Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Eidgenössisches Departement des Innern EDI
Bundesamt für Gesundheit BAG

Empfehlungen zur Grippeimpfung

September 2007
Bundesamt für Gesundheit in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Influenza und der Eidgenössischen Kommission für Impffragen

Das Wichtigste in Kürze

Die Grippe (saisonale Grippe, epidemische Grippe oder Influenza) ist eine durch Influenzaviren verursachte 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. In speziellen Risikogruppen und generell bei Menschen über 65 Jahre stellt die Grippe einen wichtigen Morbiditäts- und Mortalitätsfaktor dar.
Die durchschnittliche Ansteckungsrate für die Bevölkerung der Schweiz liegt bei 5%, bei Erwachsenen sind es 10% und bei Kindern 20% bis 30%. Rund 200 000 Influenzaerkrankungen sind jeden Winter Grund einer Arztkonsultation. Insbesondere bei Risikopersonen können Grippeerkrankungen schwere Komplikationen mit sich bringen, die eine stationäre Behandlung nötig machen. So werden in der Schweiz pro Jahr bis zu 5000 Hospitalisationen infolge Grippe registriert. Jährlich sind 400 bis 1000 Todesfälle der Grippe zuzurechnen, bei grösseren Grippeepidemien kann diese Zahl auf weit über 1000 ansteigen.
Die Influenzaviren, und im Besonderen das Influenzavirus vom Typ A, zeichnen sich durch die häufige Änderung ihrer Oberflächenantigene aus, sodass während einer Grippesaison permanent neue Varianten identifiziert werden können. Verschiedene Mechanismen favorisieren die Selektion unbekannter Virusvarianten, die sich aufgrund der verminderten Immunität der Bevölkerung leicht ausbreiten können. Alljährlich auftretende Epidemien sind die Folge. Wenn die Veränderung der Oberflächenantigene (Haemagglutinin und Neuraminidase) besonders grundlegend ist, kann der neue Virus zum potentiellen Auslöser einer Pandemie werden.
Das wichtigste Mittel zur Prävention der Grippe ist die Impfung. Die Grippeimpfung bietet dem immunokompetenten Erwachsenen einen ungefähr siebzig- bis neunzigprozentigen Schutz vor der klinisch symptomatischen Erkrankung oder zumindest vor den Komplikationen, die eine Influenzaerkrankung nach sich ziehen kann – unter der Bedingung, dass der Impfstoff die Antigene der zirkulierenden Viren enthält. Bei älteren Menschen ist die Grippeimpfung weniger wirksam, sie ermöglicht jedoch während einer Grippesaison eine Reduktion der Morbidität und der Mortalität um 40 bis 70%.
Da sich die zirkulierenden Viren jedes Jahr ändern, ist es notwendig, die Impfung jährlich zu erneuern. Die beste Zeit zur Grippeimpfung liegt zwischen Mitte Oktober und Mitte November, die Impfung ist dann ungefähr 6 Monate wirksam. Die Grippeimpfung wird in erster Linie für Personen empfohlen, die im Falle einer Grippeerkrankung einem erhöhten Komplikationsrisiko ausgesetzt sind (Personen über 65 Jahre, Personen mit chronischen Herz- oder Lungenerkrankungen, mit chronischen Stoffwechselstörungen, mit chronischen immunsuppressiven Erkrankungen, Bewohner von Alters- und Pflegeheimen). Um die Gefahr der Grippeinfektion von Personen mit erhöhtem Komplikationsrisiko entscheidend zu reduzieren, wird die Grippeimpfung auch für das Medizinal- und Pflegepersonal empfohlen sowie generell für alle Personen, die in engem Kontakt zu Personen aus Risikogruppen stehen.

Stichworte:
Grippe, Impfung, Impfempfehlungen, Influenza, influenza-like-illness, Influenza-Virus, Schwangerschaft, Wirksamkeit

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
C. E. Ammon, Advimed Sàrl, Genf. Co-Autor: M. Witschi, Bundesamt für Gesundheit BAG, Bern

Bundesamt für Gesundheit
Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit, Abteilung Übertragbare Krankheiten

Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF)
Mitglieder: C. Aebi, Bern; R. Anderau, Neuenburg; G. Bachmann, St. Gallen; H. Binz, Solothurn; D. Desgrandchamps, Baar; M. Gallacchi, Melide; U. Heininger, Basel; A. Marty-Nussbaumer, Luzern; L. Matter, Basel; K. Mühlemann, Bern; J. Roffler, Genf; C.-A. Siegrist, Genf; R. Steffen, Zürich; B. Vaudaux, Lausanne. Sekretariat der EKIF bereitgestellt durch BAG, Abteilung für übertragbare Krankheiten.

Arbeitsgruppe Influenza (AGI)
Mitglieder : F. Eynard, Bern (Sekretariat); P. Fontana, Zürich; A. Geret, Bern; C. Griot, Mittelhäusern; R. Junker, Ittigen; D. Koch, Bern; J. Kyek, Zug; E. Masserey, Lausanne; H. C. Matter, Bern; T. S. Meister, Ittigen; K. Mühlemann, Bern; S. Müller, Bern; C. Panchaud, Bern; J. Roffler, Genf; C.A. Siegrist, Genf; R. Steffen, Zürich; U. Thurnherr, Basel; H.-R. Widmer, Bern; A. Witschi, Basel; Sekretariat der AGI bereitgestellt durch BAG, Abteilung für übertragbare Krankheiten.

Referenzierung
Bundesamt für Gesundheit, Arbeitsgruppe Influenza, Eidgenössische Kommission für Impffragen. Empfehlungen zur Grippeimpfung (ehemals Supplementum XIII). Bern: Bundesamt für Gesundheit, 2007

Diese Publikation erscheint auch in französischer Sprache.

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

Gedruckt auf chlorfrei gebleichtem Papier

Inhaltsverzeichnis

Das Wichtigste in Kürze	1
Impressum	2
1. Einleitung	4
2. Eigenschaften des Influenzavirus	4
2.1 Allgemeine Beschreibung	4
2.2 Virusvermehrung	4
2.3 Genetische Variabilität	4
3. Epidemiologie	5
Abbildung 1: Anzahl der Influenzaverdachtsfälle 1995–2007 und Anzahl der influenzaverursachten Todesfälle 1995–2005	6
Abbildung 2: Anzahl der Influenzaverdachtsfälle 2000–2007, pro Epidemiesaison	6
4. Klinik	7
5. Impfung	7
5.1 Impfstoffe	7
5.2 Wirksamkeit	8
5.3 Nebenwirkungen	8
6. Indikationen der Grippeimpfung	9
6.1 Empfehlungen	9
6.2 Besondere Gruppen	9
6.3 Impfstoffe und Dosierung	10
6.4 Kontraindikationen	11
7. Ökonomische Aspekte	11
8. Prävention und Therapie mit antiviralen Medikamenten	11
Literatur	12

1. Einleitung

Eine Infektion mit Influenzaviren vom Typ A oder B verursacht die Krankheit Grippe, auch Influenza genannt. Die Impfung gegen die saisonale Grippe, die hauptsächlich durch Influenza-A-Viren verursacht wird, ist das wirksamste Mittel zur Prävention der Grippe, die jedes Jahr erhebliche Kosten im öffentlichen Gesundheitswesen verursacht. Ältere Menschen oder Menschen, die an chronischen Krankheiten leiden, sind am meisten von der Morbidität und Mortalität der Grippe betroffen. Die Grippeimpfung ist für diese Personen und für das Personal des Gesundheitswesens empfohlen. Das hier vorliegende Dokument vermittelt grundlegende Erkenntnisse über die Grippeviren, die Krankheit, die verschiedenen erhältlichen Impfstoffe und die Empfehlungen zur Grippeimpfung.

2. Eigenschaften des Influenzavirus

2.1 Allgemeine Beschreibung

Die Influenzaviren sind kugelförmig oder pleomorph mit einem Durchmesser von etwa 100 nm und gehören zur Familie der Orthomyxoviren. Ihr Genom besteht aus einer einsträngigen RNS (Negativstrang), die in sieben (Influenza Typ C) oder acht (Influenza Typ A und B) Segmente unterteilt ist. Jedes RNS-Segment besteht aus einer Sequenz von Basen, die eines oder mehrere Proteine kodiert, und ist durch eines oder mehrere Nukleoproteine vor vorzeitigem Abbau geschützt. Jedes Genomsegment ist mit einer RNS-Polymerase assoziiert. Das gesamte genetische Material ist umgeben von einer Proteinschicht (M1-Matrixprotein) und einer Lipid-haltigen zweiten Membran. In diese äussere Hülle sind die zwei Glykoproteine, das Hämagglutinin (H) und die Neuraminidase (N) eingelagert [1–3].
Die Influenzaviren können in vier Arten (Genera) unterteilt werden: Influenza A, B, C und Thogotoviren [4–6]. Der Unterschied zwischen den vier Virusarten basiert auf der Struktur ihrer Nukleoproteine und der Grösse des Genoms, nicht jedoch auf ihrer Morphologie, die keine Differenzierung zwischen den Virustypen erlaubt [7, 8]. Im Gegensatz zu den Influenzaviren vom Typ A und B besitzt das Virus vom Typ C und Thogotovirus nur ein Glykoprotein an seiner Oberfläche. Neben diesen strukturellen Differenzen unterscheiden sich die Influenzaviren auch durch ihre Wirtsspezifität. Die Influenzaviren vom Typ B und C finden sich hauptsächlich beim Menschen, während das Influenzavirus Typ A auch im gesamten Tierreich weit verbreitet ist [7, 9]. Die Vogelwelt stellt das wichtigste Reservoir für das Influenza-A-Virus dar, allerdings findet man es auch häufig bei anderen Tieren wie Schweinen, Rindern und auch Meerestieren [9–12]. Während die Influenzaviren vom Typ A und B klinisch von grosser Bedeutung sind, verlaufen Infektionen durch das Influenzavirus vom Typ C häufig unbemerkt [13–15].

2.2 Virusvermehrung

Influenzaviren werden ausgehend von infizierten Personen durch Tröpfcheninfektion von Mensch zu Mensch oder von Mensch zu Tier übertragen [16]. Sie infizieren die Atemwege durch Inhalation und vermehren sich in den zilienbesetzten Epithelzellen des oberen Respirationstraktes, der von der Nase bis zu den Bronchiolen reicht. Für das Haften der Viren an der Wirtszelle ist eines ihrer Glykoproteine, das Haemagglutinin, verantwortlich. Das Haemagglutinin fixiert den Rezeptor der N-Acetylneuraminsäure, eine Sialsäure der Wirtszelle, und penetriert durch Endozytose die Zellmembran. Innerhalb der Zelle erfolgt die Fusion der viralen Membran mit der endosomalen Membran unter dem Einfluss der Azidifizierung des Endosoms. Die Herabsetzung des pHs führt zur Freisetzung des RNS-Nukleoprotein-Komplexes, was den Transport in den Zellkern ermöglicht. Dort erfolgt dann die eigentliche Transkription aller Genomsegmente. Die Zusammensetzung der neu synthetisierten Virusbestandteile erfolgt in der Zellmembran und ihre Freisetzung aus der Wirtszelle unterliegt dem Kommando des zweiten Oberflächenproteins, der Neuraminidase. Ohne die Aktivität der Neuraminidase würden die Viruspartikel an der Oberfläche haften bleiben und könnten nicht freigesetzt werden [17]. Insgesamt kennt man 16 Haemagglutinin- und neun Neuraminidase-Typen, allerdings sind es nur drei Haemagglutinine (H1, H2, H3) und zwei Neuraminidasen (N1 und N2), die bei humanpathogenen Viren gefunden werden [18]. In letzter Zeit sind aber auch einige andere Influenza-A-Typen beim Menschen identifiziert worden: Viren vom Typ H9N2, H7N7, H7N3, H10N7 und nicht zuletzt auch H5N1 [19–25].

