

Influenza

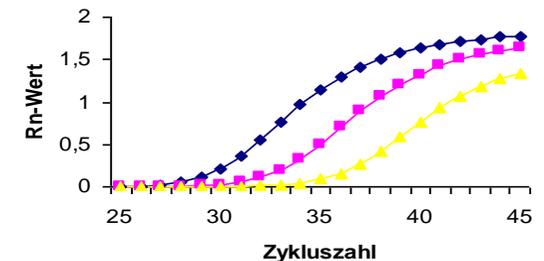
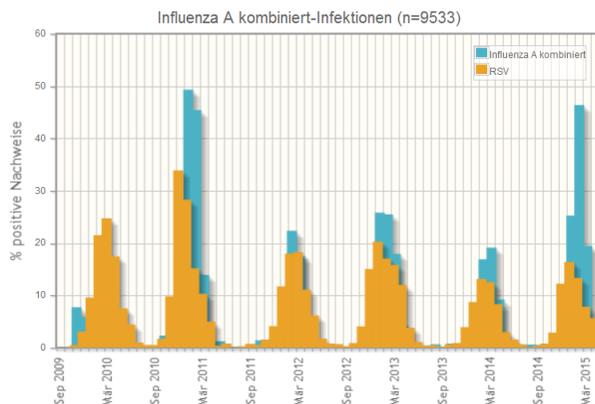
6. Hygienetag Köln

Was fliegt durch die Luft?

Prävention von Tröpfchen- und luftgetragenen Infektionen

28. Oktober 2015

*O. Adams, Institut für Virologie des Universitätsklinikums Düsseldorf,
Geb. 22.21, Universitätsstr. 1, 40225 Düsseldorf*

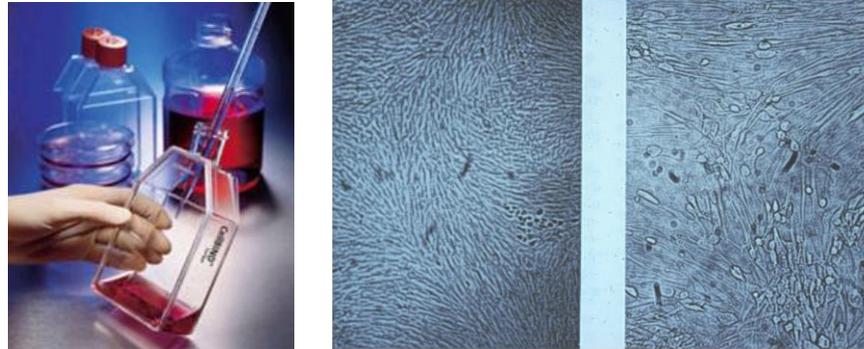


Virale Erkrankungen der Atemwege bei Erwachsenen (außer immunsupprimierten Patienten)

	banaler Schnupfen	Pharyngitis	Tracheobronchitis	Pneumonie
Rhinoviren	■			
Enteroviren	■			
Coronaviren (außer SARS, MERS)	■	■	■	
Adenoviren	■	■	■	
Parainfluenzaviren	■			
HMPV	■	■	■	
RSV	■	■	■	■
Influenza A,B	■	■	■	■

- **Virusnachweis: Methodik früher und heute**
- **Übertragungswege der Influenza**
- **Impfprophylaxe**
- **Medikamentöse Prophylaxe**

Konventionelle Diagnostik zum Influenzavirusnachweis

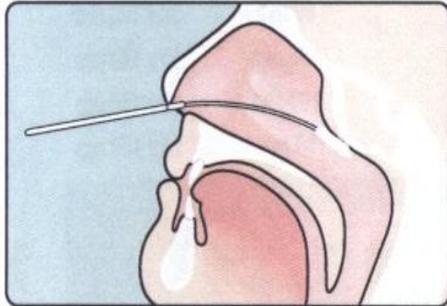


- **Virusanzucht**: früher "Goldstandard". Zeit- und arbeitsaufwändig.
Sensitivitätsproblem bei zu langem Probentransport
- **Koinfektionen** mit anderen Viren sind konventionell kaum zu erfassen.
- **Quantifizierungen** der vorhandenen Virusmengen im Untersuchungsmaterial sind nicht möglich.
- **Antigenteste**: weniger sensitiv, in den letzten Jahren verbessert
- **Serologische Diagnostik**: KBR obsolet. ELISA-Teste wenig aussagekräftig.
Neutralisationstest: aufwändig, nur für epidemiologische Fragestellungen geeignet

Molekulare Diagnostik der respiratorischen Infektionen

(Institut für Virologie und Institut für Medizinische Mikrobiologie – UKD)

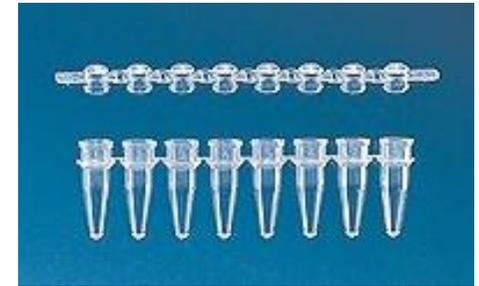
Probenentnahme



DNA/RNA-Extraktion



PCR-master-Mix ("ready to use")

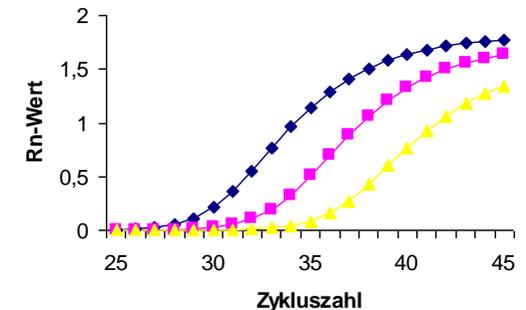


- **Influenza A, B**
- Parainfluenza 1,2,3
- RSV A, B; Adenovirus
- Human Metapneumovirus A,B
- Coronavirus 229E, OC43, NL63
- Rhinovirus, Enterovirus, Parecho
- Human Bocavirus
- (M. pneum., C.pneum., B. pert.)

