



---

## Krankenhaushygienische Aspekte der Influenza

Seite 2

---

## IMPRESSUM

### Redaktion und für den Inhalt verantwortlich:

Prim. Assoc. Prof. Dr. Christoph Aspöck  
Universitätsklinik für Hygiene und Mikrobiologie  
Karl Landsteiner Privatuniversität, Universitätsklinikum St. Pölten

Namentlich gekennzeichnete Artikel sind die persönliche und/oder wissenschaftliche Meinung des Verfassers und müssen daher nicht mit der Meinung des für Inhalt und Redaktion Verantwortlichen übereinstimmen.

### Wissenschaftlicher Beirat:

Univ.-Prof. Dr. Franz Allerberger, Wien, Univ.-Prof. Dr. Horst Aspöck, Wien, Univ.-Prof. Dr. Andrea Grisold, Graz, PD Dr. Markus Hell, Salzburg, Univ.- Prof. Dr. Walter Koller, Wien, Univ.-Prof. Dr. Cornelia Lass-Flörl, Innsbruck, Univ.-Prof. Dr. Regina Sommer, Wien, Ass.-Prof. PD DI Dr. Miranda Suchomel, Wien, Univ.-Prof. Dr. Günther Wewalka, Wien, Univ.-Prof. Dr. Birgit Willinger, Wien

**Herausgeber:** Mag. Wolfgang Chlud

**Verlag und Korrespondenzadresse:**

**UNIVERSIMED**

MEDIZIN IM FOKUS

Cross Media Content GmbH

**Geschäftsführung:** Dr. med. Bartosz Chłap, MBA

1150 Wien, Markgraf-Rüdiger-Straße 6-8

Tel.: 01/876 79 56, Fax: 01/876 79 56-20

schülke +

# Krankenhaushygienische Aspekte der Influenza

Jedes Jahr gibt es in der kalten Jahreszeit eine Häufung an respiratorischen Infekten. Während der epidemischen Zirkulation von Influenza, der sog. Grippewelle, kann davon ausgegangen werden, dass symptomatisch Erkrankte in 70–80% tatsächlich an der Grippe erkrankt sind und nicht an einem der vielen weiteren Erreger respiratorischer Infektionen. Während in der öffentlichen Wahrnehmung primär Fragen zu Krankheitsverlauf und Arbeitsausfall sowie die fragliche Sinnhaftigkeit der Impfung diskutiert werden, bedeutet diese Zeit für Krankenhäuser eine enorme Belastung durch überdurchschnittlich viele Erkrankte. Eine Herausforderung ist neben der Betreuung der Patienten, dass jedenfalls die Ansteckungsgefahr für andere Patienten unterbunden werden muss. Erschwerend kommt dabei hinzu, dass zusätzlich auch das Personal jedes Jahr in einem erheblichen Ausmaß betroffen und teilweise vorübergehend selbst im Krankenstand ist.

Aus verschiedenen Gründen variiert die Ausprägung der Grippewelle jährlich, in Jahren mit schwerer Ausprägung – wie es z.B. in der Saison 2017/2018 der Fall war – können Spitäler und insbesondere Notfallaufnahmen an den Rand des Kollapses gebracht werden. Dieser Beitrag befasst sich daher vor allem auch mit den wichtigsten Maßnahmen im Bereich der Aufnahme und ersten Betreuung.

## Influenzaviren

Unter Influenza wird die echte Grippe verstanden. Sie wird durch Influenzaviren verursacht und ist daher im Gegensatz zu bakteriellen Infekten ursächlich nicht mit Antibiotika zu bekämpfen. Infektionen mit Influenzaviren treten alljährlich während der Wintermonate in epidemischer Form auf und verursachen hochfieberhafte Erkrankungen mit unterschiedlichem Schweregrad bei Personen aller Altersgruppen (ca. 10% der Kinder und 5 % der Erwachsenen). Influenza-A-Viren, vertreten durch 2 Subtypen, nämlich A(H3N2) und A(H1N1)pdm09, sowie Influenza-B-Viren mit zwei genetisch unterschiedlichen Linien (Yamagata und Victoria) gehören somit zu den wichtigsten Pathogenen des Menschen.

