

Werner Wunderli

Das neue Influenza-A-(H1N1-)Virus: ein Jahr danach

Entdeckung des Virus und dessen Ausbreitung

Am 12. April 2009 erfolgte eine Meldung an die «Pan American Health Organization» über einen Ausbruch Influenza-artiger Erkrankungen in einer kleinen Gemeinde der Provinz Veracruz in Mexico. Das zusätzliche Auftreten eines Falles mit atypischer Pneumonie in der Provinz von Oaxaca führte zu einer strikteren medizini-

schen Überwachung. In der Folge häuften sich die Meldungen über das Auftreten neuer Fälle (Abb. 1).

Am 23. April 2009 wurde ein «swine origine influenza virus» (S-OIV) als Ursache des Ausbruchs ermittelt. Fast zeitgleich wurde im südlichen Kalifornien bei zwei Kindern ein neuartiges Influenza-Virus [2] nachgewiesen. Erstaunlicherweise wurden die ersten Fälle von den USA sofort publiziert

und im Promed (<http://www.promed-mail.org>) tauchten in der Folge täglich Berichte über neue Fälle in den USA auf (Abb. 2). Parallel kursierten in der Presse Schreckensmeldungen von den Ausbrüchen in Mexico mit einer Todesfallrate von über 50%. Eine retrospektive Analyse ergab, dass von 63459 gemeldeten Fällen 6945 (11%) im Labor bestätigt werden konnten (The Lancet online). Bei dieser Untersuchung lag die Todesfallrate unter 1%.

Im Gegensatz zum Ausbruch der Vogelgrippe publizierte das CDC sehr rasch Genom-Sequenzen des neuen Virus. Dies erlaubte anderen Labors Primer und Sonden für den Nachweis mittels «real-time»-PCR zu generieren. Das CDC bot in der ersten Phase des Ausbruchs ausserdem gratis Reagenzien für den genomischen Virusnachweis an.

Das Virus breitete sich sehr schnell auf dem amerikanischen Kontinent aus und wurde in der Folge nach Europa und Asien verschleppt.

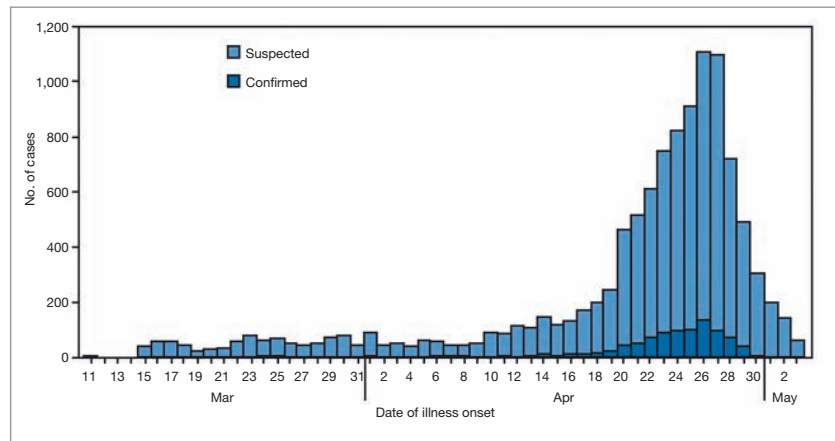


Abbildung 1

Anzahl der bestätigten Fälle (822) und der Verdachtsfälle (11 356) in Mexico vom 11. März 2009 bis 3. Mai 2009 in Mexico [1]. (Quelle: Nachdruck mit freundlicher Genehmigung aus MMWR. 2009; 58(17):453–6. Online-publication)

