

SAISONABSCHLUSSBERICHT DER ARBEITSGEMEINSCHAFT INFLUENZA 2002/2003

1 Zusammenfassung	3
2 Begriffserläuterungen	3
3 Einleitung	5
4 Datengrundlage	6
4.1 <i>Syndromische Daten akuter respiratorischer Erkrankungen</i>	6
4.2 <i>Daten der Nationalen Referenzzentren</i>	7
4.3 <i>An das Robert Koch-Institut nach dem Infektionsschutzgesetz übermittelte Daten</i>	8
5 Influenzaüberwachung in der Saison 2002/03	8
5.1 <i>Ergebnisse der Surveillance in der Saison 2002/03</i>	8
5.2 <i>Analyse der Altersgruppen</i>	11
5.3 <i>Arbeitsunfähigkeiten und Krankenhauseinweisungen durch Influenza</i>	14
5.4 <i>Zirkulierende Virustypen und -subtypen</i>	14
5.5 <i>Influenzasaison innerhalb Europas</i>	16
6 Vergleich mit vergangenen Jahren	16
6.1 <i>Saisonverlauf</i>	16
6.2 <i>Typen- und Subtypenverteilung</i>	16
6.3 <i>„Stärke“ der Saison</i>	18
7 Weiterführende virologische Ergebnisse	20
7.1 <i>Isolierte Viren</i>	20
7.2 <i>Feintypisierung isolierter Viren</i>	22
7.3 <i>Untersuchungen zur Molekularbiologie</i>	24
8 Influenza-Impfung	26
8.1 <i>Vergleich mit zirkulierenden Viren</i>	26
8.2 <i>Impfstoffempfehlung für die Saison 2003/04</i>	27
9 Literaturhinweise	27
10 Internet-Adressen zu Influenza	27
11 Abkürzungen	28
12 Danksagung	28
13 Ergebnisse der Bundesländer	29

1 ZUSAMMENFASSUNG

Die Ergebnisse der Influenzaüberwachung der Saison 2002/03 basieren auf den Daten, die von 704 mitarbeitenden Ärzten des Sentinel-systems der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) sowie den deutschen Gesundheitsämtern erhoben wurden. Sie beinhalten Informationen über das Auftreten von akuten respiratorischen Erkrankungen in 704 Arztpraxen, die virologische Analyse identifizierter Influzaviren aus einer Subgruppe ihrer Patienten, sowie die nach dem Infektionsschutzgesetz an das Robert Koch-Institut übermittelten Meldedaten aus dem gesamten Bundesgebiet.

Die Überwachung der Influenzasaison erfolgte von der 40. Woche 2002 bis zur 15. Woche 2003. Nach nur sporadischen Influzavirus-Nachweisen im Jahr 2002 wiesen zunehmende Anteile Influenza-positiver Rachenabstriche von der 3. bis 5. Kalenderwoche (KW) 2003 auf die kommende Influenzawelle hin. Ein messbarer Einfluss auf die Morbidität der Bevölkerung ließ sich erst in der 5. und 6. KW feststellen. Die Influenzawelle betraf zuerst die südlichen Regionen Deutschlands und verlagerte sich über die Mitte Deutschlands nach Osten, wo sie, vermutlich bedingt durch die Winterferien, etwas verzögert auftrat. Die, gemessen an den Exzess-Konsultationen, am stärksten betroffene Altersgruppe waren die 5- bis 15-Jährigen. Unter den vom Nationalen Referenzzentrum (NRZ) isolierten bzw. feintypisierten Viren überwog mit 86 Prozent der Typ A(H3N2), gefolgt von B mit 14 Prozent und nur vereinzelt Isolaten von A(H1N1) und A(H1N2). Die Influenza B-Welle hatte ihren Höhepunkt etwa 2 bis 3 Wochen nach der Influenza A-Welle. Die identifizierten Varianten der Influenza A(H3N2)- und B-Viren entsprachen den erwarteten und im Impfstoff enthaltenen Varianten A/Panama/2007/99(H3N2) und B/Hong Kong/330/2001.

Insgesamt war die Morbidität mit etwa 4,5 bis 5 Millionen geschätzten Influenza-assoziierten

Konsultationen deutlich höher als in den Saisons 2000/01 und 2001/02 (mit 2,5 bzw. 2 Millionen Influenza-assoziierten Konsultationen). Damit war sie vergleichbar mit dem Niveau der starken Saisons 1998/99 bzw. 1999/2000. Es wurden etwa 1,5 bis 2 Millionen Influenza-assoziierte Arbeitsunfähigkeiten bei den 16- bis 60-Jährigen und etwa 20.000 bis 30.000 Krankenhauseinweisungen geschätzt. Da die Varianten des dominierenden Typs A(H3N2) bereits seit dem Jahr 2000 zirkulierten, war die Stärke der Influenza-Aktivität im vergangenen Winter überraschend.

Für die Saison 2003/04 entspricht die Impfstoffempfehlung der letzten Saison: Für die Subtypen **A(H1N1)** und **A(H3N2)** werden die Komponenten A/New Caledonia/20/99/(H1N1) und A/Moscow/10/99(H3N2) bzw. A/Panama/2007/99 (H3N2), für den **Influenza B**-Stamm die Variante B/Honkong/330/2001 empfohlen.

2 BEGRIFFSERLÄUTERUNGEN

Grundlage für die Beobachtung der Influenza-assoziierten Morbidität in Deutschland ist das Auftreten von „**akuten respiratorischen Erkrankungen**“ oder ARE. Sie sind definiert als „Pharyngitis, Bronchitis oder Pneumonie mit oder ohne Fieber“.

Indizes für die Morbidität an 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 Praxisspezialisierung (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 13 „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-Erstkonsultationen, 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 Influenzasaison. Bezugspunkt ist ein gemittelter Wert der Höhepunkte „üblicher“ Influenzawellen. Ein Wert von 80-120 entspricht dem, was im Höhepunkt einer üblichen Influenzawelle 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. Die Entwicklung des EISS-Indexes wurde vom European Influenza Surveillance Scheme (EISS) angeregt, um den Vergleich der Stärke einer Influenzasaison auch zwischen verschiedenen Ländern zu ermöglichen und hat daher seinen Namen.

Die **Positivenrate** ist der Anteil der Sentinelproben, in denen Influenzaviren nachgewiesen wurden. Grundlage für die Ermittlung der Positivenrate bilden alle von den AGI-Ärzten an das NRZ eingesandten Rachenabstriche.

Die vom Sentinelsystem der AGI verwendeten **AGI-Regionen** entsprechen den deutschen Bundesländern, mit Ausnahme der drei Stadtstaaten Berlin, Hamburg und Bremen, sowie dem relativ kleinen Bundesland Saarland, die jeweils den sie umgebenden bzw. angrenzenden Bundesländern zugeordnet werden (Schleswig-Holstein/Hamburg, Niedersachsen/Bremen, Brandenburg/Berlin und Rheinland-Pfalz/Saarland). Daher arbeitet die AGI mit 12 AGI-Regionen.

Das **Infektionsschutzgesetz (IfSG)** verpflichtet Laboratorien und Ärzte, die Influenzaviren nachweisen, zur Meldung an das zuständige Gesundheitsamt. In den Gesundheitsämtern werden die Meldungen überprüft und über die Landesstellen an das Robert Koch-Institut übermittelt.

Die **Influenza-Aktivität** wird durch die Menge der akuten Atemwegsinfekte in der Bevölkerung charakterisiert, die über das erwartete Maß hinausgehen – bezieht sich also auf die sogenannte Morbidität oder Erkrankungshäufigkeit.

Die **Zirkulation** der Influenzaviren wird von den Nachweisen der Influenzaviren und der Positivenrate reflektiert. Die Anzahl an Nachweisen ist von weiteren Faktoren, wie z. B. der Abstrichnahme in den Praxen, der Selektion der Patienten für eine Abstrichnahme etc. beeinflusst. Meistens kann eine zunehmende Zirkulation der Viren vor einem signifikanten Anstieg der Erkrankungszahlen (s. Aktivität) beobachtet werden. Eine Viruszirkulation kann also nachweisbar sein, wenn die Influenza-Aktivität noch sehr gering ist.

Als **Influenzawelle** wird die gesamte Phase erhöhter Influenza-Aktivität bezeichnet, mit der Phase zunehmender Morbidität, der Kulminationsphase und dem Rückgang der Erkrankungen auf ein normales Niveau.

Von einer **Epidemie** wird gesprochen, wenn die Influenza-Aktivität das übliche Maß drastisch übersteigt. Hier können auch weitere Parameter, die den Einfluss auf die Bevölkerung (engl. impact) bewerten, wie die Zahl der Exzess-Hospitalisierungen und Exzess-Todesfälle berücksichtigt werden.

3 EINLEITUNG

Die AGI ist seit Januar 2001 eine gemeinsame Einrichtung des Robert Koch-Instituts (RKI), des Deutschen Grünen Kreuzes e. V. (DGK), der Nationalen Referenzzentren (NRZ) für Influenza in Berlin und Hannover und der Impfstoffhersteller Aventis Pasteur MSD, Chiron Behring, eurovax, GlaxoSmithKline und Solvay. Das RKI übernimmt dabei die Federführung. Teile des Systems, insbesondere das Sentinel-Überwachungssystem werden von den Herstellern der Influenza-Impfstoffe finanziell unterstützt. Das RKI trägt Teile der Surveillance (Epidemiologie) und die Untersuchung durch Polymerasekettenreaktion (PCR) der Sentinel-Abstriche am NRZ Berlin. Die PCR-Untersuchungen der Sentinel-Abstriche am NRZ Hannover trägt die AGI. Die serologischen bzw. molekularen Feintypisierungen sind Leistungen der NRZ und werden auch von ihnen finanziert. Ergebnisse aus diesen Untersuchungen werden für diesen Bericht zur Verfügung gestellt.

Das Ziel des Influenzasurveillance-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 Zahl der Exzess-Konsultationen, Arbeitsunfähigkeiten und Krankenhauseinweisungen), ist ein besonderes Anliegen des Surveillancesystems. Über den aktuellen Stand der Influenza-Aktivität, inklusive der mit ihr assoziierten Morbidität, sollen medizinische Fachkreise und die Öffentlichkeit zeitnah informiert und die Influenza soll stärker in das Bewusstsein der Bevölkerung und der Ärzte gerückt werden, um so die Möglichkeiten der Prophylaxe und der Therapie der Influenza in größtem Maße auszuschöpfen.

In der Vergangenheit hat sich gezeigt, dass die vom Surveillancesystem erhobenen Parameter zuverlässige Indikatoren 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 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 14,9 Millionen Dosen in der Saison 2002/03 erhöht.

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

Das AGI-System erfüllt die Kriterien, die von EISS zur Mitgliedschaft an nationale Erhebungssysteme gestellt werden. Diese beinhalten die Aktivität syndromisch definierter Atemwegserkrankungen, gekoppelt an eine virologische Begleitdiagnostik, die Stratifizierbarkeit der Daten in Altersgruppen und die Berechnung des Einflusses der Influenza auf die Gesamtbevölkerung. Die AGI ist seit 1995 Mitglied in EISS.

Kapitel 4 beschreibt die Datengrundlage in näherem Detail, in Kapitel 5 wird der Verlauf der Saison wiedergegeben und im Detail auf Aspekte, wie die Analyse der Altersgruppen, die durch Influenza entstandenen Arbeitsunfähigkeiten und Todesfälle sowie die in der letzten Saison zirkulierenden Virustypen und -subtypen eingegangen.

Gerade bei der Influenza, wo es in fast jedem Jahr zu wellenartigen Aktivitäten kommt, ist für die Bewertung der Saison ein Vergleich mit früheren Saisons wichtig. Durch die nun mehr als 10-jährige Überwachungstätigkeit der AGI besteht eine fundierte Grundlage für Vergleiche mit historischen Daten. Dies wird in Kapitel 6 dargestellt. Dem NRZ obliegt nicht nur die Isolierung, Typisierung und Subtypisierung der zirkulierenden Influenzaviren, sondern auch deren umfassende Charakterisierung. Im Kapitel 7 wird über weiterführende Analysen der isolierten Virusstämme sowie deren antigenetischen und molekularen Eigenschaften berichtet.

Impfungsrelevante Gesichtspunkte werden in Kapitel 8 thematisiert. Wir bewerten den in der letzten Saison verwendeten Impfstoffes und geben die Impfstoffempfehlung für die nächste Saison bekannt.

In der Saison 2002/03 wurde der Internetauftritt der AGI völlig überarbeitet und hat auch eine neue Adresse bekommen. Die Surveillancedaten der AGI finden sich nun auf www.influenza.rki.de/agi, die dem eiligen Besucher zunächst mittels einer Übersichtskarte und einem kleinen zusammenfassenden Text einen schnellen Überblick vermittelt. Außerdem können die jeweiligen Wochenberichte gelesen bzw. heruntergeladen werden, regionspezifische graphische Darstellungen unterrichten im Detail über die aktuelle Influenza-Aktivität und die NRZ informieren über die Übereinstimmung des Impfstoffs mit den zirkulierenden Viren. Die laufend eingehenden Daten der NRZ sowie der Meldedaten des Infektionsschutzgesetzes werden täglich aktualisiert.

4 DATENGRUNDLAGE

4.1 Syndromische Daten akuter respiratorischer Erkrankungen

In der Saison 2002/03 arbeiteten 704 allgemeinmedizinische, internistische und pädiatrische Meldepraxen ehrenamtlich als Sentinelpraxen bei der AGI mit. Damit waren mehr als 1% der primärversorgenden Ärzte, und damit auch der Bevölkerung, repräsentiert, was gemäß internationalem Konsens eine ausreichende Grundlage für statistische Berechnungen bietet. Die Zahl der in den Praxen behandelten Patienten mit ARE aus 5 Altersgruppen, sowie die damit in Zusammenhang stehenden Arbeitsunfähigkeiten, Krankenhauseinweisungen und Todesfälle wurden wöchentlich gemeldet. Als Bezugspunkt gaben die

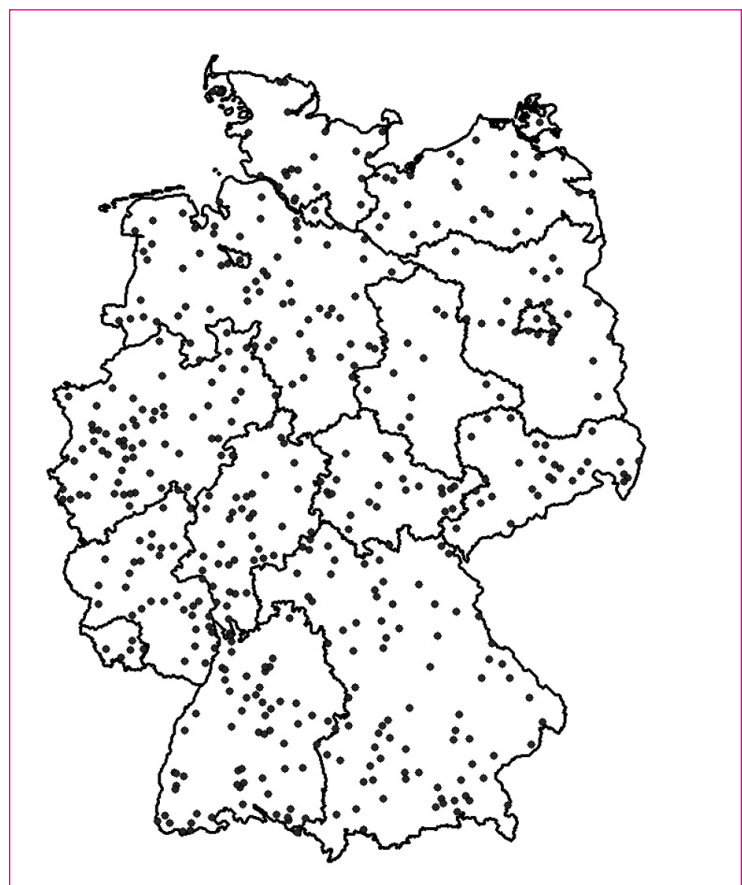


Abb. 1: Verteilung der Meldepraxen in der Bundesrepublik in der Saison 2002/03

Ärzte die Zahl der gesamten Praxiskontakte pro Woche an.

Die Daten der Saison 2002/03, die vom 28. September 2002 bis 11. April 2003 (40. bis 15. KW) überwacht wurde, basierten auf etwa 4,8 Millionen Patientenkontakten. Es wurden 549.000 ARE, 211.000 Fälle von ARE-bedingten Arbeitsunfähigkeiten bzw. kurzzeitiger häuslicher Pflegebedürftigkeit, 1.529 ARE-bedingte Krankenhauseinweisungen und 80 ARE-bedingte Todesfälle gemeldet. Im Verlauf der Meldephase 2002/03 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 2003 wurde dieser Wert durch einen feiertagsbedingten Rückgang der Meldungen geringfügig 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 1.000 Kontakten in großen Gemeinschaftspraxen. Der Durchschnitt lag bei 298 Patientenkontakten pro Woche und Praxis.

Ein kurze Erläuterung der verwendeten Begriffe für die Darstellung der Ergebnisse, die sich aus diesen syndromischen Daten ableiten (Praxisindex, Konsultationsinzidenz und EISS-Index) findet sich in Kapitel 2.