Ein charakteristisches Merkmal der Influenzaviren ist, dass sie ständigen genetischen Veränderungen unterworfen sind, die vor allem die beiden an der Virusoberfläche gelegenen Glykoproteine, das Hämagglutinin und die Neuraminidase, betreffen. Kontinuierliche Veränderungen in diesen Oberflächenproteinen werden als Antigen drift bezeichnet und kommen sowohl bei Influenza-A als auch bei Influenza-B-Viren vor, wobei Influenza-A-Viren vom Subtyp A(H3N2) eine wesentlich höhere Mu-

tationsrate als Influenza-A(H1N1)pdm09- und -B-Viren aufweisen. Durch die Fähigkeit zur konstanten Veränderung können Influenzaviren erfolgreich die menschlichen Abwehrmechanismen umgehen, wodurch es immer wieder zu Reinfektionen und jährlichen Epidemien kommt. Da die Wirksamkeit der Influenzaimpfung in erster Linie von der Ähnlichkeit der in den Impfstoffen enthaltenen Stämme mit den tatsächlich zirkulierenden Virusstämmen abhängt, muss die Auswahl der Impfstämme jährlich neu evaluiert und den rezent zirkulierenden Virusstämmen angepasst werden.

Die Empfehlungen für die Impfstoffzusammensetzung ab Herbst werden von der WHO für die nördliche Hemisphäre jeweils im Februar davor veröffentlicht, also für die Saison 2018/2019 geschah dies im Februar 2018. Diese Empfehlungen basieren immer auf den zu dieser Zeit rezent zirkulierenden Viren. Da die Influenzaimpfstoffe derzeit noch auf Hühnereiern produziert werden, dauert der Herstellungsprozess ca. 6 Monate. Sollte es daher bei der Influenzaviruszirkulation auf der südlichen Hemisphäre (also während unserer Sommermonate) zu einer Veränderung der zirkulierenden Viren kommen, können diese Veränderungen aufgrund der langen Produktionsdauer der Impfstoffe nicht mehr berücksichtigt werden.

## Grippewelle

Die intensive Überwachung der in Österreich zirkulierenden Influenzaviren erfolgt durch das Nationale Referenzlabor für die Erfassung und Überwachung von Influenza-Virusinfektionen des Menschen in Österreich (NIC Austria) das sich am Zentrum für Virologie der Medizinischen Universität Wien befindet. Die im Rahmen der jährlichen virologischen Überwachung erhobenen Daten ermöglichen die zeitnahe Erfassung der in Österreich zirkulierenden Influenzavirus-Typen, -Subtypen und -Stämme und sind die Grundlage für rasche Einschätzungen der spezifisch wirksamen prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen.

Um die Aufgaben eines Referenzlabors der WHO in Österreich erfüllen zu können, hat das Zentrum für Virologie der Medizinischen Universität Wien in der Wintersaison 2000/2001 das Diagnostische Influenza Netzwerk Österreich (DINÖ) ins Leben gerufen. Das DINÖ ist ein Sentinella-System an dem wenige ausgewählte niedergelassene Ärzte in allen Bundesländern mitarbeiten und Proben (Nasen-Rachen-Abstriche) von selektionierten Patienten mit akuten Influenzaähnlichen Symptomen einsenden. Die labordiagnostische Absicherung der klinischen Verdachtsdiagnose Influenza erfolgt durch den

Nachweis von Inflenzaviren in den Nasen-Rachen-Abstrichen mittels molekularbiologischer (RT-PCR) Methoden und der Virusisolierung in Zellkultur. Art und Ausmaß der Veränderung der zirkulierenden Virusstämme werden durch antigene und genetische Charakterisierung ihrer Oberflächenglykoproteine erfasst.

