

Vogelgrippe – Gefahr der Pandemie

Inzidenz, Prävention und Therapie

Friedrich Vogel, Hofheim, Hans Wilhelm Doerr, Frankfurt, Günther Scherbel, Cordula Lebert, Nürnberg, und die Mitglieder der Infekt-Liga

Vogelgrippe oder Geflügelpest ist die umgangssprachliche Bezeichnung für eine durch hochpathogene aviäre Influenza-Viren ausgelöste anzeigepflichtige Vogelerkrankung. Betroffen sind vor allem domestizierte Arten von Hühnern, Puten und Wachteln, deren Massenhaltung auf engem Raum die Entstehung der Seuche begünstigt. Enten, Gänse, Tauben und verschiedene andere Wildvögel zeigen oft keine Symptome einer schweren Erkrankung, tragen aber als chronischer Träger des Vogelgrippe-Virus zu dessen Verbreitung erheblich bei und sind daher von hoher epidemiologischer Bedeutung.

Durch die Übertragung auf den Menschen hat das in Südost-Asien grassierende Vogelgrippe-Virus des Subtyps H5N1 humanpathogene Relevanz gewonnen. Experten warnen bereits seit 1999 vor der Entwicklung einer Influenza-Pandemie. Schon in der Vergangenheit (1918, 1957, 1968) traten weltweite Epidemien durch hochpathogene Virus-Varianten auf, die Millionen Opfer forderten. Derzeit sprechen viele Anzeichen für eine erneute Pandemie, wobei Zeitpunkt und Ausmaß der Infektionswelle nicht vorhergesagt werden können.

Die Symptome der Erkrankung verlaufen nach einer Inkubationszeit von 2 bis 5 Tagen ähnlich der einer schweren Grippe. Merkmale sind plötzlich einsetzendes schweres Krankheitsgefühl mit hohem Fieber, Husten, Kopf-, Hals- und Gliederschmerzen und Zeichen einer Pneumonie. 50 % der Patienten leiden unter gastrointestinalen Beschwerden mit Übelkeit, Durchfall und Bauchschmerzen. Häufigste Komplikation ist ein Lungenversagen. Die Pathogenität des Erregers ist deutlich höher

als bei der humanen Influenza. Die Letalität liegt bei etwa 50 %.

Neue Variante aus humanen und aviären Influenza-Viren

Als Ausgangsherd wird eine Virus-Variante angenommen, die sich aus den genetischen Materialien der derzeitigen H5N1-Vogelgrippe generiert.

In Südost-Asien lebt etwa 30 % der Weltbevölkerung, die eine enorme Intensivierung der Geflügelwirtschaft betreibt. Zudem ist in dieser Region eine Vielzahl wild lebender Vögel als Virus-träger aller möglichen Influenza-Varianten beheimatet, so dass dort die Wahrscheinlichkeit der Entstehung einer Epidemie hoch ist. Durch die Globalisierung und hohe Mobilität der Menschen ist aber auch in anderen Regionen die Gefahr eines Ausbruchs durchaus möglich.

Epidemien der aviären Influenza

Seit 1997 wurden in Indonesien, Japan, Kambodscha, Laos, Süd-China, Südkorea, Thailand und Vietnam Fälle von Geflügelpest mit H5N1-Virus gemeldet. 2003 traten in den Niederlanden und Belgien Infektionen mit H5N7 und im gleichen Jahr in Hongkong mit H9N2 auf. Ein wenig pathogener Stamm wurde im April 2005 in Italien entdeckt, von dem jedoch kein Risiko ausging. 150 Mio. Tiere sind bislang verendet oder mussten gekeult werden. Neuere Virus-Varianten von H5N1, die aus Reassortment-Ereignissen bekannter Virus-Typen hervorgegangen sind, zeigen ein zunehmend aggressives Verhalten hinsichtlich der Mortalität, der notwen-

digen infektiösen Viruskonzentration und der symptomatischen Erkrankung von Vogelarten, die bislang nur als Träger galten.

Die Übertragung des Erregers vom Vogel auf den Menschen oder auf Säugetiere ist bis jetzt selten. In sehr wenigen Einzelfällen konnte auch der Infektionsweg vom Menschen auf den Menschen bei sehr engem Kontakt (Mutter-Kind) nachgewiesen werden. Insgesamt wurden bisher 137 Menschen nachweislich infiziert, 70 davon verstarben an der Erkrankung. Die fortlaufende Aktualisierung der Daten kann auf der Webseite der WHO und des RKI nachgelesen werden.

