Betriebsärztlicher Dienst, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main¹ ■ Medizinische Klinik, Schwerpunkt Infektiologie, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main² ■ Institut für Medizinische Virologie, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main³ ■ Stadtgesundheitsamt Frankfurt am Main⁴

Influenzapandemieplanung: Eine Herausforderung für die Arbeitsmedizin, den öffentlichen Gesundheitsdienst und Unternehmen

Sabine Wicker¹, Petra Dickmann², Holger F. Rabenau³, René Gottschalk⁴

S. Wicker, P. Dickmann, H. F. Rabenau, R. Gottschalk: Influenzapandemieplanung: Eine Herausforderung für die Arbeitsmedizin, den öffentlichen Gesundheitsdienst und Unternehmen. Zbl Arbeitsmed 57 (2007) 202–210

Schlüsselwörter: Influenzapandemieplanung – Pandemiephasen – Vogelgrippe

Zusammenfassung: Unter dem Begriff Pandemie versteht man einen zeitlich begrenzten länderübergreifenden bzw. weltweiten Ausbruch einer Infektionskrankheit. Durch ihre hohe Infektiosität und die leichte Mensch-zu-Mensch-Übertragung führen Grippe-Viren immer wieder zu Pandemien (ca. 3 Pandemien pro Jhd.). Im Gegensatz zur Epidemie ist eine Pandemie nicht örtlich begrenzt. Die Mortalität einer Influenzapandemie ist höher als die der saisonalen Grippewelle und nicht auf die klassischen Risikogruppen beschränkt. Hohe Erkrankungsraten können in allen Altersgruppen vorkommen. Ein Erkrankungsgipfel findet sich häufig bei jungen Erwachsenen.

Die spezifische virologische Charakteristik des Influenzavirus stellt eine große Herausforderung für das Gesundheitswesen dar. Im Prinzip könnte jedes Influenzavirus, das noch nie – oder lange nicht mehr – in der Bevölkerung zirkuliert hat, zum Pandemievirus werden. Ein möglicher Kandidat, neben einigen anderen, scheint jedoch das Influenza A-H5N1-Virus zu sein. Influenzapandemien traten bislang in Abständen von 11 bis 39 Jahren auf; mittlerweile sind mehr als 30 Jahre seit der letzten Pandemie vergangen. Zum jetzigen Zeitpunkt sind die nationalen und internationalen Pandemiepläne mehrheitlich noch nicht vollständig ausgearbeitet. Die Zusammenarbeit zwischen den einzelnen Staaten sollte intensiviert werden, und insbesondere in Deutschland sollte – im Hinblick auf die unterschiedlichen Konzepte der einzelnen Bundesländer – eine einheitliche Regelung angestrebt werden.

Die Folgen einer Pandemie betreffen sowohl den wirtschaftlichen wie auch den sozialen Bereich. Krankenhäuser, niedergelassene Ärzte und öffentlicher Gesundheitsdienst müssen gemeinsame Ablaufpläne entwickeln, um innerhalb kürzester Zeit eine Vielzahl von Erkrankten zu betreuen. Betriebsärzte sollten eine Schnittstelle zwischen Gesundheitsdienst, Unternehmen und behandelnden Ärzten sowie Krankenhäuser darstellen und bereits zum jetzigen Zeitpunkt Konzepte und deren Kommunikation für die von ihnen betreuten Unternehmen entwickeln.

Influenza pandemic planning: A challenge for occupational medicine, the public health service and companies

S. Wicker, P. Dickmann, H. F. Rabenau, R. Gottschalk: Influenza pandemic planning: A challenge for occupational medicine, the public health service and companies. Zbl Arbeitsmed 57 (2007) 202–210

La planification anti-pandémies d'influenza: un défi pour la médecine du travail, les services de santé publique et les entreprises

S. Wicker, P. Dickmann, H. F. Rabenau, R. Gottschalk: La planification anti-pandémies d'influenza: un défi pour la médecine du travail, les services de santé publique et les entreprises. Zbl Arbeitsmed 57 (2007) 202–209

Anschrift der Autoren:

Dr. med. Sabine Wicker [korrespondierende Autorin]
Betriebsärztlicher Dienst ■ Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main ■ Theodor-Stern-Kai 7 ■ 60590 Frankfurt am Main ■ Telefon: +49+69-63014511 ■ Facsimile: +49+69-63016385 ■ E-Mail: Sabine.Wicker@kgu.de

Petra Dickmann
Medizinische Klinik, Schwerpunkt Infektiologie ■ Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main ■ Theodor-Stern-Kai 7 ■ 60590 Frankfurt am Main

Prof. Dr. med. Holger F. Rabenau
Institut für Medizinische Virologie ■ Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt ■ Paul-Ehrlich-Str. 40 ■ 60596 Frankfurt am Main

PD Dr. med. Dr. habil. René Gottschalk
Stadtgesundheitsamt Frankfurt am Main ■ Braubachstr. 18–22 ■ 60311 Frankfurt am Main

Key words: Influenza pandemic planning – Pandemic phases – Bird flu

Summary: The term pandemic refers to an international or worldwide outbreak of an infectious disease which is limited in time. Due to their high infectiousness and easy person-to-person transmission, flu viruses repeatedly lead to pandemics (approx. 3 pandemics per century.). In contrast to an epidemic, a pandemic is not restricted to one area. The mortality of an influenza pandemic is greater than the seasonal flu wave, and is not restricted to the classical risk groups: high rates of infection can occur in all age groups, with peaks frequently occurring amongst young adults.

The specific virological characteristics of the influenza virus represent a great challenge for the health system. In principle, any influenza virus which has never before – or at least not for a long time – circulated within the population can develop into a pandemic virus. One possible candidate amongst others appears to be the influenza virus A-H5N1. Influenza pandemics usually occur at intervals of 11 to 39 years, and 30 years have now passed since the last pandemic. At the moment, the national and international pandemic plans have in most cases not yet been completely worked out. The co-operation between the individual countries should be intensified, and in Germany in particular, efforts should be made – in view of the different concepts of the individual federal states – to arrive at a uniform action plan.

The consequences of a pandemic affect both the economic and the social sphere. Hospitals, practicing doctors and public health services must jointly develop action plans in order to be able to care for large numbers of patients within a very short time. Occupational medical specialists should form a link between health services, companies and doctors and hospitals, and already be developing plans and their communication for the companies under their care.

Mots clé: planification anti-pandémies d'influenza – phases de pandémie – grippe aviaire

Résumé: On entend par le terme pandémie l'irruption d'une maladie infectieuse limitée dans le temps et touchant plusieurs pays voire le monde entier. En raison de leur infectiosité importante et la contagion facilitée d'être humain à être humain, les virus de la grippe continuent souvent à entraîner des pandémies (env. 3 pandémies par siècle.). Contrairement à une épidémie, une pandémie n'est pas limitée localement. La mortalité en cas d'une pandémie d'influenza est plus importante que celle par une vague de grippe saisonnière et ne se limite pas aux seuls groupes à risques classiques : Des taux élevés d'infection peuvent survenir dans tous les groupes d'âge. Souvent, on trouve une pointe d'infection parmi les jeunes adultes.

