
Inhalt

24. Jahrgang
Heft 1/2008



Univ.-Prof. Dr. Franz X. Heinz
Institut für Virologie, Medizinische Universität Wien

Vorwort

Therese Popow-Kraupp, Monika Redlberger
Klinisches Institut für Virologie, Medizinische Universität Wien

Epidemiologie der Influenzaviren in Österreich

Ch. Steininger
Abteilung für Infektiologie und Tropenmedizin,
Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien

Therapie der Influenzavirus-Infektion

[zurück zur Übersicht](#)

Vorwort

Fast jedes Jahr sind wir in der kalten Jahreszeit mit einer Grippewelle konfrontiert, die durch verschiedene Varianten des Influenza A- oder B-Virus verursacht wird und weltweit geschätzten 250.000 bis 500.000 Menschen das Leben kostet. Diese sogenannte 'Saisonale Influenza' wird durch sich ständig verändernde Varianten des Influenza-Virus verursacht, die zwar ein ähnliches Erkrankungsbild verursachen, aber eine veränderte Antigenstruktur haben. Anders als bei relativ stabilen Viren wie Mumps, Masern, Röteln, Polio, FSME, Hepatitis A oder Hepatitis B, ist diese für das Influenza-Virus typische 'Antigen-Drift' eine enorme Herausforderung für die Impfstoffhersteller. Jedes Jahr muss ein neuer Cocktail gemischt werden, von dem angenommen wird, dass er möglichst gut mit den tatsächlich in der nächsten Saison zirkulierenden Viren übereinstimmen wird.

Neben der im Wesentlichen vorhersehbaren Belastung durch die saisonalen Influenza-Epidemien wird die Welt jedoch auch durch die Möglichkeit des Entstehens eines völlig neuen Influenza-Virus und eine dadurch ausgelöste Pandemie bedroht. Die Geschichte der Influenza zeigt vor allem am Beispiel der Spanischen Grippe, dass diese Gefahr real ist und zum Tod von zig Millionen Menschen führen kann. Wie die Vergangenheit zeigt können neue Pandemie-Viren aus dem riesigen tierischen Reservoir des Influenza-Virus (vor allem bei Vögeln) generiert werden. Obwohl es ein wenig an öffentlicher Aufmerksamkeit verloren hat, ist das H5N1-Vogelinfluenza-Virus nach wie vor jener Hauptverdächtige, dem am ehesten die Rolle eines Ahnherrn für ein neues Pandemie-Virus zugetraut wird. Dieses H5N1-Virus hat weltweit bisher mindestens 357 Menschen infiziert, und mehr als die Hälfte davon sind an den Folgen der Infektion verstorben. Es handelt sich somit bereits jetzt um ein für den Menschen hochpathogenes Virus, dem allerdings glücklicherweise – zumindest vorläufig noch – die Fähigkeit fehlt, effizient von Mensch zu Mensch übertragen zu werden. Wann und ob überhaupt aus H5N1 tatsächlich ein neues Pandemie-Virus entsteht, kann niemand voraussagen. Die Gefahr wird jedenfalls ernst genommen und ist die treibende Kraft für neue technologische Entwicklungen bei Impfstoffen, antiviralen Medikamenten, neuen virologischen Analysemethoden und vorbereitenden organisatorischen Maßnahmen im öffentlichen Gesundheitssystem (Pandemiepläne). All diese neuen Instrumentarien helfen uns bereits jetzt bei der Bewältigung der saisonalen Influenza-Epidemien, und die Welt wird auch im Fall einer neuerlichen Pandemie mit Sicherheit wesentlich besser gerüstet sein, als das bei der Spanischen Grippe der Fall war.

*Univ.-Prof. Dr. Franz X. Heinz
Institut für Virologie,
Medizinische Universität Wien*

Epidemiologie der Influenzaviren in Österreich

Monika Redlberger, Therese Popow-Kraupp
Klinisches Institut für Virologie, Medizinische Universität Wien

Schlüsselwörter:

Influenza, Epidemiologie, Subtypisierung, Stammcharakterisierung

Zusammenfassung

Influenzaviren besitzen die Fähigkeit sich kontinuierlich zu verändern, wobei vor allem die beiden an der Virusoberfläche liegenden Antigene, das Hämagglutinin (HA) und die Neuraminidase (NA) von diesen Veränderungen betroffen sind.

Dieses als Antigen-Drift bezeichnete Phänomen stellt vor allem für die alljährliche Impfstoffherstellung eine konstante Herausforderung dar, da die Wirksamkeit der Impfstoffe in erster Linie von der Ähnlichkeit der im Impfstoff enthaltenen Virusstämme mit den tatsächlich zirkulierenden Viren bestimmt wird.

Um neu auftretende Drift-Varianten frühzeitig zu erfassen, haben wir die Dynamik der antigenen und genetischen Veränderungen des Hämag-

glutinins der in Österreich in den Saisonen 2003/04 bis 2006/07 zirkulierenden Influenzaviren mittels antigenen und genetischer Charakterisierung untersucht. Im Folgenden präsentieren wir die Zusammenfassung der erhobenen Daten im Hinblick auf den jeweils dominierenden Stamm, die neu aufgetretenen Drift-Varianten und die Übereinstimmung der zirkulierenden Stämme mit den für die entsprechende Saison empfohlenen Impfstämmen.

Key-words:

Influenza, epidemiology, subtyping, strain characterization

Summary

Human influenza viruses are subject to continuous antigenic drift and this phenomenon poses great problems for the annual production of vaccines which should ideally be manufactured from strains closely matching the predominant strains of the

coming influenza season. We have investigated the epidemiology and the dynamics of antigenic and genetic changes in the hemagglutinins of circulating influenza strains in four consecutive seasons (2003/04 to 2006/07) in Austria. Each of the four seasons was dominated by different influenza viruses, but in all cases sequencing revealed the co-circulation of newly evolving drift variants. These emerging strains always showed already a close genetic relationship to the dominating strain of the following season. These surveillance data were compared to the annually recommended vaccine composition for each of the influenza seasons investigated. The results of our investigation demonstrate the importance of monitoring seasonal influenza strain dynamics by antigenic and genetic analysis in order to obtain timely information on the appearance of strains with epidemiologic significance.

