

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG) zur Influenza-Impfung bei Reisen

erstellt von

DTG – Ausschuss Reisemedizin

September 2005

Einleitung

Die Influenza („echte Grippe“) ist weltweit eine häufige Ursache akuter Atemwegserkrankungen. Impfstoffe gegen die Grippe stehen zur Verfügung. Da die Morbidität und in manchen Bevölkerungsgruppen auch die Mortalität beträchtlich ist, gibt es in Deutschland und in den meisten anderen Industrieländern nationale Impfeempfehlungen. Vor dem Hintergrund zunehmender Reiseaktivität und auch bei gehäuften menschlichen Erkrankungen mit so genannten Vogelgrippeviren stellt sich die Frage, ob die deutschen Impfeempfehlungen erweitert werden sollten.

1. Influenza-Impfung allgemein

1.1. Influenza-Viren

Influenzaviren sind behüllte Einzelstrang-RNA-Viren aus der Familie der Orthomyxoviren. Es gibt drei Arten dieses Virus:

- **Influenza A-Viren** zeichnen sich besonders durch große Unterschiede in ihren antigenen Eigenschaften aus, die auf einer hohen Mutationsfrequenz (Antigendrift) und Neugruppierungen (Antigenshift) beruhen. Diese Untertypen befallen üblicherweise nur bestimmte Wirte. Das primäre Reservoir aller Influenza A-Viren ist Wassergeflügel.
- **Influenza B-Viren** befallen nur Menschen.

- **Influenza C-Viren** befallen Mensch und Schwein.

Diese Unterteilung in A-C beruht auf unterschiedlichen Core-Proteinen. Die Influenza A-Viren differenziert man nach ihren Oberflächenantigenen: dem Hämagglutinin (H) und der Neuraminidase (N). Es sind 16 H-Untertypen und 9 N-Untertypen bekannt. Entsprechend der Zusammensetzung dieser Oberflächenantigene werden Influenza A-Viren in Subtypen HxNx unterteilt. Für menschliche Erkrankungen sind Subtypen mit den Hämagglutininen H1 bis H3 verantwortlich. Die Vogelgrippe („Geflügelpest“) wird von den Subtypen H5, H7 und H9 hervorgerufen. Influenza B und C Viren werden nicht subtypisiert.

1.2. Epidemiologie

Die Influenza-Virustypen A, B und C sind weltweit verbreitet und häufige Ursachen akuter Atemwegserkrankungen, wobei im Wesentlichen der Typ A für große Epidemien und Pandemien verantwortlich ist. Typ C spielt nur eine untergeordnete Rolle. Wegen der regelmäßigen Veränderungen der Oberflächenantigene hinterlässt die Infektion mit einem Influenzavirus keine volle Immunität gegen andere Varianten des Virus. Folglich kommt es jedes Jahr zu neuen Grippeepidemien. Die verfügbaren Impfstoffe müssen deshalb jedes Jahr dem zirkulierenden Virustyp angepasst werden.

Die jährlichen Grippewellen treten in gemäßigten Zonen überwiegend in den Wintermonaten auf (November bis März auf der Nordhalbkugel, April bis September auf der Südhalbkugel). In den Tropen kann es zu jeder Zeit zu einem Ausbruch kommen. Neue Influenza A Subtypen haben im letzten Jahrhundert zu verheerenden globalen Pandemien geführt. Am schlimmsten war die Pandemie mit der sog. „Spanischen Grippe“, der 1918 weltweit geschätzte 20-40 Millionen Menschen zum Opfer fielen. Weitere Pandemien gab es 1957 und 1968.

Hauptüberträger der Erkrankung sind Kinder und die höchste Infektionsrate findet sich bei den 5- bis 9-jährigen. Die meisten schweren Verläufe und die höchste Mortalität betreffen zur Zeit überwiegend ältere Menschen und Personen aus

bestimmten Risikogruppen. Zu diesen gehören Menschen mit chronischen Grunderkrankungen, Schwangere und Menschen mit hohem Expositionsrisiko. Auch Kinder unter 6 Monaten zeigen eine hohe Mortalität. In den USA beträgt die Influenza-assoziierte Mortalität in der Gruppe der 0- bis 49-jährigen 0,4/100.000, bei den 50- bis 64-jährigen 7,5/100.000 und bei den über 65-jährigen 98,3/100.000 (Harper et al. 2005). Aus Entwicklungsländern liegen kaum epidemiologische Daten vor. Im Jahr 2002 betrug die Letalität bei einer Influenzaepidemie in Madagaskar 3% und im selben Jahr verstarben 3,5% aller Grippe-infizierten Kinder unter 5 Jahre bei einer Epidemie in der Demokratischen Republik Kongo (WHO 2005).