La caractéristique virologique spécifique du virus d'influenza constitue un grand défi pour le système de santé. En principe, chaque virus d'influenza qui n'a jamais circulé dans la population ou qui a cessé d'y circuler depuis longtemps pourrait se transformer en virus de pandémie. L'un des candidats possible, parmi d'autres, semble cependant être le virus d'influenza A-H5N1. Jusqu'à présent, les pandémies d'influenza survenaient à des intervalles de 11 à 39 ans, entre-temps, plus de 30 ans sont passés depuis la dernière pandémie. À l'heure actuelle, la plupart des plans anti-pandémie nationaux et internationaux n'ont toujours pas été élaborés intégralement. Il convient que la coopération entre les différents états soit intensifiée et notamment en Allemagne il faudrait arriver à une solution uniforme, ceci notamment en vue des concepts variés des différents länder.

Les conséquences d'une pandémie concernent à la fois le domaine économique et le domaine social. Les hôpitaux, les médecins travaillant en cabinet et les services de santé publique doivent mettre au point des plans des processus communs pour suivre un grand nombre de malades dans un laps de temps le plus court. Les médecins des entreprises devraient constituer une interface entre les services de santé, les entreprises et les médecins traitants ainsi que les hôpitaux et élaborer des concepts ainsi que la communication de ceux-ci pour les entreprises suivies par eux, à l'heure actuelle déjà.

1. Einleitung

Infektionserkrankungen sind eine stets vorhandene Bedrohung für die Menschheit (siehe Tabelle 1). Von der ersten Beschreibung der Pocken in Ägypten, der Pest im Mittelalter (*Schwarzer Tod*), der ‚Spanischen Grippe‘ im Jahr 1918, bis hin zu SARS – der ersten Pandemie in diesem Jahrtausend – traten Infektionskrankheiten in einer Art und Weise auf, die eine präzise Vorhersage nicht zuließen (Ludwig et al. 2003). Die letzten Jahre waren keine Ausnahme von dieser Regel. Viele neue

und erneut aufgetretene Infektionen stellen eine Herausforderung sowohl für das öffentliche Gesundheitswesen als auch die infektiologischen Laboratorien dar (Gottschalk & Preiser 2005).

Seit 1997 breitet sich ein für viele Vogelarten gefährliches Influenzavirus (HPAI) vom Subtyp A/H5N1 weltweit aus (siehe Tabelle 1). Dieses Vogelgrippevirus H5N1 ist ein potentieller Kandidat für die nächste Influenzapandemie. In den letzten Jahren gab es eine Reihe von Ereignissen. In Hongkong infizierten sich 1997 insgesamt 18 Menschen

mit Influenzaviren des Subtyps A/H5N1; sechs von ihnen starben.

Seit 2004 kommt es zu einer immer schnelleren Ausbreitung von H5N1. Bis heute (Stand 11. Juli 2007) erkrankten weltweit 318 Menschen an H5N1, 192 starben (*Quelle:* WHO; Laborbestätigte Erkrankungen).

In den Niederlanden kam es im Frühjahr 2003 zu einem Ausbruch der Vogelgrippe des Virusstammes H7N7. Insgesamt 89 Menschen, die berufsbedingt engen Kontakt zu infizierten Tieren hatten, erkrankten. Ein Tierarzt verstarb an

den Folgen der Infektion (Du Ry van Beest Holle et al. 2005).

Tierische Influenzaviren, die noch nicht an den Menschen angepasst sind, können durch Änderungen ihres Erbgutes oder durch den Austausch ganzer Gene mit humanen Influenzaviren die Fähigkeit erlangen, Menschen zu infizieren und v.a. effizient von Mensch zu Mensch übertragen werden. Die Chance, dass sich H5N1 oder andere für den Menschen bislang ungefährliche Subtypen an den Menschen adaptieren, steigt mit der Anzahl der menschlichen Infektionen. Eine gleichzeitige Infektion mit den derzeit zirkulierenden menschlichen Influenzaviren und dem Vogelgrippevirus Influenza A/H5N1 birgt das Risiko einer Neukombination beider Viren und damit das Risiko der Entstehung eines von Mensch-zu-Mensch übertragbaren Virus (Allwinn & Doerr 2005; Beigel et al. 2005).

In der Regel werden Influenzaviren auf aerogenem Weg übertragen („Tröpfcheninfektion“ / Aerosole – Sprechen, Husten oder Niesen). Der größte Teil der infektiösen Viren ist in den beim Niesen entstehenden „großen Tröpfchen“ enthalten, die eine Reichweite von ca. 1,8 m aufweisen. So ist es nicht verwunderlich, dass die meisten Influenza-Ausbrüche in überfüllten, schlecht ventilierten Räumen geschehen. Neben dem aerogenen Übertragungsweg stellen Schmierinfektionen (durch direkten oder indirekt Kontakt – z.B. Händeschütteln, kontaminierte Türklinken u.a.) die wesentlichen Transmissionswege dar. Wenn gleich Influenzaviren allgemein als nicht sehr stabil gelten und durch gängige Desinfektionsmittel effizient zu inaktivieren sind, scheint die Umweltstabilität von H5N1 teilweise stammspezifisch zu sein. So scheint der 1997 Hong Kong H5N1-Stamm weniger stabil als der 2004 Vietnam H5N1-Stamm zu sein (Inaktivierung nach 2 Tagen bei 35°C versus 6 Tagen bei 37°C) (WHO, Hrsg. 2004).

2. Influenzapandemie:

Eine Bedrohung für die öffentliche Gesundheit?

Obwohl die Influenza eine weit verbreitete und normalerweise selbstlimbierende Erkrankung ist, stellt sie eine

Tabelle 1: Zeittafel neu aufgetretener Erreger (Jahr des Erregernachweises)

Table 1: Chronological table of newly occurring pathogens (year of confirmation of pathogen)

Tableau 1: Tableau de l'ordre chronologique des agents pathogènes nouveaux (année de la détection de l'agent)

Jahr	Erreger	Jahr	Erreger
1969	Lassa-Virus	1992	Vibrio cholerae 0139:H7
1977	Ebola-Virus	1993	Sin-Nombre-Virus
1977	Hantavirus	1994	Sabiavirus
1980	Humanes T-Zellleukämie-Virus	1994	Hendra-Virus
1982	Borrelia burgdorferi	1995	Herpes hominis 8 (HHV-8)
1977	Legionella pneumophila	1995	Hepatitis-G-Virus
1983	Human Immundeficiency-Virus	1996	Prionen
1983	Escherichia coli 0157 (EHEC)	1996	Australien Bat Lyssa-Virus
1983	Helicobacter pylori	1997	Influenza A-Virus (H5N1)
1989	Hepatitis-C-Virus	1998	Nipah-Virus
1990	Hepatitis-E-Virus	1999	Influenza A-Virus (H5N9)
1991	Guanarito-Virus	2003	SARS-Coronavirus

der gefährlichsten Infektionen dar. Weltweit kommt es jedes Jahr zu schätzungsweise 3–5 Millionen Erkrankungen und 250.000 – 500.000 Todesfällen (Dushoff et al. 2005). In Deutschland sterben nach Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) jedes Jahr 5.000–10.000 Personen an einer Influenza oder deren Komplikationen. In der Saison 2004/2005 kam es in Deutschland zu einer influenzabedingten Übersterblichkeit von insgesamt 15.000 Menschen. Bemerkenswert in diesem Kontext ist, dass in dieser Saison nur schätzungsweise 16% der deutschen Bevölkerung gegen Influenza geimpft waren (RKI, Hrsg. 2004).

