

Neue Influenza (Schweinegrippe)

Daten, Fakten zur
Entscheidungsunterstützung



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Document Nr. 035
ISSN online 1998-0469

Neue Influenza (Schweinegrippe)

Daten, Fakten zur
Entscheidungsunterstützung



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, August 2009

Institut für Health Technology Assessment
der Ludwig Boltzmann Gesellschaft

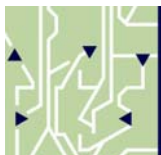
Projektleiter/in: Dr. Claudia Wild; Dr. Franz Piribauer MPH
Projektbearbeiterin: Mag. Anita Stergner
Externe Begutachtung: Epidemiologin, Fachärztin für Hygiene und
medizinische Mikrobiologie

Wien, August 2009

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:
Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Operngasse 6/5. Stock, A-1010 Wien
<http://www.lbg.ac.at/de/lbg/impressum>

Für den Inhalt verantwortlich:



Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessments.

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen ausschließlich online und werden der Öffentlichkeit über den Dokumentenserver „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“ zur Verfügung gestellt.

Decision Support Document Nr. 035
ISSN online 1998-0469

<http://eprints.hta.lbg.ac.at/view/types/dsd.html>
© 2009 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Inhalt	3
Zusammenfassung: Schlüsselinformationen für „Neue Grippe“ Pandemie Planung	5
1 Allgemeines/ Einführung:.....	9
1.1 Influenza Viren begleiten die Menschheit schon Jahrtausende.....	9
1.2 Influenza Epidemien im Industriezeitalter.....	10
1.3 A(H1N1)v – 2009 ist nicht ganz so neu.....	11
Referenzen Kap 1.....	13
2 Pandemie A/H1N1:.....	15
2.1 Globale Verbreitung.....	15
2.2 Australien: Analogschlüsse möglich	17
2.3 Europa: kumulative Darstellungen.....	19
Referenzen Kap 2.....	23
3 Pandemieplanungen:	25
3.1 Pandemieplanung in den USA	25
3.2 Das Phasenmodell der WHO.....	27
3.3 Planungsmaßnahmen in Europa.....	28
3.4 Pandemieplanung in Österreich.....	29
3.5 Europäische Impfstrategien und -empfehlungen	30
Referenzen Kap 3.....	35
4 Weltweite Erkrankungen/ Todesfälle an „communicable diseases“	39
4.1 Communicable Diseases	39
4.1.1 SARS	39
4.1.2 HIV / AIDS	40
4.1.3 Malaria	40
4.1.4 Tuberkulose.....	41
Referenzen Kap 4.....	43
5 Wirksamkeit von Influenza-Impfungen/ Medikamenten	45
5.1 Evidenz zur Wirksamkeit der Influenza Impfung.....	45
5.1.1 Bei älteren Menschen.....	45
5.1.2 Bei Pflegepersonal und ÄrztInnen (Health Care Worker)	46
5.1.3 Bei Kindern	46
5.2 Kontroversen zur Wirksamkeit	46
5.3 Kosten-Effektivität der Influenza Impfung.....	47
5.4 Evidenz zur kausalen Therapie der Influenza	47
5.5 Resistenzen.....	50
Referenzen Kap 5.....	51

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2-1: Verlauf der influenza like illness seit 2007.....	18
Abbildung 2-2: Influenza Aktivität in Australien, gemäß wöchentlichem Berichtswesen für 2008 und 2009.....	18
Abbildung 3-1: Schweregrad einer Pandemie und Angabe der Todesrate sowie geschätzte Anzahl an Toten der US Bevölkerung basierend auf 2006.	25
Abbildung 3-2: Darstellung Schweregrad einer Pandemie und die daraus abzuleitenden Maßnahmen.	26
Abbildung 3-3: Phasenmodell der WHO.....	27
Abbildung 3-4: Schematische Darstellung der Vorgangsweise bei einem Verdachtsfall in Österreich.	30
Abbildung 4-1: Geschätzte Erkrankungen an SARS in SO-Asien, kumuliert.	40

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1: Schweregrad von Influenza Epidemien seit 1900.....	10
Tabelle 2-1: Zusammenhang zwischen den Reisenden aus Mexiko und bestätigte importierte Fälle der Influenza A(H1N1).....	16
Tabelle 2-2: Durch Labor bestätigte Fälle mit dem neuen pandemischen Influenza A(H1N1) 2009 Virus in den einzelnen WHO-Regionen per Anfang August 2009.....	17
Tabelle 2-3: Bestätigte Fälle der letzten 24h, kumulierte Anzahl der bestätigten Fälle und Anzahl der Toten per 19. August 2009.	20
Tabelle 2-4: Vergleich Entdeckung der saisonalen Influenza mit der pandemischen Influenza in Australien, nach Altersklassen getrennt.....	21
Tabelle 3-1: Planungsannahmen des Department of Health, UK.	28
Tabelle 3-2: Planungsannahmen der norwegischen Gesundheitsbehörde.	29
Tabelle 3-3: Impfstrategien und –empfehlungen der USA sowie einigen europäischen Ländern.	31
Tabelle 4-1: Ansteckende Erkrankungen in den einzelnen WHO-Regionen nach Einkommen.....	41
Tabelle 4-2: Vergleich Todesfälle in Industrie- und Entwicklungsländern.	42

Zusammenfassung: Schlüsselinformationen für „Neue Grippe“ Pandemie Planung

Das Influenza A H1N1-Virus ist kein unbekanntes Virus. Dieser Subtyp wurde erstmals 1918 in der Influenza-Pandemie (spanische Grippe) identifiziert und ist seit 1977 in einer sich von der neuen H1N1-Variante unterscheidenden Variante im saisonalen Grippegeschehen weltweit jährlich involviert. Das dürfte auch der Grund dafür sein – eine Annahme –, dass ältere Menschen (immunologisches Gedächtnis) derzeit seltener an dieser so genannten „neuen Grippe“ („Schweinegrippe“) erkranken.

Das „Neue Grippe-Virus“ (korrekt gesprochen: wieder auftretender Grippe-Virus-Subtyp) ist aber – so wie auch andere Influenza-Viren – durchaus ernst zu nehmen, da es sich gegenüber anderer zirkulierender Influenza-Viren als sehr dominant erweist. Eine reaktive Politik im Umgang damit muss aber den Fakten entsprechend angemessen (statt panisch) reagieren und die Evidenz der tatsächlichen Wirksamkeit möglicher Maßnahmen prüfen, ohne diese zu überschätzen.

Der Ursprung der (theoretisch begründeten) – auch medial verbreiteten – Angst vor der Influenza liegt in der großen genetischen Variabilität der Influenzaviren, bedingt durch deren hohe Mutationsfrequenz und Fähigkeit zur „Reassortierung“ (Reassortments), d.h. des Austausches von genetischen Abschnitten von ähnlichen Influenza-Viren, die bei Vögeln, Schweinen und Menschen vorkommen können. Die sukzessive Anhäufung von Punktmutationen führt zu einer Antigendrift (Antigenverschiebung), die in der saisonalen Influenza involviert ist. Ein Antigen shift (Antigensprung) kommt aufgrund eines Reassortments oder durch Mutationen zustande. Bei solch einer massiven Antigenveränderung entsteht ein Influenza-Subtyp, der nicht mit dem bis dato in der menschlichen Bevölkerung zirkulierenden übereinstimmt (Auftreten eines neuen und Wiederauftreten eines bereits bekannten Subtyps).

Trotz der Kenntnis über die genetische Variabilität des Influenzavirus, kommt dennoch alljährlich Angst auf, die nur bedingt in einem realen Zusammenhang steht. Die derzeitige Pandemie ist, etwa in Australien wo der Winter nun zu Ende geht, im Schweregrade vergleichbar mit dem der üblichen jährlichen Grippewelle. In Europa bewegt sich die Sterberate/Letalität in einer Höhe, wie diese bei den saisonalen Influenza-Epidemien (Grippewelle) verzeichnet wird (in Europa 60 Todesfälle auf 38.936 bestätigte Infizierte, Stand 18. August 2009). Die kumulative Darstellung der Erkrankungen und Todesfälle wirkt suggestiv. Objektiver wäre die Darstellung der Erkrankungen pro Woche etc. Viele Fälle einer Infektion mit dem pandemischen Influenza-Virus verlaufen sehr milde bzw. asymptomatisch (30 – 50%), sodass diese Fälle dem Gesundheitswesen nicht bekannt werden und daher auch nicht als solche bestätigt bzw. gemeldet werden. Aufgrund der vielen milden Verläufe der „Neuen Grippe“ kann das tatsächliche Ausmaß der Verbreitung UNTERSchätzt und die tatsächliche Letalität (Fehlen der milden Erkrankungsfälle im Nenner) ÜBERSchätzt werden.

Die Bedeutung der Influenza als „communicable disease“ und als Todesursache – selbst in der westlichen Welt – ist gegenüber etwa Tuberkulose verschwindend klein.

A H1N1 ist kein neues, unbekanntes Virus

Politik: Reaktion auf Basis von Fakten zur Wirksamkeit von Maßnahmen

Ende August: 60 Todesfälle in Europa

kumulative Darstellung suggeriert Dramatik

aufgrund der Milde der Erkrankung, UNTERSchätzung der Infizierten und ÜBERSchätzung der Todesrate

Internationale Einstufungen: hohe Verbreitung, geringer Schweregrad	<p>Das Ausmaß der Verbreitung der „Neuen Grippe“ ist nach der WHO auf 6 (von 8) und nach CDC auf 2 (von 5) eingestuft.</p>
	<p>Die WHO-Einstufung ist ein Phasenmodell und bezieht sich auf die Ausbreitung des Virus. Phase 6 bedeutet globale Verbreitung (pandemische Verbreitung). Phase 7 und 8 sind post-pandemie/ post-peak Phasen.</p>
	<p>Die CDC-Kategorien orientieren sich an dem Pandemie-Schweregrad (PSI: Pandemic severity Index), der nach der Letalität (Anzahl der Todesfälle pro Anzahl der Erkrankungsfälle) determiniert wird. Die saisonale Influenza verursacht etwa 1 Todesfall pro 1000 Erkrankten (0,1%), das entspricht einem PSI von 1. Die „Neue Grippe“ weist gegenwärtig einen PSI von 2 auf; das bedeutet 1,1 – 5 Todesfälle pro 1000 Erkrankungsfälle (0,11 – 0,5%). In Großbritannien, jenem Land mit den meisten Erkrankten und Verstorbenen, spricht man von einer case-fatality von 0,14%. Aufgrund der hohen Anzahl von „inapparenten“ Fällen/Infizierten, ist davon auszugehen, dass die case-fatality noch deutlich geringer ist.</p>
	<p>Die Grippe verläuft in Wellen. In Europa wird die Winterwelle noch erwartet. Ob diese stärker ausgeprägt sein wird als die übliche jährliche winterliche Grippewelle lässt sich schwer vorhersagen. Jedenfalls in Australien (erlebt gerade das Ende der Wintersaison) verläuft/verlief die winterliche Grippewelle mit dem neuen H1N1-Virus ohne größere Auswirkung als von der üblichen „saisonalen Grippewelle“ zu erwarten gewesen wäre.</p>
Prävention und Behandlung:	<p>Zur kausalen Behandlung stehen die Neuraminidasehemmer Oseltamivir (Tamiflu®) und Zanamivir (Relenza®) zur Verfügung. Sofern keine Virus-Resistenzen vorliegen, ist von diesen antiviralen Medikamenten eine gewisse moderate Verringerung der individuellen Krankheitsdauer und des Krankheitsschweregrades zu erwarten.</p>
Medikamente: gewisse geringe Wirksamkeit, nur wenn keine Resistenzen vorliegen	<p>Es liegen vereinzelte Fall-Berichte über Virus-Resistenz vor. Generell scheinen die in Australien und Europa zirkulierenden Influenza-Virus-Stämme noch gegenüber Oseltamivir sensibel zu sein.</p>
wenn, dann nur in der Symptombehandlung	<p>Gegenüber einer anderen Klasse von virustatischen Medikamenten besteht 100% Resistenz (Amantadin und Rimantadin). Die Resistenzlage wird sich jedenfalls – etwa durch inadäquate Verwendung z.B. zur Chemoprophylaxe, durch Abbruch der kurativen Behandlung - verschlechtern. Wie rasch kann man derzeit nicht vorhersagen. Die Entwicklung muss aber auch in Österreich streng und genau überwacht werden. Ob beim „Peak“ (Höhepunkt) der Influenzasaison die Medikamente überhaupt wirken können, wissen wir derzeit nicht. Es gilt abzuwarten. Antivirale Medikamente zeigen jedenfalls prophylaktisch keine Wirksamkeit (aber Nebenwirkungen) und sollen daher nur (schwer) symptomatischen PatientInnen optimal innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn verabreicht werden.</p> <p>Die Verabreichung an Kinder ist aufgrund der Nebenwirkungen kritisch zu hinterfragen.</p>

Nachdem die „Neue Grippe“ in allen ihren bisherigen Ausprägungen als milde, der saisonalen Influenza vergleichbare Grippe zu bezeichnen ist, können die Impfpläne (Beschränkung der Impfung auf „vulnerable“ Gruppen) zur Geltung kommen. Das betrifft etwa 20 – 30% der Bevölkerung (1,6 – 2,4 Mio Impfdosen).

Die Impfwirkung sollte aber auch hier nicht überschätzt werden. Es ist nur eine Verflachung und Verlangsamung der Erkrankungswelle, keinesfalls eine Verhinderung der epidemischen Ausbreitung der Influenza in Österreich realistisch erwartbar.

Die Nebenwirkungen durch Immunreaktionen (schwere Nebenwirkung: Lähmung/ Guillain-Barré-Syndrom/GBS) der Impfung sind jedenfalls in Vigilanzregister zu „surveillen“. Mit einer Impfreaktion auf 100 Geimpfte ist zu rechnen, besonders da das in Österreich vorliegende Impfstoffgebilde der Fa. Baxter in Pandemieformat vorliegt, wo Ampullen zu 10 Impfungen geliefert werden. Diese sind händisch vom Arzt zu dosieren und einzeln aufzuziehen. Bakterielle Kontamination wird dadurch wahrscheinlicher

Neben volksgesundheitlichen Bedrohungen durch Influenzawellen wird die volkswirtschaftliche Bedeutung durch Arbeitsplatz-Absenzen betont: jedoch liegt – trotz Analysen – keine Evidenz vor, dass wirtschaftliche Einbussen durch milde oder moderate Influenza-Pandemien nachweisbar sind. Wirtschaftliche Bedeutung könnten aber schon medial verbreitete Epidemiewarnungen von privater Seite haben, die z.B. zu einem Rückgang etwa im Tourismus führen. Solche Phänomene wurden in der Vergangenheit beim Auftreten anderer Infektionskrankheiten tatsächlich in Österreich beobachtet.

Da Politik „aktivitätsgetrieben“ ist, ist ein „vernünftiger/ angemessener“ und kosteneffektiver Umgang mit der „Schweinegrippe-Pandemie“ angeraten. Ein Industrie- und lobbyfreier Pandemiekoordinator, dessen Aufgabe es ist, am letzten Stand der internationalen Evidenz zu sein und daraus politische Empfehlungen zu formulieren und auch evidenzbasierte Risikokommunikation gegenüber den Medien zu pflegen, ist dringend zu empfehlen und jedenfalls kosteneffektiv. Auch werden eine Überarbeitung des österreichischen Pandemieplans und ein Überdenken der Anlehnung an das CDC-Schweregradmodell, statt an das WHO-Phasenmodell empfohlen.

Impfungen:

gewisse Wirksamkeit bei Subgruppen (chronisch Kranke, Pflegende)

Nebenwirkungsregister notwendig

negative Effekte auf Wirtschaft nicht nachweisbar

Evidenzbasierte Pandemie-Risiko-Kommunikation zu Politik und Medien durch Koordinator wäre kosteneffektiv

1 Allgemeines/ Einführung:

Entscheidungen für weitreichende Public-Health-Maßnahmen müssen – da sie zum einen viele, auch gesunde Menschen betreffen, zum anderen aber auch beträchtliche öffentliche Ressourcen binden, die andernorts dann nicht zur Verfügung stehen – auf Basis von lobbyfreier, umfassender Informationsbeschaffung getroffen werden. Die Recherchen zu diesem Dokument wurden weltweit angesetzt und es wurden die Dokumente von anerkannten voneinander unabhängigen wissenschaftlichen Institutionen, Regierungsstellen und offiziellen internationalen Einrichtungen recherchiert und analysiert.

