

Influenzaforschung nach Beendigung der pandemischen Phase: Wir haben einfach Glück gehabt!

Mehr als 180 Wissenschaftler trafen sich vom 12. bis 14. September 2010 beim zweiten internationalen Influenza-Kongress in Münster, um gemeinsam Lehren aus der H1N1-Pandemie zu ziehen. Ihr Fazit: Keine Dramatisierung – keine Entwarnung.

Am 10. August 2010 erklärte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) die Influenzapandemie (H1N1) 2009 für beendet und startete damit die postpandemische Phase. Diese Entscheidung war der vorläufige Endpunkt der Pandemie, die am 21. April 2009 mit zwei von der US-amerikanischen Überwachungsbehörde CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) veröffentlichten Fällen begann. Nachdem innerhalb kürzester Zeit die Anzahl der Fälle rapide anstieg, steigerte die WHO ihre Klassifizierung kontinuierlich bis zur Stufe 6 im Juni 2009.

Die Erfahrungen, die Influenzaforscher im Laufe der Influenzapandemie sammelten, standen im Mittelpunkt der zweiten internationalen Influenza-Tagung, die vom Forschungsverbund FluResearchNet und der Nationalen Forschungsplattform für Zoonosen durchgeführt wurde. Neben den Schlussfolgerungen, die sich aus der Pandemie ableiten lassen, bot die Tagung ein Forum, um aktuelle

Forschungsergebnisse zur pandemischen und saisonalen Influenza auszutauschen. Thematischer Fokus der Tagung waren Pathogenese-Mechanismen, Virus-Zell-Interaktionen, Immunität und antivirale Strategien. Zudem stand die Bedeutung von Vögeln und Schweinen bei der Entstehung neuer, humanpathogener Influenza-Reassortanten im Fokus des Kongresses. Acht themenspezifische Forschungsfelder, in die jeweils durch Übersichtsreferate eingeleitet wurde, umspannten die gesamte Breite der Influenzaforschung.

Influenzaviren stoppen nicht an geographischen Grenzen

Aus Sicht der europäischen Überwachungsbehörde zog Dr. Andrea Ammon vom *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) ein Resümee der Influenzapandemie (H1N1) 2009. Mit der Implementierung des *European Influenza Surveillance Networks* (EISN) war eine effektive Überwachung auf qualitativer (Verbreitung & Intensitätsgrad), epidemiologischer und virologischer Sicht unter Nachverfolgung der Entwicklung der Krankheitsfälle (Hospitalisierung und Mortalität) möglich. Diese Daten wurden in den wöchentlich aktualisierten Surveillance-Überblick aufgenommen. Wissenschaftler und Überwachungsbehörden waren gleichermaßen vom unerwartet milden Verlauf der Pandemie überrascht, welcher teilweise den Vorwurf der „*Overpreparedness*“ bzw. „*Overinvestment*“ der Öffentlichkeit nach sich zog. Neben der kontinuierlichen wissenschaftlichen Auswertung der Meldedaten der Europäischen

Vakzine	Anzahl der geimpften Personen (geschätzt)	Anzahl Fälle gemeldeter Nebenwirkungen	Berichtete Todesfälle
Pandemrix	30,8 Mio	11.276	160
Focetria	6,5 Mio	3.479	33
Celvapan	566.000	897	2

Abbildung 1
Auszug aus dem 22. Bericht zur pandemischen Pharmakovigilanz der Europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) vom 19. August 2010.



Abbildung 2
Prof. Dr. Robert G. Webster vom St. Jude Children's Research Hospital (Memphis, Tennessee) beim Eröffnungsvortrag des zweiten internationalen Influenza-Meetings (Quelle: Nationale Forschungsplattform für Zoonosen).

Staaten obliegen dem ECDC auch die Risikobeurteilung und die Informationsrückkopplung an die verantwortlichen nationalen Behörden.

Dabei zeigte sich bei der Pandemie 2009, dass bezüglich einer abgestimmten Impfstrategie sowohl auf Kommunikationsebene als seitens der wissenschaftlichen Interpretation der Daten noch Verbesserungspotenzial besteht.

