

AGI
ARBEITSGEMEINSCHAFT
INFLUENZA

Abschlussbericht der Influenzasaison
2001/02

Den Abschlussbericht der AGI zur Saison 2001/02 können Sie, solange der Vorrat reicht, bestellen bei:

Deutsches Grünes Kreuz
Sektion AGI
Schuhmarkt 4
35037 Marburg

Impressum

Herausgeber: Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI)

Autoren: PD Dr. Michael Kramer
Dr. Udo Buchholz
PD Dr. Walter Haas
Dr. Dr. Rolf Heckler
Dr. Brunhilde Schweiger
Dr. Helmut Uphoff

Grafik und Layout: medialog Marburg

Gestaltung: Petra Hupperten

Druck: Druckerei: Kempkes, Gladenbach

Vorgeschlagene Zitierweise: Arbeitsgemeinschaft Influenza.
Abschlussbericht der Influenzasaison 2001/02. Berlin 2002

Die AGI ist ein System zur Überwachung der Influenza in Deutschland, durchgeführt vom Robert Koch-Institut, Berlin (Federführung), dem Deutschen Grünen Kreuz, Marburg, und dem Nationalen Referenzzentrum für Influenza, Berlin und Hannover.

Die Arbeit der AGI wird von 5 pharmazeutischen Herstellern von Influenza-Impfstoffen finanziell unterstützt. Das Robert Koch-Institut selbst erhält keine finanzielle Unterstützung und wird ausschließlich vom Bund getragen. Ein 9-köpfiger Beirat berät die AGI in wissenschaftlichen Fragen.

Sponsoren: Aventis Pasteur MSD GmbH
Chiron Behring GmbH & Co
Eurovax GmbH
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Solvay Arzneimittel

SAISONABSCHLUSSBERICHT DER ARBEITSGEMEINSCHAFT INFLUENZA

1 Zusammenfassung	3
2 Begriffserläuterungen	3
3 Einleitung	4
4 Influenza-Überwachung in der Saison 2001/02	5
4.1 Datengrundlage	5
4.2 Überblick	6
4.3 Analyse der Altersgruppen	8
4.4 Arbeitsunfähigkeiten und Krankenhauseinweisungen durch Influenza	10
4.5 Zirkulierende Virus-Typen und -Subtypen	10
5 Vergleich mit vergangenen Jahren	12
5.1 Saisonverlauf	12
5.2 Typen- und Subtypenverteilung	13
5.3 „Stärke“ der Saison	14
5.4 Todesfälle	15
6 Weiterführende virologische Ergebnisse	17
6.1 Isolierte Viren	17
6.2 Feintypisierung isolierter Viren	17
6.3 Untersuchungen zur Molekularbiologie	18
7 Influenza-Impfung	20
7.1 Vergleich mit zirkulierenden Viren / Effektivität	20
7.2 Impfraten in der Bevölkerung	21
7.3 Impfraten bei medizinischem Personal	21
7.4 Abschätzung der durch eine Influenza-Impfung verhinderten Fälle in der Altersgruppe der über 60-Jährigen	21
7.5 Impfstoffempfehlung für die Saison 2002/03	23
8 Literaturhinweise	23
9 Internet-Adressen zu Influenza	23
10 Danksagung	23
11 Ergebnisse der Bundesländer	24

1 ZUSAMMENFASSUNG

Die Influenza-Aktivität begann im Vergleich zu den Vorjahren im Winter 2001/02 erst spät: Ein Zusammenhang zwischen zunehmenden Nachweisen von Influenza-Viren und einem Anstieg der Indizes von akuten respiratorischen Erkrankungen wurde erst in der 7. und 8. Kalenderwoche (KW) deutlich. Die Influenza-Aktivität zeigte regionale Unterschiede und insbesondere in den neuen Bundesländern war die Erkrankungswelle, vermutlich durch die Winterferien, etwas verzögert. Insgesamt war die Morbidität mit etwa zwei Millionen geschätzten Influenza-assoziierten Konsultationen, 800.000 Arbeitsunfähigkeiten bei den 16- bis 60-Jährigen und etwa 5.000 bis 8.000 Krankenhausweisungen nur moderat erhöht. Es waren hauptsächlich jüngere Altersgruppen und Schulkinder betroffen. Die Erkrankungszahlen blieben bei den besonders gefährdeten über 60-Jährigen gering. Im Vergleich mit den beiden letzten Saisons ging die Gesamtzahl der Influenza-bedingten Exzess-Konsultationen zurück. Die Todesursachenstatistik für den vergangenen Winter liegt noch nicht vor, aber die geringe Zahl von Todesfällen, die mit dem Surveillance-System registriert wurde, lässt hoffen, dass im vergangenen Winter eine eher unterdurchschnittliche Exzess-Mortalität auftrat. Während der gesamten Influenza-Welle, von der 7. bis zur 15. KW., koziirkulierten Influenza A(H3N2) und B zu etwa gleichen Teilen. Die Influenza A(H1N1)-Viren und die Rekombinante A(H1N2) wurden nur vereinzelt nachgewiesen. Bei der Influenza B deutete sich eine langsame Verlagerung auf B/Victoria/02/87-ähnliche Varianten an. Diese waren zwar nicht in den Impfstoffkomponenten vertreten, machten aber nur 20% der gesamten B-Isolate aus. Ansonsten entsprachen die Isolate sehr gut den erwarteten und im Impfstoff enthaltenen Varianten. Eine weitere Etablierung der B/Victoria/02/87-ähnlichen Varianten wird erwartet, deshalb ist diese Variante in dem Impfstoff für den kommenden Winter enthalten. Erfahrungsgemäß steigt mit jedem Winter mit geringer Influenza-Aktivität die Gefahr für einen stärkeren Ausbruch im kommenden Winter. Auch deshalb müssen die Influenza-Impfraten, die bei

den über 60-Jährigen mit 51% und bei medizinischem Personal mit 15% bestimmt wurden, in den kommenden Jahren ansteigen. Die AGI hat sich zum Ziel gesetzt, die Impfraten in den Risikogruppen und bei medizinischem Personal bis zum Jahr 2007 auf 70% zu steigern. Die mitarbeitenden Ärzte der AGI können dabei eine Vorreiterfunktion einnehmen, denn unter ihrem Personal lag die Impfquote im Herbst 2001 schon bei 67%.j12

2 BEGRIFFSERLÄUTERUNGEN

Indizes für die Morbidität an akuten respiratorischen Erkrankungen (ARE; ARE-Aktivität) sind der **Praxisindex** und die Konsultationsinzidenz. Der Praxisindex stellt die über alle Praxen gemittelte relative Abweichung der beobachteten ARE gegenüber einem für jede Praxis ermittelten "Normalniveau" dar. Unterschiede, die durch Praxis-spezialisierung (Pädiater, Internisten, Allgemeinärzte), Praxisgröße, etc. verursacht sind, werden dadurch reduziert und räumliche Vergleiche unterstützt. Eine normale ARE-Aktivität (Hintergrund) wird beim Praxisindex bis zu Werten von 115 angenommen. Bei den Kurven im Kapitel 11 "Ergebnisse aus den Bundesländern" ist zu beachten, dass die Werte um Weihnachten und den Jahreswechsel etwas überzeichnet sind, da der Praxisindex in diesem Zeitraum auch ohne Veränderung der Morbidität etwas ansteigt.

Die **Konsultationsinzidenz** ist die berechnete wöchentliche Anzahl von ARE-Ersterkrankungen, die bei einem Arzt zur Vorstellung kommen, bezogen auf die Bevölkerung. Dabei wird die beobachtete Zahl der ARE-Konsultationen mit der geschätzten von den Sentinelpraxen betreuten Bevölkerung in Beziehung gesetzt und auf die Gesamtbevölkerung hochgerechnet.

Der **EISS-Index** ist ein Indikator für die "Stärke" der Influenza-Saison. Bezugspunkt ist ein gemittelter Wert der Höhepunkte "üblicher" Influenza-Wellen. Ein Wert von 80-120 entspricht dem, was im Höhepunkt einer üblichen Influenza-Welle erwartet werden kann. Wöchentliche Werte von 0-40

werden als geringe, von 40-80 als moderate, von 120-160 als heftige, und von >160 als außergewöhnlich starke Aktivität interpretiert.

3 EINLEITUNG

Seit Januar 2001 ist der neue Kooperationsvertrag der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) in Kraft. Die AGI ist nun eine gemeinsame Einrichtung des Robert-Koch-Instituts (RKI), des Deutschen Grünen Kreuzes (DGK), des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für Influenza in Berlin und Hannover und der Impfstoffhersteller Aventis Pasteur MSD GmbH, Chiron Behring GmbH & Co.KG, eurovax, Glaxo-SmithKline GmbH & Co.KG und Solvay Arzneimittel GmbH. Das RKI übernimmt dabei die Federführung. Teile des Systems, insbesondere das Sentinel-Überwachungssystem, wird von den Herstellern der Influenza-Impfstoffe finanziell unterstützt.

Das Ziel des Influenza Surveillance-Systems der AGI ist die Überwachung des Verlaufs der Influenza-Aktivität in Bezug auf die damit verbundenen Erkrankungen, Arbeitsunfähigkeiten und Krankenhauseinweisungen, das Auftreten neuer Varianten und den Vergleich zirkulierender Viren sowohl mit früheren Viren als auch mit den im Impfstoff enthaltenen Stämmen. Den Einfluss der Influenza auf die Bevölkerung abzuschätzen ("burden of illness", gemessen an Hand des EISS-Index, der Influenza-assoziierten Exzess-Konsultationen, der Zahl der Arbeitsunfähigkeiten und der Krankenhauseinweisungen), ist ein besonderes Anliegen des Surveillance-Systems. Über den aktuellen Stand der Influenza-Aktivität, inklusive der mit ihr assoziierten Morbidität, sollen medizinische Fachkreise und die Öffentlichkeit zeitnah informiert und die Influenza stärker in das Bewusstsein der Bevölkerung und der Ärzte gerückt werden, um so die Möglichkeiten der Prophylaxe und der Therapie der Influenza in größerem Maße auszuschöpfen.

In der Vergangenheit hat sich gezeigt, dass die vom Surveillance-System erhobenen Parameter ein zuverlässiger Indikator für die Verbreitung der

Influenza sind. Die Daten weisen eine gute Übereinstimmung mit der Todesursachenstatistik und anderen Referenzdaten auf. Das Beobachtungssystem erlaubt, erste lokale Influenza-Aktivitäten zu erkennen und so ein bis mehrere Wochen vor dem Gipfelpunkt auf eine steigende Influenza-Aktivität aufmerksam zu machen. Eine ungewöhnlich hohe Morbidität oder vermehrte Krankenhauseinweisungen in bestimmten Altersgruppen können frühzeitig erkannt werden und bevorstehende Belastungen des Gesundheitswesens anzeigen. Die Daten belegen die Gefährdung der Risikogruppen und können so helfen, die Akzeptanz der Prophylaxe und Therapie zu verbessern. So hat sich seit Beginn der Arbeit der AGI im Winter 1992/93 die Zahl der verimpften Dosen von etwa drei Millionen auf etwa 15 Millionen Dosen erhöht.

Die von der AGI erhobenen Informationen kamen aus 3 Datenquellen: (1) die Meldung akuter respiratorischer Erkrankungen (ARE) durch das Praxis-Sentinel, betreut vom DGK, (2) die virologische Analyse von Rachenabstrichen (NRZ), (3) die nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) an das RKI übermittelten Fälle von Influenza.

Kapitel 4 beschreibt zunächst die Datengrundlage in näherem Detail und fasst den Verlauf der Saison sowie andere Aspekte, wie die Analyse der Altersgruppen, die durch Influenza entstandenen Arbeitsunfähigkeiten sowie die in der letzten Saison zirkulierenden Virus-Typen und -Subtypen, zusammen.

Gerade bei der Influenza, wo es in fast jedem Jahr zu epidemischen Aktivitäten kommt, ist für die Bewertung der Saison ein Vergleich mit früheren Saisons wichtig. Durch die nun 10-jährige Überwachungstätigkeit der AGI besteht eine fundierte Grundlage für Vergleiche mit historischen Daten. Dies wird in Kapitel 5 dargestellt.

Dem NRZ obliegt nicht nur die Isolierung, Typisierung und Subtypisierung der zirkulierenden Influenzaviren, sondern auch deren umfassen-

de Charakterisierung. In Kapitel 6 wird über weiterführende Analysen der isolierten Virusstämme sowie deren antigenetische und molekulare Eigenschaften berichtet.

Impfungsrelevante Gesichtspunkte werden in Kapitel 7 thematisiert. Wir geben eine Bewertung des in der letzten Saison verwendeten Impfstoffes ab, berichten über die Impfraten in der Bevölkerung bzw. bei medizinischem Personal, schätzen die durch eine Influenza-Impfung verhinderten Fälle in der Altersgruppe der über 60-Jährigen ab und geben die Impfstoffempfehlung für die nächste Saison bekannt.

4 INFLUENZA-ÜBERWACHUNG IN DER SAISON 2001/02

4.1 Datengrundlage

4.1.1 Syndromische Daten akuter respiratorischer Erkrankungen

In der letzten Saison arbeiteten 656 allgemeinmedizinische, internistische und pädiatrische Meldepraxen ehrenamtlich als Sentinel-Praxen bei der AGI mit. Damit sind etwa 1% der primärversorgenden Ärzte, und damit auch der Bevölkerung, repräsentiert, was eine ausreichende Grundlage für statistische Berechnungen bietet. Die Zahl der in den Praxen behandelten Patienten mit akuten respiratorischen Erkrankungen (ARE) aus 5 Altersgruppen, sowie die damit in Zusammenhang stehenden Arbeitsunfähigkeiten, Krankenhauseinweisungen und Todesfälle werden wöchentlich gemeldet. Eine akute respiratorische Erkrankung ist definiert als "Pharyngitis, Bronchitis oder Pneumonie mit oder ohne Fieber". Als Bezugspunkt gaben die Ärzte die Zahl der gesamten Praxiskontakte pro Woche an.

Die Daten der Saison 2001/02, die sich vom 29. September 2001 bis 12. April 2002 (40. bis 15. Kalenderwoche) erstreckte, basierten auf etwa 4,1 Millionen Patientenkontakten. Es wurden 435.000

ARE, 165.000 Fälle von ARE-bedingten Arbeitsunfähigkeiten bzw. kurzzeitiger häuslicher Pflegebedürftigkeit, 975 ARE-bedingte Krankenhauseinweisungen und 38 ARE-bedingte Todesfälle gemeldet. Im Verlauf der Meldephase 2001/02 wurde bereits nach einer Woche ein stabiles Plateau von mehr als 100.000 Patientenkontakten pro Woche erreicht, das bis zur 15. KW stabil blieb. Nur über Weihnachten in der 52. KW 2001 und 1. KW 2002 wurde der Wert durch einen Feiertags-bedingten Rückgang der Meldungen unterschritten.

Das Spektrum der pro Praxis gemeldeten Patientenkontakte – also der Praxisgrößen – reichte von weniger als 100 Kontakten pro Woche in kleineren Arztpraxen bis zu über 1000 Kontakten in großen Gemeinschaftspraxen. Der Durchschnitt lag bei 299 Patientenkontakten pro Woche und Praxis.

4.1.2 Daten des Nationalen Referenzzentrums

Die vom NRZ durchgeführte virologische Surveillance der verschiedenen Influenza-Typen (A oder B), -Subtypen (z.B. A(H1N1)) und -Varianten ergänzt die syndromische Surveillance. Etwa ein Drittel der Sentinel-Ärzte wurde mit Materialien ausgestattet, um von Patienten Rachenabstriche abzunehmen und an das NRZ in Hannover bzw. Berlin zu schicken. Die Falldefinition für Patienten, bei denen ein Rachenabstrich abgenommen werden soll, umfasst die Influenza-typische Symptomatik ("influenza-like illness" [ILI]): "Plötzlicher Krankheitsbeginn und Fieber >38.5 °C (oder Schüttelfrost) und trockener Husten und Muskel- (= "Glieder-") oder Kopfschmerzen".

Etwa 175 der AGI-Praxen nahmen Rachenabstriche ihrer Patienten ab, die sie an das NRZ sandten. Im NRZ wurden insgesamt 3241 Proben aus AGI-Praxen untersucht, wöchentlich zwischen 5 und 363. Bei 807 (25%) Abstrichen wurden Influenza-Viren mittels Kultur und/oder Polymerasekettenreaktion (PCR) nachgewiesen.

Zum Nachweis und zur Charakterisierung von Influenza-Viren steht dem NRZ ein Repertoire an

Methoden zur Verfügung, die je nach Fragestellung ihre Anwendung finden. Dazu gehören die PCR, die Viruskultur, Hämagglutinationshemmtests (HHT), und die Sequenzierung. Bei einer "integrierten Surveillance" sind neben den Morbiditätsdaten die begleitenden virologischen Untersuchungen wichtig. Die Viruskultur (Isolierung) ist unerlässlich, da sie Feintypisierungen und Sequenzierungen erlaubt. Eine repräsentative Stichprobe der während der Saison isolierten Viren wird an das WHO-Laboratorium in Mill Hill in England gesendet. Aufgrund der dort und in den anderen 5 "WHO collaboration centres" gewonnenen Charakterisierungs-Ergebnisse der eingesandten Isolate aus der ganzen Welt, erfolgt die Auswahl der Impfstämme für die kommende Influenza-Saison.

