

Vogelgrippe und Geflügelpest H5N1 bedroht die Menschheit

Influenza oder Grippe, wie sie im Volksmund heißt, ist eine alte Bekannte. Schon Hippokrates beschrieb sie als Begleiter des Menschen. Sie tritt als Erkrankung der oberen Atemwege in regelmäßigen/unregelmäßigen Zeitabständen plötzlich auf, um ebenso unvermittelt wieder zu verschwinden. Charakteristisch für die Krankheit ist eine hohe Sterberate bei älteren Personen. Eine Ausnahme machte dabei die so genannte Spanische Grippe (1918-1919), die zumindest Anfangs junge, kräftige Männer hinraffte. Auch vom Ausmaß her war dieser Krankheitszug ungewöhnlich: Der Pandemie fielen zwischen 20 und 100 Millionen Menschen zum Opfer, mehr als der gerade zu Ende gegangene Erste Weltkrieg forderte. An diesem Schreckensszenario macht sich die Angst vieler Zeitgenossen fest, wenn von Grippe die Rede ist. Da wird auch der an sich nur lästige aber harmlose „Grippale Infekt“ schon mal zur Psychose.

Seit Juli 2005 vergeht fast kein Tag, an dem nicht eine Meldung in den öffentlichen Medien zur aviären Influenza, Vogelgrippe oder Geflügelpest (= Highly pathogenic avian influenza; HPAI) erscheint. Tierseuchen interessieren den im Überfluss lebenden Mitteleuropäer kaum, solange die Krankheiten auf das Tier beschränkt bleiben. Besteht allerdings die reale oder auch nur von den Medien erzeugte Gefahr (Beispiel BSE) der Übertragung auf den Menschen, macht sich Angst breit. Dass diese im Fall der Vogelgrippe nicht unbegründet ist, hat die WHO kürzlich erst wieder nachhaltig bestätigt. Die Frage ist nicht, ob es zu einer Grippepandemie kommt, sondern wann, so der allgemeine Tenor. In Hongkong wurde 1997 nachweislich ein Influenzavirus direkt von befallenem Geflügel auf Menschen übertragen. Dies mochte als Warnung dafür gelten, dass die Krankheit selbst im neuen Jahrhundert noch außer Kontrolle geraten kann. 20 Menschen erkrankten damals, für ein Drittel von ihnen war die Ansteckung tödlich. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch blieb aus. Glück gehabt!

Erreger

Influenzaviren gehören zur Familie Orthomyxoviridae. Das Genom ist segmentiert und jedes RNA-Segment in Nukleoproteine (NC) eingekapselt, die einen Ribonukleoprotein-Komplex (RNP) bilden. Das wird nach unterschiedlichen Ribonukleoproteinen und Matrixproteinen in die Typen AB und C differenziert. Die Schwere der ausgelösten Krankheitserscheinungen und die Tendenz der Krankheitsausbreitung sind von Typ zu Typ unterschiedlich:

- Typ-A-Viren kommen bei Menschen, Vögeln, Schweinen, Pferden und Walen vor. Der Verlauf der durch sie verursachten Krankheiten kann leicht bis schwer, eventuell auch lebensbedrohlich sein. Typ-A-Viren sind wegen ständiger Mutantenbildung Auslöser von Epi- und Pandemien weil die variierenden Rekombinanten immer wieder auf ungeschützte Populationen treffen.
- Typ-B-Viren kommen nur beim Menschen vor. Infektionen verlaufen milder als bei Typ A. Gleichwohl können Influenzaviren vom Typ B auch Epidemien auslösen. Eine entsprechende Virulenz ist also gegeben.
- Typ C tritt nur gelegentlich auf und führt zu leichten Erkrankungen bei Mensch und Schwein.

Die Virulenz des Erregers wird in erster Linie bestimmt durch die Oberflächenantigene Hämagglutinin und Neuraminidase. Bislang sind vom Hämagglutinin 15 Typen

und von der Neuraminidase 9 Typen identifiziert. Nach derzeitigem Erkenntnisstand können von den 15 Hämagglutinin-Subtypen (H1 bis H15) der Influenzaviren nur die Typen H5 und H7 zur Klassischen Geflügelpest führen. Beide Subtypen verursachen aber nicht zwangsläufig HPAI, sie können auch schwach pathogen auftreten und zur „low pathogenic avian influenza“ (LPAI) führen. Dieses Virusverhalten ist nicht statisch, schwach pathogene Viren können jederzeit zu hoch pathogenen Stämmen mutieren, wie dies 1994 in Mexiko und 1999 in Italien geschehen ist. Schwach pathogene H5N1 können derzeit definitionsgemäß (EU-Richtlinie 29/40/EEC) nicht als Erreger der Klassischen Geflügelpest eingestuft werden. Es gibt aber Bestrebungen, zukünftig auch schwach pathogene H5- und H7-Subtypen durch international geltende Maßnahmen zu reglementieren.

