



Epidemiologisches Bulletin

6. Juli 2009 / Nr. 27

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Modifikationsmöglichkeiten der Strategie zur Bekämpfung/ Eindämmung der Neuen Influenza A/H1N1 in Deutschland in Abhängigkeit von der Entwicklung der Ausbreitung und der Schwere der Erkrankungen

Am 11. Juni 2009 rief die Weltgesundheitsorganisation (WHO) erstmals seit mehr als 40 Jahren wieder die Phase 6 einer Pandemie aus. Innerhalb der Phase 6 richten sich Gegenmaßnahmen nach der Betroffenheit des jeweiligen Landes. Für Deutschland ergaben sich mit Erreichen der Phase 6 aufgrund der epidemiologischen Situation zunächst keine konkreten Änderungen bei den Maßnahmen. In den ersten Wochen der Pandemie ging es in Deutschland darum, die Ausbreitung der Neuen Influenza möglichst zu verzögern, um zum einen Zeit für notwendige Vorbereitungen zu gewinnen und zum anderen das epidemiologische Ereignis besser einschätzen zu können. Inzwischen bestätigt sich, dass derzeit nur ein kleiner Anteil der infizierten Personen schwer erkranken, so dass im nachfolgenden Beitrag Überlegungen vorgestellt werden, wie die derzeitigen Maßnahmen des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (ÖGD) vorerst gelockert werden können, um sie bei Bedarf ggf. wieder an eine neue Situation anzupassen.

Im Verlauf der Entstehung und Ausbreitung von Epidemien oder einer Pandemie können basierend auf der epidemiologischen Situation verschiedene Stadien abgegrenzt werden. Während zu Beginn einer außerhalb Deutschlands entstandenen Epidemie importierte Erkrankungen als möglicher Ausgangspunkt von Infektionsketten und Ausbrüchen im Vordergrund stehen, unterscheiden sich die nachfolgenden epidemiologischen Stadien primär durch den Anteil und die Dynamik der Ausbreitung innerhalb der einheimischen Bevölkerung. Der Übergang zwischen den jeweils vorherrschenden epidemiologischen Charakteristika ist fließend, so dass epidemiologisch messbare Signale, sogenannte Triggerpunkte, bei der Beurteilung helfen können, sofern sie auch zu einer Änderung der Bekämpfungsstrategien führen. Die jeweils zu ergreifenden Maßnahmen unterscheiden sich hinsichtlich des Angriffspunkts bzw. der Bekämpfungsstrategie und der Zielsetzung. Diese geht dabei kontinuierlich von der Erkennung von Fällen, über die Prävention von Infektionsketten in die Folgenminderung über.

Stadien der Entwicklung und Ausbreitung der pandemischen Welle

Es kann grob ein **frühes Stadium (1)** und ein **Stadium des anhaltenden Anstiegs (2)** unterschieden werden.

Das frühe Stadium ist epidemiologisch durch das Auftreten einzelner Fälle definiert, die auf eine Einschleppung aus einem betroffenen Land/einer betroffenen Region, auf kurze Infektionsketten mit bekanntem Ursprung oder begrenzte Ausbrüche in der Allgemeinbevölkerung als Ursache zurückgeführt werden können. Auch Einzelfälle ohne bekannten Ursprung, die über einen längeren Zeitraum in konstanter Zahl auftreten, können dieses Stadium kennzeichnen. Stadium 2 ist charakterisiert durch das häufige Auftreten von Fällen in der Allgemeinbevölkerung, die auf eine anhaltende und zunehmende

Diese Woche 27/2009

Neue Influenza A/H1N1

Zur Anpassung der Bekämpfungsstrategie in Abhängigkeit von der epidemiologischen Situation

Public Health

Laboranalysen im Rahmen von DEGS

Meldepflichtige Infektionskrankheiten

- ▶ Monatsstatistik nichtnamentlicher Meldungen des Nachweises ausgewählter Infektionen April 2009 (Datenstand: 1. Juli 2009)
- ▶ Aktuelle Statistik 24. Woche 2009 (Datenstand: 1. Juli 2009)

ARE/Influenza, Neue Influenza

Zur Situation in der 26. Woche 2009



autochthone Übertragung schließen lassen. Der Übergang zwischen diesen epidemiologischen Stadien ist fließend.