4.2 Daten der Nationalen Referenzzentren

Die von den NRZ durchgeführte virologische Surveillance der verschiedenen Influenzavirus-Typen (A oder B), -Subtypen (z. B. A(H1N1)) und -Varianten ergänzt die syndromische Surveillance. Etwa ein Viertel der Sentinelärzte wurde mit Materialien ausgestattet, um von Patienten Rachenabstriche abzunehmen und an das NRZ in Hannover bzw. Berlin zu schicken. Die Falldefinition für Patien-

ten, bei denen ein Rachenabstrich abgenommen werden soll, umfasst die Influenza-typische Symptomatik („influenza-like illness“ [ILI]): „Plötzlicher Krankheitsbeginn **und** Fieber $>38.5^{\circ}\text{C}$ (oder Schüttelfrost) **und** trockener Husten **und** [Muskel- (=„Glieder-“) oder Kopfschmerzen]“.

Etwa 125 der AGI-Praxen nahmen Rachenabstriche ihrer Patienten ab, die sie an die NRZ sandten. In den NRZ wurden bis zur 15. KW insgesamt 4.709 Proben aus AGI-Praxen untersucht, wöchentlich zwischen 5 in Woche 52 und 690 Proben in Woche 9. Bei 2.163 (46 %) Abstrichen wurden Influenzaviren mittels Kultur und/oder PCR nachgewiesen.

Zum Nachweis und zur Charakterisierung von Influenzaviren steht den NRZ ein Repertoire an Methoden zur Verfügung, die je nach Fragestellung 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 anderen WHO „collaboration centres“ gewonnenen Charakterisierungsergebnisse der eingesandten Isolate aus der ganzen Welt erfolgt die Auswahl der Impfstämme für die kommende Influenzasaison.

Besondere Bedeutung hat die Surveillance der NRZ aus folgenden Gründen: (1) Beobachtete Anstiege der ARE-Aktivität können daraufhin „überprüft“ werden, ob tatsächlich Influenzaviren zirkulieren; (2) Influenzaviren aus anderen Laboratorien, die nicht mittels Viruskultur identifiziert wurden, können durch einen Zweitabstrich bei den 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 Influenzawelle.

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

Nach dem am 1.1.2001 in Kraft getretenen Infektionsschutzgesetz müssen Influenzananzeige 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 Patienten (Landkreis des Wohnortes, Alter, Geschlecht, Symptome, Erkrankungsdatum und Impfstatus). Zur Meldung verpflichtet sind nicht

nur Laboratorien, sondern auch Ärzte, die z. B. über Schnelltests Influenzaviren nachweisen.

5 INFLUENZAÜBERWACHUNG IN DER SAISON 2002/03

5.1 Ergebnisse der Surveillance in der Saison 2002/03

Zu Beginn der Beobachtungsperiode blieb die Morbidität auf einem für die Jahreszeit üblichen Niveau (Abb. 2). Ab der 45./46. KW nahm die Morbidität bei den Kleinkindern und Schulkindern etwas zu und blieb bis zum Jahreswechsel in diesen Altersgruppen auf einem erhöhten Niveau. Trotz vermehrter Einsendungen von Abstrichen blieben die Influenzananzeige aber sporadisch. Der Praxisindex erreichte erst in der 50. KW geringfügig erhöhte Werte, da nur die jüngeren Altersgruppen betroffen waren. Eine deutliche Zunahme der Krankenhauseinweisungen aufgrund akuter Atemwegsinfekte bei Kleinkindern und ver-

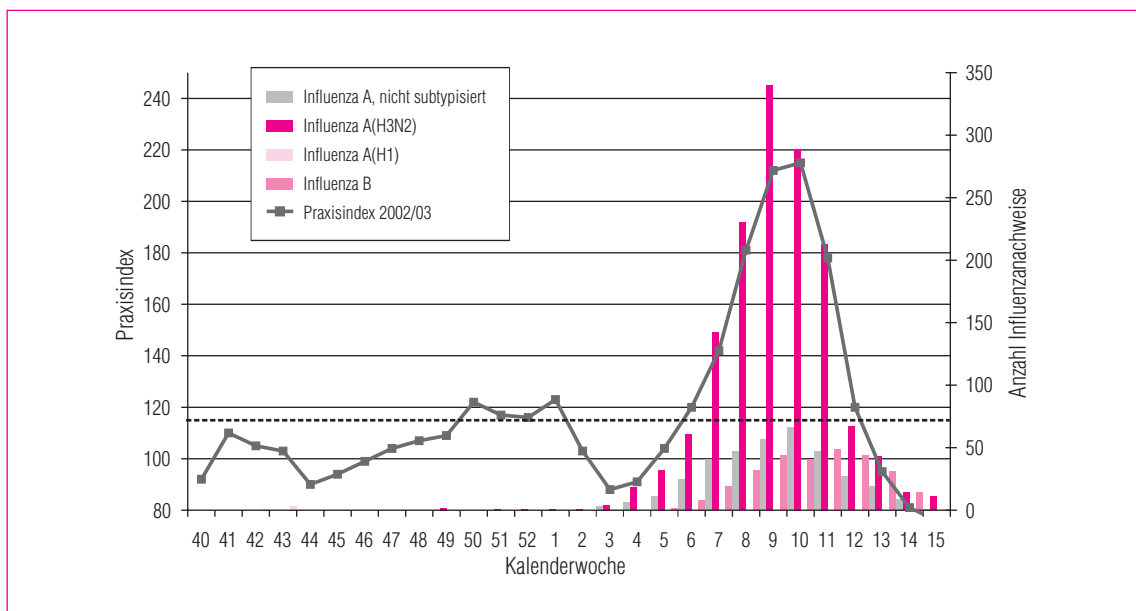


Abb. 2: Praxisindex und Anzahl der Influenzananzeige aus dem Sentinel in der Saison 2002/03. Ein Praxisindex bis etwa 115 (gestrichelte Linie) entspricht der Hintergrundaktivität. Die Skala des Praxisindex beginnt bei 80, um den Anstieg besser darstellen zu können.

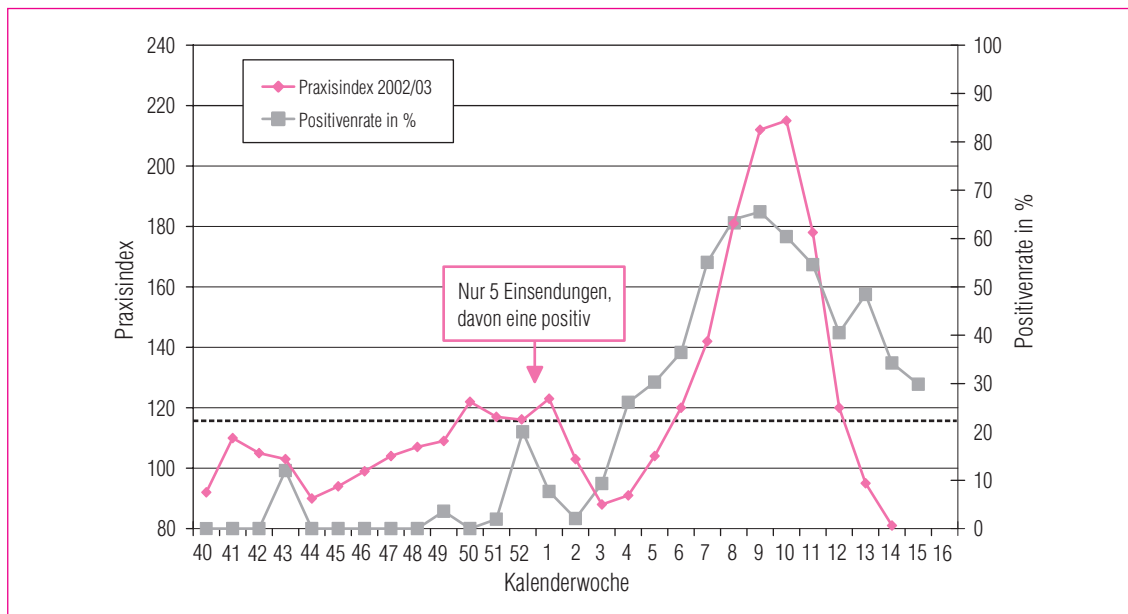


Abb. 3: Positivenrate (Anzahl der Virusnachweise pro Anzahl der Rachenabstriche in Prozent) und Praxisindex in der Saison 2002/03.

mehrte Nachweise von RSV in verschiedenen Kliniken (PID-ARI.Net, Kompetenznetzwerk für pädiatrische Atemwegsinfekte [<http://pid-ari.net>]) und dem Laborberichtssystem der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung von Viruskrankheiten (DVV) am RKI wiesen auf eine verstärkte Aktivität dieses Erregers im Vorweihnachtszeitraum hin.

Von der 49. bis zur 2. KW wurden sporadisch Influenza A-Viren nachgewiesen. In der 3. und 4. KW nahmen die Nachweise auffallend zu, und die Positivenrate stieg bis über 20 Prozent an (Abb. 3). Anhand der Konsultationsinzidenzen konnte jedoch zunächst nur bei Kindern eine deutliche Zunahme der Erkrankungen beobachtet werden. Erst ab der 5. und deutlicher in der 6. KW wurde der Hintergrundwert des Praxisindex überschritten. Die Erkrankungszahlen nahmen ab der 6. KW in allen Altersgruppen rasch weiter zu und erreichten für Deutschland in der 8. bis 10. Woche den Höchststand. Auch die Probeneinsendungen und die Nachweise von Influenza A(H3N2) nahmen drastisch zu. Influenza B machte zum Höhepunkt der Influenzawelle nur etwa bis zu 10 Prozent aller Nachweise aus. Ab der 7. KW

wurden ungewöhnlich hohe Positivenraten von mehr als 50 Prozent festgestellt (Abb. 3).

Die Influenzawelle nahm ihren Anfang in den südlichen Bundesländern, wo bereits in der 7. und 8. Woche Praxisindizes von mehr als 150 bzw. 200 beobachtet wurden. Die Welle erfasste dann ab etwa der 8. (9.) Woche auch die Mitte und den Norden Deutschlands mit Werten von mehr als 150 (200), und zuletzt auch die neuen Bundesländer, wo sich der Anstieg der Influenzawelle wahrscheinlich durch die Winterferien in der 7. und 8. KW, je nach Bundesland, verzögerte.

Der EISS-Index erreichte einen maximalen Wert von 184 (160-200; Abb. 9). Der Mittelwert der drei Peakwochen (=Wochen mit den höchsten Werten) ist für die Einschätzung maßgeblich und liegt an der Grenze zu dem Bereich einer außergewöhnlich heftigen Aktivität. Ein deutlicher Anstieg der Krankenhauseinweisungen (s. Kap. 5.3) spiegelt ebenfalls die starke Morbiditätserhöhung bei den über 60-Jährigen wider. Ab der 10. KW ging die Influenza-Aktivität bis zur 14. KW deutlich zurück und erreichte zum Ende der

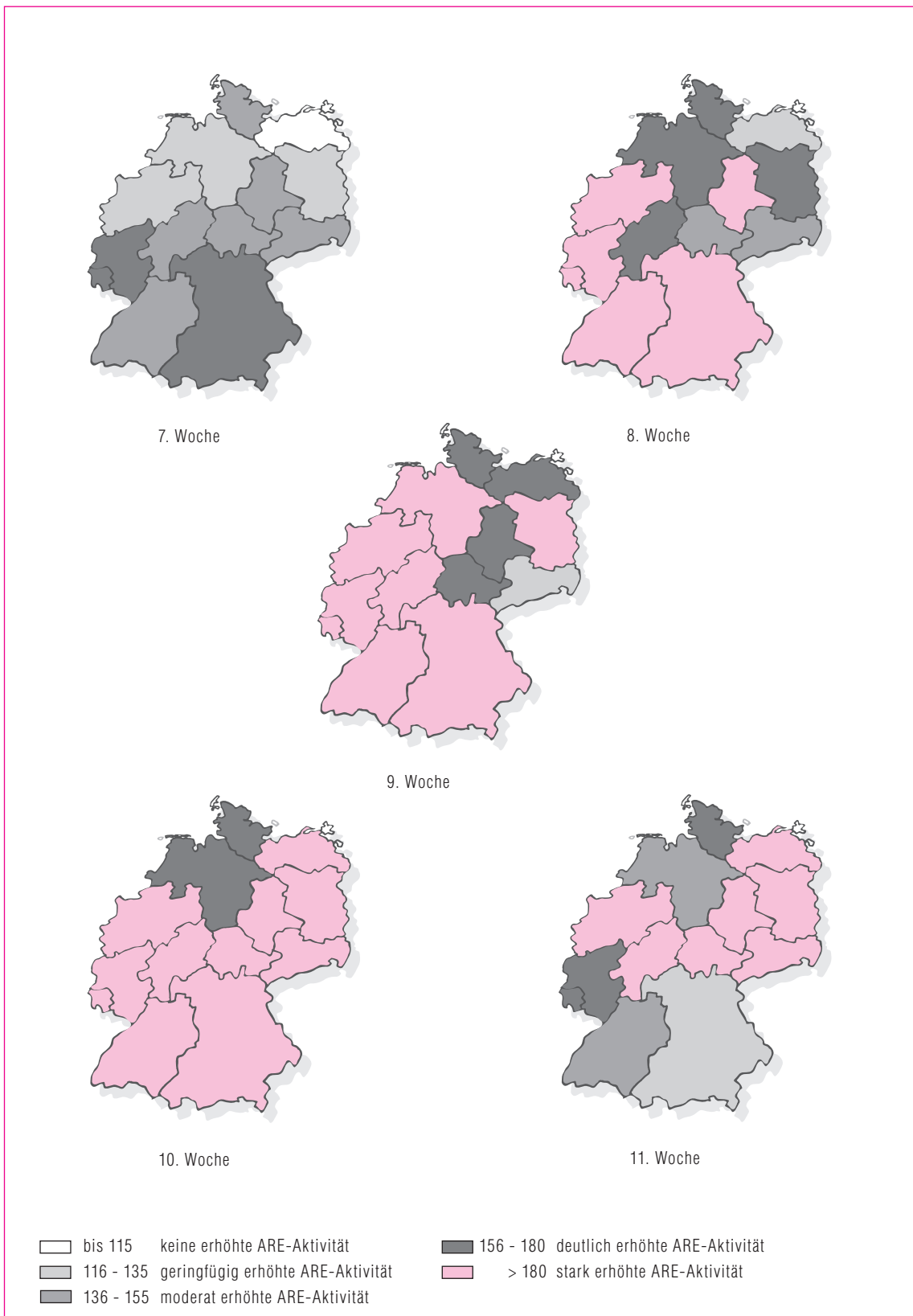


Abb. 4-8: Praxisindex in den 12 AGI-Regionen während der Wochen 7-11/2003.

Beobachtungsperiode ein für die Jahreszeit übliches Niveau. Erfahrungsgemäß ist eine sporadische bis lokale Aktivität nach dem späten Beginn

der Influenza-Aktivität und dem beschriebenen Verlauf, insbesondere im Osten, bis in den Mai hinein möglich.

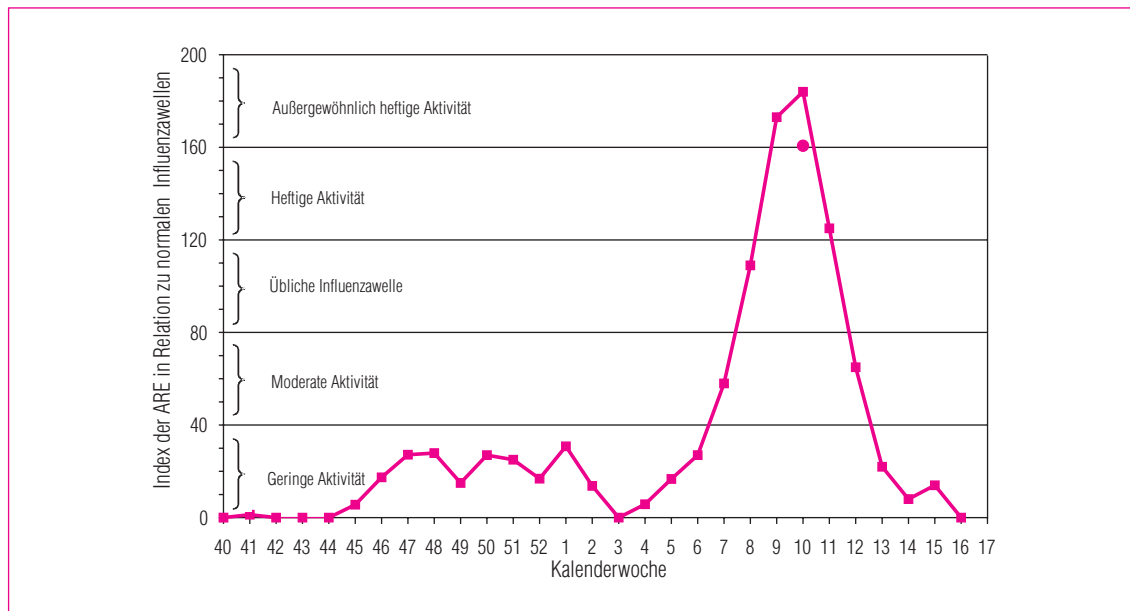


Abb. 9: EISS-Index in der Saison 2002/03. Der EISS-Index ist ein Indikator der Aktivität von ARE in Deutschland; 0 bedeutet keine erhöhte Aktivität, 100 (plus/minus 20) bedeutet eine Morbiditätserhöhung, wie sie in den Wochen mit höchster Aktivität in einer üblichen Influenza-Welle auftritt. Der Punkt stellt den Mittelwert der drei Peakwochen dar.

