

Pneumologie 2019 · 16:215–231  
<https://doi.org/10.1007/s10405-019-0257-3>  
 Online publiziert: 14. Juni 2019  
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2019

Redaktion  
 T. Welte, Hannover



Tobias Welte

Klinik für Pneumologie und Deutsches Zentrum für Lungenforschung, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

# Influenza – jeder kennt die „Grippe“ und doch wird sie immer noch unterschätzt

## Einleitung

In einer kürzlich publizierten Arbeit des European Centers of Disease Control (CDC) wurde noch einmal eindrucksvoll gezeigt, dass keine Infektionskrankheit weltweit für so viele Krankheits- und Todesfälle verantwortlich ist, wie die Influenza ([1]; **Abb. 1**). Das wohl berühmteste Beispiel einer Influenzapandemie war die spanische Grippe in den Jahren 1918/19 [2], die mehr Todesfälle nach sich zog als der gesamte 1. Weltkrieg. Beispiele für Influenzapandemien in den letzten fünfzig Jahren finden sich in **Tab. 1**.

Influenza gehört zur Gruppe der Orthomyxoviren. Grundsätzlich sind drei humanpathogene Influenzagruppen bekannt, die als Influenza A, B und C bezeichnet werden, wobei der C-Gruppe klinisch keine wesentliche Bedeutung zukommt. Ob das in den letzten Jahren in Schweinen entdeckte Influenza-D-Virus auf den Menschen übertragen werden kann, ist nicht abschließend geklärt, grundsätzlich hat es jedoch das Potenzial dazu [3].

Die Einteilung der Influenza A in Subgruppen erfolgt anhand zweier wesentlicher Pathogenitätsmechanismen, der des Hämagglutinins (H) und der Neuraminidase (N). Bisher sind 18-H-Antigene (H1 bis H18) und 11-N-Antigene (N1 bis N11) bekannt, von denen die wenigsten humanpathogen sind. Die beiden in den letzten Jahrzehnten wesentlichen Influenzavarianten waren H1N1 (Erreger der spanischen Grippe und der sog. Schweinegrippe) und H3N2 (der Erreger der Hongkong-Grippe). Aufgrund von Mu-

tationen kommt es permanent zu Veränderungen der Oberfläche der Influenza-A-Viren, was die Impfstoffentwicklung, die auf die Oberflächenproteine ausgerichtet ist, erschwert (s. unten).

Die Übertragung von Influenza erfolgt in der Regel von Wildvögeln, die selbst nicht erkranken, auf domestiziertes Geflügel und dann weiter auf den Menschen. Durch den Vogelzug wird die Infektion zwischen Erdhemisphären und den Kontinenten verbreitet. Allerdings darf man einen anderen potenziellen Überträger, den Menschen selbst, nicht vergessen. Eine kürzlich publizierte Arbeit untersuchte in einer ausgefeilten Modellierung, in die Daten von vielen Tausenden Bewegungen von Fluggästen im Flugzeug eingingen, die Wahrscheinlichkeit sich mit einem Atemwegsvirus zu infizieren, wenn ein Fluggast an einem solchen erkrankt war [4]. Wenn man in einer Reihe oder eine Reihe vor oder hinter dem Erkrankten saß, betrug das Risiko um 90 % (in Abhängigkeit von der Kontagiosität des Virus), bereits fünf Reihen hinter dem Erkrankten sank es auf unter 1 %. Das Risiko, sich bei einem infizierten Crewmitglied anzustecken, war ungleich höher, es betrug zwischen 5 und 10 %, je nachdem wo man im Flugzeug saß. Gang- und Mittelplätze hatten ein höheres Risiko als Fensterplätze. Die größte Gefahr

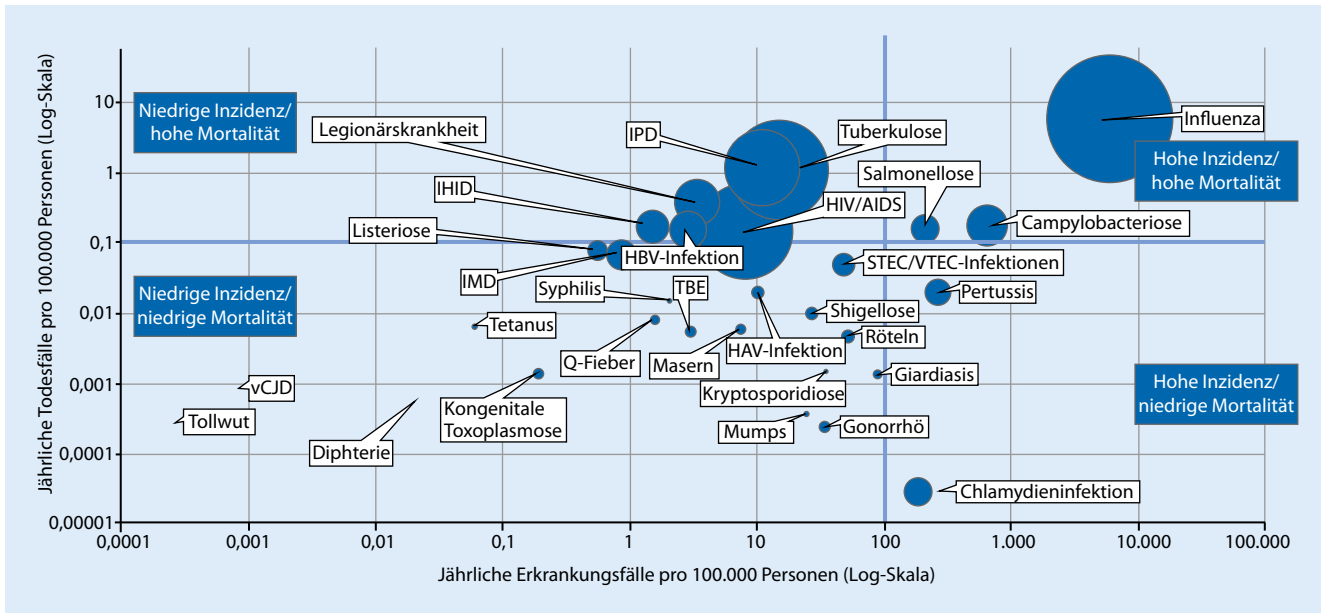
der Ansteckung (>20 %) bestand für andere Crewmitglieder. Auch wenn die hier gewählte Modellierung ein erhebliches Fehlerrisiko birgt, legt sie doch nahe, dass gerade auf Langstreckenflügen eine solche Virusausbreitung möglich, ja sogar wahrscheinlich ist, insbesondere für ein Virus mit hohem Ansteckungspotenzial wie Influenza.

» Während einer Flugreise ist das Infektionsrisiko erhöht

Zudem sollte man andere Besonderheiten beim Aufenthalt in einem Flugzeug nicht vernachlässigen: die deutliche erniedrigte Sauerstoffsättigung und die geringe Luftfeuchtigkeit. Der Druckausgleich im Flugzeug ist auf eine Höhe von über 2000 m eingestellt. Dies führt zu einer Reduktion der Sauerstoffsättigung um etwa 15 % [5]. Dies kann gerade für respiratorisch oder kardiovaskulär vorerkrankte Menschen zu einer Verschlechterung der vorhandenen Erkrankung beitragen. Die niedrige Luftfeuchtigkeit (ca. 6 %) führt zu einer Austrocknung der Atemwegsepithelien und erhöht damit das Infektionsrisiko nicht nur während des Flugs, sondern auch die Tage danach.

**Tab. 1** Influenzapandemien seit 1957

Jahr	Name der Pandemie	Auslösender Erreger
1957	Asiatische Grippe	A/H2N2
1968	Hongkong-Grippe	A/H3N2
1977/78	Russische Grippe	A/H1N1
2009	Schweinegrippe	A/H1N1



**Abb. 1 ▲** Verhältnis von Erkrankungsfällen zu Todesfällen (jeweils pro 100.000 Population) für verschiedene Infektionskrankheiten. *AIDS* „Acquired immunodeficiency syndrome“, *HAV* Hepatitis-A-Virus, *HBV* Hepatitis-B-Virus, *HIV* „human immunodeficiency virus“, *IHD* „invasive haemophilus influenzae diseases“, *IMD* „invasive meningococcal infection“ (invasive Meningokokkeninfektion), *IPD* „invasive pneumococcal infection“ (invasive Pneumokokkeninfektion), *TBE* „tick-borne encephalitis“ (Frühsummer-Meningoenzephalitis), *STEC* Shiga-Toxin-bildende *E. coli*, *vCJD* Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, *VTEC* Verotoxin-bildende *E. coli*. (Modifiziert nach [1], mit freundlicher Genehmigung von European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC)

Influenza B wird nach den Orten der Erstbeschreibung (Yamagata und Victoria) in zwei Subgruppen eingeteilt. Influenza-B-dominierte Influenzajahre treten alle 10–15 Jahre auf, ansonsten dominiert Influenza A. Meist treten dann beide Influenza-B-Subtypen mehr oder minder gleichverteilt auf. Jahre mit einer Dominanz nur eines Influenza-B-Virustyps sind selten [6].

### Die Influenzasaison 2018 und 2019

Das Jahr 2018 zeichnete sich durch eine der höchsten Zahlen an Influenzaerkrankten aller Zeiten aus, die sogar die jährlichen Erkrankungszahlen der H1N1-Pandemie von 2009/2010/2011 übertrafen. Im Gegensatz zu Letzterer wurde das jedoch in der Öffentlichkeit wenig registriert. Das Jahr 2019 war dann im Hinblick auf die Erkrankungszahlen wieder ein „normales Influenzajahr“.

