

ANDERE INFEKTIONSKRANKHEITEN

Namentliche Meldepflicht bei zoonotischer Influenza. Labormeldepflicht bei direktem oder indirektem Nachweis von Influenzaviren

INFLUENZA (EPIDEMISCHE GRIPPE) [J11.1]

Internet-Infos: www.influenza.rki.de

Err: Influenza-Virus (ein RNA-Virus aus der Familie der Orthomyxoviren) wird anhand zweier, im Virusinneren gelegener Antigene (Nukleoprotein- (NP) und Matrix- (M) Antigen) in die drei Typen A, B und C unterteilt. Das Influenza A-Virus wird weiter in Subtypen unterteilt, anhand von zwei in die Virushülle eingebauten Glykoproteinen, dem Hämagglutinin (H) und der Neuraminidase (N).

- Das stabförmige Hämagglutinin (H) ist notwendig für das Anheften der Viren an die Wirtszellen.
- Die pilzförmige Neuraminidase (N) ist notwendig für die Freisetzung von Viren aus infizierten Zellen und die Verbreitung der Viren in den Atemwegen.

Von den bekannten 18 H-Subtypen und 11 N-Subtypen sind bisher nur 8 Hämagglutinin-Typen (H1-3, H5-7, H9 und 10) und 6 Neuraminidase-Subtypen (N1 und 2, N6-9) bei humanen Epidemien nachgewiesen worden. Andere Subtypen können jederzeit hervortreten, wie z.B. das H5N1-Virus der Vogelgrippe. Die Subtypen und Varianten werden durch den Typ, den ersten Fundort, eine laufende Nummer, die Jahreszahl und eine Antigenformel bezeichnet, welche sich von den Antigenen Hämagglutinin (= H) und Neuraminidase (= N) ableitet, z.B. Influenza A/California/7/2009 (H1N1).

Ep.: Influenza A und B sind auf der ganzen Erde verbreitet und treten in Epidemien auf beiden Erdhemisphären in den Wintermonaten (Deutschland: Oktober - April) oder ganzjährig (Tropen) auf. Dabei kommt es zu einer Übersterblichkeit abwehrgeschwächter und älterer Menschen. Influenza war bis zum Auftreten der COVID-19-Pandemie in Europa die Infektionskrankheit mit der höchsten Inzidenz und Mortalität. Da die Immunität subtyp- bzw. variantenspezifisch ist, kann der Mensch im Laufe seines Lebens wiederholt an Influenza erkranken.

- ▶ Influenza A ist die häufigste Ursache von Epidemien und Pandemien. Infolge einer fehlenden Proofreading-Funktion der Polymerase kommt es zu neu auftretenden Punktmutationen was zu veränderten Oberflächeneigenschaften von Hämagglutinin u./o. Neuraminidase führt (Antigendrift). Neue Subtypen dagegen entstehen durch Antigenshift. Hierbei kommt es zur Vermischung (Reassortment) einzelner Gensegmente einer Zelle, die mit zwei oder mehreren unterschiedlichen Influenza-A-Viren infiziert ist. Dies geschieht typischerweise im Schwein, da dieses empfänglich für aviäre, humane und porcine Influenza-A-Viren ist. Ergebnis des Reassortments ist ein neues Influenza-A-Virus das auf eine immunologisch naive humane Bevölkerung trifft und Pandemien auslöst (alle 10 - 40 Jahre). Pandemien seit 1918:
 - 1) 1918/19: Spanische A/H1N1-Pandemie (Spanische Grippe)
 - 2) 1957/58: Asia A/H2N2-Pandemie (Asiatische Grippe)
 - 3) 1968/69: Hongkong A/H3N2-Pandemie (Hongkong-Grippe)
 - 4) 1977/78: Russland A/H1N1-Pandemie (Russische Grippe)
 - 5) 2009/10: Mexiko A/H1N1/2009-Pandemie („Schweinegrippe“)
- ▶ Aviäre (Vogelgrippe z.B. H5N1, H7N9) und porcine Influenza (Schweinegrippe z.B. H1N2) kommen im Rahmen von Tier-zu-Mensch-Übertragungen mit unterschiedlichen Krankheitsverläufen (inapparent bis letal) vor, sind in Europa aber sehr selten. Humane Pandemie aber durch Reassortment (siehe oben) mit humanem Influenzavirus möglich.
- ▶ Influenza B: Höhere genetische Stabilität als Influenza A. Keine Subtypen, aber zwei Linien bekannt: Victoria und Yamagata. Etwa alle 10 - 15 Jahre dominieren Influenza-B- über Influenza-A-Viren (zuletzt: 2017/18). Vorherrschendes Erregerreservoir ist der Mensch, v.a. bei Kindern.
- ▶ Influenza C: Infiziert nur Menschen. Nicht mit Pandemien assoziiert. Infektionen oft subklinisch.