5.2 Analyse der Altersgruppen

Auch in dieser Saison zeigte sich die typische Altersverteilung der akuten Atemwegsinfekte mit einer hohen Hintergrundinzidenz an ARE bei den jüngeren Altersgruppen, die mit zunehmendem Alter – zumindest bei dieser Einteilung der Altersgruppen – nachlässt (Abb. 10). Die Erkrankungswelle begann vermutlich bei den Klein- und Schulkindern, was sich durch den kontinuierli-

chen Anstieg der Erkrankungen in diesen Altersgruppen nach dem Jahreswechsel andeutete (Abb. 10).

Die Konsultationsinzidenz stieg nach dem Jahreswechsel besonders bei den Schulkindern an und überschritt in der 5. KW den Mittelwert der 40. bis 48. KW deutlich. Bei den Erwachsenen wurde dieses Niveau erst ab der 6. KW erreicht (Abb. 11).

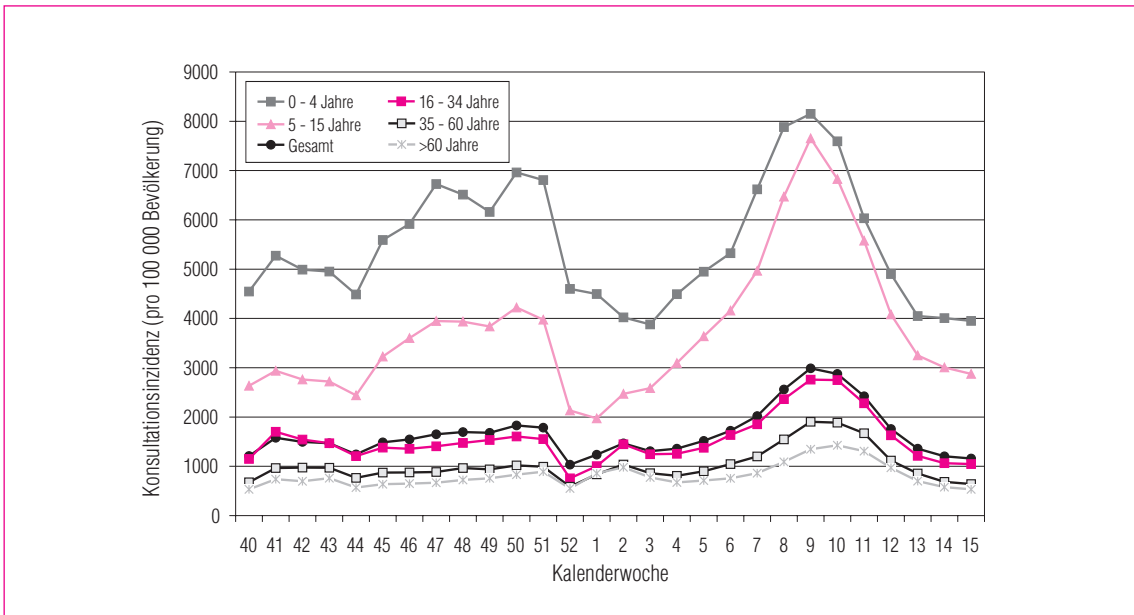


Abb. 10: Konsultationsinzidenz in den einzelnen Altersgruppen während der Saison 2002/03 in Deutschland.

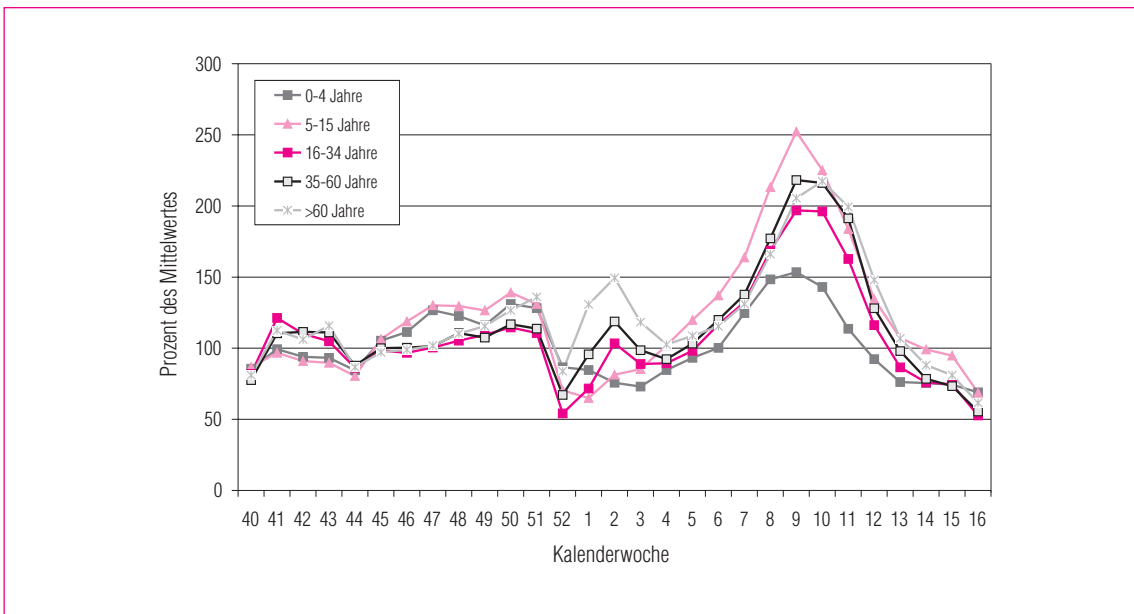


Abb. 11: Konsultationsinzidenz in den einzelnen Altersgruppen relativ zu den Influenza-freien Wochen 40 bis 48.

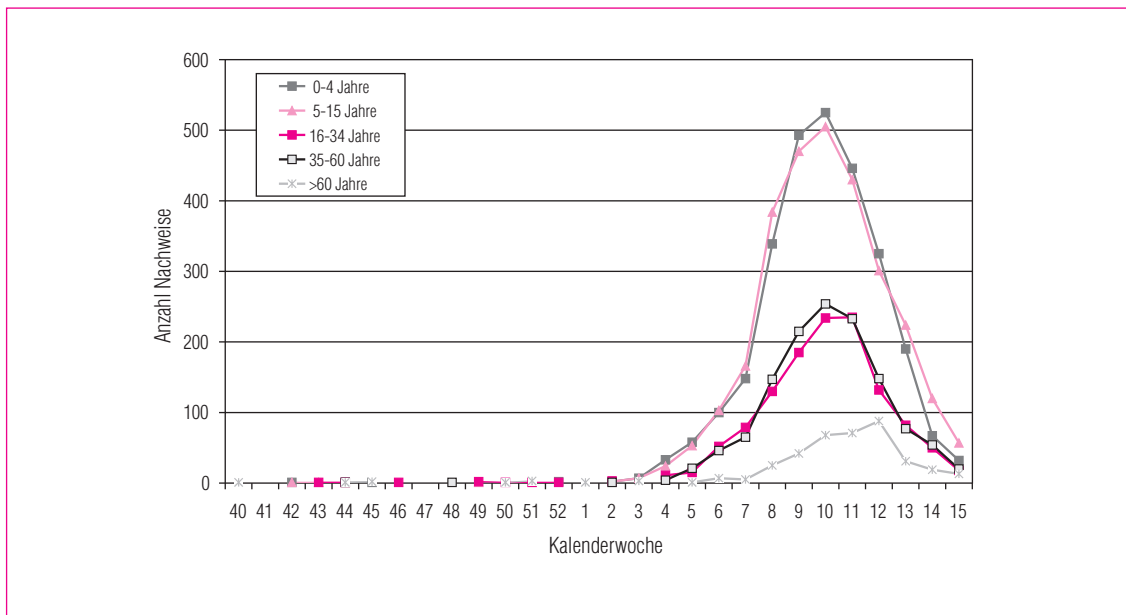


Abb. 12: Anzahl der an das Robert Koch-Institut nach dem Infektionsschutzgesetz übermittelten Nachweise nach Altersgruppen während der Saison 2002/03.

Die Altersgruppe der 5- bis 15-Jährigen war in dieser Saison verhältnismäßig stark betroffen. Aber auch bei den Erwachsenen und insbesondere den älteren Menschen zeigt sich bei der relativen Darstellung (Abb. 11) die starke Zunahme der Erkrankungen während der Influenzaphase.

Anhand der Influenzanachweise in den einzelnen Altersgruppen zeigt sich ebenfalls der Beginn bei den jüngeren Altersgruppen und die höhere Inzidenz bei den Kindern, die mit zunehmendem Alter zurückgeht (Abb. 12). Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Nachweise stark von der Auswahl der Patienten für die Probenentnahme der Ärzte/innen beeinflusst sind.

Die Abschätzung der gesamten Exzess-Konsultationen während der Saison in den Altersgruppen beruht auf der Konsultationsinzidenz. Die größte

Menge der Exzess-Konsultationen kann bei den Schulkindern festgestellt werden, was gut mit den Virusnachweisen und Positivenraten in dieser Altersgruppe übereinstimmt. Bei den Kleinkindern werden entgegen den Nachweisen und auch der relativen Erhöhung der Inzidenz (Abb. 11) nur eine geringe Menge von Exzess-Konsultationen festgestellt. Dies liegt daran, dass die Konsultationsinzidenz in dieser Altersgruppe in diesem Winter deutlich geringer war als in den Vorjahren. Daher ist der Exzess in dieser Altersgruppe unterschätzt. In diesem Winter trugen auch die höheren Altersgruppen nicht unerheblich zu den Exzess-Konsultationen bei. Bei der Betrachtung ist zu bedenken, dass bei dieser Darstellung sowohl die Erhöhung der Konsultationsinzidenz, als auch die Bevölkerungszahlen in den einzelnen Altersgruppen eingehen.

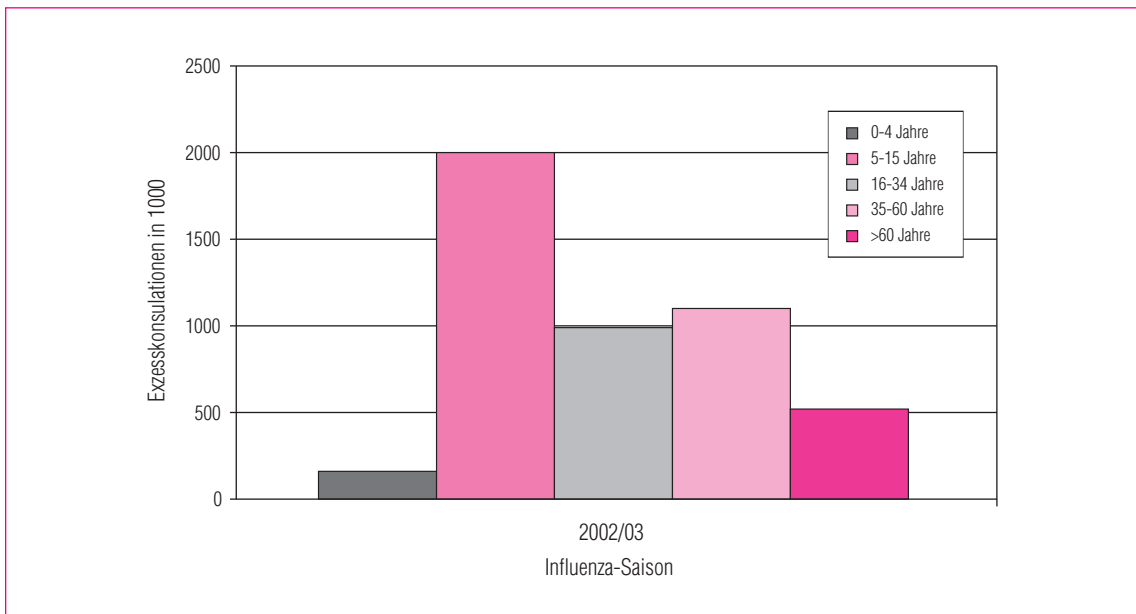


Abb. 13: Während der Influenzasaison 2002/03 entstandene Summe der Exzess-Konsultationen nach Altersgruppen

5.3 Arbeitsunfähigkeiten und Krankenhauseinweisungen durch Influenza

Im Zeitraum verstärkter Influenza-Aktivität von der 6. bis 15. KW wurden für die gesamte Bundesrepublik etwa 1,5 bis 2 Millionen Arbeitsunfähigkeiten bei den 16- bis 60-Jährigen über das normale Maß hinaus berechnet.

Während der Influenzawelle waren die im Sentinel registrierten Krankenhauseinweisungen aufgrund von Atemwegsinfekten erhöht und über alle Altersgruppen können etwa 25.000 bis 30.000 zusätzliche Hospitalisierungen abgeschätzt werden. Die Zahl der Krankenhauseinweisungen war besonders bei den älteren Menschen (> 60 Jahre), aber auch bei den Kleinkindern (0 bis 4 Jahre) (Abb. 14) gesteigert. Für die Bundesrepublik lassen sich daraus in der Altersgruppe der 0- bis 4-Jährigen 4.500 bis 6.000 mit Influenza in Zusammenhang stehende Krankenhauseinweisungen abschätzen, bei den über 60-Jährigen etwa 11.000 bis 15.000. Dabei ist zu berücksichtigen,

dass seltene Ereignisse einer höheren statistischen Streuung unterliegen. Insbesondere bei den Kleinkindern, die einen erheblichen Teil der Krankenhauseinweisungen beitragen, ist eine Abgrenzung zu anderen Erregern, wie z. B. RSV, schwierig.

5.4 Zirkulierende Virustypen und -subtypen

In der Saison 2002/03 dominierte Influenza A(H3N2) deutlich. Der Verlauf der Influenza A-Welle stimmte daher auch mit der mittels der ARE abgebildeten Erkrankungswelle überein. Die Aktivität der Influenza B blieb auf geringem Niveau und erst, als die Influenza A-Welle sich bereits zurückbildete, erreichte die kleinere Influenza B-Welle in der 13. Woche ihren Höhepunkt. Etwa ab der 14. KW koziirkulierten die beiden Typen zu etwa gleichen Teilen.

Dabei zirkulierte Influenza B besonders in den jüngeren Altersgruppen und in den westlichen Bundesländern (Abb. 15 und Abb.16).

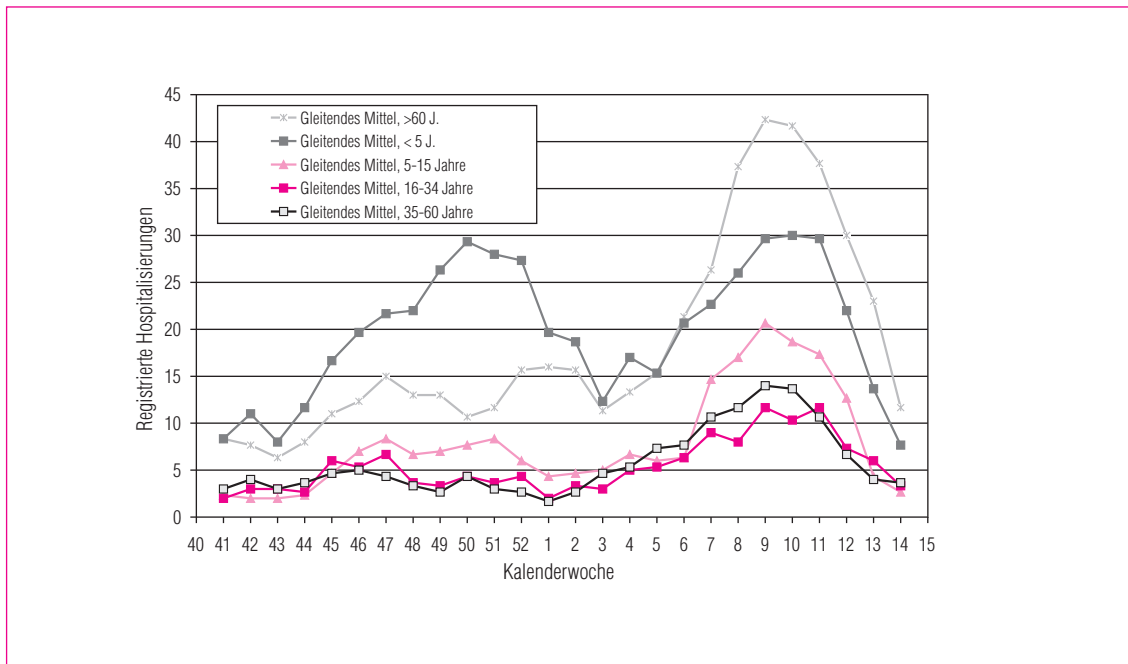


Abb. 14: Mit dem Surveillance-System registrierte Hospitalisierungen aufgrund von akuten Atemwegsinfekten nach Altersgruppen in der Saison 2002/03. Die gleitenden Mittel wurden über 3-wöchige Intervalle berechnet.