Amplifikation:



Detektion:



Syndromorientierte Diagnostik von respiratorischen Viren

fast-track diagnostics®

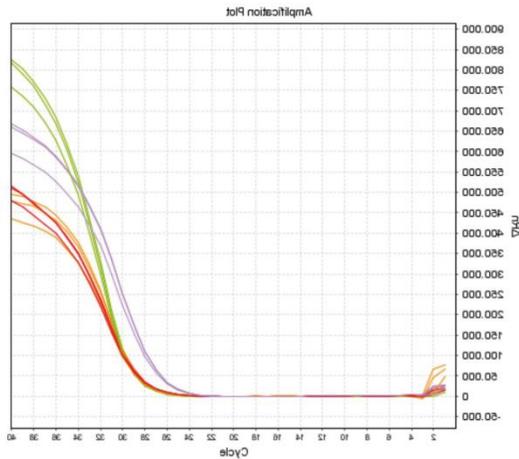
FTD Respiratory pathogens 21

Overview

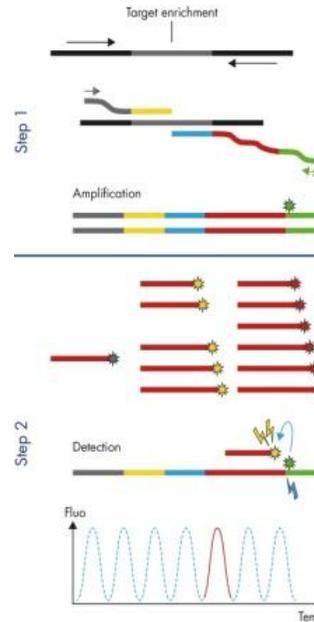
Five tube multiplex for detection of influenza A, influenza A (H1N1) swl, influenza B, rhinovirus, coronavirus NL63, 229E, OC43, HKU1, parainfluenza 1, 2, 3, 4, human metapneumovirus A/B, bocavirus, respiratory syncytial virus A/B, adenovirus, enterovirus, parechovirus, Mycoplasma pneumoniae and internal control.

Principle

Multiplex Real-Time PCR for detection of pathogen genes by TaqMan® technology.



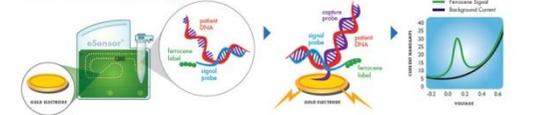
Qiagen RespiFast®



Genmark eSensor® Respiratory Viral Panel



Innovative Technology



1 The target DNA is mixed with the signal probe solution. If the applicable target DNA is present, hybridization to the signal probes occurs immediately.

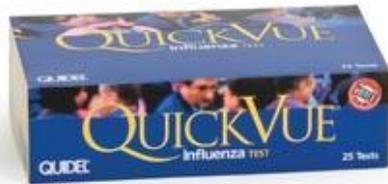
2 The solution is pumped through the cartridge's microfluidic chamber and the target DNA/signal probe complex completes the reaction with the pre-assembled capture probe.

3 Voltage is swept across each electrode and target DNA is analyzed by electrochemical detection.

Target
Viruses
Adenovirus
Bocavirus
Coronavirus 229E
Coronavirus HKU1
Coronavirus NL63
Coronavirus OC43
human metapneumovirus
Influenza A virus
Influenza B virus
Influenza A H1N1pdm09
Parainfluenza virus type 1
Parainfluenza virus type 2
Parainfluenza virus type 3
Parainfluenza virus type 4
Rhinovirus/ Enterovirus
respiratory syncytial virus A
respiratory syncytial virus type B
Bacteria
<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>

Point of care Testung von respiratorischen Viren

Sofia Influenza A und B
(Quidel®)



Antigen-Schnelltest
(ca. 10 min)

Sensitivität: 75 - >90%*

* Dunn JJ, JCM 2015, Vol 53: 1790

Influenza A & B
(Alere™)



Isotherme Amplifikation
(ca. 15 min)

Sensitivität: 90%**

** B. Schweiger, Influenza-Tagung Erfurt 2015

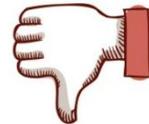
Molekulare Influenzavirusdiagnostik (PCR)

PROS



- Molekulare Influenzavirus-Diagnostik ist schnell und wenig störanfällig
- Es besteht die Möglichkeit zur Quantifizierung ("Viruslastbestimmungen")
- Syndromorientierte PCR-Influenzavirus-Diagnostik erfasst die Differentialdiagnosen mit
- Molekulare Influenzavirus-Diagnostik wird zunehmend automatisiert

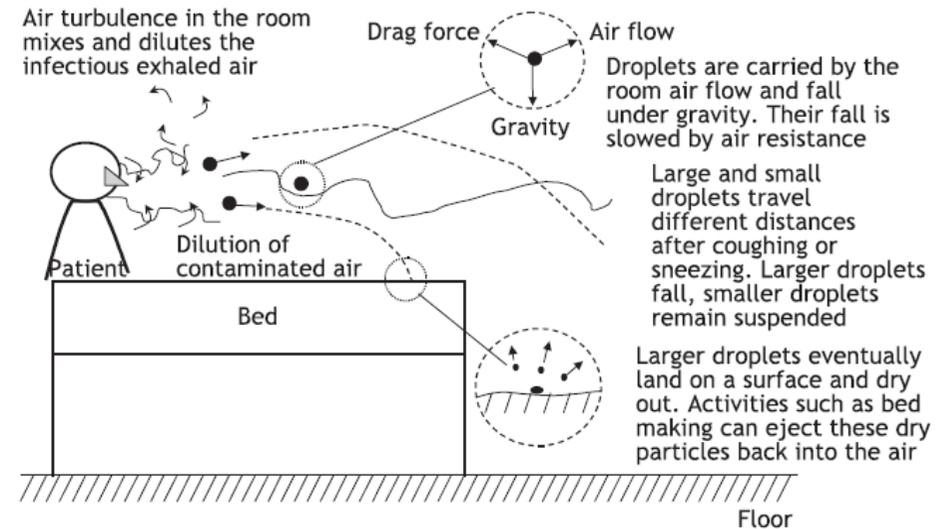
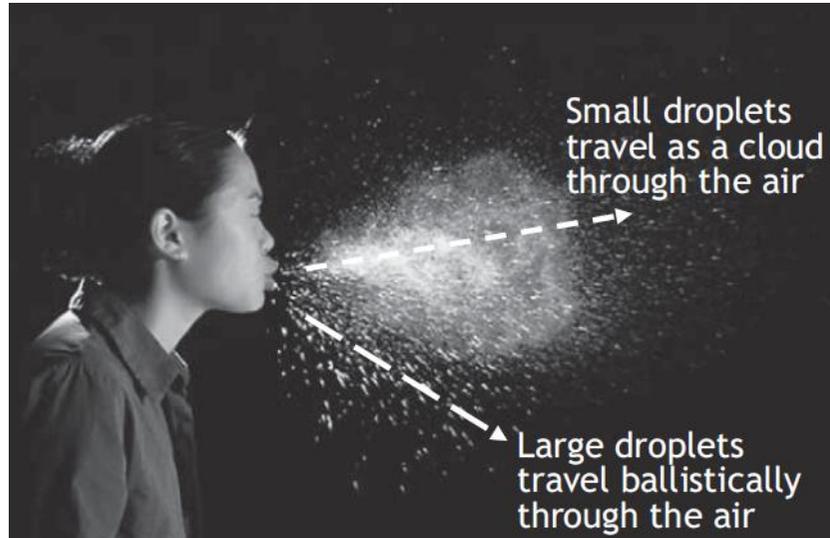
CONS



