über diesen Endpunkt berichteten

### 7.1.3.3 Einfluss antiviraler Arzneimittel auf die Virausscheidung und Infektiosität

Der Einfluss von Amantadin auf die Virausscheidung wurde im Rahmen einer Aerosolapplikation bei natürlich erkrankten Influenzapatienten untersucht. Dabei wurde zwar keine Reduktion der Häufigkeit der viralen Ausscheidung festgestellt, jedoch eine tendenzielle, aber nicht statistisch signifikante, Verringerung der ausgeschiedenen Virusmenge [13]. In einer Studie mit experimentell infizierten Probanden zeigte sich in der mit Oseltamivir behandelten Gruppe eine signifikante Reduktion sowohl der Menge als auch der Dauer der Virausscheidung im Vergleich zur unbehandelten Gruppe. Die Behandlung der Probanden begann 28 Stunden nach Inokulation des Virus [14]. In einer randomisierten kontrollierten Studie bei Kindern ergab sich eine signifikante Verringerung der Virustiter und ein signifikant schnellerer Rückgang der Virausscheidung unter Oseltamivirtherapie gegenüber der Placebogruppe [15]. Auch eine japanische Studie fand tendenziell einen Rückgang der Virausscheidung bei ins Krankenhaus eingewiesenen Kindern mit Influenza, jedoch war die Studienpopulation möglicherweise zu klein, um eine statistische Signifikanz feststellen zu können [16]. Auch eine Analyse, in der die Ergebnisse von je zwei Studien zu Zanamivir und Oseltamivir ausgewertet wurden, zeigt für Oseltamivir eine signifikante Reduktion der Infektiosität um 80 %, für Zanamivir eine Reduktion um 19 % (Ergebnis nicht signifikant) [17]



**Abb. 3:** Links: Effekt von Oseltamivirtherapie auf virale Titer in der nasalen Lavage von mit A/H1N1 experimentell infizierten Probanden [14]. Rechts: Mediane virale Titer in nasalen Abstrichen bei natürlicherweise Influenza-infizierten Kindern [15].

### 7.1.3.4 Dosierungsempfehlungen für antivirale Arzneimittel

Die aktuellen Dosierungsempfehlungen für antivirale Arzneimittel in Therapie und Prophylaxe sind in der abgestimmten Fassung des Anhangs zum Pandemieplan im Kapitel C („Einsatz antiviraler Arzneimittel in der Influenzapandemie“) dargestellt.

### 7.1.3.5 Nebenwirkungsspektrum

Die prophylaktische Verabreichung von Amantadin führt bei bis zu 19 % der Personen zu zentralnervösen Nebenwirkungen (z. B. Schlaflosigkeit, Nervosität, Ängstlichkeit), insbesondere bei älteren Personen [18]. Die Einnahme von Oseltamivir führt signifikant häufiger als bei Kontrollpersonen zu Übelkeit oder Erbrechen [19]. Diese Symptome treten jedoch seltener auf, wenn Oseltamivir zusammen mit den Mahlzeiten eingenommen wird. Aufgrund von neuro-psychiatrischen Störungen bei Kindern und Jugendlichen in Japan nach Einnahme von Oseltamivir, die z. T. zu schweren Unfällen führten, hat die EMEA am 23.3.2007 Zusatzhinweise in den Fachinformationen empfohlen (<http://www.emea.eu.int/pdfs/general/direct/pr/13456607en.pdf>).

Kontrollierte Studien zeigten keinen erkennbaren Unterschied im Nebenwirkungsspektrum zwischen Zanamivir und Placebo. Jedoch ist es vereinzelt nach Anwendung von Zanamivir - auch bei Atemwegsgesunden - zu asthmatischen Anfällen gekommen [19]. Daher wird ein klinisches Monitoring der Lungenfunktionswerte und die Bereithaltung von Bronchodilatoren bei Asthmatikern während der Anwendung von Zanamivir empfohlen.

### 7.1.3.6 Resistenzbildungen

Bei therapeutischer Anwendung von Amantadin können innerhalb kurzer Zeit resistente Varianten entstehen, die sich ebenfalls ausbreiten können und pathogen sind [2]. Bei ausschließlich prophylaktischer Verwendung von Amantadin ist dagegen die Gefahr der Resistenzbildung deutlich reduziert [2]. Untersuchungen von H3N2-Isolaten ergaben eine deutliche Zunahme von Amantadin-resistenten Viren in verschiedenen Regionen (China: 8 % in 2002 auf 74 % in 2004; USA: 2 % in 2004 auf 92 % resistente Isolate in den ersten Monaten der Influenza-Saison 2005/2006) [20; 21], so dass in den USA im Januar 2006 weder eine Therapie noch eine Prophylaxe der saisonalen Influenza mit Amantadin oder Rimantadin empfohlen wurde [22]. Im europäischen Raum waren im Jahr 2004 5 % der Isolate Amantadin-resistent [20].

Nach bisherigen Beobachtungen sind Resistenzen gegenüber den Neuraminidasehemmern wesentlich seltener als bei Amantadin. In Studien mit Oseltamivir wurden bei höchstens 4 % der Studienteilnehmer resistente Viren identifiziert [23; 24]. Die bei zwei Veröffentlichungen beobachtete Resistenzhäufigkeit von 16 % [23] und 18 % [25] trat bei Kleinkindern auf, die möglicherweise mit zu niedrigen therapeutischen Dosen behandelt wurden [23]. Als weitere Erklärungsmöglichkeit des deutlich höheren Anteils von Resistenzen in der Studie von Kiso und Koautoren nennen die Autoren die hohe Sensitivität der eingesetzten Methode, die Resistenzen über direkte RNA-Extraktion und einen Subklonierungsschritt genotypisch



identifizierte [25]. Die wenigen bisher bekannt gewordenen, gegen Oseltamivir resistenten Virusmutanten wurden im Frettchenmodell auf ihre Pathogenität und Infektiosität getestet. Zwei (R292K und H274Y) der drei Mutanten wiesen eine reduzierte Pathogenität und Infektiosität auf [26-29], eine dritte Mutation (E119V) erbrachte widersprüchliche Resultate [30]. Das *Neuraminidase Inhibitor Susceptibility Network* (NISN) untersuchte mehr als 2000 Influenza-Virusisolate aus WHO-Kollaborationslaboren aus den ersten drei Jahren nach Einführung der Neuraminidasehemmer (1999 bis 2002) [31]. Weniger als 0,5 % zeigten eine um das 10-fache reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Neuraminidasehemmern und wurden als resistent eingeschätzt. Studien haben gezeigt, dass es zur Bindung von Zanamivir an den Neuraminidaserezeptor keiner Konformationsänderung bedarf, so dass Oseltamivir-resistente Viren gegen Zanamivir suszeptibel sein können [32].

#### **7.1.4 Wirksamkeit antiviraler Medikamente bei hochpathogenen aviären und pandemischen Virussubtypen**

Für Amantadin gibt es bereits Veröffentlichungen zur therapeutischen und prophylaktischen Wirksamkeit in einer Pandemie aus den Erfahrungen früherer Pandemien (bzw. der „Pseudopandemie“ 1977/78), als Amantadin schon auf dem Markt war. Placebokontrollierte Studien zur therapeutischen Wirksamkeit von Amantadin hatten während der A/H3N2-Pandemie 1968 gezeigt, dass Amantadin eine Verkürzung der Krankheitsdauer und eine Reduktion der Erkrankungsschwere bewirkte [33]. Nach dem Wiederauftreten des Subtyps A/H1N1 im Jahre 1977/78 konnte Amantadin bei einer Gruppe, die vorher noch keinen Kontakt mit A/H1N1-Viren hatte, die Influenza-Infektionsrate signifikant um 71 % und bei einer anderen sogar um 91 % senken [2].

Im Tierversuch konnte außerdem die Pathogenität rekombinanter Influenzaviren, die Gene des Pandemievirus von 1918 enthielten, mit Amantadin gehemmt werden [34]. Momentan treten insbesondere im asiatischen Raum immer wieder menschliche Fälle von Influenzaerkrankungen mit hochpathogenen aviären H5N1-Viren auf. Es gibt Hinweise, dass Viren dieses Subtyps intrinsisch gegen Amantadin resistent sein könnten [35 - 37]. Die sich seit Mai 2005 ausbreitende Gruppe von H5N1-Viren, die sich phylogenetisch von den bis dahin zirkulierenden Viren unterscheidet, ist jedoch weniger häufig resistent gegen Amantadin [38]. Auch bei den H5N1-Viren aus Vietnam, die im Jahre 2004 noch zu 50 - 100 % resistent waren, fiel der resistente Anteil in 2005 auf 10 % [38].

Da Neuraminidasehemmer erst nach Auftreten der letzten Pandemie entwickelt wurden, existieren keine epidemiologischen Informationen zu ihrer Wirksamkeit bei pandemischen Viren, es stehen allerdings Ergebnisse von Studien zur Verfügung, die indirekt auf die mögliche Wirksamkeit von Neuraminidasehemmern auch auf nicht-saisonale Influenza-Viren schließen lassen:

- (1) In-vitro-Studien mit im Jahre 2004 zirkulierenden aviären A/H5N1-Viren zeigten, dass sie gegenüber Oseltamivir empfindlich waren [23]
- (2) Tierversuche wurden mit rekombinanten Influenzaviren durchgeführt, die die H1- und N1-Gene des 1918 Pandemie-Virus in sich trugen. Zanamivir und Oseltamivir hemmten die Wirkung der Viren [34]. Weitere Laborversuche an mit hochpathogenen A/H5N1-Influenzaviren infizierten Mäusen haben gezeigt, dass alle infizierten Mäuse nach einer potenziell tödlichen Infektionsdosis vor dem Verenden geschützt werden konnten [39; 40]
- (3) Limitierte epidemiologisch verwertbare Erfahrungen der Wirkung von Neuraminidasehemmern auf aviäre Influenzaviren ergaben sich im Jahr 2003 anlässlich der Häufungen von humanen Erkrankungen unter Geflügelarbeitern mit aviären A/H7N7-Viren in den Niederlanden. Unter den Personen, die prophylaktisch Oseltamivir eingenommen hatten, entwickelte ein signifikant um 52 % geringerer Anteil eine Antikörperbildung als die Gruppe ohne Prophylaxe [41]. Unter den mit Oseltamivir behandelten humanen Fällen von Influenza H5N1 waren die Fallzahlen bisher zu gering und zu wenig standardisiert, so dass Schlussfolgerungen zu seiner therapeutischen bzw. prophylaktischen Wirksamkeit bisher nicht gemacht werden können. Es existieren jedoch Einzelfallbeschreibungen zu Oseltamivir-resistenten H5N1-Viren [42; 43]

## **7.2 Konzeptionelle Überlegungen**

Bei der WHO-Tagung „Consultation on Priority Public Health Interventions before and during an Influenza Pandemic“ vom 16. - 18.3.2004 bestand unter den Teilnehmern Konsens, dass derzeit davon ausgegangen wird, dass antivirale Arzneimittel bei der Therapie und Prophylaxe menschlicher Erkrankungen durch aviäre und pandemische Influenza-Stämme wirksam sind [45].

### **7.2.1 Umfang der Bevorratung**

Nach Modellierungsberechnungen von Gani et al. (s. auch Kap. 2.7) hätte in den drei Pandemien des 20. Jahrhunderts eine Bevorratung für 20-25 % der Bevölkerung ausgereicht, um alle Erkrankten in den ersten pandemischen Wellen zu behandeln [44]. Voraussetzung für das Modell war jedoch, dass keine Resistenz auftritt und dass antivirale Arzneimittel ausschließlich zur Behandlung erkrankter Pandemiepatienten eingesetzt werden, also nicht fälschlicherweise in erheblichem Ausmaß bei (Atemwegs-)Erkrankungen eingesetzt werden, die nicht durch das pandemische Virus verursacht wurden. Diese Ergebnisse unterstützen die Empfehlungen des Robert Koch-Institutes, die aktuell eine Mindestbevorratung von 20 % vorsehen (siehe FAQ des RKI „Welche Vorbereitung gibt es für den Fall der Fälle?“ vom 18.7.2005).

Hinsichtlich des aktuellen Standes der Bevorratung durch die Länder wird auf den Teil I, Nr. 1.2.1 verwiesen.

### **7.2.2 Prophylaktischer Einsatz antiviraler Arzneimittel**

Von der WHO wird je nach Pandemiephase eine **Postexpositionsprophylaxe** von Kontaktpersonen (bei einer noch geringen Anzahl von Fällen zu Beginn einer Pandemie) oder auch eine **Langzeitprophylaxe** bestimmter Personen, z. B. aus den Bereichen der Gesundheit, der öffentlichen Ordnung und der kritischen Infrastruktur, zur Aufrechterhaltung bestimmter essentieller Dienste als sinnvoll angesehen [45].

#### **7.2.2.1 Postexpositionsprophylaxe**

In der Frühphase einer Pandemie könnte, solange nur eine begrenzte Anzahl von Fällen aufgetreten ist, eine weitere Ausbreitung der Influenza eventuell durch die Gabe von antiviralen Arzneimitteln an Kontaktpersonen von Erkrankten verhindert bzw. verlangsamt werden [45 - 48; s. auch Kapitel 2.7]. Hinsichtlich der Durchführung von Maßnahmen zur Postexpositionsprophylaxe wird auf die Ausführungen im Anhang zum Pandemieplan verwiesen.

#### **7.2.2.2 Langzeitprophylaxe**

Eine längerfristige Gabe von antiviralen Arzneimitteln ist bei begrenzten Ressourcen für größere Bevölkerungsgruppen nicht möglich. Auch wegen der Gefahr der Resistenzbildung und der potentiellen risikobehafteten Dauermedikation sollte die Langzeitprophylaxe eher restriktiv gehandhabt werden (Siehe auch die Aus-

führungen im Anhang zum Pandemieplan). Ähnlich wie bei der Impfstoffverteilung muss sich im Fall nur begrenzt zur Verfügung stehender antiviraler Medikamente ein prophylaktischer Einsatz daran orientieren, welche Strategie den höchsten Nutzen für die Aufrechterhaltung einer adäquaten Versorgung der Bevölkerung verspricht.