■ **Abb. 2** zeigt den Infektionsverlauf zwischen der 4. und der 14. Woche 2018, wie er sich aus den wöchentlich im Internet einzusehenden Karten der durch das Robert-Koch Institut (RKI) durch-

geführten nationalen Überwachung darstellt [7]. Von Anfang Februar bis Anfang März wurden pro Woche mehr als 60.000 Neuerkrankungen gemeldet, da jedoch nur ein Bruchteil der Erkrankten überhaupt auf Influenza untersucht wurde, dürfte die Dunkelziffer wesentlich höher liegen. In der Regel gehen wir von fünf unbestätigten Fällen einer Influenzaerkrankung im Vergleich zu einem bestätigten Fall aus; mehr als 300.000 Neuerkrankungen pro Woche sind daher in den Spitzenzeiten im Februar und März 2018 realistisch. Insgesamt sind 2018 schätzungsweise mehr als 2 Mio. Menschen erkrankt. Aber auch 2019 (in einem „normalen“ Jahr) dürften noch mehr als eine halbe Million Menschen in Deutschland von der Influenza betroffen sein.

Ging man noch vor 10 Jahren davon aus, dass die Influenzasaison von Sylvester bis Ostern reicht, fällt in den letzten Jahren eine Verschiebung um zwei Wochen in den Januar hinein auf, dafür gibt es noch bis in den Mai hinein Neuerkrankungsfälle. Die Gründe hierfür sind nicht abschließend geklärt, jedoch könnte der Klimawandel mit einer Veränderung des Zugverhaltens von Wildvögeln eine Rolle

spielen. Möglicherweise führt der Klimawandel zu einer schnellen Veränderung der Vogelzugrouten. Vögel sind jedoch entscheidend für die Ausbreitung von Influenza. In einem aufwendigen Projekt werden zurzeit Wildvögel markiert und mit Hilfe der internationalen Raumstation die Zugrouten neu vermessen.

Das besondere an der Influenzasaison 2018 war die Tatsache, dass es eine durch Influenza B bestimmte Saison war. Die letzte „Influenza-B-Saison“ war 2005/2006, damals waren etwas über 60 % der Fälle durch Influenza B ausgelöst [6]. Einen Auszug aus dem RKI-Wochenbericht am Ende der 14. Woche zeigt **Tab. 2** [8]. Zu diesem Zeitpunkt waren mehr als 70 % aller nachgewiesenen Influenzafälle durch Influenza B ausgelöst worden. Zudem kam es zu einer weiteren besonderen Situation, weil nahezu alle Influenza-B-Fälle durch einen Stamm (B/Yamagata 3 Phuket/3073/2013-like) ausgelöst wurden.

Im Jahr 2019 dominierte dann wieder Influenza A; die meisten Krankheitsfälle wurden durch einen spezifischen H1N1-Subtyp [9] ausgelöst.

Hier steht eine Anzeige.



Die Sterblichkeitsrate von Influenza ist erheblich. Wie **Abb. 3** zeigt, wurden 2018 am Ende der Influenzaperiode 1615 direkt mit Influenza assoziierte Todesfälle registriert. Die Zahl der hospitalisierten und insbesondere der intensivmedizinisch betreuten Patienten war höher als in den Vorjahren. Die Kosten für das Gesundheitssystem gingen wahrscheinlich in die Milliarden, sodass die Einsparungen durch die Empfehlung für den trivalenten anstelle des quadrivalenten Impfstoffs bei Weitem durch diese höheren Kosten übertroffen wurden.

**Tab. 2** zeigt jedoch ein zusätzliches Problem auf, dass sich mit der Zusammensetzung des Influenzaimpfstoffs beschäftigt. Bis vor wenigen Jahren war es technologisch nicht möglich, mehr als drei abgetötete Influenzaantigene im Impfstoff zu konzentrieren. Deshalb wurden die beiden Influenza-A-Hauptvarianten (H1N1 und H3N2) und eine der beiden B-Varianten in einem trivalenten Influenzaimpfstoff berücksichtigt.

### » Schon im Oktober 2017 zeigten Daten aus tropischen Ländern eine Influenza-B-Yamagata-Epidemie voraus

Die Modellierungen der World Health Organisation (WHO), die auch die Grundlage für die Empfehlungen des RKI geben, waren jedoch in der Vergangenheit häufig falsch und versagten 2018 komplett. Statt der in der WHO-Impfempfehlung enthaltenen Victoria-Variante kam es zu einer Yamagata-Epidemie, sodass der auch in Deutschland empfohlene (und von den Krankenkassen erstattete) trivalente Influenzaimpfstoff in weiten Teilen unwirksam war. Das ist umso bedauerlicher, als seit 2014 ein quadrivalenter Impfstoff zur Verfügung steht, in dem beide Influenza-B-Varianten enthalten sind. Weil dieser jedoch teurer ist als der bereits beschriebene trivalente Impfstoff, wurde er bisher in den Impfempfehlungen nicht berücksichtigt und auf die Modellierung für den trivalenten Impfstoff vertraut. Da die letzten Jahre alle Influenza-A-dominiert waren, stellte das kein Prob-

Pneumologie 2019 · 16:215–231 <https://doi.org/10.1007/s10405-019-0257-3>  
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2019

T. Welte

## Influenza – jeder kennt die „Grippe“ und doch wird sie immer noch unterschätzt

### Zusammenfassung

Keine Infektionskrankheit ist weltweit für so viele Krankheits- und Todesfälle verantwortlich wie die Influenza. Es existieren 3 humanpathogene Influenzagruppen, Influenza A, B und C, wobei Influenza A dominiert. Die Übertragung kann auf verschiedenen Wegen erfolgen: von Wildvögeln, die selbst nicht erkranken, auf domestiziertes Geflügel und dann weiter auf den Menschen oder durch direkte Ansteckung von Mensch zu Mensch, als Beispiel wird der Aufenthalt in einem Flugzeug dargestellt. Der Beitrag schildert die Influenzasituation 2018/2019, beschreibt die besondere Herausforderung

der Influenza durch Sekundärinfektionen und Komorbiditäten und informiert über Therapie und den Einsatz von Kortikosteroiden. Die wichtigste Maßnahme gegen Influenza bleibt die Krankheitsprävention mittels Impfung. Doch die Impfraten sind weltweit und in Deutschland unzureichend, weshalb der Aufklärung über Nutzen und Risiken von Impfmaßnahmen in Zukunft deutlich mehr Beachtung geschenkt werden muss.

### Schlüsselwörter

Influenzavirus · H1N1-Virus · Grippeimpfung · Kortikosteroide · Komorbiditäten

## Influenza—everybody knows the “flu” but the threat it is still underestimated

### Abstract

No infectious disease is responsible worldwide for so many cases of illness and fatalities as influenza. There are three human pathogenic groups of influenza, influenza A, B and C, whereby influenza A is predominant. The disease can be transmitted via various routes: from wild birds, which are not affected themselves, to domesticated poultry and then further to humans or by direct infection from person to person. As an example the transmission rate while travelling in an aircraft is described. This article depicts the influenza situation in 2018 and 2019, describes the special challenge of influenza

by secondary infections and comorbidities and provides information on the treatment and the use of corticosteroids. The most important measure against influenza is still prevention of the disease by vaccination; however, the vaccination rates worldwide and in Germany are insufficient. Therefore, much more attention must be paid to clarification of the benefits and risks of vaccination measures in the future.

### Keywords

Influenza virus · H1N1 virus · Influenza vaccines · Corticosteroids · Comorbidity

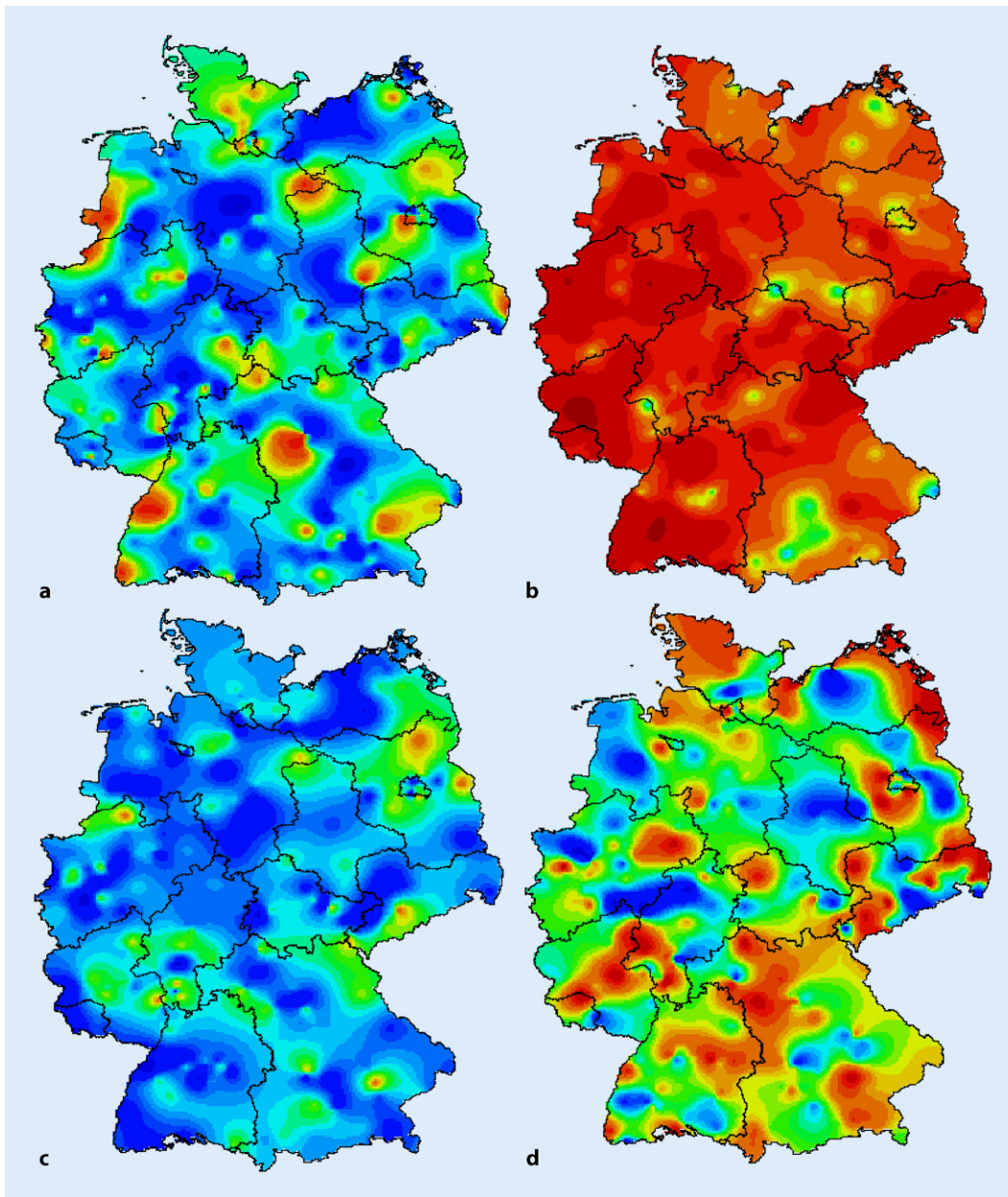
lem dar, im Influenza-B-dominierten Jahr 2018 dann allerdings schon. In den letzten Jahren gab es mit der WHO-Modellierung häufiger Probleme. Auch in den beiden vorigen Jahren (2016 H1N1- und 2017 H3N2-dominiert) entsprach die Subdifferenzierung der Influenza-A-Stämme nicht dem dann dominanten Typ.