In Deutschland führen Influenzainfektionen jährlich zu 2-3 Millionen Arztbesuchen und zu 5.000-15.000 Todesfällen. Die weltweite Anzahl an Todesfällen wird auf bis zu 500.000 geschätzt. Die durchschnittlichen Kosten, die eine Influenzainfektion in Deutschland verursacht, liegen bei 600,- € pro Fall. Die jährlichen Gesamtkosten einer Grippeepidemie liegen nach deutschen, französischen und amerikanischen Schätzungen zwischen 1 und 6 Millionen US-\$ (WHO 2005).

1.3. Impfstoffe

In Deutschland sind trivalente, inaktivierte, z.T. adjuvierte Injektionsimpfstoffe mehrerer Hersteller auf dem Markt. Die Impfstoffe der Saison 2005/2006 enthalten Influenza A-Viren vom Typ H1N1 und H3N2 und einen Typ B. In anderen Ländern ist ein Impfstoff mit attenuierten Lebendviren erhältlich, der nasal appliziert wird. Die Effektivität des Impfstoffs hängt stark davon ab, ob die verwendeten Viren dem in der Saison zirkulierenden Virus ähneln.

Nach Metaanalysen zeigen gesunde Erwachsene hohe Serokonversionsraten nach Impfung (Bandolier 2000, Demicheli 2004). Die Effektivität in Hinblick auf Vermeidung serologisch bestätigter Influenza-Fälle liegt bei 70%. In der Gesamtbevölkerung sinkt die Anzahl klinischer Fälle um 6% (absolute Risikoreduktion). Die Menge eingesparter Fehltage am Arbeitsplatz beträgt 0,16 Tage. Diese Studien wurden mit nicht-adjuvierten Impfstoffen durchgeführt, ob diese klinisch wirksamer sind, ist zur Zeit nicht bekannt.

In der Risikogruppe der über 65-jährigen kann die Impfung die Anzahl der klinischen Influenza-Fälle um 50-90% reduzieren (Gross 1995), vorausgesetzt, die Impfviren ähneln dem Wildtyp und die Menschen sind gesund. Die Effektivität sinkt deutlich (auf unter 40%) mit steigendem Alter der Menschen, bei Komorbidität oder wenn die Impfviren dem Wildtyp nur wenig ähneln. Allerdings vermag die Impfung bei den Älteren klinische Verläufe so weit abzumildern, dass die Anzahl Influenza-bedingter Komplikationen und Krankenhausbehandlungen deutlich sinkt, vor allem bei Bewohnern von Pflegeheimen. Bei Kindern ist die Effektivität geringer, die Angaben schwanken zwischen 7% und 66%, die Serokonversionsraten sind allerdings deutlich höher. Die Anzahl von Influenza-bedingter Otitis media, einer häufigen Komplikation bei Kindern, sinkt nicht (Harper et al. 2005).

Die Kosten pro Impfung betragen zwischen 15 und 20€, je nach Hersteller. Studien bezüglich der Kosteneffektivität einer jährlichen Impfung deuten auf erhebliche Kostenersparnis in der Gruppe der Älteren und der chronisch Kranken. Bei jüngeren Menschen ist die Kostenersparnis gering, sie liegt in nach einer Untersuchung, die auch Fehltage am Arbeitsplatz einbezieht, bei 13 US-\$.

Die Impfung ist gut verträglich. Häufig geklagt werden leichte Lokalreaktionen (10-65%). Im Vergleich zu Placebo klagen Geimpfte etwas häufiger über Gliederschmerzen. Bei Kleinkindern kann eine fieberhafte Impfreaktion beobachtet werden.