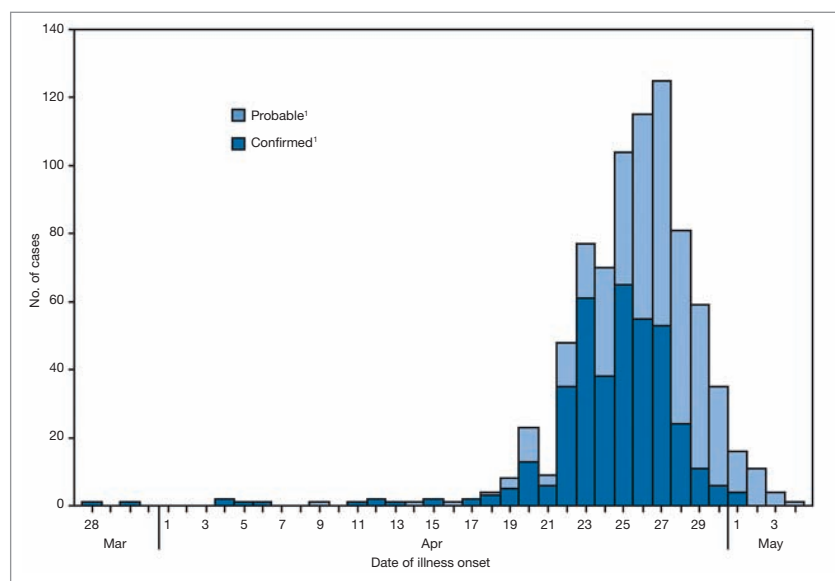


Abbildung 2

Anzahl der bestätigten Fälle (394) und der Verdachtsfälle (414) vom 28. März 2009 bis 4. Mai 2009 in den USA [1]. (Quelle: Nachdruck mit freundlicher Genehmigung aus MMWR. 2009; 58(17):453–6. Online-publication)

Entstehung des neuen Influenza-A-(H1N1-)Virus

Es stellte sich die Frage, wie das Virus so unbemerkt entstehen konnte. Eine Flut von Publikationen zur Entstehungsgeschichte dieses Virus war die Folge. Die Arbeit von Smith et al. [3] gibt einen guten Überblick über die komplexe Entstehungsgeschichte. Influenza-A-(H1N1-)Viren zirkulierten schon lange bei den Wasservögeln. Zwischen 1880 und 1900 sprang das Virus auf den Menschen und/oder das Schwein über (Abb. 3). Welcher Wirt zuerst infiziert wurde, ist heute noch nicht eindeutig geklärt. Die beiden H1N1-Viren entwickelten sich dann im Menschen und im Schwein unabhängig voneinander. Beim Menschen kam es 1918 zu der bekannten, katastrophalen Grippe-Pandemie. Das daraus hervorgegangene Virus zirkuliert in der Bevölkerung bis zum heutigen Tag allerdings in einer weniger gefährlichen Form.

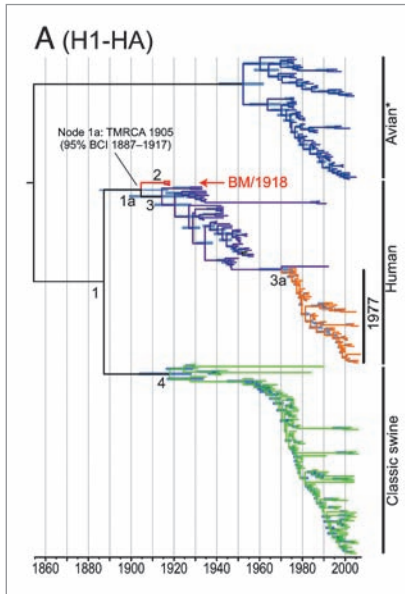


Abbildung 3

Phylogenetische Darstellung des H1-Hämagglutinin-Gens [3] und dessen Veränderungen über die Zeit. (Quelle: © (2009) National Academy of Sciences, U.S.A.)

Das H1N1-Virus im Schwein entwickelte sich zur klassischen Schweine-Influenza (Abb. 3). Diese Variante kann bis heute bei Schweinezuchten nachgewiesen werden. Es ist davon auszugehen, dass eine Weiterentwicklung über einen Zeitraum von etwa 100 Jahren zur Folge haben wird, dass sich dieses Protein (Hämagglutinin) stark von demjenigen unterscheiden wird, welches beim Virus des Menschen auftritt.

