

A G I
ARBEITSGEMEINSCHAFT
I N F L U E N Z A



Abschlussbericht der Influenzasaison
2003/04

SAISONABSCHLUSSBERICHT DER ARBEITSGEMEINSCHAFT INFLUENZA 2003/2004

1 Zusammenfassung	3
2 Begriffserläuterungen	3
3 Einleitung	5
4 Datengrundlage	6
4.1 <i>Daten der syndromischen Überwachung 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 Influenzüberwachung in der Saison 2003/04	8
5.1 <i>Ergebnisse der Surveillance</i>	8
5.2 <i>Analyse der Altersgruppen</i>	11
5.3 <i>Arbeitsunfähigkeiten und Krankenhauseinweisungen wegen Influenza</i>	14
5.4 <i>Zirkulierende Virustypen und -subtypen</i>	15
5.5 <i>Influenzasaison innerhalb Europas</i>	15
5.6 <i>Aviäre Influenza in Süd- und Südostasien im Frühjahr 2004</i>	16
6 Vergleich mit vergangenen Jahren	17
6.1 <i>Saisonverlauf</i>	17
6.2 <i>Typen- und Subtypenverteilung</i>	18
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>	23
7.3 <i>Untersuchungen zur Molekularbiologie</i>	24
8 Influenza-Impfung	26
8.1 <i>Vergleich mit zirkulierenden Viren</i>	26
8.2 <i>Impfprävalenz Bevölkerung</i>	26
8.3 <i>Impfprävalenz bei Personen mit beruflicher Exposition</i>	26
8.4 <i>Impfstoffempfehlung für die Saison 2004/05</i>	26
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 Influenza-Überwachung der Saison 2003/04 basieren auf den Daten, die von 950 ehrenamtlich mitarbeitenden Ärzten (818 Praxen) des Sentinelsystems der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) sowie den deutschen Gesundheitsämtern erhoben wurden. Sie beinhalten auch Informationen über die virologische Analyse identifizierter Influenzaviren aus einer Subgruppe von Patienten, deren Abstriche 131 Arztpraxen an die Nationalen Referenzzentren für Influenza (NRZ) sandten. Außerdem wurden die nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelten Meldedaten aus dem gesamten Bundesgebiet berücksichtigt.

Die Überwachung der Influenzasaison erfolgte von der 40. Kalenderwoche (KW) 2003 bis zur 16. KW 2004. Erste Virusnachweise kamen aus dem Saarland, Rheinland-Pfalz, Nordrhein-Westfalen, Baden-Württemberg und Sachsen. Nach nur sporadischen Influenzavirusnachweisen in 2003 wiesen zunehmende Anteile Influenza-positiver Rachenabstriche ab dem Jahreswechsel auf den Beginn der kommenden Influenzawelle hin. Ein messbarer Einfluss der Influenza auf die Morbidität der Bevölkerung ließ sich nur in der 5. bis 12. KW feststellen. Die gemessen an den Exzess-Konsultationen am stärksten betroffene Altersgruppe waren die 0- bis 4-Jährigen. Unter allen von den NRZ isolierten bzw. feintypisierten Viren überwog mit 99 Prozent Influenza A, Influenza B (1 Prozent) trat nur vereinzelt auf

Die Mehrzahl (99 Prozent) der feintypisierten Influenza A(H3N2)-Viren reagierte im Hämagglutinationshemmtest (HHT) sehr gut mit Immunsereen gegen die Driftvariante A/Fujian/411/02, aber auch noch recht gut mit der für diese Saison im Impfstoff enthaltenen Variante A/Panama/2007/99. Die molekularen Analysen ergaben, dass die analysierten Stämme genetisch eng mit A/Fujian/411/02 verwandt sind.

Insgesamt war die Morbidität aufgrund akuter respiratorischer Erkrankungen mit etwa 1,1 bis 1,4 Millionen geschätzten Influenza-assoziierten Konsultationen deutlich niedriger als in der Saison 2002/03 (4,5 bis 5 Millionen). Von der 5. bis zur 12. KW wurden zwischen 600.000 und 1 Million Influenza-assoziierte Arbeitsunfähigkeiten (AU) und 14.000 bis 17.000 Krankenhauseinweisungen geschätzt. Die Morbidität war vor allem unter den Säuglingen und Kleinkindern sehr hoch (hochgerechnet mehr als 600.000 zusätzliche Konsultationen und mehr als 9.000 zusätzliche Hospitalisierungen).

Für die Saison 2004/05 wurde die Empfehlung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für die Impfstoffzusammensetzung für die Nördliche Hemisphäre folgendermaßen angepasst: Wie im Vorjahr wurde die A(H1N1)-Komponente A/New Caledonia/20/99 beibehalten, jedoch der A(H3N2)-Impfstamm durch A/Fujian/411/02 ersetzt und als Influenza B-Komponente der Stamm B/Shanghai/361/02 gewählt (<http://www.who.int/csr/disease/influenza/vaccinerecommendations1/en/>).

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 sind die Konsultationsinzidenz und der Praxisindex. 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 Sentinel-Praxen betreuten Bevölkerung in Beziehung gesetzt und auf die Gesamtbevölkerung hochgerechnet.

Die **Exzesskonsultationen** sind die im Zeitraum gesteigerter ARE-Aktivität (Saison 2003/04: 5. bis 12. KW) auf die Gesamtbevölkerung berechneten zusätzlichen Konsultationen.

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 erfahrungsgemäß beim Praxisindex bis zu Werten von 115 angenommen. Bei den Kurven im Kapitel 13 „Ergebnisse der Bundesländer“ 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 (u. a. durch die veränderten Praxis-Öffnungszeiten bedingt).

Der **EISS-Index** ist ein Indikator für die „Stärke“ der Influenzasaison. 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. 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 positiven Influenzanachweise aller von den Sentinelärzten an die 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 oder Ärzte, die Influenzaviren nachweisen, zur Meldung an das zuständige Gesundheitsamt. In den Gesundheitsämtern werden die Meldungen überprüft, ggf. ergänzende Informationen eingeholt und über die Landesstellen dem RKI übermittelt.

Die **Influenza-Aktivität** wird durch die Menge der akuten Atemwegsinfekte charakterisiert, die über das erwartete Maß hinausgehen und bezieht sich deshalb auf die Erkrankungshäufigkeit (Morbidität).

Die Anzahl der nachgewiesenen Influenzaviren zusammen mit der Positivenrate reflektiert die **Zirkulation** der Influenzaviren. Sie ist von Faktoren wie z. B. dem Zeitpunkt, der Art und der Qualität der Abstrichnahme in den Praxen sowie der Selektion der Patienten zur Abstrichnahme beeinflusst. Häufig wird eine zunehmende Zirkulation von Influenzaviren vor einem signifikanten Anstieg der Erkrankungszahlen beobachtet.

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

Eine **Epidemie** ist durch eine nicht erwartete Häufung von Erkrankungen gekennzeichnet. Insofern wird von einer Epidemie gesprochen, wenn die Influenza-Aktivität das übliche Maß drastisch übersteigt. Hier können auch weitere Parameter, die den Einfluss auf die Bevölkerung bewerten, wie Hospitalisierungen und Todesfälle berücksichtigt werden.

3 EINLEITUNG

Die AGI ist seit Januar 2001 eine gemeinsame Initiative 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, GlaxoSmithKline und Solvay. Dem RKI obliegt die wissenschaftliche Federführung. Das Sentinel-System wird vor allem von den Herstellern der Influenza-Impfstoffe finanziell unterstützt. Das RKI trägt die Kosten eines Teils der Surveillance (Epidemiologie) sowie die Kosten für die Untersuchung der Sentinel-Abstriche mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) am NRZ Berlin. Die PCR-Untersuchungen der Sentinel-Proben am NRZ Hannover werden von der AGI getragen.

Ziel des Influenza-Surveillancesystems der AGI ist die Überwachung des Verlaufs der Influenza-Aktivität u. a. in Bezug auf die Anzahl der damit verbundenen Erkrankungen, Arbeitsunfähigkeiten (AU) und Krankenhauseinweisungen. Das Auftreten neuer Influenzavirus-Varianten und der Vergleich der saisonal zirkulierenden Viren sowohl mit Viren aus früheren Jahren als auch mit den im aktuellen von der WHO empfohlenen Impfstoff enthaltene Stämmen ist das Hauptanliegen der virologischen Surveillance innerhalb des AGI-Sentinel-systems.

Außerdem soll der Einfluss der Influenza auf die Bevölkerung mit Hilfe des EISS-Index, der Influenza-assoziierten Zahl der Exzesskonsultationen, den ermittelten AU und den Krankenhauseinweisungen abgeschätzt werden. Medizinische Fachkreise und die Öffentlichkeit sollen über den aktuellen Stand der Influenza-Aktivität und die damit verbundene Morbidität zeitnah informiert und die Influenza somit stärker in das Bewusstsein der Bevölkerung und Ärzte gerückt werden. Dadurch soll erreicht werden, die Möglichkeiten der Prävention und Therapie dieser Erkrankung in Zukunft in größerem Maße zu nutzen.

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 angezeigt werden. 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 3 Millionen auf etwa 20 Millionen Dosen in der Saison 2003/04 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) und (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 Überwachung der 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 im Detail, in Kapitel 5 wird der Verlauf der Saison wiedergegeben und auf Aspekte, wie die Analyse der Altersgruppen, die durch Influenza entstandenen AU und Todesfälle sowie die in der letzten Saison zirkulierenden Virustypen und -subtypen näher eingegangen.

Gerade bei der Influenza, wo es in fast jedem Jahr zu Erkrankungswellen 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.

Den 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. Die AGI gibt eine rückblickende Bewertung des in der letzten Saison verwendeten Impfstoffes ab und benennt die Impfstoffempfehlung für die kommende Saison.

Die Surveillancedaten der AGI befinden sich auf den Internetseiten www.influenza.rki.de/agi, die dem eiligen Besucher zunächst mittels einer Übersichtskarte, eines kurzen zusammenfassenden Textes und einer Tabelle über die Situation in den 4 Großregionen Deutschlands (Norden, Mitte, Süden und Osten) einen schnellen Überblick über die aktuelle Lage vermitteln. Außerdem können die jeweiligen Wochenberichte gelesen bzw. heruntergeladen werden, regionsspezifische 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 Daten der syndromischen Überwachung akuter respiratorischer Erkrankungen

In der Saison 2003/04 arbeiteten 818 allgemeinmedizinische, internistische und pädiatrische Meldepraxen ehrenamtlich als Sentinel-Praxen bei der AGI mit (Abb. 1). Damit waren mehr als 1 Prozent der primärversorgenden Ärzte vertreten, was gemäß internationalem Konsens eine ausreichende Grundlage für repräsentative statistische Berechnungen bietet. Die Zahl der in den Praxen behandelten Patienten mit ARE, eingeteilt in 6 Altersgruppen, sowie die damit in Zusammenhang stehenden Arbeitsunfähigkeiten, Krankenhauseinweisungen und Todesfälle wurden wöchentlich gemeldet. In der vergangenen Saison

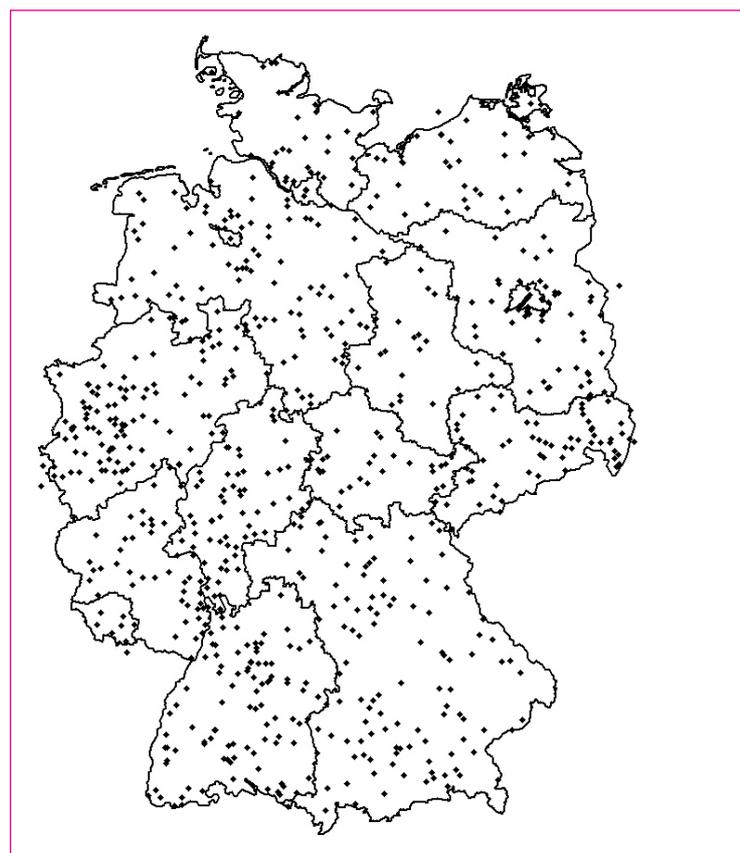


Abb. 1: Verteilung der Meldepraxen in der Bundesrepublik in der Saison 2003/04

wurde erstmalig die Altersgruppe der unter 5-Jährigen weiter in 2 Gruppen unterteilt; die der 0- bis 1-Jährigen und die der 2- bis 4-Jährigen. Aufgrund der kleinen absoluten Fallzahlen können die Berechnungen zur Morbidität in der Altersgruppe von 0-1 Jahren starken Schwankungen unterliegen und es bedarf der Zusammenstellung der Ergebnisse mehrerer Saisons für eine stabilere Bewertung der Morbidität in dieser Altersgruppe. Als Bezugspunkt gaben die Ärzte die Zahl der gesamten Praxiskontakte pro Woche an.

Die Daten der Saison 2003/04, die vom 29. September 2003 bis 17. April 2004 (40. bis 16. KW) erhoben wurden, basierten auf etwa 4,5 Millionen Patientenkontakten. Es wurden 442.000 ARE, 181.000 Fälle von ARE-bedingten Arbeitsunfähigkeiten bzw. kurzzeitiger häuslicher Pflegebedürftigkeit, 1.440 ARE-bedingte Krankenhauseinweisungen und 48 ARE-bedingte Todesfälle gemeldet. Im Verlauf der Meldephase 2003/04 wurde bereits nach einer Woche ein Plateau von mehr als 100.000 Patientenkontakten pro Woche erreicht, das bis zur 15. KW stabil blieb. Nur über Weihnachten und Neujahr (52. KW 2003 bzw. 1. KW 2004) wurde der Wert durch den feiertagsbedingten Rückgang der Meldungen geringfügig unterschritten.

Die gemeldeten Patientenkontakte pro Praxis reichten von weniger als 100 Kontakten pro Woche in kleineren Arztpraxen bis zu über 1000 Kontakten in großen Gemeinschaftspraxen. Der Durchschnitt lag bei 296 Patientenkontakten pro Woche und Praxis.

4.2 Daten der Nationalen Referenzzentren

Die von den NRZ durchgeführte virologische Surveillance der verschiedenen Influenzavirus-Typen (A oder B), -Subtypen (z. B. A(H3N2)) und -Varianten ergänzt die syndromische Surveillance. Etwa 150 der Sentinel-Ärzte wurden mit Materialien ausgestattet, um von Patienten Rachenabstri-

che 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 $>38.5^{\circ}\text{C}$ (oder Schüttelfrost) **und** trockener Husten **und** Muskel- (=„Glieder-“) oder Kopfschmerzen“.

Bis zur 16. KW 2004 wurden insgesamt 3015 Proben aus 131 AGI-Praxen untersucht, wöchentlich zwischen 10 und 271. Bei 629 (21 Prozent) 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 ihre Anwendung finden. Dazu gehören die Polymerasekettenreaktion (PCR), 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 Sequenzanalysen erlaubt. Eine repräsentative Stichprobe der während der Saison isolierten Viren wurde an das WHO-Labor in Mill Hill, England, gesandt. Aufgrund der dort und in den anderen „WHO Collaborating Centres“ gewonnenen Charakterisierungsergebnisse der Isolate aus der ganzen Welt erfolgt die Auswahl der Impfstämme für die kommende Influenzasaison.

Um den Verlauf einer Influenzasaison umfassend analysieren zu können, ist eine kontinuierliche virologische Surveillance essentiell. Darüber hinaus kommt der virologischen Überwachung vor allem zu Beginn der Saison eine besondere Bedeutung zu: (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 Positivenrate (Anteil der Rachenabstriche mit positivem Ergebnis) ist ein früher Indikator für eine sich ankündigende Influenzawelle.

