Pandemische Influenza A(H1N1)v 2009 – wir sind gewappnet

Matthias Hoffmann, Matthias Schlegel, Pietro Vernazza
Fachbereich Infektiologie/Spitalhygiene, Departement Innere Medizin, Kantonsspital St. Gallen

Quintessenz

- Bei dem pandemischen Influenza-A(H1N1)v-Virus 2009 handelt es sich um ein genetisch neuartiges Influenzavirus, gegen das v.a. die jüngere Bevölkerung keinen vorbestehenden Immunschutz aufweist.
- Aufgrund der fehlenden Immunität ist mit einer erhöhten Anzahl Influenza-Erkrankter in den nächsten Wochen und Monaten zu rechnen, die das ambulante Gesundheitssystem belasten. Betroffen werden v.a. jüngere Personen im erwerbsfähigen Alter sein.
- Die Symptomatik der A(H1N1)v-Influenza ist meist mild; schwere tödlich verlaufende Erkrankungen mit viraler Pneumonie treten aber auch bei jungen, gesunden Personen auf.
- Patienten mit Risikofaktoren für einen schwereren Krankheitsverlauf sollten frühzeitig therapiert werden. Auch schwerer erkrankte Personen mit Fieber/Husten ohne Risikofaktoren können von einer frühen Therapie <12 Stunden profitieren.
- Einfache Hygienemassnahmen wie regelmässiges Händewaschen und die Isolation zu Hause im Erkrankungsfall können die Transmission vermindern und die Pandemieausbreitung verzögern.

Ende April 2009 bestätigten die US Centers for Disease Control (CDC) erstmalig den Nachweis eines neuen humanen Influenza-A-Virus: pandemische Influenza A(H1N1) 2009 respektive A(H1N1)variant(v)2009, das zuvor noch nie unter Menschen zirkulierte [1]. Das A(H1N1)v-Virus vereinigt Merkmale auf sich, die typischerweise auch bei Influenzaviren der vergangenen Pandemien des 20. Jahrhunderts beobachtet werden können [2]:

- Erfolgreiches Überspringen der Interspeziesbarriere
- Effiziente Mensch-zu-Mensch-Übertragung
- Häufung von Krankheitsfällen bei jungen, gesunden Personen
- Globale Ausbreitung unabhängig von der normalerweise bei Influenzaviren beobachteten Saisonalität.

Von Nordamerika ausgehend hat sich das A(H1N1)v-Virus innert nur drei Monaten weltweit ausgebreitet. Die World Health Organisation (WHO) hat daher am 11.6.2009 die höchstmögliche Pandemiestufe 6 ausgerufen [3]. Es handelt sich um die erste Pandemie in der Menschheitsgeschichte, die «online» verfolgt und wissenschaftlich dokumentiert werden kann.

Matthias Hoffmann

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

Influenza A(H1N1)v: eine Bedrohung?

Die Medien suggerierten in den letzten Wochen stets, dass es sich bei der pandemischen Influenza A(H1N1)v 2009 um ein «normales» Influenzavirus handle. Ist dem so? Tatsächlich fehlen dem A(H1N1)v-Virus Virulenzfaktoren, die in Influenzavirenstämmen vergangener Pandemien jeweils nachgewiesen werden konnten [4, 5]. Darüber hinaus ist seine Replikationsfähigkeit (noch) an die im aviären Respirationstrakt vorherrschenden höheren Temperaturen adaptiert [5, 6]. Wie die rasche Ausbreitung der Pandemie aber zeigt, kann das A(H1N1)v-Virus unabhängig davon sehr effizient von Mensch zu Mensch übertragen werden und teilweise schwere Krankheitsverläufe bei jungen Patienten verursachen. Im Tiermodell zeigt sich ein erhöhter A(H1N1)v-Virustiter, verglichen mit einem saisonalen Influenza-Virus. Zudem fanden sich in A(H1N1)v-infizierten Tieren eine höhere Morbidität und ein schwererer Krankheitsverlauf mit ausgeprägten Lungenläsionen [6–8].

