

## ORIGINALARBEIT

# Erste klinische Erfahrungen mit der Neuen Influenza A (H1N1/09)

Ralf Winzer\*, Nicolas Kanig\*, Sophie Schneitler\*, Stefan Reuter, Björn Jensen, Irmela Müller-Stöver, Jun Oh, Ortwin Adams, Ertan Mayatepek, Hartmut Hengel, Heiko Schneitler, Dieter Häussinger

## ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund:** Aufgrund anhaltender Mensch-zu-Mensch-Übertragungen hat die Weltgesundheitsorganisation die Pandemiestufe 6 für die Neue Influenza A (H1N1/09) ausgerufen. Dies erfordert eine engmaschige Überwachung der Ausbreitung.

**Methoden:** Ab April 2009 wurden am Universitätsklinikum Düsseldorf Verdachtsfälle mit grippaler Symptomatik und deren Kontaktpersonen auf die Neue Influenza A untersucht.

**Ergebnisse:** Ab 20. Mai 2009 wurden die ersten positiv getesteten Patienten behandelt. Bis Mitte September wurden 3 372 Menschen mittels Polymerase-Kettenreaktion aus tiefem Nasenabstrich untersucht, wovon 450 Personen (13,3 %) positiv getestet wurden. 379 der 450 Infektionen (84,2 %) wurden im Ausland erworben. Die meisten Patienten stellten sich innerhalb der ersten drei Krankheitstage mit grippalen Symptomen vor. Eine Analyse der ersten 60 Patienten zeigte eine mediane Kerntemperatur bei der stationären Aufnahme von 37,8 °C und ein gering erhöhtes C-reaktives Protein. Alle Patienten wurden mit Oseltamivir behandelt. Die Mehrzahl der initial symptomatischen Patienten war nach 3 Tagen beschwerdefrei, die mediane Behandlungszeit betrug 5 Tage. Im Median dauerte es 4 Tage bis zum ersten negativen tiefen Nasenabstrich. Bislang ergab sich kein Nachweis einer Oseltamivir-Resistenz.

**Schlussfolgerung:** Bis Mitte September 2009, also noch vor Beginn der zweiten Welle in Deutschland, herrschte im untersuchten Kollektiv ein eher mildes Krankheitsgeschehen vor. Gegenwärtig mehren sich jedoch die Fälle der autochthon erworbenen Infektionen.

**Schlüsselwörter:** Influenza, Schweinegrippe, Epidemiologie, Diagnosestellung, Oseltamivir

**Zitierweise:** Dtsch Arztebl Int 2009; 106(47): 770–6  
**DOI:** 10.3238/arztebl.2009.0770

Universitätsklinikum Düsseldorf:  
 Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie: Dr. med. Winzer, Kanig, Schneitler, Priv.-Doz. Dr. med. Reuter, Dr. med. Jensen, Dr. med. Müller-Stöver, Prof. Dr. med. Häussinger  
 Klinik für Allgemeine Pädiatrie: Dr. med. Oh, Prof. Dr. med. Mayatepek  
 Institut für Virologie: Prof. Dr. med. Adams, Prof. Dr. med. Hengel

Gesundheitsamt Düsseldorf: Prof. Dr. med. Schneitler

\* Die Autoren haben zu gleichen Teilen zur Entstehung der Arbeit beigetragen.

Am 24. April 2009 meldete die Weltgesundheitsorganisation (WHO), dass sich in den USA sieben Patienten (fünf in Kalifornien und zwei in Texas) und drei Patienten in Mexiko mit einem neuen Influenza-Stamm, inzwischen als Neue Influenza A (H1N1/09) bezeichnet, infiziert hatten (1).

Molekularbiologische Untersuchungen zeigten, dass die Neue Influenza A (H1N1/09) folgende Gene besitzt: Erstens, zwei Gene entstammen der Vogelgrippe, die die eurasische Schweinepopulation 1979 infizierte. Zweitens, 3 Gene entsprechen der klassischen Influenza A (H1N1) aus der nordamerikanischen Schweinepopulation. Drittens, 2 Gene stellen eine dreifache Reassortante (Neukombination verschiedener im Genpool vorkommender Gensegmente) aus der nordamerikanischen Schweinepopulation dar und viertens, 1 Gen ist homolog zur humanen Influenza A, die den Menschen 1968 mit der Vogelgrippe erreicht hatte (2).

Somit findet man von den beiden saisonalen Influenzastämmen (H1N1 und H3N2) in dem neuen Virus (Neue Influenza A [H1N1/09]) nur noch ein Gensegment (PB1), das 1968 aus dem Vogelreich in das H3N2-Virus gelangte und seitdem zirkuliert. Alle anderen Gensegmente stammen aus Schweine-Influenzaviren eurasischer und nordamerikanischer Herkunft sowie aus Vogel-Influenzaviren der letzten Jahrzehnte.

Am 5. Mai 2009 waren bereits 1 124 Fälle weltweit gemeldet. Aufgrund der anhaltenden Mensch-zu-Mensch-Übertragung in mehreren Regionen der Welt rief am 11. Juni 2009 die WHO die Pandemiestufe 6 aus und erklärte so den Beginn einer Pandemie für die Neue Influenza A (H1N1/09) (3). Zu diesem Zeitpunkt waren weltweit inzwischen fast 30 000 erkrankte Personen und 144 Todesfälle aus 74 Ländern gemeldet worden. In Deutschland wurde das Virus bis zum 13. Juni 2009 bei über 160 Personen festgestellt, etwa die Hälfte dieser Fälle stammte aus Nordrhein-Westfalen.

In der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie sowie der Klinik für Allgemeine Pädiatrie der Universitätsklinik Düsseldorf untersuchten die Ärzte Verdachtsfälle bezüglich der Neuen Influenza A (H1N1/09). Die Autoren berichten hier von den Erfahrungen mit diesem neuen Grippevirus während der ersten Grippewelle im Sommer 2009.