Die im Rahmen des DINÖ eingesendeten und untersuchten Proben repräsentieren eine Stichprobe, die österreichweit das Auftreten der Influenza-Viren erfasst und deren genaue Typisierung ermöglicht. Bei Nachweis einer epidemischen Zirkulation der Influenza-Viren in Österreich wird das Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz verständigt und ruft die Grippewelle aus. Ab diesem Zeitpunkt ist üblicherweise der Bezug von Virusstatika (Oseltamivir, Tamiflu® oder Zanamivir, Relenza®) nicht mehr chefarztpflichtig, vor allem soll aber ab diesem Zeitpunkt die Diagnose primär nur mehr klinisch und nicht mikrobiologisch gestellt werden. Ausgenommen von dieser Regel sind Patienten, die eine intensivmedizinische Betreuung benötigen. Eine Grippewelle dauert ungefähr 10 bis 14 Wochen, in der letzten Saison waren während dieser Zeit in Summe 5% der Bevölkerung betroffen.

## Impfung

Bei den Influenza-Impfstoffen wird zwischen Lebend- und Totimpfstoffen unterschieden. Bei der Influenza-Lebendimpfung wird ein abgeschwächtes Influenzavirus intranasal verabreicht, wodurch sowohl lokal in der Nasenschleimhaut als auch systemisch die Bildung von viruspezifischen T-Zellen und von Antikörpern induziert wird. Dieser Impfstoff ist für Kinder zwischen 2 und 18 Jahren zugelassen und bietet den Vorteil, dass bereits bei den ersten Impfungen in dieser Altersgruppe ein breites immunologisches Gedächtnis induziert wird. Bei Influenza-Totimpfstoffen werden in der Regel inaktivierte Viren bzw. Virusbestandteile intramuskulär verabreicht.

Nach dem Herstellungsverfahren wird bei Totimpfstoffen zwischen Spalt- und Subunit-Impfstoffen unterschieden. Bei Spalt-Impfstoffen werden die in den Hühnereiern gezüchteten Inflenzaviren inaktiviert und durch physikalische Prozesse aufgespalten. Die Spaltimpfstoffe enthalten somit alle Bestandteile der Inflenzaviren, das heißt sowohl innere als auch Hüllproteine. Subunit-Impfstoffe enthalten hingegen nur die beiden gereinigten Oberflächenproteine, das Hämagglutinin und die Neuraminidase, und besitzen den Vorteil einer besseren Verträglichkeit. Zusätzlich gibt es vor allem für ältere Personen adjuvierte Inflenzaimpfstoffe (sog. Adsorbatimpfstoffe). Bei diesen handelt es sich um Sub-

unit-Impfstoffe, deren immunogene Wirkung durch den Zusatz eines Adjuvans verstärkt wird, was zur Bildung von höheren Konzentrationen an Influenza-Virus-spezifischen Antikörpern führt. Dies ist vor allem für ältere Personen (65+ Jahre) von besonderem Vorteil. Insbesondere sollen auch Hochrisikopatienten, also zum Beispiel Menschen mit malignen Erkrankungen, geimpft werden, und zwar sequenziell, zuerst mit einem adjuvierten Impfstoff und 4 Wochen danach mit einem inaktivierten Impfstoff.

Wie bereits oben erwähnt wird mit der Produktion der Inflenzaimpfstoffe bereits im Frühjahr begonnen, wobei in der Regel detaillierte Daten zu den rezent zirkulierenden Viren vorliegen. Allerdings ist nicht vorhersagbar, welche der 4 Inflenzavirusstämme in der jeweils kommenden Saison dominieren werden (A(H1N1)pdm09, A(H3N2), B/Yamagata oder B/Victoria).