Die letzten Verdachtsfälle traten erst kürzlich in Indonesien und China auf. Fast ausnahmslos handelt es sich bei den Patienten um Personen mit sehr nahem Kontakt zu infiziertem Geflügel.

Als Folge der Zugvögelwanderung wurde das Auftreten der Erreger bei Vogelarten in Sibirien, Russland, Kasachstan und in der Mongolei gemeldet. Die weitere Ausbreitung der aviären Influenza in Richtung Westen konnte durch ein Vogel-Massensterben im Ural und Erkrankungen von Zuchtgeflügel in der Türkei und Rumänien dokumentiert

Prof. Dr. med. F. Vogel, Chefarzt Med. Klinik III, Innere Medizin/Pneumologie, Geriatrie/Schlafmedizinisches Zentrum, Lindenstr. 3, 65719 Hofheim, E-Mail: f.vogel@kliniken-mtk.com

Prof. Dr. Hans Wilhelm Doerr, Institut für Medizinische Virologie, Paul-Ehrlich-Straße 40, 60596 Frankfurt, E-Mail: H.W.Doerr@em.uni-frankfurt.de

Dr. Günther Scherbel, Dr. Cordula Lebert, Apotheke des Klinikums Nürnberg Süd, Breslauer Straße 201, 90471 Nürnberg, E-Mail: apotheke.s.sekr@klinikum-nuernberg.de

Krankenhauspharmazie 2006;27:1–4.

werden. Wieder handelte es sich um die Virus-Variante H5N1.

Für Deutschland schätzt das Friedrich-Löffler-Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit die Gefahr der Viruseinschleppung dennoch als mäßig ein, da die Herbstroute der östlich vom Ural brütenden Wasservögel nach Südosten und der westlich des Urals brütenden Wasservögel nach Südwesten ausgerichtet ist. Es ist daher eher unwahrscheinlich, dass aviäre H5N1-Influenza-Viren mit Zugvögeln auf direktem Wege von Asien nach Deutschland gebracht werden. Eine langsame natürliche Ausbreitung durch Entenpopulationen ist dagegen denkbar, da deren Brutgebiete überlappend sind. Erheblich größer wird die Gefahr der Viruseinschleppung durch den Tourismus und illegale Importe von Vögeln oder Vogelprodukten eingeschätzt.

Virus-Charakterisierung

Influenza-Viren bilden die Familie der Orthomyxoviridae mit den vier Subgruppen A, B, C und Thogotoviren, die ein unterschiedliches Wirtsverhalten zeigen. Influenza A tritt beim Menschen und einigen Säugetieren auf. Zahlreiche Vogelarten sind ein dauerhaftes Erregerreservoir aller Influenza-A-Subtypen (H1-16, N1-9).

Influenza B kommt ausschließlich beim Menschen vor, Influenza C beim Menschen und beim Schwein. Thogotoviren haben keine humanpathogene Bedeutung.

Influenza-Viren sind umhüllt und daher empfindlich gegenüber Lösungsmitteln, oberflächenaktiven Substanzen, Formaldehyd, Alkoholen, Hitze und UV-Licht.

Die meist kugelförmigen Viruspartikel haben eine Größe von etwa 100 nm. Sie besitzen eine lineare, einzelsträngige und segmentierte RNS. Die Anzahl der Segmente ist für die Subgruppen charakteristisch. Influenza-A- und -B-Viren haben 8 Segmente, Influenza-C-Viren 7 Segmente und Thogotoviren 6 Segmente. Die RNS trägt die genetische Information von bis zu 10 Proteinen und Glykoproteinen, die am Auf-

bau der Viren und deren intrazellulären Vermehrung beteiligt sind. Die beiden Glykoproteine Hämagglutinin (H) und Neuraminidase (N) ragen als Fortsätze über die Hülle des Viruspartikels hinaus. Hämagglutinin unterstützt die Adhäsion an die Wirtszelle und die anschließende Penetration. Es bewirkt eine Agglutination, die im Rahmen der Diagnostik als Merkmal geprüft wird. Neuraminidase ist essenziell für die Freisetzung reifer Viruspartikel und Ansatzpunkt für neuartige Arzneimittel, die die enzymatische Aktivität hemmen (Neuraminidase-Hemmer).

