

R. Bornemann:

## **Influenza-Pandemien des 20. Jahrhunderts im Überblick – besteht die Möglichkeit einer Wiederholung der Pandemie von 1918 ?**

GMDS/DAE-Jahrestagung 2005, Freiburg, 14./15.9.05

### **Einleitung, Fragestellung**

Mit einer jährlichen Mortalität von > 100.000 weltweit steht die Influenza bereits in „interpandemischen“ Jahren mit an der Spitze der Todesursachen. Darüber hinaus traten im 20. Jhd. drei Pandemien auf, wobei diejenige von 1918 mit geschätzt 50 Mio. Todesopfern herausragt, aber auch die anderen beiden 1957 und 1968 mit jeweils ca. 1-2 Mio. Opfern beachtlich waren. 1957 und 1968, wohl auch 1918, waren jeweils Gensegmente aviärer Influenzaviren auf den Menschen übergesprungen. Angesichts der aktuellen Ausbreitung des „Vogelgrippe“-Virus H5N1 stellt sich die Frage, ob sich eine Pandemie wie 1918 wiederholen kann.

### **Historische Influenza-Pandemien**

<u>Jahr</u>	<u>Subtyp</u>	<u>Todesopfer</u>	<u>Besonderheiten</u>
1889/90	H2? H3?	?	erste umfangreicher dokumentierte Pandemie
1918/19	H1N1	50 Mio.	aviäres Virus ?! Opfer v.a. junge Erwachsene
1957/58	H2N2	1-2 Mio.	1. gesicherte aviäre Quelle (Ha-,N-,PB1-Gen)
1968/69	H3N2	1 Mio.	erneute aviäre Virusquelle (HA- u. PB1-Gen)
ab 1977	H1N1	?	erstmal „paralleles“ Auftreten, Laborvirus ?

### **Methoden**

Die Fragestellung muss von zwei Seiten her betrachtet werden:

Die „virologisch-immunologische“ Betrachtungsweise untersucht das Potential von Mutation und Reassortment von aktuell zirkulierenden humanen und tierischen, v.a. aviären Virusstämmen, mit Blick auf deren Humanpathogenität und Fähigkeit zur zwischenmenschlichen Übertragbarkeit.

Die „epidemiologische“ Betrachtungsweise untersucht die Bedingungen, unter denen sich eine reale Pandemie ausbreiten könnte. Sie beinhaltet auch die Möglichkeiten zur frühzeitigen Erkennung einer drohenden Pandemie bzw. zu ihrer Eindämmung.

### **„Virologische“ Betrachtungsweise**

Derzeit zirkulierende menschenpathogene Influenza-A-Viren gehören den Subtypen H3N2 und H1N1 an. Sie weisen durch allmähliche geringere Mutationen geno- bzw. phänotypische Veränderungen v.a. des Hämagglutinins (HA) auf (jährlicher „antigenic drift“, wohl ohne Pandemiepotential).

In Vögeln zirkulieren A-Viren mit 16 HA- (H 1-16) und 9 NA- (N 1-9) Subtypen, in verschiedenen HXNX-Kombinationen, an welche die Vögel adaptiert sind. Kommt es durch Mutationen zu virulenten Stämmen, erkranken auch Vögel („high pathogenic avian influenza / HPAI“; bisher nur bei H5- und H7-Subtypen beobachtet). H5N1 führte seit 1997 mehrfach zu Ausbrüchen bei Vögeln. Hierbei wurden z.T. auch Menschen infiziert, mit relativ hoher Morbidität und Mortalität.

Bei einer Koinfektion mit humanen und aviären Viren kann mittels Vermengung jeweiliger Gensegmente (Reassortment, „antigenic shift“ wie z.B. 1957 / 1968) ein hybrides Virus entstehen, das vom aviären Genom her eine erhöhte Menschenpathogenität und vom humanen Genom her eine zwischenmenschliche Übertragbarkeit birgt, mit hohem Pandemiepotential. Eine zwischenmenschliche Übertragbarkeit von H5N1 wurde vereinzelt vermutet, jedoch nicht gesichert.

Die Chancen für Reassortment steigen z.B. im bisherigen „Influenza-Brennpunkt“ Südost-China angesichts stark zugenommener Vogel- (Schweine-) und Menschen-Populationen; bei Menschen dort finden sich z.T. bereits nennenswerte Seroprävalenzen auch aviärer Subtypen.

### **Aktuelle Influenza-Ausbrüche mit Pandemiepotential**

<u>Jahr</u>	<u>Subtyp</u>	<u>Todesopfer</u>	<u>Besonderheiten</u>
1997	H5N1	6 Menschen	erneut Überspringen eines aviären Virus
1999	H9N2	keine	einige milde Verläufe
2003	H7N7	1 Mensch	Mensch-zu-Mensch-Übertragung vermutet
2004/05	H5N1	> 50	zunehmendes überregionales Auftreten

### **„Epidemiologische“ Betrachtungsweise**

Die Ausbreitungsdynamik eines neuen virulenten und übertragbaren Influenza-Virus unterliegt folgenden Bedingungen:

- virologische Parameter wie Übertragbarkeit, Infektiosität
- Wirtsparemeter wie Inkubationszeit, Zeitdauer der Infektiosität
- „Herdenimmunität“ nach früheren Epidemien ? (z.B. N2 / 1968 vs. N2 / 1957 ?)
- Lebensumfeld (Wohnung, Arbeit, Sozialkontakte etc.)
- Demographie (unterschiedliche Situationen in unterschiedlichen Altersstufen ?)
- Mobilität, sowohl „kleinräumig“ als auch international
- weitere, z.B. Vektoren, Umweltbedingungen ?

