

Porträt einer 1-jährigen Pandemie: «Schwein gehabt»?

Matthias Schlegel, Matthias Hoffmann

Fachbereich Infektiologie/Spitalhygiene, Departement Innere Medizin, Kantonsspital St. Gallen

Quintessenz

- Die A(H1N1)-Influenzapandemie 2009 ist in der Schweiz weniger schwer verlaufen als aufgrund erster Hochrechnungen erwartet und hat zu keiner Exzessmortalität geführt.
- Es zeigte sich jedoch im Vergleich zu der saisonalen Influenza eine erhöhte Morbidität/Mortalität bei jungen Personen, insbesondere bei Patienten mit vorbestehenden Lungenerkrankungen.
- Ältere Patienten >65 Jahre hatten durch kreuzreaktive Antikörper bzw. zelluläre Immunantworten einen partiellen Schutz, zeigten jedoch die höchste Mortalität im Falle einer A(H1N1)-2009-Infektion.
- Das Virus hat sich im Verlauf der A(H1N1)-2009-Pandemie attenuiert. Der Schweregrad der Pandemie wurde dadurch wahrscheinlich entscheidend gemildert.
- Das genetische Profil des A(H1N1)-2009-Virus gibt keine sicheren Hinweise auf die zu erwartende Virulenz und Transmissionsfähigkeit.
- Weitere Forschungsanstrengungen zum Verständnis der viralen Pathogenitätsfaktoren und der humanen Immunantwort – insbesondere nach Impfungen – sind unabdingbar und integraler Bestandteil einer erfolgreichen Pandemie Vorbereitung.
- Ein ausgebautes Surveillance-System zur Erfassung des Schweregrades der Erkrankung ist vordringlich.



Matthias Schlegel



Matthias Hoffmann

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

Die A(H1N1)-2009-Influenzapandemie jährte sich vor kurzem. Im April 2009 wurde die Welt durch die Meldung der Centers of Disease Control (CDC) aufgeschreckt, dass ein neues Influenzavirus in Mexiko isoliert wurde, gegen welches die Mehrheit der Weltbevölkerung keine Immunität aufweise. Es wurde schnell klar, dass dieses Influenzavirus die Speziesbarriere Schwein–Mensch übersprungen hatte. In den folgenden Monaten breitete sich die «Schweinegrippe», begleitet von einer grossen medialen Aufmerksamkeit, rasch weltweit aus. Am 11. Juni 2010 erhob die World Health Organisation (WHO) die H1N1-2009-Influenza, basierend auf ihrer geographischen Ausbreitung, offiziell zu einer Pandemiestufe 6 [1].

Wie schwer verlief die A(H1N1)-2009-Pandemie bisher?

Die A(H1N1)-2009-Influenzapandemie lief in der Schweiz milder ab als zunächst vermutet. Es wurden weniger Menschen mit dem H1N1-2009-Virus infiziert,

Infizierte erkrankten weniger häufig und schwer, und Erkrankte starben weniger häufig.

Die im Rahmen der schweizerischen Sentinel-Überwachung erfassten *Influenza-like Illnesses* (ILI) weichen nicht vom langjährigen Mittel ab. Seit dem Auftreten der pandemischen H1N1 2009 suchten 285 000 Personen wegen ILI den/die Hausarzt/-ärztin auf, was der zu erwartenden Anzahl einer durchschnittlichen Influenzasaison entspricht (240 000 ILI, range 150 000–400 000) [2]. Die Anzahl der ILI erlaubt jedoch nur eine Schätzung der A(H1N1)-Inzidenz, da mit diesem System nur Grippeverdachtsfälle erfasst werden, welche medizinische Hilfe beanspruchen. Eine britische Studie belegt eine hohe Serokonversionsrate bei Schulkindern, was auf eine weit höhere A(H1N1)-2009-Inzidenz hinweist [3]. Auch in der Schweiz war sowohl die Inzidenz der ILI wie auch der laborbestätigten A(H1N1)-2009-Fälle in den Altersgruppen <29 Jahre am höchsten [2]. In der Altersgruppe der 0–14-Jährigen lag die ILI-Konsultationsrate 1,5fach über derjenigen vorangegangener saisonaler Grippeepidemien, wohingegen die ILI-Konsultationsrate bei >64-Jährigen unter derjenigen des saisonalen Mittels lag (0,6fach) [2].

Ein direkter Vergleich des Schweregrades der A(H1N1)-Pandemie 2009 mit vorangegangenen Influenzasaisons ist allerdings aufgrund der Erfassung der ILI allein nur beschränkt möglich. Eine bessere Abschätzung erlaubt der Vergleich der Übersterblichkeit (Exzessmortalität) während der nachgewiesenen Influenzavirus-Zirkulationsperiode. Die Mortalität während der A(H1N1)-2009-Pandemiewelle weicht jedoch nicht von der Saison-korrigierten Sterblichkeitsrate ab und unterschreitet die normalerweise bei einer saisonalen A(H3N2)-Influenza zu erwartende Mortalitätsrate (Abb. 1 )

Pandemie A(H1N1) 2009 – ein medialer «Schnupfen»?

