



Richtlinien und Empfehlungen

Empfehlungen zur Grippeimpfung

Stand: September 2011

Bundesamt für Gesundheit (BAG) in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Influenza (AGI) und der Eidgenössischen Kommission für Impffragen (EKIF)

Das Wichtigste in Kürze

Die Grippe (Influenza) ist eine durch Influenzaviren verursachte **akute Infektionskrankheit**, deren Konsequenzen und Komplikationen oft unterschätzt werden. Sie kann mit den unterschiedlichsten Symptomen einhergehen, die von einer leichten Atemwegsinfektion bis zum Tod reichen können. Jeden Winter erkranken in der Schweiz durchschnittlich 5% bis 10% aller Erwachsenen und 20% bis 30% aller Kinder an Influenza. In speziellen Risikogruppen und generell bei Menschen ab 65 Jahren verursacht eine Grippe gehäuft Komplikationen und stellt somit einen wichtigen **Morbiditäts- und Mortalitätsfaktor** dar. Zwischen 100 000 und 250 000 grippeartige Erkrankungen sind Anlass einer Arztkonsultation; schwere Komplikationen führen zu einigen Hundert bis 5000 Hospitalisationen und bis zu 1500 Todesfällen während einer Grippeperiode. Influenzaviren, vor allem des Typs A, zeichnen sich durch die häufige Änderung ihrer Oberflächenantigene aus, sodass laufend neue Virusvarianten entstehen, die zu jährlich auftretenden Epidemien in den Wintermonaten führen.

Das wichtigste Mittel zur Prävention der Erkrankung und insbesondere ihrer Komplikationen ist die **Grippeimpfung**. Wenn die Antigene im Impfstoff die zirkulierenden Viren abdecken, bietet sie bei gesunden Kindern und Erwachsenen in 70% bis 90% Schutz vor einer Erkrankung. Bei einigen Personen, welche einer Risikogruppe angehören – insbesondere bei älteren Menschen – ist die Grippeimpfung weniger wirksam; sie ermöglicht jedoch eine Reduktion der grippebedingten Morbidität und der Mortalität um 40 bis 70%. Die Grippeimpfung ist eine sehr sichere Impfung. Deren

Effekte sind gut bekannt, und seit 1945 wurden weltweit mehrere Milliarden Dosen verimpft. Alle zurzeit in der Schweiz verwendeten trivalenten Grippeimpfstoffe sind inaktiviert, das heisst sie enthalten keine infektiösen Viren, die eine Grippe auslösen könnten. Sie enthalten jeweils Antigene der drei aktuell zirkulierenden Grippevirenstämme (je einen A/H1N1-, einen A/H3N2- und einen Influenza-B-Stamm).

Unerwünschte Impferscheinungen (UIE): Die häufigste UIE ist bei 10 bis 40% der Geimpften eine leichte lokale Reaktion an der Einstichstelle, die nach wenigen Stunden bis 2 Tagen ohne Therapie abklingt. Leichtere Allgemeinsymptome wie Fieber, Unwohlsein, Muskel-, Gelenk- und Kopfschmerzen sowie andere grippeartige Symptome sind bei etwa 5% bis 10% der Geimpften zu beobachten. Schwere Reaktionen allergischer Art, wie Angioödem, Asthma oder Anaphylaxie, sind sehr selten (<1/10 000) und sind in der Regel durch Hypersensibilität gegenüber Hühnerei-Proteinen bedingt. Ebenfalls sehr selten sind neurologische Erscheinungen, z.B. ein Guillain-Barré-Syndrom (GBS).

Impfempfehlungen: Da sich die zirkulierenden Viren jedes Jahr ändern, ist es notwendig, die Grippeimpfung jährlich zu erneuern. Die beste Zeit für die Impfung liegt zwischen Mitte Oktober und Mitte November. Die Impfung ist dann ungefähr 6 Monate wirksam. Für Personen mit einem erhöhten Komplikationsrisiko bei einer Grippeerkrankung werden die Kosten der Impfung von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung übernommen, sofern die Franchise bereits erreicht wurde.

Die Grippeimpfung wird empfohlen für:

A) Personen mit einem erhöhten Komplikationsrisiko bei einer Grippeerkrankung. (Für diese Gruppe werden die Kosten der Impfung von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung übernommen, sofern die Franchise bereits erreicht wurde.)

Dies sind:

- Personen ab 65 Jahren.
- Personen (ab dem Alter von 6 Monaten) mit einer der folgenden chronischen Erkrankungen:
 - Herzerkrankung;
 - Lungenerkrankung (z. B. Asthma bronchiale);
 - Stoffwechselstörungen mit Auswirkung auf die Funktion von Herz, Lungen oder Nieren (z. B. Diabetes oder morbid Adipositas, BMI \geq 40); neurologische (z. B. M. Parkinson oder zerebrovaskuläre) Erkrankung;
 - Muskuloskelettale Erkrankung mit Auswirkung auf die Funktion von Herz, Lungen oder Nieren;
 - Hepatopathie;
 - Niereninsuffizienz;
 - Asplenie oder Funktionsstörung der Milz (inkl. Hämoglobinopathie);
 - Immundefizienz (z.B. HIV-Infektion, Krebs, immunsuppressive Therapie).
- Schwangere Frauen ab dem 2. Trimenon und Frauen, die in den letzten 4 Wochen entbunden haben.
- Frühgeborene (geboren vor der 33. Woche oder mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g) ab dem Alter von 6 Monaten für die ersten zwei Winter nach der Geburt.

Herausgeber

© Bundesamt für Gesundheit (BAG)

Aktuelle Version im Internet

www.bag.admin.ch/infinfo

Weitere Informationen

Bundesamt für Gesundheit
Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit
Abteilung Übertragbare Krankheiten
3003 Bern
Telefon 031 323 87 06
epi@bag.admin.ch

Autoren

Bundesamt für Gesundheit (BAG)

Abteilung Übertragbare Krankheiten (MT)

Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF)

Mitglieder: C. Aebi, Bern; R. Anderau, Neuchâtel; G. Bachmann, St. Gallen; H. Binz, Solothurn; P. Diebold, Monthey; M. Gallacchi, Melide; U. Heininger, Basel; P. Landry, Neuchâtel; A. Marty-Nussbaumer, Luzern; L. Matter, Basel; K. Mühlemann, Bern; J. Roffler, Genf; C.-A. Siegrist, Genf (Präsidentin); S. Stronski Huwiler, Zürich; P. Trefny, Luzern; B. Vaudaux, Lausanne. Sekretariat: Bundesamt für Gesundheit, Sektion Impfprogramme und Bekämpfungsmassnahmen.

Arbeitsgruppe Influenza (AGI)

Mitglieder: E. Jandrasits, Zürich; L. Kaiser, Genf; A. Kauffmann, Genève; R. Koch, Bern; J. Kyek, Zug; E. Masserey, Lausanne; T. S. Meister, Ittigen; K. Mühlemann, Bern; J.-C. Piffaretti, Massagno (Präsident); J. Roffler, Genf; C.A. Siegrist, Genf; U. Thurnherr, Karlsruhe; A. Witschi, Basel; Sekretariat der AGI bereitgestellt durch BAG, Abteilung Übertragbare Krankheiten.

Stichworte

Grippe, Influenza, Influenza-like-illness, Influenza-Virus, Grippewelle, Pneumonie, Komplikationsrisiko, Risikogruppen, Schwangerschaft, Impfung, Wirksamkeit, Impfeempfehlungen, Gesundheitsfachpersonen

Referenzierungsvorschlag

Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF), Arbeitsgruppe Influenza (AGI). Richtlinien und Empfehlungen. Empfehlungen zur Grippeimpfung. Bern: Bundesamt für Gesundheit, 2011.

Diese Publikation erscheint auch in französischer Sprache.

BAG-Publikationsnummer

BAG OeG 11.06 1500 d 1000 f 20EXT0609/20EXT06010

Gedruckt auf chlorfrei gebleichtem Papier

– Patientinnen und Patienten in Pflegeheimen und in Einrichtungen für Personen mit chronischen Erkrankungen.

B) Personen, welche in der Familie oder im Rahmen ihrer privaten oder beruflichen Tätigkeiten **regelmässigen Kontakt haben mit:**

- Personen der Kategorie A)
- Säuglingen unter 6 Monaten (diese haben ein erhöhtes Komplikationsrisiko und können aufgrund ihres jungen Alters nicht geimpft werden).

Die Grippeimpfung ist insbesondere empfohlen für alle Medizinal- und Pflegefachpersonen, alle im paramedizinischen Bereich tätigen Personen, Mitarbeitende von Kinderkrippen, Tagesstätten sowie Alters- und Pflegeheimen, inklusive Studierende sowie Praktikantinnen und Praktikanten.

C) Personen mit **beruflichem Kontakt zu Hausgeflügel, Wildvögeln oder Schweinebeständen (um das Risiko einer Entwicklung eines neuartigen Virus durch Reassortment zu vermindern).**

Kontraindikationen und Vorsichtsmassnahmen: Bei Vorliegen einer schweren Form von Hühnerei-Allergie oder einer schweren Überempfindlichkeit auf einen der Inhaltsstoffe (Lezithin, Formaldehyd, Triton-X, Aminoglykoside) ist die Grippeimpfung kontraindiziert. Die Grippeimpfung wird nicht empfohlen für unter 6 Monate alte Säuglinge. Personen mit hohem Fieber sollen erst nach dem Abklingen der Symptome geimpft werden.

Impfschema, Verabreichung und Dosierung: Die Grippeimpfung erfolgt jedes Jahr neu, am besten zwi-

schen Mitte Oktober und Mitte November. Die Verabreichung besteht aus einer intramuskulären Injektion, idealerweise in den Oberarm (Deltoid-Muskel). Bei Kleinkindern/Säuglingen kommt auch der Oberschenkel infrage.

Die Antigen-Dosis bei Personen ab 3 Jahren besteht aus je 15 µg für jede der drei HA-Komponenten. Kinder unter drei Jahren erhalten (je) eine halbe Impfdosis. Dies entspricht 7,5 µg für jede der drei HA-Komponenten. Wird die Impfung bei Kindern zwischen 6 Monaten und 8 Jahren (bis zum 9. Geburtstag) zum ersten Mal durchgeführt, empfiehlt es sich, zwei Dosen (oder zwei halbe Dosen, je nach Alter) im Abstand von vier Wochen zu verabreichen (sog. «priming»).

Inhaltsverzeichnis

Das Wichtigste in Kürze	1
Impressum	2
1. Einleitung	5
2. Influenzaviren und deren Übertragung	5
2.1. Beschreibung des Erregers	5
Abbildung 1. Schema der Benennung von Influenzaviren des Typs A	5
2.2. Übertragung, Virusvermehrung und Kontagiosität	6
3. Klinik	6
3.1. Symptome, Pathophysiologie und klinischer Verlauf	6
3.2. Gruppen mit erhöhtem Komplikationsrisiko	7
3.3. Diagnose	8
4. Epidemiologie	8
4.1. Verbreitung der Influenzaviren weltweit	8
4.2. Überwachung der Grippe	9
Abbildung 2. Überblick über die im Schweizerischen Sentinella-Meldesystem erfassten Influenza-Saisons der Jahre 1995/96 bis 2010/11	10
4.3. Krankheitslast der saisonalen Grippe in der Schweiz	10
Tabelle 1. Eckdaten der Grippezeiten zwischen 1995/96 und 2010/11 in der Schweiz	11
5. Grippeimpfung	11
5.1. Impfstoffe und in der Schweiz zugelassene Produkte	11
5.2. Immunogenität und Wirksamkeit	13
5.3. Unerwünschte Impferscheinungen (UIE)	14
5.4. Wechselwirkungen und Vorsichtsmassnahmen	15
5.5. Kontraindikationen	15
5.6. Ökonomische Aspekte	15
6. Empfehlungen	16
6.1. Ziele der Impfung und Durchimpfung in der Schweiz	16
6.2. Empfehlungen zur Grippeimpfung	16
6.3. Besondere Gruppen	17
6.3.1. Kinder	17
6.3.2. Ältere Personen	17
6.3.3. Schwangere Frauen	17
6.3.4. Personen mit Immundefizienz	18
6.3.5. Gesundheitsfachpersonen	18
6.3.6. Auslandsreisende	18
6.4. Weitere Präventionsmassnahmen und Therapie	18
Literatur	20

1. Einleitung

Influenzaviren des Typs A, B und C verursachen die Krankheit Influenza, gewöhnlich auch Grippe genannt. Diese kann vor allem bei älteren Personen und Personen, die an chronischen Krankheiten leiden, teilweise schwere Komplikationen verursachen. Die Krankheit, deren Komplikationen, Arztbesuche, Hospitalisationen und Arbeitszeitausfälle verursachen jeden Winter bedeutende Kosten zulasten des Gesundheitswesens und der Allgemeinheit. Eine rechtzeitige Impfung im Herbst ist das wirksamste Mittel zur Prävention der saisonalen Grippe im Winter. Die Grippeimpfung ist für alle Personen mit erhöhtem Komplikationsrisiko und für deren Kontaktpersonen, insbesondere für alle Gesundheitsfachpersonen, empfohlen.

Das hier vorliegende Dokument vermittelt Wissensgrundlagen zu den Influenzaviren, zur Krankheit Grippe, zur Epidemiologie, zur Impfung und den in der Schweiz erhältlichen Impfstoffen, und es erläutert die Empfehlungen zur Grippeimpfung. Das bisherige Dokument «Richtlinien und Empfehlungen zur Grippeimpfung» vom September 2007 wurde nach der Pandemie 2009 aufgrund von neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen, neuen Impfstoffen und geänderten Empfehlungen ergänzt und überarbeitet.

2. Influenzaviren und deren Übertragung

2.1. Beschreibung des Erregers

Die Gattung der Influenzaviren gehört zur Familie der *Orthomyxoviren*. Sie wird weiter in **drei Typen** unterteilt: Influenza A, Influenza B und Influenza C, welche anhand ihrer Nukleoproteine und ihres Genoms unterschieden werden [1, 2]. Die jährlichen saisonalen Grippeepidemien werden durch die Influenza-Typen A und B verursacht, wobei neuartige Viren des Typs A auch weltweite Pandemien verursachen können. Influenza C tritt sporadisch vor allem bei Jugendlichen auf und verursacht eine milde Erkrankung. Influenzaviren sind kugelförmig bis pleomorph mit einem Durchmesser von ca. 100 nm. Ihr **Genom** besteht aus einsträngiger RNS (Negativstrang), die in acht (Influenza Typ A und B), bzw. sieben (Influenza C) Segmente

unterteilt ist. Jedes Segment besteht aus einer proteinkodierenden Basensequenz, welche mit einer RNS-Polymerase assoziiert und durch Nukleoproteine vor Abbau geschützt ist. Das genetische Material ist umgeben von einer Proteinmembran aus Matrixprotein M1 und einer lipidhaltigen zweiten Hülle. In diese Aussenhülle sind die zwei Glykoproteine **Hämagglutinin (H)** und **Neuraminidase (N)** eingelagert, beim Typ A zusätzlich ein Ionenkanal (M2-Protein) [3,4]. Beim Influenza-Typ A kennt man insgesamt 16 unterschiedliche Hämagglutinin- bzw. 9 Neuraminidase-Subtypen, beim Influenza-Typ B nur je einen H- bzw. N-Subtyp, und das Influenza C-Virus trägt nur ein einziges Glykoprotein an seiner Oberfläche. Beim Influenza-Typ A bestimmt die Zusammensetzung der H- und N-Subtypen den **Virus-Subtyp** (z.B. A/H3N2), von welchem auch das **Wirtsspektrum** abhängt [5].

Influenza-A-Viren kommen bei Säugtieren wie Schweinen, Pferden, Katzen, Hunden, bestimmten Nagetieren und Meeressäugern verbreitet vor. Das wichtigste Reservoir stellen jedoch Vögel, insbesondere Wasservögel dar, welche oft nur asymptomatische Träger sind [6–9]. Beim Menschen werden die Grippeepidemien des Influenza-Typs A durch Viren mit den Hämagglutininen H1, H2 und H3 sowie den Neuraminidasen N1 und N2 verursacht [1]. Seit 1918 zirkulieren die Influenza-A-Subtypen H1N1, H2N2, H3N2, und (selten) auch H1N2. Auch weitere Influenza-A-Viren können sporadisch von Tieren auf den Menschen übertragen werden und teilweise schwere Krankheitsbilder verursachen, u.a. die Subtypen H5N1, H7N2, H7N3, H7N7, H9N2 und H10N7 [10, 11]. Unter den Subtypen des Typs A entstehen laufend neue Virusvarianten, sogenannte «Stämme». Deren Benennung zeigt die Abbildung 1.

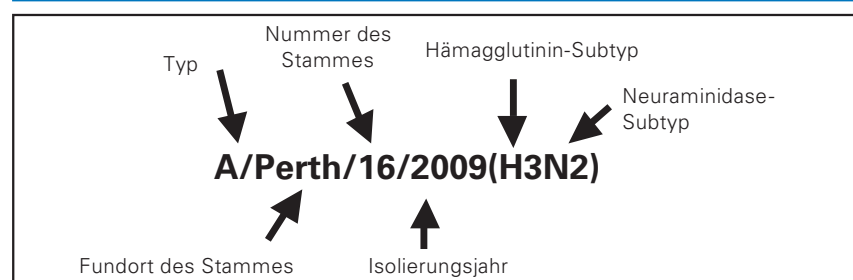
Influenzaviren vom Typ B sind beim Menschen, bestimmten Nagetieren und Meeressäugern verbreitet. Sie werden eingeteilt in die zwei Stammlinien Victoria und Yamagata. **Influenza-C-Viren** finden sich beim Menschen, bei Schweinen und bei Hunden [9, 12, 13]. Das Genom der Influenzaviren besitzt eine hohe Mutationsrate. Durch diese **genetische Variabilität** wird laufend auch die Struktur ihrer Glykoproteine an der Virusoberfläche verändert. Dies ermöglicht den Viren, der Immunantwort eines infizierten Wirtes (z.B. des Menschen) zu entkommen, denn genau diese variablen Oberflächen-Glykoproteine sind das Angriffsziel des Immunsystems, insbesondere der neutralisierenden Antikörper [14–16]. Die verschiedenen Influenza-Stämme entstehen durch zwei unterschiedliche Mechanismen: Antigendrift und Antigenshift.

Als **Antigendrift** bezeichnet man die häufigen Punktmutationen im Genom der Influenzaviren bei der Virusreplikation. Sie führen zu kleineren Veränderungen der Oberflächen-Glykoproteine (Hämagglutinin, Neuraminidase) und damit der antigenen Eigenschaften der Viren. Der Selektionsdruck, den das Immunsystem des Wirts auf die Viren ausübt, begünstigt diese Punktmutationen. Dadurch ist die Bevölkerung gegen die zunehmend veränderten («gedrifteten») Viren immer weniger immun, wodurch es, zusammen mit weiteren Faktoren, praktisch jeden Winter erneut zu einer saisonalen Grippeepidemie kommt. Die Antigendrift erfordert daher auch, dass die Influenzaimpfstoffe jährlich den Eigenschaften der aktuell zirkulierenden Influenzaviren angepasst werden müssen. Antigendrift wird bei allen drei Virustypen (Influenza Typ A, B und C) beobachtet [14–18].

Das Phänomen **Antigenshift** ist bisher nur bei Influenzaviren vom Typ A

Abbildung 1

Influenzaviren-Stämme des Typs A werden gemäss folgendem Schema benannt:



bekannt. Es ist weitaus seltener als die Antigendrift, jedoch ist das Ausmass der Veränderung im Genom weitaus grösser. Gewöhnlich besitzt die Bevölkerung keine oder nur eine sehr geringe Immunität gegenüber solch neuen Influenza-A-Viren, was zum Auftreten einer Pandemie (weltweite Epidemie) führen kann [8, 19, 20]. Durch eine grundlegende Veränderung eines oder beider Oberflächenglykoproteine entsteht dabei meist ein neuer Subtyp. Dies kann prinzipiell durch zwei Mechanismen geschehen: 1) durch eine Punktmutation, die eine Anpassung an eine neue Spezies ermöglicht. Man spricht von einem Überspringen der Speziesbarriere, zum Beispiel vom Tier auf den Menschen, wie dies bei der A/H1N1-Pandemie von 1918 der Fall war; 2) durch Reassortment (Austausch) ganzer Gensegmente zweier oder mehrerer Virenstämme bei gleichzeitiger Infektion einer Wirtszelle eines Wirtes mit verschiedenen Viren: die A/H2N2-Pandemie von 1957 war auf ein solches Reassortment zurückzuführen, und auch 1968 trat ein neuer Influenza-Subtyp auf, der sich aus dem A/H2N2-Virus vom Menschen und einem von Vögeln stammenden (aviären) A/H3-Virus mit unbekanntem N-Subtyp zusammensetzte. Das resultierende A/H3N2-Virus führte zur «Hongkong-Grippe». Schliesslich ist das Virus der pandemischen Grippe A/H1N1 2009 durch eine Rekombination aus zwei Virusstämmen vom Schwein, einem Virusstamm vom Vogel und einem vom Menschen entstanden. Es scheint auch möglich zu sein, dass es direkt im Menschen zu Punktmutationen im Gen des Hämagglutinins oder zu Reassortments kommen kann, die zu einer Pandemie führen [21–24].

Influenza-B-Viren sind genetisch weniger vielfältig, und sie mutieren zweibis dreimal weniger häufig als Viren des Typs A. Die Mutationsfrequenz der **Influenza-C-Viren** ist nochmals langsamer.