Pat: Adhäsion des Influenzavirus über Hämagglutinin an Sialinsäure auf der Oberfläche von Epithelzellen des oberen Respirationstrakts → virale Replikation und Tod der Wirtszelle → Immunantwort, Fieber und Ausbreitung des Virus in distalen Respirationstrakt → Influenzapneumonie (erleichtert durch proteaseproduzierende Bakterien z.B. Staphylokokken und Streptokokken die Hämagglutinin spalten können). Epithelzellen regenerieren sich nach ca. 3 - 4 Wochen.

Inf: Tröpfcheninfektion (hoher Virustiter im nasopharyngealen Sekret), Schmierinfektion

Ink: 1 - 4 Tage; Virenausscheidung bis zu 10 Tagen nach Infektion (Dauer der Isolierung der Patienten)

KL.: Variables Symptomspektrum von nahezu inapparenten Verläufen mit milden Erkältungszeichen bis zur beatmungspflichtigen, schweren Pneumonie. Krankheitsdauer ohne Komplikationen ca. 1 Woche.

- Plötzlicher Krankheitsbeginn mit hohem Fieber und Schüttelfrost („sudden onset“). Appetitlosigkeit, Arthralgien und Myalgien, Schnupfen, Hals- und Kopfschmerzen sowie trockener Husten. Dyspnoe und ausgeprägtes Erschöpfungsgefühl bei Pneumonie.
- Unterschiedliche Manifestation: Ältere häufig nur mit leichtem Temperaturanstieg, Kleinkinder dagegen mit gastrointestinalen Beschwerden (Bauchschmerzen, Erbrechen und Diarrhoe)

- Fieberkurve in der Regel eingipflig, über 2 - 3 Tage anhaltend, ein zweiter Fieberanstieg markiert zumeist eine bakterielle Sekundärinfektion.

Lab: BSG, CRP, Leukozyten und Prokalcitonin oft gar nicht oder nur leicht erhöht, ggf. relative Lymphozytose. Deutlich erhöhte Entzündungszeichen sprechen für eine bakterielle Superinfektion.

Ko.: Besonders gefährdet sind Risikogruppen: Menschen > 65 oder < 2 Jahren, chronische Krankheiten (z.B. Lungen-, Herz-, Leber- und/oder Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus, Immunsuppression), AIDS, HIV, maligne Erkrankungen), Schwangere und Pflegeheimbewohner

- Influenzassoziierte Pneumonie als primär virale oder (wahrscheinlich häufigere) sekundär-bakterielle Pneumonie durch kolonisierende grampositive Erreger (*Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*); Exazerbation bestehender Lungenerkrankungen
- Akute Otitis media, Reye-Syndrom nach Salicylatgabe (insb. bei Kindern; ASS vermeiden!)
- Seltene Komplikationen (insb. bei Risikogruppen): Enzephalitis, Guillain-Barré Syndrom, Meningitis, Myokarditis, Myositis, Perikarditis und Rhabdomyolyse sowie - bei intensivmedizinischer Behandlung - invasive pulmonale Aspergillose (hohe Sterblichkeit!)

Merke: Das Risiko einen Myokardinfarkt zu erleiden, steigt bei Infizierten um das 6-fache gegenüber Nichtinfizierten!

DD: • Akute respiratorische Infektionen oder Erkrankungen (ARI oder ARE) = „common cold“ = Erkältungskrankheiten [J00] werden meist verursacht durch Rhinoviren (~ 40 % d.F.), Adenoviren, Parainfluenza-Viren, Respiratory syncytial-Viren (RSV), Coronaviren.

- Faustregel: Eine Influenza beginnt plötzlich, mit hohem Fieber (> 38,5 °C), starkem Krankheitsgefühl und Muskelschmerzen. Influenzaähnliche Fälle bezeichnet man im Englischen auch als Influenza-like illness (ILI) oder Flu-like Syndrome. Erkältungskrankheiten zeigen meist nur subfebrile oder normale Temperaturen und leichteren Krankheitsverlauf.
- Akute Bronchitis oder Sinusitis, Asthma, COPD, Pertussis
 - COVID-19-Erkrankung (Beginn langsam, oft Kopfschmerzen, Geruchs-/Geschmacksstörungen)
 - Pneumonien anderer Genese (siehe Kap. Pneumonie)