Einleitung

Influenza A- und B-Viren gehören zu den wichtigsten Pathogenen des Menschen.

Influenzavirus-Infektionen treten regelmäßig in den Wintermonaten in epidemischer Form auf und verursachen hochfieberhafte Erkrankungen bei ca. 20% der Kinder und 5% der Erwachsenen [1, 2].

Ein charakteristisches Merkmal der Influenzaviren ist, dass sie starken Veränderungen unterworfen sind, von denen vor allem die beiden an der Virusoberfläche gelegenen Antigene, das Hämagglutinin (HA) und die Neuraminidase (NA) betroffen sind. Kontinuierliche Veränderungen werden als Antigen-Drift bezeichnet und kommen sowohl bei Influenza A- als auch bei Influenza B-Viren vor. Diese Antigen-Drift ist die Ursache dafür, dass Influenzavirus-Infektionen keine lang anhaltende Immunität hinterlassen und, dass es daher immer wieder zu Reinfektionen und jährlichen Epidemien kommt. Plötzliche und drastische Veränderungen, die als Antigen-Shift bezeichnet werden, konnten bis

enza A- als auch bei Influenza B-Viren vor. Diese Antigen-Drift ist die Ursache dafür, dass Influenzavirus-Infektionen keine lang anhaltende Immunität hinterlassen und, dass es daher immer wieder zu Reinfektionen und jährlichen Epidemien kommt. Plötzliche und drastische Veränderungen, die als Antigen-Shift bezeichnet werden, konnten bis

jetzt nur bei Influenza A-Viren beobachtet werden und treten in unvorhersehbaren Intervallen auf. Wenn solche so drastisch veränderte Virusvarianten die Fähigkeit besitzen effizient von Mensch zu Mensch übertragen zu werden, kann es zu ausgedehnten Epidemien und in weiterer Folge zu einer Pandemie kommen. Dies geschah nach dem derzeitigen Kenntnisstand in der Geschichte des Influenzavirus bisher zweimal und verursachten die Pandemien von 1958 und 1968.

Die starke genetische Variabilität der Influenzaviren stellt vor allem für die Produktion effizienter Impfstoffe ein erhebliches Problem dar [3-11]. Da die Wirksamkeit der Influenzaimpfung in erster Linie von der Ähnlichkeit der in den Impfstoffen enthaltenen Stämme mit den tatsächlich zirkulierenden Viren abhängt, muss die Impfstoffzusammensetzung jährlich neu angepasst werden [12-14].

Aus diesem Grund hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) ein weltweites Netzwerk von Referenzlaboratorien für die Charakterisierung zirkulierender Influenza-Stämme etabliert und basierend auf den Daten dieses Überwachungssystems wird die Empfehlung betreffend die aktuelle Impfstoffzusammensetzung für die nördliche Hemisphäre jährlich im Februar abgegeben.

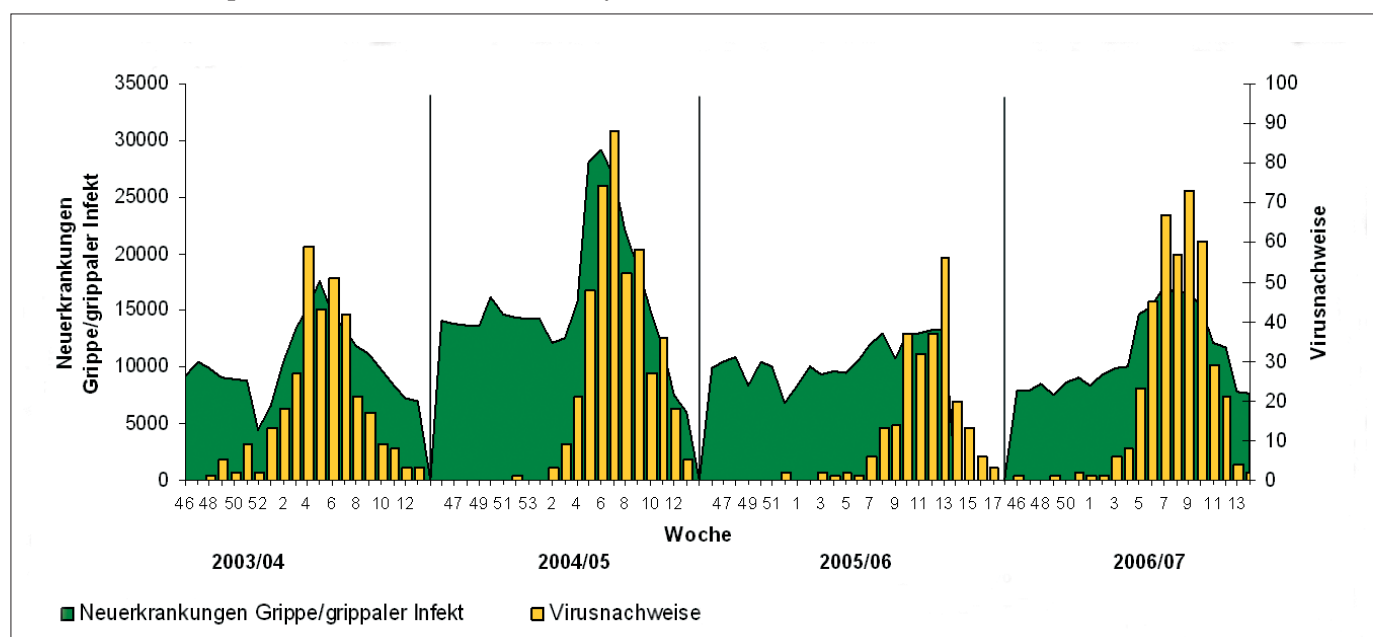
Um die Aufgaben eines Referenzlabors der WHO in Österreich erfüllen zu können, hat das Institut für Virologie der Medizinischen Universität Wien unterstützt von Roche-Austria das Diagnostische Influenza Netzwerk Österreich (DINÖ) in der Wintersaison 2000/2001 ins Leben gerufen. Das DINÖ ist ein Sentinella-System, an dem wenige ausgewählte niedergelassene Ärzte in allen Bundesländern mitarbeiten und Proben (Nasen-Rachenabstriche) von selektierten Patienten mit akuten Influenza-ähnlichen Symptomen einsenden. Die labor diagnostische