2.2. Übertragung, Virusvermehrung und Kontagiosität

Influenza wird von Mensch zu Mensch hauptsächlich **durch die Luft (aerogen)** mittels **Tröpfcheninfektion** übertragen, indem Atemsekrettröpfchen Infizierter durch Husten, Niesen oder Sprechen auf die Schleimhäute von Mund, Nase oder Augen von Nichtinfizierten gelangen. Dabei handelt es sich um makroskopisch sichtbare

Tröpfchen von mehr als 5 µm Durchmesser. Eine solche Tröpfcheninfektion setzt einen Abstand von höchstens einem Meter zwischen zwei Personen voraus. Eine Übertragung durch **Aerosole** (in der Atemluft suspendierte infektiöse Partikel mit einem Durchmesser kleiner als 5 µm) ist insbesondere bei niedriger relativer Luftfeuchtigkeit ebenfalls möglich, scheint jedoch insgesamt eine weniger wichtige Rolle zu spielen [25–29]. Während der **Schwangerschaft** ist das Influenzavirus gemäss Untersuchungen eher nicht von der Mutter auf das Kind übertragbar [30, 31].

Daneben können Influenzaviren mittels **Kontaktübertragung**, d.h. durch Kontakt mit Sekrettröpfchen auf einer kontaminierten Oberfläche, auf andere Personen gelangen. Eine Übertragung durch **direkten Kontakt** findet z.B. via die Hände, etwa beim Händeschütteln statt. Eine **indirekte Übertragung** erfolgt durch Berühren von Gegenständen wie Türgriffe, Besteck, Spielzeug oder Geld, die mit Atemsekret Infizierter kontaminiert sind, und anschliessendem Berühren der eigenen Mund-, Nasen- oder Augenschleimhäute [32, 33]. Influenzaviren können auf Oberflächen über mehrere Stunden infektiös bleiben, vor allem bei niedrigeren Temperaturen und niedriger Luftfeuchtigkeit [26]. Auf harten, glatten Oberflächen bis zu 48 Stunden, auf Textilien und Papier bis zu 12 Stunden und auf der Hand ungefähr 5 Minuten. Die Viren werden durch übliche Händedesinfektionsmittel inaktiviert, durch gründliches Waschen mit Wasser und Seife können sie grösstenteils von der Hautoberfläche entfernt werden.

Virusvermehrung: Influenzaviren gelangen durch Inhalation in den oberen Respirationstrakt, wo sie die zilienbesetzten Epithelzellen infizieren. Mithilfe des Hämagglutinins haften sie sich an die N-Acetylneuraminsäure-Rezeptoren der Wirtszelle und gelangen durch Endozytose in die Zelle. Im Zellinnern fusioniert die virale Membran unter Herabsetzung des pH mit dem Endosom, von wo die nun freigesetzten RNS-Nukleoprotein-Komplexe in den Zellkern transportiert werden. Dort erfolgt die virale Transkription aller Genomsegmente. Die Zusammensetzung der neu synthetisierten Virusbestandteile erfolgt in der Zellmembran, woraus die Tochterviren mithilfe der Neuraminidase aus der Wirtszelle freigesetzt werden [2].

Kontagiosität: Im Allgemeinen scheiden infizierte Erwachsene das Virus bereits am Tag vor Auftreten der ersten Symptome aus und bleiben bis zum dritten bis fünften (maximal siebten) Tag nach Symptombeginn ansteckend. Bei Kindern beginnt die infektiöse Phase wahrscheinlich schon früher und kann bis zu 10 Tagen nach dem Symptombeginn dauern [33]. Immunsupprimierte Personen können bis zu 21 Tagen nach Krankheitsbeginn ansteckend sein [8]. Auch können infizierte Personen, die wenige oder gar keine Symptome zeigen, z.B. durch Niesen ansteckend sein und das Grippevirus auf andere Personen übertragen. Bei den Erkrankten ist das Ansteckungsrisiko (Kontagiosität) zu Beginn der Krankheit am höchsten, besonders wenn Husten vorhanden ist, da zu diesem Zeitpunkt die Viruslast (engl.: «viral load») in den Atemwegen sehr hoch ist [34]. Das **Ansteckungspotenzial** hängt von der Virulenz des aktuell zirkulierenden Virusstammes ab, d.h. von dessen Fähigkeit, bei den Infizierten starke Symptome wie Husten auszulösen [35], sowie von der (durch vorhergehende Erkrankung oder Impfung erworbenen) Immunität in der Bevölkerung. Je stärker sich das Virus seit dem Vorjahr durch Mutation verändert hat, desto weniger schützt die Immunität einer zurückliegenden Impfung oder einer durchgemachten Grippeerkrankung.

3. Klinik

3.1. Symptome, Pathophysiologie und klinischer Verlauf

Eine Grippe verläuft stets akut, mit Symptomen über wenige Tage bis Wochen. Die **Inkubationszeit** für Influenza, d.h. die Zeitdauer zwischen Infektion und Symptombeginn, beträgt 1 bis 4 Tage (im Mittel 2 Tage).

Die Spannweite möglicher **Manifestationen** einer Infektion mit dem Influenzavirus ist enorm gross. Die Infektion kann vollkommen asymptomatisch verlaufen und wird von den betroffenen Personen nicht bemerkt. Aus seroepidemiologischen Studien ist bekannt, dass symptomlose Infektionen bei allen Influenza-Subtypen häufig sind [34, 36, 37]. Ob Symptome auftreten bzw. wie stark diese sind, hängt von den intrinsischen Eigenschaften des Virus sowie vom Alter, Gesundheitszustand und Immunsta-

tus der infizierten Person ab. Bei schweren Influenzaverläufen mit Komplikationen kann es auch zu Todesfällen kommen, und besonders für ältere Menschen können Komplikationen oder die Exazerbation eines Grundleidens den Verlust ihrer gewohnten Autonomie zur Folge haben. In der Regel handelt es sich jedoch um eine akute, selbstlimitierende Krankheit.

Bei einem **«klassischen» Influenzaverlauf** können die **generalisierten Symptome** derart plötzlich einsetzen, dass sich viele Betroffene genau an den Moment des Erkrankungsbeginns erinnern können. Dieser zeigt sich typischerweise mit **Fieber** und Schüttelfrost, begleitet von Unwohlsein (Malaise), Abgeschlagenheit, Kopf-, Muskel- und Gelenkschmerzen, Schwindelgefühl und Appetitlosigkeit. Das Fieber kann in den ersten Stunden rasch bis auf Werte zwischen 38° bis 41° C steigen [8, 38]. Hohes Fieber tritt vor allem dann auf, wenn ein virulenter Virenstamm für das Immunsystem der infizierten Person neu ist, was bei Kindern häufig der Fall ist. Obwohl Fieber bei älteren Personen, bei frühgeborenen Säuglingen und bei Menschen mit einer Immundefizienz seltener auftritt und weniger hohe Werte erreicht, kann die Körpertemperatur auch bei diesen Personen mehrere Tage erhöht bleiben. Das Fieber dauert ungefähr drei Tage, selten bis zu acht Tagen. Typisch ist auch eine relative Bradykardie als Zeichen einer Hypotension. Manche Patienten berichten auch über **Augenbeschwerden** beim Blick zur Seite, über Lichtscheu, Tränenfluss und Brennen der Augen. Bei der Untersuchung fallen die glänzenden Augen auf, manchmal begleitet von Konjunktivitis und periorbitaler Schwellung.

Nach wenigen Stunden kommen auch **respiratorische Symptome** hinzu: Halsschmerzen, Heiserkeit, manchmal Schnupfen, und typischerweise ein trockener Husten. Influenzaviren infizieren zunächst die oberen Atemwege, meist den Rachen- und Nasenraum (Pharynx und Nasopharynx), wo es zu einer Entzündungsreaktion der respiratorischen Epithelzellen mit Ödem der Mukosa kommt. Im Gegensatz zu Infektionen mit gewöhnlichen «Erkältungsviren» werden die respiratorischen Epithelzellen bei einer Infektion durch Influenzaviren zerstört [39]. Bei Reizung des Kehlkopfs (Larynx) entsteht ein manchmal hartnäckiger, trockener, unproduktiver Husten. Oft

werden nach wenigen Tagen auch die unteren Atemwege (zwischen Larynx und Bronchien) von der Infektion erfasst, wodurch sich ein produktiver Husten mit Auswurf entwickelt. Eine Tachypnoe kann aufgrund von Fieber und/oder mit Dyspnoe und Thoraxschmerzen bei einer Infektion der unteren Atemwege auftreten [12, 40–44]. Eine Schwellung der zervikalen Lymphknoten tritt vor allem bei Kindern auf. Bei jüngeren Kindern können auch **gastro-intestinale Symptome** wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall im Vordergrund stehen [45–46].

Die Vermehrungsrate der Viren im Organismus erreicht nach rund 48 Stunden ihr Maximum und kann danach noch bis zu einer Woche anhalten. Verläuft die Grippe ohne Komplikationen, so gehen die Symptome meist nach 3–7 Tagen vorüber, wobei die Phase der **Rekonvaleszenz** mit Husten und allgemeiner Schwäche noch zwei Wochen und länger anhalten kann. Die Regeneration der zerstörten Epithelzellen beginnt etwa am fünften Tag und ist nach drei bis vier Wochen abgeschlossen [40].

Komplikationen bei einer Grippeerkrankung sind prinzipiell bei allen Personen möglich, deren Wahrscheinlichkeit ist jedoch vor allem bei älteren Personen, Säuglingen, Schwangeren und Personen mit chronischen Krankheiten deutlich erhöht. Bei diesen Personen ist die Hospitalisationsrate zwei bis fünf Mal höher als bei gesunden jungen Erwachsenen [47]. Zu den häufigsten Komplikationen gehören Entzündungen von Mittelohr (Otitis media), Nasennebenhöhlen (Sinusitis), Luftröhre (Trachitis, falscher Krupp) und Bronchien (Bronchitis). Im Krankheitsverlauf kann es manchmal nach wenigen Tagen auch zu einer Lungenentzündung (Pneumonie) kommen. Diese Komplikationen im Bereich der **Atemwege** können primär durch die Influenzaviren selbst, oder sekundär durch Bakterien verursacht sein, die sich im geschädigten Gewebe vermehren (Superinfektion). Häufig verantwortlich für solche sekundär bakteriellen Pneumonien sind Staphylokokken, *Streptococcus pneumoniae* (Pneumokokken) und *Haemophilus influenzae*. Letztere wurden zu Beginn des 20. Jahrhunderts fälschlicherweise als Verursacher der (viralen) Influenza verantwortlich gemacht. Primär virale Pneumonien sind selten, aber ohne Therapie enden sie oft letal [48, 49].

In seltenen Fällen betreffen die Grippekomplikationen auch Organe außerhalb des Respirationstrakts. **Muskelerkrankungen** (Myositis), Entzündungen des Herzens (Myokarditis oder Perikarditis) mit nachfolgender dilatativer Kardiomyopathie, Myokardinfarkt oder toxischem Schock können auftreten und lebensbedrohlich sein [50, 51]. Ausserdem kommen als seltene, aber schwere **neurologische** Komplikationen Meningitis, Enzephalitis, Myelitis sowie Polyradikulitis vom Typ Guillain-Barré-Syndrom (GBS) vor. Das relative Risiko für ein GBS ist nach einer Influenzainfektion um ein Vielfaches erhöht, auch wenn GBS insgesamt selten ist und auch nach Infektionen durch andere Erreger vorkommt [52–54]. Bei Kindern können Fieberkrämpfe auftreten, bei Betagten nicht selten auch Verwirrtheit. Als relativ seltene **gastrointestinale** Komplikationen treten Appendizitis oder Cholezystitis typischerweise bei Kindern und mit einiger Latenz auf, wahrscheinlich durch Lymphknotenschwellung im mesenterialen lymphatischen System. Die Gabe von Acetylsalicylsäure bei einer Infektion mit Influenzaviren kann bei Kindern das seltene Reye-Syndrom auslösen [8, 12, 13, 44, 45, 55, 56].

3.2. Gruppen mit erhöhtem Komplikationsrisiko

Zu den Altersgruppen, die bei einer Grippeerkrankung ein erhöhtes Risiko für Komplikationen haben, gehören **Säuglinge** (insbesondere in den ersten sechs Monaten) und **ältere Personen** (auch schon vor dem 65. Lebensjahr). Bei Erwachsenen und Kindern mit **chronischen Erkrankungen** des Herzens, der Atemwege, des Stoffwechsels und der Leber, neurologischen und muskuloskelettalen Erkrankungen, Niereninsuffizienz, Hämoglobinopathien, Asplenie oder Funktionsstörung der Milz ist eine Grippeerkrankung einerseits mit einem gehäuftem Auftreten von Komplikationen verbunden [29]. Andererseits kann eine Influenza vorbestehende Gesundheitsprobleme verstärken, insbesondere Asthma bronchiale, chronische Bronchitis (COPD), Lungenemphysem, Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit oder Diabetes. Einige dieser chronischen Erkrankungen sind zudem mit einer zumindest teilweisen Einschränkung der Immunabwehr verbunden [57, 58]. Im Alter nimmt die Funktion des Immunsystems eben-

falls ab [59]. Patienten mit einer angeborenen oder erworbenen **Immundefizienz** wie zum Beispiel einer HIV-Infektion, malignen Erkrankungen oder immunsuppressiver Therapie haben ein deutlich erhöhtes Komplikationsrisiko, und die grippalen Symptome können verlängert sein [60–62]. Dies gilt auch für Frühgeborene in ihren ersten zwei Lebensjahren.

Frauen während der **Schwangerschaft** und in den ersten Wochen nach der Geburt sind grossen hormonellen, mechanischen und immunologischen Veränderungen und Belastungen unterworfen. Die Immunabwehr ist leicht eingeschränkt, weshalb eine Grippe schwerer verlaufen kann, besonders im zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel. Bei Schwangeren mit einer Grunderkrankung ist eine Exazerbation des Grundleidens (Diabetes, Herzinsuffizienz, Nieren- oder Lungenerkrankungen, Immunsuppression, usw.) durch die Influenzaerkrankung möglich [30, 63–65]. Während den Grippe-Pandemien von 1918, 1957 und 1968 wurde bei schwangeren Frauen eine Exzessmortalität festgestellt [66,67], und es gibt immer mehr Hinweise, dass Schwangere auch bei einer saisonalen Grippeerkrankung deutlich häufiger von Komplikationen betroffen sind [68–70]. Selbst die vergleichsweise milde A/H1N1-Pandemie 2009 zeigte ein deutlich erhöhtes Risiko für gesunde schwangere Frauen [71–75].

Morbide Adipositas (BMI \geq 40) wurde während der Pandemie 2009 in verschiedenen Studien als Risikofaktor für Komplikationen identifiziert. Allerdings bleibt dabei der Beitrag weiterer, mit Übergewicht vergesellschafteter Faktoren (wie Herzerkrankungen, Diabetes und Einschränkungen der Lungenfunktion) teilweise unklar [75, 76]. Auch Rauchen ist (aufgrund der chronischen Schädigung des respiratorischen Epithels) ein unabhängiger Risikofaktor für schwerere Krankheitsverläufe und influenzabedingte Mortalität [77].

3.3. Diagnose

Die Symptome einer Grippe, besonders wenn diese mild und ohne Komplikationen verläuft, überschneiden sich oft mit den durch sogenannte «Erkältungsviren» ausgelösten Symptomen. Viele Leute verwechseln daher die Begriffe Grippe (=Influenza) und Erkältung, wobei Letztere durch eine Vielzahl von Viren ausgelöst wer-

den kann. Hierzu zählen über 200 verschiedene Virusarten, unter anderem Adeno-, Corona-, Coxsackie-, Echo-, Entero-, Metapneumo-, Parainfluenza-, Rhino- und RS-Viren. RS-Viren (Respiratory Syncytial Virus) treten ebenfalls epidemisch auf, vor allem im Herbst und Frühwinter, und können bei Säuglingen teilweise schwere Pneumonien verursachen. Auch Bakterien wie *Mycoplasma pneumoniae*, Chlamydien und *Legionella pneumophila* können grippeähnliche Symptome verursachen. Die alleinige **klinische Diagnose** ist in der Regel schwierig. Der beste positive Vorhersagewert (Wahrscheinlichkeit) für eine Influenzaerkrankung besteht bei einer Kombination der Symptome plötzlicher Beginn, Fieber $>38^{\circ}\text{C}$ und Husten, besonders wenn dies während der Grippewelle auftritt [78–80].

Labordiagnostik: Die sichere Diagnose einer Influenza ist nur mit Labortests möglich. Diese sind in der Regel jedoch nur dann erforderlich, wenn Patienten ausserhalb einer Epidemie oder eines Ausbruchs schwer erkranken oder ein hohes Komplikationsrisiko haben. Die Probenentnahme erfolgt möglichst innert 48 Stunden nach Symptombeginn mittels eines Abstrichs aus dem Nasen- oder Rachenraum. Verschiedene Methoden kommen in spezialisierten Labors zur Anwendung: die Virusisolierung nach Anzucht auf Zellkultur, Real-Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR), direkte und indirekte Immunoassays, zum Beispiel mittels Immunfluoreszenz. Diese Testverfahren erlauben eine Virus-Subtypisierung. Daneben wurde in den letzten Jahren eine Reihe von kommerziell erhältlichen Influenza-Schnelltests (Resultate in <30 min.) entwickelt, deren Sensitivität und Spezifität jedoch deutlich tiefer ist [81]. Serologische Tests (Bestimmung der Antikörper-Titer) spielen bei der Influenza lediglich für Impfstudien und epidemiologische Fragestellungen eine Rolle.

4. Epidemiologie

4.1. Verbreitung der Influenzaviren weltweit

Influenza ist bei vielen Säugetieren und einem Grossteil der Vögel weit verbreitet. Bei vielen Vogelarten gibt es ganzjährig Übertragungen sowie chronische Infektionen. Sporadisch

überspringen einzelne Viren Speziesbarrieren und sorgen damit für ein unerschöpfliches genetisches Reservoir. Dies macht – zusammen mit der genetischen Variabilität – eine Elimination oder gar Eradikation unmöglich.

Jedes Jahr erkranken 5% bis 20% der Bevölkerung an Influenza. Gemäss der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sterben jedes Jahr weltweit etwa 250 000 bis 500 000 Menschen an deren Folgen [82].

In den Tropen zirkulieren Influenzaviren ganzjährig sporadisch oder in Form kleinerer Ausbrüche, wobei tendenziell eine Häufung der Fälle in der kühleren Jahreszeit und/oder der Regenzeit verzeichnet wird [83]. In Regionen mit kühlem oder gemässigtem Klima tritt die Grippe dagegen in Form jährlicher **saisonalen Epidemien** während der Wintermonate auf. Auf der Nordhemisphäre ist dies in der Regel von Dezember bis März, auf der Südhemisphäre zwischen Juni und September [29, 84, 85]. Gründe hierfür sind das in der kalten Jahreszeit engere Zusammenleben in Innenräumen, die dort vorherrschende niedrige Luftfeuchtigkeit, welche nicht nur die Mund- und Nasenschleimhäute austrocknet, sondern auch die «Überlebensfähigkeit» und Übertragung der Viren begünstigt [25, 29]. Von Frühling bis Herbst treten Grippeerkrankungen nur sporadisch auf [10, 24–26, 86, 87]. In **Europa** breitet sich die Grippewelle oft ausgehend von den internationalen, eng mit südlichen Ländern verbundenen Metropolen im Westen weiter nach Osteuropa aus [88]. Die Mobilität der Bevölkerung und die Transportmittel spielen bei der Verbreitung eine Rolle [89]. Der Gipfel der Grippewelle wird meist im Januar oder Februar überschritten. Lokal dauert eine Epidemie zwischen 6 und 12 Wochen.

Sie kann durch einen einzigen Influenza-A- oder -B-(**Sub**)typ verursacht sein, oder durch verschiedene, parallel zirkulierende Influenza-A- und -B-Viren [45, 90, 91]. In manchen Saisons wird die Epidemie in Europa von anderen Influenza-(Sub)typen oder -stämmen verursacht als in Nordamerika oder Ostasien. Gelegentlich treten nacheinander zwei Wellen auf: Oft ist dabei die erste durch ein Influenza-A- und die zweite durch ein Influenza-B-Virus verursacht [90]. Welcher (Sub)typ oder Stamm im kommenden Winter epidemisch zirkulieren wird, hängt unter anderem von den genetischen Veränderungen (Antigen drift) gegenüber dem

Vorjahr, der Übertragbarkeit und Virulenz eines Influenzastamms sowie von der virenstammspezifischen Immunität in der Bevölkerung ab. Ausserdem scheint bei einer Influenzainfektion die unspezifische Frühantwort des Immunsystems einen vorübergehenden kreuzreaktiven Schutz vor Infektion durch weitere Influenzastämme zu bieten. Im Spätherbst besteht daher eine Art «Konkurrenz» zwischen den verschiedenen Virenstämmen, und die Verbreitung des einen Stammes kann die Zirkulation eines anderen unterdrücken [92].

Je nach Übertragbarkeit und Virulenz der zirkulierenden Influenzastämme und der vorbestehenden Immunität in der Bevölkerung kann der Verlauf einer Grippeperiode, der Anteil Infizierter und der Schweregrad der Symptome in den verschiedenen Altersgruppen wie auch die Anzahl Todesfälle von Jahr zu Jahr erheblich variieren. Während einer Grippeperiode kann die Erkrankungsrate bei 5–10% aller Erwachsenen und 20–30% aller Kinder liegen. Kinder im Schulalter übertragen die Grippe am häufigsten. Sie stellen durch ihre engeren Kontakte zu anderen Menschen und ihr noch unzureichend entwickeltes Hygienebewusstsein die am häufigsten von der Krankheit betroffene Gruppe dar. Zudem hatten Kinder in der Regel noch weniger oft Kontakt mit Grippeviren und konnten dagegen weniger Teilimmunität bilden. In einzelnen kollektiven Einrichtungen, wie z.B. Kindergärten, Schulen, Kasernen, aber auch in Alters- und Pflegeheimen kann die Erkrankungsrate 50% übersteigen [29, 93–95].