Auch Firmen und Betriebe aus anderen als den Bereichen Gesundheit, öffentliche Ordnung und kritische Infrastruktur streben zur Aufrechterhaltung ihrer Funktionsfähigkeit z. T. eine Bevorratung antiviraler Arzneimittel für einen prophylaktischen Einsatz an. Dies wird durch die Änderung des Arzneimittelgesetzes ermöglicht (§ 47 Abs. 1 Nr. 5, § 47 Abs. 2 AMG). Eine Langzeitprophylaxe sollte nur nach strenger Indikationsstellung und unter Überwachung durch den zuständigen Arzt erfolgen.

### **7.2.3 Auswahl der antiviralen Arzneimittel**

Obwohl Amantadin kostengünstiger ist und eine längere Haltbarkeitsdauer hat, sollte wegen des günstigeren Nebenwirkungsspektrums und v. a. wegen der viel niedrigeren Gefahr einer raschen Resistenzentwicklung Neuraminidasehemmern derzeit der Vorzug gegeben werden.

Im Pandemiefall soll der Einsatz der Arzneimittel nach den aktuell vorliegenden Daten zur Wirksamkeit, zum Nebenwirkungsprofil und zur Resistenzbildung erfolgen. Zurzeit ist den Neuraminidasehemmern der Vorzug zu geben. Sollten diese aber nicht in ausreichender Menge vorliegen, ist Amantadin bevorzugt zu prophylaktischen Zwecken einzusetzen, da bei dem prophylaktischen Einsatz die Gefahr einer Resistenzentwicklung gering ist [2]. Zur Dauer der Prophylaxe sowie zur Dosierung der antiviralen Arzneimittel finden sich Angaben im Anhang zum Pandemieplan, Kapitel C („Einsatz antiviraler Arzneimittel in der Influenzapandemie“).

### **7.2.4 Abgabe antiviraler Arzneimittel**

Die antiviralen Arzneimittel werden im Pandemiefall auf Empfehlung der interministeriellen Koordinierungsgruppe von den Ländern aus den Lagern abgerufen. Mit Hilfe des pharmazeutischen Großhandels werden die Arzneimittel in die Vertriebswege eingespeist und - soweit notwendig - gebrauchsfertig gemacht. Die Abgabe der antiviralen Arzneimittel ist in Teil I des Pandemieplans näher erläutert.

### 7.2.5 Surveillance von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Die Daten zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) antiviraler Medikamente stammen zum Großteil aus der interpandemischen Influenza. Da im Falle einer Influenzapandemie deutlich mehr Personen - vermutlich auch über die Zulassung hinausgehende Personengruppen - im Rahmen einer Therapie oder im Rahmen einer Prophylaxe auch über einen längeren Zeitraum antivirale Arzneimittel einnehmen werden, sollen UAW auf eine möglichst einfache Weise erfasst und unverzüglich bewertet werden.

### 7.3 Literatur

- [1] Jefferson TO, Demicheli V, Deeks JJ, Rivetti D: Amantadine and rimantadine for preventing and treating influenza A in adults Cochrane Database Syst Rev. 2002;(3):CD001169.
- [2] Monto A. The role of antivirals in the control of influenza. *Vaccine* 2003;21:1796-1800
- [3] Cooper J, Sutton A, Keith R, Wailoo A, Turner D. 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.
- [4] Kaiser L, Wat C, Mills, T, Mahoney P, Ward, P, Hayden F. Impact of Oseltamivir Treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalisations. *Arch Intern Med* 2003;163:1667-71.
- [5] Monto A, Webster A, Keene O. Randomised, placebo-controlled studies of inhaled zanamivir in the treatment of influenza A and B: pooled efficacy analysis. *JAC* 1999;44:23-29.
- [6] Aoki F, Macleod M, Paggiaro P, Carewitz O, El Sawy A, Wat C, Griffiths M, Waalberg E, Ward P. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. *JAC* 2003;51:123-29.
- [7] Couch R. Prevention and treatment of Influenza. *NEJM* 2000;343:1778-87.
- [8] Gillisen A, Höffken G. Early therapy with the neuraminidase inhibitor oseltamivir maximises its efficacy in influenza treatment. *Med Microbiol Immunol* 2002;191:165-68.

- [9] Hayden G, Altmar R, Schilling M, Johnson C, Poretz D, Paar D, Huson L, Ward P, Mills R. Use of the selective oral Neuraminidase Inhibitor Oseltamivir to prevent Influenza. *NEJM* 1999;341:1336-43.
- [10] Hayden G, Gubareva L, Monto A, Klein C, Elliott j, Hammond J, Sharp S, Ossi M. Inhaled zanamivir for the prevention of Influenza in families. *NEJM* 2000;343:1282-89.
- [11] Welliver R, Monto A, Carewitz O, Schatteman E, Hassman M, Hedrick J, Jackson H, Huson L, Ward P, Oxford J. Effectiveness of Oseltamivir in preventing Influenza in household contacts. *JAMA* 2001;285:748-54.
- [12] Peters H, Gravenstein S, Norwood P, De Bock, V, Van Couter A, Gibbens B, Planta T, Ward P. Long-Term Use of Oseltamivir for the Prophylaxis of Influenza in a vaccinated Frail older population. *JAGS* 2001;49:1025-31.
- [13] Hayden FG, Hall WJ, Douglas RG Jr. Therapeutic effects of aerosolized amantadine in naturally acquired infection due to influenza A virus. *J Infect Dis.* 1980;141(5):535-42.
- [14] Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS, Lobo M, Betts RF, Miller M, Kinnersley N, Mills RG, Ward P, Straus SE. Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomized controlled trials for prevention and treatment. *JAMA.* 1999;282(13):1240-6.
- [15] Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, Young N, Dutkowski R, Ipe D, Mills RG, Ward P. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20(2):127-33. Erratum in: *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(4):421.
- [16] Sato M, Hosoya M, Kato K, Suzuki H. Viral shedding in children with influenza virus infections treated with neuraminidase inhibitors. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(10):931-2.
- [17] Halloran ME, Hayden FG, Yang Y, Longini IM Jr, Monto AS. Antiviral effects on influenza viral transmission and pathogenicity: observations from household-based trials. *Am J Epidemiol.* 2007 Jan 15;165(2):212-21.
- [18] Keyser LA, Karl M, Nafziger AN, Bertino JS: Comparison of central nervous system adverse effects of amantadine and rimatadine used as sequential prophylaxis of Influenza A in elderly nursing home patients. *Arch Intern Med* 2000;160:1485-88
- [19] Treanor J, Hayden F, Peters S, Barbarash R, Bettis R, Riff D, Singh S, Kinnersley N, Ward P, Mills R. Efficacy and safety of the oral Neuraminidase Inhibitor Oseltamivir in Treating acute Influenza. *JAMA* 2000;283:1016-24.

- [20] Bright RA, Medina MJ, Xu X, Perez-Oronoz G, Wallis TR, Davis XM, Povinelli L, Cox NJ, Klimov AI. Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern. *Lancet*. 2005;366(9492):1175-81.
- [21] Bright RA, Shay DK, Shu B, Cox NJ, Klimov AI. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005-2006 influenza season in the United States. *JAMA*. 2006 Feb 22;295(8):891-4.
- [22] CDC Health Alert, verfügbar unter [www.cdc.gov/flu/han011406.htm](http://www.cdc.gov/flu/han011406.htm), zuletzt aufgerufen:8.11.2006
- [23] Ward P, Small I, Smith J, Suter P, Dutkowsky R. Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55 Suppl 1:i5-i21.
- [24] Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, Lanno R, Hughes C, Small I, Dutkowsky R, Ward P, Carr J. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis*. 2004;189(3):440-49.
- [25] Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, Shiraishi K, Kawakami C, Kimura K, Hayden F, Sugaya N, Kawaoka Y. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet* 2004;364:759-65.
- [26] Carr J, Ives J, Kelly L et al. Influenza virus carrying neuraminidase with reduced sensitivity to oseltamivir carboxylate has altered properties in vitro and is compromised for infectivity and replicase ability in vivo. *Antiviral Res* 2002;54:79-88.
- [27] Herlocher ML, Carr J, Ives J, Elias S, Truscon R, Roberts N, Monto AS. Influenza virus carrying an R292K mutation in the neuraminidase gene is not transmitted in ferrets. *Antiviral Res*. 2002;54(2):99-111.
- [28] Ives J, Carr, J, Mendel D, et al. The H274Y mutation in the influenza A/H1N1 neuraminidase active site following oseltamivir phosphate treatment leave virus severely compromised both in vivo and in vitro. *Antiviral Res* 2002;55:307-17
- [29] Carr J, Roberts N, Herlocher L. Further study of the transmission in ferrets of influenza A/H1N1 virus carrying a H274Y neuraminidase mutation for Tamiflu®, oseltamivir phosphate; Roche Research Report 1008171 2002.

- [30] Herlocher ML, Truscon R, Elias S, Yen HL, Roberts NA, Ohmit SE, Monto AS. Influenza viruses resistant to the antiviral drug oseltamivir: transmission studies in ferrets. *J Infect Dis.* 2004;190(9):1627-30.
- [31] Monto AS, McKimm-Breschkin JL, Macken C, Hampson AW, Hay A, Klimov A, Tashiro M, Webster RG, Aymard M, Hayden FG, Zambon M. Detection of influenza viruses resistant to neuraminidase inhibitors in global surveillance during the first 3 years of their use. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(7):2395-402.
- [32] Moscona A. Oseltamivir resistance--disabling our influenza defenses. *N Engl J Med.* 2005;353(25):2633-6.
- [33] Van Voris LP, Betts RF, Hayden FG, Christmas WA, Douglas RG Jr. Successful treatment of naturally occurring influenza A/USSR/77 H1N1. *JAMA* 1981;245(11):1128-31.
- [34] Tumpey TM, Garcia-Sastre A, Mikulasova A, Taubenberger JK, Swayne DE, Palese P, Basler CF. Existing antivirals are effective against influenza viruses with genes from the 1918 pandemic virus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(21):13849-54.
- [35] Wainright PO, Perdue ML, Brugh M, Beard CW. Amantadine resistance among hemagglutinin subtype 5 strains of avian influenza virus. *Avian Dis* 1991;35(1):31-9.
- [36] Puthavathana P, Auewarakul P, Charoenying PC, Sangsiriwut K, Pooruk P, Boonnak K, Khanyok R, Thawachsupa P, Kijphati R, Sawanpanyalert P. Molecular characterization of the complete genome of human influenza H5N1 virus isolates from Thailand. *J Gen Virol.* 2005;86(Pt 2):423-33.
- [37] Centers for Disease Control and Prevention (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(5):97-100.
- [38] World Health Organization. Influenza research at the human and animal interface. Report of a WHO working group. Geneva, Switzerland, September 2006. Verfügbar unter: [www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/guidelinetopics/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelinetopics/en/index.html). Zuletzt aufgerufen: 15.11.2006.
- [39] Govorkova E, Leneva I, Goloubeva O, Bush K, Webster R: Comparison of efficacies of RWJ-270201, Zanamivir and Oseltamivir against H5N1, H9N2 and other avian Influenza viruses. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 ;45:2723-32.



- [40] Leneva IA, Roberts N, Govorkova EA, Goloubeva OG, Webster RG. The neuraminidase inhibitor GS4104 (oseltamivir phosphate) is efficacious against A/Hong Kong/156/97 (H5N1) and A/Hong Kong/1074/99 (H9N2) influenza viruses. *Antiviral Res.* 2000;48(2):101-15.
- [41] Bosman A, Meijer A, Koopmans M. Final analysis of Netherlands avian influenza outbreaks reveals much higher levels of transmission to humans than previously thought. *Euro Surveill.* 2005;10(1):E050106.2.
- [42] de Jong MD, Tran TT, Truong HK, Vo MH, Smith GJ, Nguyen VC, Bach VC, Phan TQ, Do QH, Guan Y, Peiris JS, Tran TH, Farrar J. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med.* 2005;353(25):2667-72.
- [43] Le QM, Kiso M, Someya K, Sakai YT, Nguyen TH, Nguyen KH, Pham ND, Ngyen HH, Yamada S, Muramoto Y, Horimoto T, Takada A, Goto H, Suzuki T, Suzuki Y, Kawaoka Y. Avian flu: isolation of drug-resistant H5N1 virus. *Nature* 2005; 437(7062):1108.
- [44] Gani R, Hughes H, Fleming D, Griffin T, Medlock J, Leach S. Potential impact of antiviral drug use during influenza pandemic. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(9):1355-62.
- [45] WHO consultation on priority public health interventions before and during an influenza pandemic. World Health Organisation, Geneva. 24. April 2004. Verfügbar unter: [www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/consultation/en/](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/consultation/en/). Zuletzt aufgerufen: 15.11.2006.
- [46] Longini IM, Nizam A, Xu, S, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, Cummings, DAT, Halloran ME. Containing pandemic influenza at the source. *Science* 2005; 309:1083-1087
- [47] Ferguson NM, Cummings DAT, Cauchemez S, Fraser C, Riley S, Meeyai A, Iamsirihaworn S, Burke DS. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature* 2005;437:209-214
- [48] Ferguson NM, Cummings DA, Fraser C, Cajka JC, Cooley PC, Burke DS. Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature.* 2006;442(7101):448-52.
- [49] Germann TC, Kadau K, Longini IM, Macken CA. Mitigation strategies for pandemic influenza in the United States. *PNAS*;103(15):5935-40.

## **8 Medizinische Vorbereitung, Schutzmaßnahmen und Folgenabschätzung**

Bei einer Influenzapandemie drohen hinsichtlich der Morbidität und Letalität und deren Auswirkungen in der Bevölkerung Situationen, die mit Großschadensereignissen oder Katastrophensituationen vergleichbar sind. Im Gegensatz zu einem Großschadensereignis ist die schädigende Wirkung jedoch nicht örtlich oder zeitlich begrenzt, sondern wirkt mit Eigendynamik über Wochen und Monate fort. Aus den epidemiologischen Daten der Influenzapandemie von 1918/19 aus den USA wurden für den damals zirkulierenden Erreger Basisreproduktionsraten zwischen 1,6 und 2,4 geschätzt [1]. Ob ein neuer pandemischer Erreger zu vergleichbaren oder deutlich höheren Werten führt, ist gegenwärtig nicht zu prognostizieren. In der Situation einer Pandemie besteht ein hoher Koordinierungsbedarf. Gerade das medizinische Personal und die Einsatzkräfte unterliegen dem Schadensrisiko, insbesondere besteht bei ihnen durch den lang anhaltenden Einsatz die Gefahr der Überforderung und der Erschöpfung. Das hohe individuelle Erkrankungsrisiko, ein überlastetes Gesundheitssystem und die u. U. eingeschränkte Funktionalität grundlegender gesellschaftlicher Infrastrukturen können zu starker Beunruhigung und zu Fehlreaktionen führen. Dieses große Gefährdungspotential macht vorbereitende Planungen und Interventionsstrategien erforderlich. Für die regionalen Entscheidungs- und Funktionsebenen sind vor allem die Handlungsfelder „Krisenmanagement, Kommunikation und Kooperation“, „infektionshygienisches Management“ sowie „medizinische Versorgung“ von zentraler Bedeutung.