Absicherung der klinischen Verdachtsdiagnose Influenza erfolgt durch den Nachweis von Influenzaviren in den Nasen-Rachenabstrichen mittels molekularbiologischer (RT-PCR) Methoden und der Virusisolierung in Zellkultur. Art und Ausmaß der Veränderung der zirkulierenden Virusstämme wird durch antigene und genetische Charakterisierung ihrer Oberflächenglykoproteine bestimmt [15].

Die im Rahmen des DINÖ eingesendeten und untersuchten Proben repräsentieren eine Stichprobe, die österreichweit das Auftreten der Influenza-Viren erfasst und deren genaue Typisierung ermöglicht. Durch die Analyse dieser Daten kann eine rasche Aussage über die Wirksamkeit der für die jeweilige Saison verfügbaren Impfstoffe gemacht werden.

Abbildung 1 gibt einen Überblick über die Daten von 4 Influenza-Saisonen (2003/04 bis 2006/07) in

Abbildung 1: Neuerkrankungen an Grippe/grippalem Infekt und die Gesamtzahl an positiven Virusnachweisen pro Woche während der 4 analysierten Saisonen



Österreich. Die Auswertung der virologischen Ergebnisse gemeinsam mit den epidemiologischen Daten der Magistratsabteilung 15 der Stadt Wien ermöglichen den Beginn, das Ausmaß und das Ende der alljährlichen Grippewelle sehr genau zu erfassen. In allen untersuchten Saisonen konnte bereits einige Wochen vor dem für Influenzawellen charakteristischen signifikanten Anstieg der Erkrankungszahlen an Grippe/grippalem Infekt sporadische Fälle von Influenzavirus-Infektionen nachgewiesen werden.

Die jeweils dominierenden Stämme, die neu aufgetretenen Drift-Varianten und die Übereinstimmung der zirkulierenden Stämme mit den für die entsprechende Saison empfohlenen Impfstämmen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

In der Saison 2003/04 startete die Influenzavirusaktivität in Kalenderwoche 2 und diese Grippewelle kann

sowohl was ihre Dauer von 9 Wochen, als auch das Ausmaß und die Schwere der Erkrankungen betrifft, als durchschnittlich bezeichnet werden. Der Höhepunkt der Neuerkrankungen wurde in den Kalenderwochen 4 bis 6 verzeichnet, wobei alle Influenzaerkrankungen in dieser Saison durch den Subtyp A/H3N2 verursacht wurden. Die genaue Stammanalyse ergab, dass überwiegend A/H3N2-A/Wyoming/3/03-ähnliche Stämme zirkulierten. Im Impfstoff für diese Saison war jedoch A/Panama/2007/99 (H3N2) enthalten, wodurch die Impfung keinen optimalen Schutz gegen die tatsächlich zirkulierenden Stämme bieten konnte. Darüber hinaus zeigte die genaue Genotypisierung das zusätzliche Auftreten von neuen A/H3N2-Drift-Varianten, die bereits eine große Ähnlichkeit mit dem in der folgenden Saison zirkulierenden A/H3N2-Stamm aufwiesen.

Diese folgende Saison (04/05) war für Virologen besonders interessant,

da beide Typen, mehrere Subtypen und Stämme gleichzeitig zirkulierten, wobei zwei Drittel der Erkrankungen durch Influenza A- und ein Drittel durch Influenza B-Viren verursacht wurden. Zusätzlich konnte bei den Influenza A-Viren auch eine Ko-Zirkulation der beiden Subtypen A/H3N2 (67%) und A/H1N1 (33%) nachgewiesen werden. Wenn man bedenkt, dass in der Regel nur ein Stamm eines Subtyps dominiert, ist es nicht weiter verwunderlich, dass während dieser Grippewelle bis zu 30 000 Neuerkrankungen an Grippe/grippalem Infekt pro Woche zu verzeichnen waren.

Die Daten der Stammcharakterisierungen ergaben, dass die zirkulierenden Influenza A/H1N1-Viren (A/New Caledonia/20/99-like) und Influenza B-Viren (B/Jiangsu/10/2003-like) den in den Impfstoffen für diese Saison enthaltenen Impfstämmen entsprachen, dass jedoch die A/H3N2-Komponente der Impfstoffe (A/Wyoming/3/03)

Tabelle 1: Gegenüberstellung der zirkulierenden Influenzaviren zu den verwendeten Impfstämmen der jeweiligen Grippesaison

Saison	Komponente	zirkulierender Influenza-Stamm	verwendeter Impfstamm	Übereinstimmung
2003/04	H3N2	A/Wyoming/3/2003*	A/Panama/2007/99	NEIN
2004/05	H1N1 H3N2 B	A/New Caledonia/20/99 A/California/7/2004* B/Jiangsu/10/2003	A/New Caledonia/20/99 A/Wyoming/3/2003 B/Jiangsu/10/2003	JA NEIN JA
2005/06	H1N1 H3N2 B	A/New Caledonia/20/99 A/Wisconsin/67/05* B/Malaysia/2506/04	A/New Caledonia/20/99 A/California/7/2004 B/Jiangsu/10/2003	JA NEIN NEIN
2006/07	H1N1 H3N2 B	A/Solomon Island/3/2006 A/Wisconsin/67/05* B/Malaysia/2506/04	A/New Caledonia/20/99 A/Wisconsin/67/05 B/Malaysia/2506/04	NEIN JA JA