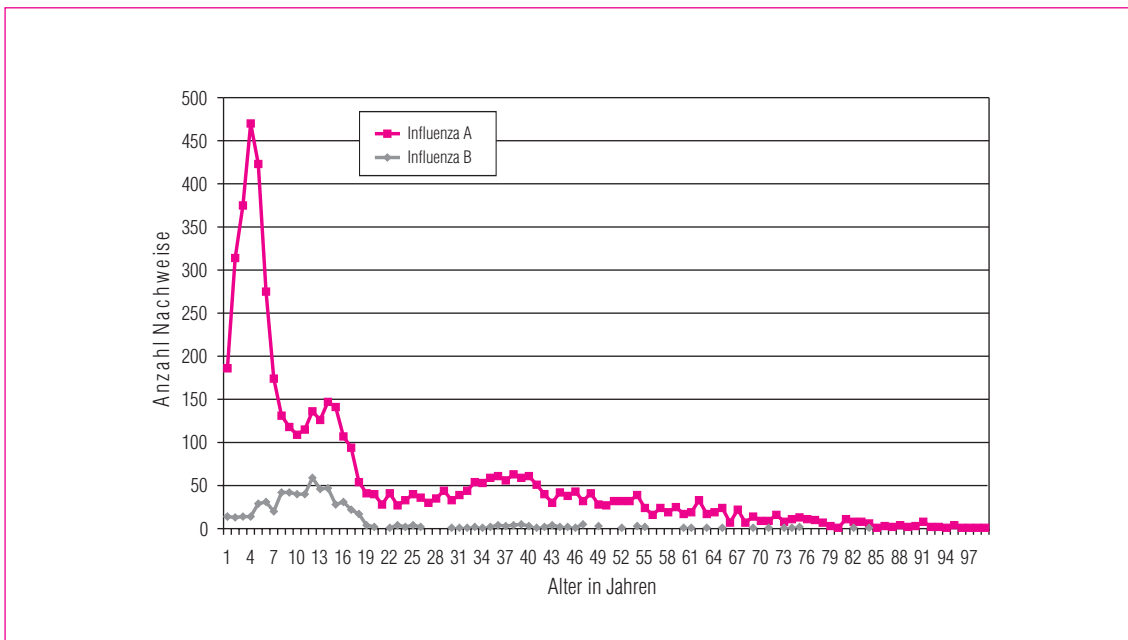


Abb. 15: Anzahl der von Meldewoche 40/2002 bis 15/2003 nachgewiesenen Influenza A- (lachs) und B-Infekten (grau) nach Alter der Patienten. Quelle: Daten der nach dem Infektionsschutzgesetz an das Robert Koch-Institut übermittelten Influenzanachweise.

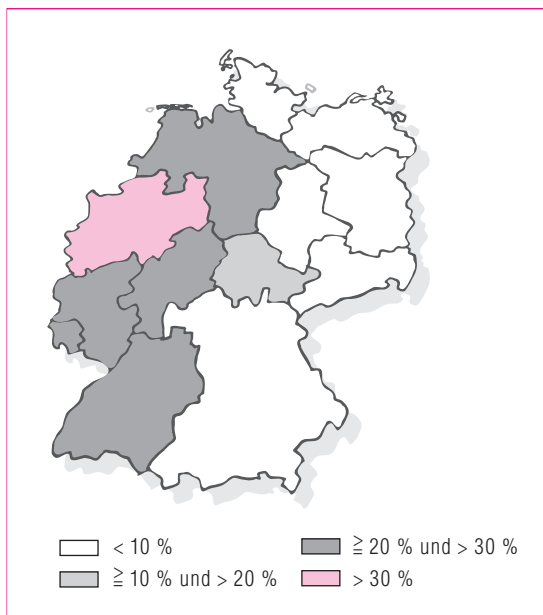


Abb. 16: Anteil der Influenza B-Nachweise in den einzelnen Bundesländern von Woche 40/2002 bis 15/2003 anhand der Nachweise in den NRZ.

5.5 Influenzasaison innerhalb Europas

In einigen Sentinelsystemen in Europa zeigte sich ebenfalls eine Morbiditätserhöhung vor dem Jahreswechsel, die besonders die jüngeren Altersgruppen betraf. Insbesondere in Frankreich, Belgien, aber auch in einigen anderen Nachbarländern wurden in diesem Zeitraum ebenfalls deutlich vermehrte RSV-Nachweise registriert. Eine über ein sporadisches Maß hinausgehende Influenza-Aktivität wurde zuerst in den westlichen Nachbarländern (Spanien: 49. KW, Frankreich: 52. KW) angezeigt und von Influenza B ausgelöst. In den meisten Ländern wurde eine erhöhte Influenza-Aktivität ab etwa der 4. bis 7. KW registriert. Der Beginn im Südwesten Europas und die später auftretende Aktivität in den nördlichen und östlichen Ländern legen eine zeitliche Verlagerung vom Südosten in den Nordwesten nahe, wie sie in einigen vorherigen Saisons ebenfalls beobachtet wurde. In den westlichen Ländern dominierte Influenza B, während in der Mitte häufiger eine Kozirkulation beider Virustypen und in den meisten östlichen Nachbarländern

eine stärkere Dominanz der Influenza A beobachtet wurde. In diesem Zusammenhang ist interessant, dass anhand der Isolierungen in Deutschland eine Grenze für eine nennenswerte Influenza B-Zirkulation zwischen den westlichen und östlichen Bundesländern deutlich wird (Abb.16). Insgesamt blieb die Influenza-Aktivität in Europa eher gering bis moderat. Im Vergleich zu den anderen Regionen Europas schien die Mitte mit Italien, Schweiz, Deutschland, Tschechische Republik und Slowakische Republik etwas stärker betroffen.

6 VERGLEICH MIT VERGANGENEN JAHREN

6.1 Saisonverlauf

Die Saison 2002/03 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 Höhepunkt der Influenzawelle in der 8. bis 10. KW für Influenza A(H3N2) eher spät war. Von der beobachteten Morbidität ist die Saison mit 1992/93 oder 1998/99 vergleichbar (Abb. 17).

6.2 Typen- und Subtypenverteilung

In der Saison 2002/03 dominierte die Influenza A(H3N2) deutlich. Unter allen aus dem Sentinel in den NRZ nachgewiesenen Viren der letzten Saison betrug der Anteil der Influenza A 86 Prozent, der von Influenza B 14 Prozent, A(H1N1)- sowie A(H1N2)-Viren wurden nur vereinzelt nachgewiesen. Damit ist der Influenza A-Anteil höher als der in den von der Stärke her vergleichbaren Saisons 1992/93 und 1998/99 (Tab. 1). Es sollte in Betracht gezogen werden, dass bei Kozirkulation zweier Influenzavirus-Typen oder -Subtypen die Zirkulation des Typs oder Subtyps, der seltener

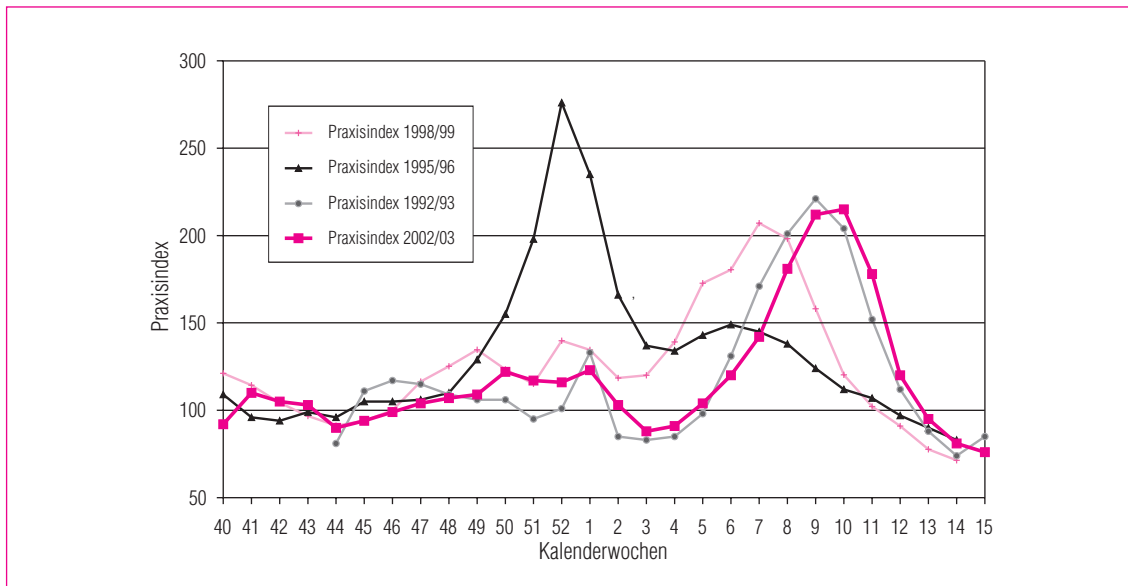


Abb. 17: Vergleich des Verlaufs des Praxisindex in den Beobachtungsperioden 1992/93, 1995/96, 1998/99 und 2002/03.

zu schweren bzw. Influenza-typischen Erkrankungen führt, unterschätzt werden kann, da bei der Selektion für Abstriche häufig gerade ein spezifisches Symptombild ausgewählt wird.

Ähnlich wie in der vergangenen Saison fällt die späte und dennoch sehr intensive Zirkulation von Influenza A(H3N2) auf.

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
2002/03	86,1	0	0	13,9

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 Influenzavirus-Typ bzw. -Subtyp (>50 % der gesamten Isolate) ist **lachs**, der jeweils kozirkulierende -Typ bzw. -Subtyp (bei >30 % der Isolate) ist **grau** markiert.

6.3 „Stärke“ der Saison

6.3.1 Konsultationen und Altersverteilung

Im Winter 2002/03 war die Influenzawelle in Deutschland, anders als in vielen anderen europäischen Ländern, relativ stark ausgeprägt. Die am EISS-Index gemessene Stärke der Saison, die sich an den Exzess-Konsultationen während der Phase der Influenzavirus-Zirkulation ausrichtet, erreichte in der 9. und 10. Woche ein ungewöhnlich hohes Niveau. Die hohe Aktivität hielt nur kurz an und die Influenzawelle war von einem raschen Anstieg der Erkrankungszahlen zu Beginn und einem steilen Abfall nach Überschreiten des Peaks gekennzeichnet.

Die Summe der Exzess-Konsultationen während der gesamten Phase verstärkter Influenzavirus-Zirkulation erreichte mit etwa 4,5 bis 5 Millionen zusätzlicher ARE-Konsultationen das Niveau einer ausgeprägten Influenzawelle, vergleichbar mit 1998/99, 1999/2000 oder 1992/93. Die vergangenen zwei Saisons waren mit etwa 2 Millionen (2001/02) und etwa 2,5 Millionen (2000/01) deutlich schwächer.

Im Vergleich der letzten drei Saisons zeigt sich, dass die Exzess-Konsultationen außer bei den Kleinkindern höher waren als in den letzten beiden Wintern. Die Saison 2002/03 traf besonders die Schulkinder, wo eine lang anhaltende intensive Zirkulation beobachtet wurde. Obwohl die Peakwerte in dieser Altersgruppe 2000/01 höher waren, blieb die Summe der geschätzten Exzess-Konsultationen durch eine kürzere Dauer der Erkrankungswelle und einen häufig milderen Verlauf der Erkrankungen niedriger (Abb. 18). Die höheren Altersgruppen waren deutlich stärker betroffen als in den letzten beiden Saisons. Aufgrund der zeitlich recht kompakten Erkrankungswelle blieben die geschätzten zusätzlichen Erstkonsultationen aufgrund akuter Atemwegsinfekte bei den über 15-Jährigen hinter den Werten des Winters 1999/2000 zurück. Bei den Kleinkindern (0 bis 4 Jahre) ist die Zahl der Exzess-Konsultationen anhand der Konsultationsinzidenz in dem Zeitraum verstärkter Influenzavirus-Zirkulation niedriger als in den letzten drei Wintern. Aufgrund der häufigen Infekte und der vielen anderen Erreger, die eine bedeutsame Morbidität verursachen können, ist die Schätzung einer mit Influenza in Zusammenhang stehenden Exzess-Morbidi-

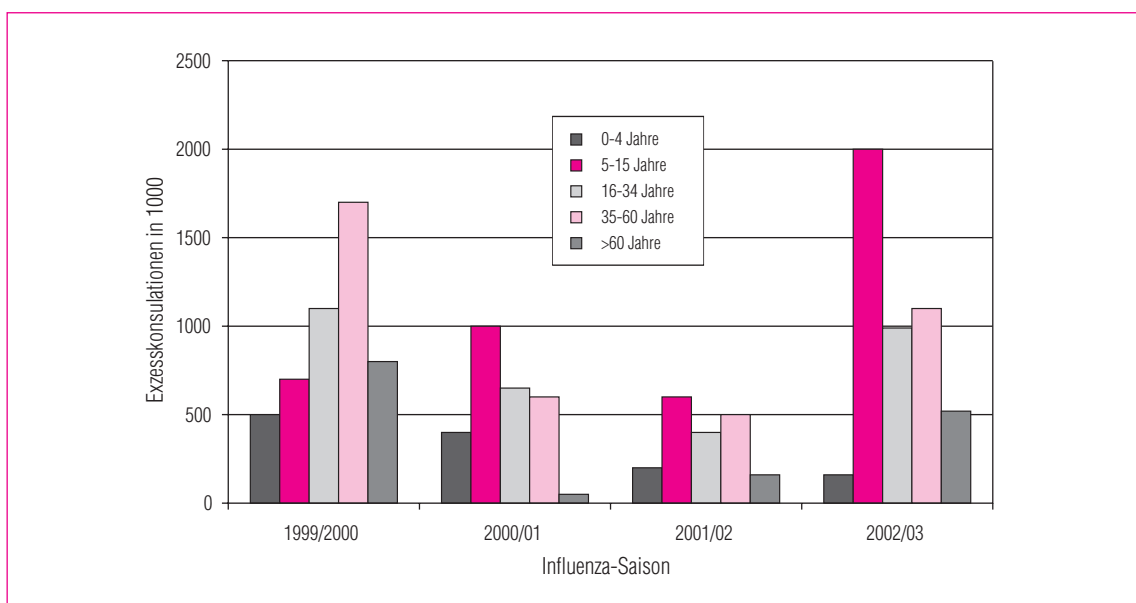


Abb. 18: Während der Phase der Zirkulation von Influenzaviren entstandene Summe der Exzess-Konsultationen nach Altersgruppen in den Saisons 1999/00 bis 2002/03.

tät in dieser Altersgruppe deutlich erschwert. Die Abschätzung der Erwartungswerte ist in dieser Altersgruppe ebenfalls unsicher, und das Niveau der Konsultationsinzidenz war in dieser Altersgruppe in der vergangenen Saison niedriger als in den Vorjahren. Somit muss vermutet werden, dass in dieser Altersgruppe eine deutliche Unterschätzung der Exzess-Konsultationen vorliegt, was auch durch die höheren Schätzwerte anhand der ARE je Praxis unterstützt wird.

6.3.2 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 den über 60-Jährigen groß, da hier meist keine AU bescheinigt wird, sondern Erkrankungen registriert werden sollen, die häusliche Pflege oder Bettruhe erfordern. 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 bei den 16- bis 60-Jährigen für die Saison 2002/03 etwa 1,5 bis 2 Millionen zusätzliche AU, für die Saison 2001/02 etwa 800.000, für die Saison 2000/01 etwa 1,1 Millionen und für die Saison 1999/00 etwa 1,4 bis 1,8 Millionen AU 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.

6.3.3 Krankenhauseinweisungen

Bei den von den Praxen gemeldeten Hospitalisierungen über alle Altersgruppen können für die Saison 2002/03 mehr als 24.000 zusätzli-

che Krankenhauseinweisungen aufgrund akuter Atemwegsinfekte abgeschätzt werden.

Im Winter 2001/02 und 2000/01 wurden etwa 5.000 bis 8.000 mit Influenza in Zusammenhang stehende Krankenhauseinweisungen geschätzt und im Winter 1999/2000 etwa 18.000.

Damit wird der Winter 1999/2000, für den zwar höhere Exzess-Konsultationen bei den über 15-Jährigen ermittelt wurden, in der Zahl der Krankenhauseinweisungen sogar noch etwas übertroffen, was aber noch im Schwankungsbereich des Abschätzverfahrens liegt. Möglicherweise hängen diese Abweichungen, wie auch die im Vergleich zu den Vorjahren auffällig niedrige Konsultationsinzidenz bei den Kleinkindern, mit Veränderungen des Konsultationsverhaltens zusammen. Zur Einschätzung dieser Zahlen kann gesagt werden, dass übliche Influenzawellen eine geschätzte Zahl von etwa 10.000 bis 20.000 zusätzlichen Krankenhauseinweisungen verursachen. Somit bestätigt sich die hohe Influenza-Aktivität in der Saison 2002/03 auch anhand der registrierten Hospitalisierungen.

6.3.4 Todesfälle

Außer in Saisons mit außergewöhnlich starker Influenza-Aktivität werden Influenza-assoziierte Todesfallschätzungen und damit Vergleiche mit anderen Saisons normalerweise mit Hilfe der Mortalitätsdaten des Statistischen Bundesamtes ermöglicht. Die endgültigen Ergebnisse der Todesursachenstatistik liegen bisher noch nicht vor. Die Altersgruppe mit der höchsten Influenza-assoziierten Letalität sind die älteren Menschen. Da die ältere Bevölkerung in der Saison 2002/03 von der Erkrankungswelle erfasst wurde, erscheint eine Erhöhung der Gesamtmortalität in den Monaten Februar, März und April wahrscheinlich. Anhand der vorläufigen Zahlen der Todesursachenstatistik, die bis März 2003 vorliegen, kann ein Exzess zwischen 12.000 bis 20.000 abgeschätzt werden. Für gewöhnliche Influenzawellen kann man in Deutschland mit 5.000 bis

Insgesamt zeigten alle in Deutschland isolierten Viren eine gute Übereinstimmung mit den im aktuellen Impfstoff enthaltenen Impfstoffkomponenten.