### **8.1 Krisenmanagement, Informationsfluss und Kooperation auf regionaler Ebene**

Für den Bereich "Krisenmanagement, Informationsfluss und Kooperation auf regionaler Ebene" sind bereits in der interpandemischen Periode die Information und fachliche Einweisung der Krisen- und Katastrophen-Reaktionsstrukturen der Städte und Gemeinden (örtliche Vernetzung von Lagezentren, Polizei, Feuerwehr, Rettungsdienst/Transport, Katastrophenschutz) durch die örtlichen Gesundheitsämter besonders wichtig. Die Schulung sollte möglichst in enger Kooperation mit den für die Ausbildung und Schulung zuständigen Stellen erfolgen. Daneben sollte in dieser Periode die Überprüfung bzw. Anpassung der bestehenden regionalen Katastrophenpläne und die Planung der Logistik und Organisation zur Verteilung der antiviralen Arzneimittel und Impfstoffe an die priorisierten Berufs- bzw. weiteren Bevölkerungsgruppen geleistet werden. Die mögliche Notwendigkeit von Priorisierungsentscheidungen bei der medizinischen Versorgung der Bevölkerung im Pandemiefall vor dem

Hintergrund eines möglichen Mißverhältnisses von Bedarf und verfügbaren therapeutischen Ressourcen ist eine ungewohnte Situation bzw. Perspektive. Um dies transparent zu machen und die Bevölkerung rechtzeitig darauf vorzubereiten, wird eine aktive Risikokommunikation bereits in der inter pandemischen Phase angestrebt (vgl. Kap. 10). Versucht werden sollte auch, das bürgerschaftliche Engagement und das Selbsthilfepotenzial zu stärken.

Spätestens in der pandemischen Warnphase sollte auch eine Ressourcenplanung für das Bestattungswesen erfolgen, da im Pandemiefall eine zunehmende Anzahl an Bestattungen zu erwarten ist. Für die Organisation und Koordination dieser Aufgaben wird die Erstellung von Checklisten durch die zuständigen Stellen angeregt.

Für den **Pandemiefall** werden die vorgesehenen Krisenstäbe einberufen. Neue Gremien sollen nicht geschaffen werden, allerdings muss in diesen Gruppen auf kommunaler und regionaler Ebene infektiologischer und infektionsepidemiologischer Sachverstand vertreten sein. Vorgesehen ist in dieser Phase eine koordinierte Öffentlichkeitsarbeit mit einer festgelegten, einheitlichen Kommunikationsstruktur für die unterschiedlichen Zielgruppen auf Länder- und regionaler Ebene (s. Kap. 10).

## **8.2 Infektionshygienisches Management**

Den Gesundheitsämtern kommt bei der Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten eine zentrale Rolle zu. Diese Rolle ist im Infektionsschutzgesetz verankert. Auch während einer Influenzapandemie liegt die Zuständigkeit und damit die Verantwortung für das Meldewesen, die Verhütung und Bekämpfung übertragbarer Krankheiten, ggf. das Management von Kontaktpersonen, die Festlegung und die Koordination von Maßnahmen des Seuchenschutzes bei den örtlichen Gesundheitsämtern bzw. den kommunalen Verwaltungsbehörden. Bei einer Influenzapandemie ist mit einem massenhaften Anfall von Krankheitsverdächtigen, Kranken und Kontaktpersonen zu rechnen.

Grundlegendes Ziel der Bekämpfung übertragbarer Krankheiten ist die Verhütung bzw. Unterbrechung von Infektionsketten durch Identifizierung, Behandlung und/oder Isolierung von Erkrankungsfällen, die Ermittlung von Kontaktpersonen (contact tracing) sowie deren Beobachtung, Belehrung und ggf. Quarantäne. In einem in der Literatur beschriebenen mathematischen Modell wurde die mögliche Wirksamkeit dieses klassischen seuchenhygienischen Instrumentariums bei einer Influenzapandemie berechnet [2; 3]. Demnach ergibt eine Modellrechnung mit einer angenommenen Basisreproduktionszahl von 1,8 selbst unter der Annahme einer

Compliance aller Betroffenen von nur 50 % bei einer Kombination von a) Isolation von Erkrankungsfällen in einer Einrichtung außerhalb des Haushaltes mit b) gleichzeitiger Quarantäne der Kontaktpersonen innerhalb des Haushaltes und c) gezieltem Einsatz antiviraler Substanzen für Erkrankte und (vordefinierte oder leicht identifizierbare) Kontaktpersonen eine Reduktion der Erkrankungsrate (Attack Rate) im ersten Jahr der Pandemie von 49 % auf 27 % [3].

Weitere Gegenmaßnahmen können grundsätzlich auf zwei Ebenen ansetzen: auf der individuellen Ebene, z. B. durch gezielten individuellen Expositionsschutz, sowie auf der kollektiven Ebene durch allgemeine antiepidemische Maßnahmen (social distancing). Die Influenza wird besonders „effektiv“ in größeren Menschenansammlungen und beim Kontakt mit frisch erkrankten Menschen übertragen. Antiepidemische Maßnahmen können dazu beitragen, eine weitere Ausbreitung von Pandemieerregern zu verzögern bzw. zu reduzieren und lassen dadurch Raum für präventive Maßnahmen. Entscheidungen über diese Fragen und konkrete Maßnahmen sind Aufgabe der Länder und Kommunen. Grundlegende Empfehlungen für antiepidemische Maßnahmen sollen bundesweit von der Interministeriellen Koordinierungsgruppe basierend auf den Erkenntnissen der Influenzakkommission am RKI ausgesprochen werden.

Beim Auftreten von pandemisch bedingten Influenza-Einzelfällen oder begrenzten Ausbrüchen in der pandemischen Warnperiode können Absonderungsmaßnahmen von Erkrankten oder Ansteckungsverdächtige noch sinnvoll sein, bei einer verbreiteten und anhaltenden Übertragung des Pandemievirus in der Bevölkerung (Phase 6) in Deutschland sind diese Maßnahmen jedoch nicht mehr effektiv. Wichtigste Bekämpfungsmaßnahmen sind stattdessen die Unterstützung des kurativen medizinischen Sektors bei der Erhaltung seiner Einsatzfähigkeit und Kapazität zur Versorgung der Bevölkerung sowie die Reduzierung von sozialen Kontakten auf das Notwendige.

### **8.2.1 Expositionsschutz der Bevölkerung**

Da in Ballungsräumen höhere Expositionsrisiken bestehen und die dort lebenden Menschen möglicherweise stärker durch Influenza gefährdet sind als in ländlichen Gebieten, müssen Überlegungen zum Expositionsschutz der Bevölkerung differenziert erfolgen. Besonders größere Menschenansammlungen und öffentliche Verkehrsmittel bieten optimale Übertragungsbedingungen für Influenzaviren. Im Fall einer beginnenden Pandemie (spätestens ab WHO Phase 5) muss die Bevölkerung durch Merkblätter, Aushänge und vorbereitete Pressemitteilungen auf allgemeine

Maßnahmen, die Möglichkeiten des persönlichen Expositionsschutzes und einfach anzuwendende Hygieneregeln hingewiesen werden (vgl. Kap. 10.1). Insbesondere sollen Hinweise erfolgen:

- wann, wie und wo ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden sollte,
- welche präventiven Maßnahmen wann zur Verfügung stehen, wie wirksam sie sind, welche Nebenwirkungen und Kontraindikationen bestehen etc.,
- wann, wie und wo prophylaktische Maßnahmen (Impfung) durchgeführt werden können,
- ggf. über Einschränkungen der Bewegungsfreiheit auf Anordnung der Behörden,
- über die Indikationsstellung für Schutzmittel (z. B. Handschuhe, Mund-Nasen-Schutz etc.).

Zu den allgemeinen **Hygieneregeln** zählen u. a.:

- das Vermeiden von Händegeben, Anhusten, Anniesen,
- das Vermeiden von Berührungen der Augen, Nase oder Mund,
- die Nutzung und sichere Entsorgung von Einmaltaschentüchern,
- Empfehlungen zu einer intensiven Raumbelüftung,
- das gründliche Händewaschen nach Personenkontakten, der Benutzung von Sanitäreinrichtungen und vor der Nahrungsaufnahme sowie bei Kontakt mit Gegenständen oder Materialien, die mit respiratorischen Sekreten von Erkrankten kontaminiert sein können ( z. B. bei der Pflege von Angehörigen – Bett- oder Leibwäsche, Essgeschirr, Patienten-nahe Flächen),
- die getrennte Behandlung von an Influenza erkrankten Personen, insbesondere von Säuglingen, Kleinkindern und Personen mit chronischen Erkrankungen,
- die Empfehlung für fieberhaft Erkrankte, im eigenen Interesse zu Hause zu bleiben, um weitere Ansteckungen zu verhindern,
- die Vermeidung von direkten Kontakten zu möglicherweise erkrankten Personen sowie
- der Verzicht auf den Besuch von Theatern, Kinos, Diskotheken, Märkten, Kaufhäusern bzw. die Vermeidung von Menschenansammlungen.

Das Tragen eines dichten, mehrlagigen Mund-Nasen-Schutzes kann in bestimmten Situationen, in denen ein Kontakt zu anderen vermutlich infizierten Personen in geschlossenen Räumen nicht vermeidbar ist, möglicherweise einen gewissen Individualschutz bieten. Daten zur Schutzwirkung dieser Maßnahme bei einem Einsatz außerhalb der Krankenbetreuung liegen allerdings bisher nicht vor. Zu berücksichtigen ist auch, dass geeignete Schutzmasken nicht dauernd getragen werden können und insofern ein 100 %iger Schutz, bei Aufrechterhaltung auch eines eingeschränkten sozialen Lebens, durch sie nicht zu erzielen ist. In jedem Falle dürfen die anderen genannten Präventionsmaßnahmen nicht im falschen Vertrauen auf einen Schutz durch das Tragen einer Maske vernachlässigt werden. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfiehlt in ihrem Rahmen-Pandemieplan (von 2005) keinen Mund-Nasen-Schutz für die allgemeine Bevölkerung („not known to be effective, permitted but not encouraged“). Hinweise zur Frage des geeigneten Atemschutzes im Rahmen der Betreuung Erkrankter finden sich unter [www.rki.de](http://www.rki.de), Infektionsschutz → Krankenhaushygiene → Informationen zu ausgewählten Erregern → Influenza. Einlagige Masken, etwa aus Papier, sind nicht sinnvoll.

### **8.2.2 Expositionsschutz für das ambulante medizinische Personal**

Es ist davon auszugehen, dass sowohl medizinisches Personal in Krankenhäusern als auch in ambulanten Einrichtungen in höherem Maße einem Infektionsrisiko für Influenza ausgesetzt ist als andere Berufsgruppen. Über das tatsächliche Expositionsrisiko des medizinischen Personals existieren jedoch für Deutschland, auch aus dem inter pandemischen Intervall, bislang keine belastbaren Daten. Schutzmaßnahmen zur Minimierung der Exposition des medizinischen Personals fallen in den Bereich des Arbeitsschutzes.

So sollte neben den generell einzuhaltenden Standardhygienemaßnahmen, wie sie bei aerogen übertragbaren Infektionskrankheiten beim Umgang mit Krankheitsverdächtigen und Kranken indiziert sind, ein erweiterter Expositionsschutz vorgesehen werden. Für die Konkretisierung dieses Expositionsschutzes ist der Beschluss 609 „Arbeitsschutz beim Auftreten von nicht impfpräventabler Influenza unter besonderer Berücksichtigung des Atemschutzes“ des Ausschusses für Biologische Arbeitsstoffe (ABAS) maßgeblich [4]. Dort finden sich tätigkeitsbezogene abgestufte Empfehlungen zum Tragen von Mund-Nasen- und Atemschutz sowie zur persönlichen Schutzausrüstung (PSA). Bei der Abschätzung des Bedarfs an Expositionsschutzmitteln (PSA) sind auch zusätzlich mobilisierbare Hilfskräfte (siehe auch Kap. 8.3.2) zu berücksichtigen.

Bei Verdacht auf eine Erkrankung an Influenza ist der betroffene Patient möglichst in einem separaten Wartebereich, getrennt von anderen Personen unterzubringen. Verdachtsfälle sollen - soweit zumutbar - einen mehrlagigen Mund-Nasen-Schutz tragen, um eine Ansteckungsgefahr für andere zu minimieren. Die konkrete Umsetzung dieser Empfehlungen soll unter Berücksichtigung der lokalen Gegebenheiten unter Einbeziehung des Hygienefachpersonals ggf. in Rücksprache mit dem zuständigen Gesundheitsamt erfolgen. Um einer nosokomialen Übertragung der Influenza entgegenzuwirken und eine mögliche Multiplikatorfunktion durch infektiöse Personen des medizinischen Personals zu verhindern, müssen im Pandemiefall geeignete Kontroll- und Schutzmaßnahmen für das medizinische Personal etabliert werden.

Zusätzlich zu diesen Maßnahmen des Expositionsschutzes ist die prophylaktische Gabe von antiviralen Arzneimitteln zum Infektionsschutz des medizinischen Personals bei vorhandener oder befürchteter Exposition zu erwägen.

