



RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten – Merkblätter für Ärzte

Die Herausgabe dieser Reihe durch das Robert Koch-Institut erfolgt auf der Grundlage des § 4 Infektionsschutzgesetz (IfSG). Praktisch bedeutsame Angaben zu wichtigen Infektionskrankheiten sollen aktuell und konzentriert der Orientierung dienen. Die Beiträge werden in Zusammenarbeit mit den Nationalen Referenzzentren, Konsiliarlaboratorien und weiteren Experten erarbeitet. Die Publikation erfolgt im *Epidemiologischen Bulletin* und im Internet (<http://www.rki.de>). Eine Aktualisierung erfolgt nach den Erfordernissen, aktualisierte Fassungen ersetzen die älteren.

Influenza

Aktualisierte Fassung vom Juli 2004. Erstveröffentlichung im *Epidemiologischen Bulletin* 7/1999

Erreger

Erreger der Influenza sind Orthomyxoviren, die in die Typen A, B und C unterteilt werden. **Influenza-A- und -B-Viren** sind charakterisiert durch Spike-artige Oberflächenprojektionen, die durch die Glykoproteine Hämagglutinin (HA) und Neuraminidase (NA) gebildet werden. Aufgrund der antigenen Eigenschaften ihrer Hüllproteine werden die Influenza-A-Viren weiterhin in 15 HA- und 9 NA-Subtypen unterteilt. Darüber hinaus ist das HA Hauptkomponente der Immunantwort. Das zweite Hüllantigen, die virale NA, spielt eine wichtige Rolle bei der Freisetzung neu gebildeter Viren durch Spaltung der Bindungen zwischen HA und Rezeptor. Als integrales Hüllprotein fungiert auch noch das Matrixprotein (M2-Protein), das Ionenkanalfunktion besitzt und somit die Voraussetzung für die Freisetzung des viralen Kapsids aus dem Viruspartikel darstellt.

Bei **Influenza-C-Viren** liegt ein Glykoprotein vor, das sowohl die Aufgaben der Rezeptorbindung und Fusion als auch der Freisetzung übernimmt. Der Typ C spielt bei Erkrankungen des Menschen keine relevante Rolle.

Die Kapsidstruktur im Inneren der Influenzaviren wird durch das segmentierte Genom, das mit dem viralen Polymerasekomplex und dem Nukleoprotein assoziiert ist, gebildet.

Die große genetische Variabilität der Influenzaviren beruht auf der hohen Mutationsfrequenz und der Fähigkeit zum genetischen Reassortment (Genaustausch). Die Anhäufung von Punktmutationen führt stufenweise zu einer Veränderung der beiden Oberflächenantigene HA und NA und damit zu einer **Antigendrift**. Neue Driftvarianten von Influenza-A- und -B-Viren sind verantwortlich für das Auftreten von Epidemien und regional begrenzten Ausbrüchen. Bei gleichzeitiger Infektion mit zwei verschiedenen Virusvarianten bzw. Subtypen kann es zu einem Neuarrangement (Reassortment) der acht Genomsegmente kommen. Dieses Phänomen, das bei einer Doppelinfektion mit aviären und humanen Influenzaviren zur Entstehung neuer humaner Subtypen führen kann und nur bei Influenza-A-Viren beobachtet wird, bezeichnet man als **Antigenshift**. Eine solche Antigenshift war verantwortlich für die Entstehung der Pandemien in den Jahren 1957 und 1968. Bis 1957 zirkulierten beim Menschen H1N1-, danach H2N2-Viren und ab 1968 der Subtyp H3N2. Seit 1977 ist eine Kozirkulation der Subtypen H1N1 und H3N2 zu verzeichnen.



Infektionen des Menschen mit aviären Subtypen wie H5N1, H9N2, H7N7 und H7N3 waren bisher seltene Ereignisse und Todesfälle fast ausschließlich mit dem Subtyp H5N1 assoziiert.

Wegen der wechselnden Eigenschaften der Erreger und der Gefahr der Entstehung von Epidemien und Pandemien ist die Surveillance besonders wichtig. In Deutschland nehmen diese Funktion hauptsächlich das Nationale Referenzzentrum (NRZ) und die Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI, s.u.) wahr. Andere Laboratorien tragen durch Isolierung von Viren ebenfalls zur Identifizierung und Charakterisierung der zirkulierenden Influenzaviren bei. Auf europäischer Ebene existiert das Netzwerk *European Influenza Surveillance Scheme* (EISS), das mit den zuständigen internationalen Organisationen und der WHO die internationale Surveillance sichert.