3. Saisonale Grippe, hochpathogene Vogelgrippe (HPAI) und Influenzapandemie – was sind die Unterschiede?

3.1 Saisonale Grippe

Im Gegensatz zu der „pandemischen Influenza“, betrifft die saisonale Influenza üblicherweise nur einen Teil der Bevölkerung. Infolge vorausgegangener Infektionen mit verwandten bzw. ähnlichen Virustypen oder Impfungen weist ein Teil der Menschen eine (Kreuz-) Immunität auf. Der Antigendrift erfordert alljährlich eine Neuzusammensetzung des Influenzaimpfstoffes. Der Impfstoff wird vor Beginn der Influenzasaison gemäß den Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und des

internationalen Überwachungsprogramm hergestellt.

Innerhalb der gemäßigten Zonen zeigt die Influenza einen saisonalen Verlauf mit Erkrankungsgipfeln in den kälteren Monaten. Während einer durchschnittlichen Wintersaison ist die Rate der Influenza-bedingten Todesopfer/-fälle schätzungsweise 0,2% bis 0,35% (CDC 2005/WHO, Hrsg. 2003).

3.2 Hochpathogene Vogelgrippe / Highly Pathogenic Avian Influenza (HPAI)

Die hochpathogene Vogelgrippe (HPAI) oder „Geflügelpest“ ist eine hochansteckende Erkrankung, die hauptsächlich Wasservögel betrifft. Jedoch sind auch alle anderen Vogelarten potentiell gefährdet; vor allen Nutzgeflügel stellt eine Risikopopulation dar (WHO, Hrsg. 2005; Tiensin 2005). Bislang wurde die Übertragbarkeit auf ca. 90 Vogelarten und mehr als 10 Säugetierarten nachgewiesen. Einzelne Infektionen von Säugetieren sind bereits aufgetreten. Beispielsweise starben gefangen gehaltene Tiger und Leoparden an einer Infektion mit dem H5N1-Virus. Dies zeigt, dass das H5N1-Virus Artgrenzen überwinden kann. Im Oktober 2004 infizierten sich Tiger im Sriracha Tiger-Zoo der Chonburi Provinz in Ost-Thailand. Insgesamt 147 der 441 Tiger des Zoos starben oder mussten eingeschläfert wer-

den, um eine mögliche Übertragung auf andere Zootiere zu verhindern. Als Infektionsursache wurde die Verfütterung von infiziertem Geflügel angenommen (Amonsin et al. 2005).

Die in der jüngsten Zeit aufgetretene weite Verbreitung der Vogelgrippe bei Geflügel in Asien erhöht das Risiko, dass das Vogelgrippevirus H5N1 ein möglicher Kandidat für das nächste Pandemievirus sein wird. Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es allerdings noch keine konkreten Hinweise auf die mögliche Übertragung von Mensch zu Mensch. In der Annahme, dass die Bevölkerung von Asien schätzungsweise 2 Milliarde Menschen umfasst, sind die bislang 318 Erkrankungsfälle mit H5N1 weltweit als Raritäten einzustufen (Stand 11. Juli 2007). Dennoch sollten aufgrund der hohen Sterberate von ca. 50% konsequente Schutzmaßnahmen bei der Behandlung von an Vogelgrippe erkrankten bzw. verdächtigten Patienten ergriffen werden (z.B. adäquater Mundschutz FFP2/FFP3, Augenschutz, Handschuhe, etc.).

3.3 Influenzapandemie

Hämagglutinin (HA) und Neuraminidase (NA) sind die entscheidenden Antigene für die Bildung von Antikörpern. Anhand der unterschiedlichen Influenza A-Viren unterscheidet man 16 HA und 9 NA Subtypen, somit sind theoretisch insgesamt 144 Kombinationen möglich.

Im Gegensatz zu dem oben beschriebenen Antigendrift führt der Antigenshift zu einem kompletten neuen Virussubtyp. Bei einer gleichzeitigen Infektion einer Zelle mit den humanen und tierischen Influenzaviren kann ein Austausch (Reassortment) der Gensegmente für das HA und die NA stattfinden. Aufgrund der neuen Antigenstruktur des Virus ist die gesamte Weltbevölkerung immunologisch nicht auf das neue Virus vorbereitet – eine rasche und großflächige Ausbreitung ist die Folge. Darüber hinaus stünde zu Beginn einer Pandemie noch kein Impfstoff zur Verfügung. Die Produktion des Impfstoffes kann erst nach Identifizierung des Pandemievirus erfolgen und würde einige Monate in Anspruch nehmen (WHO, Hrsg. 2003).

Durch eine Influenzapandemie kann es zu außergewöhnlich hohen Erkan-

kungszahlen innerhalb der Bevölkerung kommen. Bei kleineren Pandemien, kann die Todesrate um das 3- oder 4-fache im Vergleich zur saisonalen Grippe ansteigen, wohingegen während großer Pandemien Todesraten von mehr als 10- bis 50-fach möglich wären (Belshe 2005). Zweifellos wird die nächste Influenzapandemie weltweit eine große Herausforderung für das Gesundheitswesen werden. Deswegen hat die WHO alle Mitgliedsstaaten aufgefordert Maßnahmen zu ergreifen, um einen Influenzapandemieplan zu erstellen und diesen unter den einzelnen Ländern abzustimmen.

3.4 Pandemiephaseneinteilung der WHO

Im Jahr 1999 veröffentlichte die WHO den Influenzapandemieplan, „The role of WHO and guidelines for national and regional planning“ (WHO/CDS/CSR/EDC/99.1). Der Plan stellt Hintergrundinformationen dar und beschreibt die einzelnen Ablaufphasen einer möglichen Pandemie, falls es zu einer menschlichen Infektion mit einem neuen humanen Influenzavirussubtyp käme. Darüber hinaus beschreibt der Plan die geforderten Maßnahmen der WHO innerhalb der einzelnen Phasen sowie Leitlinien und Kernpunkte, die von den nationalen Regierungen bedacht werden sollten.