Eine von einer Reihe von infektiologischen Fachgesellschaften im *Internisten* publizierte Stellungnahme kritisiert allerdings nicht die primär falsche Impfstoffempfehlung [10], sondern eher das weitere Vorgehen der Regulationsbehörden. Denn bereits Ende Oktober 2017 war anhand der Daten aus den tropischen

Ländern klar, dass es zu einer Influenza-B-Yamagata-Epidemie kommen würde. Das RKI empfahl daher, den quadrivalenten Impfstoff zu verabreichen. Dieser war jedoch nicht erhältlich, denn die Hersteller hatten nach der Entscheidung des gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) für den trivalenten Impfstoff keinen quadrivalenten produziert. Wäre man Ende Oktober sofort in die Produktion eingestiegen, hätte man um Weihnachten genug Impfstoff gehabt, um zumindest die Risikogruppen nachzuimpfen. Das hätte, bei etwa 4 Wochen Zeitdauer bis zum Erreichen des vollen Impfschutzes noch gereicht, um einen Effekt zu erzielen. Die Empfehlung des RKI vom

Hier steht eine Anzeige.





**Abb. 2** ◀ Entwicklung der Influenzaerkrankungsraten in Deutschland in der 6. (a), der 8. (b) und der 14. Woche 2018 (c) und der 8. Woche 2019 (d). *Blau* Niedrige Krankheitsaktivität. *Rot* Hohe Krankheitsaktivität. (Modifiziert nach [7], mit freundlicher Genehmigung Robert-Koch Institut, Berlin)

November 2017 nutzt allerdings insofern wenig, als eine Entscheidung des GBA nötig gewesen wäre, um die Krankenkasse zu einer Erstattung des quadrivalenten Impfstoffs zu verpflichten. Ohne GBA-Beschluss laufen die niedergelassenen Ärzte Gefahr, für die höheren Kosten des quadrivalenten Impfstoffs in Regress genommen zu werden. Dieses Risiko nehmen nur die Wenigsten auf sich. Für andere Impfstoffe, wie den konjugierten Pneumokokkenimpfstoff (der GBA empfiehlt den billigeren Polysaccharidimpfstoff), wurden solche Regresse von den Kassen bereits angedroht. Erst

auf der GBA-Sitzung im März wurde dann eine Empfehlung für den quadrivalenten Impfstoff ausgesprochen, da war es für die Epidemie 2018 zu spät.

Insgesamt hat sich in 2019 das Impfverhalten deutlich gebessert, auch wenn es lange weit entfernt von den gewünschten Impfraten ist. Immer noch lassen sich mehr als 50 % derer, für die die Impfung von der Ständigen Impfkommission (STIKO) empfohlen ist (Tab. 3), nicht impfen. Besonders schlecht wird die Impfung bei schwangeren Frauen angenommen. Schwangere haben jedoch aus immunologischen Gründen (Shift von Th1-

zu Th2-Lymphozyten, erstere sind zentral für die Influenzaabwehr) ein erhöhtes Risiko, eine schwere Influenza zu erleiden. Deshalb wird die Influenzaimpfung für Schwangere generell empfohlen, in besonderen Fällen auch im 1. Trimenon der Schwangerschaft. Als Nebeneffekt kommt es durch die plazentagängigen Antikörper auch zu einem Schutz bei Säuglingen. Eine Influenzainfektion in den ersten 6 Lebensmonaten verläuft häufig besonders schwer.

**Tab. 2** Subdifferenzierung der einzelnen Influenzastämme, Wochenbericht des RKI nach der 14. Woche 2018 (Modifiziert nach [8])

	9. MW	10. MW	11. MW	12. MW	13. MW	14. MW	Gesamt ab 40. MW 2017
Influenza A (nicht subtypisiert)	9605	13.633	13.071	8938	5993	3005	76.420
A (H1N1) pdmo9	1084	1811	1750	1250	811	439	9901
A (H3N2)	51	81	82	124	80	31	584
Nicht nach A/B differenziert	2218	2264	1605	741	342	115	13.099
B	33.778	38.772	32.003	16.637	7118	3104	224.412
Gesamt	46.736	56.561	48.511	27.690	14.344	6694	324.416

**Tab. 3** Aktuelle Impfempfehlungen der STIKO (Modifiziert nach [11])

Personen $\geq$ 60 Jahre	Jährliche Impfung im Herbst mit einem inaktivierten <b>quadrivalenten</b> Impfstoff mit aktueller, von der WHO empfohlener Antigenkombination
Alle Schwangeren ab 2. Trimenon, bei erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens ab 1. Trimenon	Impfung mit einem inaktivierten <b>quadrivalenten</b> Impfstoff mit aktueller, von der WHO empfohlener Antigenkombination
Personen ab 6 Monate mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens, wie z. B. chronischen Krankheiten der Atmungsorgane (inklusive Asthma und COPD), chronischen Herz-Kreislauf-, Leber- und Nierenkrankheiten, Diabetes mellitus und anderen Stoffwechselkrankheiten, chronischen neurologische Krankheiten wie z. B. multiple Sklerose mit durch Infektionen getriggerten Schüben, einer angeborenen oder erworbenen Immundefizienz mit T- und/oder B-zellulärer Restfunktion bzw. Immunsuppression oder einer HIV-Infektion	Jährliche Impfung im Herbst mit einem <b>quadrivalenten</b> Impfstoff mit aktueller, von der WHO empfohlener Antigenkombination Kinder und Jugendliche im Alter von 2–17 Jahren können alternativ mit einem attenuierten Influenza-Lebendimpfstoff (LAIV) geimpft werden, sofern keine Kontraindikation besteht (s. Fachinformation). Bei Hindernissen für eine Injektion (z. B. Spritzenphobie, Gerinnungsstörungen) sollte präferenziell LAIV verwendet werden
Bewohnerinnen von Alters- oder Pflegeheimen	
Personen, die als mögliche Infektionsquelle im selben Haushalt lebende oder von ihnen betreute Risikopersonen gefährden können. Als Risikopersonen gelten hier Personen mit Grundkrankheiten, bei denen es Hinweise auf eine deutlich reduzierte Wirksamkeit der Influenzaimpfung gibt, wie z. B. Personen mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz oder Personen mit angeborener oder erworbener Immundefizienz bzw. -suppression	
Personen mit erhöhter Gefährdung, z. B. medizinisches Personal, Personen in Einrichtungen mit umfangreichem Publikumsverkehr sowie Personen, die als mögliche Infektionsquelle für von ihnen betreute Risikopersonen fungieren können Personen mit erhöhter Gefährdung durch direkten Kontakt zu Geflügel und Wildvögeln <sup>a</sup>	Jährliche Impfung im Herbst mit einem inaktivierten <b>quadrivalenten</b> Impfstoff mit aktueller, von der WHO empfohlener Antigenkombination

STIKO ständige Impfkommission, WHO Weltgesundheitsorganisation, COPD chronische obstruktive Lungenerkrankung

<sup>a</sup>Eine Impfung mit saisonalen humanen Influenzaimpfstoffen erfolgt nicht primär zum Schutz vor Infektionen durch den Erreger der aviären Influenza, sie kann jedoch Doppelinfektionen mit den aktuell zirkulierenden Influenzaviren verhindern

## Sekundärinfektionen und Komorbiditäten als besondere Herausforderung bei Influenza

In allen Statistiken zu Influenza werden Erkrankungen und Todesfälle aufgelistet, die direkt mit einer Influenzaerkrankung im Zusammenhang stehen. Dieser Zusammenhang lässt sich jedoch häufig gar nicht herstellen. Aus der Pneumieforschung ist ja bekannt, dass ein beträchtlicher Teil der Todesfälle einer akuten Infektion nicht typisch infektiionsbezogen ist (septisches Krankheitsbild mit Multiorganversagen), sondern dass Infektionen auf verschiedene Weise vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen begünstigen können [12]. Eine in diesem Jahr im *New England Journal of Medicine* publizierte Untersuchung unterstreicht dies für Influenza [13]. In den ersten 7 Tagen einer Influenzainfektion stieg das Risiko der Infizierten für einen Myokardinfarkt um das 6-Fache gegenüber Nichtinfizierten an. Erst nach einer Woche normalisierte es sich wieder. Auch durch andere Atemwegsviren, insbesondere durch das respiratorische Synzytial-Virus (RSV), erhöhte sich das Risiko für einen Herzinfarkt deutlich.

