Universitätsklinikum
Regensburg

INFEKTIOLOGIE
KLINIK UND POLIKLINIK
FÜR INNERE MEDIZIN I

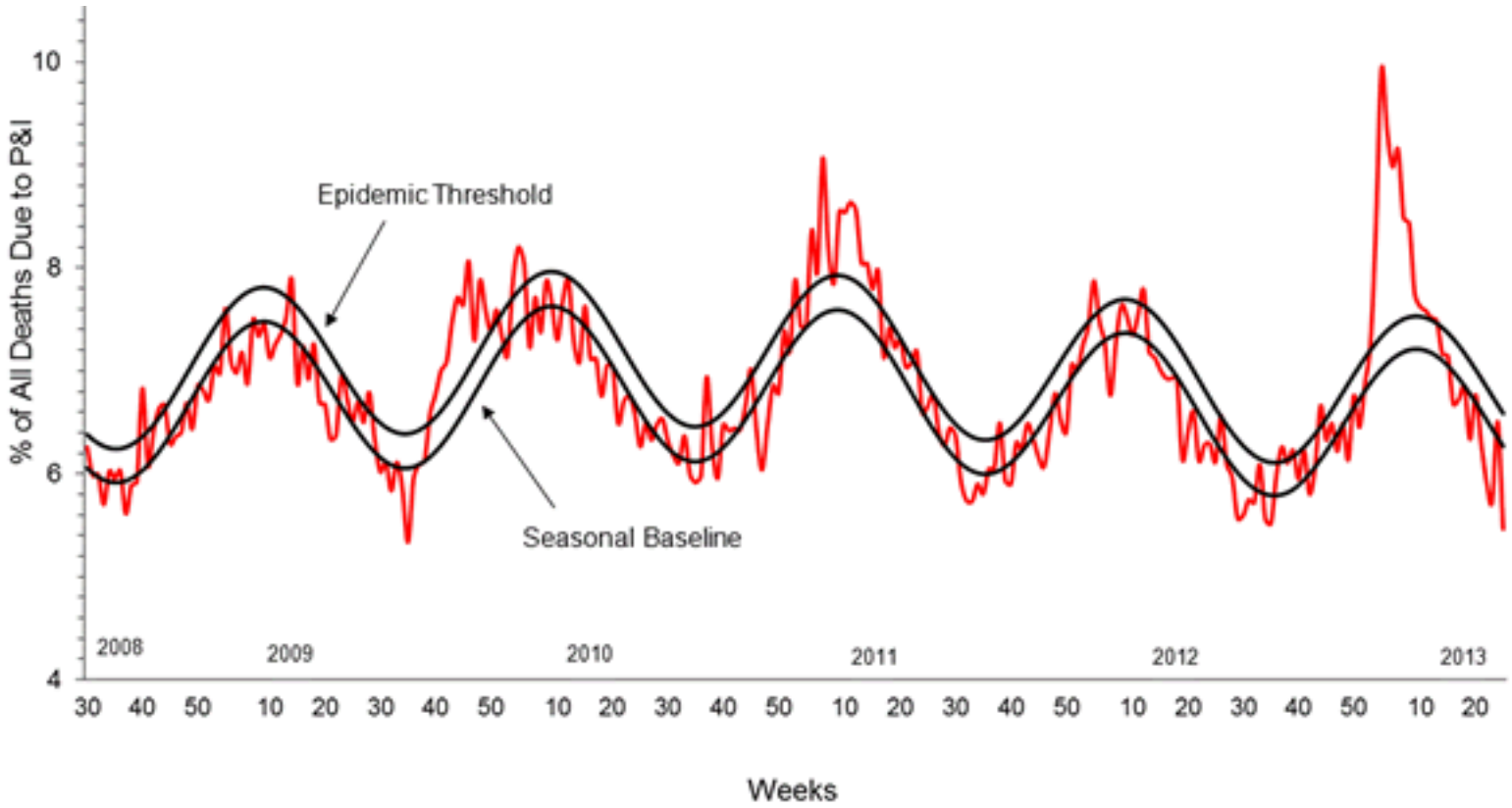
Schwere Influenza

B.Salzberger

Themen

- Definition
- Eigene Ergebnisse 2007-2011
- Epidemiologie
- Therapie und Prävention