Anhaltspunkte zur Erkennung des Übergangs von Stadium 1 in Stadium 2

(A) Für den Zeitpunkt des Übergangs in Stadium 2 sind theoretische Überlegungen zur Wirksamkeit präventiver Maßnahmen auf die Entwicklung einer pandemischen Welle in Verbindung mit der Notwendigkeit des rechtzeitigen Einsatzes angepasster Maßnahmen zu berücksichtigen. Hierbei können zwei Aspekte unterschieden werden:

Verzögerung der Ausbreitung (Stadium 1; *containement and delay*)

► In Modellberechnungen des Robert Koch-Instituts (RKI) wurde ermittelt, welche Auswirkungen erzielt werden können, wenn (a) importierte Verdachtsfälle erkannt werden und (b) die ersten, z. B. 20.000 (–100.000) auftretenden Fälle und ihre Haushaltskontakte durch Absonderung bzw. Therapie/Prophylaxe übertragungsmindernd betreut werden. Diese (fallbezogenen) Maßnahmen (s. u.) würden v. a. in Stadium 1 eingesetzt werden. Das Ergebnis war bei Zugrundelegung der aus den Untersuchungen der Erkrankungswelle in Mexiko abgeleiteten Parameter des Virus¹ ein Hinauszögern des Erreichens des Gipfels um mehrere Wochen.²

Reduktion der Gesamterkrankungsrate (Übergang in Stadium 2; *mitigate/protect*)

► Nach Glass³ können nicht-pharmakologische Interventionen den Großteil der auftretenden Fälle theoretisch verhindern, solange eine niedrige kumulative Inzidenz besteht, z. B. von 100/100.000 Einwohner. Nach den Modellierungen von Cauchemez/Ferguson sollen Maßnahmen zur Übertragungsreduktion, wie z. B. präventive kontaktreduzierende Maßnahmen (s. u.), schon bei einer täglichen Inzidenz von ca. 20/100.000 zum Einsatz kommen, um ihre größtmögliche Wirksamkeit zu entfalten (in der zitierten Publikation: Reduktion der Gesamterkrankungsrate um 13–17 %).⁴

Eine direkte Ableitung des Zeitpunkts, ab dem zusätzliche präventive kontaktreduzierende Maßnahmen ihre größte Wirksamkeit entfalten ist, aus den beobachteten Fallzahlen nicht möglich, da diese auch von der Gesamtdynamik (insbesondere R_0 und Generationszeit) abhängig sind; jedoch kann grob abgeschätzt werden, dass unter der Annahme der o. g. Werte bei einem Surveillancesystem mit einer Sensitivität, von z. B. 50 %, dieser Wert also bei 10–50 erfassten Fällen/100.000 Einwohner pro Woche erreicht wäre. Wenn das Surveillancesystem nur jeden zehnten Fall erfasst (Sensitivität 10 %), wäre der Wert bereits bei 2–10 erfassten Fällen/100.000 Einwohner pro Woche erreicht

(B) Ein alternativer oder komplementärer, aber in jedem Fall leichter zu messender Parameter ist die sogenannte Positivenrate, d. h. der Anteil der an ein Labor mit Verdacht auf Influenza eingesandten Proben, der positiv für

das Virus getestet wird. Die Positivenrate hat die wertvolle epidemiologische Eigenschaft, dass sie nicht von der Zahl der Proben, sondern hauptsächlich von der Spezifität des Testes und insbesondere der Inzidenz abhängig ist.⁵ Aus theoretischen Überlegungen heraus ist die Positivenrate ein sensitiver Indikator, der einen epidemiologisch relevanten Inzidenzanstieg früh anzuzeigen vermag. In der saisonalen Influenza hat sich eine Schwelle von 20 % (mit einem unteren Konfidenzintervall von 10 %) bewährt, ein Überschreiten dieser Schwelle ging dem mittels syndromischer Daten messbaren Beginn der Welle um ca. 1–3 Wochen voraus.

