

Diesen Artikel können Sie als Audiodatei beziehen, siehe: [www.spektrum.de/audio](http://www.spektrum.de/audio)

# Sind wir gegen eine Pandemie gewappnet?

Jederzeit könnte wieder ein hochgefährliches Grippevirus über den Globus fegen und dabei Millionen von Menschenleben fordern. Mit Überwachungsmaßnahmen, Medikamenten und neuen Impfstoffen besteht die Chance, eine Katastrophe zu verhindern.

Von W. Wayt Gibbs, Christine Soares und Achim G. Schneider

**H**ongkong, Mai 1997: Ein dreijähriger Junge mit hohem Fieber und schwerer Lungenentzündung wird in ein Krankenhaus eingeliefert. Keine Behandlung schlägt an. Wenige Tage später verstirbt er. Zwei Monate brauchen die Wissenschaftler, bis sie schließlich die Ursache der Erkrankung herausfinden. Ein Vogelgrippevirus hatte den Jungen befallen: das erste Opfer von Influenza A vom Subtyp H5N1. Bis Ende des Jahres erkrankten in der Weltmetropole weitere

17 Menschen; fünf davon erliegen ihrer Infektion.

Das Virus wütet gleichzeitig in Hühnerfarmen und auf Geflügelmärkten. Um eine Ausbreitung der Seuche zu verhindern, lassen die Behörden in den letzten drei Tagen des Jahres 1,5 Millionen Zuchtvögel töten. Die Gefahr war fürs Erste gebannt.

Ende 2003 schlägt H5N1 erneut zu, diesmal auf Hühnerfarmen in Korea. Das inzwischen veränderte Virus verbreitet sich rasant in Südostasien. Glücklicherweise gelingt es ihm nur ausnahmsweise, die Artenbarriere zum Menschen zu überwinden: Der Erreger hat zwar in-

zwischen mehr als 100 Millionen Vögel infiziert, bis Ende November 2005 sind aber lediglich 133 Menschen erkrankt, die meisten nachweislich nach direktem Kontakt mit infizierten Vögeln oder deren Exkrementen.

Doch was ist, wenn ein Vogelvirus – ob H5N1 oder ein anderer Subtyp – sich weiter an den Menschen anpasst? Wissenschaftlern zufolge bewegen wir uns wieder auf eine Grippepandemie zu, einer weltumspannenden Seuche, wie sie uns im 20. Jahrhundert dreimal heimgesucht hat.

Um die Gefahr richtig einzuschätzen, muss man vor allem eines begreifen: Eine schwere Influenzapandemie hat in ihrem Ausmaß wenig mit der alljährlichen Grippeepidemie gemein, die jedes Winterhalbjahr wiederkehrt, auch wenn beide durch Influenzaviren ausgelöst werden. Schon gar nicht dürfen wir Virusgrippen mit grippalen Infekten verwechseln – die fallen in die Kategorie »Erkältung«. Eine Pandemie tritt auf, wenn zwei Voraussetzungen erfüllt sind:

► Der Erreger muss sich von früheren Varianten so stark unterscheiden, dass kaum eine erworbene Immunität in der Bevölkerung besteht.

► Er muss außerdem durch Niesen, Husten oder Körperkontakt leicht von Mensch zu Mensch übertragen werden können.

## IN KÜRZE

- Wissenschaftler warnen vor einer künftigen **globalen Grippeepidemie** mit dramatischen Folgen für die Gesundheit und das gesamte öffentliche Leben.
- Eine solche Pandemie kann bald oder erst in einigen Jahren auftreten. Der Tod von über 60 Menschen in Asien durch das Vogelgrippevirus H5N1 **mahnt aber zu raschem Handeln**. Es besitzt, wenn es sich weiter dem Menschen anpasst, das Potenzial zu einem Pandemievirus.
- Das globale **Surveillance-Netzwerk muss ausgebaut werden**, um jegliche gefährlichen Virenstämme schnell zu identifizieren.
- Gezielte Impfstoffe gegen den neuen Grippeerreger werden nicht rechtzeitig verfügbar sein, um eine beginnende Pandemie zu stoppen. Doch **ein rascher Einsatz antiviraler Medikamente** dürfte in dieser Phase Zeit gewinnen helfen.
- Wie schwer Infizierte erkranken werden, hängt von den Eigenschaften des Pandemiestamms ab. **In vielen Teilen der Welt** wird das Gesundheitswesen völlig überfordert sein.



FOTOMONTAGE: JASON J. COOK; EINZELBILDER: JUNGE MIT MASKE (MITTE) UND ARZT MIT RÖNTGENAUFNAHME (LINKS UNTEN): GETTYIMAGES / AFP / HOANG DINH NAM; SEM-VIRUS (LINKS OBEN): PHOTO RESEARCHERS INC / NIBSC; MENSCHENSCHLANGE (RECHTS OBEN): AP PHOTO / VINCENTYU; MONITOR MIT SCAN (RECHTS UNTEN): EPA / BYUN YOUNG-WOOK; TAMIFLU (MITTE RECHTS UND UNTEN): EPA / JUAN VRIJDAAG

Grippepandemien kommen unverhofft einmal pro Generation vor, groß gesehen. Die letzten drei haben 1918, 1957 und 1968 zugeschlagen. Der erste Zündfunke entsteht, wenn einer der zahlreichen Stämme, die in Wild- oder Zuchtvögeln zirkulieren, so mutiert, dass er auch Menschen zu befallen vermag. Hat ein Virus erst einmal diese Hürde überwunden, kann es sich seinem neuen Wirt weiter anpassen – teilweise schlagartig – und dadurch für Menschen hochinfektiös werden. Besonders gefährlich wird der Erreger, wenn es ihm gelingt, außer dem Lungengewebe noch andere Bereiche des Körpers zu infizieren. Dann nimmt die Krankheit sehr häufig einen schweren, manchmal tödlichen Verlauf.

Eine heftige Pandemie vermag leicht mehr Opfer in einem Jahr zu fordern als

Aids in 25 Jahren. Wie Epidemiologen befürchten, könnte dabei ein Drittel der Weltbevölkerung erkranken, viele müssten stationär behandelt werden. Mit insgesamt 10 bis 100 Millionen Todesopfern wäre dann zu rechnen. Kein Land, kein Volk und keine Einkommensgruppe blieben verschont. Sicherer Schutz vor Ansteckung gäbe es nicht.

