

## **INFEKT - INFO**

**Ausgabe 3 / 2008, 8. Februar 2008**

**Kurzbericht über die im Rahmen der Infektionskrankheiten-Surveillance nach IfSG in Hamburg registrierten Krankheiten**

### **Vermeehrt Influenza-A(H1N1)-Virusvarianten mit Resistenzeigenschaften gegen Oseltamivir in dieser Saison in Europa unterwegs**

Virusinfektionen stellen nach wie vor eine therapeutische Herausforderung dar. „Klassische“ Antibiotika wirken nur gegen Infektionen durch Bakterien und haben bei Virusinfektionen allenfalls im Rahmen der Behandlung von bakteriellen Superinfektionen einen gewissen Stellenwert. Bei einzelnen Viren sind allerdings bestimmte Substanzen bekannt geworden, welche ihre Vermehrung bzw. ihre schädigenden Einflüsse im menschlichen Organismus hemmen und therapeutisch gezielt gegen sie eingesetzt werden können.

Bei den Influenza-Viren des Typs A sind 2 Substanzklassen antiviral wirksam: die M2-Ionenkanalinhhibitoren (Amantadin und Rimantadin) sowie die Neuraminidasehemmer (Oseltamivir und Zanamivir). Aber sowohl bei Bakterien als auch bei Viren können evolutionäre Anpassungsprozesse dazu führen, dass Resistenzen entstehen. Bei der Anwendung von M2-Ionenkanalinhhibitoren ist die vergleichsweise rasche Entstehung resistenter Virusvarianten gut dokumentiert<sup>1</sup>. Bei den Neuraminidasehemmern ist nach bisherigen Beobachtungen das Auftreten von Resistenzen wesentlich seltener, vor allem aus Japan ist aber über derartige Phänomene bereits berichtet worden<sup>2</sup>. Molekularbiologische Untersuchungen haben eine bestimmte Mutation im Genom von Influenza-A

<sup>1</sup> Monto A. The role of antivirals in the control of influenza. *Vaccine* 2003; 21: 1796-1800.

<sup>2</sup> Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y et al. Resistant influenza A virus in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet* 2004; 364: 759-65.

(H1N1) – Viren (sog. H247Y-Mutation) ausgemacht, die offenbar dazu führt, dass in vitro die hemmende Wirkung von Oseltamivir auf die Neuraminidase-Enzymaktivität dieser Virus-Variante beeinträchtigt wird.

In Europa findet seit der Saison 2004/2005 durch das Surveillance Network for Vigilance against Viral Resistance (VIRGIL) ein Monitoring der zirkulierenden Viren hinsichtlich der beschriebenen Mutation bzw. der sich daraus im Reagenzglas ergebende verminderten Wirksamkeit von Oseltamivir statt. Wie kürzlich berichtet wurde<sup>3</sup>, war der Anteil der mutierten Virusvarianten an der Gesamtzahl der untersuchten Isolate in den letzten Jahren konstant weniger als 1%, ist aber zu Beginn der laufenden aktuellen Saison deutlich angestiegen. Nach ersten vorläufigen Erkenntnissen wiesen bis Ende Januar von rund 148 untersuchten Proben aus 10 europäischen Ländern 19 (13%) die charakteristische Mutation auf. Besonders ausgeprägt war dieses Phänomen in Norwegen, wo sich in 12 von 16 Proben (75%) die genannten Resistenzmerkmale zeigten. In Deutschland fand sich in dem genannten Zeitraum in 3 von 43 Proben (7%) die auffällige Virusvariante.

Zurzeit ist die Datenlage noch nicht ausreichend, um Rückschlüsse zu den Ursachen dieses Phänomens zu ziehen. Eine epidemiologische Verbindung zwischen den Personen, bei denen die resistente Virusvariante gefunden wurde, ist bislang nicht zu erkennen. Außerdem wird Oseltamivir zur Behandlung der Influenza insgesamt noch so selten eingesetzt, dass auch nicht von einem gestiegenen Selektionsdruck in Richtung Resistenzentwicklung ausgegangen werden kann. Es wird in diesem Zusammenhang außerdem vielfach darauf hingewiesen, dass die geno- und phänotypischen Befunde am Erreger nicht zwangsläufig bedeuten, dass dies auch klinisch eine Relevanz hat und dass betroffene Patienten nicht doch von einer Behandlung mit Oseltamivir profitieren.

