

Informationen für Ärzt/-innen

Influenza

Die „echte Grippe“ wird beim Menschen durch die beiden Typen A und B des Influenzavirus hervorgerufen. Diese Erkrankung tritt regelmäßig in den Wintermonaten in epidemischer Form auf und ist in typischen Fällen durch einen abrupten Beginn mit hohem Fieber, Kopf-, Hals- und Muskelschmerzen, schwerem Krankheitsgefühl, Rhinitis und trockenem Husten charakterisiert. Die akute Erkrankung dauert etwa eine Woche, Husten und Krankheitsgefühl können jedoch auch mehrere Wochen lang anhalten.

Bei manchen Personen kann die Influenza schwere Komplikationen auslösen, wobei die durch das Virus selbst oder durch bakterielle Superinfektion ausgelöste Pneumonie im Vordergrund steht. Das Risiko für solche Komplikationen ist bei älteren Personen (>60 Jahre) und bei Menschen mit anderen Grunderkrankungen stark erhöht und die jährlichen Influenza Epidemien haben daher auch eine signifikante Übersterblichkeit zur Folge.

Influenzaepidemie und -pandemie

Es ist ein charakteristisches Merkmal des Influenzavirus, dass es starken Veränderungen unterworfen ist, von denen vor allem die beiden an der Virusoberfläche gelegenen Antigene, das Hämagglutinin (HA) und die Neuraminidase (NA) betroffen sind. Diese kontinuierliche Veränderungen werden als **Antigendrift** bezeichnet und kommen sowohl bei Influenza A als auch Influenza B Viren vor. Diese Antigendrift ist die Ursache dafür, dass Influenzavirus-Infektionen keine lang anhaltende Immunität hinterlassen und daher immer wieder Reinfektionen und jährliche Epidemien auftreten können.

Plötzliche und drastische Veränderungen, die als **Antigenshift** bezeichnet werden, sind hingegen ein Markenzeichen des Influenza-A-Virus und treten in unvorhersehbaren Intervallen auf. Wenn solche drastisch veränderten Virusvarianten die Fähigkeit besitzen, effizient von Mensch zu Mensch übertragen zu werden, kann es zu ausgedehnten Epidemien und in weiterer Folge zu einer Pandemie kommen. In der dokumentierten Geschichte der Influenza ist es bisher dreimal zur Entstehung eines solchen Pandemievirus gekommen, wobei jedes Mal eine neue Variante des Hämagglutinins bzw. der Neuraminidase aufgetaucht ist. Die bisher schwerste, als „Spanische Grippe“ bezeichnete Pandemie

Informationsblatt zur Geflügelpest

wurde in den Jahren 1918/19 durch ein Virus des Subtyps H1N1 hervorgerufen. Die weiteren Pandemien in den Jahren 1957 („Hong Kong Grippe“) und 1968 („Asiatische Grippe“) wurden durch Viren des Subtyps H2N2 bzw. H3N2 ausgelöst.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) unterteilt eine Pandemie in sechs Phasen, abhängig davon, welche neuen Influenzavirus-Subtypen beim Menschen entdeckt werden. Derzeit ist laut WHO die Wahrscheinlichkeit zur Bildung neuer aggressiver Influenza-Viren gestiegen. Deshalb wurden alle Staaten aufgefordert, entsprechende Maßnahmen für den Fall des Auftretens einer Influenza-Pandemie vorzubereiten (siehe daher auch den österreichischen „Influenza Pandemieplan – Strategie für Österreich“ unter www.bmgf.gv.at).