### Der Weg ist geebnet

Wissenschaftler können im Voraus weder wissen, welcher Virusstamm eine Pandemie auslösen, noch wann eine solche zuschlagen wird. Nur eines ist gewiss: Die nächste weltumspannende Seuche wird kommen und der Weg dahin ist inzwischen geebnet. Der bedrohliche Subtyp des Vogelgrippevirus, der erst seit 1997 unter Vögeln in Asien grassiert, hat

▲ Die Welt hat erstmals die Chance, die Folgen eines Pandemievirus zu minimieren, wenn es zuschlägt. Der Erfolg wird davon abhängen, inwieweit die reichen Länder die armen im Kampf gegen die Seuche unterstützen.

im Oktober 2005 Europa erreicht. H5N1 schafft es zwar bisher nur in Ausnahmefällen, Menschen zu befallen. Doch wenn, dann ist es oft tödlich. Von den bis Ende November 133 Infizierten sind 68 ihrer Krankheit erlegen. Sollte das Virus sich weiter anpassen und dann leicht von Mensch zu Mensch springen, droht von ihm eine Pandemie. Die wachsende Bedrohung hat inzwischen Regierungen und Gesundheitsexperten ▶

▷ in aller Welt wachgerüttelt. Im Dezember 2004 forderte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine Überarbeitung des Pandemieplans. Diese erschien im April 2005. Im selben Monat hat Deutschland nach jahrelangem Ringen einen nationalen Pandemieplan veröffentlicht, basierend auf einem Entwurf einer Expertengruppe unter der wissenschaftlichen Federführung des Robert Koch-Instituts (RKI) in Berlin. Im November diskutierten Vertreter von hundert Ländern bei einem WHO-Treffen über einen globalen Aktionsplan, dessen Umsetzung rund eine Milliarde US-Dollar erfordert. Auf einer Geberkonferenz, die für Januar 2006 in Peking anberaumt ist, soll die Finanzierung beschlossen werden.

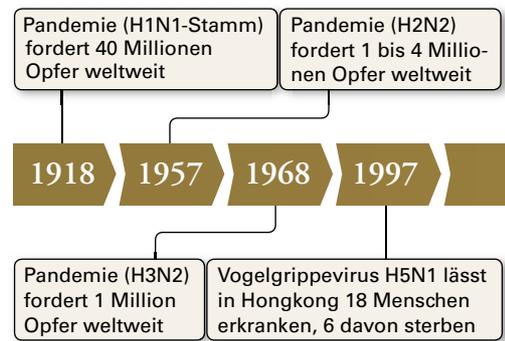
**Alarmstufe drei**

Das A und O zur Bekämpfung einer neuen Form von Grippe ist, Infektionen schnell zu erkennen. Auf internationaler Ebene koordinieren drei Behörden die weltweiten Anstrengungen, Erreger wie H5N1 aufzuspüren. Die WHO mit 110 Influenzazentren in 83 Ländern verfolgt Infektionen bei Menschen. Die Welttiergesundheitsorganisation (OIE, ehemals Office International des Épidémiologies) und die Welternährungsorganisation (FAO) sammeln Berichte über Ausbrüche der Krankheit bei Tieren. Aber die so genannten Surveillance-Netzwerke sind – wie die Verantwortlichen selbst zugeben – immer noch zu lückenhaft und zu langsam.

Auf Schnelligkeit kommt es jedoch gerade an, wenn man es mit rasch wirkenden Erregern zu tun hat, die über die Luft übertragen werden. Die Verantwortlichen dürften keine realistische Chance haben, eine Influenzapandemie im Keim zu ersticken, wenn sie den Verursacher nicht in den ersten 30 Tagen in den Griff bekommen (siehe auch Kasten S. 78). Die Uhr beginnt zu ticken, sobald sich der erste »pandemiefähige« Stamm von Mensch zu Mensch verbreitet.

Um das kritische Ereignis nicht zu verpassen, ist eine permanente und weltumspannende Überwachung der kursierenden Stämme vonnöten. Auf welchem Weg werden sie übertragen und auf welche Weise verändern sie sich? Zur Beantwortung dieser Fragen im aktuellen Fall benötigen Virologen nun Proben von möglichst jedem neuen H5N1-Patienten. Indem sie Gensequenzen von Influenzaviren vergleichen, können sie Veränderungen identifizieren. Diese entstehen entweder schrittweise durch Zufallsmutationen oder sprunghaft, indem verschiedene Influenzastämme, die gemeinsam einen Wirt – ob Mensch oder Tier – infiziert haben, darin Elemente ihres Erbguts untereinander austauschen (siehe den Kasten unten). Die WHO analysiert dann die Merkmale und das Verhalten der neuen Varianten.

Anhand dieser Informationen legt die WHO fest, welche Stufe auf dem Weg zu einer Pandemie erreicht ist. Der überarbeitete Plan vom April 2005 unterscheidet dabei sechs Phasen. Die be-



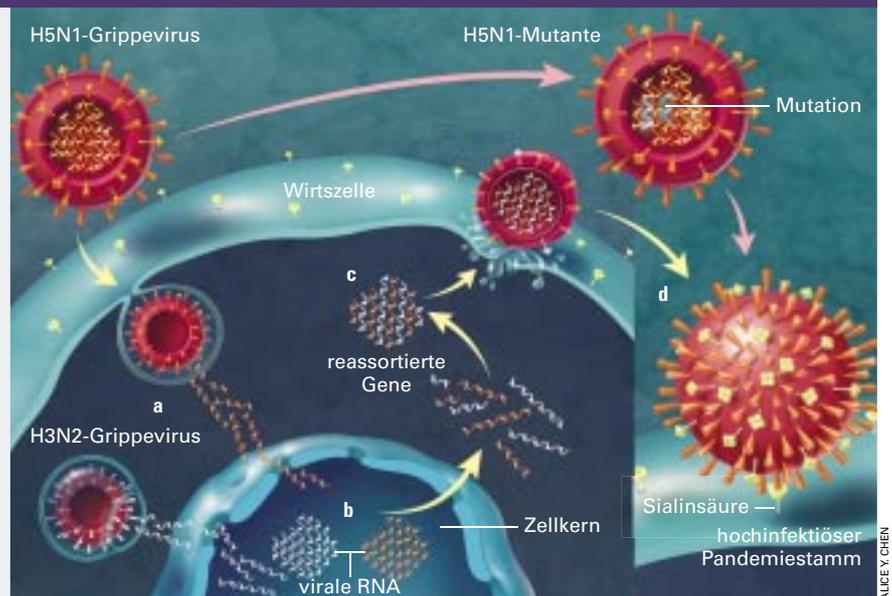
grenzten Ausbrüche der menschlichen H5N1-Grippe haben Phase 3 ausgelöst. Von der sechsten Stufe, die bei einer umfassenden Pandemie ausgerufen wird, sind wir also noch ein Stück entfernt.