Besondere Bedeutung hat die Surveillance des NRZ in der Anfangsphase der Saison aus folgenden Gründen: (1) beobachtete Anstiege der ARE-Aktivität können daraufhin "überprüft" werden, ob tatsächlich Influenza-Viren zirkulieren; (2) Influenza-Viren aus anderen Laboratorien, die nicht mittels Viruskultur identifiziert wurden, können durch einen Zweitabstrich beim NRZ überprüft werden; nur eine Viruskultur kann zweifelsfrei ein Virus nachweisen; (3) von ersten isolierten Viren kann der Typ bzw. Subtyp bestimmt werden; (4) die ersten isolierten Viren können auf ihre Übereinstimmung mit den Impfstämmen untersucht werden; (5) die sogenannte Positivenrate (Anteil der Rachenabstriche mit positivem Ergebnis) ist ein sehr früher Indikator für eine Influenza-Welle.

4.1.3 An das Robert Koch-Institut nach dem Infektionsschutzgesetz übermittelte Daten

Nach dem am 1.1.2001 in Kraft getretenen Infektionsschutzgesetz müssen Influenza-Nachweise an das örtliche Gesundheitsamt gemeldet werden. Diese Meldungen werden nach §7.1 und §12 zunächst an die zuständige bzw. oberste Landesbehörde und dann an das RKI übermittelt. Die Übermittlungen beinhalten Informationen über das nachgewiesene Virus (Typ und Subtyp) und den Patien-

ten (Landkreis des Wohnortes, Alter, Geschlecht, Symptome, Erkrankungsdatum und Impfstatus).

4.2 Überblick

In der Saison 2001/02 entwickelte sich eine epidemische Influenza-Aktivität erst ungewöhnlich spät. In der 7. und 8. Kalenderwoche (KW) baute sich eine ARE-Aktivität auf, die mit einer ansteigenden Zahl von Influenza-Virus Nachweisen einherging. Die Welle begann nach Karneval in Nordrhein-Westfalen und Rheinland-Pfalz, erfasste dann den Süden Deutschlands und zuletzt die neuen Bundesländer. Der Höhepunkt der Influenza-Aktivität lag für Gesamt-Deutschland etwa in der 9. bis 11. KW. Der Schwerpunkt der Epidemie lag vermutlich im Raum Nordrhein-Westfalen/Rheinland-Pfalz. Während der gesamten Phase erhöhter Influenza-Aktivität koziirkulierten A(H3N2)- und B-Viren zu etwa gleichen Teilen.

In Bezug auf die Konsultationsinzidenz waren die höheren Altersgruppen in dieser Saison weniger betroffen, wenngleich die über 60-Jährigen und Kleinkinder, wie meistens, die höchsten Krankenhauseinweisungsraten aufwiesen (s. 4.4).

Insgesamt können für den Zeitraum von der 7. bis 15. KW 2002 etwa 2 Millionen zusätzliche Erstkontakte aufgrund von ARE für die gesamte Bundesrepublik abgeschätzt werden. Damit war die Influenza-Welle eher moderat.

Im Einzelnen:

Zu Beginn der Beobachtungsperiode blieb die Morbidität auf für die Jahreszeit üblichem Niveau (Abb. 1). Ab der 48. KW, über Weihnachten, bis etwa zur 5. und 6. KW war die ARE-Morbidität insbesondere in den jüngeren Altersgruppen etwas erhöht. Trotz vermehrter Einsendungen von Abstrichen konnte bis zur 1. KW 2002 aber kein Influenza-Virus isoliert werden.

Die Darstellung der Anzahl der an das NRZ eingesandten Rachenabstriche von Patienten, bei denen alle Merkmale der ILI-Falldefinition zutrafen, zeigte in diesem Zeitraum auch keinen Anstieg und spricht

ebenfalls gegen eine Influenza-bedingte Erhöhung der ARE (Abb.2). Dies zeigt auf, wie wichtig es ist, alle erfassten Daten im Kontext zu interpretieren. Zunehmende Krankenhauseinweisungen bei Kleinkindern ab der 46. KW könnten auf eine zu dieser

Zeit stattfindende RSV-Zirkulation zurückzuführen sein. Der insgesamt moderate Anstieg der Krankenhauseinweisungen pro Praxis lässt eine RSV- und vermutlich eine Kozyklulation anderer Erreger vermuten. Auch in Nachbarländern wie der

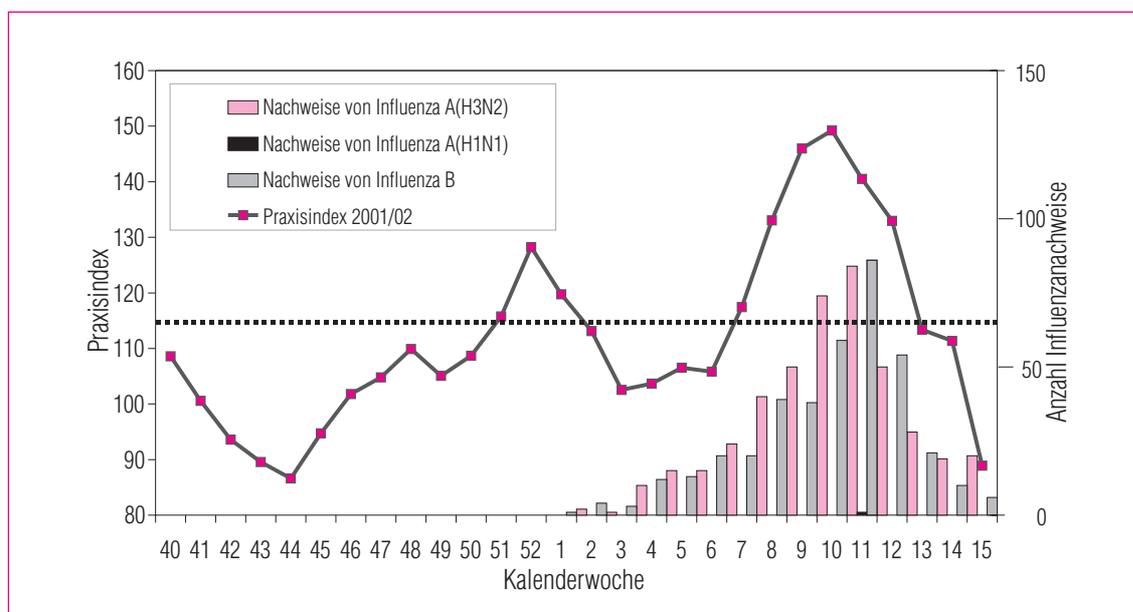


Abb. 1: Praxisindex und Anzahl der Influenzananzeige aus dem Sentinel in der Saison 2001/02. Ein Praxisindex bis etwa 115 (gestrichelte Linie) entspricht der Hintergrundaktivität.

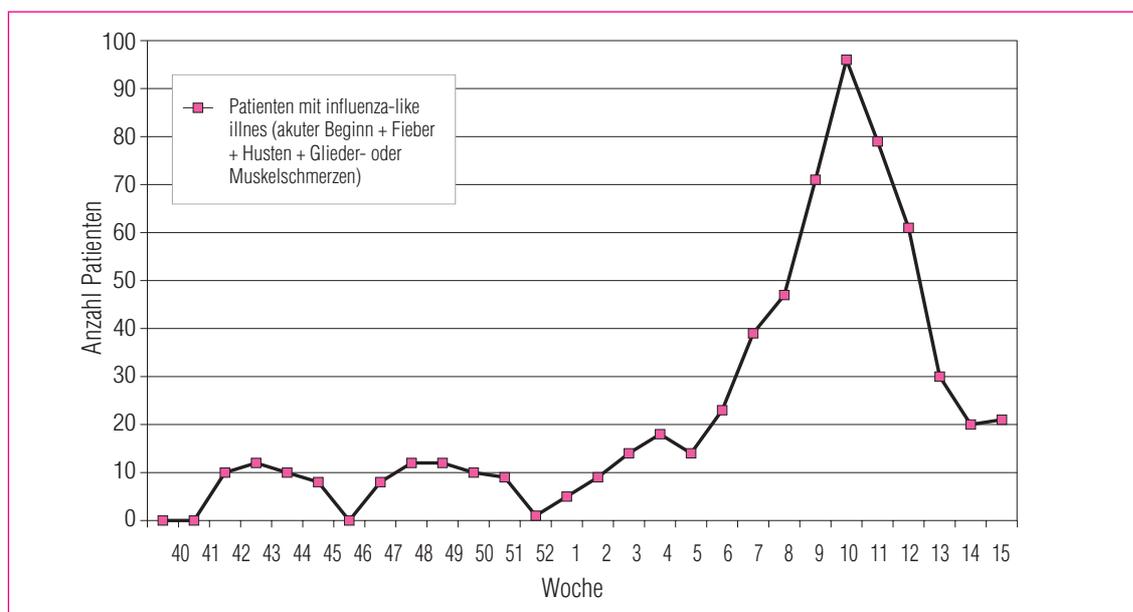


Abb. 2: Anzahl der Rachenabstriche, die pro Woche an das NRZ geschickt wurden und von Patienten stammen, die gleichzeitig einen akuten Beginn, Fieber >38,5 C, Husten und Gliederschmerzen hatten in der Saison 2001/02.

Tschechischen Republik und Dänemark wurde in diesem Zeitraum eine vergleichbare Morbiditätserhöhung erkennbar.

In der 1. und 2. KW in 2002 isolierte das NRZ erste sporadische Influenza A(H3N2)- und B-Viren. In der 4., 5. und 6. KW nahm die Zahl der Nachweise zu und die Positivraten stiegen bis über 20% in der 6. KW an (Abb. 3). In diesen Wochen konnte eine erhöhte ARE-Aktivität an Hand der Konsultationsinzidenzen nur bei Kindern im Westen und Süden der Republik, sowie an Hand des Praxisindex in Nordrhein-Westfalen beobachtet werden.

In der 7. und 8. KW nahmen die Erkrankungszahlen auch bei Erwachsenen zu, und es wurde eine ansteigende Tendenz des Praxisindex deutlich, insbesondere in den westlichen und südlichen Bundesländern. Die Nachweise von Influenza A(H3N2) und B nahmen ebenfalls weiter zu und die Positivrate stieg in der 8. KW auf fast 35% an (Abb. 3). Der Aufbau der Influenza-Welle verzögerte sich in den neuen Bundesländern wahrscheinlich durch die Winterferien (Abb. 4-7).

Insgesamt wurde der Höhepunkt der Welle in der 9. bis 11. KW. erreicht. Der EISS-Index erreichte einen maximalen Wert von 81, entsprechend dem unteren Niveau des Bereiches stärkster Wochen einer "üblichen" Influenza-Welle (80-120; Abb. 8). Ein nur mäßiger Anstieg der Krankenhauseinweisungen (Kap. 4.4) steht im Einklang mit der moderaten Morbiditätserhöhung bei den über 60-Jährigen. Dennoch sind auch in diesem Winter Komplikationen und Todesfälle durch Influenza beobachtet worden. Ab der 12. KW ging die Influenzaaktivität bis zur 15. KW deutlich zurück und erreichte zum Ende der Beobachtungsperiode in den meisten Regionen ein für die Jahreszeit übliches Niveau. Erfahrungsgemäß ist eine sporadische bis lokale Aktivität nach dem späten Beginn der Influenzaaktivität und dem beschriebenen Verlauf, insbesondere im Osten, bis in den Mai hinein möglich.

4.3 Analyse der Altersgruppen

Auch in dieser Saison begann die Erkrankungswelle bei den Klein- und Schulkindern. Die Datenanalyse in Nordrhein-Westfalen macht beispielhaft deutlich, dass die Konsultationsin-

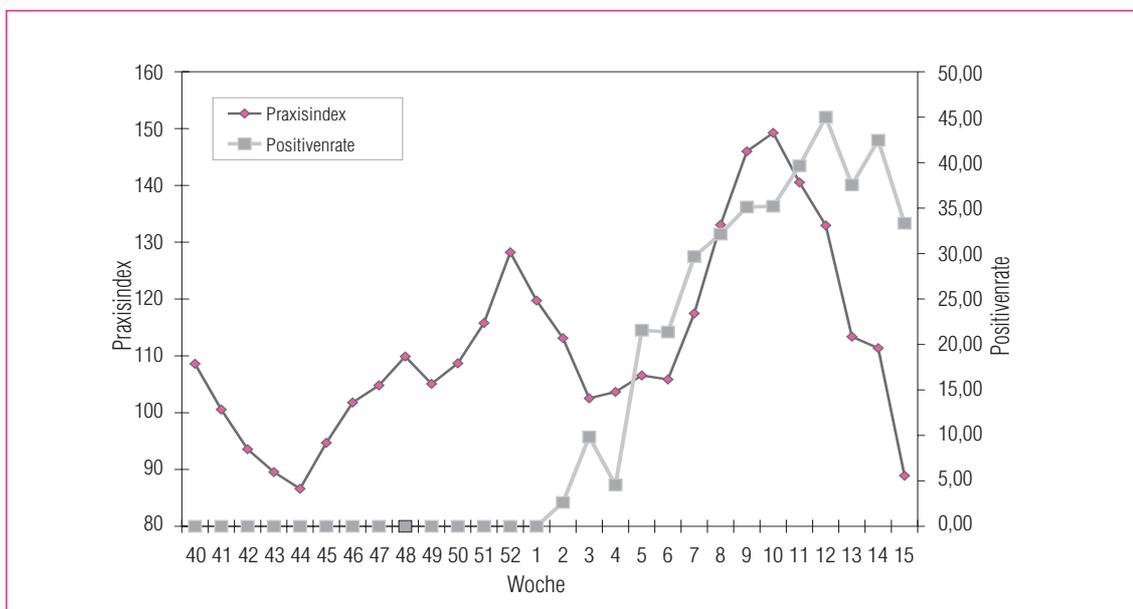


Abb. 3: Positivrate (Anzahl der Virusnachweise pro Anzahl der Rachenabstriche in Prozent) und Praxisindex in der Saison 2001/02.

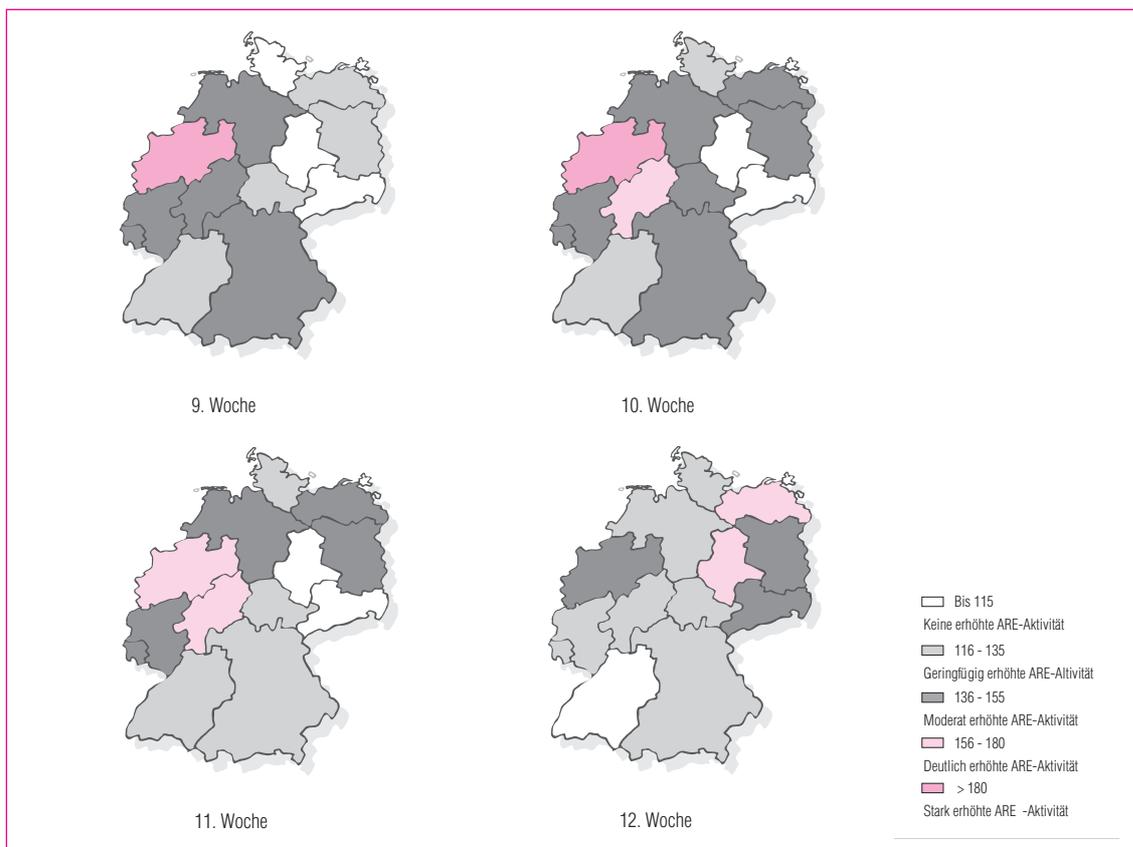


Abb. 4 - 7: Praxisindex in den 12 AGI-Regionen während der Wochen 9-12/2002.