Die WHO unterscheidet in ihrem neuen Pandemieplan (WHO – Mai 2005) zwischen sechs Phasen, die drei verschiedenen pandemischen Perioden zugeordnet sind. Für jede Phase wurde von der WHO eine allgemeine Zielsetzung für den öffentlichen Gesundheitsbereich formuliert (siehe Tabelle 2).

Derzeit befindet man sich in der Warnperiode, Phase 3.

4. Präventive Maßnahmen

Pandemiepläne sind ein sinnvolles Instrument um die Eintrittswahrscheinlichkeit einer Influenzapandemie zu reduzieren und das Schadensausmaß bei Eintritt zu minimieren. In Deutschland wurde der Influenzapandemieplan der WHO vom Robert Koch-Institut entsprechend den nationalen Gegebenheiten (Zusammenarbeit Bund / Länder) angepasst. Jedes Bundesland ist gehal-

ten, den Pandemieplan entsprechend praktisch umzusetzen. Dabei ist es besonders wichtig, die beteiligten Gruppen (Ärzte, Krankenhäuser, Öffentlicher Gesundheitsdienst) und die Bevölkerung schon im Vorhinein über die Ziele, die Maßnahmen und die länderspezifischen Abweichungen zu informieren.

Der Influenzapandemieplan orientiert sich an den drei von der WHO definierten pandemischen Perioden. Die Empfehlungen und Maßnahmen der Pandemiestrategie sind abhängig von der Phaseneinteilung. Innerhalb der interpandemischen Periode sollten die Vorbereitungen auf eine Influenzapandemie auf globaler, regionaler, nationaler und auf subnationaler Ebene vorangetrieben werden. Dieser Punkt des Pandemieplanes kann als weitestgehend erfüllt betrachtet werden, da in den meisten Staaten zumindest vorläufige Pläne existieren. Bestrebungen, das Risiko einer Übertragung auf den Menschen zu minimieren, und die Aufdeckung und Meldung von möglichen Übertragungen wurden entsprechend berücksichtigt (WHO Mai 2005).

4.1 Pandemie Warnperiode: Frühes Entdecken menschlicher Fälle

Der entscheidende Punkt in der pandemischen Warnperiode ist der frühe Nachweis und die virologische Bestätigung der ersten menschlichen Fälle sowie die schnelle Charakterisierung neuer Virussubtypen. In der Phase 4 des WHO Influenzapandemieplans werden alle menschlichen Fälle von Laboratorien, die der WHO angeschlossen sind, überwacht. Gemäß dem Pandemieplan sind in den frühen Phasen der Pandemie die lokalen mikrobiologischen Labore für die Testung verantwortlich. Alle Länder müssen sicherstellen, dass genügend Laborkapazitäten vorhanden sind, um innerhalb eines engen Zeitfensters eine Virusspezifisierung zu erreichen. Dies ist von entscheidender Bedeutung, um Zeit für vorbereitende Maßnahmen einschließlich der Entwicklung eines Impfstoffes zu gewinnen. Während einer laufenden Pandemie („Pandemische Phase“ gemäß des WHO Pandemieplans), ist die Laborbestätigung von verdächtigten Fällen von ge-

Tabelle 2: Phaseneinteilung der WHO für Pandemien

^a Die Unterscheidung zwischen Phase 1 und Phase 2 basiert auf dem Risiko menschlicher Infektionen oder Erkrankungen durch beim Tier zirkulierende Subtypen/Stämme. Verschiedene Faktoren und deren relative Bedeutung gehen entsprechend dem wissenschaftlichen Erkenntnisstand in die Unterscheidung ein. Dies kann folgende Faktoren umfassen: Die Pathogenität beim Tier und beim Menschen; das Auftreten bei Haus- oder Nutztieren oder nur bei Wildtieren; ob das Virus enzoonotisch oder epizoonotisch, lokalisiert oder weit verbreitet auftritt; Informationen aus der Analyse des viralen Genoms und/oder weitere wissenschaftliche Informationen.

^b Die Unterscheidung zwischen Phase 3, Phase 4 und Phase 5 basiert auf der Einschätzung des Pandemierisikos. Verschiedene Faktoren und ihre relative Bedeutung entsprechend des wissenschaftlichen Erkenntnisstandes können hierbei berücksichtigt werden. Dies kann folgende Faktoren umfassen: Übertragungsrate; geographische Lokalisation und Ausbreitung; Schwere der Erkrankungen; der Nachweis von Genen humaner Subtypen/Stämme (wenn das Virus von einem aviären Stamm stammt); andere Informationen aus der Analyse des viralen Genoms und/oder weitere wissenschaftliche Informationen.

Table 2: WHO phase classification of pandemics

^a Phase 1 and Phase 2 is based on the risk of human infections or illnesses caused by sub-types/strains circulating amongst animals. This distinction includes various factors and their relative significance, depending on the level of scientific knowledge. These can include the following factors:

Phasen nach WHO*	Ziel in der Pandemiestrategie
Interpandemische Periode	
Phase 1	
Kein Nachweis neuer Influenzavirus-Subtypen beim Menschen. Ein Subtyp, der zu einem früheren Zeitpunkt Infektionen beim Menschen verursacht hatte, zirkuliert möglicherweise bei Tieren. Das Risiko ^a menschlicher Infektionen wird niedrig eingestuft.	Die Vorbereitungen auf eine Influenza-Pandemie sollten global, regional, national und auf subnationaler Ebene vorangetrieben werden.
Phase 2	
Kein Nachweis neuer Influenza-Subtypen bei Menschen. Zirkulierende Influenzaviren bei Tieren stellen ein erhebliches Risiko ^a für Erkrankungen beim Menschen dar.	Das Risiko einer Übertragung auf Menschen sollte minimiert werden; mögliche Übertragungen sollten schnell aufgedeckt und gemeldet werden.
Pandemische Warnperiode	
Phase 3	
Menschliche Infektion(en) mit einem neuen Subtyp, aber keine Ausbreitung von Mensch zu Mensch oder nur in extrem seltenen Fällen bei engem Kontakt ^b .	Eine schnelle Charakterisierung neuer Virus-Subtypen wie auch der frühe Nachweis, die Meldung und Reaktion auf weitere Fälle sollten sichergestellt sein.
Phase 4	
Kleine(s) Cluster mit begrenzter Übertragung von Mensch zu Mensch. Die räumliche Ausbreitung ist noch sehr begrenzt, so dass von einer unvollständigen Anpassung des Virus an den Menschen ausgegangen werden kann ^b .	Das neue Virus sollte innerhalb eines umschriebenen Herdes eingedämmt werden, oder seine Ausbreitung sollte verzögert werden, um Zeit für vorbereitende Maßnahmen einschließlich der Entwicklung von Impfstoffen zu gewinnen.
Phase 5	
Große(s) Cluster, die Ausbreitung von Mensch zu Mensch ist jedoch weiter lokalisiert; es muss davon ausgegangen werden, dass das Virus besser an den Menschen angepasst ist, (möglicherweise) jedoch nicht optimal übertragbar ist (erhebliches Risiko einer Pandemie ^b).	Die Bemühungen, die Verbreitung des Virus einzudämmen oder zu verlangsamen, sollten maximiert werden, um eine Pandemie möglichst zu verhindern bzw. um Zeit für vorbereitende Maßnahmen zu gewinnen.
Pandemische Phase	
Phase 6	
Zunehmende und anhaltende Übertragung in der Allgemeinbevölkerung. In Phase 6 wird weiter unterschieden, ob 1) ein Land noch nicht betroffen ist, 2) ein Land betroffen ist oder enge Handels- oder Reisebeziehungen mit einem betroffenen Land hat, 3) die Aktivität zurückgegangen ist, oder es sich um 4) eine zweite Pandemiewelle handelt.	Minimierung der Auswirkungen der Pandemie.