Hämagglutinin (HA). HA ist das Hauptantigen des Influenzavirus, gegen das die Mehrzahl der Antikörper gebildet wird. Es spielt somit die Hauptrolle in der Infektiosität des Virus. Die drei bekannten Hämagglutinine (H1, H2, H3), von denen jeweils nur eines auf einem Virus vorkommt, sind stäbchenartige Moleküle. Mit dem Oberflächenprotein Hämagglutinin ist das Influenzavirus in der Lage, die Zellen des Respirationstraktes zu erkennen und mit Hilfe der Sialinsäure (oder Neuraminsäure) an die Epithelzellen zu binden. Die Bindung führt zur Ansäuerung des Endosoms, was die Spaltung des Hämagglutinins in HA1 und HA2 zur Folge hat. Nach der Einschleusung in die Wirtszelle wird der Krankheitserreger veranlasst, neue Viren zu bilden. Wie bei Viren üblich nutzt das aufgenommene Virus die Organellen der Wirtszelle zur Vermehrung. Die neu gebildeten Viren verlassen die Wirtszelle mit Hilfe der Neuraminidase.

Neuraminidase (NA). Die beiden bekannten Neuraminidasen (N1, N2), von denen jeweils eine auf einem Virus charakterisiert werden kann, sind pilzförmig strukturiert. Mittels dieser Neuraminidasen, die etwa 20 % der Oberflächenantigene ausmachen (die Hämagglutinine stellen die übrigen 80 %), gelangt das Virus in die Wirtszelle und vor allem nach der Replikation wieder hinaus. Neuraminidase ist ein Schlüsselenzym des Influenzavirus, weil die Rezeptoren auf schleimbildenden Zellen zerstört. Aufgabe der intakten Zellen ist die Schleimbildung zum Abtransport von Fremdkörpern, Bakterien und Viren. Durch die Zerstörung der Rezeptoren können die Zellen dieser Aufgabe nicht mehr gerecht werden, sie werden praktisch lahm gelegt. Die Krankheitserreger können somit leichter in die Wirtszellen eindringen.

Die neuen Viren werden wie Knospen von der Wirtszelle nach außen abgeteilt. Über die Sialinsäure bleiben sie aber noch an der Wirtszelle gebunden. Erst wenn die virusspezifische Neuraminidase aktiv wird und die Spaltung von der Sialinsäure katalysiert, können die neuen Viren andere Zellen infizieren. Moderne Influenzamedikamente, so genannte Neuraminidasehemmer, setzen hier an, indem sie die Ausbreitung der Viren verhindern.

Struktur und Morphologie. Die Gestalt der Influenzaviren gleicht einer hohlen Kugel, deren Wand aus einer äußeren Lipid- und einer inneren Proteinschicht besteht. Im Inneren des Gebildes befinden sich acht einzelne Stränge von RNA-Molekülen (Abb. 1), die verbunden mit Nukleoprotein und Polymerasen als RNA-Komplex vorliegen, umgeben von der Matrix, die ihrerseits von einer Hülle (Lipidmembran) umgeben ist.

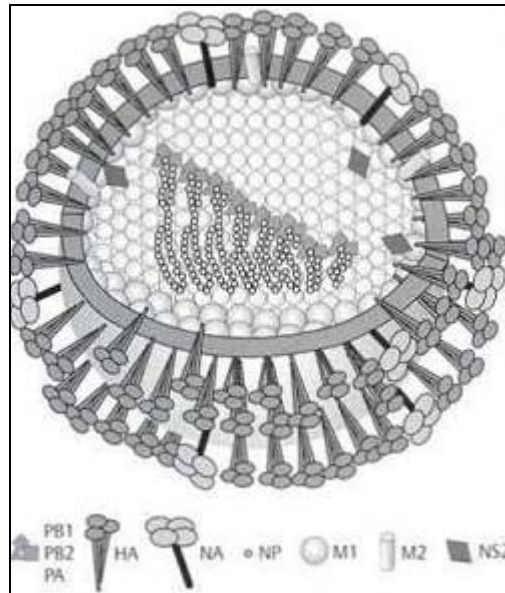


Abb. 1. Morphologie des Influenzavirus (HA = Hämagglutinin; NA = Neuraminidase; NP = Nukleoprotein, M = Matrixprotein).

