

Vogelgrippe 2013

Aviäre Influenza A (H7N9)

PD Dr. med. M. Volkmann
Dr. med. B. Miller



Medizinisches Versorgungszentrum
Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen

Kriegsstraße 99 · 76133 Karlsruhe
www.laborvolkmann.de

© April 2013

► Influenza-Viren

Die Influenza-Viren gehören zur Gruppe der sogenannten Orthomyxoviren, die mit 80-120 nm relativ groß und in ihrer äußeren Struktur variabel sind. Die Flexibilität beruht auf der Hüllstruktur, die der Lipidmembran tierischer Zellen entspricht. Sie birgt einen „Viruskern“ (Nukleokapsid) mit 8 RNA-Segmenten, auf denen 11 Gene die Proteine des Virus codieren.

Während der Virustyp (A / B / C) durch Eigenschaften des „Viruskerns“ (Nukleo- und Matrixproteine) festgelegt ist, werden Pathogenität und Speziespezifität maßgeblich durch die Oberflächeneigenschaften des Virus bestimmt. Hier gibt es zwei Hauptproteine, auf die auch die Nomenklatur der Subtypen der Influenza A-Viren ausgerichtet ist: das **Hämagglutinin** („H“) sowie die **Neuraminidase** („N“).

Das Hämagglutinin stellt die Haftstruktur dar, mit deren Hilfe das Virus an die Zellmembranen des Wirts bindet. Diese Interaktion legt die Speziespezifität des Virus-Subtyps fest, da sich die Oberflächenstrukturen – im Wesentlichen Zuckerverbindungen – zwischen den verschiedenen Tierspezies und dem Menschen deutlich unterscheiden. Das Hämagglutinin-Molekül stellt damit eine wesentliche Determinante der Vermehrungsmöglichkeit des Virus dar.

Die ebenfalls auf der Virusoberfläche befindliche „Neuraminidase“ („N“) ermöglicht dem Virus die Ausschleusung der in der Wirtszelle synthetisierten Tochterviren. Eine Hemmung dieser Funktion ist das Wirkprinzip des spezifischen Influenza-Therapeutikums Oseltamivir (Tamiflu®).

► Variabilität der Influenza-Viren

Zwei Eigenschaften der Influenzaviren begünstigen die bekannt hohe genetische Variabilität des Erregers: Neben kleinen, durch Ablesefehler der RNA-Polymerase bedingte Veränderungen in der Aminosäurestruktur der Virusproteine (sog. „antigenic drift“) werden größere Veränderungen (sog. „antigenic shift“) durch die Segmentierung der Erbsubstanz des Virus in insgesamt 8 Einzelteile (Segmente) ermöglicht.

Wird eine Zelle mit zwei unterschiedlichen Influenza-Viren gleichzeitig infiziert, können sich durch Austausch einzelner Gen-Segmente neue Virus-Typen bilden. Dies geschieht häufig und ist der Grund dafür, dass in der Regel für jede „Grippe-Saison“ neue Impfstoffe präpariert werden müssen.

Beim Zusammentreffen mehrerer kritischer Veränderungen durch Rekombinationen und Mutationen können neue Virustypen mit einem veränderten Wirtsspektrum entstehen, die sich je nach Infektiosität und Pathogenität weltweit als „Pandemie“ verbreiten können.

Dabei kann bei entsprechender Aggressivität des Virus der fehlende Immunschutz der Bevölkerung zu Millionen von Todesopfern führen. Die in der Umgangssprache verwendete Bezeichnung der Erkrankung bzw. des Virus leitet sich entweder von dem Ort ab, über den der Ausbruch bekannt wurde („Hong Kong-Grippe“, „Spanische Grippe“) oder über die Tierspezies, die als Wirt der Entstehung des neuartigen Virus betrachtet wird („Vogelgrippe“, „Schweinegrippe“).

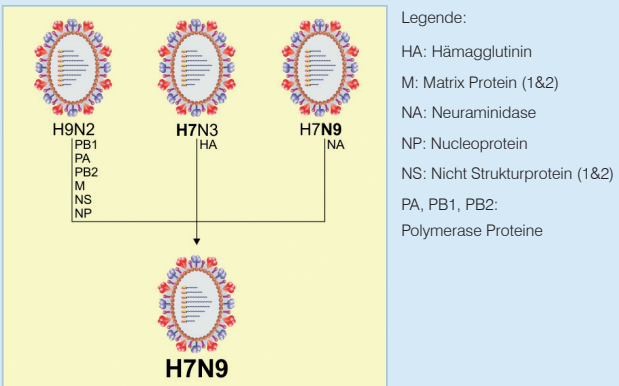
► Das aviäre Influenza A (H7N9) Virus: Isolierung und molekulare Charakteristika

Im Februar und März 2013 erkrankten im Raum Shanghai drei Personen unterschiedlichen Alters an ersten Infektionen der tiefen Atemwege. Aus Rachenabstrichen der Patienten konnte ein bis dahin unbekanntes Virus der Gruppe der Influenza A-Viren angezüchtet werden. Es zeigte sich darin eine bisher bei Humaninfektionen unbekannt Kombination aus dem für Geflügel nur schwach pathogenen Hämagglutinin „H7“ mit einer Neuraminidase vom Typ „N9“.