Typischerweise wurde bei vergangenen Pandemien eine deutliche Zunahme schwer verlaufender Influenzenerkrankungen bei jüngeren Personen beobachtet, wohingegen sich in den inter-pandemischen saisonalen Influenzaepidemien bei älteren (immungeschwächten) Patienten eine erhöhte Mortalität zeigt [4]. Dieses Pandemie-typische Muster widerspiegelt sich global auch bei der A(H1N1)-2009-Influenza in einer erhöhten A(H1N1)-2009-assoziierten Letalität bei jungen Patienten [5, 6]. In der Schweiz konnte zwar selbst bei jungen Personen keine Exzessmortalität beobachtet werden (Abb. 1), jedoch erkrankten ebenfalls v.a. junge Patienten

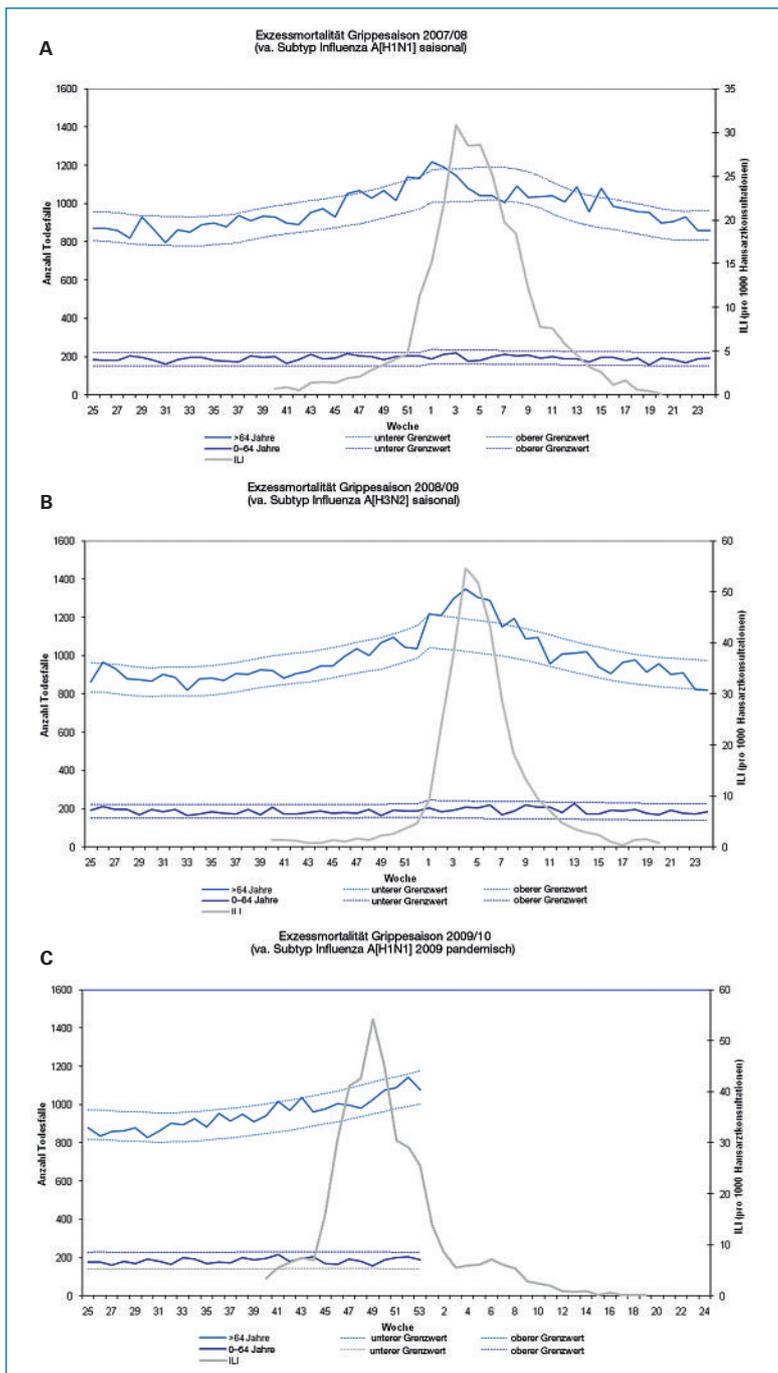


Abbildung 1 A-C

Alterstratifizierte Exzessmortalität (0–64 Jahre; >64 Jahre) in Korrelation mit der Influenza-like Illnesses (ILI)-Inzidenz: **A** Influenzasaisons 2007/08 (dominant zirkulierendes saisonales Influenzavirus A[H1N1]), **B** 2008/09 (fast ausschliesslich Influenzavirus A[H3N2]), **C** 2009/10 (pandemisches A[H1N1]-2009-Influenzavirus). Daten des Bundesamtes für Statistik und des Bundesamtes für Gesundheit.

teilweise unerwartet schwer (Abb. 2) [2, 7, 8]. Das Durchschnittsalter der A(H1N1)-2009-bedingt hospitalisationsbedürftigen wie auch dasjenige der intensivpflegebedürftigen Patienten lag mit 27 resp. 43 Jahren weit unter demjenigen, welches bei einer saisonalen Grippe zu erwarten ist (Abb. 2) [2].