Vorkommen

Influenzavirus-Infektionen sind **weltweit** verbreitet. Die Krankheit kann sporadisch, endemisch und in Abständen epidemisch auftreten, wobei sich die einzelnen Epidemien deutlich in ihrem Schweregrad voneinander unterscheiden. Influenzapandemien traten bisher in Abständen von 11–40 Jahren auf und waren gekennzeichnet durch eine hohe Morbidität und Mortalität.

In Deutschland wurden entsprechend der Meldepflicht nach IfSG 8.480 Fälle für das Jahr 2003, 2.574 Fälle für das Jahr 2002 und 2.487 Fälle für das Jahr 2001 übermittelt.

Es ist jedoch anzumerken, dass die Meldedaten kein guter Indikator für die Gesamtzahl der Erkrankungen sind, da sie an den labordiagnostischen Nachweis gekoppelt sind (§ 7 Abs. 1 IfSG). Während einer Influenzawelle werden die meisten Erkrankungen jedoch aufgrund des klinischen Symptomkomplexes diagnostiziert. Die Meldedaten sind damit vor allem davon abhängig, wie viele Ärzte eine labordiagnostische Untersuchung der Erkrankung veranlassen. Daher erfolgt im Rahmen des Sentinel-Systems der AGI die Überwachung in etwa 700 freiwillig mitarbeitenden Meldepraxen (meist Allgemeinärzte, Internisten und Pädiater). Dieses Sentinel-System liefert ein repräsentatives Bild der aktuellen Situation und erlaubt die Einschätzung der Erkrankungslast in der Bevölkerung (s.a. <http://www.influenza.rki.de/agi>).

Für gewöhnliche Influenzawellen kann man mit zwischen 2 und 5 Millionen zusätzlichen Arztkonsultationen, bis zu 30.000 zusätzlichen Hospitalisierungen und mindestens 5.000–8.000 zusätzlichen Todesfällen rechnen. Diese Zahl wird bei außergewöhnlich starker Influenza-Aktivität wie z.B. in der Saison 1995/96 deutlich überschritten und kann bis zu 30.000 Exzess-Todesfälle erreichen.

Reservoir

Influenza-A-Viren kommen beim Menschen und daneben auch bei Säugern (Schweine, Pferde) und in großer Vielfalt bei Vögeln, insbesondere Wasservögeln, vor. Influenza-B-Viren treten nur beim Menschen auf. Influenza-C-Viren sind nur sporadisch verbreitet und führen zu milden Erkrankungen. Sie wurden bei Mensch und Schwein nachgewiesen.

Infektionsweg

Die Übertragung der Influenzaviren erfolgt aerogen durch Expirationströpfchen. Die Kontagiosität ist hoch.

**Inkubationszeit**

1–3 Tage

Dauer der Ansteckungsfähigkeit

Eine Ansteckungsfähigkeit beginnt bereits kurz (<24 Stunden) vor Auftreten der klinischen Symptomatik und besteht danach gewöhnlich für 3–5 Tage, bei kleinen Kindern bis zu 7 Tagen.

Klinische Symptomatik

Das klinische Bild von Influenzavirus-Erkrankungen kann sehr unterschiedlich sein, es reicht von symptomarmen bis zu schwersten toxischen Verläufen mit tödlichem Ausgang. In der Regel ist die Erkrankung durch plötzlich auftretendes hohes Fieber über 39 °C, Schüttelfrost, Muskelschmerzen, Schweißausbrüche, allgemeine Schwäche, Kopfschmerzen, Halsschmerzen und trockenen Reizhusten gekennzeichnet. Die Kombination aus plötzlichem Erkrankungsbeginn mit Fieber (>38,5 °C), Schüttelfrost, trockenem Husten, Muskel- und Kopfschmerzen wird auch als Influenza-typische Symptomatik (*influenza-like illness*, kurz ILI) bezeichnet.

Die schwersten Verlaufsformen sind der perakute Todesfall bei Jugendlichen und jüngeren Erwachsenen innerhalb weniger Stunden und die primäre Influenza-pneumonie. Weitere Komplikationen können Enzephalitiden und Myokarditiden sein. Komplikationen können in jedem Lebensalter auftreten, betreffen jedoch vorrangig Personen mit Grundkrankheiten (chronische Herz-Lungen-Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, Immundefekte usw.).