USA 2012/2013 – Influenza and Pneumonia Percentage of deaths



http://www.cdc.gov/flu/weekly, acc. 28.6.2013

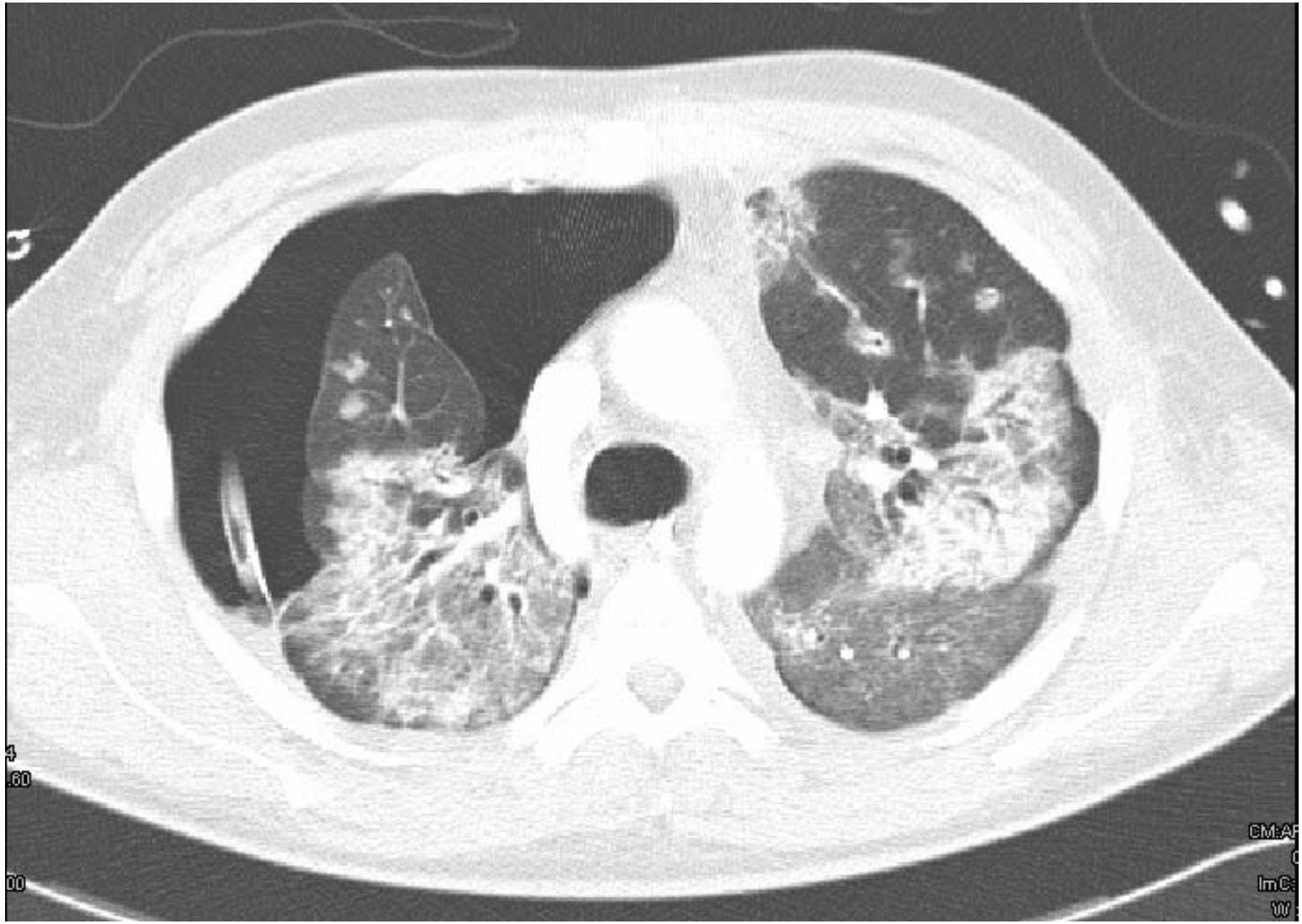
Schwere Influenza - Definition

- Behandlung
  - Neuraminidaseinhibitoreinsatz (??)
  - Hospitalisierung (?)
  - Intensivstation, Tod
- Komplikationen
  - Otitis media, Bronchitis?
  - Pneumonie, Organversagen
- Individuell vs. Saison
  - Klinischer Verlauf vs. Schwere

Letzter Fall 2009: 31j. Internist

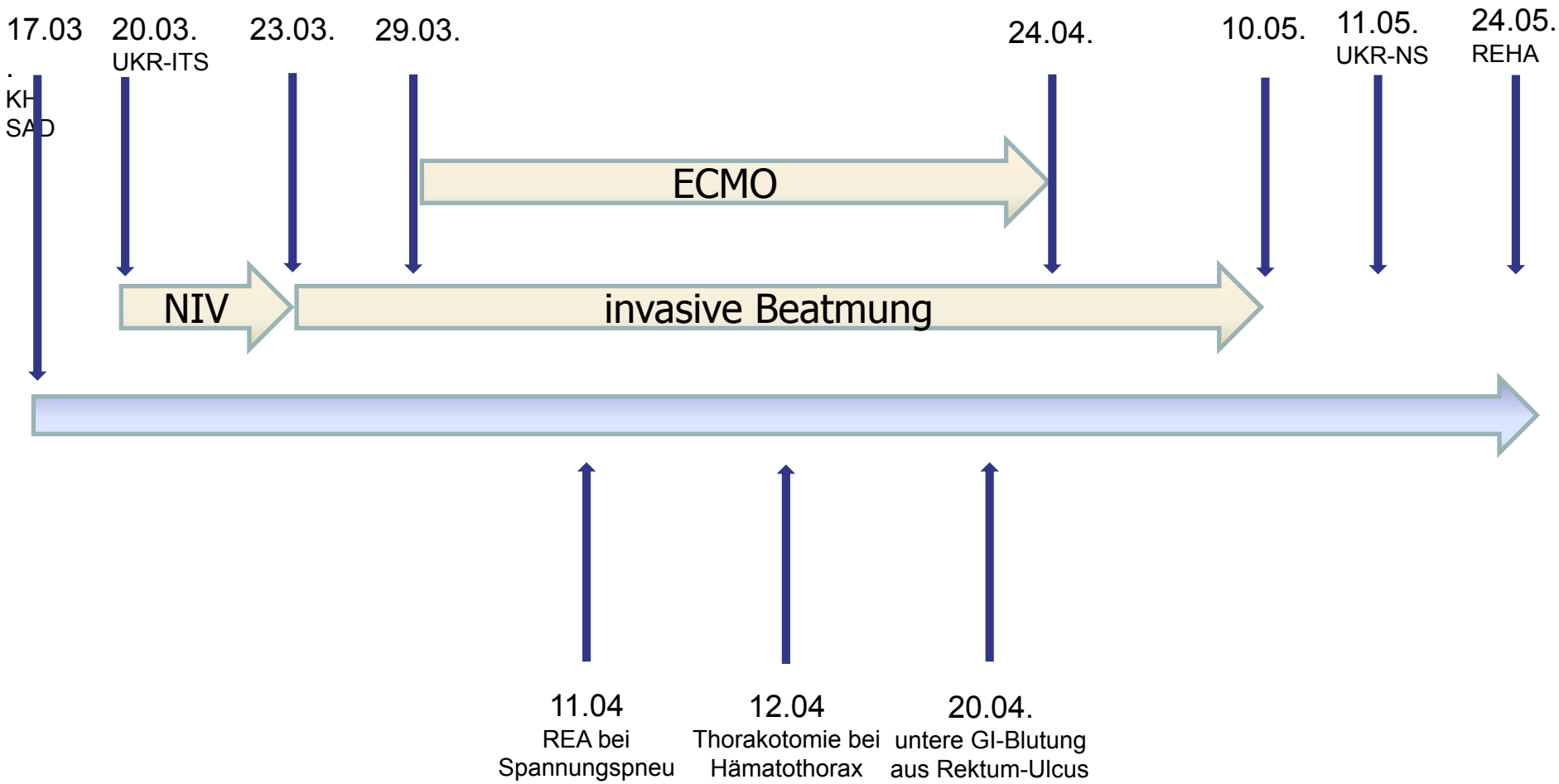
- 28j Frau, Kind 3 Monate. Frau (Chirurgin) geimpft, ILI, Mann (nicht geimpft) 3 Tage nach Symptombeginn Ehefrau erkrankt
- Aufnahme mit Pneumonie, Ampicillin/Sulbactam + Clarithromycin, rasch intubationspflichtig nach 5 Tagen verlegt
  - Therapie Ampicillin/Sulbactam + Azithromycin
  - Influenza Nachweis positiv, kein NAI

Letzter Fall 2009: 31j. Internist



Fall: J.B. – 58 Jahre

- Zuverlegung KH Schwandorf
- vor 3 Tagen Vorstellung mit Husten und Fieber bis 41°C
- radiologisch V.a. Pneumonie
- Beginn Augmentan/Klacid
- progrediente respiratorische Verschlechterung