the pathogenicity in animals and humans; the occurrence amongst pets or domesticated animals, or amongst wild animals only; whether the virus occurs enzo-onotically or epizo-onotically, localised or widespread; information from the analysis of the viral genome and/or further scientific information.

^b The difference between Phase 3, Phase 4 and Phase 5 is based on the estimation of the pandemic risk. Various factors and their relative significance can be taken into account here, depending on the level of scientific knowledge. These can include the following factors: the transmission rate; geographic localisation and spread; severity of illnesses; the confirmation of genes of human sub-types/strains (if the virus originates from an avian strain); other information from the analysis of the viral genome and/or further scientific information.

Tableau 2: Division des phases par l'OMS des pandémies

^a La différenciation entre la phase 1 et la phase 2 est basée sur le risque d'infections chez l'homme ou de maladies provoquées par les sous-types / souches circulant chez l'animal. La décision est prise en fonction de différents facteurs et leur importance relative, conformément au niveau des connaissances scientifiques. Ceci peut englober les facteurs suivants: la pathogénicité chez l'animal et chez l'homme; la survenance chez les animaux domestiques ou productifs ou seulement chez les animaux sauvages; la question de savoir si le virus apparaît de manière enzoonotique ou épizoonotique, locale ou largement répandue; les informations issues de l'analyse du génome viral et / ou d'autres informations scientifiques.

^b La différenciation entre la phase 3, la phase 4 et la phase 5 est basée sur l'évaluation du risque de pandémie. Ici, on peut prendre en compte différents facteur et leur importance relative conformément au niveau des connaissances scientifiques. Ceci peut englober les facteurs suivants: le taux de transmission; la localisation et la propagation géographiques; la gravité de la maladie; la détection prouvée de gènes de sous-types / souches humains (lorsque le virus est originaire d'une souche aviaire); d'autres informations établies par l'analyse du génome viral et / ou d'autres informations scientifiques.

Abbildung 1: Inkubationszeit und Infektiosität – Interventionsmöglichkeiten des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Gottschalk 2005; modifiziert nach Anderson et al. 2004)

Figure 1: Incubation time and infectiousness – Intervention possibilities of the public health service (Gottschalk 2005; modified according to Anderson et al. 2004)

Illustration 1: Durée d'incubation et infectiosité – possibilités d'intervention du service de santé publique (Gottschalk 2005; modifié selon Anderson et al. 2004)

ringerer Bedeutung als die klinische und epidemiologische Erfassung gemäß der Falldefinition der WHO und des RKI.

4.2 Pandemische Phase:

Allgemeine Empfehlungen

Das Management hoch infektiöser Erkrankungen erfordert die Implementierung suffizienter Maßnahmen und Strukturen um die Verbreitung der Infektionserkrankung einzudämmen und die Behandlung der Erkrankten zu gewährleisten. Die Zusammenarbeit zwischen niedergelassenen Ärzten, Krankenhäusern und Arbeitsmedizinern in Forschung und Praxis sollte verbindlich geregelt werden. Ein Kernpunkt ist die Entscheidung, ob eine stationäre Aufnahme des Erkrankten erforderlich ist. Es sollen nur Patienten, die einer intensiven medizinischen Betreuung bedürfen, in Krankenhäuser eingewiesen werden. Alle anderen Influenzapatienten sollten durch niedergelassene Ärzte versorgt werden. Hierfür müssen entsprechende Budgets und Mittel vorhanden sein. Die Frage des Fallkostenpauschal-System muss daher in diesem Kontext erneut überdacht werden und an die Gegebenheiten einer pandemischen Erkrankung angepasst werden.

Die Zusammenarbeit mit Arbeitsmedizinern ist in der Prävention einer pandemischen Infektionserkrankung von

entscheidender Bedeutung. Je nach Tätigkeit ergibt sich für die Arbeitnehmer ein unterschiedlich hohes Infektionsrisiko (U.S. Department of Labor 2007). Beschäftigte im Gesundheitswesen stellten beispielsweise im Jahr 2003 circa 21% der SARS-Patienten, in einigen Ländern wie Kanada und Singapur waren es über 40% (Lenz et al. 2005).

Das Expositionsrisiko lässt sich wie folgt differenzieren:

A) Sehr hohes Expositionsrisiko:

- Beschäftigte im Gesundheitswesen (z.B. Ärzte, Pflegepersonal, Zahnärzte), die Tätigkeiten ausüben, bei der es zu Aerosolbildung kommen kann (z.B. Bronchoskopie),
- Beschäftigte im Gesundheitswesen (z.B. Laborpersonal), die Proben von an Influenza erkrankten bzw. verdächtigen Patienten entnehmen und bearbeiten.

B) Hohes Expositionsrisiko:

- Beschäftigte im Gesundheitswesen, die an Influenza erkrankte bzw. verdächtige Patienten betreuen,
- Personal des Krankentransport- und Rettungsdienstes, die Influenzapatienten transportieren,
- Mitarbeiter aus der Pathologie, die Autopsien von Influenzapatienten durchführen.

C) Mittleres Expositionsrisiko:

- Beschäftigte mit Publikumsverkehr

D) Geringes Expositionsrisiko:

- Beschäftigte ohne Publikumsverkehr

Krankheits- und präventionsbedingt wird die Anzahl der Arbeitnehmerinnen und Arbeitnehmer innerhalb eines Unternehmens reduziert sein. Dazu sollte bereits vorab ein entsprechender Ablaufplan erstellt werden, der im Falle einer Pandemie die Aufrechterhaltung des Kerngeschäftes gewährleistet. Abhängig vom Ausmaß der Pandemie sollte das Tragen von Mundschutz/Atemschutz empfohlen werden, um einerseits das Infektionsrisiko zu minimieren und andererseits die Ausbreitung des Virus zu verhindern. Es ist zu überlegen, ob die Unternehmen entsprechende Kontingente von Schutzmasken anschaffen. Auch physikalische Barrieren, die den direkten (Kunden)Personenkontakt reduzieren (z.B. Plexiglaswände) können als geeignete präventive Maßnahmen sinnvoll sein. Ausschlaggebend sind die Größe des Unternehmens, die Art des Kunden- und Mitarbeiterkontaktes sowie die Möglichkeit der Einrichtung von Heimarbeitsplätzen etc. Für Mitarbeiter des Gesundheitswesens müssen notwendige Persönliche Schutzausrüstungen (PSA) in ausreichender Stückzahl für mehrere Wochen vorhanden sein.