Im Spital fiel die saisonale Häufung viraler und sekundärer bakterieller Pneumonien bei jungen Patienten auf [7, 8]. Diese klinische Beobachtung ist kongruent mit

Tiermodellen, in denen sich das A(H1N1)-2009-Influenzavirus in den Lungen replizieren kann und eine hohe Viruslast mit immunpathologischen Phänomenen einhergeht [9, 10]. Der frühzeitige Einsatz von Oseltamivir <48 Stunden nach Auftreten von Symptomen senkte bei Patienten mit hospitalisationsbedürftigen Erkrankungsverläufen die Mortalität [5].

Schon früh zeigte sich,

dass unabhängig vom Alter immun-kompromittierende und pulmonale Vorerkrankungen ein Risiko für einen schwereren A(H1N1)-

2009-Infektionsverlauf darstellten [1]. Bei der Hälfte der hospitalisationsbedürftigen und bei rund $\frac{2}{3}$ der A(H1N1)-2009-bedingten Todesfälle in der Schweiz fanden sich dementsprechend prädisponierende Begleiterkrankungen (Abb. 2) [2]. Es darf aber nicht vergessen werden, dass auch das höhere Alter – obwohl statistisch weniger alte Menschen von der A(H1N1)-2009-Influenza betroffen waren – einen Risikofaktor für einen schweren klinischen Verlauf und erhöhte relative Mortalität darstellte [2, 5, 6].

Allerdings ist das Impfsprechen gerade bei (immunsupprimierten) Patientengruppen mit erhöhtem Morbiditäts-/Mortalitätsrisiko, denen eine Impfung empfohlen wird, nur ungenügend bekannt. In der Schweiz lag bei allen 24 geimpften und wegen eines schweren Krankheitsverlaufs hospitalisierten Patienten, bei denen von einem Impfversagen ausgegangen werden muss, eine Grunderkrankung vor, welche mit einem erhöhten A(H1N1)-2009-Morbiditätsrisiko assoziiert ist [2]. Daher sind gerade auch im Bereich der Immunantwort verstärkte Forschungsanstrengungen notwendig.

Der frühzeitige Einsatz von Oseltamivir bei Auftreten grippaler Symptome kann daher in ausgesuchten Fällen (z.B. bei immunsupprimierten Patienten mit wahrscheinlich ungenügender Impfantwort) sinnvoll sein [11]. Er sollte jedoch erst erfolgen, wenn die regionale epidemische Schwelle der Influenzaerkrankungen überschritten ist, und muss zwingend mit einer ärztlichen Konsultation verbunden sein, um schwere nicht-Influenza-bedingte Erkrankungen zu erkennen.

Unser neunzigjähriges immunologisches Erbe: ein Erklärungsversuch

Studien, welche die vorbestehende Seroprävalenz von A(H1N1) 2009 mit kreuzreaktiven Antikörpertitern untersuchten, geben eine mögliche Erklärung für die Altersdiskrepanz der Morbiditäts-/Mortalitätsverteilung zwischen pandemischer A(H1N1)-2009- und saisonaler Influenza. In Grossbritannien fanden sich kreuzreaktive Antikörpertiter bei 1,8% der Kinder <4 bzw. 3,7% der Kinder von 4 bis 14 Jahren, jedoch bei rund 20% der Erwachsenen zwischen 65 und 79 und sogar 31,1% der Erwachsenen >80 Jahren [3].

Dass ältere Personen eine vorbestehende Immunität aufwiesen, lässt sich mit der Evolution des Virus erklären. Das A(H1N1)-2009-Influenzavirus ist (anti-)genetisch

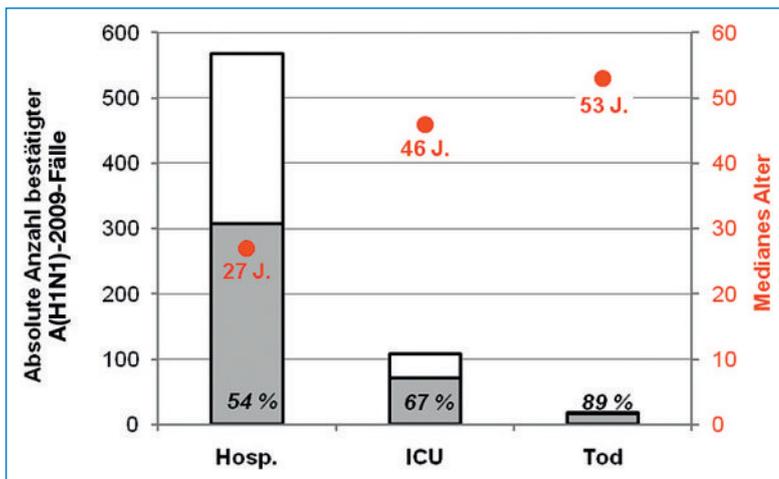


Abbildung 2
Absolute Anzahl der hospitalisierten (Hosp./intensivpflegebedürftigen (ICU)/verstorbenen (Tod) Influenza-A(H1N1)-2009-positiv getesteten Personen (Balken) und Anteil der Patienten mit vorbestehenden Komorbiditäten, welche mit einem erhöhten Morbiditäts-/Mortalitätsrisiko assoziiert sind (grau; [%]). Jeweiliges Durchschnittsalter (rot) der Patienten pro Gruppe (Hospitalisationen gesamt, intensivpflegebedürftig Hospitalisierte, Todesfälle). N = 568. Quelle: [2].