Eine Auswahl der Virusisolate wurde nach London zum WHO-Labor (Dr. Hay) zur Überprüfung gesandt.

Influenza A(H1)																									
Kalenderwoche	42	49	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	Summe	
Niedersachsen/Bremen										1	1													2	
Sachsen												1												1	
Rheinland-Pfalz											1													1	
Baden-Württemberg										1														1	H1N2
Bayern																	1							1	H1N1
Summe	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	6	

Tab. 3: Influenza A(H1):Gesamtzahl der typisierten Isolate aus der BRD, Saison 2002/2003.

Influenza B																									
Kalenderwoche	42	49	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	Summe	
Schleswig-Holstein/HH																								0	
MVP																	1							1	
Niedersachsen/Bremen	1							1		5	3	12	12	9	11	3	1				1		1	60	
Sachsen-Anhalt												1	1	1		1	1							5	
Berlin/Brandenburg											1	2	1	3	1	1	1							10	
Hessen									1	1		3	1	2										8	
Sachsen							1	1	2		2	8	7	17	17	15	5	3	1					79	
Thüringen										1		3	5	4	4	2	2							21	
NRW									1	1	6	8	6	4	8		1	1						36	
Rheinland-Pfalz										3	9	1	7	3	1	1	1							26	
Saarland										1														1	
Baden-Württemberg							1	3	11		1	1	3		1	1								22	
Bayern										2				1	3	1	3							10	
Summe	1	0	0	0	0	0	2	5	15	14	22	39	43	44	46	25	16	4	1	0	1	0	1	279	

Tab. 4: Influenza B: Gesamtzahl der typisierten Isolate aus der BRD, Saison 2002/2003

Kalenderwoche	42	49	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	Summe	
A (H3N2)		1	1	2	5	25	42	97	189	248	403	460	384	179	76	36	14	6	2		1			2171	
A (H1N1)											1	1					1							3	
A (H1N2)									1	1	1													3	
B	1						2	5	15	14	22	39	43	44	46	25	16	4	1		1		1	279	
Summe	1	1	1	2	5	25	44	102	205	263	427	223	427	223	122	61	31	10	3	0	2	0	1	2456	

Tab. 5: Gesamtüberblick über die Influenzavirus-Isolate 2002/2003

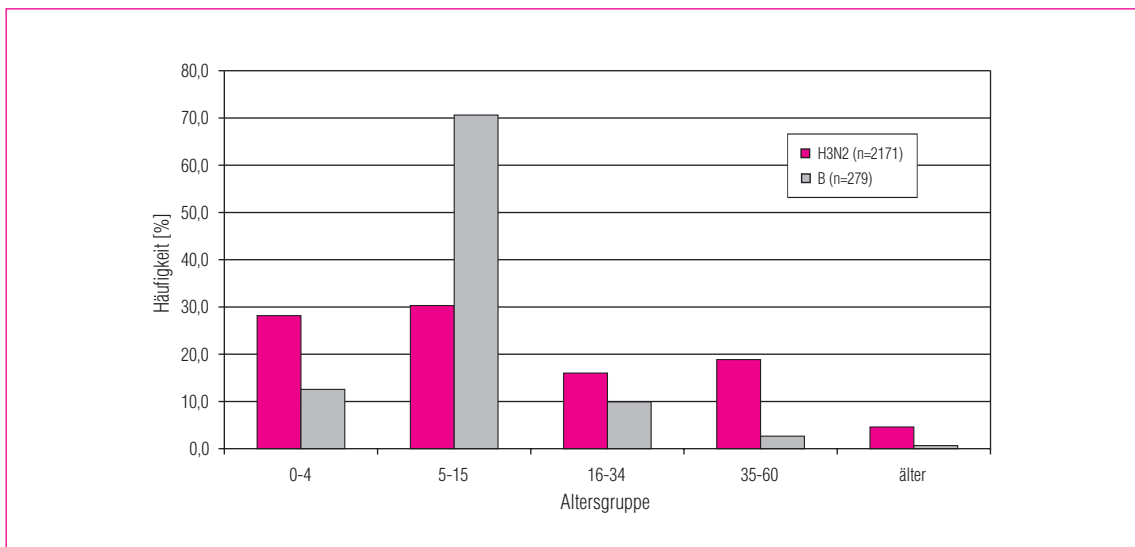


Abb. 19: Influenzavirus-Isolate 2002/03 (H3N2 und B)- Aufstellung nach Patientenalter

Abbildung 19 zeigt, dass Isolate der Saison 2002/03 hauptsächlich von Patienten stammen, die der Altersgruppe der 5 bis 15-Jährigen angehören. Das deutet darauf hin, dass diese Altersgruppe in der Saison 2002/03 am meisten betroffen war. H1N1 und H1N2 wurden, wie bereits ausgeführt, kaum nachgewiesen und sind in der Grafik nicht berücksichtigt. Es sei hier darauf hingewiesen, dass diese Grafik nicht die absolute Häufigkeit, sondern nur die Häufigkeit pro Altersgruppe darstellt.

Zwischen den beiden Varianten besteht kein erheblicher Unterschied (1 Titerstufe im HHT).

In der Tabelle einer Auswahl nach London versandter Viren des Subtyps H3N2 (Tab. 6) ist ein Virus (A/Berlin/35/03) auffällig, das stark mit dem Antiserum gegen A/Fujian/411/02 reagierte. Diese Reaktion konnte bei einigen weiteren isolierten Viren auch beobachtet werden. Ob sich eine Tendenz abzeichnet, dass diese Variante sich durchsetzen wird, kann heute noch nicht gesagt werden (siehe auch Sequenzanalysen Kap. 7.3).

7.2 Feintypisierung isolierter Viren

7.2.1 Influenza A(H3N2)

Mit 2.171 Isolaten ist Influenza A (H3N2) in der letzten Saison am stärksten vertreten gewesen (88,4 %). Die gefundenen Viren reagierten sehr hochtitrig mit den aktuellen Referenzseren gegen A/Panama/2007/99 (98,6 %) und A/Moscow/10/99 (1,4 %).

7.2.2 Influenza A(H1N1)

Influenza A(H1N1) trat dieses Jahr wie schon in der vorigen Saison nur sporadisch auf. Vor drei Jahren (2000/01) war dieser Subtyp mit 95,2 % dominierend. In dieser Saison wurden nur drei H1N1-Viren isoliert (0,1 %)

Virusisolate	Isolierungsdatum	Frettchen-Seren				
		A/Pan 2007/99	A/NY 55/01	A/HK 1550/02	A/Send 4952/02	A/Fuj 411/02
A/Panama/2007/99		10240	5120	5120	160	80
A/New York/55/01		10240	10240	10240	320	320
A/Hong Kong/1550/02		10240	10240	10240	320	320
A/Sendai/4952/02		320	640	640	640	320
A/Fujian/411/02		320	640	320	640	1280
A/Thuringen/25/03	10.2.03	640	640	320	80	80
A/Berlin/27/03	10.2.03	160	160	160	160	80
A/Sachsen-Anhalt/12/03	14.2.03	320	640	320	160	160
A/Sachsen/96/03	17.2.03	640	1280	1280	80	80
A/Sachsen/97/03	18.2.03	2560	1280	1280	40	<
A/Rheinland-Pfalz/19/03	20.2.03	2560	1280	2560	80	40
A/Thuringen/36/03	17.2.03	2560	1280	1280	40	<
A/Hannover/94/03	17.2.03	5120	5120	2560	80	160
A/Berlin/38/03	24.2.03	1280	1280	640	80	80
A/Berlin/39/03	24.2.03	2560	2560	1280	80	80
A/Berlin/35/03	27.2.03	320	320	320	1280	1280

Tab. 6: Serologischer Vergleich von Influenza A-Viren im HHT. Auswahl an A(H3N2)-Influenzaviren, die nach London zum WHO-Kollaborationszentrum, Dr. A. Hay, gesandt worden sind. Aufgeführt sind die Ergebnisse der Feintypisierung mit neuen aktuellen Antiseren im Labor von Dr. Hay.

Virus-Isolate	Isolierungsdatum	Frettchen-Seren					
		A/Bay/ 7/95	A/Beij/ 262/96	A/NC/ 20/99	A/Mad/ 57794/00	A/Eg/ 96/02	A/Chile/ 885/02
A/Bayern/7/95		5120	160	160	40	40	40
A/Beijing/262/96		160	5120	320	320	320	640
A/New Caledonia/20/99		80	1280	1280	640	1280	2560
A/Madagascar/57794/00		80	1280	1280	640	1280	2560
A/Egypt/96/02		40	640	640	320	1280	1280
A/Chile/8885/02		80	640	640	320	1280	2560
A/Rheinland-Pfalz/34/03 ¹	28.02.03	80	640	1280	320	1280	2560
A/Sachsen/252/03 ²	03.03.03	40	320	320	160	640	640

¹ H1N2 ² H1N1

Tab. 7: Serologischer Vergleich von Influenza A-Viren im HHT. Auswahl an A(H1)-Influenzaviren, die nach London zum WHO-Kollaborationszentrum, Dr. A. Hay, gesandt worden sind. Aufgeführt sind die Ergebnisse der Feintypisierung im Labor von Dr. Hay.

7.2.3 Influenza A(H1N2)

Influenza A(H1N2) trat wie A(H1N1) nur selten auf (je 3 Isolate; 0,1%). Alle Influenza (H1)-Viren reagierten gut mit Antiserum gegen A/New Caledonia/20/99 (Tab. 7).

7.2.4 Influenza B

Es wurden 279 Influenza B-Viren typisiert. Im HHT wurden Antiseren gegen Viren der „Victoria“-Linie (B/Hongkong/330/2001) und der „Yamagata“-Linie (in Tab. 8 durch B/Sichuan/379/99 vertreten) eingesetzt. Alle in dieser Saison isolierten Influenza B-Viren gehörten zur „Victoria“-Linie. Damit haben sich diese Viren vollständig durchgesetzt.

7.3 Untersuchungen zur Molekularbiologie

Die in Deutschland während der Saison 2002/2003 zirkulierenden Influenzaviren wurden im Nationalen Referenzzentrum für Influenza 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 Virusisolaten durchgeführt. Die Nuklein- bzw. Aminosäuresequenzen der zirkulierenden Viren wurden mit aktuellen Impfstämmen verglichen und in phylogenetischen Analysen einbezogen. Die Charakterisierung der zirkulierenden Influenzaviren ist

Virusisolate	Isolierungsdatum	Frettchen-Seren					
		B/Shan 7/97 ³	B/Shan 7/97	B/HK 335/01 ⁴	B/Te 80/02	B/Bris 32/02	B/Sich 379/99
B/Shandong/7/97		2560	640	640	160	320	<
B/Hong Kong/335/01		640	320	640	160	320	<
B/Tehran/80/02		2560	320	320	320	320	<
B/Brisbane/32/02		2560	320	640	160	320	<
B/Sichuan/379/99		<	<	<	<	<	160
B/Hannover/22/03	11.03.03	1280	320	320	80	160	<
B/Hannover/28/03	11.03.03	2560	640	320	80	160	<
B/Hannover/29/03	11.03.03	5120	320	320	80	320	<
B/Hannover/25/03	11.03.03	5120	320	320	160	320	<
B/Hannover/34/03	17.03.03	2560	320	320	80	160	<
B/Rheinland-Pfalz/12/03	17.03.03	2560	320	320	80	160	<
B/Nordrhein Westfalen/17/03	24.03.03	2560	640	320	80	320	<
B/Hannover/52/03	27.03.03	2560	640	640	320	320	<

³ Hyperimmunserum
⁴ B/Hongkong/330/2001-like

Tab. 8: Serologischer Vergleich von Influenza B-Viren im HHT. Auswahl an Influenza B-Viren, die nach London zum WHO-Kollaborationszentrum, Dr. A. Hay, gesandt worden sind. Aufgeführt sind die Ergebnisse der Feintypisierung im Labor von Dr. Hay.

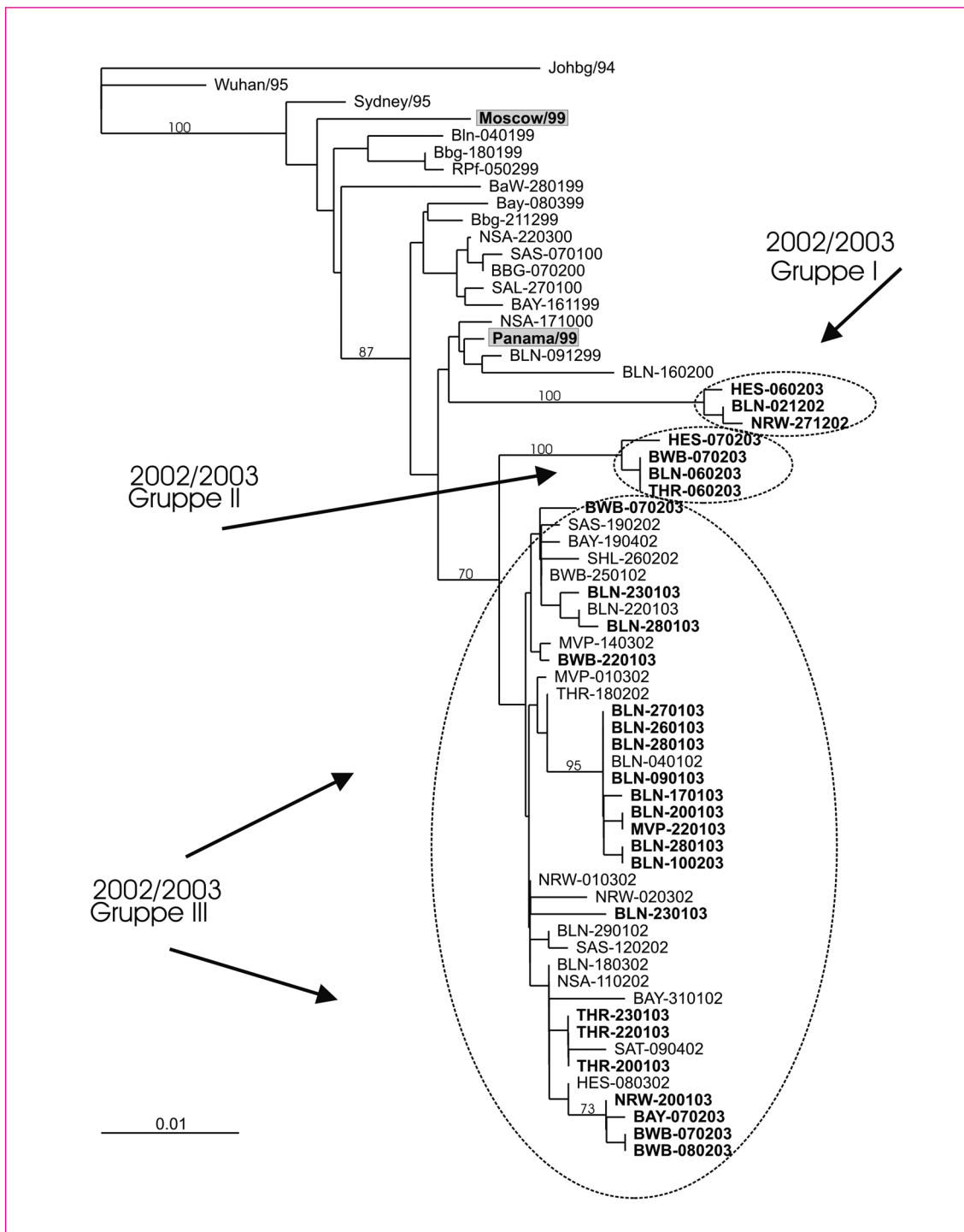


Abb. 20: Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von Influenza A-Viren des Subtyps H3N2. In diese Analyse wurden neben H3N2-Viren aus der Saison 2002/2003 auch Isolate von 2001/2002 sowie relevante Impf- und Referenzstämmen integriert. Die Isolatnamen stehen für die Bundesländer, aus denen die Isolate stammen und das Datum der Probenentnahme.

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 2002/2003 zeigten serologisch eine große Ähnlichkeit mit den aktuellen Impfstämmen A/Panama/2007/99 und A/Moscow/10/99.