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

Nach dem am 1.1.2001 in Kraft getretenen Infektionsschutzgesetz müssen direkte Influenzanachweise an das örtliche Gesundheitsamt gemeldet werden. Diese Meldungen nach § 7 Abs.1 werden entsprechend § 11 und § 12 zunächst an die zuständige Landesbehörde bzw. die zuständige oberste Landesgesundheitsbehörde 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 2003/04

5.1 Ergebnisse der Surveillance

Bis zum Jahreswechsel blieb die Morbidität in allen Altersgruppen auf einem für die Jahreszeit üblichen Niveau (Abb. 2). Lediglich in der 1. KW kam es zu einem kurzzeitigen geringen Anstieg des Praxisindex. Mit vermehrten Einsendungen von Abstrichen nahmen auch die Influenzanachweise zu. Der Praxisindex erreichte erst ab der 5. KW des neuen Jahres in einigen AGI-Regionen (Sachsen, Sachsen-Anhalt, Berlin, Brandenburg,

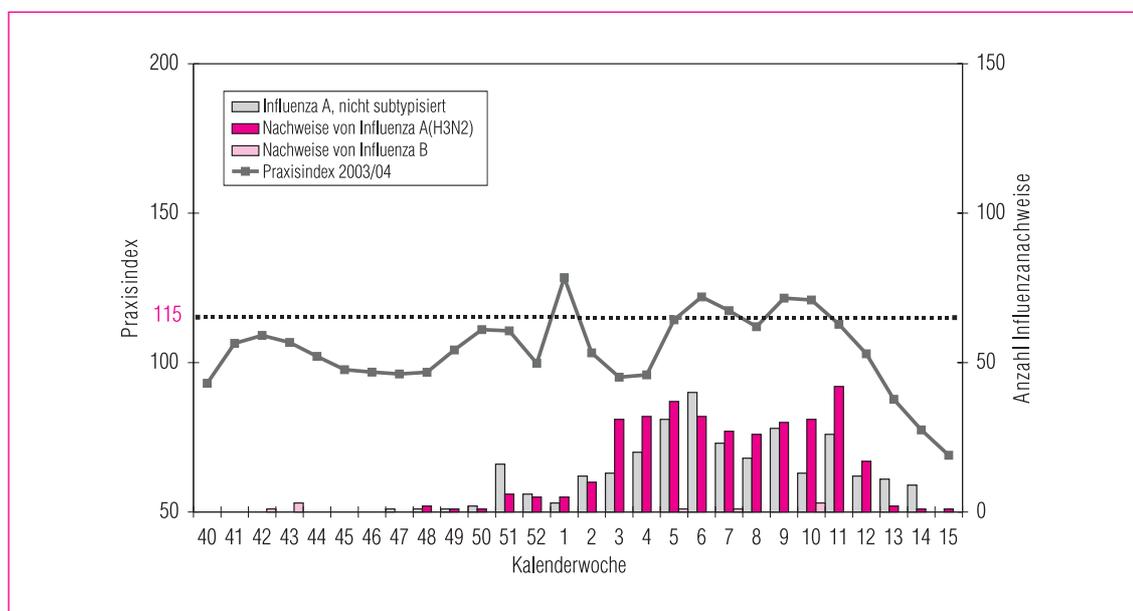


Abb. 2: Praxisindex und Anzahl der Influenzanachweise aus dem Sentinel in der Saison 2003/04. Ein Praxisindex bis etwa 115 (gestrichelte Linie) entspricht der Hintergrundaktivität. Die Skala des Praxisindex beginnt bei 50, um den Anstieg besser darstellen zu können.

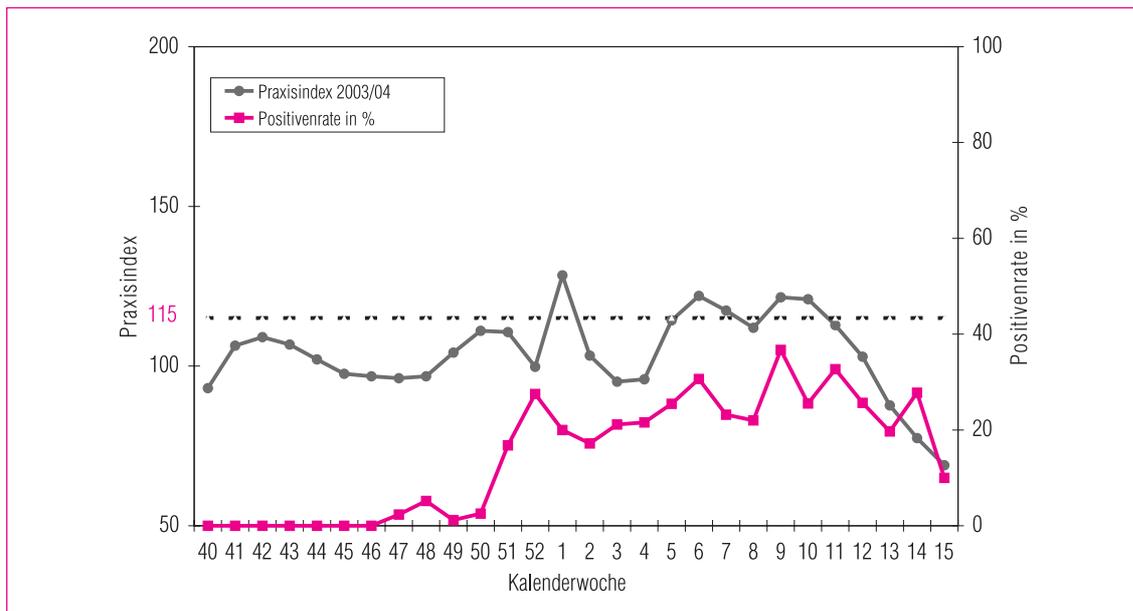


Abb. 3: Positivenrate (Anzahl der Virusnachweise pro Anzahl der Rachenabstriche in Prozent) und Praxisindex in der Saison 2003/04.

Hessen, Bremen, Niedersachsen und Schleswig-Holstein, Hamburg) geringfügig bis moderat erhöhte Werte.

Ab der letzten KW 2003 nahmen die Influenzalnachweise zu und die Positivenrate stieg in der 6., 9. und 11. KW auf über 30 Prozent an (Abb. 3). Anhand der Konsultationsinzidenzen konnte jedoch zunächst nur bei Kleinkindern (0 bis 4 Jahre) eine deutliche Zunahme der Erkrankungen beobachtet werden. In der 1., 5. und in der 6. KW wurde der Hintergrundwert des Praxisindex (115) leicht überschritten. Die Erkrankungszahlen nahmen nach der 6. KW wieder etwas ab, zu erneuten Anstiegen kam es dann in der 9. und 10. KW.

Erste Influenzafälle traten Ende 2003 gleichzeitig in den westlichen Bundesländern Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, Saarland und Baden-Württemberg und in den östlichen Bundesländern Sachsen, Brandenburg und Berlin auf. Nach dem Jahreswechsel wurden den NRZ steigende Zahlen von Abstrichen zugesandt. Sowohl die Zahl der Nachweise als auch die Positivenrate nahmen zu.

Ab der 5. KW kam es auch zu einem leichten Morbiditätsanstieg in einigen AGI-Regionen, wobei die östlichen Bundesländer Sachsen (142) und Sachsen-Anhalt (165) moderat bis deutlich erhöhte Praxisindizes zeigten.

Der EISS-Index zeigte 3 kleine Höhepunkte (in der 1. KW, 5. – 6. KW, 10. – 11. KW). Der maximale Wert lag bei 40 und wurde in der 10. KW erreicht. (Abb. 5).

Er lag an der Grenze zwischen geringer und moderater Aktivität. Nach der 13. KW befand sich die Influenza-Aktivität wieder im Normbereich. Erfahrungsgemäß ist eine sporadische bis lokale Aktivität nach dem späten Beginn der Influenza-Aktivität bis in den Mai hinein möglich.

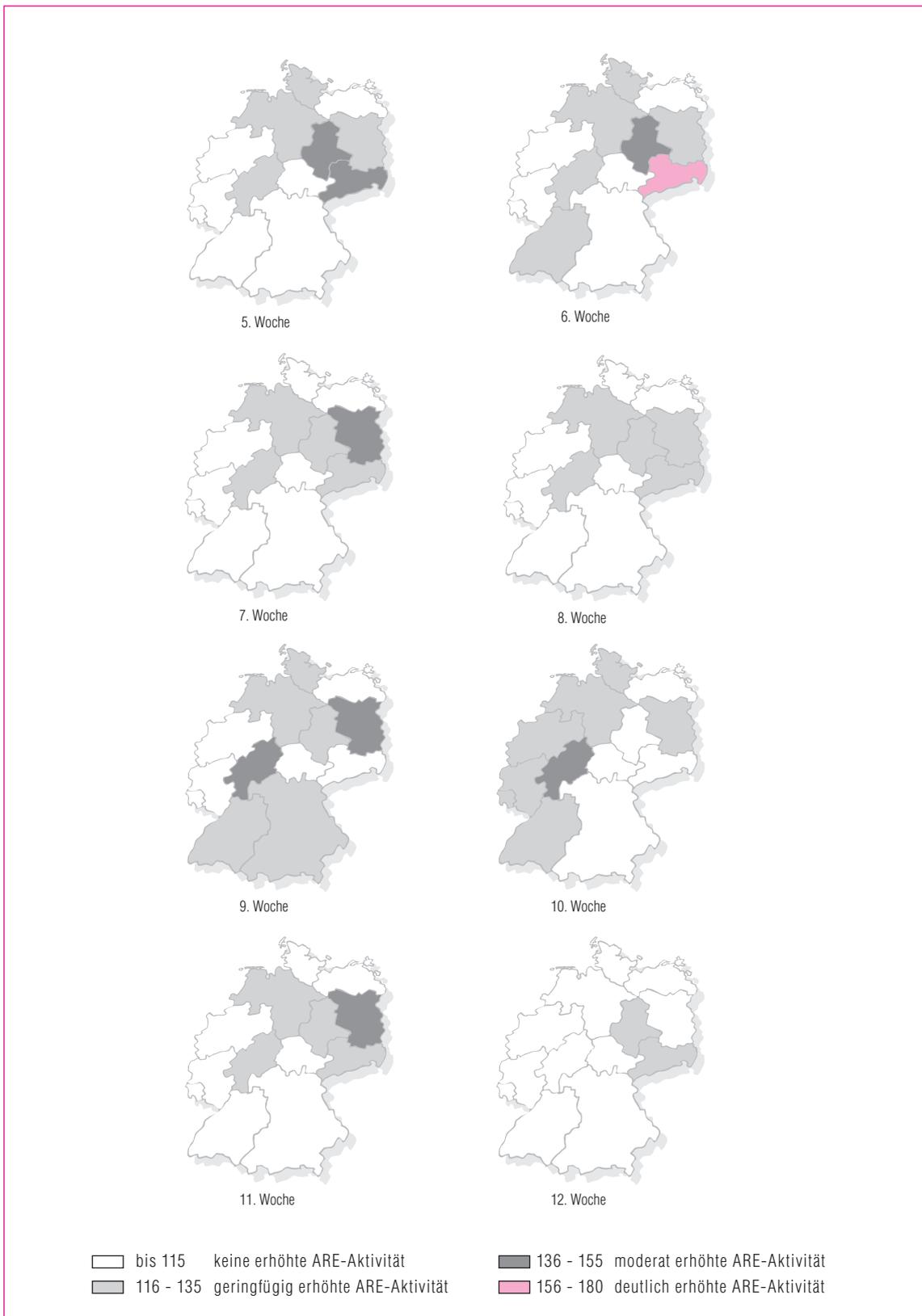


Abb. 4: Praxisindex in den 12 AGI-Regionen während der KW 5 – 12/2004.

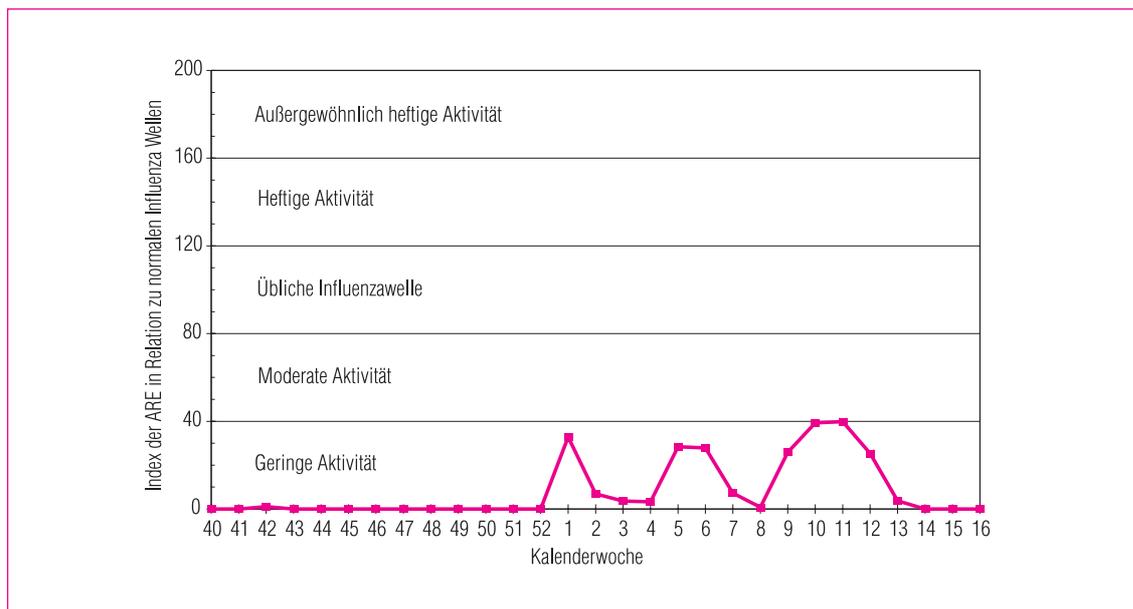


Abb. 5: EISS-Index in der Saison 2003/04. Der EISS-Index ist ein Indikator der Stärke der Influenzasaison.

5.2 Analyse der Altersgruppen

Auch in dieser Saison zeigte sich die typische Altersverteilung der akuten Atemwegsinfekte mit einer hohen Konsultationsinzidenz aufgrund von ARE bei den jüngeren Altersgruppen. In höheren Altersgruppen zeigten sich deutlich geringere Anstiege (Abb. 6). Die Erkrankungswelle betraf zunächst Klein- und Schulkinder, was sich durch den kontinuierlichen Anstieg der Erkrankungen in diesen Altersgruppen nach dem Jahreswechsel andeutete (Abb. 6).

Die Konsultationsinzidenz stieg nach dem Jahreswechsel besonders bei den Kleinkindern unter 5 Jahren an und erreichte in der 6. KW ihren Höhepunkt. Wie Abb. 7 zeigt, waren die Kleinkinder zwischen 2 und 4 Jahren stärker betroffen als die 0- bis 1-Jährigen.

Die Altersgruppen der unter 15-Jährigen waren in dieser Saison stärker betroffen als andere Altersgruppen. Unter den Erwachsenen und älteren Menschen zeigten sich auch bei der Darstellung

in Relation zu der Aktivität außerhalb der Influenzasaison in der gleichen Altersgruppe (Abb. 8) nur geringfügige Überschreitungen der 100-Prozent-Marke.

Die Anzahl der Influenzalanachweise stieg in den jüngeren Altersgruppen (0 – 4 und 5 – 15 Jahre) früher an und erreicht dort ihre höchsten Werte (Abb. 9). Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Nachweise stark von der Auswahl der Patienten für Rachenabstriche durch die Ärztinnen und Ärzte beeinflusst sind.

Die Abschätzung der Exzesskonsultationen (zusätzliche Konsultationen aufgrund von ARE) in den Altersgruppen beruht auf der Konsultationsinzidenz. Die höchsten Exzesskonsultationen (mehr als 600.000) gab es bei den Kleinkindern unter 5 Jahren. Für alle anderen Altersgruppen zusammen (Altersgruppen 5 – 15; 16 – 34; 35 – 60 und > 60 Jahre) konnten im Zeitraum von der 5. bis zur 12. KW insgesamt zwischen 500.000 bis 600.000 Exzesskonsultationen abgeschätzt werden (Abb. 10).

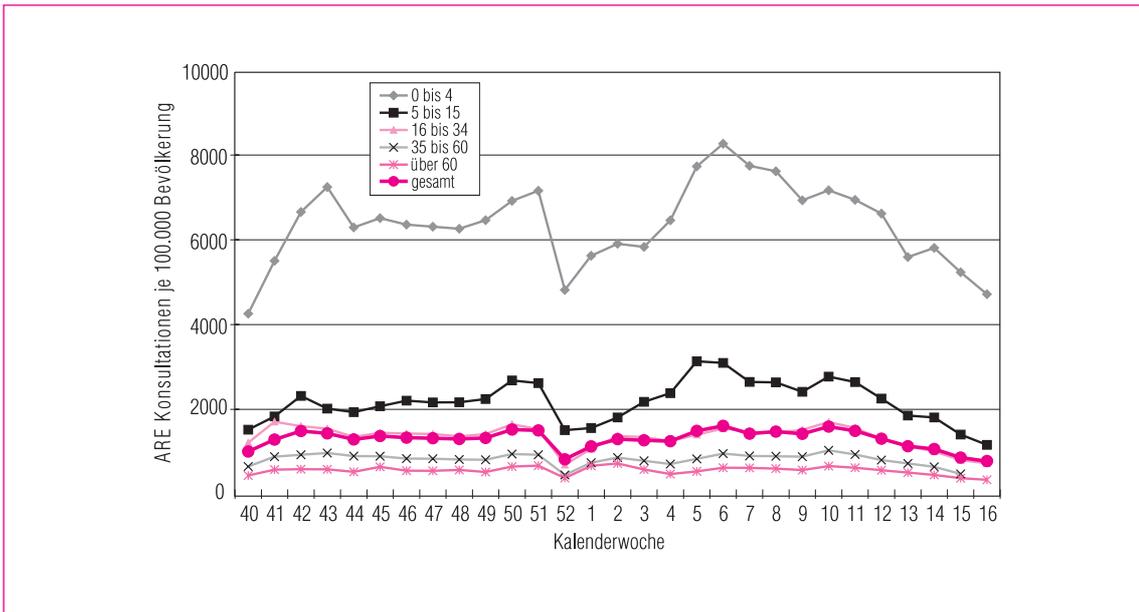


Abb. 6: Konsultationsinzidenz aufgrund von ARE in den einzelnen Altersgruppen während der Saison 2003/04.