Die jetzige epidemiologische Situation entspricht nach Meinung von Experten und Expertinnen der Phase Drei. Diese ist charakterisiert durch das Auftreten von Infektionen beim Menschen, verursacht durch einen neuen Subtyp ohne Übertragung von Mensch zu Mensch (außer in sehr seltenen Einzelfällen durch engen Kontakt). Die **Arbeit** im Bereich der öffentlichen Gesundheit stützt sich daher derzeit auf folgende Hauptbereiche:

1. Allgemeine Maßnahmen wie die Überwachung von Infektionskrankheiten beim Mensch und Tier
2. Überwachung des Wild- und Hausgeflügels
3. Bereitstellung von antiviralen Arzneimitteln
4. Grippe-Schutzimpfung

Überwachung von Infektionskrankheiten bei Mensch und Tier:

Personen, die Kontakt mit Geflügel oder Wildvögeln mit Verdacht auf H5N1-Infektion hatten

Nachdem das H5N1-Virus in einzelnen Fällen auch bei Wildvögeln auf österreichischem Boden fest gestellt wurde, wird für Personen, die Kontakt mit Geflügel oder Wildvögeln mit Verdacht auf H5N1-Infektionen hatten, folgende Vorgangsweise empfohlen:

1. In einer entsprechend detaillierten Anamnese ist vom behandelnden Arzt/ von der behandelnden Ärztin genau festzustellen, ob tatsächlich ein direkter ungeschützter

Informationsblatt zur Geflügelpest

Kontakt (= ohne Schutzkleidung, Handschuhe, Maske) mit dem Tier (Geflügel/Wildvogel) bestand. Unter Kontakt ist zu verstehen: Manipulation, Angreifen, Kontakt mit Blut, Speichel oder Kot.

2. Wenn ein derartiger ungeschützter Kontakt stattgefunden hat, soll umgehend mit der Postexpositionsprophylaxe unter Verwendung eines Neuraminidasehemmers begonnen werden. Wenn die Laboruntersuchung KEINE H5N1 Infektion des Tieres ergibt, kann die Prophylaxe beendet werden.

Weiters sollte bei der Anamnese-Erstellung bei Patienten und -innen, die mit grippeähnlichen Symptomen eine Ordination aufsuchen, unbedingt die Frage nach Aufenthalt in allfälligen Risikoländern sowie dortigem Kontakt zu lebenden oder toten Wasservögeln/Geflügel (auch Kot) gestellt werden.

Personen mit Verdacht auf H5N1-Infektionen

Da sich in letzter Zeit auch in Europa die Fälle von H5N1-Infektionen an Geflügel und Wildvögel gemehrt haben und sehr viele Reisende aus den betroffenen Gebieten nach Österreich kommen, ist nicht auszuschließen, dass in vereinzelt Fällen ein intensiver Kontakt mit infiziertem Geflügel stattgefunden und in der Folge zu einer möglichen Infektion einer Person geführt hat. Es wird daher aus gegebenem Anlass zu erhöhter Aufmerksamkeit bei Personen, welche aus den betroffenen Gebieten kommen, aufgerufen; dies insbesondere dann, wenn während der möglichen Inkubationszeit grippe-spezifische Symptome auftreten.

Die Kriterien für Klinik und epidemiologische Exposition sind folgende:

Klinisches Bild

Erkrankung mit Vorliegen aller drei folgenden Kriterien

- Fieber (> 38° Celsius, unabhängig vom Ort der Messung)
- Akuter Krankheitsbeginn und
- Mindestens eines der beiden folgenden Symptome
 - Husten
 - Dyspnoe

Informationsblatt zur Geflügelpest

Epidemiologische Exposition

Gegeben, wenn innerhalb von 7 Tagen VOR Erkrankungsbeginn **mindestens eines der 3 folgenden Ereignisse** stattfand:

1. Aufenthalt in einem zoonotisch betroffenen Gebiet (siehe <http://www.oie.int>)

UND DORT:

- Direkter Kontakt mit lebenden oder toten Tieren (Geflügel, Wildvögel, Schweine) oder deren Ausscheidungen, Körperflüssigkeiten oder rohen Produkten (z.B. nicht erhitzte Eier)
- ODER Tätigkeit auf einer Geflügel- oder Schweinefarm, auf der innerhalb der vorausgegangenen 6 Wochen infizierte oder infektionsverdächtige Tiere eingestallt waren
- ODER Leben im gleichen Haushalt oder Pflege eines Menschen mit erfüllttem klinischen Bild