Anpassung und Schwerpunkte der Strategien

Die Anpassung der Strategie an die jeweilige epidemiologische Situation sollte als kontinuierlicher Prozess verstanden werden. Wobei die Verlagerung der Schwerpunkte von der Wirksamkeit präventiver Maßnahmen auf die Entwicklung einer pandemischen Welle, den verfügbaren Ressourcen und der realistisch erreichbaren Zielsetzung bestimmt wird. Dies betrifft insbesondere die Verlagerung des Surveillanceschwerpunktes mit entsprechender Anpassung der Gesetzgebung (Beendigung der „Neuen Grippe Meldepflichtverordnung“ mit der Maßgabe der Meldung jedes einzelnen Verdachtsfalls; s. Tabelle 1, Zeile 3 und 4), den Einsatz von Laborkapazitäten und die präventiven Maßnahmen des ÖGD. Tabelle 1 zeigt einen Vorschlag für eine Anpassung der Strategie der Surveillance, das diagnostische Vorgehen sowie für Gegenmaßnahmen beim Übergang von Stadium 1 in Stadium 2.

Der Übergang von Stadium 1 in Stadium 2 wird eine schrittweise Anpassung der infektionshygienischen Maßnahmen beinhalten, die in das dargestellte Vorgehen mündet. Hierbei ist jedoch zusätzlich zu dem epidemiologischen Stadium die beobachtete Schwere der Erkrankung von Bedeutung. Wichtige Indikatoren sind hierbei der Anteil schwerer Erkrankungen – messbar an der Zahl der krankheitsbedingten Hospitalisierungen – und die Übersterblichkeit. Gerade in Stadium 1 sind diese Indikatoren schwer zu erfassen und zu interpretieren. Sowohl die initial betroffenen Gruppen (Reisende, Kinder und Jugendliche) als auch die Methode der Erfassung können zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen, so dass diese nicht repräsentativ für die im weiteren Verlauf zu erwartende Schwere der Betroffenheit der Allgemeinbevölkerung sind.

Surveillance

Im Stadium 1 ist die Erfassung von jedem Verdachtsfall mit nachfolgender obligater labordiagnostischer Abklärung (s. Tabelle 1, Zeile 5) notwendig. Im weiteren Verlauf bei steigenden Fallzahlen werden Meldungen labordiagnostisch gesicherter Fälle über den elektronischen Meldeweg (vergleichbar der Meldung saisonaler Influenzaerkrankungen nach § 7 IfSG) erforderlich. Ebenso gewinnen geschätzte Fallzahlen, insbesondere im Rahmen von Sentinelsurveillance-Systemen an Bedeutung.

Sowohl der Wechsel in der Zielsetzung als auch die absolute Fallzahl führen notwendigerweise auch zu Änderungen

	1: Frühes Stadium	2: Stadium des Anstiegs
Bedarf	Erfassung aller Fälle	Abschätzung aller Fälle
Meldeverordnung zur Neuen Grippe (Meldung von Verdachtsfällen)		
Pandemieldepflicht-VO		
Surveillance, IfSG	Meldung aller Verdachtsfälle mit nachfolgender labordiagnostischer Abklärung	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Keine Meldung von Verdachtsfällen ▶ Meldung von labordiagnostisch bestätigten Fällen, z.B. im Rahmen von Sentinelhebungen
Surveillance, syndromisch / aggregiert	Hintergrunderfassung	Exzesskonsultationen bzw. aggregierte Meldung von klinischen Verdachtsfällen
Maßnahmen:	obligat	freiwillig
Isolierung von Verdachtsfällen		
Quarantäne von Haushaltskontakten		
Gesundheitsüberwachung von Kontakten Kat. 2		
Gesundheitsüberwachung von Kontakten Kat. 1		
Postexpositionsprophylaxe bei Kontakten Kat. 1		
Präventive kontaktreduzierende Maßnahmen		