5. Ist Quarantäne sinnvoll?

Quarantäne erfordert Separation und medizinische Überwachung. Das Hauptziel einer Quarantäne ist Prävention – oder im Falle einer laufenden Pandemie – die Vermeidung der Verbreitung einer hochansteckenden Erkrankung. Die Quarantäne ist eine der effektivsten Maßnahmen des öffentlichen Gesundheitsdienstes, ihre Wirksamkeit und Effi-

zienz ist in früheren Zeiten bewiesen worden, z.B. bei Cholera, Typhus, Pocken und aktuell bei dem Ausbruch von SARS (Diamond 2003; Twu et al. 2003; Gottschalk 2005; Lenz et al. 2005).

Um eine effektive Quarantäne sicherzustellen, ist ein gut ausgebildeter und erfahrener öffentlicher Gesundheitsdienst erforderlich, um

- zügig Quarantäneeinrichtungen einzurichten, sobald eine entsprechende Symptomatik auffällt,
- Überwachung der Kontaktpersonen, um Fieber und influenzatypische Symptome festzustellen,
- Identifizierung und engmaschige Kontrolle von Hochrisikokontakten,
- Einschränkung von Reiseaktivitäten und Außenkontakten anzuordnen und zu überwachen.

Quarantäne führt zu weitreichenden Einschränkungen der im Grundgesetz verbrieften Grundrechte. Dies kann beträchtliche soziale und ökonomische Auswirkungen nach sich ziehen. Die Legitimation einer solchen Maßnahme muss gewissenhaft gegenüber ihrer Wirksamkeit abgewogen werden. Da mit Influenzaviren Infizierte bis zu 24 Stunden vor dem Auftreten erster Krankheitssymptome infektiös sein können, ist eine Quarantäne u.U. sogar kontraproduktiv (vgl. Abbildung 1).

Die Kapazität der Quarantäneeinrichtungen würde aufgrund der exponentiell ansteigenden Fallzahlen schnell überschritten werden. Deswegen wird kein Land in der Lage sein, eine adäquate Anzahl von Quarantäneplätzen bereitzustellen. Häusliche Quarantäne bedingt geringere soziale Einschränkungen und ist leichter zu gewährleisten. Aus infektiologischer Sicht kann häusliche Quarantäne die Nachteile der öffentlichen Isolationseinrichtungen kompensieren. Die Effektivität jeglicher Quarantänemaßnahmen hängt von der stringenten Unterbrechung der Virusübertragung ab. Diese Maßnahmen müssen engmaschig von medizinischem Personal überprüft werden. Dies ist jedoch sowohl in öffentlichen Quarantäneeinrichtungen als auch im Rahmen der häuslichen Quarantäne nur schwer zu bewerkstelligen. Um die Ausbreitung einer Influenzapandemie zu verlangsamen, sind

Quarantäne-Maßnahmen daher allenfalls in der frühen Phase 5 mäßig effektiv (Gottschalk 2005).

6. Erforderliche Maßnahmen für Ambulanzen und Polikliniken

Stellt sich ein Patient mit Fieber und Symptomen der unteren Atemwege, z.B. Husten, Atemnot oder anderen schwerwiegenden Symptomen – beispielsweise Diarrhö – vor, sollte eine Reiseanamnese erhoben werden. Falls der Patient in den letzten sieben Tagen in einem Gebiet mit bestätigter Vogelgrippe (A/H5N1) gewesen ist und dort Kontakt mit Vögeln, namentlich Geflügel hatte, sollte eine A/H5N1-Infektion in Betracht gezogen werden.

6.1 Falldefinition Vogelgrippe, aviäre Influenza

Gemäß den Empfehlungen des Robert Koch-Instituts ist bei der aviären Influenza auf folgende Symptomatik zu achten:

Klinisches Bild: Erkrankungen mit Vorliegen *aller* drei nachgenannter Kriterien:

- Fieber (Temperatur $>38^{\circ}\text{C}$),
 - Akuter Krankheitsbeginn,
 - Husten oder Dyspnoe
- oder Tod durch unklare respiratorische Erkrankung.

Diese Falldefinition setzt eine epidemiologische Exposition, definiert als mindestens eine der drei folgenden Expositionen innerhalb von 7 Tagen vor Erkrankungsbeginn voraus:

- *Menschlicher Kontakt:* Direkter Kontakt mit einem menschlichen wahrscheinlichen oder bestätigten Fall (ungeachtet der Tatsache, ob adäquate Schutzkleidung getragen wurde) z.B. Pflege, körperliche Untersuchung, gemeinsame Wohnung oder direkter Kontakt mit Atemwegssekreten oder Körperflüssigkeiten eines Patienten.
- *Laborexposition:* Tätigkeit in einem Labor, in dem Proben auf H5N1 getestet werden.
- *Kontakt mit Tieren oder deren Ausscheidungen:* Aufenthalt in einem Gebiet mit laborbestätigter H5N1 bei Tieren und dort:
 1. direkter Kontakt mit erkranktem oder totem Tier mit möglicher

H5N1-Infektion gemäß den Angaben des Friedrich-Loeffler-Instituts.

oder

2. Aufenthalt auf einem Grundstück, auf dem innerhalb der letzten 6 Wochen infiziertes oder infektiönsverdächtiges Geflügel gehalten wurde.

Cave: Eine Übertragung des aviären Influenzavirus kann auch über kontaminierte Kleidungsstücke oder Gegenstände erfolgen.

Obwohl eine direkte Mensch-zu-Mensch-Übertragung zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht bewiesen wurde (Stand Juli 2007), sind die Konsequenzen einer Ansteckung schwerwiegend. Vereinzelte Cluster in Sumatra (Indonesien) legen die Vermutung nahe, dass die Mensch-zu-Mensch-Übertragung ggf. auch genetisch prädisponiert sein könnte. Um eine mögliche Tröpfcheninfektion bei einem Verdachtsfall mit H5N1 zu vermeiden, ist die Benutzung von FFP3-Masken und anderen Sicherheitsvorkehrungen dringend geboten.

Bei Risikopatienten (Kinder, alte Menschen) sowie immunsupprimierten Patienten (Krebspatienten, HIV-Patienten) sind stringente Therapierichtlinien erforderlich. Schwere der Grunderkrankung, Alter, Begleiterkrankungen der betroffenen Patienten und mögliche Folgekrankheiten müssen in Betracht gezogen werden und erfordern häufig eine weitergehende Behandlung.