### **8.2.3 Antiepidemische Maßnahmen**

Infektionshygienischen und antiepidemischen Maßnahmen kommt in frühen Phasen einer Influenzapandemie eine wichtige infektionspräventive Bedeutung zu. Die Umsetzung derartiger Maßnahmen verfolgt das Ziel, die Dynamik der Pandemieentwicklung abzuschwächen und Virusübertragungen zu verhindern. Das IfSG sieht ggf. seuchenrechtliche Maßnahmen (§ 28 ff IfSG), wie das Schließen von Kindergärten und Schulen sowie anderen Gemeinschaftseinrichtungen, das Verbot von Veranstaltungen oder größeren Menschenansammlungen und die Quarantäne/Absonderung von Kranken, Krankheits- und Ansteckungsverdächtigen, vor (siehe hierzu auch Ziffer 8.2). Da Kinder zu den wichtigsten Multiplikatoren von Influenza-Infektionen gehören, kann eine Schließung von Kindergärten und Schulen je nach epidemiologischer Situation sinnvoll sein. Schulschließungen auf dem Höhepunkt der Pandemie wirken sich mathematischen Modellierungsstudien zufolge günstig auf die Spitzen-Erkrankungsraten, aber offenbar kaum auf die Erkrankungsraten insgesamt aus [2]. Auch Besuchsverbote in medizinischen Einrichtungen und Pflegeeinrichtungen können - der Situation angemessen - im Pandemiefall erwogen werden. Die angeordneten Maßnahmen sollen im Rahmen eines bundesweit einheitlichen Vorgehens erfolgen, ihre Umsetzung muss vor Ort durch die zuständige Behörde sichergestellt werden.

#### **8.2.4 Reiseverkehr, Internationale Gesundheit**

Es ist mit hoher Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass zukünftige Influenzapandemien ihren Ausgang nicht in Deutschland nehmen werden. Stattdessen wird angenommen, dass aufgrund der „idealen“ Ausgangsbedingungen für eine Reassortantenbildung bzw. das Überschreiten der Artenbarriere, wie sie in vielen asiatischen Ländern herrschen, ein potenziell pandemischer Erreger von dort in andere Länder eingeschleppt wird. Daher liegt es nahe, vor allem der Überwachung Reisender und Migranten im Frühstadium einer Pandemie außerhalb Deutschlands/Europas Aufmerksamkeit zu widmen. Es gibt hier, z. B. im Rahmen des Ausreise-Screenings, die Möglichkeit, ab einer noch festzulegenden Pandemiephase, die Körpertemperatur Ausreisender zu überwachen. Eine flächendeckende Surveillance wird dabei nicht möglich sein. Vielmehr soll die Überwachung die Wahrscheinlichkeit erhöhen, um Fälle, die den Erreger in andere Länder einschleppen könnten, frühzeitig erkennen zu können. Die Effektivität und die Auswirkungen derartiger Maßnahmen auf die Dynamik einer Pandemie dürfen jedoch nicht überschätzt werden. Nach den Erkenntnissen der Modellierungsstudie von Ferguson et al. [2] erbringen Beschränkungen im internationalen Reiseverkehr eine Verzögerung in der Pandemieausbreitung von 2 - 3 Wochen, aber nur wenn sie zu 99 % effektiv sind. Angestrebt wird eine international einheitliche Regelung der Vorgehensweise bei der Kontrolle Reisender und Migranten. Die von der WHO revidierten Internationalen Gesundheitsvorschriften zielen auf eine höchstmögliche Sicherheit vor der Ausbreitung von Erkrankungen bei minimaler Beeinträchtigung des Welthandels ab [5] (vgl. Kap. 4).

#### **8.3 Aspekte der medizinischen Versorgung**

Während einer Pandemie ist über einen längeren Zeitraum mit täglichen Neuerkrankungen und täglichen Sterbefällen zu rechnen. Dadurch besteht ein hoher zusätzlicher Bedarf an diagnostischen sowie an ambulanten und stationären therapeutischen (materiellen) Ressourcen. An die personellen Ressourcen im Gesundheitswesen werden hohe Anforderungen gestellt, bei gleichzeitigem Risiko der eingeschränkten Verfügbarkeit wegen Erkrankungen des medizinischen Personals.



### 8.3.1 Vorbereitende Maßnahmen in der inter pandemischen Periode

Bereits in der inter pandemischen Periode müssen die vorhandenen Notfallpläne in Städten, Kommunen und Krankenhäusern für Situationen mit einem massenhaften Anfall von stationär behandlungsbedürftigen und potenziell infektiösen Personen überprüft und ggf. angepasst werden. Gleichzeitig sollen die bereits vorhandenen Notfallpläne zur Mobilisierung aller personellen und materiellen Reserven im Hinblick auf die Influenzapandemie überprüft und ggf. ergänzt werden.

Im Pandemiefall ist eine möglichst lange ambulante Versorgung der Erkrankten anzustreben. Zur Entlastung des stationären Sektors sollte frühzeitig die Übernahme von Patienten aus der stationären Behandlung in den ambulanten Bereich erfolgen. Daher müssen möglichst schon in der inter pandemischen Periode die Möglichkeiten zur Lenkung der Patientenströme und der Bildung von ambulanten Behandlungsschwerpunkten (zumindest in den Ballungsgebieten) geprüft werden. Für die Einsatz- und Ressourcen-Steuerung und die Koordination müssen die Verantwortlichkeiten auf dem ambulanten Sektor zusammen mit den Organen der ärztlichen Selbstverwaltung bereits im Vorfeld geklärt und festgelegt werden. Empfehlungen zum Betriebsablauf der Praxen sowie zum Infektionsschutz der Beschäftigten im Pandemiefall sollen bereits im Vorfeld erstellt werden. Möglichkeiten zur Minimierung des Expositionsrisikos für Hilfesuchende innerhalb der Versorgungsstrukturen bietet auch die Etablierung spezialisierter medizinischer Callcenter bzw. Telefon-Hotlines oder andere moderne Beratungs- und Kommunikationsstrukturen, wie z. B. ärztlich moderierte Internet-Foren und Chatrooms, Podcasts oder interaktive Websites. Als Inhaber bzw. Träger solcher Instrumente kommen u. a. die Organe der ärztlichen Selbstverwaltung, die Krankenkassen oder Hilfsorganisationen in Betracht.

Pflegeheime sollen für den Pandemiefall befähigt werden, ihre Patienten solange wie möglich im Heim zu versorgen. Dies setzt eine entsprechende Schulung des Pflegepersonals voraus. Die Verzahnung der die Heimbewohner versorgenden Hausärzte zu einem untereinander in engem Kontakt stehenden ärztlichen Versorgungs-Team oder die Benennung eines federführenden „Heimarztes“ aus den Reihen eines derartigen Teams könnten sich, zur besseren Bewältigung kritischer Situationen in der Folge einer Pandemie im Bereich der Altenpflege, als notwendig erweisen.

Im Falle einer Influenzapandemie ist auch beim **medizinischen Personal** mit einer hohen Erkrankungsrate zu rechnen. Deshalb, nicht zuletzt aber auch wegen des zu erwartenden Massenankomms an Influenza-Erkrankten, sind im Pandemiefall personelle Engpässe im ambulanten wie auch im stationären medizinischen Sektor zu erwarten. Maßnahmen zur Rekrutierung zusätzlichen medizinischen Personals

sind in Kap. 9 dargestellt. Eine Möglichkeit zur raschen Sichtung potenzieller personeller Ressourcen im medizinischen Bereich in Vorbereitung auf eine Pandemie wären z. B. Meldelisten für medizinisches Personal bei den Gesundheitsämtern.

Es besteht Grund zu der Annahme, dass auch ein pandemischer Influenza-Erreger nach Infektion bzw. überwundener Erkrankung eine Immunität hinterlässt. Insofern dürfte es im Verlauf einer Pandemie zu einer allmählichen Akkumulation arbeitsfähiger und nicht-empfindlicher Personen kommen, denen, z. B. bei der gesundheitlichen Versorgung oder in anderen kritischen Bereichen, womöglich eine zentrale Rolle zukommt. Daher sollen auch Schritte und Methoden zur Identifizierung, zum Ansprechen bzw. zur Rekrutierung solcher Personen für diesen Fall in die Planungen aufgenommen werden.

Sowohl der ambulante medizinische Sektor wie auch die Krankenhäuser müssen berücksichtigen, dass im Pandemiefall ein erhöhter Bedarf an Antibiotika zur Therapie von bakteriellen Superinfektionen, Atemschutzmasken, Einmalhandschuhen, Schutzbrillen und Schutzkitteln besteht.

### **8.3.2 Maßnahmen im Pandemiefall**

Im Pandemiefall ist die frühzeitige räumliche zumindest aber zeitliche Trennung von Patienten mit einer akuten respiratorischen Symptomatik von Patienten mit anderen Krankheitsbildern in den Aufnahme- bzw. Wartezimmerbereichen aller ambulanten und stationären Einrichtungen von besonderer Bedeutung [6]. Krankenhäuser sollten hierzu spezielle Aufnahmestationen vorsehen sowie Szenarien berücksichtigen, bei denen es zu einer erhöhten Zahl von Personen kommt, die sich selbst einweisen. Diese Forderung sollte in den nach § 36 IfSG vorgesehenen Hygieneplänen berücksichtigt werden.

Für die ambulante Versorgung können in Ballungsgebieten Schwerpunktpraxen oder Ambulatorien benannt und aufsuchende Leistungen und häusliche Betreuung unter Einbeziehung professioneller oder ehrenamtlicher Pflege-, Besuchs- und Betreuungsdienste verstärkt werden. Wichtig ist auch, dass die ständige Kommunikation zwischen ÖGD, Reaktionskräften und dem Personal der ambulanten Versorgung gewährleistet ist (s. Kap. 10). Gleichzeitig sollen medizinisches Hilfspersonal und freiwillige Helfer mobilisiert und zu einer verstärkten Nachbarschaftshilfe und bürger-schaftlichem Engagement aufgerufen werden .

Um den möglichen Übergang in eine Katastrophenlage rechtzeitig erkennen und dem gemäß handeln zu können, ist die Erstellung eines kontinuierlichen Lagebilds im Hinblick auf die personellen und materiellen Ressourcen im Gesundheitssektor erforderlich. Im Pandemiefall muss sichergestellt sein, dass neben der Versorgung mit Arzneimitteln auch die Versorgung der Bevölkerung mit Lebensmitteln, Trinkwasser und anderen dringenden Gütern durch die entsprechenden Hilfsorganisationen u. U. unter Hinzuziehung der Bundeswehr gewährleistet ist und Einsatzpläne zur Umsetzung der Maßnahmen erstellt werden.

#### 8.4 Literatur

- [1] Germann T C, Kadau K, Longini I M, Macken C A. Mitigation strategies for pandemic influenza in the United States. PNAS 2006; 103 (15): 5935-5940.
- [2] Ferguson N M, Cummings D A T, Fraser C, Cajka J C, Cooley P C, Burke D S. Strategies for mitigating an influenza pandemic. Nature 2006; 442(27): 448-452
- [3] Wu J T, Riley S, Fraser C, Leung G M. Reducing the impact of the next influenza pandemic using household-based public health interventions. PloS Medicine 2006; 3(9): 001-009.
- [4] Ausschusses für Biologische Arbeitsstoffe (ABAS). Arbeitsschutz beim Auftreten von nicht impfpräventabler Influenza unter besonderer Berücksichtigung des Atemschutzes. Beschluss Nr. 609.  
<http://www.baua.de/prax/abas/besch609.pdf>
- [5] Bundesrat Drucksache 719/03 vom 7.10.03. Unterrichtung durch die Bundesregierung: Mitteilung der Kommission der Europäischen Gemeinschaft an den Rat zur Revision der internationalen Gesundheitsvorschriften im Rahmen der Weltgesundheitsorganisation (KOM (2003) 545 endg.; Ratsdok. 13074/03.
- [6] Bundesärztekammer/Kassenärztliche Vereinigung. Mitteilungen: Saisonale Influenza, Vogelgrippe und potenzielle Influenzapandemie Empfehlungen zum Einsatz insbesondere von antiviralen Arzneimitteln und Impfungen. Unter Mitwirkung einer Arbeitsgruppe der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Deutsches Ärzteblatt 2005;102;49 vom 9. Dezember 2005.

## **9 Internes Krankenhausmanagement**

Während einer Influenzapandemie muss mit einer plötzlichen Zunahme von stationärbehandlungspflichtigen Patienten gerechnet werden. Diese sind zum Schutz der anderen Patienten zudem räumlich getrennt unterzubringen. Um die begrenzten Kapazitäten bestmöglich zu nutzen, ist primär eine ambulante Betreuung Erkrankter anzustreben. Voraussetzungen dafür sind allerdings ein unkomplizierter Krankheitsverlauf sowie ein funktionierendes Versorgungssystem (hausärztliche Versorgung, Familie, ggf. ambulante Pflegedienste). Die Verbreitung von Entscheidungskriterien/-hilfen für das Aufsuchen eines Arztes bzw. eines Krankenhauses über die Massenmedien kann sinnvoll sein.

Kommende Influenzapandemien treffen auf eine Krankenhauslandschaft, die durch das ab 2004 eingeführte System der Fallkostenpauschalen (DRG) und den Abbau von Krankenhausbetten erheblichen Veränderungen unterworfen ist. Im Bedarfsfall müssen deshalb in der Pandemie Betten freigelenkt werden. Dies erfordert im Vorfeld eine klare Planung und Festlegung flächendeckend verfügbarer Krankenhausbetten und Rekrutierungsstrukturen für Behandlungskapazitäten. Hierfür ist ein Alarmplan notwendig, der sich an bereits bestehende Alarmpläne (z. B. Seuchenalarmpläne, Pockenalarmplan) anlehnen sollte.

Neben den strukturellen Überlegungen (geeignete räumliche und personelle Behandlungskapazitäten) müssen für den Pandemiefall auch die

- notwendige sächliche Ausstattung und die Vorhaltung von Medikamenten,
- das Personalmanagement (z. B. Zuordnung des Personals zu den verschiedenen betroffenen/nicht betroffenen Bereichen; Vertretungspläne; Behandlung/Freistellung infizierten Personals),
- Aspekte der Infektions- und Krankenhaushygiene einschließlich entsprechender Schulungen und
- Besucherregelungen

im Vorfeld geplant und entsprechende Maßnahmen vorbereitet werden.