2.3 Genetische Variabilität

Der zyklische Verlauf von Influenzaepidemien spiegelt die genetische Variabilität der Influenzaviren wider. Diese genetisch bedingte Variabilität der Glykoproteine der Virusoberfläche, die die prinzipiellen Ziele der neutralisierenden Antikörper des Menschen sind, ist die Überlebensgarantie der Viren, die es ihnen ermöglicht, der Immunantwort des infizierten Wirtes zu entkommen [26–28]. Um permanent ihre Oberfläche zu modifizieren, benutzen die Viren zwei Mechanismen: Antigendrift und Antigenshift.

2.3.1 Antigendrift

Dieser Begriff beschreibt die Veränderung der viralen Antigenstruktur durch die Anhäufung von Punktmutationen im Genom der Viren und vor allem in den Genen, welche für die zwei wichtigsten Glykoproteine kodieren. Diese Mutationen entstehen bei der Virusreplikation. Der Selektionsdruck, den das Immunsystem des Wirtes auf das Virus ausübt, begünstigen die Veränderungen der Tertiärstruktur der Virusproteine. Die nachfolgenden Virusgenerationen haben demnach eine Struktur, die von der Ausgangsstruktur immer weiter weg«driftet», so dass bestehende Antikörper diese Strukturen zunehmend nicht mehr erkennen. Es ist also essentiell, dass die Zusammensetzung des Grippeimpfstoffes periodisch an die aktuell zirkulierenden Viren angepasst wird. Dieses Phänomen der Antigendrift ist die Erklärung dafür, dass es praktisch jeden Winter erneut zu einer Grippeepidemie kommt. Das Ausmass dieser Epidemien hängt davon ab, wie sehr die Struktur der zirkulierenden Viren von der Struktur der in der letzten Saison zirkulierenden Viren abweicht. Das Phänomen der Antigendrift kann bei allen drei Virustypen, bei Influenza Typ A, B und C, beobachtet werden [26–31].

2.3.2 Antigenshift

Dieses Phänomen ist nur bei Influenzaviren vom Typ A bekannt, es ist weitaus seltener als die Antigendrift. Es handelt sich um eine grundlegende Veränderung eines oder beider Oberflächenglykoproteine. Die Basis dieses Mechanismus ist die segmentierte Genomstruktur der Influenzaviren. Vorraussetzung ist hierzu nicht nur die gleichzeitige Infektion eines Zwischenwirtes mit zwei verschiedenen Influenzaviren unterschiedlicher Herkunft (z. B. Mensch und Tier), sondern auch die gleichzeitige Infektion einer Wirtszelle mit zwei Virusarten. Durch den freien Austausch von viralen Genomsegmenten der beiden verschiedenen Viren kommt es zur Genese gänzlich neuer Virustypen, die ein grosses Pathogenitätspotential für den Menschen aufweisen können. Im Allgemeinen besitzt die Bevölkerung keine Immunität oder nur eine sehr geringe Immunität gegenüber solch neuen Viren. Unter geeigneten Bedingungen kann das Auftreten solcher neuer Influenzaviren zu einer Influenzapandemie führen [31–34].

Neuesten Veröffentlichungen zufolge scheint es möglich zu sein, dass der Mensch zum Ursprung einer Pandemie werden könnte, indem es direkt im Menschen zu einer Mutation im Gen des Haemagglutinins des Influenza-A-(H5N1-)Virus kommen könnte [35, 36].

3. Epidemiologie

Influenza ist eine akute Infektionskrankheit, die in Ländern mit gemässigtem Klima in Form jährlicher Epidemien auftritt [19, 37–42]. Eine Epidemie kann durch die Verbreitung eines einzigen Influenza-A-Virus, mehrerer verschiedener Influenza-A-Virustypen oder sogar durch eine gemischte Verbreitung von Influenza-A- und B-Viren verursacht sein [43–48]. Es kommt vor, dass eine Epidemie durch das Auftreten von zwei Wellen gekennzeichnet ist, eine erste Welle verursacht durch ein Influenza-A-Virus, gefolgt von einer zweiten Welle verursacht durch ein Influenza-B-Virus [43].

Die verstärkte Mobilität der Bevölkerung und die vermehrt zugänglichen und schnell wachsenden Transportmöglichkeiten spielen eine Rolle und erfordern ein aufmerksames Verfolgen der Aktivität der Influenzaviren [49, 50].

Der von der Infektion betroffene Bevölkerungsanteil und der Schweregrad der Symptome können von Jahr zu Jahr bedeutende Unterschiede aufweisen. Die Infektionsrate kann während einer Grippesaison bei 5% bis 20% liegen, sie kann aber in kollektiven Einrichtungen, in denen die Einwohner in engem Kontakt miteinander leben, wie z. B. in Alters- und Pflegeheimen, leicht 50% übersteigen [42, 51–57]. Wenn die Ausbreitung der Grippe weltweit erfolgt, spricht man von einer Pandemie, ein Phänomen, das durch das Auftreten von Influenzaviren verursacht wird, gegen welche die Bevölkerung noch nicht immunisiert ist [31, 58–61]. Im Laufe des 20. Jahrhunderts hat man vier Influenza-Pandemien beobachtet. Die schwerste war die so genannte «Spanische Grippe», die 1918/1919 mehr als 50 Millionen Todesopfer gefordert hat [39, 62–64]. In der Schweiz wurden bei einer Gesamtbevölkerung von ungefähr 3,865 Millionen Einwohnern zu dieser Zeit 21 500 Todesfälle und 600 000 Erkrankungsfälle registriert [65–67]. Weitere Pandemien des 20. Jahrhunderts wurden 1957 («Asiatische Grippe»), 1968 («Hongkong-Grippe») und 1977 («Chinesisch-russische Grippe») nachgewiesen [18, 68–71]. Diese zuletzt genannte Pandemie zeichnete sich durch einen eher milden Verlauf aus und führte 1981 in der Schweiz zu einer vergleichsweise leichten Epidemie (durch ein Influenza-B-Virus). In jenem Jahr wurden durch freiwillige Meldungen der behandelnden Ärzte 14 300 Grippeerkrankungen und 492 Todesfälle registriert [72, 73].

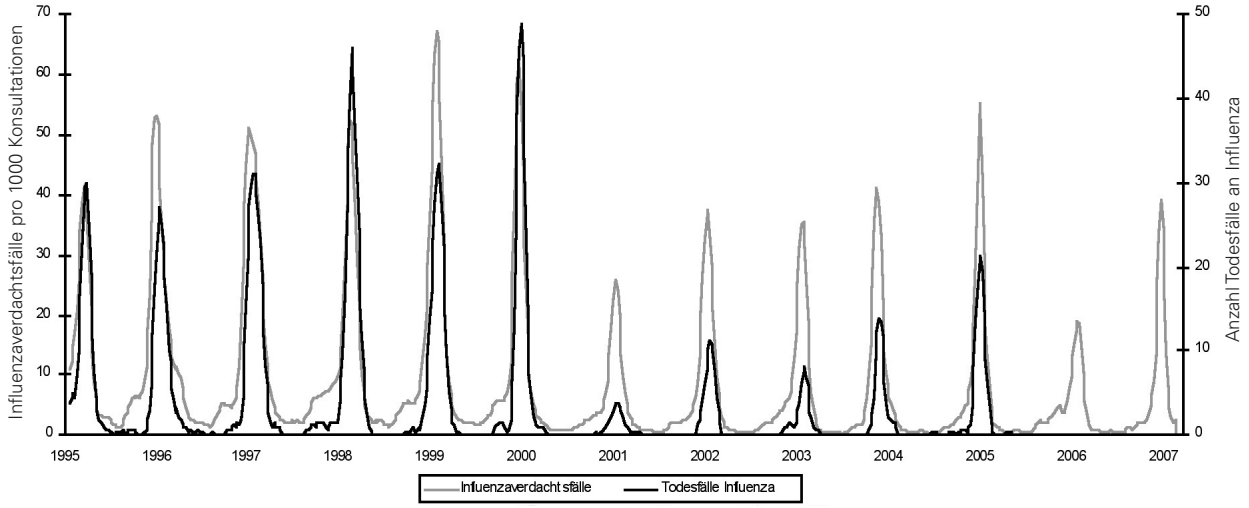
In Hongkong wurden 1997 mehrere Todesfälle beim Menschen durch ein bis dahin nur bei Vögeln identifiziertes Influenza-A-Virus (H5N1) verursacht [74–78]. Eine aktualisierte Auflistung der bisher diagnostizierten Erkrankungen und Todesfälle durch dieses Influenzavirus kann auf der nachfolgend genannten Website der WHO konsultiert werden:
http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/ [79].

Zwei Jahre später, wiederum in Hongkong, wurden zwei Grippefälle bei Kindern durch ein erneut beim Menschen unübliches, bei Vögeln jedoch bekanntes Influenza-A-Virus (H9N2) diagnostiziert [21, 80, 81]. Diese Fälle verdeutlichen, dass das Influenzavirus unter bestimmten Umständen direkt aus der Reservoirspezies heraus den Menschen infizieren kann. Eine lückenlose Überwachung sowie die sofortige Durchsetzung entsprechender Massnahmen sind Voraussetzung, um die Zirkulation und Ausbreitung eines solchen Virus in der Bevölkerung soweit als möglich zu verhindern. Zu diesem Zweck ist die Schweiz Mitglied im weltweiten Influenza-Überwachungsnetz [82]. Hierzulande beruht die Influenzasurveillance auf der Erfassung der Erkrankungshäufigkeit durch das Sentinella-Meldesystem, auf der Virusisolierung und -typisierung durch das nationale Zentrum für Influenza (NZI) sowie auf der Todesursachenstatistik und der medizinischen Spitalstatistik der Krankenhäuser, die vom Bundesamt für Statistik (BFS) erstellt werden.

Seit 1986 wurden im Sentinella-Meldesystem (rund 220 Arztpraxen) während der Grippesaison (zehn Wochen-Peak-Perioden) zwischen 3 000 und 10 000 Influenzaverdachtsfälle gemeldet. Hochgerechnet ergibt dies für die gesamte Schweiz etwa 100 000 bis 300 000 Grippeerkrankungen pro Jahr. Im Durchschnitt können zwischen 30% und 35% der eingesandten Sentinellaproben durch kulturellen Virusnachweis als positiv bestätigt werden (Mittelwert 2000 bis 2005). Diese Nachweisrate kann jedoch während einer Epidemie auf 55% bis 60% ansteigen. Durchschnittlich sind etwa 10% der gemeldeten Patientinnen und Patienten 60 Jahre alt oder älter, 66% sind zwischen 10 und 59 Jahre alt und 24% sind jünger als 10 Jahre. Diese Verteilung reflektiert nicht unbedingt eine erhöhte Anzahl von Grippeerkrankungen bei Erwachsenen – im Gegenteil, Influenzaerkrankungen sind häufiger bei Kindern –, sondern die Verteilung der Altersgruppen der Patientinnen und Patienten bei den Ärzten im Sentinella-Meldesystem.