Insgesamt war die Impfbereitschaft – zumindest in Deutschland – sehr gering. Die Ursachen dafür waren vielschichtig: Neben einer teilweise allgemeinen Impfmüdigkeit trug die Diskussion über das Adjuvans zugelassener Impfstoffe zu einer geringeren Impfbereitschaft bei. Desweiteren beeinflussten möglicherweise Sicherheitsbedenken gegenüber den zugelassenen Impfstoffen das Impfverhalten. Pharmakovigilanzdaten der europäischen Zulassungsbehörde *European Medicines Agency* (EMA), die bei der Tagung von Frau Dr. Ammon präsentiert wurden (Abb.1), zeigen anhand der gemeldeten Nebenwirkungen und der Anzahl der berichteten Todesfälle, dass die zugelassenen Impfstoffe ein günstiges Sicherheitsprofil aufweisen. Zusätzlich zu diesen Faktoren könnte der hohe Dokumentationsaufwand für Ärzte, der im Falle der Impfung gegen pandemische Influenza erforderlich war, indirekt zu einer geringeren Akzeptanz der Impfung geführt haben.

Zusammenfassend zeigte sich während der Influenzapandemie 2009 aus Sicht des ECDC, dass die eingesetzten Überwachungsmaßnahmen wirkungsvoll, jedoch ausbaufähig sind. Besonders wichtig erscheint es, die existierenden Überwachungssysteme zu überarbeiten, um eine höhere Flexibilität zu gewährleisten. Diese Flexibilität ist erforderlich, um Systeme und Pläne schnell an verschiedene Influenzatyphen und -ausbrüche anzupassen.

Die Bedeutung von Vögeln und Schweinen bei der Entstehung neuer Influenza-Reassortanten

Aufgrund der genetischen Variabilität von Influenzaviren können sich immer wieder neue Reassortanten entwickeln, deren Pathogenität und Wirtsspezifität sehr unter-

schiedlich und nur schwer im Vorfeld prognostizierbar ist. Nachdem es sich bei Influenzaviren um einen klassischen Zoonoseerreger handelt, spielen Vögel und Schweine als Zwischenwirte eine herausragende Rolle bei den genetischen Reassortierungsprozessen, bei welchen immer wieder neue Reassortanten mit unterschiedlichen pathogenen Eigenschaften entstehen.

Prof. Dr. Hans-Dieter Klenk von der Philipps-Universität Marburg zeichnete mit seinem Übersichtsvortrag die Entdeckung von aviären, porcinen und humanen Influenzaviren und deren zoonotischen Charakter nach. Die Arbeitsgruppe um Klenk erforscht die Wirkmechanismen der Influenza-Proteine Hämagglutinin und virale Polymerase (Abb. 3), wobei letztere – um Transkription und Virusreplikation zu initiieren – in den Zellkern eingeschleust werden muss. Dabei interagiert die virale Polymerase mit zellulären Importin-Proteinen, um die Kernmembran zu passieren. Diese unmittelbare Virus-Zell-Interaktion determiniert die Adaption an verschiedene Wirtsspezies und bietet Angriffsmöglichkeiten für neue, antivirale Substanzen.

Klenk wies aufgrund der aktuellen Forschungsergebnisse seiner Arbeitsgruppe eindringlich darauf hin, das pathogene und pandemische Potenzial des Influenzavirus A (H1N1) trotz des insgesamt moderaten Verlaufs der Pandemie nicht zu unterschätzen. Im Einzelfall war die Infektion mit dem pandemischen Influenzavirus durchaus lebensbedrohlich und die betroffenen Patienten konnten nur durch hohen technischen Aufwand und intensivmedizinische Betreuung gerettet werden.

Diese Meinung teilte auch Prof. Robert G. Webster (Abb. 2) vom St. Jude Children’s Research Hospital (Memphis, Tennessee). Er wies in dem Eröffnungsvortrag darauf hin, dass die Influenzapandemie (H1N1) 2009 aufgrund der moderaten Krankheitsverläufe von der Öffentlichkeit nicht als reale Bedrohung wahrgenommen wurde. Diese Wahrnehmung führe dazu, das pathogene Potenzial von H1N1-Viren zu unterschätzen. Demnach ließen sich aus der vergangenen Pandemie drei große Lehren ziehen.

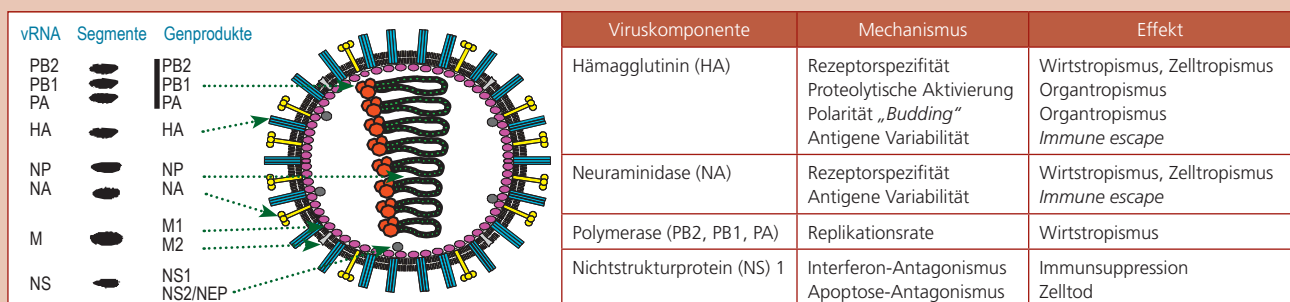


Abbildung 3
Determinierung der Wirtsspezifität und Pathogenität von Influenza A-Viren (Quelle: H.-D. Klenk, modifiziert).