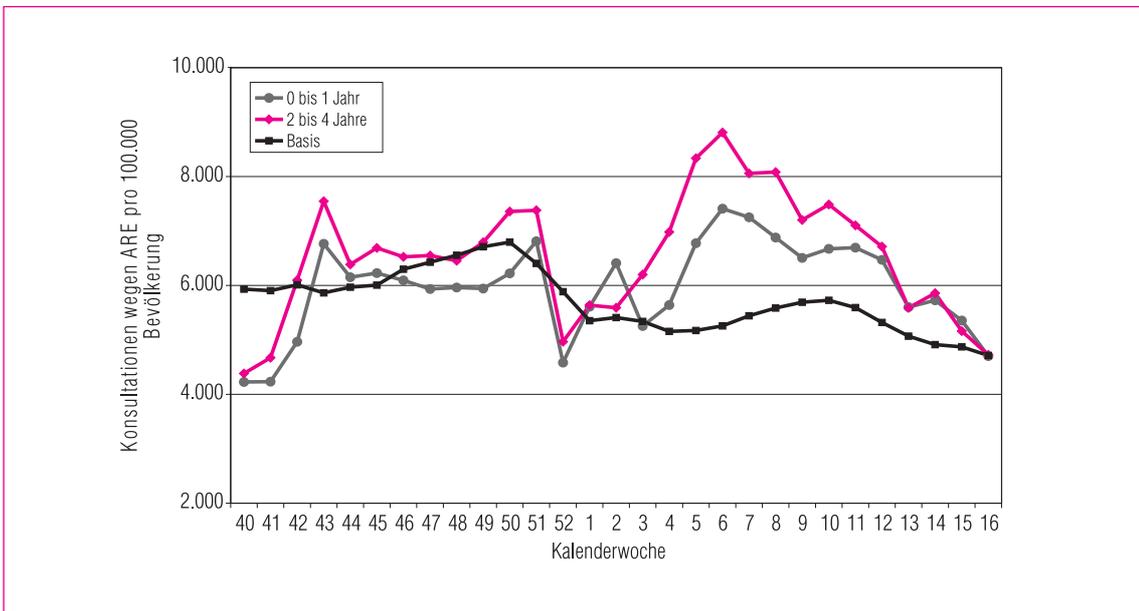


Abb. 7: Konsultationsinzidenz aufgrund von ARE in der Saison 2003/04 der unter 2-Jährigen und 2- bis 4-Jährigen.

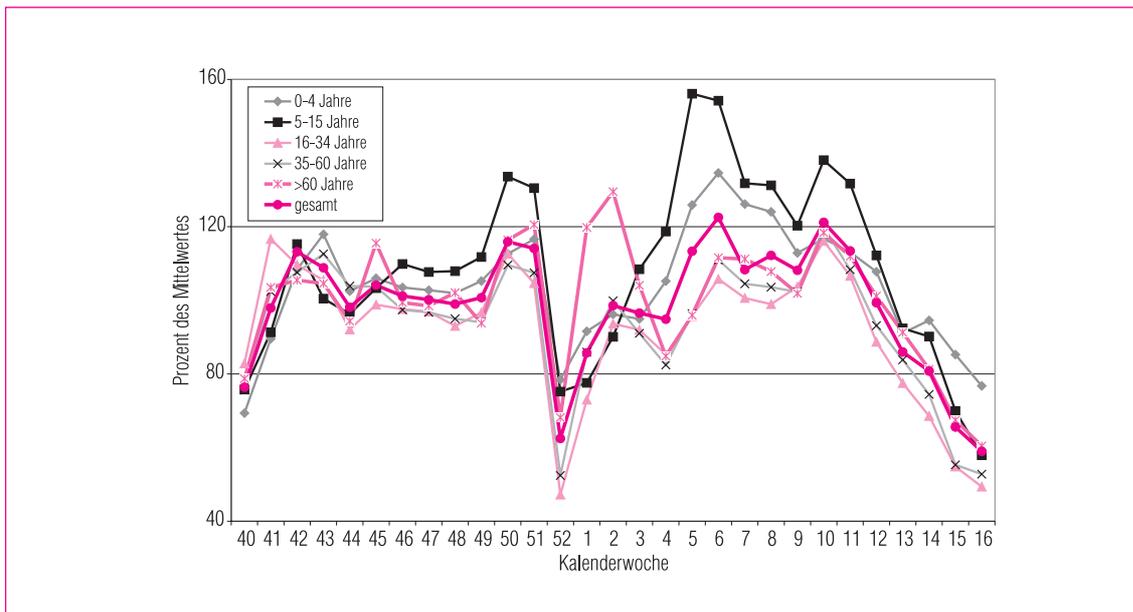


Abb. 8: Konsultationsinzidenz in den einzelnen Altersgruppen relativ zu der Aktivität außerhalb der Influenzasaison in der gleichen Altersgruppe.

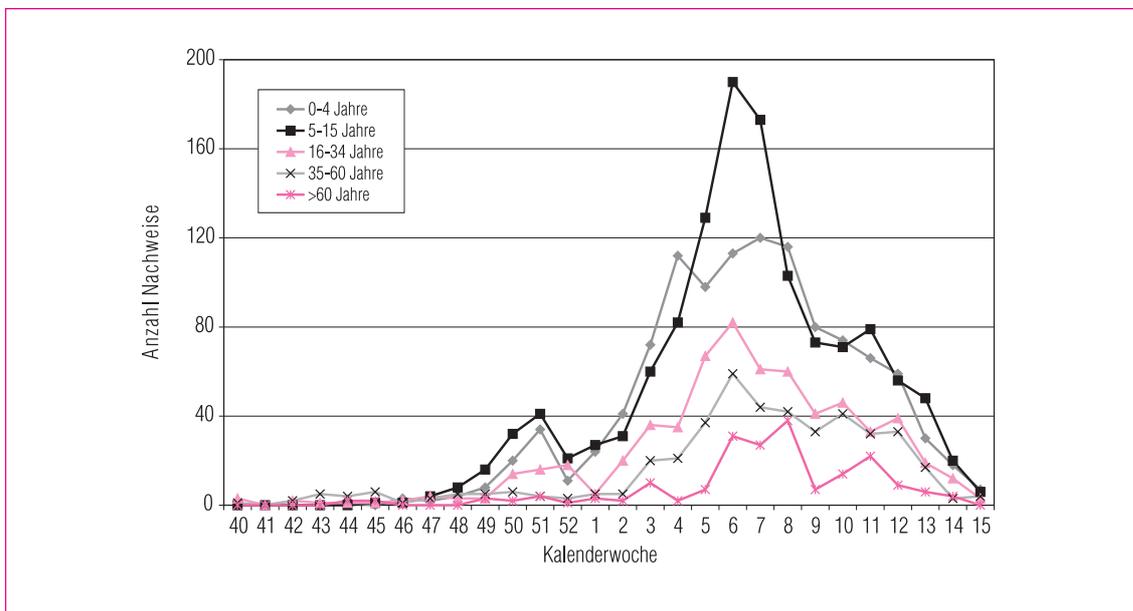


Abb. 9: Anzahl der an das Robert Koch-Institut nach dem Infektionsschutzgesetz übermittelten Nachweise nach Altersgruppen während der Saison 2003/04.

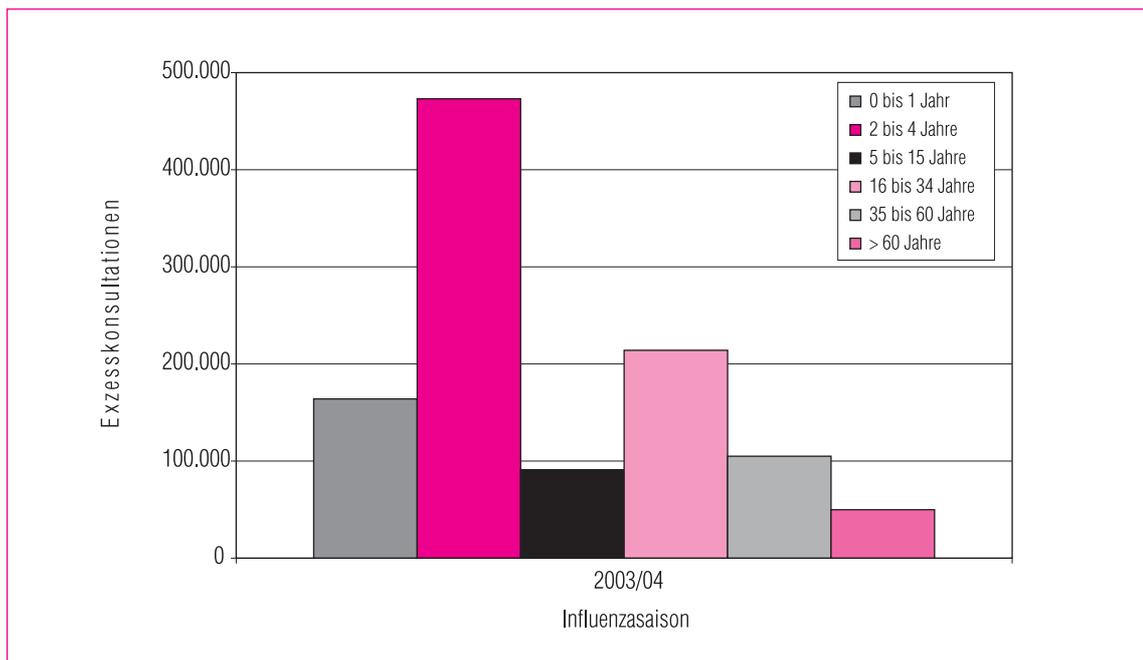


Abb. 10: Anzahl der Exzess-Konsultationen nach Altersgruppen, Saison 2003/04.

5.3 Arbeitsunfähigkeiten und Krankenhauseinweisungen wegen Influenza

Eine exakte Abschätzung der Arbeitsunfähigkeiten (AU) in Folge von ARE ist angesichts der unregelmäßigen Meldungen nicht möglich. Da in den Altersgruppen der Kinder und der über 60-Jährigen meist keine AU bescheinigt wird, sondern Erkrankungen registriert werden, die häusliche Pflege oder Bettruhe erfordern, beschränken sich die Betrachtungen der AU auf die besonders ins Arbeitsleben eingebundenen Altersgruppen der 16- bis 60-Jährigen.

In der Gruppe der 16- bis 60-Jährigen wurden von der 5. bis 12. KW für die gesamte Bundesrepublik zwischen 300.000 und 600.000 zusätzliche AU berechnet. 50.000 Schüler fehlten während der Influenzasaison in der Schule. Für die Altersgruppe der 0 bis 4-Jährigen wurden etwa 300.000 zusätzlich häuslich Pflegebedürftige geschätzt.

Auch die im Sentinel registrierten Krankenhauseinweisungen aufgrund von ARE waren während der Influenzasaison (5. – 6. KW und 9. – 12. KW; vergl. Abb. 5 EISS-Index) erhöht. Insgesamt konnten über alle Altersgruppen etwa 14.000 bis 17.000 zusätzliche Hospitalisierungen abgeschätzt werden. Diese Zahl war bei den Kleinkindern (0 bis 4 Jahre) mit geschätzten 9.000 bis 10.000 Krankenhauseinweisungen besonders hoch (Abb. 11). Bei den über 60-Jährigen wurden nur etwa 3.000 bis 4.000 zusätzliche Hospitalisierungen berechnet. Dabei ist zu berücksichtigen, dass seltene Ereignisse einer höheren statistischen Streuung unterliegen. Auch ist bei den Kleinkindern, die zu einem erheblichen Teil der Krankenhauseinweisungen beitragen, eine Abgrenzung zu anderen Erregern wie z. B. RSV schwierig.

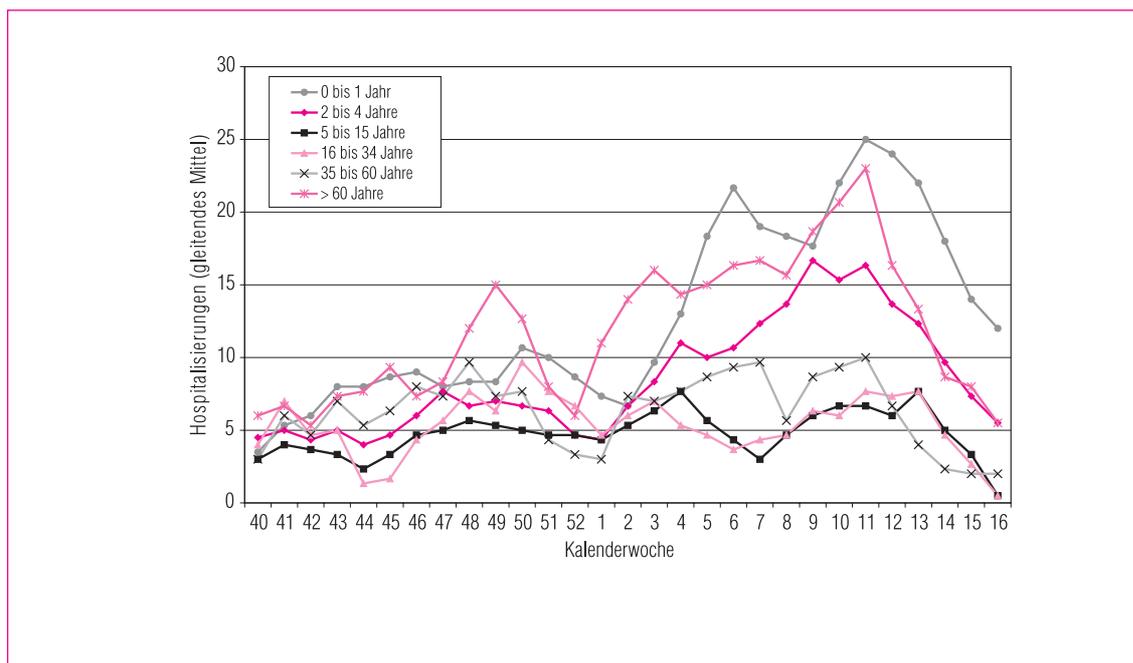


Abb. 11: Mit dem Surveillance-System registrierte Hospitalisierungen aufgrund von akuten Atemwegsinfekten nach Altersgruppen in der Saison 2003/04. Die gleitenden Mittel wurden über 3-wöchige Intervalle berechnet.

5.4 Zirkulierende Virustypen und -subtypen

Unter allen in der Saison 2003/2004 aus dem Sentinel in den NRZ nachgewiesenen Viren betrug der Anteil der Influenza A 99 Prozent, wobei alle dem Subtyp A(H3N2) zugeordnet werden konnten. Influenza B-Viren (1 Prozent) wurden nur vereinzelt nachgewiesen. Der Verlauf der Influenza A-Welle kongruierte daher auch mit der anhand der ARE abgebildeten Erkrankungswelle.

Die meisten Influenzainfektionen konnten in der 5. bis 6. und 10. bis 11. KW nachgewiesen werden. Abbildung 12 zeigt, dass die Influenzanaschläge hauptsächlich von Kleinkindern unter 5 Jahren und Jugendlichen stammten.

5.5 Influenzasaison innerhalb Europas

Die Influenzasaison 2003/04 begann in Europa sehr früh im September 2003 mit Ausbrüchen in Internaten in Irland, wo es zu einer starken Influenzawelle mit einem Gipfel in der 45. und 46. KW kam. Fast zeitgleich stieg die Influenza-Aktivität in den nordwestlichen und südwestlichen europäischen Ländern England, Schottland, Portugal und Spanien stark an. Auch Frankreich wurde früh von der Influenzawelle erfasst, wobei dort zur selben Zeit über eine bedeutsame Kozirkulation mit RSV berichtet wurde. Noch vor dem Jahreswechsel waren hohe Influenza-Aktivitäten in den übrigen westeuropäischen Ländern mit Ausnahme von Deutschland und Italien nachweisbar. Zu Jahresbeginn weitete sich die Influenzawelle auch auf die osteuropäischen Länder (Rumänien, Slowenien, die Slowakei, Polen und die baltischen Staaten) aus, wo der Gipfel zwischen der 3. und 6. KW erreicht wurde.