Tab. 1: Konzeptionelle früh-pandemische Stadienentwicklung innerhalb Deutschlands und Anpassung der Melde- und Übermittlungspflichten, Surveillance und Maßnahmen des öffentlichen Gesundheitsdienstes

in der diagnostischen Strategie. In Stadium 1 müssen alle auftretenden Verdachtsfälle konsequent erkannt, d. h. spezifisch diagnostiziert werden, um schnell und verlässlich eine Grundlage für die Maßnahmen des ÖGD zu haben. In Stadium 2 dagegen verlagern sich die Laboraufgaben darauf, eine definierte Auswahl von Influenzaviren zu untersuchen, weil die exakte Diagnose jeden Verdachtsfalles nicht mehr nötig oder möglich ist. So wie während der saisonalen Influenza würden die Landeslabore und das Nationale Referenzzentrum Proben von ausgewählten Sentinelärzten und anderen kooperierenden medizinischen Einrichtungen erhalten, u. a. um die genetischen Veränderungen des Virus insbesondere seine Suszeptibilität gegenüber antiviralen Arzneimitteln weiter beobachten und untersuchen zu können.

Präventive Maßnahmen des ÖGD

Bei den Gegenmaßnahmen sollte unterschieden werden zwischen,

- a) **fallbezogenen Maßnahmen** als Reaktion auf aufgetretene einzelne Fälle (insbesondere Haushaltskontakte betreffend, inklusive antiviraler Frühtherapie) oder auf Ausbrüche und
- b) **präventiven kontaktreduzierenden Maßnahmen** zur Verhinderung einer generellen Ausbreitung in der Bevölkerung.

Infektionshygienische Maßnahmen zur Unterbrechung von Infektketten werden nach Abwägung der Situation vom Gesundheitsamt veranlasst. Dazu zählt z. B. die Absonderung von Personen, die in einem bestimmten Umfeld Kontakt hatten (Freundeskreis, Schulklasse, Kindergartengruppe etc.). Zur Veranlassung dieser **fallbezogenen Maßnahmen** ist es wesentlich, dass der ÖGD bei auftretenden

Erkrankungen frühzeitig involviert wird. Zu diesen **Maßnahmen** gehört auch die Strategie, Passagiere eines Flugzeuges dann namentlich zu erfassen, wenn während des Fluges aufgefallen ist, dass ein Mitpassagier mit Verdacht auf Neue Influenza respiratorische Beschwerden hatte. Diese „Flughafenstrategie“, wie sie von der Arbeitsgruppe Infektionsschutz, der Arbeitsgruppe Flughafen und dem RKI vereinbart wurde, war solange besonders wirkungsvoll, wie die Epidemiologie in Deutschland hauptsächlich von einreisenden Fällen bestimmt war. Bedingt durch die zunehmende Anzahl von Infektionen, die in Deutschland erworben werden (sogenannte autochthone Infektionen), insbesondere auch im Rahmen von Ausbrüchen in Schulen, tritt diese Strategie zukünftig weiter in den Hintergrund.

Eine zunehmende Anzahl von Erkrankungsfällen kann zu einer raschen Auslastung und zunehmenden Ermüdung der Ressourcen des ÖGD führen, so dass im Verlauf der Fokus der fallbezogenen Maßnahmen auf enge Kontaktpersonen und vulnerable Gruppen, wie z. B. Menschen mit chronischen Grundkrankheiten, insbesondere im Zusammenhang mit Ausbrüchen und Situationen von besonderer Bedeutung für die weitere Entwicklung der Pandemie, liegt.