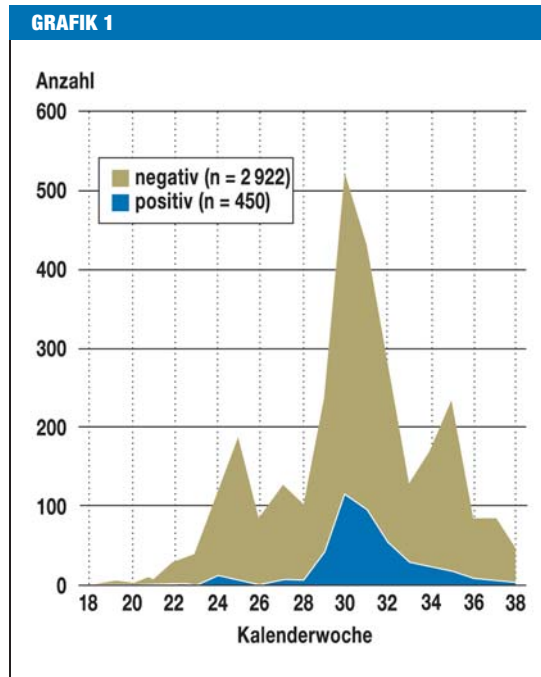
**Methode**

Ab Ende April 2009 (18. Kalenderwoche) wurde mit der Testung auf die Neue Influenza A (H1N1/09) begonnen. Untersucht wurden Patienten mit grippaler Symptomatik oder Kontaktpersonen von an der Neuen Influenza A (H1N1/09) erkrankten Personen, die vom Gesundheitsamt Düsseldorf, unter anderem im Rahmen der Flughafenkontrollen des Düsseldorfer Flughafens, von niedergelassenen Kollegen und anderen Krankenhäusern vorgestellt wurden; ein Teil der Patienten kam aus Eigeninitiative.

Alle Patienten wurden in eigenen Räumlichkeiten abgesondert von der Notaufnahme unter Schutzvorkehrungen für das medizinische Personal, entsprechend dem Beschluss 609 des Ausschusses für Biologische Arbeitsstoffe, klinisch untersucht. Hierzu gehörten Einwegkittel, Schutzhandschuhe, eine dicht anliegende Atemschutzmaske (FFP-2) und gegebenenfalls eine Schutzbrille.

Anfänglich wurden unterschiedliche Probenmaterialien aus Nasenabstrichen, Rachenpülwasser und Rachenabstrichen parallel mit der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und einem Influenza-Schnelltest untersucht. Die Sensitivität des verwendeten Schnelltests wird für Influenza A mit 94 % bei einer Spezifität von 90 % angegeben (4). Die PCR-Untersuchungen erfolgten nach dem vom Robert Koch-Institut empfohlenen Verfahren (5), dessen Sensitivität mit 384 RNA-Kopien/mL (95%-Konfidenzintervall: 273–876 RNA-Kopien/mL) bei einer Spezifität von 100 % angegeben wird (6). Am 20. Mai 2009 wurde erstmalig eine dreiköpfige Familie nach der Rückkehr aus den USA mithilfe der PCR positiv auf die Neue Influenza A (H1N1/09) getestet, der Influenza-Schnelltest fiel negativ aus. Aufgrund wiederholter Erfahrungen mit falsch negativen Ergebnissen des Influenza-Schnelltests bei einer bestehenden H1N1-Infektion wurde in den weiteren Untersuchungen auf die Durchführung dieses Verfahrens verzichtet. Der sicherste Virusnachweis ergab sich nach Erfahrung der Autoren aus tiefen Nasenabstrichen.

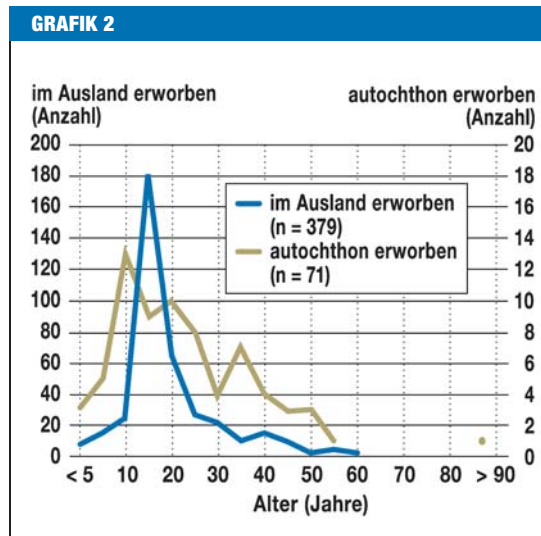
Zu Beginn der Infektionswelle wurden zunächst alle positiv getesteten Patienten aufgrund der zu diesem Zeitpunkt fehlenden klinischen Erfahrung und wegen entsprechender Vorgaben der Gesundheitsbehörden stationär unter Quarantäne gestellt (n = 60). Dies ist eine Strategie, die zu Beginn einer ersten Erkrankungswelle zur Verzögerung der Krankheitsausbreitung sinnvoll ist (7). All diese Patienten wurden bis zum Erhalt eines negativen Nasenabstriches mit Oseltamivir leitliniengemäß behandelt. Für Kinder unter einem Jahr ist Oseltamivir nicht zugelassen. Da Säuglinge jedoch in besonders hohem Maße gefährdet sind, wurden aktuell Empfehlungen seitens der WHO zum Einsatz von Oseltamivir publiziert (8). Unter besonders sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiken kann nach Aufklärung und mit Einverständnis der Eltern somit auch bei Säuglingen im Pandemiefall eine antivirale Therapie mit Oseltamivir bei nachgewiesener H1N1-Infektion erfolgen.



Übersicht über durchgeführte Untersuchungen bezüglich der Neuen Influenza A (H1N1/09) pro Kalenderwoche

Im weiteren Verlauf wurden bei stark ansteigenden Fallzahlen nur noch die klinisch schwer Erkrankten stationär aufgenommen, bei denen eine häusliche Quarantäne medizinisch nicht verantwortlich erschien.

Am 24. August 2009 (ab der 35. Kalenderwoche) wurden die Verdachtskriterien für eine Neue Influenza A (H1N1/09) geändert: Erst bei erhöhter Temperatur (> 38,0 °C) und Husten konnte bei anderweitig nicht hinreichend erklärter Symptomatik der Verdacht auf eine Infektion mit der Neuen Influenza gestellt werden (9). Aus diesem Grund erfolgte eine Auswertung der klinischen Symptome nur bis zu die-



Altersverteilung der positiv auf die Neue Influenza A (H1N1) getesteten Patienten, die sich wahrscheinlich im Ausland (n = 379) oder in Deutschland (autochthon) infiziert hatten (n = 63)

**TABELLE**

Charakteristika der positiv auf die Neue Influenza A (H1N1/09) getesteten Patienten in Abhängigkeit vom Infektionsort, Stand: 20. 9. 2009