Zwar sind aviäre Geflügelviren vom Typ H7N9 seit 1999 bekannt. Die genetischen Eigenschaften der Hämagglutinin- und Neuraminidase-Gene deuteten jedoch auf eine Neuentstehung durch Rekombination zweier unterschiedlicher Subtypen hin, wobei das H7-Gen aus einem Virus vom Subtyp H7N3 stammt, das N9-Gen dagegen von einem Subtyp H7N9.

Zusätzlich weisen die Gensequenzen der „internen Proteine“ auf weitere Rekombinationsvorgänge hin, mit einem ebenfalls aviären Influenza A Virus vom Typ H2N9. Damit dürfte es sich beim neuen aviären Vogelgrippevirus H7N9 um eine Neuassortante aus insgesamt drei bekannten Geflügelviren handeln (siehe Schema 1).

Schema 1: Entstehung des neuen humanpathogenen aviären Influenza A Virus (H7N9) durch Rekombination dreier bekannter Vogelgrippe-Viren:



Mod. nach Gao et al., N Engl J Med. 2013, April 11 [epub ahead of print]

Bei dem neuen H7N9-Virus erhöht sich durch molekulare Veränderungen die Infektiosität für Säugetiere und Menschen. So steigert eine Veränderung an Aminosäure 226 des Hämagglutinins die Affinität zu humanen Zelloberflächenstrukturen (Q226L). Für diese Veränderung sowie für den Aminosäureaustausch E627K im virusinternen PB2-Protein ist eine erhöhte Infektiosität in Säugetieren experimentell gezeigt.

Darüber hinaus sprechen die Sequenzdaten für eine Resistenz gegen den antiviralen M2-Blocker Amantadin. Das neue Virus zeigt damit in den ersten Untersuchungen ein ausgeprägtes humanpathogenes Potenzial.

► **Das aviäre Influenza A (H7N9) Virus: Klinische Manifestation beim Menschen**

Auf den ersten Blick schien das neue Influenza A Virus (H7N9) mit einer schweren Erkrankung und einer hohen Letalität einherzugehen, da alle drei Indexpatienten an den Folgen der Erkrankung starben.

In allen drei Fällen waren allerdings Grunderkrankungen wie Bluthochdruck, COPD sowie in zwei Fällen eine chronische Hepatitis B Infektion vorhanden, die zur Aggravation des Krankheitsverlaufs beigetragen haben dürften. Auch konnte in allen drei Fällen erst spät spezifisch therapiert werden.

Vom klinischen Bild der Erstbeschreibungen kann daher kein zuverlässiger Rückschluss auf die Virulenz des neuen Erregers gezogen werden, zumal inzwischen mindestens ein symptomfreier Virusträger identifiziert wurde. Möglicherweise ist das Virus weiter verbreitet als bisher angenommen. Die exakte Dokumentation der Verbreitung ist auch insofern schwierig, als das Virus für betroffene Tiere nur eine geringe Pathogenität aufweist, sodass diese in aller Regel unauffällig sind.

► **Das aviäre Influenza A (H7N9) Virus als möglicher Pandemieerreger**

Seit der ersten Mitteilung durch die chinesischen Gesundheitsbehörden am 31. März 2013 wurde laut Mitteilung der WHO die aviäre Influenza A (H7N9)-Viruserkrankung bis 25. April 2013 bei 109 Menschen nachgewiesen. Hiervon verstarben 22 Personen im genannten Zeitraum. Im Rahmen des Programms „Global Alert and Response (GAR)“ werden diese Zahlen unter dem Stichwort „DON“ (disease outbreak news) täglich aktualisiert (<http://www.who.int/csr/don/en/>).

Die Letalität der Erkrankung liegt mit ca. 20 % bisher deutlich unter der für die hochpathogene Influenza A (H5N1) registrierten (ca. 60 %).

Wesentlich für die hiesige Bevölkerung ist jedoch die Frage, ob sich die H7N9-Vogelgrippe als mögliche Pandemie in rasanter Geschwindigkeit über die Welt verbreiten wird. Dieses Szenario wird gegenwärtig als wenig wahrscheinlich eingestuft. Zwar ist der Erreger humanpathogen und wird durch das menschliche Immunsystem auf Grund der Neuartigkeit seiner Antigenausstattung nicht erkannt. Unbekannt ist jedoch, ob – und in welchem Ausmaß – die Erkrankung von Mensch zu Mensch übertragen werden kann. Dies wurde anfänglich bezweifelt, da sich die ersten drei Isolate molekular unterschieden, die Betroffenen keinen Kontakt untereinander hatten und in keinem der Fälle eine Kontaktperson erkrankt war.