* dominierender Stamm

nicht ideal mit den tatsächlich zirkulierenden A/H3N2 A/California/7/2004-ähnlichen Viren übereinstimmte. Auch in dieser Saison konnte wieder das Neuauftreten einer A/H3N2-Drift-Variante (A/Wisconsin/67/05) nachgewiesen werden, die dann den Großteil der Influenzavirus-Infektionen der darauf folgenden Saison verursachte. Diese (2005/06) war durch ihren späten Beginn in der Kalenderwoche 7 und eine ungewöhnlich lange Dauer von ca. 10 Wochen gekennzeichnet. Besonders auffällig war dabei jedoch, dass der epidemische Schwellenwert von 10 000 – 12 000 Neuerkrankungen an Grippe/grip-palem Infekt pro Woche nur marginal überschritten wurde. Wie im Jahr zuvor, konnte auch in dieser Saison die Ko-Zirkulation von Influenza A- (73%) und Influenza B-Viren (27%) beobachtet werden. Trotz der klinisch moderaten Situation konnten dennoch mittels der laufend durchgeführten Genotypisierungen vier verschiedene zirkulierende Varianten des Influenza A-Virus identifiziert werden. Zwei davon (A/New Caledonia/20/99 (H1N1) und A/California/7/2004 (H3N2)) entsprachen den für diese Saison konzipierten Impfstämmen, wobei letzterer gemeinsam mit dem bereits in der Vorsaison als Drift-Variante aufgetretenen A/Wisconsin/67/05 (H3N2) die dominierenden Stämme dieser Saison waren. Zusätzlich konnte noch im Verlauf dieser Grippe-welle eine neu aufgetretene A/H3N2-Drift-Variante als vierter zirkulierender Influenza A-Stamm identifiziert werden.

Die Stammcharakterisierung der Influenza B-Viren ergab hingegen, dass von Beginn an ein neuer Influenza B-Virusstamm (B/Malaysia/2506/04) zirkulierte, der sich von dem im Impfstoff enthaltenen (B/Shanghai/361/2002) signifikant unterschied.

Die Influenzasaison 2006/07 startete in der Kalenderwoche 5 und dauerte ca. 8 Wochen. Sie wurde von Influenza A/H3N2-Viren dominiert und es konnten nur einige wenige Influenza A/H1N1- und Influenza B-Viren nachgewiesen werden. Die genaue genetische Analyse der zirkulierenden Stämme ergab, dass der Großteil der Erkrankungen von Influenza A/Wisconsin/67/05-ähnlichen (H3N2) Viren verursacht worden war, die den in den Impfstoffen für diese Saison enthaltenen Influenza A/H3N2-Stamm sehr ähnlich waren. Zusätzlich konnte auch die bereits in der Vorsaison aufgetretene A/H3N2-Drift-Variante (A/Brisbane/10/07) wieder nachgewiesen werden. Die nur sehr sporadisch vorkommenden A/H1N1-Erkrankungen wurden durch eine Drift-Variante des H1N1-Virus verursacht (A/Solomon Island/3/2006-like), die durch den im Impfstoff enthaltenen Stamm A/NewCaledonia/20/99 nicht abgedeckt war.

Die Daten dieser vier Saisonen zeigen sehr deutlich die komplexe Dynamik der sich kontinuierlich verändernden Influenzaviren, die nur durch den Einsatz hochsensitiver antigener und genetischer Charakterisierungsmethoden erfasst werden kann und unterstreichen die Bedeutung der virologischen Überwa-

chung für die Entwicklung möglichst wirksamer Impfstoffe.

Literatur:

1. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Gruber WC, Piedra PA. Influenza virus infections in infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.*: 1997;16:1065-68.
2. World Health Organisation. World Health Organisation (WHO) website influenza fact sheet; 2005. www.who.int/media-centre/factsheets.
3. de Jong JC, Beyer WEP, Palache A, Rimmelzwaan GF, Osterhaus ADME. Mismatch between the 1997/1998 influenza vaccine and the major epidemic A(H3N2) virus strain as the cause of an inadequate vaccine-induced antibody response to this strain in the elderly. *Journal of Medical Virology* 2000;61:94-99.
4. Smith DJ. Applications of bioinformatics and computational biology to influenza surveillance and vaccine strain selection. *Vaccine* 2003;21:1758-61.
5. Lee MS, Chen JSE. Predicting antigenic variants of influenza A/H3N2 viruses. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(8):1385-90.
6. Webby RJ, Rossow K, Erickson G, Sims Y, Webster R. Multiple lineages of antigenically and genetically diverse influenza A virus co-circulate in the United States swine population. *Virus Res.* 2004;103(1-2):67-73.
7. Puzelli S, Frezza F, Fabiani C, Ansaldo F, Campitelli L, Lin YP, et al. Changes in the hemagglutinins and neuraminidases of human influenza B viruses isolated in Italy during the 2001-02, 2002-03, and 2003-04 seasons. *J Med Virol.* 2004;74(4):629-40.
8. Hsieh YC, Chen HR, Yen JJ, Liu DP, Chang LY, Lu CY, et al. Influenza in Taiwan: seasonality and vaccine strain match. *J Microbiol Immunol Infect.* 2005; 38(4):238-43.
9. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *Lancet.* 2003;362(9397):1733-45.
10. Chi XS, Bolar TV, Zhao P, Tam JS, Rappaport R, Cheng SM. Molecular evolution of human influenza A/H3N2 virus in Asia and Europe from 2001 to 2003. *J Clin Microbiol.* 2005;43(12):6130-32.
11. Pontoriero AV, Baumeister EG, Campos AM, Savy VL, Lin YP, Hay A. Antigenic and genomic relation between human influenza viruses that circulated in Argentina in

the period 1995-1999 and the corresponding vaccine components. *J Clin Virol.* 2003; 28(2):130-40.

12. de Jong JC, Heinen PP, Loeffen WLA, van Nieuwstadt AP, Claas ECJ, Bestebroer TM, et al. Antigenic and molecular heterogeneity in recent swine influenza A(H1N1) virus isolates with possible implications for vaccination policy. *Vaccine* 2001; 19(31):4452-64.