	Gesamt	Nordamerika	Deutschland	Japanische Gemeinde Düsseldorf	England	Spanien	Andere
Anzahl	450	25	63	8	18	310	26
Frauen	216	11	27	4	5	145	16
Männer	234	14	23	4	13	165	10
Alter (Median) (Jahre)	19,0	31,0	25,0	13,4	17,1	18,6	21,7
Minimum	0,7	1,7	0,7	8,5	11,1	1,0	14,3
Maximum	89,4	61,1	89,4	15,2	62,5	58,8	57,9
Alter weiblich (Median) (Jahre)	18,7	29,1	37,4	11,5	17,3	18,2	20,6
Minimum	0,7	1,7	0,7	8,5	13,1	2,0	15,3
Maximum	61,1	61,1	52,6	15,2	32,6	58,8	57,9
Alter männlich (Median) (Jahre)	19,2	31,0	23,5	13,7	16,8	19,1	20,8
Minimum	1,0	18,1	7,1	10,7	11,1	1,0	14,3
Maximum	89,4	55,9	89,4	14,6	62,5	49,0	53,5

sem Zeitpunkt (n = 411), und es wurden auch weniger Patienten auf die Neue Influenza A (H1N1/09) getestet.

**Ergebnisse**

In *Grafik 1* ist die Anzahl der positiven und negativen Proben pro Kalenderwoche auf die Neue Influenza A (H1N1/09) dargestellt. Deutlich erkennbar ist die starke Zunahme der positiv getesteten Proben ab Kalenderwoche 29 mit Höhepunkt in der 31. Kalenderwoche. Bis zur Kalenderwoche 38 einschließlich wurden 3 372 Untersuchungen durchgeführt, wovon 450 Personen positiv auf die Neue Influenza A (H1N1/09) getestet wurden. Außer dem Nachweis der Neuen Influenza A (H1N1/09) gelang im Rahmen der Untersuchungen bei 4 Patienten der Nachweis einer Infektion mit Influenza A (H3N2) und bei 2 Patienten einer saisonalen Influenza A (H1N1). Aufgrund anamnestischer Angaben wurde bei 3 untersuchten Personen nach entsprechendem Einverständnis auch ein HIV-Test durchgeführt, der in allen 3 Fällen zur Erstdiagnose einer HIV-Infektion führte.

In der *eGrafik 1* ist das Alter der positiv getesteten Personen sowie das Land der Ansteckung über den Zeitverlauf aufgetragen. Deutlich zu erkennen ist, dass es sich in den ersten Wochen fast ausschließlich um Geschäftsreisende und Reiserückkehrer aus Nordamerika (n = 25) gehandelt hat. In der Kalenderwoche 24 konnte ein Ausbruch der Erkrankung bei Mitgliedern der japanischen Gemeinde in Düsseldorf verzeichnet werden. Die Erkrankung wurde im Rahmen einer Klassenfahrt auf Schüler der Internationalen Schule Düsseldorf übertragen, insgesamt hatten sich nach Angaben des Düsseldorfer Gesund-

heitsamtes circa 80 Mitglieder der japanischen Gemeinde Düsseldorfs infiziert. Innerhalb der japanischen Gemeinde konnte der Ausbruch rasch und erfolgreich kontrolliert werden. Aufgrund der eingeleiteten Quarantänemaßnahmen wurden ab der Kalenderwoche 26 keine weiteren Fälle mehr diagnostiziert, bei denen ein Kontakt zu diesem Ausbruch nachgewiesen werden konnte.

Im weiteren Verlauf kam es neben sporadischen Infektionen von Reiserückkehrern aus England (n = 18) und vereinzelt importierten Infektionen (n = 26) aus anderen Ländern (Bulgarien: n = 9, Griechenland: n = 3, Italien: n = 3, Malta: n = 2, Ägypten: n = 1, Brasilien: n = 1, Dänemark: n = 1, Korsika: n = 1, Mexiko: n = 1, Niederlande: n = 3; Singapur: n = 1) auch zu 63 autochthon erworbenen Infektionen. Dabei war in der Mehrzahl der autochthon, das heißt innerhalb von Deutschland, erworbenen Infektionen ein Kontakt zu bereits für die Neue Influenza A (H1N1/09) positiv getesteten Personen zu eruieren.

Bei der bisher größten Gruppe Infizierter handelte es sich um Reiserückkehrer aus Spanien (n = 310), größtenteils Jugendliche, wobei die meisten Fälle in der ersten Ferienhälfte (Kalenderwoche 28 bis 30) der nordrhein-westfälischen Sommerschulferien (2. Juli bis 14. August 2009) diagnostiziert wurden (*eGrafik 2*). Dies spiegelt sich auch in der Altersverteilung der Erkrankten wider. Wie in *Grafik 2* und *eGrafik 3* dargestellt, gibt es einen Erkrankungsgipfel bei den 15- bis 25-Jährigen, wobei wahrscheinlich der Reisestil und die altersspezifischen Verhaltensweisen eine entscheidende Rolle für die effektive Ausbreitung der Neuen Influenza (H1N1/09) in dieser Gruppe spielen dürften. Bei den autochthon

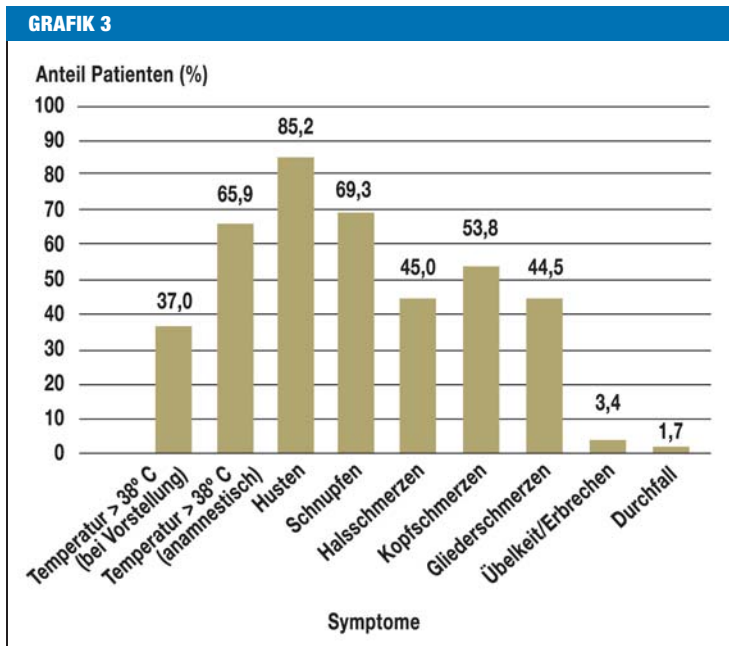
erworbenen Infektionen zeigte sich eine größere Altersspannweite. Nur zwei Säuglinge (8 und 12 Monate alt) wurden positiv auf die Neue Influenza getestet; eine Therapie mit Oseltamivir wurde mit den Eltern diskutiert. Ob diese Kinder mit Oseltamivir behandelt wurden, ist nicht bekannt. Die Tabelle stellt die Altersverteilung der positiv getesteten Patienten unter Berücksichtigung des Landes beziehungsweise Reiselandes der Infektion dar.