Relativ häufig entwickeln sich Pneumonien durch bakterielle Superinfektion (Staphylokokken, Pneumokokken, *Haemophilus influenzae*). Bei Kindern können eine Otitis media und das Reye-Syndrom (s. Therapie) auftreten.

Diagnostik

Eine Diagnose ist anhand der klinischen Symptome bei sporadischen Erkrankungen schwer zu stellen, da die Klinik der anderer respiratorischer Erkrankungen ähnelt. Lediglich während der Peakphase einer Influenzawelle und bei Epidemien hat die ILI-Symptomatik einen so guten Vorhersagewert, der es ermöglicht, die Erkrankung mit hinreichender Wahrscheinlichkeit allein klinisch zu diagnostizieren. Bei schweren Verläufen und dem Auftreten von Komplikationen sollte immer eine labordiagnostische Sicherung des Erkrankungsfalles angestrebt werden.

Für eine Schnelldiagnostik ist der direkte Nachweis viraler Antigene mittels Immunfluoreszenz, ELISA oder sog. Schnellteste (*near-patient tests*) aus Nasen-, Rachen- und Alveolarsekret eine geeignete Methode, die jedoch in den ersten 3–4 Tagen nach Krankheitsbeginn erfolgen muss. Der Genomnachweis durch Polymerase-Kettenreaktion (PCR) ist in der Regel hochspezialisierten Laboratorien vorbehalten. Dies betrifft auch die weitere Differenzierung von identifizierten Influenza-A-Viren in die beim Menschen zirkulierenden Subtypen H1N1 und H3N2. Besteht ein möglicher Verdacht auf eine Infektion mit einem aviären Influenzavirus, so sollte umgehend das NRZ Influenza verständigt werden. Weiterhin ist eine Virusanzucht in Zellkulturen möglich. Hierbei handelt es sich um eine aufwändige Methode, die nur in den ersten Tagen nach Krankheitsbeginn Erfolg verspricht und ebenfalls spezialisierte Labore erfordert. Im



Interesse einer breiten virologischen Surveillance werden alle betreffenden Institutionen gebeten, ihre Influenzavirus-Isolate dem NRZ Influenza für eine weitere Charakterisierung zur Verfügung zu stellen. Ein serologischer Antikörpernachweis mittels Komplementbindungsreaktion (KBR), ELISA und Immunfluoreszenz erfolgt meist retrospektiv und ist daher vor allem im Rahmen epidemiologischer Studien von Bedeutung.

Therapie

Die Behandlung leichter Verläufe erfolgt überwiegend symptomatisch, bei bakterieller Superinfektion sind Antibiotika indiziert. Es sollte beachtet werden, dass die Gabe von Salizylaten bei Kindern wegen der Gefahr der Entstehung eines Reye-Syndroms (akute Enzephalopathie in Kombination mit fettiger Degeneration der Leber) kontraindiziert ist. Für Kinder mit einer Dauermedikation von Salizylaten ist deshalb eine präventive Impfung besonders wichtig.

Bei Personen mit einem hohen Risiko für Komplikationen ist eine spezifische **Frühtherapie mit antiviralen Medikamenten** möglich. Während der M2-Membranproteinhemmer Amantadin nur gegen Influenza-A-Viren wirksam ist, wirken die Neuraminidasehemmer Oseltamivir und Zanamivir gegen Influenza A und B durch Blockierung der Aktivität der viralen Neuraminidase. Wie in Studien gezeigt werden konnte, vermindern Neuraminidasehemmer nicht nur den Schweregrad der Erkrankung, sondern schützen im Vergleich zur Kontrollgruppe auch vor Hospitalisierung und Todesfällen. Die antivirale Therapie einer Influenza sollte so früh wie möglich, spätestens 48 Stunden nach Einsetzen der Symptome, beginnen. Für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren sind nicht alle Medikamente zugelassen.

Präventiv- und Bekämpfungsmaßnahmen

1. Präventive Maßnahmen:

Zu den wirksamsten präventiven Maßnahmen gehört die Schutzimpfung gegen Influenza, die jährlich, vorzugsweise in den Monaten Oktober und November, durchgeführt werden sollte. Im Falle einer drohenden Epidemie ist eine Impfung auch später möglich und sinnvoll. Gesunde Menschen sind dadurch – bei guter Übereinstimmung der Impfstämme mit den zirkulierenden Stämmen – zu etwa 90% geschützt, bei Älteren ist die Schutzrate geringer. Wenn auch eine Erkrankung nicht in jedem Fall verhindert werden kann, so trägt die Impfung vor allem bei den Älteren ganz wesentlich dazu bei, die Komplikationen, die Hospitalisierung und die Letalität der Influenza um mehr als die Hälfte zu reduzieren.