Von einer Grippe-**Pandemie** spricht man, wenn ein neuartiges Influenzavirus, gegen welches ein Grossteil der Bevölkerung nicht immun ist, von Mensch zu Mensch übertragen wird und dieses neue Virus sich weltweit auch ausserhalb der normalen Grippeperiode rasch verbreitet. Oft, aber nicht immer werden dabei die bisher zirkulierenden saisonalen Virenstämme verdrängt, und das Pandemievirus nimmt nach einer oder mehreren Wellen den Platz als saisonales Virus ein [24, 96]. Bereits in früheren Jahrhunderten gab es in unregelmässigen Abständen Pandemien. Die erste gut dokumentierte Pandemie (vermutlich ein A/H3-Subtyp) verbreitete sich 1889 von Asien aus rasch über die ganze Welt, via Russland erreichte sie Europa [22]. Im Laufe des 20. Jahrhunderts

traten vier Influenza-Pandemien auf: Die schwerste war die sogenannte «**Spanische Grippe**» 1918/1919, die durch ein besonders virulentes Virus vom Subtyp A/H1N1 verursacht wurde und weltweit während dreier Wellen zwischen 50 und 100 Millionen Todesopfer forderte, darunter viele jüngere Personen [24, 97–99]. In der Schweiz geht man bei einer damaligen Gesamtbevölkerung von 3,9 Millionen von 600 000 bis zu einer Million Erkrankungs- und 20 000 bis 25 000 Todesfällen aus [100–102]. Die Letalität (engl.: Case Fatality Ratio) betrug damit etwa 2–4%. Bei der A/H2N2-Pandemie von 1957/58 («Asiatische Grippe») erkrankten weltweit mehr als 20% der Bevölkerung, 0,9–1% der Erkrankten wurden hospitalisiert, und die Letalität lag schätzungsweise bei 0,4%. Dieses A/H2N2-Virus wurde bereits elf Jahre später, bei der Pandemie von 1968/69 durch ein A/H3N2-Virus («Hongkong-Grippe») verdrängt, und dieser Subtyp zirkuliert seither weltweit. Bei dieser Pandemie war die Hospitalisationsrate und die Letalität etwas tiefer als 1958. Im Jahre 1977 gelangte ein Grippevirus des seit 1957 nicht mehr zirkulierenden A/H1N1-Subtyps vermutlich aus einem chinesischen Labor und verbreitete sich erneut via Sibirien rasch weltweit. Betroffen war vor allem die Altersgruppe der unter 20-Jährigen, die keine Immunität gegen diesen Subtyp besass. Diese Pandemie führte jedoch zu keiner merklichen Übersterblichkeit [23, 103–106]. Auch konnte dieses A/H1N1-Virus von 1977 das saisonale A/H3N2-Virus nicht verdrängen, und so zirkulierten beide Subtypen 32 Jahre lang nebeneinander [23]. Ein neuartiges **A/H1N1-Virus** hat **2009** bei der von Mexiko ausgehenden **Pandemie** die bisherigen saisonalen A/H1N1-Grippeviren verdrängt und ersetzt, der A/H3N2-Subtyp zirkuliert jedoch weiter. Auch bei der Pandemie 2009 waren eher die jüngeren, unter 52 Jahre alten Personen betroffen, und die Gesamt mortalität in der Bevölkerung war in den meisten Ländern sehr niedrig [74].

Vogelgrippe beim Menschen: Die Subtypen H5, H7 und H9 der aviären Influenza-A-Viren sind in Einzelfällen von Vögeln auf Menschen übertragen worden, wobei sie Krankheiten unterschiedlichen Schweregrades verursachten. Auch diese Viren könnten zum Ursprung einer Pandemie werden, falls ein solches Virus durch eine

Änderung im Genom effizient von Mensch zu Mensch übertragbar würde. In Hongkong ereigneten sich 1997 mehrere Todesfälle beim Menschen durch ein bis dahin nur bei Vögeln bekanntes Grippevirus vom Subtyp A/H5N1 [107–109]. Seither sind an solchen Infektionen mehrere Hundert Personen gestorben, vor allem in China, Vietnam, Indonesien und Ägypten. Bisher kamen dabei direkte Übertragungen von Mensch zu Mensch nur vereinzelt vor [37]. Auf der WHO-Website http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/ wird über die laborbestätigten Erkrankungs- und Todesfälle informiert. Bei einem Ausbruch eines Influenza-A/H7N7-Virus 2003 bei Geflügel in den Niederlanden erkrankten Dutzende Menschen, ein beteiligter Tierarzt verstarb [110]. 1999, 2003 und 2007 verursachte in Hongkong ein H9N2-Virus grippale Erkrankungen bei Kindern [111, 112].

4.2. Überwachung der Influenza

Die weltweite Aktivität der Influenza wird seit 1948 von der WHO überwacht. In den vier **WHO-Influenza-Referenzzentren** in Atlanta, London, Melbourne und Tokio werden neuartige Virenstämme identifiziert und die Referenzviren für die Grippeimpfung bereitgestellt. In 83 Ländern (darunter die Schweiz) befinden sich Nationale Influenza-Referenzzentren, die von der WHO anerkannt sind und die im weltweiten Virenüberwachungsnetz gegenseitig Wissen und isolierte Virenproben austauschen. In vielen Ländern der kühlen und gemässigten Breiten wird mittels Sentinel-Meldesystemen die hochgerechnete Anzahl der grippebedingten Arztkonsultationen (ILI), und teilweise auch diejenige der grippebedingten Hospitalisationen (SARI) ermittelt. In der WHO-Region Europa melden die Mitgliedstaaten (53; darunter die Schweiz) während der Grippeperiode wöchentlich ihre epidemiologischen und virologischen Daten dem **Europäischen Influenzasurveillance-system** der WHO (EuroFlu). Die Grippeperiode in Europa kann auf der Website <http://www.euroflu.org/> mitverfolgt werden.

In der Schweiz beteiligen sich rund 100 bis 200 über die ganze Schweiz verteilte Arztpraxen mit grundversorgender Tätigkeit an dem seit 1986 bestehenden freiwilligen **Sentinella-Meldesystem**, in welchem wöchentlich die Anzahl Grippeverdachtsfälle und die Gesamtanzahl aller Konsulta-

tionen erfasst werden. Die beteiligten Ärztinnen und Ärzte melden diejenigen Patienten, welche die Definition eines Influenzaverdachts (engl.: «influenza-like illness»; ILI) erfüllen: ein in der Regel plötzlich auftretendes hohes Fieber (>38° C) mit Husten oder Halsschmerzen. Das BAG erhält so pro Grippesaison gegen 3000 bis 10 000 Meldungen von ILI, rechnet diese Zahl auf die gesamte Schweiz hoch und veröffentlicht wöchentlich die Grippekurven (siehe Abbildung 2). Beginn und Ende einer Grippewelle in der Schweiz werden durch den nationalen epidemischen Schwellenwert definiert. Dieser wird jährlich aufgrund der epidemiologischen Daten der letzten neun Grippesaisons berechnet. Die Sentinella-Ärztinnen und -Ärzte senden zudem gemäss einem Beprobungsplan stichprobenweise auch Na-

sen-Rachen-Abstriche von Patienten mit Grippeverdacht an das **Nationale Referenzzentrum für Influenza (NZI)** in Genf [113]. Dort werden diese Proben auf das Vorhandensein von Influenzaviren getestet, die nachgewiesenen Viren subtypisiert, und teilweise auch molekularbiologisch analysiert und auf allfällige Resistenzen getestet. Ein Teil der isolierten Viren wird an das WHO-Referenzlabor in London gesendet [114]. Durchschnittlich werden in einer Saison zwischen 20% und 40% der untersuchten Proben als positiv bestätigt. Die Nachweisrate kann jedoch während des Höhepunkts einer Epidemie auf über 60% ansteigen. Daneben besteht in der Schweiz gemäss der «Verordnung über Arzt- und Labormeldungen» (SR 818.141.11) auch eine **Labormeldepflicht** für alle Influenza-Nachweise. Das Bundesamt für

Statistik (BFS) erstellt zudem die **medizinische Statistik der Krankenhäuser** [115] und die **Todesursachenstatistik**, in welchen influenzabedingte Hospitalisationen bzw. Todesfälle erfasst werden. Seit 2003 wird auch die wöchentliche Übersterblichkeit (engl.: excess mortality) berechnet.

4.3. Krankheitslast der saisonalen Grippe in der Schweiz

Die Tabelle 1 zeigt eine Übersicht epidemiologischer Eckdaten der Grippesaisons 1995/96 bis 2010/11. Jeden Winter **erkranken** in der Schweiz zwischen 5% und 20% der Bevölkerung an der **Grippe**, was einer absoluten Zahl von 300 000 bis 1 600 000 entspricht. Praktisch in jeder Saison wird die höchste Erkrankungsinzidenz bei Kindern und Jugendlichen, die nied-

Abbildung 2
Überblick über die im Schweizerischen Sentinella-Meldesystem erfassten Influenza-Saisons der Jahre 1995/96 bis 2010/11.

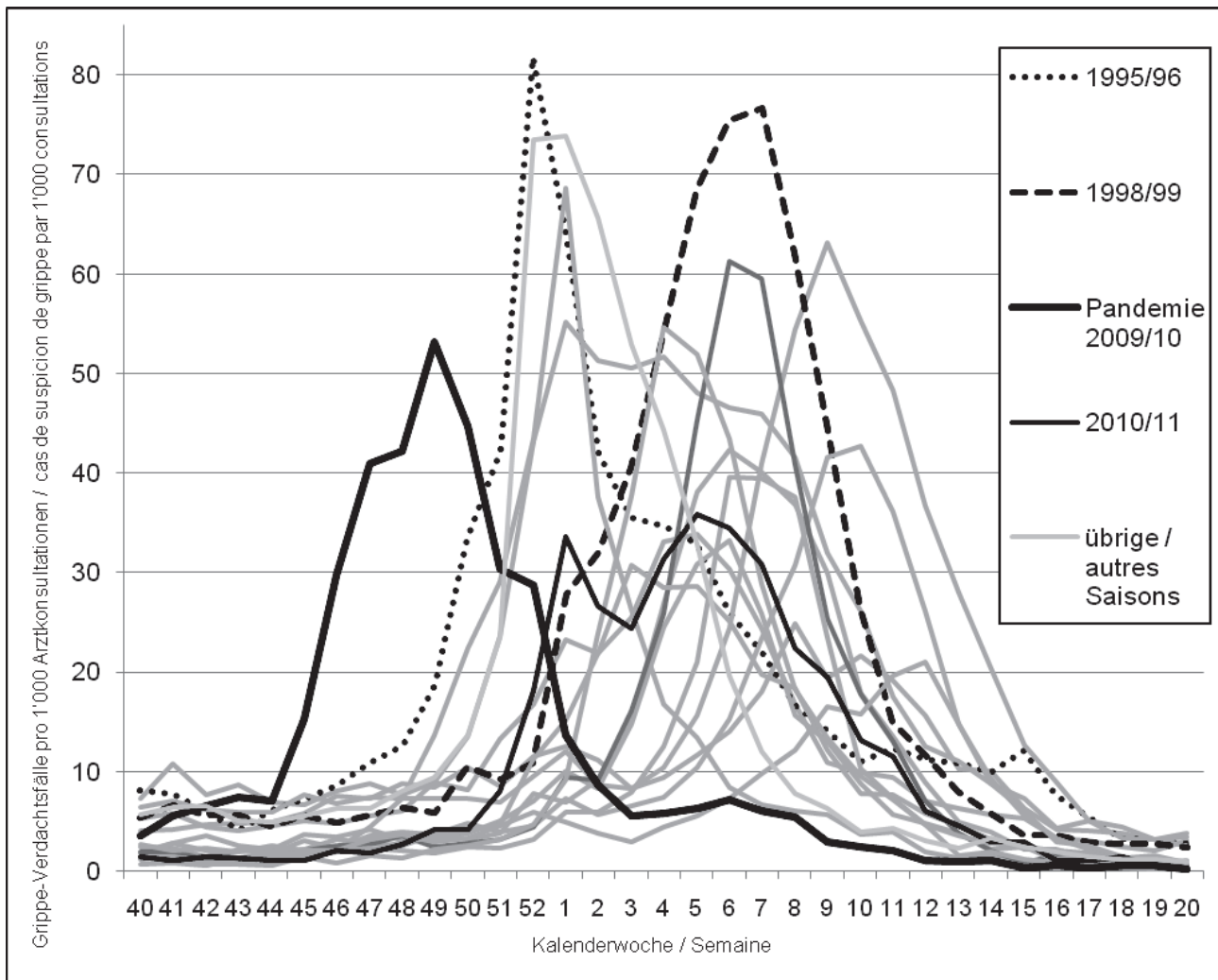


Tabelle 1
Epidemiologische Eckdaten der Grippeisaisons zwischen 1995/96 und 2010/11 in der Schweiz.

Grippeisaison	Hauptsächlich zirkulierende Influenzaviren (Sub-)Typen, CH	Grippewelle von – Peak – bis (Kalenderwoche)	ILI – Extrapolation auf die Schweiz (BAG, Sentinella)	Todesfälle aufgrund Influenza (BFS)	Abdeckung der zirkulierenden Stämme durch die Impfung (WHO)
1995/96	A/H1N1 + A/H3N2	49 – 52 – 8	295 000	222	gut
1996/97	A/H3N2 + B	51 – 1 – 11	390 000	324	gut
1997/98	A/H3N2	5 – 9 – 14	370 000	368	teilweise
1998/99	B + A/H3N2	51 – 7 – 11	350 000	261	gut
1999/00	A/H3N2	50 – 1 – 6	275 000	319	gut
2000/01	A/H1N1	4 – 6 – 9	145 000	37	gut
2001/02	A/H3N2 + B	3 – 6 – 11	225 000	79	gut
2002/03	A/H3N2 (+ B)	6 – 9 – 13	210 000	54	gut
2003/04	A/H3N2	49 – 1 – 5	185 000	79	teilweise
2004/05	A/H3N2	3 – 5 – 11	262 000	132	teilweise
2005/06	B	9 – 12 – 13	125 000	11	teilweise
2006/07	A/H3N2	5 – 6 – 10	165 000	34	gut
2007/08	B + A/H1N1	1 – 3 – 11	170 000	18	B: teilweise A/H1N1: gut
2008/09	A/H3N2 (+ B)	1 – 4 – 11	210 000	**	A/H3N2: gut B: teilweise
2009/10	Fast ausschliesslich: A/H1N1 2009*	43 – 49 – 8	285 000	18 ***	gut
2010/11	A/H1N1* + B	51 – 5 – 11	230 000	**	gut

*) pandemischer Stamm A/California /7/2009 (H1N1)

**) vollständige Daten liegen dem BFS noch nicht vor

***) Todesfälle aufgrund von laboratorbestätigter Influenza, gemäss Meldepflicht des BAG

rigste bei älteren Personen beobachtet. Ein Grossteil der Betroffenen erkrankt nur mässig, die meisten von ihnen bleiben für einige Tage zu Hause, ohne das Gesundheitssystem in Anspruch zu nehmen. Durchschnittlich suchen jedes Jahr 100 000 bis 250 000 Patienten (2–5% der Bevölkerung) mit Grippe-symptomen eine Ärztin oder einen Arzt auf, meist aufgrund eines schweren Krankheitsverlaufs, von Komplikationen und/oder zum Erhalt eines Arbeitszeugnisses. In einzelnen Jahren lag die hochgerechnete Anzahl grippebedingter **Arztbesuche** bei über 350 000. Im Durchschnitt sind 24% der Patientinnen und Patienten jünger als 10 Jahre alt, 66% sind zwischen 10 und 59 Jahre alt, und 10% sind 60 Jahre alt oder älter.

Bei etwa 2–5% der im Sentinella-Meldesystem erfassten Influenzaverdachtsfälle wird eine **Pneumonie** diagnostiziert, bei älteren Menschen über 65 Jahren macht dieser Anteil zwischen 2 und 16% aus. Jährlich werden in der Schweiz einige Hundert bis 5000 Personen aufgrund grippebedingter Komplikationen hospitalisiert. Die Rate der **Hospitalisationen** liegt

gesamthaft bei 0,4 bis 0,8% aller Erkrankter, in der Altersgruppe der über 65-Jährigen sind es 2 bis 7% [116]. Die höchsten Hospitalisationsraten werden nicht nur bei älteren Personen, sondern auch bei jungen Säuglingen verzeichnet.

Die Letalität der saisonalen Grippe (Anteil Verstorbener an allen Erkrankten) liegt in der Schweiz bei etwa 0,1 bis 0,4%, und die **Mortalität** (Sterblichkeit) der Grippe kann bis zu 19 pro 100 000 Einwohner betragen. Jährlich sterben bis zu 1500 Personen infolge einer Grippeerkrankung; etwa 90% der Todesfälle betreffen ältere Menschen [117, 118]. Durch die offizielle Todesursachenstatistik des BFS wurden zwischen 1969 und 1999 jährlich durchschnittlich 420 Todesfälle (Extreme 126–1052) mit der Hauptursache Influenza erfasst. Davon waren 92% der Verstorbenen über 60 Jahre alt, 7% zwischen 5 und 59 Jahre und 1% betraf Kinder unter 5 Jahren [119]. Diese Zahlen reflektieren allerdings nur teilweise die durch Influenza verursachte Mortalität: Es besteht bekanntermassen eine starke Unterdeklaration, da die Todesursache sehr oft

ohne Testung auf Influenzaviren gestellt wird. Anhand einer Zeitreihenanalyse der zwischen 1969 und 1985 registrierten Todesfälle starben 12 200 Personen mehr, als ohne Epidemien zu erwarten gewesen wäre [120]. Wenn nur die Todesfälle aus der offiziellen Todesursachenstatistik gezählt werden, wird die wahre influenza-bedingte Mortalität in der Schweiz um das Zwei- bis Dreifache unterschätzt: Gemäss Modellrechnungen der Jahre 1969 bis 1999 belief sich in der Altersgruppe ab 60 Jahren die durchschnittliche Anzahl influenza-bedingter Todesfälle auf 830 pro Jahr [119]. Eine vergleichbare grippebedingte Exzessmortalität wird auch aus anderen Ländern berichtet [121–124].

5. Grippeimpfung

5.1. Impfstoffe und in der Schweiz zugelassene Produkte

Es existieren zwei Arten von Grippeimpfstoffen: inaktivierte Impfstoffe und attenuierte Lebend-Vakzine. Alle in der Schweiz im Jahre 2011 erhältli-

chen Impfstoffe sind inaktiviert, auf Hühnereiern hergestellt und in Einzeldosen verpackt.

Die ersten kommerziell erhältlichen, inaktivierten Ganzvirus-Grippeimpfstoffe kamen bereits 1945 in den USA zur Anwendung. Damals handelte es sich um einen monovalenten Impfstoff gegen ein damals zirkulierendes A/H1N1-Virus. Seit 1978 sind praktisch alle Grippeimpfstoffe in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) trivalent und enthalten jeweils **Antigene** von zwei Influenza-A-Stämmen (je einem A/H1N1- und einem A/H3N2-Stamm) und einen Influenza-B-Stamm. In den 1990er-Jahren haben sich beim Typ B zwei Linien (Yamagata und Victoria) entwickelt, wobei der Impfstoff in der Regel nur jeweils eine Typ-B-Linie abdeckt [125]. Heutzutage werden jährlich mehr als 300 Millionen Dosen an trivalentem Grippeimpfstoff hergestellt. Eine **Expertenkommission der WHO** gibt jedes Jahr aufgrund von Auswertungen der weltweit zirkulierenden Influenza-Virenstämme, klinischen und epidemiologischen Daten sowie serologischen Studien die Empfehlungen für die Zusammensetzung der Antigene der Impfung für den nächsten Herbst bekannt. Diese Empfehlung erfolgt im Februar für die nördliche Hemisphäre und im September für die südliche Hemisphäre [126].

Die Herstellung folgt jährlich einem **Produktionszyklus** mit vorgegebenem Zeitplan, damit im Herbst die vorgesehene Menge zeitgerecht zur Verfügung steht. Die Impfstoffhersteller benötigen rund 6 bis 8 Monate, um die trivalenten Impfstoffe für die nächste Saison herzustellen und auszuliefern. Sobald die empfohlene Zusammensetzung des Impfstoffs bekannt ist, werden die entsprechenden drei Virusstämme in embryonierten Hühnereiern gezüchtet, wozu möglichst gut an Hühnereier adaptierte Virusvarianten generiert werden. Um die Hühnereier vor einem Befall durch Bakterien zu schützen, werden geringe Mengen eines Antibiotikums (in der Regel ein Aminoglykosid) hinzugegeben. Die drei Virus suspensionen werden zunächst durch Detergenzien (Lösungsmittel Lezithin, Formaldehyd oder Triton-X) inaktiviert. Dann werden sie von den Detergenzien, Antibiotikumrückständen und Eiproteinen grösstenteils gereinigt, je nach Impfstofftyp weiter in antigene Einzelteile zerlegt und

schliesslich zum Endprodukt zusammengefügt, welches Antigene aller drei empfohlener Stämme in einer wirksamen Menge enthält. Danach erfolgt die Produktprüfung, die klinische Testung der Immunogenität und der Sicherheit bei einer definierten Anzahl von Erwachsenen sowie die Zulassung durch die jeweilige nationale Arzneimittelbehörde (in der Schweiz die Swissmedic) [127].