- Molekulare Diagnostik (noch) relativ teuer
- PCR weist Virusgenome bzw. Teile davon nach und **nicht** das replikationsfähige, infektiöse Virus!

- Virusnachweis: Methodik früher und heute
- **Übertragungswege der Influenza**
- **Impfprophylaxe**
- **Medikamentöse Prophylaxe**

Aerogene Übertragung von respiratorischen Viren



- Niesen verursacht bis zu 40.000 Tröpfchen (0.5 – 12µm Durchmesser)
- Husten verursacht bis zu 3.000 Tröpfchen
- 5 min Sprechen verursacht ca. 3.000 Tröpfchen
- Atmen erzeugt Tröpfchen, die bis zu 1 m zurücklegen können

Übertragungswege der Influenza

Influenzavirus – infizierter Patient

Luft-Übertragung
long-range aerosol
transmission



Tröpfchen-Übertragung
short-range airborne
infection



direkter Kontakt



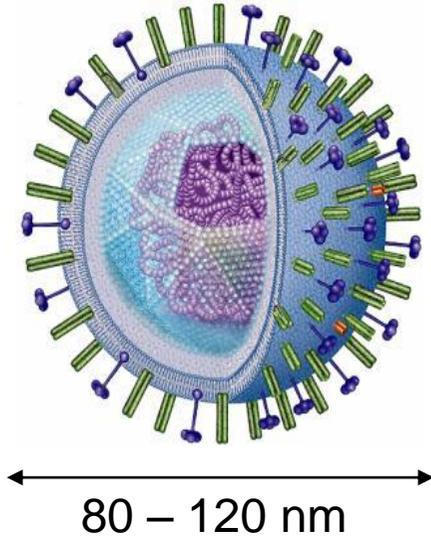
indirekter Kontakt



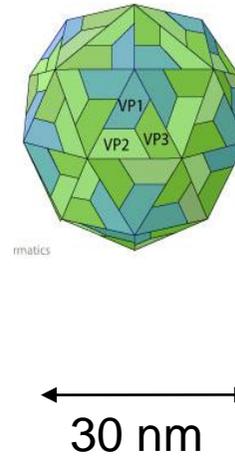
→ geringe Temperaturen und geringe Luftfeuchtigkeit begünstigen die Influenza-Übertragung

Influenza: Physikalische Stabilität des Virus

Influenzavirus: umhülltes RNA Virus



Rhinovirus: nicht umhülltes RNA Virus



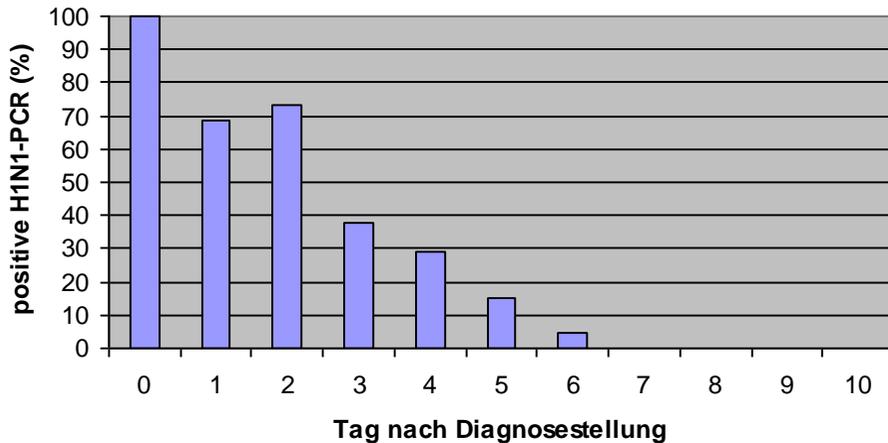
- Influenzaviruspartikel bleiben **24-48 h** auf **harten, nicht-porösen Oberflächen** infektiös
- Influenzaviruspartikel bleiben **< 8-12 h** auf **Kleidung, Papier und Tüchern** infektiös
- Influenzaviruspartikel bleiben **ca. 5 min** auf **Handoberflächen** infektiös

→ Influenzaviren sind umhüllte Viren. Die Hülle ist relativ leicht durch Detergenzien (Seife) zerstörbar!

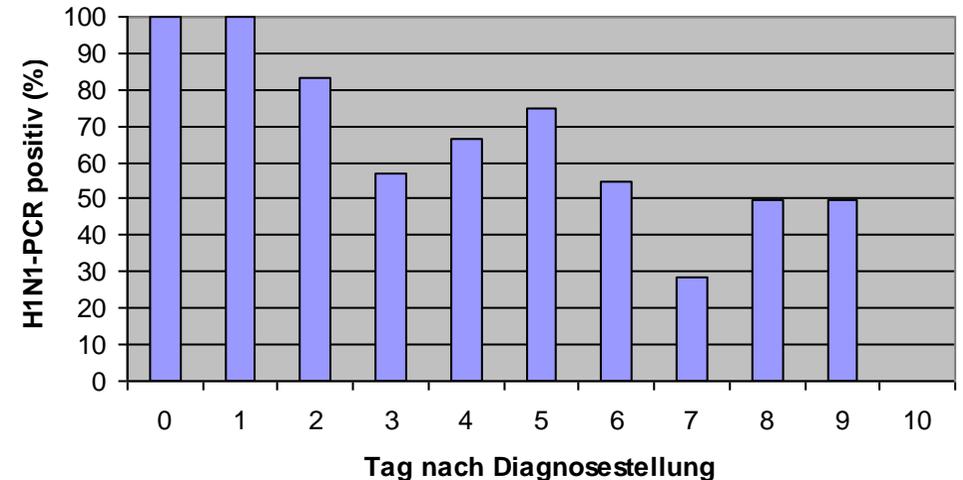
Ausscheidungsdauer „neue“ Influenza H1N1

