



Influenza-Viren in 3D – Foto: © Feydzhet Shabanov – stock.adobe.com

Influenza: Warum brauchen wir jedes Jahr einen neuen Impfstoff?

VNR: 2760602020085020003

Prof. Dr. med. Gernot Rohde, Prof. Dr. med. Sandra Ciesek

Einleitung

Die Grippe („Influenza“) wird durch das Influenzavirus ausgelöst und ist eine weltweit auftretende hochansteckende Infektionskrankheit. Erstmals beschrieben wurde die Grippe im 16. Jahrhundert. Der auslösende Erreger – das Influenzavirus – konnte jedoch erst 1933 von Smith et al. in Mill Hill, Großbritannien isoliert werden (Smith et al., *The Lancet* 1933).

Der Begriff „Influenza“ stammt von dem lateinischen Wort „influens“ ab, was „Einfluss“ bedeutet. Seit dem 14. Jahrhundert wurde der Begriff vor allem in Italien für verschiedene epidemische Krankheiten verwendet. Die Grippe hat in den vergangenen Jahrhunderten immer wieder eine große Zahl an Todesopfern gefordert. So starben an der Spanischen Grippe 1918/19 mehr als 20 Millionen Menschen weltweit, einige Quellen gehen sogar von bis zu 50 Millionen Toten aus. 50 Jahre

später starben ca. eine Million Menschen 1968 an der Hongkong-Grippe.

Zuletzt starben in Deutschland 2009/2010 insgesamt 258 Menschen an der so genannten „Neuen Grippe“, (zunächst als Schweinegrippe bezeichnet), weltweit waren es über 18.000 Tote.

Neben diesen schweren Pandemien tritt die Influenza jährlich im Rahmen von Epidemien auf. Insgesamt wird ca. 10 % der Weltbevölkerung jährlich infiziert, 1 % der Infizierten wird hospitalisiert und 10 % der Hospitalisierten sterben (Molinari et al. *Vaccine* 2007; Izurieta et al. *N Engl J Med* 2000). In konkreten Zahlen bedeutet dies nach Schätzungen der WHO, dass während der jährlichen Influenza-Epidemie weltweit ca. 3–5 Millionen Menschen ernsthaft erkranken und 290.000–650.000 dieser Schwerkranken sterben.

Insgesamt wird ca. 10 % der Weltbevölkerung jährlich infiziert, 1 % der Infizierten wird hospitalisiert und 10 % der Hospitali-

sierten verstirbt (Molinari et al. *Vaccine* 2007; Izurieta et al. *N Engl J Med* 2000). Damit bleibt die Influenza-Infektion auch heute noch ein relevantes medizinisches Problem. Dieser Artikel soll einen Überblick geben über das Influenza-Virus, die Erkrankung und ihre Therapiemöglichkeiten und die Frage, warum wir jedes Jahr einen neuen Impfstoff gegen das Influenza-Virus brauchen.

Das Influenza-Virus

Influenza-Viren gehören zur Familie der Orthomyxoviridae und besitzen ein segmentiertes einzelsträngiges RNA-Genom von negativer Polarität sowie eine Hülle. Insgesamt unterscheidet man vier Gattungen (Alpha-, Beta-, Gamma- und das Deltainfluenzavirus), wobei die Spezies Influenzavirus C und D aktuell in der Humanmedizin keine große klinische Rolle zu spielen scheinen. Die Hüllproteine der

Influenza-Viren Hämagglutinin (HA) und Neuraminidase (NA) sind für die charakteristische spikeartige Oberfläche verantwortlich.

Insgesamt sind 18 verschiedene HA und 9 NA bekannt. Die Influenza-A-Viren werden nach diesen Hüllproteinen benannt, z. B. A(H1N1) oder A(H3N2). Zu den wichtigsten humanpathogenen Hüllproteinen zählen die HA-Serotypen H1, H2, H3, H5 und seltener H7 und H9. Bei den Neuraminidase-Serotypen scheinen vor allem N1, N2 und N7 eine humanpathogene Rolle zu spielen. Die unterschiedlichen Influenzaviren B werden nach dem Ort ihres ersten Auftretens in unterschiedliche Linien eingeteilt.