ODER

2. Direkter Kontakt mit einem Menschen oder seinen Sekreten mit einer labordiagnostisch nachgewiesenen Infektion

ODER

3. Laborexposition (z.B. als Labormitarbeiter in einem Labor, in dem Proben auf A/H5 getestet werden)

Alle Ärzte, die mit dieser Symptomatik und dazu passender Reiseanamnese bei einem Patienten konfrontiert sind, sind aufgerufen, diesen Patienten die Arzneispezialität Tamiflu, welche laut WHO bei den in der Türkei vorkommenden Fällen nachweislich wirksam ist, zu verordnen. In Österreich ist eine ausreichende Menge der Arzneispezialität Tamiflu verfügbar (Details zur Medikation siehe weiter hinten).

Weitere Vorgangsweise:

- Vermeidung des Kontakts von Betroffenen zu anderen Patienten und –innen innerhalb der Praxis
- Infektionsschutz des medizinischen Personals bei der Untersuchung (Mund-Nasenschutzmaske, die FFP1 entspricht, Schutzkittel, Schutzbrille, Handschuhe, Händedesinfektion)
- Sofortige Kontaktaufnahme und Einweisung in eine Infektionsabteilung (Krankentransport mit Infektionsschutz für Personal und Vorab-Information des Krankenhauses).

Informationsblatt zur Geflügelpest

- Meldepflicht! Umgehend Verständigung des zuständigen Amtsarztes/der zuständigen Amtsärztin zur Identifikation von möglichen weiteren Verdachtsfällen (z.B. mitreisende Personen) und engen Kontaktpersonen (Familienangehörige und andere im Haushalt lebende Personen)
- Falls Infektion mit aviärer Influenza nachgewiesen – Postexpositionsprophylaxe für enge Kontaktpersonen

Beachten Sie: Seit 15. Jänner 2006 gilt gemäß Verordnung des BMGF zum Epidemiegesetz eine Meldepflicht bei allen Erkrankungen, die auf eine Infektion mit H5N1-Viren oder anderen Vogelgrippeviren zurückzuführen sind. In einem solchen Fall verständigen Sie bitte umgehend Ihre Landessanitätsdirektion, überweisen Sie den/die Patienten/in umgehend an eine Infektionsabteilung und denken Sie an die postexpositionelle Therapie mit Tamiflu, die sofort zu beginnen wäre.

Überwachung des Wild- und Hausgeflügels

Nachdem Mitte Februar mehrere Wildvögel in Österreich an der Geflügelpest verendet sind, hat die Bundesministerin für Gesundheit und Frauen einige Maßnahmen verordnet, die das Übertreten der Geflügelpest auf heimisches Hausgeflügel verhindern soll. Dementsprechend gilt derzeit bundesweit, dass alles Geflügel in geschlossenen Ställen bzw. Halterungen untergebracht sein muss. Weiters muss jeder tot aufgefundene Wildvogel bei der Amtstierärztin/dem Amtstierarzt bei der zuständigen Bezirksverwaltungsbehörde gemeldet werden. Neben diesen für ganz Österreich geltenden Regeln wurden in einzelnen Gebieten, nahe der bisherigen Fundstellen der infizierten Wildvögel, Schutz- und Überwachungszonen eingerichtet, für die darüber hinausgehend spezielle Maßnahmen gelten, wie etwa besondere Desinfektions- und Reinigungsvorschriften, Ausfuhrverbote von Geflügel und Geflügelprodukten aus diesen Gebieten etc. (Details zu den konkreten Vorschriften sowie eine aktuelle Liste der betroffenen Gebiete finden Sie unter www.bmgf.gv.at).

Bereitstellung von antiviralen Arzneimitteln

Allgemeines zu Influenza-wirksamen Virostatika

Grundsätzlich stehen aus heutiger Sicht für prophylaktische und therapeutische Maßnahmen zwei Gruppen von geeigneten Virostatika zur Verfügung: Amantadinpräparate bzw. Neuraminidasehemmer.