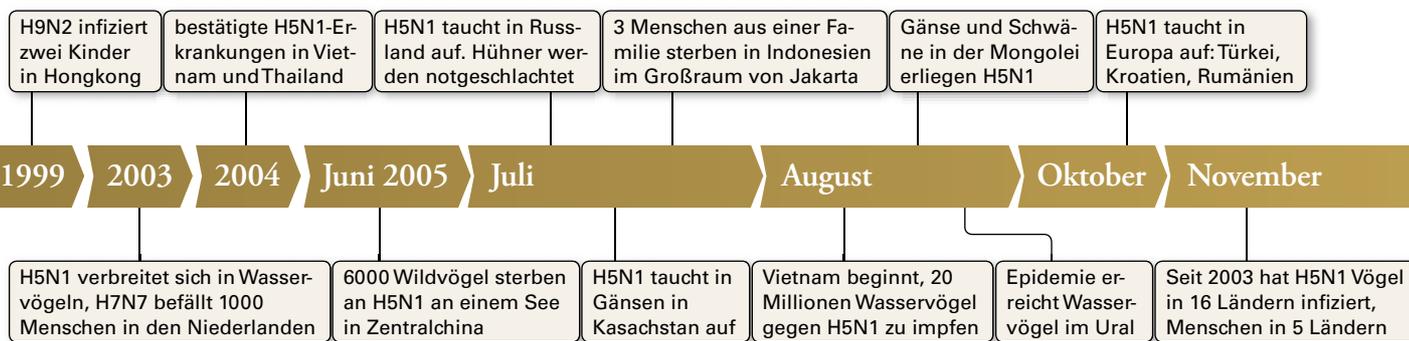
Die nächste Pandemie könnte zwar überall ausbrechen, auch in Europa. Wahrscheinlicher ist jedoch, dass der neue Erreger in Asien startet. Das tun auch die meisten Stämme, welche die alljährlichen, saisonalen Grippeepidemien verursachen. Der natürliche Wirt für Influenzaviren sind Wasservögel wie Enten und Gänse, die wiederum Hühner infizieren können. Viele Asiaten leben mit ihrem Federvieh eng zusammen. Die Seuchenüberwachung ist vielerorts jedoch noch sehr lückenhaft – obwohl die Unterstützung durch die WHO und andere Organisationen langsam auch in abgechiedene Gegenden gelangt.

Ein Ausbruch von H5N1 in Indonesien verdeutlicht Schwierigkeiten, aber auch Fortschritte im Umgang mit der Gefahr. In einem recht wohlhabenden Vorort von Jakarta erkrankte Ende Juni

**Wie ein Pandemiestamm entsteht**

**Subtypen von Influenza A**, wie H5N1, die zunächst nur Vögel infizieren, können auf zwei verschiedenen Wegen zu einem »pandemiefähigen« Grippeerreger mutieren, der gut an bestimmte molekulare Strukturen auf menschlichen Zellen andockt. Der eine Weg: Das Virus erwirbt Punktmutationen, die ihm ein besseres Eindringen in menschliche Zellen ermöglichen (rosarote Pfeile). Der andere (gelbe Pfeile): Zwei Influenzastämme mit verschiedenen Eigenschaften befallen gleichzeitig eine Zelle (a) und setzen virale RNA frei, die sich im Zellkern massenhaft vermehrt (b). Vermischt sich die RNA der beiden Stämme zu einem Satz so genannter reassoziierter Gene (c), kann ein neuer hochinfektiöser Stamm entstehen.





letzten Jahres die achtjährige Tochter eines Wirtschaftsprüfers in den Diensten der Regierung. Ein Arzt verordnete Antibiotika, doch ihr Fieber verschlimmerte sich, sodass er sie am 28. Juni in ein Krankenhaus überwies. Eine Woche später wurden auch ihr Vater und ihre einjährige Schwester mit Husten und Fieber eingeliefert. Am 9. Juli verstarb die Jüngste, drei Tage später der Vater.

Am nächsten Tag alarmierte ein scharfsinniger Arzt die Gesundheitsbehörde und schickte Blut- und Gewebeproben zu einem medizinischen Forschungslabor der US-Marine in Jakarta. Am 14. Juli verstarb auch das ältere Kind. Wie aus einem internen Patientenbericht hervorgeht, hatte indonesisches Laborpersonal am selben Tag herausgefunden, dass zwei der drei Familienmitglieder mit H5N1 infiziert waren. Die Regierung erkannte die Befunde jedoch erst an, als ein WHO-Labor in Hongkong sie am 22. Juli bestätigte.

Das Gesundheitsministerium ließ daraufhin mehr Krankensäle für Grippepatienten bereit machen. Gleichzeitig bat der Beauftragte für Seuchenbekämpfung in Indonesien, I Nyoman Kandun, die WHO um Unterstützung bei der weiteren Untersuchung des Falls. Wäre dies bereits der Beginn einer Pandemie gewesen, so hätte sich das Zeitfenster der ersten dreißig Tage, das zur Eindämmung zur Verfügung steht, bereits geschlossen. Zwei Wochen später ließ Kandun die Untersuchungen abbrechen. Begründung: »Wir konnten keinen Hinweis darauf finden, wo die Betroffenen sich infiziert hatten.«

Autopsien der drei Grippeopfer scheiterten an lokalen Traditionen, die ein solches Vorgehen verbieten. Generell seien an H5N1 Verstorbene bisher fast nie autopsiert worden, moniert Klaus Stöhr, Leiter des Globalen Influenzaprogramms der WHO. Zahlreiche Fragen bleiben somit unbeantwortet. Welche

Organe befällt der Erreger? Welche Gewebe werden dabei am meisten geschädigt? Wie reagiert das Immunsystem?

Auch gebe es zu wenig Informationen, welche Rolle Zugvögel bei der Verbreitung über Ländergrenzen hinweg spielen, bemängeln Epidemiologen. Im Juli tauchte H5N1 zum ersten Mal bei Hausgeflügel in Sibirien auf, später in Kasachstan und dann in Russland. Im Oktober erreichte das Virus schließlich Europa. Wie sich die Tiere infizierten, bleibt nach wie vor ein Rätsel. Zugvögel stehen im Verdacht, das Virus auf dem Flug in ihre Winterquartiere zu verbreiten. Möglicherweise spielt aber auch der Transport infizierter Tiere durch den Menschen eine Rolle.

### Prototyp-Impfstoffe gegen H5N1

Unzufrieden mit den vielen ungeklärten Fragen hat Stöhr zusammen mit anderen Grippeexperten ein weltweites Einsatzkommando ins Leben gerufen, das Maßnahmen gegen die drohende Pandemie überwachen soll. Im August 2005 beantragte die OIE zusätzliche Gelder für Surveillance-Programme, die sie zusammen mit der FAO und WHO organisiert. Im Januar 2006 in Peking wird die Finanzierung verbesserter Surveillance-Netzwerke ein wichtiger Aspekt sein.