Das Virusgenom des Influenzavirus A und B besteht jeweils aus acht einzelnen Gensegmenten, die voneinander unabhängig sind. Ist nun ein Wirt mit zwei verschiedenen Influenzaviren zeitgleich infiziert, können so neuartige Influenzaviren mit unterschiedlichen Gensegmenten entstehen und in die Umwelt gelangen. Diese neu kombinierten Influenzaviren können also aus beliebigen Gensegmenten der beiden ursprünglichen Viren zusammengesetzt sein und dadurch andere pathogene Eigenschaften haben. Dieser Vorgang wird auch als „Reassortment“ ganzer Gensegmente bezeichnet und für neue Pandemien verantwortlich gemacht.

Durch das Reassortment kann es dann wiederum zu einer Infektion mit Influenza-Viren kommen, die für das Immunsystem des Wirts neue, bisher unbekannt Antigenstrukturen enthalten („Antigen-shift“). Als RNA-Virus kommt es außerdem durch eine Ungenauigkeit der Polymerase regelmäßig während des Replikationszyklus zu Punktmutationen im Genom. Diese Punktmutationen sind über das gesamte Genom verteilt und können – wenn sie HA oder NA betreffen – zu einer Veränderung der Oberflächenantigene führen („Antigendrift“). Da bereits vorhandene humane Antikörper spezifisch jedoch nur bestimmte Varianten erkennen, kann der Mensch sich immer wieder mit dem Influenza-Virus infizieren. Durch die hohe Mutationsrate und den dadurch entstehenden Antigendrift ist es notwendig, den Impfstoff jede Saison zu modifizieren.

Symptome Influenza

Die Klinik ist gekennzeichnet durch einen plötzlichen Erkrankungsbeginn mit Fieber, Husten oder Halsschmerzen, Muskel- und/oder Kopfschmerzen. Weitere Symptome beinhalten allgemeine Schwäche, Schweißausbrüche, Rhinorrhö, selten auch Übelkeit/Erbrechen und Durchfall. Somit können auch nicht-respiratorische Symptome bei der Präsentation im Vordergrund stehen, was die Identifikation von Patienten erschwert. Man geht davon aus, dass nur ca. ein Drittel der Fälle fieberhaft, ein Drittel leicht (und somit teilweise unbemerkt) und ein Drittel asymptomatisch verlaufen.

Differentialdiagnosen

Wegen der wenig spezifischen Klinik müssen andere virale Atemwegsinfektionen in Betracht gezogen werden. Sehr wichtig ist das Respiratorische Synzytialvirus in diesem Zusammenhang, da es mit Influenza-Viren ko-zirkuliert und ebenfalls schwere Krankheitsbilder, vor allem bei älteren Patienten verursachen kann. Auch Frühgeborene und Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie oder angeborenem Herzfehler haben ein deutlich erhöhtes Letalitätsrisiko. Bei einer pneumonischen Verlaufsform muss differentialdiagnostisch vor allem an eine bakterielle Pneumonie und nicht-infektiöse Erkrankungen wie Linksherzdekompensation, COPD und Aspiration gedacht werden.

Diagnostik

Der serologische Nachweis von Antikörpern gegen Influenzaviren ist verfügbar, eignet sich aber nicht für den Nachweis einer akuten Infektion. Hier muss ein direkter Virusnachweis erfolgen. Als Material eignet sich zum Beispiel ein Nasen-Rachenabstrich, Rachenspülflüssigkeit oder eine bronchoalveoläre Lavage (BAL). Für den direkten Nachweis stehen Antigentests (Nachweis von viralen Proteinen), eine PCR sowie die Virusanzucht in der Zellkultur zur Verfügung. Da die Virusanzucht aufwendig und langwierig ist, spielt sie heute in der Routinediagnostik keine Rolle mehr und ist Speziallaboren vorbehalten. Der klassische Antigentest auf In-

fluenza weist eine geringe Sensitivität von 29–62 % bei hoher Spezifität (> 99 %) auf (AWMF Leitlinie).

Durch eine Weiterentwicklung der Antigentests können mittlerweile Sensitivitäten bis 80 % bei der Influenza A erreicht werden, beim Nachweis von Influenza-B-Viren ist diese deutlich niedriger. Das bedeutet, dass mit den Schnelltests im Falle eines negativen Ergebnisses nur mit einer PCR eine Infektion sicher ausgeschlossen werden kann. Heutzutage stehen hierfür PCR-basierte „Point of Care“-Kartuschensysteme zur Verfügung, die innerhalb von 30 Minuten zuverlässige Ergebnisse liefern. Um differentialdiagnostisch eine andere Virusinfektion oder eine bakterielle Infektion bei z. B. einer Pneumonie ausschließen zu können, stehen heutzutage sogenannte Multiplex-PCRs zur Verfügung, die eine zeitgleiche Detektion von über 30 Pathogenen ermöglichen.