Die seit Jahren eingesetzten 3-fach-Impfstoffe decken die beiden A-Stämme und eine B-Linie ab. Seit letztem Jahr sind 4-fach-Impfstoffe verfügbar, die beide Influenza-B-Linien enthalten, was aus folgendem Grund berechtigte Hoffnung für eine verbesserte Wirkung gibt: In den späten 80iger-Jahren haben sich aus den damals zirkulierenden Influenza-B-Viren durch einen sogenannten genetischen Drift 2 genetische Influenza-B-Linien entwickelt (Yamagata und Victoria), die sich im Laufe der Jahre immer weiter voneinander entfernt haben. Es war also ein Glücksfall, ob die im Impfstoff enthaltene B-Komponente die richtige war oder nicht. Wenn die Komponente nicht entsprochen hat, war noch ausschlaggebend, zu welchem Ausmaß der jeweilige Influenza-B-Stamm zirkulierte. Dies erklärt, warum es Jahre mit nur suboptimaler Wirksamkeit der Inflenzaimpfung gab.

Leider hat die Grippeimpfung in Österreich einen sehr schlechten Ruf, was bewirkt, dass auch die Durchimpfungsrate im medizinischen Personal ausgesprochen niedrig ist. Das liegt zum einen an der oben geschilderten schwankenden Wirksamkeit und zum anderen an der Tatsache, dass zeitgleich gehäuft auch respiratorische Infekte durch andere Viren mit ebenfalls bakterieller Superinfektion auftreten, gegen die die Inflenzaimpfung naturgemäß keinen Schutz bieten kann. Außerdem wird die Impfung unterschiedlich gut vertragen, sodass das subjektive Befinden nach einer Impfung schlechter sein kann. Akquirieren geimpfte Personen respiratorische Infektionen durch andere Viren, so resultiert das dann meist in Aussagen wie „Einmal lasse ich mich impfen, und dann hats mich erwischt“, obwohl diese Kausalität nicht besteht. Ehrlicherweise muss aber auch festgehalten werden, dass die Wirksamkeit eines Impfstoffes im-

mer nur sehr bedingt vorhergesagt werden kann. Die durch das DINÖ gewonnenen Daten (siehe oben) ermöglichen zwar eine rasche Aussage über die Wirksamkeit der für die jeweilige Saison verfügbaren Impfstoffe, allerdings ist es für eine Änderung des Impfstoffes aus produktionstechnischen Gründen dann zu spät.

Seit letztem Jahr gibt es also in Österreich 4fach Impfstoffe, die beide Influenza-B-Linien enthalten. Neben dem tetravalenten Lebendimpfstoff für Kinder stehen auch tetravalente Influenza-Totimpfstoffe zur Verfügung. In Anbetracht der Unmöglichkeit einer verlässlichen Vorhersage, welche der beiden Influenza-B-Viruslinien in der kommenden Saison dominieren wird, bietet ein tetravalenter Impfstoff vor allem für Personen mit erhöhtem Expositionsrisiko (z.B. Menschen mit vielen Personenkontakten, Gesundheitspersonal...) einen breiteren Schutz. Es kann daher mit Überzeugung empfohlen werden, dass sich medizinisches Personal impfen lässt.

### Isolierung

Patienten, die eine Erstversorgungseinrichtung („Notaufnahme“) unter dem klinischen Verdacht der Influenza aufsuchen, müssen von Beginn an so untergebracht werden, dass eine Übertragung auf andere Patienten nicht möglich ist. Partikelfiltrierende Halbmasken „face-filtering piece“, FFP-Masken für Patienten und Personal sind hier als Abschirmung bzw. Schutz geeignet. Bei Exposition gegenüber respiratorischen Symptomen (Hustenstöße) werden dem Personal FFP-2-Masken empfohlen, weil sie chirurgischen Masken in ihrem Partikelrückhaltevermögen deutlich überlegen sind. Letztere sind ja dafür ausgelegt, Bakterien in einem hohen Maß zurückzuhalten, und dienen primär dem Schutz des Patienten während der Operation. Allerdings kann auch in Zusammenhang mit Influenza ein gewisser Schutz erwartet werden, wenn sie eng anliegen und einen modellierbaren Nasenbügel haben. Mit anderen Worten, bei einem Engpass an FFP-Masken ist eine chirurgische Maske besser als keine!

