

SAISONABSCHLUSSBERICHT DER ARBEITSGEMEINSCHAFT INFLUENZA 2006/2007

1 Zusammenfassung	3
2 Einleitung	4
3 Begriffs- und methodische Erläuterungen	7
4 Datengrundlage	10
4.1 <i>Syndromische Überwachung akuter respiratorischer Erkrankungen</i>	10
4.2 <i>Virologische Surveillance innerhalb des Sentinels</i>	12
4.3 <i>Von den Gesundheitsämtern übermittelte Daten</i>	13
5 Influenzaüberwachung in der Saison 2006/07	13
5.1 <i>Ergebnisse der Surveillance</i>	13
5.2 <i>Analyse der Altersgruppen, Konsultationsinzidenz und Exzess-Konsultationen</i>	17
5.3 <i>Influenza-assoziierte Arbeitsunfähigkeiten und Krankenhauseinweisungen</i>	19
5.4 <i>Zirkulierende Virustypen und -Subtypen</i>	21
5.5 <i>Influenzasaison innerhalb Europas</i>	22
6 Vergleich mit vergangenen Jahren	23
6.1 <i>Saisonverlauf</i>	23
6.2 <i>Typen- und Subtypenverteilung</i>	23
6.3 <i>„Stärke“ der Saison</i>	24
6.4 <i>Exzesstodesfälle während der Influenzawelle</i>	27
7 Weiterführende virologische Ergebnisse	28
7.1 <i>Isolierte Viren</i>	28
7.2 <i>Antigene Analyse isolierter Viren</i>	30
7.3 <i>Untersuchungen zur Molekularbiologie</i>	33
8 Influenza-Impfung	38
8.1 <i>Vergleich mit zirkulierenden Viren</i>	38
8.2 <i>Impfstoffempfehlung für die Saison 2007/08</i>	38
9 Aviäre Influenza in der Saison 2006/07	38
10 Literaturhinweise	40
11 Internet-Adressen zu Influenza	42
12 Abkürzungen	42
13 Danksagung	42
14 Ergebnisse der Bundesländer	43

1 ZUSAMMENFASSUNG

Die Ergebnisse der Influenza-Überwachung der Saison 2006/07 basieren auf den Daten von 994 ehrenamtlich mitarbeitenden Ärztinnen und Ärzten aus 822 Praxen des Sentinelsystems der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI). Sie beinhalten auch Informationen über die virologische Analyse von Influenzaviren aus einer Subgruppe der Patienten mit Influenza-typischen Erkrankungen. 145 Praxen wurden mit Material für Abstriche aus dem Nasenrachenraum zur Analyse an das NRZ ausgestattet, 79 Praxen erhielten Schnelltests, um direkt in ihrer Praxis einen Test auf Influenzaviren durchzuführen. Eine weitere wichtige Quelle für virologische Analysen stammt aus Influenza-Isolaten, die von deutschen Landesuntersuchungsämtern oder Universitäten an das NRZ geschickt wurden. Schließlich wurden die nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) von den deutschen Gesundheitsämtern erhobenen Meldedaten zu Influenza-Erkrankungen aus dem gesamten Bundesgebiet ausgewertet und in diesem Bericht berücksichtigt.

Die Auswertung für diesen Bericht erfolgt aus den Daten der 40. Kalenderwoche (KW) 2006 bis zur 15. KW 2007. Die erste Virusanzucht gelang im NRZ in der 52. KW. Ab Woche 1 wurden regelmäßig Influenzaviren nachgewiesen, die Positivenrate (der Anteil der Abstriche mit Influenzanachweis) stieg bis zur 3. Woche auf 27 % an. Ein Wert über 20 % signalisiert häufig den Beginn einer auch in den Morbiditätsdaten nachweisbaren Grippewelle. In den folgenden Wochen war eine deutliche Viruszirkulation nachweisbar, die ihren Höhepunkt in der 8./9. Woche hatte mit Positivenraten um 60 %. Ein epidemiologisch messbarer Einfluss auf die Morbidität der Bevölkerung an akuten Atemwegserkrankungen war ab der 5. KW in Baden-Württemberg und Bayern zu beobachten. Die in diesen Wochen gemessene Stärke der Influenza-Aktivität erreichte in der 8. KW die Aktivität einer üblichen Influenzawelle. Die Zahl der während der Grippewelle über das normale Maß hinausgehenden (Exzess-) Konsultationen wurde auf etwa 2.720.000

(1.890.000 – 3.550.000) geschätzt und war damit deutlich höher als in der Saison 2005/06 mit 630.000 (620.000 – 640.000). Die Zahl der geschätzten grippebedingten Krankenhauseinweisungen betrug 14.400 (9.600 – 17.100); Vorsaison: 4.000 (2.800 – 6.500). Während der Grippewelle hatten die unter 5-Jährigen die höchste kumulative Inzidenz an über das Normale hinausgehenden Konsultationen sowie Krankenhauseinweisungen. Setzt man jedoch die geschätzte Zahl der Krankenhauseinweisungen in Bezug zur Zahl der Konsultationen, wird ein erhöhtes Risiko nicht nur für Kleinkinder, sondern auch für die ältere Bevölkerung erkennbar. Die Schätzung der während der Influenzasaison über das Normale hinausgehende Zahl der Todesfälle konnte noch nicht durchgeführt werden, da die endgültigen Todesfallzahlen bis zur Fertigstellung des Berichts nicht vorlagen.

Unter allen vom NRZ isolierten bzw. feintypisierten Viren überwog Influenza A mit 99 % (85 % Influenza A/H3N2 und 14 % Influenza A/H1N1), Influenza B wurde nur bei 1 % der Proben nachgewiesen. Die A/H3N2-Viren wiesen eine große antigene Ähnlichkeit mit dem aktuellen Impfstamm A/Wisconsin/67/05 auf. Molekulare Analysen der H3N2-Viren ergaben zudem eine enge genetische Verwandtschaft mit diesem Impfstamm. Nur ein Teil der in den letzten Wochen der Saison identifizierten H1N1-Viren reagierte noch gut mit dem Immunserum gegen den aktuellen Impfstamm A/New Caledonia/20/99, während die übrigen H1N1-Isolate eine größere antigene Ähnlichkeit mit dem neuen Referenzstamm A/Fukushima/144/2006 zeigten, der eng mit dem zukünftigen Impfstamm A/Solomon Islands/3/2006 verwandt ist.

Für die Saison 2007/08 gab die Weltgesundheitsorganisation (WHO) folgende Empfehlung für die Impfstoffzusammensetzung in der Nördlichen Hemisphäre bekannt:

- A/H1N1: A/Solomon Islands/3/2006 (neu)
- A/H3N2: A/Wisconsin/67/2005 (bleibt)
- B: B/Malaysia/2506/2004 aus der Victoria-Linie (bleibt).

2 EINLEITUNG

Die AGI wurde 1992 gegründet. Als public-private-partnership ist sie eine Kooperation des Robert Koch-Instituts (RKI), des Deutschen Grünen Kreuzes e.V. (DGK), des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für Influenza am RKI sowie Partnern aus der impfstoffherstellenden Industrie. In der Saison 2006/07 beteiligten sich die Firmen Novartis Behring, GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur MSD und Solvay. Die Aufgaben und Finanzierung sind so aufgeteilt, dass die Feldarbeit und Routine-Auswertungen des Sentinel-Systems, mit finanzieller Unterstützung der pharmazeutischen Unternehmen, vom DGK durchgeführt werden, während das RKI neben der Gesamtkoordination für den wissenschaftlich-epidemiologischen sowie virologischen Teil der Surveillance verantwortlich ist. Das RKI trägt die Kosten für die Untersuchung der Sentinel-Abstriche mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) am NRZ. Das RKI erhält keine externen finanziellen Zuwendungen.

Ziel des Influenza-Surveillancesystems der AGI ist die zeitnahe Überwachung und Berichterstattung des Verlaufs der Influenza-Aktivität, v. a. über Morbiditätsindikatoren wie den Praxisindex und die Konsultationsinzidenz. Das frühzeitige Erkennen des Auftretens 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 enthaltenen Stämmen ist das Hauptanliegen der virologischen Surveillance innerhalb des AGI-Sentinelnsystems.

Darüber hinaus soll der saisonale Einfluss der Influenza auf die Gesundheit der Bevölkerung mit Hilfe des EISS-Index, der Influenza-assoziierten Zahl der Exzess-Konsultationen, -Arbeitsunfähigkeiten und -Krankenhauseinweisungen abgeschätzt werden. Zielgruppen der Berichterstattung sind medizinische Fachkreise, der öffentliche Gesundheitsdienst, die Fach- und Laienpresse sowie die interessierte Öffentlichkeit.

Damit soll die Influenza stärker in das Bewusstsein der Bevölkerung und Ärzte gerückt werden, um die Möglichkeiten der Prävention und Therapie dieser Erkrankung besser zu nutzen und ein System vorzuhalten, das auch während einer Influenzapandemie robust und valide genug ist, um die epidemiologische Situation verlässlich wiedergeben zu können.

Das AGI-System erfüllt die Kriterien, die vom European Influenza Surveillance Scheme (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.

In der Vergangenheit hat sich gezeigt, dass die vom AGI-Surveillancesystem erhobenen Parameter zuverlässige Indikatoren für die aktuelle Verbreitung und Aktivität 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 bereits frühzeitig vor dem Gipfelpunkt auf eine steigende Influenza-Aktivität aufmerksam zu machen. Durch diese Information sind Ärzte in der Lage, ihre Stammdaten auf Risikopersonen zu durchsuchen, und noch einmal verstärkt zu einer Gripeschutzimpfung zu raten, die diese Patienten unbedingt erhalten sollten. Außerdem wird Ärzten dadurch der Hinweis gegeben, dass nun Influenzaviren in der Differentialdiagnostik der Influenza-typischen Erkrankungen vermehrt berücksichtigt werden sollten. Dies ist v. a. für ältere und sehr junge Patienten von Bedeutung, die ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der Influenza haben, das durch die Behandlung von antiviralen Arzneimitteln reduziert werden kann. Zudem können eine ungewöhnlich hohe Morbidität oder vermehrte Krankenhauseinwei-

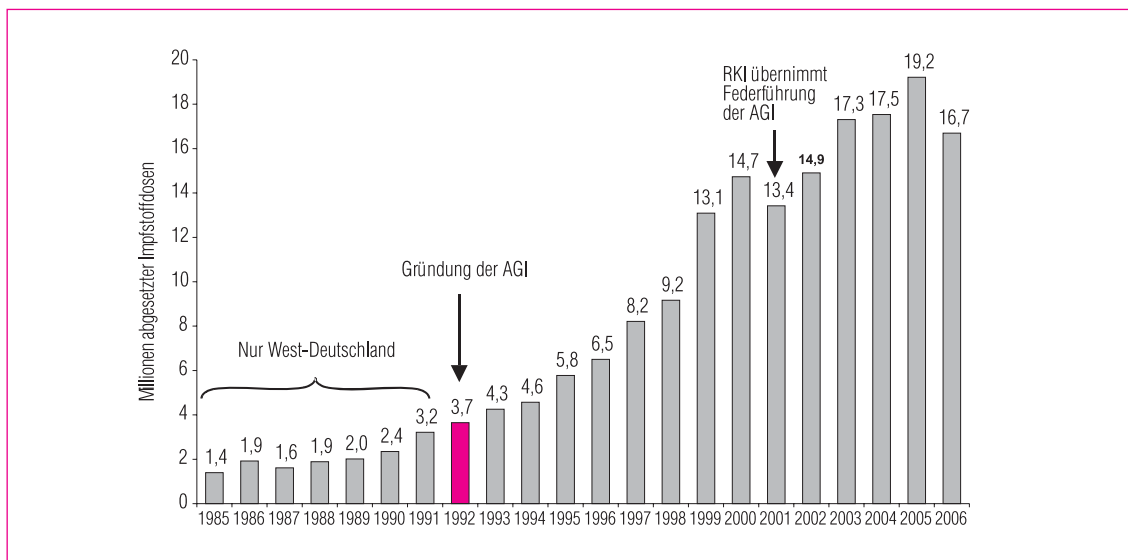


Abb. 1: Anzahl abgesetzter Influenza-Impfstoffdosen an Apotheken; zurückgegebene Dosen nicht mitgezählt. Ebenfalls nicht einberechnet sind Direktabgaben an Krankenhäuser und Betriebsärzte, sowie Absätze von spezialisierten Impfstoffgroßhändlern, die zusammen geschätzte weitere 15% ausmachen könnten; Quelle: IMS Health/IMS DPM®; 2007

sungen in bestimmten Altersgruppen frühzeitig erkannt und bevorstehende hohe Belastungen des Gesundheitswesens angezeigt werden.

Durch die Daten der AGI kann das Bewusstsein der Bevölkerung und der Fachkreise für Influenza sensibilisiert und Informationsbedürfnisse befriedigt werden. So kann auch die Akzeptanz der Prophylaxe (Impfung) und Therapie verbessert werden. Seit Beginn der Arbeit der AGI im Winter 1992/93 hat sich die Zahl der abgesetzten Impfstoffdosen von etwa vier Millionen auf 13,4 Millionen in der Saison 2001/02 erhöht (Abbildung 1). Nachdem das RKI in 2001 die wissenschaftliche Federführung der AGI übernommen hatte, setzte sich dieser Trend in den letzten Jahren weiter fort und erreichte in der Saison 2005/06 einen Höchstwert von 19,2 Millionen Dosen. In der Saison 2006/07 wurden deutlich weniger Impfstoffdosen verimpft als erwartet, die Zahl der abgesetzten Impfstoffdosen ging deutlich zurück. Eine mögliche Ursache dafür ist die im Vergleich zu den Vorjahren spätere Auslieferung der Impfstoffe im Herbst 2006. Dadurch fehlten den Ärzten etwa zwei Monate, die sie in den Vorjahren für die Gripeschutzimpfung nutzen konnten.

In einem aktuellen Telefon-Survey (TNS-Healthcare, European Vaccine Manufacturers) wurden insgesamt 2007 Personen (15 Jahre und älter) im Dezember 2006 nach der Influenzaschutzimpfung befragt. Neben einer im Vergleich zum Vorjahr gesunkenen Gesamtimpfrate von 28 % (Saison 2005/06: 33 %) wurde die Impfrate in verschiedenen Altersgruppen ermittelt (Abbildung 2). In dieser Studie wurden in den Personengruppen, für die die Ständige Impfkommision am RKI (STIKO) die Influenzaschutzimpfung empfiehlt, für die Saison 2006/07 folgende Impfraten erhoben:

- Chronisch kranke Personen jeglichen Alters: 41 % (Vorjahr: 52 %)
- Personen, 60 Jahre und älter: 48 % (Vorjahr: 59 %)
- Medizinisches Personal: 22 % (Vorjahr: 27 %)

Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über die Inhalte der Kapitel gegeben werden: Kapitel 3 erläutert begriffliche und methodische Grundlagen, Kapitel 4 die Datengrundlagen im Detail. Die von der AGI erhobenen Informationen kommen aus drei Datenquellen: (1) die Meldung von akuten

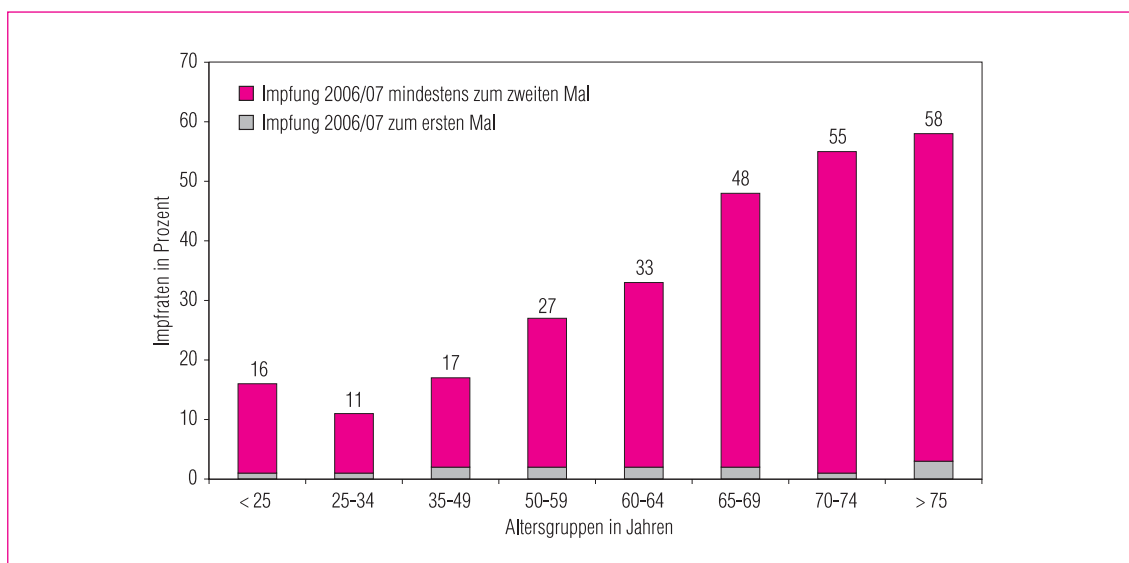


Abb. 2: Influenza-Impfraten nach Altersgruppen in der Saison 2006/07. (Modifiziert n. TNS-Healthcare, European Vaccine Manufacturers: Flu vaccination in Europe, Winter 2006-2007, Germany report)

Atemwegserkrankungen (ARE) durch das Praxis-Sentinel, (2) die virologische Analyse von Nasen- bzw. Rachenabstrichen (NRZ und Schnelltests) und (3) die nach dem IfSG an das RKI übermittelten Fälle von Influenza.

In Kapitel 5 wird der Verlauf der Saison wiedergegeben und auf Aspekte, wie die Analyse der Altersgruppen, die durch Influenza entstandenen Arbeitsunfähigkeiten (AU) und Krankenhauseinweisungen 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 mehr als zehnjährige 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 antigenetische und molekulare Eigenschaften berichtet.

Impfrelevante 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.

Kapitel 9 befasst sich mit der aviären Influenza.

Die Surveillancedaten der AGI befinden sich auf den Internetseiten: www.influenza.rki.de/agi, die dem eiligen Besucher in der Saison 2006/07 zunächst mittels einer Übersichtskarte, eines kurzen zusammenfassenden Textes und einer Tabelle über die Situation in den vier Großregionen Deutschlands (Norden, Mitte, Süden und Osten) einen schnellen Überblick über die aktuelle Lage vermittelt haben. Außerdem konnten die jeweiligen Wochen- und Saisonberichte gelesen bzw. im pdf-Format heruntergeladen werden, regionale graphische Darstellungen unterrichteten im Detail über die jeweilige aktuelle Influenza-Aktivität und das NRZ informierte über die Übereinstimmung des Impfstoffs mit den zirkulierenden Viren. Die laufend eingehenden Daten des NRZ sowie die an das RKI übermittelten Meldedaten nach Infektionsschutzgesetz wurden täglich, während der Grippewelle zweimal täglich aktualisiert.

3 BEGRIFFS- UND METHODISCHE ERLÄUTERUNGEN

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. Die entsprechenden AGI-Regionen umfassen also Schleswig-Holstein/Hamburg, Niedersachsen/Bremen, Brandenburg/Berlin und Rheinland-Pfalz/Saarland. Die AGI arbeitet so mit zwölf AGI-Regionen.

Grundlage für die Beobachtung der mit der Influenzawelle in Zusammenhang stehenden Morbidität in Deutschland ist das Auftreten von „**akuten respiratorischen Erkrankungen**“ oder ARE. Sie sind definiert als das Syndrom „Pharyngitis, Bronchitis oder Pneumonie mit oder ohne Fieber“. Die Überwachung von ARE wird daher auch „syndromische Surveillance“ genannt.