1. Amantadin

Amantadin (und Rimantidin, in Österreich nicht zugelassen), das bereits seit mehr als 30 Jahren zur Prophylaxe und Therapie der Influenza verwendet wird, ist ein Ionenkanalblocker des M2-Ionenkanals in der Membran von Influenza-A-Viren und verhindert das uncoating (Hemmung der Freisetzung des Virusgenoms) der viralen Nukleinsäure in der infizierten Zelle.

Folgende Punkte lassen jedoch diese Präparate für einen breiten Einsatz im Falle einer Pandemie ungeeignet erscheinen:

- Bereits nach kurzer Behandlungsdauer (2-3 Tagen) besteht die Möglichkeit, dass sich resistente Varianten des Virus ausbreiten, die sich ebenfalls weiter verbreiten könnten und daher diese Therapie nutzlos machen würden.
- Amantadin verfügt über ein schmaleres Wirkungsspektrum als die neueren, spezifisch gegen Influenza A und B wirksamen Arzneimittel. So ist es nur gegen Influenza A einsetzbar - was im Falle einer Grippe-Pandemie, die nach Meinung von Experten aufgrund des Antigenshifts nur durch das Influenza A-Virus auslösbar ist – ausreichend scheint. Jedoch kann es unvorteilhaft sein, dass Amantadin bei möglichen, zeitgleich zu der Pandemie auftretenden Infektionen durch ein Influenza B-Virus nicht wirksam ist.
- Bei den derzeit auftretenden Avian-Influenza-Virus-Infektionen (H5N1) bei Geflügel (umgangssprachlich „Vogelgrippe“) zeigten erste Untersuchungen des WHO Global Influenza Laboratory Network, dass diese speziellen Viren gegen Amantadin resistent zu sein scheinen. Da gerade auch diese Viren als wahrscheinliches Reservoir für die Bildung einer humanpathogenen, pandemieauslösenden Variante in Betracht kommen, muss damit gerechnet werden, dass Amantadin in diesem Falle überhaupt wirkungslos wäre.

Informationsblatt zur Geflügelpest

- Nebenwirkungsprofil und Kontraindikationen lassen Amantadin zusätzlich in einem deutlich ungünstigeren Licht erscheinen als die übrigen, zur Behandlung der Influenza A-Infektion zur Verfügung stehenden Präparate.

2. Neuraminidasehemmer

Die Neuraminidasehemmer stellen die Gruppe der neueren, spezifisch gegen Influenza A- und B wirksamen Arzneimittel dar. Zanamivir und Oseltamivir stehen als Wirkstoffe zur Verfügung. Beide Substanzen blockieren die Neuraminidase des Influenzavirus und unterbinden so die Freisetzung von neu gebildeten Viruspartikeln aus bereits infizierten Zellen. Sowohl Zanamivir als auch Oseltamivir sind gegen alle neun bekannten Neuraminidase (N)-Subtypen des Influenza A-Virus sowie gegen die Neuraminidase des Influenza B-Virus wirksam. Eine Wirksamkeit dürfte daher, nach heutigen Erkenntnissen, auch gegen humanpathogene, pandemieauslösende Virusvarianten, die auf Basis des Erregers der sog. „Vogelgrippe“ (H5N1), gebildet werden könnten, gegeben sein.

Bei beiden Substanzen bleiben bei bereits erfolgter Infektion etwa 36 bis 48 Stunden nach Auftreten erster Symptome, um mit der Therapie zu beginnen und dadurch einen Behandlungserfolg zu erzielen. Während jedoch Zanamivir derzeit in Österreich nur zur Therapie zugelassen ist, kann Oseltamivir sowohl zur Therapie als auch zur Prophylaxe verwendet werden.