Ein Beispiel für die Notwendigkeit der konsequenten Umsetzung fallbezogener Maßnahmen unabhängig vom Stadium der Pandemieentwicklung ist die Quellensuche und Eindämmung bei Auftreten von resistenten Isolatoren des pandemischen Erregers.

Zu beachten ist, dass die oben aufgeführte Stadieneinteilung nur als Anhalt dienen kann. Für eine Entscheidung bezüglich der fallbezogenen Maßnahmen müssen eine Reihe von Informationen berücksichtigt werden. Diese können beinhalten:

- ▶ die Umstände der Exposition (wurde z. B. eine Schulklasse durch ein offenbar symptomatisches Kind zu Beginn seiner Erkrankungsphase exponiert?; welche Umgangsformen hatte das Kind?),
- ▶ die Möglichkeit der Abgrenzung definierter Personengruppen (kann z. B. die Exposition mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine Schulklasse begrenzt werden?),
- ▶ der Zeitpunkt der Fallerkennung, bevor kontaktreduzierende Maßnahmen ergriffen werden konnten,
- ▶ andere, großräumige epidemiologische Faktoren, wie z. B. ob bereits Krankheitsausbrüche in der Allgemeinbevölkerung in einem Landkreis, aufgetreten sind.

Zu einem späteren Zeitpunkt werden koordinierte, großflächige **präventive kontaktreduzierende Maßnahmen** sinnvoll. Diese könnten, wie im Pandemieplan beschrieben, z. B. die mehrwöchige Schließung von Schulen und Kindergärten beinhalten, auch und gerade in solchen Einrichtungen, in denen noch keine Fälle aufgetreten sind. Selbiges kommt für Massenveranstaltungen in Betracht. Entsprechend eingreifende Entscheidungen kommen nur dann in Betracht, wenn die dort betroffenen Personengruppen sich als die hauptsächlich betroffenen Personengruppen für die Ausbreitung der Epidemie herausstellen. Zudem muss nicht nur die Fallhäufigkeit und das Ausbreitungspotenzial sondern auch die Krankheitsschwere (s. o.) einbezogen werden, so dass die unerwünschten Folgen solcher invasiver Maßnahmen im angemessenen Verhältnis zur reduzierten Krankheitslast stehen. Die Entscheidung über diese Maßnahmen trifft die jeweils zuständige Behörde in Abhängigkeit von der regionalen Situation. Dabei sind regional unterschiedliche Vorgehensweisen möglich.

Die **Kombination** von Bekämpfungsstrategien mit unterschiedlichen Angriffspunkten erwies sich in Modellierungen⁶⁻⁸ als besonders wirksam, so dass an den Schwellen zwischen den epidemiologischen Stadien begonnene Gegenmaßnahmen, wie z. B. eine Postexpositionsprophylaxe (antivirale Frühtherapie von Kontaktpersonen), für einen gewissen Zeitraum und ggf. in modifizierter Form weitergeführt werden können.

Für die hier nicht dargestellten Gipfel- und Nachgipfelstadien ist zu beachten, dass – sofern bis dahin nicht andere effektive Präventionsmaßnahmen, wie z. B. Massimpfungen, durchgeführt werden können – die nicht-pharmakologischen Maßnahmen lang genug, d. h. bis deutlich nach dem Gipfel, weitergeführt werden, um einen frühen Nachgipfel zu verhindern.⁹

Schlussfolgerungen

Es ist möglich, dass es auch in Deutschland in den kommenden Wochen zu einem weiteren Anstieg der Fallzahlen und damit zu einem Übergang in das Stadium 2 kommt, der auch außerhalb der Saison zu einer Influenzawelle durch die Neue Influenza führen kann. Eine Vorhersage ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht möglich, da saisonale Faktoren und der Einfluss der bevorstehenden Sommerferien unbekannt sind.

