

Die klinische Diagnose kann schwierig sein

Was steckt hinter der Grippe?

Dr. Ana Rita Gonçalves^{a,b}, PhD; Prof. Dr. med. Laurent Kaiser^{a,b,c}

^a Centre National de Référence de l'Influenza, Hôpitaux Universitaires de Genève; ^b Laboratoire de Virologie, Hôpitaux Universitaires de Genève;

^c Faculté de médecine de l'Université de Genève.

Die beiden Autoren haben zu gleichen Teilen zum Artikel beigetragen.



Das Grippevirus ist ein faszinierender Krankheitserreger und wahrscheinlich der einzige, dem es Jahr für Jahr gelingt, Kontinente zu überwinden und sich in Arztpraxen und Spitälern einzunisten. Mit seinem harmlosen Äusseren kann das Grippevirus, oder vielmehr, können die Grippeviren das Immunsystem täuschen, wodurch jederzeit eine neue Pandemie ausbrechen kann.

Einleitung

Influenza oder Grippe ist eine akute Viruserkrankung der Atemwege, die in epidemischen Wellen zur Winterzeit auftritt. In mehr als jedem dritten Fall verläuft die Infektion symptomarm oder in Form einer Atemwegserkrankung ohne das klinische Vollbild der klassischen Grippe. Das typische klinische Erscheinungsbild ist durch das plötzliche Auftreten einer Symptomkonstellation mit Fieber, trockenem Husten, Muskel-, Gelenk-, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Appetitlosigkeit, Asthenie, Halsschmerzen und/oder Schnupfen gekennzeichnet [1]. Die Symptome sind durch den Befall der oberen Atemwege und eine eventuelle Tracheobronchitis bedingt. In manchen Fällen ist eine Grippe mit untypischeren Symptomen wie gastrointestinalen Beschwerden in Form von Diarrhoe und Übelkeit mit oder ohne Erbrechen assoziiert, die häufiger bei Kindern auftreten [1, 2]. Betagte Patienten können nur einen Verwirrheitszustand und/oder Asthenie ohne weitere Symptome aufweisen. Die Art der Symptome sowie ihre Intensität können je nach Wirt (Alter, Immunstatus, vorbestehende natürliche oder Impfmunität, Komorbiditäten, genetische Polymorphismen) und Influenzastamm sehr unterschiedlich ausfallen. Sie treten nach einer Inkubationszeit von durchschnittlich zwei Tagen auf und klingen in den darauf folgenden fünf Tagen wieder ab, ohne dass eine spezifische Behandlung erforderlich wäre. Ein Reizhusten sowie Asthenie können jedoch über zehn Tage bestehen bleiben, selbst wenn keine bakterielle Superinfektion vorliegt. Es gilt zu beachten, dass auch andere die Atemwege befallende Viren grippeähnliche Zustände hervorrufen können (z.B. das RS-Virus, das Adenovirus und das Rhinovirus). Daher sollte dies bei der Differentialdiagnostik berücksichtigt werden.

Man geht davon aus, dass infizierte Personen schätzungsweise 24 Stunden vor dem Auftreten der ersten Symptome und solange sie das infektiöse Virus aus-

scheiden, das heisst bis zu 5–7 Tage nach Symptombeginn, ansteckend sind. Die Phase der Virusausscheidung kann bei Kindern, älteren Menschen und immunsupprimierten Patienten, sogar bei antiviraler Behandlung, verlängert sein (>15 Tage). Obgleich Komplikationen bei Influenza sehr viel häufiger bei sogenannten Risikopersonen, wie Menschen ≥ 65 Jahre, Immunsupprimierten, Schwangeren oder Frauen nach der Entbindung, chronisch Kranken (z.B. bei Diabetes oder chronischer Niereninsuffizienz), Säuglingen und Frühgeborenen bis zum Alter von zwei Jahren auftreten, sind sie auch bei Personen mit gutem Gesundheitszustand möglich [3]. Zu den häufigsten Komplikationen zählen bakterielle Superinfektionen (hauptsächlich mit *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* oder *Staphylococcus aureus*) sowie die Exazerbation vorbestehender Lungenerkrankungen wie Asthma, chronische Bronchitis und Herzinsuffizienz. Bakterielle Pneumonien gelten als eine der mit Grippe assoziierten Hauptmortalitätsursachen [1]. Bei Kindern kann auch eine Tracheobronchitis auftreten [1]. Eine seltene, jedoch schwerwiegende Komplikation stellt eine Viruspneumonie mit Beteiligung des Lungenparenchyms dar. Teils mit der Immunantwort zusammenhängende Sekundärkomplikationen sind eine Herz- und Muskelbeteiligung sowie das Guillain-Barré-Syndrom [3].