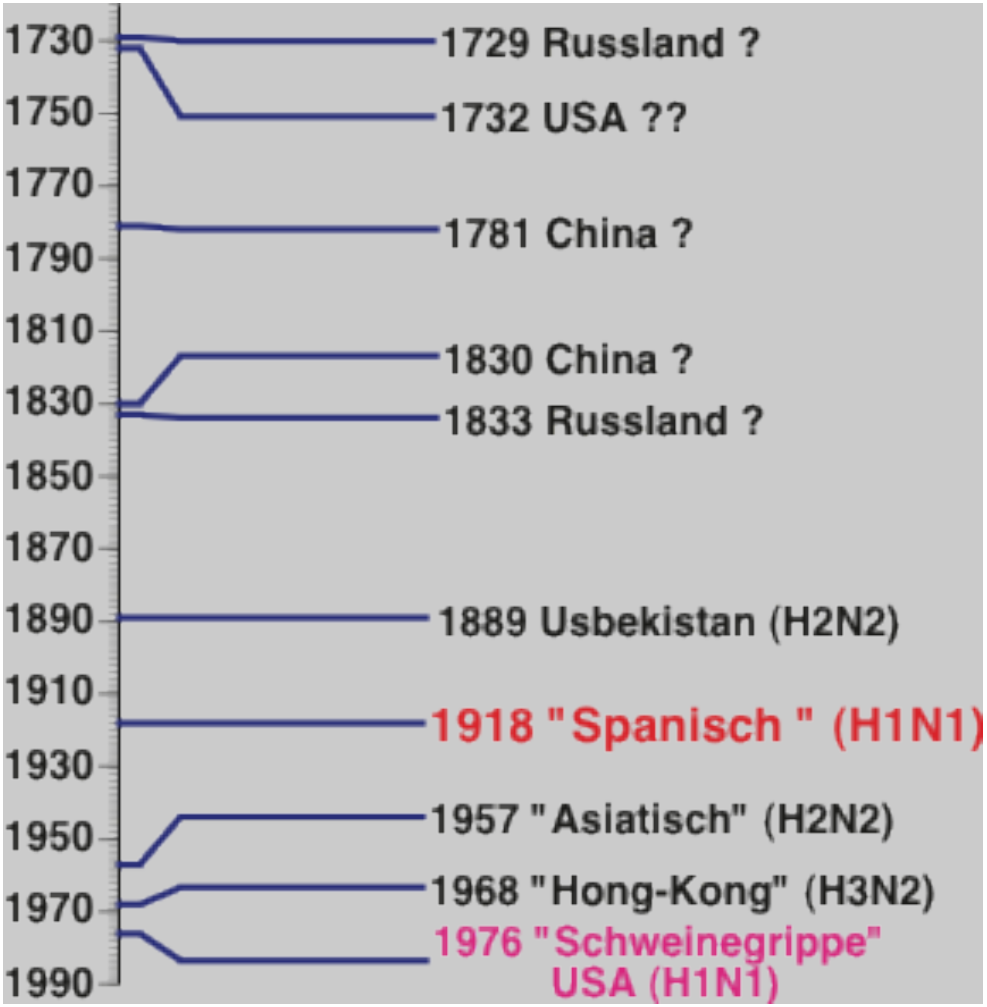

17.03
.
KH
SAD
20.03.
UKR-ITS
23.03.
29.03.
24.04.
10.05.
11.05.
UKR-NS
24.05.
REHA
ECMO
NIV
invasive Beatmung
11.04
REA bei
Spannungspneu
12.04
Thorakotomie bei
Hämatothorax
20.04.
untere GI-Blutung
aus Rektum-Ulcus

Globale Mortalität H1N1/2009

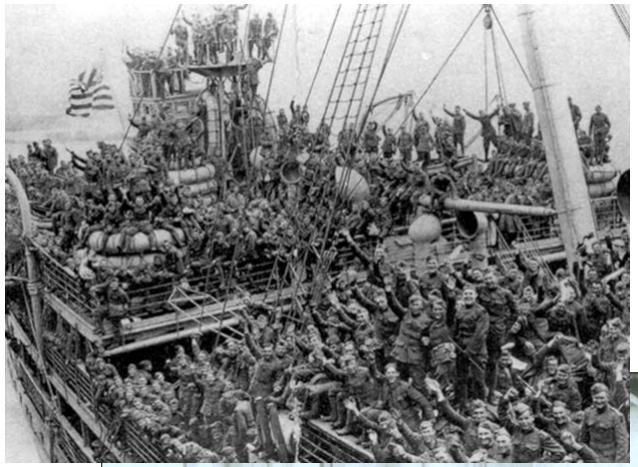
- Insgesamt 18.500 Todesfälle durch bestätigte Influenza Infektion weltweit April 2009-August 2010
- Modellrechnung zur Bestimmung der globalen Mortalität durch Modelldaten (Mortalität, Exzess-Mortalität, Infektionsraten etc.) aus 12 Ländern
  - Geschätzte Mortalität weltweit ca. 200.000 Todesfälle, zusätzlich 80.000 kardiovaskuläre Todesfälle
  - Nahezu alle Fälle <65 Jahre