Impfstoffe und deren Zusammensetzung: In der Schweiz sind verschiedene Arten von trivalenten Grippeimpfstoffen zugelassen und erhältlich: Die sogenannten **Splitvakzine** enthalten Influenzaviruspartikel in fragmentierter Form. In diesen Virusfragmenten befinden sich die Oberflächenantigene Hämagglutinin (HA; jeweils 15 µg/Dosis), Neuraminidase (NA) und weitere Virusbestandteile, wobei der Schutz vorwiegend durch die Immunantwort gegenüber dem HA-Antigen vermittelt wird. Dagegen enthalten **Subunit-Impfstoffe** nur die zwei für den Impfschutz essenziellen Oberflächenantigene HA und NA. Bei den sogenannten **virosomalen Impfstoffen** sind die Oberflächenantigene HA und NA in eine kugelförmige Lipidmembran (Liposom bzw. «Virosom») eingebettet [128,129]. Seit 2008 ist in der Schweiz zudem ein **adjuvantierter Impfstoff** für die Altersgruppe ab 65 Jahren zugelassen. Dieser Impfstoff enthält nebst den HA- und NA-Antigenen das wirkungsverstärkende **Adjuvans** (Zusatzstoff) «MF-59C», eine Öl-in-Wasser-Emulsion, welche die Immunantwort zu einer vermehrten Antikörper-Produktion sowie einem breiteren Spektrum von Antikörpern anregt [130]. In sehr geringen Mengen können die herkömmlich auf Hühnereiern hergestellten Grippeimpfstoffe Restspuren von **Hühnereiproteinen** enthalten. Auch sehr geringe Restspuren der Antibiotika Neomycin (Agridipal®, Fluad®, Inflexal V®, Mutagrip®) und Gentamicin (Fluarix®, Influvac®) können vorkommen [131,132]. Die Grippeimpfstoffe in der Schweiz enthalten kein Thiomersal.

Im Jahre 2011 sind folgende **Produkte in der Schweiz** erhältlich und für Kinder ab 6 Monaten und Erwachsene zugelassen (mit Ausnahme von Fluad®, welches für Personen ab 65 Jahren zugelassen ist):

- Die «Splitvakzine» **Fluarix®** (Glaxo-SmithKline) und **Mutagrip®** (Sanofi-Pasteur-MSD)

- die Subunit-Impfstoffe **Influvac®** (Abbott) und **Agridipal®** (Novartis Pharma)
- der virosomale Impfstoff **Inflexal V®** (Crucell) und
- der adjuvantierte Impfstoff **Fluad®** (Novartis Pharma), zugelassen für Personen ab 65 Jahren.

Im Herbst 2009 wurden in der Schweiz die drei monovalenten, adjuvantierten **Pandemieimpfstoffe** Pandemrix® (GlaxoSmithKline), Celtura® und Focetria® (Novartis) gegen das Pandemievirus A/H1N1 2009 zugelassen. Die HA-Antigenmenge betrug 3,8–7,5 µg pro Dosis. Die Splitvakzine Pandemrix® enthielt das Adjuvans AS03, die beiden Subunit-Impfstoffe Celtura® und Focetria® enthielten das Adjuvans MF-59C. Solche spezifischen Pandemieimpfstoffe kommen ausschliesslich in einer Pandemiesituation zur Anwendung, in welcher die verfügbaren saisonalen Impfstoffe keinen wirksamen Schutz vermitteln bzw. nicht in ausreichender Menge verfügbar sind. Der Schutz vor dem A/H1N1 2009 Virus wird seit Herbst 2010 durch die saisonalen trivalenten Grippeimpfstoffe gewährleistet.

Anders als in Westeuropa, sind für Kinder und Erwachsene zwischen 5 und 49 Jahren in den USA (seit 2003), Kanada, Japan und weiteren Ländern **attenuierte Lebend-Vakzine zur intranasalen Anwendung** (Nasenspray) zugelassen [133–136]. Die kalteadaptierten Lebendimpfstoffe erwiesen sich teilweise auch gegenüber Virenstämmen wirksam, die sich genetisch von den Viren im Impfstoff unterscheiden, was mit der besseren Induktion der zellulären Immunantwort durch Lebendimpfstoffe erklärt wird [137–140]. In der Schweiz kam 2002 für kurze Zeit auch der inaktivierte, intranasale Subunit-Impfstoff Nasalflu® (damals Berna Biotech) mit Adjuvans zur Anwendung, er wurde jedoch aufgrund einer gehäuften Beobachtung von Fazialispareisen zurückgezogen [141].

Zurzeit befinden sich Impfstoffe zur **intradermalen** Verabreichung sowie neuere **Adjuvantien** in Entwicklung [142, 143]. Zudem wird intensiv an der Entwicklung effizienterer Produktionsweisen mittels «Reverse Genetics» gearbeitet sowie an einem «universellen» Influenza-A-Impfstoff, der eine Immunität gegen das M2-Matrixprotein oder gegen genetisch konservative Teile des viralen HA-Antigens aufbauen soll [144–148]. Ein neuartiger

Subunit-Impfstoff (Optaflu®, Novartis), welcher auf einer Hundenieren-Zellkultur gezüchtet wird, ist in der Schweiz bereits zugelassen; er war jedoch im Jahr 2011 noch nicht in Vertrieb [149].

5.2. Immunogenität und Wirksamkeit

Mit einer Grippeimpfung lässt sich in allen Altersklassen das Risiko, an einer Grippe zu erkranken wie auch schwere Komplikationen zu erleiden, erheblich reduzieren, jedoch nicht vollständig vermeiden.

Die Effekte der Grippeimpfung können mit verschiedenen immunologischen und klinischen **Endpunkten (outcomes) gemessen** werden: dem Anstieg des Antikörper-Titers, dem Anteil Personen, bei welchen der Antikörper-Titer über eine gewisse Schwelle steigt, die zellvermittelte Immunantwort, das Auftreten einer Erkältungskrankheit im weiteren Sinne, eine Arztkonsultation aufgrund einer influenzaähnlichen Erkrankung (ILI), einer laborbestätigten Grippe, Influenza mit Pneumonie oder einer weiteren Komplikation, einer grippebedingten Hospitalisation bzw. Todesfalls. Manchmal wird auch die grippebedingte Abwesenheit vom Arbeitsplatz gemessen [150].

Für die Interpretation von Studien, welche nur die **Immunogenität** untersuchen, besteht die zentrale Frage in der Korrelation der immunologischen Resultate mit den klinischen Endpunkten, vor welchen die Impfung schützen soll, insbesondere vor einer laborbestätigten Influenza und ihren Komplikationen [151–152]. Verantwortlich für diesen Schutz sind hauptsächlich die spezifischen neutralisierenden Antikörper, die sich gegen virale HA-Oberflächenantigene richten. Deshalb wird praktisch in allen immunologischen Studien die Menge dieser spezifischen HA-Antikörper untersucht. In der Regel schützt ein HI-Titer (Hämagglutinin Inhibition) von 1:32 bis 1:40 mehr als 50% der Geimpften vor einer Influenzaerkrankung [151]. Nach der Impfung dauert es 10 bis 14 Tage, bis ein optimaler Schutz erreicht ist.

Zur **klinischen Wirksamkeit** der inaktivierten parenteralen Grippeimpfstoffe wurde eine Vielzahl von Studien durchgeführt, welche – trotz Wahl des gleichen klinischen Endpunkts – teilweise sehr unterschiedliche Ergebnisse erbrachten [153]. Zu den wichtigsten Gründen für diese Unter-

schiede gehören das Alter, der Gesundheitszustand und die Immunkompetenz der Studienpopulation, Art und Ausmass der jeweiligen Grippewelle, die Übereinstimmung der Impfviren mit den zirkulierenden Influenzaviren, die Impfstoff-Dosierung, die Zeitdauer zwischen Impfung und Exposition sowie die Zirkulation weiterer respiratorischer Viren, die ebenfalls grippeähnliche Symptome verursachen können [152].

Die Impfung schützt rund 70% bis 90% der immunkompetenten, **gesunden Kinder und jüngeren Erwachsenen** vor einer laborbestätigten Influenza, sofern der Impfstoff mit den zirkulierenden Viren übereinstimmt [150, 154–158]. Bei gesunden Erwachsenen unter 65 Jahren waren nur 15% (95% CI: 9%–22%) gegen «grippale Erkältungskrankheiten» geschützt, jedoch 73% (95% CI: 53%–84%) gegen laborbestätigte Influenza [159]. Durch die Impfung wird oft auch die Dauer der **Abwesenheit vom Arbeitsplatz** signifikant verkürzt, allerdings war der Effekt in einer Studie mit 0,4 Tagen (95% CI: 0,1–0,8 Tage) eher gering [160–164]. In einer anderen Studie belief sich die Reduktion auf 18% und war damit deutlich kostensparend [165].

Ältere Personen und andere Risikopersonen haben im Vergleich zu gesunden jungen Erwachsenen eine reduzierte Immunantwort auf die Grippeimpfung. Bei **älteren Menschen** ist die Impfung deutlich weniger wirksam, nur etwa 30–50% sind vor einer laborbestätigten Grippe geschützt. Die Impfung reduziert jedoch grippebedingte Komplikationen, die Anzahl Hospitalisationen um 25% bis 45% und die Mortalität (Sterblichkeit) während der Grippesaison um 40% bis 75% [8, 166–172].

Bei älteren Menschen, welche zu Hause leben, schützt die Impfung zwar nicht vor «grippalen Erkältungskrankheiten» (relatives Risiko [RR] 1,05; 95% CI: 0,58–1,89), sie ist höchstens mässig bzw. nicht signifikant wirksam gegen eine laborbestätigte Grippe (RR 0,19; 95% CI: 0,02–2,01) oder Pneumonie (RR 0,88; 95% CI: 0,64–1,20), aber sie reduziert die Hospitalisationen aufgrund von schweren Grippeerkrankungen und Pneumonien («Vaccine Efficacy» (VE) 26%, 95% CI: 12%–38%) und die Anzahl der Todesfälle generell, unabhängig von der Todesursache (VE 42%; 24%–55%) [173–175]. Ähnliche Ergebnisse ergaben auch mehrere an-

dere Studien, in denen die Grippeimpfung bei älteren Menschen zwar oft nicht signifikant wirksam gegen grippale Infekte war, jedoch eine Reduktion des Risikos für schwere Erkrankungen wie Pneumonie sowie eine Senkung der Hospitalisationsrate ermöglichte [123, 150, 174, 176, 177]. Bei älteren Personen, die in Institutionen wie **Alters- und Pflegeheimen** leben, ist die Tendenz der Studienresultate vergleichbar [166, 172, 178]. Eine Metaanalyse von 64 Studien, durchgeführt zwischen 1996 und 2006 bei in Pflegeheimen lebenden Personen, ergab, dass die Impfung bei 23% (95% CI: 6%–36%) einen Schutz gegen grippale Infekte vermittelte. Andererseits schützte die Impfung 46% (95% CI: 30%–58%) der Patientinnen und Patienten vor einer Pneumonie, die Hospitalisationen wurden um 45% (95% CI: 16%–64%) sowie die Anzahl der Todesfälle durch Grippe oder Pneumonie um 42% (95% CI: 17%–59%) reduziert [179].

In neueren Studien konnte durch die Verwendung eines **Adjuvans** (MF59) nicht nur eine etwas höhere Immunogenität im Vergleich zu herkömmlichen Impfstoffen gezeigt werden, sondern auch eine breitere Abdeckung über genetisch verschiedene Virusvarianten [130, 180–182]. Jedoch konnten nur wenige Studien auch eine Erhöhung der klinischen Wirksamkeit zeigen [183].

Inaktivierte Grippeimpfstoffe bei **jüngeren Kindern** sind teilweise als nur mässig wirksam beschrieben worden. Kinder die noch nie gegen die saisonale (und/oder die pandemische) Grippe geimpft wurden, hatten unter Umständen noch nie Kontakt mit einem Influenzaerreger. In 3 Metaanalysen konnte in der Altersgruppe zwischen 6 Monaten und 2 Jahren durch die Impfung eine Reduktion von laborbestätigter Influenza um 59% bis 65% gezeigt werden [150]. In einigen Studien stellte sich in solchen Situationen die Wirksamkeit der erstmaligen Influenzaimpfung mit einer einzigen Impfdosis als zu gering heraus, hingegen vermittelten zwei (bzw. je nach Alter zwei halbe) Dosen einen besseren Schutz [184–185]. In einer Studie senkte die Verabreichung von zwei Impfdosen bei jungen Kindern im Alter von sechs bis 23 Monaten die grippebedingten Arztkonsultationen um 70% und Pneumonien um 90% [186]. Ab welchem Alter eine einzige Impfdosis (im Rahmen der erstmaligen Anwen-

dung) ausreicht, hängt von der bisherigen Exposition eines Individuums gegenüber Influenzaviren ab. In den USA haben weitere Studien bestätigt, dass eine zweite Impfdosis die Immunogenität der Influenzaimpfung bei bisher ungeimpften Kindern deutlich erhöht [187]. Die Verabreichung einer zweiten Impfdosis kann also bei Kindern mit erhöhtem Komplikationsrisiko von Nutzen sein, insbesondere wenn eine herabgesetzte Immunkompetenz vorliegt. Die Grippeimpfung für Kinder unter sechs Monaten ist nicht empfohlen, da die Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffs bislang nur für Kinder ab sechs Monaten belegt ist [188].

Eine Metaanalyse von elf Einzelstudien mit Patienten mit **chronischen Lungenerkrankungen** (meist chronisch-obstruktiver Bronchitis; COPD) zeigte eine signifikante Reduktion von Exazerbationen der COPD durch die Grippeimpfung um 63% (95% CI: 36%–89%) [189]. Bei Stoffwechselstörungen wie zum Beispiel **Diabetes** besteht eine verminderte Immunabwehr [57]. In einer Studie führte die Grippeimpfung bei Personen mit **Diabetes** zu einer Reduktion jeglicher Komplikationen um 56% (95% CI: 36–70%), der Hospitalisationen um 54% (95% CI: 26%–71%) und der Todesfälle um 58% (95% CI: 13%–80%) [190]. Eine Fall-Kontroll-Studie bei diabetischen Patienten ergab eine Senkung der Hospitalisationsrate aufgrund von Pneumonie, Bronchitis und Influenza um 79% (95% CI: 19–95%) [191].

Personen mit einer angeborenen oder erworbenen **Immundefizienz** wie zum Beispiel einer HIV-Infektion, Krebs und anderen malignen Erkrankungen oder immunsuppressiver Therapie (inklusive hoch dosierter oraler Corticosteroide) haben nicht nur eine deutlich schlechtere Immunabwehr und somit ein höheres Komplikationsrisiko, sondern auch eine schlechtere Immunantwort auf die Impfung [61, 192]. Es gibt Hinweise darauf, dass bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Immundefizienz die Wirksamkeit durch Verabreichung von zwei Dosen erhöht werden kann [193]. So war nach einer Impfdosis nur bei 39% der Personen mit einer hämatologischen B-Zell-Neoplasie ein ausreichender Titeranstieg festzustellen gegenüber 100% in der Kontrollgruppe. Nach der zweiten Dosis erhöhte sich der Anteil auf 68%. Auch bei **HIV-infizierten Personen** kann die Antikörperproduktion schwach

sein, besonders im fortgeschrittenen Stadium der Immunsuppression. Eine 2. Dosis konnte in einigen Studien keine Steigerung der Immunantwort bewirken [194–196]. Eine Metaanalyse von sechs Studien zur Wirksamkeit der Grippeimpfung bei insgesamt 646 HIV-infizierten Personen zeigte eine Reduktion der Influenzainzidenz zwischen 27% und 78% (risk difference RD: –0,27; 95% CI: 0,42 – –0,11) [197].

Die **Dauer des Impfschutzes** ist nicht genau bekannt. Nach etwa vier Monaten kann die Konzentration der Antikörper abnehmen. Wahrscheinlich ist ein Impfschutz während vier bis sechs Monaten gewährleistet, aber die Impfung sollte dennoch nicht zu früh durchgeführt werden. Da die Grippeepidemien in der Schweiz in der Regel zwischen Dezember und März auftreten, liegt der ideale Zeitraum für die Grippeimpfung zwischen Mitte Oktober und Mitte November [198].

5.3. Unerwünschte Impferscheinungen (UIE)

Die Grippeimpfung ist eine sehr sichere Impfung, und deren Effekte sind im Allgemeinen gut bekannt. Seit 1945 wurden weltweit etliche Milliarden Dosen verimpft. Alle zurzeit in der Schweiz verwendeten Impfstoffe sind inaktiviert, das heisst, sie enthalten keine infektiösen Viren, die eine Grippe oder eine «Erkältungskrankheit» auslösen könnten. Oft kommt es hingegen während der ersten 1–2 Tage nach der Impfung nebst einer lokalen Reaktion um die Impfstelle auch zu Allgemeinsymptomen. Solche unerwünschten, aber fast immer harmlosen Nebenwirkungen können je nach Untersuchung bei bis zu 60% der geimpften Personen auftreten. In manchen kontrollierten Studien waren diese jedoch nicht häufiger als unter Placebo [199–201].

• **lokale Reaktionen:**

Die bei etwa 10–40% der geimpften Personen am häufigsten beobachtete UIE ist eine leichte lokale Reaktion an der Einstichstelle, die wenige Stunden bis 2 Tage anhalten kann und ohne Therapie abklingt. Die Symptome können aus Schmerzen sowie manchmal (in etwa 1–10% der Fälle) aus einer vorübergehenden Rötung, Schwellung, Verhärtung oder Juckreiz bestehen. Bei Verwendung von adjuvantierten Impfstoffen sind diese Symptome etwas häufiger und stärker [132,200].

• **leichte systemische Reaktionen:**

Einzelne Symptome wie Fieber, Unwohlsein, Muskel-, Gelenk- und Kopfschmerzen und andere grippale Symptome sind bei etwa 5–10% aller Geimpfter zu beobachten. Diese Reaktionen können ebenfalls bis zu 2 Tage andauern und klingen ohne Therapie ab [132].

• **schwere systemische Reaktionen:**

In der Schweiz müssen seit Januar 2002 alle schweren unerwünschten oder bis anhin unbekanntem Wirkungen und Qualitätsmängel dem Schweizerischen Heilmittelinstitut (Swissmedic) gemeldet werden [202]. Wird ein Kausalzusammenhang vermutet, so werden gezielte Massnahmen getroffen, z.B. Anwendungseinschränkungen oder der Rückzug des Produkts vom Markt. Zudem wird auch den Meldungen aus anderen Ländern Rechnung getragen. Beispielsweise hat das US-amerikanische «postmarketing»-Überwachungssystem Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) zwischen 1991 und 2001 durchschnittlich drei Meldungen von schweren UIE nach Grippeimpfungen (inaktivierte und lebend-attenuierte) pro 100 000 Geimpfte erhalten, was für die Sicherheit von Influenzaimpfstoffen spricht [203].

Unmittelbare **Reaktionen allergischer Art**

wie Nesselausschlag, Angioödem oder allergisches Asthma sind sehr selten (<1/10 000), und systemische Anaphylaxie tritt nach einer Influenzaimpfung extrem selten auf. Sie sind wahrscheinlich auf eine Hypersensibilität gegenüber bestimmten Bestandteilen des Impfstoffes zurückzuführen, insbesondere gegenüber Hühnerei-Proteinen [131, 132, 204, 205].

Insbesondere bei Kleinkindern kann nach der Impfung eine Erhöhung der Körpertemperatur oder sogar Fieber auftreten, wodurch sehr selten ein Fieberkrampf ausgelöst werden kann [206]. Hohes Fieber und **Fieberkrämpfe** kommen auch bei Influenza-Infektionen vor, und zwar um ein Vielfaches häufiger als nach der Grippeimpfung.

Verschiedene **neurologische Symptome oder Krankheitsbilder** wie Neuralgien, Parästhesien, Neuritis, Enzephalomyelitis oder periphere Hirnnervenlähmungen (Fazialisparese) wurden ebenfalls sehr selten (<1/10 000) nach einer Grippeimpfung beobachtet. Äusserst selten (etwa bei einem Fall pro 1 Million geimpften Personen)

wurde das autoimmun bedingte **Guilain-Barré-Syndrom (GBS)** in einen zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung gebracht [207, 208]. Eine Studie in der kanadischen Bevölkerung ergab ein relatives Risiko (RR) von 1,45 (95% CI: 1.05–1.99) für eine Hospitalisation aufgrund GBS innerhalb 2 bis 7 Wochen nach der Influenzaimpfung im Vergleich zu einem Kontrollintervall von 20 bis 43 Wochen nach der Influenzaimpfung [209]. Ein vergleichbares Ergebnis mit einem RR von 1,7 wurde in einer weiteren Studie gefunden, die in den USA in den Jahren 1992 bis 1994 durchgeführt wurde [210]. Zwei andere Studien konnten dagegen kein erhöhtes Risiko nachweisen [211, 212]. Ein GBS mit teilweise schweren Lähmungserscheinungen tritt mit einer Häufigkeit von jährlich etwa 1 Erkrankung auf 100 000 Einwohner vollkommen unabhängig von der Grippeimpfung auf [54, 213]. Meist sind bakterielle Infektionen (*Campylobacter jejuni*), gastro-enterale oder respiratorische Virusinfektionen (inkl. Influenza) dafür verantwortlich.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Risiko ernsthafter Komplikationen inklusive des GBS bei einer Grippeerkrankung um ein Vielfaches höher ist als die Wahrscheinlichkeit schwerer unerwünschter Wirkungen nach einer Impfung.

5.4. Wechselwirkungen und Vorsichtsmassnahmen

Wechselwirkungen sind keine bekannt. Inaktivierte Grippeimpfstoffe können gleichzeitig mit anderen Impfstoffen verabreicht werden, wobei die Impfungen nach Möglichkeit an unterschiedlichen Gliedmassen erfolgen sollten. Vorsichtsmassnahmen: Personen mit **hohem Fieber** sollen erst nach dem Abklingen der Symptome geimpft werden, da ihre Immunantwort ansonsten beeinträchtigt sein könnte. Bei unbeabsichtigter intravenöser Gabe kann unter sehr seltenen Umständen eine **anaphylaktische Reaktion** bis hin zum Schock auftreten.