Therapie

In der Regel reicht eine symptomatische Therapie und körperliche Schonung. Bei schwereren Fällen oder dem Risiko der Exazerbation einer zugrundeliegenden Atemwegserkrankung (Asthma/COPD) sollte eine antivirale Therapie erwogen werden. Diese sollte so früh wie möglich eingeleitet werden, da die Wirksamkeit in den ersten 48 h nach Symptombeginn am größten ist. Hier stehen die Neuraminidasehemmer Oseltamivir (oral) und Zanamivir (Inhalation) zur Verfügung. Bei Hinweisen auf eine bakterielle Superinfektion besteht die Indikation zur antibiotischen Therapie.

Prävention

Insbesondere bei der Influenza hat sich gezeigt, dass durch Maßnahmen wie Händewaschen, Flächendesinfektion und Abstandhalten zu Personen mit Symptomen einer akuten Atemwegserkrankung das Risiko einer Ansteckung vermindern können. Die wichtigste Maßnahme besteht jedoch aus der Gripeschutzimpfung. Jährlich wird basierend auf der weltweiten Surveillance der Impfstoff so zusammengestellt, dass die erwarteten Influenza-Stämme optimal abgedeckt werden. Inzwischen hat sich der Vierfach-

Impfstoff mit jeweils zwei A- und zwei B-Stämmen als Standard etabliert.

Die Impfung ist sehr gut verträglich. An Nebenwirkungen sind vor allem Lokalreaktionen zu nennen. Wichtig ist, zu verstehen, dass man sich nicht durch die Impfung mit Influenza infizieren kann, da die Impfstoffe aus abgetöteten und zerkleinerten Virus-Hülleweißen bestehen, die nicht infektiös sind (sogenannter attenuierter Spaltimpfstoff). Die meisten Impfstoffe werden noch in Hühnereiern propagiert, so dass auf eine

mögliche Hühnereiweißallergie geachtet werden muss. Für Patienten mit einer solchen Allergie steht ein in Zellkultur hergestellter, Hühnereiweiß-freier Impfstoff zur Verfügung. Die Impfung sollte im Oktober oder November durchgeführt werden, da die Grippe-Saison nach Weihnachten ihrem Höhepunkt im Februar/März zustrebt und der optimale Impfschutz nach ca. zwei bis vier Wochen erreicht ist.

Die aktuelle Empfehlung sieht die Indikation bei Patienten über 60 Jahren und bestimmten Risikogruppen vor: Patienten

mit chronischen Erkrankungen, Bewohner von Alten- oder Pflegeheimen, gesunde Schwangere ab dem 2. Trimenon und Schwangere mit einer chronischen Grundkrankheit ab dem 1. Trimenon, Personen mit erhöhter beruflicher Gefährdung, z. B. medizinisches Personal und Personen, die als mögliche Infektionsquelle für von ihnen betreute Risikopersonen fungieren können (siehe www.rki.de).



**Univ.-Prof.
Dr. med.
Gernot G. U.
Rohde**
Medizinische Klinik 1
– Pneumologie/
Allergologie



**Univ.-Prof.
Dr. med.
Sandra Ciesek**
Institut für Medizini-
sche Virologie
beide

Universitätsklinikum Frankfurt am Main,
Goethe-Universität
Kontakt per E-Mail: anja.gabriel@kgu.de

Multiple Choice-Fragen

Die Multiple Choice-Fragen zu dem Artikel „Influenza: Warum brauchen wir jedes Jahr einen neuen Impfstoff?“ von Prof. Dr. med. Gernot Rohde und Prof. Dr. med. Sandra Ciesek finden Sie im Mitglieder-Portal der Landesärztekammer Hessen (<https://portal.laekh.de>) sowie auf den Online-Seiten des Hessischen Ärzteblattes (www.laekh.de). Die Teilnahme zur Erlangung von Fortbildungspunkten ist ausschließlich online über das Mitglieder-Portal vom 25. Janu-

ar 2020 bis 24. Januar 2021 möglich. Die Fortbildung ist mit zwei Punkten zertifiziert. Mit Absenden des Fragebogens bestätigen Sie, dass Sie dieses CME-Modul nicht bereits an anderer Stelle absolviert haben.