Klinik und Epidemiologie der Infektion werden durch virale Faktoren und die Immunlage des Wirts bzw. die Herdimmunität der Population bestimmt. Das A(H1N1)v-Virus trägt vorwiegend Gene, welche porcinen und aviären Ursprungs sind [9, 10]. Daher besteht in der breiten Bevölkerung keine vorbestehende Immunität. Tatsächlich zeigte sich aber, dass ältere Personen weniger häufig von der A(H1N1)v-Influenza betroffen sind. Ältere Personen weisen *in vitro* kreuzreaktive Antikörpertiter gegen das A(H1N1)v-Virus auf, was eine gewisse Immunität vermitteln dürfte [6, 11]. Dieselbe Beobachtung wurde auch schon in der A(H3N2)-Pandemie 1968–70 gemacht. Damals fand sich bei älteren Personen (>77 J.) eine partielle Protektion durch Antikörper gegen H3 [2].

Die fehlende Immunität birgt das tatsächliche pandemische Potential der A(H1N1)v-Influenza. Insbesondere die jüngere Weltbevölkerung ist für eine A(H1N1)v-Infektion empfänglich. Es muss daher mit einer grossen Fallzahl und entsprechend mit einer proportional erhöhten Mortalität sowie vermehrten morbiditätsbedingten Arbeitsausfällen gerechnet werden [3, 12].

> Die fehlende Immunität birgt das tatsächliche pandemische Potential der A(H1N1)v-Influenza

Klinisches Bild der pandemischen A(H1N1)v-Influenza 2009

Die meisten der mit dem A(H1N1)v-Virus infizierten Personen haben einen unkomplizierten Verlauf mit

einer Influenza-like Illness (ILI). Die Erfahrungen aus den USA und der EU zeigen, dass vor allem jüngere Personen <24 bzw. <30 Jahren an der A(H1N1)v-Influenza erkranken und Kleinkinder häufig hospitalisiert werden müssen (Abb. 1) [13–15]. Die Letalität der Erkrankung hingegen steigt mit dem Alter deutlich an (Abb. 1), da auch prädisponierende Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf im Alter zunehmen [13, 16]. 50–80% der hospitalisationsbedürftigen Patienten litten an chronischen Erkrankungen – insbesondere Atemwegserkrankungen – oder waren immunsupprimiert (Tab. 1) (12, 13, 16–18). Allerdings kann die A(H1N1)v-Influenza auch bei sonst gesunden Menschen zu Komplikationen und Todesfällen führen [16]. Bei 12% der A(H1N1)v-bedingten Todesfälle in den USA lag keine Grunderkrankung vor [17]. Besonders hervorzuheben ist auch ein erhöhtes Risiko für Schwangere [19].

Die klinischen Symptome der A(H1N1)v-Influenza sind unspezifisch und entsprechen weitgehend denjenigen einer saisonalen Influenza (Tab. 2) [1, 13, 16, 17, 20, persönliche Mitteilung BAG]. Schwere Krankheitsverläufe werden meist durch eine virale Pneumonie verursacht, die ebenfalls für die Mehrzahl der Todesfälle verantwortlich ist [16]. Schwere Krankheitsverläufe sind rasch und gehen mit klinischen *danger signs* einer schweren Atemwegsbeteiligung und eines Zytokinsturms einher [17, 21]. Immunkompromittierte Personen haben ein erhöhtes Risiko für Komplikationen einer Influenzainfektion [22]. Eine frühzeitige Diagnose insbesondere bei Vorliegen von Risikofaktoren ist von entscheidender Bedeutung, wird aber durch die unspezifische Symptomatik erschwert. Oligosymptomatische Patienten zeigen häufig einen milden Verlauf. Schwerer verlaufende Fälle haben typischerweise die klassischen Influenzasymptome mit Fieber und Husten und zeigen häufig pneumonische Infiltrate [1, 16–18]. In den ersten publizierten Fallserien hatten alle hospitalisationsbedürftigen Personen Fieber und Husten [1, 23]. Die Spezifität dieser Symptomkombination liegt bei den bislang in St. Gallen bestätigten A(H1N1)v-Fällen bei 84% und ist derjenigen der isoliert betrachteten Symptome überlegen. Diese einfach anamnestisch zu erhebenden Parameter erlauben es, Patienten mit einem möglichen schwereren Krankheitsverlauf und allenfalls Hospitalisationsbedarf frühzeitig zu erfassen.