### **9.1 Epidemiologie (prognostizierte stationäre Fallzahlen)**

Nach Modellrechnungen des RKI könnte es bei Annahme einer nur moderaten Pandemie (i.e. ähnlich wie 1957 oder 1968) und einer Erkrankungsrate von 30 %,

ohne jegliche Intervention, zu 370.000 - 430.000 zusätzlichen Krankenhauseinweisungen kommen, die innerhalb von etwa acht Wochen versorgt werden müssten (Ergebnisermittlung mittels der Software FluAid (s. Kap. 2.6) bzw. FluSurge; CDC, Atlanta). Selbst wenn eine antivirale Therapie für alle Erkrankten zur Verfügung stünde, diese mit ca. 50 % Reduktion der Krankenhauseinweisungen ähnlich gut wirksam wäre wie bei der saisonalen Influenza (s. Kap. 7.1.3.1) und auch bei allen Patienten rechtzeitig (d. h. innerhalb von 48 Stunden) zur Anwendung käme, müsste noch mit etwa 185.000 - 215.000 Krankenhauseinweisungen gerechnet werden. Bei etwa 13 Millionen Erkrankten, die einen Arzt aufsuchen, entspräche das einem Anteil von etwa 3 % der Patienten, die in ein Krankenhaus eingewiesen würden.

Sollte die Erkrankungsrate höher sein oder das Virus eine höhere Virulenz haben, können jedoch auch deutlich höhere stationäre Fallzahlen auftreten. Krankenhäuser sollten in ihren Planungen einen Puffer von 20 - 30 % einbeziehen. Bei einer angenommenen Verweildauer auf Normalstation von 5 Tagen und einer Pandemiedauer von etwa 8 Wochen ergäbe sich für Deutschland, dass pro Woche bis zu 62.000 Patienten auf Nicht-Intensivstationen und bis zu 17.800 Patienten auf Intensivstationen zu behandeln wären (s. Tab. 6). Weitere Einzelheiten zu den Berechnungen finden sich im technischen Anhang.

**Tab. 6:** Schätzungen zur Auswirkung einer moderaten Pandemie mit 30%iger Erkrankungsrate auf das Krankenhauswesen in der deutschen Gesamtbevölkerung (2004) und pro 100.000 Bevölkerung. Berechnungsgrundlage ist FluSurge (CDC; Atlanta, USA), die Gesamtzahl der Krankenhauseinweisungen weicht von den Angaben in Kap. 2.6 etwas ab. Annahmen: fünftägige Verweildauer auf Normalstation und 10-tägige Verweildauer auf Intensivstation; keine Impfung, keine Therapie. Wo=Woche.

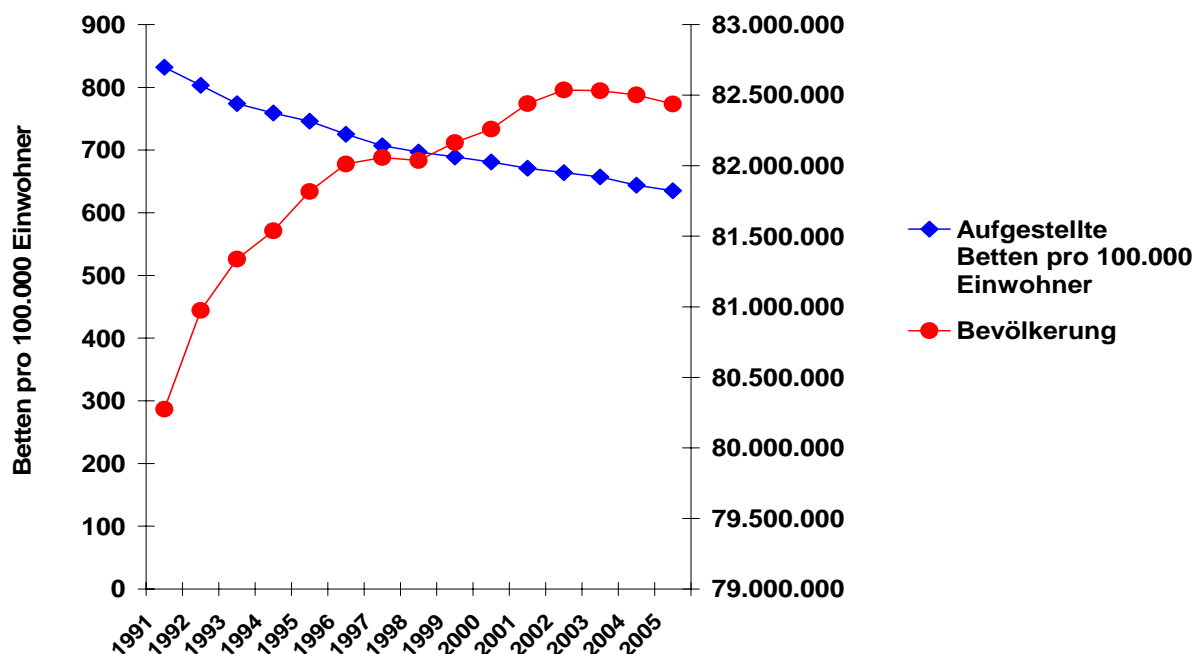
	Wo 1	Wo 2	Wo 3	Wo 4	Wo 5	Wo 6	Wo 7	Wo 8
(1) Krankenhaus-Einweisungen pro Woche	26.000	44.000	64.000	82.000	82.000	64.000	44.000	26.000
- pro 100.000 Bevölkerung	32	53	78	99	99	78	53	32
(2) Maximale Bettenbelegung mit Pandemiepatienten während der Woche*	19.000	32.000	47.000	60.000	62.000	54.000	42.000	28.000
- pro 100.000 Bevölkerung	23	39	57	73	75	66	51	34

	Wo 1	Wo 2	Wo 3	Wo 4	Wo 5	Wo 6	Wo 7	Wo 8
(3) Maximale Bettenbelegung auf Intensivstationen während der Woche	4.000	7.900	12.900	16.800	17.800	17.800	13.800	9.900
- pro 100.000 Bevölkerung	4,9	9,6	15,6	20,4	21,6	21,6	16,7	12,0
(4) Maximale Zahl beatmeter Pandemiepatienten während der Woche	2.000	4.000	5.900	7.900	8.900	8.900	6.900	4.900
- pro 100.000 Bevölkerung	2,4	4,9	7,2	9,6	10,8	10,8	8,4	5,9

\* Die in der Tabelle genannten „maximalen“ Werte geben den Höchstwert an, der an einem der Tage in der jeweiligen Woche erreicht wird.

## 9.2 Stationäre Behandlungskapazitäten

Die Zahl der Krankenhausbetten in Deutschland betrug im Jahr 2005 nach den vorläufigen Ergebnissen des Statistischen Bundesamtes mit 523.567 über 7700 Betten weniger als 2004 [1]. Ca. 4 % der aufgestellten Betten sind Intensivbetten [2].



**Abb. 4:** Entwicklung der Zahl der aufgestellten Krankenhausbetten und der Bevölkerung in Deutschland, 1991-2005

Um rasch die erforderlichen Bettenkapazitäten verfügbar zu haben, ist es im Vorfeld notwendig, je kommunaler Gebietskörperschaft (z. B. Landkreis; ggf. Amtsarztzuständigkeit) entweder ein Erstversorgungs Krankenhaus oder die Krankenhäuser zu definieren, die an der Krankenversorgung im Pandemiefall beteiligt sind. In einzelnen Ländern (insbesondere Flächenländern) kann es notwendig sein, alle Krankenhäuser in die Krankenversorgung im Pandemiefall einzubinden. Entschließt man sich für das Konzept der Erstversorgungs Krankenhäuser, sollte dies kein Klinikum der Maximalversorgung sein, da diese kaum über ausreichend freilegbare Bettenkapazitäten verfügen. Empfohlen wird die Auswahl einer Klinik der Schwerpunktversorgung der öffentlichen Hand.

Die ausgewählten Kliniken sollten über folgende Ausstattungsmerkmale verfügen:

- zum Schutz anderer Patienten, räumlich getrennter Bereich zur Versorgung der Pandemie-bedingten Patienten,
- zentrale Sauerstoffversorgung (Versorgung mittels Sauerstoffflaschen nur in Ausnahmefällen),
- geeignete Beatmungsplätze,
- Möglichkeiten zur Maskenbeatmung,
- Vorhaltung der üblichen intensivmedizinischen Ausstattung (z. B. Katheter, Infusomaten, Arzneimittel, Infusionslösungen)
- Möglichkeit der Dialysebehandlung (CVVH, Hämodialyse),
- Pädiatrische Abteilung; Pädiater (vor Ort, konsiliarisch).

Alle an der Krankenversorgung im Pandemiefall beteiligten Krankenhäuser benötigen zum Arbeitsschutz und der Patientenversorgung einen Vorrat an:

- persönlicher Schutzausrüstung (geeignetem Atemschutz) (s. unten),
- antiviralen Arzneimitteln,
- Antibiotika zur Behandlung sekundärer bakterieller Infektionen.

In Zusammenarbeit mit den örtlich zuständigen Gesundheitsbehörden treffen die Krankenhäuser folgende vorbereitende Festlegungen:

- Etablierung eines Pandemiestabes (Klinikum, RP, ÖGD, Seuchenreferent),
- Definition kurzfristig verfügbarer Bettenkapazitäten,
- Erstellung eines Notfallplanes für die zentrale Notaufnahme (einschließlich Angaben/Kriterien zur Triage; definierte Aufnahmekriterien (vgl. Kap. 9.1.3).

Der technische Anhang des Pandemieplans enthält eine Checkliste zur Vorbereitung von Krankenhäusern für eine Influenza-Pandemie.

Grundsätzlich sollten stationär zu behandelnde Patienten nur in Kliniken eingewiesen werden; die Nutzung von nichtmedizinischen Einrichtungen (Turnhallen, Hotels, BW-Kasernen) wird nicht empfohlen. Nicht stationär Behandlungspflichtige werden ambulant versorgt (vgl. Kap. 8.3).

### **9.3 Ablaufplan im Krankenhaus**

#### **9.3.1 Stationäre Aufnahme**

Zentraler Anlaufpunkt im Krankenhaus ist die (für Patienten mit Influenzaverdacht räumlich abtrennbare) zentrale Notaufnahme mit geschultem und entsprechend geschütztem Personal. In der Notaufnahme wird von erfahrenen Ärzten eine Triage vorgenommen. Für die stationäre Aufnahme werden einheitliche „Triagekriterien“ vorgeschlagen (Verdacht, Fall, Aufnahme, Intensivbehandlung, Entlassung):

Aufnahme-Indikationen sind z. B:

Patient mit Influenza-typischen Symptomen (plötzlicher Beginn, Körpertemperatur > 38,5 °C, Husten, Kopf- und/oder Gliederschmerzen) und zusätzlich eine der folgenden Gegebenheiten:

- Medizinische Aufnahme-Indikation:

- Pneumonie
  - instabile Vitalparameter (Blutdruck, Puls, Atemfrequenz, Bewusstseinslage etc.) oder
  - chron. Herz-Kreislauf-/Lungenerkrankung oder Immunschwäche: z. B. immunsuppressive Erkrankung, onkologische Grunderkrankung, COPD.
- spezielle Indikationen:
  - Patient/-in mit Rhabdomyolyse/ Myoglobinurie, Gefahr des akuten Nierenversagens
  - Patient/-in mit Myokarditis/ Perikarditis
  - Patient/-in mit Enzephalitis, Myelitis, Guillain-Barre-Syndrom.

- Soziale Aufnahme-Indikation:

- Kompetente häusliche Versorgung nicht gewährleistet



Zur Vermeidung der Weiterverbreitung der Infektion innerhalb des Krankenhauses sollten Aufnahme und Behandlung der pandemiebedingten Patienten von anderen Bereichen räumlich getrennt erfolgen. Ein Flussdiagramm als Hilfe für die Planung des stationären Managements von Influenza-Verdachtsfällen bei gehäuftem Auftreten zu Beginn einer Pandemie findet sich im technischen Anhang des Pandemieplans. Die Patientenbefragung und Befunderhebung sollte standardisiert erfolgen.

Für die Nutzung zentraler diagnostischer Bereiche (z. B. Röntgen), kann eine zeitliche Trennung der Untersuchung von Pandemiepatienten und nicht von der Influenza betroffener Patienten sinnvoll sein. Auf die Notwendigkeit von Besuchsregelungen während der Pandemie wird ausdrücklich hingewiesen.

### **9.3.2 Behandlung von Sekundärerkrankungen**

Für die Behandlung von bakteriellen Sekundärerkrankungen (Pneumonie, Sinusitis, Otitis) eignen sich prinzipiell folgende Antibiotika:

- Neuere Makrolide,
- Amoxicillin,
- Doxycyclin,
- orale Cephalosporine.

Dies gilt für Patienten ohne Lungenvorerkrankungen. Bei Patienten mit pulmonalen Risiken (z. B. COPD, Asthma bronchiale, strukturelle Lungenerkrankungen) erweitert sich das mögliche Erregerspektrum in den gramnegativen Bereich, was therapeutisch zu berücksichtigen ist (z. B: Moxifloxacin, Amoxicillin plus Beta-Laktamaseinhibitor).

**Tab. 7:** Antibiotika zur Behandlung von Sekundärinfektionen, Dosierung und Therapiedauer

Substanzen	Dosierung (pro Tag)	Therapiedauer
Mittel der Wahl:		
Aminopenicillin <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amoxicillin</li> </ul>	≥ 70 kg: 3 x 1 g oral < 70 kg: 3 x 0,75 g oral	7-10 Tage
Alternativen:		
Makrolid <ul style="list-style-type: none"> <li>• Azithromycin</li> <li>• Clarithromycin</li> <li>• Roxithromycin</li> </ul>	1 x 500 mg oral 2 x 500 mg oral 3 Tage, anschl. 2 x 250 mg 1 x 300 mg oral	3 Tage 7-10 Tage 7-10 Tage
oder		
Tetracyclin <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doxycyclin</li> </ul>	1 x 200 mg oral initial, ≥ 70 kg: 1 x 200 mg < 70 kg: 1 x 100 mg	7-10 Tage

Vertreter der Betalaktam- und Makrolidantibiotika sowie Doxycyclin können bei Bedarf auch parenteral appliziert werden.