Dawood, Lanc Inf Dis 2012, 12, p687

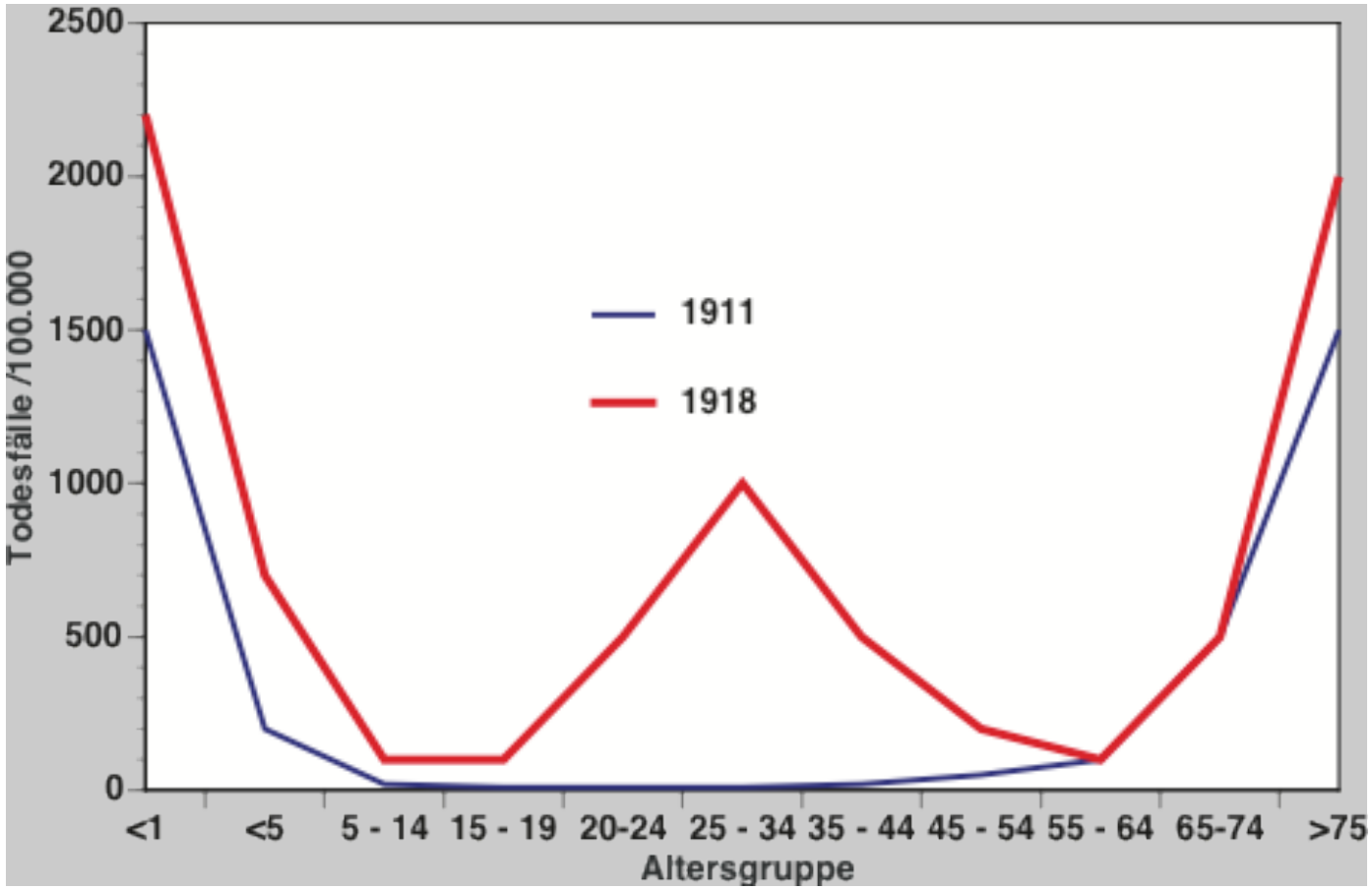
Influenza-Pandemien ab 1700



Influenza 1918



Influenza-Mortalität



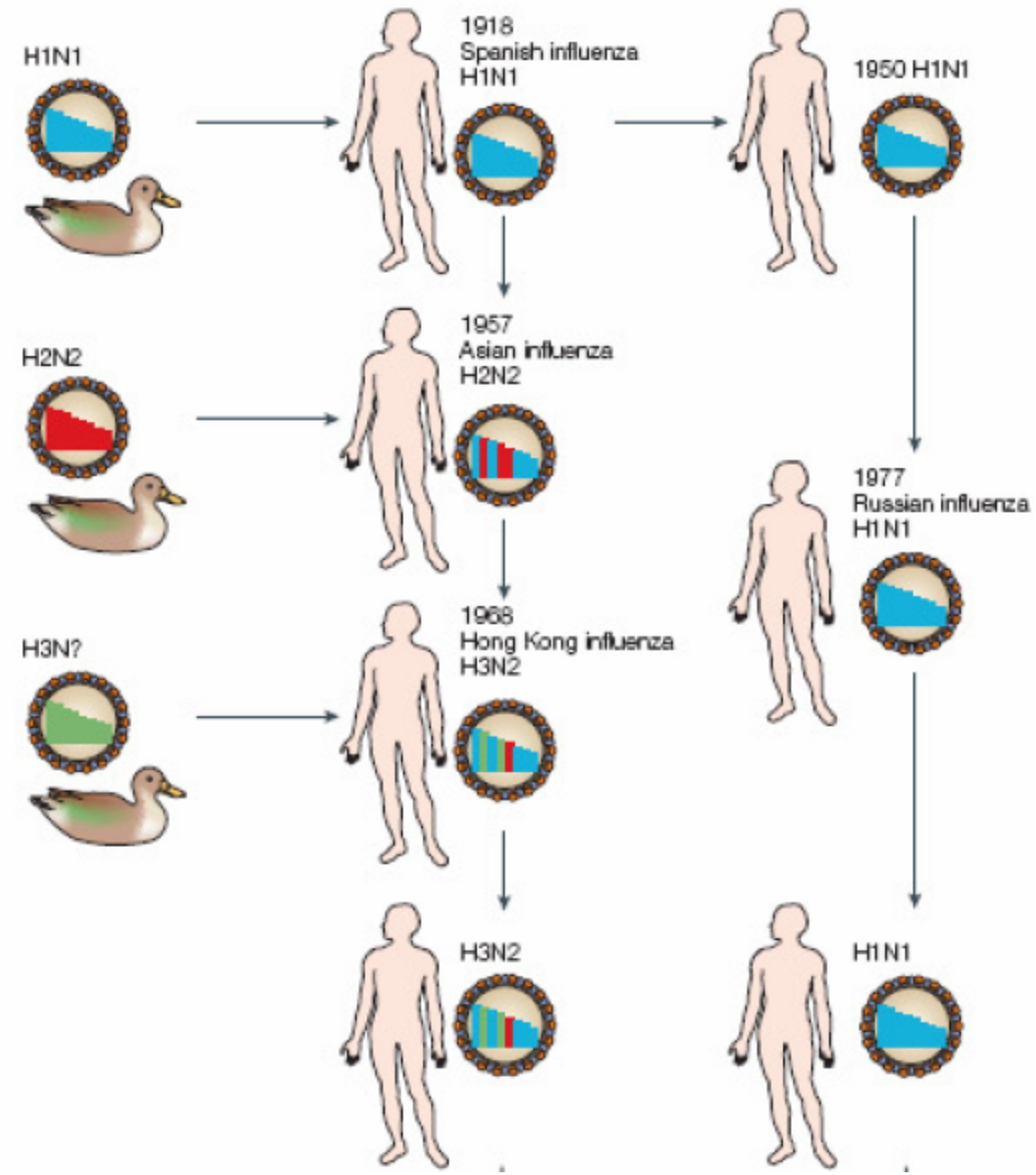
Hospitalisierungsraten mit Influenza H1N1 2009

Hospitalisierungsraten mit Influenza 2009 H1N1 vs. Vorjahre in den USA

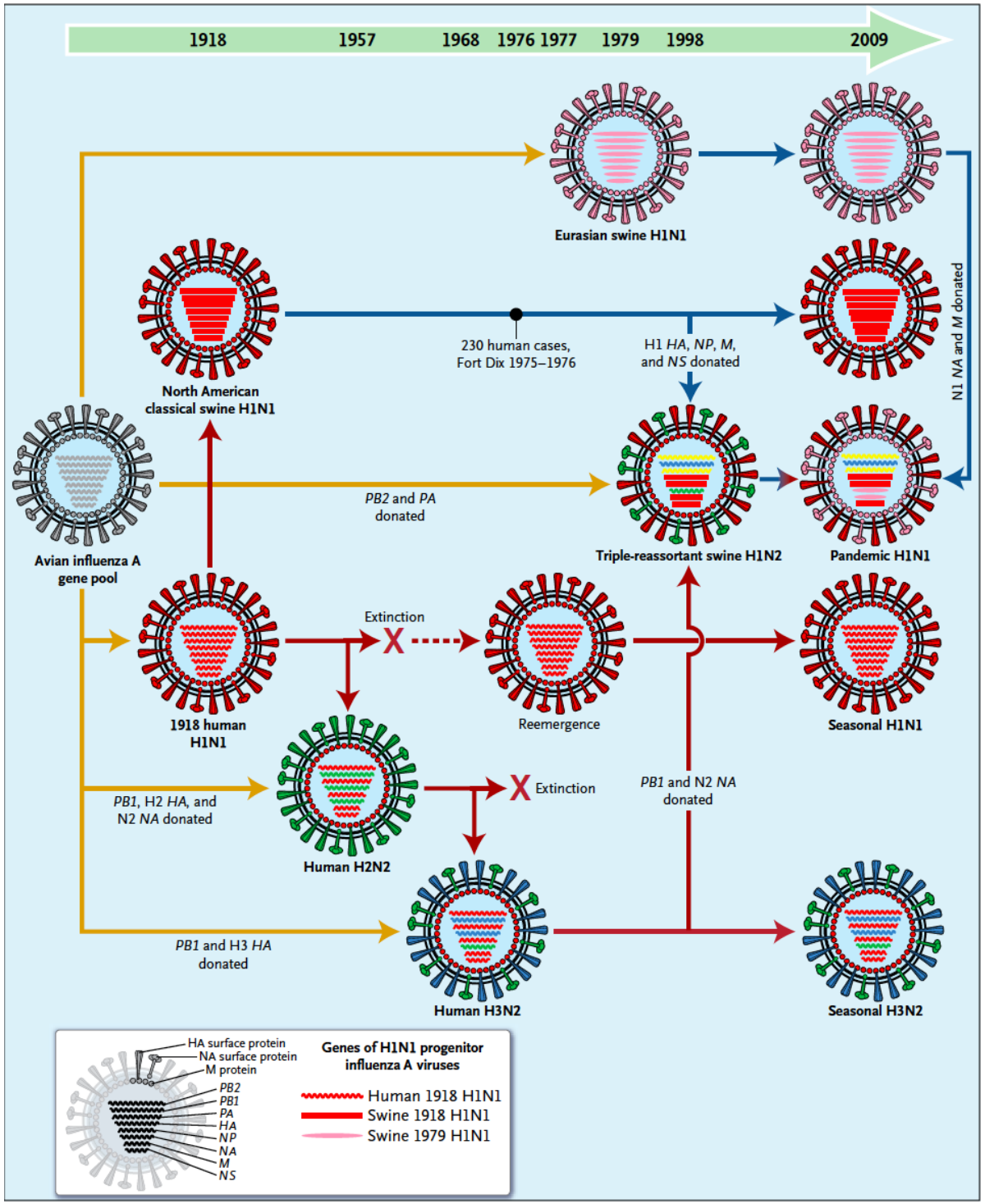
Altersgruppe	4/2009 bis 5/2010 Influenza H1N1 n/10000	2005 bis 2008 (min. - max.) n/10000
0-4 Jahre	**8,3**	2,6 - 4,2
5-17 Jahre	**3,4**	0,4 - 0,6
18-49 Jahre	**3,0**	0,3 - 0,7
49-64 Jahre	**3,8**	0,4 - 1,5
>65 Jahre	3,2	**1,4 - 7,5**