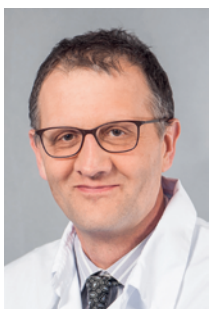
Die Viren

Die Grippeviren werden in vier Typen mit der Bezeichnung A, B, C und D unterteilt (s. Tabelle S1 der Online-Appendix). Dabei handelt es sich um behüllte Viren, die der Familie *Orthomyxoviridae* angehören. Die saisonalen Grippeepidemien werden durch Influenzaviren der Typen A und B verursacht.

Die Influenza A-Viren werden entsprechend der genetischen und antigenetischen Eigenschaften ihrer Hautoberflächenproteine Hämagglutinin und Neurami-



Ana Rita Gonçalves



Laurent Kaiser

nidase in Subtypen unterteilt. Das Hämagglutinin ermöglicht dem Virus, (wie ein Schlüssel) an die Sialinsäure tragenden Rezeptoren der Wirtszellen anzudocken. Dadurch gelangen die Viruspartikel in intrazelluläre Vesikel, die Endosomen. Infolge der zunehmenden Azidifizierung letzterer kommt es zu einer Strukturveränderung des Hämagglutinins, wodurch die Virushülle mit der Endosomenmembran verschmilzt und das virale Genom ins Zellplasma freigesetzt wird. Durch die Enzymaktivität der Neuraminidase (die für eine Art Ausgang sorgt) können sich die Viren, die sich an die Oberfläche der Wirtszellen angeheftet haben, befreien. Bei Wildvögeln, dem Reservoir für Influenza-A-Viren, gibt es 16 Hämagglutinin- und 9 Neuraminidase-Subtypen, von denen bis dato jedoch lediglich einige die Artenschranke überwunden und Epidemien/Pandemien beim Menschen ausgelöst haben. Dazu gehören A/H1N1, A/H1N2, A/H2N2 und A/H3N2. Seit 1977 zirkulieren die Subtypen A/H1N1 und A/H3N2 auch während der Grippeepidemien. Die Influenza-B-Viren werden wiederum in zwei Linien mit der Bezeichnung B/Victoria/2/87 und B/Yamagata/16/88 unterteilt.

Übertragung

Influenzaviren dringen über die Schleimhäute der oberen Atemwege in den Wirtsorganismus ein. Einige Stämme können auch Augeninfektionen hervorrufen [4]. Die Übertragung erfolgt mittels Tröpfcheninfektion beim Husten und Niesen infizierter Personen sowie durch das Berühren kontaminierter Oberflächen, vor allem mit den Händen. Sie ist ein multifaktorieller Prozess, an dem Umweltfaktoren (Luftfeuchtigkeit und Temperatur), Wirtseigenschaften (Immunstatus, individuelles und gesellschaftliches Verhalten) sowie der Virusstamm und dessen Herkunft (von Tier oder Mensch) beteiligt sind. All diese Faktoren sind bei jedem Grippeausbruch verschieden [1].

Epidemiologie: Auswirkungen der Erkrankung

Obwohl die Grippe in tropischen und subtropischen Gebieten das gesamte Jahr über ausbrechen kann, tritt sie auf der Nord- und Südhalbkugel üblicherweise jedes Jahr in epidemischen Wellen auf. In der Schweiz beginnt die Grippewelle in der Regel im Januar, erreicht etwa Mitte Februar ihren Hochpunkt und klingt schliesslich gegen Ende März wieder ab. Die Zahl der Erkrankten, die Hospitalisations- und Mortalitätsraten bei Grippeausbrüchen variieren von Saison zu Saison entsprechend der Anfälligkeit der Bevölkerung, der Art der zirkulierenden Viren sowie der Übereinstimmung

der Impfvirenstämme mit letzteren. Bei Epidemien mit dem A/H3N2-Virus ist oft eine erhöhte Morbidität zu beobachten. 5–10% der Erwachsenen und 20–30% der Kinder, vor allem im Schulalter, erleiden jedes Jahr eine Grippeinfektion. Laut Bundesamt für Gesundheit (BAG) konsultieren 1,4–3,4% der Schweizer Bevölkerung bei Grippeverdacht einen Hausarzt. In der Schweiz sind 1000–5000 Spitalaufenthalte pro Jahr auf Komplikationen bei Grippe zurückzuführen. Diese Zahlen stellen jedoch nur Schätzwerte dar, da es in den Spitälern keine direkte Überwachung gibt. Bei 291000–646000 Personen weltweit pro Jahr endet die Erkrankung tödlich [5]. Laut einer kürzlich in der Schweiz durchgeführten Modellstudie ist bei den <65-, 65–74- und ≥75-Jährigen eine um den Faktor 0,3, 4,8 respektive 33,4 erhöhte grippebedingte Mortalität pro 100 000 Einwohner zu beklagen [5]. Ferner hat eine vor Kurzem durchgeführte kanadische Studie eine Assoziation zwischen Influenzainfektionen und Herzinfarkten festgestellt [6].