In Deutschland erfolgt die Surveillance unter der Federführung des Robert Koch-Instituts (RKI) in Berlin. Zusätzlich zur prinzipiellen Meldepflicht von Grippefällen stützt sie sich auf die freiwillige Mitarbeit von mehreren hundert Arztpraxen quer durch die Bundesrepublik. Dort werden sämtliche auftretenden Erkrankungen der Atemwege erfasst, beschrieben und zur Auswertung an das RKI weitergeleitet. In ausgewählten Praxen wird Patienten mit Grippeverdacht zusätzlich ein Abstrich der Mundschleimhaut entnommen, ein Schnelltest durchgeführt oder der Abstrich an das

Nationale Referenzzentrum in Berlin geschickt, das den Erreger eingehend analysiert. Dorthin geht jedes in Deutschland isolierte Influenzavirus.

Für den Ernstfall gilt es allerdings, die vorhandenen Strukturen weiter zu entwickeln. Neben einer ganzjährigen Surveillance – ein Pandemievirus hält sich nicht an die Grippesaison – müssten die Meldungen künftig völlig auf elektronischem Weg erfolgen. Der Pandemieplan empfiehlt außerdem, die Daten von Krankenhäusern besser zu integrieren sowie nach Altersgruppen aufgeschlüsselt zu registrieren, wie viele Menschen durch Grippe sterben. Alle Komponenten sollen dazu beitragen, Eigenschaften und Ausmaß einer Pandemie zeitnah zu erfassen, um schnell reagieren zu können.

Wie steht es mit Impfstoffen? Pocken- und Poliopandemien hatten einst verheerende Auswirkungen auf die Menschheit. Dank flächendeckender Impfungen wurden die Pocken offiziell ausgerottet, bei Polio ist man fast so weit. Leider wird eine solche Strategie gegen Influenza nicht greifen – weil die Viren verbreitet in Wildvögeln vorkommen.

Die Grippeerreger sind zudem sehr wandlungsfähig. Entsprechend muss der Impfstoff gegen die saisonale Influenza jährlich neu zusammengestellt werden. Als Grundlage dienen die drei jeweils am häufigsten zirkulierenden Stämme. Zur Herstellung des so genannten Saatvirus wird ein abgeschwächter Impfstamm mit der Virusvariante kombiniert, gegen die immunisiert werden soll. Von der Variante stammen dabei zwei Gensegmente, die für die viralen Oberflächenproteine Hämagglutinin (H) und Neuraminidase (N) kodieren. In Impfstofffabriken injizieren Roboter das fertige Saatvirus in bebrütete Eier, wo es sich massenhaft vermehrt. Schließlich wird das Virus auf biochemischem Weg in seine Bestandteile zerlegt, um Schlüsselproteine für die



▲ An Vogelgrippe Erkrankte in einem Hospital von Hanoi (Vietnam): Im März 2005 befanden sich ein junger Mann (links) und seine 14 Jahre alte Schwester (rechts) in einem kritischen Zustand. Bei einer H5N1-Infektion erkranken oftmals gesunde junge Erwachsene und Kinder besonders schwer und sterben.

▷ Impfung zu gewinnen. Diese so genannten Antigene regen das Immunsystem dazu an, Antikörper gegen das neue Virus herzustellen. Der fertige Impfstoff enthält Antigene aller drei Stämme.

Derzeit wird fieberhaft an einem Impfstoff gegen ein potenzielles Pandemievirus gearbeitet. Aber wie soll ein Impfstoff gegen eine Erregerform produziert werden, die es noch gar nicht gibt? Die Wissenschaftler behelfen sich mit einem so genannten Prototyp-Vakzin: jeweils auf Basis des für den Menschen neuen Subtyps, der sich möglicherweise zu einem pandemischen Virus weiterentwickelt. Für H5N1 haben WHO-Labors anhand von Varianten, die für den Menschen infektiös sind, mehrere Prototyp-Impfstämme hergestellt. Diese stehen akademischen und industriellen Forschungseinrichtungen zur Verfügung, um daraus Prototyp-Impfstoffe zu entwickeln. Ein Impfstoff gegen H5N1 löste in einer klinischen Studie in den USA bei gesunden Versuchspersonen eine Immunantwort aus, die im Ernstfall schützen könnte.

Allerdings wäre die nötige Gesamtmenge an Antigen sechsmal so hoch wie für die Immunisierung gegen einen sai-

sonalen Stamm. Ginge ein solcher Impfstoff in die Massenproduktion, stieße man sehr schnell an Grenzen: Die geschätzte bisherige Weltjahresproduktion von 300 Millionen Dosen eines saisonalen Vakzins mit drei Stämmen würde auf 150 Millionen Dosen eines Pandemie-Impfstoffs zusammenschmelzen – bei zwei Impfungen für einen vollen Immunschutz gegen den neuen Erreger ist das nicht einmal genug, um die gesamte deutsche Bevölkerung zu versorgen.

Mehrere Firmen arbeiten daran, den Impfstoff zu strecken. Helfen sollen dabei Adjuvantien – Beistoffe, die das Immunsystem zusätzlich stimulieren. Experten schätzen, dass sich mit solchen Strategien in absehbarer Zeit 1 bis 7 Milliarden Dosen produzieren lassen. Das Paul-Ehrlich-Institut, das Bundesamt für Sera und Impfstoffe, in Langen rechnet noch im Dezember 2005 mit einem Zulassungsantrag für einen entsprechenden Prototyp-Impfstoff. Bei positiver Beurteilung könnte er bis zum Frühjahr 2006 seine Zulassung für Europa erhalten.

### Wer wird zuerst geimpft?

Das eigentliche Pandemie-Vakzin kann erst hergestellt werden, wenn der Ernstfall schon eingetreten ist. Es muss entsprechend auf das inzwischen weiter mutierte Pandemievirus zugeschnitten sein. Ein zugelassenes Prototyp-Vakzin stellt aber sicher, dass Impfstoffkonzept und Produktionsverfahren gegen den neuen Subtyp erprobt sind. Auf dieser Grundlage lässt sich durch geringe Veränderungen ein Pandemie-Impfstoff gewinnen, ähnlich wie das saisonale Vakzin jährlich den häufigsten zirkulierenden Varianten

angepasst wird. Das Paul-Ehrlich-Institut geht davon aus, dass im Ernstfall – wenn alles glatt läuft – in vier bis sechs Monaten genügend zur Verfügung steht, um der gesamten deutschen Bevölkerung eine Injektion zu verabreichen. Sechs Wochen danach könnte ein zweites Mal geimpft werden.

Derzeitige Einschränkungen bestehen unter anderem in dem hohen Bedarf an bebrüteten Hühnereiern. Der finanzielle Aufwand, riesige Hühnerscharen zu halten, ist enorm. Als Ausweg bietet sich an, Viren in Zellkulturen zu vermehren (siehe auch Kasten rechts). Es wird damit gerechnet, dass mittelfristig solche Verfahren das Hühnerei zur Impfstoffproduktion ersetzen können.