Wenn eine anhaltende Viruszirkulation nachzuweisen ist, kann die **Influenza-Aktivität** anhand der epidemiologischen Indizes, wie dem Praxisindex (s. u.), den Konsultationsinzidenzen (s. u.) oder dem EISS-Index (s. u.) verfolgt werden. Die Influenza-Aktivität reflektiert daher die der Influenza zugeschriebene Erkrankungshäufigkeit (Morbidität) an ARE.

Als **Influenzawelle** wird der gesamte Zeitraum erhöhter Influenza-Aktivität bezeichnet, wenn gleichzeitig eine anhaltende Viruszirkulation nachzuweisen ist. Sie schließt die Phase zunehmender Morbidität, der Kulmination und den Rückgang der Erkrankungen bis zu einem für die Jahreszeit üblichen Niveau mit höchstens sporadischen Virusnachweisen ein.

In den Zeitperioden zwischen den saisonalen Influenzawellen werden normalerweise nur **sporadisch** Influenzaviren nachgewiesen, obwohl auch

dann einzelne Ausbrüche auftreten können. Wenn im Winter kontinuierlich, d. h. Woche für Woche, Influenzaviren nachgewiesen werden, kann von einer **anhaltenden Viruszirkulation** ausgegangen werden, besonders dann, wenn die Positivenrate ebenfalls einen ansteigenden Verlauf aufweist und über etwa 20 % hinausgeht.

Die **Positivenrate** ist der Anteil der Influenzalnachweise aller von den Sentinelärzten an das NRZ eingesandten Abstriche. Abstriche werden nur bei Patienten durchgeführt, die eine Influenza-typische Symptomatik zeigen, d. h. plötzlicher Krankheitsbeginn, Fieber, trockener Husten und Kopf- oder Gliederschmerzen. Die Positivenrate ist von Faktoren, wie z. B. dem Zeitpunkt, der Art und Qualität der Abstrichnahme in den Praxen, sowie der Selektion der Patienten beeinflusst. Ab der Saison 2005/06 wurden die Ärzte gebeten, Nasenabstriche abzunehmen. Häufig wird eine zunehmende Positivenrate vor einem signifikanten Anstieg der Erkrankungszahlen beobachtet und dann als „**bedeutsame**“ **Viruszirkulation** bezeichnet.

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 (Kinderärzte, Allgemeinmediziner, Internisten) betreuten Bevölkerung in Beziehung gesetzt und auf die Gesamtbevölkerung hochgerechnet. Die Werte beziehen sich auf die normale Versorgungslage der Ärzte und werden in außergewöhnlichen Beobachtungswochen wie z. B. um Weihnachten oder in der 1. Januarwoche, wo nur ein Bruchteil der Praxen geöffnet hat, korrigiert. Die ARE-Konsultationsinzidenz ist schon auf dem Hintergrundniveau (d. h. außerhalb der Influenzawelle) sehr stark altersabhängig und wird angegeben als Anzahl der in den Arztpraxen gesehenen ARE pro 100.000 Bevölke-

rung der jeweiligen Altersgruppe. Zu weiteren Details der Berechnung der Konsultationsinzidenz, siehe Kap.10 (Literaturhinweise).

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 im Winterhalbjahr bei Werten bis zu 115 angenommen und basiert auf den influenzafreien Wochen nach Kalenderwoche 40 (40 bis 48). Die über diesen Hintergrundwert hinaus gehende Aktivität wird eingeteilt in die Kategorien „geringfügig erhöht“ (116-135), „moderat erhöht“ (136-155), „deutlich erhöht“ (156-180) und „stark erhöht“ (über 180). Bei den Kurven in Kapitel 14 „Ergebnisse aus den Bundesländern“ ist zu beachten, dass die Werte um Weihnachten und um den Jahreswechsel überzeichnet sind, da der Praxisindex in diesem Zeitraum auch ohne Veränderung der Morbidität ansteigen kann. Dies kommt v. a. durch die veränderten Praxis-Öffnungszeiten, die niedrige Anzahl an geöffneten Praxen und relativ häufigeren akuten Ursachen von Praxiskonsultationen zustande. Darüber hinaus melden in diesem Zeitraum meist nur wenige Praxen, was zu einer größeren Unsicherheit in den Daten führt. Zu weiteren Details zur Berechnung des Praxisindex, siehe Kap.10 (Literaturhinweise).

Der **EISS-Index** ist ein Indikator für die „Stärke“ der Influenzasaison. Bezugspunkt für die Abweichung der aktuellen ARE-Morbidität von einer historischen Basislinie ist ein gemittelter Wert der Höhepunkte „üblicher“ Influenza-Wellen. Ein Wert von 100 +/- 20 (80-120) entspricht definitionsgemäß dem Höhepunkt einer üblichen Influenzawelle. Wöchentliche Werte von 0-40 werden als geringe, von 40-80 als moderate, von 120-160 als heftige, und von >160 als außergewöhn-

lich 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. Der EISS-Index dient zwei Zwecken: dem Vergleich der momentanen Welle mit bisherigen Influenzawellen, und dem Vergleich der relativen Stärke der deutschen Influenzawelle mit der in anderen europäischen Ländern. Zu weiteren Details zur Berechnung des EISS-Index, siehe Kap.10 (Literaturhinweise).

Die **„Exzess“-Konsultationen, -Hospitalisierungen und -Arbeitsunfähigkeiten** werden für den Zeitraum gesteigerter ARE-Aktivität berechnet, wenn gleichzeitig eine anhaltende Viruszirkulation nachzuweisen ist. In der Saison 2006/07 wurden die Exzessberechnungen über die Wochen 5 bis 13 angestellt (s. u.). Es sind die auf die Gesamtbevölkerung bezogenen Konsultationen, Hospitalisierungen oder Arbeitsunfähigkeiten, die über die sonst zu erwartenden Basiswerte hinausgehen und der Influenza zugeschrieben werden. Sie werden als Influenzawellen-assoziiert oder kurz „Influenza-assoziiert“ bezeichnet. Die für die vergangenen Saisons berechneten Exzess-Schätzungen im vorliegenden Bericht können von den entsprechenden Zahlen aus den Berichten früherer Jahre abweichen, da sie auf einer modifizierten Datengrundlage berechnet wurden. Zum Beispiel geht in die Berechnungen der Exzess-Konsultationen und des EISS-Index die Basislinie ein, die sich aus den Daten vergangener Jahre ergibt. Zusätzliche Daten aus weiteren Saisons stabilisieren und verändern die zugrunde liegende Basislinie.

Zur Berechnung der Exzesswerte werden verschiedene Methoden herangezogen:

Exzess-Konsultationen:

1. Für jede Altersgruppe wird aus den Werten der Konsultationsinzidenz (KInz) der letzten 10 Jahre ein Basiswert für jede Meldewoche berechnet. Dazu werden nur die Werte der Wo-

chen ohne Influenza-Aktivität herangezogen. Diese Basiswerte werden jedes Jahr neu berechnet, weil sich die Reihe um die aktuellen Werte vergrößert. Die Differenz zwischen den Werten der aktuellen Saison und den Basiswerten entspricht dem Exzess pro Meldewoche. Diese werden dann auf die Gesamtbevölkerung und die Wochen erhöhter Influenza-Aktivität hochgerechnet.

2. Für jede Altersgruppe wird die Differenz aus den Mittelwerten (MW) der Klnz für die Zeit erhöhter Influenza-Aktivität und die Zeit ohne Influenza-Aktivität der jeweils laufenden Saison ermittelt:

$MW(Klnz(5. bis 13. KW)) - MW(Klnz(40. bis 4. und 14.-15. KW))$. Daraus ergibt sich der Exzess pro Woche, der auf die Gesamtbevölkerung und die Wochen erhöhter Influenza-Aktivität hochgerechnet wird.

Exzess-Arbeitsunfähigkeiten (-AU) und -Hospitalisierungen (-Hos):

1. Aus dem prozentualen Anteil der Arbeitsunfähigkeiten und der Hospitalisierungen an den gemeldeten ARE jeder Altersgruppe wird der Exzess an Arbeitsunfähigkeiten und Hospitalisierungen aus den nach der 1. Methode ermittelten Exzess-Konsultationen berechnet.
2. Diese Methode wird in zwei verschiedenen Varianten durchgeführt und basiert auf den berechneten Werten der Konsultationsinzidenz nach Methode 2:

a Für jede Altersgruppe und KW wird der Quotient aus $AU/Anzahl\ ARE$ bzw. $Hos/Anzahl\ ARE$ berechnet. Durch Multiplikation mit Klnz der jeweiligen Woche ergibt sich eine AU-Inzidenz (AU-Inz) bzw. Hos-Inzidenz (Hos-Inz). Die Differenz aus den Mittelwerten für die Zeit erhöhter Influenza-Aktivität und die Zeit ohne Influenza-Aktivität der jeweils laufenden Saison ergibt den Exzess pro Woche: $MW(AU-Inz\ bzw.\ Hos-Inz(5. bis 13. KW)) - MW(AU-Inz\ bzw.\ Hos-Inz(40. bis 4. und 14. bis 15. KW))$. Dieser Wert wird

auf die Gesamtbevölkerung und die Wochen erhöhter Influenza-Aktivität hochgerechnet.

- b Hierfür werden die oben berechneten wöchentlichen Quotienten aus $AU/Anzahl\ ARE$ bzw. $Hos/Anzahl\ ARE$ benötigt. Der Mittelwert für die Zeit erhöhter Influenza-Aktivität wird mit dem Mittelwert der Konsultationsinzidenz für diese Zeit multipliziert: $MW(AU\ bzw.\ Hos/ARE(5. bis 13. KW)) \times MW(Klnz(5. bis 13. KW))$. Analog wird auch das Produkt aus dem Mittelwert für die Zeit ohne Influenza-Aktivität berechnet: $MW(AU\ bzw.\ Hos/ARE(40. bis 4. und 14. bis 15. KW)) \times MW(Klnz(40. bis 4. und 14.-15. KW))$. Die Differenz aus diesen beiden Produkten stellt den Exzess pro Woche dar, der auf die Bevölkerung und die Anzahl der Wochen mit Influenza-Aktivität hochgerechnet wird.

Zu weiteren Details zur Berechnung bevölkerungsbezogener Indizes, siehe Kap.10 (Literaturhinweise).

Das **Infektionsschutzgesetz (IfSG)** verpflichtet Laboratorien oder Ärzte, die Influenzaviren nachweisen, zur namentlichen Meldung an das zuständige Gesundheitsamt. Bei Ärzten sind Influenzalanalysen durch patientennahe Diagnostik (Schnelltests) von Bedeutung. In den Gesundheitsämtern werden die Meldungen überprüft, ggf. ergänzende Informationen eingeholt und über die Landesstellen nicht-namentlich dem RKI übermittelt.

Eine **Epidemie** ist durch eine Häufigkeit von Erkrankungen gekennzeichnet, die über das erwartete Maß hinausgeht. Bei Influenza muss jedoch auch die Saisonalität in die Beurteilung einbezogen werden. Insofern wird dann von einer Influenza-Epidemie gesprochen, wenn die Influenza-Aktivität die üblichen, **saisonalen** Werte deutlich übersteigt. Hier können auch weitere Parameter, die den Einfluss auf die Bevölkerung bewerten, wie Hospitalisierungen und Todesfälle, berücksichtigt werden.

Bemerkungen zur Saison 2006/07:

In der Saison 2006/07 wurde die Subgruppe an Ärzten, die Abstriche von Patienten für eine virologische Untersuchung im NRZ durchführten, gebeten, diese wie in der Saison 2005/06 aus der Nase abzunehmen.

Für die Berechnung der Exzess-Konsultationen, -Krankenhauseinweisungen und -Arbeitsunfähigkeiten wurden in dieser Saison die Kalenderwochen 5 bis 13 verwendet. Die Festlegung des Beginns orientierte sich an der Positivenrate, die in den Wochen 3 und 4 um etwa 20 % lag. In den vergangenen Jahren wurde beobachtet, dass etwa 1 bis 2 Wochen danach mit einer epidemiologisch messbaren Erkrankungswelle in der Bevölkerung zu rechnen ist. Ab Woche 5 war der gesamtdeutsche Praxisindex deutlich erhöht. Für die Festlegung des Endes der Erkrankungswelle ist die Positivenrate nicht mehr hilfreich. Hier können der Verlauf der Anzahl der Virusnachweise oder besser der Morbiditätskurve, z. B. des Praxisindex oder des EISS-Index, herangezogen werden. Da die Zahl der Virusnachweise in Woche 14 wieder ein Niveau erreichte, das dem der Wochen 3 bis 4 vergleichbar war, und der EISS-Index in Woche 13 noch leicht und ab Woche 14 nicht mehr erhöht war, wurde als Ende der Berechnungsperiode Woche 13 festgelegt.

4 DATENGRUNDLAGE

4.1 Syndromische Überwachung akuter respiratorischer Erkrankungen

In der Saison 2006/07 nahmen 994 Ärzte aus 822 Arztpraxen (Abbildung 3) an der syndromischen Überwachung von ARE teil. Unter den Praxen mit bekannter Fachrichtung (n=812) teilten sich die Fachrichtungen auf in 73 % allgemeinmedizinische, 5 % internistische und 22 % pädiatrische Praxen. Damit waren mehr als ein Prozent der primärversorgenden Ärzte vertreten, womit eine Datengrundlage erreicht wird, die international als

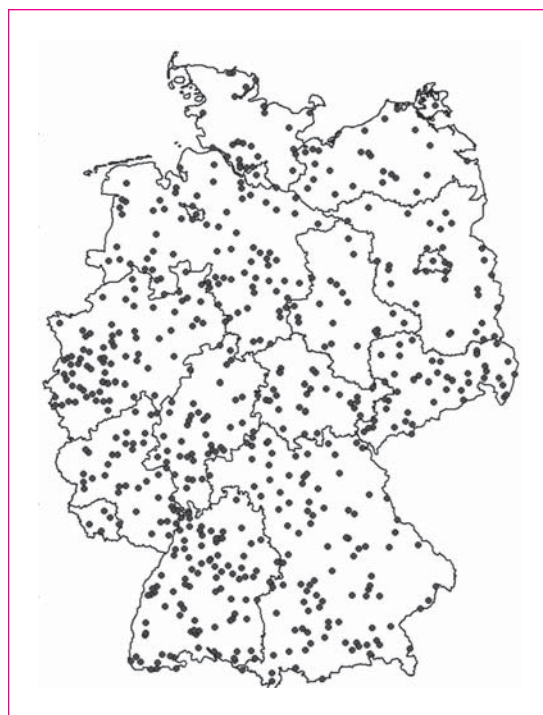


Abb. 3: Regionale Verteilung der Meldepraxen in der Bundesrepublik in der Saison 2006/07

ausreichend erachtet wird, um auf nationaler Ebene statistisch robuste Auswertungen durchführen zu können. Die Häufigkeitsverteilung der bei der AGI teilnehmenden Ärzte war der Verteilung der niedergelassenen Ärzte in der Primärversorgung sehr ähnlich (Abbildung 4) und verdeutlicht die hohe Repräsentativität der Ärztstichprobe im Sentinel.

Die Zahl der in den Praxen behandelten Patienten mit ARE, eingeteilt in sieben Altersgruppen (0-1, 2-4, 5-14, 15-34, 35-49, 50-59, 60 Jahre und älter), sowie die damit in Zusammenhang stehenden Arbeitsunfähigkeiten, Krankenhauseinweisungen und Todesfälle wurden wöchentlich gemeldet. Als Bezugspunkt gaben die Ärzte die Zahl der gesamten Praxiskontakte pro Woche an. Aufgrund der kleinen absoluten Fallzahlen können die Berechnungen zur Morbidität in der Altersgruppe der unter Zweijährigen starken Schwankungen unterliegen.

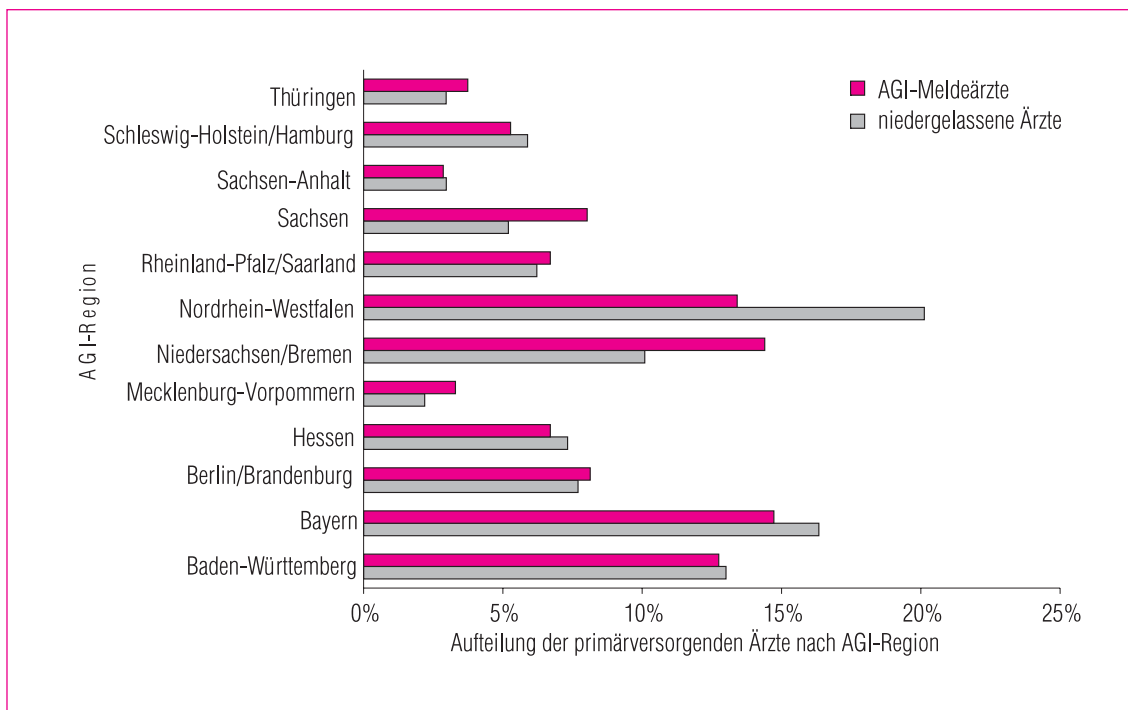


Abb. 4: Vergleichende Häufigkeitsverteilung der niedergelassenen, primärversorgenden Ärzte in Deutschland (Stand 31.12.2006) und der Meldeärzte der AGI in der Saison 2006/07 (Primärversorgung: Allgemein- und praktische Ärzte, Internisten, Pädiater)

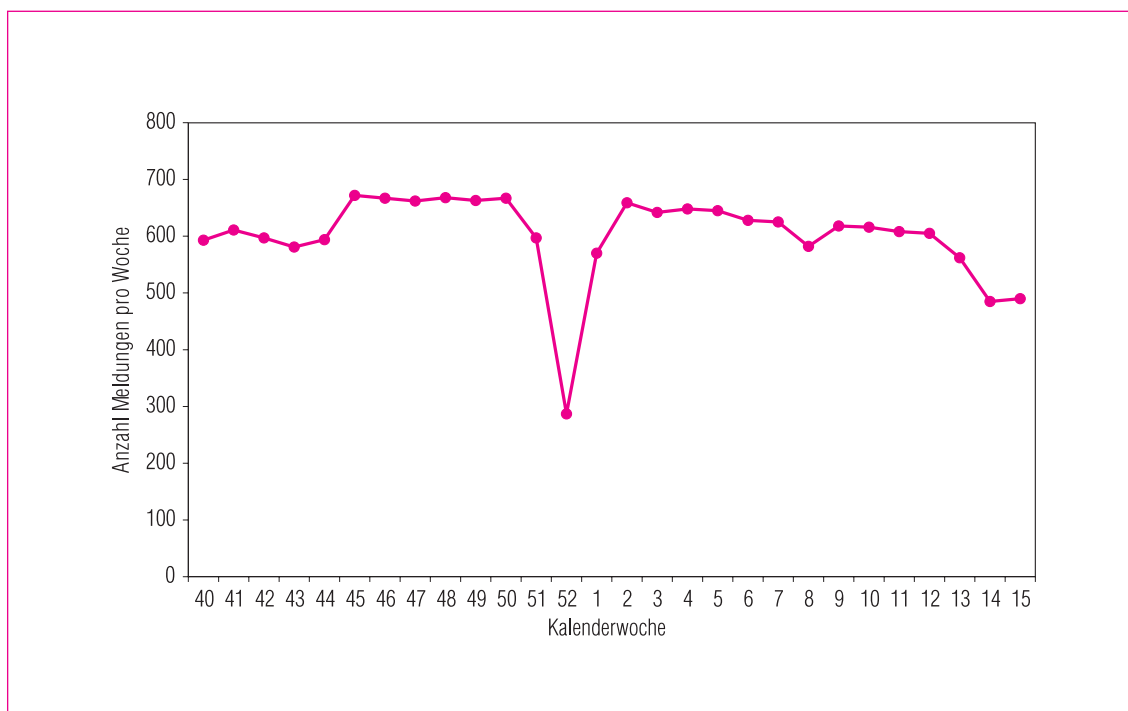


Abb. 5: Anzahl der eingegangenen Meldungen zu aufgetretenen akuten respiratorischen Erkrankungen.