7. Kontrolle des Reiseverkehrs (Ein-/Ausreisescreeing)

An Influenza erkrankte Passagiere können asymptomatisch, gleichwohl infektiös sein. Deswegen sind Maßnahmen des Ein- und Ausreisescreeing (z.B. Temperaturmessungen, Erhebung des Gesundheitsstatus) nur von begrenzter Wirksamkeit und Effizienz, wie man während der SARS-Pandemie beobachten konnte (Gottschalk 2005). Darüber hinaus zeigen die Erfahrungen mit SARS und der Tsunami-Katastrophe im Dezember 2004, dass die Passagiere in solchen Situationen alles tun, um nach Hause zu gelangen. Das bedeutet auch, dass unter Umständen bereits bestehende manifeste Symptome verborgen und verheimlicht werden.

Ein kranker Flugreisender, der sich noch im Abflugbereich befindet und verdächtige Symptome aufweist, darf den Flug nicht antreten. Das Flughafenpersonal sollte geschult werden, verdächtige Symptome zu bemerken und zielführend und angemessen handeln zu können. An Bord eines Flugzeuges sollte ein kranker Passagier durch das Kabinenpersonal umgehend isoliert werden (Moser et al. 1979).

Allgemeine Hygienemaßnahmen, wie Reinigung (insbesondere der Toiletten sowie Waschräume, Restaurants und öffentliche Bereiche) sind unentbehrlich, um eine Keimreduktion zu erreichen. Das gesamte Personal sollte entsprechend unterwiesen werden, um eine etwaige Ausbreitung von ansteckenden Erkrankungen zu verhindern.

8. Informationen für den öffentlichen Verkehr

Die Informationen für den Reise- und öffentlichen Nahverkehr sollten aktuell, praktikabel sowie angemessen sein und keine übertriebenen Ängste hervorrufen. Die Informationen müssen zuverlässig und für alle Bevölkerungsgruppen leicht zugänglich sein.

Allgemeine hygienische Maßnahmen sind von äußerster Wichtigkeit und sollten mit der nötigen Transparenz der Bevölkerung erläutert werden. In diesem Kontext sollte stets auf die Verantwortung eines jeden Einzelnen hingewiesen werden. Personen, die in oder aus betroffenen Gebieten reisen, müssen auf das

mögliche Übertragungsrisiko für sich selbst aber auch ihrer Mitmenschen hingewiesen werden.

9. Persönliche Schutzausrüstung (PSA)

Medizinisches Personal, das Patienten behandelt, die an einer pandemischen Influenza oder einer hochpathogenen Vogelgrippeinfektion erkrankt oder infektionsverdächtig sind, müssen adäquate persönliche Schutzausrüstungen benutzen z.B. Schutzkleidung, Schutzhandschuhe, Schutzbrillen, FFP3-Atemmasken.

Eine Studie aus Hongkong zeigte, dass die Benutzung von Atemmasken innerhalb der Allgemeinbevölkerung in doppelter Hinsicht effektiv sein kann: Einerseits wurde die Verbreitung des SARS-Virus durch infizierte Personen unterbunden und andererseits wurde die Übertragung auf noch nicht infizierte Personen reduziert. Das Tragen von Atemmasken – selbst einfacher OP-Masken – ist eine effektive Maßnahme, um eine Ansteckung zu verhindern (Lo 2003; Lenz et al. 2005). Die Virusübertragung kann zwar nicht vollständig unterbunden werden, der Pandemiekurvenverlauf jedoch nachhaltig verbessert werden. Insbesondere die Kapazität der praktischen Ärzte und der Krankenhäuser wird sich dadurch erhöhen. Neben der antiviralen Prophylaxe sind hygienische Maßnahmen der einzig zuverlässige Weg, um eine Infektionsausbreitung zu verhindern.

10. Antivirale Arzneimittel

Bei Erkrankungen durch die saisonale Grippe, ist eine symptomatische Therapie meist ausreichend. Bei Risikopatienten und bei schweren Krankheitsverläufen kann eine antivirale Therapie indiziert sein. Zur antiviralen Therapie stehen einerseits die Ionenkanal-Inhibitoren Amantadin (Infectoflu®) und Rimantadin (nicht in Deutschland zugelassen) sowie die Neuramidase-Hemmer Oseltamivir (Tamiflu®) und Zanamivir (Relenza®) zur Verfügung. Die Wirkungen der Ionenkanal-Blocker zur Therapie und Prophylaxe der Influenza sind allerdings gering, so dass sie kaum noch Anwendung finden, da zusätzlich noch weitreichende Resistenzen bekannt sind. Der Stellenwert von Neuramidase-Hemmern in der Begrenzung einer Influenzapandemie ist unklar (Dolin 2005). Im Gegensatz zu den gewissen therapeutischen Erfolgen bei der Behandlung schwerwiegender Fälle der saisonalen Grippe bei sehr frühzeitiger Anwendung wird die prophylaktische Anwendung im Rahmen einer Pandemie kontrovers diskutiert (Dolin 2005; Moscona 2005).

Zur Prophylaxe müssten die Neuramidase-Hemmer während der gesamten Pandemiephase verabreicht werden, wofür keine Zulassung besteht (längste zugelassene Verabreichung: 42 Tage). Da auch das Nebenwirkungsprofil und die Resistenzlage nicht vollständig geklärt sind, ist ein breiter prophylaktischer Einsatz dieser Präparate derzeit nicht zu

empfehlen. Für Mitarbeiter mit einer arbeitsbedingten Exposition (z.B. Mitarbeiter im Gesundheitswesen mit Kontakt zu bestätigten oder verdächtigen Influenzafällen, sowie Tierärzte bei Kontakt mit bestätigten oder verdächtigen Vogelgrippefällen) kann eine antivirale Prophylaxe in Erwägung gezogen werden.

Als prophylaktische Dosis sollten Erwachsene täglich 75 mg für mindestens 10 Tage einnehmen. Bei bekannten Nierenfunktionsstörungen, muss die Dosis um 50% reduziert werden, falls die Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min liegt.

Der Behandlungserfolg ist davon abhängig, wie schnell mit der antiviralen Therapie begonnen wird. Der Zeitrahmen von maximal 48 Stunden ist relativ eng, doch je später mit der Therapie begonnen wird, desto geringer ist die Wirksamkeit (Aoki et al. 2003).

Der Schwerpunkt der Influenzaprävention sollte im Hinblick auf die ungünstige Kosten-Nutzen-Rechnung und die bisher unzureichende Bevorratung der antiviralen Medikamente in allgemeinen hygienischen Maßnahmen und dem Tragen von Atemmasken liegen. Besonders wichtig ist es, die präventiven Vorkehrungen und die konkreten Maßnahmen frühzeitig und transparent allen involvierten Gruppen und der allgemeine Bevölkerung zu kommunizieren. Die Integration dieser Risikokommunikation ist wichtiger präventiver Schritt bei der Bekämpfung von Infektionskrankheiten.