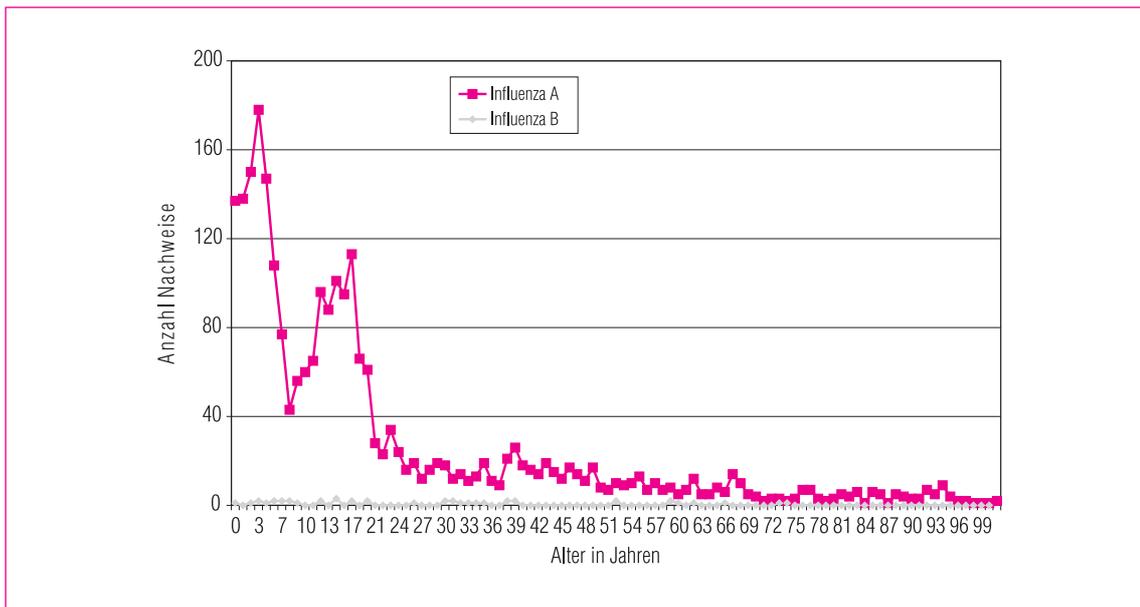


Abb. 12: Anzahl der von Meldewoche 40/2003 bis 15/2004 nachgewiesenen Influenza A- (lachs) und B-Erkrankungen (grau) nach Alter der Patienten. Quelle: Daten der nach dem Infektionsschutzgesetz an das Robert Koch-Institut übermittelten Influenzanachweise.

Vorherrschender Virustyp in ganz Europa war Influenza A/Fujian/411/2002(H3N2)-like, eine Driftvariante von A/Panama/2007/99(H3N2). Infektionen durch A/Panama(H3N2)-like waren deutlich seltener nachweisbar (z. B. 33 Prozent in England), A/H1N1-, A/H1N2- und B-Infektionen traten nur vereinzelt auf.

Zwischen der 19. und 23. KW wurde in einer Grundschule im Süden von England (West Sussex) ein Ausbruch von Influenza A(H1N1) berichtet. Insgesamt erkrankten 58 Prozent (125/216) der Schüler im Alter von 4 bis 8 Jahren. Der Anteil der Erkrankungen war hoch und reichte von 44 Prozent bei den 4 bis 5-Jährigen bis zu 74 Prozent bei den 5 bis 6-Jährigen.

Insgesamt wurde in Europa eine hohe Influenza-Aktivität beobachtet. Im Vergleich zu den anderen Regionen war die Mitte Europas mit Italien, Deutschland und der Tschechischen Republik deutlich weniger betroffen.

5.6 Aviäre Influenza in Süd- und Südostasien im Frühjahr 2004

Influenza A(H5N1) ist ein Subtyp des Influenza A-Virus, der bei Vögeln (insbesondere Wild- und Wasservögeln) gefunden wird. Virusstämme des Subtyps H5N1 können beim Geflügel zwei Erkrankungsformen auslösen:

- Low Pathogenic Avian Influenza: Die Infektion des Geflügels zeichnet sich durch einen milden Krankheitsverlauf aus – oft nur gekennzeichnet durch zerzauste Federn oder einen Rückgang der Eierproduktion.
- Highly Pathogenic Avian Influenza: Nahezu 100 Prozent des erkrankten Geflügels stirbt innerhalb sehr kurzer Zeit nach der Ansteckung.

Seit wenigen Jahren ist bekannt, dass in seltenen Fällen bei intensivem Kontakt mit erkrankten Tieren eine Übertragung vom Tier auf den Menschen möglich ist. 1997 wurden in Hongkong erstmalig 18 Infektionen des Subtyps H5N1 nachgewiesen, an deren Folgen 6 Menschen starben. Bei einem Ausbruch von Geflügelpest verursacht durch den Subtyp H7N7 kam es 2003 in den Niederlanden

zu vergleichsweise vielen humanen Transmissionen (89 Erkrankungen), die sich in erster Linie durch lokale Manifestationen (Konjunktivitis) äußerten, einschließlich eines fatalen Verlaufs.

Im Februar 2003 wurde bei einem Jungen und dessen Vater in der südchinesischen Provinz Guangdong Influenza A(H5N1) isoliert. Der Vater starb an den Folgen einer Pneumonie.

Mitte Dezember 2003 wurde bekannt, dass in Geflügelbeständen in Südkorea eine hochpathogene Form der aviären Influenza des Subtyps H5N1 ausgebrochen ist. Diese breitete sich schnell in Asien aus; Influenza A(H5N1)-Infektionen wurden schon bald offiziell in Geflügel in China, Indonesien, Japan, Kambodscha, Laos, Südkorea, Thailand und Vietnam bestätigt. Bei Ausbrüchen in Pakistan, Taiwan, Kanada und den USA wurden jedoch andere Influenza A-Subtypen nachgewiesen. Bis zum 17. März 2004, dem Tag, an dem der letzte Fall gemeldet wurde, erkrankten in Thailand und Vietnam insgesamt 34 Menschen, von denen 23 starben*. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch konnte nicht nachgewiesen werden.

* 3 weitere Erkrankungen in Vietnam wurden bis Ende August bestätigt.

(Weitere Informationen auch auf folgenden Webseiten: Robert Koch-Institut: www.rki.de; Weltgesundheitsorganisation: www.who.int)

6 VERGLEICH MIT VERGANGENEN JAHREN

6.1 Saisonverlauf

Die Saison 2003/04 kann in ihrem Verlauf mit früheren Jahren z. B. an Hand des Praxisindex verglichen werden.

Beim Vergleich (Abb.13) fällt auf, dass die Jahre 2003/04 und 1993/94 sich in Bezug auf den Verlauf und die Stärke der jeweils vorausgehenden Saisons 2002/03 und 1992/93 sehr ähneln. Bereits vor 10 Jahren folgte auf die „starke“ und späte Saison 1992/93 eine eher schwache Saison 1993/94. Die Morbidität der vergangenen, wenig ausgeprägten Influenzasaison 2003/04 ist mit der schwachen Influenzasaison von 1993/94 vergleichbar.

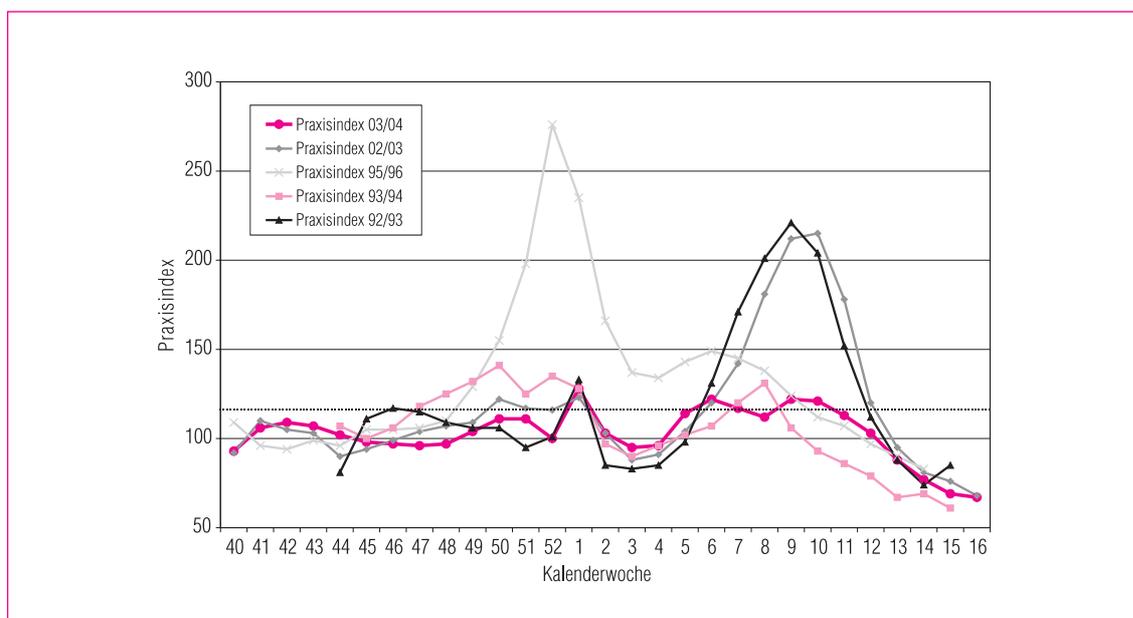


Abb. 13: Vergleich des Praxisindex in den Beobachtungsperioden 1992/93, 1993/94, 1995/96; 2002/03 und 2003/04.

6.2 Typen- und Subtypenverteilung

Die Typenverteilung der Saison 2003/04 mit einem stark dominierenden AH3N2-Subtyp entspricht ebenfalls der Saison 1993/94 (Tab. 1).

6.3 „Stärke“ der Saison

6.3.1 Konsultationen und Altersverteilung

Im vergangenen Winter war die Influenza-Aktivität in Deutschland im Gegensatz zu den meisten europäischen Ländern gering.

Die anhand des EISS-Index gemessene Stärke der Saison erreichte in der 10. KW ihren maximalen Wert von knapp 40 und lag damit an der Grenze zwischen geringer und moderater Aktivität.

Zwischen der 5. und 12. KW 2004 wurden etwa 1,1 bis 1,4 Millionen zusätzliche ARE-Konsultati-

onen geschätzt. Die letztjährige Saison war mit etwa 4,5 bis 5 Millionen deutlich stärker. Bereits in den Jahren 1992/93 und 1993/94 wurde beobachtet, dass eine moderatere einer vergleichsweise starken Saison nachfolgt. Im Vergleich zu den Vorjahren zeigt sich, dass die Exzess-Konsultationen nur bei den Kleinkindern höher waren als in den letzten Wintern (Abb. 14). Dieses Ergebnis deckt sich mit den Beobachtungen aus den europäischen Nachbarländern.

Die Abschätzung der Exzesskonsultationen in der Altersgruppe der 5- bis 15-Jährigen wurde möglicherweise unterschätzt. In dieser Altersgruppe war die Konsultationsinzidenz auch in der influenzafreien Zeit deutlich niedriger als die Erwartungswerte (errechnet aus den Mittelwerten der Konsultationsinzidenz während der influenzafreien Zeit der letzten zehn Jahre). Somit muss vermutet werden, dass sich das Konsultationsverhalten besonders in dieser Altersgruppe verändert hat.

Jahr	A(H3N2)	A(H1N1)	A(H1N2)	B
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
2003/04	99	0	0	1

Tab. 1: Verteilung der Anteile der seit der Saison 1989/90 von den NRZ isolierten und feintypisierten Influenza A- (Subtypen A(H1N1), A(H3N2)) und B-Viren. Der jeweils dominierende Influenzavirus-Typ bzw. -Subtyp (> 50 % der gesamten Isolate) ist **lachs**, der jeweils kozyklisierende Typ bzw. -Subtyp (bei > 30 % der Isolate) **grau** markiert.

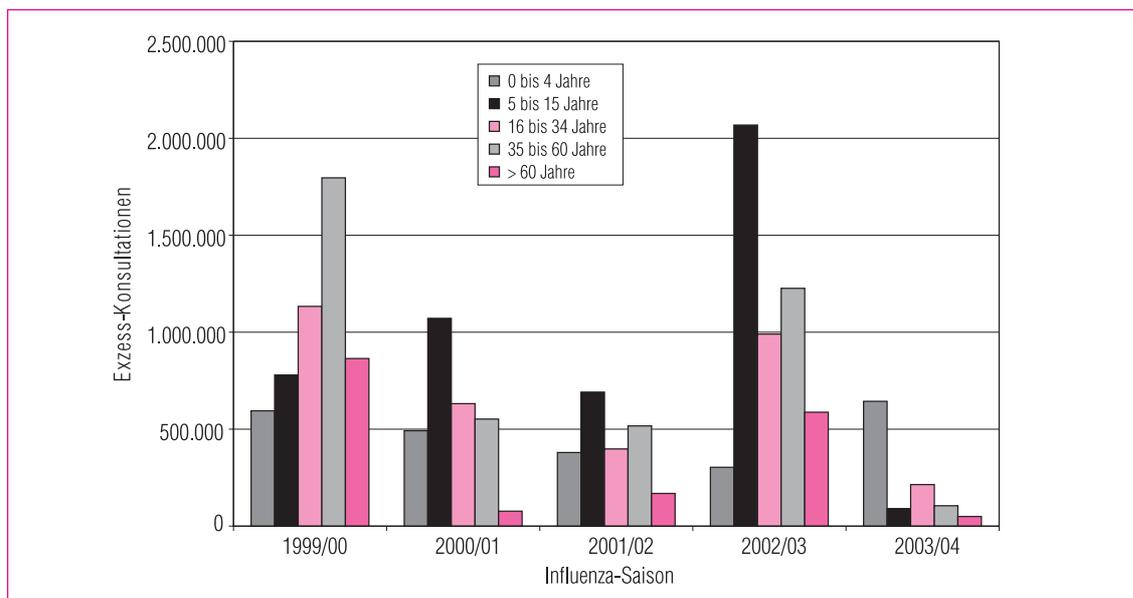


Abb. 14: Exzess-Konsultationen nach Altersgruppen in den Saisons 1999/00 bis 2003/04.

6.3.2 Arbeitsunfähigkeiten

Schätzt man die über die Erwartungswerte hinausgehenden registrierten AU pro Praxis und projiziert diese Ergebnisse auf die Bevölkerung der Bundesrepublik, können bei den 16- bis 60-Jährigen für die Saison 2003/04 etwa 300.000 bis 600.000 zusätzliche AU, für die Saison 2002/03 etwa 1,5 bis 2 Millionen, 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 2003/04 mehr als 14.000 zusätzliche Krankenhauseinweisungen aufgrund akuter Atemwegsinfekte abgeschätzt werden.

Im Winter 2002/03 wurden 25.000 bis 30.000, in den Saisons 2001/02 und 2000/01 5.000 bis 8.000 und im Winter 1999/2000 etwa 18.000 mit Influenza in Zusammenhang stehende Krankenhauseinweisungen geschätzt.

Von den Krankenhauseinweisungen waren besonders die Kleinkinder betroffen (Abb. 15). Mehr als 5.000 der 0 bis 1-Jährigen wurden während der Influenzazeit aufgrund von ARE hospitalisiert. (Übliche Influenzawellen verursachen über alle Altersgruppen etwa 10.000 bis 20.000 zusätzliche Krankenhauseinweisungen). Die „schwache“ Influenzasaison 2003/04 zeigte mit mehr als 14.000 zusätzlichen Hospitalisierungen verhältnismäßig hohe Werte.

6.3.4 Todesfälle

Influenza-assoziierte Todesfallschätzungen und damit Vergleiche mit anderen Saisons werden normalerweise mit Hilfe der Mortalitätsdaten des statistischen Bundesamtes ermöglicht. Die endgültigen Ergebnisse der Todesursachenstatistik liegen bisher noch nicht vor. Die Altersgruppe

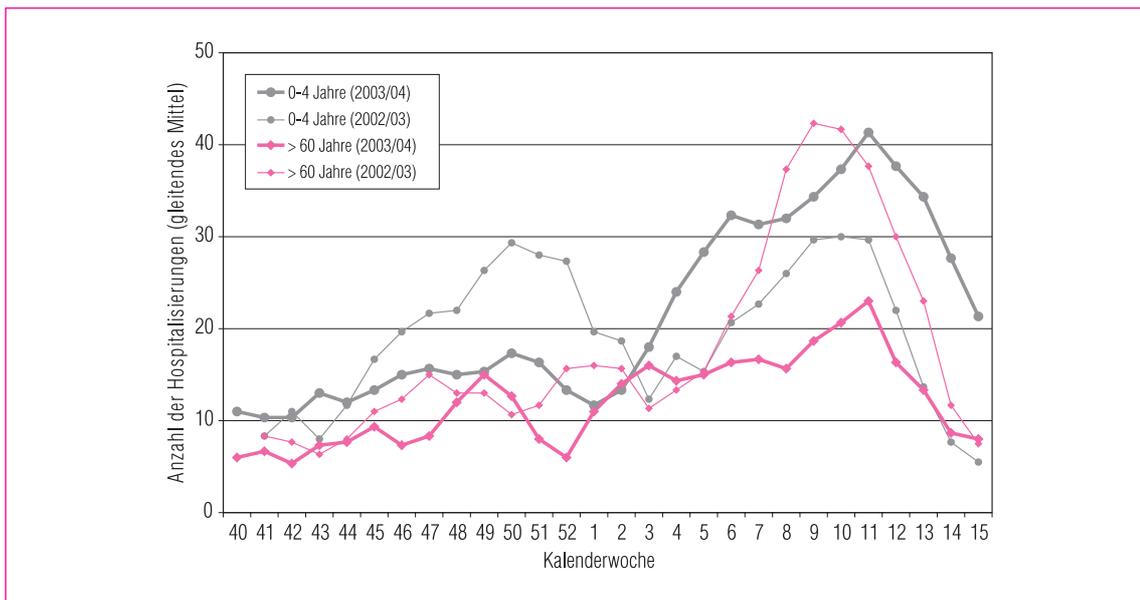


Abb. 15: Anzahl der Hospitalisierungen bei Kleinkindern und über 60-Jährigen in der Saison 2002/03 im Vergleich zu 2003/04.

mit der höchsten Influenza-assoziierten Letalität sind die über 65-Jährigen. Da die ältere Bevölkerung in der Saison 2003/04 in geringerem Maße von der Erkrankungswelle erfasst wurde, erscheint eine deutliche Erhöhung der Gesamtmortalität in den Monaten Februar, März und April wenig wahrscheinlich. Für gewöhnliche Influenzawellen kann man in Deutschland mit etwa 5.000 bis 8.000 zusätzlichen Todesfällen rechnen. Diese Zahl wird bei außergewöhnlich heftiger Influenza-Aktivität wie z. B. 1995/96 (bis zu 30.000) deutlich überschritten.