Die Entstehungsgeschichte des neuen, aktuellen Influenza-Virus ist komplex. Bekanntlich ist das Schwein ein idealer Wirt für Grippe-Viren welche an Vögel oder den Menschen angepasst sind. Dadurch kann das Tier gleichzeitig von Influenza-A-Viren verschiedenen Ursprungs befallen werden. Dieser Vorgang erlaubt dem Virus die andersartigen Eigenschaften neu auf seine Nachkommen zu verteilen («reassortment»). Neuartige Viren können entstehen. Diesen Mechanismus hat das Virus ausgiebig genutzt und sich mit Viren vom Schwein, Vogel und Menschen vermischt (Abb. 4). Eine Mischung von drei verschiedenen Viren («triple reassortment») diente als Ausgangslage.

Es entstand 1998 und vermischt sich in der Folge mit einem nordamerikanischen Influenza-A-(H3N2)-Virus. Das

neue Influenza-A-(H1N1)-Virus entstand letztendlich durch eine Kreuzung mit einem eurasischen Influenza-A-(H1N1)-Virus. Wann genau und wo es dann auf den Menschen übersprungen ist, weiss man noch nicht. Schätzungen gehen von Ende 2008 aus. Das neue Virus ist also an den Menschen angepasst und kann somit leicht von Mensch zu Mensch übertragen werden. Es trägt jedoch Gen-Segmente, welche von Influenzaviren verschiedenen Ursprungs stammen.

Ausbreitung des Virus und Ausmass der Pandemie

Wie bereits erwähnt, breitete sich das Virus rasch auf dem gesamten amerikanischen Kontinent aus. Es ist daher nicht erstaunlich, dass das Virus nach kurzer Zeit durch den Menschen selbst auf alle Kontinente verschleppt wurde. Überall kam es zu mehr oder weniger grossen Ausbrüchen.

Das CDC [5] schätzte am 10. Dezember 2009, dass etwa 47 Millionen Amerikaner (15% der Bevölkerung) vom neuen Virus befallen wurden. 9820 Personen starben an der Erkrankung und die Pandemie verursachte bis zu jenem Zeitpunkt etwa 213 000 Hospitalisationen. Im Vergleich zu einer saisonalen Grippe-Epidemie verläuft die Infektion bei älteren Personen (>65) milder und sie werden zudem weniger häufig infiziert. Für Personen unter 65 hingegen ist der Krankheitsverlauf bedeutend schwerer als bei einer saisonalen Grippe. Dies trifft vor allem bei jungen Erwachsenen und Kindern zu. Dieses Phänomen der Pandemie beobachtete man überall, sowohl in Europa als auch in Asien.

Ende Dezember 2009 war die zweite Welle in Amerika eindeutig abgeflaut und die Zahl der Erkrankungen und der bestätigten Fälle ging auf ein tiefes Niveau zurück. In Europa zeigte sich