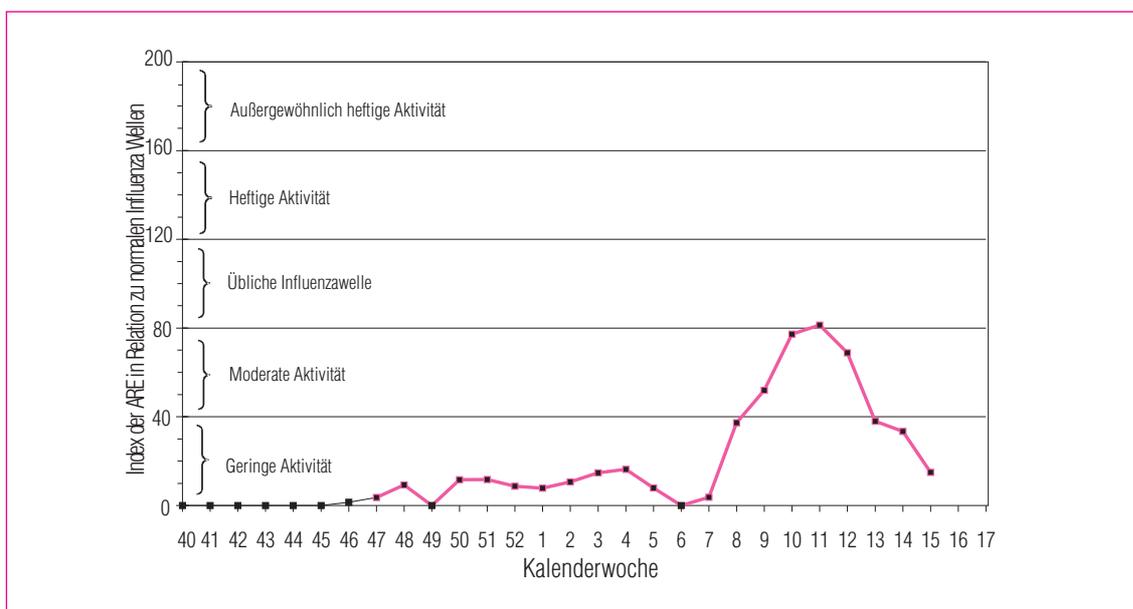


Abb. 8: EISS-Index in der Saison 2001/02. Der EISS-Index ist ein Indikator der Aktivität von ARE in Deutschland; 0 bedeutet keine erhöhte Aktivität, 100 (plus/minus 20) bedeutet eine Morbiditätserhöhung, wie sie in den Wochen mit höchster Aktivität in einer üblichen Influenza-Welle auftritt.

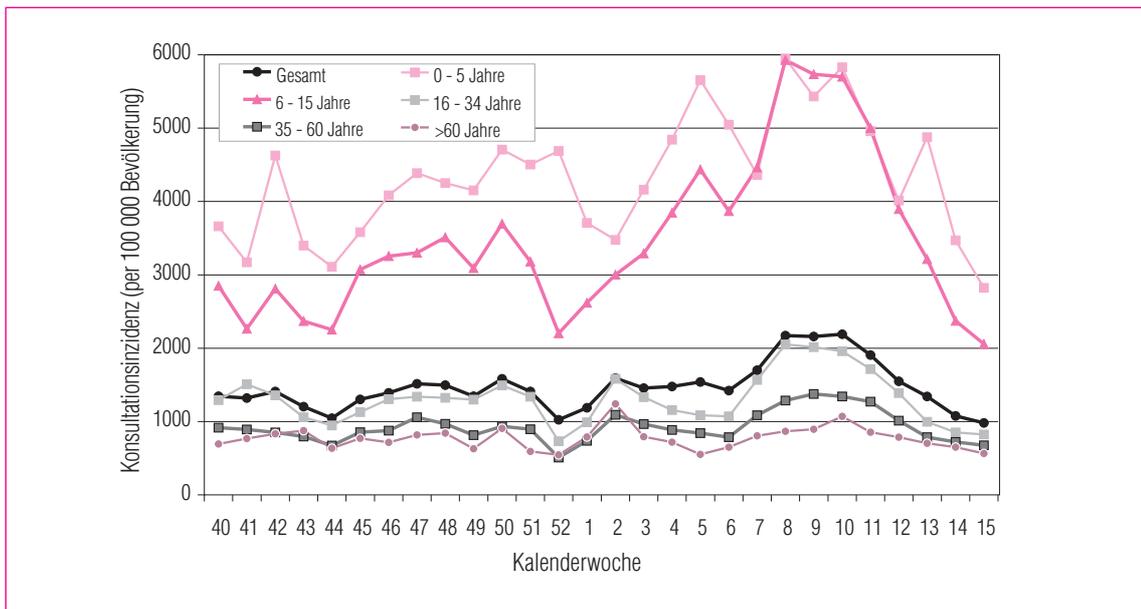


Abb. 9: Konsultationsinzidenz in den einzelnen Altersgruppen während der Saison 2001/02 in Nordrhein-Westfalen. Anstieg der Konsultationsinzidenz bei Klein- und Schulkindern in der 4. und 5. Kalenderwoche 2002, bei den Erwachsenen in der 7. und 8. KW 2002.

zidenz bei den Klein- und Schulkindern bereits in der 4. und 5. KW anstieg, aber bei den Erwachsenen erst in der 7. und 8. KW nachfolgte (Abb. 9). Dies wird auch bei der bundesweiten Darstellung der Inzidenz der an das RKI übermittelten Influenzananzeige deutlich (Abb. 10).

Die Erwachsenen, insbesondere die über 60-Jährigen, waren in geringerem Maße von der Erkrankungswelle betroffen. Dies wird deutlich, wenn wir die Konsultationsinzidenz über die Wochen erhöhter Influenza-Aktivität kumulieren. In diesem Zeitraum können pro 100.000 Bevölkerung der entsprechenden Altersgruppe bei den 0 bis 4-Jährigen etwa 4.800 zusätzliche Konsultationen abgeschätzt werden, bei den 5- bis 15-Jährigen 6.600, bei den 16 bis 34-Jährigen 2.000, bei den 35- bis 60-Jährigen 1.500 und den über 60-Jährigen 900.

4.4 Arbeitsunfähigkeiten und Krankenhauseinweisungen durch Influenza

Im Zeitraum verstärkter Influenza-Aktivität von der 7. bis 15. KW können für die gesamte Bundesrepublik etwa 800.000 Arbeitsunfähigkeiten bei

den 16- bis 60-Jährigen abgeschätzt werden, die über das normale Maß hinaus gehen.

Während der Influenza-Welle waren die im Sentinel registrierten Krankenhauseinweisungen aufgrund von Atemwegsinfekten bei den Kleinkindern (0 bis 4 Jahre) etwas erhöht und bei den älteren Menschen (> 60 Jahre) geringfügig gesteigert (Abb. 11). Für die Bundesrepublik lassen sich in der Altersgruppe der 0- bis 4-Jährigen 1.500 bis 2.000 mit Influenza in Zusammenhang stehende Krankenhauseinweisungen abschätzen, bei den über 60-Jährigen etwa 3.000 bis 4.000, und über alle Altersgruppen etwa 5.000 bis 8.000. Dabei ist zu berücksichtigen, dass seltene Ereignisse einer höheren statistischen Streuung unterliegen. Darüber hinaus ist bei den Kleinkindern, die einen erheblichen Teil der Krankenhauseinweisungen beitragen, eine Abgrenzung zu anderen Erregern, wie z.B. RSV, schwierig.

4.5 Zirkulierende Virus-Typen und -Subtypen

In der Saison 2001/02 zirkulierten zu etwa gleichen Teilen und fast gleichzeitig Influenza A, Subtyp H3-N2, und Influenza B (Abb. 12). Dabei waren bei den

Altersgruppen über 15 Jahre Influenza A und B in etwa zu gleichen Teilen vertreten. Bei den Kleinkindern überwog Influenza A (64% der übermittelten

Nachweise in dieser Altersgruppe; s. Abb. 13) und bei den 5- bis 15-Jährigen Influenza B (68% der übermittelten Nachweise in dieser Altersgruppe).

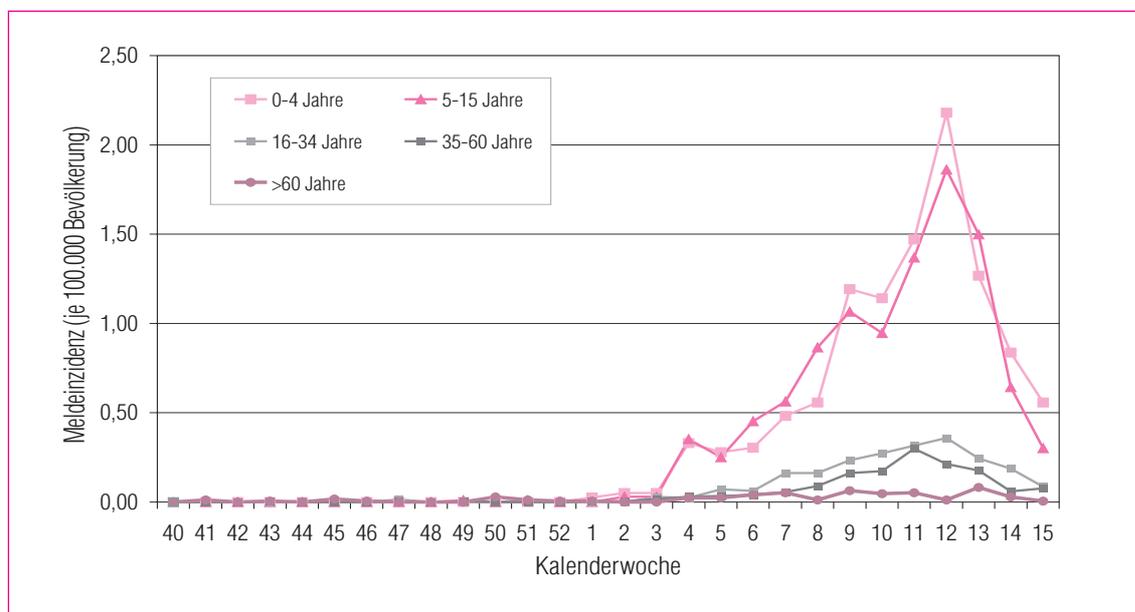


Abb. 10: Inzidenz der an das Robert Koch-Institut nach dem Infektionsschutzgesetz übermittelten Nachweise nach Altersgruppen während der Saison 2001/02.

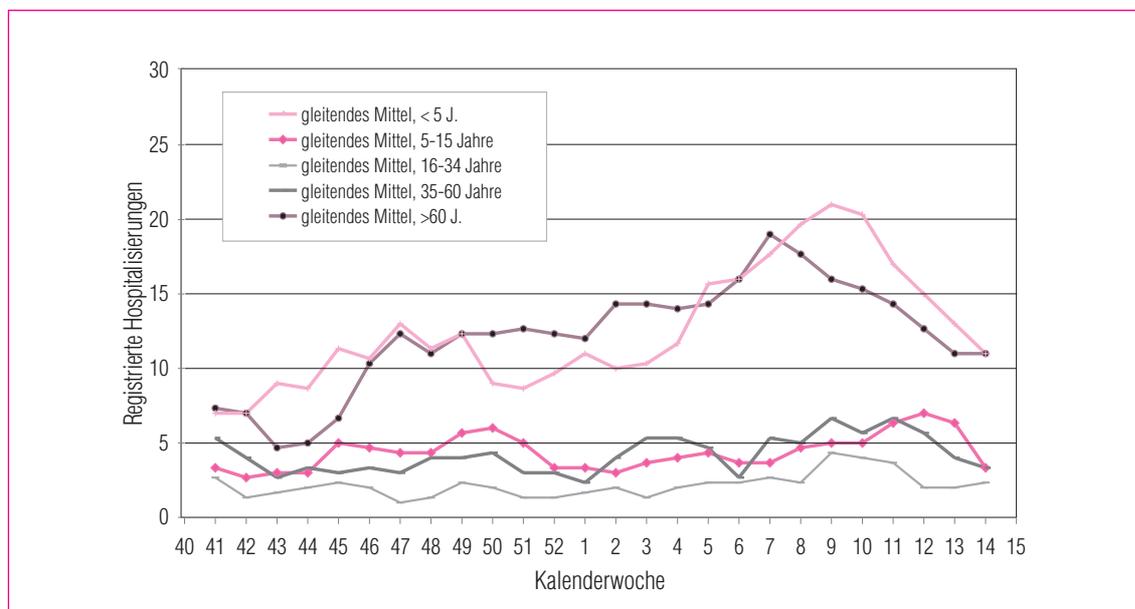


Abb. 11: Mit dem Sentinel Surveillance-System registrierte Hospitalisierungen aufgrund von akuten Atemwegsinfekten nach Altersgruppen in der Saison 2001/02.

5 VERGLEICH MIT VERGANGENEN JAHREN

5.1 Saisonverlauf

Die Saison 2001/02 kann in ihrem Verlauf mit früheren Jahren z.B. an Hand des Praxisindex verglichen werden. Der Verlauf des Praxisindex der

letzten Saison zeigt im Vergleich mit vergangenen Saisons, dass der Anstieg der Influenza-Welle in der 7. und 8. KW sehr spät stattfand. Nur 1994/95 trat die Influenza-Aktivität noch etwas später auf. (Abb. 14)

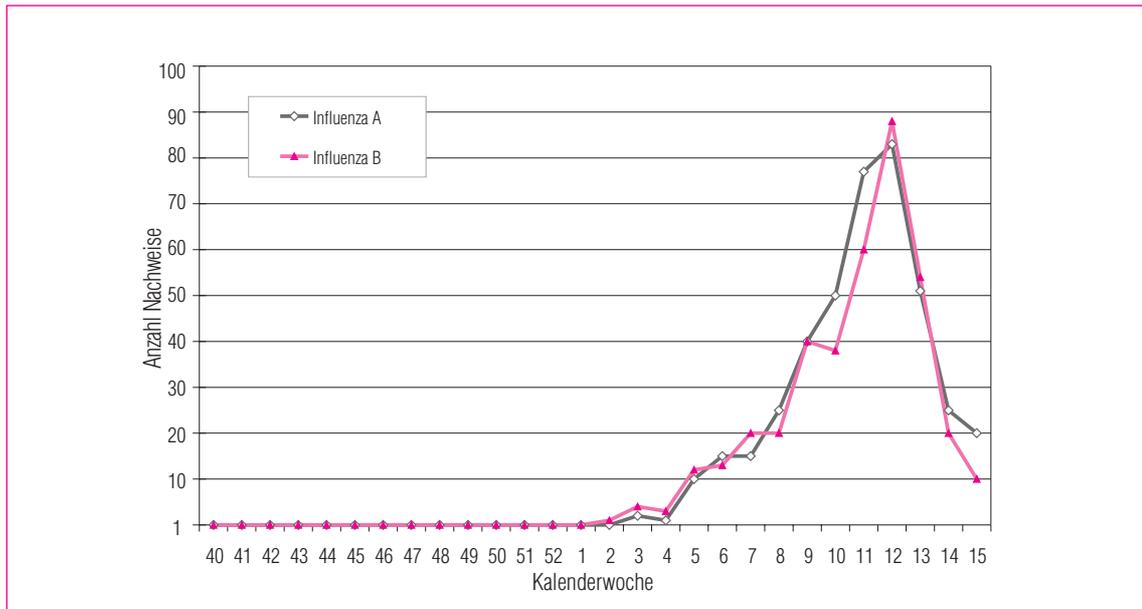


Abb. 12: Anzahl der von Meldewoche 40/2001 bis 15/2002 in den NRZ nachgewiesenen Influenza A- (grau) und B-Infekten (lachs).