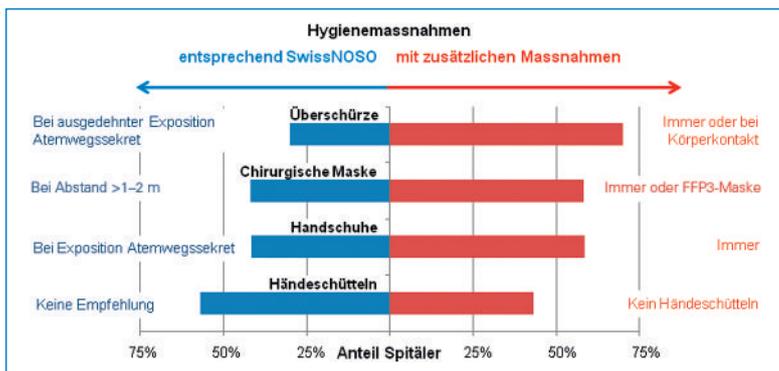


Abbildung 3
Hygienische Massnahmen an 53 Schweizer Spitälern bei Patienten mit Verdacht oder bestätigter H1N1-Infektion. Resultate einer vorbereitenden Umfrage (20.–25. August) bei Hygienefachpersonen für ein Praktisches Seminar anlässlich des 8. Hygienesymposiums der Schweizerischen Gesellschaft für Spitalhygiene zum Thema H1N1 am 29. August 2009.

eng mit einem 1918 bis 1957 zirkulierenden A(H1N1)-Influenzavirus verwandt, welches zwischenzeitlich weiterhin in der Schweinepopulation zirkulierte [12–14]. Viele Personen, welche vor 1957 geboren wurden, weisen wegen früherer Kontakte mit A(H1N1)-2009-ähnlichen Influenzaviren möglicherweise kreuzreaktive Antikörper auf [1]. Auch Personen, welche bei einem A(H1N1)-Schweinegrippeausbruch 1976 in den USA eine Impfung erhalten hatten, wiesen kreuzprotektive Antikörpertiter auf [15]. Ein erneuter Kontakt – sei es durch eine Infektion oder durch eine Impfung – führt zwar zur Antikörperantwort gegen das aktuelle Virus. Doch die Immunantwort wird vor allem Antikörper gegen dasjenige Influenzavirus induzieren, mit welchem das Individuum als Erstes im Leben konfrontiert war (*original antigenic sin*) [16]. Bei enger Verwandtschaft der Viren kann diese Immunantwort partiell protektiv sein. Diese Kreuzimmunität (bestätigt im Tiermodell [17]) könnte erklären, weshalb ältere Menschen seltener erkrankten.

«Schwein gehabt»?

Aufgrund des weniger schweren Pandemieverlaufs stellt sich nun die Frage, ob die A(H1N1)-2009-Influenza ein hochstilisiertes mediales Hype war oder wir schlicht «Schwein» gehabt haben. Die ersten Berichte nach dem Auftreten des «Schweinegrippevirus» liessen tatsächlich das Schlimmste befürchten, denn das A(H1N1)-2009-Influenzavirus vereinigt alle Merkmale eines Virus mit pandemischem Potential [1]. Kritische Stimmen bemängeln die WHO-Definition einer Pandemie, welche den Schweregrad der A(H1N1)-2009-Influenza nur unzureichend berücksichtigt. Die Beurteilung des Schweregrades war initial jedoch nur sehr schwer möglich, da er erst im Pandemieverlauf ersichtlich wurde. Nachträglicher Kritik an der Pandemieplanung des BAG ist daher mit Vorbehalten zu begegnen, auch wenn diese in einigen Punkten durchaus berechtigt ist und zu konstruktiver Diskussion Anlass geben sollte [18].

Eine im März 2010 publizierte Studie lässt nun aber aufhorchen. Im Gegensatz zur Schweiz zeigte sich in den USA eine klare Influenza-A(H1N1)-2009-bedingte Exzessmortalität, welche auch diejenige einer saisonalen A(H3N2)-Influenza deutlich übersteigt [19]. Der Unterschied in der Exzessmortalität zwischen den Pandemiewellen in den USA und der Schweiz legt nahe, dass sich das A(H1N1)-2009-Virus mit dem Fortschreiten der Pandemie möglicherweise attenuiert hat. Zu Beginn der Pandemie wurde in Kalifornien (USA) noch die Koexistenz verschiedener Influenza-A(H1N1)-Clades nachgewiesen, seit Sommer 2009 beherrschte jedoch ein einziger Clade (Clade 7) des Virus das globale Geschehen [20]. In Grossbritannien (wie in der Schweiz ohne Nachweis einer Exzessmortalität [21]) waren bereits im Juni 2009 80% der zirkulierenden A(H1N1)-2009-Influenzaviren Clade-7-Viren; zum gleichen Zeitpunkt betrug der Anteil an Clade-7-Viren in den USA (mit Exzessmortalität) nur ca. 50% [20].

Wurde das Virus vergessen?