Influenza-Viren können auf Grund ihrer antigenen Eigenschaften serologisch differenziert werden. Bei Influenza-A-Viren sind 16 H-Varianten und 9 N-Varianten bekannt, die in allen möglichen Kombinationen auch vorkommen können und zur Typisierung herangezogen werden. Diese Vielfalt hat bei den anderen Influenza-B- und Influenza-C-Viren eine geringe oder keine Bedeutung.

Punktmutationen auf den RNS-Abschnitten sind häufig. Sie können die antigenen Eigenschaften der Viren verändern und die Immunität abschwächen. Dieser „Antigen-Drift“ ist der Grund für die jährlich wechselnde Zusammensetzung der Antigen-Kombinationen von Grippe-Impfstoffen.

Bei einer Infektion einer Wirtszelle mit verschiedenen Influenza-Viren kann es darüber hinaus zu einem Austausch eines oder mehrerer RNS-Segmente kommen. Dieser Vorgang, der als „Reassortment“ bezeichnet wird, kann bei optimaler Konstellation zu Virus-Nachkommen (Reassortanten) mit völlig neuen Antigen-Eigenschaften („Antigen-Shift“), neuem Virulenz- und Resistenzverhalten führen und einen Wirtswechsel unterstützen. Problematisch sind in diesem Zusammenhang Spezies, die empfänglich sind für aviäre und humane Viren, aus deren „mixed pool“ sich rasch neue Varianten entwickeln können. Hier müssen vor allem Schweine und Wachteln genannt werden.

Influenza-A-Viren der Subtypen H1 und H3 und Influenza-B-Viren verursachen beim Menschen zurzeit die saisonal auftretende Grippe, eine akute In-

fektion der Atemwege, die von hohem Fieber und schwerem Krankheitsgefühl begleitet wird und vor allem bei Risikogruppen auch zum Tode führen kann. Influenza-B-Viren verursachen regelmäßig wiederkehrende Grippe-Epidemien. Die Influenza-A-Grippe tritt alle 1 bis 3 Jahre epidemisch und alle 12 bis 24 Jahre pandemisch auf. Ein Antigen-Drift kommt bei Influenza-B-Viren seltener vor. Influenza C spielt in Deutschland kaum eine Rolle.

Eine in der Symptomatik der Grippe vergleichbare Erkrankung tritt auch bei Säugetieren, vor allem beim Schwein und beim Pferd auf. Bei Vögeln kommen Influenza-A-Viren in allen möglichen Hämagglutinin- und Neuraminidase-Kombinationen vor. Die Subtypen H5, H7 und H9 zeichnen sich durch ihr Potenzial einer hohen Pathogenität bei verschiedenen Vogelarten aus.

Maßnahmen der WHO

Als übergeordnete Gesundheitsorganisation wurde von der WHO eine Überwachung der Infektionsfälle als Frühwarnsystem sichergestellt und ein Maßnahmenkatalog erarbeitet, der auf der Webseite der Organisation eingesehen werden kann. Er umfasst im wesentlichen Quarantänemaßnahmen und den frühen Einsatz von Arzneimitteln zur prophylaktischen oder therapeutischen Intervention bei Patienten oder definierten Personenkreisen. Mittel der Wahl sind Neuraminidase-Hemmer wie Oseltamavir oder Zanamavir. Es wurde ein Depot von 30 Mio. Kapseln zur Behandlung von 10 Mio. Menschen eingerichtet, das insbesondere bei einem Ausbruch der Pandemie in Entwicklungsländern eingesetzt werden soll.

Dabei gilt ein Szenario mit einem gleichzeitigen Ausbruch der Erkrankung von etwa 50 Patienten lokal als beherrschbar, wenn die Patienten umgehend isoliert, Massenansammlungen verhindert, Schulen und Kindergärten geschlossen und in einem Umkreis von etwa 10 Kilometern alle Kontaktpersonen behandelt werden. Gleichzeitig sollte ein striktes Reiseverbot für die Region ausgesprochen werden, um eine

Ausbreitung der Seuche wirkungsvoll zu verhindern.