### » Eine kardiovaskuläre medikamentöse Prävention sollte man während der Influenza-behandlung nicht abbrechen

Warum das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen unter Influenza so hoch ist, ist nicht abschließend geklärt. Einerseits führt die starke Inflammation zu einer erhöhten Koagulabilität des Bluts, was bei vorbestehender Arteriosklerose ungünstig ist. Andererseits induziert das Influenzavirus in starkem Maße eine Makrophagenaktivierung; aktivierte monozytäre Zellen spielen aber im Progress und beim Aufbrechen arteriosklerotischer Plaques eine wesentliche Rolle. Es sollte darauf geachtet werden, dass eine vorbestehende kardiovaskuläre medikamentöse Prävention während der Influenzabehandlung nicht abgebrochen wird. Dies gilt insbesondere für Acetylsalicylsäure (ASS)

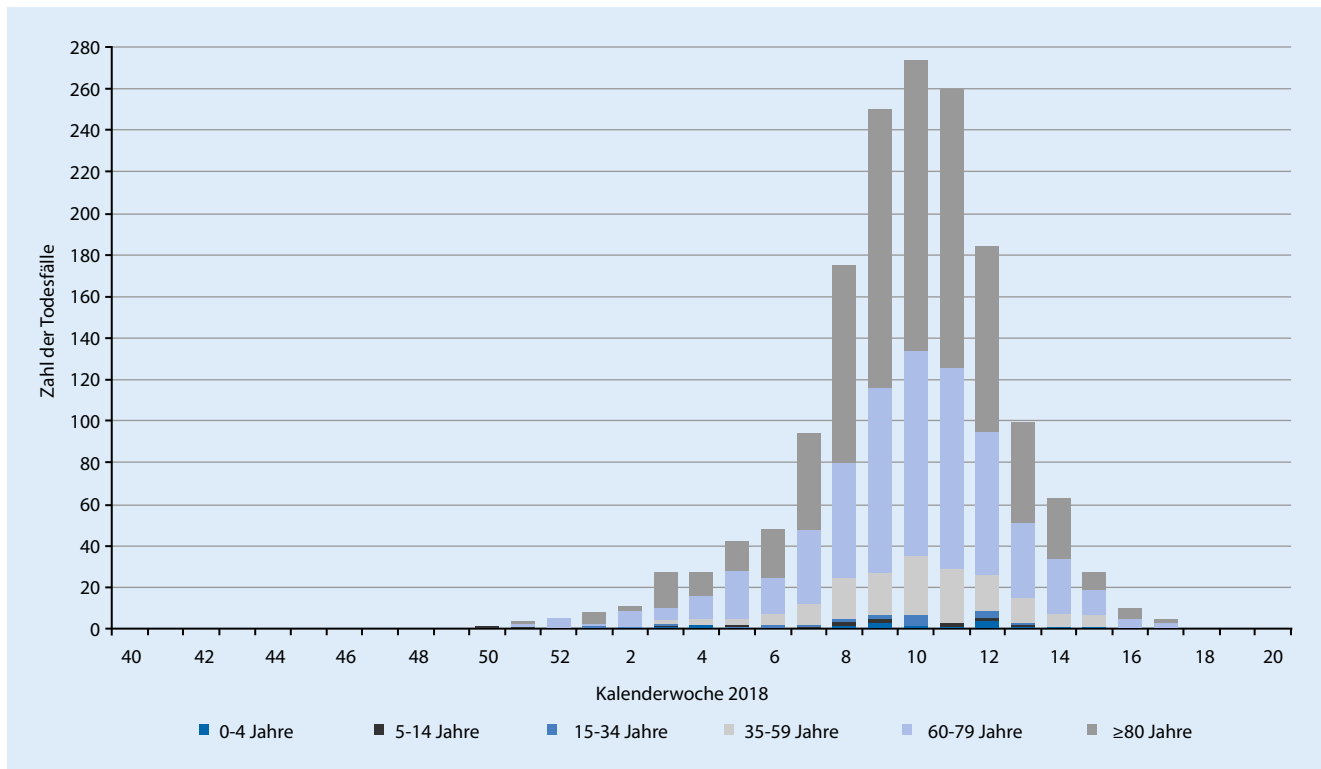


Abb. 3 ▲ Direkt mit einer Influenzaerkrankung assoziierte Todesfälle 2018 (Datenquelle [8])

zur Verminderung der Thrombozytenaktivierung. Dem ASS werden gerade im Zusammenhang mit septischen und insbesondere mit schweren Virusinfektionen noch andere, im weitesten Sinne antivirale Eigenschaften zugesprochen. In einer kleinen Phase-II-Studie konnte mit inhaliertem ASS zusätzlich zur Standardtherapie eine Symptomreduktion, vor allem bei schwerer Kranken erzielt werden [14]. Die Studie ist jedoch zu klein und in ihren Ergebnissen zu inhomogen, um hieraus ein wirklich neues Therapieprinzip ableiten zu können.

Influenza B hat im Hinblick auf die kardiale Morbidität und Mortalität besondere Eigenschaften, weil das Influenza-B-Virus Kardiomyozyten direkt infiltrieren und schädigen kann. Schwere akute Kardiomyopathien, auch bei vollkommen gesunden jungen Menschen und bei Kindern, wurden beschrieben [15]. Aus meiner eigenen Erfahrung waren mindestens 25 % der intensivmedizinisch behandlungsbedürftigen Influenza-B-Erkrankungen primär durch die schwere Linksherzinsuffizienz geprägt.

Ein wesentliches Problem von Influenzainfektionen ist die Tatsache, dass sie

zu Sekundärinfektionen prädisponieren, weil die ausgeprägte Epithelschädigung durch das Influenzavirus die Invasion anderer Erreger begünstigt. In einer aufsehenerregenden Arbeit konnten amerikanische Wissenschaftler 2011 asservierte Gewebeproben von während der 1918/19 grassierenden H1N1-Epidemie („spanische Grippe“) verstorbenen Soldaten untersuchen [16]. Sie konnten in allen Proben Influenza nachweisen, fanden jedoch auch in vielen Proben bakterielle Erreger.

Tab. 4 zeigt, dass es sich dabei überwiegend um grampositive Erreger handelte; dominierend waren Pneumokokken und verschiedene Staphylokokken-Spezies.

In einer gerade publizierten Studie aus Liverpool [17] konnte in einem experimentellen Design nachgewiesen werden, dass Pneumokokken nicht, wie bisher angenommen, ausschließlich über Tröpfcheninfektion übertragen werden können, sondern dass auch eine direkte Übertragung über die Hände möglich ist. Damit erhöht sich die Wahrscheinlichkeit einer Kolonisation von Pneumokokken im oberen Atemwegstrakt. Dies stellt dann das Pneumokokkenreservoir für eine sekundäre bakterielle Infektion

dar, wenn es durch eine vorangegangene Virusinfektion zu einer substantiellen Epithelschädigung gekommen ist.

Die Frage, welcher Pneumokokkenimpfstoff zu bevorzugen ist, bleibt weiter ein Diskussionspunkt zwischen den Fachgesellschaften und der STIKO. Aus den Ländern, die wie die USA eine Empfehlung für den Konjugatimpfstoff (PCV13) ausgesprochen haben, kommen jetzt erste Daten zur Effektivität [18]. Hierzu wurden 2034 Hospitalisierungen wegen einer ambulant erworbenen Pneumonie analysiert, in 68 Fällen fand sich eine über einen serotypspezifischen Urinantigentest diagnostizierte Pneumokokkenpneumonie mit einem der 13, im Konjugatimpfstoff enthaltenen Serotypen. Eine positive Blutkultur hatten 6 Patienten (8,8%). Die Fälle wurden mit gematchten Kontrollen verglichen, wobei zwischen Fällen und Kontrollen ein Unterschied im Hinblick auf die Immunkompromittierung (29,4% vs. 46,4%;  $p = 0,02$ ) und beim Übergewicht (41,2% vs. 58,6%;  $p = 0,01$ ) bestand. Die Pneumoniefälle waren vergleichbar oft mit PSV23, jedoch deutlich seltener mit PCV13 geimpft als die Kontrollen (3/68



Hier steht eine Anzeige.



**Tab. 4** Anteil bakterieller Erreger bei während der 1918/19 grassierenden Influenza-A-Epidemie (H1N1) verstorbenen Patienten (Modifiziert nach [16])

Kultivierungsergebnisse von 1918 (aktuell favorisierte Nomenklatur)		Anzahl/ Gesamt (%)
Pneumokokkus ( <i>Streptococcus pneumoniae</i> )	Pneumokokkus, Serotyp I	2/42 (4,8)
	Pneumokokkus, Serotyp II	5/42 (11,9)
	Pneumokokkus, Serotyp III	7/42 (16,7)
	Pneumokokkus, Serotyp IV	5/42 (11,9)
	Pneumokokkus, keine Serotypisierung	3/42 (7,1)
Streptokokkus, hämolytisch ( <i>Streptococcus pyogenes</i> )		4/42 (9,5)
Streptokokkus, nichthämolytisch		1/42 (2,4)
Staphylokokkus		4/42 (9,5)
Friedländer-Bacillus ( <i>Klebsiella pneumoniae</i> )		1/42 (2,4)
<i>Bacillus coli</i> ( <i>Escherichia coli</i> )		1/42 (2,4)
Diplokokken, in Schnitten detektiert		1/42 (2,4)
Mischkulturen	Pneumokokkus + Streptokokkus	2/42 (4,8)
	Pneumokokkus + Staphylokokkus	1/42 (2,4)
	Streptokokkus + Staphylokokkus	2/42 (4,8)
	Pneumokokkus + Staphylokokkus + Friedländer-Bacillus	1/42 (2,4)
Negativ		2/42 (4,8)

[4,4 %] vs. 285/1966 [14,5 %]); für PCV13 ergab sich eine nichtadjustierte Vakzineneffektivität (VE) von 72,8 %. Wesentliche Konfounder wurden in der Studie nicht gefunden; die adjustierte VE war daher mit 71,1–73,3 % der nichtadjustierten VE vergleichbar.

Neue Konjugatimpfstoffe, die mehr Serotypen (15 bzw. 20) beinhalten, befinden sich in der klinischen Prüfung. Wenn diese in den nächsten Jahren zugelassen werden, wird es sicher eine neue Diskussion über die Impfpfehlungen in Deutschland geben.