[CDC 2010; MMWR 59:901]

Szenarien
1918
1957
1968



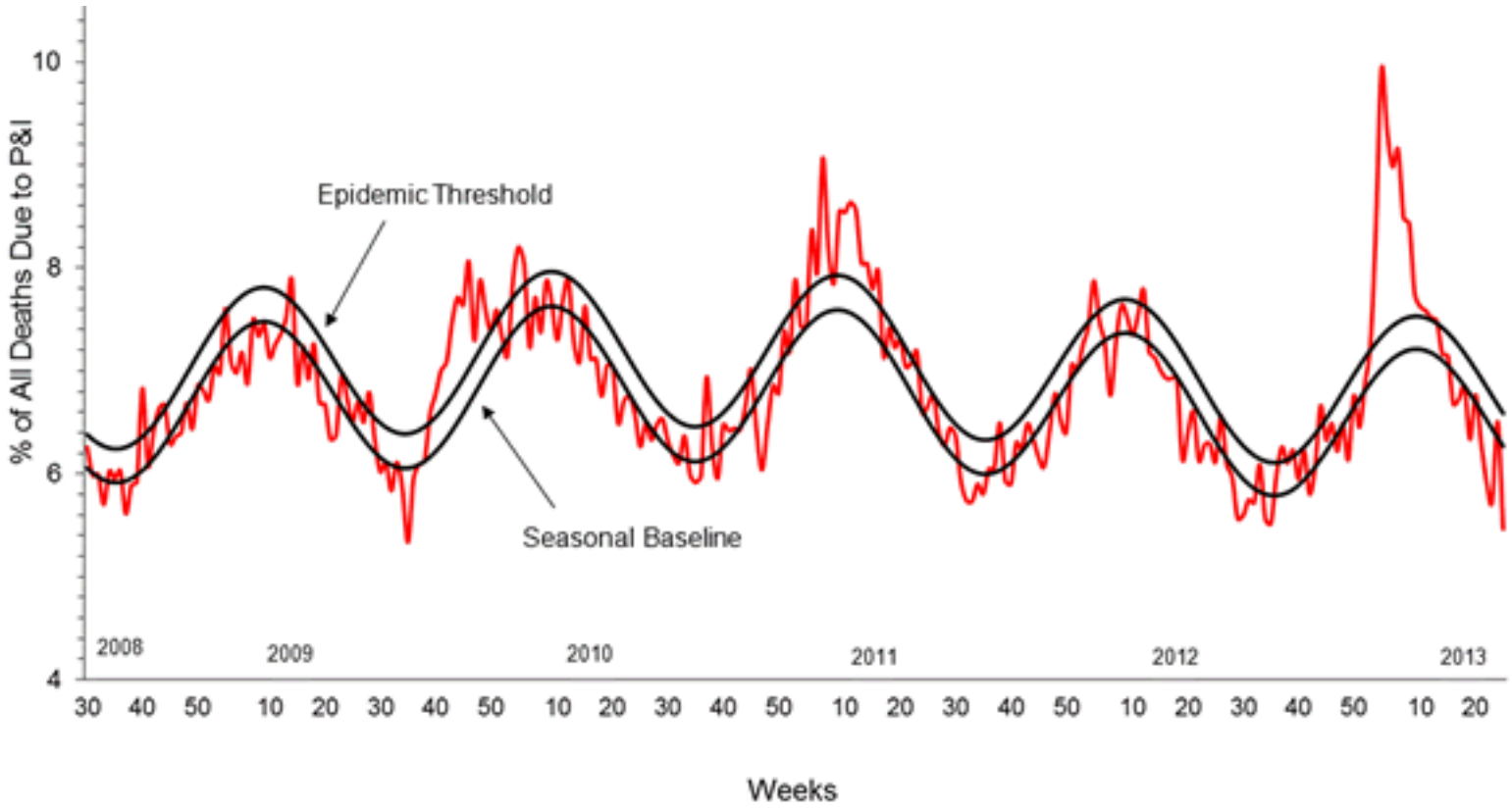
1918-2009


1918
1957
1968
1976 1977
1979
1998
2009
Eurasian swine H1N1
North American classical swine H1N1
230 human cases, Fort Dix 1975–1976
H1 HA, NP, M, and NS donated
N1 NA and M donated
Avian influenza A gene pool
PB2 and PA donated
Triple-reassortant swine H1N2
Pandemic H1N1
Extinction
1918 human H1N1
Reemergence
Seasonal H1N1
PB1, H2 HA, and N2 NA donated
Human H2N2
Extinction
PB1 and N2 NA donated
PB1 and H3 HA donated
Human H3N2
Seasonal H3N2
HA surface protein
NA surface protein
M protein
PB2
PB1
PA
HA
NP
NA
M
NS
Genes of H1N1 progenitor influenza A viruses
Human 1918 H1N1
Swine 1918 H1N1
Swine 1979 H1N1

Influenza Mortalität –wie definieren?

- Exzess Mortalität von Todesfällen an Pneumonie/ Influenza (122 Sentinel Counties in USA)
- Ist Exzess-Mortalität die richtige Idee?
- Welche Exzess-Mortalität: respiratorische Erkrankungen, respiratorische und kardiovaskuläre Erkrankungen oder alle Ursachen?

USA 2012/2013 – Influenza and Pneumonia Percentage of deaths



http://www.cdc.gov/flu/weekly, acc. 28.6.2013

Influenza Mortalität 1918 ff

Jahr	Virustyp /Evolution)	Exzess-Mortalität (alle)/ 100.000
1918-19	H1N1 Pandemie	598
1928-29	H1N1 drift	96,7
1934-36	H!N1 drift	52,0
1947-8	H1N1 A´intrasubtyp. Reassort.	8,9
1951-2	H1N1 intrasubtyp. Reassortment	34,1
1957-8	H2N2, shift, Pandemie	40,6
1968-69	H3N2, shift, Pandemie	16,9
1972-73	H3N2 drift,	11,8
1975-76	H3N2 drift, H1N1 (Schweinegrippe)	12.4
1977-78	H3N2 drift, H1N1 Laborausbruch?	21,0
1997-99	H3N2 intrasubtyp. Reass., H1N1 drift	49,5
2003-4	H3N2 intrasubtyp. Reass., H1N1 drift	17,1