7 WEITERFÜHRENDE VIROLOGISCHE ERGEBNISSE

Die in diesem Kapitel vorgestellten Ergebnisse zur virologischen sowie genetischen Charakterisierung der zirkulierenden Influenzaviren wurden nicht im Rahmen der AGI erbracht, wobei die im Rahmen der AGI isolierten Viren in die Analyse eingehen. Diese Daten wurden von den NRZ Influenza zur Verfügung gestellt und tragen zu einer umfassenden Analyse der Influenzasaison 2003/04 bei.

7.1 Isolierte Viren

In Deutschland wurden während der Saison 2003/04 insgesamt 518 Influenzaviren in verschiedenen Laboratorien isoliert und in den NRZ feintypisiert. Serologisch wurde mit dem HHT eine Feintypisierung durchgeführt (Variantenbestimmung), um Ähnlichkeiten mit bekannten Influenzaviren abzuklären oder eine eventuelle Veränderung der Virusvarianten zu erkennen.

Den weitaus größten Teil nahmen die Influenza A-Viren ein, wobei der Influenza A-Subtyp H3N2 dominierte. Influenza A(H1N1) und Influenza B traten in dieser Saison nur in Einzelfällen auf (3 bzw. 1 Isolat).

Es sind nicht nur Proben aus dem AGI-Sentinel, sondern alle Isolate aufgeführt, die an das NRZ in Hannover von den nachfolgend aufgeführten Laboratorien eingesandt worden sind oder in den NRZ aus Rachenabstrichproben isoliert wurden.

Die Viren wurden in den folgenden Instituten isoliert:

- Hygieneinstitut Magdeburg,
- Labor Prof. Enders, Stuttgart,
- Landesuntersuchungsamt Chemnitz,
- Medizinische Hochschule Hannover/Virologie,
- Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, Hannover
- Robert Koch-Institut, Berlin,
- Thüringer Landesamt für Lebensmittelsicherheit und Verbraucherschutz, Erfurt,
- Universität Frankfurt Main / Virologie,
- Universität Freiburg / Virologie,
- Universität Köln / Virologie,
- Universität Ulm / Mikrobiologie.

Influenzaviren wurden ab der 44. KW im Jahr 2003 bis hin zur 17. KW im Jahr 2004 isoliert. Während der ganzen Saison 2003/04 zirkulierten fast ausschließlich Influenza A-Viren des Subtyps

H3N2. Influenza A(H1N1)-Viren wurden nur einzeln in Hessen nachgewiesen. Das einzige Influenza B-Virus wurde im Oktober 2003 angezüchtet. Insgesamt wurden in der letzten Saison, verglichen mit den Vorjahren relativ wenig Influenzaviren angezüchtet, was vor allem auf die im Vergleich zu anderen Jahren sehr moderate Influenzasaison zurückzuführen ist. Darüber hinaus ist die Sensitivität der Virusisolation vom jeweiligen Stamm abhängig und kann sich demnach von Saison zu Saison unterscheiden.

Eine Auswahl der Virusisolate wurde nach London zum WHO-Referenzlabor (Dr. Hay) für vergleichende Untersuchungen im Rahmen der Teilnahme an der weltweiten virologischen Influenza-Surveillance eingesandt.

Die Tabellen 2, 3 und 4 geben eine Übersicht über die in der Saison 2003/04 angezüchteten Influenzaviren.

Influenza A(H3N2)	47	48	49	50	51	52	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	Summe
Kalenderwoche	47	48	49	50	51	52	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	Summe
Schleswig-Holstein/HH										1														1
MVP											1				1									2
Niedersachsen/Bremen						1			6	11	9	6	7	44	11	10	11	9						86
Sachsen-Anhalt	1		3	8	5	1	2	3	4	4	11	19	10	4	4	2		1						82
Berlin/Brandenburg					1	1	1	4	6	8	7	5	7	4	1	1	1							47
Hessen								3	6	2		1	3	1	2	1								19
Sachsen	1		1	2	1		1	2	1		1	1		2	3	1	1							18
Thüringen						2		2	1	2	5	2		1	2	6	5	1		1				30
NRW				2	1	1	2	2	2	5	7	6	3	3	3	2	4	1						44
Rheinland-Pfalz					1	2		1	1	5	3		2	1	3	3								22
Saarland										2		1				1								4
Baden-Württemberg		1	2	3	3	1	4	6	10	24	15	23	10	14	17	3	8		1					145
Bayern									3	1	2	1	2	3	1	1								14
Summe	2	1	6	15	12	9	10	23	40	65	61	65	44	37	48	31	30	12	1	1	0	0	1	514

Tab. 2: Influenza A(H3N2):Gesamtzahl der typisierten Isolate aus der BRD, Saison 2003/2004.

Influenza A(H1N1)	47	48	49	50	51	52	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	Summe
Kalenderwoche	47	48	49	50	51	52	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	Summe
Hessen										1	1	1												3
Summe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3

Tab. 3: Influenza A(H1N1):Gesamtzahl der typisierten Isolate aus der BRD, Saison 2003/2004.

7.2 Feintypisierung isolierter Viren

7.2.1 Influenza A(H3N2)

Mit 514 Isolaten ist Influenza A (H3N2) in der letzten Saison am stärksten vertreten gewesen (99 Prozent). Die identifizierten Viren reagierten mit Antiseren gegen A/Fujian/411/02 am besten, besser als mit Antiseren gegen die aktuelle H3N2-Impfstoffkomponente A/Panama/2007/99. Ein A/Fujian/411/02-ähnliches Antigen (z. B. A/Wyoming/03/03) ist erst in den nächsten Impfstoff für die nördliche Hemisphäre aufgenommen worden, da zum Zeitpunkt der Empfehlung noch kein Vakzine-Stamm zur Produktion zur Verfügung stand. Verschiedene serologische Untersuchungen konnten aber eine erhebliche Kreuzreaktion zwischen den beiden Stämmen Panama und Fujian nachweisen (Tab. 6). Impfstoffe, die A/Panama/2007/99-Antigene enthielten, stimulierten eine Antikörperproduktion mit Serum-Titern 1: >40 bei Kindern zu 61 Prozent, 80 Prozent bei Erwachsenen und 82% bei älteren Geimpften. Bei den gleichen Gruppen wurde gegen repräsentative aktuelle Fujian-like Isolate eine etwas geringere Antikörperproduktion bei vergleichsweise 36 Prozent, 57 Prozent und 55 Prozent der Probanden gemessen.

7.2.2 Influenza A(H1N1)

Influenza A(H1N1) trat, wie schon in der vorigen Saison, nur sporadisch auf. Vor drei Jahren (2000/01) war dieser Subtyp mit 95,2 Prozent dominierend. Während der Saison 2003/04 wurden nur drei H1N1-Viren isoliert (0,1 Prozent).

Im HHT mit Frettchen-Antiseren waren die Influenza A(H1N1)-Isolate eng mit der aktuellen Impfstoffkomponente A/New Caledonia/20/99 verwandt.

7.2.3 Influenza B

Das Influenza B-Isolat B/Baden-Württemberg/26/03 reagierte im HHT ähnlich wie B/Sichuan/379/99. Das Virus gehört nicht wie die meisten Influenza B-Viren der vorletzten Saison 2002/03 zur Victoria-Linie, sondern ist der B/Yamagata/16/88-Linie zuzurechnen. Weltweit wurden nur wenige Influenza B-Viren isoliert, die meisten gehörten wie das deutsche Isolat der Yamagata-Linie an.

Virusisolate	Isolierungsdatum	Frettchen-Seren		
		A/Mosc 10/99	A/Pan 2007/99	A/Wy 3/003
A/Moscow/10/99		1600	1600	200
A/Panama/2007/99		3200	25600	800
A/Wyoming/3/03		200	800	12800
A/Berlin/31/04	23.02.04	200	400	6400
A/Berlin/33/04	08.03.04	200	400	3200
A/Hannover/73/04	18.03.04	400	800	6400
A/Baden-Wü/124/04	22.02.04	200	400	3200
A/Hessen/26/04	02.03.04	400	1600	6400
A/Sachsen/13/04	23.02.04	200	400	12800
A/NRW/39/04	15.03.04	400	3200	12800

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.

7.3 Untersuchungen zur Molekularbiologie

Die in Deutschland während der Saison 2003/04 zirkulierenden Influenzaviren wurden in den 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 dieses Oberflächenantigen 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 phylogenetische Analysen einbezogen. Die Charakterisierung der zirkulierenden Influenzaviren ist einerseits 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.

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 neue Driftvariante A/Fujian/411/02 trat während der Saison 2002/03 zum ersten Mal auf und war bei den in Deutschland isolierten H3N2-Viren mit einem Anteil von etwa 10 Prozent vertreten. Die überwiegende Anzahl dieser Stämme wird in der phylogenetischen Analyse durch die Gruppe B repräsentiert (Abb. 17). A(H3N2)-Viren, die während der Saison 2003/04 isoliert wurden, wiesen nicht nur antigenetisch, sondern auch genetisch eine enge Verwandtschaft mit dem Stamm A/Wyoming/03/03, einem aktuellen Fujian-like Stamm, auf.

Die in den letzten Monaten in Deutschland zirkulierenden H3N2-Viren waren aufgrund ihres genetischen Profils zwei divergenten Gruppen zuzuordnen (Abb. 17). Auf beide Gruppen (Gruppe I

und II) entfielen jeweils etwa 50 Prozent der analysierten Stämme. Alle Fujian-like Viren von 2003/04 und der vorangegangenen Saison unterschieden sich von den Panama-like Stämmen durch Austausch von zehn Aminosäuren. H3N2-Viren dieser Saison, die die Gruppe I repräsentieren, sind darüber hinaus durch einen Aminosäureaustausch S189N charakterisiert. Diese Stämme lassen sich zwei verschiedenen Subgruppen zuordnen. Alle H3N2-Viren, die die Gruppe II repräsentieren, unterscheiden sich von den anderen Gruppen durch die Mutation mit Austausch der Aminosäure an Position N126D. Daraus geht hervor, dass die während 2003/04 zum ersten Mal ausschließlich zirkulierenden Fujian-like Viren schon eine signifikante Variabilität aufwiesen, was sich in der Zirkulation verschiedener Gruppen und Subgruppen abzeichnete. Die Daten der serologischen und genetischen Charakterisierung stützen die WHO-Empfehlung, einen A/Fujian/411/02-like Stamm als H3N2-Impfstoffkomponente für die kommende Saison 2004/05 einzusetzen.

Die molekulare Analyse zeigte, dass das einzelne B-Isolat eine neuere Gruppe der Sichuan-like Viren repräsentierte. In Europa waren während der letzten Saison die Influenza B-Viren ebenfalls nur gering vertreten. Unten ihnen dominierten die Sichuan-like Viren und somit die Yamagata/16/88-Linie. Die neue Präsenz dieser Linie resultierte in einer Änderung der WHO-Impfstoffempfehlung. In der kommenden Saison 2004/05 wird der Stamm B/Hongkong/330/01 durch den neuen Impfstamm B/Shanghai/361/02 ersetzt.

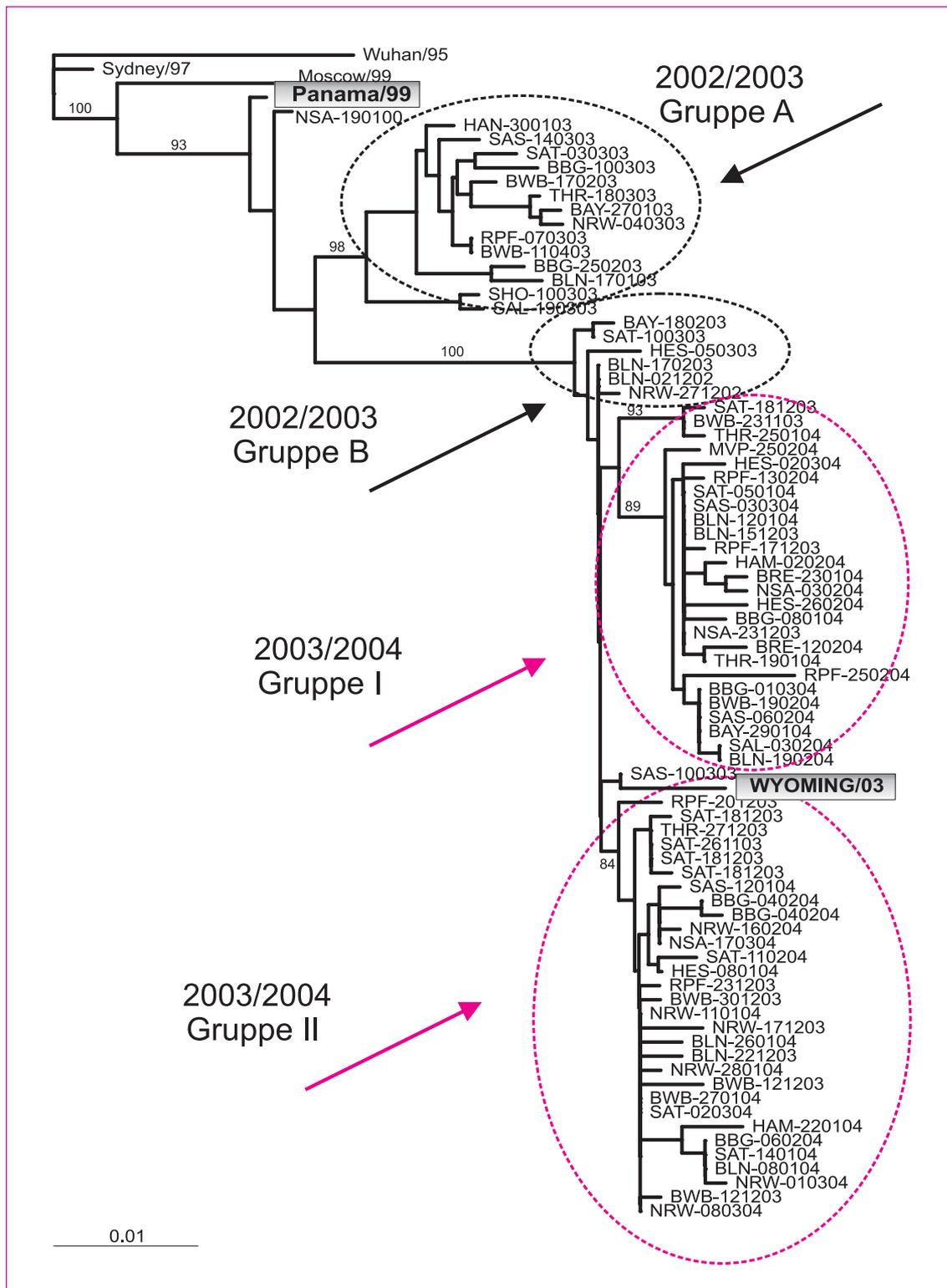


Abb. 17: Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von Influenza A-Viren des Subtyps H3N2. In diese Analyse wurden neben H3N2-Viren aus der Saison 2003/2004 auch Isolate von 2002/2003 sowie relevante Impf- und Referenzstämmen integriert. Die Isolatnamen stehen für die Bundesländer, aus denen die Isolate stammen und für das Datum der Probenentnahme.

8 INFLUENZA-IMPfung

8.1 Vergleich mit zirkulierenden Viren

Siehe zu diesem Thema auch Kapitel 5.4.

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/Hongkong/330/2001

Der Impfstoff schützte durch den Stamm A/New Caledonia/20/99-Virus ausreichend gegen die wenigen, zirkulierenden Influenza A(H1N2)-Viren (siehe auch Kapitel 7).

8.2. Impfprävalenz Bevölkerung

Eine im Oktober/November 2003 durchgeführte bundesweite Befragung innerhalb der deutschen Bevölkerung zum Thema Influenza-Impfung ergab eine standardisierte Durchimpfung für ganz Deutschland von 23,7 Prozent (Konfidenzintervall [KI]: 20,5-27,1). Der Anteil der Geimpften in den Alten Bundesländern war mit 20,9 Prozent (KI: 16,8-25,6) signifikant niedriger als in den Neuen Bundesländern, wo die Durchimpfung 35,8 Prozent (KI: 30,5-41,5) betrug. Allgemein ließ sich feststellen, dass Teilnehmer aus den Neuen Bundesländern häufiger geimpft waren als Teilnehmer aus den Alten Bundesländern und Frauen häufiger als Männer. Der Anteil der geimpften Frauen lag bei 32 Prozent der der Männer bei 21 Prozent.

8.3. Impfprävalenz bei Personen mit beruflicher Exposition

Beruflich exponierte Personen im Sinne der Zielgruppendefinition in den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO) wiesen insgesamt eine Durchimpfung gegen Influenza von 23 Prozent auf; 18 Prozent der Teilnehmer in den alten Bundesländern und 27 Prozent der Teilnehmer in den neuen Bundesländern waren geimpft. Wird zwischen beruflich Exponierten im medizinischen und nichtmedizinischen Bereich unterschieden, lag die Durchimpfung beim medizinischen Personal bei 30 Prozent, wiederum mit einem signifikanten Unterschied zwischen den alten (13 Prozent) und den neuen Bundesländern (55 Prozent). Diesen Ergebnissen lagen jedoch nur geringe Zahlen zugrunde.