Eine essentielle Determinante für den Schweregrad einer Pandemie ist das Virus selbst. Diese Variable ist nur schwer in Prognosemodellen integrierbar. Das Virus hält sich jedoch an zwei fundamentale Regeln: Erhaltung der Replikations- und Transmissionsfähigkeit. Daher wurde postuliert, dass aufgrund der genetischen Signatur bereits zu Beginn der Pandemie Voraussagen über die Virulenz des A(H1N1)-2009-Influenzavirus hätten gemacht werden können [22]. Ein Vergleich der bekannten Pathogenizitätsfaktoren des A(H1N1)-2009-Virus mit bekannten hochpathogenen A(H5N1)-Viren («Vogelgrippe») und dem A(H1N1)-Virus der Spanische Grippe 1918 zeigt denn auch, dass dem aktuellen pandemischen Influenzavirus die allermeisten bekannten Pathogenizitätsfaktoren fehlen (Tab. 1) [23–26]. Auch die Transmissionsfähigkeit des A(H1N1)-2009-Virus ist vergleichbar mit derjenigen der saisonalen Influenzaviren und liegt deutlich

Tabelle 1. Pathogenizitätsfaktoren der Influenza A(H1N1) 2009 und deren Virulenz im Labor-/Tiermodell.

Protein	Position AA/Mutation	Funktion	A(H1N1) 2009	Virulenz A(H1N1) 2009 im Modell
PB1-F2	N66S	Induktion Zelloptose	Nicht vorhanden	Leicht erhöhte Zytokinfreisetzung [31]
PB2	T271A	Gesteigerte Virusreplikation	Vorhanden (höhere Virentiter in der Lunge) [24]	–
PB2	E627K		Nicht vorhanden	Kein Einfluss [32, 33]
PB2	D701N		Nicht vorhanden	Kein Einfluss [33]
NS1	T92E	Interaktion mit Interferon-Immunantwort	Nicht vorhanden	Unbekannt
NS1	C-terminus	Unbekannt	Nicht vorhanden	Kein Einfluss [34]
HA	D225G	Transmission (Sialinsäurebindungsaffinität)	Nicht vorhanden*	–
HA	Polybasic cleavage site	Virus-Zell-Fusion	Nicht vorhanden	Unbekannt

* Mutation 225G in 12,5% der Patienten mit schwerem A(H1N1)-2009-Krankheitsverlauf nachgewiesen [23].

unter derjenigen, welche bei früheren Pandemien beobachtet wurde [27–30].

Aus diesen Beobachtungen allein jedoch den Schluss zu ziehen, dass das A(H1N1)-2009-Virus keine übermässige Bedrohung darstellt(e), ist gefährlich. Trotz des Fehlens aller bekannten genetischen Pathogenizitätsdeterminanten zeigt das A(H1N1)-2009-Influenzavirus im Gegensatz zu den herkömmlichen saisonalen Influenzaviren eine bessere Replikationsfähigkeit im Lungengewebe des Wirts [9, 28]. Das Einfügen der unterschiedlichen Pathogenizitätsfaktoren durch gezielte Mutationen in das A(H1N1)-2009-Virus resultiert im Tiermodell nicht in einer Veränderung der Virulenz und Infektiosität des Virus (Tab. 1) [31–34].

Bekannte Pathogenizitätsfaktoren lassen nicht notwendigerweise Rückschlüsse auf die zu erwartende Virulenz des Influenzavirus zu

Daher müssen weitere bislang unbekannt genetische determinierte Pathogenizitätsmechanismen postuliert werden. Epidemiologische Beobachtungen geben erste Hinweise: So fand sich bei Patienten mit einem schweren oder gar tödlichen A(H1N1)-2009-Krankheitsverlauf gehäuft die Mutation D222G im Hämagglutinin-Gen des Influenza-A(H1N1)-2009-Virus [35, 36].

Die Immunantwort des Wirtes spielt eine ebenso wichtige Rolle und dürfte zumindest teilweise dafür verantwortlich sein, dass die Pandemie 2009 weniger schwer als zunächst angenommen verlaufen ist. Pro-inflammatorische Zytokine spielen eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der Influenzainfektion und tragen zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität bei («Zytokinsturm») [23]. Das A(H1N1)-2009-Influenzavirus induziert in der Regel jedoch deutlich tiefere Zytokinantworten, als dies bei der hochpathogenen A(H5N1)-Influenza beobachtet werden konnte [37, 38]. Dabei spielt die zelluläre Immunantwort eine wichtige Rolle. Trotz weitgehend fehlender kreuzreaktiver Antikörper induziert die saisonale A(H1N1)-Influenzaexposition eine robuste zelluläre Immunantwort, welche mit dem A(H1N1)-2009-Virus infizierte Zellen *ex vivo* direkt lysieren kann [39]. Gegen die saisonale

A(H1N1)- und selbst A(H3N2)-Influenza geimpfte Personen profitierten daher möglicherweise von einer kreuzreaktiven T-Zell-Antwort mit partiellem Schutz [40–42].

Was nun?

