



Epidemiologisches Bulletin

1. Juni 2009 / Nr. 22

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Möglicher Verlauf einer Epidemie durch das Neue Influenzavirus A/H1N1 in Deutschland und Auswirkungen präventiver Maßnahmen des öffentlichen Gesundheitsdienstes

Aufgrund der fortgesetzten Mensch-zu-Mensch Übertragung des Neuen Influenzavirus A/H1N1, das seinen Ursprung vermutlich in Nordamerika hat, wurde von der Weltgesundheitsorganisation die pandemische Alarmstufe am 29. April 2009 auf 5 angehoben. Das Neue Influenzavirus A/H1N1 hat sich bisher v. a. in Mexiko, den USA und Kanada ausgebreitet. Mit Stand vom 18. Mai 2009 wurden mindestens 74 Todesfälle (68 davon in Mexiko) auf das Neue Influenzavirus A/H1N1 zurückgeführt.

Zum jetzigen Zeitpunkt sind wichtige Daten zu den Eigenschaften des Virus und den verursachten Erkrankungen noch unbekannt. Ein erster umfassender Versuch anhand verschiedener verfügbarer Datenquellen diese Eigenschaften abzuleiten und mit den historischen Daten vergangener Pandemien zu vergleichen, wurde von Fraser et al. am 11. Mai 2009 publiziert.¹

Im Folgenden sollen die wichtigsten Aussagen der Veröffentlichung zusammengefasst werden. In einem zweiten Schritt soll versucht werden, die in der Veröffentlichung geschätzten Parameter in ein Modell zu übertragen, das eine mögliche Ausbreitung in Deutschland projiziert und dabei berücksichtigt, dass sich bisher alle bekannt gewordenen Fälle noch auf importierte Fälle zurückführen ließen. In einem dritten Schritt soll beispielhaft gezeigt werden, wie der Verlauf der epidemischen Welle in Deutschland durch den systematischen Einsatz präventiver Maßnahmen durch den öffentlichen Gesundheitsdienst beeinflusst werden könnte. Zu diesen gehören die rechtzeitige Erkennung von Fällen mit nachfolgender Therapie und Isolation sowie die Absonderung und ggf. Frühtherapie von Kontaktpersonen.

Zusammenfassung des Artikels: „Pandemic Potential of a Strain of A/H1N1: Early Findings“ (Fraser et al., Science 2009)

Die Autoren versuchten, die bis zum 30. April verfügbare Datengrundlage für ihre Berechnungen einzubeziehen. Dazu gehörten die mexikanischen Surveillancedaten, die Ergebnisse der Ausbruchuntersuchungen im Dorf La Gloria (Veracruz, Mexiko), die Häufigkeit der in den verschiedenen Ländern der Welt auftretenden Fälle von Neuer Influenza A/H1N1, weltweite Flugpassagierdaten mit Bezug zu Mexiko und Daten zu veröffentlichten Sequenzanalysen des Neuen Influenzavirus A/H1N1. Dabei zeigte sich, dass zwischen der Anzahl der in den Ländern der Welt aufgetretenen Fälle und der Flugpassagierfrequenz aus Mexiko in die entsprechenden Länder eine signifikante, lineare Korrelation hergestellt werden konnte, mit anderen Worten: Je mehr Passagiere aus Mexiko in ein anderes Land flogen, desto mehr Fälle mit Neuem Influenzavirus A/H1N1 traten in diesem Land auf. Aus diesen Daten konnte durch eine so genannte „Rückrechnung“ geschätzt werden, dass es in Mexiko bis Ende April vermutlich bereits zu 23.000 (Spannweite 6.000–32.000) Erkrankungen gekommen war, ca. 10-mal mehr als offiziell an bestätigten Fällen an die mexikanischen

Diese Woche 22/2009

Vorabveröffentlichung
Stand: 20.05.2009

Neue Influenza A (H1N1)
Möglicher Verlauf einer
Epidemie in Deutschland
und Auswirkungen präventiver
Maßnahmen des ÖGD