Diese Kurzübersicht ergänzt die im österreichischen Pandemieplan, zum Verlauf der Erkrankung und der Virustypologie (A, B – Influenza Viren), enthaltenen Informationen.

**Public Health
Maßnahmen müssen
interessensgruppen
unabhängig und
evidenz-basiert sein**

1.1 Influenza Viren begleiten die Menschheit schon Jahrtausende

Influenza-Viren begleiten die Menschheit spätestens seit Beginn der Haustierhaltung (Geflügel und Schweine). Seit 500 Jahren sind Influenza-Epidemien wissenschaftlich nachgewiesen. Jährlich breitet sich in der Wintersaison ein gegenüber dem Vorjahr durch Mutation geringfügig verändertes Virus auf der jeweiligen kühlen Erdhälfte als saisonale (winterliche) Grippewelle (-epidemie) aus (1).

**Haustierhaltung und
Viren von Tierwirten
gehen Hand in Hand**

Die Erreger der Influenza werden in die Typen A, B und C unterteilt, wobei für den Menschen nur Influenza-Viren vom Typ A und B relevant sind. Gegenwärtig zirkulieren in der menschlichen Bevölkerung die Influenza-A-Subtypen A/H1N1, A/H3N2 sowie der Typ Influenza B.

Ständig ablaufende Punktmutationen führen zu einer geringfügigen Veränderung der beiden Oberflächenantigene HA und NA – zu einer Antigendrift. Somit entstehen Driftvarianten innerhalb eines Subtyps, welche die jährlichen Grippewellen hervorrufen. Eine Vielzahl solcher Driftvarianten treten in den Wirtssystemen wie Schwein (swine flu), Geflügel (avian flu) und Mensch auf.

Bei größeren Mutationen und Reassortments (Austausch von Gensegmenten) entstehen Influenza-A-Viren mit stark veränderter Antigenität (die Antigen shift = Antigen sprung); d.h. die Antigen shift entspricht einem Antigen sprung von einem oder von beiden den Influenza-A-Subtyp determinierenden Glycoproteine (NA, HA). Es kommt zum Auftreten oder Wiederauftreten eines Influenza-A-Subtyps, der mit dem bis dato in der menschlichen Bevölkerung zirkulierenden nicht übereinstimmt und wogegen die Mehrheit der Bevölkerung nicht immun ist. Dies führt zu einer raschen und weitläufigen Verbreitung. Bisher wurden Pandemien ausschließlich durch Influenza-A-Subtypen, wie A/H1N1, A/H2N2 und A/H3N2-Virus beobachtet (2;3).

**kleinere Mutationen
von Viren: alljährlich –
drifts,
größere Mutationen –
shifts**

1918 war der Influenza A-(H1N1) Virus Subtyp erstmals in einer Epidemie (Spanische Grippe) nachgewiesen. Die Verbreitung war rasch und weltweit,

**1918 tauchte
A(H1N1) erstmals auf**

Subtypen von A(H1N1) waren bis 1977 für drei weitere milde weltweite Epidemien verantwortlich

die Anzahl der Sterbefälle hoch. Die Bevölkerung war in Europa, Indien und China durch jahrelangen Hunger und weit verbreitete Tuberkulose geschwächt. Es gab (noch) keine Antibiotika für die Behandlung von Tuberkulose oder bakterieller Lungenentzündung. So starben die meisten mit Influenzavirus Infizierten, und vor allem viele junge Menschen, an den bakteriellen Sekundärinfektionen der unteren Atemwege (4;5).

Der Influenza-A H1N1 Subtyp war bis 1977 für drei weitere milde weltweite Epidemien verantwortlich (1933, 1946, 1977). Die Epidemie 1977 wird von Quellen in den USA als Pandemie eingestuft (6). Seit 1977 zirkulieren H1N1-Viren im Rahmen der jährlichen Grippewelle, die sich aber sehr wohl von dem gegenwärtigen pandemischen H1N1-Virus unterscheiden (s.u.). Der Impfstoff der Saison wird dementsprechend im Voraus angepasst, der Impfschutz ist trotzdem oft unterschiedlich stark ausgeprägt (7).

1.2 Influenza Epidemien im Industriezeitalter

im 19 Jahrhundert: 5 Pandemien

In den letzten 200 Jahren kam es je nach Zählweise zu 7 bis 11 abgelaufenen großen Grippeepidemien oder Pandemien. Im 19 Jahrhundert werden 5 Pandemien beschrieben (1833, 1836, 1847, 1849 1989) (1).

Seit Beginn des 20. Jahrhundert war eine Virustypisierung möglich. Tabelle 1.2-1 zeigt eine Aufstellung bis zum heutigen Tag:

Tabelle 1-1: Schweregrad von Influenza Epidemien seit 1900.

Jahr des Beginns	Influenza-A Sub-typ	Besondere Benennung	Bewertung - Harrison	Bewertung CDC Pandemie-Schwere
1900	H3N8;		Moderate Epidemie	
1918	H1N1;	Spanische Grippe	Schwere Pandemie	5
1933	H1N1;		Milde Epidemie	
1946	H1N1;		Milde Epidemie	
1957	H2N2;	Asiatische Grippe	Schwere Pandemie	2
1968	H3N2;	Hongkong Grippe	Moderate Pandemie	2
1977*	H1N1;	Russische Grippe	Milde Pandemie	
2008+	H1N1	„normales Grippe-jahr“+	saisonale Epidemie+	1
2009+	H1N1	Mexiko Grippe	Milde? Pandemie**	2

Quellen: (6)

+ Ergänzung aus USA-CDC Daten (5;5)

*** Quelle WHO: Signal-Phasen (phases of alert) Pandemie Papier Internet (8)*

angekündigte und selbst-limitierende Pandemien

Seit dem 2. Weltkrieg gab es nach Zählweise von amerikanischer Regierungsbehörden auch noch drei angekündigte Pandemien die sich selbst beschränkten.

1947 in der amerikanischen Armee,

1976 A(H1N1) Schweinegrippe Ausbruch beschränkt auf Soldaten im Fort Dix. Es kam daraufhin zur Fehlentscheidung einer Massenimpfung von 40 Millionen Amerikanern, die mit 535 schweren neurologischen Komplikationen (Gullian-Barre-Syndrom, GBS) (swine flue affair) einherging

1977, Russische Grippe, trifft nur junge Personen, wird in einem amerikanischen Regierungsdokument als abortive Pandemie bewertet.

1.3 A(H1N1)v – 2009 ist nicht ganz so neu

Bei gegenwärtiger Influenza A(H1N1) Pandemie besteht vermutlich teilweise immunologische Vorerfahrung in der Bevölkerung. Komponenten des neuen A(H1N1) Virus zirkulierten bereits seit 1918, mit einer Unterbrechung von 1957 bis 1977, während der saisonalen Grippeepidemien.

Es handelt es sich beim neuen Influenza A(H1N1)-Virus nicht um ein derartig neues Virus wie es in den Jahren 1918, 1957 und 1968 beschrieben wurde (näheres siehe im nächsten Kapitel) (9).

Der Schweregrad der Pandemie (H1/N1) 2009 kann hauptsächlich durch die epidemiologischen Beobachtungen eingestuft werden. Die Einstufung der Pandemien in unterschiedliche Schweregrade hat mehr als akademische Relevanz. Das CDC in den USA hat eine komplette konsistente Mitigationstrategie im Internet für die breite Öffentlichkeit bekannt gegeben. Die Intensität der Maßnahmen zur Mitigation steht in einem notwendigen und engen Zusammenhang mit dem ermittelten Schweregrad der Pandemie. Die leichteste Stufe entspricht dem Verlauf der saisonalen Grippe (10).

Nicht nur aus Gründen der volksgesundheitlichen Effekte von Pandemien auf Morbidität und Mortalität, sondern auch auf volkswirtschaftliche Auswirkungen wird bei Pandemieplanungen verwiesen. Auch hier muss Evidenz den Annahmen gegenübergestellt werden. Eine umfassende Analyse und Modellbildung tatsächlicher wirtschaftlicher Daten (Evidenz) unter Zuhilfenahme von rezenten wirtschaftsepidemiologischen Begriffen (clinical attack rate, absenteeism rate) zeigte für die Asiatische und die Hongkong Grippe unvergleichlich geringere Effekte als von vielen angenommen. Sie manifestierten sich als einmalige Abwärtszacke in hundertstel bis zehntel Bruchteilen (0,08% – 0,3%) des Bruttoinlandsprodukts im Grippejahr. Rebound Effekte nach oben im darauffolgenden Zeitabschnitt werden als Ausgleich von verzögerter Konsumption und Reiseaktivitäten beschrieben. Die Wirtschaftseffekte einer Grippeepidemie sind im Gegensatz zur epidemischer Ausbreitung anderen Infektionskrankheiten deswegen relativ gering, da die individuelle Krankheitsepisode kurz und fast immer selbstheilend ist, im Gegensatz zu den langwierigen Infektionskrankheiten Tuberkulose und HIV-AIDS (11).

Überzogene Public-Health-Maßnahmen, das Vorziehen von Empfehlungen aus höheren Pandemiestufen, sind wegen der Verunsicherung der Öffentlichkeit und dem wahrscheinlich negativen Einfluss auf das Wirtschaftsleben zu vermeiden.

„The timing of initiation of various NPIs [non pharmaceutical interventions] will influence their effectiveness. Implementing these measures prior

**immunologische
Vorerfahrung**

**epidemiologischen
Beobachtungen derzeit
wichtiger für
Pandemieplanung als
virusgenetische
Überlegungen**

**volkswirtschaftliche
Auswirkungen kleiner
als erwartet bei
Asiatischer und
Hongkong Grippe**

**angemessene statt
überzogene Reaktion
am Schweregrad
orientiert**

to the pandemic may result in economic and social hardship without public health benefit and may result in compliance fatigue" (10).

Ein Vertrauensverlust der Bevölkerung in die Behörden soll unbedingt hintan gehalten werden:

"The public is likely to forgive lack of knowledge but will not be willing to trust public health officials in the next instance if they have in any way been misinformed or misled" (12).

**Influenza Pandemie
nicht mit Vogelgrippe
oder SARS vergleichbar**

Für die gegenwärtige Influenza-A (H1/N1) Pandemie gilt es für Österreich andere Entscheidungen zu treffen als für die abgewehrte Pandemie durch Influenza-A (H1/N5) (Vogelgrippe) und die abgewehrte SARS-Epidemie.

Referenzen Kap 1

- (1) Plotkin SA, Mortimer EA. Vaccines. 2 ed. Philadelphia: Saunders W.B.; 1994.
- (2) Ambrosch F. Seuchenhygiene: Influenza - Vorlesung im Rahmen des Physikatskurses. Physikatsanwärter, editor. 4-3-1996. Ref Type: Personal Communication.
- (3) Robert Koch Institut. Antworten auf häufig gestellte Fragen zur Neuen Grippe (27.07.2009). www.rki.de 2009 [cited 2009 Aug 10]; Available from: URL: http://www.rki.de/cln_153/nn_200120/DE/Content/InfAZ/I/Influenza/IPV/FAQ_schweineinfluenza__tab_ges.html.
- (4) Kilbourne ED. Influenza Pandemics of the 20th Century. Emerging Infectious Diseases 2006 Jan 1;12(1):1-6.
- (5) USGovPandemicflu. Pandemics and Pandemic Threats since 1900. www.pandemicflu.gov 2009 January 1 [cited 2009 Aug 7];1-3. Available from: URL: <http://www.pandemicflu.gov/general/historicaloverview.html>.
- (6) Dolin R. Influenza. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher K, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al., editors. Harrison's principles of internal medicine. 14 ed. New York: Mc.Graw-Hill; 1998. p. 1112-6.
- (7) Jefferson T. Influenza vaccination: policy versus evidence. BMJ 2006 Oct 28;333(7574):912-5.
- (8) WHO. CURRENT PHASE OF ALERT IN THE WHO GLOBAL INFLUENZA PREPAREDNESS PLAN. www.who.int 2009 [cited 2009 Aug 7];1. Available from: URL: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/phase/en/index.html.
- (9) Zimmer SM, Burke DS. Historical perspective--Emergence of influenza A (H1N1) viruses. N.Engl.J Med 361[3], 279-285. 16-7-2009. Ref Type: Journal (Full).
- (10) USGovPandemicflu. Community Strategy for Pandemic Influenza Mitigation. www.pandemicflu.gov 2007 February 1 [cited 2009 Aug 9];1-25. Available from: URL: <http://www.flu.gov/plan/community/commitigation.html>.
- (11) James S, Sargent T. The Economic Impact of an Influenza Pandemic. Ontario: Canadian Department of Finance; 2006 Dec. Report No.: 2007-04.
- (12) Institute of Medicine. Pandemic Influenza A Guide to Recent Institute of Medicine Studies and Workshops. Washington: National Academy Press; 2009 May 1.

2 Pandemie A/H1N1:

Influenza-A- und -B-Viren sind charakterisiert durch spikeartige Oberflächenstrukturen, die durch die Glykoproteine Hämagglutinin (HA) und Neuraminidase (NA) gebildet werden. Es sind 16 verschiedene HA und 9 NA-Subtypen bekannt, deren Kombinationen die Subtypen des Influenza-A-Virus bestimmen. Die in mehreren Gebieten Mexikos im Frühjahr 2009 aufgetretenen Influenza Viren sind nicht gänzlich neu.

Teile des A(H1N1) 2009 Virus zirkulierten nämlich bereits auch als Anteile anderer Subtypen seit 1918 während der saisonalen Grippeepidemien (Genaueres s.u.). Für die während des lokalen und regionalen Ausbruchs im März typisierten Viren besteht teilweise immunologische Vorerfahrung auch in unserer Bevölkerung.

Die Entstehung im Zwischenwirt „Schwein“ ist ebenfalls nicht neu, da Geflügel, Schweine und Menschen ein komplexes Wirtssystem darstellen, wo es im vergangenen Jahrhundert schon wiederholt zu neuen genetischen Arrangements der Influenza A-Viren gekommen ist. In den USA zirkulierten seit einigen Jahren in der Schweinepopulation neue A/H1N1-Viren. Diese H1N1-Viren enthielten Gene von Influenzaviren aus Schwein, Vogel und Mensch.

Drei Gensegmente des neuen pandemischen H1N1-Virus stammen vom menschlichen saisonalem A(H1N1) und drei Segmente von menschlichen saisonalen A(H3N2) Virus. Weiters enthält es noch ein Gen von Influenzaviren, das man aus Schweinen in Europa und Asien kennt und das ursprünglich auch aus einem Vogel-Influenzavirus stammt (1).

Somit birgt das pandemische Influenza A/H1N1-Virus Gensegmente der Schweinegrippe-, der Vogelgrippe- und menschlicher Grippeviren in einer Kombination, die bisher noch nirgendwo auf der Welt beobachtet wurde.

„The epidemic strain has appeared through a stepwise mixing of swine strains from North America (also called Classical swine strains), North American bird strains, Eurasian swine strains and Swine strains that have some time in the past acquired a gene from human influenza viruses The process resulted in the “quadruple reassortant” new influenza A(H1N1) strain which has quickly spread in humans to and within a number of countries.” (2, 3).

**Ursprung und
Ausbreitung der
Influenza A(H1N1) 2009**

**der neue pandemische
H1N1-Virus enthält
Gensegmente vom
Mensch-, Schwein- und
Geflügel-Influenzavirus**

2.1 Globale Verbreitung

Nach dem die Verbreitung des neuen menschenpathogenen Virus im Frühjahr nicht zum Stillstand kam, wurde, gemäß der WHO International Health Regulations, eine verstärkte Überwachung für ganz Mexiko eingeführt. Im April 2009, nachdem auch bei zwei Kindern im benachbarten Kalifornien das neue Virus festgestellt worden war, bezeichnete die Weltgesundheitsorganisation (WHO) die mögliche globale Verbreitung dieses Virus als Public Health Ereignis von internationalem Interesse.

**Verbreitung seit März/
April 2009 von Mexiko
und USA ausgehend**

**Globalisierung:
Reisetätigkeit und Neue
Medien beschleunigen
Verbreitung von Viren
wie Informationen**

Aufgrund der Dichte des modernen Flugverkehrs begann sich das Virus weltweit (relativ langsam) auszubreiten. Im Mai 2009 konnte in einer Studie gezeigt werden, dass die weiteren Fälle vor allem in Ländern auftraten wo eine besonders hohe Verkehrsdichte mit Mexiko bestand (4).