Dieser Artikel hat ein Peer-Review-Verfahren durchlaufen.

Laut der Autoren sind die Inhalte des Artikels produkt- und/oder dienstleistungsneutral, es bestehen keine Interessenkonflikte.



Verleihung des italienischen Ordens Stella d'Italia

Für ihr Engagement für die deutsch-italienische Zusammenarbeit im Gesundheitswesen wurden der frühere Präsident der Landesärztekammer Hessen (LÄKH), Dr. med. Gottfried von Knoblauch zu Hatzbach, und Katja Möhrle, M.A., Leiterin der Stabsstelle Medien der LÄKH, mit dem italienischen Orden „Stella d'Italia“ (Stern von Italien) geehrt. Am 16.12. 2019 überreichte der italienische Generalkonsul in Frankfurt, Andrea Esteban Samà, die mit der Ritterwürde verbundene Auszeichnung der Italienischen Republik, die für besondere Verdienste um die Beziehungen Italiens zu anderen Staaten an italienische Staatsbürger und Ausländer verliehen wird. Von Knoblauch zu Hatzbach und Möhrle setzen sich für den fachlichen und kulturellen Austausch von italieni-



Dr. Vincenzo Mancuso, Dr. Gottfried v. Knoblauch zu Hatzbach, Katja Möhrle, Andrea Esteban Samà, Andreas G. Illes (von links).

schen und deutschen Ärztinnen und Ärzten, für die Partnerschaft der LÄKH mit italienischen Ärztekammern, insbesondere der Ärztekammer von Salerno, sowie den Fortbildungskongress im italienischen Grado ein. Ehrengäste der Verleihung wa-

ren die Ärzte Dr. med. Dott. Vincenzo Mancuso, Hanau, und Andreas Georg Illes, Frankfurt, die sich beruflich und ehrenamtlich für die deutsch-italienischen Beziehungen engagieren.

Dr. med. Peter Zürner

Ärztekammer

Multiple Choice-Fragen:

Influenza: Warum brauchen wir jedes Jahr einen neuen Impfstoff?

VNR: 2760602020085020003

(nur eine Antwort ist richtig)

1. Welche Aussage zur Therapie der Influenza trifft nicht zu?

- 1) In der Regel reichen eine symptomatische Therapie und körperliche Schonung.
- 2) Bei schwereren Fällen oder einem Risiko der Exazerbation einer zugrundeliegenden Atemwegserkrankung (Asthma/COPD) sollte eine antivirale Therapie erwogen werden.
- 3) Die antivirale Therapie sollte nicht zu früh eingeleitet werden, da die Wirksamkeit in den ersten 48 h nach Symptombeginn gering ist.
- 4) Bei Hinweisen auf eine bakterielle Superinfektion besteht die Indikation zur antibiotischen Therapie.

2. Welche Aussage zu Differentialdiagnosen trifft nicht zu?

- 1) Wegen der sehr spezifischen Klinik müssen andere virale Atemwegsinfektionen in der Regel nicht in Betracht gezogen werden.
- 2) Das Respiratorische Synzytialvirus kann mit Influenza-Viren ko-zirkulieren und ebenfalls schwere Krankheitsbilder, vor allem bei älteren Patienten, verursachen.
- 3) Bei einer pneumonischen Verlaufsförmung muss differentialdiagnostisch vor allem an eine bakterielle Pneumonie gedacht werden.
- 4) Nicht-infektiöse Erkrankungen wie Linksherzdekompensation, COPD und Aspiration stellen wichtige Differentialdiagnosen dar.

3. Welche Aussage zur Symptomatik der Influenza trifft zu?

- 1) Die Klinik ist gekennzeichnet durch einen langsam progredienten Erkrankungsbeginn.
- 2) Fieber, Husten oder Halsschmerzen, Muskel- und/oder Kopfschmerzen sind pathognomonisch für eine Influenza.

3) Rhinorrhö, selten auch Übelkeit/Erbrechen und Durchfall schließen eine Influenza aus.

4) Man geht davon aus, dass nur ca. ein Drittel der Fälle fieberhaft, ein Drittel leicht (und somit teilweise unbemerkt) und ein Drittel asymptomatisch verlaufen.