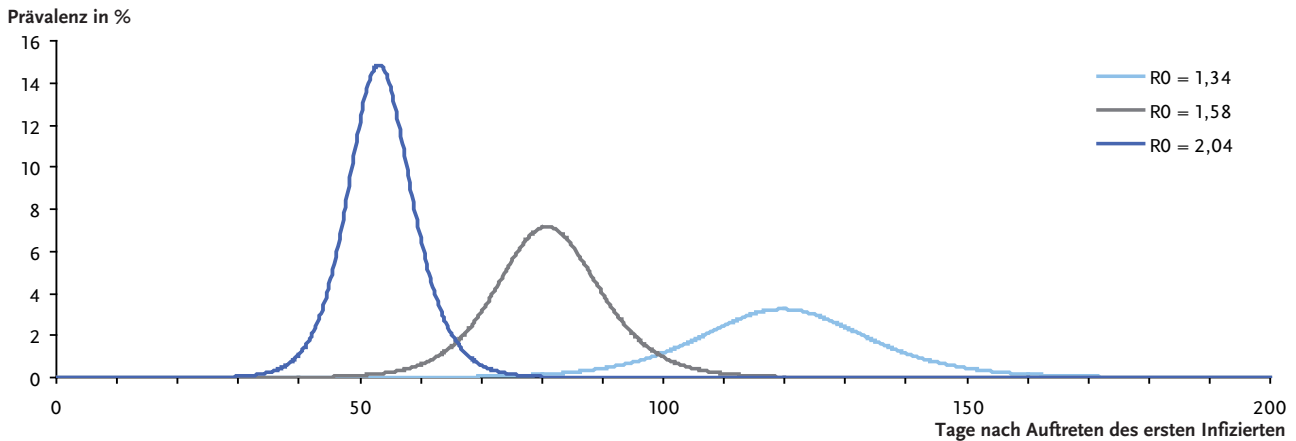


Abb. 1: Prävalenz der infektiösen Personen für drei unterschiedliche R_0 und unter der Annahme, dass täglich zwei Fälle importiert und keine weiteren präventiven Maßnahmen getroffen werden

Behörden gemeldet worden waren. Weitere wichtige Schätzungen wurden zur Übertragbarkeit, zur altersspezifischen Krankheitshäufigkeit und zur Erkrankungsschwere vorgenommen.

Die entscheidende Zahl bezüglich der Übertragbarkeit ist die so genannte **Basisreproduktionszahl (R_0)**, die anzeigt, wie viele Personen eine infizierte Person in einer völlig suszeptiblen Bevölkerung im Durchschnitt ansteckt, die dann weitere Personen infizieren können. Der nach den Autoren mit den verfügbaren Daten am besten übereinstimmende Schätzwert für R_0 von 1,58 ist eher klein im Vergleich mit früheren Pandemien, aber deutlich größer als der durchschnittliche Wert bei saisonalen Influenzaepidemien.

Die **Erkrankungsrate** wurde bei den Kindern unter 15 Jahren auf 61% geschätzt und lag damit ca. doppelt so hoch wie bei den Personen ab 15 Jahren (29%). Die Letalität wurde auf 0,4% geschätzt (Spannweite 0,3–1,5%), damit wäre sie ähnlich hoch wie 1957, aber niedriger als 1918.

Weitere geschätzte Größen sind die Generationszeit, das ist die mittlere Zeitdauer zwischen der Infektion eines Individuums und der Infektion von Kontaktpersonen dieses Individuums, wobei als wahrscheinlichster Wert 1,91 Tage (95% Konfidenzintervall (KI) 1,30–2,71) angegeben wird, und der Manifestationsindex von 86% (95% KI=69–100%).