Die Hüllenstruktur des Virus ist ständigen Veränderungen unterworfen und das ist der „Trick“ des Krankheitserregers. Die Veränderungen sind derart, dass, obwohl es sich dem Grunde nach um einen „alten Bekannten“ des Immunsystems handelt, es doch von diesem nicht erkannt wird. Das Virus hat dazu zwei Mechanismen entwickelt; den einen nennt man „Drift“ und er ist für das Auftreten lokaler Epidemien verantwortlich. Er beruht darauf, dass die Aminosäurezusammensetzung der Oberflächenproteine (z.B. des Hämagglutinins) so verändert wird, dass sie von neutralisierenden Antikörpern nicht mehr erkannt werden können. Der zweite Mechanismus beruht auf der Neukombination eines Virus aus zwei bekannten Viren. Dies führt zu einer radikalen Änderung der Oberflächenproteine. Dieser Vorgang wird „Shift“ genannt.

Antigendrift

Die Art der Vermehrung von Grippeviren zeigt einige Besonderheiten. Wenn höhere Organismen ihr Erbgut (DNA) vermehren, dann achtet das Enzym DNA-Polymerase auf eine korrekte Abschrift und korrigiert etwaige Fehler. Somit bleibt das Erbgut konstant. Den RNA-Polymerasen (und Grippeviren sind RNA-Viren) fehlt diese Eigenschaft, so dass sich bei der Replikation des Virus leicht Fehler (Mutationen = Nukleotid-Substitutionen) einschleichen. Geringe Strukturänderungen, die ständig auftreten, werden als Antigendrift bezeichnet, die Antigenstruktur ist aber weiterhin zumindest partiell wieder erkennbar und hinterlässt eine Teilimmunität. Die Mutationen können zu einer Senkung der Infektiosität führen, indem z.B. das Hämagglutinin schlechter an der Wirtszelle bindet. Die Sequenzänderung des Erbguts kann aber die Infektiosität auch erhöhen, wenn die Struktur des neuen Oberflächenantigens so stark vom zirkulierenden Antigentyp abweicht, dass eine neue Immunabwehrreaktion hervorgerufen werden muss. Ein solcher Fall ereignete sich beispielsweise 1983 in Pennsylvania und führte zu Riesenverlusten in den dortigen Hühnerfarmen.

Influenzaviren befallen bei Säugern normalerweise die Atemwege, bei Vögeln den Darmtrakt. In Pennsylvania hatten sich die Viren dagegen im gesamten Körper vermehrt. Als Ursache dieses ungewöhnlichen Verhaltens konnte eine Punktmutation in der Hämagglutinin (HA)-Sequenz des Virus ermittelt werden. Im Infektionsverlauf war es zu einer Aufspaltung des HA-Vorläuferproteins in HA1 und HA2 gekommen. Diese Reaktion wird von Serinproteasen katalysiert. Derartige Proteasen kommen nur im Atmungstrakt von Säugern und im Darmtrakt von Vögeln vor. Die in Pennsylvania aufgetretene Mutation hatte zur Folge, dass das Hämagglutinin auch für andere im Körper weit verbreitete Proteasen spaltbar wurde. Dies erklärt die Ausbreitung der Viren im gesamten Hühnerkörper.

Antigenshift

Von Antigenshift spricht man, wenn die Antigenstruktur des Virus sich so umfassend ändert, dass sie dem Immunsystem vollkommen unbekannt ist. Dies ist der Fall, wenn zwei verschiedene Influenza-A-Viren eine Zelle gleichzeitig befallen, ihre Gensegmente vermischen und diese teils aus dem einen, teils aus dem anderen Vorläufervirus an die Virusnachkommen weitergeben. Viren, die solchermaßen entstandene Kombinationen von Hämagglutinin und Neuraminidase aufweisen (Übersicht 1, werden vom Immunsystem nicht erkannt, so dass die Infektion sich ungehemmt ausbreiten kann: Es kommt zur Pandemie.