Universitätsklinikum Düsseldorf (Mai – Juli 2009)

Nachweisrate H1N1 (Erwachsene ≥ 16 Jahre)
(n=81)



Nachweisrate H1N1 (Kinder 0-15 Jahre)(n=15)



Tag	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
n	81	19	37	45	55	39	22	15	8	3	1
positiv	81	13	27	17	16	6	1	0	0	0	0
	100	68	73	37	29	15	4,5	0,0	0,0	0,0	0,0

Tag	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
n	15	3	6	7	9	8	11	7	2	2	3
positiv	15	3	5	4	6	6	6	2	1	1	0
	100	100	83	57	66	75	54	28	50	50	0

beachte: fast alle Patienten haben Oseltamivir erhalten

→ Immunsupprimierte können Influenza und andere Viren über Wochen/Monate ausscheiden!

Influenza und RSV: Verhinderung nosokomialer Infektionen

Patienten:

- Standardhygiene einhalten
- Patienten und Besucher informieren
- bei V.a. respiratorischem Infekt: gezielte Diagnostik → Tröpfchenisolierung
- bei V.a. Ausbruch: Krankenhaushygiene informieren

Personal:

- Standardhygiene, Händedesinfektion
- Influenza-Impfung beim Betriebsarzt
- bei leichtem Infekt: Mundschutz tragen, Händedesinfektion intensivieren
- bei deutlichen Infektzeichen: nicht arbeiten gehen!

→ Die Ausscheidung von Influenzaviren beginnt meist ca. **1 Tag vor Beginn der Symptome** und hält **ca. 5 Tage** an. **Kinder** scheiden das Virus **bis zu 10 Tagen** aus.
Immunsupprimierte machmal über **Wochen/Monate!**

Influenza und physikalische Interventionen : Cochrane-Analyse

Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses (Review)

Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA, van Driel ML, Nair S, Jones MA, Thorning S, Conly JM



THE COCHRANE
COLLABORATION®

This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2011, Issue 7

<http://www.thecochranelibrary.com>

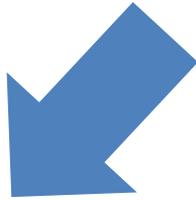
Authors' conclusions (selection):

- Surgical masks or N95 respirators were the most consistent and comprehensive supportive measures.
- **N95 respirators** were non-inferior to simple surgical masks but **more expensive, uncomfortable and irritating to skin**.
- Adding **virucidals or antiseptics** to normal handwashing to decrease respiratory disease transmission remains uncertain.



Influenza

Mysterien und Legenden



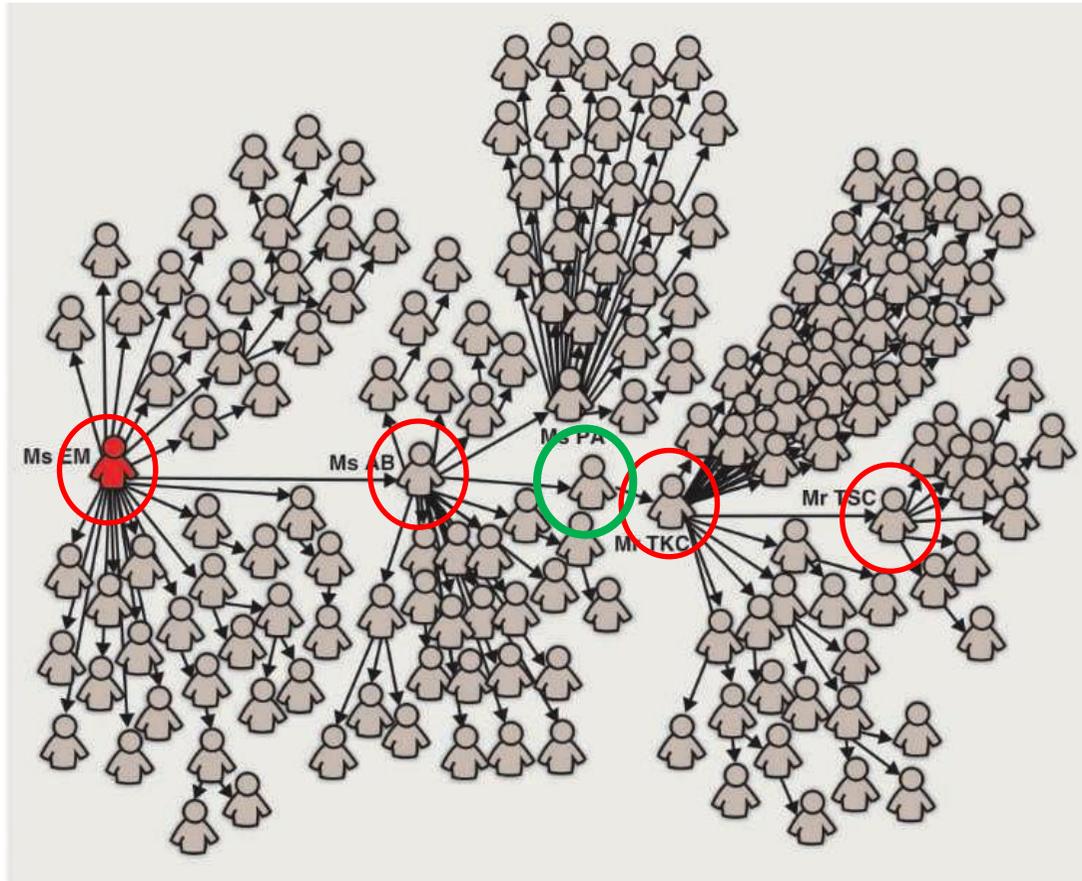
"Superspreader"



Masseninfektionen im Flugzeug

Respiratorische Viren: das Phänomen "Superspreaders"