Ein hochkontagiöses Grippe-Virus breitet sich ohne Kontrollmaßnahmen mit hoher Geschwindigkeit aus. Bereits 150 Tage nach dem Auftreten der ersten Krankheitsfälle könnte das Virus sich flächendeckend in einer Region von der Größe Thailands ausgebreitet haben. Grundlage dieser Hochrechnung ist die Tatsache, dass Patienten 3 Tage lang die Erkrankung übertragen können und dabei mindestens 3 vermutlich aber mehr, Kontaktpersonen infizieren werden.

Wünschenswert ist in diesem Zusammenhang die Entwicklung rascher, sicherer und differenzierter Erregernachweismethoden. Herkömmliche Schnelltests, die Influenza-A- und/oder Influenza-B-Viren identifizieren können, sind für Surveillance-Maßnahmen ungeeignet. Serologische oder molekularbiologische Verfahren zum Nachweis bestimmter H- oder N-Determinanten liefern eindeutige Ergebnisse mit erheblicher zeitlicher Verzögerung.

Nationale Maßnahmen des Bundes

Die WHO hatte bereits 1999 dazu aufgerufen, nationale Pläne zur Vorsorge einer Pandemie oder für den Ernstfall therapeutische und begleitende Maßnahmen im Sinne eines Notfallplans zu entwickeln [siehe auch Bundesgesetzblatt Nr. 3, 2005].

Deutschland ist bislang unzureichend auf eine Pandemie vorbereitet. Experten rechnen bei einer Infektionsrate von etwa 30% der Bevölkerung nach einem Ausbruch mit 13 Mio. Arztbesuchen, 360 000 Krankenhauseinweisungen und bis zu 96 000 Influenza-bedingten Todesfällen. Hinzu kommt der hohe ökonomische Schaden durch einen weitestgehenden Stillstand der Wirtschaft.

Unabhängig von dem Aufruf der WHO hat in Deutschland das Infektionsschutzgesetz seit 2001 Rechtscharakter. Es verfolgt den Zweck, „übertragbaren Krankheiten beim Menschen vorzubeugen, Infektionen frühzeitig zu erkennen und ihre Weiterverbreitung zu verhindern. Die hierfür notwendige Mitwir-

kung und Zusammenarbeit von Behörden des Bundes, der Länder und der Kommunen, Ärzten, Tierärzten, Krankenhäusern, wissenschaftlichen Einrichtungen sowie sonstigen Beteiligten soll entsprechend dem jeweiligen Stand der medizinischen und epidemiologischen Wissenschaft und Technik gestaltet und unterstützt werden. Die Eigenverantwortung der Träger und Leiter von Gemeinschaftseinrichtungen, Lebensmittelbetrieben, Gesundheitseinrichtungen sowie des Einzelnen bei der Prävention übertragbarer Krankheiten soll verdeutlicht und gefördert werden ...Aufwendungen sind aus öffentlichen Mitteln zu bestreiten, soweit nicht auf Grund anderweitiger gesetzlicher Vorschriften oder auf Grund Vertrages Dritte zur Kostentragung verpflichtet sind....“.

Das Konzept für einen deutschen Influenza-Pandemieplan liegt erst seit Beginn des Jahres 2005 vor. Ziel des Plans ist die Minimierung der Letalität, Morbidität, die Aufrechterhaltung einer adäquaten Gesundheitsversorgung und die optimale Nutzung von Ressourcen. Er appelliert an die Kooperation und Solidarität innerhalb der gesamten Bevölkerung, vor allem aber bei Entscheidungsträgern und Mitarbeitern im Gesundheitswesen. Neben den Vorgaben zur nationalen Überwachung von Influenza-Erkrankungen bei Menschen und Tieren enthält der Plan u.a. allgemeine Empfehlungen zur Versorgung von Patienten, der Koordination sozialer Maßnahmen im Ernstfall sowie Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie durch Impfung und antivirale Arzneimittel.

Nach dem Auftreten der Vogelgrippe bei Tierbeständen in der Türkei, Rumänien und möglicherweise auch in Griechenland ist per Eilanordnung des Bundesministeriums für Verbraucherschutz bundesweit eine Aufstallung von Geflügelbeständen ab Mitte Oktober bis zum Ende des Vogelzuges (Mitte Dezember) vorgeschrieben. Vogelausstellungen und Geflügelmärkte sind bis auf weiteres untersagt, sämtliche Wild- und Nutzvogelbestände werden umfassend überwacht.

Maßnahmen der Länder

Die Umsetzung der Pandemiepläne liegt in der Hoheit der Länder. Diese Aufgabe wird in den einzelnen Bundesländern sehr unterschiedlich und ohne Transparenz realisiert.