Um die Evolution des HA-Gens von A(H3N2)-Viren zu verdeutlichen, wurden in die genetischen Analysen neben verschiedenen Referenzstämmen auch Virusisolate einbezogen, die repräsentativ für die vorangegangene Saison sind. Die bisher von 2002/2003 untersuchten H3N2-Viren lassen sich bezüglich der genetischen Verwandtschaft des HA-Gens in drei Gruppen einteilen (Abb. 20). Die Gruppe III ist die größte mit 70% aller Stämme. Auf Gruppe II entfallen 13% und auf Gruppe I somit 10% der analysierten Stämme. Gruppe I und II repräsentieren die Viren mit der stärksten genetischen Drift. Im Vergleich dazu sind Viren der Gruppe III weniger divergent zum A/Panama/2007/99 und weisen darüber hinaus noch eine zum Teil sehr enge Verwandtschaft mit den H3N2-Viren der Saison 2001/2002 auf. Die Viren der Gruppe I fielen durch neue Aminosäuremutationen im Vergleich zum Impfstamm auf. Diese Mutationen waren auch charakteristisch für Varianten, die in geringem Umfang in anderen Ländern zirkulierten und repräsentativ für den Stamm A/Fujian/411/02 und die serologisch als Fujian-like Viren identifizierten H3N2-Isolate sind. Ob diese Fujian-like Viren zukünftig von epidemiologischer Bedeutung sein werden, ist derzeit offen. Die Daten der serologischen und genetischen Charakterisierung stützen die WHO-Empfehlung, den A/Panama/2007/99 für ein weiteres Jahr im Impfstoff zu belassen.

Alle Influenza B-Viren der Saison 2002/2003 ließen sich mit spezifischen Immunseren eindeutig als Vertreter der B/Victoria/2/87-Linie identifi-

zieren. Diese Victoria-like Viren wurden während der letzten Saison erstmals wieder in Europa nachgewiesen. In der Saison 2001/2002 entfiel jedoch der überwiegende Teil der B-Viren noch auf die seit vielen Jahren ausschließlich zirkulierende B/Yamagata/16/88-Linie. Genetische Analysen zeigten ebenfalls, dass in der Saison 2002/2003 Yamagata-like Viren vollkommen verdrängt wurden und die bisher untersuchten Influenza B-Viren alle ein Victoria-like Hämagglutinin besitzen. Die sequenzierten Stämme der in den letzten Monaten zirkulierenden Typ B-Viren ließen sich in zwei Gruppen einteilen und clustern eng mit den Victoria-like Viren der vorangegangenen Saison. Die Mehrzahl der untersuchten Influenza B-Viren war genetisch enger verwandt mit B/Shandong/7/97 als mit B/Hong Kong/330/01. Diese Daten stehen in Übereinstimmung mit der Empfehlung der WHO, den Hong Kong/330/01 oder einen Hong Kong/330/01-like Stamm wie den Shandong/7/97 für die kommende Saison als Impfstamm einzusetzen.

8 INFLUENZA-IMPfung

8.1 Vergleich mit zirkulierenden Viren

Im vergangenen Winter waren im Impfstoff folgende Varianten enthalten:

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

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

B: B/Honkong/330/2001

Siehe zu diesem Thema auch Kapitel 7 und 5.4.

Der Impfstoff schützte durch den Stamm A/New Caledonia/20/99-Virus ausreichend gegen die wenigen, zirkulierenden Influenza A(H1N2)-Viren (vergleiche Kapitel 7.2.3).

8.2 Impfstoffempfehlung für die Saison 2003/04

Für den Impfstoff der kommenden Saison hat die WHO für die Subtypen **A(H1N1)** und **A(H3N2)** die Komponenten A/New Caledonia/20/99/(H1N1) und A/Moscow/10/99(H3N2) bzw. A/Panama/2007/99(H3N2) der alten Empfehlung belassen. Die Hämagglutinin- und Neuraminidase-Oberflächenantigene der Rekombinante A(H1N2) sind durch die A(H1N1)- und die A(H3N2)-Variante abgedeckt. Auch für den **Influenza B**-Stamm wird für die kommende Saison keine Änderung vorgenommen, d. h. die in Europa im Winter 2002/03 zirkulierende Variante B/Honkong/330/2001 bleibt Bestandteil des empfohlenen Impfstoffs.

9 LITERATURHINWEISE

Brodhun B., Buchholz U., Kramer M., Breuer T. Influenzasurveillance in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt 2001; 44: 1174-9.

Leitmeyer K., Buchholz U., Kramer M., Schweiger B. Enhancing the predictive value of throat swabs in virological influenza surveillance. Euro Surveill. 2002; 7/12: 180-183.

Schweiger B., Zadow I., Heckler R. Antigenic drift and variability of influenza viruses. Med. Microbiol. Immunol. (Berlin) 2002; 191/3-4: 133-138.

Schweiger B., Zadow I., Heckler R., Timm H., Pauli G. Application of a fluorogenic PCR assay for typing and subtyping of influenza viruses in respiratory samples. J. Clin. Microbiol. 2000; 38/4: 1552-1558.

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.

Uphoff H., Cohen J-M., Fleming D., Noone A. Harmonisation of national influenza surveillance morbidity data from the European Influenza Surveillance Scheme (EISS): a simple Index. Eurosurveillance 2003; 8 (7/8) 156-164.

Uphoff H., Phiesel, Kistemann. Are Influenza Surveillance Data Useful For Detailed Mapping Presentations? DAE Tagung in Garmisch, Tagungsberichte der AG räumliche Statistik Heft 5, Mai 2002; 105-112.

10 INTERNET-ADRESSEN ZU INFLUENZA

<http://www.influenza.rki.de/agi>
(Webseite der AGI)

<http://www.rki.de/GESUND/GESUND.HTM>
(RKI Influenza-Webseite (s. unter „Infektionskrankheiten (A-Z)“))

<http://www.eiss.org>
(Europa (EISS))

<http://rhone.b3e.jussieu.fr/flunet/www/>
(Informationen der WHO)

<http://www.nimr.mrc.ac.uk/Library/flu/>
(Literatur)

<http://www.health.gov.au/pubhlth/cdi/ozflu/ozflu.htm>
(Australien)

11 ABKÜRZUNGEN

AGI	Arbeitsgemeinschaft Influenza
ARE	Akute respiratorische Erkrankungen
AU	Arbeitsunfähigkeit
DGK	Deutsches Grünes Kreuz e. V.
DVV	Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Virus-erkrankungen e. V.
EISS	European Influenza Surveillance Scheme
HA	Hämagglutinin
HHT	Hämagglutinationstest
IfSG	Infektionsschutzgesetz
KW	Kalenderwoche
NRZ	Nationales Referenzzentrum
PCR	Polymerasekettenreaktion (polymerase chain reaction)
PID-Ari.Net	Forschungsnetzwerk zur Erfassung von akuten respiratorischen Erkrankungen im Kindesalter
RKI	Robert Koch-Institut
RSV	Respiratory syncytial virus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

12 DANKSAGUNG

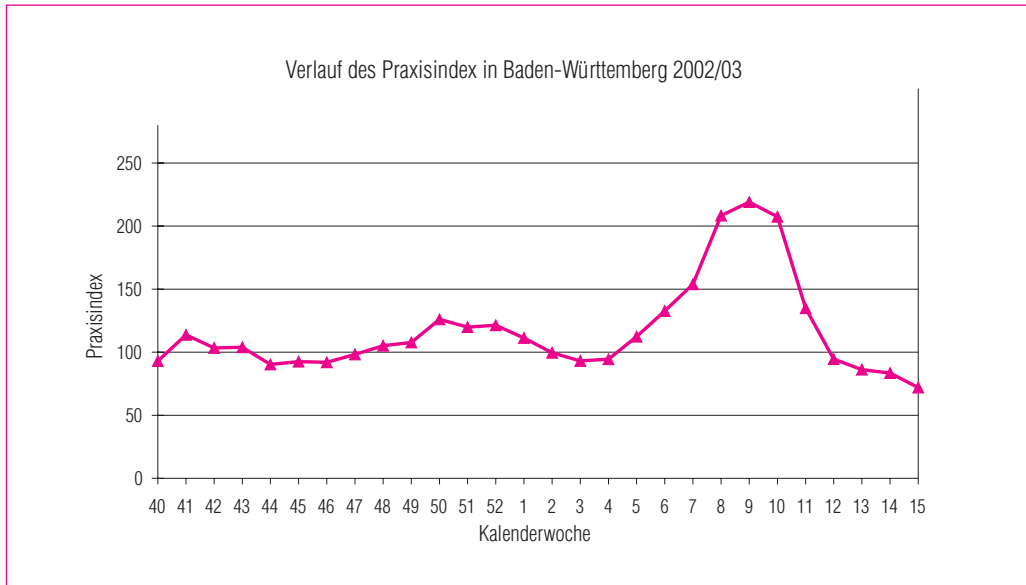
Wir bedanken uns besonders bei den Ärztinnen und Ärzten sowie dem Personal in den Sentinel-Praxen, die mit ihrer freiwilligen und unentgeltlichen Mitarbeit die AGI und deren epidemiologische Beobachtungen erst ermöglichen. Wir bedanken uns auch beim Wissenschaftlichen Beirat unter der Leitung von Herrn Prof. 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