Die Analyse der bekannten Pathogenizitätsfaktoren und der vorbestehenden Immunität in der Bevölkerung gibt allenfalls Hinweise auf den möglichen Verlauf einer Pandemie, erlauben aber keine verlässlichen Vorhersagen. Es bleiben daher keine verlässlichen Parameter, welche bereits zu Beginn die Entwicklung eines Influenzaausbruchs zuverlässig voraussagen könnten. Entscheidend wäre, möglichst früh im Verlauf eines Ausbruchs verlässliche Daten zu erhalten, welche einen Rückschluss auf den Schweregrad der zu erwartenden Epidemie/Pandemie zulassen [43]. Neben der bestehenden Surveillance der ILI bzw. *Acute Respiratory Illnesses* (ARI) im ambulanten medizinischen Bereich sollten hospitalisationsbedürftige Krankheitsfälle systematisch erfasst werden [44]. Aus der Ratio der hospitalisierten und gesamten Anzahl Patienten mit einem ILI/ARI liessen sich Hinweise auf den Schweregrad der Pandemie herleiten. Von dieser Einschätzung werden wichtige Entscheidungen für die zu wählenden Impfstrategien und den Einsatz weiterer präventiver Massnahmen – und insbesondere deren einheitliche Kommunikation mit der Bevölkerung und der Ärzteschaft – abhängig sein. Um Missverständnissen vorzubeugen, sollte von allen Exponenten eine möglichst einheitliche, fachlich fundierte und konsensfähige Strategie vertreten werden. Ein ausufernder Diskurs über die Sinnhaftigkeit einzelner getroffener Massnahmen in den Medien (wie in der Pandemie 2009 geschehen) kann durchaus als «Schweregradmesser» (inverse Korrelation!) der Bedrohung gesehen werden.

Exemplarisch sei die Handhabung der Hygienemassnahmen angeführt. Einfache Hygienemassnahmen wie das regelmässige Händewaschen mit Seife sind einfach zu implementieren und haben im Verhältnis mit dem Aufwand einen grossen Nutzen [1]. Ungerechtfertigte

und nicht fundierte Hyperaktivität im Umgang mit Desinfektionsmitteln ausserhalb des medizinischen Bereichs führte während der A(H1N1)-2009-Pandemie in der Schweiz sogar zu vorübergehenden Lieferengpässen in den medizinischen Institutionen.

Auch in medizinischen Institutionen wurden die vom BAG übernommenen Richtlinien der SwissNOSO (Empfehlungen von SwissNOSO für den Schutz des Gesundheitspersonals gegen die pandemische Grippe [H1N1] 2009, 3.8.2009) nicht immer adäquat umgesetzt und häufig mehr Massnahmen durchgeführt,

Hygienemassnahmen wie das regelmässige Händewaschen sind einfach und nützlich

als der entsprechenden Situation angemessen waren (Abb. 3 ). Die unterschiedliche Handhabung der hygienischen Massnahmen und die dazu in den

Medien gezeigten Bilder führten zu Verwirrung bei Patienten, Spitalpersonal und Behörden. Diese Verwirrung führte nicht nur zu Beginn der Pandemie dazu, dass Spitäler immer wieder mit Patienten konfrontiert waren, die aufgrund ihrer grippalen Symptomatik von einer Ablehnung einer Behandlung durch den Hausarzt berichteten. Nicht nur bei Patienten mit einer Grunderkrankung kam es zu komplizierten Verläufen nicht-Influenza-bedingter Infektionen, welche als A(H1N1)-2009-Infektion telefonisch fehlinterpretiert worden waren [45].

Wir verzichten bewusst auf eine Vorhersage über den weiteren Verlauf der Pandemie und hoffen, dass mit den neu gewonnenen Erkenntnissen aus der Forschung, einer verbesserten nationalen Surveillance und den bereits erstaunlich genauen Modellberechnungen

eine zukünftige Pandemie dem Schweregrad angepasst bewältigt werden kann. Das Influenzavirus hat uns im Verlauf der Pandemie 2009/10 bereits einmal überrascht – das nächste Mal könnte es eine negative Überraschung sein.

Danksagung

Wir danken Dr. Tobias Eckert und Dr. Rita Born, Bundesamt für Gesundheit, Abteilung Übertragbare Krankheiten, Sektion Impfprogramme und Bekämpfungsmassnahmen bzw. Sektion Epidemiologie, für die Daten und Abbildungen der ILI und die interessanten Diskussionen sowie Dr. Christoph Junker, Bundesamt für Statistik, Sektion Gesundheit der Bevölkerung, für die Daten zu altersstratifizierten Exzessmortalitätsraten der letzten Influenzasaisons. Prof. Pietro Vernazza und Dr. Philippe Rafeiner, Fachbereich Infektiologie/Spitalhygiene, Kantonsspital St.Gallen, sind wir dankbar für die Durchsicht des Manuskripts.

Korrespondenz:

Dr. med. Matthias Hoffmann
 Fachassistentenarzt/Clinical Research Fellow
 Fachbereich Infektiologie/Spitalhygiene
 Departement Innere Medizin
 Kantonsspital
 CH-9007 St. Gallen
matthias.hoffmann@kssg.ch

Empfohlene Literatur

- Bundesamt für Gesundheit (BAG). Pandemische Grippe H1N1 2009 in der Schweiz, Woche 17 (2009) bis 8 (2010). Bulletin. 2010;20:535–43.
- Butler D. Portrait of a year-old pandemic. *Nature*. 2010;464:1112–3.
- Neumann G, Noda T, Kawaoka Y. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature*. 2009;459:931–9.
- Hoffmann M, Schlegel M, Vernazza P. Pandemische Influenza A(H1N1) v 2009 – wir sind gewappnet. *Schweiz Med Forum*. 2009;9(34):582–5.