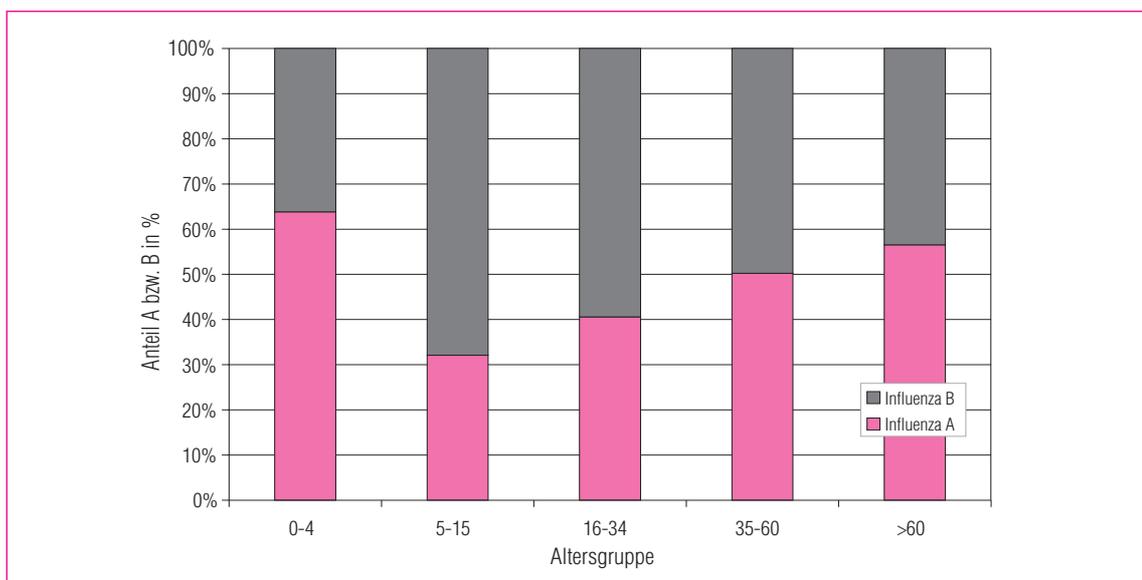


Abb. 13: Anteil von Influenza A bzw. B in 5 Altersgruppen während der Saison 2001/02. Quelle: Meldebank des Robert Koch-Instituts

5.2 Typen- und Subtypenverteilung

In der Saison 2001/02 hielten sich die Influenza A(H3N2) und B die Waage. Unter allen von dem NRZ isolierten bzw. feintypisierten Viren der letzten Saison betrug der Anteil der Influenza B 53%. Ein ähnliches Bild konnte in den letzten 14 Jahren

annähernd nur in der Saison 1996/97 beobachtet werden (Tab. 1). Bei Kozirkulation zweier Influenza-Typen oder -Subtypen kann die Zirkulation des Typs oder Subtyps, der zu einem geringeren Teil zu schweren bzw. Influenza-typischen Erkrankungen führt, unterschätzt werden, da bei der Se-

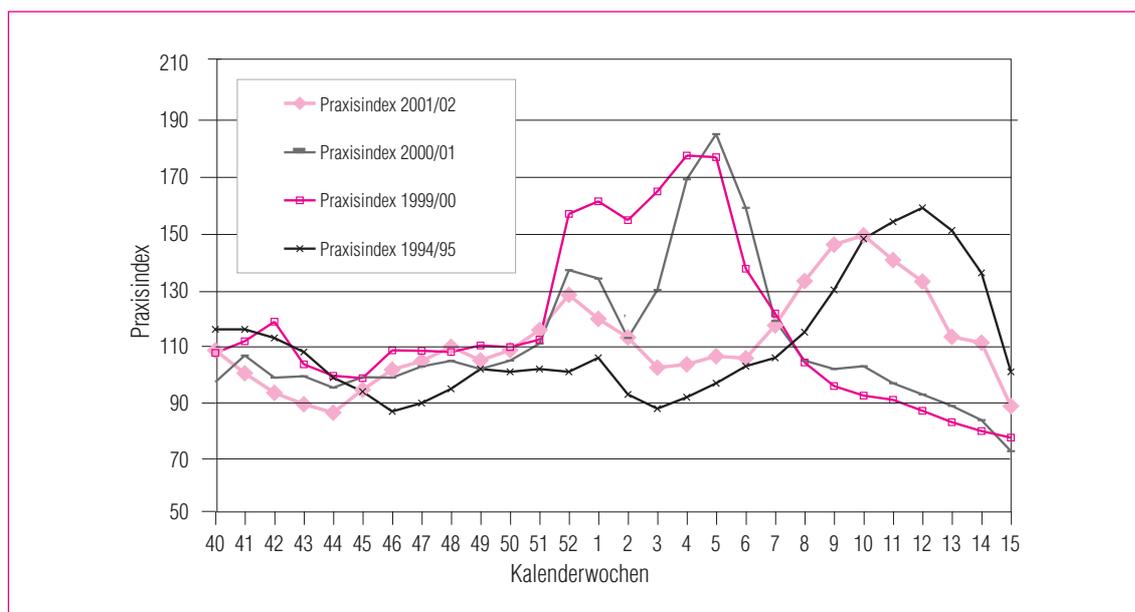


Abb. 14: Vergleich des Verlaufs des Praxisindex in den Beobachtungsperioden 1994/95 und 1999/00 bis 2001/02.

Jahr	A(H3N2)	A(H1N1)	A(H1N2)	B
1988/89	19	76	0	4
1989/90	82	0	0	18
1990/91	0	15	0	85
1991/92	69	31	0	0
1992/93	16	0	0	84
1993/94	100	0	0	0
1994/95	19	2	0	79
1995/96	55	42	0	3
1996/97	39	6	0	55
1997/98	96	7	0	1
1998/98	67	0	0	33
1999/00	98,8	1	0	0,2
2000/01	0,3	95,2	0	4,5
2001/02	46,6	0,1	0,3	53

Tab. 1: Verteilung der seit der Saison 1988/89 von dem NRZ isolierten bzw. feintypisierten Viren auf die Influenza-A-Subtypen A(H1N1), A(H3N2) und den -Typ B. Der jeweils dominierende Influenza-Typ bzw. -Subtyp (>50% der gesamten Isolate) ist lachs, der jeweils koczirkulierende Typ bzw. -Subtyp (bei >30% der Isolate) fett.

lektion für Abstriche häufig gerade ein spezifisches Symptombild ausgewählt wird.

Während der ebenfalls recht spät aufgetretenen Wellen in der Saison 1994/95 und 1992/93 dominierte klar die Influenza B, für die eine spätere Zirkulation häufiger beobachtet wird. Daher ist die späte und recht intensive Zirkulation der Influenza A(H3N2) in der letzten Saison ungewöhnlich.

5.3 „STÄRKE“ DER SAISON

5.3.1.1 Konsultationen und Altersverteilung

Im vergangenen Winter war die Influenza-Welle in Deutschland, wie in der gesamten nördlichen Hemisphäre, relativ moderat. Die am EISS-Index gemessene Stärke der Saison, die sich an den Exzess-Konsultationen während der Phase der Influenza-Virus-Zirkulation ausrichtet, erreichte nur in der 11. Woche ein Niveau, das etwa dem Mittel der stärksten Wochen üblicher Influenza-Wellen entsprach.

Die Summe der Exzess-Konsultationen während der gesamten Phase verstärkter Influenza-Zirkulation blieb mit etwa 2 Millionen zusätzlicher ARE-Konsultationen hinter der Saison 2000/01 mit etwa 2,5 Millionen und 1999/00 mit etwa 4 bis 5 Millionen

zurück. Werte von etwa 3 bis 5 Millionen werden häufig beobachtet. Bei besonders starker, und/oder lange anhaltender, Influenza-Zirkulation können diese Werte deutlich überschritten werden.

Im Vergleich der letzten drei Saisons zeigt sich, dass die Exzess-Konsultationen in allen Altersgruppen im letzten Winter am niedrigsten waren, ausgenommen die etwas höhere Anzahl Exzess-Konsultationen der über 60-Jährigen im Winter 2001/02 gegenüber 2000/01 (Abb. 15). Bei den Kleinkindern (0 bis 4 Jahre) ist, aufgrund der häufigen Infekte und der vielen anderen Erreger, die eine bedeutsame Morbidität verursachen können, die Schätzung einer mit Influenza in Zusammenhang stehenden Exzess-Morbidität erschwert. Die Abschätzung der Erwartungswerte ist in dieser Altersgruppe etwas unsicher.

5.3.2 Arbeitsunfähigkeiten

Da nicht alle Praxen die Zahl der Arbeitsunfähigkeiten (AU) aufgrund von ARE regelmäßig melden, ist auch hier eine Abschätzung schwierig und mit großen Unsicherheiten behaftet. Diese ist insbesondere in den Altersgruppen der Kinder und bei

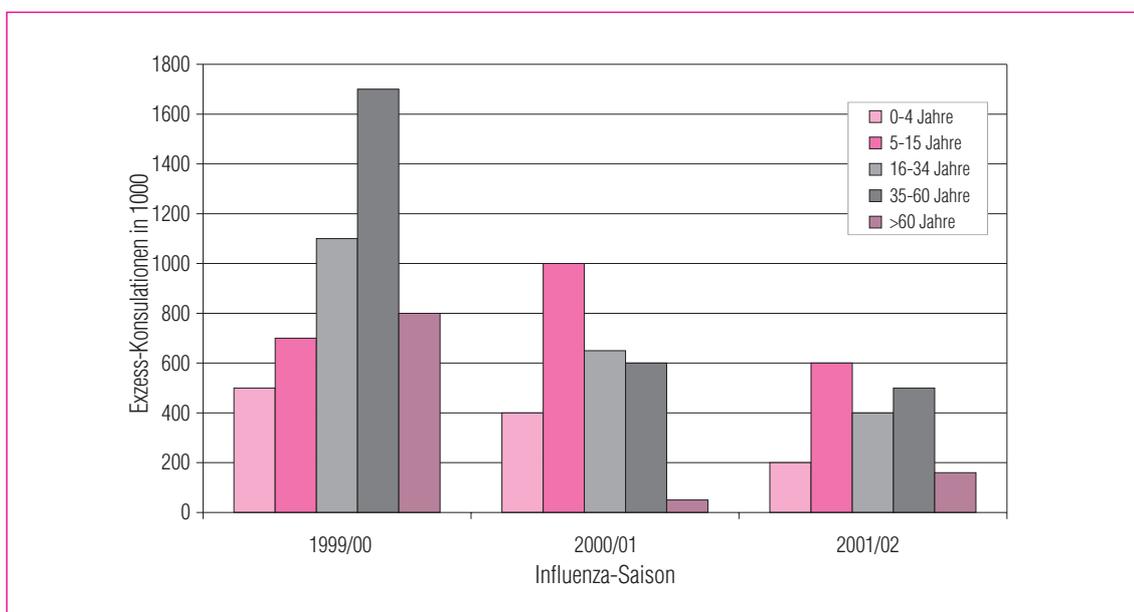


Abb. 15: Während der Phase der Zirkulation von Influenza-Viren entstandene Summe der Excess Konsultationen nach Altersgruppen in den Saisons 1999/00, 2000/01 und 2001/02.

den über 60-Jährigen groß, da hier meist keine AU bescheinigt wird, sondern Erkrankungen, die häusliche Pflege oder Bettruhe erfordern, registriert werden sollen. Daher werden die folgenden Betrachtungen auf die besonders ins Arbeitsleben eingebundenen Altersgruppen der 16- bis 60-Jährigen beschränkt.

Schätzt man die über die Erwartungswerte hinausgehenden registrierten Arbeitsunfähigkeiten pro Praxis und projiziert diese Ergebnisse auf die Bevölkerung der Bundesrepublik, können für die Saison 2001/02 etwa 800.000 zusätzliche AU, für 2000/01 etwa 1,1 Millionen und 1999/00 etwa 1,4 bis 1,8 Millionen AU bei den 16- bis 60-Jährigen abgeschätzt werden. Bei der Beurteilung der Zahlen ist zu berücksichtigen, dass insbesondere bei geringen Überschreitungen der Erwartungswerte der Schätzfehler relativ groß ist. Weitere Ungenauigkeiten können melde- oder methodisch bedingt sein.

5.3.3 Krankenhauseinweisungen

Bei den von den Praxen gemeldeten Hospitalisierungen über alle Altersgruppen können in den beiden letzten Wintern 2001/02 und 2000/01 etwa 5.000 bis 8.000 mit Influenza in Zusammenhang stehende Krankenhauseinweisungen abgeschätzt werden. Diese Zahl wurde z.B. im Winter 1999/

2000 mit etwa 18.000 Exzess-Krankenhauseinweisungen während der Influenza-Welle deutlich überschritten.

Übliche Influenza-Wellen verursachen eine geschätzte Zahl von etwa 10.000 bis 20.000 zusätzlichen Krankenhauseinweisungen.

5.4 Todesfälle

Außer in Saisons mit außergewöhnlich starker Influenza-Aktivität werden Influenza-assoziierte Todesfall-Schätzungen und damit Vergleiche mit anderen Saisons normalerweise mit Hilfe der Mortalitätsdaten des statistischen Bundesamtes ermöglicht. Die Ergebnisse der Todesursachenstatistik liegen für die Wintersaison 2001/02 noch nicht vor. Die Altersgruppe mit der höchsten Influenza-assoziierten Letalität sind die älteren Menschen. Da die ältere Bevölkerung in der Saison 2001/02 kaum von der Erkrankungswelle erfasst wurde, erscheint eine drastische Erhöhung der Gesamtmortalität in den Monaten März und April unwahrscheinlich. Für gewöhnliche Influenza-Wellen kann man in Deutschland mit 5.000-8.000 zusätzlichen Todesfällen rechnen. Diese Zahl wird bei aussergewöhnlich heftiger Influenza-Aktivität wie z.B. 1995/96 deutlich überschritten und kann 20.000 und mehr Exzess-Todesfälle erreichen.

Virus-Typ/-Subtyp/-Variante	Anzahl		Prozent	
Influenza A	557		100	
H1N1	1		0,2	
H1N2	4		0,7	
H3N2	552	552	99,1	100 (H3N2)
A/Moscow/10/99		9		2
A/Panama/2007/99		543		98
Influenza B	595**		100	
B/Sichuan/379/99	55		9,4	
B/Beijing/184/93	412		69,2	
B/Yamagata/16/88	8		1,3	
B/Victoria/2/87	120		20,1	

Tab. 2: Anteil der einzelnen Influenza Typen, Subtypen und Varianten an den gesamten Isolaten der Saison 2001/02. **Es wurden nicht alle B-Isolate feintypisiert.

Influenzavirus-Isolierungen Deutschland Saison 2001/02, Juni 2002

Influenza A (Subtypen/ Bundesländer/Kalenderwoche)

Influenza H3N2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	SUMME
Schleswig-Holstein									1	1	2								4
Hamburg		1						1				1			1				4
MVP								2	1	2	6	2		1	1				15
Bremen										1									1
Niedersachsen		1	4	2	5	4	4	5	5	6	6	4	3			1	1	1	52
Sachsen-Anhalt					1	2	1		6		2	6	5		4		1		27
Berlin		1		1	1	2	4	4	7	16	13	9	1	4					63
Brandenburg					1	1				1	2	2							7
Sachsen							3	14	14	16	25	22	15	4	8	6	6		133
Thüringen				1			1	1	5	5	5	1	3	3	2		4		27
NRW				2	2	1	1	6	5	12	11	6	7	2	8		1		63
Hessen			1		1	2	2	2	3	7	2	1		1					22
Rheinland-PF				2	3	1	3	6	7	7	3	1				1			33
Saarland						1	1				1								3
Baden-Württemberg	1	1	2	8	4	10	5	4	7	6	4		1			1			53
Bayern			1		2	1	2	5	2	3	13	3		3		3			38
Summe		4	8	16	20	25	27	50	63	83	95	58	35	18	24	12	13	1	552

Influenza H1N1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	SUMME
Baden-Württemberg				1															1
Summe				1															1

Influenza B (Bundesländer/Kalenderwoche)

Influenza B	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	SUMME
Schleswig-Holstein										1									1
Hamburg													1						1
MVP								2	1	3	3	2	2	1	1				15
Bremen										1									1
Niedersachsen				1	1	6	4	10	7	11	14	9	4			1			68
Sachsen-Anhalt		1		3	2	2	5	1	3	7	17	20	13	2	4				80
Berlin						1	1	3	4	4	3	2	1						19
Brandenburg								1		2	2								5
Sachsen			1	1		2	4	4	6	10	28	58	20	18	15	12	12	4	195
Thüringen							1	5	5	5	2	6	3	3		4			34
NRW	1	3	1	5	5	6	1	3	1	9	3	10		1	1				50
Hessen			1		2	1	1	5	4	2	8	1							25
Rheinland-PF					2	2	2	2	1	2	2	1	1						15
Saarland											1								1
Baden-Württemberg	1	1	5	15	6	9	3		7	8	7	1	1						64
Bayern			1	2	1		11	5	6	8	11	9							54
Summe	2	5	9	27	19	29	33	41	45	73	101	119	46	25	21	17	12	4	628

Tab. 3: Gesamtzahl der während der Saison 2001/02 im NRZ eingegangenen Influenza Virus-Isolate.

WEITERFÜHRENDE VIROLOGISCHE ERGEBNISSE

6.1 Isolierte Viren

In der Saison 2001/02 wurden im NRZ 1185 Influenza-Viren kultiviert (Tab. 2 und 3). Sie wurden entweder im NRZ oder in anderen Laboratorien isoliert und wurden in letzterem Fall dann an das NRZ gesandt. Wie schon in Kapitel 4.5 erwähnt, zirkulierten der Subtyp A(H3N2) und der Typ B zu etwa gleichen Teilen. In Sachsen wurden drei Infektionen und in Niedersachsen eine Infektion durch den neuen Subtyp A(H1N2) nachgewiesen. Es wurde nur ein A(H1N1)-Virus aus Baden-Württemberg isoliert.

Die Isolate wurden in folgenden Laboratorien isoliert und angezüchtet: Gemeinschaftslabor Professor Enders (Stuttgart), Hygiene-Institut Sachsen-Anhalt, Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg, Landesuntersuchungsamt Sachsen, Thüringer Landesamt für Lebensmittelsicherheit und Verbraucherschutz, Virologie der Johann Wolfgang Goethe-Universität (Frankfurt/ Main), Klinikum der Albert-Ludwigs-Universität (Freiburg), Universitätsklinik Hamburg, Universitätsklinik Ulm, Institut für medizinische Mikrobiologie (Bonn), Robert Koch-Institut, Niedersächsisches Landesgesundheitsamt.

6.2 Feintypisierung isolierter Viren

6.2.1 Influenza A(H3N2)

Der HHT zeigte, dass die A(H3N2)-Viren den WHO-Referenzviren A/Sydney/5/97, A/Moscow/10/99 und A/Panama/2007/99 ähnlich waren oder mit den aktuellen Referenzseren gegen neuere A/Moscow/10/99-ähnliche Referenzstämme (A/Toulouse/878/01, A/Singapore/15/01 und A/HK/734/01) gut reagierten (Tab. 5). Im HHT unterschieden sich die Stämme A/Moscow/10/99 und A/Panama/2007/99 nur um eine Titerstufe, waren sich also sehr ähnlich.

Einige wenige A(H3N2)-Viren reagierten in niedrigen Titern mit allen sechs Referenzseren (z.B. A/Bayern/27/02 und A/Hessen/23/02). Die Viren wurden weiter molekularbiologisch untersucht (s. 6.3). Bisher wurden bei diesen schwach-titrigen Virusstämmen keine signifikanten Änderungen in der Hämagglutinin-Sequenz gefunden.

6.2.2 Influenza A(H1N1)

Der H1N1-Virusstamm gleicht den A/New Caledonia/20/99-like Viren (Impfstamm).