Übertragung der Erkenntnisse aus Mexiko auf eine mögliche Ausbreitung in Deutschland

Die oben genannten Parameter wurden auf ein deterministisches mathematisches Modell für Deutschland übertragen. In diesem Modell werden Infektionsprozesse auf Bevölkerungsebene verfolgt, indem jede Person sich in einer

Parameter	Punktschätzung	95% Konfidenzintervall
R_0	1,58	1,34–2,04
Generationszeit	1,91	1,30–2,71
Anteil symptomatisch Erkrankter an allen Erkrankten	86%	69%–100%

Tab. 1: Parameter der Epidemie mit Neuer Influenza A/H1N1 in Mexiko, nach Fraser.¹

von mehreren Klassen befindet und mit einer bestimmten Rate von einer in die andere Klasse übergeht. Eine Person kann von einem suszeptiblen Stadium (S) durch Ansteckung in ein infiziertes (englisch: exposed (E)), und danach in ein infektiöses (I) Stadium übergehen, um dann schließlich zu versterben oder wieder zu gesunden (englisch: recovered (R)) und immun gegen die Erkrankung zu sein. Die Letalität und Schwere der Erkrankung wird dabei nicht modelliert, für das Modell ist nur relevant, dass eine Person im Stadium R danach nicht mehr suszeptibel wird. Berücksichtigt wird jedoch, dass ein Anteil der Infizierten asymptomatisch ist und ebenfalls andere Personen anstecken kann. Nach den Anfangsbuchstaben der Schlüsselwörter wird das Modell SEIR-Modell genannt. Die Übergangsraten, nach denen sich die Klassen füllen oder leeren, werden Parameter genannt, sie spiegeln die Eigenschaften der untersuchten Krankheit wider. Die epidemische Ausbreitung einer Krankheit in einer Population wird durch viele weitere Faktoren beeinflusst, die nicht in das **SEIR-Modell** einfließen. Dieser Schritt der Reduktion der Komplexität macht eine Modellierung erst möglich, bringt aber mit sich, dass Ergebnisse nur sinnvoll interpretiert werden können, wenn man sich bewusst macht, dass vereinfachende Annahmen postuliert werden. Die Ergebnisse der Modellierung können aus dem gleichen Grund auch nicht den tatsächlichen Verlauf vorhersagen. Sie erlauben jedoch den Einfluss der Änderung von Parametern, z.B. durch präventive Maßnahmen, zu untersuchen.

Für das SEIR-Modell werden die Annahmen getroffen, dass

- ▶ keine vorbestehende Immunität in der deutschen Bevölkerung existiert,
- ▶ die Infektiosität bei symptomatischen und asymptomatischen Personen gleich ist (weil asymptomatische Personen zwar vermutlich weniger Virus ausscheiden, dafür aber aufgrund ihrer Mobilität mehr potenziell infektiöse Kontakte verglichen mit symptomatischen Personen haben),
- ▶ die epidemiologischen und virologischen Eigenschaften des Erregers in Deutschland vergleichbar zu denen in Mexiko sind, und