1.4. Nationale Empfehlungen

In Deutschland sehen die aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) vor:

- alle Personen über 60 Jahre zu impfen
- alle Personen mit chronischen Erkrankungen unabhängig vom Lebensalter zu impfen
- Personen mit erhöhtem Infektionsrisiko aufgrund erhöhter Exposition zu impfen

- zu impfen, wenn eine Epidemie droht oder nach Antigen shift bzw. –drift zu erwarten ist und der Impfstoff die neue Variante enthält

Gesunden Erwachsenen und Kindern wird in Deutschland keine Impfung empfohlen. Die WHO (2005) und die USA (Harper et al. 2005) empfehlen die Grippeimpfung auch für Kinder im Alter zwischen 7 und 23 Monaten.

Außerdem empfehlen die USA seit Neuestem eine Impfung auch für Personen ab dem 50. Lebensjahr. Ursprünglich sah die nationale Empfehlung eine Impfung ab dem 65. Lebensjahr vor. Allerdings haben ab dem 50. Lebensjahr bereits 34% aller Amerikaner Grunderkrankungen, die an sich eine Indikation zur Grippeimpfung darstellen. Da individuelle Impfindikationen zu weniger Impfungen führen als generelle Empfehlungen, hat man sich zu diesem Schritt entschlossen. In den USA wird des Weiteren empfohlen, Schwangere zu impfen, da vor allem in der Spätschwangerschaft die Mortalität erhöht ist. Explizit empfohlen wird ebenfalls die Impfung von HIV-Patienten, allerdings nur, wenn die Zahl der CD4+ Zellen über 100 und die Viruslast unter 30.000 Kopien/ml liegt. Ist der Immunstatus schlechter, werden keine ausreichenden Antikörpertiter erreicht.

2. Influenza-Impfung für Reisende

2.1. Epidemiologie

In gemäßigten Zonen tritt die Influenza in der kalten Jahreszeit auf, d.h. auf der nördlichen Hemisphäre meist von November bis April, in Australien, Neuseeland, Südafrika und südlichen Teilen Südamerikas von April bis Oktober. In den Tropen zirkuliert das Influenza-Virus auf niedrigem Niveau das ganze Jahr über (Hampson 1999).

Seit langem ist bekannt, dass das Risiko, sich mit Influenza zu infizieren, unter bestimmten Umständen erhöht ist. So stellen Gruppenreisen, z.B. auf Kreuzfahrtschiffen (Miller et al. 1998, Miller et al. 2000, Brotherton et al. 2003) ein

erhöhtes Infektionsrisiko dar. Auch auf Flug- oder Bahnreisen ist das Infektionsrisiko höher (Moser et al. 1979, Hogbin et al. 1985, Marsden et al. 2003, Uyeki et al. 2003).

Mutsch et al. (2005) haben in einer Studie über die Jahre 1998 bis 2000 ermitteln können, dass das Risiko, als gesunder Erwachsener an einer Influenza zu erkranken, auf Reisen generell erhöht ist. Ihre Studie umfasste 1.450 Reisende zwischen 12 und 83 Jahren. Davon wurde bei insgesamt 40 Reisenden (2,8%) eine Serokonversion nachgewiesen, diese wurden als wahrscheinliche Infektion gewertet. Bei 1,2% (n=18) fand sich ein um den Faktor 4 erhöhter Titer nach Rückkehr, diese wurden als sichere Infektion bewertet. Von diesen 40 Personen waren 27 auf der Reise fieberhaft erkrankt, 16 davon hatten ärztliche Hilfe in Anspruch genommen. 13 Serokonverter (davon 5 ebenfalls mit 4-fachem Titeranstieg) zeigten keinerlei Symptome. Ernste Komplikationen traten bei niemanden auf, allerdings mussten 3 Personen ihre Reisepläne ändern. Mutsch et al. errechnen daraus einen Influenzafall pro 100 Personen pro Monat. Sie empfehlen daher eine generelle Impfung aller Reisenden. In dieser Studie sind allerdings die 3 Fälle, die ihren Reiseplan wegen einer Influenzaerkrankung ändern mussten, nicht weiter im Detail beschrieben. Es könnten also minimale Einschränkungen vorliegen. Des Weiteren sind in dieser Studie die Zeitabstände zwischen Heimkehr und Blutabnahme zur Titerbestimmung nach der Reise z.T. sehr lang, so dass eine Infektion nach der Heimkehr nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Auch ist nicht sicher auszuschließen, dass die febrilen Episoden der Teilnehmer auf ihren Reisen durch andere Krankheiten ausgelöst wurden oder dass die Serokonversion, wie bei 40% der positiv getesteten Rückkehrer, nach klinisch inapparenter Infektion erfolgte.