6.2.3 Influenza A(H1N2)

Antiseren gegen A/New Caledonia/20/99-Virus reagierten sehr gut im HHT mit den Isolatens des

Virus-Isolate	Isolierungsdatum		Schaf Serum	Frettchen Seren					
				B/Shan 7/97	B/HK 330/01	B/HK 335/01	B/Sich 379/99	B/Gd 120/00	B/Shiz 15/01
B/Shandong/7/97			1280	80	160	<	<	<	
B/Hong Kong/330/01			640	160	160	<	<	<	
B/Hong Kong/335/01			1280	80	160	<	<	<	
B/Sichuan/379/99			40	<	<	320	640	640	
B/Guandong/120/00			80	<	<	320	640	640	
B/Shizuoka/15/01			40	<	<	80	160	160	
B/Hannover/67/02	2.4.02	MDCK1	<	<	<	160	640	640	
B/Baden-Württemberg/62/02	26.2.02	MDCK2	1280	<	40	<	<	40	
B/Baden-Württemberg/63/02	Feb-02	MDCK2	<	<	<	40	160	160	
B/Baden-Württemberg/66/02	14.3.02	MDCK1	1280	<	80	<	<	<	
B/Sachsen/152/02	Feb-02	MDCK2	160	40	80	<	<	40	
B/Sachsen/153/02	Feb-02	MDCK2	1280	<	40	<	<	40	
B/Sachsen/154/02	Feb-02	MDCK2	1280	<	40	<	<	<	
B/Sachsen/157/02	Feb-02	MDCK2	1280	<	40	<	<	<	
	Feb-02	MDCK2	1280	<	40	<	<	<	

Tab. 4: Serologischer Vergleich einiger ausgewählter Influenza B-Isolate mit verschiedenen Typisierungsstämmen anhand von Titern aus dem Hämagglutinations-Hemmtest. * "<" = < 40

Titer im Hämagglutinations-Hemmtest				Fretchen-Seren					
Virus-Isolate	Isolierungsdatum			A/Syd/5/97	A/Mosc/10/99	A/Pan/2007/99	A/Toul/878/01	A/Sing/15/01	A/HK/734/01
A/Sydney/5/97				2560	1280	1280	1280	640	1280
A/Moskow/10/99				1280	2560	1280	2560	1280	2560
A/Panama/2007/99				2560	2560	5120	2560	1280	5120
A/Toulouse/878/01				640	640	640	1280	640	1280
A/Singapore/15/01				640	640	640	1280	1280	1280
A/Hong Kong/734/01				320	640	320	320	320	640
B/Baden-Württemberg/45/02	16.01.2002	MDCK2	∨	1280	640	640	1280	640	2560
B/Baden-Württemberg/52/02	28.01.2002	MDCK2	∨	1280	1280	1280	1280	640	2560
B/Baden-Württemberg/60/02	24.02.2002	MDCK3		320	320	160	160	160	320
A/Bayern/27/02	13.03.2002	MDCK1	∨	160	160	160	160	160	160
A/Berlin/49/02	18.03.2002	MDCK2	∨	1280	640	1280	1280	640	1280
A/Berlin/59/02	04.04.2002	MDCK1	∨	1280	1280	1280	1280	640	1280
A/Berlin/60/02	04.04.2002	MDCK1	∨	320	320	1280	640	320	640
A/Hessen/23/02	12.03.2002	MDCK1	∨	320	160	320	160	160	160
A/Rheinland-Pfalz/31/02	15.04.2002	MDCK1	∨	1280	640	1280	1280	640	1280
B/Sachsen/119/02	9.4.02	MDCK2		640	1280	640	640	640	640
B/Sachsen/123/02	15.4.02	MDCK2		320	320	320	320	320	320

Tab. 5: Serologischer Vergleich einiger ausgewählter Influenza A-Isolate mit verschiedenen Typisierungsstämmen anhand von Titern aus dem Hämagglutinations-Hemmtest.

neuen Subtyps A(H1N2). Diese Viren wurden also auch gut mit dem Impfstoff abgedeckt.

6.2.4 Influenza B

80% der Influenza B-Viren waren mit B/Sichuan/379/99, B/Beijing/184/93 und B/Yamagata/16/88 eng verwandt (Tab. 2). Die restlichen 20% der Influenza B-Viren gehörten in die "asiatische Linie", repräsentiert durch B/Victoria/2/87 (B/Shandong/7/97, B/Hong Kong/330/01, B/Hong Kong/335/01). Es hat anscheinend eine Verlagerung von den zur B/Yamagata/16/88-Linie gehörigen B/Sichuan-like Viren zur Victoria-Linie begonnen (Tab. 4). Impfstoffe, die Antigene der B/Sichuan/379/99-like Viren enthalten, induzieren Antikörper, die im geringeren Maße mit Viren reagieren, die dem Stamm B/Hong Kong/330/01 (= Victoria-Linie) gleichen. Deswegen wurde von der WHO für die kommende Saison empfohlen, in den Impfstoff ein B/Hong Kong/330/01-like Virus aufzunehmen.

6.3 Untersuchungen zur Molekularbiologie

Die in Deutschland während der Saison 2001/02 zirkulierenden Influenzaviren wurden im NRZ umfassend charakterisiert. Dazu wurden sowohl klassisch virologisch-serologische, als auch moderne molekularbiologische Verfahren eingesetzt. Schwerpunkt der molekularen Untersuchung war die Analyse des Hämagglutinins, da das Oberflächenantigen Hämagglutinin (HA) das Hauptziel der Immunantwort darstellt. Genomanalysen wurden für eine repräsentative Anzahl von Virus-Isolaten durchgeführt. Die Nuklein- bzw. Aminosäuresequenzen der zirkulierenden Viren wurden mit aktuellen Impfstämmen verglichen und in phylogenetische Analysen einbezogen. Die Charakterisierung der zirkulierenden Influenzaviren ist von Bedeutung, um die Wirksamkeit des Impfstoffes abschätzen zu können. Weiterhin bilden diese Analysen die Grundlage für eine optimale Zusammensetzung des Impfstoffes für die kommende Saison.

Influenza A(H3N2)-Viren der Saison 2001/02 zeigten serologisch eine große Ähnlichkeit mit

den aktuellen Impfstämmen A/Moscow/10/99 und Panama/2007/99. Eine intensive Zirkulation des Subtyps H3N2 wurde zuletzt während des Winters 1999/2000 registriert. Die variabelste der beiden damals koizirkulierenden Gruppen ist phylogenetisch enger verwandt mit den H3N2-Viren von 2001/02. Diese weisen eine weniger starke Subgruppierung, aber eine stärkere genetische Drift gegenüber dem Moscow/10/99 auf als die H3N2-

Viren von vor zwei Jahren (Abb. 16). Die weitere Anhäufung von Punktmutationen im HA-Gen der diesjährigen Stämme hat bisher zu keiner signifikanten Veränderung der Oberflächenstruktur des Virus geführt. Da auch global keine Ausbreitung einer neuen H3N2-Driftvariante beobachtet wurde, bleibt der Stamm Moscow/10/99 auch für die kommende Saison als Influenza A/H3N2-Komponente im Impfstoff.

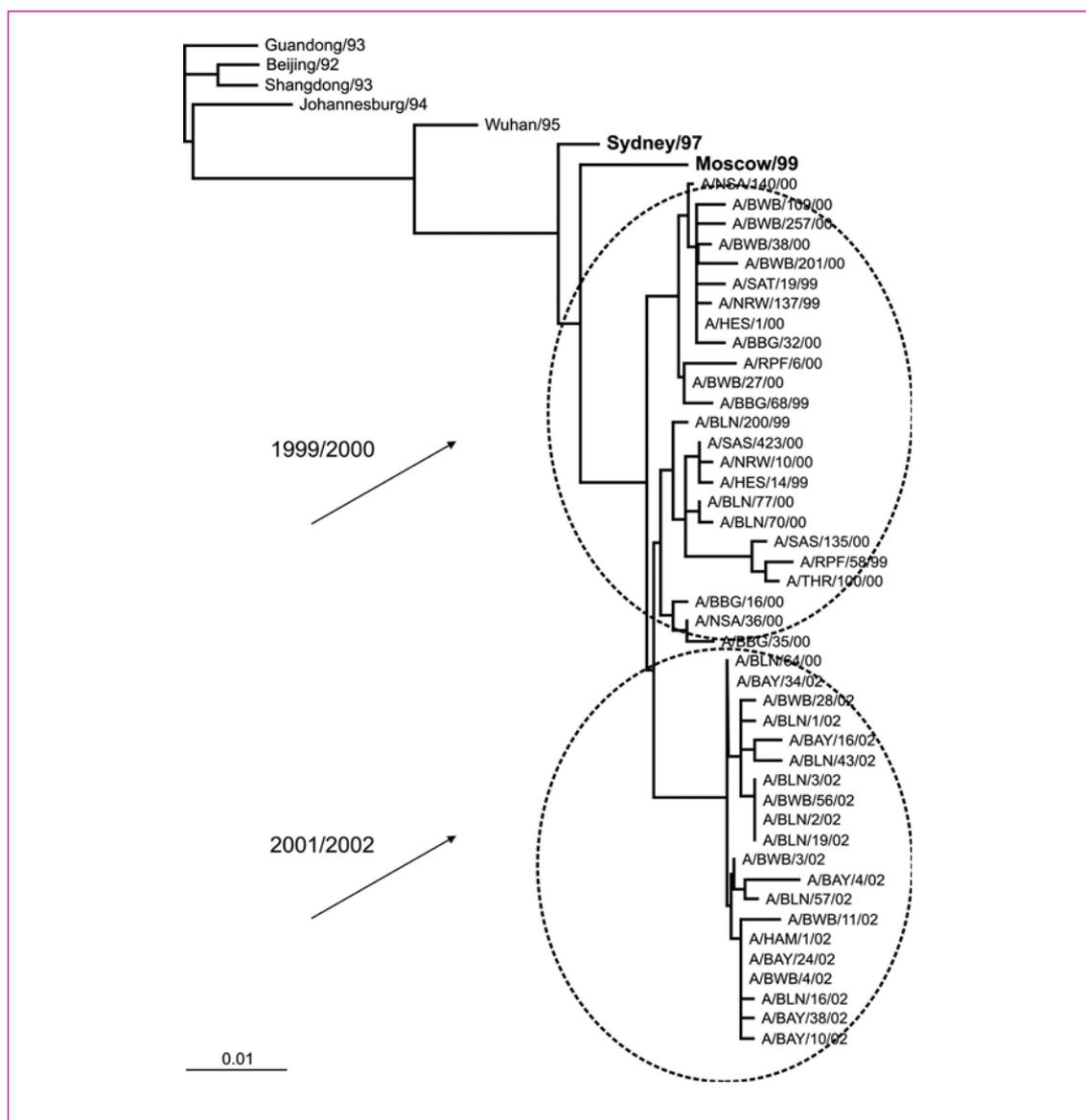


Abb. 16: Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von Influenza A-Viren des Subtyps H3N2. In diese Analyse wurden neben H3N2-Viren aus der Saison 2001/02 auch Isolate von 1999/2000 sowie relevante Impfstämme und Referenzstämme integriert. Die Isolatnamen geben die Bundesländer an, aus denen die Isolate stammen.

Die Influenza B-Viren der Saison 2001/02 ließen sich sowohl mit spezifischen Immunsereen als auch mit molekularen Methoden in zwei verschiedene Gruppen einteilen. Die größte Gruppe wurde durch Viren gebildet, die der Yamagata/16/88-Linie angehören. In Deutschland wurden während der letzten Jahre ausschließlich Yamagata-like Viren isoliert. Diese Viren wurden im Impfstoff der letzten Saison durch den Stamm B/Sichuan/379/99 repräsentiert. Der Anteil der Yamagata-like Viren innerhalb der Influenza B-Viren im letzten Winter lag bei etwa 80%. Wenn diese Stämme serologisch auch noch sehr gut mit dem Immunsereum gegen den älteren Referenzstamm B/Beijing/184/93 reagierten, so bewiesen phylogenetische Analysen doch eindeutig eine engere Verwandtschaft zum Impfstamm Sichuan/379/99. Ein geringer Anteil entfiel auf Influenza B-Viren, die in den vergangenen 10 Jahren nur noch in Südostasien isoliert wurden. Diese Victoria/2/87-like Viren wurden während der letzten Saison erstmals wieder in Europa nachgewiesen. Analysen des HA-Gens dieser Viren belegen eine enge Verwandtschaft zu aktuellen Stämmen, die kürzlich im südostasiatischen Raum zirkulierten.

7 INFLUENZA-IMPfung

7.1 Vergleich mit zirkulierenden Viren / Effektivität

Siehe zu diesem Thema auch Kapitel 6.

Im vergangenen Winter waren im Impfstoff folgende Varianten enthalten:

A(H3N2): Influenza A/H3N2/Moscow/10/99, A/H3N2/Panama/2007/99 oder ähnliche Varianten;

A(H1N1): Influenza A/H1N1/New Caledonia/20/99 oder ähnliche Varianten;

B: B/Sichuan/379/99 oder ähnliche Varianten (B/Johannesburg/5/99 und B/Victoria/504/2000 wurden häufig benutzt).

In Deutschland zeigten einzelne Isolierungen von Influenza-A(H3N2) und B ab der 2. KW eine erste sporadische Influenzaaktivität an. Die zirkulieren-

den A(H3N2)-Stämme entsprachen recht einheitlich der im Impfstoff enthaltenen Variante A/Panama/2007/99 (H3N2). Bei Influenza B entsprachen die Isolate weitgehend dem Stamm B/Sichuan/379/99 sowie der älteren Variante B/Beijing/184/93. Allerdings wurden auch die "neuen" B/Hong Kong/330/2001- und B/Shangdong/7/97-like Viren, oder ähnliche Varianten identifiziert, die der Gruppe B/Victoria/2/87 zugeordnet wurden. Diese Varianten waren zwar durch den Impfstoff nicht gut abgedeckt, machten aber nur 20% der Influenza B-Isolate aus.

Der Impfstamm schützte durch den Stamm A/New Caledonia/20/99-Virus ausreichend gegen die wenigen, zirkulierenden Influenza A(H1N2)-Viren (vergleiche Kapitel 6.2.3).

Die Impfstoff-Effektivität oder Schutzwirkung wurde durch folgende Rechnung abgeschätzt: Wenn die Proportion der Influenza-positiven Patienten bekannt ist, die geimpft waren, sowie die Proportion der Allgemeinbevölkerung, die geimpft war, kann über eine Vierfelder-Tafel das Chancenverhältnis (Odds Ratio) berechnet werden, das die (präventive) "Exposition" Impfung mit dem Resultat Influenza-Erkrankung in Beziehung stellt. Die Impfstoff-Effektivität kann dann als [1 minus Odds Ratio] berechnet werden.

Bei den nach dem IfSG an das RKI übermittelten Daten war der Impfstatus in etwa 30% der Fälle angegeben. Außerdem war über einen bevölkerungsbezogenen Survey (s. 7.2) die altersstratifizierte Impfrate in der Bevölkerung bekannt. Somit konnte für die 18- bis 60-Jährigen die Impfstoff-Effektivität als 75% (95% Konfidenzintervall (KI) : 59%-85%) und für die über 60-Jährigen als 79% (95% KI: 56-91%) berechnet werden. Diese Berechnung geht allerdings davon aus, dass die Selektion der Patienten für Rachenabstriche unabhängig vom Impfstatus erfolgte. Die Abstrichnahme erfolgte in dieser Altersgruppe wahrscheinlich vor allem bei influenza-typischen Krankheitsbildern, also schwereren Erkrankungen. Somit gilt die abgeschätzte Schutzwirkung auch eher für schwe-

rere Krankheitsverläufe und überschätzt die Schutzwirkung vor einer leichteren Erkrankung.

Nach den serologischen, molekularbiologischen und epidemiologischen Einschätzungen zeigt sich insgesamt also eine gute Übereinstimmung darin, dass der in der Saison 2001/02 verwendete Impfstoff gut gegen die zirkulierenden Viren schützte.

7.2 Impfraten in der Bevölkerung

Die Ständige Impfkommission (STIKO) am RKI empfiehlt zur Prophylaxe der Influenza die Impfung der über 60-Jährigen, bei chronisch Kranken und Personen mit erhöhter Gefährdung, insbesondere medizinischem Personal. Im November 2001 führte das RKI in Zusammenarbeit mit dem Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg und der Akademie für das Öffentliche Gesundheitswesen in Düsseldorf eine bundesweite, telefonische Umfrage (Querschnittsstudie) durch, um die Impfraten für Influenza zu ermitteln. Die nach Ost-West (neue alte Bundesländer [NBL, ABL]), Alter und Geschlecht stratifizierte Gesamt-Impfrate in Deutschland betrug 23% (95% KI: 20%-26%). Sie war in den NBL mit 33% höher als in den ABL, wo nur 21% der Bevölkerung gegen Influenza geimpft war.

Bei den über 60-Jährigen betrug die Impfrate in den NBL 64% und in den ABL 49% (Gesamt-Deutschland: 51%). Bei den chronisch Kranken war die Impfrate in den NBL 53% und in den ABL 38%. Die Impfraten bei den unter 50-Jährigen waren gering und überstiegen nur bei den Frauen in den NBL 20%.

Im Vergleich zu einem gleichartigen Survey in 1999 stiegen die Impfraten bei den Risikogruppen der über 60-Jährigen und chronisch Kranken um 9% bzw. 10% in den NBL und um 12% bzw. 16% in den ABL an.

7.3 Impfraten bei medizinischem Personal

7.3.1 In Praxen von AGI-Ärzten

Eine Umfrage, die das RKI und DGK im Sommer 2001 unter Sentinel-Ärzten der AGI durchführte, schloss auch eine Frage nach der Influenza-Impfung der Ärzte und ihrer Mitarbeiter ein. Von 2009 Ärzten und ihren Mitarbeitern waren 1342 in der Saison 2000/01 gegen Influenza geimpft. Dies entspricht einem Anteil von 67%.