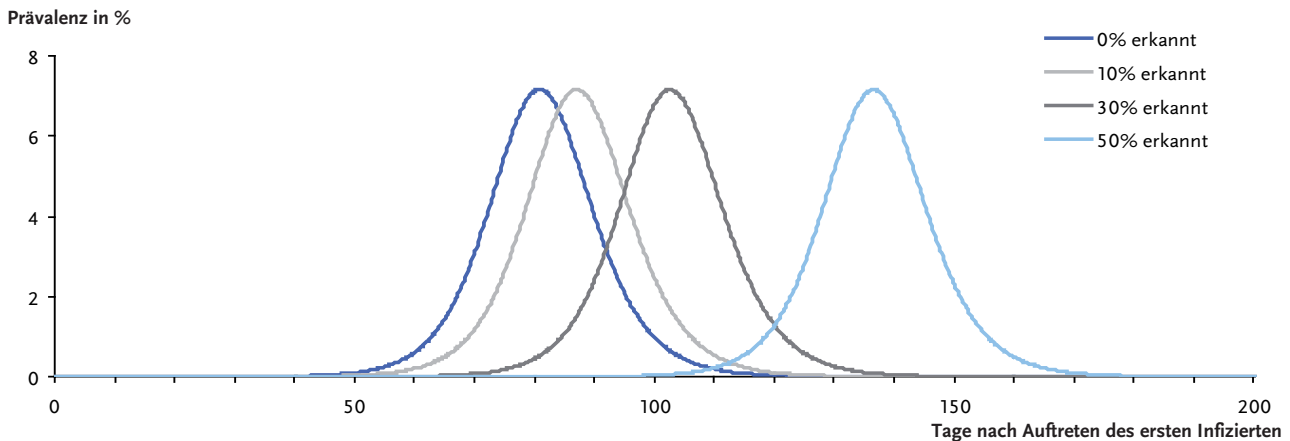


Abb. 2: Verschiebung des Scheitelpunktes der epidemischen Welle nach rechts unter der Annahme, dass täglich zwei Fälle importiert werden, dass Fälle mit 0% (ohne Maßnahmen), 10%, 30% oder 50%iger Wahrscheinlichkeit erkannt werden, dass für die ersten 1.000 Fälle Maßnahmen erfolgen, die 75% der Folgeinfektionen verhindern und ab dem 1.001. Fall unter den nachfolgenden 10.000 Fällen Maßnahmen getroffen werden, die 50% der Folgeinfektionen verhindern

- die unterschiedlichen klimatischen und jahreszeitlichen Bedingungen nicht zu einer wesentlich anderen Ausbreitung führen.

Unterschiede in verschiedenen Altersgruppen oder einzelnen Regionen werden nicht modelliert.

Da das epidemische Geschehen in Deutschland zur Zeit durch das Auftreten bei Patienten mit Reiseanamnese dominiert wird und bisher kein exponentieller Anstieg an importierten Fällen beobachtet wurde, wird in dem deutschen Modell davon ausgegangen, dass Fälle mit einer konstanten Rate nach Deutschland importiert werden und dann in Deutschland Mensch-zu-Mensch Übertragungen unter Annahme der Parameter aus dem Fraser-Modell stattfinden (s. Tab. 1). Der Startpunkt des Modells ist, dass täglich z. B. 2 bzw. 5 Fälle mit Neuer Influenza A/H1N1 importiert werden. Bei diesen Fällen im „Basis-Modell“ werden (außer einer Therapie) keine präventiven übertragungsreduzierenden Maßnahmen ergriffen. Dabei werden die Berechnungen für drei verschiedene R_0 durchgeführt, und zwar das R_0 an der unteren 95% Konfidenzgrenze (1,31), die Punktschätzung von Fraser (1,58) und das R_0 an der oberen 95% Konfidenzgrenze (2,04). Bei den übrigen Parametern werden konstant nur die Punktschätzer verwendet (s. Tab. 1).

Änderung der Übertragungsdynamik durch Maßnahmen des ÖGD

Zur Berechnung des Einflusses der Maßnahmen auf die Ausbreitung der Epidemie wurde angenommen, dass die importierten bzw. aufgetretenen Fälle mit einer Wahrscheinlichkeit von 10%, 30% oder 50% durch Surveillance erkannt werden. Weiterhin werden Annahmen gemacht, wie sich die Übertragung des Virus auf susceptible Personen durch eine Kombination fallbezogener Maßnahmen (KfM) in einer ersten, frühen Phase reduziert (KfM1). Zu diesen gehören die Therapie des Falles, die Isolation des Falles, aktive Suche von Ansteckungsverdächtigen durch den öffentlichen Gesundheitsdienst, Absonderung und ggf. Frühtherapie von Kontaktpersonen (entsprechend den

aktuell bestehenden Empfehlungen), wobei angenommen wird, dass die Kombination der Maßnahmen so wirksam sind, dass die Zahl der angesteckten Personen um 75% reduziert wird. Da KfM1 sehr ressourcenintensiv sind, wird in den Berechnungen angenommen, dass diese Maßnahmen nur für eine geringe Anzahl von Fällen, z. B. die ersten 500 oder 1.000 Fälle durchgeführt werden.