Weiterhin scheint sich zu bestätigen, dass das Erkrankungsbild nach den bisher vorliegenden internationalen Daten in der Schwere einer saisonalen Influenza gleicht. Aus diesem Grund erscheint bereits jetzt (in Stadium 1) ein Strategiewandel notwendig. Während die sorgfältige Erfassung und Dokumentation der Fälle weiterhin zur frühzeitigen Erkennung von Änderungen in der Epidemiologie und Schwere erforderlich bleibt, kann der Aufwand zur Übermittlung von Einzelfallmeldungen insbesondere aber auch für die einzelfallbezogenen Infektionsschutzmaßnahmen deutlich reduziert werden. Der Fokus der präventiven Maßnahmen verlagert sich dabei insbesondere auf die engen Kontaktpersonen und die Vermeidung von schweren Erkrankungen durch den Schutz von vulnerablen Gruppen. In diesem Zusammenhang wird das RKI gemeinsam mit den Seuchenreferenten die bestehenden Empfehlungen anpassen. Ein entsprechender Infobrief zur weiteren Vereinfachung der Fallübermittlung über die „Meldesoftware“ (z. B. SurvNet) ist in Vorbereitung. Auch die Empfehlungen zur Isolierung und zur Absonderung werden in Kürze überarbeitet werden. Dabei kann es erforderlich werden, zu einem späteren Zeitpunkt wieder umfassendere Infektionsschutzmaßnahmen zu empfehlen, wenn der Anteil von schweren Krankheitsbildern zunehmen sollte oder wenn besonders empfindliche Personengruppen betroffen sein sollten.

Gleichzeitig ist es wichtig Änderungen in der Virulenz des Erregers, den antigenen Eigenschaften oder eine Resistenzentwicklung frühzeitig zu entdecken. Das RKI bleibt also weiterhin bestrebt, durch epidemiologische Studien und gezielte Nacherhebungen bei ausgewählten Fallmeldungen die epidemiologische Entwicklung engmaschig zu überwachen und Charakteristika des Virus zu erkunden, die für die künftigen Präventionskonzepte relevant sind. Hierzu ist die Fortsetzung der engen Zusammenarbeit zwischen Gesundheitsämtern, Landesbehörden und RKI weiterhin essenziell, für die das RKI an dieser Stelle ausdrücklich dankt.

Literatur

1. Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S et al.: Pandemic Potential of a Strain of Influenza A (H1N1): Early Findings. *Science* May 14 2009; (doi: 10.1126/Science.1176062)
2. RKI: Möglicher Verlauf einer Epidemie durch das Neue Influenza A/H1N1 in Deutschland und Auswirkungen präventiver Maßnahmen des Öffentlichen Gesundheitsdienstes. *Epid Bull* 2009; 22: 219–223
3. Glass RJ et al.: Targeted social distancing design for pandemic influenza. *Emerg Infect Dis* 2006; 12 (11): 1671–1681
4. Cauchemez S et al.: Estimating the impact of school closure on influenza transmission from Sentinel data. *Nature* 2008; 452 (7188): 750–754
5. Leitmeyer K et al.: Enhancing the predictive value of throat swabs in virological influenza surveillance. *Euro Surveill* 2002; 7 (12): 180–183
6. Germann TC et al.: Mitigation strategies for pandemic influenza in the United States. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103 (15): 5935–5940
7. Hatchett RJ, Mecher CE, Lipsitch M: Public health interventions and epidemic intensity during the 1918 influenza pandemic. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(18): 7582–7587
8. Ferguson NM et al.: Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature* 2006; (doi:10.1038/nature04795): 1–5
9. Bootsma MC, Ferguson NM: The effect of public health measures on the 1918 influenza pandemic in U.S. cities. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104 (18): 7588–7593