11. Literatur

Allwinn R, Doerr HW (2005) Wie gefährlich ist die Vogelgrippe für den Menschen? *Med Klin* 100: 710–713

Amonsin A, Payungporn S, Theamboonlers A, Thanawongnuwech R, Suradhat S, Pariyothorn N, Tantilertcharoen R, Damrongwantanapokin S, Buranathai C, Chaisingh A, Songserm T, Poovorawan Y (2006) Genetic characterization of H5N1 influenza A viruses isolated from zoo tigers in Thailand. *Virology* 344: 480–491

Anderson RM, Fraser C, Ghani AC, Donnell CA, Riley S, Ferguson NM, Leung GM, Lam TH, Hedley AJ (2004) Epidemiology, transmission dynamics and control of SARS: the 2002–2003 epidemic. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 359 (1447):1091–1105 – ladbar unter: <http://www.journals.royalsoc.ac.uk/media/92xd8tguyq2xrnatmtfg/contributions/x/5/4/8/x548y4tcmwyewu7ra.pdf>

Aoki FY, Macleod MD, Paggiaro P, Carewicz O, El Sawy A, Wat C, Griffiths M, Waalberg E, Ward P; IMPACT Study Group (2003) Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. *J Antimicrob Chemother* 51: 123–129

Beigel JH, Farrar J, Han AM; Hayden FG, Hyer R, de Jong MD, Lochindarat S, Nguyen TK, Nguyen TH, Tran TH, Nicoll A, Touch S, Yuen KY, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Md, USA, Collective Name: Writing Committee of the World Health Organization (WHO) (2005) Consultation on Human Influenza A/H5. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 29; 353 (13): 1374–1385

Belshe RB (2005) The origins of pandemic influenza – lessons from the 1918 virus. *N Engl J Med* 24; 353(21): 2209–2211

CDC Clinical Description and Diagnosis July 13, 2005 – ladbar unter: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/>

Diamond B (2003) Related Articles, Links SARS spreads new outlook on quarantine models. *Nat Med* 9: 1441

Dolin R (2005) Influenza — Interpandemic as well as pandemic disease. *N Engl J Med* 353: 2535–2537

Du Ry van Beest Holle M, Meijer A, Koopmans M, de Jager C (2005) Human-to-human transmission of avian influenza A/H7N7, The Netherlands. *Euro Surveill* 10(12)

Dushoff J, Plotkin JB, Viboud C, Earn DJ, Simonsen L (2005) Mortality due to influenza in the United States – An annualized regression approach using multiple-cause mortality data. *Am J Epidemiol* 163:181–187

Gottschalk R (2005) Neue und hochinfektiöse Krankheitserreger. Seuchenschutz durch den Öffentlichen Gesundheitsdienst am Beispiel SARS. Hrsg.: Akademie für öffentliches Gesundheitswesen in Düsseldorf – Schriftenreihe der Akademie Bd. 23 ISBN 3–9807313–5–9

Gottschalk R, Preiser W (2005) Bioterrorism: is it a real threat? *Med Microbiol Immunol* 194:109–114

Lenz M, Groneberg DA, Schäcke G (2005) Schweres akutes respiratorisches Syndrom –SARS- in der Arbeits- und Umweltmedizin. *Zbl Arbeitsmed* 55: 254–262

Lo JY (2005) Respiratory Infections during SARS Outbreak, Hong Kong, 2003. *Emerg Infect Dis* (11): 1738–1741

Ludwig B, Kraus FB, Allwinn R, Doerr HW, Preiser W (2003) Viral zoonoses – a threat under control? *Review Intervirology* 46: 71–78

Moscona A (2005) Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med* 353: 1363–1373

Moser MR, Bender TR, Margolis HS, Noble GR, Kendal AP, Ritter DG (1979) An outbreak of influenza aboard a commercial airliner. *Am J Epidemiol* 110(1): 1–6

RKI Influenza Fact sheet 01.07.2004 – ladbar unter: http://www.rki.de/cln_006/nn_387378/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Mbl_Influenza.html

Schroder KT (2005) Influenzapandemieplan Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 48(3): 257–258. ladbar unter: http://www.rki.de/cln_039/nn_387378/DE/Content/InfAZ/I/Influenza/Influenzapandemieplan.html

Tiensin T (2005) Highly Pathogenic Avian Influenza H5N1, Thailand, 2004. *Emerg Infect Dis* (11): 1664–1672

Twu SJ, Chen TJ, Chen CJ, Olsen SJ, Lee LT, Fisk T, Hsu KH, Chang SC, Chen KT, Chiang IH, Wu YC, Wu JS, Dowell SF (2003) Control measures for severe acute respiratory syndrome (SARS) in Taiwan. *Emerg Infect Dis* 9: 718–720

The World Health Organization Global Influenza Program Surveillance Network 2005 Evolution of H5N1 Avian Influenza Viruses in Asia. *Emerg Infect Dis*. 2005 11(10): 1515–1521

U.S. Department of Labor (2007) Guidance on Preparing Workplaces for an Influenza Pandemic. OSHA 3327–02N 2007. ladbar unter: <http://www.osha.gov/Publications/OSHA3327pandemic.pdf>

WHO global influenza preparedness plan May 2005; ladbar unter: http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_5.pdf

WHO Influenza Fact sheet N°211 Revised March 2003 – ladbar unter: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/print.html>

WHO 1977 Guide to hygiene and sanitation in aviation – ladbar unter: <http://www.who.int/csr/ihr/guide.pdf>

11.1 Internet-Verbindungen

■ <http://www.fda.gov/>

■ <http://www.fda.gov/oc/opacom/hot-topics/flu.html>

■ <http://www.cdc.gov/>

■ <http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/>

■ <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/index.htm>

■ <http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/>

■ <http://www.who.int/>

■ <http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/>

■ [WHO_CDS_CSR_GIP_2005_5.pdf](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/print.html)

■ <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/print.html>

■ <http://www.who.int/csr/ihr/guide.pdf>

■ <http://www.rki.de/>

■ <http://www.rki.de/>

■ [cln_039/nn_387378/DE/Content/InfAZ/I/Influenza/Influenzapandemieplan.html](http://www.rki.de/cln_039/nn_387378/DE/Content/InfAZ/I/Influenza/Influenzapandemieplan.html)

■ <http://www.rki.de/>

■ [cln_006/nn_387378/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Mbl_Influenza.html](http://www.rki.de/cln_006/nn_387378/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Mbl_Influenza.html)

■ <http://www.journals.royalsoc.ac.uk/media/92xd8tguyq2xrnatmtfg/contributions/x/5/4/8/x548y4tcmwyewu7ra.pdf>

■ http://www.pulsus.com/Paeds/05_06/fori_ed.htm