Verzögerungen und Engpässe in der Versorgung mit einem Pandemie-Impfstoff dürften zumindest für die erste Seuchenwelle unvermeidlich sein. Deshalb ist eine Priorisierung der zu impfenden Gruppen nötig. Der nationale Pandemieplan empfiehlt: zuerst das Personal im medizinischen Versorgungsbereich, dann Berufsgruppen, die zur Aufrechterhaltung der öffentlichen Infrastruktur und Sicherheit beitragen. Das sind in Deutschland rund sieben Millionen Menschen. Weitere Bevorzugungen bestimmter Gruppen sollten nach vorher festgelegten Kriterien kurzfristig entschieden werden. In Frage kommen etwa Menschen mit schweren chronischen Erkrankungen.

Noch bis 1999 hatte die WHO eine einfache Definition, ab wann wir es überhaupt mit einer Grippepandemie zu tun haben – dann, wenn sich eine neue Virusform in mindestens einem Land gesichert zwischen Menschen verbreitet. Die blitzschnelle Ausbreitung in einem solchen Stadium noch zu stoppen, schien undenkbar – so der Stand von damals. Doch Verbesserungen in der Virusüberwachung und die Entwicklung wirksamer antiviraler Medikamente haben zu einer veränderten Einstellung geführt. Nach Einschätzung der WHO gibt es nun an der Schwelle zur Pandemie ein schmales Zeitfenster, in dem sie noch abgefangen und begrenzt, im besten Fall sogar ausgeradiert werden kann.

Was der gesunde Menschenverstand nahe legt, bestätigen auch Computermodelle: Eindämmungsmaßnahmen müssten außerordentlich schnell und wirksam sein. Influenza verbreitet sich mit ungeheurer Geschwindigkeit, weil sie eine so kurze Inkubationszeit hat. In gerade ein-

mal zwei Tagen nach der Ansteckung kann der Infizierte die ersten Symptome zeigen und Viren verbreiten, die wiederum andere infizieren. Manche Menschen werden sogar 24 Stunden, bevor Symptome auftreten, schon infektiös.

Im Vergleich dazu verbreitet sich die Lungenseuche Sars langsam. Ihr Erreger, ein neues Coronavirus, das 2003 in China auftauchte, machte Infizierte im Durchschnitt nach fünf Tagen krank. Das gab dem Gesundheitspersonal Zeit, Personen, die mit den Kranken in Kontakt standen, aufzuspüren und zu isolieren, bevor sie andere anstecken konnten.

Solche Maßnahmen allein greifen bei Grippe nicht, so die Experten. Zwei Computersimulationen zeigen aber, wie wir doch eine Chance haben, eine potenzielle Pandemie im Keim zu ersticken: mit bis zu 30 Millionen Dosen antiviraler Medikamente und zusätzlich einem wenigstens partiell schützenden Impfstoff. Die übrigen Bedingungen müssten allerdings nahezu ideal sein. Neil M. Ferguson vom Imperial College in London modellierte die Verbreitung in einer 85-Millionen-Bevölkerung, basierend auf den demografischen und geografischen Verhältnissen von Thailand. Demnach hätte das Gesundheitspersonal nach der ersten Übertragung

von Mensch zu Mensch maximal 30 Tage Zeit, um die neue Grippe zu besiegen. Dazu müssten aber, wo immer sie ausbricht, antivirale Medikamente zur Behandlung und zur Vorbeugung eingesetzt werden.

WHO-Verantwortliche bezweifeln, dass die Überwachung in Teilen Asiens verlässlich genug ist, um eine sich anbahnende Epidemie rechtzeitig zu erfassen. In der Praxis habe es meist mehr als 20 Tage gedauert, bis eine menschliche H5N1-Erkrankung bestätigt war, warnte Stöhr bei einem Expertentreffen in der US-Hauptstadt Washington im April 2005. Das ließe nur ein sehr schmales Zeitfenster übrig, um Medikamente in abgeschiedene Gegenden zu bringen und sie unter bis zu einer Millionen Menschen zu verteilen.

### Zwei oder drei Wellen werden über den Globus rasen

Genießt die Bevölkerung bereits einen gewissen partiellen Immunschutz, so stünde etwas mehr Zeit zur Verfügung. Ira M. Longini junior von der Emory-Universität in Atlanta kommt mit seinen Modellierungen einer kleineren Gruppe mit thailändischer Demografie zu einem ähnlichen Ergebnis wie Ferguson. Er spielte aber auch Szenarien mit Vorimp-

fungen durch. Der fiktive Prototyp-Impfstoff bot dabei keinen vollständigen Schutz gegen den Pandemiestamm, vielmehr reduzierte er das Infektionsrisiko lediglich um 30 Prozent. Trotzdem: Dank der verringerten Anfälligkeit der Modellgruppe ließ sich selbst die Verbreitung eines hochinfektösen Stamms noch eindämmen. Um das auch im wirklichen Leben umzusetzen, müssten die Regierungen der Industrienationen ihren H5N1-Impfstoff vorbeugend solchen Regionen der Welt zukommen lassen, wo das Virus am wahrscheinlichsten zum Pandemiestamm wird.

Aus dem Verbreitungsmuster vergangener Grippepandemien ist zu erwarten, dass ein einmal entfesselter neuer Erreger in zwei oder drei Wellen über den Globus rast. Für eine Umrundung würde er wohl mehrere Monate brauchen und vor Ort jeweils sechs bis acht Wochen wüten. Zwischen den einzelnen Wellen herrscht typischerweise wenige Monate Ruhe: Schlägt die erste im Frühling zu, so tritt die nächste eventuell im Spätsommer oder Frühherbst auf. Weil ein maßgeschneiderter Impfstoff frühestens in vier Monaten in nennenswerten Mengen zur Verfügung stünde, bereitet den Planern die erste Welle am meisten Kopfzerbrechen (siehe Kasten auf S. 78). ▷

## Neue Impfstofftechnologien

**Wissenschaftler testen Methoden**, die mit weniger Impfmateriale auskommen, um mehr Menschen versorgen zu können. Sie ar-

beiten auch an Techniken, um den Prozess der Impfstoffherstellung zu beschleunigen.