Ferner wird betont, dass Patienten, bei denen die besagte Variante des Influenza A (H1N1) – Virus gefunden wurde, keinen schwereren Krankheitsverlauf aufwiesen. Vielmehr gibt es Hinweise dass die mutierten Viren hinsichtlich Virulenz und Replikationsfähigkeit weniger „fit“ sind als die nichtmutierten Varianten. Zudem sind sie uneingeschränkt empfindlich gegen Zanamivir und M2-Ionenkanalinhibitoren. Die zurzeit in

---

<sup>3</sup> Lackenby A, Hungnes O, Dudman SO et al. Emergence of resistance to oseltamivir among influenza A(H1N1) viruses in Europe. Euro Surveill 2008;13(5). Available online: [http://www.eurosurveillance.org/edition/v13n05/080131\\_2.asp](http://www.eurosurveillance.org/edition/v13n05/080131_2.asp)

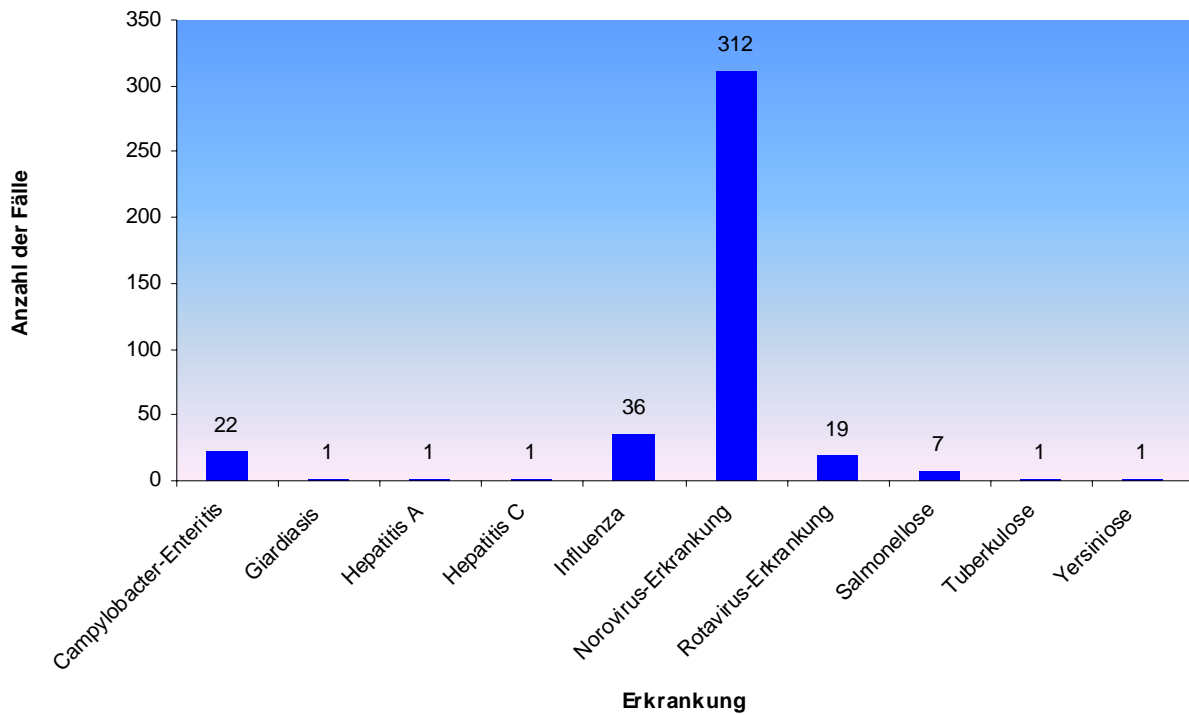
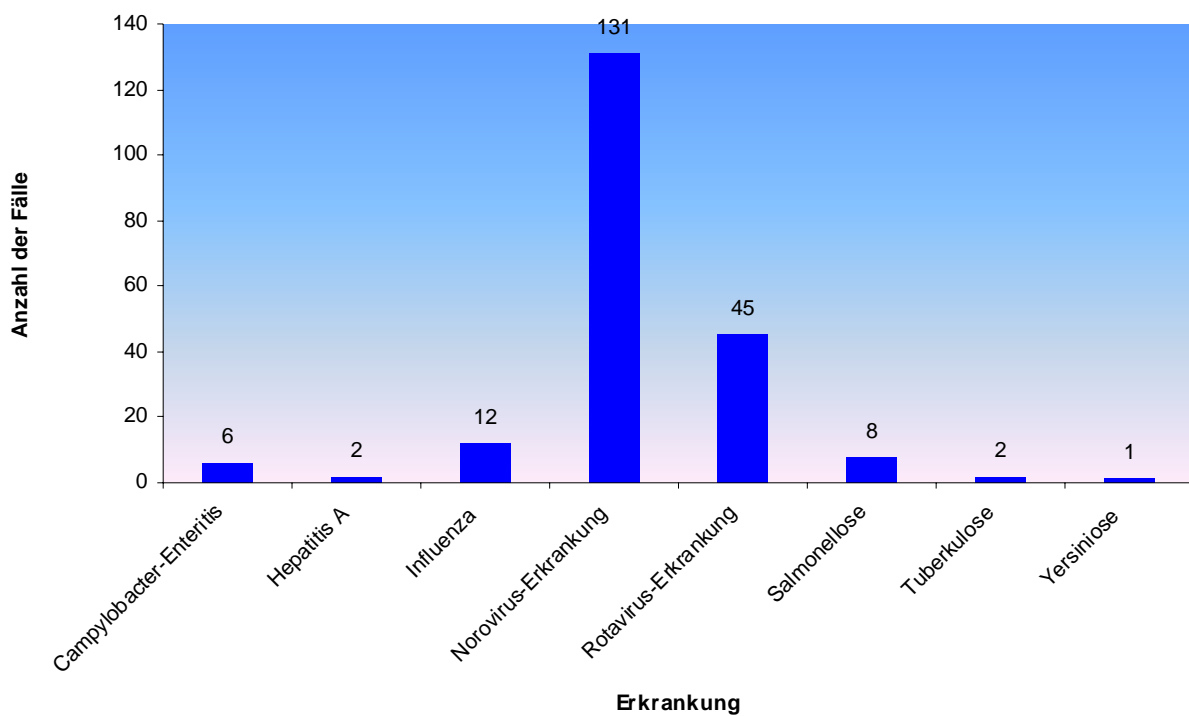
Deutschland zirkulierenden Influenza-A(H1N1)-Viren (einschließlich der H274Y-Variante) reagieren nach Mitteilung des NRZ am RKI in Berlin sehr gut mit Immunseren gegen den aktuellen A (H1N1) – Impfstamm, so dass geimpfte Personen von vorneherein gut geschützt sind.