### » Neben bakteriellen Infektionen treten gehäuft invasive Aspergillusinfektionen auf

In einer retrospektiven Analyse der während der 2009/2010/2011er Pandemie (H1N1, sog. Schweinegrippe) verstorbenen Patienten konnte bestätigt werden, dass eine Superinfektion erheblich zum Anstieg der Sterblichkeit beiträgt. Es wurde jedoch zum ersten Mal gezeigt, dass neben bakteriellen Infektionen bei den im Prinzip nichtimmunsupprimierten Patienten gehäuft invasive Aspergillusinfektionen zu beobachten sind,

die erwartungsgemäß mit einer hohen Sterblichkeit einhergehen [19].

Eine im letzten Jahr publizierte retrospektive Analyse einer holländisch belgischen Arbeitsgruppe fand in einem 7-Jahres-Zeitraum bei 83 (19 %) von 432 Patienten, die mit Influenza auf einer Intensivstation aufgenommen wurden, eine invasive Aspergilleninfektion, im Mittel 3 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation [20]. Die Inzidenz war für Influenza A und B gleich. Immunsupprimierte Patienten (38 von 117 Patienten, 32 %) zeigten erwartungsgemäß eine höhere Inzidenz als immunkompetente Patienten (45 von 315 Patienten, 14 %). Die 90-Tage-Sterblichkeit war 51 % bei Patienten mit invasiver Aspergillose gegenüber 28 % bei Patienten ohne diese Komplikation ( $p=0,0001$ ). Influenza war unabhängig mit invasiver Aspergillose assoziiert (adjustierte Odds Ratio 5,19; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 2,63–10,26;  $p<0,0001$ ). Andere Risikofaktoren waren ein hoher APACHE-II-Score (Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II), männliches Geschlecht und eine Therapie mit Kortikosteroiden.

Auf dem letztjährigen DIVI-Kongress (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin) wird eine ebenfalls retrospektive Analyse von

intensivpflichtigen Patienten der Influenzasaison 2016 (auch damals überwiegend H1N1-Fälle) vorgestellt werden, die diese Häufung invasiver Aspergillusinfektion bei beatmeten Patienten mit Influenza bestätigt (O. Boenisch, persönliche Mitteilung).

Eine prophylaktische antibiotische oder gar antimykotische Therapie ist trotz dieser Ergebnisse nicht zu empfehlen. Die bakterielle Superinfektion tritt zwischen Tag 5 und 7 auf, die Aspergillusinfektion eher erst nach Tag 7. Wenn es nach einer anfänglichen Verbesserung des klinischen Bilds wieder zu einer Verschlechterung mit deutlichem Anstieg der Infektparameter und Verschlechterung der respiratorischen Situation kommt, muss an die Superinfektion gedacht werden, eine entsprechende Diagnostik eingeleitet und eine erregerspezifische Therapie gestartet werden.

Eine Aspergillusdiagnostik soll auch bei Patienten ohne definiertes Immundefizit erwogen werden, wenn Prädispositionen wie eine strukturelle Lungenerkrankung, eine rheumatologische Grunderkrankung, eine Leberzirrhose oder, wie oben gezeigt, eine schwere Influenzaerkrankung vorliegen. Basisdiagnostik ist die Computertomographie (CT) des Thorax. Der Nachweis von Galaktomannan-Antigen aus der bronchioalveolären Lavage (BAL) ist dem Nachweis im Blut überlegen und stellt bei der diagnostischen Abklärung eine Ergänzung zur histopathologischen und mikrobiologischen Untersuchung von Lungengewebe dar. Wenn Biopsien nicht durchgeführt werden können, trägt eine positive Aspergilluskultur und/oder ein Galaktomannan-Antigentest aus der BAL zu einer wahrscheinlichen Diagnose bei (■ Tab. 5).

Zur Behandlung der invasiven Aspergillusinfektionen stehen mit den beiden Azolderivaten Posaconazol und Isavuconazol zwei neue Therapieoptionen zur Verfügung, die weniger Interaktion mit anderen hepatisch metabolisierten Substanzen zeigen und insgesamt stabilere Serum- und Gewebekonzentrationen aufweisen. Isavuconazol konnte in einer randomisierten kontrollierten Studie [22] die Nichtunterlegenheit gegenüber Vorikonazol bei gleichzeitig deutlicher

Hier steht eine Anzeige.



**Tab. 5** Klinischer Algorithmus zur Diagnose der invasiven Aspergillose bei nichtneutropenischen Patienten (Modifiziert nach [21])

Kategorie	Wirtsfaktor	Klinisches Bild	Mykologische Hinweise
Gesichert IA	Nicht erforderlich	Nicht erforderlich	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Pathologische Untersuchung zeigt vereinbare Hyphen sowie assoziierte Gewebeschädigung und</li> <li>– Kultivierung führt zu Aspergillus-Nachweis in steril gewonnener Probe aus einem normalerweise sterilen Bereich</li> </ul>
Wahrscheinlich IA	Mindestens einer der folgenden: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Glukokortikoidtherapie</li> <li>– Auffällige Neutrophilenwerte</li> <li>– Chronische Atemwegserkrankung</li> <li>– Dekompensierte Zirrhose</li> <li>– Therapie mit bekannter immunsuppressiver Wirkung auf T-Zellen</li> <li>– Maligne hämatologische Erkrankung/hämatopoetische Stammzelltransplantation</li> <li>– Transplantation solider Organe</li> <li>– Human-immunodeficiency-virus-Infektion</li> <li>– Schwere Influenza</li> </ul>	Und nicht anderweitig erklärbare klinische oder radiologische Auffälligkeiten im Einklang mit einer pulmonalen Infektionskrankheit	Mindestens eines der folgenden nicht-beweisenden Testergebnisse: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Zytologische Untersuchung, direkte Mikroskopie und/oder Kultivierung führt zu Nachweis von <i>Aspergillus sp.</i> in einer Probe aus den unteren Atemwegen</li> <li>– Galaktomannan im Serum <math>\geq 0,5</math> und/oder in bronchoalveolärer Lavage <math>\geq 0,8</math></li> </ul>

**Tab. 6** ECIL-6-Empfehlungen (European Conference on Infections in Leukaemia) für die Therapie der invasiven Aspergillose (Modifiziert nach [24])

	Grad	Anmerkungen
Voriconazol	AI	Tagesdosis: 2-mal 6 mg/kg an Tag 1, dann 2-mal 4 mg/kg (Beginn mit oraler Therapie: CIII)
Isavuconazol	AI	So wirksam wie Voriconazol und besser verträglich
Liposomales Amphotericin B	BI	Tagesdosis: 3 mg/kg
Amphotericin-B-Lipidkomplex	BII	Tagesdosis: 5 mg/kg
Amphotericin B, kolloidale Dispersion	CI	–
Caspofungin	CII	–
Itraconazol	CIII	–
Kombination: Voriconazol <sup>®</sup> + Anidulafungin	CI	–
Sonstige Kombinationen	CIII	–
Empfehlung gegen die Verwendung von Amphotericin-B-Desoxycholat	AI	–

Reduktion wesentlicher Nebenwirkungen belegen. Auch eine Beobachtungsstudie zur Behandlung von Mukormykosen brachte gegenüber einer historischen Kontrolle, die mit Amphotericin B behandelt wurde, vergleichbare Ergebnisse [23].

Folgerichtig ist Isavuconazol sowohl in den Leitlinien der European Conference of Infections in Leukemia (ECIL, [24]; **Tab. 6**) als auch in den neuen ESCMID Guidelines (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, [25]) als Therapiealternative zu

Voriconazol in die Erstlinientherapie aufgerückt und sollte gerade bei Patienten, bei denen wirksame Spiegel von Voriconazol schwer zu erreichen sind, Berücksichtigung finden.

Zu Posaconazol liegen leider keine randomisierten kontrollierten Studien zur Behandlung der invasiven Aspergillose vor. Daten zur Wirksamkeit bei dieser Indikation stammen aus Salvage-Studien an Patienten mit anderweitigem Therapieversagen [26]. Da jedoch inzwischen eine intravenöse Zubereitung verfügbar ist, sollte diese Substanz

zumindest erwogen werden, wenn die Erstliniensubstanzen nicht verfügbar sind.

### Therapie der Influenza

Die Therapie der schweren Influenzainfektion ist weiterhin schwierig. Primär steht die Therapie des Organversagens, also in erster Linie von respiratorischem und kardialem Versagen im Vordergrund, in besonders schweren Fällen kommen Organersatzverfahren wie die veno-venöse oder die veno-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) zum Einsatz, in der Hoffnung, dass sich die Infektion selbst limitiert und eine Restitution eintritt.