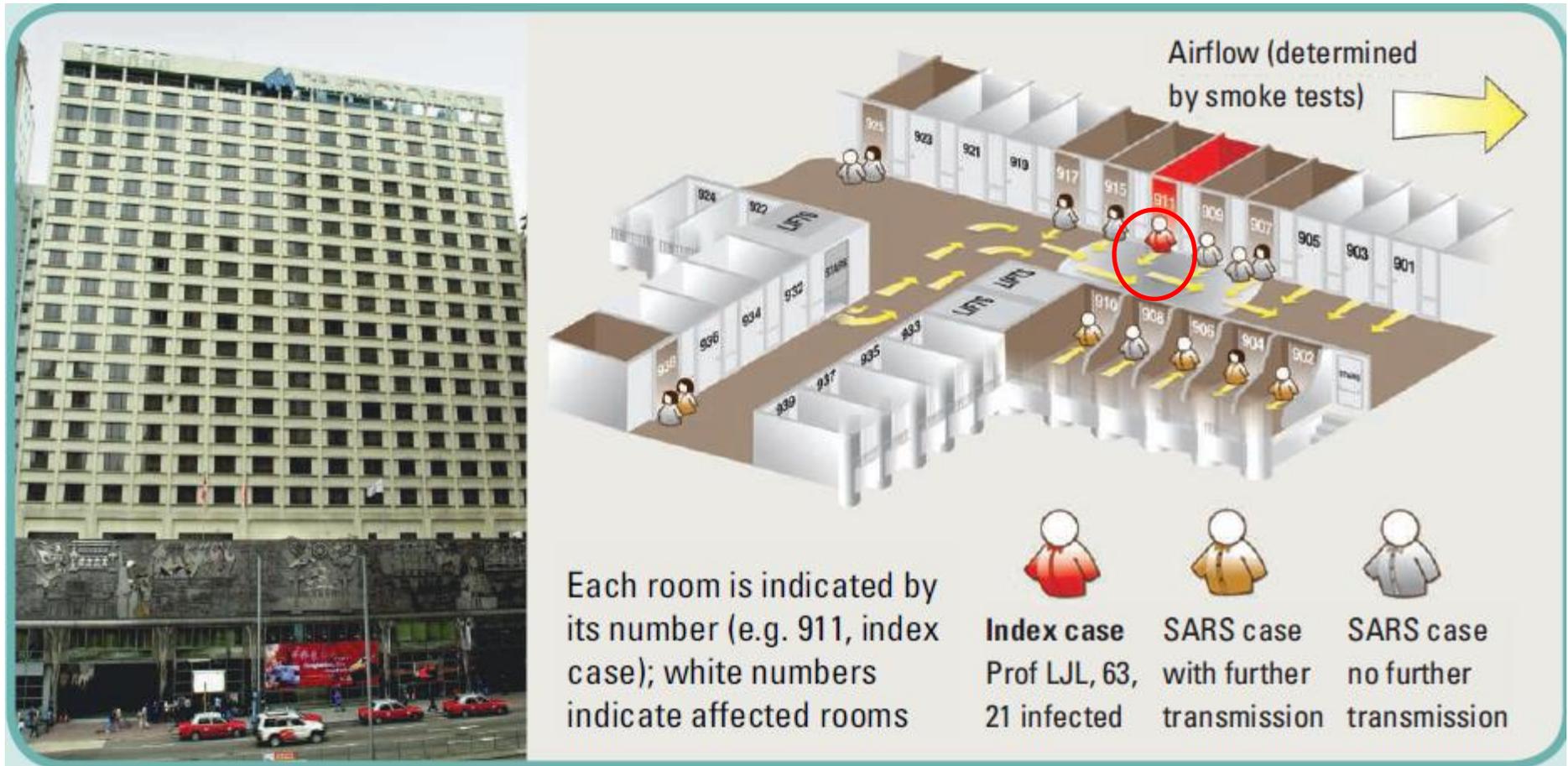
SARS-Ausbruch 2003 in Singapur: insgesamt **206** (wahrscheinliche) Fälle



→ 144 der 206 Fälle (69%) in Singapur konnten auf eine Kette von 5 Individuen zurückgeführt werden, darunter 4 "Superspreader"

Respiratorische Viren: das Phänomen "Superspreaders"

Hong Kong's Metropole Hotel, 21.2.2003



.... copious amounts of viral remnants on the **carpet** in front of room 911 but, curiously, not in the room itself.

Programm

- 10.00 Eröffnung**
Prof. Dr. Axel Goßmann
Ärztlicher Direktor Klinik Merheim
Kliniken der Stadt Köln gGmbH
- 10:10 – 10:40 Prävention von Tröpfchen- und luftgetragenen Infektionen**
Prof. Dr. Frauke Mattner
Chefärztin Institut für Hygiene
Kliniken der Stadt Köln gGmbH
- 10:40 – 11:10 Influenza**
Prof. Dr. Ortwin Adams (angefragt)
Oberarzt Institut für Virologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
- 11:10 – 11:40 Was kommt auf Flügeln?**
Dr. Sabine Messler
Oberärztin Institut für Hygiene
Kliniken der Stadt Köln gGmbH
- 11:40 – 12:10 Multiresistente Erreger (MRE): Was fliegt durch die Luft?**
Dr. Monika Malecki
Molekularbiologin
Kliniken der Stadt Köln gGmbH
- 12:10 – 12:40 Tuberkulose**
NN
- 12:40 MITTAGSPAUSE**
Imbiss und Industrieausstellung

Programm

- 13:40 – 14:10 Impfpräventable Infektionen bei Krankenhausmitarbeitern**
Dr. Walter Weilburg
Arbeitsmedizinischer Dienst
Kliniken der Stadt Köln gGmbH
- 14:10 – 14:40 Invasive Aspergillosen**
Prof. Dr. Frauke Mattner
Chefärztin Institut für Hygiene
Kliniken der Stadt Köln gGmbH
- 14:40 – 15:10 Neues und Altes zur VAP-Prävention aus Sicht der Hygienefachkraft**
Margit Frantzen/Jana Jagnow
Institut für Hygiene
Kliniken der Stadt Köln gGmbH
- 15:10 KAFFEPAUSE**
- 15:40 – 16:10 Was kommt mit dem Flugzeug?**
Daniel Peter
Institut für Hygiene
Kliniken der Stadt Köln gGmbH
- 16:10 – 16:40 Antibiotische Inhalative**
Doris Dieninghoff (angefragt)
Lungenklinik
Kliniken der Stadt Köln gGmbH
- 16:40 – 17:10 HYGPFLEG**
Daniel Peter
Institut für Hygiene
Kliniken der Stadt Köln gGmbH