Häufige Erreger der sekundären bakteriellen Pneumonie bei einer saisonalen Influenza sind Pneumokokken und *S. aureus*. Die aktuelle Resistenzlage für beide Erreger ist bei therapeutischen Entscheidungen zu berücksichtigen (Makrolid- und Penicillinresistenz bei Pneumokokken, letztere insbesondere bei importierten Infektionen; MRSA und ca-MRSA). Die Behandlung der Influenza und bakterieller Komplikationen soll nach Leitlinien etabliert sein [3].

#### 9.4 Personal

Hinsichtlich des Arbeitsschutzes wird auf den Beschluss des Ausschusses für Biologische Arbeitsstoffe (ABAS 609) „Arbeitsschutz beim Auftreten von nicht impfpräventabler Influenza unter besonderer Berücksichtigung des Atemschutzes“ verwiesen [4].

Es wird empfohlen, dem gesamten Personal in Krankenhäusern, einschließlich des nichtmedizinischen Dienstes, jährlich die Influenzaschutzimpfung anzubieten.

Darüber hinaus wird empfohlen für den Pandemiefall einen Vorrat an Neuraminidasehemmern für das Personal anzulegen.

Im Rahmen einer Influenzapandemie ist ohne eine medikamentöse Prophylaxe mit einem Mindestausfall zu rechnen, der der Erkrankungsrate in der Gesamtbevölkerung entspricht. Es ist jedoch anzunehmen, dass sie wegen eines erhöhten berufsbedingten Risikos und evtl. familiärer Verpflichtungen deutlich höher ausfallen würde. Das Krankenhauspersonal sollte regelmäßig über die Pandemie-Vorbereitungen informiert und geschult und die Ablaufpläne jährlich überprüft werden.

Auch bei Durchführung einer umfassenden Prophylaxe mit antiviralen Arzneimitteln sollen Vertretungsregelungen, insbesondere für speziell qualifiziertes Personal vorgesehen werden.

## 9.5 Hygienemaßnahmen und Infektionskontrolle im Krankenhaus

Hinsichtlich der zu treffenden Hygienemaßnahmen wird auf die Empfehlungen des RKI zu „Hygienemaßnahmen bei Patienten mit Verdacht auf bzw. nachgewiesener Influenza“ (Stand August 2006) und auf den Beschluss des Ausschusses für Biologische Arbeitsstoffe (ABAS 609) „Arbeitsschutz beim Auftreten von nicht impfpräventabler Influenza unter besonderer Berücksichtigung des Atemschutzes“ verwiesen. Diese gelten in gleicher Weise für die Behandlung in der niedergelassenen Praxis. (s. Anhang und unter [www.rki.de](http://www.rki.de); Infektionsschutz → Krankenhaushygiene → Informationen zu ausgewählten Erregern).

## 9.6 Literatur

[1] Statistisches Bundesamt 2006. Stationäre Versorgung 1991 bis 2005. Einrichtungen, Betten und Patientenbewegung. Krankenhäuser. abrufbar unter:

[http://www.destatis.de/themen/d/thm\\_gesundheit.php](http://www.destatis.de/themen/d/thm_gesundheit.php)

[2] Statistisches Bundesamt 2006 Grunddaten der Krankenhäuser 2004 - Fachserie 12 Reihe 6.1.1 abrufbar unter:

<http://www-ec.destatis.de/csp/shop/sfg/vollanzeige.csp?ID=1017782>

- [3] Leitlinien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie, der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie und vom Kompetenzwerk CAPNETZ. 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. Erstellt am 28.6.2005. Abrufbar unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/www/awmf/II/082-001.htm>
- [4] Ausschuss für Biologische Arbeitsstoffe (ABAS). Arbeitsschutz beim Auftreten von nicht impfpräventabler Influenza unter besonderer Berücksichtigung des Atemschutzes. Beschluss Nr. 609. [http://www.baua.de/nn\\_15408/de/Themen-von-A-Z/Biologische-Arbeitsstoffe/TRBA/pdf/Beschluss-609.pdf](http://www.baua.de/nn_15408/de/Themen-von-A-Z/Biologische-Arbeitsstoffe/TRBA/pdf/Beschluss-609.pdf)

## 10 Kommunikation und Information<sup>2</sup>

### 10.1 Vorbemerkung

Im Pandemiefall sollten die von Bund und Ländern errichteten Strukturen des Krisen- und Katastrophenmanagements für Großschadenslagen für die Krisenkommunikation genutzt werden. Die Strukturen des Krisenmanagements und das phasenspezifische Vorgehen für den Bereich Kommunikation und Information sind im Teil I und II des Pandemieplans dargestellt.

Der Kommunikationsbereich umfasst sowohl die zwischenbehördliche Kommunikation als auch die Kommunikation mit der Bevölkerung im Sinne der Informationsübermittlung bzw. des Informationsaustauschs und ist unverzichtbarer Bestandteil der Lagebildentwicklung. Die zwischenbehördliche Kommunikation ist in den jeweiligen Geschäftsordnungen festgelegt. Diese müssen auf ihre „Pandemietauglichkeit“, insbesondere bei langfristiger Beanspruchung der Krisenmanagementstrukturen hin überprüft werden. Diese Kommunikation dient dem Management von Krisenlagen und gehört daher zum Bereich der **Krisenkommunikation**.

Die Kommunikation mit der Bevölkerung im Sinne einer proaktiven **Risikokommunikation** erfolgt bereits vorab und auf der Basis eines ausgearbeiteten langfristigen Kommunikationskonzepts, das im Folgenden beschrieben wird.

### 10.2 Aspekte der Risiko- und Krisenkommunikation

Die **Risikokommunikation** im Rahmen der Pandemieplanung setzt bereits in der interpandemischen Phase ein. Sie versteht sich als eine **proaktive Informationsstrategie des Bundes und der Länder** und soll - wie die Pandemieplanung selbst auch - die Bevölkerung, Interessensvertreter, die Fachöffentlichkeit, die Medien (bspw. durch frühzeitige Etablierung von Medienpartnerschaften) sowie die politischen Entscheidungsträger auf den Krisenfall „Pandemie“ vorbereiten.

---

<sup>2</sup> Bei diesem Kapitel handelt es sich um eine Kurzfassung des „Bund-Länder-Konzepts zur Risiko- und Krisenkommunikation im Rahmen der Influenza- Pandemieplanung“ (Stand 15.2.2007). Der im Konzept enthaltene detaillierte phasenspezifische Aktionsplan wurde nicht aufgenommen.

Voraussetzung ist eine **konsistente und komplementäre Kommunikation** zwischen den Akteuren des Gesundheitssystems auf allen Ebenen (kommunale, Länder- und Bundesebene, international) sowie mit allen betroffenen Ressorts (insbesondere Innen, Verkehr, Wirtschaft, Verbraucherschutz, Finanzen). Die hierzu notwendigen Abstimmungsprozesse als Teil der „Pandemieplanung“ folgen in der inter pandemischen Phase den herkömmlichen, in den entsprechenden Geschäftsordnungen der beteiligten fachlichen und politischen Behörden festgelegten Prozessen. Dies geschieht unter Einbeziehung der jeweiligen Leitungsebenen, sofern hierfür nicht gesonderte Abstimmungsgremien bestimmt worden sind.

Es muss gewährleistet werden, dass alle Entscheidungsebenen (kommunale, Länder- und Bundesebene) auf einheitliche wissenschaftliche Informationsgrundlagen Bezug nehmen. Diese Grundlagen müssen durch die jeweils zuständigen Fachbehörden aktuell und kontinuierlich bereitgestellt werden. Divergierende Fachmeinungen sind als Dissens und offene Fragen frühzeitig zu kommunizieren, um einem öffentlichen Expertenstreit im Ereignisfall vorzubeugen.

In dieser Phase verfolgt die Risikokommunikation vorrangig das Ziel, die genannten Zielgruppen hinsichtlich der Pandemie, ihrer möglichen Konsequenzen für den Staat und die Bevölkerung sowie über die Planungen von Gegenmaßnahmen und Schutzmöglichkeiten aufzuklären und zur Vorsorge anzuregen.

### **10.3 Von der Risikokommunikation zur Krisenkommunikation**

In der pandemischen Phase bzw. im Rahmen von Pandemie assoziierten Ereignissen in der inter pandemischen Phase ist von einer Krisensituation und damit verbunden einer gänzlich anders gearteten Betroffenheit und Risikowahrnehmung der Zielgruppen auszugehen. Dies kann bspw. der Fall sein, wenn ein erster Humanfall hochpathogener aviärer Influenza in Deutschland auftritt oder die WHO die Pandemiephasen 5 oder 6 erklärt.

In dieser Situation ändert sich die Zielsetzung der Kommunikation insofern, als sie zur **Krisenkommunikation** und damit zu einem wichtigen Instrument des Krisenmanagements wird. Auch und insbesondere in dieser Situation muss die Kommunikation transparent, konsistent und ehrlich sein. Die Glaubwürdigkeit ist Grundvoraussetzung dafür, dass Empfehlungen bzw. Maßnahmen von der Bevölkerung akzeptiert und befolgt werden.

In den geschilderten Situationen ist von einer stark erhöhten Inanspruchnahme der relevanten Informationsstellen auszugehen. Deshalb müssen bereits in der interpandemischen Phase sowohl die Voraussetzungen für eine **schnelle Verfügbarkeit** als auch längerfristige technische und personelle **Sicherstellung entsprechender Informationsangebote** (Bürgertelefone, Internet, Pressestellen) geschaffen werden.

Da in der Pandemie (Phase 6) davon auszugehen ist, dass Abstimmungs- und Entscheidungsprozesse nicht mehr im üblichen zeitlichen Rahmen ablaufen können, müssen gleichfalls vorab die Voraussetzungen dafür geschaffen werden, dass im Krisenfall **Informationen, Maßnahmen und Entscheidungen beschleunigt auf fachlicher und politischer Ebene abgestimmt und weiter kommuniziert** werden können. Dies beinhaltet auch die Sicherstellung der Verfügbarkeit entsprechender technischer **Kommunikationsinfrastrukturen**.

Im Krisen- bzw. Pandemiefall sind die jeweiligen Krisenstäbe aufgrund ihrer Aufgabenstellung die zentralen Stellen, die alle aktuellen Informationen zur Gesamtlage bündeln. Dadurch sind sie auch primärer Ansprechpartner und Vermittler für die Medien. Deshalb müssen sie einerseits über alle relevanten Informationen auf fachlicher und politischer Ebene verfügen und andererseits muss Art und Inhalt der Krisenkommunikation aller beteiligten Stellen mit ihnen abgestimmt sein.

Jegliches Kommunizieren, auch und insbesondere im Ereignisfall, setzt die eigene Kommunikationsfähigkeit voraus. Deshalb müssen alle an der Kommunikation beteiligten Behörden/Akteure ein internes Kommunikationskonzept entwickeln bzw. ein vorhandenes Konzept auf seine Funktionsfähigkeit für den Pandemiefall überprüfen.

#### **10.4 Risikokommunikation durch zielgruppenspezifische und modulare Informationen**

Zielsetzung der Risikokommunikation ist eine transparente und der Situation entsprechend rechtzeitige Kommunikation mit den oben genannten Zielgruppen. Bereits in der interpandemischen Phase müssen daher pandemierelevante Informationen in die Zielgruppen kommuniziert werden, da sie für eine optimale Vorbereitung auf den Ereignisfall unerlässlich sind. Dabei ist sowohl eine Gesamtsicht der Problematik als auch die modulare und komplementäre Darstellung von Einzelaspekten Teil der Informationsstrategie, da so neu auftretende

Entwicklungen gleichfalls im Rahmen einer Gesamtstrategie berücksichtigt werden können.

Ebenfalls in der interpandemischen Phase müssen Basisinformationen, Informationselemente und Schlüsselbotschaften zusammengetragen und zielgruppengerecht aufbereitet werden (bspw. Aufrufe an / Information für die Bevölkerung in Form von TV-Spots), damit sie im Pandemiefall sofort verfügbar sind. Die Information der Fachöffentlichkeit sowie der Entscheidungsträger gehört zu den Aufgaben der Krisenstäbe und der zuständigen Fachbehörden und muss in allen Phasen kontinuierlich und aktuell erfolgen.

Bei der Planung einer zielgruppengerechten Kommunikationsstrategie und deren medialer Umsetzung ist zu klären, inwiefern die Zielgruppe „Allgemeinbevölkerung“ weiter spezifiziert werden muss. Soziodemographische oder ethnische Merkmale spielen bspw. eine wesentliche Rolle für das Verständnis bzw. die Inanspruchnahme von Gesundheitsinformationen. Es muss auch geklärt werden, ab welcher Populationsgröße die Informationen in den entsprechenden Fremdsprachen bereitgestellt werden sollten. In Anlehnung an das Vorgehen bei der Erarbeitung des Pockenrahmenplans<sup>3</sup> erscheint es sinnvoll, auf Bundesebene eine Populationsgröße von 100.000 Einwohnern als Grenzwert anzusetzen, ab dem die Informationen in den entsprechenden Fremdsprachen bereitgestellt werden sollten. Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes betrifft dies derzeit folgende Sprachen: Bulgarisch, Englisch, Französisch, Italienisch, Polnisch, Rumänisch, Russisch, Serbokroatisch, Spanisch, Tschechisch und Türkisch. Sollte im Verlauf der Pandemie die Übersetzung in alle Sprachen nicht mehr gewährleistet werden können, sind hier Einschränkungen vorzunehmen. Wegen der Größe der fremdsprachigen Populationen und soziokulturellen Besonderheiten bleibt die Übersetzung in das Türkische und Russische unabweisbar.

Bei Bundesländern mit einer Bundesgrenze zu einem Staat, in dem eine andere als die bereits aufgeführten Sprachen gesprochen wird (z. B. Dänisch, Niederländisch) oder bei Städten mit einer großen fremdsprachigen Gemeinde (z. B. Arabisch, Chinesisch, Japanisch, Koreanisch, Vietnamesisch, Portugiesisch) liegt es im Ermessen der Bundesländer bzw. Kommunen, die Informationen in weitere Sprachen zu übersetzen.

---

<sup>3</sup> „Bund-Länder-Rahmenkonzept zu notwendigen fachlichen Vorbereitungen und Maßnahmen zur Seuchenbekämpfung nach bioterroristischen Anschlägen: Teil Pocken“



In allen WHO-Pandemiephasen ist bei besonderen, pandemielevanten Ereignissen von großem bis erheblichen Interesse seitens der Zielgruppen auszugehen. Ein gesteigertes Medieninteresse und eine erhöhte Risikowahrnehmung in der Bevölkerung werden den Schwerpunkt auf eine Krisenkommunikation verlagern.