Epidemierisiko: menschliche und aviäre Viren

Aufgrund von Mutationen verändern sich Influenzaviren sehr schnell. Die Akkumulation der Mutationen (Antigenderivat) in den Genen von Hämagglutinin und Neuraminidase, der beiden Proteine, gegen die sich die neutralisierenden Antikörper des Immunsystems hauptsächlich richten, ist für die alljährliche Veränderung des Virus verantwortlich (Abb. 1A). Aufgrund dessen müssen die bei der Herstellung des saisonalen Grippeimpfstoffs verwendeten Influenzastämme jedes Jahr angepasst werden (Abb. 2).

Neben den jährlichen saisonalen Grippeepidemien besteht bei dieser Virusfamilie die Gefahr des Ausbruchs einer Pandemie (siehe Tabelle S2 der Online-Appendix), deren Morbidität, Mortalität und sozio-ökonomische Auswirkungen besonders verheerend sein können. Eine Grippepandemie entsteht per definitionem durch einen neuen Influenza-A-Subtyp zoonotischer Herkunft, der sich derart weiterentwickelt hat, dass er effektiv von Mensch zu Mensch übertragen werden kann. Die Gensegmente der Influenza-A-Subtypen sind für ihre «Rearrangements» bekannt. Durch diesen Austausch und die Neukombination von Genomen verschiedener Herkunft können Virusstämme entstehen, die fähig sind, Menschen zu infizieren, gegenüber denen die Bevölkerung jedoch immunologisch naiv ist. Dieser Evolutionsprozess der Influenza-A-Viren wird als Antigenshift bezeichnet (Abb. 1B) [1]. Mehrere aviäre Influenza-A-Subtypen bergen das Potenzial für eine Pandemie. Im Jahr 2018 wurden die

aviären Subtypen A/H5N1 und A/H7N9, die für zahlreiche sporadische Infektionen bei Menschen verantwortlich sind, gezielt überwacht. Für die Übertragung dieser sowie anderer sogenannter zoonotischer Grippeviren ist ein enger und lang andauernder Kontakt zu infizierten Tieren, meist Geflügel, erforderlich. Die Übertragung von Mensch zu Mensch ist hingegen ineffektiv. Obgleich Infektionen mit dem A/H5N1-Virus grösstenteils in China aufgetreten sind, waren auch andere asiatische Länder sowie Ägypten und Nigeria betroffen. Trotz ihrer geographischen Beschränkung und ihrer ineffektiven Übertragung bergen diese Viren ein ernstzunehmendes Pandemiepotenzial, weshalb sie beständig überwacht werden müssen, um eine eventuelle effektive Übertragung von Mensch zu Mensch früh-

hestmöglich festzustellen und so den Ausbruch einer Pandemie zu verhindern [1].

Überwachung

Aufgrund der alljährlichen negativen Folgen der saisonalen Grippe für Menschen und Wirtschaft veröffentlicht die Weltgesundheitsorganisation (WHO) in Zusammenarbeit mit anderen nationalen und internationalen Institutionen regelmässig Empfehlungen für die Überwachung weltweit zirkulierender menschlicher und zoonotischer Influenzaviren. Bei der weltweiten Überwachung werden Daten über die zirkulierenden Virusstämme aus nationalen Referenzzentren für Influenzaüberwachung in zahlreichen Ländern der ganzen Welt erfasst und analysiert. So soll festgestellt werden, bei welchen Virenstämmen die Wahrscheinlichkeit, in der kommenden Grippezeit aufzutreten, am höchsten ist, um sie in den saisonalen Grippeimpfstoff aufzunehmen.

Die Länder, die sich an der Erfassung von Fällen mit Grippebeschwerden und/oder bestätigten Influenzainfektionen beteiligen, übermitteln während der Grippezeit wöchentlich ihre epidemiologischen und virologischen Daten an die WHO. In der Schweiz geschieht dies seit 1986 über das Sentinella-Meldesystem (sentinella.ch). An diesem nehmen landesweit über 100 Arztpraxen teil, die freiwillig Patienten melden, die aufgrund eines Grippeverdachts zur Konsultation kommen. Letzterer ist definiert als plötzlich auftretendes Fieber ($\geq 38^\circ\text{C}$) mit Husten und/oder Halsschmerzen. Somit konzentriert sich das Meldesystem lediglich auf die klassische Grippedefinition, die nur zum Teil mit der Realität übereinstimmt. Ein Teil der meldenden Ärzte schickt ferner bei ihren Patienten mit Grippeverdacht entnommene Nasen-Rachen-Abstriche zur Bestätigung sowie genetischen und phänotypischen Charakterisierung der in der Bevölkerung zirkulierenden Influenzastämme ins nationale Referenzzentrum für Influenzaüberwachung ein. Es ist anzumerken, dass in der Schweiz alle Privat- und Spitalablässe verpflichtet sind, nachgewiesene Influenzainfektionen zu melden.