2.2. Wirksamkeit der Impfung weltweit

Auf den beiden Hemisphären können unterschiedliche Influenzatyphen zirkulieren, so dass der in der heimatlichen Hemisphäre verfügbare Impfstoff dem auf der anderen Erdhälfte zirkulierenden Virus nicht entspricht, dadurch kann die Effektivität vermindert sein. Üblicherweise macht die WHO auf Grund von Surveillance-Daten zweimal jährlich Vorschläge für die Zusammensetzung der Impfstoffe – im Februar für den nächsten Winter auf der nördlichen Hemisphäre, im September für die

kommende Saison auf der südlichen Hemisphäre. Mit der gegenwärtigen Technik der Impfstoffherstellung werden bis zu 6 Monate benötigt um die Vakzine zu produzieren.

2.3. Vogelgrippe

Bestimmte Subtypen des Influenza A Virus verursachen die sogenannte Vogelgrippe („Geflügelpest“), die seit über hundert Jahren bekannt ist und für Geflügel meist tödlich verläuft. Bis vor wenigen Jahren führten diese Erreger bei Menschen, die direkten Kontakt zu infiziertem Geflügel hatten, höchstens zu leichten Bindehautentzündungen. 1997 kam es erstmals zu grippeähnlichen Verläufen bei Menschen in Hongkong und damals sind erstmals Menschen an der Vogelgrippe gestorben, der Subtyp des verantwortlichen Virus war H5N1. Seitdem hat es immer wieder menschliche Erkrankungen mit Vogelgrippeviren gegeben, überwiegend mit o.g. Subtyp. Die Geflügelpest (H5N1) hat sich seit Anfang 2004 in Asien massiv ausgebreitet. Aktuell sind in verschiedenen Ländern Südostasiens Millionen von Hausgeflügel an aviärer Influenza A/H5(N1) verendet und über 120 Menschen sind erkrankt, die Letalität liegt bei 50%. Mit Zugvögeln ist das Virus im August 2005 nach Sibirien und Kasachstan gekommen, wo allerdings noch keine menschlichen Erkrankungen aufgetreten sind. Man muss damit rechnen, dass infizierte Wildvögel nach Europa ziehen oder dass das Virus Geflügel eingeschleppt wird, dass die aviäre Influenza also auch in Deutschland auftreten wird.

Alle menschlichen Erkrankungen wurden durch direkten Kontakt mit infiziertem Geflügel, rohem Geflügelfleisch oder Geflügelkot erworben. Nur in Einzelfällen wurde eine wahrscheinliche Übertragung des Virus von Mensch zu Mensch beschrieben. Das Virus könnte aber durch ständige Änderung seines Erbgutes oder – schlagartig – durch ein Reassortment zwischen H5N1 und einem menschlichen Grippevirus bei einer Doppelinfektion eines Menschen die Fähigkeit erlangen, effektiver bisher Menschen zu infizieren und vor allem effizient von Mensch zu Mensch übertragen zu werden.

Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Reisender mit Hühnern, anderem Geflügel oder deren Blut und Exkrementen direkt in Berührung kommt und sich dabei infiziert, ist

sehr gering. Dass er in diesem unwahrscheinlichen Fall gleichzeitig mit humanem Influenzavirus infiziert ist, ist ebenfalls gering. In Asien leben 3,8 Milliarden Menschen. Die Zahl deutscher Urlauber in gefährdete Gebiete kann nur geschätzt werden. Die Zahl deutscher Fernreisender betrug 2004 abzüglich Reisender in die USA, Kanada, Mittelamerika und der Karibik für die verbleibenden Ziele 1,7 Millionen, davon sind Reisende nach Südamerika, Afrika, Australien und Mittelasien abzuziehen, um die verbleibende Anzahl der Reisenden nach Südostasien zu schätzen (Deutscher Reisebüro und Reiseveranstalterverband 2005). So präsent die Gefahr eines Reassortment auch ist, wird sie mit hoher Wahrscheinlichkeit in einem Einheimischen oder möglicherweise in einem Schwein stattfinden, aber nicht in einem Touristen.