Die *Grafik 3* gibt einen Überblick über die von den positiv auf die Neue Influenza A (H1N1/09) getesteten Personen geäußerten Symptome bei Vorstellung in der Klinik der Autoren. Ausgewertet wurden die Patientendaten bis einschließlich 34. Kalenderwoche (n = 411), weil sich am 24. August 2009 die Verdachtskriterien einer Neuen Influenza A (H1N1/09) änderten. Erst bei einer erhöhten Temperatur (> 38,0 °C) und Husten konnte bei anderweitig nicht hinreichend erklärter Symptomatik der Verdacht auf eine Infektion mit der Neuen Influenza gestellt werden (9). Während ein Teil der Patienten das Vollbild nahezu aller genannten Symptome zeigte, gab es auch Patienten mit nur milden, rasch abklingenden Krankheitssymptomen. Nur etwa ein Drittel der Patienten wies bei Vorstellung eine Temperatur von > 38,0 °C auf, etwa zwei Drittel gaben zumindest anamnestisch Fieber an. Die meisten Patienten, also auch die pädiatrischen, stellten sich innerhalb der ersten drei Krankheitstage vor (*Grafik 4*).

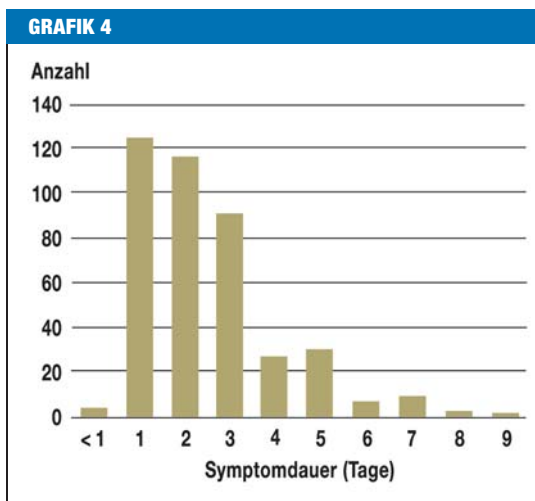
Zu Beginn der Erkrankungswelle wurden alle positiv auf die Neue Influenza A (H1N1/09) getesteten Personen stationär unter Quarantäne gestellt. Dies erfolgte aufgrund entsprechender Vorgaben der Gesundheitsbehörden mit dem Ziel durch strenges Containment die Ausbreitung der, zu diesem Zeitpunkt in ihrer Schwere nicht abzuschätzenden, Erkrankung zu minimieren (7).

Im weiteren Verlauf wurden bei stark ansteigenden Fallzahlen nur noch die klinisch schwer Erkrankten stationär aufgenommen, bei denen eine häusliche Quarantäne medizinisch nicht verantwortbar erschien, darunter zwei Patienten mit einer zusätzlichen Mykoplasmen-Pneumonie. Da detaillierte klinische Daten nur für die stationär überwachten Patienten vorliegen und im weiteren Verlauf eine statistische Verzerrung hin zu schwerer Erkrankten die Folge gewesen wäre, wurde die Auswertung der Laborparameter auf die ersten 60 an der Neuen Influenza A (H1N1/09) erkrankten Patienten beschränkt, die unabhängig vom Schweregrad ihrer Erkrankung stationär überwacht wurden.

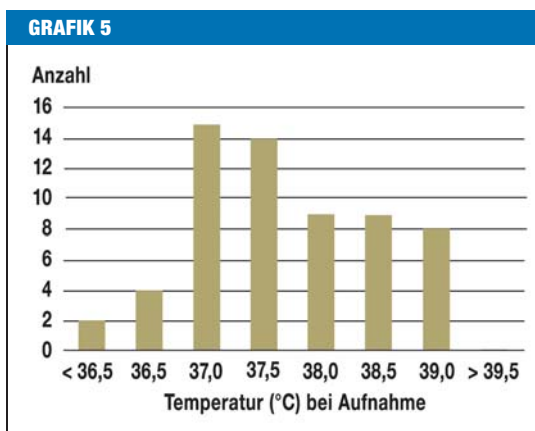
Die klinische Symptomatik umfasste bei den meisten Patienten Fieber, Muskel-, Glieder- und Kopfschmerzen sowie respiratorische Symptome wie Husten, Schnupfen und Halsschmerzen. Die mediane Kerntemperatur bei der stationären Aufnahme betrug 37,8 °C (Spannweite: 36,4 bis 39,4 °C). Das C-reaktive Protein (CRP) war in der Regel nur gering erhöht (Median: 1,0 mg/dL; Spannweite: < 0,3 bis 23,9 mg/dL). Der Normwert von CRP beträgt < 0,5 mg/dL.



Klinische Symptome der bei Vorstellung der positiv auf die Neue Influenza A (H1N1/09) getesteten Patienten (n = 411)

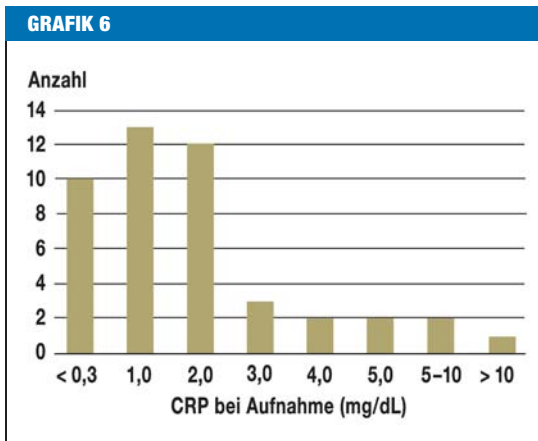


Anamnestische Angaben bei Vorstellung über die bislang bestehende Symptombdauer, beispielsweise Fieber, Kopf-, Hals- und Gliederschmerzen



Körpertemperatur bei Aufnahme der ersten 60 positiv auf die Neue Influenza A (H1N1/09) getesteten Patienten

C-reaktives Protein bei Aufnahme (Normwert < 0,5 mg/dL), Daten der ersten 60 positiv getesteten Patienten