So planen Bayern und Nordrhein-Westfalen eine Einlagerung an Neuraminidase-Hemmer, die etwa 20% der Bevölkerung versorgen könnten. In anderen Bundesländern wie Hamburg werden deutlich geringere Mengen als Vorräte angelegt oder aber gemeinsame Depots geplant, die im Katastrophenfall an lokalen Brennpunkten eingesetzt werden sollen. Dies genügt in keinem Fall den Forderungen des RKI, das eine Versorgung von mindestens 20 bis 30% der Bevölkerung vorsieht. Allerdings ist die epidemiehemmende Wirkung der Neuraminidase-Hemmer nicht gesichert. Hier sind strikte Hygienemaßnahmen (Mundschutz, Desinfektion) zu empfehlen.

Konkrete Pläne zur Logistik fehlen, was zu einer erheblichen Verunsicherung in der Bevölkerung und Mitarbeitern des Gesundheitswesens geführt hat.

Wichtig erscheint die Erarbeitung lokaler Maßnahmenkataloge und eines Ausbruchsmagements, wie sie in verschiedenen Kliniken, insbesondere bei Maximalversorgern, ähnlich auch schon für SARS und Milzbrand vorliegen. Dazu zählt auch – unter Berücksichtigung der Planungen des jeweiligen Bundeslandes – eine risikoadaptierte Bevorratung mit Neuraminidase-Hemmern und Mundschutzmaterial in den Krankenhäusern. Krankenhausapotheken könnten die Möglichkeit einer eigenen Kapselherstellung durch Verarbeitung von Oseltamivir-Bulkware prüfen.

Therapeutische Vorsorge- und Behandlungsoptionen

Entwicklung eines Impfstoffs

Der wirkungsvollste Schutz gegen Grippe-Erkrankungen besteht in einer Impfung. Noch ist die Virusvariante einer potenziellen Influenza-Pandemie nicht bekannt, daher ist die Produktion eines gezielten Impfstoffs nicht möglich.

Derzeit wird im Rahmen eines EU-Forschungsprojekts am Institut für Virologie in Frankfurt in Zusammenarbeit mit dem russischen WHO-Referenzlabor für Influenza an einem wirkungsvollen Impfstoff-Prototypen gearbeitet. Grundlage sind Reassortanten aus abgeschwächten humanen Influenza-Viren mit ausreichender Immunantwort und aviären Influenza-Antigenen. Eine Impfung könnte eine Immunität gegen Influenza, Vogel-Influenza und neu kombinierte Viren verleihen oder den Krankheitsverlauf mildern.

Nach einem Ausbruch einer Pandemie benötigt die Entwicklung und Produktion eines effektiven Impfstoffs mehrere Monate und kommt für einen großen Teil der Patienten zu spät. Die prophylaktische Behandlung großer Bevölkerungsgruppen wirft das Problem auf, dass innerhalb eines geringen Zeitraums eine hohe Zahl an Impfdosen zur Verfügung gestellt werden muss. Hierzu reichen die Kapazitäten der Produktionsstätten in der heutigen Form nicht aus. Zudem benötigen gängige Herstellungsverfahren für die Anzucht der Viren spezifizierte Hühnereier, die in der benötigten Menge zu einem Engpass führen werden. Möglicherweise müssen die Verfahren auf Zellkulturen umgestellt werden.

Es sind zur Vermeidung von Mangelsituationen im Vorfeld einer möglichen Pandemie Investitionen zur Erweiterung der Produktionsanlagen und der Entwicklung neuer Anzuchtmethoden notwendig. In Deutschland sind 2 von insgesamt 8 weltweiten Produktionsstandorten vorhanden, deren Subventionierung durch die Bundesregierung erwogen wird. Das RKI fordert seit Jahresbeginn staatliche Investitionen in einer Größenordnung von etwa 100 Mio. Euro für direkte Maßnahmen und etwa 400 Mio. Euro für die Einlagerung von Arzneimitteln. Die Übernahme der Kosten ist bislang ungeklärt.