» Von Vorteil ist ein frühzeitiger Therapiestart innerhalb der ersten 2 Tage nach Symptombeginn

Für die antivirale Therapie stehen Neuraminidasehemmer wie Oseltamivir oder Zanamivir zur Verfügung. In einer Metaanalyse, in die 29.234 Patienten aus 78 Studien, die im Rahmen der H1N1-Pandemie in 2009/2010/2011 (sog. Schweinegrippe) ins Krankenhaus aufgenommen wurden, eingeschlossen

**Tab. 7** Wirtsfaktoren und ihre Inhibitoren (Modifiziert nach [29])

Anvisierter Wirtsfaktor	Infektionsschritt	Inhibitoren	Studienphase	Potenzial	Quelle
Sialinsäure	Anheftung	DAS181	Phase II	±	Moss et al. (2012) [31]
Dynamin	Internalisierung	Dynascore	Präklinisch	–	de Vries et al. (2011) [32]
Na <sup>+</sup> /H <sup>+</sup> -Transporter	Internalisierung	EIPA	Präklinisch	–	de Vries et al. (2011) [32]
Membranfluidität	Internalisierung, Immundysregulation	Fattiviracin	Präklinisch	±	Harada et al. (2007) [33]
		Glycyrrhizin	Präklinisch	+	Harada et al. (2007) [33] Michaelis et al. (2011) [34]
		LJ001	Präklinisch	±	Wolf et al. (2010) [35]
Proteinkinase C	Internalisierung	Bisindolylmaleimid I	Präklinisch	–	Root et al. (2000) [36]
Vakuolare ATPase	Fusion	Bafilomycin A1	Präklinisch	±	Yeganeh et al. (2015) [37]
		Concanamycin	Präklinisch	±	Müller et al. (2011) [38]
		Diphyllin	Präklinisch	±	Chen et al. (2013) [39]
		Saliphenylhalamid	Präklinisch	±	Bimbo et al. (2013) [40]
Inosin-5'-Monophosphat-Dehydrogenase	Transkription, Replikation	Ribavirin	Zugelassen	+	Marcellin et al. (2010) [41]
		Viramidin	Phase II	+	Marcellin et al. (2010) [41]
Exportin	Transport aus dem Nucleus	Verdinxor	Präklinisch	±	Perwitasari et al. (2014) [42]
COX-2	Immundysregulation	Celecoxib	Zugelassen	±	Zheng et al. (2018) [43]
Lipoxygenase- und COX-Wege	Immundysregulation	Mesalazin	Zugelassen	±	Zheng et al. (2008) [43]
3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase	Immundysregulation	Statine	Zugelassen	±	Mehrbod et al. (2014) [44]
					Frost et al. (2007) [45]
Mehrere Ansatzpunkte	Immundysregulation	Kortikosteroide	Zugelassen	–	Rodrigo et al. (2016) [46]
Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptoren	Immundysregulation	AAL-R	Präklinisch	±	Marsolais et al. (2009) [47] Walsh et al. (2011) [48]
		CYM-5442	Präklinisch	±	Tejaro et al. (2011) [49]
N-terminale Kinase von c-Jun	Immundysregulation	SP600125	Präklinisch	±	Zhang et al. (2016) [50]
IKK2	Immundysregulation	Acetylsalicylsäure	Zugelassen	±	Mazur et al. (2007) [51]
NF-κB-Signalweg	Immundysregulation	Pyrrolidindithiocarbamat	Präklinisch	+	Wiesener et al. (2011) [52]
NF-κB	Immundysregulation	SC75741	Präklinisch	+	Ehrhardt et al. (2013) [53]
					Haasbach et al. (2013) [54]
MEK	Transport aus dem Nucleus	U0126	Präklinisch	+	Pleschka et al. (2001) [55] Droebner et al. (2011) [56]
p38-MAPK	Immundysregulation	NJK14047	Präklinisch	±	Choi et al. (2016) [57]

COX Cyclooxygenase; IKK2 „inhibitor of NF-κB kinase subunit β“; MAPK „mitogen-activated protein kinase“; MEK „mitogen-activated protein kinase kinase“; NF-κB „nuclear factor κB“; EIPA Ethyl-Isopropyl-Amilorid

wurden [27], ging eine Therapie mit Neuraminidasehemmern im Vergleich zu keiner solchen Therapie mit einer Reduktion der Sterblichkeit um 19 % (adjustierte Odds Ratio [OR] 0,81; 95 %-KI 0,70–0,93;  $p = 0,0024$ ) einher. Allerdings zeigte sich dieser Vorteil vor allem, wenn die Therapie frühzeitig innerhalb der ersten 2 Tage nach Symptombeginn gestartet wurde. Frühe Therapie war im Vergleich mit späterer Therapie mit einer Risikoreduktion von 52 % (adjustierte OR 0,48; 95 %-KI 0,41–0,56;  $p < 0,0001$ ) verbunden. Für jeden Tag

verspäteter Therapie kam es zu einem Anstieg der Sterblichkeit um 23 % (adjustierte Hazard Ratio [HR] 1,23; 95 %-KI 1,18–1,28;  $p < 0,0001$ ). Die Reduktion der Sterblichkeit war erwartungsgemäß umso geringer, je weniger schwer die Erkrankung war; bei Kindern war sie ebenfalls nicht signifikant. Ähnliche Zusammenhänge wurden auch für Patienten gezeigt, die schwer erkrankt, aber nicht hospitalisiert waren [28], sodass ein Effekt nosokomialer Infektionen auf die Sterblichkeit eher unwahrscheinlich erscheint.

Letztlich sind die Ergebnisse dieser Analyse nicht verwunderlich. Die Neuraminidase ist der wesentliche Pathogenitätsfaktor für das Eindringen des Virus in die Wirtszelle. Hat das Virus diese erreicht, nutzt die Neuraminidasehemmung nichts mehr. Die Entwicklung neuer influenzawirksamer Medikamente hat in den letzten Jahren jedoch wieder Fahrt aufgenommen. Dabei handelt es sich in der Regel, um Substanzen, die in die intrazelluläre Replikation des Virus eingreifen. Mehrere dieser Medikamente befinden sich zurzeit in Phase II und III der

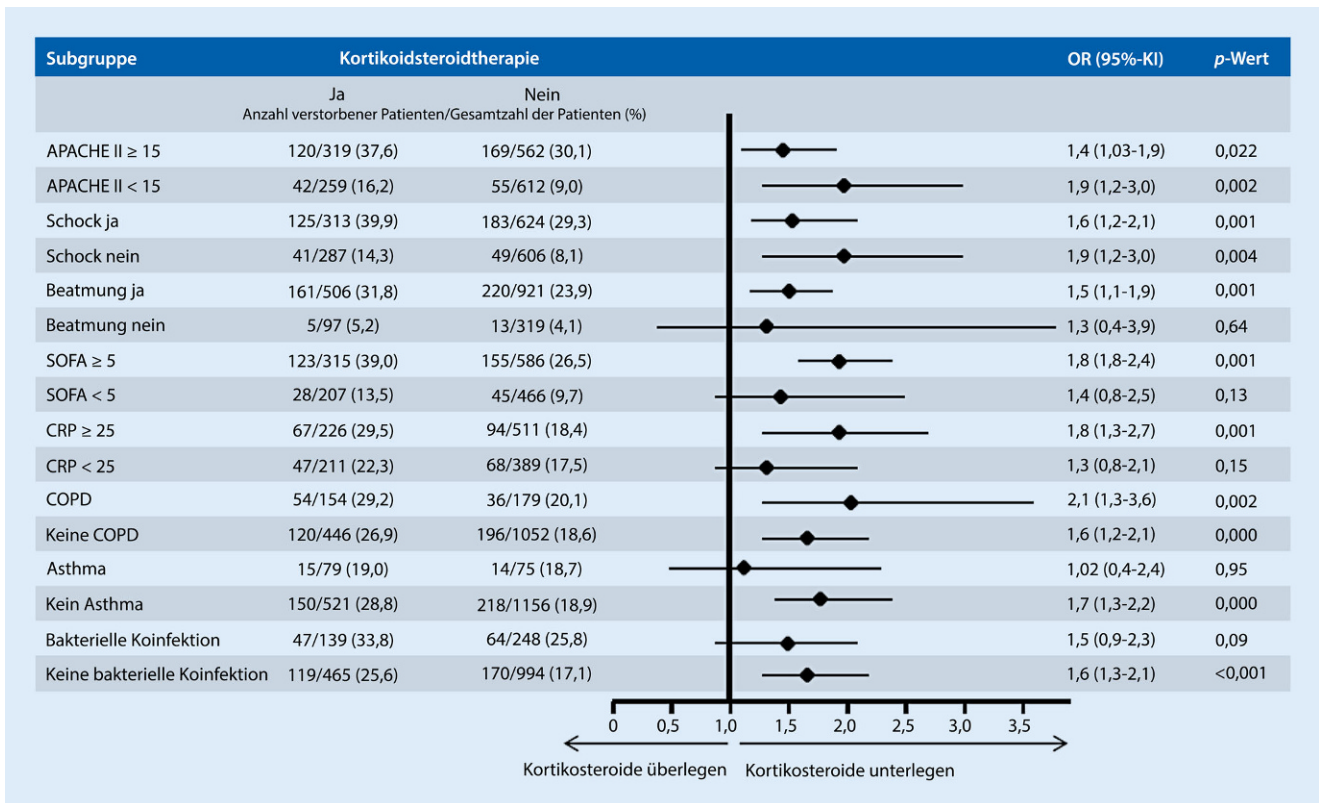


Abb. 4 ▲ Subgruppenanalyse der Intensivsterblichkeit in Abhängigkeit von der Kortikosteroidtherapie. (Modifiziert nach [63])

klinischen Prüfung (Übersicht bei [29]). Mit Baloxavir, einem Benzofuranderivat, wurde eine erste neue Substanz in USA und Japan zugelassen; mit einer Zulassung für den europäischen Markt wird in den nächsten zwei Jahren gerechnet. Baloxavir zeigt gegenüber Plazebo, aber auch im Vergleich zu Oseltamivir einen deutlich schnelleren Abfall der Viruslast und eine schnellere klinische Besserung [30].

Neben den direkten Virostatika wird auch an Substanzen gearbeitet, die die Wirtsreaktion auf das Virus modifizieren. Wie bereits oben gesagt, führt das Influenzavirus zu einer starken proinflammatorischen Reaktion auf zellulärer und humoraler Ebene. Nicht das Virus selbst, sondern die überschießende Immunantwort trägt wesentlich zur Gewebsschädigung und zum Organversagen bei. In einer retrospektiven Analyse der 2018 in der Medizinischen Hochschule Hannover behandelten Patienten konnten wir zeigen, dass immunkompromittierte Patienten ein besseres Überleben zeigten als immunkompetente Menschen – wahr-

scheinlich weil die Immunantwort bei ihnen schwächer ausfiel (nichtpublizierte Daten). ■ Tab. 7 zeigt eine Reihe der zurzeit getesteten Substanzen und den Stand ihrer Entwicklung.