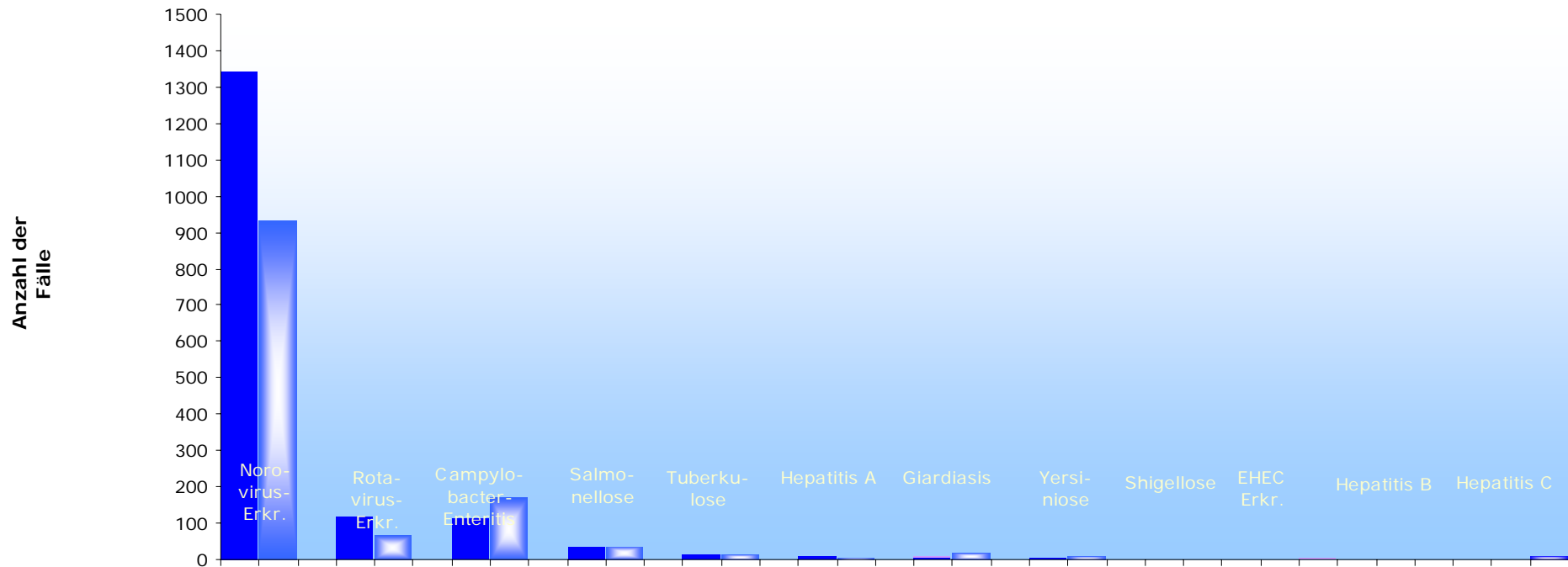
### **Übersicht über die aktuellen Meldezahlen in Hamburg**