In 5,3% der im Sentinella-Meldesystem registrierten Influenzaverdachtsfälle wurde anlässlich der Erstkonsultation eine Pneumonie diagnostiziert (4,4% dieser Patientinnen und Patienten waren unter 60 Jahre alt, 13,6% über 60 Jahre), und 0,5% der Patientinnen und Patienten wurden hospitalisiert (0,3% der unter 60-jährigen, 1,9% der über 60-jährigen). Die Altersverteilung sowie die Häufigkeit von Pneumonien und Hospitalisationen zeigten bezüglich Jahr, Virustyp oder -subtyp keine wesentlichen Unterschiede.

Abbildung 1
Wöchentliche Anzahl der Influenzaverdachtsfälle (Deklaration im Rahmen des Sentinella-Meldesystems 1995–2007 (5-Wochen-Mittel) und wöchentliche Anzahl der influenzaverursachten Todesfälle (BFS) 1995–2005 (5-Wochen-Mittel).

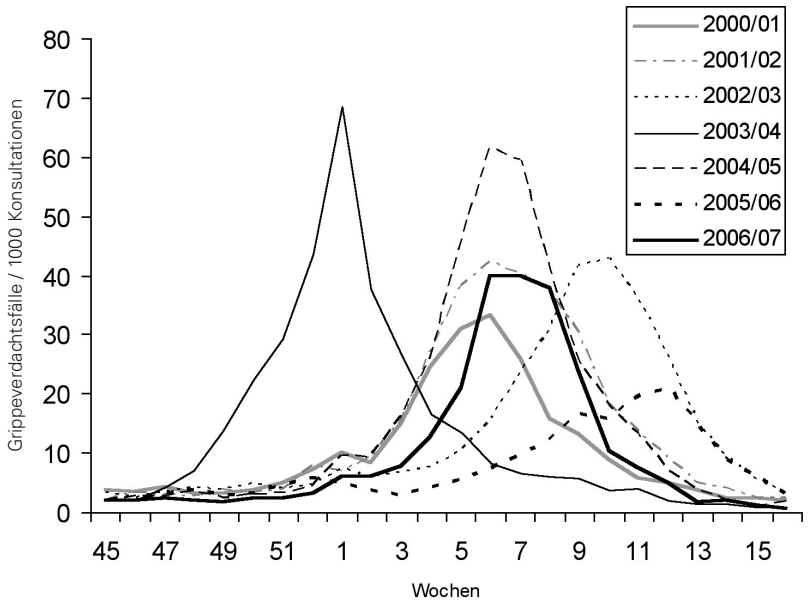


In der Saison 2004/2005 waren während der epidemischen Phase 5276 durch Influenzaverdacht bedingte Erstkonsultationen gemeldet worden. Dies entspricht für die gesamte Schweiz hochgerechnet etwa 262 000 Konsultationen [83].
Im Laufe der letzten 30 Jahre wurden jährlich durchschnittlich 420 Todesfälle (Extreme 126–1052) mit der Hauptursache Influenza durch die Todesfallstatistik erfasst. Davon waren 92% der Verstorbenen über 60 Jahre alt, 7% zwischen 5 und 59 Jahre und 1% betraf Kinder unter 5 Jahren. Diese Zahlen reflektieren allerdings vor allem im Kindesalter nur teilweise die durch Influenza verursachte Mortalität. Ausgehend von einer Zeitreihenanalyse der zwischen 1969 und 1985 registrierten Todesfälle starben während der elf Grippeepidemien in dieser Zeit 12 200 Personen mehr, als ohne Epidemien zu erwarten gewesen wäre [84]. Eine neuere Studie in der Schweizer Bevölkerung über 60 Jahre hat gezeigt, dass die Anzahl der zwischen 1969 und 1999 durch Influenza verursachten Todesfälle 24 800 erreicht hat [73]. Eine Exzessmortalität von vergleichbarem Ausmass wurde auch in anderen Ländern beobachtet: in der ex-DDR (1969–1990), in Amerika (1972–1985, 1972–1997 und 1979–2001), England und Wales (1975–1990) sowie in Frankreich (1972–1997) [85–89].

4. Klinik

Die Infektion durch das Influnezavirus kann beim Menschen vollkommen asymptomatisch verlaufen oder aber unterschiedlich schwere klinische Symptome verursachen. Dies hängt von den intrinsischen Eigenschaften des Virus sowie einer ganzen Reihe variabler Faktoren, wie z. B. dem Alter des Patienten, seinem Immunstatus oder dem Vorliegen einer Grundkrankheit, ab. Beim Erwachsenen sind die

Abbildung 2:
Wöchentliche Anzahl der Influenzaverdachtsfälle (Meldungen im Rahmen des Sentinella-Meldesystems (5-Wochen-Mittel) pro Epidemiesaison (Wochen 47 bis 17 der Jahre 2000/2001 bis 2006/2007).



Symptome der Grippe von der Vermehrung des Virus im Organismus abhängig, die nach rund 48 Stunden ihr Maximum erreicht und danach noch sechs bis acht Tage anhält. Das Virus infiziert die Zellen des respiratorischen Epithels, wo es zu einer Entzündungsreaktion der Mukosa und einem Ödem der respiratorischen Strukturen vom Larynx bis zu den Bronchien kommt. Die Regeneration der zerstörten Epithelzellen beginnt etwa am fünften Tag und ist nach ca. einem Monat vollendet [90].

Nach einer Inkubationszeit von ein bis vier Tagen setzen die Symptome derart plötzlich ein, dass die betroffene Person sich meist mit grosser Genauigkeit an den Moment des Erkrankungsbeginns erinnern kann. Die ersten Symptome bestehen aus einem allgemeinen Unwohlsein, Abgeschlagenheit, plötzlichen Fieberschüben, Kopfschmerzen, Muskel- und Gelenkschmerzen, gefolgt von Appetitlosigkeit und Schwindelgefühl. Häufig berichten die Patienten auch über Augenbeschwerden, vor allem beim Blick zur Seite, über Lichtscheu, Tränenfluss und Brennen der Augen [90–92].

Die zweite Phase ist durch die Intensivierung der respiratorischen Symptome gekennzeichnet. Trockener Husten, Halsschmerzen, Heiserkeit und laufende Nase sind die häufigsten Symptome. Bei Kindern stehen oft auch heftige gastro-intestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Durchfall im Vordergrund. Das Fieber, Hauptsymptom der Influenza, steigt in den ersten zwölf Stunden rasch bis zu Werten von 38° C mit Spitzen bis zu 41° C an. Obwohl die Fieberwerte mit zunehmendem Alter der Betroffenen eher abnehmen, kann die Körpertemperatur auch bei älteren Menschen mehrere Tage erhöht bleiben. Das Fieber dauert im Allgemeinen drei Tage, eventuell intermittierend durch die Verabreichung von fiebersenkenden Medikamenten, kann jedoch bis zu acht Tagen persistieren. Bei der klinischen Untersuchung fällt oft eine Schwellung rund um die Augen auf, begleitet von glänzenden Augen und einer Konjunktivitis. Der Rachen ist häufig diffus livid gerötet. Man findet eine relative Bradykardie, oft als Zeichen einer Hypotension. Die zervikalen Lymphknoten sind vor allem bei Kindern vergrössert [15, 47, 93–99].

Im Allgemeinen scheiden infizierte Erwachsene das Virus 24 Stunden vor und bis zu fünf Tage nach Symptombeginn aus [17]. Diese Periode kann bei Kindern bedeutend länger sein. Die Rekonvaleszenz dauert durchschnittlich ein bis zwei Wochen, kann sich jedoch über einige zusätzliche Wochen erstrecken. Wenn auch Komplikationen durch die Grippe im Prinzip bei jedem Patienten möglich sind, so ist doch das Risiko bei bestimmten Bevölkerungsgruppen deutlich erhöht (Personen über 65 Jahre, Personen mit chronischen Krankheiten, Bewohner und Bewohnerinnen von Alters- und Pflegeheimen). Die Hospitalisierungs- und Komplikationsrate ist bei diesen Personen 2–5 Mal höher als bei gesunden Personen. Die häufigsten Komplikationen sind Sinusitis, Otitis media, Bronchitis, Pneumonie und falscher Krupp, primär viraler oder sekundär bakterieller Ätiologie. Aber auch Pleuritis, Myositis, Myokarditis oder Perikarditis mit nachfolgender dilatativer Kardiomyopathie, Myokardinfarkt oder toxischer Schock können auftreten und lebensbedrohlich sein. Weiterhin beobachtet man als schwere Komplikationen Meningitis und Enzephalitis, Myelitis sowie Polyradikulitis Guillain-Barré [100, 101]. Gastro-intestinale Komplikationen wie Appendizitis oder Cholezystitis sind seltener und treten mit einiger Latenz auf, wahrscheinlich bedingt durch influenzaverursachte Immunerschöpfung. Der Zusammenhang zwischen dem sehr seltenen Reye Syndrom und viralen Infektionen, insbesondere Influenza und Varizellen, wird diskutiert [102–104].

5. Impfung

5.1 Impfstoffe

Es existieren zwei Gruppen von Impfstoffen, die inaktivierten Influenzaimpfstoffe und die attenuierten Lebend-Vakzine. In Übereinstimmung mit den Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sind die Impfstoffe trivalent und enthalten jeweils zwei Influenza-A-Stämme und einen Influenza-B-Stamm [110]. Eine Expertenkommission der WHO gibt jedes Jahr die Empfehlungen zur exakten Zusammensetzung der Vakzine bekannt, im Februar für die nördliche Hemisphäre und im September für die südliche Hemisphäre [111, 112]. Grundlage für diese Expertenempfehlungen sind Daten über die zirkulierenden Influenzavirusstämme aus dem weltweiten Influenzaüberwachungssystem [82]. Sobald die empfohlene Zusammensetzung des Impfstoffes bekannt ist, werden die entsprechenden Virusstämme in embryonierten Hühnereiern kultiviert, inaktiviert und gereinigt und schliesslich zum gewünschten Endprodukt verarbeitet. Die in der Schweiz registrierten trivalenten Grippeimpfstoffe enthalten entweder ganze Influenzaviruspartikel (Inflexal® Berna Biotech) oder Influenzaviruspartikel in fragmentierter Form, die so genannten Splitimpfstoffe (Fluarix® GlaxoSmithKline, Mutagrip® Sanofi Pasteur MSD). Subunit-Impfstoffe enthalten nur die zwei Oberflächenantigene des Virus, die Neuraminidase und das Hämagglutinin (Influvac® Solvay Pharma). Dies ist gleichermassen der Fall für die so genannten Virosomen-Impfstoffe (Inflexal V® Berna Biotech, Influvac Plus® Solvay Pharma), in denen die Oberflächenantigene in Form von rekonstituierten Influenza-Virosomen (Liposome) enthalten sind [113, 114].