Vorhersagbarkeit

Subtypen und Schweregrad zukünftiger Influenzapanidemien lassen sich nicht zuverlässig vorhersagen. Obwohl das pandemische Virus strukturell und bezüglich der antigenen Eigenschaften mit dem Erreger der Spanischen Grippe vergleichbar ist, unterscheidet es sich durch fehlende Virulenzmarker deutlich in der Pathogenität. Entgegen der Expertenmeinungen vor der Pandemie trat das Influenza A-Virus H1N1 außerhalb des südostasiatischen Epizentrums erstmalig in Nordamerika auf.

Schweregrad

Überraschend für die Influenzaforscher verlief die H1N1-Pandemie ungewöhnlich moderat. Im Einzelfall waren jedoch technisch aufwendige, intensivmedizinische Maßnahmen erforderlich, um individuelle Influenzainfektionen einzudämmen. Diese Janusköpfigkeit des Influenza A-Virus H1N1 muss aus gesundheitspolitischen Aspekten stärker berücksichtigt werden. Schwere Krankheitsverläufe wurden vor allem bei jungen Erwachsenen < 30 Jahre beobachtet. Adipöse Personen wiesen ein um das fünffach erhöhte Risiko einer Hospitalisierung auf, desweiteren zeigten Schwangere deutlich schwerere Krankheitsverläufe.

Evolution

Beim pandemischen Influenzavirus handelt es sich um eine Reassortante mit Bestandteilen aus vier unterschied-

lichen Viren-Linien: dem nordamerikanischen und dem eurasischen Schweineinfluenzavirus, aviären Influenzaviren und humanen Influenzaviren. Genetische Daten legen nahe, dass das Influenzavirus A (H1N1) bereits seit mehreren Jahren in dieser Genkonstellation in der Umwelt zirkulierte. Der Integration von aviären Influenzasegmenten in das H1N1-Influenza A-Virusgenom gingen intensive Reassortierungsprozesse in verschiedenen Spezies voraus, die unabhängig voneinander in Europa und Nordamerika erfolgten. Gesunde Schweinebestände sollten, da das Schwein gemäß der sogenannten „*mixing vessel*“-Theorie als Mischgefäß eine bedeutende Rolle bei der Genese von Influenzasubtypen spielt, verstärkt überwacht werden.

Um weiteren Pandemien vorzubeugen, empfiehlt Robert Webster, die Überwachung der Zwischenwirte zu verstärken. Die Behandlung von Influenzaerkrankungen sollte nicht auf einer Monotherapie beruhen, vielmehr sollten Kombinationen antiviraler Wirkstoffe bei der Behandlung eingesetzt und auch neue Wirkstoffe berücksichtigt werden. Bei der Entwicklung von Influenza-Vakzinen plädiert Webster für eine beschleunigte Translation – von der Gensequenz zur einsatzbereiten Vakzine. Es sei anhand der technischen Voraussetzungen und der Kenntnisse der viralen Gensequenzen nicht nachvollziehbar, warum die Entwicklung von Influenza-Vakzinen ≥ 6 Monate in Anspruch nimmt.

Die Zusammensetzung präpandemischer Vakzinen sollte sich gegen die Hämagglutinin-Proteine H2, H5, H7, H9 und möglicherweise H3 richten. Diese Subtypen weisen jeweils eindeutig ein humanpathogenes Potenzial auf. Zudem sei eine verbesserte Distribution der Vakzine

FluResearchNet

Das FluResearchNet ist ein vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderter Forschungsverbund, der 2007 gegründet wurde. Ziel des FluResearchNets ist es, die molekularen Mechanismen der Pathogenität und Transmission von Influenza A-Viren zu identifizieren. Charakteristisch für den Forschungsverbund ist die intensive, themenspezifische Zusammenarbeit von Human- und Veterinärmedizin sowie der Infektionsbiologie. Insgesamt 16 Teilprojekte an 12 verschiedenen Forschungsinstituten werden im stark interdisziplinär agierenden FluResearchNet bearbeitet. Dabei setzt der Verbund verstärkt auf die Erforschung möglicher Targets antiviraler Substanzen, um dadurch zur Translation der Ergebnisse in die klinische Forschung beitragen zu können. Koordinator des FluResearchNets ist Prof. Dr. Stephan Ludwig vom Institut für Molekulare Virologie an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster. Mehr Informationen unter www.fluresearchnet.de.