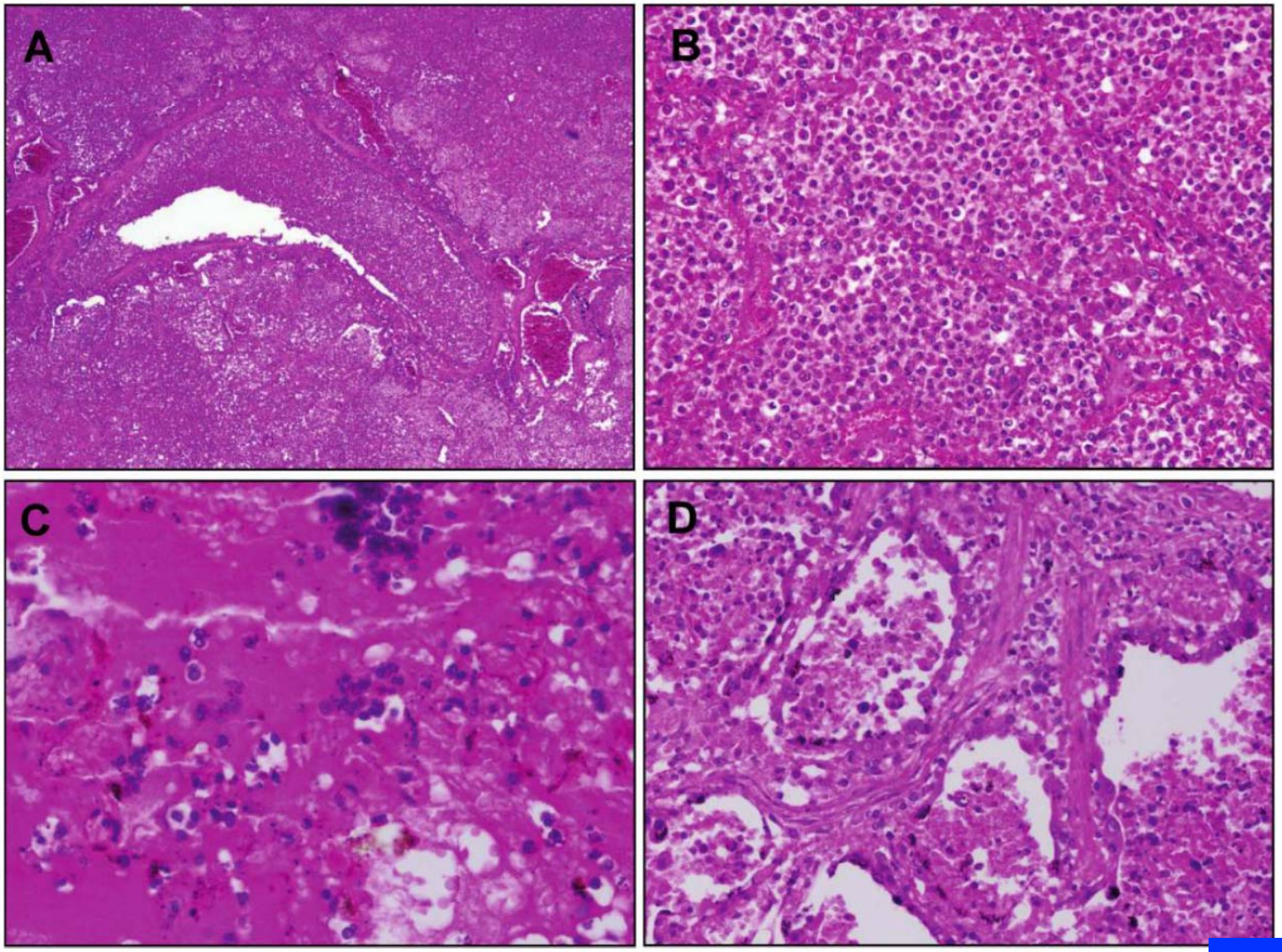
Morens, NEJM 2009

Tod bei Influenza- viral oder bakteriell?

- Kontroverse über Rolle von Influenza vs. bakteriellen Superinfektionen bei Tod nach Influenza langbestehend....
  - L. Cruveilhier (1919):
    Die Grippe fällt nur das Urteil, die sekundäre Infektion vollstreckt es..
- Revision der alten Pathologie- und Mikrobiologiebefunde bei Influenza 1918
  - 58 Autopsien nachbefundet
  - Bewertung von 109 Autopsieserien (Pathologie und Mikrobiologie

Morens et al. JID 2008

Typische Histologie Influenza 1918



Morens et al. JID 2008

Influenza-Tod 1918 überwiegend durch bakterielle Infektionen

- Histologie
  - in nahezu allen Präparaten Zeichen der bakteriellen Infektion, nur teilweise in Verbindung mit typischer Influenza-Pneumonie
  - in Autopsieserien konkordante Beschreibung der Histologie
- Mikrobiologie
  - in 72/96 Serien aus Gewebe und Blut überwiegend Pneumokokken (20%), andere Streptokokken (15-20%), S. aureus (5-10%) und Mischflora (15-20% gefunden
  - in 14/96 Serien ohne überwiegen von typ. Pathogenen kombiniert 37,4% typischer Pathogene
- Bakterielle Superinfektionen spielen eine sehr viel größere Rolle bei Tod durch Influenza als bisher angenommen - auch Antibiotika sollten eingelagert werden

Morens et al. JID 2008

Pneumonie als bakterielle Superinfektion

- Auch 1956-8 und 1968-9 ca. 50-70% aller Todesfälle, hier mehr S.aureus
- Kandidaten: Neuraminidase? PB2
- PB1-F2 neuer Pathogenitätsfaktor (McAuley, Cell Host Microbe 2007)
  - Mechanismus noch nichtklar identifiziert
  - nH1N1 hat PB1-F2 von H3N2, trunkiertes Protein mit 2 Stopcodons – in vitro Prädikiton von niedrigem Risiko für bakterielle Pneumonie

McCullers, ICAAC 2009, 1085

Virus oder Inflammation als pathogenes Hauptprinzip?

- Pro Inflammation:
  - bei grossem Shift vor allem junge Menschen schwerer betroffen (aber auch schwächere Immunität)
- Pro Virus:
  - schwerere Verläufe, assoziiert mit höherer und längerer Replikation bei Immundefizienz
  - Korrelation von Pathogenität und Replikationsfähigkeit bzw. Tiermodell (1918 H1N1)
  - Korrelation von Pathogenität und Synergie mit bakt. Superinfektionen (multiple Virustypen)

THERAPIE UND PRÄVENTION

Neuraminidaseinhibitoren

- Randomisierte Studien zur Therapie und Prophylaxe bei Influenza (Lancet, JAMA, Archives of Internal Medicine etc.)
- Wirksamkeit in der Verkürzung von Symptomen
  - Wirksamkeit in der Reduktion von Komplikationen (Otitis media, Sinusitis, Bronchitis, Pneumonie)
- Wirksamkeit in der Prävention von Influenza (Postexpositionsprophylaxe)

Influenza Komplikationen und NA-Inhibitoren

- Otitis media (bei Kindern Reduktion von 21 auf 12%)
- Einsatz von Antibiotika reduziert von 3.4 auf 0.4%
- Reduktion stationäre Behandlung von 1.7 auf 0.7%

	Gesamt		Risikopatienten	
Komplikation	Plazebo n=1063	Oseltamivir n=1350	Plazebo n=495	Oseltamivir n=368
Bronchitis	87(8%)	53 (4%)	62 (16%)	38 (10%)
Pneumonie	19 (2%)	9 (1%)	10 (3%)	7 (2%)