Diagnosestellung

Die Diagnose einer Influenzainfektion kann während einer Epidemie anhand einer Untersuchung der Symptome und klinischen Anzeichen gestellt werden. Oft handelt es sich dabei um das einzige in der Arztpraxis verwendete «Diagnosetool», obgleich seine Sensitivität und Spezifität unterschiedlich hoch und nicht optimal sind. Dies gilt vor allem für kleine Kinder, alte Menschen oder Patienten mit Komorbiditäten (Tab. 1) [1, 7, 8].

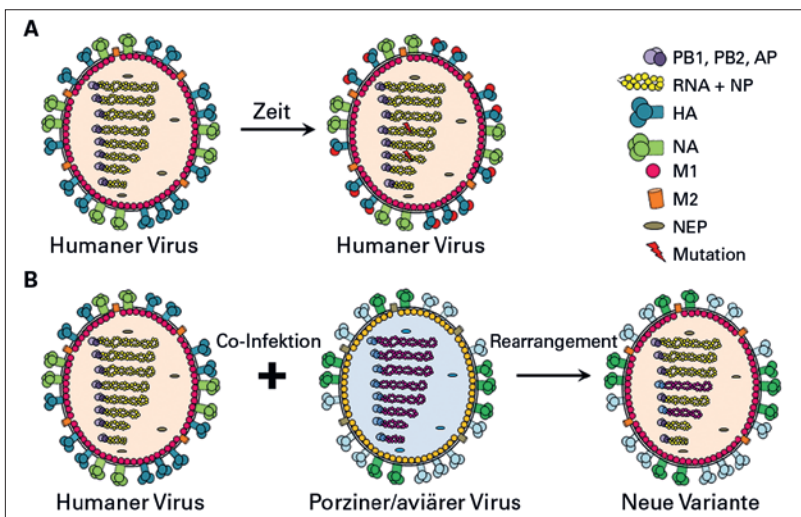


Abbildung 1: Evolutionsprozesse von Influenzaviren. **A)** Antigenderivat. Akkumulation von Mutationen im Virusgenom im Laufe der Zeit, insbesondere in den Segmenten, die für die Oberflächenproteine kodieren, wodurch eine geringfügige Veränderung ihrer Antigenität erfolgt. **B)** Antigen shift. Austausch (Rearrangement) eines oder mehrerer Gene eines Virusstamms durch ein oder mehrere äquivalente Gene anderer, nicht menschlicher Herkunft. PB1: basisches Protein 1. PB2: basisches Protein 2. AP: saures Protein. PB1, PB2 und AP unter den Subunits der RNA-abhängigen Virus-Polymerase. RNA: Ribonukleinsäure. NP: Nukleoprotein. RNP: Ribonukleoprotein, entspricht dem NP-RNA-Komplex. HA: Hämagglutinin. NA: Neuraminidase. M1: Matrixprotein, welches das Viruskapsid bildet. M2: Ionenkanal. NEP: Kernexportprotein.

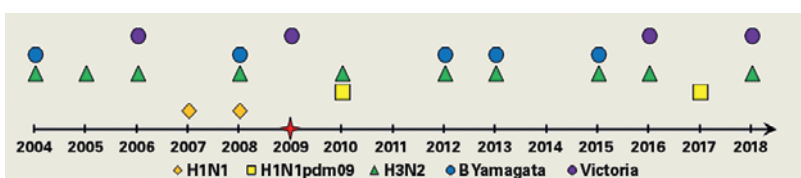


Abbildung 2: Anpassung der Impfstämme im Laufe der Zeit. In den letzten 15 Jahren mussten die Impfstämme aufgrund des Antigenderivats der vier saisonalen Influenzastämme beinahe jährlich angepasst werden. Roter Stern: Entstehung des pandemischen Virusstamms A/H1N1pdm09 infolge des Rearrangements humaner, porziner und aviärer Virusstämme im porzinen Zwischenwirt. Der sogenannte saisonale Virusstamm A/H1N1 (orange Raute) wurde vollständig durch den Virusstamm A/H1N1pdm09 (gelbes Quadrat) verdrängt. Bis 2012 waren ausschliesslich trivalente Impfstoffe verfügbar und der in diesen enthaltene Influenza-B-Stamm gehörte entweder der Linie B/Yamagata/16/88 (blauer Kreis) oder der Linie B/Victoria/2/87 (violetter Kreis) an.