Zurzeit werden alle Impfstoffe parenteral, intramuskulär oder subkutan verabreicht, es befinden sich jedoch Impfstoffe in Entwicklung, die intranasal oder transkutan verabreicht werden können. Die intranasale Impfung hat den Vorteil, bei Massenimpfungen leicht anwendbar zu sein, da eine grosse Anzahl von Personen, auch Kinder, schnell geimpft werden kann. Dies könnte im Falle einer Pandemie von grossem Nutzen sein. Die intranasale Anwendung wurde mit beiden Formen der Influenzavakzine, der inaktivierten und der lebendattenuierten, getestet. Die lebendattenuierte Form erwies sich als besonders wirksam, sogar gegenüber Virenstämmen, die durch den Impfstoff nicht abgedeckt waren. Dies wird der besseren Induktion der zellulären Immunantwort durch diese Vakzine zugerechnet [106, 115]. Dabei handelt es sich um attenuierte, kälteadaptierte Lebendimpfstoffe, die in den USA für gesunde Personen im Alter von 5 bis 49 Jahren zugelassen sind. Bei Säuglingen und Kindern wurden diese Impfstoffe bereits mit Erfolg angewandt [116].

Um mit dem intranasalen Subunit-Impfstoff eine der parenteralen Form vergleichbare Immunantwort zu induzieren, hat man durch das Zufügen von

Adjuvantien eine Verbesserung zu erreichen versucht [117–124]. Leider traten unter Anwendung eines solchen intranasalen Impfstoffes mit Adjuvans (Nasalflu® Berna Biotech) Fazialisparesen auf, die den Hersteller 2002 zum Rückzug des Impfstoffes zwangen [125].
Bei der transkutanen Impfung, die im Moment getestet wird, scheint die durch die Impfung induzierte Immunantwort derjenigen der klassischen parenteralen Impfung zu entsprechen. Dies lässt auf die baldige Entwicklung eines Impfstoffes hoffen, der sich leichter und sicherer anwenden lässt als die herkömmliche parenterale Impfung [126–128].

5.2. Wirksamkeit

Die Grippeimpfung schützt rund 70% bis 90% vor einer laborbestätigten Influenza bei immunkompetenten Erwachsenen, sofern der Impfstoff mit den zirkulierenden Viren übereinstimmt. Bei älteren Menschen ist die Impfung weniger wirksam, sie reduziert jedoch die Anzahl Hospitalisationen um 25% bis 45% und die Mortalität während der Grippesaison um 40% bis 75% [99, 105–109].
Zur Wirksamkeit der inaktivierten parenteralen Grippeimpfstoffe wurde eine Vielzahl von Studien durchgeführt, welche z. T. sehr unterschiedliche Ergebnisse erbrachten: Die Angaben zur Wirksamkeit können zwischen 0 und 100% variieren. Die wichtigsten Faktoren, die für diese Unterschiede verantwortlich sind, sind Alter und Gesundheitszustand der Studienpopulation, Ausmass der jeweiligen Influenzaaktivität, Dosierung des Impfstoffes, Zeitdauer zwischen Impfung und Exposition, Übereinstimmung der Impfviren mit den zirkulierenden Influenzaviren sowie das Vorliegen anderer respiratorischer Erkrankungen [129]. Die Immunogenität bemisst sich am prozentualen Anteil an geimpften Personen mit einem Antikörpertiter über einem definierten Schwellenwert oder am Ausmass des Antikörperanstieges (GMT). Die Wirksamkeit variiert in Abhängigkeit vom verwendeten Outcome, seien dies grippeartige Erkrankungen, laborbestätigte Grippefälle, Komplikationen, Hospitalisierungen oder Tod.
Klinische Studien haben bei guter Übereinstimmung der Impfviren mit den zirkulierenden Influenzaviren eine Antikörperproduktion bei 70% bis 90% der Kinder und jungen Erwachsenen (95% Confidenzintervall [CI]: 48%–92%) festgestellt [130, 131, 134-136, 138, 139].
Bei Erwachsenen unter 65 Jahren waren 73% (95% CI: 53%–84%) der ansonsten gesunden Personen gegen laborbestätigte Influenza geschützt, jedoch nur 15% (95% CI: 9%–22%) gegen grippale Infekte [142]. Durch die Impfung wird auch die Dauer der Abwesenheit vom Arbeitsplatz signifikant verkürzt, allerdings ist der Effekt gering: 0,4 Tage (95% CI: 0,1–0,8 Tage) [140–144].
Was ältere Personen betrifft, empfiehlt es sich, die in Institutionen wie Alters- und Pflegeheimen durchgeführten Studien von denen, die bei zu Hause lebenden Personen durchgeführt wurden, getrennt zu analysieren. 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 wurde 46% (95% CI: 30%–58%) der geimpften Patientinnen und Patienten ein Schutz vor Pneumonie vermittelt, die Hospitalisationen wurden um 45% (95% CI: 16%–64%), die Anzahl der Todesfälle durch Grippe oder Pneumonie ebenso um 42% (95% CI: 17%–59%) reduziert [137]. Ähnliche Ergebnisse ergaben auch mehrere andere Studien, in denen die Grippeimpfung bei älteren Menschen zwar oft nicht signifikant wirksam gegen grippale oder pseudogrippale Infekte war, jedoch eine Reduktion des Risikos für schwere Erkrankungen wie Pneumonie sowie eine Reduktion der Krankenhausaufenthalte ermöglichte [88, 145–147].
Bei älteren Menschen, welche zuhause leben, ist die Tendenz vergleichbar: die Impfung ist nicht signifikant wirksam gegen die laborbestätigte Grippe (RR 0.19; 95% CI: 0.02–2.01), schützt nicht signifikant vor grippalen Infekten (RR 1.05; 95% CI: 0.58–1.89) und Pneumonie (RR 0.88; 95% CI: 0.64–1.20), sie ermöglicht aber eine Reduktion der Hospitalisationen wegen Grippe oder Pneumonie (VE 26%, 95% CI: 12%–38%) und der Todesfälle generell, unabhängig von der Todesursache (VE 42%; 24%–55%) [88, 137, 146, 148–151].
Die Grippeimpfung bei Personen mit Diabetes ergab eine Wirksamkeit mit 56% Reduktion jeglicher Komplikationen (95% CI: 36–70%), 54% Reduktion der Hospitalisationen (95% CI: 26%–71%) und 58% Reduktion der Todesfälle (95% CI : 13%–80%) [150]. Eine Fall-Kontroll-Studie bei diabetischen Patienten ergab eine Reduktion von 79% der Hospitalisationen wegen Pneumonie, Bronchitis und Influenza (95% CI: 19–95%) [154].
Eine Metaanalyse von elf Einzelstudien mit Patienten mit chronischer Bronchopneumonie oder anderen Lungenerkrankungen zeigte, dass der Schutz vor Exazerbation der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung durch die Grippeimpfung signifikant war (VE 63%; 95% CI: 36–89%) [152, 153].
Eine Metaanalyse von sechs Studien über die Wirksamkeit der Grippeimpfung bei HIV-infizierten Personen ergab eine Wirksamkeit von 27% bis 78% bei 646 Personen mit einer signifikanten Reduktion der Influenzainzidenz (risk difference RD: –0.27; 95% CI: –0.42 bis –0.11) [155].

Die Dauer des Impfschutzes ist nicht genau bekannt. Nach etwa vier Monaten kann die Konzentration der Antikörper abnehmen, wahrscheinlich ist jedoch ein optimaler Impfschutz während vier bis sechs Monaten gewährleistet. Daher sollte die Impfung auch nicht zu früh durchgeführt werden. Da die Grippeepidemien im Allgemeinen zwischen Dezember und März auftreten, ist es angebracht, die Impfung zwischen Mitte Oktober und Mitte November durchzuführen [156, 157].

5.3. Nebenwirkungen

Als Erstes ist hervorzuheben, dass alle zurzeit in der Schweiz verwendeten Impfstoffe inaktiviert sind. Sie enthalten keine infektiösen Viren und können demnach keine Grippe oder grippalen Infekte verursachen. Leichtere Nebenwirkungen können bei 10% bis 64% der geimpften Personen auftreten, sie sind meistens leicht und lokal begrenzt [159, 160].
- lokale Reaktionen
  Die am häufigsten beobachtete Reaktion ist eine leichte lokale Reaktion um die Impfstelle, die nach 48 Stunden verblasst. Erythem, Schmerzen, und Juckreiz können Begleitsymptome sein [159, 161].
- systemische Reaktionen
  Fieber, Übelkeit, Myalgien und andere grippale Symptome sind bei einer Minderheit der Geimpften

(<5%) zu beobachten. Diese Reaktionen betreffen meistens Personen (insbesondere kleine Kinder), die noch nie Influenzaantigenen ausgesetzt waren. Sie können 1 bis 2 Tage andauern.

Plazebokontrollierte Studien mit Splitimpfstoffen ergaben, dass systemische Reaktionen (wie Fieber, Übelkeit, Myalgien) bei geimpften Personen nicht häufiger auftraten als bei Personen, die ein Plazebo injiziert bekommen hatten [159, 161, 162].

Unmittelbare Reaktionen, wahrscheinlich allergischer Art, wie Nesselausschlag, Angioödem, allergisches Asthma und eine systemische Anaphylaxie, treten nach einer Influenzaimpfung extrem selten auf. Sie sind wahrscheinlich auf eine Hypersensibilität gegenüber bestimmten Bestandteilen des Impfstoffes zurückzuführen, insbesondere gegenüber Hühnereiweiss [163, 164, 165].

Verschiedene neurologische Krankheitsbilder, wie Optikusneuritis, Brachialneuritis oder Hirnnervenlähmungen, wurden in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung beobachtet, ebenso sehr seltene Autoimmunreaktionen wie das Guillain-Barré-Syndrom (SGB) [99, 166, 167]. Insgesamt sind diese unerwünschten Wirkungen jedoch sehr aussergewöhnlich.

Eine neuere Studie in der kanadischen Bevölkerung ergab ein relatives Risiko (RR) des SGB von 1,45 (95% CI: 1.05–1.99) für Hospitalisationen innerhalb von zwei bis sieben Wochen nach der Influenzaimpfung im Vergleich zu einem Kontrollintervall 20 bis 43 Wochen nach der Influenzaimpfung [168]. 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 worden war [169]. Andere Studien jedoch hatten kein erhöhtes Risiko nachweisen können [170–172]. Bei einer allgemein geringen Inzidenz des SGB (etwa 1 zu 100 000) hat eine solch geringfügige Erhöhung des RR, wie sie durch die Grippeimpfung zustande käme, keinen signifikanten Einfluss auf die Epidemiologie des SGB, das in der grossen Mehrheit der Fälle vollkommen unabhängig von der Grippeimpfung auftritt.