Für den vorliegenden Bericht wurden die Daten vom 30. September 2006 (40. KW) bis zum 13. April 2007 (15. KW) zugrunde gelegt. Dies entspricht etwa 5,5 Millionen Patientenkontakten. Es wurden 491.000 ARE, 194.000 Fälle von ARE-bedingten Arbeitsunfähigkeiten bzw. kurzzeitiger häuslicher Pflegebedürftigkeit, 1.517 ARE-bedingte Krankenhauseinweisungen und 33 ARE-assoziierte Todesfälle gemeldet. Im Verlauf der Meldephase 2006/07 setzten in den meisten Meldewochen zwischen 600 und 700 Praxen eine Meldung ab (Abbildung 5). Dies entsprach einer Beobachtungsgesamtheit von ca. 200.000 Patientenkontakten pro Woche.

Die gemeldeten Patientenkontakte pro Praxis reichten von weniger als 100 Kontakten pro Woche in kleineren Arztpraxen bis zu über 1.000 Kontakten in großen Gemeinschaftspraxen. Der Durchschnitt lag bei 322 Patientenkontakten pro Woche und Praxis.

4.2 Virologische Surveillance innerhalb des Sentinels

4.2.1 Daten des NRZ

Die vom NRZ durchgeführte virologische Surveillance der verschiedenen Influenzavirustypen (A oder B), -Subtypen (A/H3N2 bzw. A/H1N1) und -Varianten ergänzt die syndromische Surveillance. Etwa 20 % der Sentinel-Ärzte in bundesweit möglichst repräsentativ verteilt liegenden Praxen wurden mit Materialien ausgestattet, um von Patienten Nasenabstriche abzunehmen und an das NRZ in Berlin zu schicken. Die Falldefinition für Patienten, bei denen ein Abstrich abgenommen werden sollte, umfasste die Influenza-typische Symptomatik („influenza-like illness“ (ILI)): „Plötzlicher Krankheitsbeginn und Fieber >38.5 °C (oder Schüttelfrost) und trockener Husten und Muskel- (=„Glieder-“) oder Kopfschmerzen“. Bis zur 15. KW 2007 wurden insgesamt 2.646 Proben untersucht, wöchentlich zwi-

schen einer und 340. Bei 1.220 (46 %) Abstrichen wurden Influenzaviren mittels Kultur und/oder PCR nachgewiesen.

Zum Nachweis und zur Charakterisierung von Influenzaviren steht ein Repertoire an Methoden zur Verfügung, die je nach Fragestellung ihre Anwendung finden. Dazu gehören die Polymerasekettenreaktion (PCR), Viruskultur, Hämagglutinationshemmtests (HHT) und die Sequenzanalyse. 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 wird 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) bei einem Anstieg der ARE-Indikatoren (z. B. Praxisindex, Konsultationsinzidenz) kann dieser nur dann als Influenza-assoziiert interpretiert werden, wenn gleichzeitig eine Viruszirkulation nachgewiesen werden kann; (2) Influenzaviren aus anderen Laboratorien, die nicht mittels Viruskultur identifiziert wurden, können durch einen Zweitabstrich überprüft werden; nur eine Viruskultur kann zweifelsfrei ein Virus nachweisen; (3) von ersten in der Saison isolierten Viren kann der Typ bzw. Subtyp bestimmt werden; (4) die ersten in der Saison isolierten Viren können auf ihre Übereinstimmung mit den Impfstämmen untersucht werden; (5) die Positivenrate (Anteil der Abstriche mit positivem Ergebnis) ist ein früher Indikator für eine sich ankündigende Influenzawelle.

4.2.2 Daten aufgrund patientennaher Diagnostik

An 79 AGI-Ärzte wurden Influenza-Schnelltests versandt. Der Abnahmemodus und die Auswahl der Patienten entsprachen dem Vorgehen wie unter 4.2.1 beschrieben. Die Ergebnisse der Schnelltests wurden dem DGK zugesandt und ergänzten die virologische Surveillance durch das NRZ. Dadurch wurde die geografische Auflösung der virologischen Surveillance verbessert.

4.3 Von den Gesundheitsämtern 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 beispielsweise Influenzaviren über Schnelltests nachweisen.

5 INFLUENZAÜBERWACHUNG IN DER SAISON 2006/07

5.1 Ergebnisse der Surveillance

Im NRZ wurden bis zur 51. KW keine Influenzaviren nachgewiesen, und auch der Praxisindex blieb auf einem für die Jahreszeit üblichen Niveau (Abbildung 6). In den Wochen 52/2006 bis 2/2007 identifizierte das NRZ regelmäßig, jedoch in noch geringer Anzahl Influenzaviren aus den von den Sentinelärzten abgenommenen Abstrichen. Die Zacke des Praxisindex in der 52. Woche 2006 und 1. Woche 2007 stellt ein bekanntes Artefakt dar, dass dadurch bedingt ist, dass um Weihnachten und Neujahr herum die **relative** Häufigkeit akuter Erkrankungen, so auch von ARE, generell zunimmt. Die Positivenrate, die normalerweise ab Werten über 20 % eine messbare Morbiditätserhöhung in den nächsten 1 bis 2 Wochen „ankündigt“, nahm ab der 1. KW stetig zu und erreichte in der 3. und 4. KW 2007 Werte von 27 % und 36 % (Abbildung 7). Ab der 5. KW wurde der Hintergrundwert des über ganz Deutschland berechneten Praxisindex im Bundesmittel überschritten. Die erhöhte Influenza-Aktivität machte sich tendenziell im Süden eher früher und im Norden und Osten eher später bemerkbar (Abbildung 8 und 9). Auf der Webseite der AGI ist der zeitliche Verlauf der ARE-Aktivität in der Saison 2006/07 anhand einer animierten Karte dargestellt (www.influenza.rki.de > Saisonberichte > Animierte Kartendarstellung). Im Vergleich zu anderen Saisons war die Spitzenaktivität in Woche 8-10 vergleichbar mit denen in moderaten bzw. üblichen Influenzawellen (Abbildung 10). In der 10. KW nahm der Praxisindex wieder deutlich ab und war in KW 14 wieder im Hintergrundbereich angelangt.

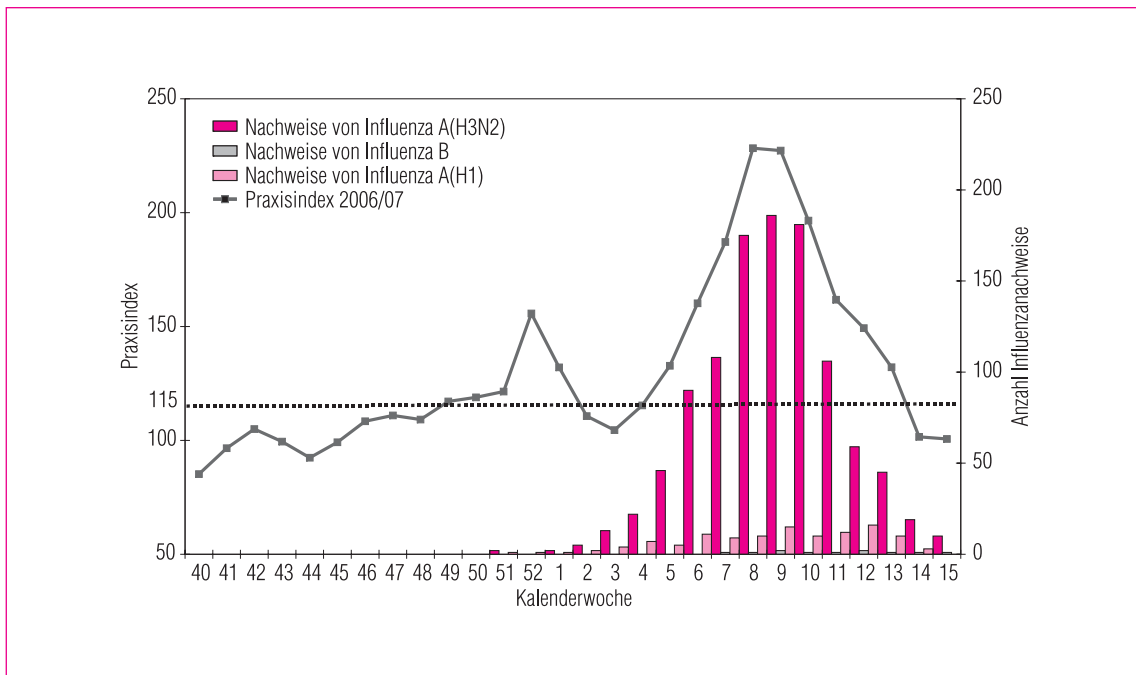


Abb. 6: Praxisindex und Anzahl der Influenzanachweise aus dem Sentinelsurveillancesystem in der Saison 2006/07. Ein Praxisindex bis etwa 115 (gestrichelte Linie) entspricht der Hintergrundaktivität. Die Skala des Praxisindex beginnt bei 50, um den Verlauf besser darstellen zu können.

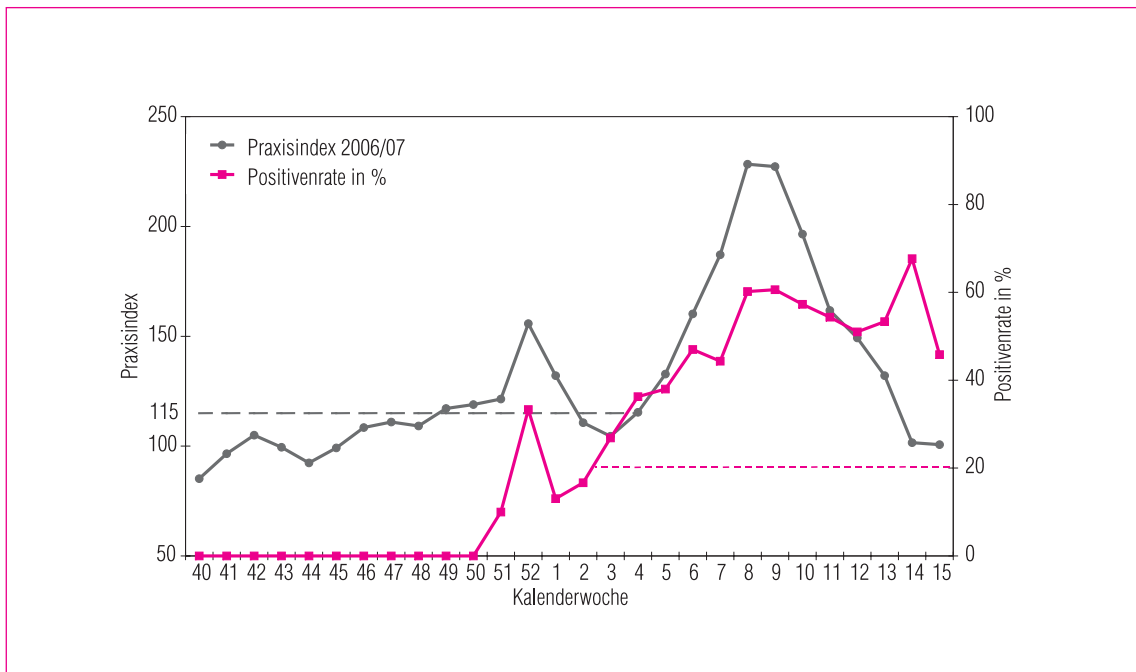


Abb. 7: Positivenrate (Anzahl der Virusnachweise pro Anzahl der Abstriche in Prozent) und Praxisindex in der Saison 2006/07.

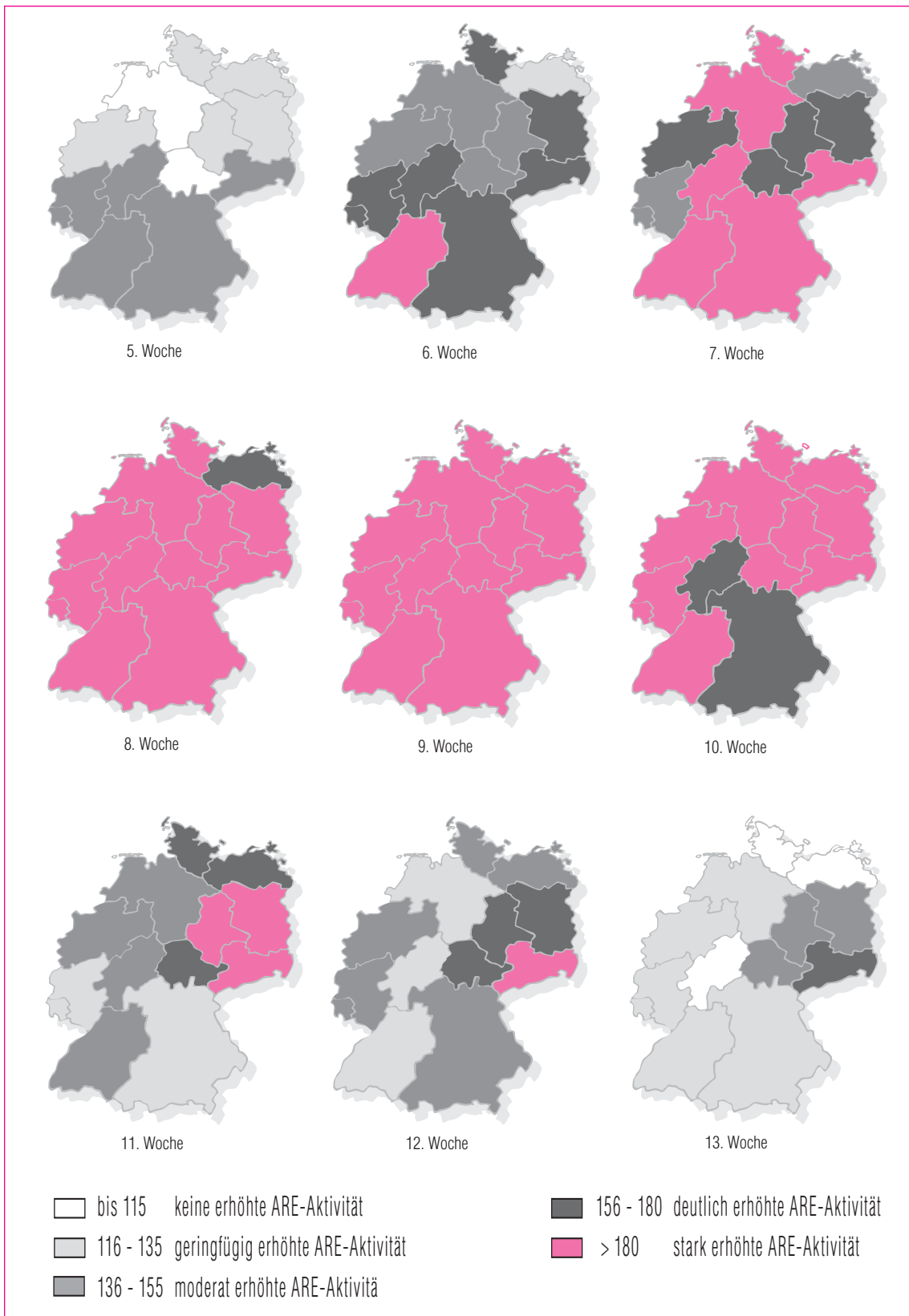


Abb. 8: Praxisindex in den 12 AGI-Regionen während der 5. bis 13. Woche 2007.

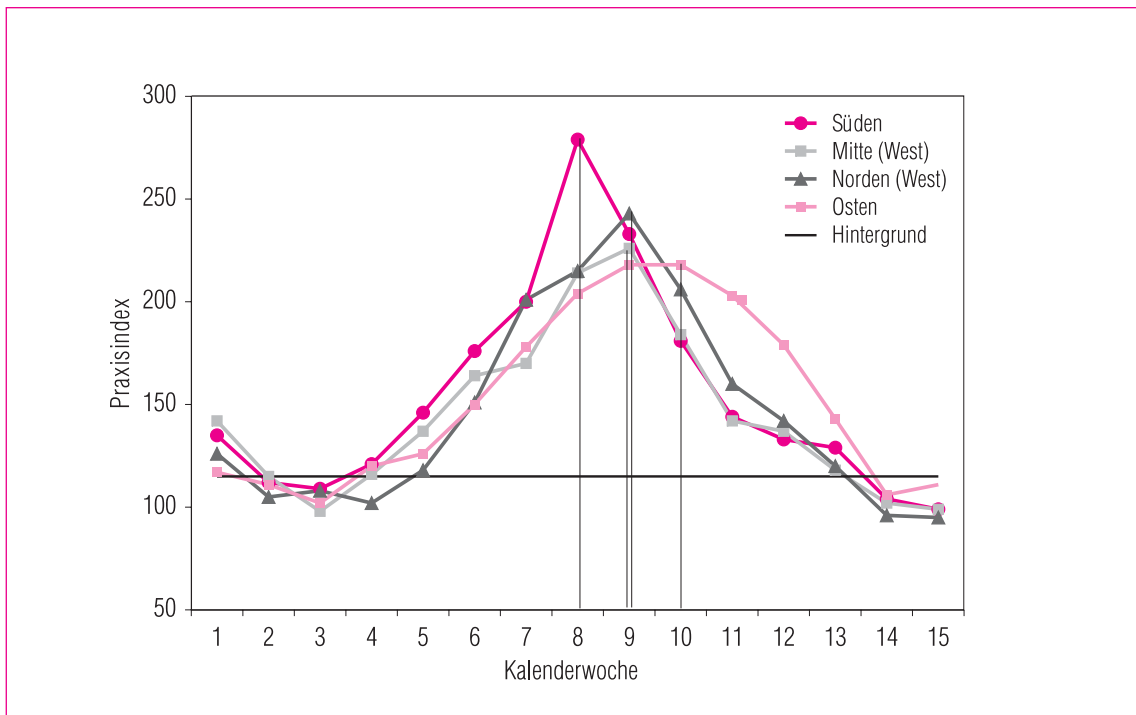


Abb. 9: Praxisindex in den Großregionen Deutschlands von Woche 1-15. Süden = Bayern, Baden-Württemberg; Mitte (West) = Hessen, Rheinland-Pfalz/Saarland, Nordrhein-Westfalen; Norden (West) = Niedersachsen/Bremen, Schleswig-Holstein/Hamburg; Osten = Sachsen, Thüringen, Sachsen-Anhalt, Brandenburg/Berlin, Mecklenburg-Vorpommern. Die Senkrechte gibt den jeweiligen Höhepunkt der Influenza-Aktivität in der betreffenden Großregion an.