Folglich sind für eine sichere Diagnose Tests mit einer höheren Sensitivität und Spezifität erforderlich, bei denen das Grippevirus oder einer seiner Bestandteile mithilfe verschiedener Methoden nachgewiesen werden (Tab. 2). Molekularbiologische Tests, wie die Polymerase-Kettenreaktion (PCR), bei denen das virale Genom aufgespürt wird, weisen eine hohe Sensitivität und Spezifität auf, sind jedoch sehr kostenintensiv und erfordern komplizierte Gerätschaften sowie qualifiziertes Personal. Daher sind sie für Labore, jedoch nicht für Privatpraxen geeignet, obwohl die Technologien einfacher werden. Für letztere existieren kostengünstigere und einfacher anzuwendende Alternativen, wie «Point of Care Testing» (POCT), bei denen das Antigen respektive bei den neuesten Tests das virale Genom nachgewiesen wird (Tab. 2).

Bevorzugte Entnahmestellen für den Nachweis des Influenzavirus sind die Atemwege und insbesondere der Nasen-Rachen-Abstrich. Wie Sie vorgehen sollten, um einen gut auswertbaren Nasen-Rachen-Abstrich zu erhalten, erfahren Sie auf der Website: www.hug-ge.ch/laboratoire-virologie/realisation-frottis-nasopharynge. Üblicherweise kommen die Viren nur im Atemtrakt vor und breiten sich nicht im Organismus aus. Idealerweise

sollten Nasen-Rachen-Abstriche drei bis sieben Tage nach Symptombeginn angefertigt werden. Bei einer Virus-pneumonie kann das Influenzavirus in den unteren länger als in den oberen Atemwegen nachweisbar sein.

Prävention und Behandlung

Wichtige Informationen zur Grippeprävention finden Sie auf der Website: <https://www.impfengegengrippe.ch>.

Hygiene und Quarantäne [9]

Die klassischen Hygienemassnahmen, wie den Kontakt zu anderen während der Erkrankung auf das notwendige Mindestmass zu beschränken, beim Niesen oder Husten die Hand vor Mund und Nase zu halten sowie sich regelmässig die Hände mit Seife zu waschen oder zu desinfizieren, stellen eine erste Barriere gegen die Übertragung von Virusinfektionen der Atemwege dar. Daher gehören diese zu den Botschaften, die bei Grippepräventionskampagnen in der Bevölkerung verbreitet werden. Im Kontext von Versorgungseinrichtungen (wie Spitälern, Alters- und Pflegeheimen [APH]) haben sich ferner zusätzliche Schutzmassnahmen wie das Tragen eines entsprechenden medizinischen Mundschutzes [10] und, wenn möglich, die Quarantäne symptomatischer Personen als wirksam erwiesen.

Impfung

Neben den Hygienemassnahmen ist die jährliche Gripeschutzimpfung nach wie vor das wirksamste Mittel, um sich gegen die Erkrankung zu wappnen, wenn die Zusammensetzung des Impfstoffs mit den zirkulierenden Virusstämmen übereinstimmt. Tatsächlich schützt der Impfstoff gegen die saisonale Grippe nicht gegen Viren, deren Antigene sich von denen der Impfstämme unterscheiden. Die Schutzwirkung des Impfstoffs variiert entsprechend der Population und den während der Saison zirkulierenden Influenza-Typen/-Subtypen [11, 12]. Die Impfung sorgt für einen direkten Schutz der geimpften Person und einen indirekten Schutz ihres privaten und beruflichen Umfelds. Sie wird Personen mit erhöhtem Komplikationsrisiko sowie mit regelmässigem Kontakt zu letzteren, wie medizinischem und paramedizinischem Personal, Pflegekräften, aber auch Krippen-, Tagespflege- und APH-Personal empfohlen [3]. Da bestimmte Bestandteile der durch den Impfstoff verliehenen Immunität nur zeitlich begrenzt wirksam sind und der epidemische Höhepunkt üblicherweise Ende Dezember / Anfang Januar erreicht ist, liegt der ideale Impfzeitpunkt im Zeitraum von Ende Oktober bis Mitte November. Nach der Impfung dauert es zirka 14 Tage, bis ein Impfschutz besteht. Es gilt zu beachten, dass die Impfung jedes Jahr wiederholt wer-

Tabelle 1: Das Vorhersagepotenzial «typischer» Influenzasymptome in Phasen hoher Erkrankungsprävalenz (adaptiert nach [23]).

Symptome	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Fieber	68–86;(34)	25–73;(91)
Husten	84–98;(53–66)	7–29;(56–77)
Myalgien	60–94;(45–46)	6–38;(81–83)
Kopfschmerzen	70–91;(44–68)	11–43;(57–79)
Schüttelfrost	83;(46)	25;(82)
Unwohlsein	73;(57)	26;(78)
Halsschmerzen	75–84;(40–58)	16–33;(36–81)
Schnupfen	68–91;(47)	19–41;(50)

In Klammern: Prozentzahl ausschliesslich bei Patienten ≥60 Jahre.