13. Boon ACM, French AMF, Fleming DM, Zambon MC. Detection of Influenza A subtypes in Community-Based Surveillance. *J. Med. Virol.* 2001;65:163-170.

14. Girard MP, Cherian T, Pervikov Y, Kieny MP. A review of vaccine research and development: human acute respiratory infections. *Vaccine* 2005;23(50):5708-24.

15. Redlberger M, Aberle SW, Heinz FX, Popow-Kraupp T. Dynamics of antigenic and genetic changes in the hemagglutinins of influenza A/H3N2 viruses of three consecutive seasons (2002/2003 to 2004/2005) in Austria. *Vaccine* 2007;25:6061-69.

Anschrift der Verfasserin:

Dr. Monika Redlberger
Klinisches Institut für Virologie,
Medizinische Universität Wien,
A-1095 Wien, Kinderspitalgasse 15

E-Mail:
monika.redlberger@meduniwien.ac.at

Therapie der Influenzavirus-Infektion

Ch. Steininger

Abteilung für Infektiologie und Tropenmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien

Schlüsselwörter:

Antivirale Therapie, Influenza, respiratorische Virusinfektion, Epidemie, Pandemie

Zusammenfassung

Die effektive Prävention und Therapie der epidemischen und pandemischen Influenzavirus-Infektion ist von hoher klinischer und sozioökonomischer Relevanz. M2-Kanal-Blocker (Amantadin und Rimantadin) wurden über mehrere Jahrzehnte für diese Indikation verwendet. Unter Therapie kam es jedoch rasch zu Resistenzentwicklung, reversiblen, zentralnervösen Nebenwirkungen und diese Substanzen waren nur gegen Influenza A-Viren wirksam. Die Neuraminidase-Inhibitoren (Oseltamivir und Zanamivir)

lösten die M2-Kanal-Blocker in der medikamentösen Prävention und Therapie der epidemischen Influenza wegen eines günstigeren Nebenwirkungsprofils und Wirksamkeit auch gegen Influenza B-Viren ab. Allerdings wäre Amantadin in der Prävention und Therapie in Kombination mit Neuraminidase-Inhibitoren sowie als Reservemedikament erwägenswert.

Key-words:

Antiviral therapy, influenza, respiratory virus infection, epidemic, pandemic

Summary

Effective prevention and therapy of epidemic and pandemic influenza virus infections is of high clinical

and socio-economic relevance. The M2-channel-blockers (Amantadin and Rimantadin) were used for several decades for prevention and treatment of influenza. Nevertheless, resistant influenza strains emerged rapidly and central-nervous side-effects were commonly associated with this antiviral therapy. The neuraminidase-inhibitors (Oseltamivir und Zanamivir) replaced the M2-channel-blockers for the prevention and treatment of epidemic influenza due to the low incidence of side-effects and effectiveness also against influenza B viruses. M2-channel-blockers may be considered as second line drugs in the case of pandemic influenza.

Einleitung

Influenzavirus-Infektionen haben eine große klinische, als auch sozioökonomische Bedeutung. Prävention und effektive Therapie sind daher von großem individuellen und öffentlichem Interesse. Die beste präventive Maßnahme vor einer epidemischen Influenzavirus-Infektion, eine aktive Schutzimpfung, wird in Österreich schlecht angenommen – die jährlichen Impfraten liegen sogar unter dem ohnehin niedrigen europäischen Durchschnitt von rund 20%. Eine antivirale, medikamentöse Prävention und Therapie hat neben Resis-

tenzentwicklung und Nebenwirkungen Nachteile, die bei Verordnung der entsprechenden Präparate bedacht werden muss.

Die antivirale Therapie muss spätestens innerhalb von 48 Stunden nach Erkrankungsbeginn begonnen werden, um einen messbaren Therapieerfolg zu erzielen. Die höchsten Virusmengen werden in respiratorischen Sekreten unmittelbar nach Beginn der klinischen Symptomatik gemessen, so dass zu diesem Zeitpunkt auch die maximale Wirkung erzielt werden kann. Die Diagnose einer Influenzavirus-Infektion und damit die Indikationsstellung für

eine antivirale Therapie ist mittels Laboruntersuchung in der Regel nicht innerhalb dieses Zeitraums möglich. Die Entscheidung für oder gegen eine antivirale Therapie muss daher auf der klinischen Diagnose basieren, die eine Sensitivität von ~60–75% und Spezifität von ~55% während der Influenza-Saison erreicht [1]. Ein beträchtlicher Anteil von Patienten mit grippalem Infekt anderer Genese wird daher unnötigerweise antivirale und antibakterielle Substanzen erhalten. Die Wichtigkeit der jährlichen aktiven Immunisierung gegen die epidemi-

sche Influenza kann daher nicht ausreichend betont werden.

Epidemische Influenza

M2-Kanal-Blocker

Amantadin und Rimantadin wirken durch die Blockade des viralen M2-Proteinionenkanals von Influenza A-Viren (Tabelle 1). Das M2-Protein ist essentiell für die Freisetzung der viralen Nukleinsäure und die Regulation des intrazellulären pH-Werts. Insbesondere Amantadin wurde über rund 30 Jahre für die Prävention und Therapie von Influenzavirus-Infektionen angewandt. M2-Inhibitoren haben jedoch meh-

on [2]. Amantadin wird auch in der Therapie des Morbus Parkinson eingesetzt. In Analogie sind primär reversible, zentralnervöse Nebenwirkungen zu erwarten, mit Schlaflosigkeit, Benommenheit, Reizbarkeit und Konzentrationsschwierigkeiten. Diese Nachteile limitierten wesentlich den klinischen Einsatz. Seit der Entwicklung modernerer Substanzen (Neuraminidase-Inhibitoren) ist der Einsatz von M2-Inhibitoren für die saisonale Influenza obsolet geworden und sollte nur in einer Influenza-Pandemie erwogen werden.

systems (Asthmatiker) zugelassen. Durch die inhalative Applikation ist eine ausreichende Wirkstoffzufuhr bei Patienten ohne entsprechender Inhalationstechnik zweifelhaft [3].