7.3.2 In Krankenhäusern

Das RKI führte im November 2001 auch einen Survey bei medizinischem Personal durch, das in Krankenhäusern beschäftigt ist. Angesprochen waren die Krankenhäuser, die am Krankenhaus Infektions-Surveillance System (KISS) teilnehmen. Davon beteiligten sich 34 Krankenhäuser. Die Gesamt-Impfrate bei Ärzten und Krankenschwestern betrug in der Saison 2000/01 16% und in der Saison 2001/02 15%. Die Impfrate unter medizinischem Personal in Krankenhäusern kontrastiert damit stark zu der recht guten Impfrate unter AGI-Ärzten.

7.4 Abschätzung der durch eine Influenza-Impfung verhinderten Fälle in der Altersgruppe der über 60-Jährigen

Die Zahl der Erkrankungen, die durch eine Impfung verhindert werden, hängt von der Inzidenz (oder Prävalenz) der Erkrankung, der Durchimpfungsrate und der Schutzwirkung ab. Anhand der Daten der AGI konnte die Inzidenz der zusätzlichen Erkrankungen, die während der Influenza-Welle zu einem Arztbesuch führten (Konsultationsinzidenz), geschätzt werden. Die mutmaßlich durch Influenza verursachte Konsultationsinzidenz ist die während der virologisch bestätigten Influenza-Welle in den entsprechenden Wochen über das erwartete Maß an ARE-Konsultationen hinausgehende ARE-Morbidität.

Eine Abschätzung der tatsächlichen Erkrankungen, inklusive der Infekte, die nicht zu einem Arztbesuch führen, ist nicht direkt möglich. Da nur bei den über 60-Jährigen eine wesentliche Impfrate von etwa 51% (siehe 7.2) erreicht wurde, beziehen

sich die folgenden Betrachtungen auf diese Gruppe. Dabei wurde in dieser Altersgruppe eine konservative Schutzrate vor einer Erkrankung von 56% angenommen, entsprechend dem unteren 95% Konfidenzintervall der abgeschätzten Schutzwirkung (siehe Kapitel 7.1).

Die ohne Impfung mindestens zu erwartenden Exzess-Konsultationen je Woche berechnen sich nach folgender Formel: Exzess-Konsultationsinzidenz/((1-Schutzwirkung) * Impfrate + Rate der nicht Geimpften).

In Abb. 17 sind die Influenza-assoziierten Erstkonsultationen der über 60-Jährigen dargestellt, wie sie bei der Impfrate von 51% und einer Schutzwirkung von 56% aus den Beobachtungen abgeschätzt werden können. Daneben ist die Anzahl der Konsultationen dargestellt, die zu erwarten wären, wenn keine Impfung durchgeführt worden wäre, sowie wenn 80% der Personen geimpft wären. Es wurden etwa 18 Millionen über 60-Jährige in der BRD angenommen (Bevölkerungsstatistik des deutschen Bundesamtes für Statistik von 1999).

Wäre niemand geimpft gewesen, wären bei den über 60-Jährigen 210.000 Influenza-assoziierte Arztkonsultationen aufgetreten. Bei der derzeitigen Impfrate der über 60-Jährigen konnte abgeschätzt werden, dass davon etwa 59.000 durch Impfung verhindert werden konnten, entsprechend 29% der ansonsten zu erwartenden Exzess-Konsultationen. Allerdings könnten durch eine Steigerung der Impfrate auf 80% weitere 34.000 Konsultationen (23% der jetzigen Konsultationen) verhindert werden. Hierbei muss beachtet werden, dass diese Zahlen für den vergangenen Winter mit insgesamt moderater Aktivität und geringer Konsultationsinzidenz in der Altersgruppe der über 60-Jährigen sicher weit unter dem Durchschnitt üblicher Influenza-Saisons liegt.

7.5 Impfstoffempfehlung für die Saison 2002/03

Für den Impfstoff der kommenden Saison hat die WHO für die Subtypen **A(H3N2)** und **A(H1N1)** die Komponenten (A/New Caledonia/20/99 und A/Moscow/10/99) der alten Empfehlung belassen. Die Oberflächen-Antigene der Rekombinante

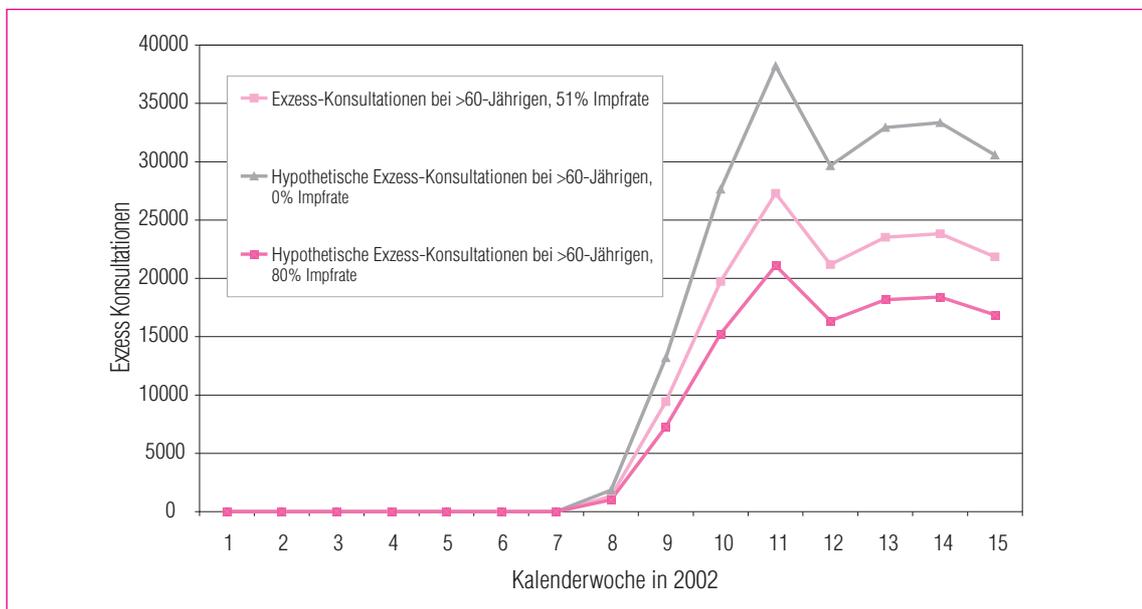


Abb. 17: Wöchentliche Anzahl Influenza-assoziiierter Exzess-Konsultationen bei den über 60-Jährigen in der Saison 2001/02 bei einer tatsächlichen Impfrate von 51% sowie bei hypothetischen Impfraten von 0% und 80%. Für die Schutzwirkung des Impfstoffes in dieser Altersgruppe wurde 56% angenommen.

A(H1N2) sind durch die A(H1N1)- und die A(H3N2)-Variante abgedeckt. Auch wenn während der letzten Monate in Deutschland und Europa überwiegend Sichuan-like Stämme isoliert wurden, wird für den **Influenza B**-Stamm empfohlen, die sich neu verbreitende Variante B/Honkong-/330/2001 in den Impfstoff zu integrieren.

Die Empfehlungen für die Südhalbkugel entsprechen den Impfstoffempfehlungen für die Nordhalbkugel im vergangenen Winter (2001/02). Der vorhandene Impfstoff ist demnach auch für eine Reiseprophylaxe geeignet.

8 LITERATURHINWEISE

- Brodhun B, Buchholz U, Kramer M, Breuer T. Influenzasurveillance in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt 2001;44:1174-9.
- Uphoff H. European Influenza Surveillance Scheme (EISS): Eine vereinfachte Darstellung nationaler Influenza-Surveillance-Daten. Infektionsepidemiologische Forschung. 1998;3/4:42-49.
- Uphoff H. Der "Praxisindex" als eine Größe für regionale Betrachtungen der Influenza-Aktivität. Infektionsepidemiologische Forschung. 1998;3/4:50-55.
- Uphoff H., Stilianakis N. Ein Ansatz zur bevölkerungsbezogenen Auswertung der deutschen Influenza-Sentinel-Daten. Bundesgesundheitsblatt. 2000; 43:796-801

9 INTERNET-ADRESSEN ZU INFLUENZA

- <http://www.rki.de/GESUND/GESUND.HTM>
(RKI Influenza-Webseite (s. unter "Infektionskrankheiten (A-Z)"))
- <http://www.eiss.org>
(Europa (EISS))
- <http://oms2.b3e.jussieu.fr/flunet/>
(Informationen der WHO)
- <http://www.nimr.mrc.ac.uk/Library/flu/>
(Literatur)

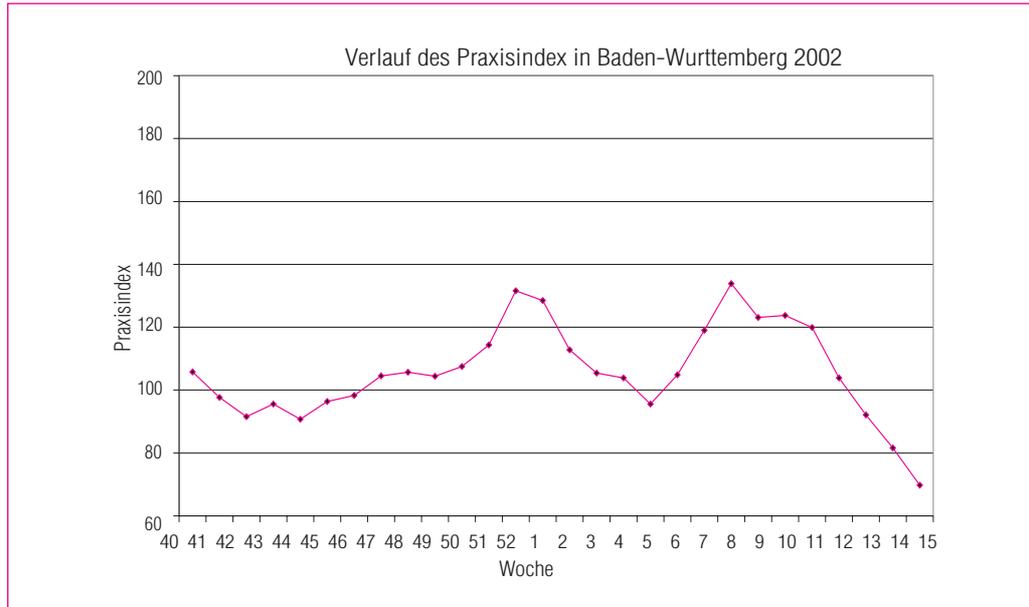
10 DANKSAGUNG

Wir bedanken uns besonders bei den Ärztinnen und Ärzten, sowie dem Personal in den Sentinel-Praxen, die mit ihrer freiwilligen und unentgeltlichen Mitarbeit die AGI und deren epidemiologische Beobachtungen erst ermöglichen. Wir bedanken uns auch bei dem Wissenschaftlichen Beirat unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Wutzler für die Unterstützung. Unser herzlicher Dank gilt zudem den Mitarbeitern der Landesgesundheitsämter, der Landeshygieneinstitute, der Landesuntersuchungsämter, der Gesundheitsämter und vieler anderer Institutionen, die mit der AGI zusammenarbeiten und sie mit Rat und Tat unterstützen.