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

Porträt einer 1-jährigen Pandemie: «Schwein gehabt»? /

Portrait d'une pandémie d'une année: avons-nous eu de la chance?

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

- 1 Hoffmann M, Schlegel M, Vernazza P. Pandemische Influenza A(H1N1)v 2009 – wir sind gewappnet. *Schweiz Med Forum*. 2009;9(34):582–5.
- 2 Bundesamt für Gesundheit (BAG). Pandemische Grippe H1N1 2009 in der Schweiz, Woche 17 (2009) bis 8 (2010). *Bulletin*. 2010;20:535–43.
- 3 Miller E, Hoschler K, Hardelid P, Stanford E, Andrews N, Zambon M. Incidence of 2009 pandemic influenza A H1N1 infection in England: a cross-sectional serological study. *Lancet*. 2010;375:1100–8.
- 4 Miller MA, Viboud C, Balinska M, Simonsen L. The signature features of influenza pandemics – implications for policy. *N Engl J Med*. 2009;360:2595–8.
- 5 Donaldson LJ, Rutter PD, Ellis BM, Greaves FE, Mytton OT, Pebody RG, et al. Mortality from pandemic A/H1N1 2009 influenza in England: public health surveillance study. *BMJ*. 2009;339:b5213.
- 6 Echevarría-Zuno S, Mejía-Aranguré JM, Mar-Obeso AJ, Grajales-Muñiz C, Robles-Pérez E, González-León M, et al. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis. *Lancet*. 2009;374:2072–9.
- 7 Bertisch B, Boggian K, Vernazza P. Patients with influenza A/H1N1v-associated pneumonia: the perspective of a tertiary care hospital in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2010, in press.
- 8 Gstrein C, Jungbluth V, Giambarba C. Drei Fälle junger, bisher gesunder Patienten mit intensivpflichtiger H1N1-Infektion. *Swiss Med Forum*. 2010;10(4):73.
- 9 Zhang J, Zhang Z, Fan X, Liu Y, Wang J, Zheng Z et al. 2009 pandemic H1N1 influenza virus replicates in human lung tissues. *J Inf Dis*. 2010;201:1522–6.
- 10 To KK, Hung IF, Li IW, Lee KL, Koo CK, Yan WW, et al. Delayed clearance of viral load and marked cytokine activation in severe cases of pandemic H1N1 2009 influenza virus infection. *Clin Infect Dis*. 2010;50:850–9.
- 11 Goldstein E, Miller JC, O'Hagan JJ, Lipsitch M. Pre-dispensing of antivirals to high-risk individuals in an influenza pandemic. *Influenza Other Respi Viruses*. 2010;4:101–12.
- 12 Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. The persistence legacy of the 1918 influenza virus. *N Engl J Med*. 2009;361:225–9.
- 13 Xu R, Ekiert DC, Krause JC, Hai R, Crowe JE Jr, Wilson IA. Structural basis of preexisting immunity to the 2009 H1N1 pandemic influenza virus. *Science*. 2010;328:357–60.
- 14 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;460:1021–5.
- 15 Hancock K, Veguilla V, Lu X, Zhong W, Butler EN, Sun H, et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med*. 2009;361:1945–52.
- 16 Powers DC, Belshe RB. Vaccine-induced antibodies to heterologous influenza A H1N1 viruses: effects of again and “original antigenic sin”. *J Infect Dis*. 1994;169:1125–9.
- 17 Manicassamy B, Medina RA, Hai R, Tsibane T, Stertz S, Nistal-Villán E, et al. Protection of mice against lethal challenge with 2009 H1N1 influenza A virus by 1918-like and classical swine H1N1 based vaccines. *PLoS Pathog*. 2010; 6: e1000745.
- 18 Bundesamt für Gesundheit (BAG), Ernst & Young AG. Evaluation der H1N1-Impfstrategie der Schweiz. Schlussbericht.
<http://www.bag.admin.ch/evaluation/01759/02073/10542/index.html?lang=de> (eingesehen 02.06.2010)
- 19 Viboud C, Miller M, Olson D, Osterholm M, Simonsen L. Preliminary estimates of mortality and years of life lost associated with the 2009 A/H1N1 pandemic in the US and comparison with past influenza seasons. *PLoS Curr Influenza*, 2010; Mar 20: RRN1153.
- 20 Valli MB, Meschi S, Selli M, Zaccaro P, Ippolito G, Capobianchi MR, et al. Evolutionary pattern of pandemic influenza (H1N1) 2009 virus in the late phases of the 2009 pandemic. *PLoS Curr Influenza*. 2010, Mar 3:RRN1149.