Oseltamivir kann oral appliziert werden und ist für die Behandlung der Virusgrippe ab dem 1. Lebensjahr zugelassen (Tabelle 2). Oseltamivir verkürzt die Dauer einer Influenzaerkrankung im Median um 36 Stunden [4], führt zu einer deutlichen Reduktion der bakteriellen Komplikationen trotz reduziertem Antibiotika-Gebrauch und der Hospitalisierungsrate [5]. Die Therapie sollte jedenfalls innerhalb der ersten zwei Tage nach Auftreten der Symp-

Tabelle 1: Antivirale Medikamente mit Wirksamkeit gegen Influenzaviren

Substanzgruppe	In vitro-Wirk-spektrum	Wirk-mechanis-mus	Antivirale Substanz	Indikationen	Nebenwirkungen	Bewertung
M2-Inhi-bitoren	Influenza A	Blockade des vira-len M2-Proteinio-nenkanals	Amantadin	Prävention und Therapie	Schlaflosigkeit, Benommen-heit, Reizbarkeit, Konz-trationsschwierigkeiten	nicht für saisonale Influenza, erwägenswert in Influenza-Pandemie als Therapie
			Rimantadin	Therapie	siehe Amantadin	nicht mehr verfügbar
Neuraminidase-Inhibitoren	Influenza A und B	Hemmung der Virusfreisetzung aus infizierten Zellen	Zanamivir	Prävention und Therapie	Bronchospasmus	Verfügbarkeit eingeschränkt
			Oseltamivir	Prävention und Therapie	Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen	Mittel der Wahl bei Influenzavirus-Infektion

reere entscheidende Nachteile. Sie wirken ausschließlich gegen Influenza A-Viren, weil Influenza B-Viren die entsprechende Zielstruktur, das Matrixprotein M2, nicht besitzen und es treten unter Therapie rasch resistente Influenzastämme auf. Amantadin und Rimantadin verkürzen die Influenza-Erkrankung um einen Tag, beeinflussen aber nicht die Dauer der Virusausscheidung oder den Verlauf einer asymptomatischen Influenzavirus-Infekti-

Neuraminidase-Inhibitoren

Neuraminidase-Inhibitoren wirken ausschließlich gegen Influenza-Viren, aber im Gegensatz zu M2-Blockern ebenfalls auf Influenza B-Viren und Vogelgrippe-Viren (Tabelle 1). Zanamivir ist ein inhalativer Neuraminidase-Inhibitor, der kaum Nebenwirkungen hat. Wegen der Gefahr eines Bronchospasmus ist dieses Medikament nicht für den Einsatz bei Patienten mit bekannter Hyperreagibilität des Bronchials-

tome einer Influenza begonnen werden. Im Falle einer Influenza-Pandemie ist ebenfalls mit einer wesentlichen Reduktion von Hospitalisierungen und Mortalität durch den Einsatz von Oseltamivir auszugehen [6]. Mathematische Modelle sprechen für eine Prävention oder zumindest deutliche Verzögerung einer entstehenden Pandemie durch den großflächigen Einsatz einer Chemoprophylaxe [7, 8]. Die Effizienz von Oseltamivir zur Präventi-

Tabelle 2: Dosierung antiviraler Medikamente mit Wirksamkeit gegen Influenzaviren (Österreich)

Antivirale Substanz	Handelsnamen	Applikation	Darreichungsformen	Dosierung Erwachsene				Dosierung Kinder				Dosisanpassung
				Prophylaxe		Therapie		Prophylaxe		Therapie		
Amantadin ^{*-β}	Amavir,	oral,	Filmtablette,	< 65 Jahre	2x100 mg	< 65 Jahre	2x100 mg	> 5 Jahre	1x100mg	15-25 kg	2x50 mg	Kreatinin-Clearance < 80 ml/min
	Amantadinsulfat „Fresenius“	intravenös	Infusionslösung	ab 65 Jahre	1x100 mg	ab 65 Jahre	1x100 mg	> 10 Jahre	2x100mg	25-40 kg	2x75 mg	
Zanamivir [*]	Relenza	Inhalation	Dosieraerosol	1x2 Inhalationen über 10 Tage		2x2 Inhalationen über 5 Tage		keine Dosisanpassung				Nicht erforderlich
Oseltamivir [§]	Tamiflu	oral	Hartkapsel, Suspension	1x75 mg		2x75mg		< 15 kg	1x30 mg	< 15 kg	2x30 mg	Kreatinin-Clearance
				über 10 Tage		über 5 Tage		15-23 kg	1x45 mg	15-23 kg	2x45 mg	< 30 ml/min
								24-40 kg	1x60 mg	24-40 kg	2x60 mg	< 30 ml/min
								> 40 kg	1x75 mg	> 40 kg	2x75 mg	

Achtung: möglicherweise ist eine höhere Dosierung im Pandemiefall erforderlich;
^βRimantadin ist nicht mehr verfügbar; ^{*}zugelassen ab 5. Lebensjahr; [§]zugelassen ab 1. Lebensjahr

on der saisonalen Influenza beträgt jedoch nur 61–73% [9]; bei der Prävention von Komplikationen des unteren Respirationstrakts ist sie aber signifikant höher als mit Placebo [9].

Eine Resistenz gegenüber Oseltamivir wurde bisher sehr selten in klinischen Isolaten beobachtet. In klinischen Studien zur Wirksamkeit von Oseltamivir waren weniger als 1% aller klinischen Isolate resistent. Suboptimale Dosierung und Dauer der antiviralen Therapie kann jedoch rasch zur Entwicklung einer antiviralen Resistenz führen. In zwei klinischen Studien wurden Kleinkinder mit Influenza A-Virusinfektion mit einer vergleichsweise geringen Dosis von Oseltamivir behandelt und es wurde eine Resistenzentwicklung bei rund 16% der behandelten Patienten beobachtet. In einer weiteren Studie trat eine Resistenz gegenüber Oseltamivir in rund 25% der Patienten mit A/H5N1-Infektion auf [10]. N1-Influenzaviren mit

His274Tyr-Mutation sind hoch resistent gegenüber Oseltamivir, aber auch deutlich geringer Replikations-kompetent und weiterhin sensitiv gegenüber Zanamivir [11, 12].