Kaiser L et al. , Arch Int Med 2003

Cochrane Analyse 2/2013

Therapie und Prävention bei gesunden Erwachsenen und Kindern

- Keine publizierten Studien, sondern regulatorische Daten zu Oseltamivir/Zanamivir analysiert (25/67 Studien)
- Diskrepanzen bei Nebenwirkungen und Wirkungen zu publizierten Studien, vor allem bei Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen
- Originaldaten (auf einzelne Patienten bezogen) angefordert –GSK hat zugestimmt, Roche bisher nicht

Jefferson T et al., The Cochrane Library 2/2013

Metaanalyse 2010

Therapie und Prävention bei gesunden Erwachsenen und Kindern

- Verkürzung der Symptomdauer um 21h (5 Studien mit Oseltamivir, $p < 0.001$)
- Kein Einfluss auf Hospitalisierungsraten (7 Studien, OR 0,95 (0,57-1,61 CI))
- Kein Einfluss auf Komplikationen

Jefferson T et al., BMJ 2010

Cochrane Analyse 2/2013

Therapie und Prävention bei gesunden Erwachsenen und Kindern

- Verkürzung der Symptomdauer um 21h (5 Studien mit Oseltamivir, $p < 0.001$)
- Kein Einfluss auf Hospitalisierungsraten (7 Studien, OR 0,95 (0,57-1,61 CI))
- Kein Einfluss auf Komplikationen ??
- Nicht genügend Informationen um Einfluss auf Komplikationen zu beurteilen...

Jefferson T et al., The Cochrane Library 2/2013

Influenza Komplikationen

- Cochrane Analyse (Jefferson et al.) hat 8 Studien ausgeschlossen, die nicht publiziert waren
- Je nach Ausschluss und Einschluss Größe des Effekts gleich, aber bei Ausschluss ist der Effekt nicht mehr signifikant
- Re-Analyse mit Originaldaten zeigt Effektivität von 28% in ITT Population und 37% in ITT-Influenza infizierter Population

Jefferson T et al., The Cochrane Library 2/2013;
Hernan et al, CID 2012, Ebell Fam Practice 2013

Studien ?

- Keine prospektiven randomisierten Studien zu Hochrisikopatienten
- Keine prospektiven randomisierten Studien bei Infektionen mit hochpathogenen Viren (H5N1) oder schweren Krankheitsverläufen (H1N1pdm2009)

- Daten aus Beobachtungsstudien??

Influenza – stationär behandelt

- Chinesische Kohorte (n=147)

  Prolongiertes und stärkeres Shedding bei hospitalisierten Patienten, Oseltamivir (Beginn bis Tag 4) assoziiert mit rascherer Clearance

- Kanadische Kohorte (Toronto Invasive Bacterial Infection Network) (n=327)

  Hospitalisierte erwachsene Patienten mit Influenza, OR für Behandlung mit NI OR 0,27 für Mortalität (P=0.03)

- Chinesische Kohorte (n=754)

  Hospitalisierte Patientenkohorte mit Influenza (77% H3N2), Behandlung mit NI HR für Mortalität 0,27 ($p < 0.001$)

Lee, JID 2009;McGeer, CID 2007; Lee, Thorax 2010

Influenza H1N1 pdm2009

- Metaanalyse zu Kohorten mit H1N1pdm2009
  - 90 Studien mit verschiedenen Outcomedaten und NI-Behandlung gefunden (Tod, Tod oder ICU, Pneumonie)

- Surveillance Daten aus Kalifornien (n=1859)

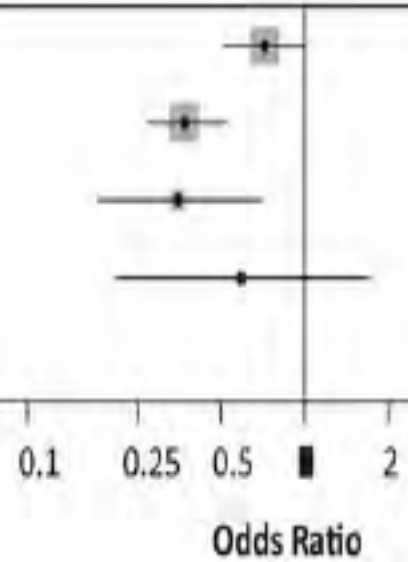
  90% NI behandelt, Überleben ohne NI 58%, mit NI 75%