In einer nachfolgenden Phase wird angenommen, dass die Gesundheitsämter keine aktive Suche von Ansteckungsverdächtigen mehr durchführen, sondern fallbezogene Maßnahmen nur noch für die im gleichen Haushalt lebenden Kontaktpersonen umsetzen (KfM2). Mit dieser Annahme soll keine in dieser Situation ggf. neu zu verfassende Empfehlung vorweggenommen werden, sondern lediglich dargestellt werden, wie sich eine solche, weniger umfassende Strategie auswirken könnte. Es wird angenommen, dass durch diese Maßnahmen nicht mehr 75%, sondern nur noch 50% der Folgeinfektionen verhindert werden können. Diese Strategie (KfM2) würde in der hier dargestellten Modellierung ab dem 501. bzw. 1.001. Fall umgesetzt werden, bis weitere 5.000 bzw. 10.000 Fälle aufgetreten sind.

Ergebnisse

Im Szenario ohne Maßnahmen wird die Zahl der prävalenten infektiösen Fälle über die Zeit für drei angenommene R_0 dargestellt. Abbildung 1 zeigt den jeweiligen Verlauf der Prävalenz in Deutschland.

Für die drei untersuchten R_0 liegen die Scheitelpunkte der Prävalenz infektiöser Personen bei 54, 81 und 120 Tagen, also etwa 2–4 Monate ab dem ersten aufgetretenen Fall. Unterschiedlich ist auch die Zahl der Infizierten am Gipfel, die bei 10,3%, 4,9% und 2,2% liegt. Dementsprechend liegt die kumulative Infektionsrate bei 81%, 63% und 46%. Im Vergleich zur Schwankung der Maxima sind diese Unterschiede allerdings weniger ausgeprägt, da sich die Epidemiekurve gleichzeitig verbreitert.

In Abbildung 2 ist für ein R_0 von 1,58 dargestellt, wie sich die Epidemie zeitlich verschiebt, wenn die ersten 1.000 Fäl-

A	B	R_0	KfM2 für darauffolgende								
			0 Fälle*			5.000 Fälle			10.000 Fälle		
			Surveillance-Sensitivität			Surveillance-Sensitivität			Surveillance-Sensitivität		
			10%	30%	50%	10%	30%	50%	10%	30%	50%
2 importierte Fälle/Tag	KfM1 für die ersten 500 Fälle	1,34	9 **	29	67	13	48	135	14	52	156
		1,58	4	13	29	6	19	44	6	20	47
		2,04	1	5	11	2	7	15	2	7	15
	KfM1 für die ersten 1.000 Fälle	1,34	11	39	121	14	55	180	14	60	>180
		1,58	5	16	40	6	21	52	6	22	56
		2,04	2	6	13	2	7	16	2	8	17
5 importierte Fälle/Tag	KfM1 für die ersten 500 Fälle	1,34	7	18	32	10	34	78	11	39	95
		1,58	4	10	18	5	15	31	5	16	34
		2,04	1	4	8	2	6	11	2	6	12
	KfM1 für die ersten 1.000 Fälle	1,34	8	26	56	11	40	100	12	44	118 ***
		1,58	4	12	26	5	17	37	6	18	40
		2,04	1	5	10	2	6	13	2	7	14 ****

Tab. 2: Verzögerung (in Tagen) des Gipfels der epidemischen Welle in Deutschland als Funktion der Zahl der Importe (Spalte A), der Einsatzdauer von KfM1 (Spalte B) der Kombination fallbezogener Maßnahmen (KfM1, KfM2; s. Text), des R_0 und der Sensitivität des Surveillance-Systems (das 10%, 30% bzw. 50% der Fälle erkennt).

* d. h. außer Therapie bei Erkrankten keine weiteren Maßnahmen für Fälle, die den in Spalte B genannten Fällen folgen.