Die Messwerte für Leukozyten lagen im unteren Normbereich (Median:  $5,8 \times 1\,000/\mu\text{L}$ ; Spannweite: 2,7 bis  $19,6 \times 1\,000/\mu\text{L}$ ). Patienten mit deutlich erhöhtem CRP und einer Leukozytose wiesen in der Regel einen zusätzlichen bakteriellen Infektfokus, zum Beispiel einen Harnwegsinfekt, oder eine eitrige Tonsillitis auf (Grafiken 5–7). Alle Patienten wurden mit Oseltamivir behandelt. Die Mehrzahl der initial symptomatischen Patienten war nach 3 Tagen beschwerdefrei. Die mediane Behandlungszeit mit Oseltamivir betrug 5 Tage. Die meisten Patienten wiesen leichte Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen und gastrointestinale Beschwerden mit Übelkeit und Erbrechen auf, die durch eine symptomatische Therapie gut beherrschbar waren. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Im Median dauerte es 4 Tage bis zum ersten PCR-negativen tiefen Nasenabstrich (Spannweite 1 bis 10 Tage). Bislang ergab sich kein Nachweis einer Oseltamivir-Resistenz.

**Diskussion**

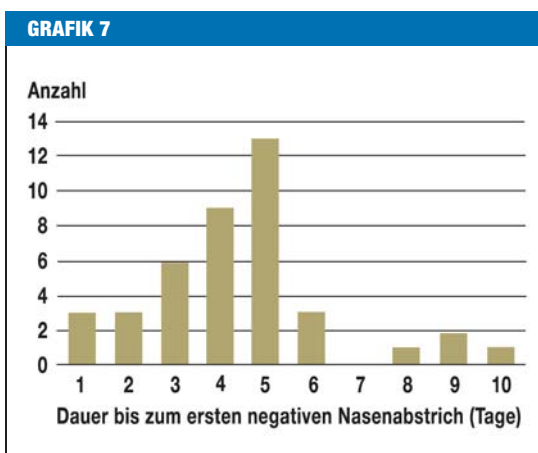
Die hier dargestellten klinischen Daten deuten darauf hin, dass es sich bei der Infektion mit der Neuen Influenza A (H1N1/09) bis Mitte September 2009

um ein eher mildes Krankheitsgeschehen handelte, das vorwiegend im Ausland akquiriert wurde. Diese Beobachtung gilt auch für die erkrankten Kinder. Die Erfahrungen der Autoren mit der Neuen Influenza A (H1N1/09) sind vergleichbar mit den bislang veröffentlichten Daten aus anderen Ländern (10–17, e1–e3). Es mehren sich jedoch die Fälle der autochthon erworbenen Infektionen, welche einen höheren Altersdurchschnitt aufweisen. Bei einem weiteren Anstieg der Erkrankungszahlen ist mit hoher Wahrscheinlichkeit ebenso wie in anderen europäischen Ländern auch in Deutschland mit schweren Verläufen und auch Todesfällen zu rechnen (18). Bis zum 1. November 2009 wurden in Deutschland sechs Todesfälle bei Patienten als ursächlich mit der Neuen Influenza A (H1N1/09) in Verbindung gebracht (19–24). Bis zum 10. November starben hieran neun Personen.

Die Behandlung der Neuen Influenza A (H1N1/09) mit Oseltamivir ist relativ gut verträglich, zeigt jedoch, wie in einer Untersuchung an Schulkindern in England bestätigt, Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden inklusive Übelkeit und Erbrechen sowie Konzentrationsstörungen (25). Im Median dauerte es in der vorliegenden Untersuchung vier Tage bis zum ersten negativen Nasenabstrich. Die auf der diesjährigen Inter-science Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) vorgestellten Daten (Präsentationen K-1918a und V-1269c) zeigten, dass 8 von 100 untersuchten Patienten noch eine Woche nach Krankheitsbeginn PCR- und kulturpositiv auf die Neue Influenza A (H1N1/09) waren. In unserem Kollektiv ergab sich bislang kein Nachweis einer Oseltamivir-Resistenz. Weltweit sind bislang 28 Fälle von Oseltamivir-Resistenz bekannt (e4). Aufgrund der seuchenhygienischen Maßnahmen ist es gelungen, die erste Welle der Infektionen mit der Neuen Influenza A (H1N1/09) zu überstehen. In Deutschland gab es nach Angaben des Robert Koch-Instituts (Stand: 25. 09. 2009) 20 068 Fälle der Neuen Influenza A (H1N1/09) bei 6 073 autochthon erworbenen Infektionen (e5). Untersuchungen der Südhalbkugel zeigen, dass die Neue Influenza A (H1N1/09) das vorherrschende Influenza-Virus vor saisonaler Influenza A (H1N1), saisonaler Influenza A (H2N3) und Influenza B ist (e6). Mit der Impfung gegen die Neue Influenza A (H1N1/09) wurde Ende Oktober 2009 bundesweit begonnen.

Zusammenfassend ist die Neue Influenza A (H1N1/09) bis Mitte September 2009 durch ein mildes Krankheitsbild charakterisiert. Die vorliegende Arbeit beschreibt den Beginn der Pandemie. Es ist zu erwarten, dass die Zahlen der autochthon erworbenen Infektionen und die der Todesfälle im weiteren Verlauf deutlich ansteigen werden. Aufgrund seuchenhygienischer Maßnahmen konnte die erste Welle der Pandemie gut überstanden werden. Bislang ergeben sich keine Hinweise auf die Entwicklung einer Oseltamivir-Resistenz in Deutschland.

Dauer bis zum ersten PCR-negativen Nasenabstrich, Daten der ersten 60 positiv getesteten Patienten



**KERNAUSSAGEN**

- Bei der Neuen Influenza A (H1N1/09) handelte es sich in der vorliegenden Studie bis Mitte September 2009 (Anfangsphase der Pandemie) um ein eher mildes Krankheitsgeschehen.
- Die Infektionen wurden in dieser Analyse vorwiegend im Ausland akquiriert.
- Die Zahl der autochthon erworbenen Infektionen nimmt stark zu.
- Bei einem weiteren Anstieg der Erkrankungszahlen ist in Deutschland mit hoher Wahrscheinlichkeit ebenso wie in anderen europäischen Ländern mit schweren Verläufen und weiteren Todesfällen zu rechnen.
- Bis zum 5. November ergaben sich in Deutschland keine Hinweise auf eine Oseltamivir-Resistenz.