Tabelle 2-1: Zusammenhang zwischen den Reisenden aus Mexiko und bestätigte importierte Fälle der Influenza A(H1N1).

Table 1. Countries Receiving the Largest Numbers of Passengers from Mexico during March and April 2008 and Importation of the Influenza A (H1N1) Virus Associated with Travel to Mexico (as of May 25, 2009).			
Country Rank	Country	No. of Passengers Arriving from Mexico	Confirmed Importation of Influenza A (H1N1) Virus
1	United States	1,744,665	Yes
2	Canada	149,137	Yes
3	France	47,501	Yes
4	Spain	42,815	Yes
5	Germany	33,448	Yes
6	Cuba	29,123	Yes
7	Argentina	28,789	Yes
8	Italy	24,252	Yes
9	Brazil	23,125	Yes
10	Guatemala	19,719	Yes
11	United Kingdom	17,993	Yes
12	Colombia	16,583	Yes
13	Japan	12,014	No*
14	Chile	11,499	No*
15	Venezuela	11,464	No†
16	Panama	11,238	Yes
17	Costa Rica	10,912	Yes
18	Netherlands	8,942	Yes
19	Peru	8,356	No*
20	Switzerland	6,576	Yes

* As of May 25, 2009, Japan, Chile, and Peru reported 343, 74, and 25 confirmed cases of H1N1 influenza virus infection, respectively, although no known associations with travel to Mexico were identified.

† As of May 25, 2009, Venezuela had no reported cases of confirmed H1N1 influenza virus infection.

**Verbreitung vor allem
in Amerika, Europa,
Australien**

Bis zum August verbreitete sich das Virus vor allem in drei der sechs WHO Weltregionen: Nord- und Südamerika (AMRO), in Europa (EURO) und West-Pazifik (APRO; v.a. Australien).

In folgender Tabelle sind die bis zum Anfang August durch Labor bestätigten Infektionsfälle mit dem neuen pandemischen Influenza A(H1N1) 2009 Virus der einzelnen WHO-Regionen ersichtlich (5).

Tabelle 2-2: Durch Labor bestätigte Fälle mit dem neuen pandemischen Influenza A(H1N1) 2009 Virus in den einzelnen WHO-Regionen per Anfang August 2009.

Region	Cumulative total as of 6 Aug 2009	
	Cases*	Deaths
WHO Regional Office for Africa (AFRO)	591	1
WHO Regional Office for the Americas (AMRO)	102905	1274
WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean (EMRO)	2346	7
WHO Regional Office for Europe (EURO)	over 32000	53
WHO Regional Office for South-East Asia (SEARO)	11432	83
WHO Regional Office for the Western Pacific (WPRO)	28120	43
Total	177457	1462

**Given that countries are no longer required to test and report individual cases, the number of cases reported actually understates the real number of cases.*

2.2 Australien: Analogschlüsse möglich

Australien (Region WPRO) ist derzeit deswegen von besonderem Interesse, da sich dort das Virus unter Winterbedingungen verbreitet. Daraus kann auf das epidemische Verhalten des H1/N1-Virus in der kommenden Wintersaison bei uns in Europa geschlossen werden. Die saisonale Grippewelle beginnt meist etwa um die Zeit des kalendarischen Winterbeginns, es ist zu erwarten, dass die Ausbreitung des pandemischen H1/N1-Virus auch diesem zeitlichen Muster folgen wird, wie erste Analysen der heurigen Grippesaison aus Australien vermuten lassen.

Eine vorläufige Analyse der Daten aus Australien zeigt, dass im Verlauf der heurigen Grippesaison das pandemische H1/N1-Virus, wie zu erwarten war, die zuvor zirkulierenden Influenza-Viren verdrängte und dominant wurde. Die Gesamtanzahl der klinisch an Grippe oder grippalem Infekt (Influenza and Influenza like Illness, ILI) Erkrankten ist jedoch noch im gleichen Umfang wie in der vergangenen Grippesaisonen 2007/2008, auch die Krankenfreistellungen sind im Bereich eines saisonalen Grippeverlaufes. Dies widerspricht früher geäußerten Annahmen eines plötzlichen heftigen, raschen und frühzeitigen Ausbruchs, der zu hohen Absenzzraten in den Spitzenwochen führen würde.

Schlüsse können aus Virusverhalten des Virus in Australien (Wintersaison) gezogen werden

Figure 3. Rate of ILI reported from GP ILI surveillance systems from 2007 to 9 August 2009 by week*

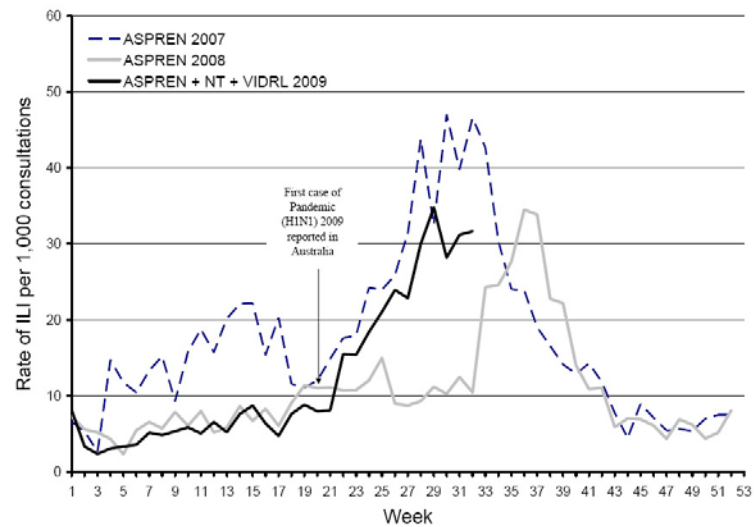


Abbildung 2-1: Verlauf der influenza like illness seit 2007.

„attack rate“ gleich wie
bei saisonaler Influenza

„The pandemic strain appears to be replacing the current seasonal H1N1 virus. ILI presentations to General Practitioners have spiked in Western Australia and are also increasing in the Northern Territory and Queensland. GP presentations in all other jurisdictions are decreasing. At a national level they are below 2007. Absenteeism rates have decreased in the last week and are below levels seen at the same time in 2007... .” (6).

Influenza in Australien
ist im Abklingen ohne
Virulenz oder
Infektiosität verändert
zu haben

Die epidemiologischen Analysen aus den Beobachtungen bis Mai 2009, vor allem jener von Mexiko, hatten ergeben, dass das pandemische Influenza A(H1N1) Virus mit einer klinischen Befallsrate (attack rate) von 22% – 33% im Vergleich zu einer Befallsrate von 5% – 15% in der saisonale Grippewelle auftrat. In Australien wurde hingegen für die dortige saisonale Grippewelle mit dem pandemischen H1/N1-Virus eine geringere klinische Befallsrate beobachtet.

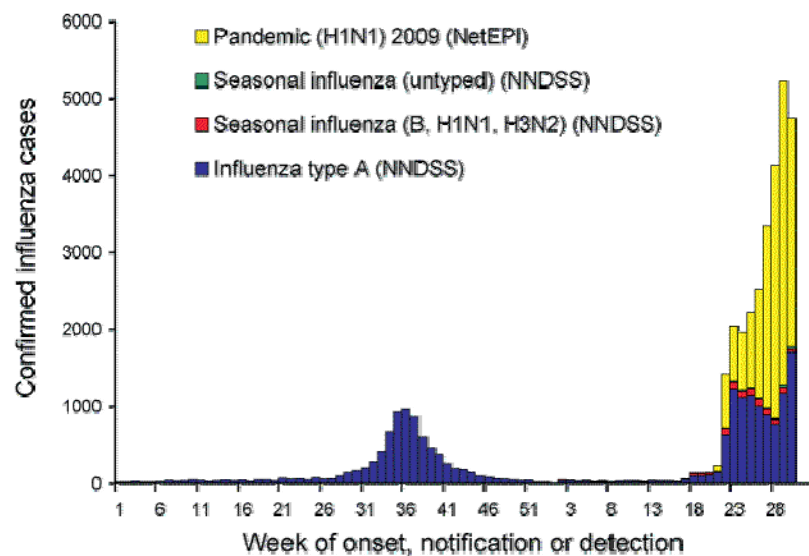


Abbildung 2-2: Influenza Aktivität in Australien, gemäß wöchentlichem Berichtswesen für 2008 und 2009.

2.3 Europa: kumulative Darstellungen

In Europa weisen derzeit (August 2009) die Länder Großbritannien und Deutschland mehr als jeweils 10.000 bestätigte Fälle kumuliert auf. Problematisch bleibt bei den üblichen summarischen Tabellen jedoch, dass die kumulierten Daten immer ein sehr gravierenderes Bild für eine im Schnitt nach 5-7 Tagen beendeten Erkrankung zeichnen. Für eine objektivere Betrachtungsweise der Belastung der Gesundheitssysteme und der Wirtschaft wären bei Influenza zusätzlich wöchentliche Prävalenzen, also wie viele Personen pro Woche gerade erkrankt sind, sinnvoll. Diese Zahlen sind jedoch bei den meisten sekundären Quellen nicht verfügbar.

Auffallend ist, dass bei der fast gleichen Anzahl von 13.000 bestätigten Fällen im UK 44 Tote, hingegen in Deutschland kein Todesfall gemeldet wurde (siehe nachstehende Tabelle (7)). Dies ist nicht mehr durch Zufallsschwankungen erklärlich, allerdings kann ein kausaler, biologischer Wirkmechanismus eigentlich auch nicht dahinter stehen, da die Schwere der Erkrankung in beiden Ländern eigentlich gleich sein müsste. Diese Diskrepanz könnte auf ein Dokumentationsproblem bei der Datenerfassung hinweisen ("under reporting").

Europa: kumulative Darstellung trägt zur Dramatisierung bei

Meldewesen offensichtlich sehr unterschiedlich

Tabelle 2-3: Bestätigte Fälle der letzten 24h, kumulierte Anzahl der bestätigten Fälle und Anzahl der Toten per 19. August 2009.

Country	Confirmed cases reported in the last 24h	Cumulative number of confirmed cases	Deaths among confirmed cases*
Austria	-	222	-
Belgium	-	126	1
Bulgaria	6	57	-
Cyprus	-	297	-
Czech Republic	-	209	-
Denmark	-	444	-
Estonia	1	57	-
Finland	4	204	-
France**	-	1125	1
Germany	337	12830	-
Greece	-	1424	-
Hungary	2	145	1
Iceland	-	135	-
Ireland	-	574	2
Italy	-	1238	-
Latvia	-	23	-
Liechtenstein	-	5	-
Lithuania	-	40	-
Luxembourg	-	118	-
Malta	-	231	1
Netherlands***	-	1473	1
Norway	-	868	-
Poland	2	152	-
Portugal	257	1634	-
Romania	7	269	-
Slovakia	1	99	-
Slovenia	1	203	-
Spain	-	1538	12
Sweden	70	672	-
Switzerland	41	841	-
UK**** (13)	-	12903	44
TOTAL:	729	40156	63

**Meldewesen
offensichtlich sehr
unterschiedlich**

**Schwere der
klinischen Verläufe**

Bisher zeichnete sich der A(H1N1) Virus für die meisten Infizierten durch einen sehr milden Krankheitsverlauf in der für Grippe typischen Dauer von 5-7 Tagen aus. Tendenziell kann gesagt werden, dass das pandemische H1N1-Virus schwere und tödliche Sekundärinfektionen bei Personen mit bereits bestehenden chronischen Erkrankungen auslöst. Im Vergleich zur saisonalen epidemischen A(H1N1) Influenza, sind eher jüngere Altersgruppen betroffen. Dies konnte auch für die Wintersaison in Australien beobachtet werden. Die Gruppe der 5-19 jährigen ist deutlich häufiger, die über 50 jährigen eher seltener mit dem pandemischen A (H1N1) Virus infiziert.

Tabelle 2-4: Vergleich Entdeckung der saisonalen Influenza mit der pandemischen Influenza in Australien, nach Altersklassen getrennt.

TABLE 2

Proportion of detections of seasonal H1N1 influenza 2007 or 2008 and pandemic H1N1 influenza 2009 compared with population proportions by age group, Victoria, Australia, 2009

Age group (years)	Seasonal H1N1 influenza detected 2007 or 2008 N (%)	Pandemic H1N1 influenza detected 2009 N (%)	Per cent Victorian population 2008* N = 5,297,560
0-4	3 (6%)	7 (3%)	6%
5-19	14 (27%)	81 (37%)	19%
20-49	30 (57%)	118 (53%)	43%
50-64	5 (9%)	15 (7%)	18%
65+	1 (2%)	0	14%
All	53	221	100%

Australian Bureau of Statistics 32010D0001_200806. Population by Age and Sex, Australian States and Territories, June 2008.

In den letzten Wochen sind in Europa die (durch Flugverkehr) importierten Fälle stark zurückgegangen. Im Gegensatz dazu ist eine Zunahme der Übertragung innerhalb der heimischen Bevölkerung zu beobachten, wobei es zwischen und innerhalb der Länder große Unterschiede gibt. Am meisten davon betroffen sind Spanien und Großbritannien.

In einer ersten Studie wurde eine Letalität von 0,4% für Mexiko (Spannweite: 0,3% bis 1,5%) ermittelt. Seitdem hat sich das Virus weltweit ausgebreitet. In Großbritannien geht man nun von einer Letalität von 0,1 – 0,35% aus (9), in Norwegen wird mit einer Letalität von 0,05% bei einem 95% Konfidenzintervall von 0,01% – 0,10% gerechnet (10). Derzeit (Mitte August 2009) liegen die Meldedaten des ECDC für ganz Europa bei 0,14%.

Die Letalität der jährlichen saisonalen Grippewelle reicht bis 0,10%. Die derzeit in Europa beobachteten Letalitäten liegen also näher an den Werten der saisonalen Grippe als bei den anfänglichen Schätzungen basierend auf den Beobachtungen in Mexiko.

Allerdings stellen die gemeldeten bestätigten Fälle ab dem gerade beginnenden Inkrafttreten der einzelnen Mitigationsstrategien in den Ländern Europas eine starke Unterschätzung der wirklichen Fallzahlen dar. Dadurch entsteht fälschlicherweise eine nach oben verzerrte Letalität, da Todesfälle weiterhin gemeldet werden, jedoch die klinischen Fälle (z.B. in freiwilliger Heimisolation) nicht mehr alle einer laborchemischen Bestätigung und Meldung unterzogen werden (Zähler/ Nennerproblem). Deswegen muss die Dynamik der Entwicklung der Verdachtsfälle und der grippalen Infekte ab August 2009 insgesamt im Auge behalten werden, wenn Todesfallraten in Europa ermittelt werden (11).

jüngere PatientInnen

**Letalität
(case fatality rate)**

**ähnlich der saisonalen
Influenza, eher
überschätzt wegen
„inapparenter“ nicht
diagnostizierter milder
Fälle**

Referenzen Kap 2

- (1) Zimmer SM, Burke DS. Historical perspective – Emergence of influenza A (H1N1) viruses. N.Engl.J Med 361[3]. 279-285. 16-7-2009. Ref Type: Journal (Full).
- (2) Garten, RJ et al. Antigenic and Genetic Characteristics of Swine-Origin 2009 (H1N1) Influenza A Viruses Circulating in Humans. Scienceexpress 22 May 2009-05-25. [cited 2009 Aug 7]. Available from: URL:
<http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/1176225>.
- (3) Katz J, et al. Serum Cross-Reactive Antibody Response to a Novel Influenza A (H1N1) Virus After Vaccination with Seasonal Influenza Vaccine. MMWR, May 22, 2009 / 58(19);521-524. [cited 2009 August 19]. Available from URL:
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5819a1.htm>.
- (4) Khan et al, Spread of a Novel Influenza A (H1N1) Virus via Global Airline Transportation. New England Journal of Medicine. Volume 361:212-214. July 9, 2009. Number 2. [cited 2009 August 18]. Available from URL:
<http://content.nejm.org/cgi/content/full/NEJMc0904559>.
- (5) WHO. Pandemic (H1N1) 2009 - update 61. [cited 2009 August 17]. Available from URL:
http://www.who.int/csr/don/2009_08_12/en/index.html.
- (6) Australian Government, Department of Health. AUSTRALIAN INFLUENZA SURVEILLANCE SUMMARY REPORT No.14, 2009, REPORTING PERIOD: 8 August 2009 – 14 August 2009. [cited 2009 August 20]. Available from URL:
<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-surveil-ozflu-flucurr.htm>.
- (7) European Centre for Disease Control. Influenza A(H1N1)v Outbreak Table. [cited 2009 August 19]. Available from URL:
[http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Pages/Influenza_A\(H1N1\)_Outbreak_Table.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Pages/Influenza_A(H1N1)_Outbreak_Table.aspx).
- (8) Note: cases reported in the EU and EFTA countries correspond to the EWRS notifications by Member States or Ministry of Health websites.
* Deaths are included in the cumulative number of confirmed cases
** Cases reported from France include those reported from the overseas territories (434)
*** Cases from the Netherlands include those reported from Aruba and the Dutch Antilles
**** Cases reported from the United Kingdom include the number of individual cases from the following overseas territories: Anguilla, The Falklands, Gibraltar, Sovereign Base Area Cyprus, Turks and Caicos Islands (78)
- (9) Nicoll et al. Europe's initial experience with pandemic (H1N1) 2009 - mitigation and delaying policies and practices. Eurosurveillance. Volume 14, Issue 29. 23 July 2009. [cited 2009 August 18]. Available from URL:

<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19279>
.