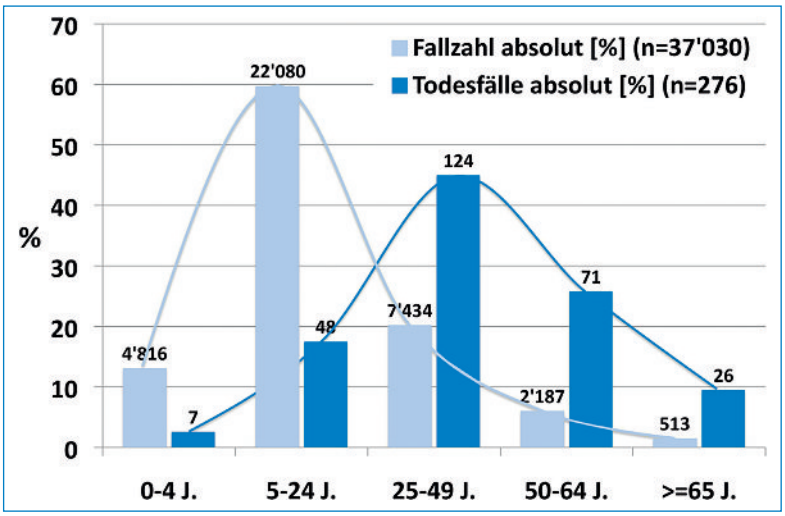

Abbildung 1
Prozentualer Anteil der Anzahl absoluter A(H1N1)v-Fälle (hellblau) und A(H1N1)v-bedingter Todesfälle (dunkelblau) in den USA [13]. Die korrespondierenden Kurven visualisieren den Trend zu einer Häufung der Infektionen <24 J. und einer überproportional zunehmenden Mortalität >24 J.

Tabelle 1. Personen mit erhöhtem Risiko für A(H1N1)v-bedingte Morbidität und Mortalität.

Personen mit chronischen Erkrankungen: – chronischen Atemwegserkrankungen, insbesondere Asthma – chronischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen (ausser isolierter arterieller Hypertonie) – Diabetes mellitus – chronischer Niereninsuffizienz – chronischer Hepatopathie – kongenitaler oder akquirierter Immunsuppression – chronischen neurologischen oder neuromuskulären Erkrankungen – morbider Adipositas
Schwangerschaft
Kinder <2 Jahren
Ältere Personen >65 Jahre

Tabelle 2. Klinische Symptome der pandemischen A(H1N1)v-Influenza 2009.

	Bestätigte Fälle USA (%) [1]	Hospitalisierte bestätigte Fälle USA (%) [13]	Bestätigte Fälle EU/EFTA (22 Staaten, 17.6.2009) (%)	Bestätigte Fälle Schweiz (8.7.2009) (%)
	n = 642	n = 268	n = 879	n = 109
Fieber	**94**	**93**	**74**	**84**
Husten (trocken)	**92**	**83**	**53**	**71**
Husten (produktiv			**18**	
Halsschmerzen	66	31	40	32
Schnupfen		36	34	36
Dyspnoe		54		
Kopfschmerzen		31	41	
Muskelschmerzen		36	38	47
Gelenkschmerzen			22	
Erbrechen	25	29	10	
Durchfall	25	24	11	5

Entwicklung der Pandemie: let's shape our pandemic!