6. Indikationen der Grippeimpfung

6.1. Empfehlungen

Die Grippeimpfung wird empfohlen

a) für Personen mit einem erhöhten Komplikationsrisiko nach einer Influenzaerkrankung: (die Kosten der Impfung werden von der obligatorischen Krankenkasse übernommen; Art. 26 KVG):
   - Personen über 65 Jahre,
   - Personen (Kinder und Erwachsene) mit chronischen Herz- und, oder Lungenerkrankungen, chronischem Asthma, angeborener Fehlbildung des Herzens, zystischer Fibrose, chronischer Stoffwechselstörung (u. a. Diabetes), Niereninsuffizienz, Hämoglobinopathie oder Immunsuppression,
   - Bewohner und Bewohnerinnen von Alters- und Pflegeheimen und Patienten und Patientinnen in Einrichtungen für chronisch kranke Personen.

b) für Personen, die das Grippevirus auf Personen mit einem erhöhten Komplikationsrisiko übertragen können (unter 65 Jahren keine Kostenübernahme durch die obligatorische Krankenkasse, jedoch oft durch die Institution, z. B. Klinik, finanziert):
   - Medizinal- und Pflegepersonal sowie alle Personen mit direktem Kontakt zu Patienten und Patientinnen und/oder Bewohnern und Bewohnerinnen von Spitälern, Kliniken oder Arztpraxen, bei der Hauspflege, in Alters- und Pflegeheimen, in Kurhäusern sowie in Apotheken,
   - Personen, die in nahem Kontakt stehen zu Risikopersonen oder mit ihnen im gleichen Haushalt leben (Kinder inbegriffen).

c) Seit 2005 für Personen mit regelmässigem Kontakt zu Hausgeflügel und Wildvögeln:
   - Personen, die in der Tierseuchenbekämpfung eingesetzt werden,
   - Schlachthofpersonal mit Kontakt zu lebendem Geflügel,
   - Tierärztinnen und Tierärzte sowie deren Mitarbeiter/innen,
   - Geflügelhalterinnen und Geflügelhalter,
   - Personen, welche häufig nahen Kontakt zu Wild- und Hausvögeln haben (z. B. Ornithologen und Ornithologinnen, Jagdaufseher/innen, Wildhüter/innen, Tierpräparatoren und Tierpräparatorinnen, Zollangestellte mit direktem Kontakt zu lebendem Importgeflügel).

d) Eine Grippeimpfung kann auch in Betracht gezogen werden für alle Personen, die das Gripperisiko einschränken oder eine längere Abwesenheit am Arbeitsplatz verhindern möchten.

6.2. Besondere Gruppen

6.2.1. Kinder

Die Grippeimpfung von Kindern kann aus zwei Gründen gerechtfertigt werden. Einerseits sind Kinder anfälliger gegenüber Infektionen mit dem Influenzavirus, und die Symptome der Infektion sind ausgeprägter [173–181]. Dies führt zu einer grossen Anzahl von ambulanten Arztbesuchen und zur häufigen Verschreibung von Antibiotika [182, 183]. In den USA ist die Hospitalisationsrate wegen akuter influenzabedingter Atemwegserkrankungen von sonst gesunden Kindern von unter zwei bzw. fünf Jahren fast ebenso hoch wie die von älteren Menschen, wobei nur 15% der hospitalisierten Kinder eine prädisponierende Grunderkrankung aufweisen [184–187].

Andererseits spielen Kinder eine entscheidende Rolle bei der Verbreitung des Influenzavirus. Sie sind weit häufiger mit dem Influenzavirus kontaminiert, und die Grippeanfallsrate liegt mit etwa 40% deutlich über der von Personen anderer Altersklassen. Des Weiteren scheiden sie das Grippevirus in der Regel über eine längere Periode aus als Erwachsene [188, 189]. Seit 2006 empfehlen die USA die Impfung aller Kinder zwischen sechs und 59 Monaten. In der Schweiz wird sie nur für Kinder ab sechs Monaten, die bestimmten Risikogruppen angehören, empfohlen. Zu diesen Risikogruppen gehören Kinder mit chronischen Krankheiten (Herz- oder Lungenkrankheiten, Stoffwechselstörungen, Niereninsuffizienz, Hämoglobinopathien oder Immunsuppression). Frühgeborene gehören auch zu den Risikogruppen, können jedoch erst ab dem Alter von 6 Monaten geimpft werden, was die Wirkung beschränkt.

Die Grippeimpfung für Kinder unter sechs Monaten ist nicht empfohlen,

da für diese Altersgruppe nicht genügend Daten vorliegen und die Sicherheit des Impfstoffes erst bei Kindern ab sechs Monaten belegt ist [190].
Inaktivierte Grippeimpfstoffe bei Kindern ab sechs Monaten bis zu zwei Jahren sind bisher nur als mässig wirksam beschrieben worden [191]. In einer neueren Studie jedoch wurde eine Schutzwirkung von 70% (Arztbesuche) bis zu 90% (Pneumonie) bei Säuglingen im Alter von sechs bis 23 Monaten beschrieben, allerdings nach Anwendung von zwei Impfdosen [192]. Ab welchem Alter die Verabreichung einer einzigen Impfdosis (im Rahmen der erstmaligen Anwendung) ausreichend ist, hängt von der individuellen Expositionsanamnese des Impflings in vorhergehenden Influenzasaisons ab («priming»). In Europa wird die Verabreichung einer einzigen Impfdosis ab dem Alter von 36 Monaten als ausreichend erachtet. In den USA werden bis zum Alter von neun Jahren zwei Impfdosen empfohlen, und eine jüngere Studie hat bestätigt, dass eine zweite Impfdosis die Immunogenität der Influenzaimpfung bei Kindern dieser Altersgruppe deutlich erhöht [193]. Die Verabreichung einer zweiten Impfdosis kann also bei Kindern mit erhöhtem Komplikationsrisiko, insbesondere bei Kindern mit herabgesetzter Immunkompetenz, von Nutzen sein.
Aufgrund der raschen Verminderung der Antikörpertiter und der Modifikation des zirkulierenden Influenzavirustyps muss auch bei Kindern die Impfung jährlich erneuert werden [191, 194]. Im Übrigen sind bei jüngeren Kindern bei der erstmaligen Anwendung die Subunit-Impfstoffe wegen ihrer besseren Verträglichkeit anderen inaktivierten Impfstoffen vorzuziehen.

6.2.2. Schwangere Frauen

Bei schwangeren Frauen zeigen Influenzaerkrankungen vor allem im zweiten und dritten Trimester vermehrt schwere Verläufe [195–197]. Die Gefahr betrifft vor allem die mögliche Exazerbation eines Grundleidens (Diabetes, Herzinsuffizienz, Nieren- oder Lungenerkrankungen, Immunsuppression usw.) durch die Influenzaerkrankung. Während der Pandemien von 1918/1919 und 1957 wurde bei schwangeren Frauen eine Exzessmortalität festgestellt [198, 199].
Das Virus scheint von der Mutter auf das Kind übertragbar zu sein, insofern Aborte, Frühgeburten und intrauterine Wachstumsverzögerungen bei schweren Influenzaverläufen häufig vorkommen. Malformationen durch Influenza wurden zwar beschrieben, konnten jedoch nie bestätigt werden [200].
Bisher wurden durch die Verabreichung inaktivierter Impfstoffe während der Schwangerschaft keinerlei unerwünschte Nebenwirkungen nachgewiesen [200, 201]. Die Influenzaimpfung sollte bevorzugt erst ab dem zweiten Trimenon erfolgen, da im ersten Trimenon die Gefahr einer Koinzidenz von Impfung und spontanem Frühabort besteht [202, 203]. In den USA wird die Influenzaimpfung schwangeren Frauen ab der 14. Schwangerschaftswoche empfohlen, zu Beginn der Schwangerschaft nur, wenn die Frau einer Risikogruppe angehört. Es besteht keinerlei Verbindung zwischen der Grippeimpfung und eventuellen mütterlichen, perinatalen oder kindlichen Komplikationen, wie auch keinerlei Hinweise auf Teratogenität vorliegen [202, 203]. Schädliche Auswirkungen der Influenzaimpfung auf das Stillen sind nicht bekannt, wie andererseits das Stillen die Immunantwort nach der Influenzaimpfung nicht beinflusst. In der Schweiz ist die Impfung während einer Influenzaepidemie im zweiten oder dritten Trimenon vor allem für schwangere Frauen empfohlen, die zusätzliche Risikofaktoren aufweisen (chronische Herz- und Lungen- oder Nierenkrankheiten oder Stoffwechselstörungen).
Die Influenzaimpfung der schwangeren Frau ist nicht nur für ihren eigenen Schutz wirksam. Der Schutz wird auch auf das Neugeborene übertragen. Die IgG-Antikörper passieren die Plazenta und können post-partum das Neugeborene vor Influenza während einigen Wochen nach der Geburt schützen [204].

6.2.3. Auslandreisende

Die Grippeimpfung wird Risikopersonen, die in die Tropen reisen, das ganze Jahr hindurch empfohlen. Ebenso wird sie Risikopersonen, die in der Zeit von Juni bis September in die südliche Hemisphäre reisen, als Präventivmassnahme empfohlen [49, 50, 205]. Der Impfstoff für die südliche Hemisphäre ist in der Schweiz in den Impfzentren erhältlich. (Siehe auch Richtlinien und Empfehlungen Nr. 6 [«Impfungen bei Auslandsreisen»] und www.safetravel.ch.)

6.2.4. HIV-positive Personen

Informationen über Häufigkeit und Schwere des Grippeverlaufes bei HIV-infizierten Personen sind nur spärlich bekannt. Neuere Berichte zeigen, dass die grippalen Symptome verlängert sind und dass das Komplikationsrisiko bei HIV-infizierten Personen möglicherweise erhöht ist. Die Impfung wäre daher sinnvoll [206; 207]. Die Antikörperproduktion kann jedoch schwach sein, besonders im fortgeschrittenen Stadium der Immunsuppression. Auch eine Boosterimpfung konnte in den meisten Fällen keine bessere Immunantwort bewirken [208–214]. Die Möglichkeit einer Aktivierung der Virusreplikation des HIV durch die Influenzaimpfung bei HIV-positiven Personen ist ausgiebig untersucht worden. In einigen Studien wurde nach der Influenzaimpfung eine vorübergehende erhöhte Virusreplikation des HIV beobachtet, jedoch ohne Einfluss auf den Verlauf der immunologischen Parameter (CD4) oder auf den weiteren Krankheitsverlauf [215–218].

6.3. Impfstoffe und Dosierung

In der Schweiz sind zurzeit folgende Impfstoffe erhältlich:
- Impfstoffe mit Viruspartikeln in fragmentierter Form, so genannte «Splitvakzine» (Fluarix®, Mutagrip®), die neben anderen Viruspartikeln auch die Oberflächenantigene Haemagglutinin und Neuraminidase enthalten.
- Subunit-Impfstoffe (Influvac®), die nur die Oberflächenantigene Haemagglutinin und Neuraminidase enthalten.
- Virsosomale Impfstoffe (Inflexal® V, Influvac Plus®), bei denen die Oberflächenantigene in eine Lipidmembran eingebettet sind, die von den Immunzellen besser erkannt wird.

Im Allgemeinen besteht die Dosierung aus einer tiefen subcutanen oder einer intramuskulären Injektion. Kinder unter drei Jahren erhalten eine halbe Impfdosis. Wird die Impfung zum ersten Mal durchgeführt, empfiehlt es sich zwei Dosen (oder zwei halbe Dosen, je nach Alter) im Abstand von vier Wochen zu injizieren (*«priming»*). Da jedoch die Empfehlungen zur Grippeimpfung von Säuglingen und Kindern vom jeweiligen Impfstoff abhängig sind, empfiehlt es sich, für einen bestimmten Impfstoff das Kompendium zu konsultieren (www.Kompendium.ch).