Der von der WHO vorgegebene 6-stufige Phasenplan ist modelltypisch, er kann deswegen nicht allen realen Verläufen des Pandemiegeschehens gerecht werden. Deshalb ist auf Anpassungsfähigkeit und besondere Bedarfslagen zu achten. Keinesfalls kann geschlossen werden, dass sich das reale Risiko oder die Risikowahrnehmung in der Bevölkerung analog zu der durch das Modell suggerierten linearen Pandemieentwicklung entwickelt.

So können kurzfristig und unter Missachtung des linearen Ablaufs bestimmte interpandemische Ereignisse, wie bspw. der erste humane Fall von hochpathogener aviärer Influenza (HPAI) in Deutschland oder Schwierigkeiten bei der jährlichen Impfstoffherstellung, zu zeitlich begrenzten besonderen Herausforderungen an die Kommunikation führen. Die dann, wie auch in der Pandemie selbst, erforderliche Krisenkommunikation muss in Abstimmung zwischen fachlicher und politischer Ebene der Lage angepasste inhaltliche Schwerpunkte setzen.

Phase 3 stellt die wichtige Phase der Umsetzung der Planungen zur Vorbereitung auf die Phasen 4 - 6 dar. In Phase 4 ist aus kommunikationsstrategischer Sicht bereits mit besonderen Anforderungen im Sinne der Krisenkommunikation zu rechnen. In Phase 5 werden der Umfang der Risikokommunikation und die aktive Inanspruchnahme von Kommunikationsangeboten weiter steigen, auch wenn prinzipiell eine Rückkehr zur Phase 3 und eine Beruhigung der Lage möglich ist. In Phase 6 werden die Kommunikationsmaßnahmen aus Phase 5 fortgeführt. Neben gesundheitlichen Aspekten werden regionale Ausprägungen der pandemischen Entwicklung sowie wirtschaftliche und soziale Konsequenzen der Pandemie unmittelbarer Betroffenheit in der Bevölkerung hervorrufen und die Krisen- und Risikokommunikation in diesem Sinne beeinflussen.

Zur Vorbereitung der Presse- und Öffentlichkeitsarbeit und der Abschätzung des organisatorischen, personellen und materiellen Bedarfs zum Aufbau eines pandemiespezifischen Informationssystems wurden Checklisten erstellt, die dem Anhang des Pandemieplans zu entnehmen sind.

## Abkürzungsverzeichnis

AOLG	Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesgesundheitsbehörden der Bundesländer
ABAS	Ausschuss für biologische Arbeitsstoffe
AGI	Arbeitsgemeinschaft Influenza
ADT	Abrechnungsdatenträger
AGS	Bund-Länder-Arbeitsgruppe Seuchenschutz
AMG	Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz)
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
API	Active Pharmaceutical Ingredient
ARE	Akute respiratorische Erkrankung
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
BBK	Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Bundesministerium des Innern
BMVBS	Bundesministerium für Verkehr, Bau- und Stadtentwicklung
BZgA	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
CDC	Centers for Disease Control
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
COPD	chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstructive Lungenerkrankung)
DG	Directorate-General
DGK	Deutsches Grünes Kreuz
DRG	Diagnosis related groups
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
EISS	European Influenza Surveillance Scheme
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
FAQ	Frequently Asked Questions
FFP	partikelfiltrierende Atemschutzmaske (face filtering piece)
FLI	Friedrich-Loeffler-Institut, Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit
FSI	Forschungs-Sofortprogramm Influenza
G8	die Gruppe der acht führenden Industrieländer
GEIG	Groupe d'Étude et d'Information sur la Grippe
GG	Grundgesetz für die Bundesrepublik Deutschland

GMK	Gesundheitsministerkonferenz
GSK	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
HPAI	high pathogenic avian influenza (hochpathogene aviäre Influenza)
IATA	International Air Transport Association
ICD	International Classification of Diseases
ICPC	International Classification of Primary Care
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IGV	Internationale Gesundheitsvorschriften
IHR	International Health Regulations
ILI	Influenza-like illness
IntMinKoGr	Interministerielle Koordinierungsgruppe
KiTas	Kindertagesstätten
KV	Kassenärztliche Vereinigung
LÖGD	Landesinstitut für den öffentlichen Gesundheitsdienst
LPAI	low pathogenic avian influenza virus (niedrig pathogene aviäre Influenza)
Novartis	Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH & Co. KG
NRZ	Nationales Referenzzentrum
ÖGD	Öffentlicher Gesundheitsdienst
PCR	Polymerase chain reaction
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PSA	Persönliche Schutzausrüstung
RO	Basisreproduktionszahl
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	ribonucleic acid, Ribonukleinsäure
SARS	Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom
SOP	Standard Operating Procedure (Standardarbeitsanweisung)
STIKO	Ständige Impfkommission
TAP	targeted antiviral prophylaxis (gezielte antivirale Prophylaxe)
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
WHO	Weltgesundheitsorganisation

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

### Abbildungen:

- Abb. 1:** Fiktives Beispiel eines Reassortments von Influenzaviren durch Doppelinfektion eines Schweins
- Abb. 2:** Darstellung der möglichen Auswirkungen einer Influenzapandemie mit 30%iger Erkrankungsrate auf die Bevölkerung Deutschlands bezüglich der zu erwartenden Anzahl und kumulativen Inzidenz von Arztkonsultationen, Hospitalisierungen und Toten in % der Bevölkerung. Die Berechnungen basieren auf den Daten der Pandemien 1957 und 1968 (FluAid, CDC, Atlanta, USA), mögliche abschwächende Effekte von Interventionen werden nicht einbezogen. Verwendet wurde die deutsche Bevölkerungsverteilung von 2004.
- Abb. 3:** Links: Effekt von Oseltamivirtherapie auf virale Titer in der nasalen Lavage von mit A/H1N1 experimentell infizierten Probanden [14]. Rechts: Mediane virale Titer in nasalen Abstrichen bei natürlicherweise Influenza-infizierten Kindern [15].
- Abb. 4:** Entwicklung der Zahl der aufgestellten Krankenhausbetten und der Bevölkerung in Deutschland, 1991-2005

### Tabellen:

- Tab. 1:** Anzahl und kumulative Inzidenz der Arztkonsultationen, Hospitalisierungen und Todesfälle infolge einer Pandemie bei einer Erkrankungsrate von 15 %, 30 % und 50 %, ohne Einbezug abschwächender Effekte von Interventionen. Verwendet wurde die deutsche Bevölkerungsverteilung von 2004.
- Tab. 2:** Zu erfassende Parameter zu Beginn einer Pandemiewelle und mögliche Studienansätze

- Tab. 3:** Mögliche Prioritätensetzung von Impfungen bei verschiedenen Alters- und Risikogruppen unter Einbezug dreier Kriterien (Risiko für tödlichen Ausgang, Anzahl an Toten, wirtschaftlicher Nutzen) modifiziert nach Meltzer et al. 1999
- Tab. 4:** Therapeutische Wirksamkeit antiviraler Stoffe in der saisonalen Influenza
- Tab. 5:** Prophylaktische Wirksamkeit antiviraler Stoffe in der saisonalen Influenza
- Tab. 6:** Schätzungen zur Auswirkung einer moderaten Pandemie mit 30%iger Erkrankungsrate auf das Krankenhauswesen in der deutschen Gesamtbevölkerung (2004) und pro 100.000 Bevölkerung. Berechnungsgrundlage ist FluSurge (CDC; Atlanta, USA), die Gesamtzahl der Krankenhauseinweisungen weicht von den Angaben in Kap. 2.6 etwas ab. Annahmen: fünftägige Verweildauer auf Normalstation und 10-tägige Verweildauer auf Intensivstation; keine Impfung, keine Therapie. Wo=Woche.
- Tab. 7:** Antibiotika zur Behandlung von Sekundärinfektionen, Dosierung und Therapiedauer

## Literaturverzeichnis

American Academy of Pediatrics. Policy statement. Reduction of the influenza burden in children. Pediatrics 2002;110(6):1246-52.

Aoki F, Macleod M, Paggiaro P, Carewitz O, El Sawy A, Wat C, Griffiths M, Waalberg E, Ward P. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. JAC 2003;51:123-29.

Ausschuss für Biologische Arbeitsstoffe (ABAS). Arbeitsschutz beim Auftreten von nicht impfpräventabler Influenza unter besonderer Berücksichtigung des Atemschutzes. Beschluss Nr. 609.

[http://www.baua.de/nn\\_15408/de/Themen-von-A-Z/Biologische-Arbeitsstoffe/TRBA/pdf/Beschluss-609.pdf](http://www.baua.de/nn_15408/de/Themen-von-A-Z/Biologische-Arbeitsstoffe/TRBA/pdf/Beschluss-609.pdf)

Bundesrat Drucksache 719/03 vom 7.10.03. Unterrichtung durch die Bundesregierung: Mitteilung der Kommission der Europäischen Gemeinschaft an den Rat zur Revision der internationalen Gesundheitsvorschriften im Rahmen der Weltgesundheitsorganisation KOM 2003 545 endg.; Ratsdok. 13074/03.

Bosman A, Meijer A, Koopmans M. Final analysis of Netherlands avian influenza outbreaks reveals much higher levels of transmission to humans than previously thought. Euro Surveill. 2005 Jan 6;10(1)

Bright RA, Medina MJ, Xu X, Perez-Oronoz G, Wallis TR, Davis XM, Povinelli L, Cox NJ, Klimov AI. Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern. Lancet. 2005;366(9492):1175-81.

Bright RA, Shay DK, Shu B, Cox NJ, Klimov AI. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005-2006 influenza season in the United States. JAMA. 2006;295(8):891-4.

Bundesärztekammer/Kassenärztliche Vereinigung. Mitteilungen: Saisonale Influenza, Vogelgrippe und potenzielle Influenzapandemie Empfehlungen zum Einsatz insbesondere von antiviralen Arzneimitteln und Impfungen. Unter Mitwirkung einer Arbeitsgruppe der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Deutsches Ärzteblatt 2005;102;49 vom 9. Dezember 2005

## Nationaler Pandemieplan Teil III, Stand: Mai 2007

Carr J, Ives J, Kelly L et al. Influenza virus carrying neuraminidase with reduced sensitivity to oseltamivir carboxylate has altered properties in vitro and is compromised for infectivity and replicase ability in vivo. *Antiviral Res* 2002;54:79-88.

Carr J, Roberts N, Herlocher L. Further study of the transmission in ferrets of influenza A/H1N1 virus carrying a H274Y neuraminidase mutation for Tamiflu®, oseltamivir phosphate; Roche Research Report 1008171 2002.

CDC Health Alert, verfügbar unter <http://www.cdc.gov/flu/han011406.htm>, zuletzt aufgerufen:8.11.2006

Centers for Disease Control and Prevention (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(5):97-100.

Cooper J, Sutton A, Keith R, Wailoo A, Turner D. 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.

Couch R. Prevention and treatment of Influenza. *NEJM* 2000;343:1778-87.

Cox N, Tamblin SE, Tam T. Influenza pandemic planning. *Vaccine* 2003;21:1801-03.

de Jong MD, Tran TT, Truong HK, Vo MH, Smith GJ, Nguyen VC, Bach VC, Phan TQ, Do QH, Guan Y, Peiris JS, Tran TH, Farrar J. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med.* 2005;353(25):2667-72.

Eichner M, Schwehm M, Duerr H-P, Brockmann SO; The influenza pandemic preparedness planning tool Influsim; *BMC Inf Dis* 2007;7:17;doi:10.1186/1471-2334-7-17

EMA, CPMP. Guideline on dossier structure and content for pandemic influenza vaccine marketing authorisation application. April 2004

s. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/cpwp/16604207en.pdf>

Guideline on submission of marketing authorisation applications for pandemic influenza vaccines through the centralised procedure. April 2004

s. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/vwp/498603en.pdf>

[EMA/CHMP/VEG/193031/04](#) Core SPC for Pandemic Influenza Vaccines (CHMP Adopted June 2005)

[EMEA/CHMP/WP/263499/06](http://www.emea.europa.eu/index/indexh1.htm) Guideline on dossier structure and content of Marketing Authorisation applications for Influenza vaccines with avian strains with a pandemic potential for use outside of the core dossier context - Released for consultation July 2006, <http://www.emea.europa.eu/index/indexh1.htm>

Ferguson NM, Cummings DAT, Fraser C, Cajka JC, Cooley PC, Burke DS. Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature* 2006; 442(27): 448-452.

Ferguson NM, Cummings DAT, Cauchemez S, Fraser C, Riley S, Meeyai A, Iamsrihtaworn S, Burke DS. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature* 2005; 437:209-214.

FluAid, Centers for Disease Control, USA ; [www2a.cdc.gov/od/fluaid/](http://www2a.cdc.gov/od/fluaid/)

Fock R, Bergmann H, Bußmann H, Fell G, Finke E-J, Koch U, Niedrig M, Peters M, Scholz D, Wirtz A. Management und Kontrolle einer Influenzapandemie. Konzeptionelle Überlegungen für einen deutschen Pandemieplan. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2001;44:969-80.

Gani R, Hughes H, Fleming D, Griffin T, Medlock J, Leach S. Potential impact of antiviral drug use during influenza pandemic. *Emerg Infect Dis.* 2005 (9):1355-62.

Gensheimer KF, Meltzer MI, Postema AS, Strikas RA. Influenza pandemic preparedness. *Emerging Infectious Diseases* 2003;9 12:1645-48.

Gerdil C. The annual production cycle for influenza vaccine. *Vaccine* 2003;21(16):1776-79.

Germann T C, Kadau K, Longini I M, Macken C A. Mitigation strategies for pandemic influenza in the United States. *PNAS* 2006; 103 (15): 5935-5940.

Gillisen A, Höffken G. Early therapy with the neuraminidase inhibitor oseltamivir maximises its efficacy in influenza treatment. *Med Microbiol Immunol* 2002;191:165-68.

Glaser CA, Gilliam S, Thompson WW, Dassey DE, Waterman SH, Saruwatari M, Shapiro S, Fukuda K. Medical care capacity for influenza outbreaks, Los Angeles. *Emerging Infectious Diseases* 2002;8 6 :569-74.