**Interessenkonflikt**

Dr. Jensen ist im Advisory Board im Bereich HIV-Therapie der Firma Glaxo-SmithKline. Prof. Adams führt mit Unterstützung der Firma Roche eine Studie zur Prävalenz der HCV-Infektion durch. Prof. Häussinger erhält Unterstützung für Forschungs- und Fortbildungsprojekte durch die Firma Roche. Dr. Winzer, Kanig, Schneitler, PD Dr. Reuter, Dr. Müller-Stöver, Dr. Oh, Prof. Mayatepek, Prof. Hengel und Prof. Schneitler erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

**Manuskriptdaten**

eingereicht: 12. 10. 2009, revidierte Fassung angenommen: 3. 11. 2009

**LITERATUR**

1. World Health Organisation (WHO): Influenza-like illness in the United States and Mexico. [www.who.int/csr/don/2009\\_04\\_24/index.html](http://www.who.int/csr/don/2009_04_24/index.html) (last accessed on 1 August 2009).
2. Garten RJ, Davis CT, Russell CA, et al.: Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science* 2009; 325: 197–201.
3. World Health Organisation (WHO): DG Statement following the meeting of the emergency committee [www.who.int/csr/disease/swineflu/4th\\_meeting\\_1hr/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/4th_meeting_1hr/en/index.html) (last accessed on 1 August 2009).
4. Robert Koch Institut (RKI): Überblick über Influenza-Schnellteste zum Nachweis von Influenza A- und B-Viren, die in Deutschland erhältlich sind und im NRZ Influenza evaluiert wurden. [www.rki.de/clin\\_169/nn\\_200120/DE/Content/InfAZ/A/AviareInfluenza/Schnelltestabelle,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/Schnelltestabelle.pdf](http://www.rki.de/clin_169/nn_200120/DE/Content/InfAZ/A/AviareInfluenza/Schnelltestabelle,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/Schnelltestabelle.pdf) (last accessed on 5 August 2009).
5. Robert Koch Institut (RKI): TaqMan real-time PCR zur Detektion von porcinen Influenza A/H1N1-Viren. [www.rki.de/nn\\_200120/DE/Content/InfAZ/I/Influenza/IPV/Schweinegrippe\\_PCR,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/Schweinegrippe\\_PCR.pdf](http://www.rki.de/nn_200120/DE/Content/InfAZ/I/Influenza/IPV/Schweinegrippe_PCR,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/Schweinegrippe_PCR.pdf) (last accessed on 20 May 2009).
6. Panning M, Eickmann M, Landt O, et al.: Detection of influenza A(H1N1) virus by real-time RT-PCR. *Euro Surveill* 2009; 14: 19329. [www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19329](http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19329) (last accessed on 10 September 2009).
7. Robert Koch Institut (RKI): Modifikationsmöglichkeiten der Strategie zur Bekämpfung/Eindämmung der Neuen Influenza A/H1N1 in Deutschland in Abhängigkeit von der Entwicklung der Ausbreitung und der Schwere der Erkrankungen. *Epidemiologisches Bulletin* 27/2009. [www.rki.de/clin\\_162/nn\\_1378492/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2009/27\\_09,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/27\\_09.pdf](http://www.rki.de/clin_162/nn_1378492/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2009/27_09,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/27_09.pdf) (last accessed on 6 July 2009).

8. World Health Organization (WHO): WHO guidelines for pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses, status 20 August 2009. [www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1\\_use\\_antivirals\\_20090820/en/index.html](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_use_antivirals_20090820/en/index.html) (last accessed on 21 August 2009).
9. Robert Koch Institut (RKI): Hinweise für Ärzte zur Feststellung und Meldung des Krankheitsverdachts, der Erkrankung sowie des Todes an Neuer Influenza A/H1N1, status 24 August 2009 [www.rki.de/clin\\_091/nn\\_200120/DE/Content/InfAZ/I/Influenza/IPV/Schweinegrippe\\_HinweiseArzt,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/Schweinegrippe\\_HinweiseArzt.pdf](http://www.rki.de/clin_091/nn_200120/DE/Content/InfAZ/I/Influenza/IPV/Schweinegrippe_HinweiseArzt,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/Schweinegrippe_HinweiseArzt.pdf) (last accessed on 25 August 2009).
10. Hahné S, Donker T, Meijer A, et al.: Epidemiology and control of influenza A(H1N1)v in the Netherlands: the first 115 cases. *Euro Surveill* 2009; 14: 19267 [www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19267](http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19267) (last accessed on 15 September 2009).
11. Komiya N, Gu Y, Kamiya H, et al.: Clinical features of cases of influenza A (H1N1)v in Osaka prefecture, Japan, May 2009. *Euro Surveill* 2009; 14: 19272. [www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19272](http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19272) (last accessed on 15 September 2009).
12. Kelly H, Grant K: Interim analysis of pandemic influenza (H1N1) 2009 in Australia: surveillance trends, age of infection and effectiveness of seasonal vaccination. *Euro Surveill* 2009; 14: 19288. [www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19288](http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19288) (last accessed on 15 September 2009).
13. Ciblak MA, Albayrak N, Odabas Y, et al.: Cases of influenza A(H1N1)v reported in Turkey, May–July 2009. *Euro Surveill* 2009; 14: 19304. [www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19304](http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19304) (last accessed on 15 September 2009).
14. Baker MG, Wilson N, Huang QS, et al.: Pandemic influenza A(H1N1)v in New Zealand: the experience from April to August 2009. *Euro Surveill* 2009; 14: 19319. [www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19319](http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19319) (last accessed on 15 September 2009).
15. Rizzo C, Declich S, Bella A, et al.: Enhanced epidemiological surveillance of influenza A (H1N1)v in Italy. *Euro Surveill* 2009; 14: 19266. [www.eurosurveillance.org/mx2ViewArticle.aspx?ArticleId=19266](http://www.eurosurveillance.org/mx2ViewArticle.aspx?ArticleId=19266) (last accessed on 15 September 2009).
16. Munayco CV, Gómez J, Laguna-Torres VA, et al.: Epidemiological and transmissibility analysis of influenza A(H1N1)v in a southern hemisphere setting: Peru. *Euro Surveill* 2009; 14: 19299. [www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19299](http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19299) (last accessed on 15 September 2009).
17. Gianella A, Walter A, Revollo R, Loayza R, Vargas J, Roca Y: Epidemiological analysis of the influenza A(H1N1)v outbreak in Bolivia, May–August 2009. *Euro Surveill* 2009; 14: 19323. [www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19323](http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19323) (last accessed on 15 September 2009).
18. Vaillant L, La Roche G, Tarantola A, Barboza P, for the epidemic intelligence team at InVS: Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 influenza 2009. *Euro Surveill* 2009; 14: 19309. [www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19309](http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19309) (last accessed on 20 August 2009).
19. Universitätsklinikum Essen: Tod nach Schweinegrippe-Infektion? [www.uniklinikum-essen.de/index.php?id=detailanzeige&tx\\_ttnews\[tt\\_news\]=265&tx\\_ttnews\[backPid\]=264&cHash=a84c26a796](http://www.uniklinikum-essen.de/index.php?id=detailanzeige&tx_ttnews[tt_news]=265&tx_ttnews[backPid]=264&cHash=a84c26a796) (last accessed on 25 September 2009).
20. Universitätsklinikum Essen: H1N1-Virus für Tod verantwortlich [www.uniklinikum-essen.de/index.php?id=detailanzeige&tx\\_ttnews\[tt\\_news\]=267&tx\\_ttnews\[backPid\]=264&cHash=ad98e8af55](http://www.uniklinikum-essen.de/index.php?id=detailanzeige&tx_ttnews[tt_news]=267&tx_ttnews[backPid]=264&cHash=ad98e8af55) (last accessed on 8 October 2009).
21. Klinikum Schwabing: Fünfjähriger Junge in der Nacht auf Dienstag im Klinikum Schwabing an schwerer Lungenentzündung verstorben. [www.klinikum-muenchen.de/proconti/indexEx.php?PageID=P24682T12381917711](http://www.klinikum-muenchen.de/proconti/indexEx.php?PageID=P24682T12381917711) (last accessed on 24 October 2009).