Auch die Art der Verabreichung (Oseltamivir wird per os verabreicht, Zanamivir hingegen ist nur als inhalativ verfügbar) spricht im Falle einer Influenza-Pandemie für die Verwendung von Oseltamivir: Eine inhalative Verabreichung wie bei Zanamivir ist im Falle einer Pandemie eher unpraktikabel (Zanamivir ist nicht zuletzt auch aufgrund der Art der Verabreichung für Kleinkinder/Kinder ungeeignet und daher im Gegensatz zu Oseltamivir erst ab 12 Jahren zugelassen). Zusätzlich kann es bei Patienten und -innen mit schwerem Asthma oder chronischen Atemwegserkrankungen sowie bei älteren Patienten und -innen zum akuten Bronchospasmus mit einer ernsthaften Abnahme der Atemfunktion kommen.

Bezüglich möglicher Resistenzentwicklung haben Studien im Labor gezeigt, dass Resistenzen gegen beide Neuraminidasehemmer seltener auftreten als gegen Amantadin, obgleich in einer neueren Studie (Kiso et.al., Lancet, 2004) auch die Neuraminidasehemmer ein etwas höher als erwartetes Auftreten von resistenten Mutanten gezeigt ha-

Informationsblatt zur Geflügelpest

ben. Die endgültige Bedeutung dieser Ergebnisse im Hinblick auf die Frage einer klinisch relevanten Resistenzentwicklung bei einer sehr breiten Verwendung dieser Substanzgruppe, wie im Falle einer Pandemie, lässt sich derzeit jedoch noch nicht genau abschätzen. Das dennoch im Vergleich geringere Potenzial für das Auftreten von resistenten Virus-Varianten durch Oseltamivir in durchgeführten klinischen Tests lässt allerdings aus heutiger Sicht auf eine ausreichend lange Sensibilität des Erregers gegenüber der Substanz hoffen.

Die möglichen Nebenwirkungen einer Behandlung mit Oseltamivir sind überwiegend gastrointestinaler Natur (Übelkeit, Erbrechen) und waren meist mit den Werten der beobachteten Nebenwirkungen der Placebogruppe vergleichbar bzw. leicht erhöht.

Aufgrund der vorliegenden Daten lässt sich daher zur Zeit Oseltamivir, vor allem weil es nicht nur die Möglichkeit zur Therapie, sondern auch präventiven Anwendung d.h. Prophylaxe (sowohl saisonal als auch postexponentiell) bietet und bereits für Kinder ab einem Jahr geeignet ist, als die für den Pandemieeinsatz am besten geeignete am Markt befindliche virostatistische Substanz benennen.

Zusammenfassung: Vorteile von Oseltamivir:

- Therapie und
- Prophylaxe: saisonal und postexponentiell
- Anwendbar bei Kindern ab einem Jahr als Therapie
- Geringe Nebenwirkungen/sichere Anwendung

Prophylaxe mit Oseltamivir:

Eine ausreichende und frühzeitige Prophylaxe mit Oseltamivir ist vor allem für besonders exponierte oder gefährdete Personengruppen notwendig. Insbesondere ist auch eine breite Prophylaxe bei Personen zum Erhalt der Infrastruktur anzustreben, wie auch Krankenhaus- und Pflegepersonal. Grundsätzlich muss zwischen 2 verschiedenen Prophylaxeformen unterschieden werden:

- Postexpositionsprophylaxe: Bei ungeimpften Personen nach Kontakt mit Erkrankten, wenn innerhalb von 48 Stunden mit der Chemoprophylaxe begonnen werden kann.

Informationsblatt zur Geflügelpest

- Saisonale Prophylaxe: Bei ungeimpften Personen unabhängig von einem nachgewiesenen Kontakt zu Erkrankten über die Dauer der Grippewelle, bis zur Eintreten des Impfschutzes.

Während einer Pandemie sollte vor allem die saisonale Prophylaxe zur Anwendung kommen. Von Vorteil ist, dass es keine Interaktionen zwischen einer Prophylaxe mit Oseltamivir und der Ausbildung eines Impfschutzes gibt und daher auch eine Überbrückung des Zeitraumes zwischen der Schutzimpfung und dem Eintritt der Schutzwirkung möglich ist. Allerdings muss erwähnt werden, dass für eine erfolgreiche Prophylaxe eine hohe Compliance (d.h. regelmäßige und verlässliche Einnahme des Arzneimittels) entscheidend ist und das auch der Bevölkerung entsprechend vermittelt werden muss.