** Beispiel I: Wenn bei einem R_0 von 1,34 täglich 2 Fälle importiert werden (auch unerkannte), das Surveillance System jeden 10. Fall entdeckt und für die ersten 500 entdeckten Fälle die Kombination fallbezogener Maßnahmen Typ 1 (gemäß aktueller Empfehlungen) betrieben wird, ab dem 501. Fall aber außer der Therapie der Erkrankten keinerlei fallbezogene Maßnahmen mehr betrieben werden, dann verzögert sich der Gipfel der Epidemie um 9 Tage.

*** Beispiel II: Wenn bei einem R_0 von 1,34, täglich 5 Fälle importiert werden (auch unerkannte), das Surveillance System jeden 2. Fall entdeckt und für die ersten 1.000 entdeckten Fälle die Kombination fallbezogener Maßnahmen Typ 1 (gemäß aktueller Empfehlungen) betrieben wird, und ab dem 1.001. Fall selbige Maßnahmen nur noch bei Haushaltskontakten anwendet (KfM2), dann verzögert sich der Gipfel der Epidemie um 118 Tage.

**** Beispiel III: Wie Beispiel II nur dass sich bei einem R_0 von 2,04 der Gipfel der Epidemie 14 Tage verzögern würde.

le mit KfM1 und einer Wirksamkeit von 75% und die nachfolgenden 10.000 Fälle mit KfM2 und einer Wirksamkeit von 50% vom Gesundheitsamt bzw. den behandelnden Ärzten betreut werden. Während sich die Gesamterkrankungsrate nur minimal ändert, wird der Gipfel um 6, 22 und 56 Tage später erreicht. Nicht dargestellt ist der Effekt durch KfM1 für die ersten 1.000 Fälle allein, der bereits einen Zeitgewinn von 5, 16 und 40 Tagen einbringt (s. auch Tab. 2).

Tabelle 2 stellt die zeitliche Verzögerung des Gipfels für die verschiedenen Konstellationen dar, wenn die Anzahl importierter Fälle (2 oder 5), die Anzahl betreuter Fälle nach KfM1 (500 oder 1.000) und die Anzahl betreuter Fälle nach KfM2 (5.000 oder 10.000) variiert wird. Zu beachten ist, dass bei einem niedrigen R_0 (z. B. 1,34) der Zeitgewinn erheblich ansteigt. Insgesamt zeigt sich, dass die Betreuung der frühen Fälle einen besonders großen Zeitgewinn bewirkt, der dann im Lauf der Epidemie allmählich geringer wird.

Nicht angezeigt sind die Effekte, wenn die Zahl der täglich importierten Fälle deutlich ansteigt. Die Maßnahmen nach KfM1 werden dann relativ schnell aufgebraucht und bringen immer weniger Zeitgewinn, während die Maßnahmen nach KfM2 wichtig bleiben und dann so lange wie möglich durchgehalten werden sollten.

Diskussion

Mit den vorliegenden Modellberechnungen kann keinesfalls der exakte Verlauf einer Epidemie mit dem Neuen Influenzavirus A/H1N1 „vorausgesagt“ werden. Zugleich sollen diese Annahmen keine ggf. künftig notwendigen Empfehlungen vorwegnehmen. Vielmehr sollen diese Beispiele verdeutlichen, welchen Einfluss getroffene Maßnah-

men des öffentlichen Gesundheitsdienstes auf den Verlauf einer Epidemie durch das Neue Influenzavirus A/H1N1 haben können.