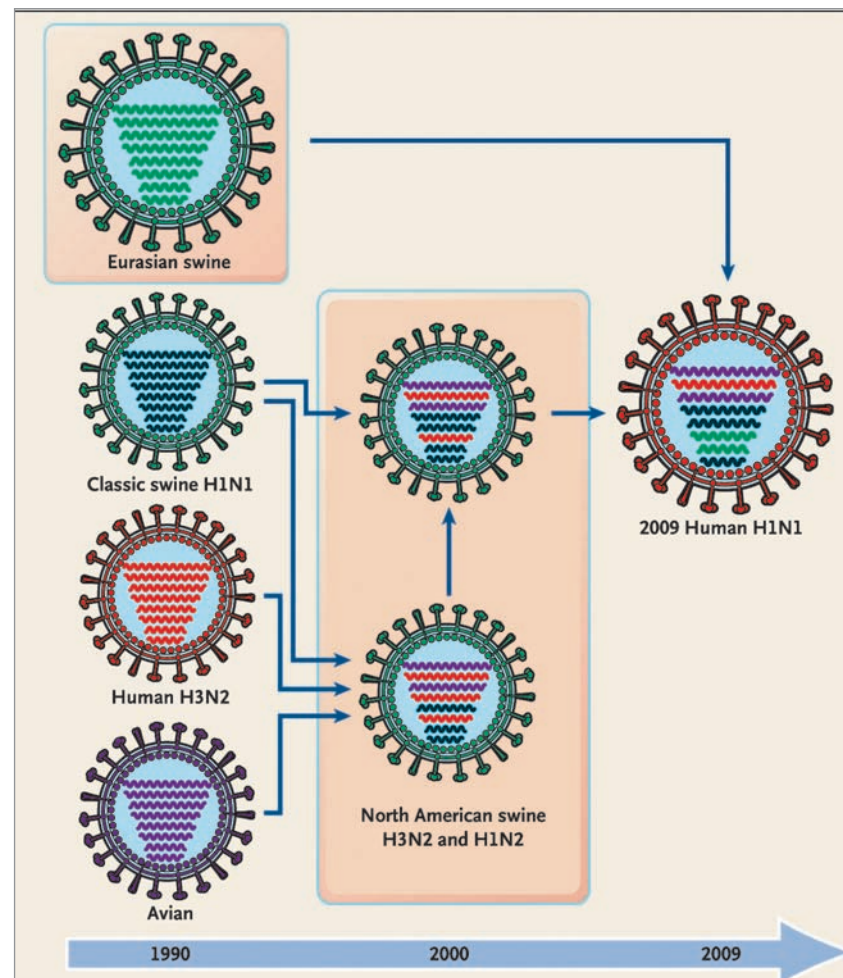


Abbildung 4

Entstehung des neuen Influenza-A-(H1N1)-Virus [4]. (Quelle: © (2009) Massachusetts Medical Society. All rights reserved)

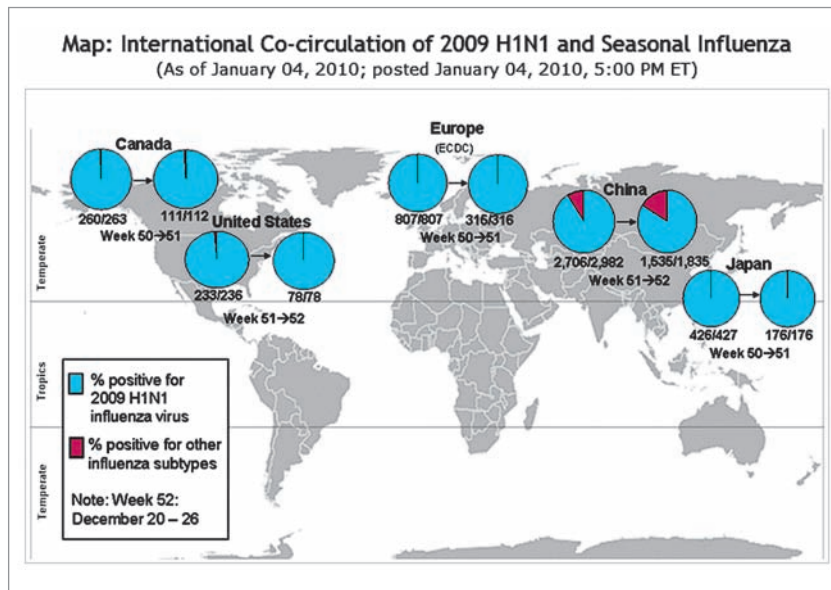


Abbildung 5

Nachweishäufigkeit des neuen Influenza-A-(H1N1-)Virus [6]. (Quelle: Nachdruck mit freundlicher Genehmigung aus <http://www.cdc.gov/h1n1flu/updates/international/map.htm>)

ein ähnliches Bild allerdings mit einigen Wochen Verzögerung. Welchen Verlauf die Pandemie in Entwick-

lungsländern wie z.B. in Afrika haben wird, ist sehr schwer zu sagen. Diese Länder besitzen nicht die technischen Mittel, das Virus sicher nachzuweisen. Zudem existiert dort keine Überwachung die erlauben würde, die Aktivität der Grippe zuverlässig zu diagnostizieren. Aus diesen Gebieten gibt es daher nur wenig zuverlässige Informationen.