Influenzavirus-Übertragung im Flugzeug

AMERICAN Journal of Epidemiology

Formerly AMERICAN JOURNAL OF HYGIENE

© 1979 by The Johns Hopkins University School of Hygiene and Public Health

VOL. 110

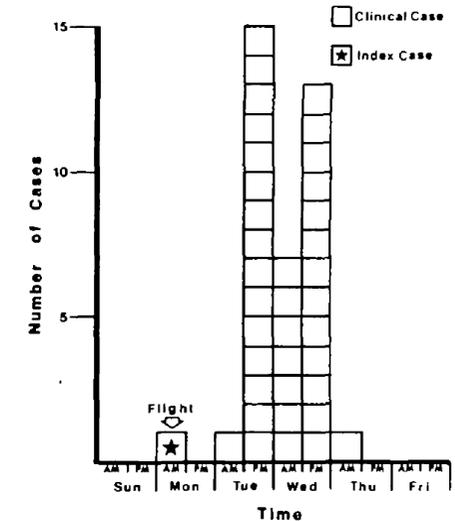
JULY, 1979

NO. 1

Original Contributions

AN OUTBREAK OF INFLUENZA ABOARD A COMMERCIAL AIRLINER

MICHAEL R. MOSER,¹ THOMAS R. BENDER,¹ HAROLD S. MARGOLIS,¹ GARY R. NOBLE,²
ALAN P. KENDAL² AND DONALD G. RITTER³



- März 1977: Boing 737 mit 54 Passagieren von Anchorage nach Kodiak
- Zwischenlandung in Homer, dort beim Start Probleme
- 4.5 h Wartezeit **ohne Klimaanlage**, die meisten Passagiere blieben an Bord
- in den nachfolgenden 72 h sind **37 Passagiere** an Influenza erkrankt
- in 8 Fällen Influenza A H3N2 (A/Texas/1/77) kultiviert, die anderen Diagnosen über Serologie und Klinik
- Indexfall: 21 jährige Frau, die 15 min nach Betreten des Flugzeugs in Homer akut erkrankte

→ Empfehlung heutzutage: bei Standzeiten > 30 min muss eine adäquate Luftzirkulation im Flugzeug gesichert sein

Übertragungen von respiratorische Viren im Flugzeug

- 20-facher Luftaustausch/h in der Kabine (Vergleich: ca. 12-fach in Büros, ca. 5-fach zu Hause)
- Rezirkulierte Luft (nicht in allen Flugzeugen eingesetzt!) wird gefiltert: HEPA-Filter, Porengröße von 0,3 μm , geschätzte Retention von Bakterien und Viren: 99,9%
- Luftfluss beschränkt sich normalerweise auf eine Sitzreihe, Fluss von oben nach unten
- Relative Luftfeuchtigkeit 10-20%

Resultate:

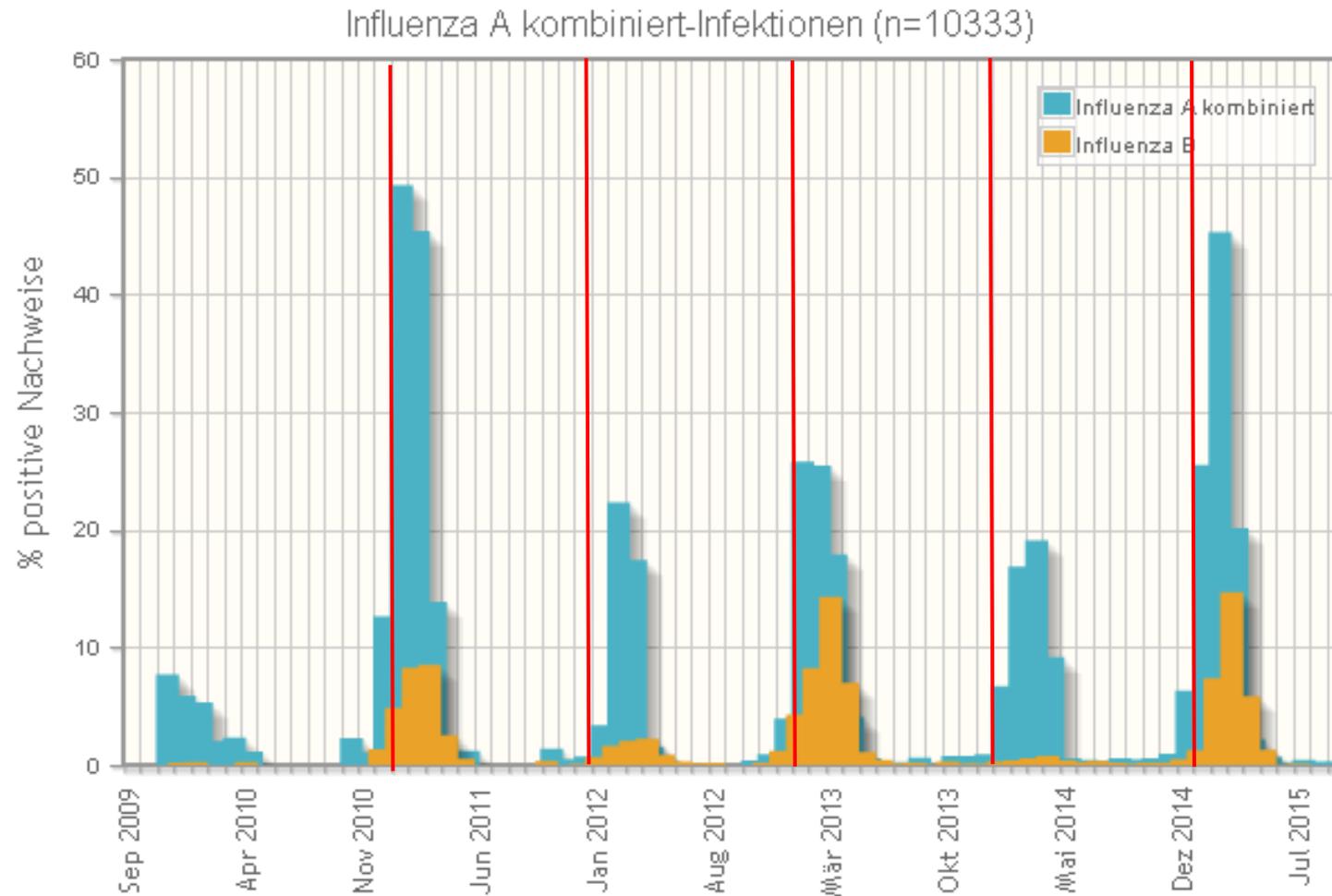
- Rezirkulation beeinflusst nicht das Risiko für respiratorische Infektionen
- Risiko erhöht für Patienten in naher Umgebung des Indexfalls, vor allem in den Reihen davor
- Flugzeugbesatzung hat erhöhte Rate an respiratorischen Infekten