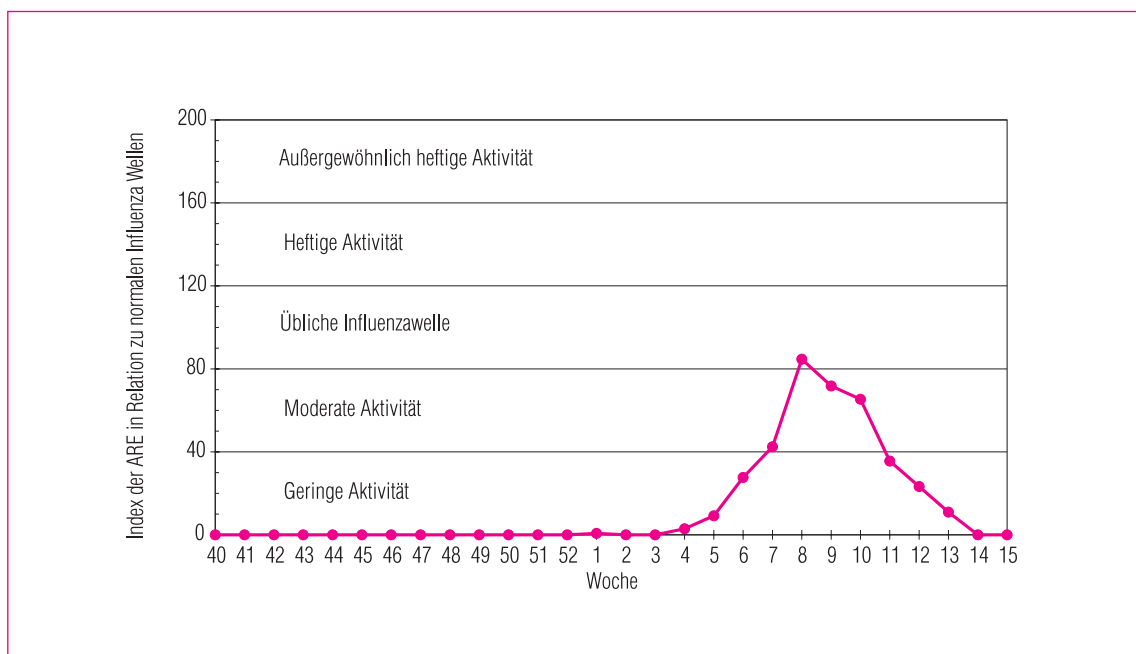


Abb. 10: EISS-Index in der Saison 2006/07. Der EISS-Index ist ein Indikator der Stärke der Influenza Saison; 0 bedeutet keine erhöhte Aktivität, 100 (plus/minus 20) bedeutet eine Morbiditätserhöhung, wie sie in den Wochen mit höchster Aktivität in einer üblichen Influenzawelle auftritt.

5.2 Analyse der Altersgruppen, Konsultationsinzidenz und Exzess-Konsultationen

Auch in dieser Saison zeigte sich die typische Altersverteilung der akuten Atemwegsinfekte mit einer hohen Konsultationsinzidenz aufgrund von ARE bei den jüngeren Altersgruppen (Abbildung 11). Während der absolute Anstieg bei den jüngeren Altersgruppen stärker ausgeprägt war, war der relative, auf die influenzafreie Zeit bezogene, Verlauf in allen Altersgruppen sehr ähnlich (Abbildung 12). Sowohl der Anstieg als auch die Spitzenaktivität der relativen Konsultationsinzidenz war tendenziell bei den Kindern und Schulkindern zuerst zu beobachten. Zudem erreichten die Altersgruppen der unter 35-Jährigen in der 8. KW ihren Scheitelpunkt, die beiden älteren Altersgruppen aber erst in der 9. KW (Abbildung 12). Insgesamt war der zeitliche Vorsprung jedoch nicht sehr ausgeprägt.

Eine Abschätzung der Influenza-assoziierten Exzess-Konsultationen (zusätzliche Konsultationen aufgrund von ARE während der Influenzawelle) in

den einzelnen Altersgruppen beruht auf der Konsultationsinzidenz. Die Zahl der Exzess-Konsultationen in der Saison 2006/07 wurde auf etwa 2.720.000 (1.890.000 – 3.550.000) geschätzt. Die meisten Exzess-Konsultationen gab es bei den 5 – 14 Jahre alten Schulkindern (625.000 (370.000 – 880.000)), gefolgt von den jungen Erwachsenen (15 – 34 Jahre; 590.000 (360.000 – 820.000)), den 35 – 49 Jahre alten Erwachsenen (515.000 (370.000 – 660.000)), den 2 – 4 Jahre alten Kindern (425.000 (370.000 – 480.000)), den 0 – 1 Jahre alten Kindern (235.000 (220.000 – 250.000)) und den 50 – 59 Jahre alten Erwachsenen (200.000 (150.000 – 250.000)). Die ältere Bevölkerung war in diesem Jahr von der Grippe-welle weniger stark betroffen mit etwa 130.000 (50.000 – 210.000) zusätzlichen Konsultationen. Innerhalb der arbeitenden Bevölkerung (15 bis 59 Jahre) wurden etwa 1.305.000 (880.000 – 1.730.000) zusätzliche Arztbesuche geschätzt.

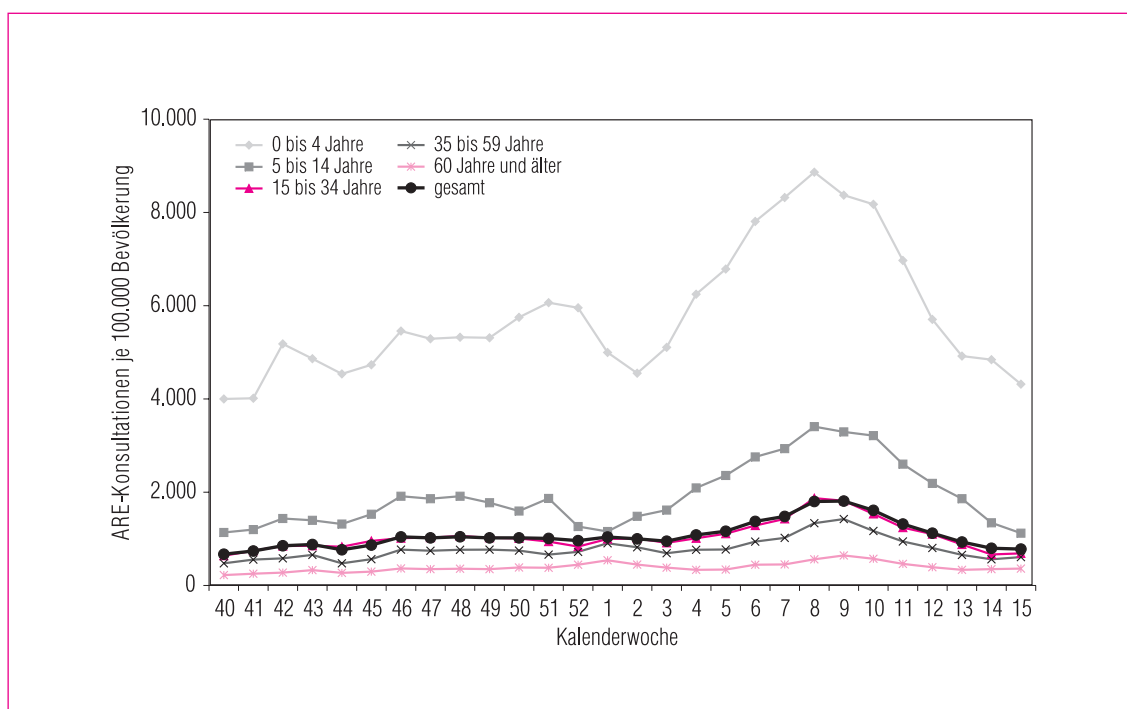


Abb. 11: Konsultationsinzidenz aufgrund von ARE in den einzelnen Altersgruppen während der Saison 2006/07.

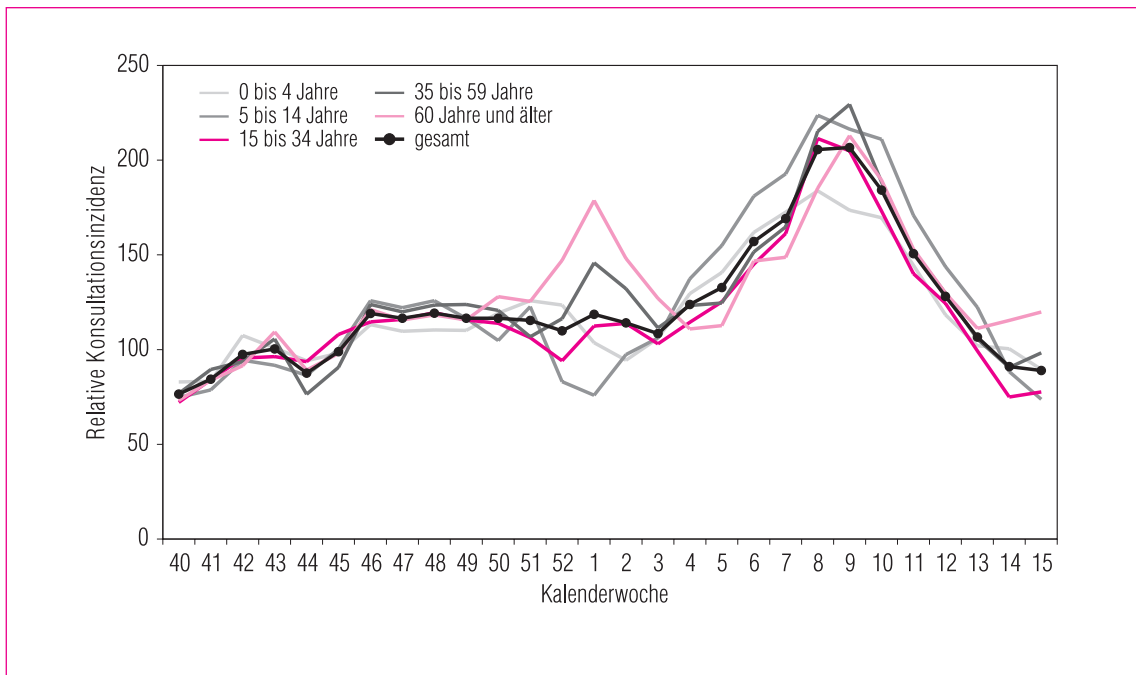


Abb. 12: Konsultationsinzidenz in den einzelnen Altersgruppen relativ zu der Aktivität außerhalb der Influenzasaison (KW 40 bis 48) in der gleichen Altersgruppe. 100 = Mittelwert der Wochen 40 - 48.

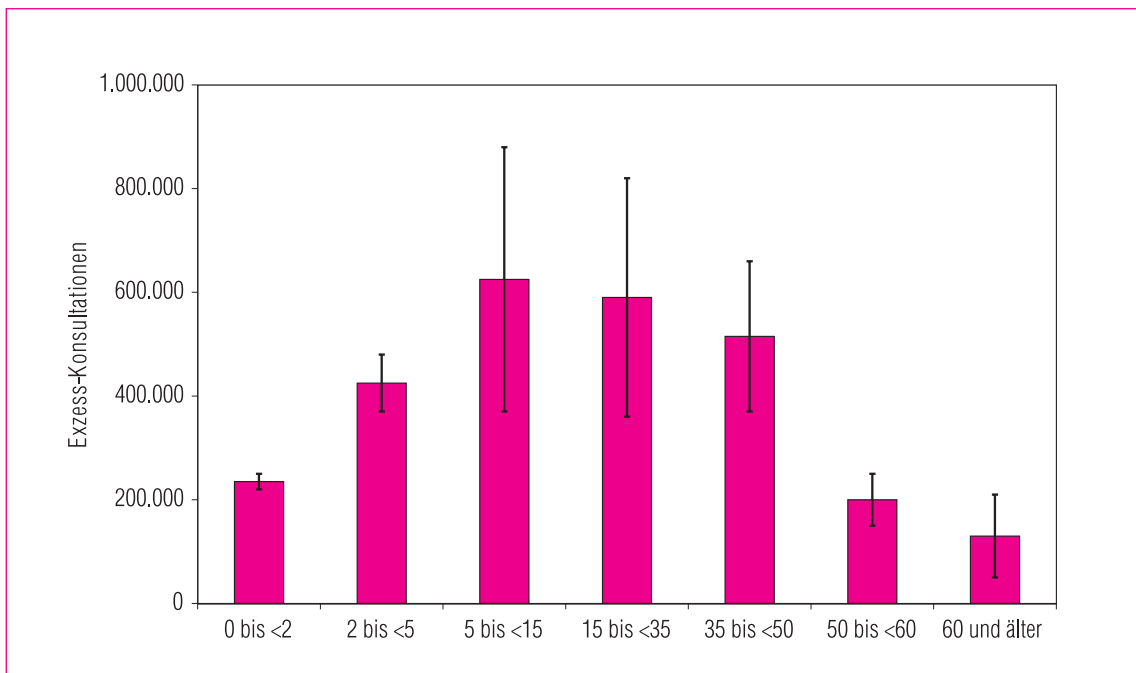


Abb. 13: Anzahl der Influenza-assoziierten Exzess-Konsultationen nach Altersgruppen, Saison 2006/07. Angegeben ist der Mittelwert aus den nach zwei Methoden berechneten Abschätzungen (s. Kap. 3), sowie der minimale und maximale Schätzwert.

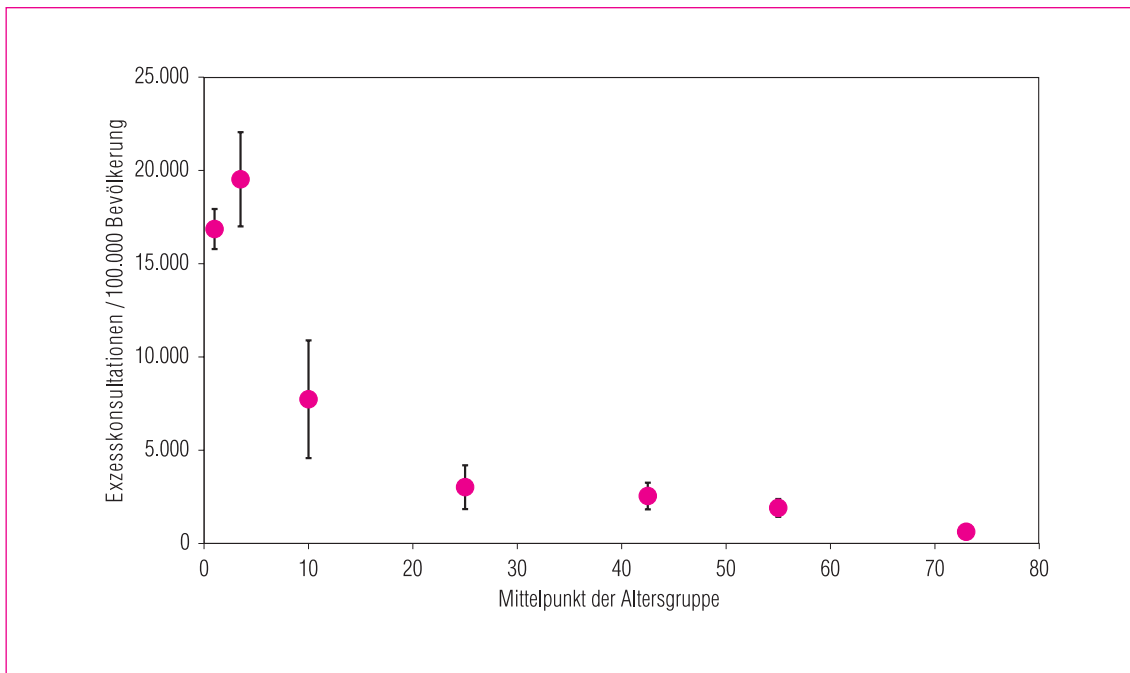


Abb. 14: Während der Grippeperiode aufgetretene altersspezifische Exzess-Konsultationen pro 100.000 Bevölkerung. Angegeben ist der Mittelwert aus den nach zwei Methoden berechneten Abschätzungen, sowie der minimale und maximale Schätzwert. Für methodische Details, s. Kap. 3. Dargestellt ist der Mittelpunkt der jeweiligen Altersgruppe.

Wenn die Influenza-assoziierten Exzess-Konsultationen auf die Bevölkerung bezogen dargestellt werden (Abbildung 14), wird klarer ersichtlich, wie hoch das „Risiko“ für Influenza-assoziierte Arztkonsultationen in den einzelnen Altersgruppen ist. Das Influenza-assoziierte Exzess-Konsultationsrisiko war für Kleinkinder (0-1 bzw. 2-4 Jahre) am höchsten. Im Vergleich zu den Schulkindern (5 bis 14 Jahre) war es etwa 2,5 bis 3mal größer, im Vergleich zu der älteren Bevölkerung (60 Jahre und älter) beinahe 30mal größer.

5.3 Influenza-assoziierte Arbeitsunfähigkeiten und Krankenhauseinweisungen

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 häus-

liche Pflege oder Bettruhe erfordern, beschränken sich die Betrachtungen der AU auf die besonders ins Arbeitsleben eingebundene Altersgruppe der 15- bis unter 60-Jährigen.

In dieser Altersgruppe wurde von der 5. bis 13. KW für die gesamte Bundesrepublik etwa 960.000 (580.000 – 1.160.000) zusätzliche AU geschätzt. Etwa 300.000 (160.000 – 380.000) Schüler im Alter von 5 bis 14 Jahren fehlten Influenzabedingt während der Influenzazeit in der Schule. Für die Altersgruppe der 0- bis 4-Jährigen wurden etwa 243.000 (210.000 – 257.000) zusätzlich häuslich Pflegebedürftige geschätzt.

Auch die im Sentinel registrierten Krankenhauseinweisungen aufgrund von ARE waren während der Influenzawelle (5. bis 13. KW) erhöht. Insgesamt konnten über alle Altersgruppen etwa 14.400 (9.600 – 17.100) zusätzliche Hospitalisierungen abgeschätzt werden. Die meisten der zusätzlichen Krankenhauseinweisungen wurden bei den Kleinkindern (0-1 und 2-4 Jahre) und in der

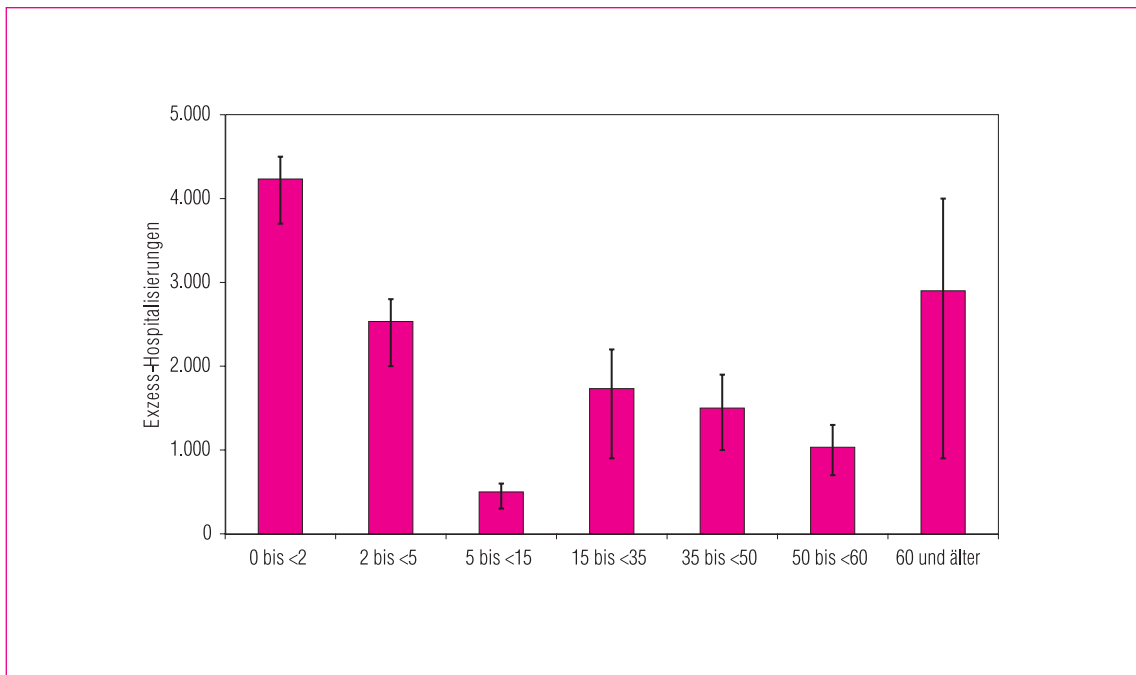


Abb. 15: Anzahl der Influenza-assoziierten Exzess-Hospitalisierungen nach Altersgruppen, Saison 2006/07. Angegeben ist der Mittelwert aus den nach drei Methoden berechneten Abschätzungen, sowie der minimale und maximale Schätzwert. Für methodische Details, s. Kap. 3.