8.4 Impfstoffempfehlung für die Saison 2004/05

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/Fujian/411/02(H3N2) sowie als **Influenza B-Komponente** den Stamm B/Shanghai/361/02 empfohlen. Die Hämagglutinin- und Neuraminidase-Oberflächenantigene der Rekombinante A(H1N2) sind durch die A(H1N1)- und die A(H3N2)-Variante abgedeckt.

9 LITERATURHINWEISE

Brodhun B, Buchholz U, Kramer M, Breuer T. Influenzasurveillance in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt 2001; 44: 1174-1179

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. Antigenetic 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, Buchholz U, Lang A, Haas W, Stilianakis N. Zur Schätzung der Konsultationsinzidenz akuter respiratorischer Erkrankungen aus Praxisdaten, Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz. 2004; 47: 279-287

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

Robert Koch-Institut. Influenza-Schutzimpfung: Impfstatus der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands – Bundesweite Querschnittuntersuchung zur Situation in der Saison 2003/2004. Epidemiologisches Bulletin 2004; 14: 113-117

WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2004-2005 influenza season. Weekly Epidemiological Record (WER) 2004; 79, 9: 88-92

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.cda.gov.au/surveil/ozflu/flucurr.htm> (Australien)

<http://www.cdc.gov/flu/weekly/fluactivity.htm> (USA)

<http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/fluwatch/index.html> (Canada)

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

11 ABKÜRZUNGEN

AGI	Arbeitsgemeinschaft Influenza
ARE	Akute respiratorische Erkrankungen
AU	Arbeitsunfähigkeit
DGK	Deutsches Grünes Kreuz e. V.
DVV	Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruserkrankungen e. V.
EISS	European Influenza Surveillance Scheme
HA	Hämagglutinin
HHT	Hämaggluninationshemmtest
IfSG	Infektionsschutzgesetz
KW	Kalenderwoche
NRZ	Nationales Referenzzentrum
PCR	Polymerasekettenreaktion (polymerase chain reaction)
RKI	Robert Koch-Institut
RSV	Respiratory syncytial virus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

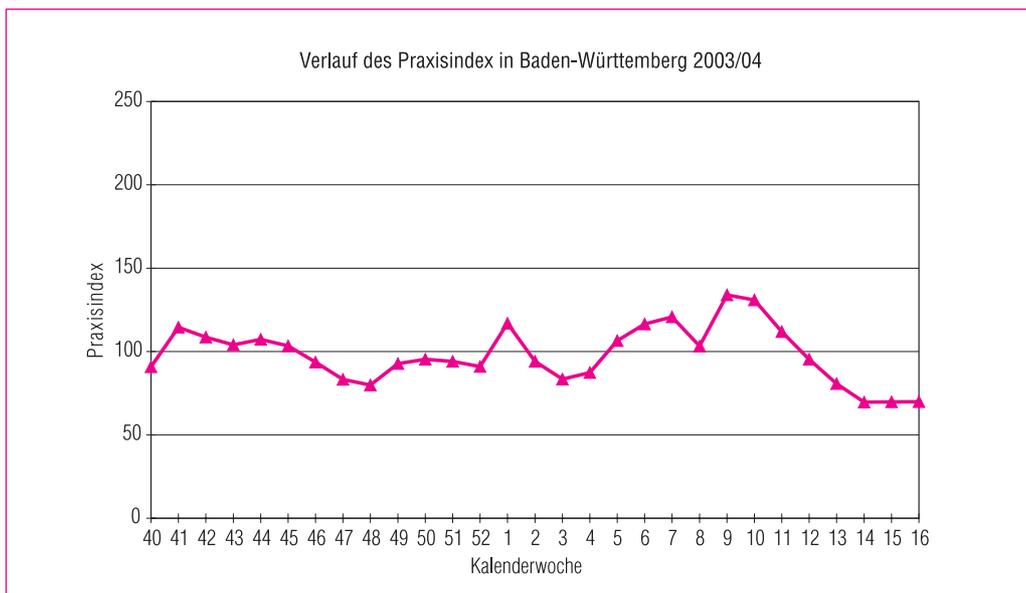
12 DANKSAGUNG

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 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.