- Virusnachweis: Methodik früher und heute
- Übertragungswege der Influenza
- **Impfprophylaxe**
- **Medikamentöse Prophylaxe**

Influenza A und B: Aktivität Nov 2009-September 2015

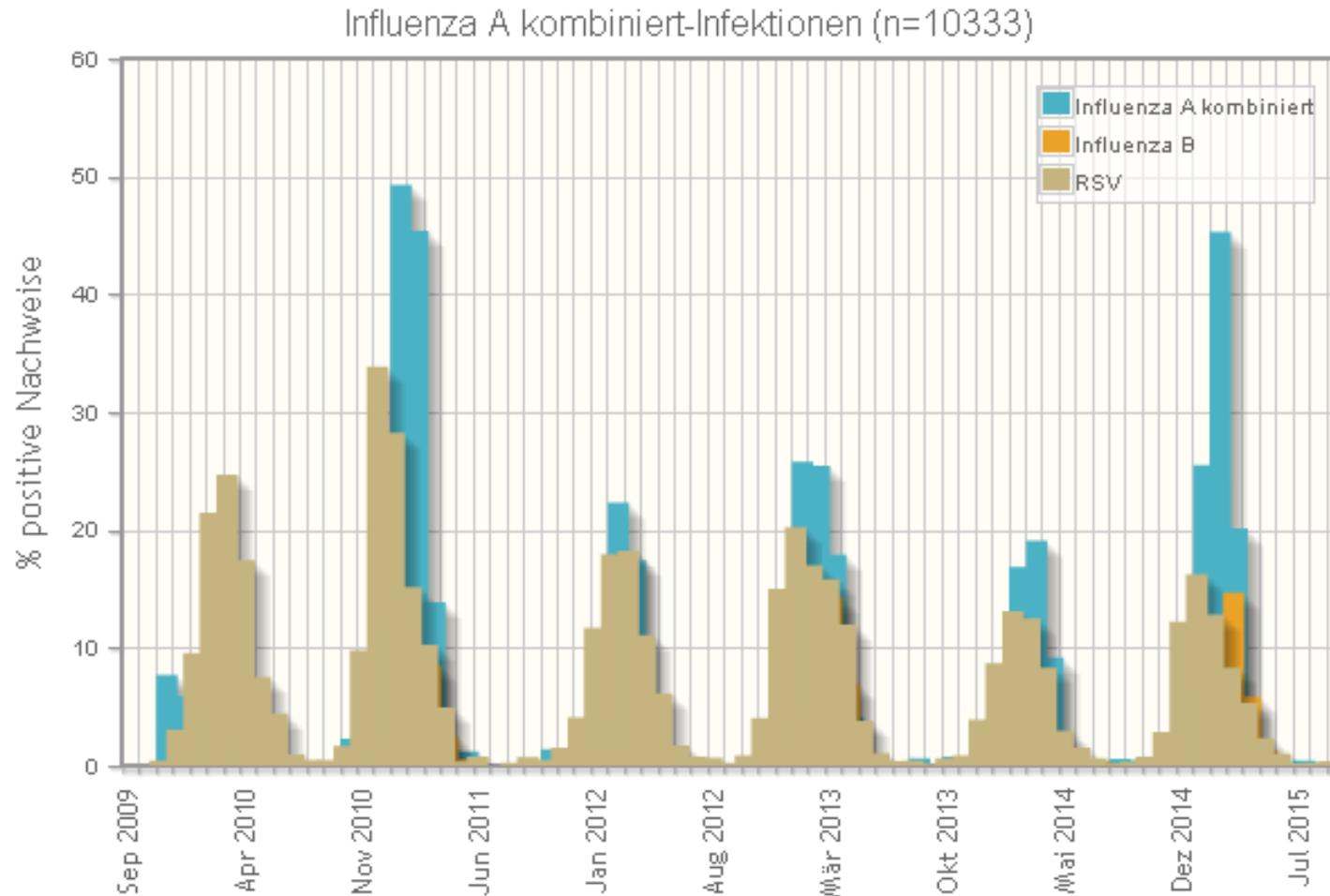
(Quelle: RespVir Netzwerk, <http://rvdev.medical-dpc.com>)



→ Influenza zeigt in Deutschland meist nach der Jahreswende einen steilen Anstieg

Influenza A/B und RSV : Aktivität Nov 2009-September 2015

(Quelle: RespVir Netzwerk, <http://rvdev.medical-dpc.com>)



→ Influenza und RSV zeigen in Deutschland einen nahezu zeitgleichen Anstieg und Abfall

Influenza – Impfung 2015

gemäß der Empfehlungen der WHO und des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA)

Impfstoff 2014/2015
A/California/07/2009 (H1N1) pdm 09-ähnlich
A/Texas/50/2012 (H3N2)-ähnlich
B/Massachusetts/2/2012-ähnlich
(B/Brisbane/60/2008) *

* nur im tetravalenten Impfstoff enthalten



Influenza-Infektionen
Saison 2014/2015:
H1N1: 13 %
H3N2: **79 %**
Influenza B: 8%



H3N2-Impfstamm passte schlecht zum aktuellen Virus!

→ im trivalenten Impfstoff sind in der Saison 2015 **zwei von drei** Komponenten ausgetauscht!

Influenza-Impfung: Beschränkte Wirksamkeit und dessen Folgen

(Robert-Koch-Institut: FAQ zur Influenza)

"Die Influenzaimpfung bietet keinen 100%igen Schutz, deshalb kann es auch bei Geimpften zu einer Erkrankung an Influenza kommen."

"Die Schutzwirkung (Effektivität) der Influenzaimpfung ist geringer als bei vielen anderen von der STIKO empfohlenen Impfungen."

"Unabhängig von der Art des Impfstoffes ist es jedoch nicht auszuschließen, dass es **auch bei geimpften Personen zu Infektionen mit dem Influenzavirus** kommen kann. Häufig verlaufen solche Infektionen dann mit **milderen Krankheitssymptomen** oder völlig unbemerkt. In diesen Fällen können **Influenzaviren ausgeschieden** und **auf Kontaktpersonen übertragen** werden."

RKI: Saisonale Influenzaimpfung: Häufig gestellte Fragen und Antworten, Stand: 18.08.2015

→ **geimpfte Patienten** und **geimpftes Personal** können sich infizieren, können danach milde Symptome aufweisen und als Überträger fungieren!