Wie und in welchem zeitlichen Rahmen sich die Pandemie in der Schweiz entwickeln wird, ist nur schwer voraussagbar. Die globalisierte Reisetätigkeit beeinflusste die Ausbreitung entscheidend. Inzwischen breitet sich das A(H1N1)v-Virus auch in der Schweiz unaufhaltsam aus und wird voraussichtlich noch vor der breiten Verfügbarkeit einer Impfung eine erste Welle auslösen [3, 12]. Wir rechnen in den nächsten Wochen (August/September) mit einer Zunahme der Fälle auch aufgrund von Ferienrückkehrern. Anschliessend wird die Pandemieaktivität wohl wieder etwas abnehmen. Eine weitere exponentielle Zunahme, wie dies in Grossbritannien beobachtet wurde, ist jedoch nicht auszuschliessen und könnte zu einer bedeutenden ersten pandemischen Welle bereits im Spätsommer 2009 führen. Eine zweite pandemische Welle wäre im Winter 2009/10 zu erwarten. Deren Ausmass wird entscheidend durch die bis dahin erhältliche A(H1N1)v-Impfung und deren Akzeptanz in der Bevölkerung beeinflusst werden. Je nach Beginn der ebenfalls zu erwartenden saisonalen Grippewelle und Durchimpfungsgrad der Bevölkerung werden saisonale und pandemische Influenzastämme gemeinsam auftreten.

Die Ausbreitung jeder Epidemie bzw. Pandemie ist von der basalen Reproduktionsrate (R_0) abhängig. R_0 sagt aus, wie viele Personen eine infizierte Person durchschnittlich ansteckt. Die Zahl ist ein Produkt von Höhe und Dauer der Infektiosität sowie der Kontaktrate. Diese Komponenten können einzeln und kombiniert beeinflusst werden. Mit der Reduktion von R_0 kann zwar nicht jede Infektion verhindert, aber der Verlauf der Pandemie verzögert werden. Damit können die Pandemiekurve abgeflacht und dadurch Ressourcen des Gesundheitswesens geschont werden. Gleichzeitig gewinnen wir Zeit für die Entwicklung einer effizienten Impfung und deren Verteilung.

> Bei Patienten mit einem Risikofaktor für einen komplizierten Verlauf ist die Therapie mit Oseltamivir in allen Fällen indiziert

Massnahmen zur Senkung der Reproduktionsrate

Infektiosität und Infektionsdauer: Die hauptsächliche Übertragung von Influenza erfolgt über Tröpfchen und Kontakt. Bereits einfache persönliche Hygiene- und Verhaltensmassnahmen beeinflussen die Infektiosität entscheidend. Regelmässiges Händewaschen, Hustenhygiene und der Gebrauch wegwerfbarer Papiertaschentücher vermindern die Transmissionswahrscheinlichkeit und gehören – gemessen am Aufwand – zu den effektivsten Massnahmen. Die Reduktion von körperlichen Kontakten – z.B. Händeschütteln – und das Tragen von Masken verhindern im Krankheitsfall zusätzlich die Übertragung [24]. Eine wirksame antivirale Therapie reduziert die Dauer der Virusausscheidung merklich. Wird die Therapie sehr früh eingesetzt, ist der Effekt auf Dauer und Höhe der Virusausscheidung besonders gross [24, 25].

Kontaktrate: Weil Übertragungen bereits rund 24 Stunden vor der Erkrankung stattfinden, ist die Isolation einer erkrankten Person nur bedingt wirksam [24, 26]. Umso effizienter sind aber Massnahmen zum sogenannten *social distancing* [24]. Sie reduzieren die Gelegenheiten zur Transmission und können die Ausbreitung einer Pandemie lokal theoretisch entscheidend verzögern. *Social-distancing*-Massnahmen wie Schliessungen von Schulen, Geschäften etc. oder das Absagen von Konzerten oder Grossanlässen führen jedoch zu massiven wirtschaftlichen Einbussen oder beeinträchtigen das Funktionieren wichtiger Infrastrukturen. Sie sind daher meist wenig praktikabel. Die breit angelegte und gut kommunizierte Hygienekampagne des Bundes zielt genau auf die Optimierung der vielleicht wirksamsten Präventionsmassnahmen überhaupt: der allgemeinen Hygiene des Einzelnen und der individuellen *Social-distancing*-Massnahmen im Krankheitsfall.