22. Ministerium für Arbeit und Soziales Baden-Württemberg: Erster Todesfall im Zusammenhang mit der Neuen Grippe im Land. [www.sm.baden-wuerttemberg.de/de/Erster\\_Todesfall\\_im\\_Zusammenhang\\_mit\\_der\\_Neuen\\_Grippe\\_im\\_Land/217904.html?referer=82188&template=min\\_meldung\\_html&\\_min=\\_sm](http://www.sm.baden-wuerttemberg.de/de/Erster_Todesfall_im_Zusammenhang_mit_der_Neuen_Grippe_im_Land/217904.html?referer=82188&template=min_meldung_html&_min=_sm) (last accessed on 8 October 2009).
23. Robert Koch Institut (RKI): Situationseinschätzung in Deutschland (Stand: 02. 11. 2009) [www.rki.de/cln\\_162/nn\\_200120/DE/Content/InfAZ/InfInfluenza/IPV/Schweineinfluenza\\_\\_Situation.html](http://www.rki.de/cln_162/nn_200120/DE/Content/InfAZ/InfInfluenza/IPV/Schweineinfluenza__Situation.html) (last accessed on 2 November 2009).
24. Universitätsklinik Bonn: Patientin in Bonn an „Neuer Grippe“ verstorben 48-Jährige hatte keine bekannten Vorerkrankungen [www.ukb.uni-bonn.de/42256BC8002AF3E7/wwWebPagesByID/A1F3B00C8B00CA52C12576620045CEB5](http://www.ukb.uni-bonn.de/42256BC8002AF3E7/wwWebPagesByID/A1F3B00C8B00CA52C12576620045CEB5) (last accessed on 31 October 2009).
25. Wallensten A, Oliver I, Lewis D, Harrison S: Compliance and side effects of prophylactic oseltamivir treatment in a school in South West England. Euro Surveill 2009; 14: 19285. [www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19285](http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19285) (last accessed on 15 September 2009).

**Anschrift für die Verfasser**

Prof. Dr. med. Dieter Häussinger  
 Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie  
 Universitätsklinikum Düsseldorf  
 Moorenstraße 5  
 40225 Düsseldorf  
 E-Mail: [haeussin@uni-duesseldorf.de](mailto:haeussin@uni-duesseldorf.de)

**SUMMARY**

**Early Clinical Experiences With the New Influenza A (H1N1/09)**

**Background:** Because of ongoing person-to-person transmission of the disease, the World Health Organization has declared a phase 6 pandemic alert for the new type of influenza A (H1N1/09). This means that the spread of the disease must be closely monitored.

**Methods:** At the Düsseldorf University Hospital, patients with flu-like symptoms and their contacts have been tested for the new type of influenza A since April 2009.

**Results:** The first patients that tested positive for H1N1/09 were treated on 20 May 2009. By mid-September, 3372 persons underwent PCR testing of a sample obtained by deep nasal swabbing, and the results were positive in 450 (13.3%). 379 of these 450 infections, or 84.2%, had been contracted abroad. Most patients came to the hospital with flu-like symptoms within three days of becoming ill. An analysis of the first 60 patients revealed a median core temperature of 37.8°C and a mildly elevated C-reactive protein concentration. All patients were treated with oseltamivir. Most of the initially symptomatic patients were asymptomatic again within 3 days; the median duration of treatment was 5 days. The median time to the first negative deep nasal swab was 4 days. No oseltamivir resistance has been found to date in our patient collective.

**Conclusion:** The clinical manifestations of the new type of influenza were still mild in the patient population that we studied up to mid-September 2009. At that time, the second wave of the pandemic had not yet begun in Germany. At present, however, the number of cases acquired within the country is on the rise.

Key words: influenza, swine flu, epidemiology, diagnosis, oseltamivir

**Zitierweise: Dtsch Arztebl Int 2009; 106(47): 770–6  
 DOI: 10.3238/arztebl.2009.0770**

 Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:  
[www.aerzteblatt.de/lit4709](http://www.aerzteblatt.de/lit4709)

The English version of this article is available online:  
[www.aerzteblatt-international.de](http://www.aerzteblatt-international.de)

eGrafiken unter:  
[www.aerzteblatt.de/artikel09m770](http://www.aerzteblatt.de/artikel09m770)

# Erste klinische Erfahrungen mit der Neuen Influenza A (H1N1/09)

Ralf Winzer\*, Nicolas Kanig\*, Sophie Schneitler\*, Stefan Reuter, Björn Jensen, Irmela Müller-Stöver, Jun Oh, Ortwin Adams, Ertan Mayatepek, Hartmut Hengel, Heiko Schneitler, Dieter Häussinger