WHO-Guidelines 2014:

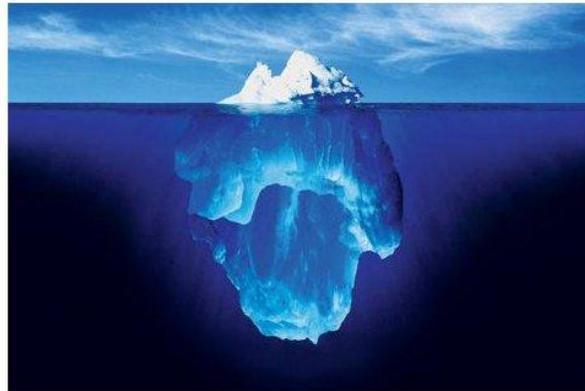
Recommendations	Quality of evidence	Strength of recommendation
Vaccinate health-care workers caring for patients at high risk of severe or complicated influenza disease, to reduce illness and mortality among these patients.	Very low to low	Strong

Influenza: klinische Symptome

Die Influenza-typische Symptomatik (*influenza-like illness*, kurz ILI)

- plötzlichen Erkrankungsbeginn mit Fieber ($\geq 38,5$ °C)
- trockenen Reizhusten
- Muskel- und/oder Kopfschmerzen
- manchmal monosymptomatisch Erbrechen und Durchfall!

Cave: Diese Patienten sind nur "die Spitze des Eisbergs":
viele **Patienten mit Teilimmunität** haben oligosymptomatische Verläufe!



→ der **geimpfte Patient** ist quasi ein Patient mit **Influenza-Teilimmunität**

- Virusnachweis: Methodik früher und heute
- Übertragungswege der Influenza
- Impfprophylaxe
- **Medikamentöse Prophylaxe**

Influenza und Neuraminidasehemmer (NAH): Cochrane-Analyse 2014

Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children (Review)

Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA, Onakpoya IJ, Mahtani KR, Nunan D, Howick J, Heneghan CJ



This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2014, Issue 4

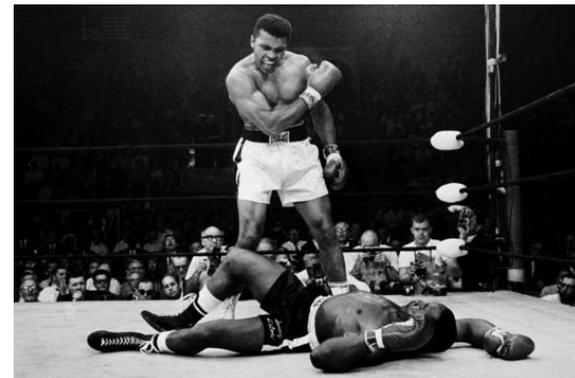
Authors' conclusions (selection):

Oseltamivir and zanamivir have small, non-specific effects on reducing the time to alleviation of influenza symptoms in adults, but not in asthmatic children.

Using either drug as prophylaxis reduces the risk of developing symptomatic influenza.

The use of oseltamivir increases the risk of adverse effects, such as nausea, vomiting, psychiatric effects and renal events in adults and vomiting in children.

The influenza virus-specific mechanism of action proposed by the producers does not fit the clinical evidence.



?

Kritik an der Cochrane-Analyse:

Cochrane-Analysen zu Neuraminidasehemmern:

1999 → 2010 → 2012 → 2014

- die ständige Datenerweiterung und ein parallel einhergehender Ausschluss von Nicht-RCT-Studien führte dazu, dass zur Bewertung der NAH eine immer stärkere Fokussierung auf Normalpersonen, d.h. gesunde Patienten erfolgte.
- Studien (Muthuri et al u.a.), die Patienten mit Begleiterkrankungen, d.h. Risikopatienten, untersucht haben, sind nicht genügend berücksichtigt.

weitere Metaanalysen:

- Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet 2015
- Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Al Khuwaitir TS, Al Mamun A, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. Lancet Respir Med 2014;2:395–404.

Neuraminidase inhibitors: who, when, where?

J. S. Nguyen-Van-Tam, S. Venkatesan, S. G. Muthuri and P. R. Myles

Health Protection and Influenza Research Group, Division of Epidemiology and Public Health, University of Nottingham School of Medicine, City Hospital Campus, Nottingham, UK

Clin Microbiol Infect 2015; 21: 222–225

- statistically **significant reductions** in the likelihood of requiring **antibiotics** (44%) and **hospitalizations** (63%) in adult patients.
- in **hospitalised** patients, NIs significantly reduced **mortality in adults** by 25% overall, and by 62% if started within 48 hours of symptom onset.
- the effectiveness of NIs in children is far less clear.

→ NIs should be reserved for patients with influenza who are at high-risk of complications

→ In such patients, treatment should be initiated empirically, as soon as possible

Influenza und Neuraminidasehemmer (NAH): Schlussfolgerungen

PROS



- Der Einsatz von NAH als **Prophylaxe bei Ausbruchsgeschehen** mit Influenzaviren ist sinnvoll
- Der Einsatz von NAH bei **gefährdeten Patienten mit Grunderkrankungen** ist sinnvoll
- Der Einsatz von NAH sollte – wenn indiziert – **möglichst früh** erfolgen

CONS



- Der Einsatz von NAH bei **Patienten ohne Gefährdungen/Grunderkrankungen** ist **nicht** sinnvoll
- NAH scheinen generell bei **Kindern** (noch) weniger wirksam zu sein als bei Erwachsenen

→ Neuraminidasehemmer sind **schwach wirksame Medikamente**, aber wir haben bisher keine besseren!

Zusammenfassung:

- Durch die Fortschritte in der molekularen Diagnostik ist es möglich, die Influenzavirusinfektionen sowie die differenzialdiagnostisch relevanten Erreger sicher und zeitnah zu erfassen.
- Die Übertragung von Influenzaviren erfolgt (vermutlich) überwiegend durch Tröpfcheninfektion, aerogene (> 1 m) sowie Kontaktübertragungen sind aber auch möglich.
- Die Influenza-Impfung bietet keinen sicheren Schutz vor Infektion, kann in Einzelfällen Infizierte "kaschieren", schützt aber vor allem die Risiko-Patienten.
- Neuraminidasehemmer bieten keinen sicheren Schutz vor der Erkrankung und müssen möglichst früh (prophylaktisch) eingesetzt werden. Sie scheinen bei Risikopatienten einen Effekt zu haben.