  Überleben umso besser, je früher behandelt

Muthuri, JID 2013; Louie, CID 2012

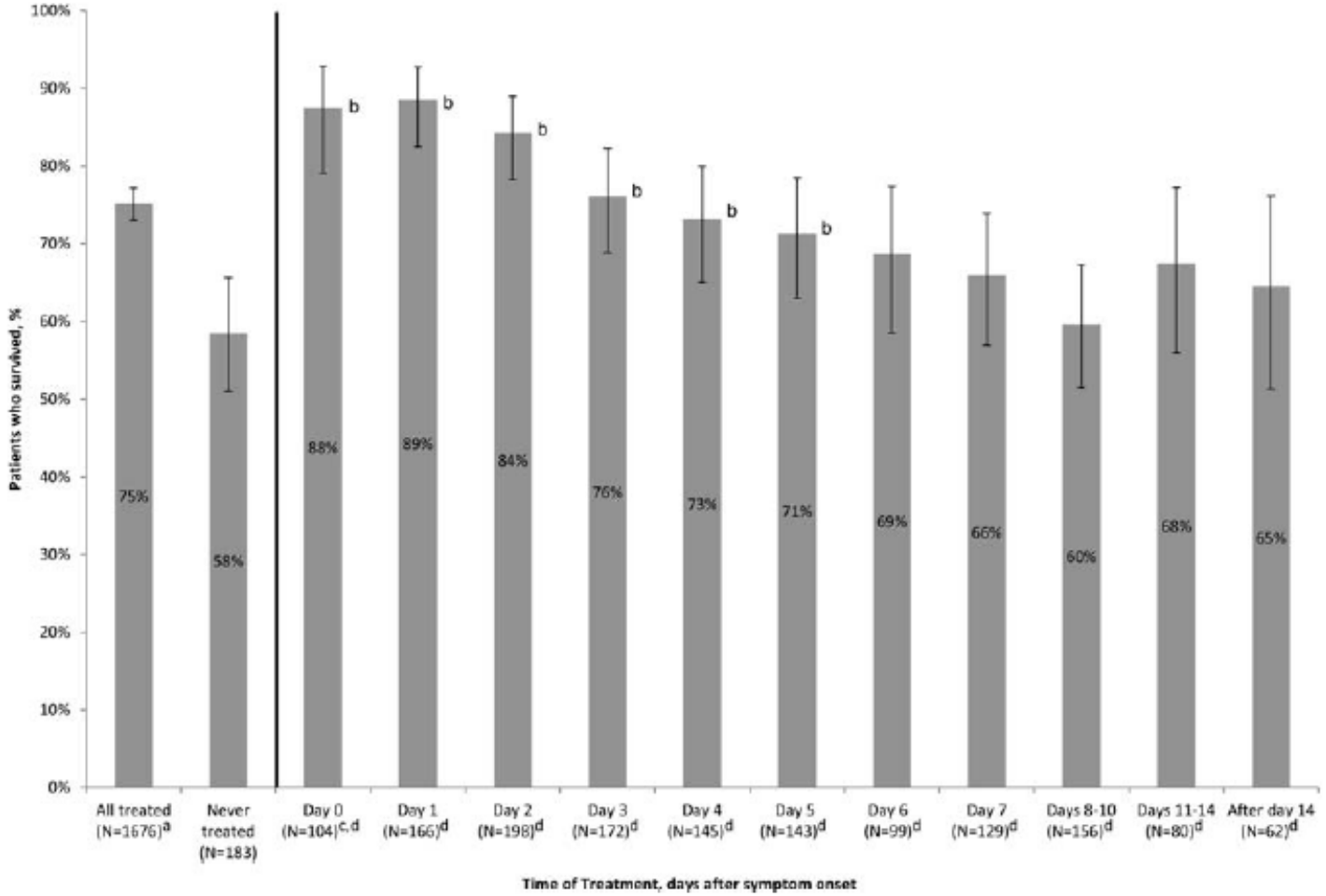
NI und Mortalität - Metaanalyse

Antiviral Exposure	No. of Studies	I^2, %	Pooled OR (95% CI)
NAI vs no NAI treatment	20	49	.72 (.51–1.01)
Early vs late NAI treatment	25	52	.38 (.27–.53)
Early vs no NAI treatment	9	77	.35 (.18–.71)
Preadmission NAI vs no pre-admission NAI	2	0	.59 (.21–1.71)



Muthuri, JID 2013

NI Beginn und Überleben



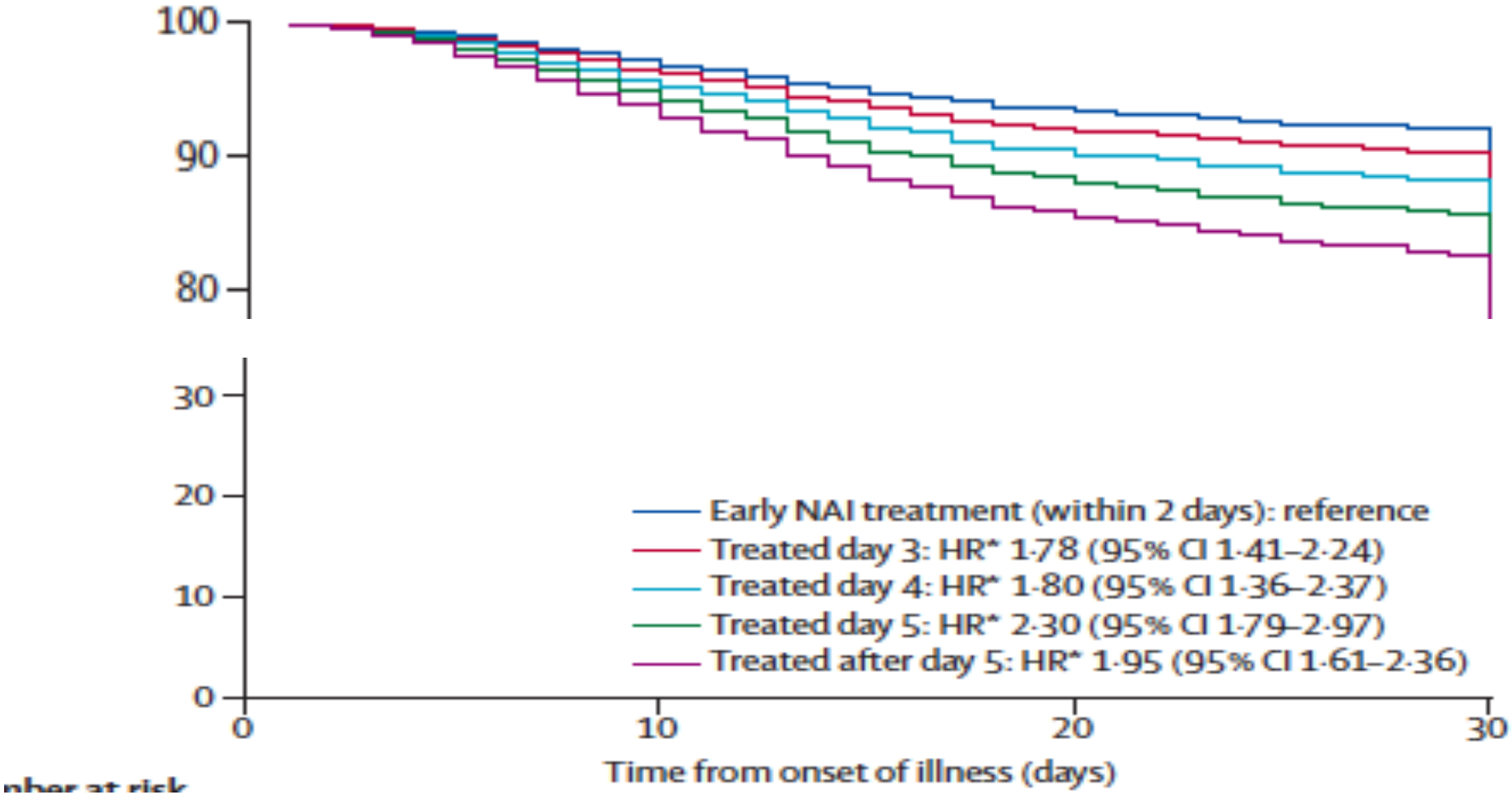
Louie, CID 2012

Wirksamkeit NAI bei Komplikationen

- Grosse Metaanalyse von 78 Studien mit knapp 30.000 Patienten aus den Jahren 2009/11
  - Medianes Alter 26J., 23% schwangere Frauen, 38% mit mind. 1 Komorbidität, 25% Pneumonie, 23% ICU
  - 36% unbehandelt, 64% behandelt (92% orales Oseltamivir, Rest Zanamivir, iv Zanamivir oder Peramivir, Kombinationen)
  - Einsatz von NAI reduziert Mortalität (OR 0,48), wirksam bis Tag 4 nach Symptombeginn
  - Reduktion Mortalität bei Schwangeren noch deutlich höher (OR 0.16-0.27)

Muthuri, Lancet Resp Med 2014

Überleben nach Start NAI



Muthuri, Lancet Resp Med 2014

Reichen Neuraminidase-Inhibitoren?

- Viruskinetikmodelle zeigen eine Produktion von ca. 10exp11 Virionen in einer 7 Tages Infektion
- Unter Immunsuppression 5-1000fach höhere Titer
- Bekannte Mutationsraten führen bei Monotherapie zu einer Wahrscheinlichkeit von nahezu 100% der Resistenzentwicklung
  - Kombinationstherapie bei Immunsuppression oder Pneumonie vermutlich notwendig

Perelson JID 2012, 205 p1642

Neuentwicklungen

- Intravenöse Formen von Zanamivir und Peramivir (in Phase III)
- Kombination von Oseltamivir, Amantadin, Ribavirin in Zellkultur hochgradig synergistisch auch bei Amantadin/Oseltamivir Resistenz (Phase I/II)
- Favipiravir- Polymeraseinhibitor mit Wirksamkeit gegen Influenza- und Noroviren (Phase III läuft)
- AVI-7100- Hemmung der Genexpr. Von M1 und M2-Protein (Phase I/II)

Zusammenfassung

- Schwere Influenza ist ein klinisch-epidemiologisches Konzept
- Schwere Influenza ist auch epidemiologisch relevant – vor allem in Jahren mit stärkerer Antigenvariation
- Neuraminidase-Inhibitoren sind besser als ihr Ruf - Therapie und Prävention bieten noch viel Platz für Verbesserungen