Ein Vergleich der heutigen Situation mit 1918 lässt vermuten, dass die Ausbreitungsdynamik einer neuen Pandemie, gegeben vergleichbare virologische bzw. Wirtsparemeter (z.B. bakterielle Koinfektionen), bei erhöhter Bevölkerungs- bzw. Kontaktdichte und höherer auch weiträumiger Mobilität mindestens genauso dramatisch verlaufen würde.

### **Mathematische Modellierung**

Zur Einschätzung des pandemischen Potentials eines Ausbruchs mit „neuen“ Influenza-Viren erhält die Modellierung eine zunehmende Bedeutung, z.B. durch Simulationen potentieller Ausbrüche unter regional unterschiedlichen epidemiologischen Bedingungen, wie auch durch die Einschätzung verfügbarer Gegenmaßnahmen in unterschiedlichen Kombinationen.

Bestandteil der Modellierung ist die Schätzung bzw. Simulation von Parametern, die die Ausbruchsdynamik beeinflussen. Dies beinhaltet zum einen die o.g. „epidemiologischen“ Faktoren, zum anderen Parameter wie:

- $R_0$ : Anzahl sekundär infizierter Fälle, ausgehend von einem Indexpatienten
- Theta: Anteil von Infektionsübertragungen vor dem Auftreten von Symptomen
- $T_g$ : (disease generation time) Zeitintervall zwischen der Infektion beim Indexpatienten und den von diesem infizierten Personen.
- Neuere Modelle postulieren, dass eine Pandemie nur bei  $R_0 < 2$  kontrolliert werden kann. Sie zeigen auch, dass nach einer nur kurzen unkontrollierten Ausbruchsphase selbst effektive Maßnahmen nicht mehr greifen.

### **Ansätze zur Ausbruchskontrolle**

Auf internationaler (z.B. WHO, EISS) wie nationaler Ebene (z.B. RKI, AGI) existieren Organisationsstrukturen zur Influenzaskontrolle. Unter dem Eindruck der H5N1-Ausbreitung entstehen zunehmend Pandemiepläne, so auch in Deutschland. Diese beinhalten z.B. Schulung des Gesundheitsdienstes, Aufklärung der Bevölkerung, Bereitstellung von Ressourcen, Maßnahmen wie Isolierung Infizierter, Verfolgung von Kontaktpersonen oder Mobilitätsbeschränkungen, sowie Impfabriegelung und Behandlung Infizierter.

Auf lokaler Ebene hingegen scheinen in Deutschland bislang kaum Vorkehrungen zur konkreten Umsetzung dieser Planvorgaben zu existieren.

Eine zeitgerechte Impfung gegen einen aufkommenden pandemischen Stamm ist aufgrund langwieriger Produktionsmethoden kaum möglich. Der alternative Einsatz von Virostatika ist ggü. H5N1 allerdings erst in vitro bzw. im Tiermodell belegt. Immerhin zeigen Modellierungen, dass auch mit nur partiell wirksamen Virostatika, als Ergänzung anderer Maßnahmen, ein Ausbruch noch in einen kontrollierbaren Bereich gebracht werden kann.

In dieser insgesamt unbefriedigenden Situation kommt der Surveillance eine ganz besondere Bedeutung zu, um in einem drohenden pandemischen Umfeld frühzeitig Ausbrüche entdecken zu können (im Vorfeld bereits z.B. mittels Beachtung einer Exzessmortalität oder Altersverschiebung der Opfer)

### **Einschätzung und Ausblick**

Aktuell bei Vögeln zirkulierende Influenza-A-Viren vom Typ H5N1 sind für den Menschen potentiell hochvirulent, ähnlich wie H1N1 1918. Falls H5N1 von Mensch zu Mensch übertragbar wird, ist daher prinzipiell eine Wiederholung der Pandemie von 1918, oder auch „nur“ einer wie von 1957 bzw. 1968, möglich.

Das therapeutische Arsenal hat sich seither deutlich verbessert, steht aber im Pandemiefall nicht ausreichend zur Verfügung. Eine Impfabriegelung ggü. einem aufkommenden Pandemiestamm käme wohl zu spät und wäre überdies auch von der Effektivität noch ungewiss. Daher muss das Hauptaugenmerk sowohl auf einer intensiven epidemiologischen Surveillance ggü. einer plötzlich auftretenden Mensch-zu-Mensch-Übertragung von hochvirulenten Influenza-Stämmen liegen, als auch auf der konkreten Planung effektiver Maßnahmen zur Verhinderung der Ausbreitung erkannter Ausbrüche.

### **Quellen**

<http://www.uni-bielefeld.de/gesundhw/ag2/infepi/histor.html> (Abschnitt zu 1918)