Auch im Bereich der Impfstoffe gibt es verschiedene Forschungsinitiativen. Je nach der Art des Erregers und der Immunogenität des Geimpften liegen die Protektionsraten zurzeit zwischen 40 und 70% [58], wie in einer kürzlich publizierten Analyse gezeigt werden konnte. Dabei spielen zwei wesentliche Probleme eine Rolle, die die Impfstoffentwicklung behindern: die unzureichende Immunantwort bei Kindern und vor allem bei alten Menschen und die bereits beschriebene Variabilität des Virus. Ersteres kann man durch eine Dosiserhöhung des Antigens im Impfstoff oder durch die Weiterentwicklung von Adjuvantien, die die Immunogenität erhöhen, adressieren [59, 60]. Die Variabilität des Influenzavirus bezieht sich in erster Linie auf seine Oberflächenstrukturen; das Virus hat jedoch auch präservierte Anteile. Könnte man diese als Zielstruktur für eine Imp-

fung nutzen, könnte eine langwirksame Impfantwort erreicht werden. Ein solcher Ansatz wurde gerade in *Science* beschrieben. Der hier genutzte Multidomänen-Antikörper (MD 3606) bewirkte in einem Mausmodell einen Schutz gegen die hier genutzten Influenzavirusstämme [61].

### Influenza und der Einsatz von Kortikosteroiden

Eine retrospektive Analyse der während der sog. Schweinegrippe erhobenen Daten legte bereits 2011 nahe [62], dass Kortikosteroide zu einer erhöhten Sterblichkeit bei schwerer Influenza beitragen. Das wurde jetzt in einer in *Intensive Care Medicine* publizierten größeren Studie bestätigt [63]. Die Intensivsterblichkeit war für Patienten unter Kortikosteroidtherapie (im Median 80 mg Methylprednisolon für 7 Tage) 27,5% im Vergleich zu 18,8% in der Gruppe ohne Kortikosteroidgabe ( $p < 0,001$ ). Einflussfaktoren wurden mit einer Propensity-Score-Analyse ausgeschlossen; danach war der Einsatz von Kortikosteroiden mit einem An-

stieg der Sterblichkeit von 38 % (HR 1,32; 95 %-KI 1,08–1,60;  $p < 0,006$ ) in der Cox-Regressionsanalyse verbunden. **Abb. 4** zeigt, dass in der Subgruppenanalyse mit einer Ausnahme eine höhere Mortalität für mit Kortikosteroid behandelte Patienten nachgewiesen werden konnte. Einzige Ausnahme waren Patienten mit Asthma bronchiale.

Natürlich sind retrospektive Auswertungen immer problematisch, weil die Vergleichbarkeit der Patientengruppen immer fragwürdig bleibt. In dieser Studie hat man mit statistischen Mitteln versucht, die Kollektive so gut wie möglich vergleichbar zu machen, vollständig kann das nie gelingen. Trotzdem ist die Datenlage so eindeutig, dass – wie in der Deutschen Leitlinie zur Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie [58] bereits ausgeführt – eine Kortikosteroidtherapie bei Influenza kontraindiziert ist. Die deutsche Leitlinie erlaubt Kortikosteroide jedoch bei Exazerbationen obstruktiver Atemwegserkrankungen. Für Asthma zeigt sich in dieser Studie tatsächlich kein Unterschied in der

Sterblichkeit. Wahrscheinlich wird der Nachteil der Kortikosteroide im Hinblick auf die Viruselimination durch den Vorteil bei der Reduktion der asthmatypischen Inflammation aufgewogen. Für COPD bestätigt sich jedoch der Nachteil der Kortikosteroidbehandlung, allerdings ist die COPD-Definition in dieser Studie eher unscharf. Kortikosteroide sollten nur in gut definierten Ausnahmefällen bei einer Influenzainfektion genutzt werden. Eine Aussage über inhalative Kortikosteroide erlaubt die eben diskutierte Studie nicht, so dass hier keine Einschränkung erwogen werden muss.

### Fazit für die Praxis

- Die Influenza ist sowohl zahlenmäßig als auch im Hinblick auf Morbidität, Mortalität und nicht zuletzt hinsichtlich der Kosten für die Gesundheitssysteme die wichtigste Infektionskrankheit weltweit.
- Auch wenn sich im Hinblick auf neue, bessere Virostatika Verbesserungen

abzeichnen, bleibt die Impfung und damit die Krankheitsprävention die wichtigste Maßnahme gegen Influenza.

- Die Impfraten sind weltweit und in Deutschland im Besonderen unzureichend. Einer der Gründe dafür sind durch nichts bewiesene Gerüchte über Impfnebenwirkungen.
- Der Aufklärung über Nutzen und Risiken von Impfmaßnahmen muss in Zukunft deutlich mehr Beachtung geschenkt werden.

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. Tobias Welte**

Klinik für Pneumologie und Deutsches Zentrum für Lungenforschung, Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover, Deutschland  
welte.tobias@mh-hannover.de

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** T. Welte erhält Honorare für Vorträge von GSK, Novartis, Pfizer und Roche.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

## Literatur

- European Centre for Disease Prevention and Control (2018) Influenza ranked highest in burden of disease measured in DALYs. <https://ecdc.europa.eu/en/news-events/influenza-ranked-highest-burden-disease-measured-dalys>. Zugegriffen: 9. Mai 2019
- Nickol ME, Kindrachuk J (2019) A year of terror and a century of reflection: Perspectives on the great influenza pandemic of 1918–1919. *BMC Infect Dis* 19(1):117
- Asha K, Kumar B (2019) Emerging influenza D virus threat: What we know so far! *J Clin Med* 8(2):192
- Hertzberg VS, Weiss H, Elon L et al (2018) Behaviors, movements, and transmission of droplet-mediated respiratory diseases during transcontinental airline flights. *Proc Natl Acad Sci U S A* 115(14):3623–3627
- Khanna M, Shackleton C, Verheggen M (2013) Evaluating hypoxia during air travel in healthy infants. *Thorax* 68(12):1163–1164
- Ambrose CS, Levin MJ (2012) The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Hum Vaccin Immunother* 8(1):81–88
- Robert Koch-Institut (2019) Karten der Aktivität akuter respiratorischer Erkrankungen in Deutschland (ARE-Aktivität). <https://influenza.rki.de/MapArchive.aspx>. Zugegriffen: 10. Sept. 2018
- Robert Koch-Institut (2019) Wochenberichte der AGI. <https://influenza.rki.de/Wochenberichte.aspx>. Zugegriffen: 10. Sept. 2018
- Robert Koch-Institut (2019) Karten der Aktivität akuter respiratorischer Erkrankungen in Deutschland (ARE-Aktivität). <https://influenza.rki.de/MapArchive.aspx>. Zugegriffen: 10. Mai 2019
- Kochanek M, Böll B et al (2018) Influenza Saison 2017/ 2018—„Business as usual“ Eine Stellungnahme der Fachgesellschaften. *Internist (Berl)* 59(10):1122–1124
- Ständige Impfkommision (2018) Epidemiologisches Bulletin 2018 (Nr. 34: 342)
- Violi F, Cangemi R, Falcone M et al (2017) Cardiovascular complications and short-term mortality risk in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 64(11):1486–1493
- Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA et al (2018) Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med* 378(4):345–353
- Scheuch G, Canisius S, Nocker K et al (2018) Targeting intracellular signaling as an antiviral strategy: Aerosolized LASAG for the treatment of influenza in hospitalized patients. *Emerg Microbes Infect* 7(1):21
- Paddock CD, Liu L, Denison AM et al (2012) Myocardial injury and bacterial pneumonia contribute to the pathogenesis of fatal influenza B virus infection. *J Infect Dis* 205(6):895–905
- Sheng ZM, Chertow DS, Ambroggio X et al (2011) Autopsy series of 68 cases dying before and during the 1918 influenza pandemic peak. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108(39):16416–16421
- Connor V, German E, Pojar S et al (2018) Hands are vehicles for transmission of streptococcus pneumoniae in novel controlled human infection study. *Eur Respir J*. <https://doi.org/10.1183/13993003.00599-2018>
- McLaughlin JM, Jiang Q, Isturiz RE et al (2018) Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against hospitalization for community-acquired pneumonia in older US adults: A test-negative design. *Clin Infect Dis* 67(10):1498–1506
- Crotty MP, Meyers S, Hampton N, Bledsoe S et al (2015) Epidemiology, co-infections, and outcomes of viral pneumonia in adults: An observational cohort study. *Medicine (Baltimore)* 94(50):e2332
- Schauwvlieghe AFAD, Rijnders BJA, Philips N et al (2018) Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: A retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 6(10):782–792
- Bassetti M, Bouza E (2017) Invasive mould infections in the ICU setting: complexities and solutions. *J Antimicrob Chemother* 72(suppl\_1):i39–i47
- Maertens JA, Raad II, Marr KA et al (2016) Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): A phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 387(10020):760–769
- Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA et al (2016) Isavuconazole treatment for mucormycosis: A single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis* 16(7):828–837
- Tissot F, Agrawal S, Pagano L et al (2017) ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 102(3):433–444
- Ullmann AJ, Aguado JM, Arkan-Akdagli S et al (2018) Diagnosis and management of aspergillus diseases: Executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 24(Suppl 1):e1–e38
- Huang X, Wang F, Chen Y et al (2012) A multicenter, open-label study of posaconazole oral suspension in the treatment of invasive fungal infections in patients refractory to or intolerant of first-line therapy. *Future Microbiol* 7(2):201–209
- Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR et al (2014) Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: A meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2(5):395–404
- Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J et al (2017) Impact of outpatient neuraminidase inhibitor treatment in patients infected with influenza A(H1N1)pdm09 at high risk of hospitalization: An individual participant data metaanalysis. *Clin Infect Dis* 64(10):1328–1334
- van de Wakker SI et al (2017) New drug-strategies to tackle viral-host interactions for the treatment of influenza virus infections. *Eur J Pharmacol* 809:178–190
- Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N et al (2018) Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents. *N Engl J Med* 379(10):913–923
- Moss RB, Hansen C, Sanders RL et al (2012) A phase II study of DAS181, a novel host directed antiviral for the treatment of influenza infection. *J Infect Dis* 206:1844–1851
- De Vries E, Tscherne DM, Wienholts MJ et al (2011) Dissection of the influenza A virus endocytic routes reveals macropinocytosis as an alternative entry pathway. *Plos Pathog* 7:e1001329
- Harada S, Yokomizo K, Monde K et al (2007) A broad antiviral neutral glycolipid, fattiviracin FV-8, is a membrane fluidity modulator. *Cell Microbiol* 9:196–203
- Michaelis M, Geiler J, Naczek P et al (2011) Glycyrrhizin exerts antioxidative effects in H5N1 influenza A virus-infected cells and inhibits virus replication and pro-inflammatory gene expression. *PLoS One* 6:e19705
- Wolf MC, Freiberg AN, Zhang T et al (2010) A broad-spectrum antiviral targeting entry of enveloped viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:3157–3162
- Root CN, Wills EG, McNair LL et al (2000) Entry of influenza viruses into cells is inhibited by a highly specific protein kinase C inhibitor. *J Gen Virol* 81:2697–2705
- Yeganeh B, Ghavami S, Kroecker AL et al (2015) Suppression of influenza A virus replication in human lung epithelial cells by noncytotoxic concentrations of bafilomycin A1. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 308:L270–L286
- Müller KH, Kainov DE, El Bakkouri K et al (2011) The proton translocation domain of cellular vacuolar ATPase provides a target for the treatment of influenza A virus infections. *Br J Pharmacol* 164:344–357
- Chen HW, Cheng JX, Liu MT et al (2013) Inhibitory and combinatorial effect of diphyllin, a v-ATPase blocker, on influenza viruses. *Antivir. Res* 99:371–382
- Bimbo LM, Denisova OV, Mäkilä E et al (2013) Inhibition of influenza A virus infection in vitro by saliphenylhalamide-loaded porous silicon nanoparticles. *ACS Nano* 7:6884–6893
- Marcellin P, Gish RN, Gitlin N et al (2010) Safety and efficacy of viramidine versus ribavirin in VISER2: randomized, double-blind study in therapeutic hepatitis C patients. *J Hepatol* 52:32–38
- Perwitasari O, Johnson S, Yan X et al (2014) Verdinexor, a novel selective inhibitor of nuclear export, reduces influenza A virus replication in vitro and in vivo. *J Virol* 88:10228–10243
- Zheng BW, Chan KG, Lin YP et al (2010) Delayed antiviral plus immunomodulator treatment still reduces mortality in mice infected by high inoculum of influenza A/H5N1 virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:8091–8096
- Mehrbod P, Omar AR, Hair-Bejo M et al (2014) Mechanisms of action and efficacy of statins against influenza. *Biomed Res Int* 2014:872370
- Frost FJ, Petersen H, Tollestrup K et al (2007) Influenza and COPD mortality protection as pleiotropic, dose-dependent effects of statins. *Chest* 131:1006–1012
- Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J et al (2016) Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD010406
- Marsolais D, Hahm B, Walsh KB et al (2009) A critical role for the sphingosine analog AAL-R in dampening the cytokine response during influenza virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:1560–1565
- Walsh KB, Teijaro JR, Wilker PR et al (2011) Suppression of cytokine storm with a sphingosine analog provides protection against pathogenic influenza virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:12018–12023
- Teijaro JR, Walsh KB, Cahalan S et al (2011) Endothelial cells are central orchestrators of cytokine amplification during influenza virus infection. *Cell* 146:980–991