Grippe-Impfung 2005

Als vorbeugende Maßnahme zur Entstehung einer Pandemie soll die Impfung mit der für dieses Jahr von der WHO empfohlenen Grippe-Antigen-Kombina-

tion nicht nur wie bisher auf Risikopatienten beschränkt bleiben, sondern wird von Experten für weite Bevölkerungsteile favorisiert. Durch diese Empfehlung soll die Bildung von Reassortanten bei Doppelinfektionen durch verschiedene Influenza-Viren verhindert werden. Einen Schutz gegenüber der Vogelgrippe bietet diese Impfung nicht, mildert aber den Verlauf einer Infektion möglicher Neukombinationen, da neue Varianten vermutlich zumindest einen Teil der Antigen-Eigenschaften der üblichen Grippe-Viren besitzen werden. Durch die hohe Impfquote können die Produktionsstätten der Hersteller ausgelastet werden und Erträge in den Ausbau der Anlagen investiert werden, um die logistische Herausforderung zur Versorgung der Bevölkerung mit neuen Impfstoffen bei dem Ausbruch einer Pandemie zu bewältigen.

Neuraminidase-Hemmer

Mittel der Wahl in der Behandlung und Prophylaxe von Infektionen durch Influenza-Viren sind Neuraminidase-Hemmer. Sie unterscheiden sich in der Applikationsart und dem Zulassungsstatus. Zanamivir wird inhalativ aufgenommen, es ist ausschließlich zur *Behandlung* der Grippe zugelassen. Oseltamivir kann auch in der *Prophylaxe* eingesetzt werden. Es ist oral verfügbar und kann bereits bei Kindern ab dem 1. Lebensjahr eingesetzt werden. Für Kinder steht eine spezielle Zubereitung in Form eines Saftes zur Verfügung. Nach Einnahme von Oseltamivir wurden aus Japan 2 Suizide gemeldet, ein ursächlicher Zusammenhang konnte nicht nachgewiesen werden.

Da eine Resistenzentwicklung zwar selten, aber für H5N1 schon beschrieben ist, sollte neben Oseltamivir auch Zanamivir in kleineren Mengen bevorratet werden.

Impfung der Vogelbestände

In Deutschland ist die Impfung gegen die Geflügelpest gesetzlich verboten und entsprechende Impfstoffe sind derzeit nicht zugelassen. In anderen Ländern werden H5-Vektorvakzinen bereits angewendet. Durch korrekte Anwen-

dung von Impfstoffen kann die Virusausscheidung drastisch reduziert und damit vermutlich auch das Risiko humaner Infektionen gesenkt werden. Dennoch sind mit der Impfung auch Risiken verbunden. Werden nur Teilpopulationen geimpft oder Tiere nur unvollständig vakziniert, besteht die Gefahr der Selektion aggressiver Virus-Varianten. Im Vordergrund stehen neben der Kostenfrage auch praktische Probleme wegen der nahezu undurchführbaren Impfung aller Wildvogelbestände, unzulänglicher Qualität oder Unterdosierung der Vakzine. Ein Nachteil ist, dass die Viren auch in geimpften Hühnern zirkulieren, wenn auch weniger.

Empfehlung für Reisende nach Südost-Asien

Für Reisende besteht derzeit nur eine Influenza-Impfempfehlung für Länder mit lokalem Aufkommen von SARS. Eine Stand-by-Therapie mit Oseltamivir ist empfehlenswert. Infektionen werden durch Kot oder Sekrete erkrankter Tiere übertragen, daher sollten Vogelmärkte und der direkte Kontakt mit Geflügel vermieden werden. Es gibt keine Hinweise auf eine Übertragung durch Geflügelfleisch oder Eier. Dennoch sollten diese Produkte vor dem Verzehr auf $>70^{\circ}\text{C}$ erhitzt werden.

Fazit

Die Gefahr einer Influenza-Pandemie durch neue Virus-Varianten besteht und erfordert die Erarbeitung risikoadaptierter Pläne eines Ausbruchsmanagements in den Kliniken und vergleichbarer Einrichtungen. Pandemie-Pläne des Bundes und der Länder liegen vor, sind aber wenig transparent und führen derzeit eher zu einer Verunsicherung von Mitarbeitern des Gesundheitswesens und der Bevölkerung, die durch die Berichterstattung in den Medien sensibilisiert ist. Wünschenswert sind konkrete Empfehlungen der Ministerien zu Art und Umfang lokaler Maßnahmen unter den veränderten Voraussetzungen eines optimierten Frühwarnsystems. Daneben ist eine internationale Zusammenarbeit dringend erforderlich.