Therapie: für wen und wann?

Das A(H1N1)v-Virus trägt eine Amantadin-Resistenz. Als therapeutische Option bleibt nur die Klasse der Neuraminidasehemmer (NH) [4]. Das Problem der NH-Therapie ist ihre abnehmende bis fehlende Wirksamkeit bei einem Einsatz nach 36 Stunden [25]. Eindrücklich ist hingegen die Verkürzung der Erkrankung durch eine Frühtherapie. Aoki et al. konnten zeigen, dass ein sehr früher Therapiestart innert 12 Stunden nach Symptombeginn die Erkrankungsdauer um mehr als 3 Tage verkürzen kann [27].

Bei Patienten mit einem Risikofaktor für einen komplizierten Verlauf ist die Therapie mit Oseltamivir in allen Fällen, welche die Falldefinition erfüllen, indiziert. Die Therapie sollte so rasch wie möglich eingesetzt werden, und insbesondere eine schwere Symptomatik *(danger signs)* ist eine Notfalltherapieindikation [28].

Der Nutzen einer Therapie bei Personen ohne Risikofaktoren kann noch nicht abgeschätzt werden. Bis zum Vorliegen weiterer Erfahrungen empfehlen wir eine Therapie innert 12 Stunden nach Fieberanstieg >38 °C auch bei Patienten ohne Risikofaktoren mit ausgeprägter Klinik (inkl. Husten). Von der Einschränkung auf die schwerere klinische Manifestation versprechen wir uns eine Selektion derjenigen Patienten mit wahrscheinlich höherer Zytokinausschüttung und Virusreplikation im respiratorischen Epithel als Risikofaktoren für einen komplizierteren Verlauf.

Die deutliche Überlegenheit der Frühtherapie hat die Spitäler des Kantons St. Gallen zudem dazu bewogen, ihren Mitarbeitern eine «Starterdosis» Oseltamivir (1 Tbl. à 75 mg) abzugeben. Die Mitarbeiter werden angehalten, bei Auftreten von Fieber ≥38 °C und Husten die Tablette einzunehmen und innert 12 Stunden den personalärztlichen Dienst zu kontaktieren. Neben dem Vermeiden schwererer Krankheitsverläufe könnte dadurch auch der Arbeitsausfall während der Pandemiephase reduziert werden. Die Massnahme stiess auf eine gute Akzeptanz der Mitarbeitenden. Ob die Strategie das gesteckte Ziel erreicht, wird sich zeigen.

In diesem Zusammenhang müssen das Auftreten und die mögliche Verbreitung von A(H1N1)v-Oseltamivir-Resistenzen weltweit monitorisiert werden [29]. Das Risiko für das Auftreten von Resistenzen ist erhöht bei

einer Unterdosierung des Medikaments, insbesondere bei der prophylaktischen Gabe [30]. Eine Prä- wie auch eine Postexpositionsprophylaxe sollten daher unterlassen werden. Patienten, die mit Oseltamivir behandelt werden, müssen angehalten werden, die Medikation ohne Unterbruch einzunehmen, um Resistenzbildungen entgegenzuwirken. Sie sollten auch nach Abheilung der Symptome die allgemeinen Hygienemassnahmen beachten, um bei allfälliger Resistenzbildung die weitere Übertragung zu limitieren.

Impfung

Eine A(H1N1)v-Impfung ist in Entwicklung, und die ersten klinischen Testresultate werden Anfang Herbst erwartet [3]. Im Unterschied zur saisonalen Grippeimpfung, die bei vorbestehender Teilimmunität als «Booster» appliziert wird, muss der A(H1N1)v-Impfstoff wegen der fehlenden vorbestehenden Immunität voraussichtlich zweizeitig appliziert werden (Grundimmunisierung und Boosterimpfung). Eine Impfung in der jetzigen pandemischen Situation ist für die gesamte Population sinnvoll, jedoch müssen die zugänglichen Ressourcen sorgfältig und gezielt eingesetzt werden [16]. Die rechtzeitige Verfügbarkeit einer A(H1N1)v-Impfung wird einen entscheidenden Einfluss auf die Pandemieentwicklung im Winterhalbjahr haben.