Tabelle 2: Verschiedene Methoden der Grippediagnostik.

Methoden	Sensitivität/ Spezifität (%) ¹	Anmerkungen
Konventionelle Viruskultur oder Virusschnellkultur	Ca. 80/100	In der Diagnostik kaum genutzt, da zeitaufwändig und spezifische Fachkenntnisse erforderlich.
Nachweis des viralen Genoms (PCR) ²	>95/>99	Referenztest, kostenintensiv
Antigen-Schnelltest ³	50–80/99	Kostengünstig, jedoch geringere Sensitivität als PCR, insbesondere bei Erwachsenen. Bessere Sensitivität bei Kindern.

¹ Von jeder Methode existieren unterschiedliche kommerzielle und semi-kommerzielle Varianten, weshalb die Sensitivität und Spezifität variieren können.

² Es gibt eine neue PCR-Schnelltest-Generation (PCR: Polymerasekettenreaktion), deren Vorteil darin besteht, dass ihre Sensitivität und Spezifität mit derjenigen der PCR-Tests der «alten Generation» vergleichbar sind, ihr Preis jedoch geringer ist.

Diese Tests stellen bei geringer Probenanzahl eine gute Alternative zu Antigen-Schnelltests dar. Sie zählen zu den POCT-Methoden («Point of Care Testing»).

³ POCT

den sollte, um eine gute Schutzwirkung zu gewährleisten. Einige Studien legen nahe, dass wiederholtes Impfen, vor allem bei jungen Erwachsenen, möglicherweise zu einer geringeren Schutzwirkung der Impfung führt [13], während dies bei alten Menschen >65 Jahre nicht der Fall sein soll [14]. Dieses Thema ist umstritten, weshalb es aufmerksamer Untersuchungen bedarf.

Der Anteil der in der Schweizer Bevölkerung gegen Grippe geimpften Personen ist gering (14% in der Saison 2017/18). Bei Personen, denen die Impfung empfohlen wird, wie >64-Jährigen (32%), chronisch Kranken (25%) und Gesundheitspersonal (20%) fällt er zwar höher aus, liegt jedoch nach wie vor deutlich unter den von der WHO empfohlenen 75%. Von den Menschen, die regelmässig mit Personen aus Risikogruppen zu tun haben, sind lediglich 7% gegen Grippe geimpft (BAG-Bulletin 32, 06.08.18).

Es gibt unterschiedliche in der Schweiz verfügbare Impfstoffarten (Tab. 3), die jedoch alle einen A/H1N1-, A/H3N2- und B-Stamm enthalten (Abb. 2). Diese werden für Erwachsene und Kinder ab sechs Monaten empfohlen. Lediglich die tetravalenten Impfstoffe enthalten einen Stamm beider Influenza-B-Linien und dürfen erst ab 36 Monaten verabreicht werden. Derzeit ist in der Schweiz mit Fludac® nur ein einziger Impfstoff auf dem Markt, der ein Adjuvans enthält. Dieser ist speziell für Erwachsene >65 Jahre vorgesehen. Anders als der Impfstoff gegen die pandemische Grippe im Jahr 2009 (Pandemrix®) enthält Fludac® nicht das Adjuvans AS03, sondern MF59C. Letzteres wurde nie mit Narkolepsiefällen assoziiert [15]. Die reaktogenen Nebenwirkungen von Grippeimpfungen sind mit denen der meisten intramuskulär oder tief subkutan verabreichten Impfungen vergleichbar [3]. Schwangerschaft und Stillzeit stellen keine Kontraindikationen gegen die Impfung dar. Überdies ist bei Schwangeren und Neugeborenen das Risiko für einen schweren Erkrankungsverlauf und Komplikationen nach einer Grippe-

infektion stark erhöht. Unter zahlreichen Artikeln und zwei systematischen Reviews zu diesem Thema findet sich nur eine einzige Studie, die eine Korrelation zwischen der Impfung mit dem Antigen A/H1N1, das seit 2009 zirkuliert, und einem erhöhten Risiko für einen Spontanabort im Zeitraum von 28 Tagen nach der Impfung aufweist, wenn die Schwangere in der vorherigen Saison mit demselben Antigen geimpft wurde [16]. Mehrere Studien weisen den Schutz des Neugeborenen durch die Produktion mütterlicher Antikörper nach einer Impfung der Mutter in der Schwangerschaft nach. Diese Schutzwirkung kann in den ersten zwei Lebensmonaten 85% erreichen und geht bis zum Alter von sechs Monaten nach und nach auf 30% zurück [17].