5.5. Kontraindikationen

- Bei Vorliegen einer **schweren Form von Hühnerei-Allergie** oder einer **schweren Überempfindlichkeit** auf einen der Inhaltsstoffe (Lezithin, Formaldehyd, Triton-X, Aminoglykoside) ist die Grippeimpfung kontraindiziert. Etwa 1–3% der Bevölkerung zeigt mehr oder weniger starke allergische Reaktionen gegenüber

Hühner-Eiern [204]. Praktisch in allen auf Hühner-Eiern hergestellten Grippeimpfstoffen sind Protein-Restspuren vorhanden. Falls eine Grippeimpfung dennoch notwendig ist, kann eine Desensibilisierung durchgeführt werden, wonach die Impfung in vielen Fällen möglich ist [131, 214].

- Personen mit **hohem Fieber** sollen erst nach Abklingen der Symptome geimpft werden. Fieberfreie oder fast fieberfreie leichtere Erkrankungen stellen dagegen keine Kontraindikation dar [199].
- Die Grippeimpfung wird nicht empfohlen für Säuglinge **unter 6 Monaten**.
- Während der Schwangerschaft und Stillzeit ist die Grippeimpfung für Mutter und Kind sicher. Eine Schwangerschaft (inklusive das erste Schwangerschaftsdrittel) und die Stillzeit stellen **keine Kontraindikation** für eine Grippeimpfung dar.

5.6. Ökonomische Aspekte

Die **Belastung des Gesundheitswesens und der Allgemeinheit** durch die Influenza ist zweifach: einerseits erkrankt jeden Winter während der meist 6- bis 10-wöchigen Grippeperiode eine grosse Anzahl Personen an der Grippe und versäumt dabei Arbeit oder Ausbildung. Dies hat nicht nur bedeutende indirekte Kosten zur Folge, sondern kann auch den Betrieb von Dienstleistungen strapazieren, beispielsweise in medizinischen Institutionen. Andererseits verursachen schwere Krankheitsverläufe bei einem kleinen Teil der Erkrankten bedeutende medizinische Kosten durch Medikamentenkonsum, Arztkonsultationen und Hospitalisationen. Die Grippeimpfung ist ein sicheres, wirksames und kosteneffizientes Mittel zu deren Prävention. Zurzeit sehen die Empfehlungen vor allem die Impfung von Personen, die einer der Risikogruppen angehören, und deren Kontaktpersonen vor. Mittels vielfältiger ökonomischer Analysen wurde versucht, das Kosten-Nutzen-Verhältnis der Grippeimpfung zu bestimmen. Anhand der Studienergebnisse besteht heute kein Zweifel daran, dass die Impfung von Risikopersonen wirksam und kostensparend ist [150, 168]. Eine neuere Studie aus 25 Ländern der Europäischen Union kam zum Schluss, dass die Realisierung eines Impfprogrammes für Risikopersonen zwar eine zusätzliche Investition in der Höhe von

1,52 Milliarden Euro erfordert, jedoch eine Kostenersparnis von 39,45 Millionen Euro an direkten Pflegekosten und von 1,59 Milliarden Euro an Spitalpflegekosten, d.h. einen Gewinn von 109 Millionen Euro erbringt [215]. Eine Studie aus den USA (290 Mio. Einwohner) untersuchte die zwischen 2000 und 2004 durch die Grippe verursachten jährlichen Gesamtkosten. Die mittleren Modellrechnungen ergaben jährlich 31,4 Millionen grippebedingte Arztkonsultationen, 334 000 Hospitalisationen mit 3,1 Millionen Pflagetagen und 41 000 Todesfälle. Hinzu kamen jedes Jahr 44 Millionen Tage an grippebedingten Absenzen vom Arbeitsplatz. Die direkten (medizinischen) und die indirekten Gesamtkosten beliefen sich auf jährlich 87,1 Milliarden US-Dollar (95% C.I. 47,2–149,5) [216]. In Bezug auf die Bevölkerung ausserhalb der Risikogruppen sind die Resultate von Kosten-Effizienz-Studien etwas weniger einheitlich. Nebst der Verursachung von finanziellen Schäden hat die Grippe auch gewichtigen Einfluss auf das öffentliche Gesundheitswesen, ein weiterer Aspekt, der schwer kalkulierbar ist. Eine französische Studie aus dem Jahr 2002 hat gezeigt, dass in 395 Haushalten, in denen ein Grippefall aufgetreten war, 817 Kontaktpersonen identifiziert wurden, von denen wiederum 313 an Grippe erkrankten (Ansteckungsfälle). Von diesen 313 Personen konsultierten 178 einen Arzt. Die mittlere Krankheitsdauer betrug acht Tage (95% CI: 7–8 Tage) für den Indexfall, sieben Tage (95% CI: 7–8 Tage) für die Ansteckungsfälle. Die Dauer der Abwesenheit vom Arbeitsplatz betrug 4,0 +/- 2,8 Tage für den Indexfall und 2,9 +/- 2,5 Tage für Ansteckungsfälle, die einen Arzt oder eine Ärztin konsultierten [217]. Diese Studie, wie im Übrigen mehrere vorhergehende Studien, macht den grossen Einfluss der Grippe auf die Gesellschaft und die öffentliche Gesundheit deutlich [160, 218–221]. Die Autoren einer englischen Studie haben durch Modellierung errechnet, dass, wenn die Impfung 4508 (95% CI: 2431–7606) von 10 000 geimpften Personen vor der Grippeerkrankung schützt, dies einer Kostenersparnis von 653 221 Pfund (95% CI: 354 575–1 072 257) für das öffentliche Gesundheitswesen entsprechen würde [164]. Eine amerikanische Studie in einem petrochemischen Unternehmen mit 1022 Mitarbeitenden ergab eine Kostenersparnis allein an medizinischen Aus-

gaben von 53 US-Dollar pro geimpftem Mitarbeitenden. Wurde die Abwesenheit vom Arbeitsplatz in die Rechnung miteinbezogen, so erhöhte sich diese Kostenersparnis auf jährlich 900 US-Dollar pro Mitarbeitenden [222]. Im Gegensatz dazu fanden Bridges und Kollegen mittels einer Kosten-Nutzen-Studie in einer amerikanischen Automobilgesellschaft eine Reduktion der Abwesenheitstage vom Arbeitsplatz; jedoch annullierten die Kosten der Impfung den Gewinn durch Verhinderung verlorener Arbeitstage [160]. Die bei Kindern durchgeführten Studien untersuchten meist den Einfluss der Grippeimpfung auf die Gesundheit der Kinder, und die Anzahl veränderter Arztbesuche oder Spitalaufenthalte und deren Kosten [223–225]. Eine finnische Studie bei Kindern hat kürzlich nachgewiesen, dass eine Investition von 1,7 Milliarden Euro für die Grippeimpfung eine Kostenersparnis von 2,7 Milliarden Euro an medizinischen Kosten ermöglichte, der Gewinn pro geimpftes Kind errechnete sich auf etwa 5,7 Euro bis 12,6 Euro [226].

In der Schweiz belaufen sich nach wissenschaftlichen Modellrechnungen im Jahre 2003 die jährlichen, durch die saisonale Grippe verursachten direkten Kosten für das Schweizer Gesundheitssystem auf etwa 100 Millionen Schweizer Franken. Bezieht man alle für die Gesellschaft anfallenden indirekten Kosten, wie zum Beispiel Arbeitszeitausfall, mit ein, so entsteht ein volkswirtschaftlicher Schaden von jährlich etwa 300 Millionen Franken [227]. Hingegen belaufen sich die Kosten für die Grippeimpfung in der Schweiz auf schätzungsweise 40–50 Millionen Franken.

6. Empfehlungen

6.1. Ziele der Impfung und Durchimpfung in der Schweiz

Das hauptsächliche Ziel der jährlichen Grippeimpfung im Herbst besteht im **Schutz der Risikopersonen vor schweren Komplikationen** einer Grippeerkrankung. Ein solcher Schutz ist dann gewährleistet, wenn sowohl die Risikogruppen selbst wie auch deren Kontaktpersonen geimpft sind [154, 228]. In den Jahren 2003 (World Health Assembly WHA Resolution 56.19; 28. Mai 2003) und 2006 hat die **WHO** das Ziel bekannt gegeben, in den industrialisierten Ländern bis 2010

eine **Durchimpfungsrate von 75%** aller Risikopersonen sowie der Gesundheitsfachpersonen zu erreichen.

In der Schweiz stieg die Gesamtanzahl der pro Saison vertriebenen Grippeimpfdosen gemäss Angaben der Hersteller zwischen 1991 und 2010 von 0,38 Mio. auf 1,25 Mio. Dosen an. Im gleichen Zeitraum wuchs die Wohnbevölkerung von 6,8 Mio. auf 7,9 Mio., wobei der Anteil älterer Menschen in einem bislang ungebrochenen Trend überproportional stark anstieg. Gefolgt von der intensiven Berichterstattung rund um die Ausbreitung der Vogelgrippe A/H5N1 wurden im Jahr 2006 gegen 1,39 Mio. Dosen vertrieben. Eine im Jahr 2008 durch das Bundesamt für Gesundheit mandatierte Untersuchung der Nationalen Grippepräventionskampagne ergab, dass die **Durchimpfung** der älteren Personen ab 65 Jahren zwischen 1999 und 2003 von 46% auf 58% anstieg und seither knapp unter 60% blieb. Dabei lag der Anteil Geimpfte bei den über 80-Jährigen mit 57% bis 69% stets am höchsten, in der Altersgruppe 65 bis 79 Jahre lag er zwischen 41% und 58%. Bei Personen ab 65 Jahren, die (ausser dem Alter) noch zusätzliche medizinische Risikofaktoren für Grippekomplikationen aufweisen, lag die Durchimpfungsrate zwischen 65% und 79%, bei einem Fehlen weiterer Risikofaktoren lag die Rate bei 41% bis 55% [229].

6.2. Empfehlungen zur Grippeimpfung

Die Grippeimpfung wird empfohlen für:

A) Personen mit einem erhöhten Komplikationsrisiko bei einer Grippeerkrankung. (Für diese Gruppe werden die Kosten der Impfung von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung übernommen, sofern die Franchise bereits erreicht wurde.) Dies sind:

- Personen ab 65 Jahren
- Personen (ab dem Alter von 6 Monaten) mit einer der folgenden chronischen Erkrankungen: Herzerkrankung; Lungenerkrankung (z. B. Asthma bronchiale); Stoffwechselstörungen mit Auswirkung auf die Funktion von Herz, Lungen oder Nieren (z. B. Diabetes oder morbidem Adipositas, BMI \geq 40); neurologische (z. B. M. Parkinson, zerebrovaskuläre Erkrankung) oder musku-

loskeletale Erkrankung mit Auswirkung auf die Funktion von Herz, Lungen oder Nieren; Hepatopathie; Niereninsuffizienz; Asplenie oder Funktionsstörung der Milz (inkl. Hämoglobinopathien); Immundefizienz (z. B. HIV-Infektion, Krebs, immunsuppressive Therapie*)/**

- Schwangere Frauen ab dem 2. Trimenon und Frauen, die in den letzten 4 Wochen entbunden haben
- Frühgeborene (geboren vor der 33. Woche oder mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g) ab dem Alter von 6 Monaten für die ersten zwei Winter nach der Geburt**
- Patientinnen und Patienten in Pflegeheimen und in Einrichtungen für Personen mit chronischen Erkrankungen.

B) Personen, welche in der Familie oder im Rahmen ihrer privaten oder beruflichen Tätigkeiten*** regelmässigen Kontakt haben mit:

- Personen der Kategorie A)
- Säuglingen unter 6 Monaten (diese haben ein erhöhtes Komplikationsrisiko und können aufgrund ihres jungen Alters nicht geimpft werden).

Die Grippeimpfung ist insbesondere empfohlen für alle Medizinal- und Pflegefachpersonen, alle im paramedizinischen Bereich tätigen Personen, Mitarbeitende von Kinderkrippen, Tagesstätten sowie Alters- und Pflegeheimen, inklusive Studierende sowie Praktikantinnen und Praktikanten.

C) Personen mit beruflichem Kontakt zu Hausgeflügel, Wildvögeln oder Schweinebeständen (um das Risiko einer Entwicklung eines neuartigen Virus durch Reassortment zu vermindern).

Die Grippeimpfung kann auch für alle Personen in Betracht gezogen werden, die ihr Risiko für eine Grippeerkrankung aus privaten und/oder beruflichen Gründen vermindern möchten.

* Je nach Art und Schwere der Immundefizienz ist individuell auch die Gabe von zwei Dosen (im Abstand von 4 Wochen) in Erwägung zu ziehen.

** Für bisher noch nie gegen die Grippe geimpfte Kinder im Alter von 6 Monaten bis 8 Jahren wird die Gabe von zwei Dosen (im Abstand von 4 Wochen) empfohlen.

*** Am Arbeitsplatz werden die Kosten der Impfung oft vom Arbeitgeber übernommen.

Impfschema, Verabreichung und Dosierung: Die Grippeimpfung erfolgt jedes Jahr neu, am besten zwischen Mitte Oktober und Mitte November. Es ist jedoch möglich, die Impfung auch noch später, wenn die Grippesaison bereits begonnen hat, durchzuführen [198]. Die Verabreichung besteht aus einer intramuskulären Injektion, idealerweise in den Oberarm (Deltoid-Muskel). Bei Kleinkindern/Säuglingen kommt auch der Oberschenkel in Frage. Die Antigen-Dosis bei Personen ab 3 Jahren besteht aus je 15 µg für jede der drei HA-Komponenten.

6.3. Besondere Gruppen

6.3.1. Kinder

In der Schweiz wird die Grippeimpfung nur für Kinder empfohlen, die **einer Risikogruppe** angehören und älter als 6 Monate sind. **Frühgeborene** (vor der 33. Schwangerschaftswoche oder mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g) gehören ebenfalls zu den Risikogruppen. Sie sind bei Infektionen besonders gefährdet. Sie sollten für die ersten zwei Winter nach der Geburt – jedoch erst ab dem Alter von 6 Monaten – geimpft werden. Für junge Säuglinge unter sechs Monaten ist die Grippeimpfung nicht empfohlen. Dagegen wird sie allen Personen empfohlen, die regelmässig Kontakt mit jungen Säuglingen haben. Kinder **unter drei Jahren** erhalten (je eine **halbe Impfdosis**. Dies entspricht 7,5 µg für jede der drei HA-Komponenten.

Wird die Impfung bei **Kindern zwischen 6 Monaten und 8 Jahren** (bis zum 9. Geburtstag) **zum ersten Mal** durchgeführt, empfiehlt es sich, **zwei Dosen** (oder zwei halbe Dosen, je nach Alter) im Abstand von vier Wochen zu verabreichen (sog. «*priming*»). Für Säuglinge wurde bei der erstmaligen Anwendung von einer besseren Verträglichkeit der Subunit-Impfstoffe im Vergleich zu anderen inaktivierten Impfstoffen berichtet [230]. Da die Impfeempfehlungen von Kindern vom jeweiligen Impfstoff abhängig sind, empfiehlt es sich, stets das Schweizerische Arzneimittel-Kompendium zu konsultieren.

Seit 2006 empfehlen die USA die Impfung aller Kinder zwischen 6 und 59 Monaten sowie seit 2010 aller Personen ab 6 Monaten [231]. Ähnliche

Empfehlungen bestehen bereits seit längerer Zeit in der kanadischen Provinz Ontario. Prinzipiell kann die Grippeimpfung für gesunde Kinder aus zwei Gründen sinnvoll sein: Einerseits sind Kinder anfälliger als Erwachsene gegenüber Grippeinfektionen, und einige Symptome wie hohes Fieber oder Komplikationen wie Mittelohrentzündungen sind häufiger [225, 232–237]. Dies führt zu einer grossen Zahl ambulanter Arztkonsultationen und zur häufigen Verschreibung von Antibiotika [238,239]. In den USA ist die Hospitalisationsrate wegen influenzabedingter Atemwegserkrankungen von ansonsten gesunden Kleinkindern fast ebenso hoch wie diejenige von älteren Menschen, wobei nur 15% der hospitalisierten Kinder eine prädisponierende Grunderkrankung aufweisen [240, 241]. Andererseits spielen Kinder eine entscheidende Rolle bei der Verbreitung der Influenzaviren. Sie werden weit häufiger mit Influenzaviren infiziert, und die Erkrankungsrate liegt mit 20%–30% deutlich über derjenigen anderer Altersklassen. Ausserdem scheiden sie das Grippevirus meist über eine längere Periode aus als Erwachsene [242]. Einige Studien konnten zeigen, dass geimpfte Kinder Grippeviren deutlich weniger häufig auf Familienangehörige im selben Haushalt übertrugen [243–247]. In Japan fand in den Jahren 1962 bis 1987 ein flächendeckendes Grippeimpfprogramm von Schulkindern statt, welches die grippebedingte Mortalität unter älteren Personen senkte [248]. In der Schweiz gehören gesunde Kinder, unter anderem aufgrund einer ungenügend nachgewiesenen Kosteneffizienz und des logistischen Aufwands, zurzeit nicht zu einer Gruppe, für welche die Grippeimpfung besonders empfohlen wird.

6.3.2. Ältere Personen

Die Zellen des Immunsystems sind mit zunehmendem Lebensalter einem Alterungsprozess unterworfen. Das Immunsystem ist weniger gut und schnell in der Lage, bei einer Infektion spezifische Antikörper zu bilden und neuartige Erreger abzuwehren. Deshalb sind ältere Personen, selbst wenn sie sich einer guten Gesundheit erfreuen, häufiger von schwerwiegenden Grippekomplikationen wie z. B. Pneumonien betroffen. Analog dazu stellt das Immunsystem älterer Personen auch nach einer Grippeimpfung weniger schützende Antikörper her

[249–251]. Die meisten Studien bei Personen ab 60 oder 65 Jahren zeigen, dass die Grippeimpfung 30% bis 50% der Geimpften vor grippebedingten Komplikationen, Hospitalisationen und Todesfällen schützt [150]. Zudem überwiegt der Nutzen einer Grippeimpfung die möglichen unerwünschten Impferscheinungen bei Weitem [252]. In der Schweiz wird daher die jährliche Grippeimpfung für **alle Personen ab 65 Jahren** empfohlen.

Seit 2008 ist der adjuvantierete Grippeimpfstoff Flud® speziell für die Altersgruppe ab 65 Jahren zugelassen. Dieser Grippeimpfstoff enthält den wirkungsverstärkenden Zusatzstoff MF-59C (Adjuvans), der im Körper zu einer vermehrten Antikörperproduktion führt und dadurch die Wirksamkeit der Impfung erhöhen kann. Der Nachweis hierfür konnte jedoch erst in wenigen Studien gezeigt werden (siehe Kapitel 5.2.).

6.3.3. Schwangere Frauen

Es besteht ausreichende Erfahrung und wissenschaftliche Evidenz zur Sicherheit, Wirksamkeit und Kosteneffizienz von inaktivierten, trivalenten Grippeimpfstoffen während der Schwangerschaft [69, 70]. Die Influenzaimpfung der schwangeren Frau ist nicht nur für ihren eigenen Schutz wirksam. Der Schutz wird auch auf das Neugeborene übertragen, da die schützenden IgG-Antikörper die Plazenta passieren und post-partum das Neugeborene während einiger Wochen nach der Geburt vor Influenza schützen [253]. Es wurden keine spezifischen unerwünschten Nebenwirkungen der Grippeimpfung während der Schwangerschaft oder vermehrte mütterliche, kindliche oder perinatale Komplikationen nachgewiesen. Auch liegen keine Hinweise auf Teratogenität vor [254, 255]. Schädliche Auswirkungen der Influenzaimpfung auf das Stillen sind nicht bekannt. Auch beeinflusst das Stillen die Immunantwort auf die Influenzaimpfung nicht [253, 255–257]. In der Schweiz gehören seit 2010 **gesunde schwangere Frauen** (d.h. ohne zusätzliche Risikofaktoren) ab dem 2. Trimenon sowie Wöchenerinnen bis 30 Tage postpartal zu den Risikopersonen, welchen die Grippeimpfung empfohlen wird. Die Influenzaimpfung sollte bei gesunden Schwangeren bevorzugt erst ab dem zweiten Trimenon erfolgen, jedoch spätestens post-partal. Im ersten Trimenon ist eine zeitliche Koinzidenz

eines von Natur aus relativ häufig vorkommenden spontanen Frühaborts und der Impfung möglich. Für Schwangere, die an einer vorbestehenden **chronischen Erkrankung** leiden (siehe 6.2. Punkt A) wird die Grippeimpfung hingegen bereits zu Beginn der Schwangerschaft empfohlen. Grundsätzlich stellt eine Schwangerschaft, inklusive das erste Drittel, keine Kontraindikation für eine Grippeimpfung dar. Falls das 1. Trimenon in den Oktober oder November fällt, kann die Grippeimpfung nach ärztlicher Rücksprache auch später, aber möglichst vor dem Auftreten der Grippewelle (meist Dezember bis März) erfolgen.

6.3.4. Personen mit Immundefizienz

Patienten mit einer angeborenen oder erworbenen Immundefizienz wie etwa eine HIV-Infektion, eine maligne Erkrankung oder immunsuppressive Therapie haben ein deutlich erhöhtes Komplikationsrisiko, und die Grippeerkrankung kann länger dauern. Die Grippeimpfung wird für die in den Empfehlungen unter Punkt A erwähnten Patienten empfohlen. Je nach Art und Schwere der Immundefizienz ist individuell auch die Gabe von zwei Dosen (im Abstand von 4 Wochen) in Erwägung zu ziehen. Die Möglichkeit einer Aktivierung der Replikation des HI-Virus durch die Influenzaimpfung bei HIV-positiven Personen ist ausgiebig untersucht worden. In Studien wurde nach der Grippeimpfung eine vorübergehend erhöhte Virusreplikation des HIV beobachtet, jedoch ohne Einfluss auf die immunologischen Parameter (CD4) oder auf den weiteren Krankheitsverlauf [258–262].