Technik	Vorteile	Stand der Entwicklung	Firma
<b>Intradermale Injektoren</b>	Den Impfstoff in die Haut zu injizieren statt in den Muskel, könnte die Dosis pro Injektion auf ein Fünftel senken	Klinische Versuche sind viel versprechend, doch wenige Ärzte sind mit dem Verfahren vertraut	Iomai, GlaxoSmithKline
<b>Adjuvantien</b>	Chemische Zusätze verstärken die Immunantwort, sodass pro Injektion weniger Virusprotein benötigt wird	Erst ein Impfstoff ist in Europa zugelassen, andere sind in Entwicklung	Iomai, Chiron, GlaxoSmithKline
<b>Impfstoff aus Zellkulturen</b>	Vermehrung des Virus in Zellkultur statt im Hühnerei würde die Produktion beschleunigen	Chiron führt eine groß angelegte klinische Studie in Europa durch, Sanofi-Pasteur und Crucell entwickeln die Technik für die USA	Chiron, Baxter, Sanofi Pasteur, Crucell, Protein Sciences
<b>DNA-Impfstoffe</b>	Mit viraler DNA ummantelte Goldpartikel könnten mit Druckluft in die Haut injiziert werden. Impfstoffe gegen einen neuen Stamm ließen sich so innerhalb von Wochen produzieren und Jahre ohne Kühlung aufbewahren	Kein DNA-Impfstoff hat sich bisher als wirkungsvoll im Menschen erwiesen. PowderMed erwartet Ergebnisse aus einer Studie mit H5N1 Ende 2006	PowderMed, Vical
<b>Universal-Impfstoff</b>	Ein Impfstoff gegen ein virales Protein, das selten mutiert, wirkt vielleicht gegen jeden Influenzastamm. Vorhandene Vorräte ließen sich im Pandemiefall nutzen	Acambis startete mit der Entwicklung eines Impfstoffs gegen das M2e-Antigen im Sommer 2005	Acambis

▷ Hat eine Pandemie erst einmal ihren Siegeszug um den Globus angetreten, dürften die Gegenmaßnahmen lokal sehr unterschiedlich ausfallen. Die Entscheidungen werden ebenso auf politischen Schwerpunkten basieren wie auf der Bewertung wissenschaftlicher Erkenntnisse. Nicht zuletzt bestimmen die Ressourcen eines Landes, wie es der Pandemie begegnet. Nur reichen Ländern wird es möglich sein, einen Grundstock antiviraler Medikamente zur kurzfristigen Vorbeugung sowie zur Therapie im akuten Fall zu bevorraten.

Den meisten Ländern wird jedoch gar nichts anderes übrig bleiben, als sich erst einmal auf das zu verlassen, was die WHO nichtpharmazeutische Interventionen nennt. Deren Effizienz ist noch nicht eingehend untersucht. Bei welchen in Frage kommenden Maßnahmen kann man sich aber wenigstens auf medizinische Evidenzen stützen? Die WHO hatte dazu bereits im März 2004 Grippezuspezialisten einberufen, die versuchen sollten, die geeigneten Interventionen zu bestimmen. Reisende etwa beim Betreten eines Landes auf Grippe-symptome zu untersuchen, bringt »keinen erwiesenen Vorteil für die Gesundheit«, schloss die Gruppe. Sie räumte ein, dass einige Länder trotzdem zu diesem Mittel greifen dürften, allein um ihre Bevölkerung zu beruhigen.

Auch ein Fieber-Screening an Flughäfen, das einige asiatische Länder bei der Sars-Epidemie praktizierten, beurteilten sie skeptisch, ebenso Vorschläge,

Fieberhotlines und -kliniken einzurichten. Stattdessen empfehlen sie Gesichtsmasken für Erkrankte und deren Pflegepersonal. Für Gesunde biete Händewaschen einen wirksameren Schutz als Gesichtsmasken in der Öffentlichkeit. Anstecken könnten sie sich nämlich ebenso gut zu Hause und bei der Arbeit, auch durch das Berühren kontaminierter Oberflächen inklusive der Gesichtsmaske, die sie eigentlich schützen sollte.

**Hundert Millionen Opfer?**

Verbote öffentlicher Versammlungen oder des Massenverkehrs seien vom Verlauf der Pandemie abhängig zu machen. Wenn wie beispielsweise im Jahr 1957 und 1968 Kinder durch das Virus besonders gefährdet oder auch nur eine wichtige Quelle der Verbreitung wären, könnten Maßnahmen wie die Schließung von Schulen durchaus sinnvoll sein.

Wenn wirklich zwei Milliarden Menschen erkranken, werden 10 Millionen sterben? Oder gar 100 Millionen? Weltweit versuchen Gesundheitsexperten, die Zahl der Opfer einer künftigen Pandemie abzuschätzen. Voraussagen sind deshalb so problematisch, weil niemand jetzt schon weiß, ob die nächste Pandemie so mild ausfallen wird wie die von 1968, von der mancher Grippeforscher etwas respektlos als »Kümmerling« redet. Genauso gut kann sie sich als eiskalter Killer wie die große Grippe von 1918 entpuppen.

Bislang bleibt nur eine grobe Dauernerpeilung. Für Deutschland entwirft

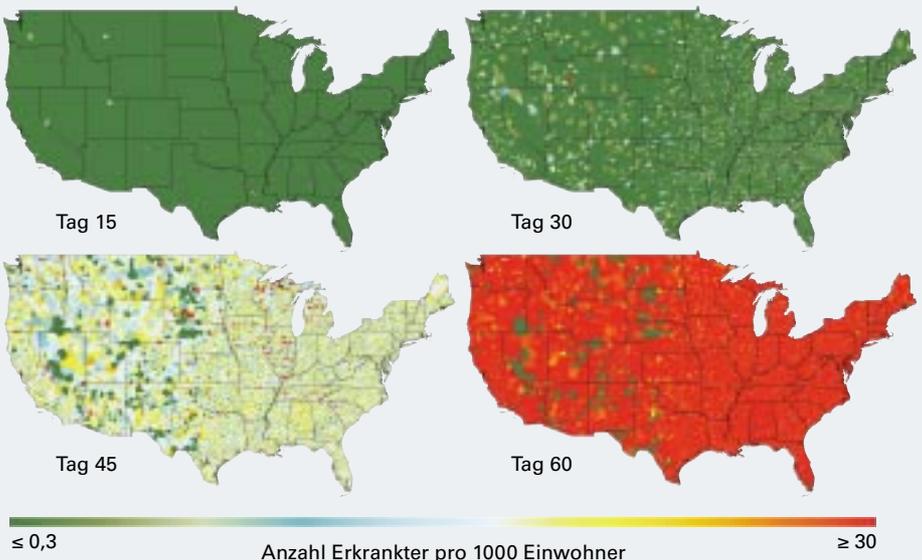
das Robert Koch-Institut dabei folgende Szenarien: Wenn der Erreger so neuartig ist, dass keine Immunität in der Bevölkerung besteht, dürfte sich jeder Zweite anstecken, und von dieser Gruppe würden bei einem milden Verlauf 15 Prozent erkranken. Ohne Therapie und Prophylaxe ist dann in Deutschland mit 6 Millionen zusätzlichen Arztbesuchen zu rechnen, mit 180 000 Krankenhauseinweisungen und 48 000 influenzabedingten Todesfällen. Bei einer sehr hohen Virulenz, sprich Gefährlichkeit, sind 50 Prozent erkrankte Infizierte, 21 Millionen zusätzliche Arztbesuche und bis zu 160 000 Tote möglich. Eine rechtzeitige Behandlung mit Medikamenten könnte wohl die Hälfte davon retten. Zum Vergleich: Der jährlichen Grippe erliegen durchschnittlich etwa 10 000 Bundesbürger. Als Grundlage für Planungen dient eine mittlere Virulenz mit 30 Prozent erkrankten Infizierten.