Übersicht 1: Grippepandemien im 19. und 20. Jahrhundert

Jahr	Grippe	Antigenkombination
1889		H2N2
1900		H3N8
1918	Spanische Grippe	H1N1
1957	Asiatische Grippe	H2N2
1986	Hongkonggrippe	H3N2
1977	Russische Grippe	H1N1
1997	Hongkonggrippe	H5N1

Epidemiologie

Grippeviren sind zwar weltweit verbreitet, trotzdem hatten alle antigenen Shifts, die man bis heute beobachtet hat, ihren Ursprung in Südostasien. Warum ist das so und was ist dort anders als in anderen Teilen der Welt? Nun, in Südostasien wird das praktiziert, was von ideologisch verbrämter Seite immer als Ideal dargestellt wird: das Gegenteil der Massenhaltung, die so genannte Hinterhofhaltung – Geflügel- und Schweinehaltung in kleinsten Gruppen, sozusagen mit Familienanschluss. In einigen Ländern Südostasiens machen die „Backyard“-Haltungen 80 % des Geflügelbestandes aus. Beim Zusammenleben auf engstem Raum (und hier kommt ein zweiter Säuger ins Spiel) gelingt es Vogelinfluenzaviren und Influenzaviren des Menschen ab und zu, gleichzeitig Schweine zu infizieren (Abb. 2). Bei dem Antigenshift von einem Geflügelvirus auf ein humanpathogenes Virus wird das neu kombinierte Virus nun den Menschen infizieren, wie dies in Singapur 1957 oder in Hongkong 1986 geschehen ist. 2003 kam es in den Niederlanden zu einer Geflügelpesterkrankung; ein Tierarzt starb nach einer Infektion mit dem aus dem erkrankten Geflügel stammenden Virus, 80 Menschen waren erkrankt.

Normalerweise infizieren nicht zwei Viren gleichzeitig eine Zelle, in der sie sich vermehren. Kommt es aber dennoch dazu, kann es sein, dass beim "Verpacken" der Erbinformationen der Erreger (RNA) diese miteinander vermischt werden. Für gewöhnlich führt auch das nur dazu, dass ein inaktives Virus entsteht, weil wichtige Gene fehlen. Doch in wenigen, statistisch eher unwahrscheinlichen Fällen, kann eine Genkombination zu Stande kommen, die zu einem aggressiveren Erreger führt. Bekannt ist dies von Schweinen, bei denen Hühner- und Schweinegrippe-Viren bereits aufeinander getroffen sind. Jedes Jahr entstehen in Schweinen Rekombinanten, neue Virenstämme, die über wildlebende Wasservögel verbreitet werden und auch zu uns gelangen können. Die Medien berichteten in den letzten Wochen ausführlich.