Pandemische Influenza

Die Neuraminidase-Inhibitoren Oseltamivir und Zanamivir sind nicht nur gegen Influenza A-Viren wirksam, sondern auch Influenza B-Viren und Vogelgrippe-Viren, und haben ein günstiges Nebenwirkungsprofil, sodass primär diese Medikamente in allen nationalen Pandemieplänen für die Therapie und Chemoprophylaxe in einer Influenza-Pandemie aufgeführt werden. Im Falle einer Influenza-Pandemie ist eine wesentliche Reduktion von Hospitalisierungen und Mortalität durch den Einsatz von Neuraminidase-Inhibitoren zu erwarten [6]. Mathematische Modelle sprechen für eine Prävention oder

zumindest deutliche Verzögerung einer entstehenden Pandemie durch den großflächigen Einsatz einer wirksamen Chemoprophylaxe [7, 8]. Die Effizienz von Oseltamivir zur Prävention der saisonalen Influenza beträgt jedoch nur 61–73% [9]. Eine antivirale Resistenzentwicklung unter Therapie mit Neuraminidase-Inhibitoren bzw. Zunahme der resistenten Influenzastämme während einer Pandemie könnte die Wirksamkeit dieser Substanzklasse weiter reduzieren.

Eine Resistenz gegenüber Oseltamivir wurde bisher sehr selten in klinischen Isolaten beobachtet. In klinischen Studien zur Wirksamkeit von Oseltamivir waren weniger als 1% aller klinischen Isolate resistent. In einer Pandemie-Situation ist mit einer deutlich höheren Resistenzrate zu rechnen, als bisher in kontrollierten klinischen Studien beobachtet wurde. Der großflächige Einsatz antiviraler Medikamente, wie von Nationalen Pandemieplänen vorge-

sehen, und die große Anzahl an Influenzaerkrankungen während einer Pandemie macht selbst eine Resistenzrate von ~1% klinisch relevant und erhöht gleichzeitig den Selektionsdruck auf sensible Influenzastämme. Suboptimale Dosierung und Dauer der antiviralen Therapie, z.B. durch Knappheit der antiviralen Medikamente oder Selbstmedikation durch Laien, kann die Resistenzentwicklung zusätzlich fördern. In zwei klinischen Studien wurden Kleinkinder mit Influenza A-Virusinfektion behandelt und eine Resistenzentwicklung bei rund 16% der behandelten Patienten beobachtet [10, 13]. Als wahrscheinlichste Ursache wurde eine zu niedrige Dosierung des Neuraminidase-Inhibitors identifiziert – die Dosierung wurde nicht ausreichend an das Körpergewicht angepasst [10].

Klinische Isolate mit Resistenz gegenüber Neuraminidase-Inhibitoren waren bisher deutlich geringer Replikations-kompetent *in vitro* als Wildvirus-Stämme [11, 12]. Die Fitness eines pandemischen, Oseltamivir-resistenten Influenzastammes lässt sich jedoch nicht vorhersagen. Nationale Pandemiepläne sollten daher Alternativen für den Fall Replikations-kompetenter, Oseltamivir-resistenter Influenzastämme enthalten. In der Behandlung und Prävention Oseltamivir-resistenter Stämme erscheint die Kombination mit Amantadin wegen unterschiedlicher Wirkmechanismen theoretisch sinnvoll. Im Mausmodell zeigte die Kombination eine bessere Wirksamkeit im Schutz vor einer Influenzavirus-Erkrankung als die jeweilige Einzelsubstanz [14] und in der

Prävention einer Resistenzentwicklung [15]. Daten aus kontrollierten klinischen Studien liegen für die Wirksamkeit der Kombinationstherapie derzeit keine vor. Im Gegensatz zum aktuellen österreichischen Pandemieplan wird z.B. im deutschen Pandemieplan dieser Unsicherheit Rechnung getragen und nicht von der Verwendung von Amantadin abgeraten (siehe www.rki.de). Allerdings verfügen nur in wenigen europäischen Ländern Amantadin-enthaltende Antiparkinsonarzneimittel über die Zusatzindikation Therapie und Prophylaxe der Influenza A-Virusgrippe (ab dem 5. Lebensjahr), da diese Teilindikation in einigen Mitgliedsstaaten der EU zurückgezogen wurde.

Symptomatisch-supportive und adjuvante Therapie

Glucocorticoide

Die Datenlage zur Gabe von Glucocorticoiden bei viralen Infektionen des unteren Respirationstrakts ist derzeit heterogen. Eine Meta-Analyse zeigte einen positiven Effekt von Steroiden auf den Verlauf einer Influenza A-Virus-Pneumonie [16]. Eine Verdoppelung der Dosis inhalativer Steroide bei akuter Exazerbation eines Asthma bronchiale und eine systemische Kortisontherapie bei Kindern mit akuter viraler Bronchiolitis erbrachten keinen nachweisbaren positiven Effekt [17, 18, 19]. Ein Schutz vor Exazerbationen eines Asthma bronchiale konnte bei Schulkindern mit moderaten Dosen eines inhalativen Steroids (400 µg Beclomethason täglich) nicht erzielt

werden [20, 21]. Der Einsatz von Kortikosteroiden in der Prävention und Therapie einer viralen Erkrankung des unteren Respirationstrakts bleibt insgesamt kontrovers diskutiert, scheint aber bei der Therapie der Influenzavirus-Infektion und viralen Pneumonie positive Effekte zu erzielen.