Welches sind unsere Herausforderungen der nächsten Wochen?

Die A(H1N1)v-Pandemie ist da (kein Witz!). Wie sich die Situation in den nächsten Monaten im Detail entwickeln wird, ist nur schwer voraussagbar. Es wird erwartet, dass das A(H1N1)v-Virus noch vor der Verfügbarkeit einer Impfung eine erste Erkrankungswelle auslösen wird und dass es im Winterhalbjahr zu einer weiteren Welle kommen könnte. Das BAG rechnet mit ca. 2 Mio. Erkrankten (persönliche Mitteilung B. Schlatter), wobei den grössten Anteil vermutlich milde, selbstlimitierende, lediglich subfebrile Erkrankungen bei jungen Menschen ausmachen werden. Vergleiche mit den USA und Grossbritannien lassen darauf schliessen, dass in der Schweiz durch die A(H1N1)v-Pandemie vorwiegend die ambulanten Strukturen belastet werden. Übermässige Belastungen werden auch Kinderspitäler erleben. Die meisten Erkrankungen verlaufen mild, auch ohne Therapie. Personen >25 Jahre – vor allem in der Altersgruppe der werktätigen Population –, aber auch Kinder <2 Jahren haben unabhängig von Risikofaktoren ein erhöhtes Risiko für einen schwereren Krankheitsverlauf.

Einfache Hygienemassnahmen wie regelmässiges Händewaschen, Husten- und Nieshygiene können einen entscheidenden Einfluss auf den Pandemieverlauf haben

Die grössten Auswirkungen dürfte die Pandemie in diesem Herbst/Winter auf die Wirtschaft haben, und es ist punktuell mit grösseren Arbeitsausfällen zu rechnen. Betriebe, die kritische Produktions- oder Logistikleistungen erbringen, sollten entsprechende Vorkehrungen treffen.

Einfache Hygienemassnahmen wie das regelmässige Waschen der Hände, Husten- und Nieshygiene sowie die Information, dass Erkrankte Kontakte meiden sollen, können einen entscheidenden Einfluss auf den Pandemieverlauf haben, die Ausbreitung verlangsamen und das Gesundheitssystem dadurch entlasten.

Der Einsatz von Oseltamivir sollte bei Risikopersonen möglichst früh erfolgen. Die entsprechende Information der Bevölkerung ist eine aktuelle Herausforderung. Der Einsatz von Starterpackungen für spezielle Gruppen und Bereiche müsste evaluiert werden.

Wichtig ist der gezielte Einsatz der A(H1N1)v-Impfung bei Personen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf, sobald die Impfung erhältlich ist. Eine intensive Überwachung der epidemiologischen Lage ist unabdingbar, um auf mögliche Virulenz- oder Resistenzänderungen des A(H1N1)v-Virus rasch reagieren zu können.

Danksagung

Wir danken Herrn Dr. med. Tobias Eckert, BAG, Abteilung Übertragbare Krankheiten, Sektion Pandemievorbereitung, für die Durchsicht des Artikels und die aktuellen europäischen und schweizerischen Daten zur Klinik der A(H1N1)v-Influenza.

Wir danken ebenfalls dem gesamten Team der Infektiologie/Spitalhygiene des Kantonsspitals St. Gallen für ihren unermüdlichen Einsatz und die wertvollen Diskussionen, die dieses Manuskript erst ermöglichten.