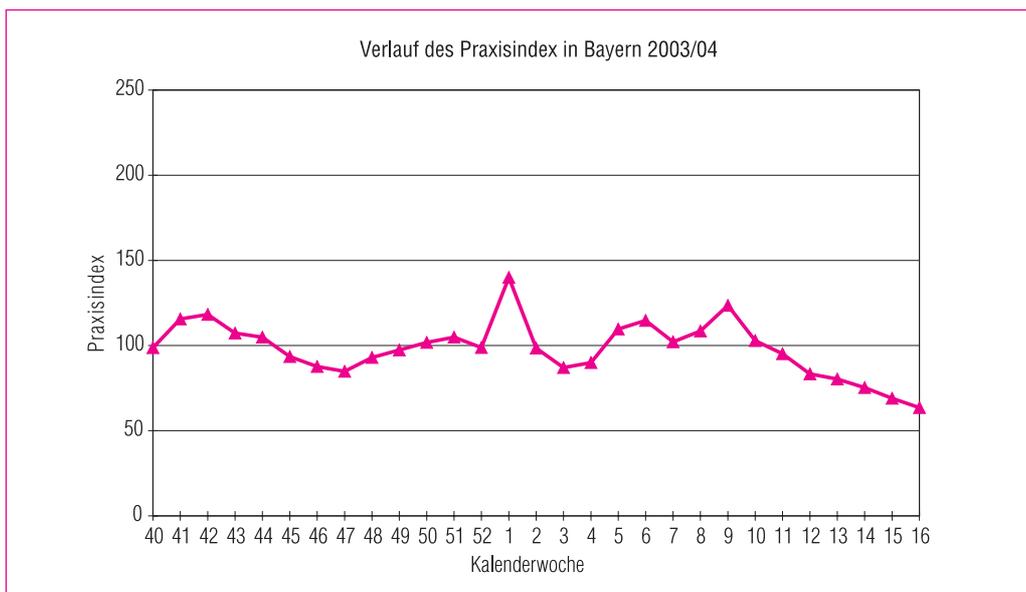
13 ERGEBNISSE DER BUNDESLÄNDER



BADEN-WÜRTTEMBERG

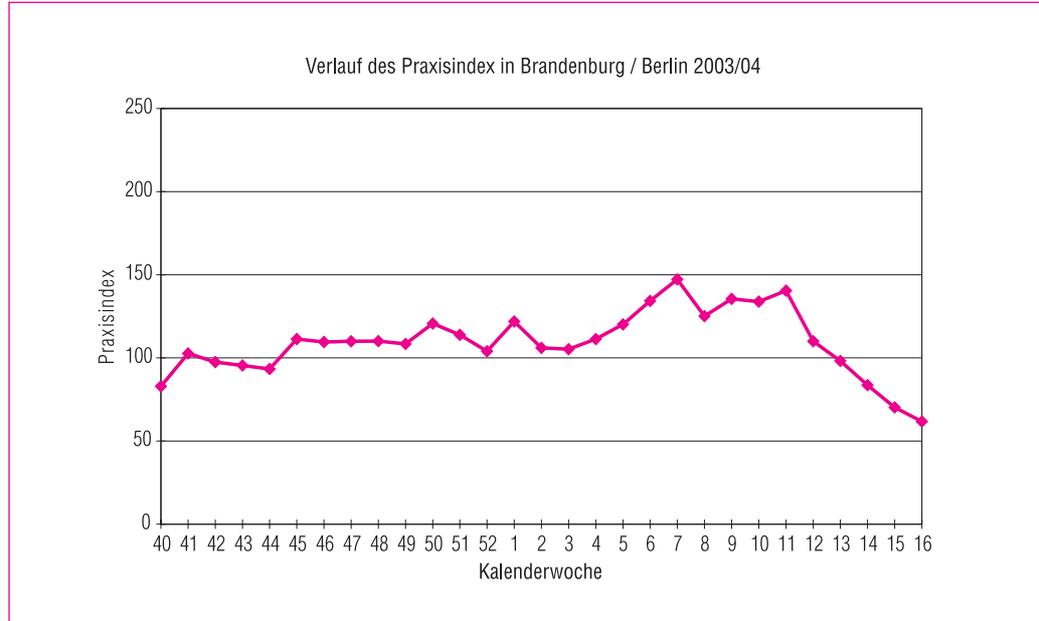


BAYERN

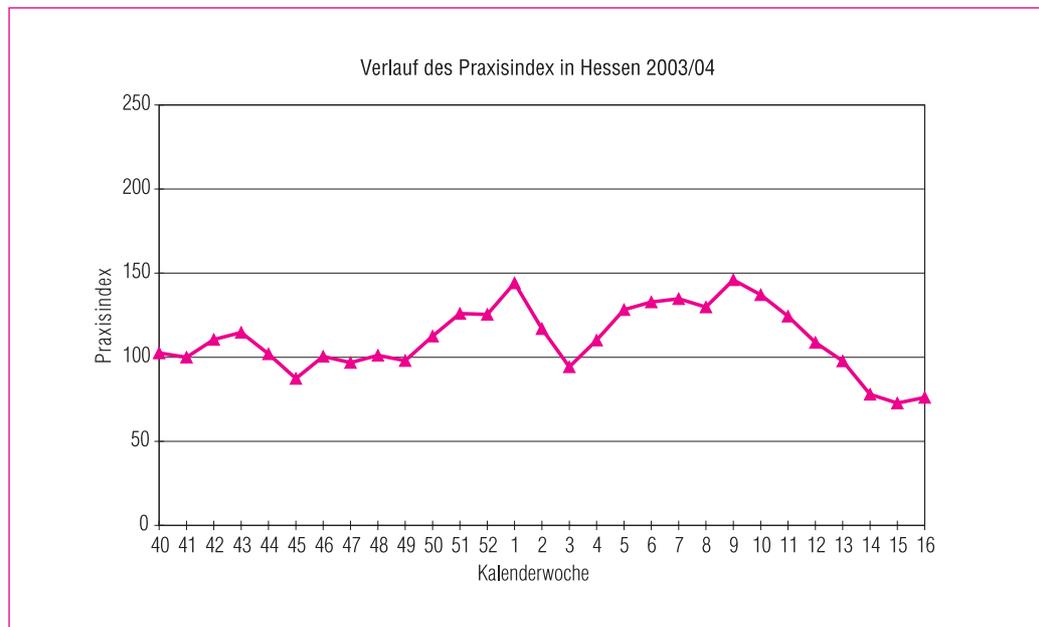




BRANDENBURG/BERLIN

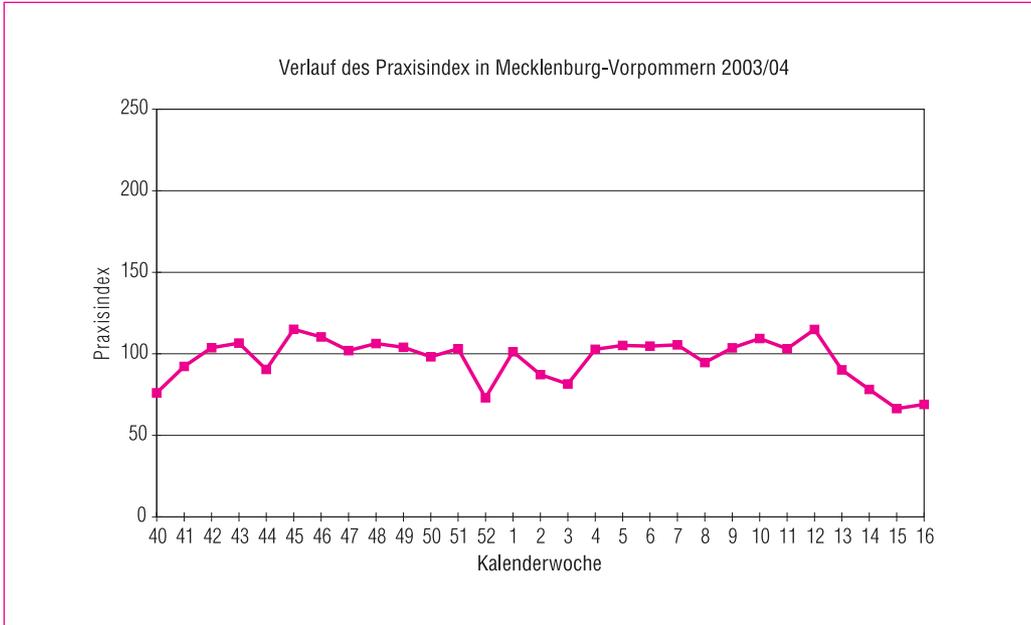


HESSEN

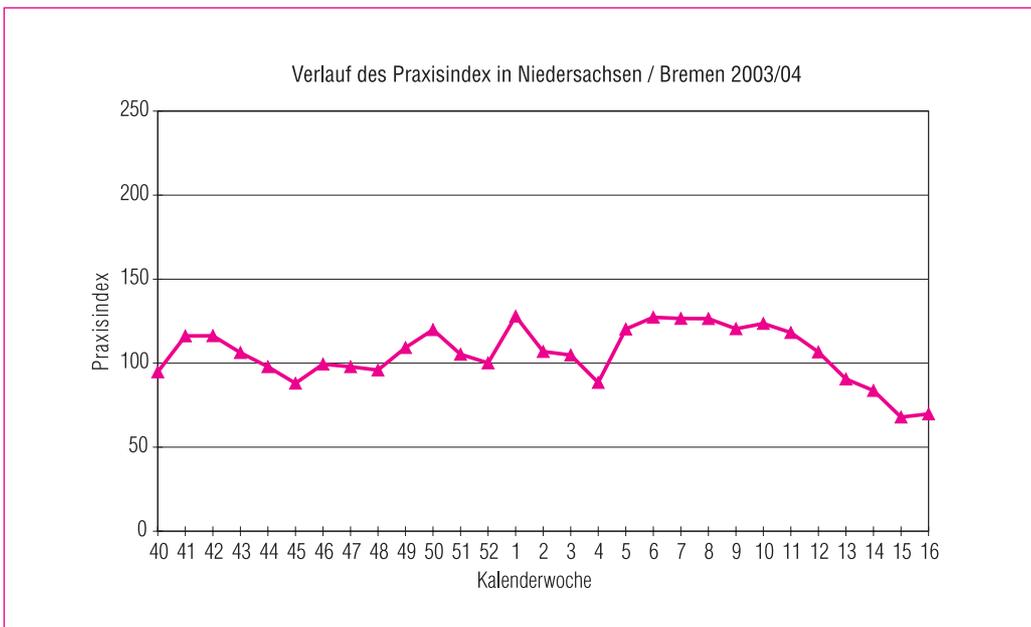




MECKLENBURG-VORPOMMERN

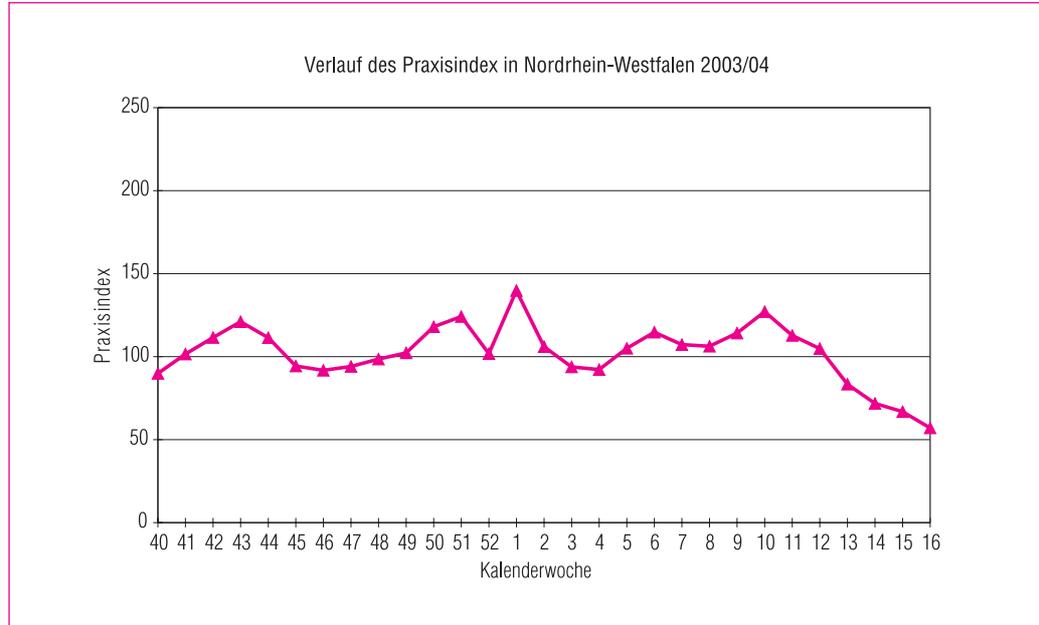


NIEDERSACHSEN / BREMEN

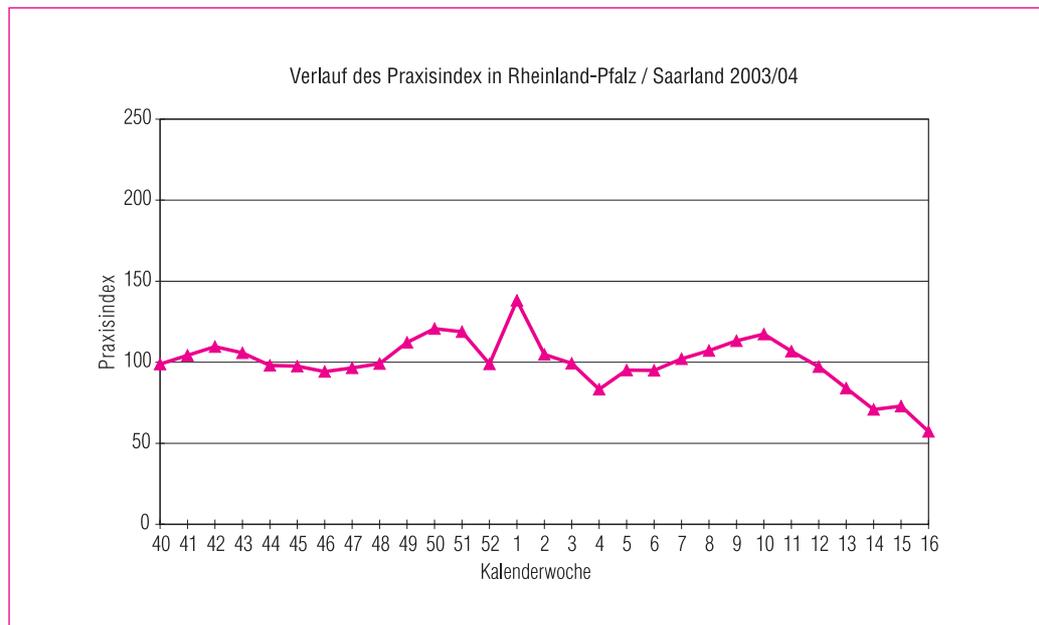




NORDRHEIN-WESTFALEN

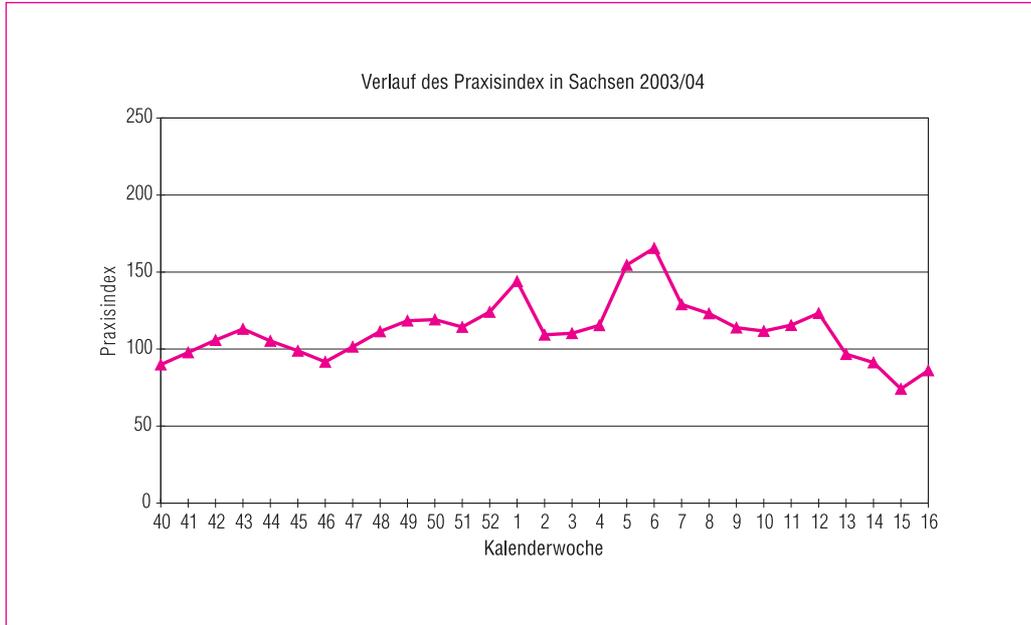


RHEINLAND-PFALZ / SAARLAND

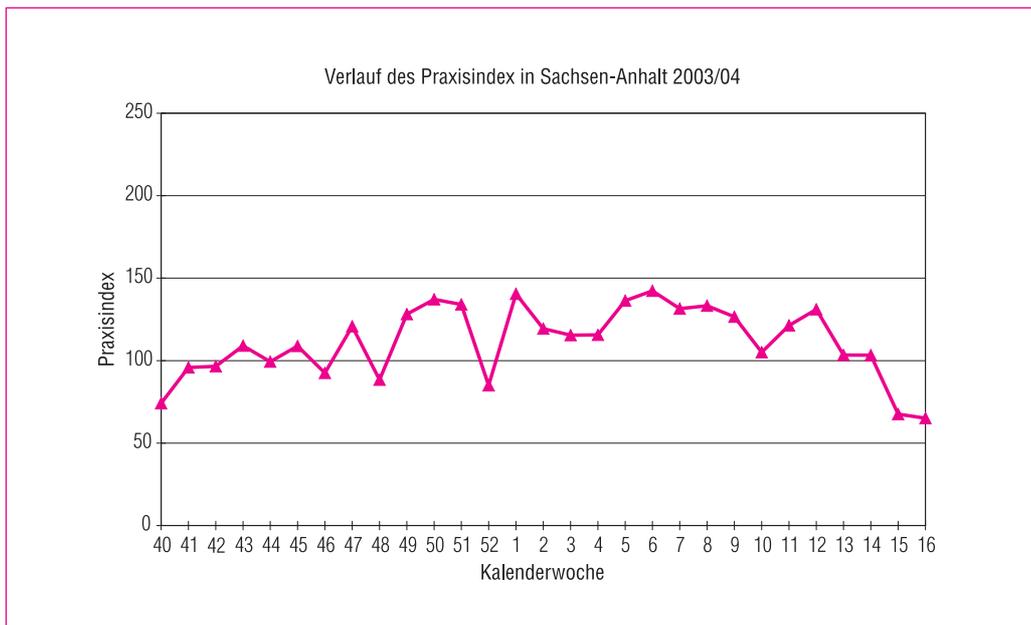




SACHSEN

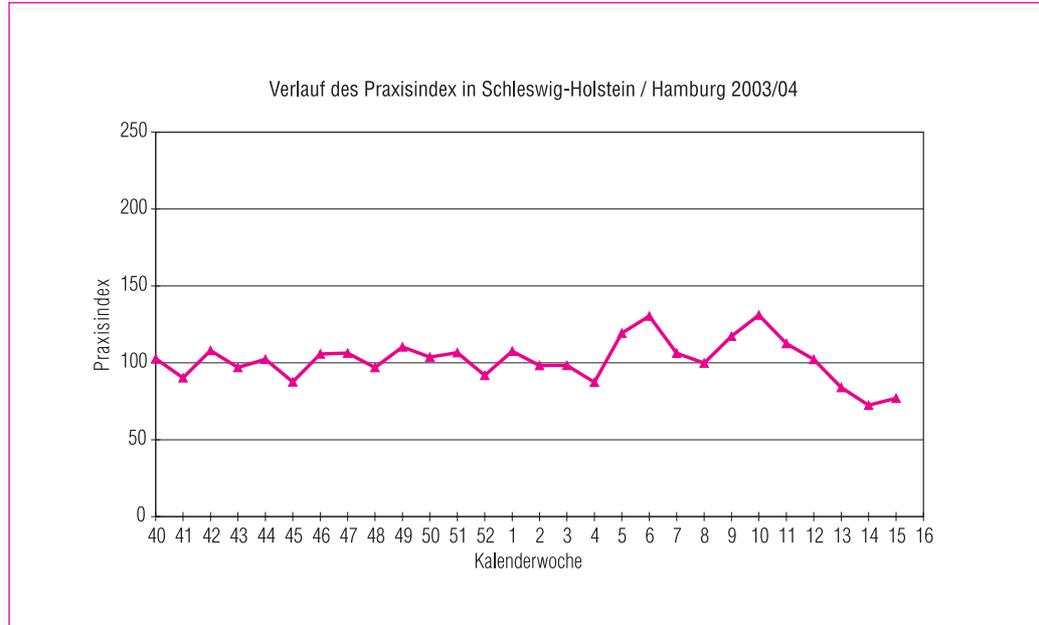


SACHSEN-ANHALT

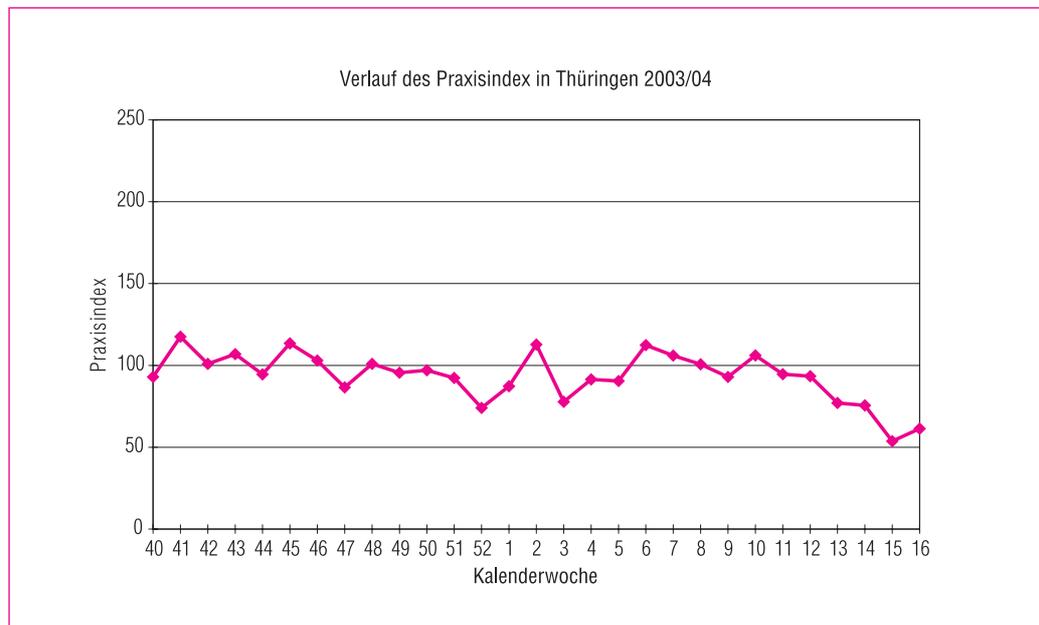




SCHLESWIG-HOLSTEIN / HAMBURG



THÜRINGEN



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

Ahlers-Zimmermann, R. • Ahrens, Veronika • Aichholzer, Bettina • Akinlaja, Ayotunde • Al Rayes, Mawia • Altenmüller, Siegfried • Anders, Sabine • André, Bernd • Anke, Petra • Annweiler, Uta • Apfelbacher, B. • Apfelbacher, P. • Arkenau, Martin • Arnold, Raimund • Arvanitakis, Ioannis • Augustin, Birgit • Bach, Carla • Bachmann, Herwart • Bachmann-Klotz, Heike • Bajic, Cornelia • Ballarin, Wolfgang • Bär, Hans • Bär, Reinhard • Barlet, Jörg • Bartel, Horst • Barthel, Elmar • Bastian, Ronald • Bauer, Christian • Bauer, Dieter • Bauer, Michael • Bauer, Waldemar • Baur, Josef • Baur, Wolfgang • Bayerl, Georg • Beck, Anton • Beck, Ingeburg • Beck, Rolf • Becker, Martin • Becker, Christian • Becker, Johannes • Becker, Werner • Beck-Niel, Regina • Berger, Jochen • Bernau, Gunther • Bernd • Berndt, Ingrid • Berner-Rohn, Grit • Bernert, Klaus-Dieter • Bernert, Monika • Bertling, Thomas • Berz, Florian • Betzing, Hans-Peter • Beyer, Birgit • Beyer, Jürgen • Bieringer, Dietrich • Bieringer, Gabriele • Birkner, Brigitte • Blad, Peter • Blecher-Steines, Frank • Blied, Willem G. • Blönnigen, Anton • Bluhm, Stephanus • Boeckel, Ina • Böhlen, L. • Böhmer, Karin • Böhmer, Martin • Böhmer, Sabine • Böhmer, Thomas • Bohn, Barbara • Boie, Wilken • Boitz, Helga • Boller, Gisela • Bömer, Dirk • Bönig, Georg • Borkhardt, Astrid • Born, Frank • Böttger, Uta • Böttger, Werner • Bourdy, Hans. J. • Braml, Wolfgang • Brand, Marcus • Brandner, Josef • Bräuer, Jens • Braun, Harry • Braun, Klaus-P. • Braun, Martin • Braun-Gottschalk, Gisela • Breidenbach, B. Breit, Stefan E. • Brenner, Jürgen • Breuer, Friedhelm • Brinkmann, Michael • Brosi, Wolfgang • Bründel, Klaus-Heinrich • Brunert, Manfred • Büche-Jordan, Theresia • Buddemeyer, Danuta • Bürfent, Inge • Burgkhardt, Michael • Burkhardt, Birgit • Busch, Heike • Büttner, Hans-Joachim • Carewicz, Otmar • Christmann, Johannes-Peter • Cochius, Heidrun • Collmann, Michaela • Corinna, Hauschild • Csikai, Diana • Czerep, Eva • Dahl, Gisela • Dähn, Dietrich • Damaschke-Steenbergen, Heike • Dauenhauer, Ute • de Boor, Julia • Debus-Kauschat, Irmtraud • Deibel, Karl • Deidesheimer, Doris • Deigendesch, Werner • Del Piero, Luc • Demuth, Reinhard • Dévény, András • Diestel, Ingrid • Dieter Turner, Peer • Dietz, Joachim • Dinkel, Martin • Distel, Dietrich • Dittmar, Sabine • Doering, Karl-Michael • Domke, Hans-Jürgen • Döring, Dietrich • Dörr, Christa • Dorsch, Wilfried • Doubravsky, Jan • Dräger, Jörg • Dresch, Walter • Dreßler, Bettina • Dreßler, Hartmut • Drews, Holmer • Dreyer, Klaus • Droste, Michael • Dubowy, Joachim • Duisberg, Wilfried • Dünckel, Michael • Dünkes, P. • Dünnebeil, Sigrun • Dyckerhoff, Ulrich • Ebert, Dietburg • Ebert, Johanna • Egen, Viktor • Egidii, Günther • Eillinghoff, Jochen • Eillinghoff, Siglinde • Eisele, Thomas • Eisinger, Hellmuth • Eitmann, Heinrich • Ekert, Martin • Engl, Thomas • Erdmann, Manfred • Ertel, Matthias • Ertl, Margarete • Eschmann, Gudrun • Etti, Johanna • Eule, Rosita • Even, Werner • Eyck, Matthias • Fadenholz, Gernot • Fang, Rainer • Fazio, Francesco • Fedeler, Reinhard • Federlein, Friedhart • Federlein, Marlis • Feige, Andreas • Fiechtner, Frau • Fiechtner, Ulrich • Fiederer, Bernhard • Fink, Jürgen • Fischer, Peter • Flämig, Monika • Flasinski, Thomas • Flemming, Jörg • Floßdorf, Willi • Foerster, Juergen • Franke-Wirsching, M. • Franssen, Nicola • Frede, Michael • Freise, Daniela • Fressle, Roland • Fricke, Bernhard • Fricke, Gerlinde • Fricke, Stefan • Friedmeier, Robert • Friedrich, Christian • Friedrich, Isolde • Friedrich, Karl-Heinz • Fröhling, Günter • Frommeld, Dietmar • Fruth, Sabine • Fuetling, Frank • Funke, Karin • Furer, Michael • Gabler, Roland • Gäckler, Fritz • Gaede, Thomas • Gäfgen, Katharina • Gall, Ralph • Garten, Hartmut • Gartmann-Scharf, Sigrid • Gärtner, Dieter • Gaydov, Sabine • Gehling, Susanne • Geidel, Harry • Geier, Michael • Geisemeyer, Ulrich • Geisler, Annegret • Gelius, Peter • Georgii, Martina • Gerlach, Lutz • Gerlach, Silvia • Gerlach, Thomas • Gessert, Bernhard • Giesecking, Carsten • Girg, Rudolf • Glagau, Cornelia • Glapa, Marie-Luise • Glaser, Suzanne • Glatzner, Udo • Glomb, Dieter • Glusa, Andreas • Glutting, Burkhardt • 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 • Grebe, Wolfgang • Gresko, Gordana • Grethe, Hanno • Greunuß, Susanne • Griebner, Matthias • Griesbach, Heidetraut • Griesheimer-Soeder, Marianne • Grollmann, Stefan • Grosch, Roland • Groß, Michael • Großweischede, Wiltrud • Grotz, Elmar • Grün, Gudrun Ruth • Grüner, Ronald • Grüner, S. H. • Grüniger, Hans-Dieter • Grütznier, Renate • Gubalke, Barbara • Guérin, Annette • Guérin, Marc • Gülbeg, Götz • Günther, Kirstin • Guse, Karin • Gusinde, E. • Gutwinski, Matthis • Haack, Gudrun • Haase, Ute • Haenelt, Monika • Haferkorn, Luzie • Hägele, Behnan • Hakman, Aleida • Hamsch, Frank • Hamm, Wolfgang • Hammerath, Jutta • Hänisch, Erdmute • Hanke, Viktor • Hanna, Riad • Hanusch, Martina • Hanzl, Gottfried • Harbeck, Michael • Härtel, Theo • Härtig, Brunhilde • Hartig, Matthias • Hartleib, H. • Hartmann, Rüdiger • Hartmann, Saskia • Hartung, Christian • Hartung, Joachimv Haseloff, Karinv Hauer, Ulrich • Haufe, Lienhard • Haun, Ulrike • Haupt, Claudia • Hauptmann, Beate • Haut, Ellen • Hechler, Manfred • Hedderich-Nolte, Christa • Heel-Stewen, Mechthild • Hehr, Bernd • Heidingsfelder, Ralph • Heidorn, Fridtjovf Heidrich, Lutz • Heidsieck, A. • Heigert, Andreas • Heim, Lothar • Heimann, Stefan • Hein, Elmar • Heindl, Albert • Heine, Renate • Henning, Hartmut • Henrich, Manfred • Herenz, Rosemarie • Herrmann, Carsten • Herrmann, Norbert • Herschel, Sina • Hesper, Olaf • Hessel, Werner • Hesselbarth, R. • Heßler-Klee, Martina • Hetzer, Reinhard • Heun, Elisabeth-Christine • Heunisch-Grotz, Christiane • Heuschmid, C. • Hey, Karl-Heinz • Hildebrand, Uta • Hill, Harald • Hiller, Christa • Hilpert, Horst • Hinkel, Matthias • Hinz, Jürgen • Hinzen, K.-H. • Hoelt, Thomas • Hoesch, Kristin • Hoffbauer, F. • Hofferek, Werner • Hoffmann, Klaus • Höhne, Michaelv Holland-Cunz, Elisabeth • Holzinger, Hartmut • Hoppe, Stephan • Hördt, Michael • Huber, Beate • Hudek, Friedrich • Hudek, Irene • Husung, Ingrid • Huth, Matthias • Hüttig, Gunter • Hüwer, Hans-Dieter • Hyzy, Petra • Icken, Eibe • Illig, Barbara • Imregh-Dévény, Edit • Ingelmann, Juliane • Ippen, Michael • Iseler, Gerd • Jacobs, Irene • Jacobsen, Ulf • Jäger, Sabine • Jäger, T. • Jankowsky, Dieter • Jansen, Hermann • Janssen, Gisela • Janssens, Wolfgang • Jaschke-Eberhardt, A. • Jauch, Petra • Jeschek, Ariane • Jeschek, Bernhard • Joas, Albert • Johnston, T. • Kaeselitz, Ellen • Kaeselitz, Jochen • Kahle, Detlef • Kalmutzki, Andreas • Kamm-Kohl, V. • Kämpfer, Gabriele • Kämpfer, Reinhard • Kampmeyer, Mechthild • Keber, Albert • Keck, Bernhard • Keller, Reiner • Keßel, Ludger • Kettner, Wolfgang • Kiefer, Peter • Kieninger, W. M. • Kimmmerle, Hermann • Kindler, Klaus • Kindt, Lutz • Kinnigkeit, Heidi • Kirbis, Ulrich • Kircher, Ulrikev Kirchner, Axel • Kirsch, Heide • Kirsten, Karola • Kleij, Matthias • Klein, Dieter • Klein, Dirk • Klein, Holger • Klein, Reinhold • Kleinert, Michael-Jörg • Kleppe, Michael • Kley, Karin • Klien, Ute • Klose, Georg • Kluge, Peter A. • Knapp, Anne • Knapp, Gunther • Kniggendorf, Hartwig • Knispel, Edelgard • Knöchlein, Ursula • Knöchlein, Wolfgang • Knyrim, Inge • Köbler, Paul Gerhard • Kochen, Michael M. • Koenen, Hubertus • Kofler, Bernhard • Kofler, Johann • Kögler, Klaus • Kohl, Andreas • Köhl, Christoph • Köhler, Christian • Köhler, Karla • Köhler, Peter • Kohler, Wolfgang • Köhn, Marina • Köhn, Susan • Kölle, Ursula • Köllner, Harald • Komarek-Altenbuchner, Beate • König, Karin • König, Wibke • Kopriwa, Volker • Kosel, Kristina • Kossmagk, Detlef • Kramer, Michael-Matthias • Kranzbühler, Wolfgang • Krause, Helfried • Krause, W. • Krauss, Gabriele • Krauß-Hoelt, Cécilia • Krezdorn, H. • Krieger, Petra • Kroczeck, Ulrich • Krolewski, Ralph • Kroll, B. • Kroll, Olaf • Kroll, Steffen • Krüger, Sabine • Krüger, Siegrid • Krumpelt, Bernhard • Kruse, Lothar • Kuben, Marc • Kubutat, Astrid • Kuchlbauer, Klaus • Kuhn, Thomas • Kühne, Eckart • Kühnen,