- (10) Folkehelseinstituttet. Risikovurdering om ny influensa A(H1N1) – svineinfluensa. 29. Juli 2009. [cited 2009 August 20]. Available from URL:
http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_6129&MainArea_5661=6129:0:15,5008:1:0:0:::0:0&MainLeft_6129=5544:76879::1:6130:3:::0:0.
- (11) Garske et al. Flu mortality formula is potentially misleading, say scientists. Imperial College of London. [cited 2009 August 19]. Available from URL:
http://www3.imperial.ac.uk/newsandeventspggrp/imperialcollege/newssummary/news_15-7-2009-17-52-15.

3 Pandemieplanungen:

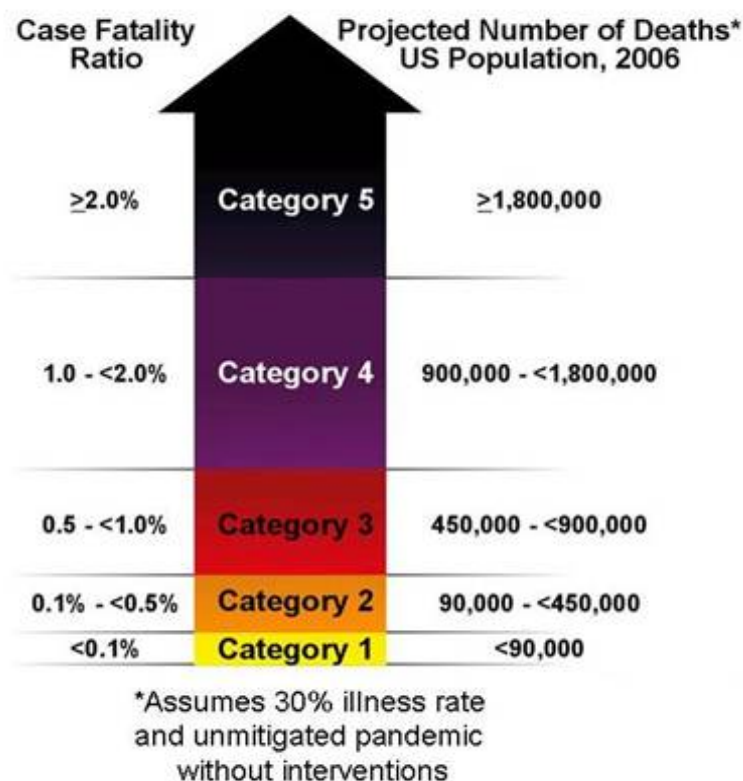
3.1 Pandemieplanung in den USA

Das Centers for Disease Control and Prevention (CDC) hat einen umfassenden Leitfaden, der auch ständig aktualisiert wird, zur abgestuften Maßnahmenplanung entwickelt, um beim Auftreten einer Pandemie deren Verbreitung einzuschränken, die Erkrankungen abzuschwächen, Todesfälle zu verhindern, die Infrastruktur aufrechtzuerhalten und die Auswirkungen auf die Wirtschaft und Gesellschaft zu vermindern. Eine Überlegung dabei war, dass es zum Zeitpunkt des Beginns einer Pandemie unwahrscheinlich sein wird, dass eine geeignete und dem Virus angepasste Impfung sowie eine ausreichende Anzahl an antiviralen Medikamenten zur Verfügung stehen werden. Der Leitfaden wird aktualisiert, sobald wichtige neue Erkenntnisse über den Nutzen und der Umsetzbarkeit der Maßnahmen gewonnen werden.

Ein wichtiges Element dieses Planungsleitfadens ist der „Pandemic Severity Index“, der mit Hilfe der Todesrate „case fatality ratio“ den Schweregrad einer Pandemie festlegt. Künftige Pandemien können dann einer dieser 5 Kategorien mit aufsteigendem Schweregrad (Kategorie 1 bis Kategorie 5) zugeordnet werden.

CDC entwickelte Leitfaden für Pandemieplanung auf Basis von Schweregraden der Erkrankung

5 Kategorien mit aufsteigendem Schweregrad



Hilfestellung für eine szenario-basierte Maßnahmenplanung

Abbildung 3-1: Schweregrad einer Pandemie und Angabe der Todesrate sowie geschätzte Anzahl an Toten der US Bevölkerung basierend auf 2006.

Der „Pandemic Severity Index“ bietet lokalen Entscheidungsträgern eine Hilfestellung für eine szenario-basierte Maßnahmenplanung. Sie können darauf basierend besser die Auswirkungen einer Pandemie abschätzen und daraus Empfehlungen für Entschärfungsmaßnahmen ableiten, die auf den Schweregrad einer künftigen Influenzapandemie abgestimmt sind.

Nutzen und Konsequenzen Abschätzungen

Die getroffenen Planungsempfehlungen basieren auf Einschätzungen über den möglichen Nutzen im Vergleich zu den auftretenden Konsequenzen, die antizipiert und bei der Planung entsprechend berücksichtigt werden. Dabei handelt es sich vor allem um vorhersehbare unbeabsichtigte Folgeerscheinungen dieser Maßnahmen, die als Kettenreaktion daraus entstehen können.

Beispiel: Eine Sperre der Schulen hat zur Folge, dass Eltern ihre Kinder beaufsichtigen müssen und daher nicht zur Arbeit gehen können. Eine Abwesenheit vom Arbeitsplatz würde den Verlust des Haushaltseinkommens nach sich ziehen, was besonders für Einzelne oder Familien, die am oder nahe des Existenzminimums leben müssen, zu einem Problem werden kann. Eine Abwesenheit vom Arbeitsplatz könnte auch zu einer Unterbrechung der Bereitstellung von lebenswichtigen Gütern und Dienstleistungen führen (1).

Interventions* by Setting	Pandemic Severity Index		
	1	2 and 3	4 and 5
Home			
Voluntary isolation of ill at home (adults and children); combine with use of antiviral treatment as available and indicated	Recommend †§	Recommend †§	Recommend †§
Voluntary quarantine of household members in homes with ill persons¶ (adults and children); consider combining with antiviral prophylaxis if effective, feasible, and quantities sufficient	Generally not recommended	Consider **	Recommend **
School			
Child social distancing			
-dismissal of students from schools and school based activities, and closure of child care programs	Generally not recommended	Consider: ≤4 weeks ††	Recommend: ≤12 weeks §§
-reduce out-of school social contacts and community mixing	Generally not recommended	Consider: ≤4 weeks ††	Recommend: ≤12 weeks §§
Workplace / Community			
Adult social distancing			
-decrease number of social contacts (e.g., encourage teleconferences, alternatives to face-to-face meetings)	Generally not recommended	Consider	Recommend
-increase distance between persons (e.g., reduce density in public transit, workplace)	Generally not recommended	Consider	Recommend
-modify, postpone, or cancel selected public gatherings to promote social distance (e.g., stadium events, theater performances)	Generally not recommended	Consider	Recommend
-modify work place schedules and practices (e.g., telework, staggered shifts)	Generally not recommended	Consider	Recommend

Abbildung 3-2: Darstellung Schweregrad einer Pandemie und die daraus abzuleitenden Maßnahmen.

Tabelle zeigt Kategorien und Maßnahmen

Die Tabelle oben führt die einzelnen Kategorien mit den dazugehörigen Maßnahmen an. So ist hier ersichtlich, dass erst ab Stufe 4 oder 5 von allen Maßnahmen Gebrauch gemacht wird. Darunter die Einstellung des Schulbetriebs und der damit verbundenen Aktivitäten sowie die Schließung von Kinderbetreuungseinrichtungen, und zwar im Extremfall von bis zu 12 Wo-

chen lang. Bei einem milderen Verlauf der Pandemie kann die Strategie einen Teil der gleichen Maßnahmen, aber für eine kürzere Dauer wie das Beispiel für die Isolierung der Kinder zeigt, umfassen (2).

3.2 Das Phasenmodell der WHO

Das Phasenmodell der WHO besteht aus 6 Stufen und wurde 2009 adaptiert. Die Phasen 1-3 umfassen die Bereitschaft sowie Kapazitätsentwicklung und reaktive Planungsaktivitäten. Die Phasen 4-6 beinhalten klare Anweisungen hinsichtlich der Reaktions- und Entschärfungsmaßnahmen. Darüber hinaus gibt es noch einen Zeitraum nach der ersten Welle einer Pandemie.

WHO entwickelte Phasenmodell auf Basis von Ausbreitung

- Phase 1:** kein unter Tieren zirkulierender Virus ist für den Mensch gefährlich
- Phase 2:** ein unter Haus- oder wilden Tieren kursierender Virus löst Infektionen bei Menschen aus, pandemische Bedrohung
- Phase 3:** Ein von Tieren abstammender Influenzavirus hat einige Erkrankungsfälle bei Menschen ausgelöst und kann durch engen Kontakt an andere Menschen übertragen werden. Die Erkrankungen sind jedoch nicht ausreichend, um einen Ausbruch auf lokaler Ebene fortzusetzen.
- Phase 4:** lokal begrenzte Übertragungen von Mensch zu Mensch, Meldung an die WHO, erhöhtes Risiko für eine Pandemie
- Phase 5:** Übertragung von Mensch zu Mensch breitet sich in mindestens zwei Länder einer WHO-Region aus, Anzeichen für eine global bevorstehende Pandemie
- Phase 6:** Pandemie, Ausbreitung auch auf andere WHO-Regionen
- Post-Peak Periode:** Intensität der Pandemie lässt nach, eventuell könnte noch eine zweite Welle folgen
- Post-Pandemische Periode:** Influenzaerkrankungen verhalten sich im Ausmaß einer saisonalen Influenza ().

auch Post Pandemie Phase

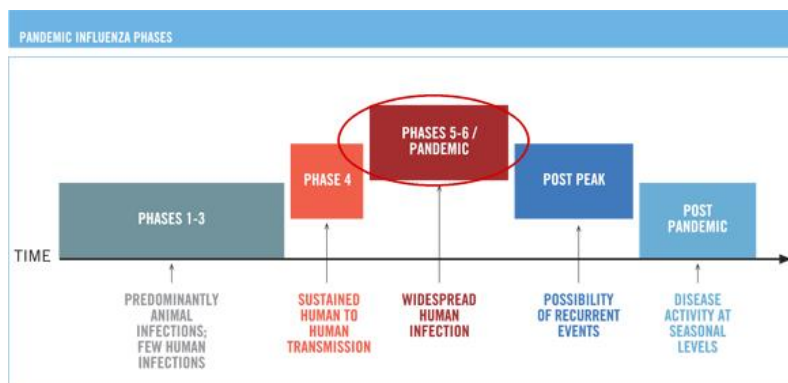


Abbildung 3-3: Phasenmodell der WHO.

WHO – Empfehlungen für die H1N1-Pandemie Impfung

WHO: Immunisierung der chronisch Kranken

Die Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) hat am 7. Juli 2009 eine außerordentliche Sitzung in Genf abgehalten, um unter anderem Empfehlungen hinsichtlich einer Impfung für die H1N1-Pandemie auszuarbeiten.

Auch wenn der bisherige Krankheitsverlauf der Pandemie als moderat angesehen werden kann, gibt es lt. SAGE Personengruppen, darunter schwangere Frauen und Personen mit Asthma und anderen chronischen Zuständen wie krankhafte Fettsucht, die einem erhöhten Risiko für eine schwere Erkrankung und Tod durch Infektion ausgesetzt sind. Da am Anfang nicht für alle ein Impfstoff zur Verfügung stehen wird, schlägt SAGE folgende in Betracht zu ziehende Gruppen für eine Impfung vor, wobei die Reihenfolge der Priorität den einzelnen Nationen obliegt:

- ✿ Personal im Gesundheitswesen
- ✿ schwangere Frauen
- ✿ jene älter als 6 Monate, die unter einer von mehreren chronischen medizinischen Zuständen leiden
- ✿ gesunde Erwachsene zwischen 15 und 49 Jahren
- ✿ gesunde Kinder
- ✿ gesunde Erwachsene mit 65 Jahren und darüber (4).

3.3 Planungsmaßnahmen in Europa

Modellierung aus GB und Norwegen

In Europa haben Großbritannien und Norwegen spezifische Annahmen getroffen, um die erste Welle einer A(H1N1) Pandemie abschätzen zu können. Die vorausschauenden Pläne (planning assumptions) sind erstellt worden, um eine einheitliche Zustimmungsbasis für Pläne quer durch Organisationen im öffentlichen und privaten Sektor zu gewährleisten.

Die spezifischen Annahmen für Großbritannien basierten auf der Analyse und Modellierung von Daten innerhalb und außerhalb des Landes und betrachten den Zeitraum bis Ende August (5).

Tabelle 3-1: Planungsannahmen des Department of Health, UK.

Some revised planning assumptions for the pandemic – first wave A(H1N1) 2009	
These represent a reasonable worst case applying to one European country (the United Kingdom) with data available as of July 2009. They should not be used for predictions. Source: UK http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_102892	
Clinical attack rate	30%
Peak clinical attack rate	6.5% (local planning assumptions 4.5% to 8%) per week
Complication rate	15% of clinical cases
Hospitalisation rate	2% of clinical cases
Case fatality rate	0.1% to 0.2% (cannot exclude up to 0.35%) of clinical cases
Peak Absence Rate	12% of workforce
Note: This is a reasonable worst case scenario, it should not be used to predict numbers of cases, deaths etc.	

Die Annahmen der Norweger bezogen sich auf internationale Daten, inklusive derer aus Großbritannien (6).

Tabelle 3-2: Planungsannahmen der norwegischen Gesundheitsbehörde.

Variable	Schätzung	Unsicherheit
Anteil der Bevölkerung, die erkrankt	30 %	10-50
Durchschnittliche Krankheitsdauer	7 Tage	5-10
Anteil Kranker, die einen Arzt aufsuchen	30 %	10-40
Anteil Kranker, die Antiviraler verlangen	20 %	10-70
Anteil Kranker, die ins Krankenhaus verlegt werden	1 %	0,5-2
Durchschnittliche Aufenthaltsdauer	5 Tage	2-7
Anteil Krankenhauspatienten, die eine Intensivbehandlung benötigen	20 %	10-30
Durchschnittliche Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation	12 Tage	5-20
Anteil Kranker, die sterben, Todesrate	0,05 %	0,01-0,1 %

attack rate 30% und fatality rate von 0.1% to 0.2% (GB) und 0,01-0,1 % (N)

3.4 Pandemieplanung in Österreich

Der Influenzapandemieplan für Österreich liegt in der 3. Fassung vom November 2003 vor und ist sehr allgemein gehalten. Auf der Homepage findet sich die Definition der Influenzapandemie:

„Unter einer Influenzapandemie versteht man das weltweite Auftreten einer großen Anzahl von Krankheits- und Todesfällen, welche durch einen neuen Influenzavirus-Subtyp hervorgerufen wird.“ (7).

Aus aktuellem Anlass hat das Bundesministerium für Gesundheit an die österreichischen Gesundheitseinrichtungen u.a. ein Rundschreiben über die Vorgangsweise zur „Mitigation Stufe 1“ herausgegeben (8). Darin sind auch Ablaufdiagramme zu sehen, die jedoch einige Fragen aufwerfen, da diese im Vergleich zu den Ablaufdiagrammen von der CDC ohne erklärende Details und Grenzwerte auszukommen versuchen (9).