Abbildungen 1, 2 und 3 und die Tabelle 1 zeigen die Zahlen der registrierten meldepflichtigen Infektionskrankheiten und Erregernachweise für die Kalenderwochen 4 und 5 sowie kumulativ für die Wochen 1 bis 5 des Jahres 2008.

Daraus wird deutlich, dass die Aktivität der Influenza erwartungsgemäß deutlich an Dynamik gewonnen hat. Knapp 80% der in den Wochen 4 und 5 registrierten Influenzafälle betrafen Kinder zwischen 5 und 14 Jahren. In der 5. Kalenderwoche ist die Zahl der registrierten Fälle von Norovirusinfektionen erstmals wieder deutlich unter 300 gesunken. Dieser Effekt könnte allerdings auf einen Übermittlungsverzug zurückzuführen sein, so dass es für eine Trendbeurteilung noch zu früh ist.

**Abb. 1: Registrierte Erkrankungen Hamburg 2008, 4. KW (n=401) – vorläufige Angaben****Abb. 2: Registrierte Erkrankungen Hamburg 2008, 5. KW (n=207) – vorläufige Angaben**

**Abb. 3: Die häufigsten registrierten Infektionskrankheiten in Hamburg KW 1 – 5 2008 kumulativ (n=1648) mit Vergleichszahlen aus dem Vorjahr (n=1260) - vorläufige Angaben**



Referenzdefinition nicht erfüllt	1	0	0	0	0	2	2	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	
Referenzdefinition erfüllt	1341	933	118	66	112	169	35	33	15	11	7	3	6	18	4	10	2	0	1	2	1	1	1	7

**Erkrankungen**

■ = Fälle KW 1-5 2008

■ = Fälle KW 1-5 2007

■ = Referenzdefinition nicht erfüllt

Tab.1: Seltene Krankheiten und Meldetatbestände (mit und ohne Erfüllung der Referenzdefinition) in Hamburg KW 1-5 2008 kumulativ (n=57) mit Vergleichszahlen aus dem Vorjahr (n=15) - vorläufige Angaben -

Bezeichnung	Anzahl der Fälle KW 1-5 2008	Anzahl der Fälle KW 1-5 2007
Influenza	51	7
Denguefieber	2	0
E.-coli-Enteritis	1	3
Meningokokken-Erkrankung	1	0
Paratyphus	1	0
Adenovirus-Konjunktivitis	0	1
Kryptosporidiose	0	3
Listeriose	0	1
Fälle aus ätiologisch nicht geklärten Häufungen	1	

### Impressum

Herausgeber: Freie und Hansestadt Hamburg  
 Behörde für Soziales, Familie, Gesundheit und Verbraucherschutz  
 Institut für Hygiene und Umwelt  
 Zentrum für Impfmedizin und Infektionsepidemiologie  
 Beltgens Garten 2  
 20537 Hamburg  
 Tel.: 040 428 54-4440  
 www.impfzentrum.hamburg.de

Redaktion: Dr. Gerhard Fell

Nachdruck mit Quellenangabe gestattet, jedoch nicht zu gewerblichen Zwecken.