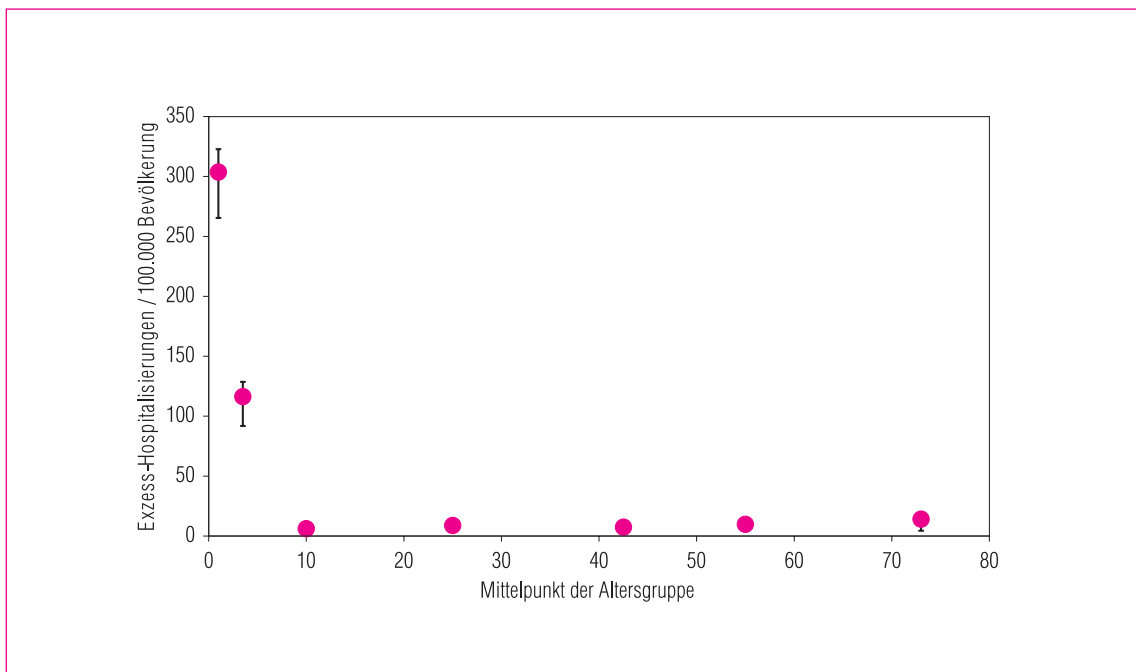


Abb. 16: Während der Grippewelle aufgetretene altersspezifische Exzess-Hospitalisierungen pro 100.000 Bevölkerung. Angegeben ist der Mittelwert aus den nach drei Methoden berechneten Abschätzungen, sowie der minimale und maximale Schätzwert. Für methodische Details, s. Kap. 3.

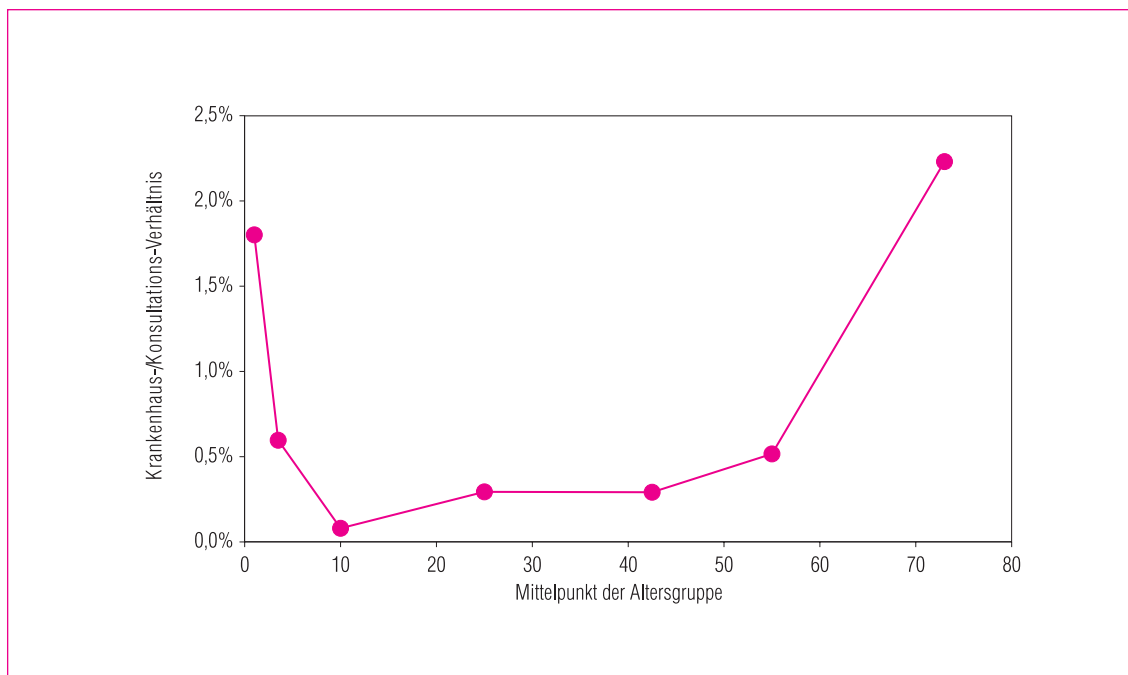


Abb. 17: Verhältnis der geschätzten über das Normale hinaus gehenden Krankenhauseinweisungen während der Grippewelle (Exzess-Hospitalisierungen) zu den Exzess-Konsultationen in 7 Altersgruppen (0-1 Jahre, 2-4 Jahre, 5-14 Jahre, 15-34 Jahre, 35-49 Jahre, 50-59 Jahre, 60 Jahre und älter).

älteren Bevölkerung verzeichnet (Abbildung 15). Dabei ist zu berücksichtigen, dass seltene Ereignisse einer höheren statistischen Streuung unterliegen. Auch ist bei den Kleinkindern nicht auszuschließen, dass ein Teil der hier der Influenza zugeordneten Krankenhauseinweisungen durch andere saisonal auftretende Erreger verursacht wurden, wie z. B. RS- oder humane Metapneumoviren.

Bei den Influenza-assoziierten Exzess-Hospitalisierungen betrug das „Risiko“ (die Krankenhauseinweisungsinzidenz) bei den 0- bis 1-Jährigen 304 pro 100.000 Bevölkerung, bei den 2- bis 4-Jährigen noch 116 pro 100.000 Bevölkerung, bei den über 60-Jährigen 14 pro 100.000 Bevölkerung und bei allen anderen Altersgruppen 10 oder darunter pro 100.000 Bevölkerung (Abbildung 16).

Weder die Exzess-Konsultationsinzidenz noch die Exzess-Hospitalisierungsinzidenz lässt ein für die ältere Bevölkerung besonders deutlich er-

höhtes Risiko erkennen. Wenn jedoch die Exzess-Hospitalisierungen zu den Exzess-Konsultationen in Bezug gesetzt werden, wird klar, dass die ältere Bevölkerung gegenüber den jüngeren Erwachsenen eine deutlich erhöhte Wahrscheinlichkeit zu schweren, i. e. krankenhauspflichtigen, Verläufen hat (Abbildung 17).

5.4 Zirkulierende Virustypen und -Subtypen

Unter allen in der Saison 2006/07 in den Wochen 40 bis 15 aus dem Sentinel im NRZ nachgewiesenen Viren betrug der Anteil der Influenza A-Viren 99 % (A/H3N2 (89 %) + A/H1N1 (10 %)) und der Anteil der Influenza B-Viren 1 %.

Abbildung 18 zeigt den Verlauf der gemäß IfSG übermittelten Influenza-Infektionen nach Typ und Subtyp. Influenza B-Infektionen sind dabei überrepräsentiert, da die meisten Schnellteste, die

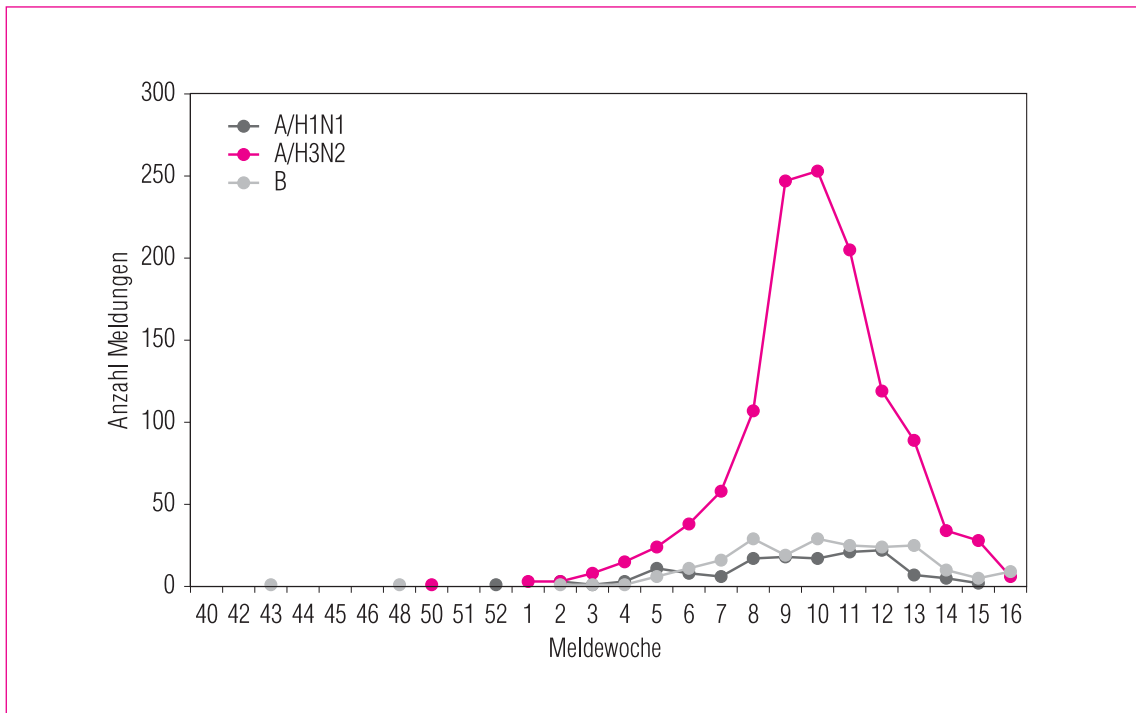


Abb. 18: Anzahl der von Meldewoche 40/2006 bis 16/2007 an das Robert Koch-Institut übermittelten Influenza-Infektionen mit Angabe des Typs bzw. Subtyps. Nicht dargestellt sind Influenza-Infektionen ohne Angabe des Subtyps.

einem großen Teil der gemeldeten Influenza-Infektionen zugrunde liegen, zwar nach A und B, jedoch nicht weiter (nach A/H1 und A/H3) differenzieren. Aus der Darstellung wird jedoch zum einen deutlich ersichtlich, dass die Grippewelle in ihrer Dynamik fast ausschließlich vom Subtyp A/H3 getragen war, und dass A/H1- und B-Viren zwar über einen sehr langen Zeitraum kontinuierlich nachweisbar waren, aber sich nicht als typische Welle manifestierten.

5.5 Influenzasaison innerhalb Europas

In den meisten Ländern Europas wurde in der Saison 2006/07 eine Influenza-Aktivität von mittlerer Intensität beobachtet. Nur Skandinavien (Dänemark, Schweden und Norwegen), die baltischen Staaten (Estland, Lettland, Litauen) und Luxemburg berichteten über eine hohe Influenza-Aktivität. Influenza A/H3N2 war der vorherrschende Virustyp.

Die Influenzasaison startete mit Beginn des neuen Jahres in Schottland, Griechenland und Spanien. Die Konsultationsraten wegen ILI oder ARE stiegen dann ab ca. Mitte Januar auch im Süden und Westen Europas an und erst im Februar in der Mitte und im Nordosten Europas. Ende Februar erreichte die Influenzawelle ihren Scheitelpunkt und ab der 13. KW war die Influenza-Aktivität in den meisten europäischen Ländern wieder auf dem Niveau der Basislinie. Die höchsten Konsultationsraten wegen ILI oder ARE wurden bei Kindern zwischen 0 und 4 Jahren sowie zwischen 5 und 14 Jahren beobachtet.

Ähnlich wie in Deutschland war Influenza A mit 98 % aller Nachweise der vorherrschende Virustyp in Europa. Die Influenza Virusnachweise mit Angabe des Subtyps, die bis KW 15 an EISS gemeldet wurden, teilten sich in 93 % A/H3-, 5 % A/H1- und 2 % B-Viren auf. Unter den A/H1N1-Viren wurde die Variante Influenza A/New Caledonia/20/99(A/H1N1)-like nachgewiesen, die unter A/H3N2 vor-

herrschende Variante war in ganz Europa Influenza A/Wisconsin/67/2005(H3N2)-like. Influenza B-Infektionen wurden nur in 2 % der Fälle festgestellt und waren etwa zu gleichen Teilen auf Influenza B/Malaysia/2506/2004-like (B/Victoria-Linie) und auf Influenza B/Jiangsu/10/2003-like (B/Yamagata-Linie) zurückzuführen.

6 VERGLEICH MIT VERGANGENEN JAHREN

6.1 Saisonverlauf

Die Saison 2006/07 kann in ihrem Verlauf mit früheren Jahren z. B. an Hand des Praxisindex verglichen werden. Der Verlauf des Praxisindex dieser Saison ist dem der Saison 2004/05 recht ähnlich (Abbildung 19). Die bis zur Fertigstellung des Saisonabschlussberichts erhobene und dargestellte Kurve des Praxisindex scheint tendenziell die Erfahrungen der Vorsaison (2005/06) zu bestätigen, als zum ersten mal im Rahmen der AGI

auch Werte über das ganze Jahr hindurch erhoben wurden. Daraus wird ersichtlich, dass die Werte des Praxisindex in den Sommermonaten deutlich niedriger liegen als im Referenzzeitraum, den influenzafreien Wochen im Winter (Abbildung 19).

6.2 Typen- und Subtypenverteilung

In der Saison 2006/07 dominierte unter allen im NRZ isolierten und feintypisierten Viren Influenza A mit 99 % deutlich (Tabelle 1) und setzte sich zusammen aus 85 % A/H3N2 plus 14 % A/H1N1. Der Anteil an Influenza B betrug 1 %. Da die Anteile der Typen und Subtypen unter den isolierten Viren (s. Kap. 7.1) aus verschiedenen Laboratorien mit unterschiedlicher zugrunde liegender Bevölkerungszusammensetzung stammt, kann sich die Typen- und Subtypenverteilung unter den isolierten Viren mit den während der Saison hauptsächlich per PCR vom NRZ nachgewiesenen Viren etwas unterscheiden.

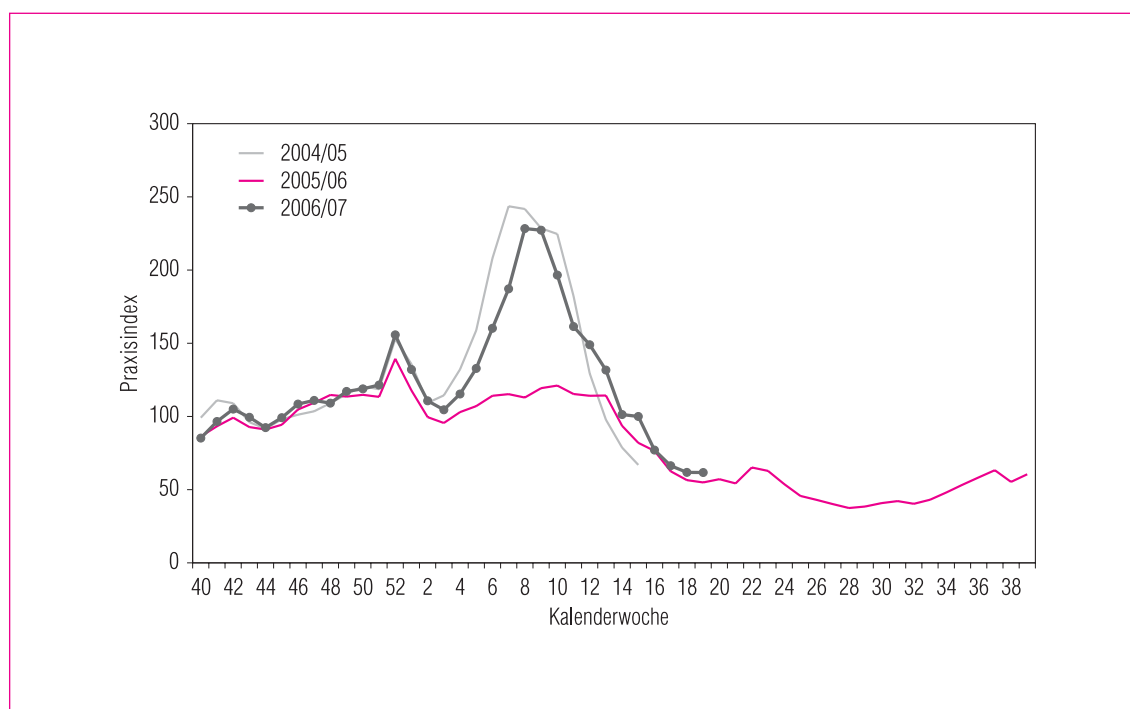


Abb. 19: Vergleich des Praxisindex in den Saisons 2004/05, 2005/06 und 2006/07.

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	92	7	0	1
1998/99	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
2004/05	54	26	0	20
2005/06	20	10	0	70
2006/07	84,9	13,6	0	1,5

Tab. 1: Verteilung der Anteile der seit der Saison 1989/90 vom NRZ isolierten und feintypisierten Influenza A- (Subtypen A/H3N2, A/H1N1, A/H1N2) und B-Viren. Der jeweils dominierende Influenzavirustyp bzw. -subtyp (> 50 % der gesamten Isolate) ist lachs, der jeweils ko-zirkulierende Typ bzw. Subtyp (bei > 30 % der Isolate) fett markiert.

6.3 „Stärke“ der Saison

6.3.1 Konsultationen und Altersverteilung

Die anhand des EISS-Index gemessene Stärke der Saison erreichte in der 8.-10. KW Werte, die eine mittlere Influenza-Aktivität anzeigten (Abbildung 20). Der EISS-Index ist ein relativer Indikator, der auf der Influenza-assoziierten Erkrankungsaktivität während der stärksten Wochen üblicher Influenzawellen basiert. Obwohl die Praxisindizes der Saisons 2004/05 und 2006/07 relativ ähnlich waren, wurde die Spitzenaktivität der Saison 2004/05 im Vergleich zur Saison 2006/07 als deutlich höher berechnet (Abbildung 20). Dieses auf den ersten Blick überraschende Ergebnis hat,

methodisch bedingt, damit zu tun, dass sich die saisonale Morbiditätskurve (z. B. der Saisons 2005/06 oder 2006/07) in den letzten Jahren nach unten verschoben hat, während als aktueller Wert für die Exzessberechnung die Differenz zu der aus mehreren Saisons berechneten Basislinie dargestellt wird und dann zu den Spitzenwerten aus den Vorsaisons in Bezug gesetzt wird. Dadurch werden die Differenzen des aktuellen Wertes zu den historischen und somit auch der Index selbst kleiner.