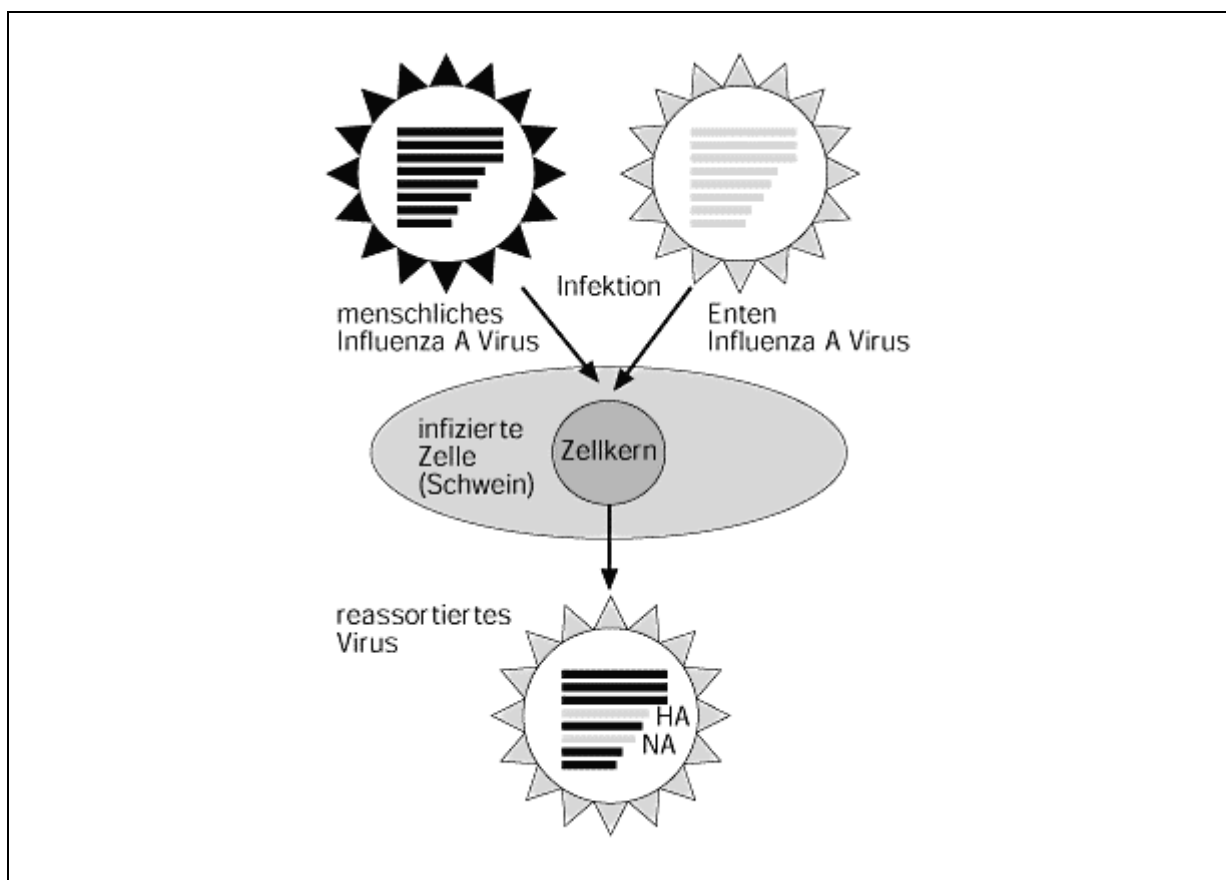


Abb. 2. Schematische Darstellung des Antigen-shifts. Voraussetzung ist, dass eine für Influenza-A-Viren empfängliche Zelle gleichzeitig mit zwei verschiedenen Influenza-A-Viren, zum Beispiel mit einem menschlichen und einem Enten-Influenza-A-Virus, infiziert wird. Dabei kann es zu einem Austausch von ganzen Segmenten, wie etwa der Oberflächenproteine kommen. Es entsteht ein völlig neues Virus mit neuen antigenen Eigenschaften, welches Genomsegmente beider ursprünglichen Viren enthält.

Überträger der Hühnergrippe sind wildlebende Wasservögel. Im Gegensatz zu den Hühnern werden die Wildvögel nicht krank, warum, weiß niemand. Hühner stecken sich am Kot der Wildvögel an: Ein einziges krankes Huhn genügt, um den Bestand innerhalb kurzer Zeit fast vollständig auszurotten. Wo Wildvögel und Hühner in engem Kontakt leben, ist die Gefahr einer Ansteckung hoch; vor allem, wenn sie aus demselben Napf trinken: denn Wildvögel spülen dabei ihre Nasenlöcher durch und verbreiten so die gefährlichen Viren. So gesehen ist das Einsperren des Geflügels in

Deutschland sinnvoll und notwendig. Es sollte konsequent durchgeführt und überwacht werden.

Pathogenese

Influenzaviren werden aerogen per Tröpfcheninfektion übertragen. Eine Übertragung ist auch über den Kot möglich. Notwendig ist ein enger Kontakt. Nach einer Inkubationszeit von 2-5 Tagen beginnt die Erkrankung mit Husten, Schnupfen und einer Pharyngitis (Virusvermehrung in den Schleimhäuten des Nasopharynx). Es können alle Schweregrade von leichten Befindlichkeitsstörungen bis zu ernstesten Erkrankungen mit hohem Fieber, gastrointestinaler Symptomatik sowie Tracheitis, Bronchi(oli)tis und Pneumonie auftreten. Infizierte können das Virus bis zu einer Woche nach Einsetzen der klinischen Symptomatik ausscheiden. Nach dem Eindringen in den Körper kommt es zum Anheften der Viren an die Epithelzellen (Primärinfektion des zillenträgenden Epithels im oberen Respirationstrakt). Die darauf folgende Nekrose der Zellen führt zu den bekannten Grippesymptomen. Die pathologische Nekrose der Epithelzellen wird wahrscheinlich durch eine Abwehrreaktion der phagozytierenden Zellen, d.h. die Bildung von NO (Peroxynitrit), mitbegründet.

Koinfektionen

Die Infektion ist normalerweise selbstlimitierend (3 – 7 Tage), die Epithelnekrosen prädisponieren jedoch zu Sekundärinfektionen. Eine reine Influenzapneumonie ist selten, die Pneumonie wird meist durch Sekundärinfektionen der entzündeten Schleimhaut (Hemmung der reinigenden Flimmerepithel-Funktion) mit Staphylokokken, Streptokokken, *Streptococcus pneumoniae* oder *Haemophilus influenzae* kompliziert. Früher gefürchtet - führten die bakteriellen Superinfektionen doch in vielen Fällen zum Tode - sind sie heute weitgehend antibiotisch therapierbar. Immer noch bedrohlich hingegen sind die toxischen Verlaufsformen, die insbesondere Milz, Herz und Leber betreffen können.