Korrespondenz:
Dr. med. Matthias Hoffmann
Fachbereich Infektiologie/Spitalhygiene
Departement Innere Medizin
Kantonsspital
CH-9007 St. Gallen
matthias.hoffmann@kssg.ch

Empfohlene Literatur

– Miller MA, Viboud C, Balinska M, Simonsen L. The Signature Feature of Influenza Pandemics – Implications for Policy. N Engl J Med. 2009; 360:2595-8.
– Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. The Persistenat Legacy of the 1918 Influenza Virus. N Engl J Med. 2009;361:225-9.
– European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Influenza A(H1N1) 2009 Pandemic. ECDC Interim Risk Assessment 20 July 2009. http://ecdc.europa.eu/en/files/pdf/Health_topics/090720_Influenza_A(HINI)_Risk_Assessment.pdf

Weiterführende Informationen: http://Pandemie.infekt.ch

Die vollständige numerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch

Pandemische Influenza A(H1N1)v 2009-wir sind gewappnet / Pandémie d'Influenza A(H1N1)v 2009 – nous sommes armés

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

1. Novel Swine-Origin InfluenzaA(H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A(H1N1) Virus in Humans. N Engl J Med. 2009;360: 2605-15.
2. Miller MA, Viboud C, Balinska M, Simonsen L. The Signature Feature of Influenza Pandemics – Implications for Policy. N Engl J Med. 2009;360:2595-8.
3. Bundesamt für Gesundheit (BAG). Grippe A(H1N1) Fachinfromation – Angepasste Strategie der öffentlichen Gesundheit für Sommer 2009. BAG Bulletin 2009;29:1-3.
4. Garten RJ, Davis CT, Russell CA, Shu B, Lindstrom S, Balish A, et al. Antigenic and Genetic Characterisation of Swine-Origin 2009 A(H1N1) Influenza Viruses Circulating in Humans. Science 2009;325:197-201.
5. Wang TT, Palese P. Unraveling the Mystery of Swine Influenza Virus. Cell 2009;137: 983-5.
6. Itoh Y, Shinya K, Kiso M, Watanabe T, Sakoda Y, Hatta M, et al. In Vitro and In Vivo Characterisation of New Swine-Origin H1N1 Influenza Viruses. Nature 2009; epub 13.07.2009, doi:10.1038/nature08260.
7. Maines TR, Jayaraman A, Belser JA, Wadford DA, Pappas C, Zeng H, et al. Transmission and Pathogenesis of Swine-Origin 2009 A(H1N1) Influenza Viruses in Ferrets and Mice. Science 2009;325:484-7.
8. Munster VJ, de Wit E, van den Brand JAM, Herfst S, Schrauwen EJA, Bestebroer TM, et al. Pathogenesis and Transmission of Swine-Origin 2009 A(H1N1) Influenza Viruses in Ferrets. Science 2009;325:481-3.
9. Smith GJD, Vijaykrishna D, Bahl J, Lycett SJ, Worobey M, Pybus OG, et al. Origins and Evolutionry Genomics of the 2009 Swine-Origin H1N1 Influenza A Epidemic. Nature 2009;459:1122-6.
10. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. The Persistenat Legacy of the 1918 Influenza Virus. N Engl J Med. 2009;361:225-9.
11. Katz J, Hancock K, Veguilla V, Zhong W, Lu XH, Sun H, et al. Serum Cross-Reactive Antibody Response to a Novel Influenza A (H1N1) Virus after Vaccination with Seasonal Influenza Vaccine. MMWR 2009;58:521-4.
12. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Influenza A(H1N1) 2009 Pandemic. ECDC Interim Risk Assessment 20 July 2009. http://ecdc.europa.eu/en/files/pdf/Health_topics/090720_Influenza_A(HINI)_Risk_Assessment.pdf (eingesehen 2.8.2009).
13. Centres for Disease Control and Prevention (CDC). Novel H1N1 Flu: Facts and Figures. http://www.cdc.gov/h1n1flu/surveillanceqa.htm (eingesehen 2.8.2009).
14. European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). Pandemic /H1N1) 2009: Analysis of Individual Case Reports in EU and EEA Countries. ECDC Surveillance Report, 24 July 2009. http://www.ecdc.europa.eu/en/files/pdf/Health_topics/090724_Influenza_AH1N1_Analysis_of_individual_data_EU_EEA-EFTA.pdf (eingesehen 2.8.2009).
15. Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, Lopez-Gatell H, Alpulche-Aranda C, Hernandez M, et al. Severe Respiratory Disease Concurrent with the Circulation of H1N1 Influenza. N Engl J Med 2009; epub 19.6.2009, doi:10.1056/NEJMoa0904023.