Christiane • Kunde, Rosemarie • Küstermann, Werner • Kutschan, Sabine • Lachmann, Hubert • Lahmeyer, Hermann • Landenberger, Erich • Landenberger, Hedwig • Lange, Andreas • Lange, Doris • Lange, Heribert • Lange, Lothar • Lange, Torsten • Lange, Uta • Lange-Böhm, Andreas • Läßle, Gabriele • Larisch, Sabine • Laubner, Peer • Lauf, Werner • Lautenschlager, Theresia • Lay, Armin • Le Claire, Inge • Le Claire, Nico • Lebelt, Kerstin • Lehm, Renatus • Leinemann, Bernd • Leidl, Hans-Jürgen • Leniger, Matthias • Leniger, Stefan • Levin, Claudia • Lichtenstern, Hans • Liebendorfer, Joachim • Lier, Petra • Ließner, Monika • Lindemann, Wolfgang • Lindstedt, Mathias • Link, Doris • Löhne, Rudolf • Lorenz, Axel • Lorenz, Manfred • Löser, Jürgen • Löwe, Hans-Rainer • Löwenberg, Dieter • Lück-Coerper, Trudie • Ludwig, Monika • Lussem-Spanel, Jutta • Lüth, Sieglinde • Luther, Andreas • Luther, Doris • Lutz, Barbara • Lutz, Rainer • Mader, Bruno • Mader, Franz Xaver • Mahl, Sigfrid • Maier, Ralph • Maier, Rudolf • Mair, Georg • Majorek, Bernd • Malkmus, Walter • Mandel, Thomas • Mandery, Gabriele • Mands, Ch. • Mangelsdorf, Roland • Mank, Hans • Manna, Stefano • Marcinkowski, Helmut • Martinez-Gadow, Isabella • Matthes, Erika • Matthes, J. • Mattheß, Andreas • Matz, Arno • Maurer, Lothar • May, Wolfgang • Mehlhorn, Birgit • Meier, Ute • Meier, Werner • Meier-Heinrich, Annette • Meigen, Matthias • Melcher, Birgit • Melcher, Hansjörg • Menke, Holger • Mentel, Claudia • Menzel, Kurt • Merkel, Anke • Metze, Rainer • Meurer, Anjav Meyer, Klaus G. • Meyer, Werner • Meyer-Degering, Reiner • Meyer-Duncker, Gerda • Michel, Charlotte • Miltenberger, Anna • Milz, Edeltraud • Mirgel, Manfred • Mirr, Herbert • Mittenzwei, Volker • Mittnacht, Jürgen • Mögele, Manfred • Mohanty, George • Mohs-Jahnke, Helga • Molitor, Angelika • Molsen, Gabriele • Molsen, Gerdv Molz, Sigisbertv Mönninghoff, P. • Moritz, Klaus Günther • Mörsdorf, Joachimv Mosler, Gieselav Mugler, Jensjörg • Mühlmann, Ute • Müller, Astrid • Müller, Bernd • Müller, H. • Müller, Hans-Georg • Müller, Hans-Joachim • Müller, Iris • Müller, Klaus • Müller, Sabine • Näser, Gerd • Nath, Gundula • Naumburger, Andreas • Nentwich, Michael • Neubronner, Reinhard • Neumann, Holger • Neundorfer, Benedikt • Neupert, Manfred • Nickl, Josef • Niel, Josef • Niemer, Kerstin • Nitsch, Jürgen • Nkenke, Roswitha • Noll, Stefan • Nölling, Diitta • Nolte, Stephan Heinrich • Nolting, Stefanie • Nowack, Kirsten • Obladen, Michael • Odenwäller, Ulrike • Oettler, Heidev Oevrenes, Arvid • Olm, Kristin • Olwig, Silke • Orland, Michael • Orzschig, Erikav Osswald, H. • Osswald, Hartmut • Ost, Silvia • Osterhold-Junker, K. • Ostermann, Kriemhild • Ott, Gerd • Otto, Ulrich • Palmie, Peter • Pander, Heike • Parmakerli-Czemmel, Batuhan • Pasch, Heiner • Pätzold, Michael • Pauly, Antje • Pauly, Nicole • Pécs, Wolfram Roger • Pels, Matthias • Pelster, Hans-Joachim • Penteker, Gisela • Personne, Oliver • Peters, Angelika • Peters, Carsten • Petrias, Hildegard • Peuckert, Ursula • Peuker, Claudia • Pfeifer, Waltraud • Pflaum, Petra • Pfluger, Helmut • Piepenbrock, Hans • Pierau, Heidrun • Piest, Bernhard • Piroth, Jörg W. • Pollak, Andreas F. • Pracht, Peter-Christian • Preden, Alfons • Prehl, Gabriele • Preußner, Bernd • Priesnitz, Michael • Prinz, Dietmar • Prömmel, Klaus • Protz, Hubertus • Pühs, Louise • Pusch, Hans-Christian • Quart, Ines • Quehl, Klaus • Raddatz, E. • Raddatz-Mast, Elfriede • Raff, Wolfgang • Ramge, Claus • Ranke, Barbara • Ranker, Norbert • Rantzsch, Elisabeth • Rapp, Eberhard • Rathmann, Astrid • Raupach, Burkhard • Reichardt, Rotraut • Reiche, Michael • Reichwein, Egbert • Rein, Thomas • Reineke, Helmut • Reiners, Barbara • Reinicke, Gabriele • Reiteritsch, Marlene • Renner, Karl • Repschläger, Michael • Reuß, Stephan • Reuter, Dirk • Richter, Christoph • Richter, Marion • Richter, Ute • Riedel, Regina • Riediger, Barbara • Rieger, Anja • Riese-Dillen, Bettina • Riessinger, J. • Ringel, Gertrud • Ringeling, Markward • Ritsche, Erwin • Ritsche, Jutta • Ritsche, Steffen • Ritschel, Bernd • Ritter, Andreas • Ritter, Helmut • Ritzel, Rolf • Röbel, Egbert • Röck, Wilhelm • Rohen, Wolfram • Röhrenbach, Johannes • Roleder, Bernd • Rollinger, Irmina • Rose, Heino • Rosenmüller, Michaela • Rothmann, Gerhard • Ruhl, H. G. • Rühlemann, Irene • Ruhнау, Christian • Rümmler, Bernhard • Runge, Gudrun • Ruppmann, Achim • Ruppmann, Ursula • Rust, Gerd • Rüter, Gernot • Rütz, Renate und Cathrin • Sablowsky, Heinz • Sacker, Renate • Samorej, Elena • Sandner, Hermann • Saur, Angelika • Sawyerr, Ransford L. • Scamoni, Eva • Schacht, Christian-Otto • Schadwinkel, Matthias • Schaefer, Hans • Schäfer, Brigitte • Schafft-Sommer, Johanna • Schafnitzl, Wolfgang • Schalm, Vera • Schätzl, Roland J. • Schaulat, Angelika • Schebitz, Gert • Scheel, Friedemann • Scheer, Georg • Scheidig, Jürgen • Scheidig, Ortrun • Schelp, Holger • Scherberger, Rainer • Scherrers, H.-J. • Scheuch, Angela • Scheuer, H.-W. • Scheuer, Manfred • Schiel, Christiane • Schilling, Gerd • Schinke, Lutz • Schittenhelm, Christian • Schlecht, Wolfgang • Schlechtingen, Johannes • Schlößer, Sigrid • Schmidt, Barbarav Schmidt, Reinhard • Schmidt, Siegfried • Schmidt-Hestermann, Christian • Schmied, Karl-Heinz • Schmieder, Peter • Schmitt, Friedhelm • Schnabel, Odilo • Schnappinger, H. • Schneider, Dietmar • Schneider, Mariann • Schneider, V. • Schneider, Wolf-R. • Schnizer, Horst • Schnuck, Barbara • Scholz, Hanna • Schönhärl, Katja • Schöniger, Mario • Schöpfer, Helmut • Schorscher, Diethelm • Schramm, Andreas • Schramm, Jürgen • Schreiber, Malte • Schreiner, Ute • Schröder, Eckhard • Schröder, Gerd • Schröder, Gisa • Schröter, Andreas • Schröter, Hagen • Schröter, Luise • Schröter, Martin • Schubart, Uwe • Schubert, Albrecht • Schubert, Wilhelm • Schuberth, Karl • Schuck, Hans-Jürgen • Schuh, Rolf • Schühle, Helmut • Schuk, Christian • Schulte, Rainer • Schulz, Andreas • Schulz, Marina • Schulz, Monika • Schulz, Wolfgang • Schulze, Heike • Schulze, J. • Schumann, H. • Schupfner, Walter • Schwarz, Jutta • Schwehn, Hans-Peter • Schweingel, Dieter • Schwenk, Wolfram • Schwenke, Rüdiger • Schwibs, Ramona • Settegast, Bettina • Seybold, Gerlinde • Seybold, Jürg • Siebenbürger, Cornelia • Siebenbürger, Ulrich • Siedow, Christfried • Sijben, Norbert • Sindl, Almut-Helga • Singendonk, Waltraud • Singer, Hans-Erich • Skowronek, Bernd • Söllner, R. und H.K. • Sommer, Christian • Sonnabend, Ralf • Sonnenfroh, Roland • Sostmann, Henner • Spengruber, Bernd • Spreemann, Carmina • Sprengart-Schöndorf, Christiane • Stadler, Gabriele • Stahlknecht, Wolf • Starke, Andreas • Stärke, Marina • Steffen, Klaus • Sternitzky, Sylke • Stiefler-Fritsch, Susanne • Stock, Michael • Stoltz, Michael • Sträß-Vierhaus, Rosa • Strachotta, Angela • Struck, Edmund • Struß, Christian • Stürmer, Klaus • Sunnus, Matthias • Sütterlin, Rolf • Svensson, Ulrike • Swart, Jörn • Szika, Heribert • Tan, S. H. • Taubitz, Michael • Tegtmeyer, Petra • Tegtmeyer-Metzdorf, Harald • Thamm, Maria Elisabethv Thiel, Anne • Thiem, Rainer • Thomas, Falk G. • Thorwarth, Eberhard • Thoß, Evelyn • Thrum, Karin • Timm, Ulrike • Tischer, Karl-Wilhelm • Tischner, Hartmut • Tomschin, M. • Trapp, Stefan • Trautmann, Jürgen • Tritschler, Antonie • Tschersich, Hans-Dieter Turczynski-Hartje, Barbara • Tzschentke, Harald • Uffelmann, Klaus • Ulbrich, Claudia • Ulbrich, Dieter • Umpfenbach, H.U. • Urban, Alexander • Utescher, Karl-Heinz • 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-Mkadmi, R. • von Seidlitz, Friedrich-Ernst • Vonnahme-Bär, Gerda • Voß, Hella • Wächtler, Hannelore • Wagenknecht, Bernhard • Wagner, Beate • Wagner, Joachim • Wagner, Volkmar • Wahl, Dietmar • Wahlen, Wolfgang • Walker, Ulrich • Wallis, Georg • Walliser-Klöpper, Andrea • Walther, Gerd • Walther, Karl-Heinz • Wandel, Edgar • Wartha, Reinhard • Wätzel, Matthias • Weber, H.-Ragnar • Weber, Hark • Weber, Kerstin • Weber, Kurt • Wedig, Martin P. • Wefers, Johann-H. • Wegner, Renate • Weh, Martina • Wehr, Hans-Jürgen • Weigel, Ute • Weigt, Gisela • Weihe, Holger • Weinerth, Gerd • Weingarten • Weismann, Norbert • Weißer, Heidemarie • Weixel, Guido • Welter, Michael • Wendel, R.E. • Werner • Werth, Peter • Weßelmann, Gerhard • Westhof, Stephanie • Westphal, Renate • Westphal, Wolfgang • Wevers, Peter • Wiedemann, Frank • Wiegleb, Frank • Wienkoop, Gabriele • Wilde, Elmar • Wildenauer, Wolfgang Ph. R. • Wimmer, W. • Windberg, Frank • Winkler, Dietmar • Winkler, Hans • Winter, Martin • Winter, Wolf-Rüdiger • Wirth, Thilo • Wirthmüller, Rolf • Wittrock, Hermann • Wohlfart, Anton • Woidich, Walter J. • Wolf, Hans-Joachim • Wolff, Gunnar • Wolff, Peter Th. • Wolkewitz, Jürgen • Wollmann, Herbert • Wormland-Wirthmüller, Dorothea • Wübenna, Joachim • Wulff, Christa • Wunderlich, Holm • Wunderlich, Silvia • Wurster, Christine • Wüstefeld, Doris • Wysocki, R. • Zedler, Siegmav • Zeeb, Konrad • Zelinka, Erich • Zielke, Michael • Zimmer, Rolf • Zimmer, Ulrich • Zimmermann, Lothar • Zimmermann, Rudi • Zimmermann, Ulrich • Zisowsky, Stefan • Zlanabitnig, Hans-Peter • Zlanabitnig, Karin-Ursula • Zöfel, Bernd • Zorn, Ronald • Zühlke, Wolfgang • zur Hörst, Elmar • Zywietz, Martin