Di.: Anhand klinischer Symptomatik (plötzlicher Krankheitsbeginn mit hohem Fieber, Muskelschmerzen, starkes Krankheitsgefühl) und insb. während Influenzasaison und bei Epidemien

- Erregernachweis bei unklaren Fällen sowie bei Risikopatienten (aus Nasen-/Rachenabstrich):
 - Nukleinsäurenachweis (RT-PCR): Goldstandard, da hohe Sensitivität und Spezifität. Multiplex-Assays zur Diagnostik von Influenza A, B und SARS-CoV-2 möglich
 - Antigennachweis (Influenza-Schnelltest): Mäßige Sensitivität und hohe Spezifität
- Antikörpernachweis (z.B. HAH-Test, Mikroneutralisationstest) nur im Rahmen epidemiologischer Studien, im klinischen Alltag keine Bedeutung; zur Abgrenzung von COVID-19-Erkrankungen PCR-Test

Merke: Sporadische Influenza-Erkrankungen bedürfen einer virologischen Diagnostik; bei aktueller Influenza-Epidemie/Saison reicht i.d.R. die klinische Diagnose.

Th.: • Bei begründetem Verdacht oder erkrankten Patienten: Patientenisolierung (Einzelzimmer für 7 Tage ab Symptombeginn, Schutzmaßnahmen für das medizinische Personal, Basishygiene, Schutzkittel/-brille, Einmalhandschuhe, FFP2-Maske); Rücksprache mit Gesundheitsamt (Beobachtung/Prophylaxe von Kontaktpersonen)

- Antivirale Therapie: Neuraminidasehemmer können prä- und postexpositionell angewendet werden. Sie sind gegen Influenza A- und B-Infektionen wirksam. Die Therapie sollte zeitnah (24 - 48 h nach Symptombeginn) erfolgen (Mortalitätsreduktion bei Therapieeinleitung bis zu 5 Tagen nach Symptombeginn).
 - Oseltamivir (Tamiflu®): Die in den Saisonen 2007/08 und 2008/09 zirkulierenden Influenza A-Virusstämme vom Typ H1N1 zeigten eine zunehmende Resistenz gegen Oseltamivir. Die nachfolgenden Virentypen sind aber meist wieder empfindlich gegen Oseltamivir.
 - Dos: 2 x 75 mg/d oder 1 x 75 mg/d p.o. (Niereninsuffizienz) über 5 Tage, 1 x 75 mg über 10 Tage zur Postexpositionsprophylaxe (siehe Herstellerangaben)
 - NW: Gastrointestinale Beschwerden (z.B. Erbrechen, Übelkeit)
 - Peramivir (Rapivab®): Indiziert bei unzureichender Resorption der oralen Medikation.
 - Dos: Einmalig 600 mg i.v.
 - NW: Gastrointestinale Beschwerden (z.B. Erbrechen, Übelkeit), Neutropenie
 - Ind: Antivirale Therapie für alle Patienten, die
 - a) aufgrund der Infektion hospitalisiert werden,
 - b) eine schwere komplizierte oder progressive Erkrankung aufweisen und
 - c) zu den o.g. Risikogruppen (z.B. Adipositas, Alter > 65 Jahre, chronische Krankheiten) gehören.

Polymerase A-Hemmer

- Baloxavir (Xofluza®): Zugelassen zur Behandlung der unkomplizierten Influenza
 - Dos: Einmalig 40 mg bei Körpergewicht < 80 kg, 80 mg ab 80 kg Körpergewicht
 - NW/WW/KI: Siehe Herstellerangaben

- **Symptomatisch:** Antipyretische Therapie, Flüssigkeitszufuhr, ggf. antibiotische Therapie bei Verdacht auf bakterielle Superinfektion (siehe Pneumonie), ggf. Thromboembolieprophylaxe

Prg: Die Influenza verursacht weltweit bis zu 600.000 Todesfälle/J., bei Pandemien ein Mehrfaches davon: Die Pandemie 1918/19 verursachte > 25 Mio. Todesfälle (mehr als im 1. Weltkrieg). Besonders gefährdet sind Risikopatienten (siehe oben). Fast 90 % der Todesfälle betreffen Menschen > 60 J. Die durchschnittliche Letalität der Influenza beträgt 0,1 - 0,5 %. Letalität der aviären Influenza bis 50 %.