50. Zhang S, Tian H, Cui J et al (2016) The c-Jun N-terminal kinase (JNK) is involved in H5N1 influenza A virus RNA and protein synthesis. *Arch Virol* 161:345–351
51. Mazur I, Wurzer WJ, Ehrhardt C et al (2007) Acetylsalicylic acid (ASA) blocks influenza virus propagation via its NF-kappaB-inhibiting activity. *Cell Microbiol* 9:1683–1694
52. Wiesener N, Zimmer C, Jarasch-Althof N et al (2011) Therapy of experimental influenza virus infection with pyrrolidine dithiocarbamate. *Med Microbiol Immunol* 200:115–126
53. Ehrhardt C, Rückle A, Hrinčius ER et al (2013) The NF-κB inhibitor SC75741 efficiently blocks influenza virus propagation and confers a high barrier for development of viral resistance. *Cell Microbiol* 15:1198–1211
54. Haasbach E, Reiling SJ, Ehrhardt C et al (2013) The NF-κappaB inhibitor SC75741 protects mice against highly pathogenic avian influenza A virus. *Antivir. Res* 99:336–344
55. Pleschka S, Wolff T, Ehrhardt C et al (2001) Influenza virus propagation is impaired by inhibition of the Raf/MEK/ERK signalling cascade. *Nat Cell Biol* 3:301–305
56. Droebner K, Pleschka S, Ludwig S et al (2011) Antiviral activity of the MEK inhibitor U0126 against pandemic H1N1v and highly pathogenic avian influenza virus in vitro and in vivo. *Antivir Res* 92:195–203
57. Choi MS, Heo J, Yi CM et al (2016) A novel p38 mitogen activated protein kinase (MAPK) specific inhibitor suppresses respiratory syncytial virus and influenza A virus replication by inhibiting virus-induced p38 MAPK activation. *Biochem Biophys Res Commun* 477:311–316
58. Belongia EA, Simpson MD, King JP et al (2016) Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: A systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. *Lancet Infect Dis* 16(8):942–951
59. DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M et al (2014) Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med* 371(7):635–645
60. Shinde V, Fries L, Wu Y et al (2018) Improved titers against influenza drift variants with a nanoparticle vaccine. *N Engl J Med* 378(24):2346–2348
61. Laursen NS, Friesen RHE, Zhu X et al (2018) Universal protection against influenza infection by a multidomain antibody to influenza hemagglutinin. *Science* 362(6414):598–602
62. Kim SH, Hong SB, Yun SC et al (2011) Corticosteroid treatment in critically ill patients with pandemic influenza A/H1N1 2009 infection: Analytic strategy using propensity scores. *Am J Respir Crit Care Med* 183(9):1207–1214
63. Moreno G, Rodríguez A, Reyes LF et al (2018) Corticosteroid treatment in critically ill patients with severe influenza pneumonia: a propensity score matching study. *Intensive Care Med* 44(9):1470–1482 (Sep)

## Aktuelle Studie bestätigt: Rauchen fördert Morbus Bechterew

DGRh rät Patienten dringend zu Rauchstopp

**Tabakrauchen verschlimmert rheumatische Erkrankungen. Das gilt auch für den Morbus Bechterew, eine entzündliche Erkrankung in den Gelenken der Wirbelsäule, die meist im jüngeren Erwachsenenalter beginnt. Rauchende Patienten leiden nach Auskunft der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (DGRh) unter stärkeren Rückenschmerzen, und die drohende Versteifung der Wirbelsäule schreitet bei ihnen schneller voran. Ein Rauchstopp ist deshalb fester Bestandteil der Therapie.**

Auffällig viele junge Menschen mit einer axialen Spondyloarthritis, wie Rheumatologen die Erkrankung nennen, rauchen. „Unter den Patienten, die sich bei Fachärzten in Behandlung befinden, ist fast jeder zweite aktiver oder ehemaliger Raucher“, sagt Professor Dr. Hendrik Schulze-Koops, DGRh-Präsident und Leiter der Rheumaeinheit am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München. Es gebe zwar bislang keine Hinweise, dass Rauchen zu den Auslösern der Erkrankung gehört. Denn weshalb es bei einigen Menschen ab dem Alter von 20 bis 40 Jahren zu einer chronischen Entzündung in der Umgebung der Wirbelsäule kommt, ist noch nicht abschließend geklärt. Fest stehe jedoch, dass Rauchen mit einem früheren Auftreten von Krankheitsanzeichen verbunden ist und die Versteifung der Wirbelsäule rascher voranschreiten kann. „Rauchende Patienten haben meist stärkere Rückenschmerzen und die Veränderungen im Röntgenbild sind ausgeprägter als bei nichtrauchenden Patienten“, berichtet der Rheumatologe.

### Höhere Krankheitsaktivität

Dies wurde kürzlich durch eine Untersuchung von 2.000 Patienten aus Großbritannien bestätigt. Auch dort war die Hälfte der Patienten aktiver oder ehemaliger Raucher. Diese Gruppe hatte eine höhere Krankheitsaktivität und sie litt häufiger unter Müdigkeit, Schlafstörungen, Angst und Depressionen, die häufige Folgeerscheinungen einer axialen Spondyloarthritis sind. Nach den in *Rheumatology* veröffentlichten Ergebnissen erkranken Raucher zudem häufiger an einer Psoriasis, auch Schuppenflechte genannt. Entzündungen in Auge (Uveitis) oder Darm (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa) waren dagegen etwas seltener. Ein überraschender Befund, der nach Ansicht der britischen Experten um Nicola Goodson, Universität Liverpool, noch durch weitere Studien

überprüft werden muss.

Warum Rauchen Rheuma verstärkt, erläutert Professor Schulze-Koops: „Die Schadstoffe aus dem Tabakrauch lösen im Blut eine Entzündungsreaktion aus“. Der Laborwert CRP (C-reaktives Protein) sei häufig erhöht. Dies verstärke die chronische Entzündung, die bei Rheuma die Gelenke angreift und zerstört.

### Fortschreiten der Erkrankung begrenzen

Die DGRh rät in ihrer Leitlinie zur axialen Spondyloarthritis deshalb allen Patienten dringend dazu, mit dem Rauchen aufzuhören, um stärkere Einbußen der Funktionsfähigkeit und das Fortschreiten der Erkrankung zu begrenzen. „Die Patienten sollten alle Möglichkeiten ausschöpfen, schädliche Einflüsse von Tabakrauch zu meiden“, sagt Professor Schulze-Koops.

*S Zhao, G.T. Jones, G.J. Macfarlane, et al. Associations between smoking and extra-axial manifestations and disease severity in axial spondyloarthritis: results from the BSR Biologics Register for Ankylosing Spondylitis (BSRBR-AS). Rheumatology 2019 (58) 5; <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key371>*

**A. Voormann,  
Deutsche Gesellschaft für  
Rheumatologie e. V.**