## Wer ist bei einer Influenzapandemie gefährdet?

Hans H. Hirscha, Reto Krapfb

<sup>a</sup> Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universität Basel, <sup>b</sup> Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Bruderholz

Die gegenwärtigen Impfempfehlungen gegen konventionelle Influenzaviren stützen sich auf die Beobachtung, dass die grippeassoziierte Morbidität und Mortalität vor allem bei älteren Menschen hoch sind. Auch die Influenzaepidemien in den Jahren 1957/58 und von 1968 bis 1970 führten vor allem bei älteren Menschen zu einer erhöhten Mortalität. Überraschenderweise zeigt Abbildung 1 igleoch, dass die Mortalität während der berüchtigten Grippepandemie von 1918 bis 1920 bei Erwachsenen jüngeren und mittleren Alters am höchsten war [1].

Welches sind die Gründe für diese vielleicht kontraintuitive Beobachtung? Möglicherweise hatten ältere Patienten von früheren Grippeepidemien her schon ein immunologisches Gedächtnis gebildet, was den jüngeren Erwachsenen fehlte. Gegen diese Hypothese spricht der Umstand, dass die Mortalität auch bei Kindern und Adoleszenten tiefer war (Abb. 1). Könnten die jungen Erwachsenen also Opfer ihrer guten Immunantwort bzw. einer aggressiven, um nicht zu sagen autoaggressiven Entzündungsantwort geworden sein?

Etwas Licht in diese für künftige Pandemien mit dem Vogelgrippe- und anderen Influenzaviren wichtigen Frage hat die experimentelle Infektion von nichthumanen Primaten (Makaken) mit einem konventionellen Influenzavirus (K173) oder dem mittels «reverse genetics» synthetisierten und vermehrten 1918-Influenzavirus gebracht [2]. Im Gegensatz zum K173- indizierte das 1918-Virus eine schwere, diffuse und hämorrhagische Pneumonie. Wie Tabelle 1 Ġ mit einer Auswahl der getesteten Entzündungsproteine und antiviralen Genprodukte illustriert, rief das konventionelle K173-Virus eine relativ moderate wirtsbedingte Entzündungsreaktion hervor, während die Produktion antiviraler Proteine offensichtlich stark gesteigert war. Gerade umgekehrt präsentiert sich die Situation beim 1918-Virus, das zum Beispiel eine massive Interleukin-6-Produktion (dem Stimulus für die CRP-Produktion in der Leber), aber nur eine moderate Bildung antiviraler Proteine induzierte.

Tabelle 1. Effekt der Infektion mit dem konventionellen Influenzavirus K173 und jenem des 1918-Influenzavirus auf die Interleukin-6-Antwort sowie die Expression verschiedener antiviraler Proteine.

	Zytokine (Auswahl)	K173	1918
Entzündungsproteine	Interleukin-6	+	+++
Antivirale Gene/Proteine	Interferon alpha	+++	+
	DDX58	+++	+
	IFIH1	+++	+

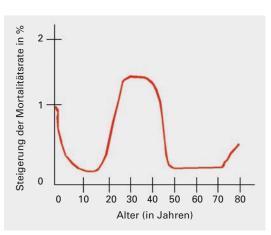


Abbildung 1 Altersabhängigkeit der Mortalität während der Grippepandemie 1918–1920 (adaptiert nach Murray et al. [1]).

Somit scheint es, dass der Schweregrad der 1918-Virus-Infektion von einer gesteigerten proinflammatorischen, zugleich aber auch von einer eingeschränkten antiviralen Wirtsantwort abhängt. Ist zuviel Abwehrkraft also schädlich? Wenn ähnliche Mechanismen auch für die Auseinandersetzung mit dem Vogelgrippevirus (H5N1) und/oder anderen Influenzatypen, die dem 1918-Virus ähneln sollten, zutreffen, ist dies für die Identifikation von Risikopopulationen von grosser Bedeutung. Sind es wieder die im Erwerbsleben stehenden Erwachsenen? Ein besseres Verständnis dieser Wechselwirkungen zwischen Virustyp, wirtsbedingter Entzündungsantwort und wirtsbedingten antiviralen Mechanismen spielt sowohl bei der Verbesserung der präventiven als auch der therapeutischen Interventionen eine zentrale Rolle. Eine Impfung, welche die Neutralisation eines neuen Pandemiestammes erreicht, wäre ein wichtiges Element dieser Strategie.

Da man hierfür jedoch mindestens sechs Monate benötigen wird, kann eine erste Ausbreitungswelle nicht abgefangen werden. Deshalb hat das Bundesamt für Gesundheit (BAG) acht Millionen eines präpandemischen H5N1-Impfstoffes mit einem noch nicht effizient beim Menschen zirkulierenden Stamm in Auftrag gegeben, der noch in diesem Sommer ausgeliefert werden soll. Es ist beabsichtigt, diesen Impfstoff im Fall einer Pandemie innerhalb von drei bis sechs Wochen an die Bevölkerung abzugeben, um bei einer Infektion mit dem pandemischen Impfstoff den Aufbau einer spezifischen Immunität zu verkürzen. Man hofft, dass dadurch die entzündlichen Reaktionen aufgrund einer schnelleren spezifi-

schen Immunantwort und einer frühzeitigeren Unterbrechung der viralen Replikation weniger ausgeprägt ausfallen werden. Es bleibt aber auch zu hoffen, dass dies bei allen Altersgruppen gleichermassen der Fall ist.

Beobachtungen bei SARS, RSV oder dem Dengue-Virus weisen jedoch darauf hin, dass eine immunologische Kreuzimmunität möglicherweise zu einer stärkeren entzündlichen Reaktion führen könnte. Wir brauchen also dringend Daten zur Wirtsantwort mit oder ohne vorhergehende (sog. heterotypische) Vakzinierung bei Primaten. Insgesamt erscheint es derzeit sinnvoll, mit einem integrierten Konzept zu arbeiten, das epidemiologische Massnahmen, antivirale Prophylaxe- und Therapieoptionen sowie eine Vakzinierung miteinander kombiniert.

Korrespondenz: Prof. Dr. med. Reto Krapf Kantonsspital Bruderholz Medizinische Universitätsklinik CH-4101 Bruderholz/BL reto.krapf@ksbh.ch

## Literatur

- 1 Murray CJ, Lopez AD, Chin B, Feehan D, Hill KH. Estimation of potential global pandemic influenza mortality on the basis of vital registry data from the 1918-20 pandemic: a quantitative analysis. Lancet. 2006;368(9554):2211-8.
- 2 Kobasa D, Jones SM, Shinya K, Kash JC, Copps J, Ebihara H, et al. Aberrant innate immune response in lethal infection of macaques with the 1918 influenza virus. Nature. 2007;445 (7125):319–23.