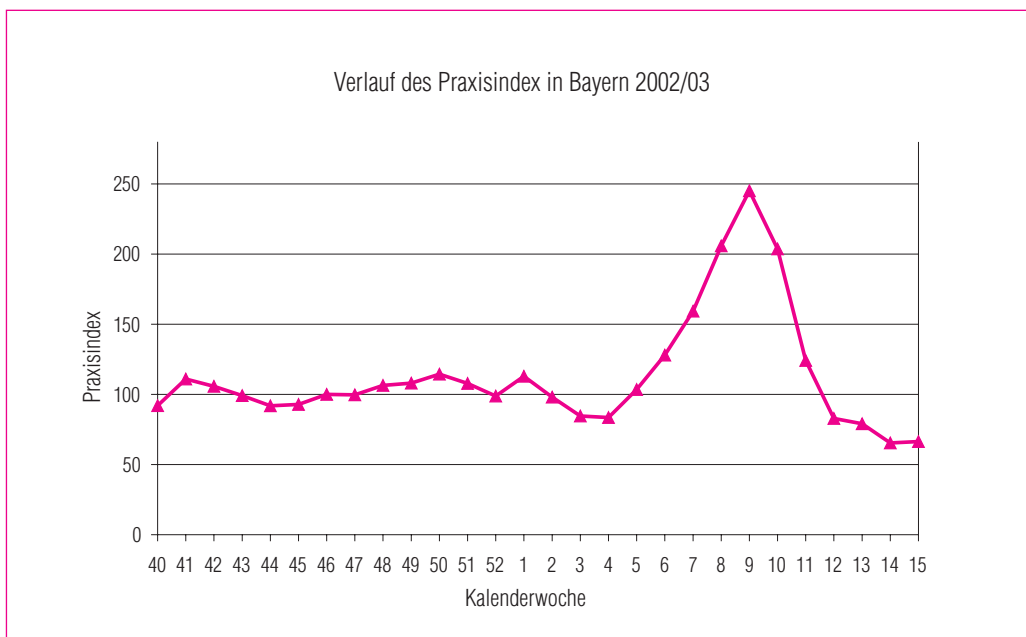
13 ERGEBNISSE DER BUNDESLÄNDER



BADEN-WÜRTTEMBERG

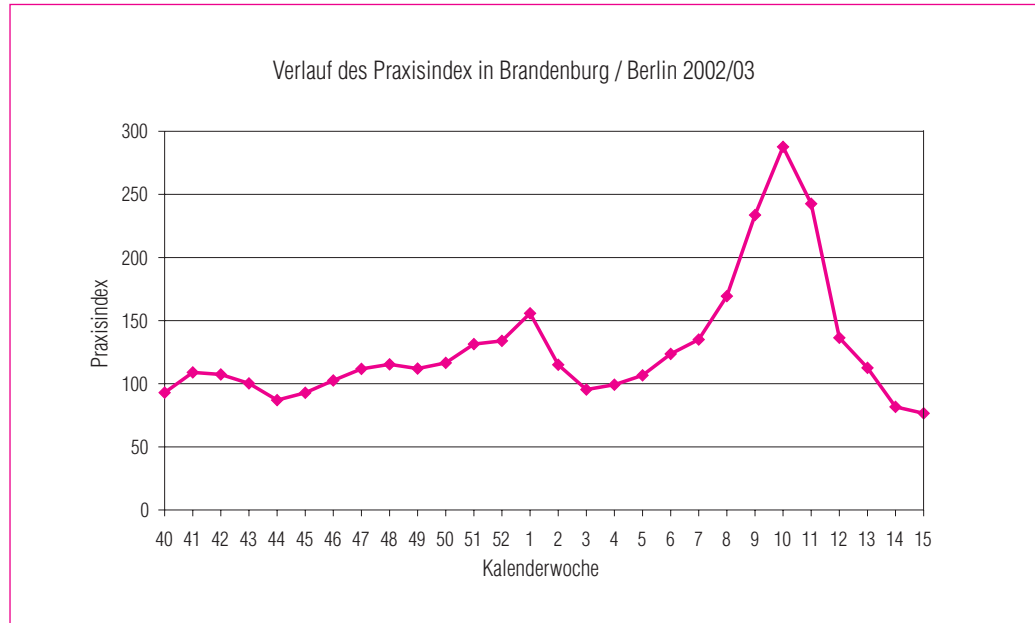


BAYERN

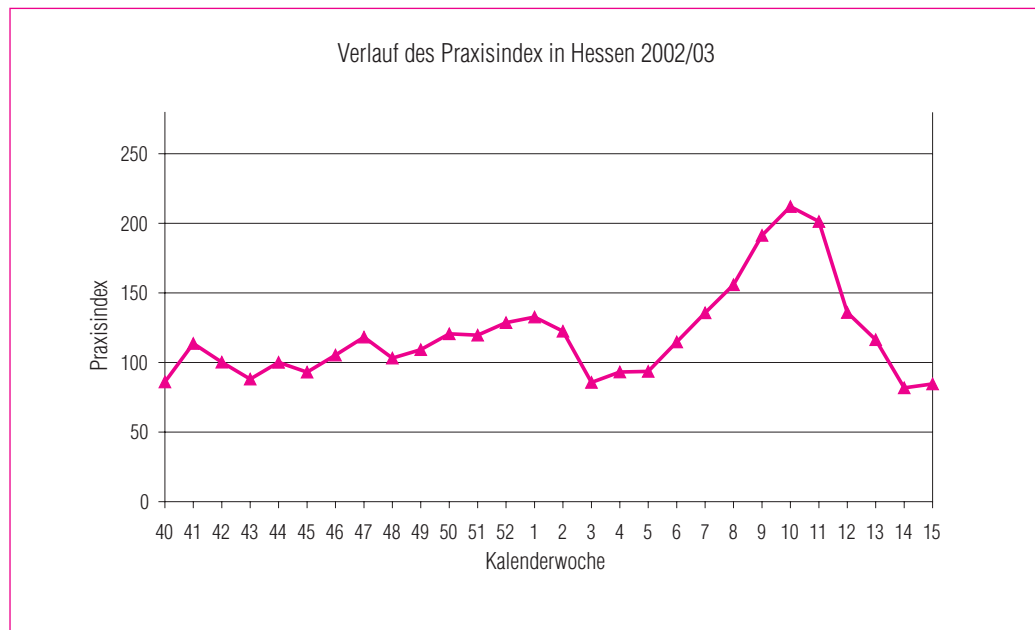




BRANDENBURG/BERLIN

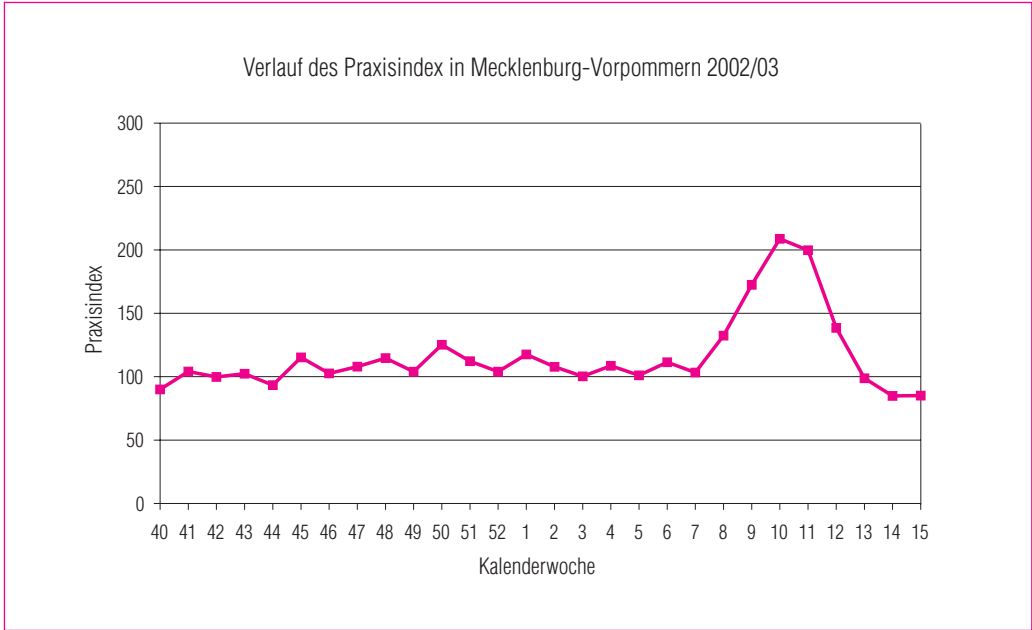


HESSEN

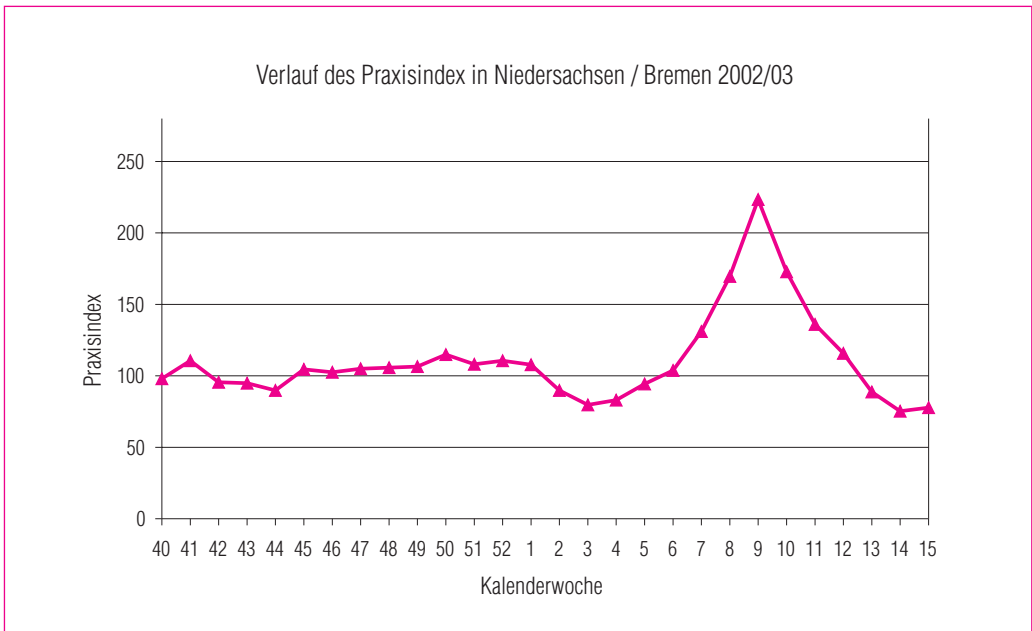




MECKLENBURG-VORPOMMERN

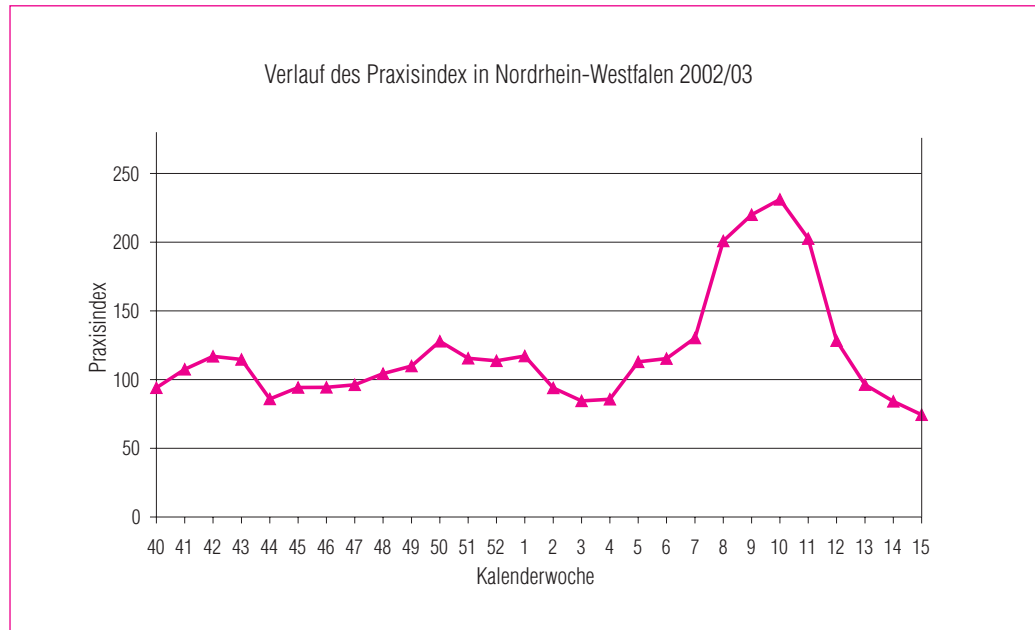


NIEDERSACHSEN / BREMEN

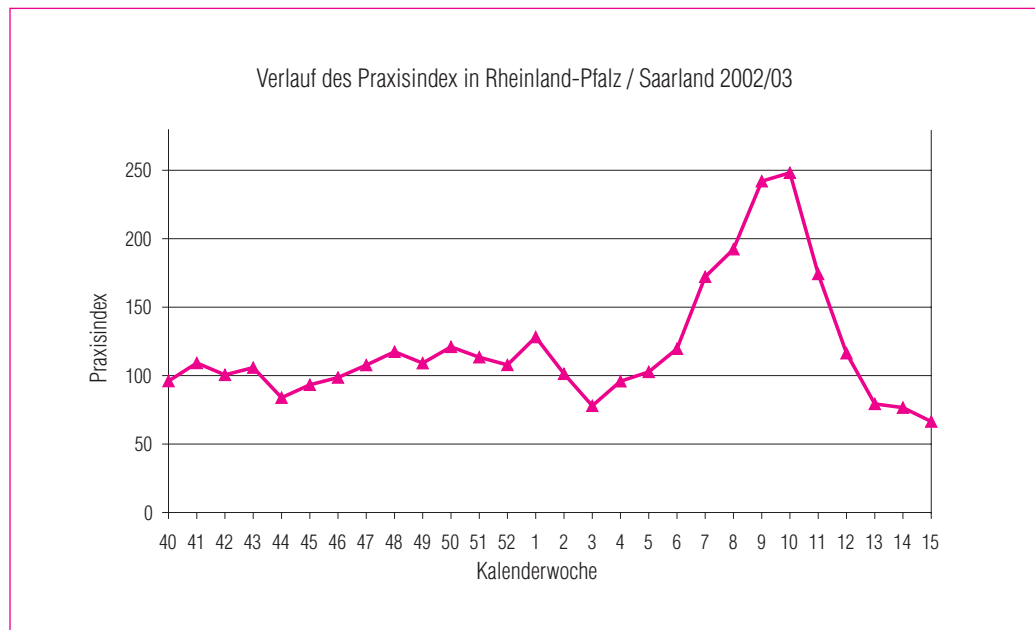




NORDRHEIN-WESTFALEN

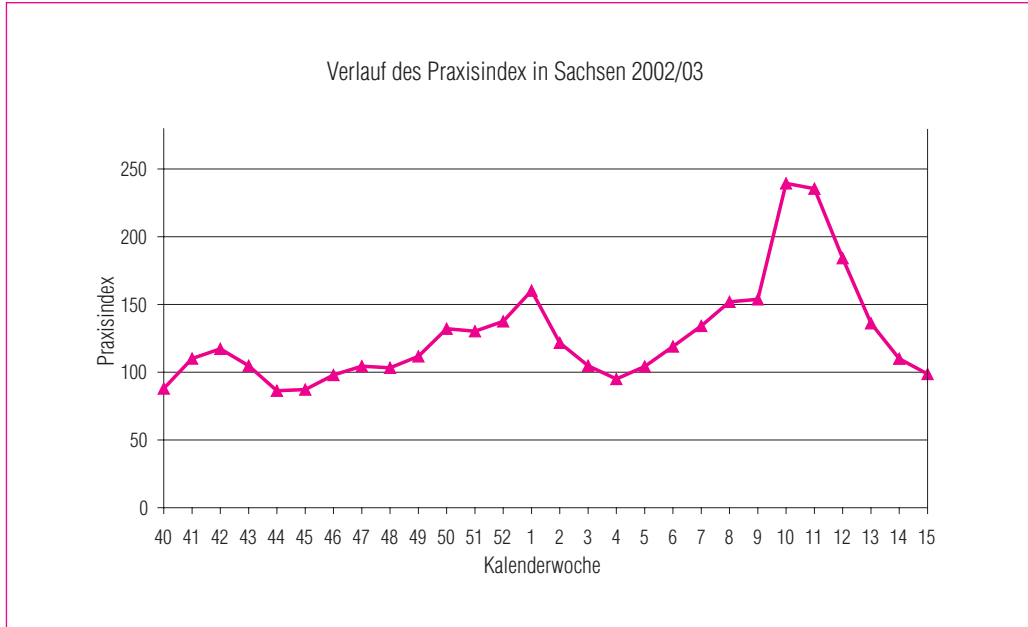


RHEINLAND-PFALZ / SAARLAND

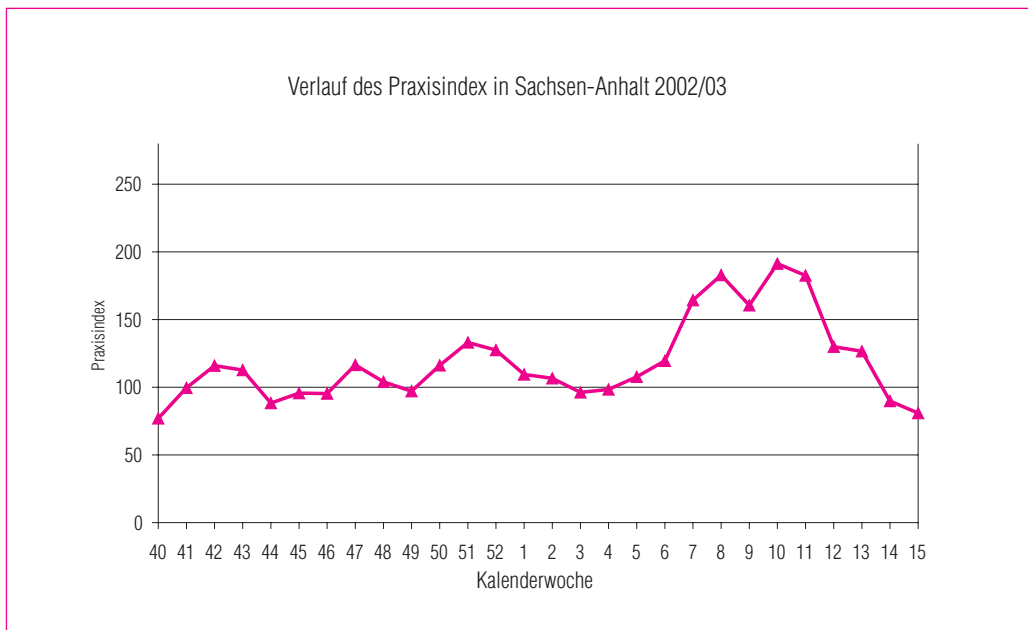


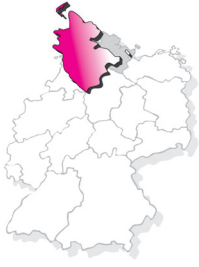


SACHSEN

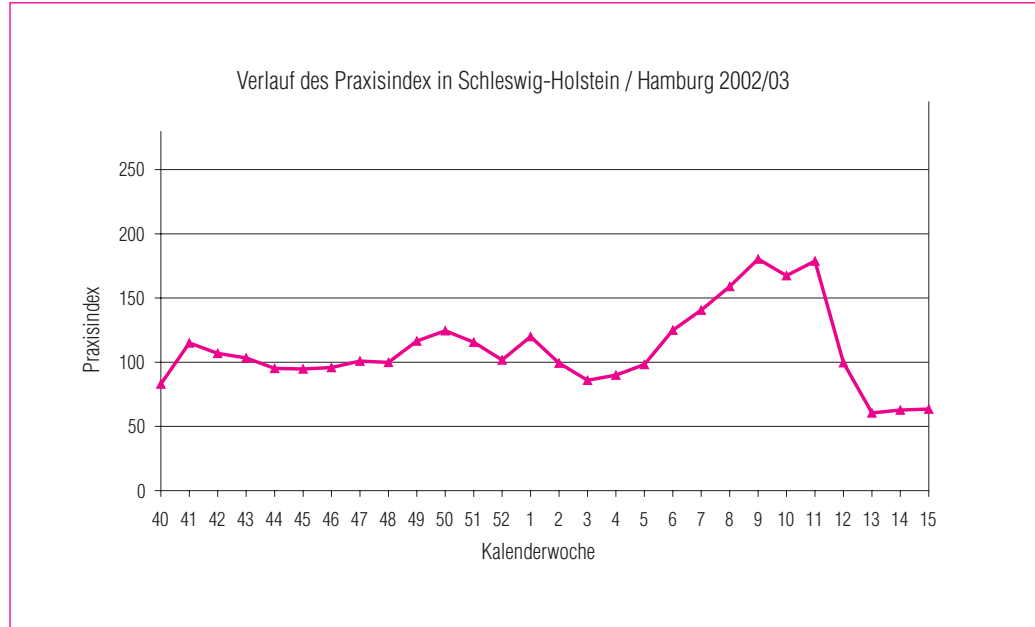


SACHSEN-ANHALT

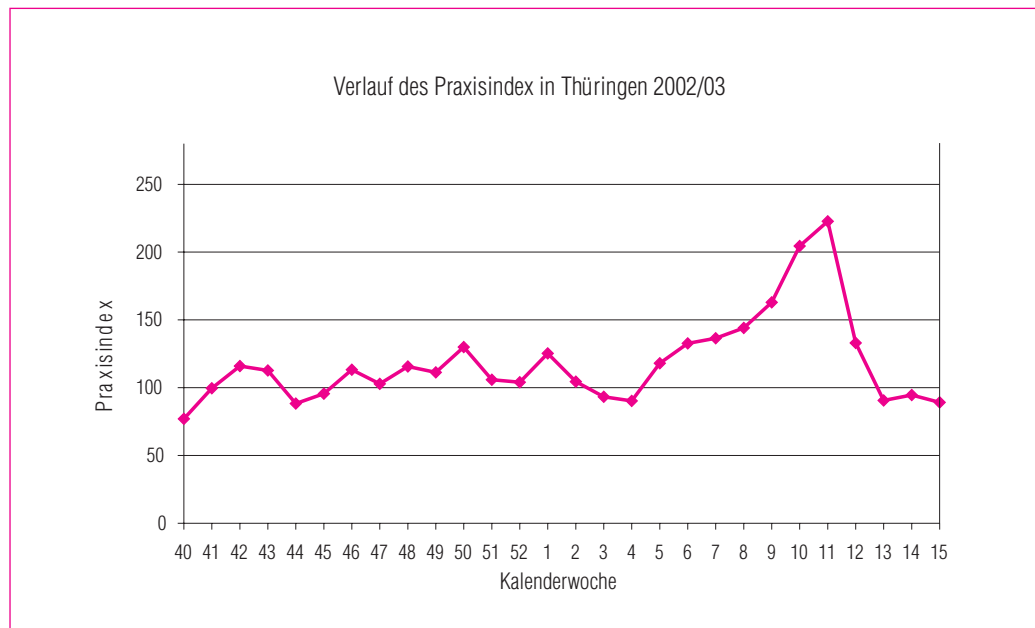




SCHLESWIG-HOLSTEIN / HAMBURG



THÜRINGEN



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

Ahlers-Zimmermann, R. • Ahrens, R. • Aichholzer, Bettina • Akinlaja, Ayotunde • Al Rayes, Mawia • Altenmüller, Siegfried • Anders, Sabine • Anke, Petra • Arkenau, Martin • Arnold, Raimund • Arvanitakis, Ioannis • Augustin, Birgit • Bachmann, Herwart • Bajic, Cornelia • Ballarin, Wolfgang • Bär, Hans • Bär, Reinhard • Barlet, Jörg • Bartel, Horst • Barthel, Elmar • Bastian, Ronald • Bauer, Christian • Bauer, Dieter • Bauer, Michael • Baur, Josef • Baur, Wolfgang • Bayerl, Georg • Beck, Ingeburg • Beck, Rolf • Becker, Christian • Becker, Johannes • Becker, Martin • Becker, Werner • Beck-Niel, Regina • Berger, Jochen • Bernau, Gunther • Berndt, Ingrid • Berner-Rohn, Grit • Bernert, Klaus-Dieter • Bernert, Monika • Bertling, Thomas • Betzing, Hans-Peter • Beyer, Birgit • Beyer, Jürgen • Bieringer, Dietrich • Bieringer, Gabriele • Bierwirth, Ralph A. • Birkner, Brigitte • Birkner, Hans-Christian • Blecher-Steines, Frank • Blik, Willem, G. • Blönnigen, Anton • Blum, Stephanus • Boeckel, Ina • Böhlen, L. • Böhrner, Karin • Bohn, Barbara • Boitz, Helga • Boller, Gisela • Bömer, Dirk • Böning, Georg • Böttger, Uta • Böttger, Werner • Bourdy, Hans J. • Braml, Wolfgang • Brandner, Josef • Braun, Harry • Braun, Klaus-P. • Braun-Gottschalk, G. • Breidenbach, B. • Breit, Stefan E. • Brenner, Jürgen • Breuer, Friedhelm • Brinkmann, Michael • Brosi, Wolfgang • Bründel, Klaus-Heinrich • Brunert, Manfred • Büche-Jordan, Theresia • Buhl, Elisabeth • Bürfent, Inge • Burgkhardt, Michael • Busch, Heike • Büttner, Hans-Joachim • Carewicz, Otmar • Christmann, Johannes-Peter • Cochius, Heidrun • Collmann, Michaela • Csikai, Diana • Czerep, Eva • Dahl, Gisela • Dähn, Dietrich • Dauenhauer, Ute • de Boor, Julia • Debus-Kauschat, Irmtraud • Deibel, Karl • Deidesheimer, Bernd • Deidesheimer, Doris • Deigendesch, Werner • Del Piero, Luc • Demuth, Reinhard • Dévény, András • Diestel, Ingrid • Dietz, Joachim • Dinkel, Martin • Distel, Dietrich • Dittmar, Sabine • Domke, Hans-Jürgen • Döring, Dietrich • Dörr, Christa • Dorsch, Wilfried • Doubravsky, Jan • Dräger, Jörg • Dresch, Walter • Dreßler, Bettina • Dreßler, Hartmut • Drews, Holmer • Dreyer, Klaus • Dubowy, Joachim • Duisberg, Wilfried • Dünckel, Michael • Düniges, P. • Dünnebeil, Sigrun • Ebert, Dietburg • Ebert, Johanna • Egen, Viktor • Eilinghoff, Jochen • Eilinghoff, Siglinde • Eisele, Thomas • Eisinger, Hellmuth • Ekert, Martin • Engl, Thomas • Erdmann, Manfred • Ertel, Matthias • Ertl, Margarete • Eschmann, Gudrun • Etti, Johanna • Eule, Rosita • Even, Werner • Eyck, Matthias • Fadenholz, Gernot • Fedeler, Reinhard • Federlein, Friedhart • Federlein, Marlis • Feige, Andreas • Fiechtner, Frauke • Fiechtner, Ulrich • Fiederer, Bernhard • Fink, Jürgen • Fischer, Peter • Flämig, Monika • Flasiniski, Thomas • Flemming, Jörg • Floßdorf, Willi • Foerster, Juergen • Franke-Wirsching, M. • Freise, Daniela • Fressle, Roland • Fricke, Bernhard • Fricke, Gerlinde • Fricke, Stefan • Friedlmeier, Robert • Friedrich, Isolde • Friedrich, Karl-Heinz • Fröhling, Günter • Frommold, Dietmar • Fruth, Sabine • Fueting, Frank • Funke, Karin • Gabler, Roland • Gäckler, Fritz • Gaede, Thomas • Gäfgen, Katharina • Gall, Ralph • Garten, Hartmut • Gartmann-Scharf, Sigrid • Gärtner, Dieter • Gaydov, Sabine • Gehling, Susanne • Geidel, Harry • Geisemeyer, Ulrich • Geisler, Annegret • Gerlach, Lutz • Gerlach, Thomas • Gessert, Bernhard • Gieseking, Carsten • Girg, Rudolf • Glagau, Cornelia • Glapa, Marie-Luise • Glaser, Suzanne • Glatzner, Udo • Glomb, Dieter • Glusa, Andreas • Glutting, Burkhardt • Gneipel, Sigrid • Gneipel, Stefan • Gnieß, Andreas • Göllner, Monika • Goltermann, Reiner • Gospodinov, Beatrice • Gottwik, Wolfgang • Grabolle, Bärbel • Grade, Jürgen • Graebner, Ulf • Graf, Hans-Josef • Grätz, Hans Peter • Graubner, Justus • Graul, Gisela • Grethe, Hanno • Greunuß, Susanne • Griebner, Matthias • Griesbach, Heidtraut • Griesheimer-Soeder, Marianne • Grosch, Roland • Groß, Michael • Großweischede, Wiltrud • Grüner, Ronald • Grüninger, Hans-Dieter • Gubalke, Barbara • Gülberg, Götz • Gusinde, E. • Gutwinski, Matthis • Haack, Gudrun • Haase, Ute • Haferkorn, Luzie • Hägele, Behnan • Hakman, Aleida • Hamm, Wolfgang • Hammerath, Jutta • Hänisch, Erdmute • Hanke, Viktor • Hanna, Riad • Hanzl, Gottfried • Hardt, Jürgen • Härtele, Theo • Hartig, Matthias • Härtig, Brunhilde • Hartleib, H. • Hartmann, Rüdiger • Hartmann, Saskia • Haseloff, Karin • Hauer, Ulrich • Haufe, Lienhard • Haun, Ulrike • Haupt, Claudia • Haut, Ellen • Hechler, Manfred • Hedderich-Nolte, Christa • Heel-Stewen, Mechthild • Hehr, Bernd • Heidingsfelder, Ralph • Heidorn, Fridtjof • Heidsieck, A. • Heigert, Andreas • Heim, Lothar • Heimann, Stefan • Hein, Elmar • Heindl, Albert • Heine, Renate • Henning, Hartmut • Henrich, Manfred • Herrmann, Carsten • Herrmann, N. • Herschel, Sina • Hesper, Olaf • Hessel, Werner • Heßler-Klee, tzer, Reinhard • Heun, Elisabeth-Christine • Heunisch-Grotz, Christiane • Hey, Karl-Heinz • Hildebrand, Uta • Hiller, Christa • Hilpert, Horst • Hinkel, Matthias • Hinz, Jürgen • Hinzen, K.-H. • Hoeft, Thomas • Hoesch, Kristin • Hoffbauer, F. • Hofferek, Werner • Höhne, Michael • Holland-Cunz, Elisabeth • Holzinger, Hartmut • Hoppe, Stephan • Hördt, Michael • Huber, Beate • Huber, H. • Huber, R. • Hunecke, I. • Husung, Ingrid • Huth, Matthias • Hutterer, Frieder • Götz • Hüttig, Gunter • Hüwer, Hans-Dieter • Hyzy, Petra • Icken, Eibe • Illig, Barbara • Imregh-Dévény, Edit • Ingelmann, Juliane • Iseler, Gerd • Jäger, Sabine • Jankowsky, Dieter • Jansen, Hermann • Janssens, Wolfgang • Jaschke-Eberhardt, A. • Jauch, Petra • Jeschek, Ariane • Jeschek, Bernhard • Johnston, T. • Jung, N. • Jung, Thomas • Kaeselitz, Ellen • Kaeselitz, Jochen • Kahle, Detlef • Kalmutzki, Andreas • Kamm-Kohl, Vanadis • Kämpfer, Gabriele • Kämpfer, Reinhard • Kampmeyer, Mechthild • Keber, Albert • Keck, Bernhard • Keller, Reiner • Keßel, Ludger • Kettner, Wolfgang • Kiefer, Peter • Kieninger, W.M. • Kimmerle, Hermann • Kindler, Klaus • Kindt, Lutz • Kinnigkeit, Heidi • Kircher, Ulrike • Kirchner, Axel • Kirsch, Heide • Kirsten, Karola • Kleij, Matthias • Klein, Dieter • Klein, Dirk M. • Klein, Holger • Klein, Reinhold • Kleppes, Michael • Kley, Karin • Klien, Ute • Kluge, Peter A. • Knapp, Anne • Knapp, Gunther • Knyrim, Inge • Köbler, Paul • Gerhard • Koenen, Hubertus • Kofler, Bernhard • Kofler, Johann • Kögler, Klaus • Kohl, Andreas • Kohler, Wolfgang • Köhler, Christian • Köhler, Karla • Köhn, Marina • Kölle, Ursula • Köllner, Harald • Komarek-Altenbuchner, Beate • König, Wibke • Kopriwa, Volker • Kosel, Kristina • Kossmagk, Detlef • Kramer, Michael • Matthias • Kranzbühler, Wolfgang • Krause, Helfried • Krauss, Gabriele • Krauß-Hoeft, Cäcilia • Krezdorn, H. • Krieger, Petra • Kroczek, Ulrich • Krolewski, Ralph • Kroll, Steffen • Krüger, Sabine • Krüger, Siegrid • Kruse, Lothar • Kuben, Marc • Kuchlbauer, Klaus • Kuhn, Thomas • Kühne, Eckart • Kühnen, Christiane • Kühnen, Hans • Kunde, Rosemarie • Küstermann, Werner • Lahmeyer, Hermann • Lambregts, Arjen • Lambregts, Johanna • Lange, Doris • Lange, Heribert • Lange, Lothar • Lange, Torsten • Lange, Uta • Lange-Böhm, Andreas • Läßle, Gabriele • Larisch, Sabine • Lau, Hans-Heinrich • Lau, Peter • Laubner, Peer • Lauf, Werner • Lautenschlager, Theresia • Lay, Armin • le Claire, Inge • le Claire, Nico • Lehm, Renatus • Leinemann, Bernd • Leniger, Matthias • Lichtenstern, Hans • Liebendörfer, Joachim • Lier, Petra • Lindemann, Wolfgang • Lohmann,

Wolfgang•Löhne, Rudolf•Lorenz, Manfred•Löser, Jürgen•Löwe, Hans-Rainer•Löwenberg, Dieter•Lück-Coerper, Trudie•Ludwig, Monika•Lussem-Spanel, Jutta•Lüth, Sieglinde•Luther, Andreas•Lutz, Barbara•Lutz, Rainer•Mader, Bruno•Mader, Franz Xaver•Maier, Ralph•Maier, Rudolf•Mair, Georg•Majorek, Bernd•Mandel, Thomas•Mandery, Gabriele•Mands, Ch.•Mangelsdorf, Roland•Mank, Hans•Manna, Stefano•Marczinkowski, Helmut•Martinez-Gadow, Isabella•Matthes, Erika•Matthes, J.•Matthes, Joachim•Mattheß, Andreas•Maurer, Lothar•May, Wolfgang•Mehlhorn, Birgit•Meier, Ute•Meier-Heinrich, Annette•Meigen, Matthias•Melcher, Birgit•Melcher, Hansjörg•Menke, Holger•Mentel, Claudia•Menzel, Kurt•Merkel, Anke•Metze, Rainer•Meurer, Anja•Meyer, Klaus G.•Meyer, Werner•Meyer-Degering, Reiner•Meyer-Duncker, Gerda•Miltenberger, Anna•Mirlgel, Manfred•Mirr, Herbert•Mittenzwei, Volker•Mittnacht, Jürgen•Mögele, Manfred•Möges, Hans-Günther•Mohanty, George•Mohs-Jahnke, Helga•Molitor, Angelika•Molsen, Gabriele•Molsen, Gerd•Molz, Sigisbert•Mönninghoff, P.•Moritz, Klaus-Günther•Mörsdorf, Joachim•Mosler, Giesela•Mugler, Jensjörg•Mühlmann, Ute•Müller, Astrid•Müller, Bernd•Müller, Hans-Georg•Müller, Iris•Müller,Sabine•Näser, Gerd•Nath, Gundula•Naumburger, Andreas•Nentwich, Michael•Neubronner, Reinhard•Neumann, Holger•Neundorfer, Benedikt•Neupert, Manfred•Nickl, Josef•Niel, Josef•Nitsch, Jürgen•Nkenke, Roswitha•Noll, Stefan•Nölling, Ditta•Nolte, Stephan Heinrich•Nolting, Stefanie•Nowack, Kirsten•Obladen, Michael•Oettler, Heide•Olm, Kristin•Olwig, Silke•Orland, Michael•Orzschig, Erika•Osswald, H. Ost, Silvia•Osterhold-Junker, K. Ostermann, Kriemhild•Ott, Gerd•Pander, Heike•Parmakerli-Czemmel, Batuhan•Pätzold, Michael•Pauly, Nicole•Pels, Matthias•Pelster, Hans-Joachim•Penteker, Gisela•Personne, Oliver•Peters, Angelika•Peters, Carsten•Petrias, H. Peuckert, Ursula•Peuker, Claudia•Pfeifer, Waltraud•Pflaum, Petra•Pfluger, Helmut•Piepenbrock, Hans•Pierau, Heidrun•Piest, Bernhard•Piroth, Jörg W. Pracht, Peter-Christian•Preden, Alfons•Preußner, Bernd•Priensnitz, Michael•Prömmel, Klaus•Protz, Hubertus•Pühs, Louise•Pusch, Hans-Christian•Quart, Ines•Quehl, Klaus•Raddatz, E. Raddatz-Mast, Elfriede•Raff, Wolfgang•Ramge, Claus•Ranke, Barbara•Rantzsch, Elisabeth•Rapp, Eberhard•Rathmann, Astrid•Raupach, Burkhard•Reichardt, Rotraut•Reiche, Michael•Reichwein, Egbert•Reier, Wolfgang•Rein, Thomas•Reineke, Helmut•Reiners, Barbara•Reinicke, Gabriele•Renner, Karl•Repschläger, Michael•Reuß, Stephan•Reuter, Dirk•Richter, Ute•Riediger, Barbara•Rieger, Anja•Riese-Dillen, Bettina•Ringel, Gertrud•Ringeling, Markward•Ritsche, Erwin•Ritsche, Jutta•Ritsche, Steffen•Ritschel, Bernd•Ritter, Andreas•Ritter, Helmut•Ritzel, R. Röck, Wilhelm•Roger, Wolfram•Rohen, Wolfram•Röhrenbach, Johannes•Roleder, Bernd•Rollinger, Irmina•Rosenmüller, Michaela•Rothmann, Gerhard•Ruhl, H. G. Ruhnau, Christian•Rümmeler, Bernhard•Runge, Gudrun•Ruppmann, Achim•Ruppmann, Ursula•Rüter, Gernot•Sablowsky, Heinz•Sacker, Renate•Samorej, Elena•Samsel, Renate•Saur, Angelika•Sawyer, Ransford L. Scamoni, Eva•Schadwinkel, Matthias•Schaefer, Hans•Schäfer, Brigitte•Schafnitzl, Wolfgang•Schalm, Vera•Schätzl, Roland J. Schaulat, Angelika•Schebitz, Gert•Scheidig, Hans Jürgen•Scheidig, Ortrun•Scherberger, Rainer•Scherrers, H-J. Scheuer, H.-W. Scheuer, Manfred•Schiel, Christiane•Schilling, Gerd•Schinke, Lutz•Schittenhelm, Christian•Schlecht, Wolfgang•Schlechtingen, Johannes•Schlößer, Sigrid•Schmidt, Christian•Schmidt, Reinhard•Schmidt, Siegfried•Schmidt, Barbara•Schmidt-Hestermann, Christian•Schmied, Karl-Heinz•Schmitt, Friedhelm•Schnabel, Odilo•Schnappinger, H. Schneider, Dietmar•Schneider, Marianne•Schneider, V. Schneider, Wolf-R. Schnuck, Barbara•Scholz, Hanna•Schönhärl, Katja•Schöniger, Mario•Schöpfer, Helmut•Schorscher, Diethelm•Schramm, Andreas•Schramm, Jürgen•Schreiber, G. Schreiber, Malte•Schreiner, Ute•Schröder, Eckhard•Schröder, Gisa•Schröter, Andreas•Schröter, Hagen•Schröter, Luise•Schröter, Martin•Schubart, Uwe•Schubert, Albrecht•Schubert, Wilhelm•Schuberth, Karl•Schuh, Rolf•Schühle, Helmut•Schuk, Christian•Schulte, Rainer•Schulz, Andreas•Schulze, Heike•Schulze, J. Schümann, H. Schupfner, Walter•Schwarz, Jutta•Schwehn, Hans-Peter•Schweingel, Dieter•Schwenke, Rüdiger•Settegast, Bettina•Seybold, Gerlinde•Seybold, Jürg•Siebenbürger, Cornelia•Siebenbürger, Ulrich•Siedow, Christfried•Sijben, Norbert•Sindl, Almut-Helga•Singer, Hans-Erich•Skowronek, Bernd•Söllner, R. und H. K. Sommer, Christian•Sonnabend, Ralf•Sonnentfroh, Roland•Sostmann, Henner•Spengruber, Bernd•Spreemann, Carmina•Sprengart-Schöndorf, Christiane•Stadler, Gabriele•Stahlknecht, Wolf•Stärke, Marina•Steffen, Klaus•Stiefler-Fritsch, Susanne•Stock, K.-H. Stock, Michael•Stoltz, Michael•Sträb-Vierhaus, Rosa•Struck, Edmund•Struß, Christian•Stürmer, Klaus•Sunnus, Matthias•Sütterlin, Rolf•Svensson, Ulrike•Swart, Jörn•Szika, Heribert•Tan, S. H. Taubitz, Michael•Tegtmeyer-Metzdorf, Harald•Thamm, Maria Elisabeth•Thiel, Anne•Thiem, Rainer•Thomas, Falk G. Thorwarth, Eberhard•Thrum, Karin•Timm, Ulrike•Tischner, Hartmut•Trautmann, Jürgen•Tritschler, Antonie•Tschersich, Hans-Dieter•Turczynski-Hartje, Barbara•Turner, Dieter•Tzschentke, Harald•Uffelmann, Klaus•Ulbrich, Claudia•Ulbrich, Dieter•Umpfenbach, H.U. Urban, Alexander•Utescher, K.-H. van de Kamp, Birte•Vettori, Erich•Vierhaus, Jürgen•Voges, Stefan•Vogt, Manfred•Völkel, Christoph•von Gloeden, W. von Knoblauch, Gottfried•von Kügelgen, Volker•von Massow, H.-W. von Schnering-Mkadm, R. von Seidlitz, Friedrich-Ernst•Vonnahme-Bär, Gerda•Voß, Hella•Wächtler, Hannelore•Wagenknecht, Bernhard•Wagner, Beate•Wagner, Joachim•Wagner, Volkmar•Wahlen, Wolfgang•Walker, Ulrich•Walliser-Klöpfer, Andrea•Walther, Gerd•Wandel, Edgar•Wätzel, Matthias•Weber, H.-Ragnar•Weber, Hark•Wedig, Martin P. Wefers, Johann-H. Wegner, Renate•Weh, Martina•Wehr, Hans-Jürgen•Weigel, Ute•Weigt, Gisela•Weihe, Holger•Weingarten, Axel•Weismann, Norbert•Weißer, H. Weixel, Guido•Welter, Michael•Wendel, R. E. Werth, Peter•Weßelmann, Gerhard•