Eine bessere quantitative Einschätzung erlaubt die Summe der Exzess-Konsultationen, die während der Influenzawelle über das übliche Maß hinausgingen. Sie erreichte mit etwa 2.720.000 (1.890.000–3.550.000) zusätzlichen ARE-Konsul-

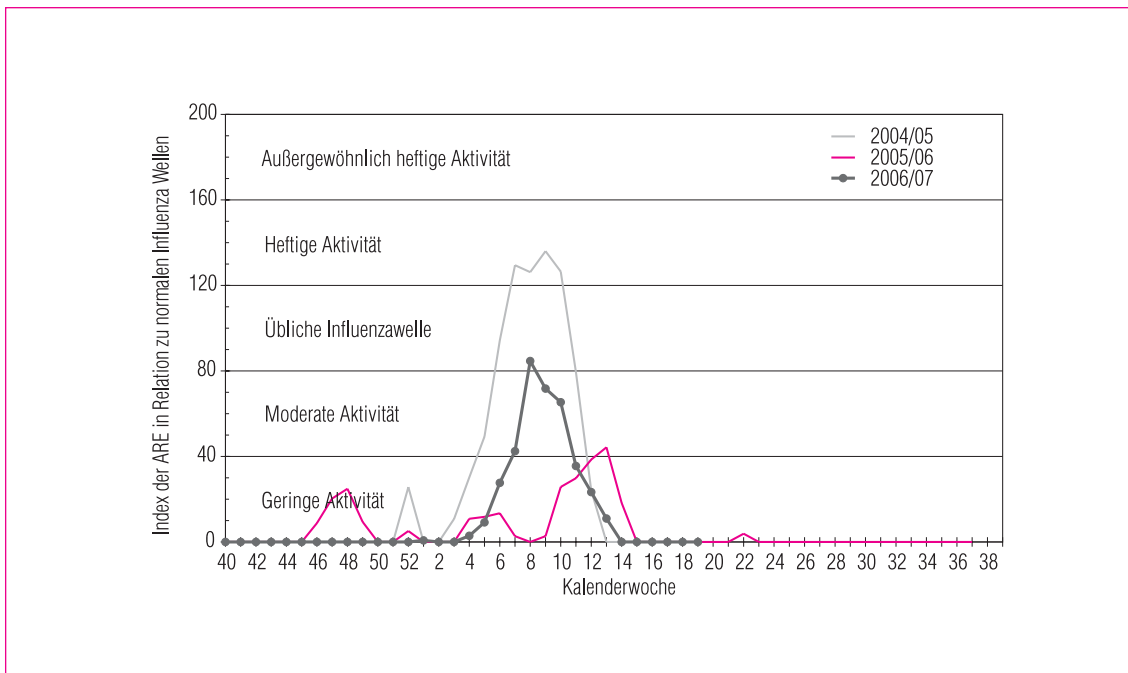


Abb. 20: Vergleich des EISS-Index in der Saison 2004/05, 2005/06 und 2006/07

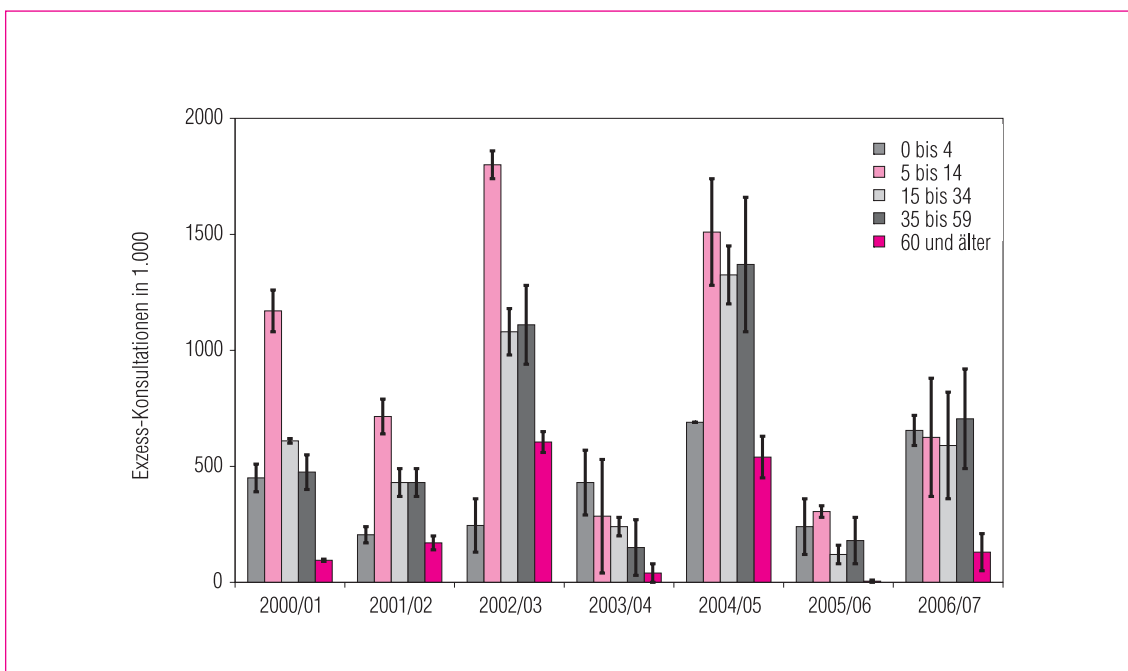


Abb. 21: Influenza-assoziierte Exzess-Konsultationen nach Altersgruppen in den Saisons 2000/01 bis 2006/07. Angegeben ist der Mittelwert aus den nach zwei Methoden berechneten Abschätzungen (s. Kap.3), sowie der minimale und maximale Schätzwert.

tationen das Niveau einer mittelstarken Influenzawelle, vergleichbar mit 2000/01, in der 2.800.000 (2.550.000 – 3.050.000) zusätzliche Konsultationen wegen ARE geschätzt wurden. 2005/06 und 2003/04 mit 630.000 (620.000 – 640.000) bzw. 1.005.000 (560.000 – 1.450.000) Exzesskonsultationen waren verhältnismäßig schwache Influenzasaisons; dagegen waren 2004/05 und 2002/03 mit 4.140.000 (3.770.000 – 4.510.000) bzw. 4.835.000 (4.560.000 – 5.110.000) Exzess-Konsultationen Jahre mit relativ starken Grippe-Wellen. Im Vergleich zu den Vorjahren zeigt sich auch, dass sich die Gesamtlast an Exzess-Konsultationen relativ gleichmäßig auf die definierten Altersgruppen verteilt hat (Abbildung 21).

6.3.2 Arbeitsunfähigkeiten

Bei den 15- bis 59-Jährigen wurde für die Saison 2006/07 etwa 960.000 (580.000 – 1.160.000) zusätzliche AU geschätzt (Abbildung 22). Der Wert liegt damit in einem mittleren Bereich, ähnlich den Werten der Saison 2000/01 mit 763.000 (680.000 – 810.000), 2001/02 mit 643.000

(530.000 – 700.000) und 2003/04 mit 483.000 (230.000 – 640.000). In den starken Influenzasaisons 2002/03 mit 1.570.000 (1.330.000 – 1.700.000) und 2004/05 mit 2.143.000 (1.730.000 – 2.360.000) wurden die höchsten Werte geschätzt. Die Saison 2005/06 hatte mit etwa 83.000 (0 – 250.000) AU in der jüngeren Vergangenheit die schwächste Auswirkung auf die arbeitende Bevölkerung. 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 2006/07 etwa 14.400 (9.600 – 17.100) zusätzliche Krankenhauseinweisungen aufgrund akuter Atemwegsinfekte abgeschätzt werden. Im Winter 2005/06 wurden nur 4.000 (2.800 – 6.500), in der Saison 2004/05 wurden 23.500

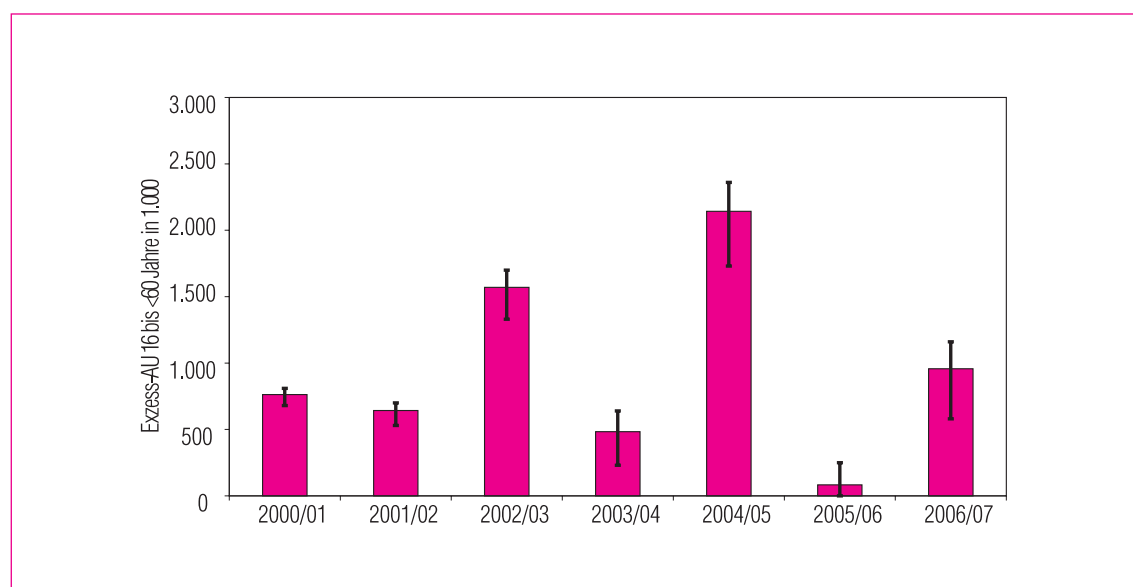


Abb. 22: Schätzungen der Influenza-assoziierten Arbeitsunfähigkeiten der arbeitenden Bevölkerung (Altersgruppe 15 bis 59 Jahre); Vergleich der Saison 2006/07 mit den Vorjahren. Angegeben ist der Mittelwert aus den nach drei Methoden berechneten Abschätzungen (s. Kap.3), sowie der minimale und maximale Schätzwert

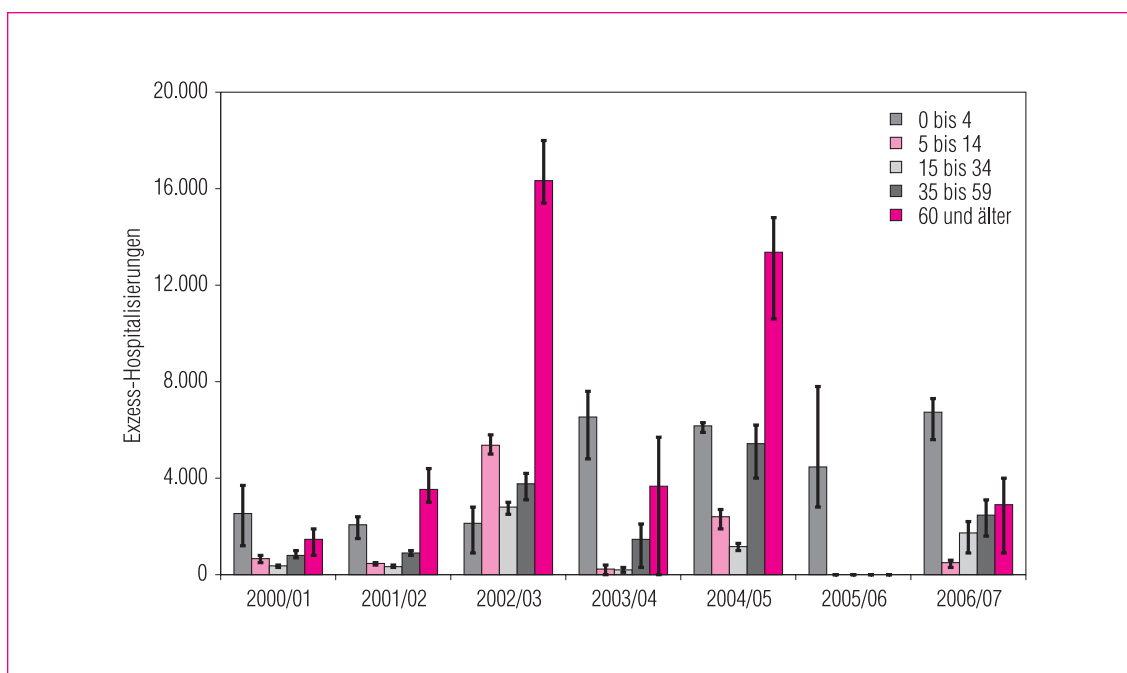


Abb. 23: Exzess-Hospitalisierungen nach Altersgruppen in den Saisons 2000/2001 bis 2006/07. Angegeben sind der Mittelwert aus den nach drei Methoden berechneten Abschätzungen (s. Kap. 3), sowie der minimale und maximale Schätzwert.

(21.200 – 24.900), in der Saison 2003/04 10.170 (3.600 – 13.500), in der Saison 2002/03 30.370 (30.000 – 30.900), in der Saison 2001/02 7.300 (7.200 – 7.400) und in der Saison 2000/01 5.800 (3.400 – 7.800) mit Influenza in Zusammenhang stehende Krankenhauseinweisungen geschätzt. 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 mittelstarke Influenza-Aktivität in der Saison 2006/07 auch anhand der registrierten Hospitalisierungen.

Die Verteilung der Last der Influenza-assoziierten Krankenhauseinweisungen auf die Altersgruppen kann von Saison zu Saison sehr unterschiedlich sein (Abbildung 23). Es fällt jedoch auf, dass meistens die jüngste und älteste Altersgruppe die größten Anteile trugen, und die ältere Bevölkerung bei den A/H3N2-dominierten Saisons (2002/03 und 2004/05) besonders stark betroffen war.

6.4 Exzesstodesfälle während der Influenzawelle

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 mit der höchsten Influenza-assoziierten Mortalität sind die über 60-Jährigen. Da in der Saison 2006/07 die Bevölkerungsgruppe der über 60-Jährigen nur mäßig von der Erkrankungswelle erfasst wurde, ist eher nicht von einer substantiellen Übersterblichkeit aufgrund von Influenza in dieser Saison auszugehen. Zum Vergleich: Influenzawellen führten in den Jahren 1990-2000 in Deutschland zu durchschnittlich etwa 10.000 zusätzlichen Todesfällen. Diese Zahl kann bei außergewöhnlich heftiger Influenza-Aktivität wie z. B. 1995/96 (etwa 32.000) deutlich überschritten werden.

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 vom NRZ Influenza zur Verfügung gestellt und tragen zu einer umfassenden Analyse der Influenzasaison 2006/07 bei.

7.1 Isolierte Viren

In Deutschland wurden während der Saison 2006/07 insgesamt 1.130 Influenzaviren in verschiedenen Laboratorien isoliert und im Nationalen Referenzzentrum antigenetisch und/oder genetisch charakterisiert. Zur Untersuchung der antigenen Eigenschaften wurde mittels HHT eine Variantenbestimmung durchgeführt, um Ähnlichkeiten mit bekannten Influenzaviren abzuklären oder eine eventuelle Veränderung der Virusvarianten zu erkennen.

Den weitaus größten Teil nahmen die Influenza A-Viren mit einem Anteil von 99 % ein, wobei der Subtyp H3N2 mit 85 % dominierte. Daneben wurden auch Influenza A/H1N1-Viren mit einem Anteil von 14 % und Influenza B-Viren mit einem Anteil von 1 % isoliert.

Die Angaben über den Anteil der einzelnen Subtypen/Typen an der Gesamtzahl aller im NRZ charakterisierten Influenzaviren stehen nicht in voller Übereinstimmung mit den Ergebnissen des AGI-Sentinel, in die ausschließlich die Genomnachweise mittels PCR eingegangen sind. Im Sentinel dominierten ebenfalls die A-Viren mit einem Anteil von 99 %. Auf den Subtyp H1N1 entfielen 10 %, während H3N2-Viren einen Anteil von 90 % einnahmen und Influenza B-Viren (1 %) ebenfalls kaum nachgewiesen wurden. Diese geringen Differenzen könnten auf regionale Unterschiede, unterschiedliche Herkunft der Proben sowie variierende Effizienz bei der Anzucht von Influenzaviren zurückzuführen sein.

In diesem Kapitel sind nicht nur Proben aus dem AGI-Sentinel, sondern alle Isolate aufgeführt, die im NRZ aus respiratorischen Proben isoliert oder an das NRZ in Berlin von nachfolgend aufgeführten Laboratorien eingesandt wurden:

- Landesamt für Verbraucherschutz, Sachsen-Anhalt, Magdeburg
- Labor Prof. Enders, Stuttgart
- Landesuntersuchungsamt Sachsen, Standort Dresden
- Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg, Stuttgart
- Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, Hannover
- Thüringer Landesamt für Lebensmittelsicherheit und Verbraucherschutz, Erfurt
- Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Oberschleißheim
- Universitätsklinikum Frankfurt/Main, Institut für Medizinische Virologie
- Universitätsklinikum Ulm, Institut für Virologie
- Universitätsklinikum Freiburg, Abteilung Virologie
- Gemeinschaftslabor Dres. Thoraus & Mydlak, Cottbus

Influenzaviren wurden ab der 52. KW im Jahr 2006 bis hin zur 20. KW im Jahr 2007 isoliert. Während der ganzen Saison 2006/07 zirkulierten Influenza A-Viren des Subtyps H3N2 und H1N1 nebeneinander, während Influenza B-Viren nur sporadisch isoliert wurden.

Mehrmals während der Saison wurde eine Auswahl repräsentativer Influenzaviren zum WHO-Referenzlabor nach London für vergleichende Untersuchungen im Rahmen der Teilnahme an der weltweiten virologischen Influenza-Surveillance eingesandt.

Die Tabellen 2, 3, 4, und 5 geben eine Übersicht über die in der Saison 2006/07 im NRZ charakterisierten Influenzaviren.

Influenza A/H3N2																					
Kalenderwoche	52	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	Summe	
Baden-Württemberg			5	7	18	11	52	57	47	25	37	20	12	6		2	1			300	
Bayern					1	8	29	23	12	14	7	4	6		1					105	
Berlin/Brandenburg		1	1	3	3	5	15	4	14	12	8	15	15	7	6	2	1			112	
Hessen					3	4	4	4	5	1	4	3	1							29	
MVP				1	1		2													4	
Niedersachsen/Bremen				1	1	7	10	6	8	3	8	8	4		1	5	1		1	64	
NRW						2	5	14	1	2	9	2	4	3		1		1		44	
Rheinland-Pfalz	1	2	3	2	5	5	3	4	3	5	6	4	2	1						46	
Saarland								1												1	
Sachsen					1	4	10	17	14	7	6	6	6	5		3				79	
Sachsen-Anhalt					1	1	1	1	1		3	4	7	11	1	1				32	
Schleswig Holstein/HH						1	3	6	1	1	2	2		1						17	
Thüringen				2	1	2	4	8	14	19	16	30	10	6	4					116	
Ausland				1	3	3	3													10	
Summe	1	3	9	17	38	53	141	145	120	89	106	98	67	40	13	14	3	1	1	959	

Tab. 2: Influenza A/H3N2: Gesamtzahl der Isolate aus Deutschland, die virologisch und/oder molekularbiologisch charakterisiert wurden, Saison 2006/07.