Virostatika

In der Schweiz sind lediglich zwei Virostatikaklassen verfügbar, die spezifisch gegen Influenza wirken: (1.) Neuraminidasehemmer (Oseltamivir und Zanamivir, die nur in der Schweiz zugelassen sind; Peramivir und Laninamivir) sowie (2.) Matrixprotein 2-Hemmer (Adamantane), siehe Tabelle 4.

Ogleich sie häufig zur Behandlung gegen Influenza A und B eingesetzt werden, ist der Nutzen der Neuraminidasehemmer bezüglich der Prävention von Komplikationen gering. Einerseits legen mehrere aktuelle systematische Studien, die häufig nur Resultate aus kontrollierten und randomisierten klinischen Studien berücksichtigen, nahe, dass eine Behandlung mit Oseltamivir und/oder Zanamivir die Zeit bis zum Abklingen der Symptome zwar um einige Stunden verkürzt, jedoch nur einen geringen Einfluss auf die Zahl der Spitalweisungen hat und die durch Influenza A/H1N1pdm09-Infektionen bedingte Sterblichkeit nicht verringert [18]. Es muss zudem erwähnt werden, dass die meisten Studien an gesunden Erwachsenen und kaum an Kindern, alten Menschen und Personen mit erhöhtem Komplikationsrisiko nach Influenza-Infektion durchgeführt wurden. Andererseits legen nicht gerade wenige Beobachtungs-, Kohorten- oder retrospektive Studien an hospitalisierten Patienten den Nutzen einer Behandlung mit Neuraminidasehemmern nicht nur in Bezug auf das Abklingen der Symptome, sondern auch die Verringerung der Hospitalisationsdauer, der Einweisungsrates auf die Intensivstation, des Komplikations- und Todesrisikos nahe [19, 20]. Ein Aspekt, über den sich alle Fachleute einig sind, ist der, dass die Behandlung frühestmöglich nach dem Auftreten der ersten Symptome begonnen werden sollte. Und schliesslich ist Oseltamivir ein unausgereiftes Virostatikum, das nicht in kontrollierten Studien an Spitalpatienten mit einer Komplikation getestet wurde. Daher darf es ausschliesslich bei Risikopersonen eingesetzt werden.

Tabelle 3: In der Schweiz verfügbare Grippeimpfstoffe.

Art des Impfstoffs ⁺	Produktname	Anmerkungen
Subunit-Impfstoffe ¹	Influvac®	
	Fludac®	Mit Adjuvans MF59C, ≥65 Jahre
Spaltimpfstoffe ²	Mutagrip®	
	Vaxigrip Tetra®	Ab 6 Monaten • Tetravalente Impfstoffe
	Fluarix Tetra®	Ab 36 Monaten • Enthalten einen zweiten Influenza B-Stamm

Alle in der Schweiz verfügbaren Impfstoffe sind inaktiviert.

¹ Aufgereinigte Impfstoffe, die ausschliesslich virales Hämagglutinin und/oder virale Neuraminidase als Antigene und keine internen Virusproteine enthalten.

² Impfstoffe mit fragmentierten Viruspartikeln, Oberflächen- und internen Virusproteinen.

⁺ In befruchteten Hühnereiern hergestellt.

Die Verfügbarkeit der einzelnen Impfstoffe kann in jeder Saison variieren. Bitte konsultieren Sie die Website <https://www.infovac.ch/> für detailliertere Informationen.

Tabelle 4: Der Einsatz von Virostatika gegen Influenza-A- und -B-Viren bei Erwachsenen [1].

*Virostatikum	Verabreichung	Dosierung	Zweck	Verfügbarkeit
Oseltamivir	Per os	#2 × 75 mg/Tag, während 5 Tagen	Behandlung	In der Schweiz verfügbar
		#75 mg während 7–10 Tagen, kann auf bis zu 12 Wochen verlängert werden	Prophylaxe	
Zanamivir	Per os (Pulver zum Inhalieren)	20 mg/Tag während 5 Tagen	Behandlung	In der Schweiz verfügbar
		10 mg/Tag während 7–10 Tagen, kann auf bis zu 28 Tage verlängert werden	Prophylaxe	
	Intravenös	2 × 600 mg/Tag während 5 Tagen	Behandlung	Nicht mehr in der Schweiz verfügbar
Peramivir	Intravenös	600 mg als Einzeldosis	Behandlung	Japan, China, Südkorea, USA, Europa; in der Schweiz nicht verfügbar
Laninamivir	Per os (Pulver zum Inhalieren)	2 × 20 mg/20 mg, Einzeldosis	Behandlung	Japan; nicht in der Schweiz verfügbar
		20 mg/Tag während 2 Tagen	Prophylaxe	
Baloxavir-marboxyl	Per os	80 mg als Einzeldosis, 40 mg bei 40–<80 kg	Behandlung	Japan, USA, Kanada; nicht in der Schweiz verfügbar
§Adamantane	Per os	#200 mg/Tag während 5 Tagen, bis zu 6 Wochen als Prophylaxe	Behandlung und Prophylaxe	Amantadin ist in der Schweiz verfügbar

* Ausschiesslich für Risikopersonen oder bei Komplikationen.