6.4. Kontraindikationen

Die Kontraindikationen der Grippeimpfung betreffen vor allem die auf Hühnereiern produzierten Impfstoffe: akute Überempfindlichkeit auf einen der Bestandteile des Hühnereis oder auf einen der Hilfsstoffe (Lezithin, Formaldehyd, Triton-X, Aminoglykoside). Ist die Impfung unbedingt indiziert, kann eine Desensibilisierung durchgeführt werden, wonach die Impfung meistens möglich ist [165, 219, 220].
Personen mit Fieber dürfen erst nach dem Abklingen der Symptome geimpft werden. Fieberfreie oder fast fieberfreie leichtere Erkrankungen stellen keine Kontraindikation der Grippeimpfung dar [160].
Ausser der Allergie auf Hühnereiweiss oder andere Inhaltsstoffe der Vakzine, gibt es ab dem Alter von sechs Monaten keine Kontraindikation der Grippeimpfung.

7. Ökonomische Aspekte

Die Grippe kann bezüglich Morbidität und Mortalität bedeutende Konsequenzen haben, und die Grippeimpfung ist ein sicheres und wirksames Mittel der Prävention. Zurzeit sehen die Empfehlungen nur die Impfung von Personen vor, die einer der Risikogruppen angehören. Eine ökonomische Analyse dieses Vorgehens drängt sich auf.
Seit mehreren Jahren hat man in vielfältigen Studien versucht, das Kosten/-Nutzen-Verhältnis der Grippeimpfung zu bestimmen. Es besteht heute kein Zweifel mehr daran, und die Ergebnisse der Studien bestätigen, dass die Impfung von Risikopersonen wirksam ist. Eine neuere Studie aus 25 Ländern der Europäischen Union kam zum Schluss, dass die Realisierung eines Impfprogrammes für Risikopersonen zwar eine zusätzliche Investition in Höhe von 1,52 Milliarden € erfordern, aber zugleich eine Kostenersparnis von 39,45 Millionen € an direkten Pflegekosten und von 1,59 Milliarden € an Krankenhauspflegekosten, d.h. einen Gewinn von 109 Millionen € mit sich bringen würde [151, 153, 221, 222].
Was die Impfung der Bevölkerung im Allgemeinen, also ausserhalb der Risikogruppen betrifft, sind die finanziellen Studien weniger einhellig. Die Grippe ist jedoch nicht nur ein rein finanzielles Problem, sondern hat auch einschlägigen Einfluss auf das öffentliche Gesundheitswesen, ein Aspekt, der nur schwierig 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 die Ansteckungsfälle [223]. Diese Studie, wie im übrigen mehrere vorhergehende Studien, macht den grossen Einfluss der Grippe auf die Gesellschaft und die öffentliche Gesundheit deutlich [159, 224–227].
Was den eigentlichen finanziellen Aspekt betrifft, so haben die Autoren einer englischen Studie durch Modellierung errechnet, dass, wenn die Impfung 4 508 (95% CI: 2431–7606) von 10 000 geimpften Personen vor der Grippeerkrankung schützt, dies einer Kostenersparnis von £ 653 221 (95% CI: 354 575–1 072 257) für das öffentliche Gesundheitswesen entsprechen würde [144].
Eine Studie in einem petrochemischen Unternehmen mit 1022 Mitarbeitern ergab eine Kostenersparnis allein an medizinischen Ausgaben von 53 US $ pro geimpften Mitarbeiter. Wurde die Abwesenheit vom Arbeitsplatz in die Rechnung miteinbezogen, so erhöhte sich diese Kostenersparnis auf 899,70 US $ pro Mitarbeiter [228].
Im Gegensatz dazu fand das Team um Bridges und Kollegen in einer amerikanischen Automobilgesellschaft zwar eine Reduktion der Abwesenheitstage vom Arbeitsplatz, die Kosten der Impfung annullierten jedoch den Gewinn der verlorenen Arbeitstage [159].
Die Studien, die bei Kindern durchgeführt wurden, weisen in erster Linie auf den Einfluss auf die Gesundheit der Kinder hin, die sich häufig durch eine verminderte Anzahl von Arztbesuchen oder Krankenhausaufenthalten ausdrückt [179, 229–231]. Dabei scheint es berechtigt, davon auszugehen, dass eine verminderte Anzahl von Arztbesuchen eine Verminderung der Kosten mit sich bringt. Eine finnische Studie bei Kindern hat kürzlich nachgewiesen, dass eine Investition von 1,7 Milliarden € für die Grippeimpfung eine Kostenersparnis von 2,7 Milliarden € an medizinischen und Pflegekosten ermöglichte, der Gewinn pro Kind errechnete sich auf etwa 5,7 € bis 12,6 € [230].
Leider gibt es zurzeit keine Studie, die den Einfluss der Grippeimpfung global und auf lange Sicht verfolgen würde. Solche Studien wären unabdingbar für eine umfassende ökonomische Analyse der Grippeimpfung.

8. Prävention und Therapie mit antiviralen Medikamenten

Die Grippeimpfung stellt ohne Zweifel die wichtigste Massnahme für die Prävention der Grippeerkrankung und ihrer Komplikationen dar. Es stehen darüber hinaus aber auch antivirale Medikamente zur Verfügung, die gegen das Influenzavirus aktiv sind und die zur Prophylaxe und Therapie der Grippe hinzugezogen werden können.
Vier Moleküle, die zwei verschiedenen Familien angehören, sind bekannt: Amantadin, Rimantadin, Zanamivir und Oseltamivir. Die zwei ersteren Moleküle fixieren das Matrixprotein M2 des Influenzavirus vom Typ A und agieren während der Virusreplikation, indem sie die Protonkanäle dieses Proteins blockieren. Dadurch verhindern sie die Azidifizierung der viralen Vakuole, die Vorraussetzung ist für die Translokation des Virusgenoms in den Zellkern, wo die eigentliche Virusreplikation stattfindet [232].
Zwei Medikamente, die die virale Neuraminidase inaktivieren, sind in letzter Zeit durch molekulare Modellierung entwickelt worden. Sie haben eine Struktur analog der N-acetyl-neuraminsäure, die die virale Neuramindase fixiert und somit die Freisetzung der neu synthetisierten Viruspartikel an der Oberfläche der infizierten Zelle verhindert. Die Neuraminidasehemmer, Zanamivir und Oseltamivir, sind aktiv gegen Influenzaviren vom Typ A und B [233].
Seit einigen Jahren ist das Auftreten von resistenten Virusmutanten gegen eines oder mehrerer dieser Medikamente beschrieben worden. In den USA hat das *Advisory Committee on*

Immunization Practices (ACIP) aufgrund der hohen Rate an resistenten Viren (92%) die Empfehlung herausgegeben, die Anwendung der Medikamente Amantadine und Rimantadine bis zur Wiederherstellung der Sensibilität der zirkulierenden Viren zu vermeiden [160, 234, 235]. Die Rate resistenter Viren gegen die Neuraminidasehemmer ist geringer, scheint jedoch zuzunehmen [133, 236].
In der Schweiz sind Symmetrel® (Amantadine hydrochlorid) sowie zwei Neuraminidasehemmer, Zanamivir (Relenza®) und Oseltamivir (Tamiflu®) auf dem Markt. Alle drei Medikamente können zur Prävention und zur Therapie der Grippe während einer Epidemie eingesetzt werden [237]. Für weitere Information zu den antiviralen Medikamenten ist das Kompendium zu konsultieren (www.kompendium.ch).

Literatur

1. McCauley JW, Mahy BW. Structure and function of the influenza virus genome. Biochem J 1983; 211:281–94.
2. 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.
3. Duhaut SD, McCauley JW. Defective RNAs inhibit the assembly of influenza virus genome segments in a segment-specific manner. Virology 1996; 216: 326–37.
4. Pons MW. The influenza viruses and Influenza., Kilbourne ED, Editor. 1975.
5. Daly JM, Wood JM, Robertson JS. Cocirculation and divergence of human influenza viruses., in: Textbook of Influenza, Nicholson KG, Webster RG,Hay AJ, Editors. 1998, Blackwell Science Ltd.: Oxford. p. 168–77.
6. 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.
7. Neumann G, Kawaoka Y. Host range restriction and pathogenicity in the context of influenza pandemic. Emerg Infect Dis 2006; 12:881–6.
8. Neumann G, Brownlee GG, Fodor E, Kawaoka Y. Orthomyxovirus replication, transcription, and polyadenylation. Curr Top Microbiol Immunol 2004; 283: 121–43.
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. 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.
11. Stevens J, Blixt O, Paulson JC, Wilson IA. Glycan microarray technologies: tools to survey host specificity of influenza viruses. Nat Rev Microbiol 2006; 4:857–64.
12. 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.
13. Nguyen-Van-Tam JS, Nicholson KG. Influenza deaths in Leicestershire during the 1989–90 epidemic: implications for prevention. Epidemiol Infect 1992; 108:537–45.
14. 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.
15. Banning M. Influenza: incidence, symptoms and treatment. Br J Nurs 2005; 14:1192–7.
16. Hope-Simpson RE. The method of transmission of epidemic influenza: further evidence from archival mortality data. J Hyg Cam 1986; 96:353–75.
17. Naffakh N, van der Werf S. Orthomyxoviridae, in: Traité de virologie médicale. Huraux JM, Agut H, Nicolas J-C,Peigue-Lafeuille H, Editors. 2003, estem: Paris.
18. Kilbourne ED. Influenza pandemics of the 20th century. Emerg Infect Dis 2006; 12:9–14.
19. Cox NJ, Subbarao K. Global epidemiology of influenza: past and present. Annu Rev Med 2000; 51:407–21.
20. Englund L. Studies on influenza viruses H10N4 and H10N7 of avian origin in mink. Vet Microbiol 2000; 74:101–7.
21. Lu X, Renshaw M, Tumpey TM, Kelly GD, Hu-Primmer J, Katz JM. Immunity to Influenza A H9N2 Viruses Induced by Infection and Vaccination. J Virol 2001; 75:4896.
22. Boon AC, French AM, Fleming DM, Zambon MC. Detection of influenza a subtypes in community-based surveillance. J med Virol 2001; 65:163–70.
23. van der Goot JA, Koch G, de Jong MC, van Boven M. Quantification of the effect of vaccination on transmission of avian influenza (H7N7) in chickens. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 18141–6.
24. Serena Beato M, Terregino C, Cattoli G, Capua I. Isolation and characterization of an H10N7 avian influenza virus from poultry carcasses smuggled from China into Italy. Avian Pathol 2006; 35: 400–3.
25. Perk S, Panshin A, Shihmanter E, Gissin I, Pokamunski S, Pirak M, Lipkind M. Ecology and molecular epidemiology of H9N2 avian influenza viruses isolated in Israel during 2000–2004 epizootic. Dev Biol (Basel) 2006; 124:201–9.
26. Lin YP, Gregory V, Bennett M, Hay A. Recent changes among human influenza viruses. Virus Res 2004; 103:47–52.
27. Munoz ET, Deem MW. Epitope analysis for influenza vaccine design. Vaccine 2005; 23:1144–8.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Schwartz B, Wortley P. Mass vaccination for annual and pandemic influenza. Curr Top Microbiol Immunol 2006; 304:131–52.
32. Ford SM, Grabenstein JD. Pandemics, avian influenza A (H5N1), and a strategy for pharmacists. Pharmacotherapy 2006; 26:312–22.
33. Treanor JJ. Influenza vaccine -- outmaneuvering antigenic shift and drift. N Engl J Med 2004; 350:218–20.
34. Capua I, Alexander DJ. Avian influenza and human health. Acta Trop 2002; 83: 1–6.