**Pandemieplan 2003
sehr allgemein**

**empfohlene
Vorgangsweise für
Gesundheits-
einrichtungen
derzeit
mehrdeutig**

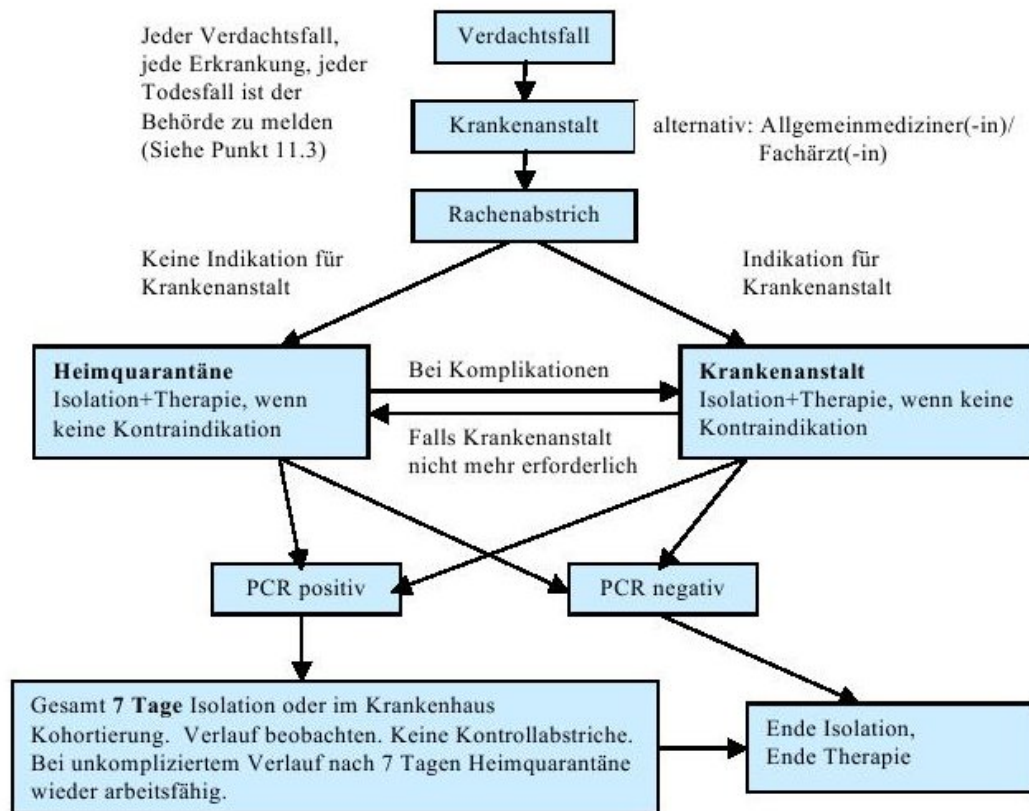


Abbildung 3-4: Schematische Darstellung der Vorgangsweise bei einem Verdachtsfall in Österreich.

3.5 Europäische Impfstrategien und -empfehlungen

Die Europäische Kommission hat bislang keine Impfempfehlung ausgearbeitet. Daher fallen die einzelnen Länderstrategien recht unterschiedlich aus. Laut

Impfpolitiken: einige wenige Länder bestellen/wünschen 2 Dosen/EinwohnerIn, andere wollen alle verpflichtend impfen, die meisten bestellen 1 Dosis/ RisikogruppenpatientIn

Jo Leinen (SPD), Vorsitzende des Gesundheitsausschusses des Europäischen Parlaments, plane die EU einen Sondergipfel der Gesundheitsminister nach der Sommerpause, um eine Strategie zur Bekämpfung der Schweinegrippe festzulegen (10).

Ein Vergleich mit einigen europäischen Ländern zeigt, dass Österreich, Schweiz, Niederlande, Norwegen, Schweden, jeweils 2 Impfdosen pro Person für die Gesamtbevölkerung bestellt hat, ebenso wie Finnland, wo aber vorerst nur 1 Dose pro Person eingesetzt werden soll. Für Griechenland ist sogar eine Impfpflicht vorgesehen. Die USA, Großbritannien, Spanien, Frankreich, Italien, Deutschland, Belgien und Dänemark beschränken sich vorerst nur auf Risikogruppen. Nachstehende Tabelle zeigt die einzelnen Strategien im Detail.

Tabelle 3-3: Impfstrategien und –empfehlungen der USA sowie einigen europäischen Ländern.

Nation	USA	Großbritannien	Spanien	Griechenland
Anzahl der Impfdosen	Nur für Risikogruppen	Nur für Risikogruppen	37 Mio. Impfdosen ⁽¹³⁾ für ca. 30% der Bevölkerung (Risikogruppen), mind. aber für 11,5 Mio.	24 Mio. Impfdosen, d.h. für alle Bürger (verpflichtend!)
Impfempfehlung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ schwangere Frauen ▪ Personen, die mit Kindern unter 6 Monaten leben bzw. diese betreuen ▪ Gesundheits- und medizinisches Notfallpersonal ▪ Personen zw. 6 Monaten und 24 Jahren und ▪ Personen zw. 25 und 64 Jahren mit chronischen Erkrankungen oder beeinträchtigtem Immunsystem <p>Das sind ca. 159 Mio. US-Bürger</p> <p>Bei beschränkter Verfügbarkeit des Impfstoffs gilt::</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwangere Frauen ▪ Personen, die mit Kindern unter 6 Monaten leben bzw. diese betreuen ▪ Gesundheits- und medizinisches Notfallpersonal mit direktem Kontakt zu Patienten ▪ Kinder zw. 6 Monaten und 4 Jahren und ▪ Kinder zw. 5 und 18 Jahren, die unter chronischen Erkrankungen leiden <p>Danach alle Personen zw. 25 und 64 Jahren sowie darauffolgend auch Personen ab 65 Jahren, obwohl Studien zeigen, dass das gegenwärtige Risiko einer Infektion für diese Altersgruppe geringer ist.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Personen über 6 Monate und unter 65 Jahren, die während der saisonalen Grippe zu den klinischen Risikopersonen gehören (ca. 5 Mio. Personen) ▪ alle schwangeren Frauen (ca. 0.5 Mio. Personen) Im Haushalt mit Personen mit beeinträchtigtem Immunsystem lebende, z.B. Personen in regelmäßigem Kontakt mit Krebsbehandlungspatienten (ca. 0.5 Mio. Personen) ▪ Personen mit 65 Jahren und darüber, die während der saisonalen Grippe zu den klinischen Risikopersonen gehören (ca. 3.5 Mio. Personen). Gesunde Personen mit 65 und darüber zählen nicht dazu, da sie eine natürliche Immunisierung gegenüber dem Virus zu haben scheinen). <p>Darunter gleichzeitig Personen, die an der Frontlinie im Gesundheits- und Sozialwesen stehen (ca. 2 Mio. Personen)</p>	<p>Für Risikogruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Beschäftigte im Gesundheitsbereich und „anderer essentieller Grunddienste“ ▪ Schwangere ▪ Kinder bis 14 Jahre ▪ Patienten mit schweren chronischen Erkrankungen oder Übergewicht, die auch als „Risikofaktor“ betrachtet werden 	<p>ausnahmslos für die gesamte Bevölkerung, inklusive tausenden von illegalen Einwanderern, somit 11 Mio- Bürger (15).</p>
Anmerkungen	Das CDC hofft, dass sich die Bürger gegen die saisonale Grippe impfen, sobald der Impfstoff dafür vorhanden ist. Es wird aber darauf hingewiesen, dass diese nicht gegen die Neue Grippe schützt. Der Impfstoff hierfür soll im Herbst auf den Markt kommen (11).	Am Anfang werden mehr als 11 Mio. Einwohner angepeilt. Eine Entscheidung, ob weitere Teile der gesunden Bevölkerung geimpft werden sollte, hängt vom Verlauf der Pandemie sowie von neuen und aufkommenden klinischen Daten über die Verwendung der Impfung ab (12).	Es muss noch entschieden werden, wer die ersten 7 Mio. Impfungen, mit denen Spanien für Oktober rechnet, erhält (14).	

Nation	Frankreich	Italien	Deutschland	Österreich
Anzahl der Impfdosen	94 Mio. Impfdosen (16).	48 Mio. Dosen, d.h. für 40% der Bevölkerung	50 Mio. Impfdosen für 30% der Bevölkerung (18)	Option auf 16 Mio. Impfdosen, d.h. für alle Bürger (freiwillig)
Impfempfehlung	Liegt gegenwärtig nicht vor	<p>Orientierung an den Empfehlungen der WHO, d.h. bis Ende 2009 vorzugsweise Beschäftigte im Gesundheitswesen, die Kranke betreuen und jene Risikopersonen mit chronischen Erkrankungen, also insg. 8,6 Mio. Personen.</p> <p>Darüberhinaus erwägt man, Kinder und junge Erwachsene von 2 bis 27 Jahren (15,4 Mio.) ab Jänner 2010 zu impfen, da sie Hauptträger der Infektion sind und der Virus leicht über sie verbreitet.</p>	<p>Empfehlungen der WHO, wobei zunächst für die am stärksten gefährdeten Bevölkerungsgruppen (wird jedoch individuell abgeklärt, ob eine Impfung anzuraten ist):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ medizinisches Personal ▪ Mitarbeiter der Feuerwehr, der Polizei sowie der Justizvollzugsanstalten, zur Aufrechterhaltung der öffentlichen Sicherheit ▪ Menschen mit Vorerkrankungen und ▪ schwangere Frauen (19) 	<p>Lt. Pandemieplan ist hier prinzipiell die gesamte Bevölkerung durchzuimpfen.</p> <p>Sollte der Impfstoff nicht in ausreichender Menge vorliegen, so sind folgende Priorisierungen vorzunehmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesundheitspersonal ▪ Personen zur Aufrechterhaltung der Infrastruktur und öffentlichen Sicherheit (Polizei, Bundesheer, ...) ▪ Personen mit erhöhtem Komplikationsrisiko wie z.B. chronischen Herz-Kreislaufkrankungen (20)
Anmerkungen		9 Mio. sollen bis zum 31. Dezember 2009, die restlichen in den ersten Monaten in 2010 geimpft werden (17).		Weiters sind noch antivirale Medikamente für ca. 4 Mio. Personen sowie ca. 8 Mio. Schutzmasken für die Bevölkerung verfügbar (21).

Nation	Norwegen	Schweden	Finnland
Anzahl der Impfdosen	9,5 Mio. Impfdosen, d.h. für die gesamte Bevölkerung	Für alle Bürger (23)	5.285.500 Impfdosen sowie eine weitere Kaufoption über 5,5 Mio. Impfdosen (Impfstoff soll aber erst nächstes Jahr erscheinen)
Impfempfehlung	Bedingt durch Teillieferungen des Impfstoffs arbeiten die Gesundheitsbehörden einen Vorschlag aus (basierend auf eigene Erfahrungen sowie aus Ländern in denen die Pandemie bereits längere Zeit vorherrscht, Vorgaben der WHO und ECDC), Personengruppen bevorzugt werden sollten. Es soll der Verlauf der Pandemie abgewartet werden, um eine bestmögliche Entscheidungsgrundlage zu haben. Vorerst sollen einmal Risikogruppen geimpft werden. (22)	Prinzipiell orientiert sich Schweden an die Empfehlungen der WHO, es ist aber zu früh zu sagen, wer geimpft werden sollte, jedoch vorzugsweise: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Personen, die ernsthaft an der Influenza erkranken könnten ▪ Pflegepersonal (24) 	Die Priorisierung hängt vom Schweregrad der Erkrankung ab und soll dann getroffen werden, wenn der Impfstoff zur Verfügung steht. Unabhängig davon wird zuallererst das Gesundheitspersonal, das die Grippepatienten versorgt, geimpft werden.
Anmerkungen		Seitens der Gesundheitsbehörden wird sogar nahegelegt, von dieser Möglichkeit Gebrauch zu machen, um ernsthafte Konsequenzen in der Gesellschaft zu vermeiden im Fall, dass eine Großzahl erkranken sollte. Vom Gesetz her können die Bürger jedoch nicht gezwungen werden (25).	THL arbeitet noch an einer Alternative, damit all diejenigen, die eine zweite Impfdose haben wollen, diese auch bekommen können. Zwei Dosen garantieren für einen besseren und nachhaltigeren Schutz (26).

Nation	Schweiz	Niederlande	Belgien	Dänemark
Anzahl der Impfdosen	13 Mio. Impfdosen, d.h. für alle Bürger (freiwillig)	Für die gesamte Bevölkerung (28)	nur für Risikogruppen	3,1 Mio. Impfdosen für 1,55 Mio. Dänen
Impfempfehlung	Wird gegenwärtig von der Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF) in Kooperation mit dem BAG vorbereitet. Für den Fall, dass am Anfang der Auslieferung nur ein beschränktes Kontingent zur Verfügung stehen sollte (27).	Derzeit keine Informationen vorhanden.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen, darunter Patienten, die innerhalb der letzten 3 Jahre Medikamente gegen Asthma verschrieben wurden ▪ Patienten mit chronischen Herzerkrankungen ▪ Patienten mit einer moderaten oder schweren Nieren- oder Leberinsuffizienz ▪ Patienten mit einem geschwächten Immunsystem verursacht durch eine Krankheit oder Behandlung ▪ Diabetiker ▪ schwangere Frauen ▪ Personen älter als 65 Jahre ▪ Kinder jünger als 5 Jahre <p>Personen, die wegen eines schweren Krankheitsbildes innerhalb von 48 Stunden ins Krankenhaus eingeliefert werden.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Risikogruppen (ca. 750.00 Dänen), d.h. Personen mit reduzierter Lungenfunktion, Asthma, Herz-Kreislauferkrankungen, Diabetes oder reduzierter Immunabwehr ▪ Teile des Gesundheitspersonals
Anmerkungen			Der Impfstoff wird gratis für die Risikogruppen verfügbar sein (29).	Wer tatsächlich geimpft werden soll, wird noch in der Planungsphase geklärt werden (30).

Referenzen Kap 3

- (1) Generally Not Recommended = Unless there is a compelling rationale for specific populations or jurisdictions, measures are generally not recommended for entire populations as the consequences may outweigh the benefits.
Consider = Important to consider these alternatives as part of a prudent planning strategy, considering characteristics of the pandemic, such as age-specific illness rate, geographic distribution, and the magnitude of adverse consequences. These factors may vary globally, nationally, and locally.
Recommended = Generally recommended as an important component of the planning strategy.
*All these interventions should be used in combination with other infection control measures, including hand hygiene, cough etiquette, and personal protective equipment such as face masks. Additional information on infection control measures is available at www.pandemicflu.gov.
†This intervention may be combined with the treatment of sick individuals using antiviral medications and with vaccine campaigns, if supplies are available
§Many sick individuals who are not critically ill may be managed safely at home
¶The contribution made by contact with asymptotically infected individuals to disease transmission is unclear. Household members in homes with ill persons may be at increased risk of contracting pandemic disease from an ill household member. These household members may have asymptomatic illness and may be able to shed influenza virus that promotes community disease transmission. Therefore, household members of homes with sick individuals would be advised to stay home.
**To facilitate compliance and decrease risk of household transmission, this intervention may be combined with provision of antiviral medications to household contacts, depending on drug availability, feasibility of distribution, and effectiveness; policy recommendations for antiviral prophylaxis are addressed in a separate guidance document.
††Consider short-term implementation of this measure—that is, less than 4 weeks.
§§Plan for prolonged implementation of this measure—that is, 1 to 3 months; actual duration may vary depending on transmission in the community as the pandemic wave is expected to last 6-8 weeks
- (2) Flu.gov. Community Strategy for Pandemic Influenza Mitigation. February 2007. [cited 2009 Aug 18]. Available from URL: <http://www.flu.gov/plan/community/commitigation.html>.
- (3) WHO. Current WHO phase of pandemic alert. [cited 2009 Aug 20] Available from URL: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/phase/en/index.html.
- (4) WHO. WHO recommendations on pandemic (H1N1) 2009 vaccines. Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 2. 13 July 2009. [cited 2009 Aug 20]. Available from URL: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_vaccine_20090713/en/index.html. Hier sind zusätzlich noch weitere Empfehlungen angeführt.