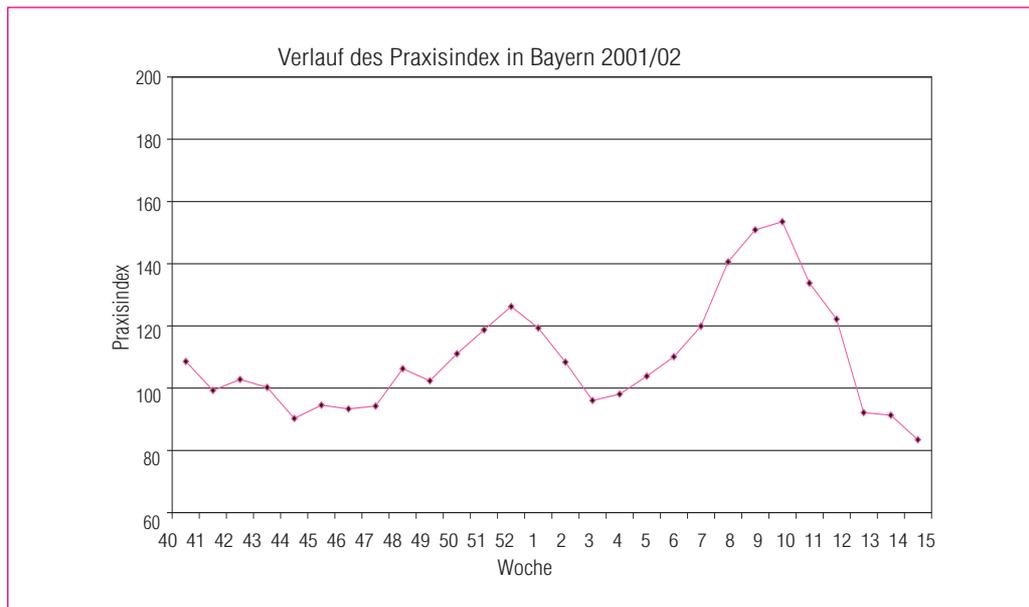
Mit besten Grüßen von Ihrem AGI Team



Baden-Württemberg

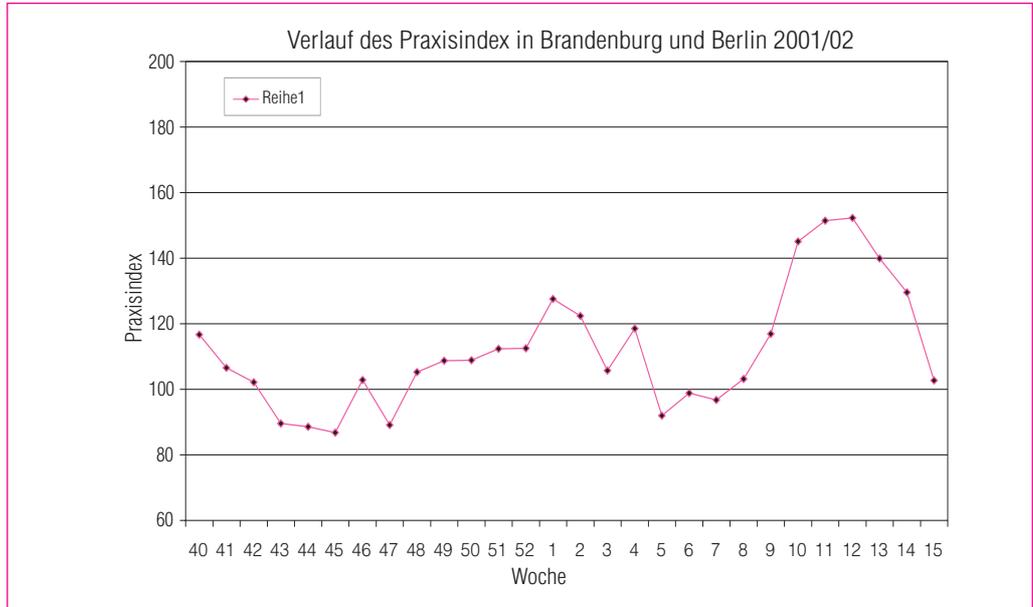


Bayern

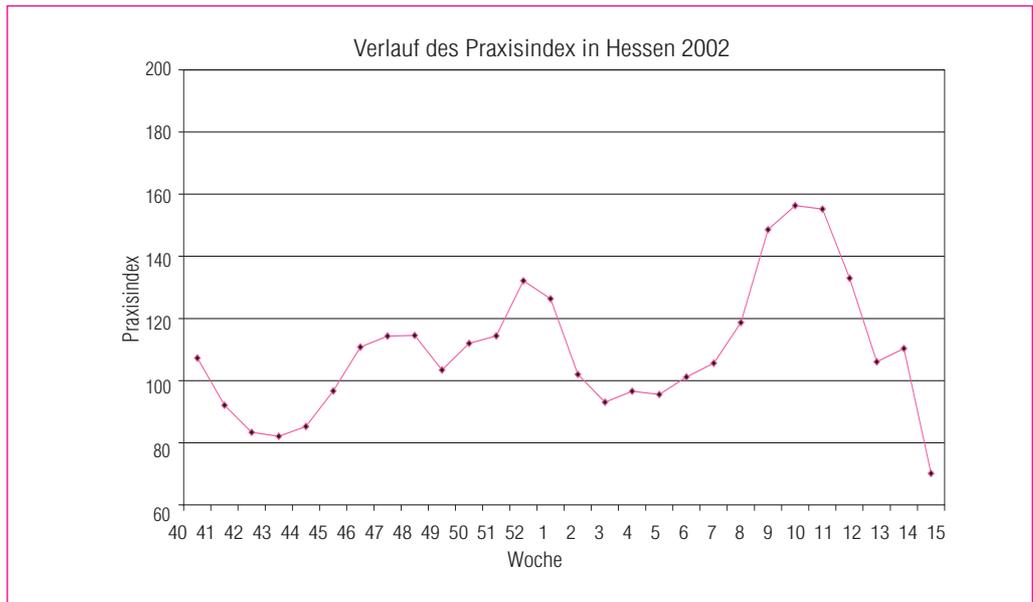




Brandenburg/ Berlin

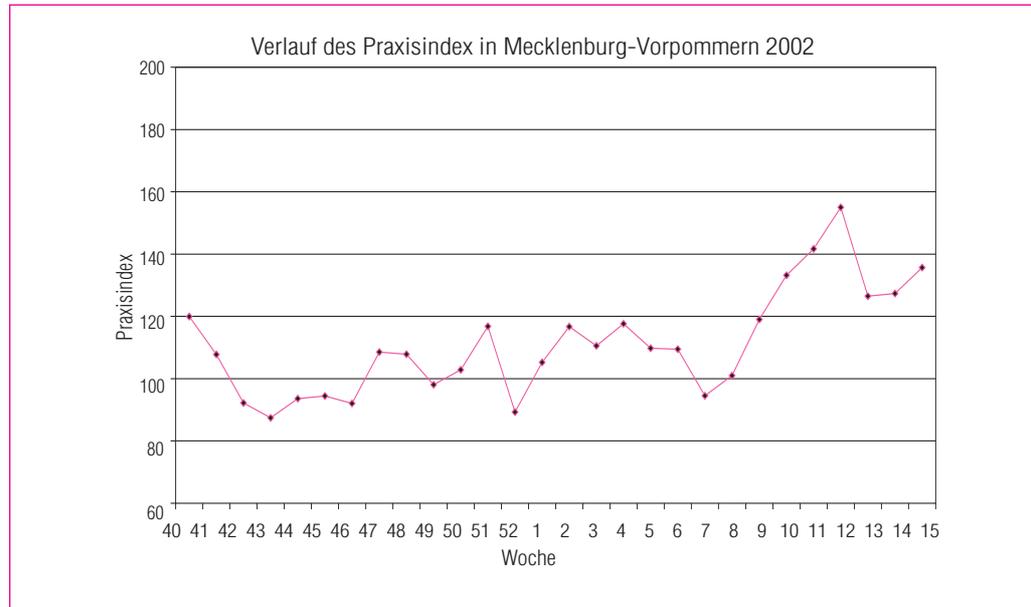


Hessen

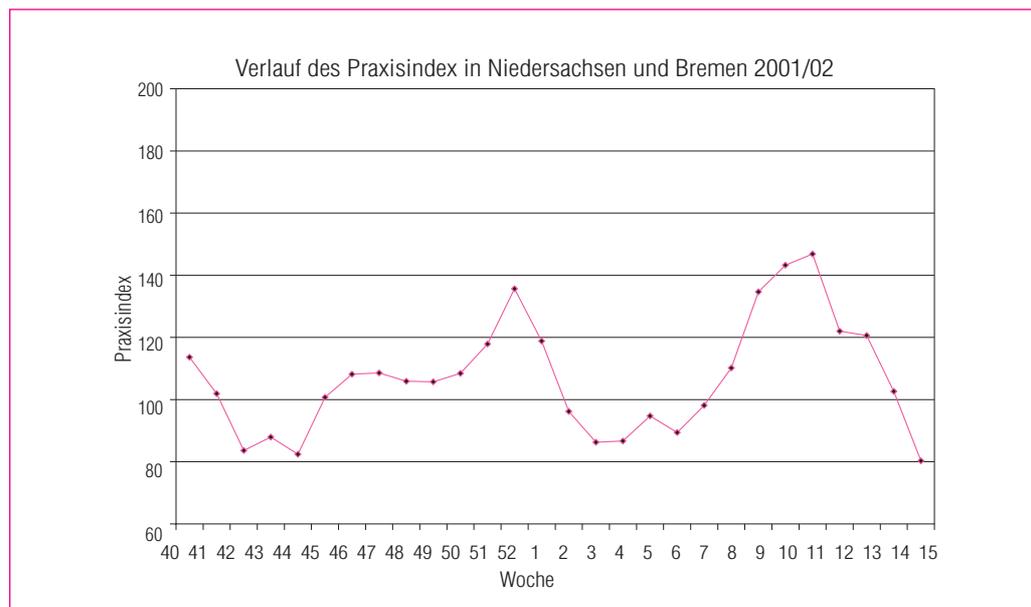




Mecklenburg-Vorpommern

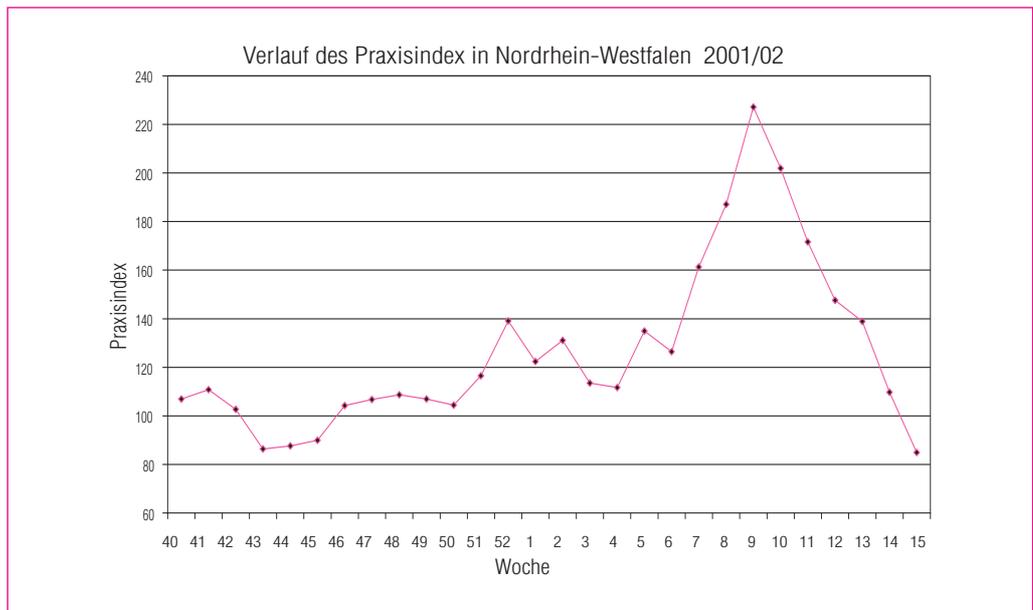


Niedersachsen/Bremen

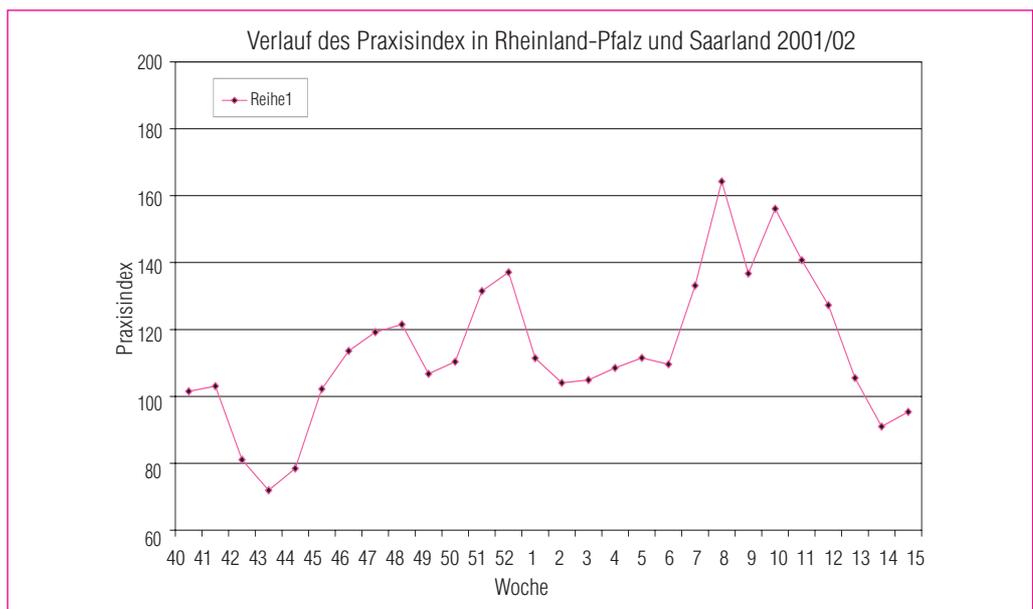




Nordrhein-Westfalen

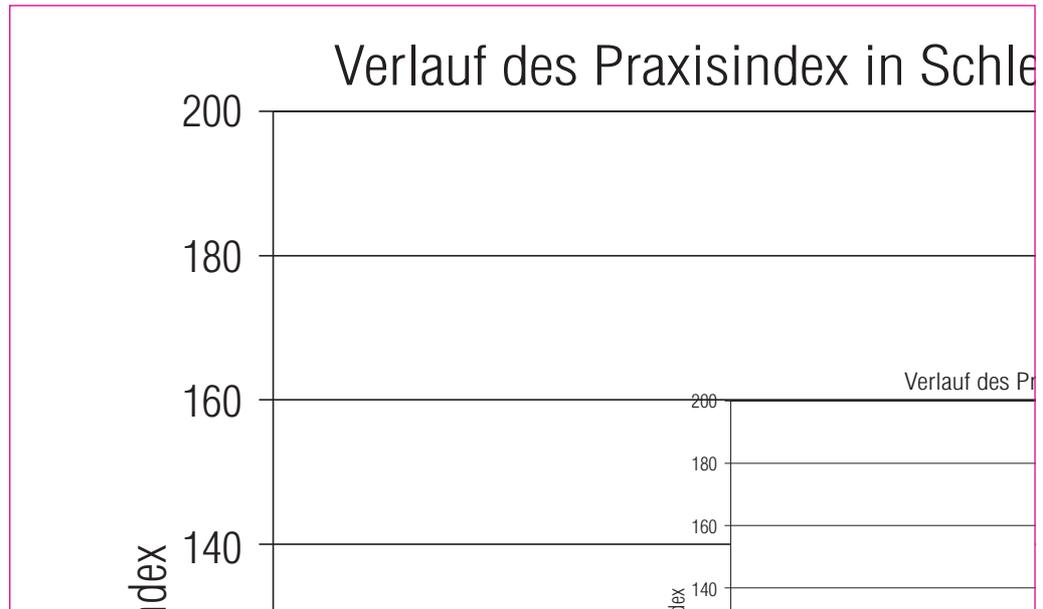


Saarland und Rheinland-Pfalz

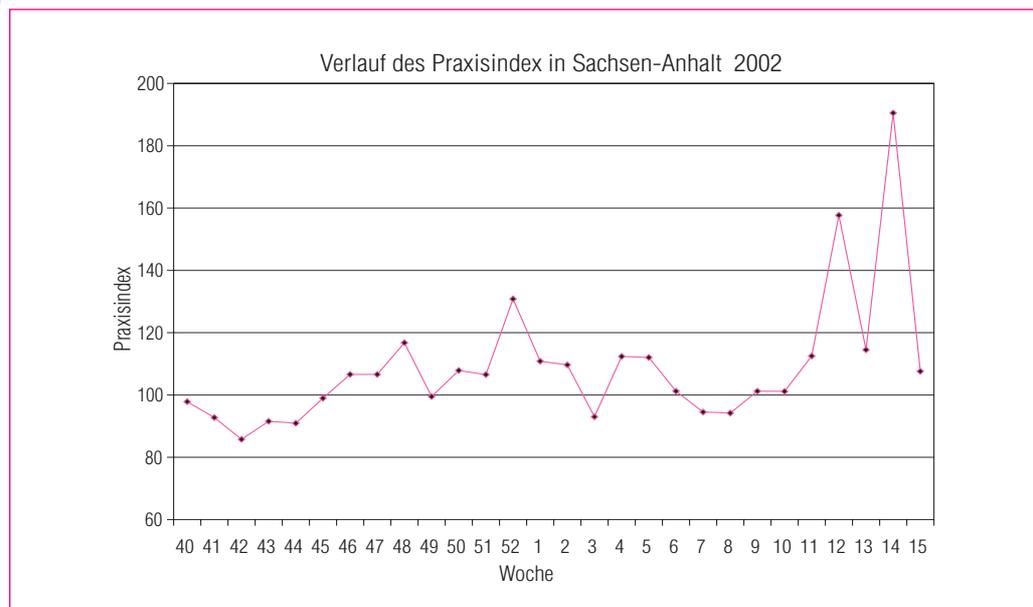




Sachsen

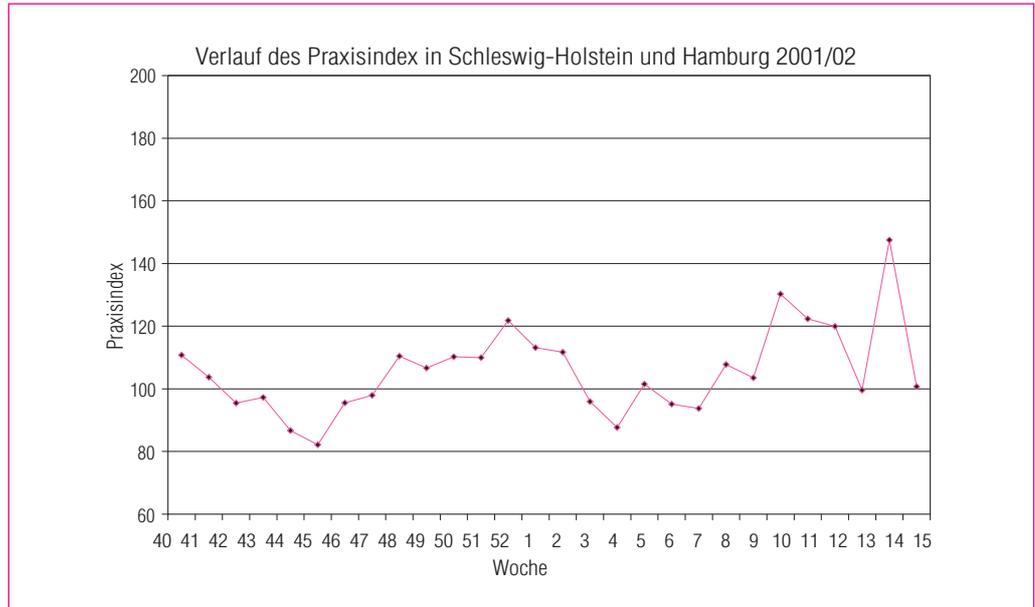


Sachsen-Anhalt

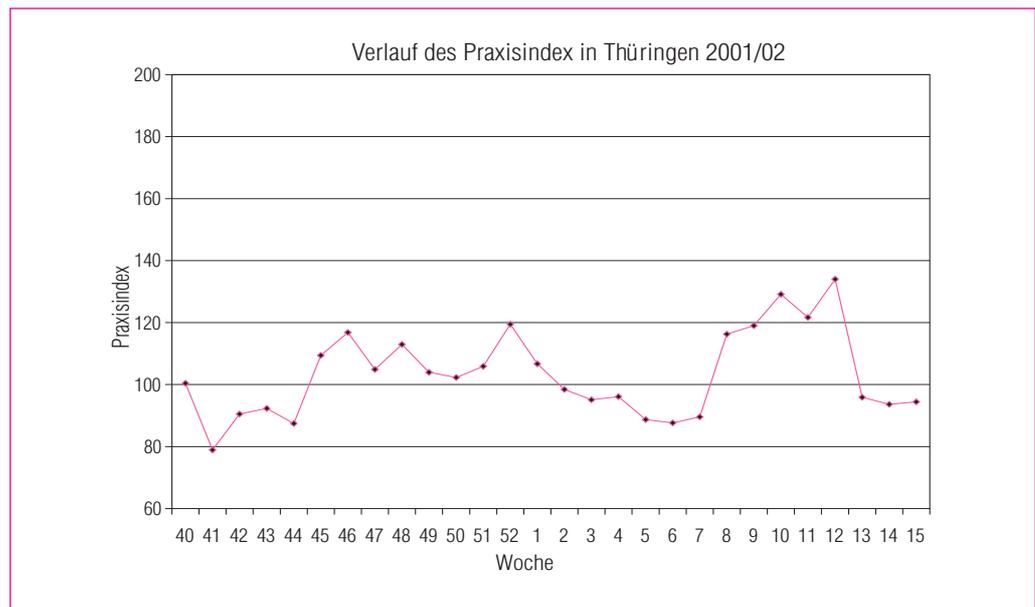




Schleswig-Holstein und Hamburg



Thüringen



DIESE BROSCHÜRE ENTSTAND DANK DER UNENTGELTLICHEN MITARBEIT FOLGENDER ALLGEMEINMEDIZINISCHER, PRAKTISCHER, PÄDIATRISCHER, INTERNISTISCHER UND ANDERER ÄRZTINNEN UND ÄRZTE:

Ahlers-Zimmermann, R. • Ahrens • Aichholzer, Bettina • Akinlaja, Ayotunde • Al Rayes, Mawia • Altenmüller, Siegfried • Anders, Sabine • Arnold, Raimund • Arvanitakis, Ioannis • Awater, Gerd • Bachmann, Herwart • Baier, Hartwig • Bajic, Cornelia • Ballarin, Wolfgang • Bär, • Bär, Reinhard • Barghoorn, Jürgen • Barlet, Jörg • Bartel, Horst • Barthel, Elmar • Bastian, Ronald • Bauer, Dieter • Bauer, Michael • Bauer, Christian • Bauer, U. • Bayerl, Georg • Beck, Ingeburg • Beck, Rolf • Beck, Anton • Becker, Werner • Becker, Johannes • Becker, Christian • Becker, Thomas • Beck-Niel, Regina • Berndt, Ingrid • Bernert, Monika • Bernert, Klaus-Dieter • Bertling, Thomas • Beyer, Jürgen • Beyer, Birgit • Bieringer, Gabriele • Bieringer, Dietrich • Bierwirth, Ralph A. • Birkner, Hans-Christian • Birkner, Brigitte • Blad, Peter • Bliet, Willem G. • Blönnigen, Anton • Bluhm •, Stephanus • Böhlen, L. • Böhmer, Karin • Bohn, Barbara • Boitz, Helga • Boller, Gisela • Bömer, W. • Bönig, Georg • Böttger, Uta • Böttger, Werner • Bourdy, H. • Braml, Wolfgang • Brandner, J. • Breidenbach, B. • Breit, Stefan E. • Brenner, Jürgen • Breuer, Friedhelm • Brosi, Wolfgang • Bründel, Klaus-Heinrich • Brunert, Manfred • Buhl, Elisabeth • Bürfent, Inge • Burgkhardt, Michael • Burkhardt, Birgit • Busch, Thomas • Büttner, H.J. • Carewitz, Otmar • Christmann, Johannes-Peter • Chrobak-Kutkowski, Eleonora • Cochius, Heidrun • Csikai, Diana • Dahl, Gisela • Dähn, Dietrich • Dali, Mohammed • de Boor, Julia • Debus-Kauschat, Irmtraud • Deibel, Karl • Deidesheimer, Doris • Deigendesch, Werner • Del Piero, Luc • Diestel, Ingrid • Dietz, Joachim • Dinkel, Martin • Distel, Dietrich • Dittmar, Sabine • Domke, Hans-Jürgen • Döring, Dietrich • Dörr, Christa • Doubravsky, Jan • Dräger, Jörg • Dralle, Klaus • Dresch, Walter • Dreßler, Hartmut • Dreßler, Bettina • Drews, Hilmar • Dreyer, Klaus • Droste, Michael • Dubowy, Joachim • Duisberg, Wilfried • Ebert, Johanna • Egen, Viktor u. Viktor jun. • Eilinghoff, Jochen • Eilinghoff, Siglinde • Eisele • Thomas • Eisinger • Hellmuth • Ekert, Martin • Engl, Thomas • Erdmann, Manfred • Eschmann, Gudrun • Etti, Johanna • Eule, Rosita • Even, Werner • Eyck, Matthias • Fedeler, Reinhard • Federlein, Friedhart • Federlein, Marlis • Fiechtner, Ulrich • Fiederer, Bernhard • Fischer, Peter • Flämig, Monika • Flasinski, Thomas • Flemming, Jörg • Flohr, Klaus • Floßdorf, Willi • Foerster, Juergen • Franke-Wirsching • Freise, D. • Fricke, B. • Friedrich, Karl-Heinz • Friedrich, Isolde • Fröhling, Günter • Frommeld, Dietmar • Fuchs, Rudolph • Fueting, Frank • Funke, Karin • Gabler, Roland • Gäckler, Fritz • Garten, Hartmut • Gartmann-Scharf, Sigrid • Gärtner, Dieter • Gaydov, Sabine • Gehling, Susanne • Geidel, Harry • Geisemeyer, Ulrich • Geisler, Annegret • Georgii, Martina • Gerlach, Thomas • Gerlach, Lutz • Gessert, Bernhard • Giesecking, Carsten • Girg, Rudolf • Glapa • Glatzner, Udo • Glomb, Dieter • Glusa, Andreas • Glutting, Burkhardt • Gneipel, Sigrid • Gnieß, Andreas • Göllner, Monika • Gospodinov, Beatrice • Gottwik, Wolfgang • Grade, Jürgen • Graebner, Ulf • Graf, Hans-Josef • Grätz, Hans-Peter • Graubner, Justus • Graul, Gisela • Grethe, Hanno • Greunuß, Susanne • Griesbach, Heidetraut • Griesheimer-Soeder, M. • Grosch, Roland • Groß, Michael • Großweisede, Wiltrud • Grothues, Jens • Grünh, Gudrun Ruth • Grüner, Ronald • Grüninger, Hans-Dieter • Grüninger, Hans-Dieter • Gubalke, Barbara • Gülberg, Götz • Gutwinski, Matthis • Haack, Gudrun • Haase, Ute • Haase, Georg • Haferkorn, Luzie • Hammerath, Jutta • Hänisch, Erdmute • Hanke, Viktor • Hanna, Riad • Hanzl, Gottfried • Härtel, Theo • Hartig, Matthias • Härtig, Brunhilde • Hartleib, H. • Hartmann, Rüdiger • Hartmann, Saskia • Hauer, Ulrich • Haufe, Lienhard • Haun, • Haupt, Claudia • Hazay, Miklos • Hechler, Manfred • Hedderich-Nolte, Christa • Heel-Stewen, Mechthild • Hehr, Bernd • Heidingsfelder, Ralph • Heigert, Andreas • Heim, Lothar • Hein, Elmar • Heindl, Albert • Heine, Renate • Henrich, Manfred • Herrmann, N. • Herschel, • Hessel, Werner • Heßler-Klee, Martina • Hetzer, Reinhard • Heun, Elisabeth-Christine • Heunisch-Grotz, Christiane • Hey, Karl-Heinz • Hildebrand, Uta • Hill, Harald • Hiller, Christa • Hilpert, Horst • Hinkel, Matthias • Hinz, Jürgen • Hinzen, K.-H. • Hoef, Thomas • Hofferek,

Werner•Holland-Cunz, Elisabeth•Holzinger, Hartmut•Homann, M. A.•Hoppe, Stephan•Hörter,
 Wolfgang•Huber, Beate•Hunecke, I.•Husung, Ingrid•Huth, Matthias•Hutterer, Frieder Götz•Hüttig,
 Gunter•Hüwer, Hans-Dieter•Hyzy•Icken, Eibe•Ingelmann, Juliane•Jäger, T.•Jäger, Sabine•Jankowsky,
 Dieter•Janssens, Wolfgang•Jaschke-Eberhardt, A.•Jauch•Johnston, T.•Jung, Thomas•Jung, N. •
 Kaeselitz, E. u. H.-J. •Kahle, Detlef•Kalmutzki, Andreas•Kamm-Kohl, Vanadis•Kämpfer, G. •Kämpfer,
 R. •Karsch, Brigitte•Keber, Albert•Keller, Reiner•Kettner, Wolfgang•Kiefer, Peter•Kimmerle, Hermann•
 Kindler, Klaus•Kindt, Lutz•Kinnigkeit, Heidi•Kircher, Ulrike•Kirchner, Axel•Kirsch, Heide•Kirsten,
 Karola•Kleij, Matthias•Klein, Frank•Klein, Dieter•Klein, Holger•Klein, Dirk M. •Klein, •Klien, Ute •
 Kluge, Peter A. •Knapp, Anne u. Gunther•Knyrim, Inge•Kochen, Michael M. •Koenen, Hubertus•Kofler,
 Bernhard u. Johann•Kohl, Gerd•Kohl, Andreas•Kohler, Wolfgang•Köhler, Karla•Kölle, Ursula•König,
 Wibke•Kopriwa, Volker•Kosel, Kristina•Kobmagk, Detlef•Kramer, Michael-Matthias•Kranzbühler,
 Wolfgang•Krause, Helfried•Krauss, Gabriele•Krauß-Hoeft, Cäcilia•Krieger, Petra•Kroczeck, Ulrich •
 Kroesche, Peter•Krolewski, Ralph•Krüger, Andreas•Krüger, Siegrid•Krüger, Sabine•Kruse, Lothar •
 Kuchlbauer, Klaus•Kuhn, Thomas•Kühne, Eckart•Kühnen, Hans•Kühnen, Christiane•Kunde,
 Rosemarie•Küstermann, Werner•Lahmeyer, Hermann•Lakomy, Siegfried•Lange, Lothar•Lange,
 Torsten•Lange, Uta•Lange-Böhm, Andreas•Larisch, Sabine•Laubner•Lauf, Werner•Lautenschlager,
 Theresia•Lay, Armin•le Claire, Nico•le Claire, Inge•le Claire, Nico•Lehm, Renatus•Leinemann,
 Bernd•Leniger, Matthias•Levin, Claudia•Lichtenstern•Liebendörfer, Joachim•Lier•Lindemann,
 Wolfgang•Loer, Ellen•Lorenz, Axel•Lorenz, Manfred•Löwe, Hans-Rainer•Löwenberg, Dieter•Ludwig,
 Monika•Lück-Coerper, Trudie•Lussem-Spanel, Jutta•Lüth, Sieglinde•Luther, Andreas•Lutz, Rainer •
 Mader, Frank•Mader, Franz Xaver•Mader, Bruno•Maier, Ralf•Maier, Rudolf•Majorek, Bernd•Mandel,
 Thomas•Mandery, Gabriele•Mands, Ch. •Mangelsdorf, Roland•Mank, Hans•Manna, Stefano•Martin,
 Christoph•Matthes, Joachim•Matthes, Erika•Matthes•Mattheß, Andreas•Matz, Arno•Maurer, Lothar •
 Mehlhorn, Birgit•Meier, Ute•Melcher, Birgit•Melcher, Hansjörg•Menke, Holger•Mentel, Claudia •
 Menzel, Kurt•Metze, Rainer•Meurer, Anja•Meyer, Klaus G. •Meyer, Werner•Meyer-Degering, Reiner •
 Michael, WelterJung, Thomas•Michalowski, B. •Miltenberger, Anna•Mirgel, Manfred•Mittenzwei,
 Volker•Mittnacht, Jürgen•Mögele, Manfred•Möges, Hans-Günther•Mohanty, George•Mohs-Jahnke,
 Helga•Molitor, Angelika•Molsen, Gabriele•Molsen, Gerd•Molz, Sigisbert•Mönninghoff, P. •Morgner,
 Heide•Moritz, Klaus Günther•Mörsdorf, J. H. •Mosler, Gisela•Mugler, Jensjörg•Müller, Iris•Müller,
 Hans-Georg•Müller, Bernd•Müller, Sabine•Näser, Gerd•Nentwich, Michael•Neubronner, Reinhard •
 Neumann, Holger•Neundorfer, Benedikt•Neupert, Manfred•Nickl, Josef•Niel, Josef•Niemer, Kerstin •
 Nitsch, Jürgen•Noll, Stefan•Nölling, Ditta•Nolte, Stephan Heinrich•Oettler, Heide•Oevrenes, Arvid •
 Olwig, Silke•Orland, Michael•Orzschig, Erika•Osswald, H. •Ost, Silvia•Osterhold-Junker, K. •
 Ostermann, K. •Ott, Gerd•Otto, Wolf-Peter•Pander, Heike•Parmakerli-Czettel, Batuhan•Pasch,
 Heiner•Pels, Matthias•Pelster, Hans-Joachim•Penteker•Personne, Oliver•Peters, Angelika•Petrias,
 H. •Peuckert, Ursula•Peuker, Claudia•Pfeifer, Waltraud•Pflaum•Pfluger, Helmut•Piepenbrock, Hans •
 Pierau, Heidrun•Piest, Bernhard•Piroth, Jörg W. •Pracht, Peter-Christian•Prehl, Gabriele•Preußner,
 Bernd•Priesnitz, Michael•Prinz, Dietmar•Prömmel, Klaus•Protz•Pühs, Louise•Pusch, Hans-
 Christian•Quehl, Klaus•Raddatz, Christiane•Raddatz-Mast, Elfriede•Ramge, Claus•Ranke, Barbara •
 Raupach, Burkhard•Reich, Regina•Reichardt, Rotraut•Reiche, Michael•Reichwein, Egbert•Rein,
 Thomas•Reineke, Helmut•Reiners, Barbara•Reinicke, Rolf•Reinicke, Gabriele•Reiteritsch, Marlene •
 Repschläger, Michael•Reuß, Stephan•Reuter, Dirk•Richter, Ute•Riedel, Regina•Riedinger, Barbara •
 Rieger, Anja•Riese-Dillen, B. •Ringe, •Ringel, Gertrud•Ringeling, Markward•Ritsche, Erwin, Jutta und
 Steffen•Ritschel, Bernd•Ritter•Ritter, H. •Ritzel, R. •Röck, Wilhelm•Rohen, Wolfram•Röhrenbach,
 Johannes•Roleder, Bernd•Rollinger, Irmina•Rosenmüller, Michaela•Ruhl, H. G. •Rühlmann, Dieter •

Ruhnau, Christian • Rümmler, Bernhard • Ruppmann, Achim • Ruppmann, Ursula • Rüter, Gernot •
 Sablowsky, Heinz • Sacker, Renate • Samsel, Renate • Saur, Angelika • Sawyerr, Ransford L. • Scamoni,
 Eva • Schaefer, Hans • Schafft-Sommer, Johanna • Schalm, Vera • Schartwinkel • Schätzl, Roland J. • Schaub,
 Maike • Schaulat, Angelika • Schebitz, Gert • Scheer, Georg • Scheidig, Hans Jürgen • Scherberger, Rainer •
 Scherrers, H.-J. • Scherzer, Herrmann • Scheuer, Manfred • Schiel, Christiane • Schilling, Gerd • Schinke,
 Lutz • Schittenhelm, Christian • Schlausa, Cornelia • Schlecht, Wolfgang • Schlechtingen, Johannes •
 Schlöber, Sigrid • Schmidt, Reinhard • Schmidt, Brigitte • Schmidt, Siegfried • Schmidt, Barbara • Schmidt-
 Hestermann, Christian • Schmied, Karl-Heinz • Schmieder, Peter • Schmitten, Friedhelm • Schmitz-
 Lohmann, Stephanie • Schnappinger, H. • Schneider, Marianne • Schneider, Dietmar • Schneider, Wolf-R. •
 Schneider, V. • Schnell, Richard • Schnell, Karin • Schnuck, Barbara • Schnuck, Hans-Joachim •
 Schönenstein, Claudia • Schönhärl, Katja • Schöniger, Mario • Schöpfer, Helmut • Schorscher, Diethelm •
 Schottdorf, Odilo • Schramm, Andreas • Schramm, Jürgen • Schreiber, Malte • Schreiner, Ute • Schröder,
 Peter • Schröder, Eckhard • Schröder, Gisa • Schröter, Hagen • Schröter, Luise • Schröter, Andreas • Schröter,
 Martin • Schubart, Uwe • Schubert, Wilhelm • Schubert, Albrecht • Schuberth, K. • Schuh, Rolf • Schuk,
 Christian • Schulte, Rainer • Schulz, Andreas • Schulze, Heike • Schumann, H. • Schupfner, Walter •
 Schwehn, Hans-P. • Schweingel, Dieter • Schwenk, Wolfram • Schwenke, Rüdiger • Seybold, Jürg • Seybold,
 Gerlinde • Siebenbürger, Cornelia • Siebenbürger, Ulrich • Siedow, Christfried • Sijben, Norbert • Simon,
 Gerhard • Sindl, Almut-Helga • Singer, Hans-Erich • Sinner, Wolfram • Skowronek, Bernd • Söllner, R. und
 H.K. • Sommer, Christian • Sonnenfroh, Roland • Sostmann, Henner • Speicher-Spaniol, Susanne •
 Spengruber, Bernd • Spreemann, Carmina • Stadelmann-Safilos, Ursula • Stahlknecht, Wolf • Stärke, M. •
 Steffen, Klaus • Stiefler-Fritz, Susanne • Stock, Michael • Stoltz, Michael • Sträb-Vierhaus, Rosa • Straub,
 Lisbeth • Struß, Christian • Stürmer, Klaus • Sunnus, Matthias • Sütterlin, Rolf • Swart, Jörn • Szika,
 Heribert • Taubitz, Michael • Tegtmeyer-Metzdorf, Harald • Thiel, Änne • Thiem • Thomas, Falk G. •
 Thorwarth, Eberhard • Thrum, Karin • Timm, Ulrike • Tischner, Hartmut • Trautmann, Jürgen • Tschersich,
 Hans-Dieter • Turczynski-Hartje, Barbara • Turner • Tzschentke, Harald • Uffelman, Klaus • Ulbrich,
 Alexander • Ulbrich, Dieter • Ulbrich, Claudia • Umpfenbach, H.U. • Urban, Alexander • Utescher, K.-
 H. • Velling • Vettori, Erich • Vierhaus, Jürgen • Voges, Stefan • Völkel, Egbert • Völkel, Christoph • von
 Gloeden, W. • von Knoblauch, Gottfried • von Kügelgen, Volker • von Massow, H.-W. • von Schnering-
 Mkadmi, R. • von Seitlitz, Friedrich-Ernst • Vonnahme-Bär • Voß, Hella • Wächtler, Hannelore •
 Wagenknecht, Bernhard • Wagner, Beate • Wagner • Wagner, Volkmar • Wahlen, Wolfgang • Walker,
 Ulrich • Walliser Klöpfer, Andrea • Walther, Gerd • Walther, Karl-Heinz • Wandel, Edgar • Wätzel, Matthias •
 Weber, H.-Ragnar • Wedig, Martin P. • Wefers, Johann-H. • Weh, Martina • Wehr, Hans-Jürgen • Weigt,
 Gisela • Weihe, Holger • Weismann, Norbert • Weißer, H. • Wendel, R.E. • Werth, Peter • Westermann,
 Susanne • Westphal, Renate • Wevers, Peter • Wiegler, Frank • Wildenauer, Wolfgang Ph. R. • Wimmer,
 W. • Windberg, Frank • Winker, Hansjörg • Winter, Wolf-Rüdiger • Wirth, Thilo • Wirthmüller, Rolf • Wohlfart,
 Anton • Woidich, Walter J. • Wolff, Gunnar • Wormland-Wirthmüller, Dorothea • Wübbena, Joachim • Wulff,
 Christa • Wurster, Christine • Zedler, Siegmund • Zickler, Rolf • Zickler, R. • Zielke, Michael • Zierau, Marie-
 Therese • Zimmer, Rolf • Zimmermann, R. • Zimmermann • Zisowsky, Stefan • Zöfelt, Bernd • Zühlke,
 Wolfgang • zur Hörst, Elmar • Zywiets, Martin