35. 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.
36. 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.
37. Nguyen-Van-Tam JS, Epidemiology of Influenza, in: Textbook of Influenza, Ltd BS, Editor. 1998: Oxford. p. 181–206.
38. Kuszewski K, Brydak L. The epidemiology and history of influenza. Biomed Pharmacother 2000; 54:188–95.
39. 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.
40. 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.
41. Stephenson I, Zambon M. The epidemiology of influenza. Occup Med (London) 2002; 52:241–7.
42. Nguyen-Van-Tam JS, Hampson AW. The epidemiology and clinical impact of pandemic influenza. Vaccine 2003; 21: 1762-8.
43. 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.
44. Drinka PJ, Gravenstein S, Krause P, Schilling M, Miller BA, Shult P. Outbreaks of influenza A and B in a highly immunized nursing home population. J Fam Pract 1997; 45:509–14.
45. Oxford JS. Epidemiology of infuenza A and B viruses. Use of monoclonal antibodies to analyze viruses from circumscribed epidemics. Prog Vet Microbiol Immun 1987; 3:214–34.
46. Oxford JS, Lambkin R, Sefton A, Mann A, Meeking P, Smith R, Gilbert A, Balasingam S, Millington K, Batty L, Bossuyt S, Jeffries T, Gelder C, Characterisation of three recent influenza A and B viruses in human volunteers quarantine challenge studies. 2002: 1st European Influenza Conference.
47. Peltola V, Ziegler T, Ruuskanen O. Influenza A and B virus infections in children. Clin Infect Dis 2003; 36:299–305.
48. Serwint JR, Miller RM, Korsch BM. Influenza type A and B infections in hospitalized pediatric patients. Who should be immunized? Am J Dis Child 1991; 145:623–6.
49. Ansart S,Caumes E. Influenza and travelling. Med Mal Infect 2006; 36:190-5.
50. Hollingsworth TD, Ferguson CA, Anderson RM. Will travel restrictions control the international spread of pandemic influenza? Nat Med 2006; 12:497–9.
51. Hilleman MR. Realities and enigmas of human viral influenza: pathogenesis, epidemiology and control. Vaccine 2002; 20:3068–87.
52. Ruel N, Odelin MF, Jolly J, Momplot C, Diana MC, Bourlet T, Gonthier R, Aymard M, Pozzetto B. Outbreaks due to respiratory syncytial virus and influenzavirus A/H3N in institutionalized aged. Role of immunological status to influenza accine and possible implication of caregivers in the transmission. Presse Med. 2002; 31:349–55.
53. Block SL. Role of influenza vaccine for healthy children in the US. Paediatr Drugs 2004; 6:199–209.
54. Longini IM, Jr., Halloran ME, Nizam A, Yang Y. Containing Pandemic Influenza with Antiviral Agents. Am J Epidemiol 2004; 159:623–33.
55. Al-Asmary S, Al-Shehri AS, Abou-Zeid A, Abdel-Fattah M, Hifnawy T, El-Said T. Acute respiratory tract infections among Hajj medical mission personnel, Saudi Arabia. Int J Infect Dis 2006. Epub ahead of print.
56. Doyle A, Bonmarin I, Levy-Bruhl D, Strat YL, Desenclos JC. Influenza pandemic preparedness in France: modelling the impact of interventions. J Epidemiol Community Health 2006; 60:399–404.
57. Andrieu AG, Paute J, Glomot L, Jarlier V, Belmin J. Nosocomial influenza outbreak in a geriatrics department. Presse Med 2006; 35:1419–26.
58. Reichert TA. Preparing for the next influenza pandemic: lessons from multinational data. Pediatr Infect Dis J 2005; 24:S228–31.
59. Schwartz B, Gellin B. Vaccination strategies for an influenza pandemic. J Infect Dis 2005; 191:1207–9.
60. Longini IM, Jr., Nizam A, Xu S, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, Cummings DA, Halloran ME. Containing pandemic influenza at the source. Science 2005; 309:1083–7.
61. Kong WP, Hood C, Yang ZY, Wei CJ, Xu L, Garcia-Sastre A, Tumpey TM, Nabel GJ. Protective immunity to lethal challenge of the 1918 pandemic influenza virus by vaccination. Proc Natl Acad Sci U S A 2006; 103:15987–15991.
62. Johnson NP, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 «Spanish» influenza pandemic. Bull Hist Med 2002; 76:105–15.
63. Antonovics J, Hood ME, Baker CH. Molecular virology: was the 1918 flu avian in origin? Nature 2006; 440:E9.
64. Taubenberger JK,Morens DM. 1918 Influenza: the mother of all pandemics. Emerg Infect Dis 2006; 12:15–22.
65. Ammon CE. Spanish flu epidemic in 1918 in Geneva, Switzerland. Euro Surveillance 2002; 7:190–2.
66. 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.
67. 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. 2006; 241:193–204.
68. Houseworth J, Langmuir AD. Excess mortality from epidemic influenza, 1957–1966. Am J Epidemiol 1974; 100: 40–8.
69. Foy HM, Cooney MK, Taylor J, Allan I, Chuang TY, Blumhagen J, Fox JP. Antibody response to influenza A/New Jersey and A/Victoria virus vaccines in 1976 and subsequent antibody levels after influenza A epidemics, 1977–1979. J Infect Dis 1980; 142:139–44.
70. Horimoto T, Kawaoka Y. Influenza: lessons from past pandemics, warnings from current incidents. Nat Rev Microbiol 2005; 3:591–600.
71. 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.
72. Chappuis S, Paccaud MF, Wunderli W. Surveillance of influenza in Switzerland between 1987 and 1995. Schweiz Med Wochenschr 1996; 126:1135–42.
73. 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 1969–1999. Swiss med wkly 2006; 136:302–9.
74. Claas ECJ, Osterhaus ADME, van Beek R, de Jong JC, Rimmelzwaan GF, Senne DA, Krauss S, Shortridge KF, Webster RG. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. Lancet 1998; 351:472–7.
75. de Jong JC, Claas EC, Osterhaus AD. Influenza A (H5N1) in Hong Kong: Forerunner of a pandemic or just a scientifically interesting phenomenon and a useful exercise in pandemiology? Ned Tijdschr Geneesk 1998; 142:1252–6.
76. Lavanchy D. Le point de l'OMS: Numéro spécial sur la grippe A(H5N1) de Hong Kong EuroSurveillance 1998; 3.
77. Osterhaus ADME, de Jong JC, Rimmelzwaan GF, Claas EC. H5N1 influenza in Hong Kong: virus characterizations. Vaccine 2002; 20:S82–S3.
78. WHO. Evolution of H5N1 avian influenza viruses in Asia. Emerg Infect Dis 2005; 11:1515-21.
79. WHO. Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A/(H5N1). 2006. www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2006_10_16/en/index.html.

80. 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.
81. 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.
82. WHO. National Influenza Centres: Switzerland – Geneva Dr W. Wunderli, Hôpital Cantonal Universitaire de Genève www.who.int/csr/disease/influenza/centres/en/index.html.
83. Office Fédéral de la Santé Publique, Unité de direction Santé publique,transmissibles DM. Epidémiologie de la grippe en 2004/2005, composition du vaccin 2005/2006 et recommandations. Bulletin 2005; 41:738–41.
84. Egger M, Jennings S, Spuhler T, Zimmerman HP, Paccaud F, Somaini B. Sterblichkeit wahrend Grippeepidemien in der Schweiz 1969–1985. Schweiz Med Wschr 1989; 119:434–9.
85. Lui KJ, Kendal AP. Impact of influenza epidemics on mortality in the United States from October 1972 to May 1985. Am J Public Health 1987; 77:712–6.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. Hak E, Moons KG, Verheij TJ, Hoes AW. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. Arch Intern Med 2001; 161:1351–2.
91. Glueck R. Pre-clinical and clinical investigation of the safety of a novel adjuvant for intranasal immunization. Vaccine 2001; 20:S42–S4.
92. Call SA, Vollenweider MA, Hornung CA, Simel DL, McKinney WP. Does this patient have influenza? JAMA 2005; 293:987–97.
93. 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.
94. 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.
95. Greenberg SB. Viral respiratory infections in elderly patients and patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Med 2002; 112 Suppl 6A:28S–32S.
96. Harper S, Klimov A, Uyeki T, Fukuda K. Influenza. Clin Lab Med 2002; 22: 863–82.
97. Fowler RA, Lapinsky SE, Hallett D, Detsky AS, Sibbald WJ, Slutsky AS,Stewart TE. Critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. JAMA 2003; 290:367–73.
98. 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.
99. De Serres G, Toth E, M., Nard S, Grenier J-L, Roussel R, Tremblay M, Landry M, Robert Y, Rochette L, Skowronsky DM. Oculo-respiratory syndrome after influenza vaccination: trends over four seasons. Vaccine 2005; 23:3726–32.
100. Agyeman P, Duppenthaler A, Heininger U, Aebi C. Influenza-associated myositis in children. Infection 2004; 32:19–203.
101. Tsolia MN, Logotheti I, Papadopoulos NG, Mavrikou M, Spyridis NP, Drossatou P, Kafetzis D, Konstantopoulos A. Impact of influenza infection in healthy children examined as outpatients and their families. Vaccine 2006; 14:5970–6.
102. Khater F, Moorman JP. Complications of influenza. South Med J 2003; 96:740–3.
103. Yao D, Kuwajima M, Kido H. Pathologic mechanisms of influenza encephalitis with an abnormal expression of inflammatory cytokines and accumulation of mini-plasmin. J Med Invest 2003; 50:1–8.
104. Togashi T, Matsuzono Y, Narita M, Morishima T. Influenza-associated acute encephalopathy in Japanese children in 1994–2002. Virus Res 2004; 103: 75–8.
105. Nichol KL, Hauge M. Influenza vaccination of healthcare workers. 1997; 18:189–94.
106. 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.
107. Verweij M. Individual and collective considerations in public health: influenza vaccination in nursing homes. Bioethics 2001; 15:536–46.
108. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. Lancet 2003; 362:1733–45.
109. Plotkin SA. Vaccines: past, present and future. Nat Med 2005; 11:S5–S11.
110. 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.
111. WHO. Influenza Vaccines. Weekly Epidem Rec 2002; 77:229–40.
112. WHO. Recommended composition of influenza vaccines for use in the 2005/2006 season (northern hemisphere winter). Weekly Epidem Rec 2005; 8:65–76.
113. 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.
114. Cusi MG. Applications of influenza virosomes as a delivery system. Hum Vaccin 2006; 2:1–7.
115. Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, Cho I, Reisinger K, Block SL, Wittes J, Iacuzio D, Piedra P, Treanor J, King J, Kotloff K, Bernstein DI, Hayden FG, Zangwill K, Yan L, Wolff M. 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.
116. 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.
117. 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.
118. Zangwill KM. Cold-adapted, live attenuated intranasal influenza virus vaccine. Pediatr Infect Dis J 2003; 22: 273–4.