Oseltamivir ist zur Prophylaxe bei Erwachsenen und Jugendlichen über 13 Jahren zugelassen. Die **Dosierung** beträgt bei Erwachsene und Jugendliche über 13 Jahren:

- 1mal täglich 75 mg Oseltamivir für die Dauer von mindestens 7 Tagen bei der postexpositionellen Prophylaxe
- bzw. bis zu 6 Wochen bei der Anwendung als saisonale Prophylaxe
- Dosisanpassung bei Kreatinin-Clearance 10-30 mL/min auf 1mal 75 mg jeden 2.Tag oder 30mg Suspension 1mal täglich (siehe auch Fachinformation)

Therapie mit Oseltamivir:

Oseltamivir bietet die Möglichkeit, bei Personen, bei denen die Krankheit bereits ausgebrochen ist, kausal-therapeutisch tätig zu werden. Allerdings muss das Arzneimittel so früh wie möglich (innerhalb von 48 Stunden) nach Auftreten der ersten Symptome zur Anwendung kommen. Der Effekt der Behandlung liegt in einer Abschwächung der Krankheitssymptome sowie in einer Verkürzung der Erkrankungsdauer. Darüber hinaus werden typische Komplikationen (z.B. bakterielle Infektionen der unteren Atemwege, hauptsächlich Bronchitis) verringert. Eine beobachtete, reduzierte Virusausscheidung der behandelten Personen könnte sich darüber hinaus positiv auf die Übertragungsrate auswirken.

Oseltamivir ist zur Therapie bei Erwachsenen und Kindern ab einem Jahr zugelassen.

Informationsblatt zur Geflügelpest

Die **Dosierung** beträgt:

- Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren:
2mal täglich 75 mg Oseltamivir für die Dauer von 5 Tagen
Dosisanpassung bei Kreatinin-Clearance 10-30 mL/min auf 1mal täglich 75 mg
oder 30mg Suspension 2mal täglich (siehe auch Fachinformation)
- Kinder ab einem Jahr: (nur Suspension verwenden) -> gewichtsabhängig:
<15kg: 2mal täglich 30 mg
>15-23kg: 2mal täglich 45 mg
>23-40kg: 2mal täglich 60 mg
>40kg: 2mal täglich 75 mg
jeweils für die Dauer von 5 Tagen

Darreichungsformen

Tamiflu steht in zwei bioäquivalenten Darreichungsformen zur Verfügung, als Hartkapsel sowie als Pulver zur Herstellung einer Suspension. Um auch Kinder erfassen zu können sollte sich die Lagerhaltung auf die Suspension konzentrieren, wenngleich die Haltbarkeit der Suspension mit 2 Jahren geringer ist als bei den Hartkapseln (5 Jahre).

Grippe-Schutzimpfung

Bereits in der jetzigen inter pandemischen Phase werden möglichst breit angelegte Schutzimpfungen mit dem saisonalen Grippeimpfstoff empfohlen, vor allem bei den im Bereich der Geflügelhaltung tätigen Berufsgruppen. Damit soll die Wahrscheinlichkeit von Ko-Infektionen (saisonalen Grippevirus und Vogelgrippevirus) vermindert werden.

ACHTUNG: Die saisonale Grippe-Schutzimpfung verleiht keinen Schutz gegen das H5N1 Virus!

Stand: Februar 2006



Informationsblatt zur Geflügelpest

Für weitere Informationen können Sie die **Info-Hotline** der Österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES) unter **050 555 666** kontaktieren.

Rechtlicher Hinweis:

Dieses Papier erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit und ist ohne jede Gewähr.

Weiterführende Informationen gibt es unter www.ages.at und unter www.bmgf.gv.at, wo auch der Österreichische Pandemieplan sowie der „Krisenplan Klassische Geflügelpest und Newcastle Disease 2000“ zum Download zu finden sind.