Zielgruppen der Impfung (laut Empfehlungen der STIKO):

- Personen über 60 Jahre
- Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens – wie z.B. chronische Krankheiten der Atmungsorgane (inklusive Asthma und COPD), chronische Herz-Kreislauf-, Leber- und Nierenkrankheiten, Diabetes und andere Stoffwechselkrankheiten, Multiple Sklerose mit durch Infektionen getriggerten Schüben, Personen mit angeborenen oder



erworbenen Immundefekten mit T- und/oder B-zellulärer Restfunktion, HIV-Infektion – sowie Bewohner von Alters- oder Pflegeheimen

- Personen mit erhöhter Gefährdung, z. B. medizinisches Personal, Personen in Einrichtungen mit umfangreichem Publikumsverkehr sowie Personen, die als mögliche Infektionsquelle für von ihnen betreute ungeimpfte Risikopersonen fungieren können
- Wenn eine intensive Epidemie aufgrund von Erfahrungen in anderen Ländern droht oder nach deutlicher Antigendrift bzw. Antigen shift zu erwarten ist und der Impfstoff die neue Variante enthält.

Zur Influenza-Impfung in der Schwangerschaft wird seitens der Impfstoffhersteller darauf verwiesen, dass gezielte Studien dazu fehlen, Schäden aber nicht bekannt sind; eine Impfung wird unter Risiko-Abwägung empfohlen. Im Falle einer Impfindikation in Form eines individuell erhöhten Erkrankungsrisikos (s.o.) sollte, bevorzugt im zweiten Drittel der Schwangerschaft, zur Impfung geraten werden. Bei einer drohenden Epidemie ist zusätzlich zu bedenken, dass Schwangerschaft, Geburt, Wochenbett und Stillperiode mit einer erhöhten gesundheitlichen Belastung verbunden sind, die eine Influenzavirus-Infektion besonders gefährlich werden lassen können.

Bei gehäuftem Auftreten von Influenza sollten im öffentlichen Leben grundlegende hygienische Regeln beachtet werden, z.B. das Vermeiden von Händereichen, Anhusten und Anniesen. Bei einer größeren Epidemie können gezielte Maßnahmen (z.B. Unterlassung von Großveranstaltungen) die Durchseuchung verlangsamen und damit die gesellschaftlichen und medizinischen Belastungen mildern.

2. Maßnahmen bei Patienten und Kontaktpersonen:

Aufgrund der Übertragbarkeit der Influenza durch Tröpfchen aus dem Respirationstrakt ist bei Patienten mit begründetem klinischen Verdacht bzw. nachgewiesener Infektion eine Unterbringung im Einzelzimmer anzustreben. Die Verbreitung der Erreger soll durch die Bedeckung von Mund und Nase beim Husten/Niesen und Beachtung der Händehygiene vermindert werden. Grundsätzlich sollen respiratorische Sekrete in Einwegtüchern aufgenommen und anschließend z.B. in dichten Kunststoffsäcken/-beuteln hygienisch entsorgt werden. Die Kontagiosität des Patienten hält 3–5 Tage nach Erkrankungsbeginn an (bei Kindern bis etwa 7 Tage).

Bei der Pflege zu Hause ist zu beachten, dass Ungeimpfte und individuell besonders gefährdete Personen (z.B. Säuglinge, Abwehrgeschwächte, chronisch Kranke) von erkrankten Personen ferngehalten werden sollen. Die wichtigsten individualhygienischen Maßnahmen für pflegende Personen sind das Tragen eines dicht anliegenden Mund-Nasenschutzes sowie die Händedesinfektion.

Zu den Maßnahmen in Einrichtungen des Gesundheitswesens verweisen wir auf die ausführlichen Darstellungen unter <http://www.rki.de/GESUND/HYGIENE/HYGIENE.HTM>.