Die verfügbaren Impfstoffe gegen humane Grippe schützen nicht vor einer Infektion mit H5N1. Teilweise wird jedoch die Meinung vertreten (Z.B. WHO), dass durch eine Impfung von besonders gefährdeten Reisenden die Gefahr einer Simultaninfektion und damit ein mögliches Reassortment verringert werden könnte – auch wenn dieses sehr unwahrscheinlich ist.

Aber man kann überlegen, durch eine Impfung von Reisenden (solange die Vogelgrippe in Deutschland nicht aufgetreten ist) die Gefahr einer Simultaninfektion und damit einem möglichen Reassortment zu verringern.

2.4. Nationale Empfehlungen

Das Thema Influenzaimpfung für Reisende findet in den Empfehlungen der europäischen Länder keine Beachtung. Nur Kanada, die USA und Australien haben Empfehlungen:

Kanada:

Die Public Health Agency of Canada hat am 15. März 2005 Empfehlungen speziell zur Influenza-Impfung bei Reisenden herausgegeben (Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel 2005). Die Impfung wird allen Reisenden empfohlen, die in ein Gebiet mit gesicherter oder erwarteter Influenzaaktivität reisen - also die

Hemisphären zur jeweiligen Winterzeit (A I). Es soll damit auch der Import von Influenza-Fällen nach Kanada verhindert werden. Wenn damit gerechnet werden muss, dass der Virusstamm am Zielort nicht im vorhandenen Impfstoff enthalten ist, sollte geprüft werden, ob eine Impfung sicher am Zielort durchgeführt werden kann (B II). Eine Wiederimpfung von Reisenden, die vor dem Winter geimpft wurden, zwischen dem folgenden April und Oktober wird nicht angeraten, da keine Daten zur Effektivität vorliegen (C III). Bei Reisen in Gebiete mit Vogelgrippe sollte geimpft werden um das Risiko einer Quarantänisierung bei symptomatischer Influenza zu vermindern (C III). Passagiere von Kreuzschiffen sollten zusätzlich Amantadin oder Oseltamivir mitführen zur Post-Expositionsprophylaxe bei Influenza-Ausbrüchen an Bord (B III).

USA:

In den aktuellen Empfehlungen des Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) vom 13. Juli 2005 (Harper et al. 2005) wird eine Impfung empfohlen für Personen, die ein hohes Risiko für Influenza-Komplikationen haben, bei Reisen in die Tropen, ganzjährig bei Reisen mit organisierten Touristengruppen und bei Reisen auf die südliche Hemisphäre zwischen April und September. Ein hohes Risiko für Influenza-Komplikationen liegt vor bei: Alter > 65 Jahre; chronische pulmonale oder kardiovaskuläre Erkrankungen incl. Asthma (Hypertonus ist kein Risikofaktor); Patienten, die im vorausgegangenen Jahr regelmäßige Untersuchungen oder stationäre Behandlungen benötigten wegen chronischer Stoffwechselerkrankungen (incl. Diabetes mellitus), Niereninsuffizienz, Hämoglobinopathien oder Immunsuppression; Patienten mit Krankheiten, die zu respiratorischen Problemen führen können (Rückenmarksverletzungen, Krampfanfälle, andere neuromuskuläre Krankheiten); Kinder bis 18 Jahre unter Aspirin-Therapie (wegen der Gefahr eines Reye-Syndroms nach Influenza).

Australien:

Der National Health and Medical Research Council empfiehlt eine Impfung für Reisende auf die Nordhalbkugel von Oktober bis März (Freedman et al. 2005).