Während in früheren pandemischen Modellen bestimmte Annahmen schwer zu treffen waren, liegen zum jetzigen Zeitpunkt bereits erste Erkenntnisse zum Neuen Influenzavirus vor, die in ein Modell für Deutschland einbezogen werden können. Klar ist, dass die Epidemie im Ausland ihren Ursprung hat und somit die ersten Fälle in Deutschland importiert sein werden. Diese Tatsache und die ersten Erkenntnisse zu den epidemiologischen Charakteristika des Neuen Influenzavirus A/H1N1 in Mexiko, die in der Publikation von Fraser zusammengestellt wurden, erlauben, diese Informationen für die vorliegenden Modellberechnungen einzubeziehen. Dennoch muss hervorgehoben werden, dass sowohl die von Fraser berechneten Eigenschaften sich durch eine Weiterentwicklung des Virus oder im Lichte neuer Informationen ändern können, als auch, dass die für das Modell getroffenen Annahmen Vereinfachungen darstellen. Es ist z. B. möglich, dass der beginnende Sommer einen abschwächenden Einfluss auf die Ausbreitung des Virus hat, da sowohl in Mexiko als auch in den USA die Influenzasaison noch nicht beendet war, als sich das neue Influenzavirus ausbreitete. Dieser potenzielle Einfluss der Jahreszeit wurde im Modell jedoch nicht berücksichtigt, da unklar ist, ob oder wie sehr er sich bemerkbar machen wird. Mangels alternativer Informationen wurde auch davon ausgegangen, dass das Kontaktverhalten, welches die Reproduktionszahl beeinflusst, in beiden Ländern vergleichbar ist.

Mit welcher Sensitivität auf lokaler Ebene in Deutschland Fälle erkannt und wie systematisch entsprechende präven-

tive Maßnahmen durchgeführt werden, ist nicht bekannt, allein deswegen können die zugrunde gelegten Wirksamkeitsannahmen zu KfM1 und KfM2 nicht evidenzbasiert berechnet werden.

Jedoch wird davon ausgegangen, dass die bis jetzt getroffenen Maßnahmen der Gesundheitsämter, die alle im Methodenteil genannten Einzelinterventionen einschlossen, eine hohe Effektivität nicht nur für die Kontaktpersonen, sondern auch auf die Ausbreitung des Virus in der Bevölkerung haben. Dies steht im Einklang mit der Tatsache, dass bis jetzt in Deutschland keine Infektionsketten über die zweite Generation hinaus oder Ausbrüche durch die Neue Influenza A/H1N1 bekannt geworden sind. Es ist daher wichtig, dass gerade jetzt, wo die Situation in Deutschland noch kein epidemisches Ausmaß angenommen hat, die sehr frühe und konsequente Herangehensweise mit gleicher Aufmerksamkeit und Intensität aufrecht erhalten wird.

In dem hier vorliegenden Modellvergleich wird diese ressourcenintensive Strategie ab einer gewissen Anzahl an

Fällen auf eine weniger Ressourcen verbrauchende Interventionsform (KfM2) umgestellt, die dann nicht mehr alle Kontaktpersonen, sondern z. B. nur den Haushalt selbst zum Ziel hat, denn die Zugehörigkeit zu einem Haushalt mit einem Influenzafall ist der höchste einzelne Risikofaktor für eine Influenza-Infektion.² Diese Strategie-Umstellung kann von Gesundheitsamt zu Gesundheitsamt zu unterschiedlichen Zeitpunkten sinnvoll werden, sollte aber in enger Abstimmung mit jeweiligen Landesbehörden erfolgen. Auf jeden Fall sollte bedacht werden, dass die derzeitige intensive Strategie der Erfassung und Intervention von Seiten des ÖGD vermutlich maßgeblich zu der bislang niedrigen Fallzahl in Deutschland beigetragen hat, und somit wertvolle Zeit für die umfangreichen Vorbereitungen auf eine eventuelle Verschärfung der Situation gewonnen wurde und wird.

Literatur

1. Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S et al.: Pandemic Potential of a Strain of Influenza A (H1N1) : Early Findings. *Science* May 14 2009 (doi: 10.1126/science.1176062)
2. Ferguson NM, Cummings DA, Fraser C, Cajka JC, Cooley PC, Burke DS: Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature* 2006 (doi:10.1038/nature04795): 1–5