Bei einer großen Anzahl von Erkrankten, kann das Einhalten aller Maßnahmen logistisch eine extreme Herausforderung sein. In diesem Zusammenhang wird daher immer wieder nachgefragt, inwieweit eine Kohortierung von Influenzapatienten möglich ist. Insbesondere interessiert dabei, ob das Zusammenlegen von Patienten mit unterschiedlichen Virusstämmen (theoretisch oder tatsächlich nachgewiesen) zulässig ist. Aus folgenden Gründen kann die Kohortierung ohne Berücksichtigung der verschiedenen Stämme akzeptiert werden:

1. Sämtliche Tests, die üblicherweise vor Ort verfügbar sind, können nicht zwischen Influenza-A-Subtypen bzw. zwischen den beiden Influenza-B-Linien unterscheiden. In der Regel erhält man als labor diagnostisches Ergebnis lediglich die Information Influenza A oder B.

2. Die Anzahl der von der Referenzzentrale beobachteten Doppelinfectionen ist sehr gering, es sind lediglich einige wenige im Jahr. Davon ist der größere Teil eine Doppelinfection mit den beiden Influenza-A-Subtypen, die jedoch ohnehin durch routinemäßige Labordiagnostik nicht unterscheidbar wären.
3. Ein erheblicher Teil der Patienten wird umgehend antiviral therapiert. Unter Tamiflu®-Therapie sinkt die Ausscheidungsmenge an Viren innerhalb von Stunden sehr stark ab, nach 2 Tagen ist keine Ausscheidung mehr zu erwarten.
4. Zu erwähnen ist auch das Phänomen der Virusinterferenzen, wonach das gleichzeitige Angehen mehrerer Virusinfektionen vom Immunsystem unterbunden wird.

### Testverfahren

Erstversorgungseinrichtungen benötigen eine rasche und verlässliche Diagnostik. Als Goldstandard kann hier die PCR genannt werden, die Testdauer automatisierter kommerzieller Tests beträgt in der Regel ca. 50 Minuten. Allerdings ist die PCR teuer und die Geräte vor Ort lassen zeitgleich meist nur eine oder einige wenige Untersuchungen zu. Bei einer hohen Anzahl von gleichzeitig auftretenden Verdachtsfällen wird also Zeit verloren, weil die Untersuchungen aus technischen Gründen nur hintereinander durchgeführt werden können. Schnelltests – üblicherweise auf ELISA-Basis – sind deutlich billiger und benötigen nur die halbe Zeit. Allerdings sind ihre Sensitivität und ihre Spezifität deutlich geringer. In diesem Zusammenhang ist aber vor allem die Testgüte relevant. Während der positive Vorhersagewert (also die Wahrscheinlichkeit, dass ein positives Ergebnis wirklich stimmt) sehr hoch ist, ist der negative Vorhersagewert (wie sicher ein Patient bei negativem Ergebnis nicht infiziert ist) zu unsicher, sodass in der Folge eine PCR zur Klärung durchgeführt werden muss. Je nach Menge der Patienten und vorhandener Ausstattung muss hier individuell ein Algorithmus festgelegt werden. Die CDC empfiehlt ein Stufenvorgehen in diesem Sinn.

### Resümee

Spitäler benötigen Arbeitsanleitungen, um bei Eintreten der Grippewelle entsprechend gerüstet zu sein. Bei Patienten, die nicht aufgenommen werden müssen, kann die Diagnostik klinisch gestellt werden. Bei aufzunehmenden Patienten ist eine Diagnostik anzustreben, wobei die PCR den Schnelltests weitaus überlegen ist. Die Kohortierung von Patienten mit Viren verschiedener Influenzavirus Typen oder Subtypen ist vertretbar. Die Impfung ist dem Spitalspersonal dringend zu empfehlen, durch die Einführung der tetravalenten Impfstoffe ist auch eine deutliche Steigerung der Wirkung zu erwarten.

*Priv.-Doz. Dr. Monika Redlberger-Fritz,  
Zentrum für Virologie  
der Medizinischen Universität Wien,  
und Christoph Aspöck*