Interferone

Virusinfektionen führen bei den meisten Zelltypen zur Aktivierung der Interferon- α/β -Gene. Sobald eine Zelle von einem Virus befallen ist, reagiert diese mit der Sekretion. Die neu synthetisierten Interferon- α - und Interferon- β -Moleküle werden ausgeschüttet und binden an ihren spezifischen Zelloberflächenrezeptor auf benachbarten Zellen. Sie lösen so intrazelluläre Signalübertragungsreaktionen aus, was zur Aktivierung einer Vielzahl von Genen führt. Die Interferon- α/β -induzierten Gene kodieren für Effektorproteine, deren Funktion es ist, die Vermehrung der Viren in infizierten Zellen zu hemmen. Die Aktivitäten dieser Proteine bewirken, dass die Zelle in einen so genannten antiviralen Zustand übergeht. Die Zelle ist in diesem Zustand sehr effizient gegen Viren geschützt. Bei Risikopersonen ist es eben diese Reaktion, die ausbleibt oder unzureichend funktioniert und so eine Infektion eher haften kann.

Klinik

Geflügel

Die Klassische Geflügelpest zeigt sich in der Herde zunächst in einem Rückgang der Futteraufnahme, einem drastischen Rückgang der Legeleistung, starker Depression sowie zahlreichen apoplektischen Todesfällen. Bei Hühnern und Puten kann die Mortalitätsrate einer Herde innerhalb von 3 bis 4 Tagen 100 % betragen. Beim Einzeltier beträgt die Krankheitsdauer wenige Stunden bis einige Tage. Betroffene Tiere zeigen oft „lediglich“ hochgradige Apathie und Bewegungsunfähigkeit. Es können aber auch nervale Symptome wie Tremor, abnorme Haltungen und Koordinationsstörungen auftreten sowie Kopfödeme, Zyanose von Kamm und Kehllappen, grünlicher Durchfall und manchmal respiratorische Symptome.

Mensch

Die Influenza des Menschen äußert sich als plötzlich auftretende schwere Erkrankung mit hohem Fieber, starken Kopfschmerzen und Husten. Die Krankheitsdauer beträgt 2 bis 3 Wochen oder mehr. In schweren Fällen kommt es zu Komplikationen durch bakterielle Sekundärinfektionen mit Lungenentzündung, Kreislaufversagen und Tod.

Schwein

Charakteristisch ist ein plötzlicher Krankheitsbeginn nach einer Inkubationszeit von 1 bis 3 Tagen mit hohem Fieber, Inappetenz, Fieber, schmerzhaftem Husten und Dyspnoe. Die beim Einzeltier plötzlich einsetzenden Krankheitserscheinungen dauern in der Regel 3 Tage, bis zur völligen Erholung 6 Tage. Der Verlauf ist in klassischen Fällen gutartig.

Pferd

Die Symptome beginnen nach einer Inkubationszeit von 2 bis 3 Tagen mit Mattigkeit und starker Erhöhung der inneren Körpertemperatur (39 – 41 °C), die in der Regel nach 1 bis 3 Tagen wieder auf die Norm abfällt. Einzelne Tiere zeigen Schockererscheinungen. Sichtbare Schleimhäute sind stark gerötet, eventuell ist ein leicht seröser Nasenausfluss vorhanden. Nach einigen Stunden, selten länger als drei Tage, zeigen erkrankte Tiere trockenen, bellenden Husten. Bei absoluter Ruhigstellung der Patienten verläuft die Krankheit komplikationslos.

Rind

Aus Gebieten der ehemaligen UdSSR ist die Infektion (und Erkrankung) von Rindern mit dem Influenza(H3N2)-Stamm während einer Influenza-Epidemie des Menschen bekannt geworden.

Hund

Das Influenza A-(H3N2)-Virus ist offenbar als Ursache am „Zwingerhusten“ (Kennel Cough) beteiligt. Ob der Hund als Ansteckungsquelle für den Menschen dienen kann, ist ungeklärt aber sehr wenig wahrscheinlich.

Katze

Das Influenza A-Virus kann vom Menschen auch auf die Katze übertragen werden, die selbst offenbar nur unter ungünstigen Bedingungen daran erkrankt. Eine Rückübertragung auf den Menschen ist offenbar – wie beim Hund – unwahrscheinlich.