Die Ärzte und Schwestern, die an vorderster Front kämpfen, interessiert vor allem, wie viele Patienten mit welchen Beschwerden zu versorgen sind. Das hingegen dürfte sowohl von den Eigenschaften des Virus als auch von der Empfindlichkeit verschiedener Personengruppen abhängen. Eine milde Pandemie beispielsweise könnte einer saisonalen Grippe ähneln – jedoch mit einer viel höheren Zahl Infizierter.

In der Regel trifft die jährliche Grippe am stärksten Personen, die an schweren chronischen Erkrankungen leiden. Besonders gefährdet sind auch Kleinkin-

**Ausbreitung einer Influenzapandemie in den USA**

**Eine Simulation von Forschern** des Nationallabors in Los Alamos und der Emory-Universität in Atlanta veranschaulicht, wie sich eine erste pandemische Welle in den USA ausbreiten würde, wenn weder Impfstoffe noch Medikamente zur Verfügung stünden. Bei 40 Infizierten am ersten Tag wäre der Höhepunkt innerhalb von 60 Tagen erreicht und die Welle nach vier Monaten abgeklungen. Ein Drittel der US-Bevölkerung würde dabei an Grippe erkranken. Simulationen mit weiteren Bedingungen helfen, die besten Maßnahmen zum Eindämmen einer Pandemie zu ermitteln.



LOS ALAMOS NATIONAL LAB., TIMOTHY GERMANN, KAI KADAU & CATHERINE MACKEN; EMORY UNIVERSITY, IRA LONGINI (MODELS OF INFECTIOUS DISEASE AGENT STUDY; NATIONAL INSTITUTE OF GENERAL SCIENCES)

der, Ältere und Menschen mit einem geschwächten Immunsystem. Die Haupttodesursache bei Grippe ist Lungenentzündung. Diese kann durch das Virus selbst, häufig aber auch sekundär durch Bakterien verursacht werden, welche die geschwächte Abwehr überrennen. Forscher der niederländischen Gesundheitsbehörde haben anhand von Modellierungen einer Pandemie mit ähnlichen Eigenschaften gezeigt, dass sich Krankenhausaufenthalte um rund ein Drittel verringern ließen, wenn die üblichen Risikogruppen im Vorfeld gegen bakterielle Lungenentzündung geimpft würden.

Im Gegensatz dazu wütete der Killerstamm von 1918 am heftigsten in der Gruppe der ansonsten gesunden 20- bis 40-Jährigen, teils gerade weil ihr Immunsystem so kräftig war. Wissenschaftler haben herausgefunden, dass dieser Stamm zum einen eine frühe Immunantwort unterdrückt. Zu ihr gehört die Freisetzung von Interferon: Die Substanz hilft Zellen, sich viralen Angriffen zu widersetzen. Zum anderen aber provoziert das Virus eine extreme Überreaktion der Immunzellen, die massenhaft Cytokine abgeben. Diese Botenstoffe des Immunsystems veranlassen Abwehrzellen zu einem gewaltigen Sturmangriff auf das Lungengewebe.

Nichts an H5N1 in seiner gegenwärtigen Form lässt hoffen, dass wir bei einer Pandemie glimpflich davonkommen. Das meint zumindest Frederick G. Hayden, Virologe an der Universität von Virginia in Charlottesville, der die WHO bei der Behandlung von Opfern der Vogelgrippe berät. »Wenn das Virus seine Pathogenität nicht dramatisch verändert«, versichert er, »werden wir es mit einem hochgefährlichen Stamm zu tun haben.« Viele H5N1-Opfer litten an einer akuten Lungenentzündung, die das Virus selber tief in den unteren Lappen des Organs verursacht hat. In einigen Fällen wiesen Bluttests auf eine außergewöhnliche Cytokin-Aktivität hin. Zudem kann das Virus auch andere Körperbereiche befallen. Bei einigen Patienten vermehrte es sich offensichtlich im Darm und rief dort schweren Durchfall hervor. Bei zwei vietnamesischen Kindern hat der Erreger möglicherweise das Gehirn infiziert. Die beiden starben an einer Enzephalitis ohne jegliches Anzeichen einer Atemwegserkrankung.

Antivirale Medikamente eignen sich am besten, um das Virus direkt zu be-



kämpfen. Aber viele H5N1-Patienten kamen zu spät, so konnten die Ärzte mit den Mitteln nicht mehr viel ausrichten. Die Variante des Stamms, welche die meisten menschlichen Opfer gefordert hat, erwies sich als resistent gegen eine Klasse älterer antiviraler Wirkstoffe, den Amantadinen. Möglicherweise sind solche Resistenzen entstanden, weil diese Arzneistoffe in Teilen Asiens in der Geflügelzucht verwendet wurden. H5N1 spricht im Laborexperiment immer noch auf neuere antivirale Medikamente an, die so genannten Neuraminidasehemmer. Derzeit sind mit Oseltamivir (Handelsname Tamiflu) und Zanamivir (Relenza) zwei Produkte auf dem Markt. Tamiflu wird als Pille geschluckt, Relenza hingegen als Pulver inhaliert. Um gegen eine saisonale Grippe zu wirken, muss die Therapie spätestens 48 Stunden nach den ersten Symptomen einsetzen.

Formal sind beide Wirkstoffe gegen eine H5N1-Infektion bis jetzt lediglich im Tierversuch erprobt worden. Wie Robert G. Webster vom St. Jude Children's Research Hospital in Memphis (Tennessee) im Juli 2005 berichtete, reichte eine normale therapeutische Tamiflu-Dosis aus, um infizierte Mäuse schließlich von dem Virus zu befreien. Die Menge an Wirkstoff – beim Menschen zwei Tabletten täglich – wurde dabei natürlich an das Körpergewicht der Tiere angepasst. Doch waren zur Behandlung acht statt der sonst fünf Tage wie bei einer herkömmlichen Grippe nötig.

Nach den ersten Erfahrungen wirkt Tamiflu auch bei H5N1-Infektionen im Menschen, vorausgesetzt die Therapie setzt rechtzeitig ein. Auch ein vietname-

sisches Mädchen wurde geheilt, obwohl sich in ihrem Blut genetische Varianten befanden, die sich nachträglich im Reagenzglas als resistent gegen Tamiflu erwiesen. Die Experimente ergaben allerdings, dass der Erreger sich seine Resistenz mit einer geringeren Vermehrungsrate erkaufte. Der Fall zeigt, wie wichtig eine sorgfältige Diagnose für die Verschreibung des Medikaments ist. Die Ärzte hatten dem Mädchen zunächst eine niedrigere Dosis zur Vorbeugung verschrieben – zu einem Zeitpunkt, als es bereits deutliche Symptome einer Erkrankung zeigte. Wie man weiß, bietet eine zu geringe Dosierung den Erregern gute Chancen, resistent zu werden.