119. Ali T, Scott N, Kallas W, Halliwell ME, Savino C, Rosenberg E, Ferraro M, Hohmann E. Detection of influenza antigen with rapid antibody-based tests after intranasal influenza vaccination (FluMist). Clin Infect Dis 2004; 38:760-2.
120. Gaglani MJ, Piedra PA, Herschler GB, Griffith ME, Kozinetz CA, Riggs MW, Fewlass C, Halloran ME, Longini IM, Jr., Glezen WP. Direct and total effectiveness of the intranasal, live-attenuated, trivalent cold-adapted influenza virus vaccine against the 2000–2001 influenza A(H1N1) and B epidemic in healthy children. Arch Pediatr Adolesc Med 2004; 158:65–73.
121. McCarthy MW, Kockler DR. Trivalent intranasal influenza vaccine, live. Ann Pharmacother 2004; 38:2086–93.
122. 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.
123. Muhamed G, Greenbaum E, Zakay-Rones Z. Neuraminidase antibody response to inactivated influenza virus vaccine following intranasal and intramuscular vaccination. Isr Med Assoc J 2006; 8:155–8.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. Glenn GM, Kenney RT. Mass vaccination: solutions in the skin. Curr Top Microbiol Immunol 2006; 304:247–68.
128. 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.
129. Lambert PH, Liu M, Siegrist CA. Can successful vaccines teach us how to induce efficient protective immune responses? Nat Med 2005; 11:S54–S62.
130. 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.
131. Jefferson T, Smith S, Demicheli V, Harnden A, Rivetti A. Safety of influenza vaccines in children. Lancet 2005; 366:803–4.
132. Jefferson T, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Rivetti D. Amantadine and rimantadine for influenza A in adults. Cochrane Database Syst Rev 2006: CD001169.
133. 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.
134. Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A, Rudin M, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. Lancet 2005; 366: 1165–74.
135. 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.
136. Mishin VP, Nedyalkova MS, Hayden FG, Gubareva LV. Protection afforded by intranasal immunization with the neuraminidase-lacking mutant of influenza A virus in a ferret model. Vaccine 2005; 23:2922–7.
137. 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.
138. 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.
139. Negri E, Colombo C, Giordano L, Groth N, Apolone G, La Vecchia C. Influenza vaccine in healthy children: a meta-analysis. Vaccine 2005; 23: 2851–61.
140. 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.
141. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D, Deeks J. Prevention and early treatment of influenza in healthy adults. Vaccine 2000; 18:957–1030.
142. Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ, Jefferson TO. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. Cochrane Database Syst Rev 2004:CD001269.
143. 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.
144. 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.
145. 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.
146. 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.
147. 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.
148. 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.
149. Joseph C,Goddard N. Influenza vaccine uptake in the elderly: results from a rapid assessment of the effectiveness of new government policy in England for the winters 2000/2001 and 2001/2002. Vaccine 2003; 21: 1137–48.
150. 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.
151. 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.
152. van der Wouden JC, Bueving HJ, Poole P. Preventing influenza: an overview of systematic reviews. Respir Med 2005; 99:1341–9.
153. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2006:CD002733.
154. 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.
155. 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.

156. de Bruijn IA, Nauta J, Cramer WCM, Gerez L, Palache AM. Clinical experience with inactivated, virosomal influenza vaccine. Vaccine 2005; 23:S39–S49.
157. Lau JT, Yang X, Tsui HY, Kim JH. Prevalence of influenza vaccination and associated factors among community-dwelling Hong Kong residents of age 65 or above. Vaccine 2006; 24: 5526-34.
158. Manzoli L, Schioppa F, Boccia A, Villari P. The efficacy of influenza vaccine for healthy childres: a meta-analysis evaluating potential sources of variation in efficacy estimates including study quality. Ped Infect Dis J 2007; in press.
159. 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.
160. ACIP. Prevention and control of influenza. MMWR 2006; 55:1–42.
161. 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.
162. Allsup S, Gosney M, Haycox A, Fear S, Johnstone F. Side effects of influenza vaccination in healthy older people: a randomised single-blind placebo-controlled trial. Gerontology 2001; 47: 311–4.
163. Zeiger RS. Current issues with influenza vaccination in egg allergy. J Allergy Clin Immunol 2002; 110:834–40.
164. 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.
165. Kursteiner O, Moser C, Lazar H, Durrer P. Inflexal[R] V – The influenza vaccine with the lowest ovalbumin content. Vaccine 2006; 24:6632–5.
166. Borchers AT, Keen CL, Shoenfeld Y, Silva Jr J, Gershwin ME. Vaccines, viruses, and voodoo. J Investig Allergol Clin Immunol 2002; 12:155–68.
167. 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.
168. 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.
169. 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.
170. Hurwitz ES, Schonberger LB, Nelson DB. Guillain-Barr, syndrome and the 1978-1979 influenza vaccine. N Engl J Med 1981; 304:1557–61.
171. Kaplan JE, Katona P, Hurwitz ES. Guillain-Barr, syndrome in the United States, 1979-1980 and 1980-1981. Lack of an association with influenza vacciantion. J Am Med Assoc 1982; 248:698–700.
172. Hughes RA, Charlton J, Latinovic R, Gulliford MC. No association between immunization and Guillain-Barre syndrome in the United Kingdom, 1992 to 2000. Arch Intern Med 2006; 166: 1301–4.
173. Bueving HJ, van der Wouden JC. Influenza vaccination in healthy children. Vaccine 2006; 24:4901.
174. 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.
175. Daley MF, Crane LA, Chandramouli V, Beaty BL, Barrow J, Allred N, Berman S, Kempe A. Influenza among healthy young children: changes in parental attitudes and predictors of immunization during the 2003 to 2004 influenza season. Pediatrics 2006; 117:e268–77.
176. Edwards KM, Griffin MR. Influenza vaccination of children: can it be accomplished? J Infect Dis 2006; 194: 1027–9.
177. Greene GR, Lowe A, D'Agostino D. Influenza vaccine for school-aged children. Pediatrics 2006; 118:840–1.
178. Heikkinen T. Influenza in children. Acta Paediatr 2006; 95:778–84.
179. 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.
180. Principi N, Esposito S. Influenza vaccination in healthy children. Vaccine 2007; 25:401.
181. Trollfors B. General vaccination of children against influenza? Acta Paediatr 2006; 95:774–7.
182. Neuzil KM,E dwards KM. Influenza vaccines in children. Semin Pediatr Infect Dis 2002; 13:174–81.
183. Neuzil KM. Influenza vaccine for children. Clin Infect Dis 2004; 38:689–91.
184. Glezen WP. Influenza and hospitalizations in children. N Engl J Med 2000; 342:1752–3.
185. 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.
186. 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.
187. Committee on Infectious Diseases. Reduction of the Influenza Burden in Children. Pediatrics 2002; 110:1246–52.
188. 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.
189. 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.
190. 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.
191. 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.
192. 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.
193. 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-naive 5-8-year-old children. J Infect Dis 2006; 194: 1032–9.
194. Beyer WEP. Routine influenza vaccination for healthy children – old concept, new technologies. Arch Dis Child 2000; 83:461–2.
195. 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.
196. 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.
197. Cox S, Posner SF, McPheeters M, Jamieson DJ, Kourtis AP, Meikle S. Hospitalizations with respiratory illness among pregnant women during in-

fluenza season. Obstet Gynecol 2006; 107:1315–22.
198. Freeman DW, Barno A. Deaths from asian influenza associated with pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1959; 78:1172–5.
199. Widelock D, Csizmas L, Klein S. Influenza, pregnancy and fetal outcome. Public Health Rep 1963; 78:1–11.
200. Steininger C, Holzmann H, Zwiauer KF, Popow-Kraupp T. Influenza A virus infection and cardiac arrhythmia during the neonatal period. Scand J Infect Dis 2002; 34:782–4.
201. Heininger U, Büchler M, Schaad U, Vaccination des pédiatres contre la grippe: position des intéressés. Résultats d'une enquête réalisée dans un hôpital pédiatrique universitaire suisse, in Bull BAG/OFSP. 2003. p. 816–8.
202. Baltimore RS, Jenson HB. New recommendations for influenza vaccination for children and pregnant women. Curr Opin Pediatr 2003; 15:74–6.
203. 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.
204. Englund JA. Maternal immunization with inactivated influenza vaccine: rationale and experience. Vaccine 2003; 21:3460–4.
205. 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.
206. Couch RB. Influenza, influenza virus vaccine, and human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis 1999; 28:548–51.
207. Rose DN, Schechter CB, Sacks HS. Influenza and pneumococcal vaccination of HIV-infected patients: a policy analysis. Am J Med 1993; 94:161–8.
208. 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.
209. Math G. Influenza and its vaccination in HIV-AIDS patients. Biomed & Pharmacother 2000; 54:175–7.
210. Amendola A, Boschini A, Colzani D, Anselmi G, Oltolina A, Zucconi R, Begnini M, Besana S, Tanzi E, Zanetti AR. Influenza vaccination of HIV-1-positive and HIV-1-negative former intravenous drug users. J Med Virol 2001; 65:644–8.
211. 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.
212. 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.
213. Malaspina A, Moir S, Orsega SM, Vasquez J, Miller NJ, Donoghue ET, Kottilil 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.
214. Ranieri R, Veronelli A, Santambrogio C, Pontiroli AE. Impact of influenza vaccine on response to vaccination with pneumococcal vaccine in HIV patients. AIDS Res Hum Retroviruses 2005; 21:407–9.
215. Tasker SA, O'Brien WA, Treanor JJ, Weiss PJ, Olson PE, Kaplan AH, Wallace MR. Effects of influenza vaccination in HIV-infected adults: a double-blind, placebo-controlled trial. Vaccine 1998; 16:1039–42.
216. Rousseau MC, Moreau J,Delmont J. Vaccination and HIV: a review of the literature. Vaccine 1999; 18:825–31.
217. 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.
218. 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.
219. Yamane N, Uemura H. Serological examination of IgE- and IgG-specific antibodies to egg protein during influenza virus immunization. Epidem Infect 1988; 100:291–9.
220. 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.
221. Patel MS, Davis MM. Could a federal program to promote influenza vaccination among elders be cost-effective? Prev Med 2006; 42:240–6.
222. 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.
223. Carrat F, Sahler C, Rogez S, Leruez-Ville M, Freymuth F, Le Gales C, Bungener M, Housset B, Nicolas M, Rouzioux C. Influenza burden of illness: estimates from a national prospective survey of household contacts in France. Arch Intern Med 2002; 162: 1842–8.
224. Szucs TD. Influenza. The role of burden-of-illness research. Pharmacoeconomics. 1999; 16:27–32.
225. Andre FE. Vaccinology: past achievements, present roadblocks and future promises. Vaccine 2003; 21:593–5.
226. 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.
227. Muller D, Nguyen-Van-Tam JS, Szucs TD. Influenza vaccination coverage rates in the UK: A comparison of two monitoring methods during the 2002–2003 and 2003–2004 seasons. Public Health 2006; 120:1074–80.
228. 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.
229. 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.
230. 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.
231. 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.
232. Fischer WB, Pitkeathly M, Sansom MS. Amantadine blocks channel activity of the transmembrane segment of the NB protein from influenza B. Eur Biophys J 2001; 30:416–20.
233. Bardsley-Elliot A, Noble S. Oseltamivir. Drugs 1999; 58:851–60.
234. 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.
235. 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.
236. 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.
237. Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. 2007, Basel: Documed AG.