Influenza A/H1N1																						
Kalenderwoche	52	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	Summe
Baden-Württemberg						1	1	2	2	1	3	4	2	2								18
Bayern	1		2	1	1	1	4	5	12	1	1	2	1									32
Berlin/Brandenburg	1			1			1		1		1		1	3	1						1	11
Hessen												1										1
MVP																						0
Niedersachsen/Bremen			2				1	2	1		3	1										10
NRW				1		1																2
Rheinland-Pfalz		1	1		2			1	1	1	2	1	1				1					12
Saarland						1	1															2
Sachsen							2	2	1		2	1	1	1	1							11
Sachsen-Anhalt										1			2	5		1						9
Schleswig Holstein/HH																						0
Thüringen					1	2		2	9	4	9	6	9	1	3							46
Summe	2	1	5	3	4	6	10	14	27	8	21	16	17	12	5	1	1				1	154

Tab. 3: Influenza A/H1N1: Gesamtzahl der Isolate aus Deutschland, die virologisch und/oder molekularbiologisch charakterisiert wurden, Saison 2006/07.

Influenza B																						
Kalenderwoche	49	50	51	52	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	Summe
Baden-Württemberg							1				1	2		1				1				6
Bayern										1	1											2
Berlin/Brandenburg										1				1								2
Hessen																						0
MVP																						0
Niedersachsen/Bremen					1					1			1									3
NRW																		1				1
Rheinland-Pfalz		1								1												2
Saarland																						0
Sachsen																	1					1
Sachsen-Anhalt																						0
Schleswig Holstein/HH																						0
Thüringen																						0
Summe		1			1		1			5	3		2	1			2	1				17

Tab. 4: Influenza B: Gesamtzahl der Isolate aus Deutschland, die virologisch und/oder molekularbiologisch charakterisiert wurden, Saison 2006/07.

Kalenderwoche	50	52	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	Summe
A/H3N2		1	3	9	17	38	53	141	145	120	89	106	98	67	40	13	14	3	1	1			959
A/H1N1		2	1	5	3	4	6	10	14	27	8	21	16	17	12	5	1	1				1	154
B	1		1		1			5	3		2	1			2	1							17
Summe	1	3	5	14	21	42	59	156	162	147	99	128	114	84	54	19	15	4	1	1		1	1130

Tab. 5: Gesamtüberblick über die Influenzavirus-Isolate 2006/07.

7.2 Antigene Analyse isolierter Viren

7.2.1 Influenza A/H3N2

Mit 959 Isolaten waren Influenza A/H3N2-Viren absolut dominierend (84,9 %; 959/1130). Die Mehrzahl der identifizierten Viren reagierte sehr gut mit dem Antiserum gegen den Stamm A/Wisconsin/67/2005, den H3N2-Impfstamm der Saison 2006/07. Die antigene Ähnlichkeit mit dem vorhergehenden H3N2-Impfstamm A/California/07/04 war hingegen geringer, was sich in der Regel in einer zwei- bis vierfachen Titerdifferenz zeigte. Die in Tabelle 6 dargestellten Titer zeigen anhand ausgewählter Beispiele, dass die Ergebnisse im HHT schon beträchtlich variierten, wenn auch die

Mehrzahl der H3N2-Viren hohe Titer aufwies. Die Genomanalyse ergab jedoch, dass die vergleichsweise geringe Anzahl der Viren, die durch einen recht niedrigen Titer charakterisiert war, keine neue Variante verkörperten (siehe dazu auch 8.3.1).

Die Analyse der zwischen November 2006 und Januar 2007 auf der Nordhalbkugel isolierten H3N2-Viren zeigte, dass eine Reihe dieser Stämme etwas besser mit dem Immunsrum gegen den Stamm A/Nepal/921/06 reagierte. Da das Antigenprofil von A/Wisconsin/67/2005 und dem A/Nepal/921/06 jedoch sehr ähnlich ist, wurde der A/Wisconsin/67/05 auch als H3N2-Impfstamm für die kommende Saison 2007/08 empfohlen.

Virusisolate	Isolierungsdatum	Frettchen-Seren
		A/Wisconsin/67/05
A/California/07/04		640
A/Wisconsin/67/05		1280
A/Baden-Württemberg/253/07	20.02.2007	5120
A/Brandenburg/22/07	22.03.2007	2560
A/Sachsen/71/07	15.02.2007	1280
A/Berlin/85/07	01.04.2007	1280
A/Sachsen-Anhalt/39/07	03.04.2007	640
A/Thüringen/149/07	27.03.2007	320
A/Bayern/59/07	05.02.2007	160
A/Berlin/93/07	05.04.2007	160
A/Baden-Württemberg/173/07	12.02.2007	80
A/Bremen/4/07	29.01.2007	80

Tab. 6: Antigene Analyse von Influenza A/H3N2-Viren im HHT. Die Ergebnisse sind als reziproke Titer dargestellt. Höhere Titer beweisen eine größere Ähnlichkeit mit dem Stamm A/Wisconsin/67/05.

7.2.2 Influenza A/H1N1

Influenza A/H1N1-Viren spielten während 2004/05 erstmals seit mehreren Jahren wieder eine signifikante Rolle (26 % aller isolierten Influenzaviren). H1N1-Viren zirkulierten auch während der Saison 2005/06. Der Anteil der H1N1-Isolate an der Gesamtzahl der isolierten Influenzaviren betrug 10 % (52/531). Während der Saison 2006/07 war die H1N1-Aktivität im Vergleich zum Vorjahr etwas intensiver. Insgesamt wurden 154 H1N1-Viren isoliert, was einem Gesamtanteil von 13,6 % entsprach.

Die Mehrzahl der im NRZ analysierten H1N1-Viren reagierte mit dem Immunsorum gegen den aktuellen Impfstamm A/New Caledonia/20/99 mit einem signifikant reduzierten Titer. Nur eine kleinere Gruppe zeichnete sich durch höhere Titer und somit noch eine recht gute antigene Ähnlichkeit zum Impfstamm A/New Caledonia/20/99 aus (Tabelle 7). Untersuchungen in den WHO-Laboren hatten gezeigt, dass viele H1N1-Viren, die letzten Sommer auf der Südhalbkugel zirkulierten,

und auch die ersten Viren von 2006/07 wesentlich besser mit dem neuen Referenzstamm A/Fukushima/141/06 reagierten. Daher haben wir diesen Stamm auch für unsere Analysen eingesetzt.

Es zeigte sich, dass die H1N1-Stämme, die eine signifikant geringere antigene Ähnlichkeit zum aktuellen Impfstamm A/New Caledonia/20/99 aufwiesen, sehr gut mit dem Immunsorum gegen den Stamm A/Fukushima/141/06 reagierten (Tabelle 7). Der Stamm A/Fukushima/141/06 hat ein Antigenprofil, das vergleichbar ist mit dem des Stamms A/Solomon Islands/3/2006, der als neuer H1N1-Impfstamm für die Saison 2007/08 empfohlen wurde.

7.2.3 Influenza B

Influenza B-Viren nahmen während der Saison 2005/06 einen ungewöhnlich hohen Anteil von 70 % ein, wurden jedoch während der Saison 2006/07 nur ganz sporadisch nachgewiesen. Unter den 17 isolierten Influenza B-Viren waren die

Virusisolate	Isolierungsdatum	Frettchen-Seren	
		A/New Caledonia	A/Fukushima
A/New Caledonia/20/99		640	320
A/Fukushima/141/06		640	640
A/Sachsen/51/07	06.03.2007	640	320
A/Bayern/75/07	19.02.2007	320	160
A/Thüringen/31/07	19.02.2007	320	80
A/Sachsen/55/07	12.03.2007	320	40
A/Sachsen/80/07	31.03.2007	160	160
A/Sachsen-Anhalt/37/07	29.03.2007	80	160
A/Thüringen/156/07	30.03.2007	40	320
A/Niedersachsen/14/07	21.02.2007	40	160
A/Thüringen/65/07	23.02.2007	20	640

Tab. 7: Antigene Analyse von Influenza A/H1N1-Viren im HHT. Die Ergebnisse sind als reziproke Titer dargestellt. Höhere Titer beweisen eine größere Ähnlichkeit mit dem jeweils untersuchten Stamm.

Virusisolate	Isolierungsdatum	Frettchen-Seren	
		B/Malaysia/2506/04	B/Jiangsu/10/03
B/Malaysia/2506/04		320	<10
B/Jiangsu/10/03		<10	320
B/Berlin/1/07	09.03.2007	<10	320
B/Sachsen/1/07	30.03.2007	<10	320
B/NRW/1/07	03.04.2007	<10	320
B/Rheinland-Pfalz/1/07	10.04.2007	<10	160
B/Bayern/2/07	13.02.2007	<10	80
B/Baden-Württemberg/2/07	13.02.2007	320	<10
B/Baden-Württemberg/5/07	26.02.2007	80	<10
B/Baden-Württemberg/4/07	08.02.2007	80	<10
B/Bayern/1/07	07.02.2007	80	<10
B/Baden-Württemberg/1/07	16.01.2007	80	<10
B/Niedersachsen/2/2007	05.02.2007	80	<10
B/Baden-Württemberg/3/07	13.02.2007	40	<10

Tab. 8: Antigene Analyse von Influenza B-Viren im HHT. Die Ergebnisse sind als reziproke Titer dargestellt. Die ersten fünf Isolate aus 2006/07, die nicht mit dem Antiserum gegen den Referenzstamm B/Malaysia/2506/04 reagieren, sind Vertreter der Yamagata-Linie während die anderen Isolate, die nicht mit dem Antiserum gegen den Impfstamm B/Jiangsu/10/03 reagieren, die Victoria-Linie repräsentieren.

B/Victoria/2/87-Linie mit 47 % und die B/Yamagata/16/88-Linie mit 53 % vertreten. Wenn die Anzahl der Influenza B-Viren auch gering ist, so ist der fast gleich hohe Anteil der beiden ko-zirkulierenden Linien jedoch sehr interessant.

Die Influenza B-Viren, die die Yamagata-Linie repräsentierten, reagierten nicht mit dem Immuns serum gegen aktuelle Vertreter der Victoria-Linie und umgekehrt (Tabelle 8). Unsere Victoria-like Viren reagierten gut mit dem Immuns erum gegen den Stamm B/Malaysia/2506/04, dem aktuellen Influenza B-Impfstamm. Als aktueller Referenzstamm der Yamagata-Linie wurde der Stamm B/Jiangsu/10/03 eingesetzt. Unsere Yamagata-like Viren reagierten auch mit diesem Stamm noch gut (Tabelle 8). Die Situation in Europa war mit der in Deutschland insofern vergleichbar, dass Influenza B keine Rolle spielte. Sowohl im Februar, als die Impfstoffempfehlung der WHO für die Nordhalbkugel ausgesprochen wurde, als auch zum Zeitpunkt der Empfehlung für Europa im März, dominierten jedoch europaweit Influenza B-Viren der Victoria-Linie. Daher wurde auch empfohlen, für die kommende Saison den Stamm B/Malaysia/2506/04 als Influenza B-Komponente unverändert zu belassen.

7.3 Untersuchungen zur Molekularbiologie

Die in Deutschland während der Saison 2006/07 zirkulierenden Influenzaviren wurden im NRZ umfassend charakterisiert. Dazu wurden sowohl klassisch virologische als auch moderne molekularbiologische Verfahren eingesetzt. Schwerpunkt der molekularen Untersuchung war die Analyse des Hämagglutinin(HA)gens von A/H1N1- und A/H3N2-Viren, da dieses Oberflächenantigen das Hauptziel der Immunantwort darstellt. Vorge stellt werden auch die Ergebnisse zur Analyse des Neuraminidase(NA)gens von A/H3N2-Viren. Genomanalysen wurden für eine repräsentative Anzahl von Virusisolaten durchgeführt. Die Nuklein- bzw. Aminosäuresequenzen der zirkulierenden Vi-

ren 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.

7.3.1 Molekulare Analyse des Hämagglutinins von Influenza A/H3N2-Viren

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 molekulare Analyse des HA-Gens der während 2005/06 zirkulierenden H3N2-Viren zeigte, dass das HA-Gen der meisten Viren genetisch enger verwandt war mit dem des aktuellen H3N2-Impfstammes A/Wisconsin/67/05. Etwa 25 % der H3N2-Viren, die während 2005/06 in Deutschland zirkulierten, wiesen eine engere genetische Verwandtschaft zum vorherigen Impfstamm A/California/07/04 als zum Wisconsin/67/05 auf. Die Analyse der während 2006/07 identifizierten H3N2-Viren ergab, dass diese Viren dem Wisconsin/67/05 zwar noch ähnlich, jedoch aber schon durch eine signifikante genetische Drift gekennzeichnet sind. Dies zeigte sich durch eine Co-Zirkulation von drei verschiedenen Varianten oder Gruppen. In der gerade abgelaufenen Saison war für eine Reihe von Isolaten typisch, dass Sie durch einen niedrigen HA-Titer gekennzeichnet waren. Daher wurden in den letzten Monaten wesentlich mehr H3N2-Stämme sequenziert als üblich. Getrennte Analysen mit verschiedenen zeitlich aufeinanderfolgenden Isolaten ergaben, dass eine kontinuierliche Co-Zirkulation der drei verschiedenen Varianten während der Saison nachweisbar war (Abbildung 24). Gruppe A wird durch den neuen H3N2-Referenzstamm A/Nepal/921/06 reprä-

sentiert. In diese Gruppe entfallen insgesamt 46 % aller analysierten H3N2-Viren. Die zweite große Gruppe (Gruppe B) vereinigt 39 % der H3N2-Viren, während Gruppe C von den restlichen 15 % gebildet wird. Gruppe A-Viren mit dem Referenzstamm Nepal/921/06 sind durch die Aminosäuresubstitutionen N6I, R142G, L157S und R173E charakterisiert. Ein internationaler Repräsentant für Gruppe B ist noch nicht bekannt, als nationale Referenz wurde A/Bayern/25/07 benannt. H3N2-Viren der Gruppe B unterscheiden sich von allen anderen H3N2-Viren durch die Substitutionen R50E und K140I. Die Stämme der Gruppe C sind nur durch stille Mutationen gekennzeichnet. Interessant war zu untersuchen, ob der Referenzstamm Nepal/921/06 und die zu dieser Gruppe zählenden H3N2-Viren mit den vier Aminosäureveränderungen auch eine neue Variante mit einer Antigendrift verkörpern. Um die Ergebnisse zu verdeutlichen, wurden die HHT-Titer in der phylogenetische Analyse neben dem Isolatname angegeben (Abbildung 24). Ein Vergleich von antigenen und genetischer Analyse zeigte, dass Viren mit hohem, niedrigem oder mittlerem Titer bei allen Gruppen vertreten waren. Daraus geht hervor, dass zwar H3N2-Viren zirkulierten, die durch einen niedrigen HHT-Titer gekennzeichnet waren, diese aber keine neue Variante darstellen.

Zusammenfassend ist hervorzuheben, dass während der Saison 2006/07 in Deutschland zwei genetisch divergente Gruppen von H3N2-Viren zirkulierten, die aber mit dem Immunserum gegen den Impfstamm A/Wisconsin/67/05 vergleichbar reagierten. Seitens der WHO-Labore wurde im Februar auch keine auffällige Variante mit verändertem Antigenprofil identifiziert. Daher bleibt der A/Wisconsin/67/05 auch H3N2-Komponente im Impfstoff für 2007/08.

7.3.2 Molekulare Analyse des Neuraminidasegens von Influenza A/H3N2-Viren

Um die Evolution des NA-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 (Abbildung 25). Während der Saison 2005/06 zirkulierten überwiegend H3N2-Viren, deren NA-Gene zwei verschiedene Gruppen repräsentierten. Die größte Gruppe wies die engste genetische Verwandtschaft mit dem des aktuellen H3N2-Impfstammes A/Wisconsin/67/05 auf. Für H3N2-Viren aus 2006/07 waren ebenfalls divergente NA-Gene charakteristisch. Die Viren, die die Gruppe A bilden, sind durch die Aminosäuresubstitutionen N43S, S315R und L370S im Vergleich zum früheren Impfstamm A/California/7/04 charakterisiert. Diese Austausche sind typisch für Viren, die eine A/Nepal/921/06-like NA besitzen. In die zweite große Gruppe (Gruppe B) fallen die NA-Gene aller anderen H3N2-Viren, die analysiert wurden. Die Viren aus dieser Gruppe waren durch die Substitutionen H150R, V194I, Y310H, L370S und S372L im Vergleich zur NA vom California/7/04 gekennzeichnet. Gruppe B-Viren wiesen eine engere genetische Verwandtschaft zum NA Gen des Stammes A/Wisconsin/67/05 als Gruppe A-Viren auf.

7.3.3 Molekulare Analyse des Hämagglutinins von Influenza A/H1N1-Viren

Die Analyse des HA-Gens von H1N1-Viren von 2005/06 zeigte, dass vier divergente Gruppen zirkulierten, die durch eine signifikante genetische Drift im Vergleich zum H1N1-Impfstamm A/New Caledonia/20/99 charakterisiert waren. Dabei zeichnete sich Gruppe A durch die höchste Anzahl von Mutationen (T82K, Y94H, R145K, T266N) und somit die größte Divergenz aus. Diese Gruppe A-Viren waren die Vorläufer für die meisten der H1N1-Viren, die während 2006/07 identifiziert wurden. Die aktuellen H1N1-Viren können drei di-

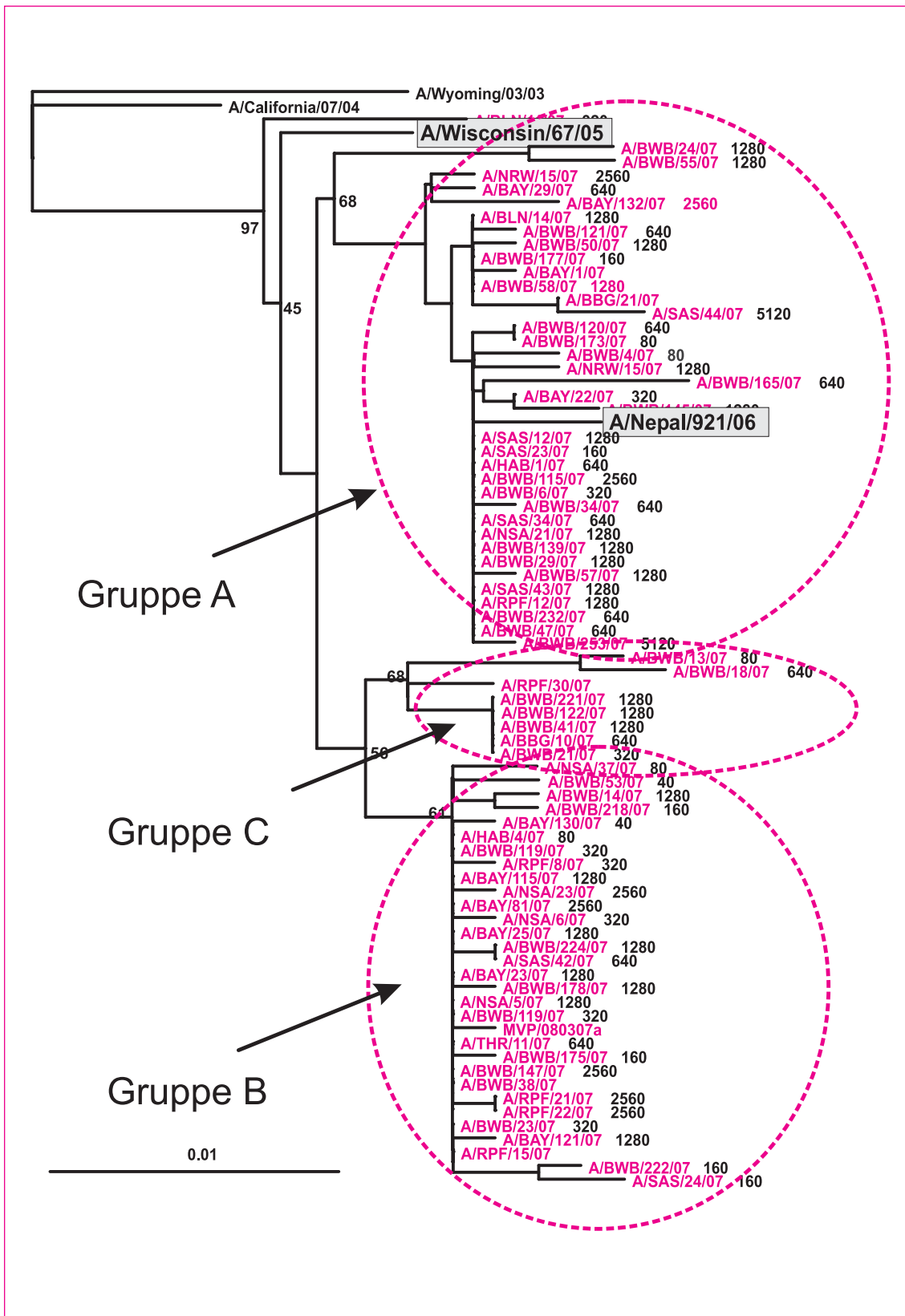


Abb. 24: Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von Influenza A/H3N2-Viren der Saison 2006/07