6.3.5. Gesundheitsfachpersonen

Die jährliche Grippeimpfung wird allen Fachpersonen im Gesundheitswesen (engl.: Health Care Workers, HCW) mit Patientenkontakt empfohlen. Dies zu ihrem eigenen Schutz sowie zum Schutz ihrer Patientinnen und Patienten. Durch ihren beruflichen Umgang mit Patientinnen und Patienten sind HCW gegenüber Influenzaviren häufiger ausgesetzt als die übrige Bevölkerung [263]. Bis zu 25% der nicht geimpften HCW erkrankten jeden Winter selbst an der Grippe [264]. Würden die asymptomatischen Grippeinfektionen mitberücksichtigt, wäre dieser Anteil sogar noch höher. Eine Studie, welche die Grippeprävalenz beim Spitalpersonal untersuchte, fand

während der Grippewelle bei 23% der HCW eine serologisch bestätigte, symptomatische oder asymptomatische Influenzainfektion. 59% dieser HCW konnten sich nicht an eine vorangehende Exposition erinnern [265]. Gesundheitsfachpersonen haben ihrerseits oft regelmässigen Kontakt zu Personen mit erhöhtem Komplikationsrisiko, von denen z. B. Säuglinge unter sechs Monaten noch nicht geimpft werden können und andere durch die Impfung nur suboptimal geschützt sind (z. B. ältere Personen, Personen mit Immunschwäche oder mit chronischen Erkrankungen). Fachpersonen, die beruflich in der medizinischen Betreuung und Pflege von Patienten und Patientinnen tätig sind wie Ärztinnen, Ärzte und Pflegefachpersonen, oder mit diesen regelmässigen beruflichen Kontakt haben wie etwa das Apothekenpersonal oder Haushaltshilfen, tragen eine Verantwortung, Risikopersonen vor einer Infektion mit Grippeviren zu schützen [266]. Die wissenschaftliche Evidenz zeigt, dass die jährliche Grippeimpfung des Gesundheitspersonals die Erkrankungs-, Komplikations- und Sterberate unter den betreuten Risikopersonen während des Winters entscheidend verringert [150, 267–270]. So konnte in einer Studie das Mortalitätsrisiko bei älteren Personen in Pflegeheimen durch die Impfung des Pflegepersonals um 40% gesenkt werden. Wenn zusätzlich auch die Heimbewohner geimpft waren, verbesserte sich der Schutz gegen influenza-like illness (ILI) auf 86% [271, 272]. Eine Studie aus Schottland verglich eine Gruppe von Spitälern, in welchen durchschnittlich 51% aller HCW gegen die Grippe geimpft waren, mit Spitälern, in denen nur 5% der HCW geimpft waren. In der ersten Gruppe von Spitälern lag die Sterblichkeit der Patienten im Winter bei 13,6%, in der zweiten Gruppe bei 22,4% [273]. Gesundheitsfachpersonen stehen im beruflichen Alltag oft unter starkem Druck, und ein kurzfristiger Arbeitsausfall, z. B. durch eine Grippeerkrankung, kann erhebliche organisatorische Schwierigkeiten verursachen. Gemäss Untersuchungen neigen HCW denn auch häufig dazu, trotz Fieber und einer influenza-like illness (ILI) weiterzuarbeiten. In einer Studie war dies bei über 76% aller HCW der Fall [274, 275]. Influenzaausbrüche in Spitälern und Pflegeheimen sind keine Seltenheit. Solche nosokomialen Ausbrüche

können bis zu 7 Wochen dauern, und die Grippeinfektionsrate kann während dieser Zeit bei den Patienten der betroffenen Station auf bis zu 50% und beim Personal auf bis zu 59% steigen [276, 277]. Ein solcher Ausbruch kann Überzeit, finanzielle Auswirkungen und manchmal auch Menschenleben zur Folge haben [278, 279]. Weitere Studien zeigen, dass eine Grippeimpfung von HCW im Herbst die Anzahl und Dauer der krankheitsbedingten Arbeitsausfälle im Gesundheitswesen reduziert [274, 280]. Ausserdem ist die Grippeimpfung bei Gesundheitsfachpersonen kosteneffizient [281–283].

In der Schweiz ist die Grippeimpfung für im medizinischen Bereich angestellte Gesundheitsfachpersonen zurzeit nicht obligatorisch. Es werden jedoch vielerorts Überlegungen dazu angestellt, und diesbezüglich bestehen auch Aufrufe und entsprechende Forderungen [284].

6.3.6. Auslandsreisende

Die Grippeimpfung wird Personen, die einer Risikogruppe angehören und in die Tropen reisen, das ganze Jahr hindurch empfohlen. Ebenso wird sie empfohlen bei Reisen zwischen Juni und September in die Südhemisphäre in den dortigen «Winter» [89, 285]. In der Schweiz sind Grippeimpfstoffe für die südliche Hemisphäre meist (aber nicht immer) in den Impfzentren erhältlich (siehe auch Richtlinien und Empfehlungen [«Impfungen bei Auslandsreisen»] und www.safetravel.ch). Falls ein Aufenthalt im Winter der Südhemisphäre länger als 2 Wochen dauert und in der Schweiz kein Südhemisphären-Impfstoff erhältlich ist, kann die Grippeimpfung auch am Reiseziel zu Beginn des Aufenthalts durchgeführt werden.

6.4. Weitere Präventionsmassnahmen und Therapie

Die rechtzeitige Grippeimpfung im Herbst stellt ohne Zweifel **die wichtigste und wirksamste Massnahme** zur Prävention der Grippeerkrankung und ihrer Komplikationen dar. Das Risiko einer Übertragung kann durch **Hygienemassnahmen** verringert werden, indem man die Hände regelmässig mit Wasser und Seife wäscht, beim Niesen oder Husten in die Ellbeuge oder ein Taschentuch niest bzw. hustet und darauf achtet, Mund, Nase und Augen nicht zu berühren [286–288].

Die Evidenz zur Wirksamkeit von **Hygienemasken** in der Gesamtbevölkerung (ausserhalb des Gesundheitswesens) ist uneinheitlich: Zwei Interventionsstudien in Australien und Hongkong konnten keinen signifikanten Schutz vor grippalen Infekten bzw. laborbestätigter Grippe in Haushalten aufzeigen [289, 290]. In Studentenheimen in den USA konnten hingegen grippale Erkrankungen (ILI) durch das Tragen von Masken und strikte Händehygiene um 35% bis 51% reduziert werden [291].

Um insbesondere Personen mit erhöhtem Komplikationsrisiko ausserhalb des Haushaltes nicht weiter zu exponieren, empfiehlt es sich, bei den ersten **Anzeichen einer Grippeerkrankung nach Hause** zu gehen bzw. zu Hause zu bleiben und diese zu Hause auszukurieren [288]. Die Möglichkeit einer Ansteckung noch vor dem Auftreten der ersten Symptome (prä- oder asymptomatische Infektion) ist einer der Hauptgründe, weshalb sich Personen, die häufigen Kontakt zu Risikopersonen haben, impfen lassen sollten.

Darüber hinaus stehen **antivirale Medikamente** zur Verfügung, die gegen Influenza-A- und -B-Viren aktiv sind und zur Therapie der Grippe verwendet werden können [292]. In speziellen Situationen können antivirale Medikamente auch zur Grippeprophylaxe verwendet werden, z. B. bei Vorliegen einer Impfkontraindikation. Eine solche bietet jedoch im Gegensatz zu einer Grippeimpfung keinen längerfristigen Schutz (da sie keine spezifische Immunantwort hervorruft). Bei einer der Gruppe von antiviralen Medikamenten handelt es sich um **Inhibitoren des M2-Proteins** (Amantadin und Rimantadin). Seit einigen Jahren nimmt die Häufigkeit von resistenten Virusmutanten gegenüber diesen Medikamenten sehr stark zu [293]. In den USA hat das *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) deshalb im Jahr 2005 aufgrund der Häufigkeit resistenter Viren (bis zu 92%) empfohlen, Amantadin und Rimantadin bis zur Wiederherstellung der Sensibilität der zirkulierenden Viren nicht mehr zu verschreiben [294]. Weltweit bestehen ähnliche Empfehlungen in Bezug auf

die Verwendung dieser Substanzen. Neuere Medikamente vom Typ **Neuraminidasehemmer** haben eine Struktur analog der N-acetyl-Neuraminsäure, welche die virale Neuraminidase fixiert und dadurch die Freisetzung der neu synthetisierten Viruspartikel an der Oberfläche der infizierten Zelle verhindert [295]. In der Schweiz sind zwei Neuraminidasehemmer, Zanamivir (Relenza®) und Oseltamivir (Tamiflu®) zugelassen. Für weitere Informationen zu den antiviralen Medikamenten empfiehlt es sich, das Schweizerische Arzneimittel-Kompendium zu konsultieren. Ein weiterer Neuraminidasehemmer, Peramivir [296], ist (im Gegensatz zu Japan und den USA) in der Schweiz bislang nicht zugelassen. Die Häufigkeit resistenter Viren gegen Neuraminidasehemmer ist geringer, scheint jedoch zuzunehmen [297, 298]. In einigen Jahren könnten möglicherweise auch Therapien gegenüber allen Influenza-A-Viren mittels breit reagierender **Antikörper** entwickelt werden [148].

Literatur

1. Pons MW. The influenza viruses and influenza., Kilbourne ED, Editor. 1975.
2. Hay AJ. The virus genome and its replication., in: Textbook of Influenza, Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, Editors. 1998, Blackwell Science Ltd.: Oxford. p. 43-53.
3. McCauley JW, Mahy BW. Structure and function of the influenza virus genome. *Biochem J* 1983; 211: 281-94.
4. Ito T, Gorman OT, Kawaoka Y, Bean WJ, Webster RG. Evolutionary analysis of the influenza A virus M gene with comparison of the M1 and M2 proteins. *J Virol* 1991; 65: 5491-8.
5. Neumann G, Kawaoka Y. Host range restriction and pathogenicity in the context of influenza pandemic. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 881-6.
6. Stevens J, Blixt O, Glaser L, Taubenberger JK, Palese P, Paulson JC, Wilson IA. Glycan microarray analysis of the hemagglutinins from modern and pandemic influenza viruses reveals different receptor specificities. *J Mol Biol* 2006; 355: 1143-55.
7. Rimmelzwaan GF, van Riel D, Baars M, Bestebroer TM, van Amerongen G, Fouchier RA, Osterhaus AD, Kuiken T. Influenza A virus (H5N1) infection in cats causes systemic disease with potential novel routes of virus spread within and between hosts. *Am J Pathol* 2006; 168: 176-83.
8. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *Lancet* 2003; 362: 1733-45.
9. Kuiken T, Holmes EC, McCauley J, Rimmelzwaan GF, Williams CS, Grenfell BT. Host species barriers to influenza virus infections. *Science* 2006; 312: 394-7.
10. Cox NJ, Subbarao K. Global epidemiology of influenza: past and present. *Annu Rev Med* 2000; 51: 407-21.
11. Boon AC, French AM, Fleming DM, Zambon MC. Detection of influenza A subtypes in community-based surveillance. *J med Virol* 2001; 65: 163-70.
12. Banning M. Influenza: incidence, symptoms and treatment. *Br J Nurs* 2005; 14: 1192-7.
13. Zambon MC. Epidemiology and pathogenesis of influenza. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44 Suppl B: 3-9.
14. Lin YP, Gregory V, Bennett M, Hay A. Recent changes among human influenza viruses. *Virus Res* 2004; 103: 47-52.
15. Munoz ET, Deem MW. Epitope analysis for influenza vaccine design. *Vaccine* 2005; 23: 1144-8.
16. Kim WI, Wu WH, Janke B, Yoon KJ. Characterization of the humoral immune response of experimentally infected and vaccinated pigs to swine influenza viral proteins. *Arch Virol* 2006; 151: 23-36.
17. Meiklejohn G, Eickhoff TC, Graves P, Josephine I. Antigenic drift and efficacy of influenza virus vaccines, 1976-1977. *J Infect Dis* 1978; 138: 618-24.
18. Voeten JT, Bestebroer TM, Nieuwkoop NJ, Fouchier RA, Osterhaus AD, Rimmelzwaan GF. Antigenic drift in the influenza A virus (H3N2) nucleoprotein and escape from recognition by cytotoxic T lymphocytes. *J Virol* 2000; 74: 6800-7.
19. Treanor JJ. Influenza vaccine-outmaneuvering antigenic shift and drift. *N Engl J Med* 2004; 350: 218-20.
20. Capua I, Alexander DJ. Avian influenza and human health. *Acta Trop* 2002; 83: 1-6.
21. Shinya K, Ebina M, Yamada S, Ono M, Kasai N, Kawaoka Y. Avian flu: influenza virus receptors in the human airway. *Nature* 2006; 440: 435-6.
22. Taubenberger JK, Morens DM. Pandemic influenza – including a risk assessment of H5N1. *Rev Sci Tech*. 2009 April; 28(1): 187-202.
23. Kilbourne ED. Influenza pandemics of the 20th century. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 9-14.
24. Oxford JS. Influenza A pandemics of the 20th century with special reference to 1918: virology, pathology and epidemiology. *Rev Med Virol* 2000; 10: 119-33.
25. Yang W, Marr LC. Dynamics of airborne influenza A viruses indoors and dependence on humidity. *PLoS ONE*. 2011. 6(6): e21481. Doi: 10.1371/journal.pone.0021481.
26. Lowen, AC, Mubareka, S, Steel, J, Palese, P (October 2007). «Influenza virus transmission is dependent on relative humidity and temperature» (PDF). *PLoS Pathogens* 3 (10): e151.
27. Teunis PF, Brienen N, Kretzschmar ME. High infectivity and pathogenicity of influenza A virus via aerosol and droplet transmission. *Epidemics*. 2010 Dec; 2(4): 215-22. Epub 2010 Oct 19.
28. Tellier R. Review of aerosol transmission of influenza A virus. *Emerg Infect Dis* [serial on the Internet]. 2006 Nov. Available from <http://www.cdc.gov/hcidod/EID/vol12no11/06-0426.htm>
29. Stephenson I, Zambon M. The epidemiology of influenza. *Occup Med (London)* 2002; 52: 241-7.
30. Irving WL, James DK, Stephenson T, Laing P, Jameson C, Oxford JS, Chakraverty P, Brown DW, Boon AC, Zambon MC. Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy: a clinical and seroepidemiological study. *BJOG* 2000; 107: 1282-9.
31. Shi L, Tu N, Patterson PH. Maternal influenza infection is likely to alter fetal brain development indirectly: the virus is not detected in the fetus. *Int J Dev Neurosci*. 2005 Apr-May; 23(2-3): 299-305.
32. Thomas Y, Vogel G, Wunderli W, Suter P, Witschi M, Koch D, Tapparel C, Kaiser L. Survival of influenza virus on banknotes. *Appl Environ Microbiol*. 2008 May; 74(10): 3002-7. Epub 2008 Mar 21.
33. Brankston G, Gitterman G, Hirji J, et al. Transmission of Influenza A in human beings. *Lancet Infectious Diseases* 2007; 7(4): 257-265.
34. Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, Lemaître M, Cauchemez S, Leach S, Valleron AJ. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol*. 2008 Apr 1; 167(7): 775-85. Epub 2008 Jan 29.
35. Viboud C, Bjornstad ON, Smith DL, Simonsen L, Miller MA, Grenfell BT. Synchrony, waves, and spatial hierarchies in the spread of influenza. *Science* 2006; 312: 447-51.
36. Iwatsuki-Horimoto K, Horimoto T, Tamura D et al. Seroprevalence of pandemic 2009 (H1N1) influenza A virus among schoolchildren and their parents in Tokyo, Japan. *Clin Vaccine Immunol*. 2011 May; 18(5): 860-6. Epub 2011 Feb 23.
37. Zaman M, Ashraf S, Dreyer NA, Toovey S. Human infection with avian influenza virus, Pakistan, 2007. *Emerg Infect Dis*. 2011 Jun; 17(6): 1056-9.
38. Kaiser L, Fritz RS, Straus SE, Gubareva L, Hayden FG. Symptom pathogenesis during acute influenza: interleukin-6 and other cytokine responses. *J Med Virol* 2001; 64: 262-8.
39. Nicholls JM, Chan RW, Russell RJ, Air GM, Peiris JS. Evolving complexities of influenza virus and its receptors. *Trends Microbiol*. (April 2008). 16 (4): 149-57. doi: 10.1016/j.tim.2008.01.008. PMID 18375125.
40. Hak E, Moons KG, Verheij TJ, Hoes AW. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1351-2.
41. Call SA, Vollenweider MA, Hornung CA, Simel DL, McKinney WP. Does this patient have influenza? *JAMA* 2005; 293: 987-97.
42. Zambon M, Hays J, Webster A, Newman R, Keene O. Diagnosis of influenza in the community: relationship of clinical diagnosis to confirmed virological, serologic, or molecular detection of influenza. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2116-22.
43. Harper S, Klimov A, Uyeki T, Fukuda K. Influenza. *Clin Lab Med* 2002; 22: 863-82.
44. Neuzil KM, O'Connor TZ, Gorse GJ, Nichol KL. Recognizing influenza in older patients with chronic obstructive pulmonary disease who have received influenza vaccine. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 169-74.

45. Peltola V, Ziegler T, Ruuskanen O. Influenza A and B virus infections in children. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 299-305.
46. Neuzil KM, Zhu YW, Griffin MR, Edwards KM, Thompson JM, Tollefson SJ et al. Burden of inter-pandemic influenza in children younger than 5 years: A 25-year prospective study. *J Infect Dis* 2002; 185 [2], 147-152.
47. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ, Fukuda K. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004; 292: 1333-40.
48. Fowler RA, Lapinsky SE, Hallett D, Det-sky AS, Sibbald WJ, Slutsky AS, Stewart TE. Critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *JAMA* 2003; 290: 367-73.
49. Khater F, Moorman JP. Complications of influenza. *South Med J* 2003; 96: 740-3.
50. Agyeman P, Duppenhaler A, Heining U, Aebi C. Influenza-associated myositis in children. *Infection* 2004; 32: 19-203.
51. Kodama M. Influenza myocarditis. *Circ J* 2010 Oct; 74(10): 2060-1. Epub 2010 Sep 11.
52. Sivadon-Tardy V, Orlikowski D, Porcher R, Sharshar T, Enouf V, Rozenberg F, Caudie C, Annane D, van der Werf S, Lebon P, Raphaël JC, Gaillard JL, Gault E. Guillain-Barré Syndrome and Influenza Virus Infection *Clin Infect Dis*. 2009; 48(1): 48-56 doi: 10.1086/594124.
53. Stowe J, Andrews N, Wise L, Miller E. Investigation of the temporal association of Guillain-Barre Syndrome with Influenza Vaccine and Influenzalike Illness using the United Kingdom General Practice Research Database. *Am J Epidemiol*. Vol. 169, No. 3. Nov 24, 2008. DOI: 10.1093/aje/kwn310.
54. Lehmann HC, Hartung HP, Kieseier BC, Hughes RA. Guillain-Barré syndrome after exposure to influenza virus. *Lancet Infect Dis*. 2010 Sep; 10(9): 643-51.
55. Tsoia MN, Logotheti I, Papadopoulos NG et al. Impact of influenza infection in healthy children examined as outpatients and their families. *Vaccine* 2006; 14: 5970-6.
56. Togashi T, Matsuzono Y, Narita M, Morishima T. Influenza-associated acute encephalopathy in Japanese children in 1994-2002. *Virus Res* 2004; 103: 75-8.
57. Diepersloot RJ, Bouter KP, Hoekstra JB. Influenza infection and diabetes mellitus. Case for annual vaccination. *Diabetes Care*. 1990 Aug; 13(8): 876-82.
58. Moutschen M. Alterations in natural immunity and risk of infection in patients with diabetes mellitus. *Rev Med Liege*. 2005 May-Jun; 60(5-6): 541-4.
59. Sambhara S, McElhaney JE. Immunosenescence and influenza vaccine efficacy. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2009; 333: 413-29.
60. Hayden FG. «Prevention and treatment of influenza in immunocompromised patients». *Am. J. Med.* 1997; 102 (3A): 55-60; discussion 75-6. doi: 10.1016/S0002-9343(97)80013-7. PMID 10868144.
61. Kunisaki K, Janoff E. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Inf Dis*. 2009. 9: 493-504.
62. Couch RB. Influenza, influenza virus vaccine, and human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 548-51.
63. Goodnight WH, Soper DE. Pneumonia in pregnancy. *Crit Care Med*. 2005; 33(10 suppl): S390-S397.
64. Jamieson DJ, Theiler RN, Rasmussen SA. Emerging infections and pregnancy. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12(11): 1638-1643.
65. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 1094-102.
66. Freeman DW, Barno A. Deaths from asian influenza associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1959; 78: 1172-5.
67. Widelock D, Cszimas L, Klein S. Influenza, pregnancy and fetal outcome. *Public Health Rep* 1963; 78:1-11.
68. Cox S, Posner SF, McPheeters M, Jamieson DJ, Kourtis AP, Meikle S. Hospitalizations with respiratory illness among pregnant women during influenza season. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1315-22.
69. Mak TK, Mangtani P, Leese J, Watson JM, Pfeifer D. Influenza vaccination in pregnancy: current evidence and selected national policies. *Lancet Infect Dis*. 2008 Jan; 8(1): 44-52. Review.
70. Tamma PD, Ault KA, del Rio C, Steinhoff MC, Halsey NA, Omer SB. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Dec; 201(6): 547-52. Epub 2009 Oct 21. Review.
71. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM et al.; 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Hospitalizations Investigation Team. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med*. 2009 Nov 12; 361(20): 1935-44. Epub 2009 Oct 8.
72. Creanga AA, Johnson TF, Graitcer SB et al.. Severity of 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus infection in pregnant women. *Obstet Gynecol*. 2010 Apr; 115(4): 717-26.
73. Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, Honein MA. California Pandemic (H1N1) Working Group. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med*. 2010 Jan 7; 362(1): 27-35. Epub 2009 Dec 23.
74. World Health Organization. Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 13. Clinical features of severe cases of pandemic influenza. Geneva. 16 October 2009.
75. Hanslik T, Boelle PY, Flahault A. Preliminary estimation of risk factors for admission to intensive care units and for death in patients infected with A(H1N1)2009 influenza virus, France, 2009-2010. *PLoS Curr Influenza*. 2010 March 9: RRN1150.
76. Morgan OW, Bramley A, Fowlkes A, Freedman DS, Taylor TH et al. Morbid Obesity as a Risk Factor for Hospitalization and Death Due to 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) Disease. 2010 *PLoS ONE* 5(3): e9694. doi: 10.1371/journal.pone.0009694.
77. Murin S, Bilello K. Respiratory tract infections: another reason not to smoke. *Cleve Clin J Med*. 2005.72 (10): 916-20.
78. Montalto NJ. An office-based approach to influenza: clinical diagnosis and laboratory testing. *Am Fam Physician* 2003; 67(1): 111-118.
79. Eccles, R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis* 2005; 5 (11): 718-25. doi: 10.1016/S1473-3099(05)70270-X. PMID 16253889.
80. Monto A, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med*. 2000.160 (21): 3243-7. doi: 10.1001/archinte.160.21.3243. PMID 11088084.
81. Centers for Disease Control and Prevention <http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/>
82. World Health Organization. Influenza vaccines: WHO position paper. *Weekly epidemiological record* 33, 279-287. 19. Aug. 2005.
83. Viboud C, Alonso WJ, Simonsen L. Influenza in Tropical Regions. *PLoS Med*. 2006. 3(4): e89.
84. Nguyen-Van-Tam JS. Epidemiology of Influenza, in: *Textbook of Influenza*, Ltd BS, Editor. 1998: Oxford. p. 181-206.
85. Kuszewski K, Brydak L. The epidemiology and history of influenza. *Biomed Pharmacother* 2000; 54: 188-95.
86. Fedson DS. The Epidemiology of influenza vaccination: implications for global vaccine supply for an influenza pandemic. in *Options for the Control of Influenza IV*. 2001. Amsterdam: Excerpta Medica.
87. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect*. 2006; 134: 1129-40.
88. Paget J, Marquet R, Meijer A, van der Velden K. Influenza activity in Europe during eight seasons (1999-2007): an evaluation of the indicators used to measure activity and an assessment of