Blick in die Zukunft

In der nördlichen Hemisphäre waren die H1N1-Viren von Anfang an eindeutig zu nahezu 100% dominant und zwar sowohl in den USA als auch in Europa. Ende Dezember zirkulierten hier praktisch keine anderen Influenzaviren (Abb. 5). In Asien hingegen, wie z.B. in China, kommen noch zu etwa 10–15% andere Subtypen vor. Momentan liegen von der Südhemisphäre praktisch keine Daten vor, da die Grippeaktivität gering ist (Sommer; s. Abb. 5).

Kommt es zu einer zweiten Welle mit den H1N1-Viren? Diese Frage ist schwer zu beantworten. Vermutlich wird das Virus nicht sofort eine zweite Welle auslösen können. Aufgrund der Beobachtungen

in den USA und Europa, wo trotz der winterlichen Verhältnisse die Welle abflaut, ist dies unwahrscheinlich. Ob andere Grippeviren wie Influenza A (H1N1), Influenza A (H3N2) und Influenza B eine zusätzliche Grippewelle auslösen werden, ist noch nicht gesichert. Bis jetzt zeigten diese Stämme eine so geringe Aktivität, dass dies wenig wahrscheinlich scheint.

Kann sich das neue Virus in der Bevölkerung etablieren? Das hängt von verschiedenen Faktoren [7] ab:

- Kann sich das neue Virus im Tierreich (z.B. im Schwein) einnisten und so ein neues Reservoir bilden?
- Kann sich das Virus in der Bevölkerung etablieren, wenn sich dort allmählich eine gewisse Grundimmunität aufbaut?
- Wird es in Asien genügend häufig zirkulieren, sodass, wie beim H3N2-Virus, immer wieder neue Varianten entstehen können?

Alles Fragen, die nicht definitiv beantwortet werden können. Es gibt allerdings Anzeichen dafür, dass das Virus ein neuer Begleiter des Menschen werden könnte und auch im nächsten Winter wieder zirkulieren wird. Wie die Erfahrungen mit dem Grippevirus zeigen, ist es immer wieder für Überraschungen gut.

Korrespondenz:

PD Dr. Werner Wunderli
Institut für medizinische Virologie
der Universität Zürich
Winterthurerstrasse 190
CH-8057 Zürich
werner.wunderli@hcuge.ch

Literatur

- 1 MMWR. 2009;58(17):453–6.
- 2 MMWR. 2009;58(15):400–1.
- 3 Smith GJD, Bahla J, Vijaykrishna D, Zhanga J, Poona LLM, Chena H, Webster RG, Peiris MJS, Guan Y. Dating the emergence of pandemic influenza viruses. PNAS. 2009;106:11709–12.
- 4 Trifonov V, Khiabani H, Rabadan R. Geographic Dependence, Surveillance, and Origins of the 2009 H1N1 Influenza A Virus. New England Journal of Medicine. 2009;361(2):115–9.
- 5 CIDRAP : <http://www.cidrap.umn.edu/cidrap/content/influenza/swineflu/news/dec1009estimates-jw.html>
- 6 <http://www.cdc.gov/h1n1flu/updates/international/>
- 7 Brockwell-Staats C, Webster RG, Webby RJ. Diversity of Influenza Viruses in Swine and the Emergence of a Novel Human Pandemic Influenza A (H1N1). Influenza Other Respiri Viruses. 2009;3(5):207–13.