Antiobstruktive Therapie in der akuten viralen Erkrankung

Bronchodilatoren sind ein wichtiger Bestandteil in der antiobstruktiven Therapie der infekt-exazerbierten COPD. Die Verwendung von Bronchodilatoren bei der Bronchiolitis wird ebenfalls kontrovers diskutiert. Eine Meta-Analyse bisheriger Studien fand keinen eindeutigen Benefit, während eine andere Meta-Analyse minimale, kurzzeitige Verbesserungen der klinischen Symptomatik nachwies [22]. In letzterer Studie zeigte sich nur bei einem von vier mit Bronchodilatoren behandelten Kinder eine vorübergehende Besserung der klinischen Symptomatik. Bronchodilatoren werden daher nicht routinemäßig in der Therapie der Bronchiolitis eingesetzt [23]. Die empirisch-probatorische Therapie mit α -adrenergen oder β -adrenergen Medikamenten ist eine Option, die jedoch nur bei raschem klinischen Erfolg fortgeführt werden sollte. Inhalationen mit warmer, angefeuchteter Luft zeigten in drei klinischen Studien einen Benefit bei Infektionserkrankungen der oberen Atemwege, während drei weitere Studien diese Resultate nicht bestätigen konnten [24]. Studien zur viralen Infektion der unteren Atemwege liegen nicht vor.

Vitamine, Echinacea und Hühnersuppe

Die Einnahme von Nahrungsergänzungen zur Stärkung des Immunsystems ist en vogue. Die Wirksamkeit konnte allerdings nur in Ausnahmen bewiesen werden. Vitamin C reduzierte in einer klinischen Studie die Inzidenz und Krankheitsdauer oberer Atemwegsinfektionen [25]. Vitamin A-Defizienz ist ein bekannter Risikofaktor für einen schweren Verlauf einer Maserninfektion. In einer Meta-Analyse zeigte die Gabe von Vitamin A in zwei Einzeldosen eine signifikant reduzierte Pneumonie-assoziierte Letalität bei Kindern unter dem 2. Lebensjahr [26]. Patienten mit Pneumonien durch andere virale Erreger profitierten nicht von der Gabe von Vitamin A [27]. Die Wirksamkeit anderer Substanzen in der traditionellen Volksmedizin konnte in klinischen Studien nicht bestätigt werden. Echinacea hatte keine messbaren Effekte auf Rhinovirusinfektionen in sorgfältig geplanten Studien [28]. Die Gabe von Zink hatte keinen Einfluss auf Infektionen der oberen Atemwege [29] und zur Einnahme von Hühnersuppe kann derzeit nur auf Basis kulinarischer Erfahrungswerte angeraten werden.

Literatur:

1. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med* 2000; 160:3243-7.
2. Jefferson T, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Rivetti D. Amantadine and rimantadine for influenza A in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD001169.
3. Diggory P, Fernandez C, Humphrey A, Jones V, Murphy M. Comparison of elderly people's technique in using two dry powder inhalers to deliver zanamivir: randomised controlled trial. *BMJ* 2001; 322:577-9.
4. Matheson NJ, Symmonds-Abrahams M, Sheikh A, Shepperd S, Harnden A. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD002744.
5. Hayden FG, Pavia AT. Antiviral management of seasonal and pandemic influenza. *J Infect Dis* 2006; 194 Suppl 2:119-126.
6. 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; 11:1355-62.
7. Ferguson NM, Cummings DA, Cauchemez S, et al. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature* 2005; 437:209-14.
8. Longini IM, Jr., Nizam A, Xu S, et al. Containing pandemic influenza at the source. *Science* 2005; 309:1083-7.
9. Jefferson TO, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Jones M, Rivetti D. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD001265.
10. 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.
11. Le QM, Kiso M, Someya K, et al. Avian flu: isolation of drug-resistant H5N1 virus. *Nature* 2005; 437:1108.
12. Mishin VP, Hayden FG, Gubareva LV. Susceptibilities of antiviral-resistant influenza viruses to novel neuraminidase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:4515-20.
13. Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet* 2004; 364:759-65.
14. Masihi KN, Schweiger B, Finsterbusch T, Hengel H. Low dose oral combination chemoprophylaxis with oseltamivir and amantadine for influenza a virus infections in mice. *J Chemother* 2007; 19:295-303.
15. Ilyushina NA, Bovin NV, Webster RG, Govorkova EA. Combination chemotherapy, a potential strategy for reducing the emergence of drug-resistant influenza A variants. *Antiviral Res* 2006; 70:121-31.
16. Cheng VC, Tang BS, Wu AK, Chu CM, Yuen KY. Medical treatment of viral pneumonia including SARS in immunocompetent adult. *J Infect* 2004; 49:262-73.
17. Harrison TW, Osborne J, Newton S, Tattersfield AE. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363:271-5.
18. FitzGerald JM, Becker A, Sears MR, Mink S, Chung K, Lee J. Doubling the dose of budesonide versus maintenance treatment in asthma exacerbations. *Thorax* 2004; 59:550-6.
19. Patel H, Platt R, Lozano JM, Wang EE. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD004878.
20. Doull IJ, Lampe FC, Smith S, Schreiber J, Freezer NJ, Holgate ST. Effect of inhaled corticosteroids on episodes of wheezing associated with viral infection in school age children: randomised double blind placebo controlled trial [see comments]. *BMJ* 1997; 315:858-62.
21. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001107.
22. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EE. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001266.
23. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006; 118:1774-93.
24. Singh M. Heated, humidified air for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD001728.
25. Van Straten M, Josling P. Preventing the common cold with a vitamin C supplement: a double-blind, placebo-controlled survey. *Adv Ther* 2002; 19:151-9.
26. Huiming Y, Chaomin W, Meng M. Vitamin A for treating measles in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD001479.

27. Ni J, Wei J, Wu T. Vitamin A for non-measles pneumonia in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD003700.

28. Turner RB, Bauer R, Woelkart K, Hulseley TC, Gangemi JD. An evaluation of *Echinacea angustifolia* in experimental rhinovirus infections. *N Engl J Med* 2005; 353:341-8.

29. Marshall I. Zinc for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001364.

Anschrift des Verfassers:

Dr. Christoph Steininger
Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin.
Abt. für Infektionen und Tropenmedizin
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18-20

E-Mail:
christoph.steininger@meduniwien.ac.at