Labordiagnose

Goldstandard der konventionellen Influenzavirusdiagnostik ist die Virusisolierung auf der permanenten Hundenierenzelllinie (MDCK-Zellen) oder die Virusisolierung im embryonierten Hühnerei, während der ersten Krankheitstage. Als Untersuchungsmaterial sind Rachenspülwasser oder Nasen-Rachen-Abstriche geeignet. Aufgrund der Empfindlichkeit der Influenzaviren sollte ein rascher und gekühlter Probentransport gewährleistet sein. Nach 1 – 2 Tagen werden die Kulturen immunhistologisch auf Virusantigen geprüft („Kurzzeitkultur“). Diese Schnellmethode hat den Hämadsorptionstest abgelöst, der eine Woche für die Virusproduktion benötigte. Der Hämadsorptionstest auf Zellen und der Hämagglutinationstest auf Viren in der Kulturflüssigkeit dienen der Erregertypisierung und -subtypisierung. Allerdings werden heute hierzu eher molekularbiologische Methoden (Gensequenzierung) angewandt.

Die klassische serologische Diagnostik umfasst als Antikörpernachweis die Komplexbindungsreaktion (KBR) und den Hämagglutinationshemmtest (HHT). Beide Testverfahren sind aufwendig und verlangen Laborerfahrung, ermöglichen aber die Typbestimmung (KBR) und Subtypbestimmung (HHT). Infektionsbeweisend ist die Serokonversion oder der mindestens 4-fache Titeranstieg. Raschere Testergebnisse ermöglicht der Antigennachweis direkt im Abstrichmaterial. Seine Sensitivität ist zwar nur eingeschränkt, kann jedoch z. B. bei suboptimalem Probentransport von Vorteil sein. Mit molekularbiologischen Methoden, z. B. der Multiplex-RT-PCR und „PCR-Schnelltests“, stehen neue Möglichkeiten zur Verfügung. Die Elektronenmikroskopie kann in Sonderfällen zur Diagnose herangezogen werden. Auch auf dem Gebiet der Serologie stehen neuere Testverfahren zur Verfügung: Die indirekte Immunfluoreszenz kann durch Nachweis von IgA und IgG einen Hinweis auf eine frische Infektion (IgA) geben oder die Antikörperdurchseuchung (IgG) ermitteln.

Impfungen

Geflügel

Eine Impfung gegen aviäre Influenza ist prinzipiell möglich, kann aber keine Garantie dafür geben, eine Infektion sowie die Virusvermehrung und -ausscheidung zu verhindern. Die meisten Erfahrungen basieren zudem auf dem Einsatz inaktivierter Vakzinen. Es sind deshalb mehrere Impfungen notwendig, um zu einer belastbaren Immunität zu gelangen. Daher ist z.B. die Impfung von Masthähnchen unrealistisch. Eine Impfung gegen schwach pathogene Influenzaviren mit dem primären Ziel, die klinischen Erscheinungen und die Verluste zu minimieren und gleichzeitig die Virausscheidung zu reduzieren, ist möglich und wäre eventuell auch sinnvoll.

Anders sieht die Situation bei der Klassischen Geflügelpest aus. Hier beinhaltet die Impfung das enorme Risiko der Virusverschleppung von Farm zu Farm aufgrund einer unvollständigen Unterbindung der Infektion mit nachfolgender Virausschei-

Die Gefahr einer unerkannten Infektion ist in geimpften Beständen wesentlich höher als in voll empfänglichen Populationen. Die Erfahrungen aus den Niederlanden im Jahr 2003 haben gezeigt, wie schwierig es ist, selbst mit rigorosesten Maßnahmen für Mensch und Tier eine Ausbreitung von Betrieb zu Betrieb zu verhindern. Eine Beibehaltung der bisher in den meisten Ländern angewandten Eradikationsstrategie ist daher derzeit die einzige Methode, die Klassische Geflügelpest zu kontrollieren. Dazu ist es allerdings erforderlich die Tierhalter angemessen (besser noch: großzügig) zu entschädigen, da sie nur dann bereit sind mit den Behörden zusammenzuarbeiten. Ohne diese Zusammenarbeit wird sich die Seuche immer weiter ausbreiten. Die finanziellen Folgen der Krankheit sind aber so enorm, dass sie von den betroffenen Ländern meist armen nicht allein getragen werden können. Eine Hilfe der Europäischen Gemeinschaft ist deshalb kein Almosen an diese Staaten, sondern eine Maßnahme zum Schutz auch unserer Tierbestände und unserer Bevölkerung.