Entsprechend der Kreatinin-Clearance zu dosieren.

§ Nur bei Influenza A wirksam. Anwendung begrenzt und nicht empfohlen, da je nach Region >99% der zirkulierenden Viren resistent.

Korrespondenz:
Dr. Ana Rita Gonçalves,
PhD,
directrice technique et
opérationnelle
Centre National de
Référence de l'influenza
Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4
CH-1211 Genève
agnv[at]hcguge.ch

Beim Influenza-A- und -B-Virus sind zahlreiche Mutationen zu beobachten, die eine Resistenz gegenüber Neuraminidasehemmern bewirken. Eine der am besten beschriebenen ist die Mutation H275Y beim A/H1N1- und A/H5N1-Virus. Die Häufigkeit einer Resistenzbildung gegen Neuraminidasehemmer variiert entsprechend den Virustypen und -subtypen, aber auch entsprechend den geographischen Regionen und dem Zeitpunkt. Obgleich die meisten der derzeit zirkulierenden Influenza-A- und -B-Viren sensitiv auf Neuraminidasehemmer reagieren, werden in jeder Saison, üblicherweise bei behandelten und häufig immunsupprimierten Personen, vereinzelt Viren mit verringerter Sensitivität gefunden.

Das Wichtigste für die Praxis

- Grippe tritt oft in Form einer Atemwegserkrankung ohne klassische Anzeichen der «echten» Grippe auf, weshalb die klinische Diagnosestellung schwierig sein kann.
- Auf Antigennachweis basierende Schnelltests können aufgrund ihrer begrenzten Sensitivität und Spezifität bei Erwachsenen nur begrenzt angewendet werden. Referenzmethode ist der Nachweis von Nukleinsäuren.
- In Ausnahmefällen kann eine Grippeerkrankung auch ausserhalb des üblichen Epidemiezeitraums auftreten. Diese sommerlichen Infektionen werden meist von Reisenden eingeschleppt und haben keine oder kaum weitere Erkrankungsfälle zur Folge.
- Grippeviren mutieren rasch und die Schutzwirkung der Impfung ist zeitlich begrenzt, weshalb diese jährlich wiederholt werden sollte, auch bei unveränderten Impfstämmen.
- Die Impfung die derzeit die beste Präventionsmassnahme. Wenn ein Virostatikum in Betracht gezogen wird, muss die Gabe rasch erfolgen und sollte Personen mit hohem Komplikationsrisiko oder schwerwiegendem klinischem Erscheinungsbild vorbehalten bleiben.

2018 haben das japanische Gesundheitsministerium und die «Food and Drug Administration» den Einsatz von Baloxavirmarboxil, einem Endonuklease (PA)-Hemmer bei Influenza A und B, genehmigt (Tab. 4). Laut den verfügbaren Daten soll dieser einen mit Oseltamivir vergleichbaren klinischen Nutzen aufweisen. Die Wirksamkeit von Baloxavirmarboxil wurde noch nicht an Spitalpatienten nachgewiesen. Ferner gilt zu beachten, dass auch bei diesem Virostatikum Resistenzmutationen festgestellt wurden [21]. Zahlreiche andere Medikamente zur Influenzabehandlung, die gegen das Virion (monoklonale Antikörper), Wirtsfaktoren oder eine der Subunits der Viruspolymerease gerichtet sind, befinden sich aktuell in der Entwicklungs- und/oder klinischen Testphase. Zu den derzeit vielversprechendsten zählen Favipiravir (ein Viruspolymereasehemmer, der in Japan bereits seit 2014 zur Grippebehandlung zugelassen ist), Pimodivir (ein PB2-Inhibitor) und Umifenovir (ein Fusions-Inhibitor) [22].

Verdankung

Wir möchten Dr. med. Guy Boivin, ordentlicher Professor, Departement für Mikrobiologie, Immunologie und Infektiologie, medizinische Fakultät, Universität Laval, sowie Dr. med. Samuel Cordey, Forscher in grundlegender und translationaler Virologie, virologisches Labor, Universitätsspital Genf (HUG), unseren herzlichen Dank für ihre Rat- und Vorschläge beim Verfassen dieser Reviews aussprechen.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smf.2019.08066>.

Die Online-Appendix ist als separates Dokument verfügbar unter: <https://doi.org/10.4414/fms.2019.08066>.