Inzwischen mehren sich jedoch die Anhaltspunkte für eine Verbreitung von Mensch zu Mensch: Bei etwa 40 % der bisher Erkrankten konnte kein Kontakt zu Geflügel im relevanten Zeitraum vor der Erkrankung eruiert werden. Dabei ist das bisher nachgewiesene Erregerreservoir im Tier auf Geflügel (bislang Hühner und Tauben) beschränkt. Schließlich konnten bereits in drei Fällen Erkrankungen mehrerer Mitglieder einer Familie mit dem H7N9-Virus nachgewiesen werden.

► **Das aviäre Influenza A (H7N9) Virus: Prophylaxe**

Die existierenden Influenza-Impfstoffe sind nicht geeignet, einen Schutz gegen das aviäre Influenza Virus H7N9 zu vermitteln. Die Entwicklung eines spezifischen Impfstoffs wird Monate in Anspruch nehmen. Vor Reisen in Risikogebiete ist dennoch eine Influenza-Schutzimpfung spätestens 14 Tage vor Reiseantritt angeraten, um eine Mehrfachinfektion mit verschiedenen Influenza-Viren zu verhindern.

Menschliche Erkrankungen mit dem Influenza A H7N9 Virus konnten bis 25. April 2013 in den Provinzen Anhui (4 Fälle), Henan (3 Fälle), Jiangsu (24 Fälle), Zhejiang (42 Fälle) und Shandong (1 Fall) nachgewiesen werden, sowie in den Städten Shanghai (34 Fälle) und Peking (1 Fall).

Anders als die Übertragung von Mensch zu Mensch, die durch Tröpfcheninfektion geschieht, kann eine Übertragung vom Tier zum Menschen auch durch Schmierinfektion (Übertragung durch Kot) oder durch rohe oder nicht vollständig gegarte Geflügelprodukte erfolgen. Daher ist die Einhaltung entsprechender Hygienemaßnahmen von besonderer Bedeutung.

Influenza A (H7N9): Prophylaxe in Risikogebieten

- **Aktuelle Influenza A-Impfung** für Reisende in Risikogebiete: spätestens 14 Tage vor Reiseantritt
(cave: nicht wirksam gegen Subtyp H7N9)
- Auf häufige und wirksame **(Hände)-Hygiene** achten
- Keine **Tier- und Geflügelmärkte** besuchen
- Geflügelgerichte nur gut gegart genießen

Informationen für Reisende in die betroffenen Länder sind über folgende Websites erhältlich:

www.auswaertiges-amt.de (Auswärtiges Amt, Berlin)

www.fli.bund.de (Friedrich-Loeffler-Institut, Greifswald)

► **Das aviäre Influenza A (H7N9) Virus: Diagnostik**

Bereits der Krankheitsverdacht nach der vom RKI (Robert Koch Institut) beschriebenen Falldefinition ist meldepflichtig. In diesem Fall sollte ein Nasen- und Rachenabstrich auf Influenza A (H7N9) sowie auf andere Influenzaviren untersucht werden.

Verdachtsfälle beschränken sich momentan nach Definition des RKI auf:

- a) symptomatische Patienten mit Verdacht auf ein pneumonisches Infiltrat und Aufenthalt in einem Risikogebiet sowie
- b) Patienten mit respiratorischen Beschwerden und Kontakt zu einem labordiagnostisch bestätigten H7N9 Fall oder vorherigem Tierkontakt in einem Risikogebiet.

Die Falldefinitionen werden vom RKI fortlaufend den Erfordernissen angepasst und sind einzusehen unter www.rki.de/DE/Content/InfAZ/A/AviaerInfluenza/Faldefinition_H7N9.html

Der spezifische Erreger-Nachweis (H7N9) in Anlehnung an die durch die WHO publizierten Daten steht im Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen, Karlsruhe, zur Verfügung.

Bis zum Vorliegen des Ergebnisses müssen Maßnahmen zur Reduktion des Übertragungsrisikos wie z. B. eine sorgfältige Hände- und gegebenenfalls Hustenhygiene (Mundschutz) getroffen werden.

Maßnahmen bei begründetem Krankheitsverdacht (Influenza A H7N9):

- **Meldung an das zuständige Gesundheitsamt**
- **Spezifischer Erreger-Direktnachweis im Labor**
Untersuchungsmaterial: Nasen- und Rachenabstrich
ggfs. Weiterleitung ans NRZ für Influenza in Berlin
- **Maßnahmen zur Reduktion des Übertragungsrisikos:**
 - Sorgfältige Händehygiene
 - Hustenhygiene (Mundschutz)
 - Reduktion von Kontakten (Selbstisolation zu Hause)

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne unter der Telefonnummer 0721 85000-0 zur Verfügung.

Literatur:

Gao et al. Human Infection with a Novel Avian-Origin Influenza A (H7N9) Virus. N Engl J Med. 2013 Apr 11. [Epub ahead of print]

Uyeki TM, Cox NJ. Global Concerns Regarding Novel Influenza A (H7N9) Virus Infections. N Engl J Med. 2013 Apr 11 [Epub ahead of print]

<http://www.who.int/csr/don/en/>

http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/cnic_realtime_rt_pcr_protocol_a_h7n9.pdf

http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/Influenza_Summary_IRA_HA_interface_12Mar13.pdf