Mensch

Die Schutzimpfung gegen Grippe hat sich beim Menschen als sehr effektiv erwiesen. Das Problem ist die oben erwähnte Variabilität des Erregers. Zwar werden die Virusstämme für die inaktivierten Impfstoffe von der WHO jährlich neu zusammengestellt, wegen der ständigen Änderung der Antigenstrukturen sind wirksame Impfstoffe im Notfall jedoch nicht verfügbar, weil die Herstellung mehrere Monate erfordert. Die üblichen Vogelinfluenzaviren lassen sich nicht in Zellkultur vermehren, so dass man bebrütete Hühnereier zur Aufzucht verwendet. Das Geflügelpestvirus ist aber derart virulent, dass es die Hühnerembryonen im Ei zu schnell tötet, um in Eiern vermehrt zu werden. Ein Impfstoff gegen das Virus A (H5N1) kann nur auf gentechnischem Weg (mithilfe der reversen Genetik) aus einer RNA gewonnen werden. Die kürzest mögliche Entwicklungszeit dafür beträgt vier Monate, was eine entsprechend frühzeitig eingeleitete Vorsorge bei einer drohenden Epidemie erfordert.

Therapie

Als bekannte Alttherapeutika sind Amantadin oder Rimantadin zu erwähnen. Vorbeugend oder in der Frühphase eingesetzt, sollen sie die intrazelluläre Virusgenomfreisetzung von Influenza A („uncoating“) hemmen und die Bildung der Virushülle stören. Beide Wirkstoffe

Neu entwickelt wurden spezifische antivirale Medikamente, die Neuraminidase-Inhibitoren Zanamivir und Oseltamivir. Sie hemmen die Ausschleusung und Freisetzung der Influenza-A- und -B-Viren. Der Einsatz ist auf die Frühphase der Erkrankung (innerhalb von 48 h) beschränkt. Resistenzen wurden bisher kaum beschrieben, sind aber prinzipiell möglich.

Wie Sialinsäure besitzt Zanamivir (Tamiflu® Hoffmann-La Roche) eine Carboxylgruppe, die an den positiv geladenen Aminosäuren des aktiven Zentrums (Arg 118, Arg 292 und Arg 371) bindet, die in 4-Stellung vorhandene Guanidingruppe bindet offensichtlich außerdem an zwei Glutamat-Molekülen (Glu 119 und Glu 227), wodurch das aktive Zentrum der Neuraminidase erst effektiv gehemmt wird. Zanamivir ist virus-spezifisch, verwandte Enzyme in Bakterien und Säugetieren werden nicht beeinflusst. Zanamivir wird als Pulver mit spezifischen Applikatoren inhaliert. Dadurch gelangt der Wirkstoff direkt auf die Oberfläche des Respirationsstraktes, des eigentlichen Sitzes des Grippeinfektes beim Menschen. Die präklinisch nachgewiesene

Wirksamkeit konnte inzwischen in mehreren klinischen Studien nach inhalativer Anwendung bestätigt werden. Zanamivir-Patienten sind 2 ½ bis 3 Tage schneller symptomfrei als Placebo-Patienten. Außerdem traten weniger Komplikationen auf und es mussten seltener Antibiotika zusätzlich verabreicht werden.

Oseltamivir (Relenza® GlaxoSmithKline) ist ebenfalls ein Neuraminidase-Hemmer, es blockiert die Neuraminidase und verhindert so die Ausbreitung der Viren. Das menschliche Immunsystem kann die Viren nun viel leichter bekämpfen. Die Krankheitsdauer verkürzt sich und die Beschwerden und Symptome der Grippe verlaufen milder. Die Therapie mit Oseltamivir sollte so früh wie möglich einsetzen, spätestens zwei Tage nach Auftreten der ersten Grippebeschwerden.

Die beiden genannten Neuraminidase-Hemmer sind z.Zt. in Apotheken normalerweise nicht erhältlich. Beide Firmen liefern nur für akute Einzelfälle auf humanmedizinische Verordnung hin. Im Falle einer Epidemie sind beide Firmen aber in der Lage große Mengen auszuliefern.

Copyright und Autor:

Dr. Dr. Bernd Iben
Mündener Str. 5
37213 Witzenhausen
Tel.: 05542 - 507701
Fax: 05542 - 507690
Homepage: www.akgonline.de
bernd.iben@akgonline.de