- (5) European Centre for Disease Prevention and Control. Planning Assumptions for the First Wave of Pandemic A(H1N1) 2009 in Europe. [cited 2009 August 19]. Available from URL: http://www.ecdc.europa.eu/en/health_content/phdev/090729_ph.aspx. Hier werden auch die Erklärungen zu den einzelnen Parametern angeführt.
- (6) Folkehelseinstituttet. Risikovurdering om ny influenza A(H1N1) – svinneinfluenza. [cited 2009 August 19]. Available from URL: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_6129&MainArea_5661=6129:0:15,5008:1:0:0::0:0&MainLeft_6129=5544:76879::1:6130:3::0:0.
- (7) Bundesministerium für Gesundheit. Österreichischer Pandemieplan [cited 2009 August 7]. Available from URL: <http://www.bmgfj.gv.at/cms/site/standard.html?channel=CH0742&doc=CMS1126084167391>
- (8) Bundesministerium für Gesundheit. Rundschreiben: Influenza A(H1N1) – Mitigation Stufe 1. [cited 2009 August 7]; Available from URL: http://www.bmgfj.gv.at/cms/site/news_detail.html?channel=CH0525&doc=CMS1240819590724.
- (9) So sind zB die Graphiken unter Punkt 6 und 7 ident. Ad „Verdachtsfall“ stellen sich folgende Fragen:
Wie ist ein Verdachtsfall definiert? Wer identifiziert den Verdachtsfall?
Wo kann der Verdachtsfall identifiziert werden? Wie gelangt der Verdachtsfall in die Krankenanstalt bzw. zum Arzt (man bedenke das Infektionsrisiko für Kontaktpersonen in jeder gesundheitsversorgenden Einrichtung). Der Rachenabstrich wird vorgenommen: Wann liegt das Resultat vor? Unklar ist auch, anhand welcher Kriterien der Arzt entscheidet, ob der/die PatientIn in die Heimquarantäne geschickt oder stationär aufgenommen wird.
- (10) Focus online. Schweinegrippe – EU rechnet mit einer Million Infektionen. 1. August 2009. [cited 2009 August 18]. Available from URL: http://www.focus.de/gesundheit/news/schweinegrippe-eu-rechnet-mit-einer-million-infektionen_aid_422428.html.
- (11) Centers for Disease Control and Prevention. Novel H1N1 Vaccination Recommendations. [cited 2009 August 7]. Available from URL: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/vaccination/acip.htm> sowie CDC Advisors Make Recommendations for Use of Vaccine Against Novel H1N1 [cited 2009 August 7]; Available from URL: <http://www.cdc.gov/media/pressrel/2009/r090729b.htm>.
- (12) Department of Health. Pandemic vaccine priority for most at risk. 13. August 2009. [cited 2009 August 17]. Available from URL: http://www.dh.gov.uk/en/News/Recentstories/DH_104295 sowie <http://www.nhs.uk/news/2009/07July/Pages/SwineFluVaccineTest.aspx>.

- (13) PULEVAsalud / Agencias. España compra 37 millones de vacunas contra la gripe A. MADRID, 13/07/2009. [cited 2009 August 7]. Available from, URL: http://www.pulevasalud.com/ps/contenido.jsp?ID=58555&ID_CATEGORIA=-1&ACTUALIDAD=SI.
- (14) PULEVAsalud / Agencias. ¿Quiénes serán vacunados contra la gripe A?. MADRID, 28/07/2009. [cited 2009 August 7]. Available from URL: http://www.pulevasalud.com/ps/contenido.jsp?ID=58588&TIPO CONTENIDO=Noticia&ID_CATEGORIA=104712&ABRIR_SECCION=747&RUTA=1-747-1159-2207-104712.
- (15) Kathimerini (English Edition). Swine flu vaccines for everyone. 1. August 2009. [cited 2009 August 7]. Available from URL: http://www.ekathimerini.com/4dcgi/_w_articles_politics_100002_01/08/2009_109461.
- (16) Ministère de la Santé et des Sports. Grippe A/H1N1: anticiper au mieux les événements. 16. Juli 2009. [cited 2009 August 7]. Available from URL: http://www.sante-sports.gouv.fr/actualite-presse/presse-sante/breves/grippe-h1n1-anticiper-au-mieux-evenements.html?var_recherche=vaccin%20H1N1 sowie LEMONDE.FR avec AFP et Reuters. Grippe A (H1N1): la France commande 94 millions de doses de vaccins. 15. Juli 200 [cited 2009 August 7]; Available from URL: http://www.lemonde.fr/societe/article/2009/07/15/grippe-a-h1n1-la-france-commande-94-millions-de-doses-de-vaccins_1219217_3224.html#ens_id=628857.
- (17) Ministero della Salute. Influenza A(H1N1) [cited 2009 August 7]; Available from URL: <http://www.ministerosalute.it/dettaglio/principaleFocusNuovo.jsp?id=13&area=influenzaA&colore=2> sowie Ministero della Salute. Pandemia e vaccine. [cited 2009 August 7]. Available from URL: <http://www.salute.gov.it/dettaglio/approfondimentoFocusNuovo.jsp?id=13&sub=9&lang=it&area=ministero>.
- (18) Pharmazeutische Zeitung online. Wann kommt der Impfstoff. [cited 2009 August 7]. Available from URL: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=30511>.
- (19) Bundesministerium für Gesundheit. Impfen bei Neuer Influenza A/H1N1. [cited 2009 August 7]. Available from URL: http://www.bmg.bund.de/cln_100/nn_1168248/SharedDocs/Standardartikel/DE/AZ/S/Glossar-Schweinegrippe/Fragen-und-Antworten-Impfen.html#doc1616974bodyText9.
- (20) Bundesministerium für Gesundheit. Österreichischer Pandemieplan. [cited 2009 August 19]. Available from URL: <http://www.bmgfj.gv.at/cms/site/standard.html?channel=CH0742&doc=CMS1126084167391>.
- (21) Bundesministerium für Gesundheit. Österreichischer Influenza Pandemieplan. [cited 2009 August 19]. Available from URL:

- <http://www.bmgfj.gv.at/cms/site/standard.html?channel=CH0742&doc=CMS1126084167391>.
- (22) Folkhelseinstituttet. Vaksine mot ny influensa A(H1N1) – foreløpig informasjon. Publisert 02.07.2009. oppdatert: 06.08.2009, 20:42. [cited 2009 August 7]. Available from URL:
http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5565&MainArea_5661=5565:0:15,5001:1:0:0::0:0&MainLeft_5565=5544:77835::1:5567:11::0:0.
 - (23) Socialstyrelsen. Sjukdomsinformation. [cited 2009 August 7]. Available from URL:
http://www.socialstyrelsen.se/Amnesord/smittskydd/specnavigation/Ormraden/Smittsamma_sjukdomar/svininfluensa_undersida1.htm.
 - (24) Socialstyrelsen. Samhällsviktiga verksamheter utanför vården ska inte få förtur vid vaccination mot nya influensan. 2009-07-23 Nyhet. [cited 2009 August 7]. Available from URL:
<http://www.socialstyrelsen.se/Aktuellt/Nyheter/2009/Q3/nyhet090723.htm>.
 - (25) Krisinformation. Frågor om vaccinering. [cited 2009 August 7]. Available from URL:
http://www.krisinformation.se/web/Pages/Faq/ShowFaqByGroup____31296.aspx.
 - (26) Insitutet för Hälsa och Valfärd. Beställning och leverans av pandemivaccin mot influensa A(H1N1)v preciseras i augusti. 30. Juli 2009. [cited 2009 August 7]. Available from URL:
http://www.thl.fi/sv_SE/web/sv/nyhet?id=15578.
 - (27) Schweizerische Eidgenössenschaft, Eidgenössisches Department des Inneren EDI. Antworten auf häufig gestellte Fragen zur Impfung gegen die pandemische Grippe (H1N1) 2009. 27. Juli 2009, 12 Uhr. [cited 2009 August 7]. Available from URL:
<http://www.bag.admin.ch/influenza/06411/index.html>.
 - (28) Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Nieuwe Influenza A (H1N1). [cited 2009 August 7]. Available from URL:
<http://www.rivm.nl/cib/themas/nieuwe-influenza/index.jsp>.
 - (29) influenza.be. Grippe A/H1N1: questions les plus fréquemment posées. [cited 2009 August 7]. Available from URL:
http://www.influenza.be/fr/H1N1_faq_fr.asp.
 - (30) Sundhedsstyrelsen. Vaccination mod Influenza A (H1N1). [cited 2009 August 7]. Available from URL:
<http://www.sst.dk/Sundhed%20og%20forebyggelse/Ny%20influenza/Vaccination.aspx>.

4 Weltweite Erkrankungen/ Todesfälle an „communicable diseases“

4.1 Communicable Diseases

Als „communicable diseases“ werden ansteckende Krankheiten bezeichnet, die durch Menschen oder Tiere übertragen werden.

Die EU-Kommission hat im Annex 1 der Entscheidung 2000/96/EC (1) diejenigen „communicable diseases“ aufgelistet, die unter einer stufenweisen EU-weiten Beobachtung („Surveillance“) gestellt werden. Dabei wird u.a. unterschieden zwischen

- ✿ Krankheiten, die mittels Impfung bekämpft werden können
- ✿ (Diphtherie, Infektionen mit haemophilus Influenza Gruppe B, Influenza, Masern, Mumps, Pertussis, Poliomyelitis, Rubella),
- ✿ sexuell übertragbare Krankheiten
- ✿ (Chlamydien, Gonococcal infections, HIV Infektionen, Syphilis),
- ✿ virale Hepatitis
- ✿ (Hepatitis A, B und C), oder
- ✿ anderen Erkrankungen wie z.B. Tuberkulose, Cholera oder Malaria.

In Österreich sind „communicable diseases“ im Epidemiegesetz von 1950 (2) geregelt (3). In einer Novelle 2009 wird auch das Influenzavirus A(H1N1) erstmals in diese Liste aufgenommen (4).

Nachstehend werden einige ausgewählte „communicable diseases“ näher betrachtet.

**viele ansteckende
Krankheiten treffen vor
allem die ärmeren
Länder und sind
größtenteils vermeidbar**

4.1.1 SARS

Bei SARS, dem „severe acute respiratory syndrome“, handelt es sich um eine vom Coronavirus (SARS-CoV) verursachte Erkrankung der unteren Atemwege, die vitalbedrohend verlaufen kann. Das ursprüngliche Reservoir konnte bislang nicht festgestellt werden. Einige wild lebende Tiere, die in China als Spezialität verzehrt werden, und Hauskatzen waren ebenfalls mit dem Virus infiziert. Die Übertragung fand aber aerogen (via Tröpfchenkerne) von Mensch zu Mensch statt.

**SARS/severe acute
respiratory syndrome**

Die ersten Fälle bei Menschen sind vermutlich in der Guangdong-Provinz in China im November 2002 aufgetreten, entdeckt wurde das Syndrom aber erst 3 Monate später. Von dort ausgehend, hat sich das Virus rasch auf 30 Länder und Regionen verbreitet. Die meisten Erkrankungsfälle wurden in SO-Asien verzeichnet (siehe Graphik (5) unten). 20% der Fälle betrafen das Gesundheitspersonal. In schweren Fällen entwickelte sich eine Lungenentzündung, an der 10% gestorben sind. Bei Patienten über 60 Jahre lag die Letalität bei 50%. Die WHO hat am 5. Juli 2003 Taiwan als letztes Land von seiner Überwachungsliste genommen. In diesen 5 Monaten sind 8.439 Personen an SARS erkrankt, 812 davon sind daran gestorben. Bislang sind keine neuen Fälle aufgetreten (6).

**8.439 Personen
erkrankt: 812 gestorben**

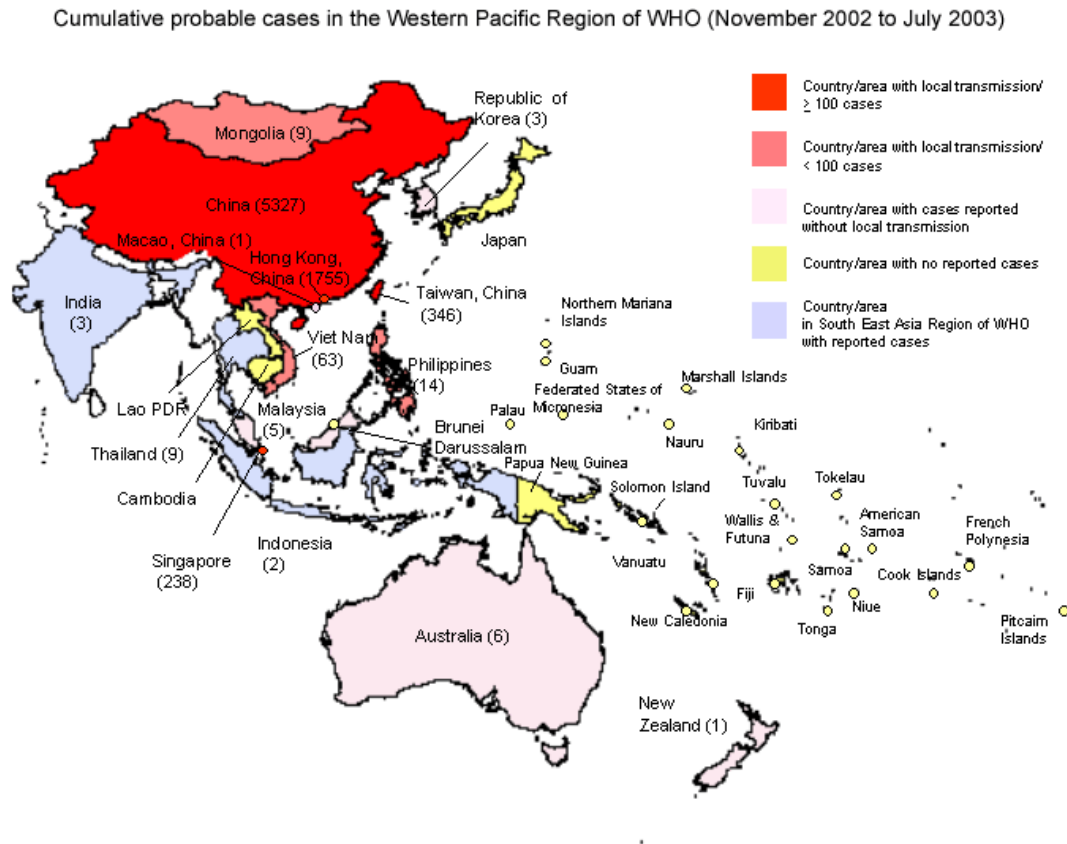


Abbildung 4-1: Geschätzte Erkrankungen an SARS in SO-Asien, kumuliert.

4.1.2 HIV / AIDS

HIV: höchste Anzahl an Neuerkrankungen in Europa: Estland, Ukraine, Russische Föderation, Portugal

Die sub-Sahara-Region ist weltweit das am meisten betroffene Land mit HIV/AIDS. Innerhalb von Afrika selbst gibt es auch große Unterschiede. In Somalia und Senegal sind weniger als 1% der Bevölkerung betroffen, in Südafrika, Sambia und Zimbabwe sind 15-20% der Erwachsenen mit HIV infiziert. In Botswana, Lesotho und Swaziland (alle 3 in Südafrika) beträgt die HIV-Rate sogar über 20%. Die Folge davon ist, dass viele Kinder zu AIDS-Waisen werden (7). In US-Amerika sind ca. 50% der Erkrankten an AIDS Afro-Amerikaner, 30% sind Weiße und ca. 20% Latinos/Hispanics (8). Auch in Asien wird HIV/AIDS zunehmend zu einem Problem. Die höchste Anzahl an Neuerkrankungen in der WHO-Europa Region gibt es in Estland, Ukraine, der Russischen Föderation und Portugal (9).

4.1.3 Malaria

Europa: nur importierte Fälle

Malaria wird von Protozoen der Spezies Plasmodium verursacht, die durch den Biss von infizierten Mücken übertragen (vektor-übertragbare Infektionserkrankung) werden. Begünstigt wird das Auftreten und die Verbreitung der Erkrankung durch feucht-nasse klimatische Bedingungen (wie z.B. Re-

genzeit), die Anzahl an Mücken und Brutstätten von Mücken in Bevölkerungsnähe. Malaria ist eine vermeidbare Infektionskrankheit und kann geheilt werden. Ca. die Hälfte der Weltbevölkerung ist dem Risiko einer Malariaerkrankung ausgesetzt, darunter vor allem Länder mit niedrigem Einkommen. Die meisten Erkrankungen und Todesfälle gibt es in der sub-Sahara Afrikas, wo vor allem Kindern betroffen sind, in S-O-Asien, Lateinamerika, im Mittleren Osten, in Osteuropa und Südpazifik auf (2006 waren es 109 Länder und Gebiete). In Europa handelt es sich vorwiegend um „importierte Fälle“ durch Reisende aus Malariagebieten (10).