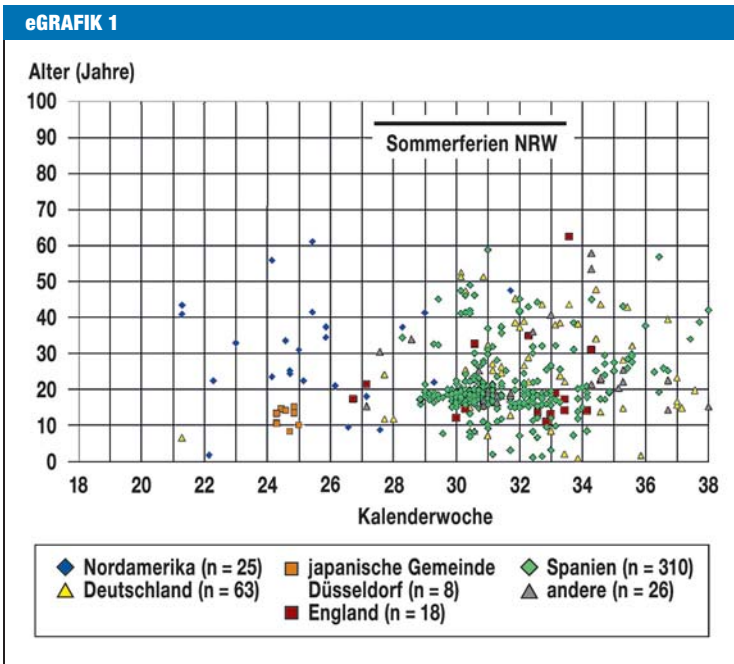
## LITERATUR

- e1. Louie JK, Acosta M, Winter K, et al.: Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection in California. *JAMA* 2009; 302: 1896–902.
- e2. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al.: Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009; 302: 1872–9.
- e3. Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, et al.: Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009; 302: 1880–7.
- e4. World Health Organisation (WHO): Pandemic (H1N1) 2009—update 66. /[www.who.int/csr/don/2009\\_09\\_18/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2009_09_18/en/index.html) (last accessed on 20 September 2009).
- e5. Robert Koch Institut (RKI): Situationseinschätzung zur Neuen Influenza. [www.rki.de/clin\\_091/nn\\_200120/DE/Content/InfAZ/Influenza/IPV/Schweineinfluenza\\_\\_Situation.html](http://www.rki.de/clin_091/nn_200120/DE/Content/InfAZ/Influenza/IPV/Schweineinfluenza__Situation.html) (last accessed on 28 August 2009).
- e6. World Health Organisation (WHO): Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2010 southern hemisphere influenza season [online], URL: [http://www.who.int/csr/disease/influenza/200909\\_Recommendation.pdf](http://www.who.int/csr/disease/influenza/200909_Recommendation.pdf) (last accessed on 25 September 2009).

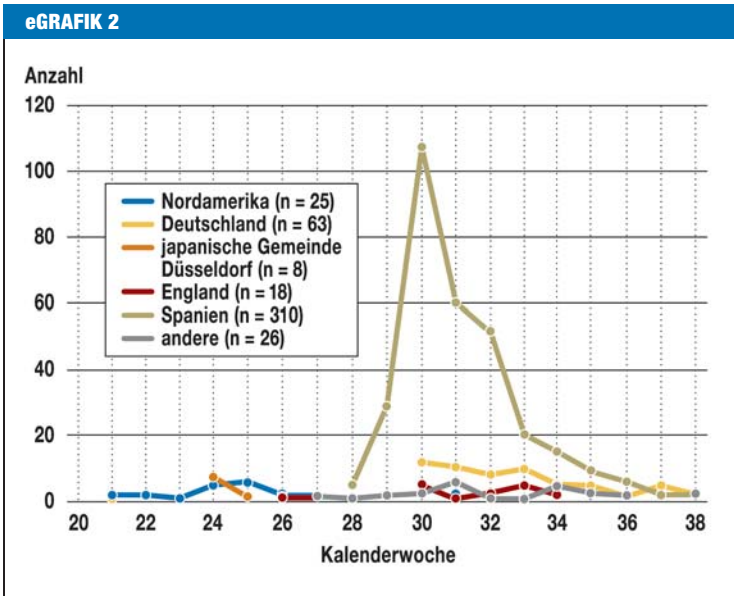
ORIGINALARBEIT

# Erste klinische Erfahrungen mit der Neuen Influenza A (H1N1/09)

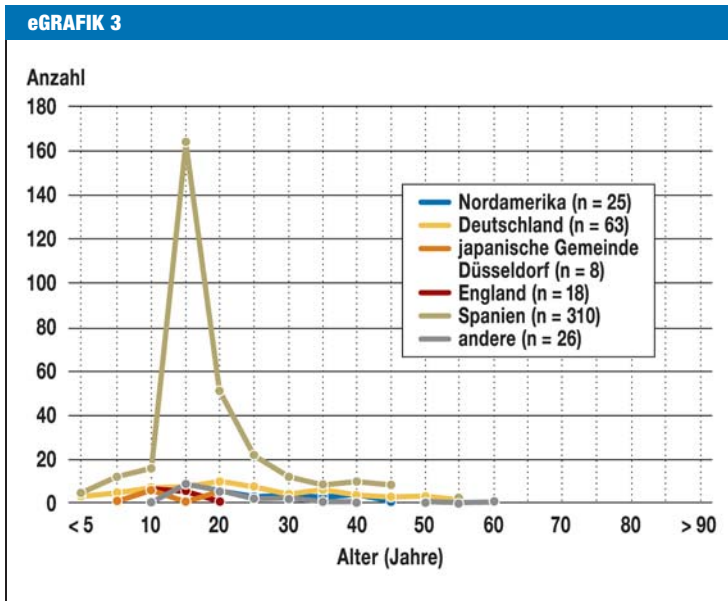
Ralf Winzer\*, Nicolas Kanig\*, Sophie Schneitler\*, Stefan Reuter, Björn Jensen, Irmela Müller-Stöver, Jun Oh, Ortwin Adams, Ertan Mayatepek, Hartmut Hengel, Heiko Schneitler, Dieter Häussinger



Epidemiologische Daten der positiv auf die Neue Influenza A (H1N1/09) getesteten Personen. Dargestellt ist das Alter der Personen bezogen auf das Datum der positiven Testung unter Berücksichtigung des Landes beziehungsweise Reiselandes, in dem die Infektion vermutlich akquiriert wurde.



Anzahl der positiv auf die Neue Influenza A (H1N1/09) getesteten Personen pro Kalenderwoche unter Berücksichtigung des Landes beziehungsweise Reiselandes, in dem die Infektion vermutlich akquiriert wurde



Gesamtübersicht der Altersverteilung der positiv auf die Neue Influenza A (H1N1) getesteten Patienten (n = 450) hinsichtlich des wahrscheinlichen Infektionsortes