### Zu geringe Mindestvorräte an Medikamenten

Die wachsende Sorge vor einer Pandemie hat die Nachfrage nach Tamiflu sprunghaft steigen lassen. Daher will das Pharmaunternehmen Roche die Jahresproduktion bis zum Jahr 2007 auf 300 Millionen Behandlungseinheiten hochfahren – zehnmal so viel wie noch Anfang 2004. Dies würde im Ernstfall gerade mal für 5 Prozent der Weltbevölkerung ausreichen. Mittelfristig könnten weitere Firmen einspringen, die den Wirkstoff in Lizenz produzieren. Roche führt derzeit Verhandlungen mit zahlreichen Unternehmen. Der WHO hat der Konzern 3 Millionen Behandlungseinheiten zugesagt, als Ersthilfe.

Für Deutschland empfiehlt das RKI, zunächst einen Mindestvorrat anzulegen. Vorrang hat auch hier das medizinische Personal, Beschäftigte im Bereich der öffentlichen Sicherheit und Ordnung und ▶

## Neue Wirkstoffe gegen Influenza

**Gängige Medikamente** richten sich gegen Oberflächenproteine des Virus. Die Klasse der Amantadine setzt am Molekül M2 an, während Zanamivir und Oseltamivir die Neuraminidase hemmen. In der Entwicklung sind verbesserte Neuraminidasehemmer. Neue Ansätze zielen darauf, dem Virus den Eintritt in die Zelle zu verwehren oder seine weitere Vermehrung zu unterbinden.

Ansatz	Wirkstoff (Hersteller)	Vorteil	Stand der Entwicklung
Hemmung der Neuraminidase; das Virus benutzt das Enzym, um sich von einer Zelle zu lösen und zur nächsten vorzuarbeiten	Peramivir (BioCryst Pharmaceuticals); CS-8958 (Biota / Sankyo)	Neuraminidase-Inhibitoren haben geringere Nebenwirkungen und provozieren seltener virale Resistenzen als die älteren Amantadine. CS-8958 ist eine Formulierung, die bis zu einer Woche in der Lunge wirksam bleibt	Nach klinischen Versuchen erreicht eingenommenes Peramivir die Lungen nur schlecht, klinische Studien einer intravenösen Formulierung werden 2006 erwartet; Studien zur Sicherheit sind für CS-8958 abgeschlossen
Hemmung der Bindung des Virus an die Zelle	Fludase (NexBio)	Der Wirkstoff blockiert den Sialinsäure-Rezeptor, mit dem das Virus an der Zelle andockt; Fludase sollte gegen alle Grippestämme gleich wirksam sein	klinische Studien für 2006 geplant
Stimulierung der RNA-Interferenz	G00101 (Galenea); noch ohne Namen (Alnylam Pharmaceuticals)	Verwendet DNA, um einen speziellen Verteidigungsmechanismus in der Zelle zu aktivieren; kennzeichnet virale Nukleinsäuren als zu zerstörendes Ziel. G001498 hat sich im Tierversuch als wirkungsvoll gegen H5- und H7-Vogelgrippeviren erwiesen	klinische Versuche in den nächsten 18 Monaten erwartet
Antisense-DNA zur Blockade viraler Gene	Neugene (AVI BioPharma)	Synthetische DNA-Stränge binden sich an virale RNA, die normalerweise der Wirtszelle den Befehl erteilt, das Virus zu vervielfältigen. Diese Strategie sollte gegen die meisten Stämme wirksam sein	Tierversuche sind für 2006 geplant

▷ besondere Risikogruppen – insgesamt mindestens 17 Millionen Menschen. Die derzeitigen Vorräte in den einzelnen Bundesländern decken gerade einmal den Bedarf für etwa die Hälfte – bei Weitem zu wenig für eine therapeutische Versorgung aller.

An eine Prophylaxe ist unter diesen Umständen gar nicht zu denken. Bernhard R. Ruf, Chefarzt am Städtischen Klinikum St. Georg in Leipzig, der an dem Pandemieplan mitgewirkt hat, moniert Versäumnisse. »Die einzelnen Bundesländer sollten jetzt alles daransetzen, Medikamente in ausreichender Menge zu bevorraten.«

Hayden hofft, dass mit Peramivir in absehbarer Zeit noch ein dritter Wirkstoff zur Verfügung steht, bevor eine neue Pandemie zuschlägt. Das Mittel soll für die intravenöse Behandlung bei hospitalisierten Grippepatienten zugelassen werden. Dieser Neuraminidasehemmer zeichnet sich durch eine lange Verweildauer im Körper aus. Eine einmalige Dosis würde zur Therapie ausrei-

chen oder aber als Prophylaxe einen einwöchigen Schutz bieten. Dieser und andere Wirkstoffe müssen alle erst noch die klinischen Prüfungen bestehen, bevor wir auf sie zählen können (siehe Kasten oben). Wissenschaftler arbeiten zudem daran, die Immunantwort gegen das Virus positiv zu beeinflussen. Je mehr Optionen, desto besser können wir einer gefährlichen Pandemie die Stirn bieten.

Nie zuvor war die Welt in der Lage, eine Grippepandemie am Horizont auftauchen zu sehen und die Evolution eines potenziell pandemischen Virus wissenschaftlich zu verfolgen. Noch nie zuvor hatte sie so viele mögliche Mittel und Wege in der Hinterhand, um im Ernstfall den Schaden gering zu halten. Selbst wenn das gefürchtete H5N1 niemals zu einer Variante mutiert, die leicht von Mensch zu Mensch springt, ist doch eines gewiss: Irgendeines der so wandlungsfähigen Influenzaviren wird es einmal schaffen und eine Pandemie auslösen. Besser, sie trifft uns vorbereitet. ◀



**W. Wayt Gibbs** (oben) ist Journalist, **Christine Soares** Redakteurin bei Scientific American. **Achim G. Schneider** (unten) ist promovierter Biologe und freier Mitarbeiter bei Spektrum der Wissenschaft.



Die siegreiche Strategie des Grippevirus. Von E. J. Walker und R. G. Webster in: Spektrum der Wissenschaft, S. 48, August 2003

Entwaffnung von Grippeviren. Von W. G. Laver et al. in: Spektrum der Wissenschaft, S. 70, März 1999

Race is on for flu vaccine. Von Meredith Wadman in: Nature, Bd. 438, Heft 7064, S. 23, 3. November 2005

The Great Influenza. Überarbeitete Auflage. Von J. M. Barry. Penguin Books, 2005

John R. LaMontagne Memorial Symposium on Pandemic Influenza Research: Meeting Proceedings. Institute of Medicine. National Academic Press, 2005

Weblinks zu diesem Thema finden Sie bei [www.spektrum.de](http://www.spektrum.de) unter »Inhaltsverzeichnis«.