Nationale Forschungsplattform für Zoonosen

Die wirksame Bekämpfung zoonotischer Infektionskrankheiten erfordert die enge Vernetzung von Infektionsbiologen, Human- und Veterinärmedizinern. Ziel der vom BMBF-geförderten Nationalen Forschungsplattform für Zoonosen ist es, ein themenübergreifendes Informations- und Servicenetzwerk aufzubauen. Durch den verstärkten Erfahrungsaustausch werden schnelle, funktionsfähige Lösungen zur Erforschung, Prävention und Bekämpfung von Zoonosen entwickelt. Mit über 280 Mitgliedern hat sich die Forschungsplattform zu einem leistungsstarken Partner der zoonotischen Forschungsverbände entwickelt und trägt mit seinem Leitgedanken „Forschen im Netzwerk – Zoonosen verstehen“ zu einer verstärkten interdisziplinären Zusammenarbeit bei. Die Nationale Forschungsplattform für Zoonosen ist ein Gemeinschaftsprojekt der TMF e.V., des Instituts für Molekulare Virologie der Westfälischen Wilhelms-Universität und des Instituts für neue und neuartige Tierseuchenerreger des Friedrich-Loeffler-Instituts, Insel Riems. Mehr Informationen unter www.zoonosen.net.

in den Entwicklungsländern erforderlich, um Pandemien zukünftig frühzeitig einzudämmen.

In den vergangenen Jahren konzentrierte sich die Influenzaforschung auf Untersuchungen der aviären Influenzaviren. Webster fordert aufgrund der aktuellen Forschungsergebnisse, das Schwein wieder in den Fokus der Influenzaforschung zu rücken. Dadurch könne die Ende der 70er Jahre postulierte „*mixing vessel*“-Theorie des deutschen Influenzapioniers, Prof. Christoph Scholtissek, vom Schwein als Mischgefäß bei den Reassortierungsprozessen von Influenzaviren detailliert untermauert werden.

Resümee

Mit insgesamt 31 wissenschaftlichen Vorträgen sowie 79 Posterbeiträgen und mehr als 180 Teilnehmern aus 16 Ländern wurden die Erwartungen der Organisatoren der Veranstaltung – FluResearchNet und Nationale Forschungsplattform für Zoonosen – voll erfüllt. Die Tagung unterstrich auf eindrucksvolle Weise, dass der Bedarf an wissenschaftlichem Erfahrungsaustausch ungebrochen hoch ist. Obwohl Influenza derzeit nicht im öffentlichen Fokus steht, ist das Interesse der Experten an der Entwicklung neuer Reassortanten und der damit verbundenen unterschiedlichen Virulenz und dem Potenzial, die Artgrenzen zu überwinden, weiterhin ungebrochen. Es bleibt extrem wichtig, die genetischen Veränderungsprozesse bei den verschiedenen Virussubtypen sorgfältig zu beobachten. Seitens der europäischen Überwachungsbehörden zeigte sich während des Ausbruchs, dass eine höhere Flexibilität bei den Pandemieplänen erforderlich ist, um den sich schnell veränderten Influenzotypen mit unterschiedlichen Schweregraden im Falle des nächsten Influenzaausbruchs risikoadaptiert anpassen zu können. Die Teilnehmer waren sich zudem einig, dass der Transfer der Forschungsergebnisse von der Grundlagenforschung bis zur Zulassung von Vakzinen und Therapeutika deutlich beschleunigt werden muss. Dieser Thematik wird sich unter anderem das dritte internationale Influenza-Meeting widmen, welches im Herbst 2012 ebenfalls in Münster stattfinden wird.



DR. GERLINDE BENNINGER

Nationale Forschungsplattform für Zoonosen
Geschäftsstelle, Standort Münster
Von-Esmarch-Str. 56, D-48149 Münster
Tel.: +49 251 8 35 30 11
E-Mail: benninge@ukmuenster.de
<http://www.zoonosen.net>



PROF. DR. STEPHAN LUDWIG

Institut für Molekulare Virologie
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Von-Esmarch-Str. 56, D-48149 Münster
Tel.: +49 251 8 35 77 91
E-Mail: ludwigs@uni-muenster.de
<http://zmbe.uni-muenster.de/index.htm>