Pro: **Jährliche aktive Immunisierung** mit tetravalentem Totimpfstoff (= inactivated influenza vaccine = IIV): 2 A-Stämme/2 B-Stämme. Bei der Impfstoffherstellung wird die jeweils neueste Empfehlung der WHO berücksichtigt, damit die Antigenzusammensetzung der Impfstoffe den aktuellen Epidemiestämmen entspricht. Schutzrate bis 80 %, bei älteren Menschen ca. 50 %.

Anm.: Influenzaassoziierte Mortalität kann durch Pneumokokkenimpfung bei Risikopatienten weiter reduziert werden.

NW: Lokalreaktionen (Rötung, Schmerzen, Schwellung an Injektionsstelle), systemische Reaktionen (Müdigkeit, Muskelschmerzen, Fieber, Unwohlsein etc.); selten allergische Reaktionen (Hühner-eiweiß), Krämpfe, Thrombozytopenie; sehr selten: Erythema exsudativum multiforme, neurologische Erkrankungen (z.B. Enzephalomyelitis, Neuritis, Guillain-Barré-Syndrom).

Ind: - Alle Personen > 60 J.
 - Risikogruppen (z.B. chronische Erkrankungen, Immundefekte, Immunsuppression; siehe oben)
 - Schwangere ab dem 2. Trimenon (ab 1. Trimenon bei Grundleiden)
 - Bewohner von Alters- und Pflegeheimen
 - Berufliche Indikation (z.B. Gesundheitswesen, enger Kontakt zu Geflügel u. Wildvögeln → kein Schutz vor aviärer Influenza, aber Schutz vor Doppelinfektion)
 - Personen, die als Infektionsquelle für von ihnen betreute Risikopersonen fungieren können.

Kl.: Schwere Allergie gegen Hühnereiweiß (Ausnahme: Hühnereiweiß-freier Impfstoff) oder andere arzneilich wirksame Inhaltsstoffe, Fieber (> 38,5 °C) oder akute Infektionen

Zur Grundimmunisierung werden Erwachsene vorzugsweise im Oktober bis Dezember geimpft. Auffrischimpfungen jährlich unter Berücksichtigung aktueller Subtypen.

Anm: 1. Für Senioren rät die STIKO zu Hochdosis-Impfstoff
 2. Für das Alter von 2 bis einschließlich 17 J. ist ein attenuierter 4-valenter Lebendimpfstoff (live attenuated influenza vaccine = LAIV) zugelassen, der nasal verabreicht wird.

Memo: Nach einer Influenzaimpfung können ELISA-Tests zum serologischen Antikörpernachweis gegen HIV1, Hepatitis C und HTLV1 falsch positiv ausfallen → Überprüfung durch Western-Blot.

- **Pandemievorbereitung/-pläne** der WHO und einzelner Länder (→ RKI und Gesundheitsämter)
- **Aviäre Influenza:** Kein Kontakt mit verdächtigen (lebenden oder toten) Vögeln/Geflügel + Seuchenbekämpfungsmaßnahmen

Keuchhusten (Pertussis) [A37.9]

Namentliche Meldepflicht bei Verdacht, Erkrankung, Tod und bei Labornachweis!

Err: Bordetella pertussis ist ein hoch kontagiöser gramnegativer Erreger; Übertragung durch Tröpfcheninfektion. Der Mensch bildet das alleinige Reservoir für B. pertussis. Infektionen mit B. parapertussis sind selten und verlaufen leichter.

Ep.: Es erkranken besonders nichtimmune Säuglinge und Kleinkinder. Inzidenz: Säuglinge bis zu 1 %/J., Jugendliche und Erwachsene bis zu 0,5 %/J. Pertussis ist bei Neugeborenen und jungen Säuglingen eine der häufigsten infektiösen Todesursachen.

Ink: 7 - 21 Tage (meist 9 - 10 Tage)

KL.: 3 Stadien: I. St. catarrhale (1 - 2 Wochen)
 II. St. convulsivum (Stakkathusten, evtl. terminales Erbrechen; 4 - 6 Wochen)
 III. St. decrementi (6 - 10 Wochen)

Bei Erwachsenen sollte man bei hartnäckigem Reizhusten (über Monate!) auch an Pertussis denken (DD: Hyperreagibles Bronchialsystem/Asthma u.a.).

Ko.: Subkonjunktivale Blutungen, Synkopen, Harninkontinenz, Pneumonie, Sinusitis, Otitis media, Krämpfe; selten Apnoe-Todesfälle bei Säuglingen. Bei Erwachsenen Leistenhernien, Rippenbrüche, Pneumothorax

DD: Andere respiratorische Virusinfekte (Adenoviren, RS-Viren, Influenza/Parainfluenza, Rhinoviren), Mycoplasma pneumoniae