- 21 Donaldson LJ, Rutter PD, Ellis BM, Greaves FE, Mytton OT, Pebody RG, et al. English Mortality from A/H1N1: Comparisons with recent flu mortality. *BMJ*. 2010;340:c612.
- 22 Iten A, Kaiser L. A(H1N1) 2009 et incertitudes: leçons d'une pandémie. *Rev Med Suisse*. 2010;6:704–7.
- 23 Neumann G, Noda T, Kawaoka Y. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature*. 2009;459:931–9.
- 24 Garten RJ, Davis CT, Russell CA, Shu B, Lindstrom S, Balish A, et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science*. 2009;325:197–201.
- 25 Chen H, Wen X, To KK, Wang P, Tse H, Chan JF, et al. Quasispecies of the D225G substitution in the hemagglutinin of pandemic influenza A(H1N1) 2009 virus from patients with severe disease in Hong Kong, China. *J Infect Dis*. 2010;201:1517–21.
- 26 Bussey KA, Bousse TL, Desmet EA, Kim B, Takimoto T. PB2 residue 271 plays a key role in enhanced polymerase activity of influenza A viruses in mammalian host cells. *J Virol*. 2010;84:4395–406.
- 27 Cauchemez S, Donnelly CA, Reed C, Ghani AC, Fraser C, Kent CK, et al. Household transmission of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus in the United States. *N Engl J Med*. 2009;361:2619–27.
- 28 Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, Hanage WP, Van Kerkhove MD, Hollingsworth TD, et al. Pandemic Potential of a strain of influenza A(H1N1): early findings. *Science*. 2009;324:1557–61.
- 29 Yang Y, Sugimoto JD, Halloran ME, Basta NE, Chao DL, Matrajt L, et al. The transmissibility and control of pandemic influenza A(H1N1) virus. *Science*. 2009;326:729–33.
- 30 Mehle A, Doudna JA. Adaptive strategies of the influenza virus polymerase for replication in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:21312–6.
- 31 Hai R, Schmolke M, Varga ZT, Manicassamy B, Wang TT, Belser JA, et al. PB1-F2 expression by the 2009 pandemic H1N1 influenza virus has minimal impact on virulence in animal models. *J Virol*. 2010;84:4442–50.
- 32 Zhu H, Wang J, Wang P, Song W, Zheng Z, Chen R, et al. Substitution of lysine at 627 position in PB2 protein does not change virulence of the 2009 pandemic H1N1 virus in mice. *Virology*. 2010;401:1–5.
- 33 Herfst S, Chutinimitkul S, Ye J, de Wit E, Munster VJ, Schrauwen EJ, et al. Introduction of virulence markers in PB2 of pandemic swine-origin influenza virus does not result in enhanced virulence or transmission. *J Virol*. 2010;84:3752–8.
- 34 Hale BG, Steel J, Manicassamy B, Medina RA, Ye J, Hickman D, et al. Mutations in the NS1 C-terminal tail do not enhance replication or virulence of the 2009 pandemic H1N1 influenza A virus. *J Gen Virol*. 2010 Mar 17. [Epub ahead of print].
- 35 Kilander A, Rykkvin R, Dudman SG, Hungnes O. Observed association between the HA1 mutation D222G in the 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus and severe clinical outcome, Norway 2009–2010. *Eur Surveill*. 2010;15: pii=19498.
- 36 Mak GC, Au KW, Tai LS, Chuang KC, Cheng KC, Shiu TC, et al. Association of D22G substitution in haemagglutinin of 2009 pandemic influenza A (H1N1) with severe disease. *Eur Surveill*. 2010;15: pii=19534.
- 37 Woo PC, Tung ET, Chan KH, Lau CC, Lau SK, Yuen KY. Cytokine profiles induced by novel swine-origin influenza A/H1N1 virus: implications for treatment strategies. *J Infect Dis*. 2010;201:346–53.
- 38 Osterlund P, Pirhonen J, Ikonen N, Rönkkö E, Strengell M, Mäkelä SM, et al. Pandemic H1N1 2009 Influenza A virus induces weak cytokine responses in human macrophages and dendritic cells and is highly sensitive to antiviral actions of interferons. *J Virol*. 2010;84:1414–22.
- 39 Tu W, Mao H, Zheng J, Liu Y, Chiu SS, Qin G, et al. Cytotoxic T lymphocytes established by seasonal human influenza cross-react against 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *J Virol*. 2010, Apr 21. [Epub ahead of print].
- 40 Xing Z, Cardona CJ. Preexisting immunity to pandemic (H1N1) 2009. *Emerg Infect Dis*. 2009;15:1847–9.

- 41 Ge X, Tan V, Bollyky PL, Standifer NE, James EA, Kwok WW. Assessment of seasonal influenza A virus-specific CD4 T-cell responses to 2009 pandemic H1N1 swine-origin influenza A virus. *J Virol.* 2010;84:3312–9.
- 42 Steel J, Staeheli P, Mubareka S, García-Sastre A, Palese P, Lowen AC. Transmission of pandemic H1N1 influenza virus and impact of prior exposure to seasonal strains or interferon treatment, *J Virol.* 2010;84:21–6.
- 43 Doshi P. Pandemic Influenza: Severity must be taken into account. *J Inf Dis.* 2010;201:1444–5.
- 44 Bundesamt für Gesundheit (BAG). Grippe H1N1: Strategie nach der Pandemiewelle 2009 und Ausblick auf 2010. *Bulletin.* 2010;10:332–5.
- 45 Licht A. H1N1 – doch gefährlicher als bisher angenommen! *Schweiz Med Forum.* 2009;9(42):760.