4.1.4 Tuberkulose

Tuberkulose (TB) ist eine vorwiegend in den Lungen auftretende bakterielle Erkrankung, die mittels Tröpfchenkerne von Erkrankten über die Luft übertragen (aerogen) wird. Nur 3-4% der Infizierten erkranken innerhalb des ersten Jahres nach Infektion an einer sogenannten progredienten Primärtuberkulose (insbesondere Kinder < 5 Jahren, immungeschwächte Personen) und weitere 3-15% der Infizierten erkranken im Laufe ihres Lebens an einer postprimären Tuberkulose durch Reaktivierung der latent vorliegenden Infektion. Eine Impfung schützt bedingt nur in der Kindheit (unzureichende Vakzineffektivität). Wichtig sind die frühzeitige Erkennung und eine wirksame Behandlung mit Antibiotika (Antituberkulotika) für mindestens 6 Monate. Die WHO schätzt, dass ca. 1/3 der Weltbevölkerung mit dem Erreger der Tuberkulose (*Mycobacterium tuberculosis* Komplex) infiziert ist. Die meisten Erkrankungen treten in der sub-Sahara-Region sowie in SO-Asien auf. In Europa sind vor allem Balkanstaaten, ost-europäische Staaten wie Rumänien, die russische Föderation und die ehemaligen Sowjet-Staaten betroffen. Innerhalb der EU ist die TB bei den Risikogruppen wie Obdachlosen, Gefangenen und Drogenabhängigen primär vorherrschend (11).

Europa: Balkanstaaten und Osteuropa

Nachstehende Tabelle zeigt, dass „communicable diseases“ vorrangig ein Problem in Afrika darstellen. Es ist hier aber auch ersichtlich, dass „communicable diseases“ vor allem ein ökonomisches Phänomen sind, da weltweit hauptsächlich Personen mit niedrigen und mittleren Einkommen davon betroffen sind (12).

häufigste ansteckende Erkrankung in Europa

Tabelle 4-1: Ansteckende Erkrankungen in den einzelnen WHO-Regionen nach Einkommen.

Ursache	Afrika	SO-Asien	USA			Östliche Mittelmeerregion			Europa			Westlicher Pazifik		
	NE, ME	NE, ME	Insg.	HE	NE, ME	Insg.	HE	NE, ME	Insg.	HE	NE, ME	Insg.	HE	NE, ME
HIV/AIDS	1651	206	74	14	60	31	0	31	31	6	25	45	0	45
Malaria	806	36	2	0	2	39	0	39	0	0	0	5	0	5
Tuberkulose	405	519	46	1	45	111	1	109	77	4	74	305	9	296
STDs	44	58	2	0	2	18	0	18	1	0	1	5	0	5

Angaben in 1.000 gerundet

NE = niedriges Einkommen, ME = mittleres Einkommen, HE = hohes Einkommen

STDs = Sexually Transmittable Diseases

Aus globaler Sicht spielen Erkrankungsfälle und Todesfälle an „communicable diseases“ eine untergeordnete Rolle. Die meisten Todesfälle in Hinblick auf Erkrankungen (Anm.: Autounfälle, Naturkatastrophen und Kriege werden hier nicht betrachtet) weltweit gesehen, sind auf kardiovaskuläre Erkrankungen, wie etwa Herzinfarkt, oder auf zerebrovaskuläre Erkrankungen (z.B. Schlaganfall) zurückzuführen. Erst danach folgen die Infektionskrankheiten wie Infektionen der unteren Atemwege, Masern, HIV/AIDS, Tuberkulose, Malaria und bakterielle Durchfallserkrankung.

In Industrieländern und Ländern mit hohem Einkommen sind mehr als 2/3 der Bevölkerung älter als 70 Jahre. Dementsprechend dominieren hier als Todesursache chronische nicht-übertragbare Krankheiten wie die kardiovaskulären Krankheiten, Atemwegserkrankungen, maligne Erkrankungen, Diabetes mellitus oder Demenz (13). In Entwicklungsländern dominiert hingegen HIV/AIDS, dicht gefolgt von Infektionen der unteren Atemwege (Lungenentzündungen) sowie danach ischämische Herzerkrankungen. Malaria und Tuberkulose kommen erst an 7. respektive an 8. Stelle, an 10. Stelle (Siehe Tabelle unten) (14).

Tabelle 4-2: Vergleich Todesfälle in Industrie- und Entwicklungsländern.

Developing Countries	Number of Deaths	Developed Countries	Number of Deaths
1. HIV/AIDS	2 678 000	1. Ischaemic heart disease	3 512 000
2. Lower respiratory infections	2 643 000	2. Cerebrovascular disease	3 346 000
3. Ischaemic heart disease	2 484 000	3. Chronic obstructive pulmonary disease	1 829 000
4. Diarrhoeal diseases	1 793 000	4. Lower respiratory infections	1 180 000
5. Cerebrovascular disease	1 381 000	5. Trachea/bronchus/lung cancers	938 000
6. Childhood diseases	1 217 000	6. Road traffic accidents	669 000
7. Malaria	1 103 000	7. Stomach cancer	657 000
8. Tuberculosis	1 021 000	8. Hypertensive heart disease	635 000
9. Chronic obstructive pulmonary disease	748 000	9. Tuberculosis	571 000
10. Measles	674 000	10. Self-inflicted	499 000

Referenzen Kap 4

- (1) Commission Decision 2000/96/EC. 22 December 1999. Annex I. [cited 2009 August 21]. Available from URL: http://eur-lex.europa.eu/pri/en/oj/dat/2000/l_028/l_02820000203en00500053.pdf.
- (2) Epidemiegesetz 1950. BGBl.Nr. 186/1950.
- (3) 1. (1) Anzeigepflichtige Krankheiten im Sinne dieses Gesetzes sind:
 1. Aussatz (Lepra), Cholera (asiatische), Fleckfieber, (Flecktyphus), Gelbfieber, Wochenbettfieber, übertragbare Kinderlähmung, bakterielle Lebensmittelvergiftung, Milzbrand, Papageienkrankheit (Psittakose), Paratyphus, Pest, Pocken (Blattern), Rotz, übertragbare Ruhr, Wutkrankheit (Lyssa) sowie Bißverletzungen durch wutkranke oder wutverdächtige Tiere, Tularaemie, Typhus, (Abdominaltyphus, Bauchtyphus), infektiöse Hepatitis (Hepatitis epidemica und Serumhepatitis).
 2. Bang'sche Krankheit, Diphtherie, übertragbare Gehirnentzündung, übertragbare Genickstarre, Keuchhusten, Körnerkrankheit, (Ägyptische Augenentzündung (Trachom)), Leptospiren-Erkrankungen, Malaria, Rückfallfieber, Scharlach, Trichinose.
- (4) BUNDESGESETZBLATT FÜR DIE REPUBLIK ÖSTERREICH. Anzeigepflichtige übertragbare Krankheiten 2009. § 1, Jahrgang 209, Ausgegeben am 27. April 2009. Teil II. 123. Verordnung. [cited 2009 August 21]. Available from URL: http://www.ris.bka.gv.at/Dokumente/BgblAuth/BGBLA_2009_II_123/BGBLA_2009_II_123.html.
- (5) WHO Western Pacific Region. [cited 2009 August 21]. Available from URL: <http://www.wpro.who.int/sars/>.
- (6) WHO. SARS outbreak contained worldwide. [cited 2009 August 21]. Available from URL: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr56/en/> und European Centre for Disease Prevention and Control. SARS – Severe Acute Respiratory Syndrome [cited 2009 August 21]; Available from URL: <http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/pages/sars.aspx>
Eine detaillierte Aufstellung nach Ländern nach der kumulierten Anzahl an wahrscheinlichen Erkrankungsfällen für den Zeitraum vom 1. November 2002 bis 11. Juli 2003 ist auf der Seite der WHO unter http://www.who.int/csr/sars/country/2003_07_11/en/index.html zu finden.
- (7) AVERT. [cited 2009 April 21]. Available from URL: <http://www.avert.org/africa.htm>.
- (8) AVERT. [cited 2009 April 21]. Available from URL: <http://www.avert.org/america.htm>.
- (9) European Centre for Disease Prevention and Control. HIV/AIDS – Factsheet. [cited 2009 August 21]. Available from URL: http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/pages/hiv_aids_factsheet.aspx.

- (10) WHO. Malaria. [cited 2009 August 21]. Available from URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/en/index.html> und European Centre for Disease Prevention and Control, Malaria. [cited 2009 August 21]. Available from URL: <http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/pages/malaria.aspx>.
- (11) European Centre for Disease Prevention and Control. Tuberculosis. [cited 2009 August 21]. Available from URL: <http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/pages/tuberculosis.aspx> und WHO. Tuberculosis. [cited 2009 August 21]. Available from URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/index.html>.
- (12) WHO. The global burden of disease: 2004 update. Annex A. [cited 2009 August 4]. Available from URL: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html.
- (13) WHO. Major causes of death: a primer. [cited 2009 August 4]. Available from URL: <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index2.html>.
- (14) UC Atlas of Global Inequality. Leading Causes of Death in 2001. [cited 2009 August 4]. Available from URL: <http://ucatlas.ucsc.edu/cause.php>.

5 Wirksamkeit von Influenza-Impfungen/ Medikamenten

Aufgrund des Mangels an Erfahrung/ Erprobung des vielerorts in Auftrag gegebenen Schweinegrippe-Impfstoffs, können über dessen Wirksamkeit nur Rückschlüsse über das vorliegende Wissen zur Wirksamkeit der saisonale Influenza-Impfungen gemacht werden: Diese sind seit Jahren in Diskussion (1), da in Wahrheit wenig Wissen über die saisonale Verbreitung viraler Zirkulationen besteht, denn:

Influenza („echte Grippe“) wird durch Influenza A und B Viren verursacht. Dagegen kann eine Influenza-ähnliche Erkrankung (grippe-ähnliche Erkrankung, grippaler Infekt) durch eine ganze Reihe verschiedener anderer Viren ausgelöst werden. Die Beschwerden der Influenza und der Influenza ähnlichen Erkrankung sind ähnlich. Der/die Arzt/Ärztin kann ohne zusätzliche diagnostische Tests nicht feststellen, wodurch die Infektion verursacht wurde. Die Durchführung dieser Tests ist in der Praxis nicht üblich, in der Regel wird die Diagnose „grippaler Infekt“ gestellt.

Das Problem der meisten retrospektiven, aber auch prospektiven Beobachtungsstudien, aber auch „Surveillance“-Systeme ist, dass auch hier keine/ kaum Differenzierung stattfindet. Die Verbreitung der „echten Grippe“ wird mit großer Wahrscheinlichkeit unterschätzt, weil eben als „grippaler Infekt“ diagnostiziert.

aufgrund des Mangels
an Erfahrung/
Erprobung des
vielerorts in Auftrag
gegebenen
Schweinegrippe-
Impfstoffs Rückschlüsse
aus Wirksamkeit der
saisonale Influenza-
Impfungen

5.1 Evidenz zur Wirksamkeit der Influenza Impfung

5.1.1 Bei älteren Menschen

Seit 2000 wird in den meisten westlichen Ländern die Influenzaimpfung für alle älteren Menschen über 60, resp. über 65 Jahre empfohlen (internationale Impfpläne im Vergleich 1). Das Ziel ist, in dieser „vulnerablen“ Patientengruppe Komplikationen und Folgeerkrankungen zu reduzieren. Inzwischen wurden 2 systematische Reviews (2, 3) veröffentlicht. Ein weiterer Cochrane Review (4) befasste sich mit der Wirksamkeit und Sicherheit von Influenza-Impfungen bei älteren Menschen sowie bei Pflegepersonal (PflegerInnen, ArztInnen etc.). Diese beiden Reviews wurden im Lancet 2005 (5) und 2006 (6) veröffentlicht.

Ergebnis/ Aussage der Reviews/ Lancet zur Wirksamkeit von Influenza-Impfungen bei älteren Menschen:

- ✱ Influenza-Impfungen zeigen eine Wirksamkeit bei BewohnerInnen von Pflegeheimen unter der Bedingung hoher Impfstoff Übereinstimmung und einem hohen Ausmaß an viraler Zirkulation insb. gegen grippale Infekte, Influenza, Folgeerkrankungen wie Pneumonie, Hospitalisierungen, wohingegen die Impfungen keine signifikante oder nur moderate Wirkung, bei älteren Menschen, die nicht in einem Pflegeheim wohnen, zeigen.

die Wissensbasis:
Cochrane Reviews,
Lancet
Veröffentlichungen

Wirksamkeit bei
Pflegeheim-
bewohnerInnen insb.
gegen
Folgeerkrankungen
nachgewiesen,
bei älteren Menschen
„in der community“
nicht signifikant

**Überschätzung der
Effekte auf der
Influenza-Impfung auf
Mortalität:**

**in Ländern mit hoher
und niedriger
Durchimpfung kein
Unterschied**

- ✿ Ob die Impfung auch eine Wirksamkeit in der Reduktion von durch Influenza und durch grippale Infekte bedingte Mortalität hat, bleibt eine Kontroverse (7): etwa 5% der Todesfälle in den Wintermonaten werden durch Influenza bedingt und selbst in Ländern mit hoher Durchimpfungsrate (USA: 65%) ist seit den 80er Jahren keine Reduktion dieser Zahl an Todesfällen zu registrieren. Eine Überschätzung der Effektivität der Influenza-Impfung wird auf den Einbezug von nicht-spezifischen Endpunkten wie „all-cause-mortality“ zurückgeführt.
- ✿ Empfehlung: hohe Durchimpfungsraten in Langzeit-Pflegeeinrichtungen und begleitende Wirksamkeitsevaluation zur Weiterentwicklung von Impfstoffen.

5.1.2 Bei Pflegepersonal und ÄrztInnen (Health Care Worker)

**Impfwirksamkeit vor
allem dann, wenn auch
„Pflegerlinge“ geimpft
sind**

Ergebnis/ Aussage des Reviews/Lancet (6) zur Wirksamkeit von Influenza-Impfungen bei Pflegepersonal:

- ✿ Die Impfung des Personals hat nur dann einen signifikanten Effekt, wenn die „Pflegerlinge“ selbst ebenfalls geimpft sind, Ansonsten konnte keine Wirksamkeit nachgewiesen werden.

5.1.3 Bei Kindern

**reale Effektivität liegt
unter der aufgrund der
Studien zu erwarten**

Ergebnis/ Aussage eines Cochrane Reviews (8) zur Wirksamkeit von Influenza-Impfungen bei Kindern:

- ✿ Ein Cochrane Review zur Wirksamkeit von Influenza-Impfungen bei Kindern bis 16 Jahre ergab, dass die Impfung bei Kindern unter 2 Jahren gleich wie Placebo wirkt, resp. keine Evidenz vorliegt und bei Kindern über 2 Jahren, die reale Wirksamkeit (Vaccine effectiveness) deutlich unter der Wirksamkeit, die man unter Studienbedingungen erzielt (Vaccine efficacy), liegt.

5.2 Kontroversen zur Wirksamkeit

**Qualität und Validität
der Studienergebnisse in
Zweifel gezogen,**

**Überschätzung der
Wirksamkeit wegen
Vermischung mit
„grippalem Infekt“**

Die Grippeimpfung wird seit einigen Jahren kontroversiell (9, 10, 11) diskutiert:

Gründe dafür sind die

- ✿ Studienqualität und Zweifel an der Validität der Studienergebnisse, wegen:
 - ✿ Finanzierungsbias, sowie
 - ✿ massiven Confoundern

Weitere Gründe für die Kontroversen um die Influenza-Impfung liegen in der Vermischung, resp. nicht eindeutigen mikrobiologischen Abklärung von Influenza und grippalem Infekt.

5.3 Kosten-Effektivität der Influenza Impfung

Ergebnis/ Aussage einer eben fertiggestellten Masterarbeit an MUG-Public Health Lehrgang (12), die die Abschätzung der Kosten-Effektivität der Influenzaimpfung in Österreich für gesunde Erwachsene im Alter von 16 bis 65 Jahren und für ältere Menschen ab 65 Jahren, aus der Perspektive des Gesundheitssystems zum Inhalt hatte.

Methode: Daten zur Effektivität der Impfung wurden aus den besten verfügbaren Metaanalysen entnommen. Die Effektivität wird in verhinderten Erkrankungsfällen und verhinderten Hospitalisierungsfällen gemessen. Für Österreich gültige Kosten wurden vor allem aus Sozialversicherungsdaten ermittelt. Mit Hilfe eines Entscheidungsbaumes wurde die Analyse strukturiert und für die beiden Strategien Impfen und nicht Impfen jeweils Kosten und Effekte gegenüber gestellt.