4. Welche Aussage zur Prävention der Influenza trifft nicht zu?

- 1) Die Impfung sollte im Oktober oder November durchgeführt werden.
- 2) Die Grippe-Saison strebt nach Weihnachten ihrem Höhepunkt im Februar/März zu.
- 3) Der optimale Impfschutz ist nach ca. 2–4 Wochen erreicht.
- 4) Die aktuelle Empfehlung sieht die Indikation bei Patienten über 18 Jahren und bestimmten Risikogruppen vor.

5. Welche Aussage zur Gripeschutzimpfung ist richtig?

- 1) Patienten mit chronischen Erkrankungen und Bewohner von Alten- oder Pflegeheimen sollten wegen erhöhter Nebenwirkungsraten nicht geimpft werden.
- 2) Gesunde Schwangere ab dem 2. Trimenon und Schwangere mit einer chronischen Grundkrankheit ab dem 1. Trimenon dürfen nicht geimpft werden.
- 3) Personen mit erhöhter beruflicher Gefährdung, z. B. medizinisches Personal und Personen, die als mögliche Infektionsquelle für von ihnen betreute Risikopersonen fungieren können, sollten geimpft werden.
- 4) In vielen Fällen löst die Impfung eine Grippe aus.

6. Welche Aussage zur Diagnostik der Influenza trifft zu?

- 1) Zum Nachweis einer akuten Infektion eignet sich am besten der Nachweis von Influenza-spezifischen Antikörpern im Vollblut.
- 2) Zum Nachweis einer akuten Infektion eignet sich am besten der Nachweis von Influenza-spezifischen Antikörpern im Rachenabstrich.
- 3) Zum Nachweis einer akuten Infektion eignet sich am besten der Nachweis von Influenza-Viren mittels PCR aus dem Rachenabstrich.
- 4) Zum Nachweis einer akuten Infektion eignet sich am besten der Nachweis von Influenza-Viren mittels PCR aus dem Vollblut.

7. Welche Aussage zum Influenza-Virus ist richtig?

- 1) Das Influenza-Virus ist ein DNA-Virus mit segmentiertem Genom.
- 2) Das Influenza-Virus ist ein umhülltes Virus mit RNA-Genom.
- 3) Das Influenza-Virus hat ein nicht segmentiertes RNA-Genom.
- 4) Das Influenza-Virus hat ein umhülltes Virus mit DNA-Genom.

8. Welche Aussage zu den Hüllproteinen von Influenza-A-Viren trifft nicht zu?

- 1) Die Hüllproteine der Influenza-Viren sind das Hämagglutinin und die Neuraminidase.
- 2) Insgesamt sind 18 verschiedene Hämagglutinine (HA) und 9 Neuraminidase (NA) bekannt.
- 3) Zu den wichtigsten humanpathogenen Hüllproteinen zählen die HA-Serotypen H6 und H10.
- 4) Bei den Neuraminidase-Serotypen scheinen vor allem N1, N2 und N7 eine humanpathogene Rolle zu spielen.

9. Welche Aussage zum Influenza-A-Virus ist richtig?

- 1) Reassortment bezeichnet das Auftreten von Punktmutationen im Virusgenom durch die fehleranfällige Polymerase.
- 2) Ein Antigenshift kann zum Auftreten neuer pathogener Virusvarianten führen und für den Ausbruch weltweiter Pandemien verantwortlich sein.
- 3) Zum Antigen drift kommt es durch eine Doppelinfection mit zwei unterschiedlichen Influenza-Viren (A und B).
- 4) Durch den jährlichen Antigen shift ist es notwendig, den Impfstoff jede Saison zu modifizieren.

10. Welche Aussage zum Influenza-Impfstoff ist richtig?

- 1) Bei Kindern unter zwei Jahren wird die intramuskuläre Verabreichung eines Lebendimpfstoffs empfohlen.
- 2) Patienten mit einer Hühnererweißallergie können nicht gegen Influenza geimpft werden.
- 3) Der Impfstoff besteht in der Regel aus 3 Influenza-A-Virus Komponenten und 1 Influenza-B-Virus-Komponente.
- 4) Bei allen Personen, für die eine Influenzaimpfung empfohlen wird, sollte die Grippeimpfung jedes Jahr im Herbst wiederholt werden.