Glezen PW. Emerging infections: pandemic influenza. *Epidemiologic Reviews* 1996;18 (1):64-76.



- Govorkova E, Leneva I, Goloubeva O, Bush K, Webster R: Comparison of efficacies of RWJ-270201, Zanamivir and Oseltamivir against H5N1, H9N2 and other avian Influenza viruses. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 ;45:2723-32.
- Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Annals Internal Medicine* 1995;123:518-27.
- Halloran ME, Hayden FG, Yang Y, Longini IM Jr, Monto AS. Antiviral effects on influenza viral transmission and pathogenicity: observations from household-based trials. *Am J Epidemiol.* 2007 Jan 15;165(2):212-21.
- Hannoun C, Megas F, Piercy J. Immunogenicity and protective efficacy of influenza vaccination. *Virus Res* 2004;103:133-138.
- Hayden G, Altmar R, Schilling M, Johnson C, Poretz D, Paar D, Huson L, Ward P, Mills R. Use of the selective oral Neuraminidase Inhibitor Oseltamivir to prevent Influenza. *NEJM* 1999;341:1336-43.
- Hayden G, Gubareva L, Monto A, Klein C, Elliott J, Hammond J, Sharp S, Ossi M. Inhaled zanamivir for the prevention of Influenza in families. *NEJM* 2000;343:1282-89.
- Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, Lanno R, Hughes C, Small I, Dutkowski R, Ward P, Carr J. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis.* 2004;189(3):440-9.
- Hayden FG, Hall WJ, Douglas RG Jr. Therapeutic effects of aerosolized amantadine in naturally acquired infection due to influenza A virus. *J Infect Dis.* 1980 141(5):535-42.
- Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS, Lobo M, Betts RF, Miller M, Kinnersley N, Mills RG, Ward P, Straus SE. Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomized controlled trials for prevention and treatment. *JAMA.* 1999;282(13):1240-6.
- Herlocher ML, Carr J, Ives J, Elias S, Truscon R, Roberts N, Monto AS. Influenza virus carrying an R292K mutation in the neuraminidase gene is not transmitted in ferrets. *Antiviral Res.* 2002;54(2):99-111.

- Herlocher ML, Truscon R, Elias S, Yen HL, Roberts NA, Ohmit SE, Monto AS. Influenza viruses resistant to the antiviral drug oseltamivir: transmission studies in ferrets. *J Infect Dis.* 2004;190(9):1627-30.
- Hilleman MR. Realities and enigmas of human influenza: pathogenesis, epidemiology and control. *Vaccine* 2002;20:3068-87.
- Hobson D, Curry RL, Beare AS, et al. The role of serum haemagglutination-inhibiting antibody in protection against challenge infection with influenza A2 and B viruses. *J Hyg Camb* 1972;70:767-777.
- Hollingsworth TD, Ferguson NM, Anderson RM. Will travel restrictions control the international spread of pandemic influenza? *Nature Medicine* 2006;12:497 - 499.
- Housworth W, Spoon MM. The age distribution of excess mortality during A2 Hong Kong influenza epidemics compared with earlier A2 outbreaks. *Am J Epidemiol* 1971;94:348-50.
- Ives J, Carr, J, Mendel D, et al. The H274Y mutation in the influenza A/H1N1 neuraminidase active site following oseltamivir phosphate treatment leave virus severely compromised both in vivo and in vitro. *Antiviral Res* 2002;55:307-17.
- Jefferson TO, Demicheli V, Deeks JJ, Rivetti D: Amantadine and rimantadine for preventing and treating influenza A in adults *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD001169.
- Kaiser L, Wat C, Mills, T, Mahoney P, Ward, P, Hayden F. Impact of Oseltamivir Treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalisations. *Arch Intern Med* 2003;163:1667-71.
- Kemble G, Greenberg H. Novel generations of influenza vaccines. *Vaccine* 2002;20:3068-87.
- Keyser LA, Karl M, Nafziger AN, Bertino JS: Comparison of central nervous system adverse effects of amantadine and rimantadine used as sequential prophylaxis of Influenza A in elderly nursing home patients. *Arch Intern* 2000 ;160:1485-58.
- Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, Shiraiishi K, Kawakami C, Kimura K, Hayden F, Sugaya N, Kawaoka Y. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet* 2004;364:759-65.

Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut:  
Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention. Elsevier, Urban und Fischer  
Verlag München Jena (Dezember 2003).

Le QM, Kiso M, Someya K, Sakai YT, Nguyen TH, Nguyen KH, Pham ND, Nguyen HH,  
Yamada S, Muramoto Y, Horimoto T, Takada A, Goto H, Suzuki T, Suzuki Y, Kawaoka Y.  
Avian flu: isolation of drug-resistant H5N1 virus. Nature. 2005 ;437(7062):1108.

Leitlinien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, der Deutschen Gesellschaft für  
Pneumologie, der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie und vom Kompetenzwerk  
CAPNETZ. 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. Erstellt am  
28.6.2005. Abrufbar unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/www/awmf/II/082-001.htm>

Leneva IA, Roberts N, Govorkova EA, Goloubeva OG, Webster RG. The neuraminidase  
inhibitor GS4104 (oseltamivir phosphate) is efficacious against A/Hong Kong/156/97  
(H5N1) and A/Hong Kong/1074/99 (H9N2) influenza viruses. Antiviral Res.  
2000;48(2):101-15.

Longini IM, Nizam A, Xu, S, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, Cummings, DAT, Halloran  
ME. Containing pandemic influenza at the source. Science 2005; 309:1083-1087

Luk; CID 2001; Mortality during the 1918 Influenza Pandemic; CID 2001;33:1375-8.

Meltzer MI, Cox NJ, Fukuda K. The economic impact of pandemic influenza in the United  
States: priorities for intervention. Emerging Infectious Diseases 1999;5 5:659-72.

Merten M. Krankenhäuser. Anhaltender Bettenabbau. Deutsches Ärzteblatt 2003;100  
(6):257-59.

Monto A, Webster A, Keene O. Randomised, placebo-controlled studies of inhaled zanamivir  
in the treatment of influenza A and B: pooled efficacy analysis. JAC 1999;44:23-29.

Monto AS. Vaccines and antiviral drugs in pandemic preparedness. Emerg Infect Dis [serial  
on the Internet]. 2006 Jan [date cited]. Available from  
<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol12no01/05-1068.htm>

## Nationaler Pandemieplan Teil III, Stand: Mai 2007

Monto A. The role of antivirals in the control of influenza. *Vaccine* 2003;21:1796-1800.

Monto AS, Davenport FM, Napier JA, et al. Modifications of an outbreak of influenza in Tecumseh, Michigan by vaccination of schoolchildren. *Journal of Infectious Diseases* 1970;122:16-25.

Monto AS, McKimm-Breschkin JL, Macken C, Hampson AW, Hay A, Klimov A, Tashiro M, Webster RG, Aymard M, Hayden FG, Zambon M. Detection of influenza viruses resistant to neuraminidase inhibitors in global surveillance during the first 3 years of their use. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(7):2395-402.

Moscona A. Oseltamivir resistance--disabling our influenza defenses. *N Engl J Med.* 2005;353(25):2633-6.

Mounier-Jack S, Coker R. How prepared is Europe for pandemic influenza? Analysis of national plans. *The Lancet* 2006, 367:1405-1411.

Nguyen van Tam JS, Hampson AW. The epidemiology and clinical impact of pandemic influenza. *Vaccine* 2003;21:1762-68.

Nichol KL. The efficacy, effectiveness and cost-effectiveness of inactivated influenza virus vaccines. *Vaccine* 2003;21(16):1769-75.

Nicoll A. Human H5N1 infections: so many cases – why so little knowledge? *Euro Surveill* 2006;11(5):74-75.

Nicholson KG. Human influenza. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, editors. *Textbook of influenza*. London: Blackwell Scientific Publications;1998.

Peters H, Gravenstein S, Norwood P, De Bock, V, Van Couter A, Gibbens B, Planta T, Ward P. Long-Term use of Oseltamivir for the prophylaxis of Influenza in a vaccinated frail older population. *JAGS* 2001;49:1025-31.

Puthavathana P, Auewarakul P, Charoenying PC, Sangsiriwut K, Pooruk P, Boonnak K, Khanyok R, Thawachsupa P, Kijphati R, Sawanpanyalert P. Molecular characterization of the complete genome of human influenza H5N1 virus isolates from Thailand. *J Gen Virol.* 2005;86(Pt 2):423-33.

## Nationaler Pandemieplan Teil III, Stand: Mai 2007

Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonsen L, Tashiro M: The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *NEJM* 2001; 344:889-96.

Reid AH, Janczewski TA, Lourens RM, Elliot AJ. 1918 Influenza pandemic caused by highly conserved viruses with two receptor-binding variants. *Emerging Infectious Diseases* 2003;9 10:1249-53.

Sato M, Hosoya M, Kato K, Suzuki H. Viral shedding in children with influenza virus infections treated with neuraminidase inhibitors. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(10):931-2.

Saisonberichte der Arbeitsgemeinschaft Influenza; Berlin. Verfügbar unter: [www.influenza.rki.de/agj](http://www.influenza.rki.de/agj).

Schenkel K, Buchholz U, Ammon A, Haas W. Influenza-Impfung. Aufklärungsaktion trägt erste Früchte. *Deutsches Ärzteblatt* 5. September 2003;100(36):A2274-75.

Simonsen L, Clarke MJ, Schonberger LB, Arden NH, Cox NJ, Fukuda K. Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution. *Journal of Infectious Diseases* 1998;178:53-60.

Statistisches Bundesamt 2006. Stationäre Versorgung 1991 bis 2005. Einrichtungen, Betten und Patientenbewegung. Krankenhäuser. abrufbar unter: [http://www.destatis.de/themen/d/thm\\_gesundheit.php](http://www.destatis.de/themen/d/thm_gesundheit.php)

Statistisches Bundesamt 2006 Grunddaten der Krankenhäuser 2004- Fachserie 12 Reihe 6.1.1 abrufbar unter: <http://www-ec.destatis.de/csp/shop/sfg/vollanzeige.csp?ID=1017782>

Szucs TD, Wahle K, Muller D. 2006. Grippeimpfung in Deutschland: Eine bevölkerungsbezogene Querschnittsanalyse der drei Influenzasaisons von 2002 bis 2005. *Med Klin (Munich)* 101:537-545.

Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ, Fukuda K. Influenza-associated hospitalizations in the United States. 2004;15;292(11):1333-1340.

Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, Fukuda K. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003;289(2):179-186.

## Nationaler Pandemieplan Teil III, Stand: Mai 2007

- Treanor J, Hayden F, Peters S, Barbarash R, Bettis R, Riff D, Singh S, Kinnersley N, Ward P, Mills R. Efficacy and safety of the oral Neuraminidase Inhibitor Oseltamivir in treating acute Influenza. JAMA 2000;283:1016-24.
- Tumpey TM, Garcia-Sastre A, Mikulasova A, Taubenberger JK, Swayne DE, Palese P, Basler CF. Existing antivirals are effective against influenza viruses with genes from the 1918 pandemic virus. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99(21):13849-54.
- Uphoff H., Stilianakis N. Zur Rolle von Kindern bei der Ausbreitung von Influenza. Ein Diskussionsbeitrag. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2001;44:1162-1168.
- Van Voris LP, Betts RF, Hayden FG, Christmas WA, Douglas RG Jr. Successful treatment of naturally occurring influenza A/USSR/77 H1N1. JAMA 1981;245(11):1128-31.
- Vong S, Coghlan B, Mardy S, Holl D, Seng H, Ly S, et al. Low frequency of poultry-to-human H5N1 virus transmission, southern Cambodia, 2005. Emerg Infect Dis [serial on the Internet]. 2006 Oct [date cited]. Available from <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol12no10/06-0424.htm>
- Wainright PO, Perdue ML, Brugh M, Beard CW. Amantadine resistance among hemagglutinin subtype 5 strains of avian influenza virus. Avian Dis. 1991;35(1):31-9.
- Ward P, Small I, Smith J, Suter P, Dutkowski R. Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic. J Antimicrob Chemother. 2005;55 Suppl 1:i5-i21.
- Webby JR, Webster RG. Are we ready for pandemic influenza? Science 2003;302:1519-22.
- Welliever R, Monto A, Carewitz O, Schatteman E, Hassman M, Hedrick J, Jackson H, Huson L, Ward P, Oxford J. Effectiveness of Oseltamivir in preventing Influenza in household contacts. JAMA 2001;285:748-54.
- Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, Young N, Dutkowski R, Ipe D, Mills RG, Ward P. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. Pediatr Infect Dis J. 2001;20(2):127-33.

## Nationaler Pandemieplan Teil III, Stand: Mai 2007

World Health Organization. Influenza pandemic preparedness plan. Responding to an influenza pandemic or its threat: the role of WHO and guidelines for national or regional planning. 1999.

Siehe auch: <http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/whocdscsredc991.pdf>

WHO global influenza preparedness plan. The Role of WHO and recommendations for national measures before and during pandemics“. WHO 2005. Siehe auch: [www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO\\_CDS\\_CSR\\_GIP\\_2005\\_5.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_5.pdf)

WHO consultation on priority public health interventions before and during an influenza pandemic. World Health Organisation, Geneva. 24. April 2004. Verfügbar unter: [www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/consultation/en/](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/consultation/en/)).

Zuletzt aufgerufen: 12. Juli 2005

World Health Organization. Influenza research at the human and animal interface. Report of a WHO working group. Geneva, Switzerland, September 2006. Verfügbar unter: [www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/guidelinetopics/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelinetopics/en/index.html).

Zuletzt aufgerufen: 15.11.2006.

World Health Organization. Epidemiology of WHO-confirmed human cases of avian influenza A(H5N1) infection. Wkly Epidemiol Rec. 2006;81(26):249-257.

World Health Organization. Cumulative Number of Confirmed Human cases of avian influenza A(H5N1) reported to WHO; [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/en/](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/)

Wu J T, Riley S, Fraser C, Leung G M. Reducing the impact of the next influenza pandemic using household-based public health interventions. PloS Medicine 2006; 3(9): 001-009.

Zucs P, Buchholz U, Haas W, Uphoff H. Influenza associated excess mortality in Germany, 1985-2001. Emerg Themes Epidemiol 2005;2:7.