Ergebnisse: Im Basisfall führt die Influenzaimpfung gesunder Erwachsener für das Gesundheitssystem zu Nettokosten von EUR 404,94 pro verhinderter Erkrankungsfall und EUR 25.365,30 pro verhinderter Hospitalisierung. Nur die Influenzaimpfung über 65-Jähriger erweist sich als kostensparend. Univariate Sensitivitätsanalysen ergaben nur einen moderaten Einfluss der Kostenparameter auf das Ergebnis, während eine Variation der Impfungseffektivität und der Erkrankungs- und Hospitalisierungswahrscheinlichkeiten – also bei chronisch Kranken - das Ergebnis stark beeinflusst.

Österreichische Master Arbeit:

Grippeimpfung ist (nur) bei älteren Menschen kosten-effektiv und hier insbes. bei solchen mit hoher Wahrscheinlichkeit auf Hospitalisierung (chronisch Kranke, multimorbide)

5.4 Evidenz zur kausalen Therapie der Influenza

Zur kausalen Therapie mit Antiviralen Medikamenten liegt ebenfalls ein Cochrane Review publiziert in Lancet (13, 14) vor. Er beschäftigt sich mit Amantadine, Rimantadine und Neuramidase Inhibitoren in symptomatischer (kurativer) Behandlung wie als Prophylaxe.

- ✿ Amantadine, Rimantadin zeigten – bei hohem Nebenwirkungsprofil – eine Wirksamkeit nur bei symptomatischen PatientInnen. Aufgrund der Nebenwirkungen kam es aber in den Studien häufig zu Abbrüchen. Beide Medikamente verkürzten die Dauer des Fiebers, hatten aber keine Effekte auf Virusausscheidung im Nasensekret oder die Persistenz der Viren in den oberen Atemwegen. In einer Studie schieden 10-27% der PatientInnen virus-resistente Sekrete nach 4-5 tägiger Behandlung aus.

bedeutsames Nebenwirkungsprofil

Wirksamkeit nur bei symptomatischen PatientInnen nachgewiesen, nicht in der allgemeinen Prophylaxe, nicht für saisonalen Einsatz, nur bei Influenza-Pandemien mit bekanntem Viren-Stamm und nur bei symptomatischen PatientInnen

- ✿ Auch die Neuraminidase Inhibitoren (Oseltamivir und Zanamivir) zeigten keine Wirksamkeit (vergleichbar mit Placebo) in der Prophylaxe und nur Wirksamkeit bei der Behandlung symptomatischer PatientInnen bei einer Verabreichung innerhalb der ersten 48 Std.
- ✿ Beide Medikamente reduzieren zwar die Viruslast signifikant, nicht aber die Sekretauusscheidung. Die Medikamente reduzieren die Dauer der Erkrankung bei Influenza-positiven PatientInnen: Zanamivir blieb dabei unter der Signifikanzgrenze, Oseltamivir (nur 1 Studie) signifikant. Nebenwirkungen wurden nur in der Prophylaxe, nicht in der Symptombehandlung beobachtet, was aber auch auf die Schwierigkeit die Influenza-Symptome von Medikamenten Nebenwirkungen zu unterscheiden zurückgeführt werden kann. Neuraminidase Inhibitoren vermindern die Symptome und die Dauer der Erkrankung, können sie aber nicht verhindern.
- ✿ Kinder unter 12 Jahre sollten aufgrund der geringen Wirksamkeit (15) bei gleichzeitig bedeutendem Nebenwirkungsspektrums gar keine antiviralen Medikamente erhalten (16, 17).
- ✿ Empfehlungen: Neuraminidase Inhibitoren werden für den Einsatz bei der saisonalen Influenza nicht empfohlen und sollte nur eingesetzt werden bei als Public Health Initiative bei Pandemien.

NICE: Neuraminidase Inhibitoren werden nur bei Hochrisiko-Personen zur Symptombehandlung empfohlen

Ein NICE Technology Appraisal 2008 (18, 19) gibt einen Überblick über Amantadine, Oseltamivir und Zanamivir und gibt Guidance zum Einsatz der Antiviralen Medikamente:

- ✿ Antivirale Medikamente sind kein Ersatz für Impfungen.
- ✿ Amantadine werden gar nicht empfohlen, die beiden Neuraminidase Inhibitoren werden nicht für gesunde Erwachsene und Kinder, sondern nur für Personen „at risk“ (Risikogruppen) und dann auch nur innerhalb von 48 Stunden nach den ersten Symptomen empfohlen.

2006: HTA-Analyse von Sprenger

Eine 2006 (20) durchgeführte Analyse der Einzelpublikationen besagte:

Eine Medline Suche (Keyword: Oseltamivir, Zeitraum: 1999-2005) identifizierte 17 Studien + einen systematischen Review (21). Zehn Studien (60%) und der systematische Review wurden direkt von Roche gesponsert, bei vier Studien (25%) war Roche indirekt beteiligt, nur drei Studien (15%) wiesen keinen „conflict of interest“ auf.

In keiner der Studien wurde eine „Number Needed to Treat“ (NNT) und/oder „Number Needed to Harm“ (NNH) angegeben. Nachdem diese Zahlen zum internationalen Standard gehören, um die interne und externe Validität, Präzision und Signifikanz einer Studie beurteilen zu können, wurden sie für diesen Artikel nachträglich berechnet.

Die Ergebnisse/ Aussagen der Analyse sind:

1. Oseltamivir 2mal täglich 75 mg verkürzt die Krankheitsdauer bei gesunden Erwachsenen und Kindern um 1-1,5 Tage (22). Bei Personen ohne dokumentierte Influenzainfektion sind die Unterschiede geringer. Für Hochrisikopersonen (ältere Menschen, Patienten mit chronisch obstruktiven Atemwegs- und/oder kardialen Erkrankungen) ist dieser Effekt nicht gesichert.

**Reduktion der
Erkrankungsdauer bei
Erwachsenen um 1-1,5
Tage**

2. Bei 452 Kindern (23) (1-12a) mit einer verifizierte Influenza verkürzte 2x2mg/kg Oseltamivir täglich die Krankheitsdauer von 137h [95% CI; 125-150] auf 101h [95% CI; 89-118]. Die NNT zur Verhinderung einer Otitis Media war 11. Pneumoniefälle gab es insgesamt nur drei, davon zwei in der Oseltamivirgruppe (1,4% versus 0,2%). Die NNH für Erbrechen war 17.

**dasselbe auch bei
Kindern**

3. Für gesunde Jugendliche und Erwachsene ergab eine gepoolte Analyse von zehn plazebokontrollierten Studien (24) eine NNT von 97 [95% CI 52-726] für die Verhinderung einer Krankenhauseinweisung. Die NNT zur Verhinderung einer bakteriellen Bronchitis war 28. Gestorben ist keiner der eingeschlossenen 2.413 Patienten mit bestätigter Influenza. Die NNT für die Notwendigkeit einer Antibiotikagabe bei Erwachsenen mit verifizierter Influenzainfektion war 33 (25).

4. Eine Studie (26) zur Postexpositionsprophylaxe in 227 Haushalten ergab eine absolute Risikoreduktion von 7,4% [95% CI; 4,0-10,8] (NNT=14). Die frühzeitige siebentägige Einnahme von Oseltamivir (75 mg/Tag) nach engem Kontakt senkte die Zahl von Influenzaerkrankungen signifikant von 7,4% auf 0,8% (NNT=15) (27).

**Postexpositions--
prophylaxe:
Unterbrechung der
Transmission:
ARR 7,4%**

5. Die NNT von Oseltamivir (2x75mg täglich) versus Placebo als Influenzaprophylaxe bei insgesamt 1559 ungeimpften Erwachsenen während sechs Wochen in der Grippesaison. war 29 (28). Die NNT von Oseltamivir (75mg) um einen „Grippefall“ bei 548 BewohnerInnen von Altersheimen in der Grippesaison 1998/1999 zu verhindern war 25. Allerdings waren 80% der Behandelten geimpft und das Ergebnis beruht auf nur 13 verifizierten „Grippefällen“. Die NNT zur Verhinderung von sekundären Komplikationen war 45 (29).

6. Unter Oseltamivir kommt es häufig zu Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Kopfschmerzen.

7. Unklar bleibt worauf sich die immer wieder geäußerte Aussage bezieht, dass die „Sterblichkeitsrate bei Grippe durch die Einnahme von Oseltamivir um über 90% gesenkt wird“. Es gibt zwar Berichte, dass von 24.5 Millionen Menschen in Japan die mit Oseltamivir seit 2000 behandelt wurden 47% Kinder waren. Bei diesen 11.6 Millionen Kindern hat man errechnet, dass die Sterblichkeit unter Oseltamivir mit 1/1.000.000 niedriger war als in der nicht behandelten Gruppe (2/1.000.000). Das relative Risiko beträgt 2 bzw. ist bei Nichtbehandlung doppelt so hoch. Die absolute Risikoreduktion ist 0,000001%, das ergibt eine NNT von 1.000.000.

Zusammenfassung (20): Alle Studien zu Oseltamivir basieren auf den zirkulierenden Influenzavirenstämmen der vergangenen Jahre. Ob und in welchem Ausmaß Oseltamivir gegen ein bislang unbekanntes Pandemievirus wirksam ist, bleibt eben so offen wie die Frage nach möglichen Resistenzentwicklung (30, 31) Derzeit gibt es keine Daten aus randomisierten Studien zum Einfluss von Oseltamivir auf die Sterblichkeit. Auch bei strenger Indikationsstellung sind 30-70% der Behandelten nicht an Influenza erkrankt und haben somit keinen Nutzen aber das Risiko von Nebenwirkungen.

**Problemgebiete:
Wirksamkeit bei
unbekanntem
Pandemievirus,
Resistenzbildung**

5.5 Resistenzen

**CDC: Influenza A
(H1N1) Virus
Resistenzen: Zunahme
in den USA innerhalb
von einem Jahr von 11%
auf 98%, Belege auch
für Deutschland**

Influenza – zunehmende Resistenzen gegen Oseltamivir (TAMIFLU): Nach Daten der US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) besteht in den USA eine nahezu vollständige Resistenz der derzeit überwiegend kursierenden Influenza A (H1N1)-Viren gegenüber dem Neuraminidasehemmer Oseltamivir (Tamiflu) (32, 33). Die Resistenz beruht offenbar auf einer Spontanmutation der Bindungsstelle an der Neuraminidase. Die Daten zeigen erneut, mit welcher Geschwindigkeit sich Resistenzen gegen Oseltamivir – nicht nur in den USA - ausbreiten. In der vergangenen Grippezeit waren in den USA noch 89% des wichtigsten Virussubtyps gegenüber Oseltamivir empfindlich.

CDC (30): “In 2007-08, a significant increase in the prevalence of oseltamivir resistance was reported among influenza A (H1N1) viruses worldwide. During the 2007-08 influenza season, 10.9% of H1N1 viruses tested in the U.S. were resistant to oseltamivir.Of the 50 H1N1 viruses tested to date from 12 states, 98% were resistant to oseltamivir.....CDC recommends that influenza vaccination efforts continue as the primary method to prevent influenza”. CDC veröffentlicht wöchentliche updates der Resistenzen.

Referenzen Kap 5

- (1) Wild C, Evidenz zu Influenza-Maßnahmen, Gutachten zur OSR-Entscheidungsunterstützung, unveröffentlicht Februar 2009.
- (2) Gross PA, Hermogenes, AW et al. The Efficacy of Influenza Vaccine in Elderly Persons, A Meta-Analysis and Review of the Literature, *Ann Intern Med*, 1995 (123) 7: 518-527.
- (3) Vu T, Farish St. et al. A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community, *Vaccine* 2002 (320) 15 March, 1831-1836.
- (4) Rivetti D, Jefferson T, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly, *The Cochrane Library* 2006.
- (5) Jefferson T, Rivetti D, et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review, *The Lancet*, 2005 (366) 9492: 1165-1174.
- (6) Thomas R, Jefferson T, et al. Influenza vaccination for health-care workers who work with elderly people in institutions: a systematic review. *The Lancet Infectious Diseases*, 2006 (6) 5: 273-279.
- (7) Simonsen L, Taylo R, et al. Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: an ongoing controversy, *The Lancet Infectious Diseases*, 2007 (7) 10: 658-666.
- (8) Jefferson T, Rivetti D, et al., Vaccines for preventing influenza in healthy children, *The Cochrane Library* 2007.
- (9) Jefferson T, Pietrantonj C, et al. Relaltion of Study quality, concordance, take home message, funding, and impact of influenza vaccines: systematic review, *BMJ* 2009;338:b354.
- (10) Jefferson T, Influenza vaccination: policy versus evidence, *BMJ* 2006;333;912-915.
- (11) Arznei-Telegramm, Wird die Wirksamkeit der Influenzaimpfung überschätzt?, 2008 (39)10, 101-102.
- (12) Stoppacher A, Kosten-Effektivitäts-Analyse der Influenza-Impfung in Österreich, Master Arbeit 2009 Universitätslehrgang Public Health, MUG.
- (13) Jefferson T, Demicheli V, Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults, *The Cochrane Library* 2006.
- (14) Jefferson T, Demicheli V, et al., Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review, *The Lancet*, 2006 (367) 9507: 303-313.
- (15) Shun-Shin, M et al. Neuraminidase inhibitore for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 10 August 2009.
- (16) Wallensten A, Oliver I, et al. Compliance and side effects of prophylactic oseltamivir treatment in a school in South West England. Available from URL:

<http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V14N30/art19287.pdf>.

- (17) Kitching A, Roche A, et al. Oseltamivir adherence and side effects among children in three London schools affected by influenza A(H1/N1) , May 2009 – internet based sectional survey, Available from URL:
<http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V14N30/art19287.pdf>.
- (18) NICE-Guidance 158, Oseltamivir, amantadine (review) and zanamivir for the prophylaxis of influenza, 2008. Available from URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA158Guidance.pdf>.
- (19) Tappenden P, Jackson R, et al. Amantadine, oseltamivir and zanamivir for the prophylaxis of influenza (including a review of existing guidance no. 67): a systematic review and economic evaluation, 2009. Available from URL:
<http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon1311.pdf>.
- (20) Sprenger M, HTA-Newsletter Editorial 2006 (43): 1.
- (21) Turner D et al. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of Influenza A and B. Departments of Epidemiology and Public Health & Microbiology and Immunology, University of Leicester, and SchARR, University of Sheffield. 2002.
- (22) Treanor JJ et al. Efficacy and Safety of the Oral Neuraminidase Inhibitor Oseltamivir in Treating Acute Influenza: A Randomized Controlled Trial. JAMA 2000; 283(8): 1016-1024.
- (23) Whitley RJ et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in Children. The Pediatric Infectious Diseases Journal 2001; 20(2):127–133.
- (24) Kaiser L et al. Impact of Oseltamivir treatment on Influenza related lower respiratory tract complications and hospitalisations. Archiv Internal Medicine 2003; 163: 1667-1672.
- (25) Nicholson KG et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised trial. Lancet 2000; 355:1845–1850.
- (26) Hayden et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of Oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. 2004; The Journal of Infectious Diseases; 189: 440-448.
- (27) Welliver R. Effectiveness of Oseltamivir in Preventing Influenza in Household Contacts: A Randomized Controlled Trial. JAMA 2001; 285: 748-754.
- (28) Hayden FG et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. The New England Journal of Medicine 1999; 341:1336-1343.
- (29) Peters PH et al. Long Term Use of Oseltamivir for the Prophylaxis of Influenza in a Vaccinated Frail Older Population. JAGS 2001; 49: 1025-1031.

- (30) De Jong MD et al. Oseltamivir Resistance during Treatment of Influenza A (H5N1) Infection. The New England Journal of Medicine 2005; 353(25): 2667-2672.
- (31) Kiso M et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. 2004; Lancet 364: 759-765.
- (32) December 19, 2008: Das Center for Disease Control/USA berichtet von einer raschen Zunahme an Resistenzen – von 10,9% in der Saison 2007/08 zu 98% 2008/09. Available from URL: <http://www2a.cdc.gov/HAN/ArchiveSys/ViewMsgV.asp?AlertNum=00279>.
- (33) Arzneitelegramm, Influenza – zunehmende Resistenzen gegen Oseltamivir (TAMIFLU), 2009 (40) 21.