- the timing, length and course of peak activity (spread) across Europe. *BMC Infect Dis*. 2007 Nov 30; 7: 141.
89. Ansart S, Caumes E. Influenza and travelling. *Med Mal Infect* 2006; 36: 190-5.
90. Libow LS, Neufeld RR, Olson E, Breuer B, Starer P. Sequential Outbreak of Influenza A and B in a Nursing Home: Efficacy of Vaccine and Amantadine. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 1153-7.
91. Oxford JS. Epidemiology of influenza A and B viruses. Use of monoclonal antibodies to analyze viruses from circumscribed epidemics. *Prog Vet Microbiol Immun* 1987; 3: 214-34.
92. Goldstein E, Cobey S, Takahashi S, Miller JC, Lipsitch M. Predicting the Epidemic Sizes of Influenza A/H1N1, A/H3N2, and B: A Statistical Method. *PLoS Med* 2011; 8(7): e1001051. doi: 10.1371/journal.pmed.1001051.
93. Ruel N, Odelin MF, Jolly J, Momplot C, Diana MC, Bourlet T, Gontherier R, Aymard M, Pozzetto B. Outbreaks due to respiratory syncytial virus and influenza virus A/H3N in institutionalized aged. Role of immunological status to influenza vaccine and possible implication of caregivers in the transmission. *Presse Med*. 2002; 31: 349-55.
94. Block SL. Role of influenza vaccine for healthy children in the US. *Paediatr Drugs* 2004; 6: 199-209.
95. Andrieu AG, Paute J, Glomot L, Jarlier V, Belmin J. Nosocomial influenza outbreak in a geriatrics department. *Presse Med* 2006; 35: 1419-26.
96. Reichert TA. Preparing for the next influenza pandemic: lessons from multinational data. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: S228-31.
97. Johnson NP, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 «Spanish» influenza pandemic. *Bull Hist Med* 2002; 76: 105-15.
98. Antonovics J, Hood ME, Baker CH. Molecular virology: was the 1918 flu avian in origin? *Nature* 2006; 440: E9.
99. Taubenberger JK, Morens DM. 1918 Influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 15-22.
100. Ammon CE. Spanish flu epidemic in 1918 in Geneva, Switzerland. *Euro Surveillance* 2002; 7: 190-2.
101. Chowell G, Ammon CE, Hengartner NW, Hyman JM. Estimation of the reproductive number of the Spanish flu epidemic in Geneva, Switzerland. *Vaccine* 2006; 24: 6747-50.
102. Chowell G, Ammon CE, Hengartner NW, Hyman JM. Transmission dynamics of the great influenza pandemic of 1918 in Geneva, Switzerland: Assessing the effects of hypothetical interventions. *J Theor Biol* 2006; 241: 193-204.
103. Nguyen-Van-Tam JS, Hampson AW. The epidemiology and clinical impact of pandemic influenza. *Vaccine* 2003; 21: 1762-8.
104. Houseworth J, Langmuir AD. Excess mortality from epidemic influenza, 1957-66. *Am J Epidemiol* 1974; 100: 40-8.
105. Horimoto T, Kawaoka Y. Influenza: lessons from past pandemics, warnings from current incidents. *Nat Rev Microbiol* 2005; 3: 591-600.
106. Viboud C, Grais RF, Lafont BA, Miller MA, Simonsen L. Multinational impact of the 1968 Hong Kong influenza pandemic: evidence for a smoldering pandemic. *J Infect Dis* 2005; 192: 233-48.
107. Osterhaus ADME, de Jong JC, Rimmelzwaan GF, Claas EC. H5N1 influenza in Hong Kong: virus characterizations. *Vaccine* 2002; 20: S82-S3.
108. WHO. Evolution of H5N1 avian influenza viruses in Asia. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1515-21.
109. van Riel D, Munster VJ, de Wit E, Rimmelzwaan GF, Fouchier RA, Osterhaus AD, Kuiken T. H5N1 Virus Attachment to Lower Respiratory Tract. *Science* 2006; 312: 399.
110. Du Ry van Beest Holle M, Meijer A, Koopmans M, de Jager CM. Human-to-human transmission of avian influenza A/H7N7, The Netherlands, 2003. *Euro Surveill*. 2005 Dec; 10(12): 264-8.
111. Hehme N, Engelmann H, Kunzel W, Neumeier E, Sanger R. Pandemic preparedness: lessons learnt from H2N2 and H9N2 candidate vaccines. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 2002; 191: 203-8.
112. Qiu M, Fang F, Chen Y, Wang H, Chen Q, Chang H, Wang F, Zhang R, Chen Z. Protection against avian influenza H9N2 virus challenge by immunization with hemagglutinin- or neuraminidase-expressing DNA in BALB/c mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 343: 1124-31.
113. WHO. National Influenza Centres: Switzerland – Geneva. www.who.int/csr/disease/influenza/centres/en/index.html
114. Chappuis S, Paccaud MF, Wunderli W. Surveillance of influenza in Switzerland between 1987 and 1995. *Schweiz Med Wochenschr* 1996; 126: 1135-42.
115. Bundesamt für Statistik. 2011. <http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/themen/14/04.html>
116. Bundesamt für Gesundheit. Epidemiologie der Grippe 2004/2005, Zusammensetzung der Impfung 2005/2006 und Empfehlungen. *Bulletin* 2005; 41: 738-41.
117. Bundesamt für Gesundheit. Grippeprävention. Die Influenza in der Schweiz. *BAG Bulletin*. 2001; 46: 869-874.
118. Bundesamt für Gesundheit. Saisonale Grippe 2007/08: Epidemiologie, Virologie, Impfstoffversorgung und -zusammensetzung. *BAG Bulletin*. 2008; 24: 419-423.
119. Brinkhof MW, Spoerri A, Birrer A, Hagmann R, Koch D, Zwahlen M. Influenza-attributable mortality among the elderly in Switzerland: Estimates and trend assessment for the years 1969-99. *Swiss med wkly* 2006; 136: 302-9.
120. Egger M, Jennings S, Spuhler T, Zimmermann HP, Paccaud F, Somaini B. Sterblichkeit während Grippeepidemien in der Schweiz 1969-1985. *Schweiz Med Wschr* 1989; 119: 434-9.
121. Nicholson KG. Impact of influenza and respiratory syncytial virus on mortality in England and Wales from January 1975 to December 1990. *Epidem Infect* 1996; 116: 51-63.
122. Viboud C, Boelle PY, Pakdaman K, Carrat F, Valleron AJ, Flahault A. Influenza epidemics in the United States, France, and Australia, 1972-1997. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 32-9.
123. Voordouw AC, Sturkenboom MC, Dieleman JP, Stijnen T, Smith DJ, van der LJ, Stricker BH. Annual revaccination against influenza and mortality risk in community-dwelling elderly persons. *JAMA* 2004; 292: 2089-95.
124. Dushoff J, Plotkin JB, Viboud C, Earn DJ, Simonsen L. Mortality due to influenza in the United States – an annualized regression approach using multiple-cause mortality data. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 181-7.
125. Rota PA, Hwemphill ML, Whistler T et al. Antigenic and Genetic characterization of the haemagglutinins of recent cocirculating strains of influenza B viruses. *J Gen Virol* 1992; 73: 2737-2742.
126. WHO: <http://www.who.int/csr/disease/influenza/vaccinerecommendations/en/index.html>
127. Gerdil C. The annual production cycle for influenza vaccine. *Vaccine* 2003; 21: 1776-9.
128. Huckriede A, Bungener L, Stegmann T, Daemen T, Medema J, Palache AM, Wilschut J. The virosome concept for influenza vaccines. *Vaccine* 2005; 23: S26-S38.
129. Cusi MG. Applications of influenza virosomes as a delivery system. *Hum Vaccin* 2006; 2: 1-7.
130. Durando P, Icardi G, Ansaldo F. MF59-adjuvanted vaccine: a safe and useful tool to enhance and broaden protection against seasonal influenza viruses in subjects at risk. *Expert Opin Biol Ther*. 2010 Apr; 10(4): 639-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20218923>
131. Fritsche PJ, Helbling A, Ballmer-Weber BK. Vaccine hypersensitivity – update and overview. *Swiss Med Wkly*. 2010 May 1; 140(17-18): 238-46. Review.

132. Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. Basel: Documed AG. 2011; www.Kompendium.ch
133. Harper SA, Fukuda K, Cox NJ, Bridges CB. Using live, attenuated influenza vaccine for prevention and control of influenza: supplemental recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2003; 52:1-8.
134. Nichol KL, Mendelman PM, Mallon KP, Jackson LA, Gorse GJ, Belshe RB, Glezen WP, Wittes J. Effectiveness of live, attenuated intranasal influenza virus vaccine in healthy, working adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 137-44.
135. Zangwill KM. Cold-adapted, live attenuated intranasal influenza virus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 273-4.
136. Belshe R, Lee M-S, Walker RE, Stoddard J, Mendelman PM. Safety, immunogenicity and efficacy of intranasal, live attenuated influenza vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2004; 3: 643-54.
137. Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, Cho I et al.. Efficacy of vaccination with live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant (A/Sydney) not contained in the vaccine. *J Pediatr* 2000; 136: 168-75.
138. Vesikari T, Fleming DM, Aristegui JF, Vertruyen A, Ashkenazi S, Rappaport R, Skinner J, Saville MK, Gruber WC, Forrest BD, CAIV-T Pediatric Day Care Clinical Trial Network. Safety, efficacy, and effectiveness of cold-adapted influenza vaccine-trivalent against community-acquired, culture-confirmed influenza in young children attending day care. *Pediatrics* 2006; 118: 2298-312.
139. Takada A, Matsushita S, Ninomiya A, Kawaoka Y, Kida H. Intranasal immunization with formalin-inactivated virus vaccine induces a broad spectrum of heterosubtypic immunity against influenza A virus infection in mice. *Vaccine* 2003; 21: 3212-8.
140. Treanor J, Nolan C, O'Brien D, Burt D, Lowell G, Linden J, Fries L. Intranasal administration of a proteosome-influenza vaccine is well-tolerated and induces serum and nasal secretion influenza antibodies in healthy human subjects. *Vaccine* 2006; 24: 254-62.
141. Mutsch M, Zhou W, Rhodes P, Bopp M, Chen RT, Linder T, Spyr C, Steffen R. Use of the inactivated intranasal influenza vaccine and the risk of Bell's palsy in Switzerland. *N Engl J Med* 2004; 350: 896-903.
142. Glenn GM, Taylor DN, Li X, Frankel S, Montemarano A, Alving CR. Transcutaneous immunization: a human vaccine delivery strategy using a patch. *Nat Med* 2000; 6: 1403-6.
143. Skountzou I, Quan FS, Jacob J, Compans RW, Kang SM. Transcutaneous immunization with inactivated influenza virus induces protective immune responses. *Vaccine* 2006; 24: 6110-9.
144. Monto AS, Ansaldi F, Aspinall R, McElhaney JE, Montañó LF, Nichol KL, Puig-Barberà J, Schmitt J, Stephenson I. Influenza control in the 21st century: Optimizing protection of older adults. *Vaccine*. 2009 Aug 13; 27(37): 5043-53. Epub 2009 Jun 24.
145. Schotsaert M, De Filette M, Fiers W, Saelens X. Universal M2 ectodomain-based influenza A vaccines: preclinical and clinical developments. *Expert Rev Vaccines*. 2009 Apr; 8(4): 499-508.
146. Stephenson I, Hayden F, Osterhaus A, Howard W, Pervikov Y, Palkonyay L, Kiény MP. Report of the fourth meeting on «Influenza vaccines that induce broad spectrum and long-lasting immune responses», World Health Organization and Wellcome Trust, London, United Kingdom, 9-10 November 2009. *Vaccine*. 2010 May 21; 28(23): 3875-82. Epub 2010 Apr 14.
147. Lambert LC, Fauci AS. Influenza vaccines for the future. *N Engl J Med*. 2010 Nov 18; 363(21): 2036-44. Review.
148. Corti D, Suguitan AL Jr, Pinna D et al. Heterosubtypic neutralizing antibodies are produced by individuals immunized with a seasonal influenza vaccine. *J Clin Invest*. 2010 May 3; 120(5): 1663-73. doi: 10.1172/JCI41902.
149. Doroshenko A, Halperin SA. Trivalent MDCK cell culture-derived influenza vaccine Optaflu (Novartis Vaccines). *Expert Rev Vaccines* 2009; 8(6): 679-88.
150. Nichol KL. Efficacy and effectiveness of influenza vaccination. *Vaccine*. 2008 Sep 12; 26 Suppl 4: D17-22.
151. Davies JR, Grilli EA. Natural or vaccine-induced antibody as a predictor of immunity in the face of natural challenge with influenza viruses. *Epidemiol Infect*. 1989 Apr; 102(2): 325-33. Erratum in: *Epidemiol Infect* 1989 Aug; 103(1): 217.
152. Lambert PH, Liu M, Siegrist CA. Can successful vaccines teach us how to induce efficient protective immune responses? *Nat Med* 2005; 11: S54-S62.
153. van der Wouden JC, Bueving HJ, Poole P. Preventing influenza: an overview of systematic reviews. *Respir Med* 2005; 99: 1341-9.
154. Bansal S, Pourbohloul B, Meyers LA. A Comparative Analysis of Influenza Vaccination Programs. *PLoS Medicine* 2006; 3(10): e387.
155. Colombo C, Argiolas L, La Vecchia C, Negri E, Meloni G, Meloni T. Influenza vaccine in healthy preschool children. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2001; 49: 157-62.
156. Jefferson T, Smith S, Demicheli V, Harnden A, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review. *Lancet* 2005; 365: 773-80.
157. Smith S, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Harnden AR, Jefferson T, Matheson NJ, Rivetti A. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD004879.
158. Negri E, Colombo C, Giordano L, Groth N, Apolone G, La Vecchia C. Influenza vaccination in healthy children: a meta-analysis. *Vaccine* 2005; 23: 2851-61.
159. Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ, Jefferson TO. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD001269.
160. Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI, Reeve GR, Talamonti WJ, Cox NJ, Lilac HA, Hall H, Klimov A, Fukuda K. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1655-63.
161. Nichol KL, Lind A, Margolis KL, Murdoch M, McFadden R, Hauge M, Magnan S, Drake M. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. *N Engl J Med* 1995; 333: 889-93.
162. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D, Deeks J. Prevention and early treatment of influenza in healthy adults. *Vaccine* 2000; 18: 957-1030.
163. Maciosek MV, Solberg LI, Coffield AB, Edwards NM, Goodman MJ. Influenza vaccination health impact and cost effectiveness among adults aged 50 to 64 and 65 and older. *Am J Prev Med* 2006; 31: 72-9.
164. Turner DA, Wailoo AJ, Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Nicholson KG. The cost-effectiveness of influenza vaccination of healthy adults 50-64 years of age. *Vaccine* 2006; 24: 1035-43.
165. Nichol KL, Mallon KP, Mendelman PM. *Vaccine*. Cost benefit of influenza vaccination in healthy, working adults: an economic analysis based on the results of a clinical trial of trivalent live attenuated influenza virus vaccine 2003; 21: 2207-2217.
166. Verweij M. Individual and collective considerations in public health: influenza vaccination in nursing homes. *Bioethics* 2001; 15: 536-46.
167. Plotkin SA. Vaccines: past, present and future. *Nat Med* 2005; 11: S5-S11.
168. Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB, Mullooly JP, Hak E. Effectiveness of Influenza Vaccine in the Community-Dwell-

- ing Elderly. The New England Journal of Medicine 2007; 357(14): 1373-1381.
169. Monto AS, Hornbuckle K, Ohmit SE. Influenza vaccine effectiveness among elderly nursing home residents: a cohort study. Am J Epidemiol 2001; 154(2): 155-160.
170. Nichol KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-, and high-risk senior citizens. Arch Intern Med 1998; 158(16): 1769-1776.
171. Nichol KL, Hauge M. Influenza vaccination of healthcare workers. 1997; 18: 189-94.
172. Patriarca PA, Weber JA, Parker RA, Hall WN, Kendal AP, Bregman DJ et al. Efficacy of influenza vaccine in nursing homes. Reduction in illness and complications during an influenza A (H3N2) epidemic. JAMA 1985; 253(8): 1136-1139.
173. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J. Influence of clinical outcome and outcome period definitions on estimates of absolute clinical and economic benefits of influenza vaccination in community dwelling elderly persons. Vaccine 2006; 24: 1562-8.
174. Ozasa K, Kawahito Y, Doi T, Watanabe Y, Washio M, Mori M, Kase T, Maeda A, Hirota Y. Retrospective assessment of influenza vaccine effectiveness among the non-institutionalized elderly population in Japan. Vaccine 2006; 24: 2537-43.
175. Wang CS, Wang ST, Chou P. Efficacy and cost-effectiveness of influenza vaccination of the elderly in a densely populated and unvaccinated community. Vaccine 2002; 20: 2494-9.
176. Hedlund J, Christenson B, Lundbergh P, Ortqvist A. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in elderly people: a 1-year follow-up. Vaccine 2003; 21: 3906-11.
177. Hara M, Sakamoto T, Tanaka K. Effectiveness of influenza vaccination in preventing influenza-like illness among community-dwelling elderly: population-based cohort study in Japan. Vaccine 2006; 24: 5546-51.
178. Saito R, Suzuki H, Oshitani H, Sakai T, Seki N, Tanabe N. The Effectiveness of Influenza Vaccine Against Influenza A (H3N2) Virus Infections in Nursing Homes in Niigata, Japan, During the 1998-1999 and 1999-2000 Seasons. Inf Control and Hosp Epidemiol. 2002; 23,2:82-6.
179. Rivetti D, Jefferson T, Thomas R, Rudin M, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in the elderly. Cochrane Database Syst Rev 2006; 3: CD004876.
180. Baldo V, Baldo V, Pellegrini M, et al. Influenza vaccines against homologous and heterologous strains in nursing home elderly residents. Clin Dev Immunol. 2010; 2010: 517198. Epub 2010 Mar 29.
181. Sindoni D, La Fauci V, Squeri R et al. Comparison between a conventional subunit vaccine and the MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in the elderly: an evaluation of the safety, tolerability and immunogenicity. J Prev Med Hyg. 2009 Jun; 50(2): 121-6.
182. Ansaldi F, Zancolli M, Durando P et al. Antibody response against heterogeneous circulating influenza virus strains elicited by MF59- and non-adjuvanted vaccines during seasons with good or partial matching between vaccine strain and clinical isolates. Vaccine 2010; 28: 4123-4129.
183. Iob A, Brianti G, Zamparo E, Gallo T. Evidence of increased clinical protection of an MF59-adjuvant influenza vaccine compared to a non-adjuvant vaccine among elderly residents of long-term care facilities in Italy. Epidemiol Infect. 2005 Aug; 133(4): 687-93.
184. Allison MA, Daley MF, Crane LA, Barrow J, Beaty BL, Allred N, Berman S, Kempe A. Influenza vaccine effectiveness in healthy 6- to 21-month-old children during the 2003-2004 season. J Pediatr 2006; 149: 755-62.
185. Neuzil KM, Jackson LA, Nelson J, Klimov A, Cox N, Bridges CB, Dunn J, DeStefano F, Shay DK. Immunogenicity and reactogenicity of 1 versus 2 doses of trivalent inactivated influenza vaccine in vaccine-naïve 5-8-year-old children. J Infect Dis 2006; 194: 1032-9.
186. Ritzwoller DP, Bridges CB, Shetterly S, Yamasaki K, Kolczak M, France EK. Effectiveness of the 2003-2004 Influenza Vaccine among children 6 months to 8 years of age, with 1 vs 2 doses. Pediatrics 2005; 116: 153-9.
187. Shuler CM, Iwamoto M, Bridges CB, Marin M, Neeman R, Gargiullo P, Yoder TA, Keyserling HL, Terebuh PD. Vaccine effectiveness against medically attended, laboratory-confirmed influenza among children aged 6 to 59 months, 2003-2004. Pediatrics. 2007 Mar; 119(3): e587-95.
188. Goodman MJ, Nordin JD, Harper P, Defor T, Zhou X. The safety of trivalent influenza vaccine among healthy children 6 to 24 months of age. Pediatrics 2006; 117: 821-6.
189. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2006: CD002733.
190. Looijmans-Van den Akker I, Verheij TJ, Buskens E, Nichol KL, Rutten GE, Hak E. Clinical effectiveness of first and repeat influenza vaccination in adult and elderly diabetic patients. Diabetes Care 2006; 29: 1771-6.
191. Colquhoun A, Nicholson KG, Botha J, Raymond N. Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in people with diabetes. Epidemiol Infect 1997; 119: 335-41.
192. Casper C, Englund J, Boeckh M. *How I treat influenza in patients with hematologic malignancies*. Blood. 2010 Feb 18; 115(7): 1331-42. Epub 2009 Dec 15. Review.
193. de Lavallade H, Garland P, Sekine T et al. Repeated vaccination is required to optimize seroprotection against H1N1 in the immunocompromised host. Haematologica. 2011 Feb; 96(2): 307-14. Epub 2010 Oct 22.
194. Kroon FP, van Dissel JT, de Jong JC, Zwinderman K, van Furth R. Antibody response after influenza vaccination in HIV-infected individuals: a consecutive 3-year study. Vaccine 2000; 18: 3040-9.
195. Zanetti AR, Amendola A, Besana S, Boschini A, Tanzi E. Safety and immunogenicity of influenza vaccination in individuals infected with HIV. Vaccine 2002; 20: B29-B32.
196. Malaspina A, Moir S, Orsega SM, Vasquez J, Miller NJ, Donoghue ET, Kottlilil S, Gezmu M, Follmann D, Vodeiko GM, Levandowski RA, Mican JM, Fauci AS. Compromised B cell responses to influenza vaccination in HIV-infected individuals. J Infect Dis 2005; 191: 1442-50.
197. Atashili J, Kalilani L, Adimora AA. Efficacy and clinical effectiveness of influenza vaccines in HIV-infected individuals: a meta-analysis. BMC Infect Dis 2006; 6: 138.
198. Schaffner W. Introduction: Expanding the Influenza Vaccination Season. The American Journal of Medicine 2008; 121 (7, Supplement 2): S1-S2.
199. ACIP. Prevention and control of influenza. MMWR 2006; 55: 1-42.
200. Nichol KL, Margolis KL, Murdoch M, McFadden R, Hauge M, Magnan S, Drake M. Side Effects Associated with Influenza Vaccination in Healthy Working Adults. A randomized, placebo-controlled trial. Arch Intern Med 1996; 156: 1546-50.
201. Beyer WE, Nauta JJ, Palache AM, Giezeman KM, Osterhaus AD. Immunogenicity and safety of inactivated influenza vaccines in primed populations: A systematic literature review and meta-analysis. Vaccine. 2011 Aug 5; 29(34): 5785-92. Epub 2011 May 30.
202. Marktüberwachung, Swissmedic: www.swissmedic.ch/marktueberwachung.
203. Zhou W, Pool V, Iskander JK, English-Bullard R, Ball R, Wise RP, Haber et al. Surveillance for safety after immuniza-