16. Briand S. Epidemiology and Illness Severity of Pandemic (H1N1) 09 Virus. World Health Organisation (WHO), 7 July 2009. http://www.who.int/immunization/sage/1.Briand_epi_7th_July_2009_(rev_6July_09).pdf (eingesehen 2.8.2009).
17. Uyeki T. Clinical Issues, Pandemic Influenza A(H1N1) Virus Infection. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), undated. http://www.insp.mx/encuentroh1n1/ponencias/uyeki_tomtb.pdf (eingesehen 2.8.2009).
18. Louie J, Winter K, Harriman K, Vugia D, Glaser C, Matyas B, et al. Hospitalized Patients with Novel Influenza A(H1N1) Virus Infection – California, April – May, 2009. MMWR 2009;58:536-41.
19. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS et al. H1N1 2009 Influenza Virus Infection During Pregnancy in the USA. Lancet 2009; doi:10.1016/S0140-6736(09)61304-0.
20. European Centres for Disease Control (ECDC) Working Group on Influenza A(H1N1)v. Preliminary Analysis of Influenza A(H1N1)v: Individual and Aggregated Case Reports from EU and EFTA Countries. Euro Surveill 2009;14:pii=19238.
21. World Health Organisation (WHO). Pandemic Influenza in Pregnant Women, Pandemic (H1N1) 2009 Briefing Note 5. 31. July 2009. http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_pregnancy_20090731/en/index.html (eingesehen 2.8.2009).
22. Kunisaki KM, Janoff EN. Influenza in Immunosuppressed Populations : a Review od Infection Frequency, Morbidity, Mortality, and Vaccine Responses. Lancet Infect Dis 2009;9:493-504.
23. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, de Leon PS, Hernandez M, Quiñones-Falconi F, Bautista E, et al. Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico. N Engl. J Med. 2009; epub 19.06.2009, doi:10.1056/NEJMoa0904252.
24. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Guide to Public Health Measures to Reduce the Impact of Influenza Pandemics in Europe – ‚the ECDC Menue'. ECDC Technical Report; June 2009. http://ecdc.europa.eu/en/files/pdf/Health_topics/0906_TER_Public_Health_Measures_for_Influenza_Pandemics.pdf (eingesehen 2.8.2009).
25. Moscana A. Neuraminidase Inhibitors for Influenza. N Engl J Med. 2005;353:1363-73.
26. Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, Perl TM, Nelson KE, Cummings DAT. Incubation Periods of Acute Respiratory Viral Infections: a Systematic Review. Lancet Infect Dis. 2009;9:291-300.
27. Aoki FY, Macleod MD, Paggiar P, Carewicz O, El Sawy A, Wat C, et al. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. J Antimicrob Chemother. 2003;51:123-9.
28. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Public Health Use of Influenza Antivirals During Influenza Pandemic. ECDC Interim Guidance; June 2009. http://www.ecdc.europa.eu/en/files/pdf/Publications/0907_GUI_Public_Health_use_of_Influenza_Antivirals_during_Influenza_Pandemic.pdf (eingesehen 2.8.2009).
29. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). First Isolation of a Secondary Oseltamivir-Resistant A(H1N1)v Strain in Denmark. ECDC Threat Assessement;01 July 2009. http://www.ecdc.europa.eu/en/files/pdf/Health_topics/0907_Influenza_AH1N1v_Resistance_TA_Oseltamivir.pdf (eingesehen 2.8.2009).

30. Ward P, Small I, Smith J, Suter P, Dutkowski R. Oseltamivir (Tamiflu®) and its Potential for Use in the Event of an Influenza Pandemic. J Antimicrob Chemother. 2005;55(suppl.1):i5–21.