Die unter dem Punkt Therapie beschriebenen antiviralen Mittel sind ebenfalls für eine prophylaktische Behandlung von Kontaktpersonen wirksam. Diese erscheint sinnvoll für ungeimpfte, enge Kontaktpersonen (ggf. auch geimpfte Personen, bei denen der



Impferfolg weniger sicher ist, z.B. sehr alte oder immunsupprimierte Personen) mit erhöhtem Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf.

3. Maßnahmen bei Ausbrüchen

Durch das NRZ erfolgt kontinuierlich die Identifizierung und Charakterisierung zirkulierender Influenzaviren. Bei Ausbrüchen und Epidemien ist die rasche Isolierung und Identifizierung von Influenzaviren besonders wichtig. Es besteht dann die Möglichkeit, auf die weitere Ausbreitung der Krankheit Einfluss zu nehmen (entsprechende Hygienemaßnahmen; ggf. Chemoprophylaxe mit Neuraminidasehemmern oder Amantadin für nicht geimpfte Kontaktpersonen oder Kontaktpersonen, bei denen der zeitliche Abstand zwischen Impfung und Erkrankung zu gering ist und daher noch kein Impfschutz besteht; ggf. antivirale Therapie für Influenza-Erkrankte).

Meldepflicht

Dem Gesundheitsamt wird gemäß § 7 Abs. 1 Nr. 24 IfSG **nur der direkte Nachweis** von Influenzaviren, soweit er auf eine akute Infektion hinweist, namentlich gemeldet. Darüber hinaus stellt das Gesundheitsamt gemäß § 25 Abs. 1 IfSG ggf. eigene Ermittlungen an.

Übermittlung

Das Gesundheitsamt übermittelt gemäß § 11 Abs. 1 IfSG an die zuständige Landesbehörde nur Erkrankungs- oder Todesfälle und Erregernachweise, die der Falldefinition gemäß § 4 Abs. 2 Nr. 2 Buchst. a IfSG entsprechen.

Gemäß § 12 Abs. 1 IfSG sind Fälle von Influenza-Nachweisen vom Gesundheitsamt unverzüglich an die zuständige Landesbehörde und von dieser unverzüglich dem RKI zu übermitteln.

Falldefinition für Gesundheitsämter:

Die vom RKI für Influenzaviren (Influenza A, B und C) verfasste Falldefinition für Gesundheitsämter kann im Internet unter http://www.rki.de/INFEKT/IFSG/IFSG_FALLDEF.HTM eingesehen werden. Den Gesundheitsämtern liegen die Falldefinitionen des RKI als Broschüre vor. Sie kann bei Einsendung eines mit 2,20 € frankierten und rückadressierten DIN-A4-Umschlages an folgende Adresse kostenfrei bestellt werden:

RKI, Abt. für Infektionsepidemiologie, FG Surveillance
Seestraße 10, 13353 Berlin
Stichwort „Falldefinitionen“.

Nationales Referenzzentrum für Influenza

- Robert Koch-Institut
Abteilung für Infektionskrankheiten / FG 12
Leitung: Frau Dr. B. Schweiger
Nordufer 20, 13353 Berlin
Tel.: 030 / 4547-2456, -2205, Fax: 030 / 4547-2605



- Niedersächsisches Landesgesundheitsamt
Fachbereich Virologie
Leitung: Herr Dr. Dr. R. Heckler
Roesebeckstraße 4, 30449 Hannover
Tel.: 0511 / 4505-201, Fax: 0511 / 4505-140

Ausgewählte Informationsquellen:

1. Chin J (ed.): Control of Communicable Diseases Manual. American Public Health Association, 2000, pp. 270–276
2. RKI: [Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommission \(STIKO\) am Robert Koch-Institut / Stand: Juli 2004. Epid Bull 2004; 30: 235–250](#)
3. RKI: [Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2003. Berlin, 2004](#)
4. [Arbeitsgemeinschaft Influenza. Abschlussbericht der Influenzasaison 2002/03. Berlin, 2003](#)
5. RKI: [Zu einem Ausbruch von Geflügelpest durch Influenzavirus A/H7N7 in den Niederlanden. Epid Bull 2003; 19: 150–151](#)
6. RKI: [Erkrankungsfälle beim Menschen durch aviäre Influenza-Viren des Subtyps A/H5N1. Epid Bull 2004; 5: 37–39](#)
7. RKI: [Influenza-Schutzimpfung: Impfstatus der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands. Epid Bull 2004; 14:113–117](#)
8. RKI: [Rückblick auf die Influenza-Saison 2003/2004. Epid Bull 2004; 29: 227–230](#)