3. Fazit

Es ergeben sich folgende grundsätzliche Aussagen:

- Es liegen nicht genügend Daten vor, die eine generelle Impfpflicht für alle Reisenden rechtfertigen würden, auch wenn in einer neueren Studie in gering erhöhtes Influenza-Risiko für Reisende gefunden wurde.
- Eine Influenza-Impfung ist aber indiziert für Reisende mit erhöhter Exposition oder mit erhöhter Gefährdung durch eine Influenza, also mit bestimmten Grundkrankheiten.
- Eine Impfung aller Reisenden in Gebiete mit Vogelgrippe erscheint nicht indiziert, da bei normalen Reisen das Ansteckungsrisiko gering ist und da ein Reassortment zwischen aviären und humanen Influenzaviren bei Reisenden im Gegensatz zur autochthonen Bevölkerung äußerst unwahrscheinlich ist. Reisende mit erhöhtem Infektionsrisiko für eine Vogelgrippe können geimpft werden.

Daraus ergeben sich folgende Empfehlungen:

Reisende mit einem erhöhten Expositionsrisiko für Influenza oder mit erhöhtem Komplikationsrisiko bei Auftreten einer Influenza sollten geimpft werden:

- **bei Reisen auf der nördlichen Hemisphäre zwischen Oktober und April**
- **bei Reisen auf der südlichen Hemisphäre zwischen April und Oktober**
- **bei Reisen in die Tropen oder Subtropen (zwischen den Wendekreisen) ganzjährig**

Ein erhöhtes Expositionsrisiko haben (u.a.):

- **Passagiere auf Kreuzschiffen**
- **Reisende auf längeren Bus- oder Bahnfahrten (>24 Stunden)**
- **Reisen mit organisierten Touristengruppen**
- **Mekka-Pilger**

Ein erhöhtes Komplikationsrisiko bei Auftreten einer Influenza haben:

- **Reisende älter als 60 Jahre**

- **Reisende mit chronischen pulmonalen oder kardiovaskulären Grundkrankheiten (incl. Asthma), ein Hypertonus ist kein Risikofaktor**
- **Reisende mit chronischen, behandlungsbedürftigen Stoffwechselkrankheiten (incl. Diabetes mellitus)**
- **Reisende mit neuromuskulären Erkrankungen**
- **Schwangere**
- **Kinder zwischen 6 Monate und 2 Jahren**

Bei Reisen in Gebiete mit Vogelgrippe kann eine Impfung erwogen werden, wenn ein erhöhtes Ansteckungsrisiko vorliegt:

- **Personen, die voraussichtlich mit Geflügel bzw. Geflügelfarmen Kontakt haben werden**
- **Medizinisches Personal, das möglicherweise Patienten mit Vogelgrippe betreuen wird**

Literatur

Brotherton JM et al.: A large outbreak of influenza A and B on a cruise ship causing widespread morbidity. *Epidemiol Infect* 2003; 130:263-71

Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT); National Advisory Committee on Immunization (NACI): Statement on travel, influenza, and prevention. *Can Commun Dis Rep.* 2005 Mar 15;31(ACS-2):1-8

Demicheli V et al: Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *The Cochrane Database of Systemic Reviews*, 2004; art. no.: CD001269.pub2

Deutscher Reisebüro und Reiseveranstalterverband: Fakten und Zahlen zum deutschen Reisemarkt. ITB Sonderausgabe, März 2005

Freedman DO et al.: Influenza: Changing approaches to prevention and treatment in travelers. *J Travel Med* 2005; 12: 36-44

Gross PA et al.: The efficacy of influenza vaccines in elderly people: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Int Med* 1995, 123:518-527

Hampson AW: Epidemiological data on influenza in Asian countries. *Vaccine* 1999, 17 (Suppl. 1): S19-S23

Harper SA et al.: Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2005 Jul 29;54(RR-8):1-40

Hogbin V: Railways, disease and health in South Africa. *Soc Sci Med* 1985; 20:933-938

Marsden AG. Influenza outbreak related to air travel *Med J Aust* 2003; 179:172-173

Miller J et al. Influenza A outbreak on a cruise ship. *Can Comm Dis Rep* 1998; 9-11

Miller JM et al. Cruise Ships: high-risk passengers and the global spread of new influenza viruses. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 433-38

Moser MR et al. An outbreak of influenza aboard a commercial airliner. *Am J Epidemiol* 1979; 110:1-6

Mutsch M., Steffen R. et al: Influenza virus infection in travelers to tropical and subtropical countries. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1282-7

Uyeki TM et al. Large summertime influenza A outbreak among tourists in Alaska and Yukon Territory. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1095-1102

WHO: WHO position paper: Influenza vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 2005, 33:279-287