- tion: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) – United States, 1991–2001. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep.* 2003; 23: 589-603.
204. Zeiger RS. Current issues with influenza vaccination in egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 834-40.
205. Miller RL, Cheng M, DiMango EA, Geromanos K, Rothman PB. T-cell responses and hypersensitivity to influenza and egg antigens among adults with asthma immunized with the influenza vaccine. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 606-8.
206. Jefferson T, Smith S, Demicheli V, Harnden A, Rivetti A. Safety of influenza vaccines in children. *Lancet* 2005; 366: 803-4.
207. Borchers AT, Keen CL, Shoenfeld Y, Silva Jr J, Gershwin ME. Vaccines, viruses, and voodoo. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2002; 12: 155-68.
208. Haber P, DeStefano F, Angulo FJ, Iskander J, Shadomy SV, Weintraub E, Chen RT. Guillain-Barre syndrome following influenza vaccination. *JAMA* 2004; 292: 2478-81.
209. Juurlink DN, Stukel TA, Kwong J, Kopp A, McGeer A, Upshur RE, Manuel DG, Moineddin R, Wilson K. Guillain-Barre syndrome after influenza vaccination in adults: a population-based study. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2217-21.
210. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, Koski CL, Ballesteros M, Nash D, Clark S, Haber P, Stolley PD, Schonberger LB, Chen RT. The Guillain-Barre syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *N Engl J Med* 1998; 339: 1797-802.
211. Kaplan JE, Katona P, Hurwitz ES. Guillain-Barré, syndrome in the United States, 1979-1980 and 1980-1981. Lack of an association with influenza vaccination. *J Am Med Assoc* 1982; 248: 698-700.
212. Hughes RA, Charlton J, Latinovic R, Gulliford MC. No association between immunization and Guillain-Barré syndrome in the United Kingdom, 1992 to 2000. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1301-4.
213. Haber P, Sejvar J, Mikaeloff Y, DeStefano F. Vaccines and Guillain-Barré syndrome. *Drug Saf.* 2009; 32(4): 309-23.
214. Kletz MR, Holland CL, Mendelson JS, Bielory L. Administration of egg-derived vaccines in patients with history of egg sensitivity. *Ann Allergy* 1990; 64: 527-9.
215. Ryan J, Zoellner Y, Gradl B, Palache B, Medema J. Establishing the health and economic impact of influenza vaccination within the European Union 25 countries. *Vaccine* 2006; 24: 47-8.
216. Molinari NA, Ortega-Sanchez IR, Messonnier ML, Thompson WW, Wortley PM, Eric Weintraub E, Bridges CB. The annual impact of seasonal influenza in the US: Measuring disease burden and costs. *Vaccine* 2007; 25: 5086-5096.
217. Carrat F, Sahler C, Rogez S, Leruez-Ville M et al. Influenza burden of illness: estimates from a national prospective survey of household contacts in France. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1842-8.
218. Szucs TD. Influenza. The role of burden-of-illness research. *Pharmacoeconomics.* 1999; 16: 27-32.
219. Andre FE. Vaccinology: past achievements, present roadblocks and future promises. *Vaccine* 2003; 21: 593-5.
220. Principi N, Esposito S, Marchisio P, Gasparini R, Crovari P. Socioeconomic impact of influenza on healthy children and their families. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: S207-10.
221. Mullooly JP, Bennett MD, Hornbrook MC, Barker WH, Williams WW, Patriarca PA et al. Influenza vaccination programs for elderly persons: cost-effectiveness in a health maintenance organization. *Ann Intern Med* 1994; 121(12): 947-952.
222. Samad AH, Usul MH, Zakaria D, Ismail R, Tasset-Tisseau A, Baron-Papillon F, Follet A. Workplace vaccination against influenza in Malaysia: does the employer benefit? *J Occup Health* 2006; 48: 1-10.
223. Jordan R, Connock M, Albon E, Fry-Smith A, Olowokure B, Hawker J, Burls A. Universal vaccination of children against influenza: are there indirect benefits to the community? A systematic review of the evidence. *Vaccine* 2006; 24: 1047-62.
224. Skowronski DM, Woolcott JC, Tweed SA, Brunham RC, Marra F. Potential cost-effectiveness of annual influenza immunization for infants and toddlers: experience from Canada. *Vaccine* 2006; 24: 4222-32.
225. Nicholson KG, McNally T, Silverman M, Simons P, Stockton JD, Zambon MC. Rates of hospitalisation for influenza, respiratory syncytial virus and human metapneumovirus among infants and young children. *Vaccine* 2006; 24: 102-8.
226. Salo H, Kilpi T, Sintonen H, Linna M, Peltola V, Heikkinen T. Cost-effectiveness of influenza vaccination of healthy children. *Vaccine* 2006; 24: 4934-41.
227. Piercy JA, Miles A. The Economic Impact of Influenza in Switzerland – Interpandemic situation. MAPI values, editor. Research report. SO 9841 – February 2003.
228. Nicoll A, Ciancio B, Tsovala S, Blank P, Yilmaz C. The scientific basis for offering seasonal influenza immunisation to risk groups in Europe. *Euro Surveill.* 2008 Oct 23; 13(43). pii: 19018. Review.
229. Bundesamt für Gesundheit. Nationale Grippepräventionskampagne 2001-2007. Entwicklungsverlauf der Durchimpfung der Personen ab 65 Jahre. *Bull BAG* 2008; Nr. 41: 704-708.
230. Beyer WE, Palache AM, Osterhaus AD. Comparison of Serology and Reactogenicity between Influenza Subunit Vaccines and Whole Virus or Split Vaccines: A Review and Meta-Analysis of the Literature. *Clin Drug Investig.* 1998; 15(1): 1-12.
231. Fiore AE, Uyeki TM, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010 Aug 6; 59(RR-8): 1-62.
232. Bueving HJ, van der Wouden JC. Influenza vaccination in healthy children. *Vaccine* 2006; 24: 4901.
233. Carrat F, Lavenu A, Cauchemez S, Deleger S. Repeated influenza vaccination of healthy children and adults: borrow now, pay later? *Epidemiol Infect* 2006; 134: 63-70.
234. Greene GR, Lowe A, D'Agostino D. Influenza vaccine for school-aged children. *Pediatrics* 2006; 118: 840-1.
235. Heikkinen T. Influenza in children. *Acta Paediatr* 2006; 95: 778-84.
236. Principi N, Esposito S. Influenza vaccination in healthy children. *Vaccine* 2007; 25: 401.
237. Trollfors B. General vaccination of children against influenza? *Acta Paediatr* 2006; 95: 774-7.
238. Neuzil KM. Influenza vaccine for children. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 689-91.
239. Chiu SS, Lau YL, Chan KH, Wong WH, Peiris JS. Influenza-related hospitalizations among children in Hong Kong. *N Engl J Med* 2002; 347: 2097-103.
240. Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF, Jr., Griffin MR. The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. *J Pediatr* 2000; 137: 856-64.
241. Committee on Infectious Diseases. Reduction of the Influenza Burden in Children. *Pediatrics* 2002; 110: 1246-52.
242. Wallinga J, Teunis P, Kretzschmar M. Using Data on Social Contacts to Estimate Age-specific Transmission Parameters for Respiratory-spread Infectious Agents. *Am J Epidemiol.* 2006; 164: 936-44.
243. Hurwitz ES, Haber M, Chang A, Shope T, Teo S, Ginsberg M et al. Effectiveness of influenza vaccination of day care children in reducing influenza-related morbidity among household

- contacts. *JAMA* 2000; 284(13): 1677-1682.
244. Esposito S, Marchisio P, Cavagna R, Gironi S, Bosis S, Lambertini L et al. Effectiveness of influenza vaccination of children with recurrent respiratory tract infections in reducing respiratory-related morbidity within the households. *Vaccine* 2003; 21(23): 3162-3168.
245. Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA, Herschler G, Riggs M, Griffith M et al. Herd immunity in adults against influenza-related illnesses with use of the trivalent-live attenuated influenza vaccine (CAIV-T) in children. *Vaccine* 2005; 23(13): 1540-1548.
246. King JC, Stoddard JJ, Gaglani MJ, Moore KA, Magder L, McClure E et al. Effectiveness of School-Based Influenza Vaccination. *The New England Journal of Medicine* 2006; 355(24): 2523-2532.
247. Ghendon YZ, Kaira AN, Elshina GA. The effect of mass influenza immunization in children on the morbidity of the unvaccinated elderly. *Epidemiol Infect* 2005; 1-8.
248. Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonsen L, Tashiro M. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med*. 2001 Mar 22; 344(12): 889-96.
249. Aw D, Silva AB, Palmer DB. Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population. *Immunology*. 2007 Apr; 120(4): 435-46. Epub 2007 Feb 15. Review.
250. Bourée P. Immunity and immunization in elderly. *Pathol Biol (Paris)*. 2003 Dec; 51(10): 581-5.
251. Meyer KC. The role of immunity in susceptibility to respiratory infection in the aging lung. *Respir Physiol*. 2001 Oct; 128(1): 23-31. Review.
252. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Feb 17; (2): CD004876.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20166072>
253. Englund JA. Maternal immunization with inactivated influenza vaccine: rationale and experience. *Vaccine* 2003; 21: 3460-4.
254. Baltimore RS, Jenson HB. New recommendations for influenza vaccination for children and pregnant women. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15: 74-6.
255. Roberts S, Hollier LM, Sheffield J, Laibl V, Wendel GD, Jr. Cost-effectiveness of universal influenza vaccination in a pregnant population. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1323-9.
256. Munoz FM, Greisinger AJ, Wehmanen OA, Mouzoon ME, Hoyle JC, Smith FA, Glezen WP. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Apr; 192(4): 1098-106.
257. Fiore AE, Shay DK, Haber P, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, Bresee JS, Cox NJ; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007. *MMWR Recomm Rep*. 2007 Jul 13; 56(RR-6): 1-54.
258. Tasker SA, Treanor JJ, Paxton WB, Wallace MR. Efficacy of influenza vaccination in HIV-infected persons. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1999 Sep 21; 131(6): 430-3.
259. Rousseau MC, Moreau J, Delmont J. Vaccination and HIV: a review of the literature. *Vaccine* 1999; 18: 825-31.
260. Macias J, Pineda JA, Leal M, Abad MA, Delgado J, Rosa R, Rubio A, Sanchez-Quijano A, Lissen E. HIV-1 plasma viremia not increased in patients receiving highly active antiretroviral therapy after influenza vaccination. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 46-8.
261. Pinto LA, Blazevic V, Anderson SA, Venzon DJ, Trubey CM, Rowe T, Katz JM, Liewehr D, Dolan MJ, Shearer GM. Influenza virus-stimulated generation of anti-human immunodeficiency virus (HIV) activity after influenza vaccination in HIV-infected individuals and healthy control subjects. *J Infect Dis* 2001; 183: 1000-8.
262. Skiest DJ, Machala T. Comparison of the effects of acute influenza infection and Influenza vaccination on HIV viral load and CD4 cell counts. *J Clin Virol* 2003; 26: 307-15.
263. Hallauer JF, Neuschaefer-Rube N. Influenza vaccination of hospital staff in Germany: a five-year survey on vaccination coverage and policies: identified deficits in influenza immunisation campaigns for hospital employees. *Soz.-Präventivmed*. 2005; 50: 38-44.
264. Odell MF, Pozzetto B, Aymard M, Defayolle M, Jolly-Million J. Role of influenza vaccination in the elderly during an epidemic of A/H1N1 virus in 1988-1989: clinical and serological data. *Gerontology* 1993; 39: 109-116.
265. Elder AG, O'Donnell B, McCruden EAB et al. Incidence and recall of Influenza in a cohort of Glasgow health-care workers during the 1993-4 epidemic: results of serum testing and questionnaire. *BMJ* 1996; 313: 1241-1242.
266. Hofmann F, Ferracin C, Marsh G, Dumas R. Influenza Vaccination of Health-care Workers: a Literature Review of Attitudes and Beliefs. *Infection* 34 2006; No. 3: 142-147.
267. Potter J, Stott D.J., Roberts MA, Elder AG, O'Donnell B, Knight PV et al. Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients. *The Journal of Infectious Diseases* 1997; 175: 1-6.
268. Thomas RE, Jefferson TO, Demicheli V, Rivetti D. Influenza vaccination for health-care workers who work with elderly people in institutions: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2006; 6(5): 273-279.
269. Hayward AC, Harling R, Wetten S, Johnson AM, Munro S, Smedley J et al. Effectiveness of an influenza vaccine programme for care home staff to prevent death, morbidity, and health service use among residents: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2006; 333(7581): 1241.
270. Jordan RE, Hawker JI. Influenza in elderly people in care homes: New evidence strengthens policy to vaccinate healthcare workers. *BMJ* 2006; 333: 1229-30.
271. Poland GA, Tosh P, Jacobson RM. Requiring influenza vaccination for health care workers: seven truths we must accept. *Vaccine* 2005; 23: 2251-2255.
272. Van den Dool C, Bonten MJ, Hak E, Heijne JC, Wallinga J. The effects of influenza vaccination of health care workers in nursing homes: insights from a mathematical model. *PLoS Med*. 2008; 5(10): e200.
273. Carman WF, Elder AG, Wallace LA, McAulay K, Walker A, Murray GD et al. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2000; 355(9198): 93-97.
274. Ofstead CL, Tucker SJ, Beebe TJ, Poland GA. Influenza Vaccination Among Registered Nurses: Information Receipt, Knowledge, and Decision-Making at an Institution With a Multifaceted Educational Program. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 99-106.
275. Weingarten S, Riedinger M, Bolton LB et al. Barriers to Influenza vaccine acceptance. A survey of physicians and nurses. *Am J Infect Control* 1989; 17: 201-207.
276. Coles FB, Balzano GJ, Morse DL. An outbreak of influenza A (H3N2) in a well-immunized nursing home population. *Journal of the American Geriatrics Society* 1992; 40: 589-92.
277. Salgado CD, Farr BM, Hall KK, Hayden FG. Influenza in the acute hospital

- setting. *Lancet Infect Dis* 2002; 2(3): 145-155.
278. Enstone JE, Myles PR, Openshaw PJ, Gadd EM, Lim WS, Semple MG, Read RC, Taylor BL, McMenemy J, Armstrong C, Bannister B, Nicholson KG, Nguyen-Van-Tam JS. Nosocomial pandemic (H1N1) 2009, United Kingdom, 2009-10. *Emerg Infect Dis* 2011; 17(4): 592-8.
279. Yassi A, McGill M, Holton C, Nicolle L. Morbidity, cost and role of health care worker transmission in an outbreak in a tertiary care hospital. *Canadian Journal of Infectious Diseases* 1993; 4: 42-56.
280. Saxén H, Virtanen M. Randomized, placebo-controlled double blind study on the efficacy of influenza immunization on absenteeism of health care workers. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(9): 779-783.
281. Burls A, Jordan R, Barton P, Olowokure B, Wake B, Albon E, Hawker J. Vaccinating healthcare workers against influenza to protect the vulnerable – is it a good use of healthcare resources? A systematic review of the evidence and an economic evaluation. *Vaccine* 2006; 24: 4212-21.
282. Hallauer JF, Rode M. Gesundheitliche und ökonomische Auswirkungen der Influenza und Influenza-Schutzimpfung. *Immunol Impfen* 1999, 2: 140-5.
283. Ruef C. Immunization for hospital staff. *Curr Opin Infect Dis*. 2004 Aug; 17(4): 335-9.
284. Caplan A. Time to mandate influenza vaccination in health-care workers. *The Lancet*; 2011. 378, 9788: 310-311.
285. Brownstein JS, Wolfe CJ, Mandl KD. Empirical Evidence for the Effect of Airline Travel on Inter-Regional Influenza Spread in the United States. *PLoS Med* 2006; 3: e401.
286. Interim ECDC Recommendations 2006 Personal (non-Pharmaceutical) Protective Measures for Reducing Transmission of Human Influenza http://ecdc.europa.eu/documents/pdf/PPHM_Recommendations.pdf.
287. Stebbins S, Cummings D, Stark J et al. Reduction in the Incidence of Influenza A but not Influenza B Associated with Use of Hand Sanitizer and Cough Hygiene in Schools: A Randomized Controlled Trial. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011. June 17. doi: 10.1097/INF.0b013e3182218656.
288. World Health Organization Writing Group Nonpharmaceutical Interventions for Pandemic Influenza, National and Community Measures. *Emerg Infect Dis* 2006, 12: 81-87 <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol12no01/pdfs/05-1371.pdf>.
289. MacIntyre CR, Epid MA, Cauchemez S, Dwyer DE, Seale H, Cheung P et al. Face mask use and control of respiratory virus transmission in households. *Emerg Infect Dis*. 2009 Feb Vol. 15, No. 2: 233-41.
290. Cowling BJ, Fung ROP, Cheng CKY, Fang VJ, Chan KH, et al. Preliminary Findings of a Randomized Trial of Non-Pharmaceutical Interventions to Prevent Influenza Transmission in Households. *PLoS ONE* 2008; 3(5): e2101. doi: 10.1371/journal.pone.0002101.
291. Aiello AE, Murray GF, Perez V et al. Mask Use, Hand Hygiene, and Seasonal Influenza-Like Illness among Young Adults: A Randomized Intervention Trial. *J Inf Dis* 2010; 201: 491-8.
292. Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, Di Pietrantonj C, Rivetti A. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet* 2006; 367: 303-13.
293. Bright RA, Shay DK, Shu B. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005-2006 influenza season in the United States. *JAMA* 2006; 295: 891-4.
294. CDC. High levels of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses and interim guidelines for use of antiviral agents. United States, 2005-2006 influenza season. *MMWR* 2006; 55: 44-6.
295. Bardsley-Elliott A, Noble S. Oseltamivir. *Drugs* 1999; 58: 851-60.
296. Castillo R, Holland LE, Boltz DA. Peramivir and its use in H1N1 influenza. *Drugs Today (Barc)*. 2010 Jun; 46(6): 399-408.
297. Herlocher ML, Truscon R, Elias S, Yen HL, Roberts NA, Ohmit SE, Monto AS. Influenza viruses resistant to the antiviral drug oseltamivir: transmission studies in ferrets. *J Infect Dis* 2004; 190: 1627-30.
298. Kawai N, Ikematsu H, Hirotsu N et al. Clinical Effectiveness of Oseltamivir and Zanamivir for Treatment of Influenza A Virus Subtype H1N1 with the H274Y Mutation: A Japanese, Multi-center Study of the 2007-2008 and 2008-2009 Influenza Seasons. *Clin Inf Dis*. 2009; 49:1825-35.