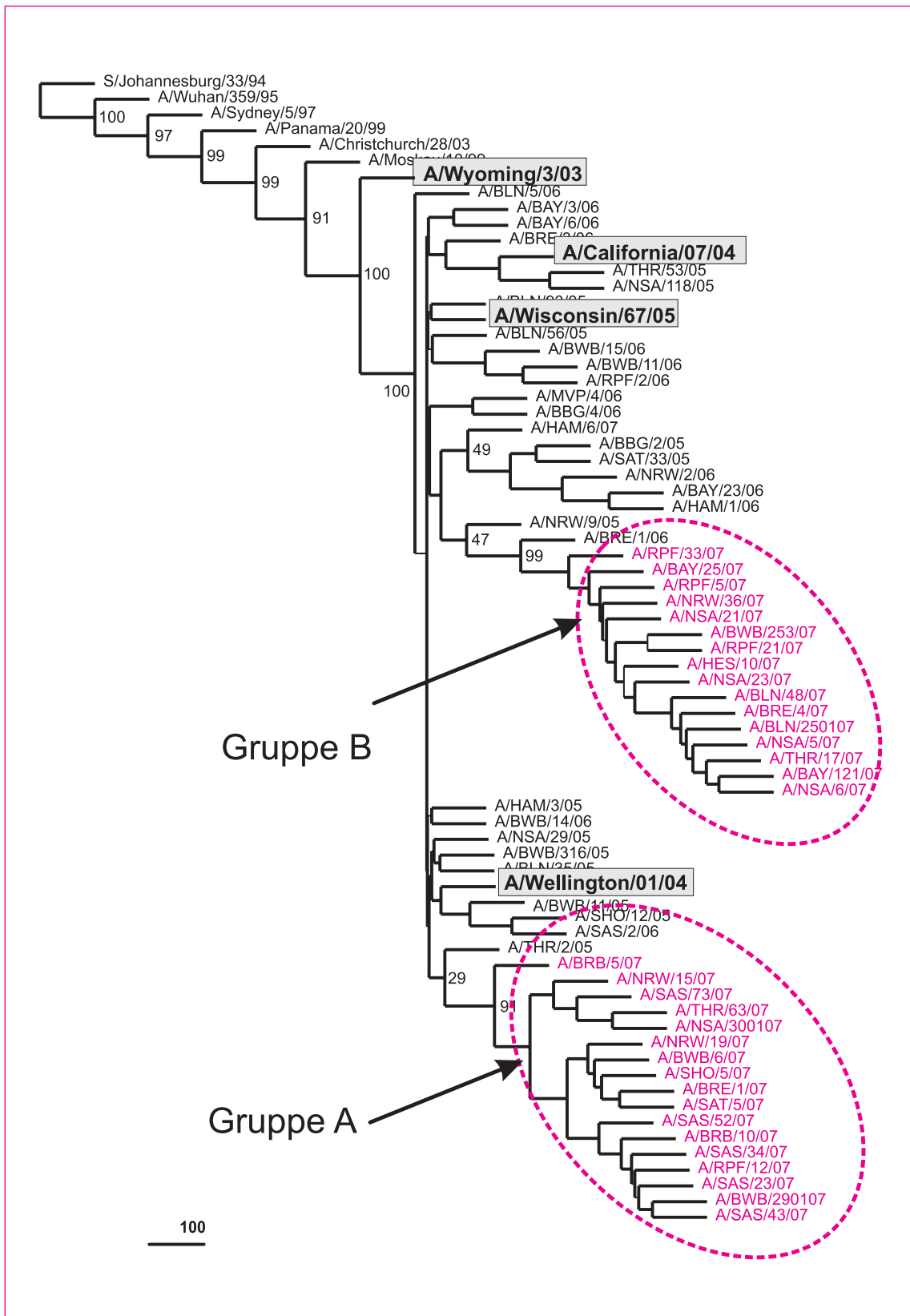


Abb. 25: Phylogenetische Analyse des Neuraminidasegens von Influenza A/H3N2-Viren der Saison 2006/07

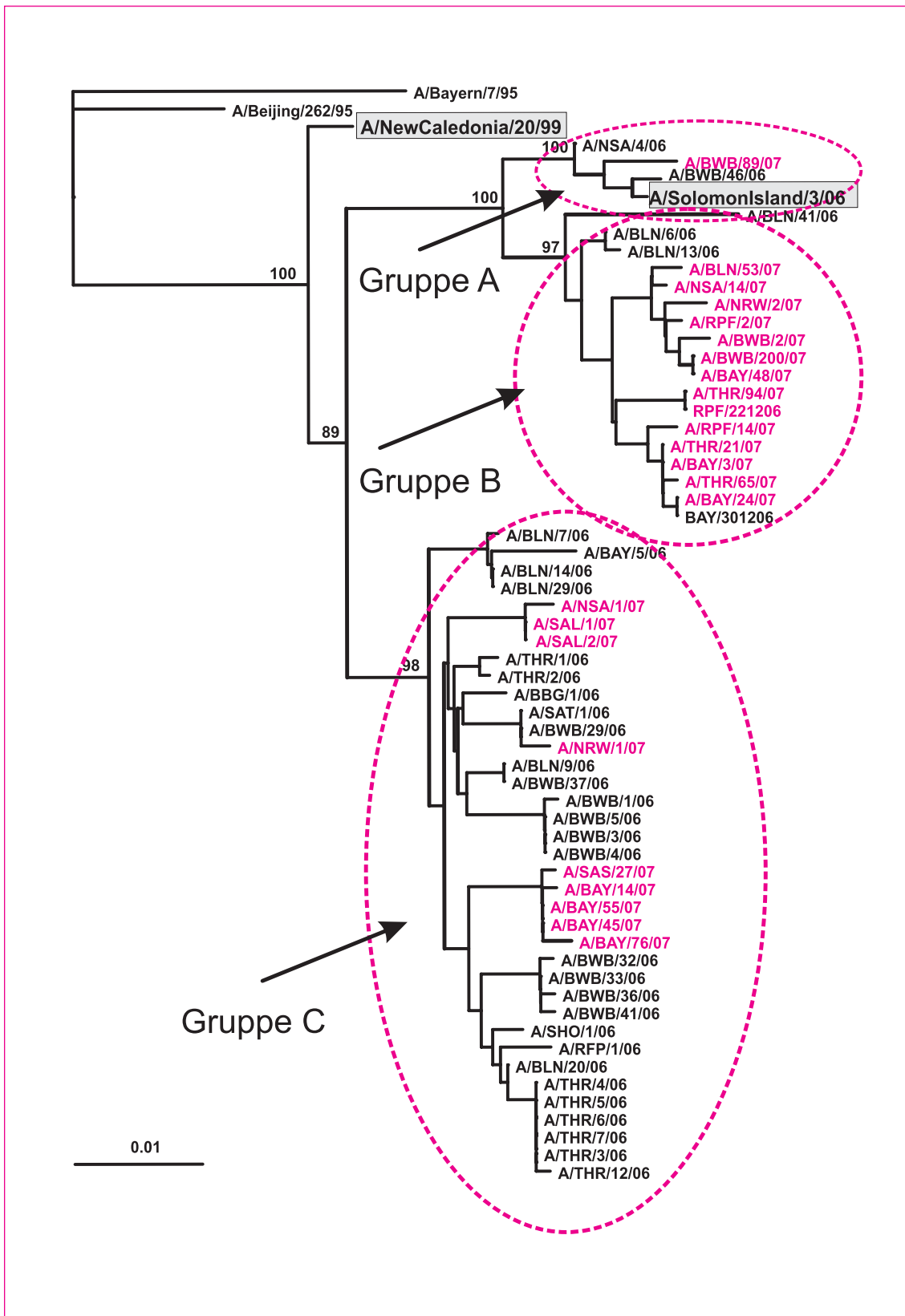


Abb. 26: Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von Influenza A/H1N1-Viren der Saison 2006/07.

vergenten Gruppen zugeordnet werden (Abbildung 26). In die kleinere Gruppe der A-Viren entfallen H1N1-Viren, die sehr eng mit dem neuen H1N1-Impfstamm A/Solomon Islands/3/06 verwandt sind. Gruppe B-Viren sind durch die Aminosäuresubstitutionen R188K und E273K charakterisiert und weisen somit die engste Verwandtschaft mit dem Referenzstamm A/Paris/160/06 auf. Auf diese Gruppe entfallen 61 % aller analysierten H1N1-Viren. Die restlichen H1N1-Stämme (35 %) sind noch recht eng mit vielen H1N1-Viren aus der vorangegangenen Saison verwandt (Gruppe C). Ein Vergleich der genetischen und antigenen Analysen zeigte, dass alle H1N1-Viren mit einem sehr niedrigen Titer gegenüber dem A/New Caledonia/20/99 zur neuen Variante der Solomon/Islands/3/06-like Viren gehören (Gruppe A und B). Im Gegensatz dazu wurde auch eine Reihe von H1N1-Viren mit hohem Titer gegen den A/New Caledonia/20/99 isoliert. Diese Viren repräsentieren die Gruppe C-Viren und somit Viren, die sowohl genetisch als auch in ihrem Antigenprofil noch eine größere Ähnlichkeit zum A/New Caledonia/20/99 aufweisen.

8 INFLUENZA-IMPfung

8.1 Vergleich mit zirkulierenden Viren

Siehe zu diesem Thema auch Kapitel 5.4. und die Darstellung weiterführender virologischer Ergebnisse im Kapitel 7.

Im vergangenen Winter waren im Impfstoff folgende Varianten enthalten:

- ein A/New Caledonia/20/99 (H1N1) -like Stamm
- ein A/Wisconsin/67/2005 (H3N2)-like Stamm
- ein B/Malaysia/2506/2004 -like Stamm

8.2 Impfstoffempfehlung für die Saison 2007/08

Für den Impfstoff der kommenden Saison hat die WHO die folgenden Stämme empfohlen:

- A/H1N1:** A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1) -like Virus;
- A/H3N2:** A/Wisconsin/67/2005 (H3N2) -like Virus;
- B:** B/Malaysia/2506/2004-like Virus.

Geeignete Kandidatimpfstoffe für A/H3N2 und für B sind:

- für A/H3N2: A/Wisconsin/67/2005 (H3N2) und A/Hiroshima/52/2005
- für B: B/Malaysia/2506/2004 und B/Ohio/1/2005.

9 AVIÄRE INFLUENZA IN DER SAISON 2006/07

Influenza A/H5 und A/H7 sind Subtypen des Influenza A-Virus, der bei Vögeln (insbesondere Wild- und Wasservögeln) gefunden wird. Virusstämme dieser Subtypen können bei Nutzgeflügel (Hühner, Puten) zwei Erkrankungsformen auslösen:

- „Low pathogenic avian influenza“ (LPAI): Diese Infektion löst bei Nutzgeflügel nur einen relativ milden Krankheitsverlauf aus, mit einer leichten respiratorischen Symptomatik oder einem Rückgang der Eierproduktion.
- „Highly pathogenic avian influenza“ (HPAI): Bei dieser Form sterben nahezu 100% des erkrankten Geflügels innerhalb sehr kurzer Zeit nach der Ansteckung. Infektionen bei Geflügel mit HPAI/H5 oder HPAI/H7 werden als Geflügelpest bezeichnet.

Seit wenigen Jahren ist bekannt, dass in seltenen Fällen eine direkte Übertragung vom Geflügel auf den Menschen möglich ist. Fälle von aviärer Influenza beim Menschen sind damit also klassische Zoonosen. 1997 wurden in Hongkong erstmalig

Land	2003		2004		2005		2006		2007		Total	
	Fälle	Tote	Fälle	Tote	Fälle	Tote	Fälle	Tote	Fälle	Tote	Fälle	Tote
Aserbaidshon	0	0	0	0	0	0	8	5	0	0	8	5
Kambodscha	0	0	0	0	4	4	2	2	1	1	7	7
China	1	1	0	0	8	5	13	8	3	2	25	16
Djibouti	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
Ägypten	0	0	0	0	0	0	18	10	19	5	37	15
Indonesien	0	0	0	0	20	13	55	45	27	23	102	81
Irak	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	3	2
Laos	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2
Nigeria	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
Thailand	0	0	17	12	5	2	3	3	0	0	25	17
Türkei	0	0	0	0	0	0	12	4	0	0	12	4
Vietnam	3	3	29	20	61	19	0	0	2	0	95	42
Total	4	4	46	32	98	43	115	79	55	34	318	192

Tab. 9: Kumulierte Anzahl der bestätigten Fälle von A/H5N1-Infektionen beim Menschen seit Dezember 2003 (Quelle WHO; 11.07.2007)

18 menschliche Erkrankungen durch den Subtyp A/H5N1 nachgewiesen, die vom Geflügel auf den Menschen übertragen wurden. Sechs Patienten verstarben.

Bei einem Ausbruch von Geflügelpest, verursacht durch den Subtyp A/H7N7, kam es 2003 in den Niederlanden zu 89 humanen Erkrankungen, die sich in erster Linie in Konjunktivitis äußerten, aber auch grippeartige Manifestationen traten auf. Ein Tierarzt verstarb.

In Asien kam es im Februar 2003 wieder zu menschlichen Fällen mit A/H5N1, dieses Mal in einer Familie aus Hongkong, die in die südchinesische Provinz Guangdong gereist war. Der Junge überlebte die Infektion, sein Vater verstarb an den Folgen einer Pneumonie.

Seit November 2003 bis zum Stichtag dieses Berichts (15.07.2007) sind weltweit kontinuierlich sowohl Ausbrüche aviärer Influenza bei Wildvögeln bzw. Nutzgeflügel als auch Fälle von aviärer Influenza

mit A/H5N1- bzw. A/H7N7-Viren beim Menschen aufgetreten. Im Jahr 2005 wurden die meisten Fälle von A/H5N1-Infektionen beim Menschen in Vietnam identifiziert, nach intensiven Bemühungen zur Bekämpfung der Erkrankung beim Geflügel wurden dort 2006 keine menschlichen Fälle mehr gemeldet. Im Jahr 2006 verlagerte sich der Fokus der aviären Influenza beim Menschen auf Indonesien. Durch die geografischen Gegebenheiten (13.000 Inseln) ist die Kontrolle der Ausbrüche beim Geflügel dort besonders schwierig. Die Zahl der von Dezember 2003 bis Mitte Juli 2007 labor diagnostisch bestätigten A/H5N1-Infektionen beim Menschen belief sich insgesamt auf 318 Fälle, von denen 192 (60 %) starben (Tabelle 9). Neben der Infektion von Menschen durch engen Kontakt zu krankem oder totem Geflügel könnte in wenigen Kleinherden (Clustern) eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung eine Rolle gespielt haben. Eine Übertragung über zwei Infektionsgenerationen wird in lediglich einem Cluster als wahrscheinlichster Übertragungsmodus angenommen.

In Deutschland wurden im Jahr 2006, nach einer Kälteperiode im Januar und Februar, HPAI/H5N1-Infektionen bei 343 Wildvögeln, drei Hauskatzen und einem Steinmarder festgestellt. Im April 2006 war ein Nutztierbestand in Sachsen betroffen. Nach einem relativ milden Frühjahr wurden 2007 im Juni erneut Fälle von HPAI/H5N1 bei Wildvögeln aus mehreren Bundesländern (Bayern, Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen) gemeldet, nachdem kurz zuvor zwei Geflügelbestände in der Tschechischen Republik von HPAI/H5N1 betroffen waren. In Thüringen war mit einem (Kleinst-) Geflügelbestand von 10 Tieren auch ein Nutztierbestand betroffen.

Schutzmaßnahmen bei einer potentiellen bzw. absehbaren beruflichen Exposition mit Influenza A/H5 können den Empfehlungen des Ausschusses für biologische Arbeitssicherheit (ABAS; Beschluss 608; www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Biologische-Arbeitsstoffe/TRBA/pdf/Beschluss-608.pdf) bzw. des RKI entnommen werden, die auf der Internetseite des RKI (www.rki.de > Infektionskrankheiten A-Z > Influenza > Präventiv- und Bekämpfungsmaßnahmen), zu finden sind. Ebenfalls auf der Internetseite des RKI (www.rki.de > Infektionskrankheiten A-Z > Influenza > Falldefinition, Management und Meldung von humanen Fällen) ist die seit Mai 2007 geltende Verordnung über die Meldepflicht von aviärer Influenza beim Menschen herunterladbar. Dort sind auch das Meldeformular für Ärzte, eine Empfehlung zur Umsetzung der Meldeverordnung und weitere Informationen zu finden. Neu an der Meldeverordnung ist, dass schon der Verdachtsfall, eine Erkrankung und der Tod eines Menschen an aviärer Influenza an das Gesundheitsamt meldepflichtig sind, wenn eine Grippe-typische Symptomatik und ein epidemiologischer Zusammenhang (z.B. Kontakt mit HPAI/H5N1-positiven Vögeln) vorliegen.

10 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

Masihi KN, Schweiger B, Finsterbusch, T, Suplie A, Hengel H. Low dose oral chemoprophylaxis and amantadine for influenza A Virus infections in mice. J Chemother 2007, 19(3):295-303

Meijer A, Brown C, Hungnes O, Schweiger B, Vallette M, van der Werf S, Zambon M; Virology Task Groups of the European Influenza Surveillance Scheme. Programme of the Community Network of Reference Laboratories for Human Influenza to improve Influenza Surveillance in Europe. Vaccine 2006, 24(44-46):6717-23

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

Robert Koch-Institut. Influenzapandemieplanung. Nationaler Influenzapandemieplan. Aktualisierte Fassung vom Mai 2007 abrufbar unter: http://www.rki.de/cIn_048/nn_200120/DE/Content/InfAZ/I/Influenza/Influenzapandemieplan.html

Robert Koch-Institut. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut: Stand Juli 2006. Epid Bull 2006; 30:235-254

Robert Koch-Institut. Neuerungen in den aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI vom Juli 2006. Epid Bull 2006; 32:271-276

- 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
- Schweiger B. Überwachung von Influenzaviren. *Laborpraxis.* 2005, 11 :30-33.
- Schweiger B. Molecular characterization of human influenza viruses--a look back on the last 10 years. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 2006, 119(3-4):167-78. German
- Schweiger B. Influenza rapid tests – advantages and limitations. *J Lab Medicine.* 2006, 30: 219-25
- Schweiger B, Bruns L, Meixenberger K. Reassortment between human A(H3N2) viruses is an important evolutionary mechanism. *Vaccine* 2006, 24(44-46):6683-90
- 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
- Uphoff H, Stalleicken I, Bartelds A, Phiesel B, Kistemann B T. Are influenza surveillance data useful for mapping presentations? *Virus Research* 2004; 103:35-46
- Uphoff H, Hauri AM, Schweiger B, Heckler R, Haas W, Grüber A, Buchholz U. Zur Schätzung der Schutzwirkung der Influenzaimpfung aus Surveillance-Daten. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2006; 49(3):287-95
- Weitzel T, Schnabel E, Dieckmann S, Börner U, Schweiger B. Evaluation of a new point-of-care test for influenza A and B in travellers with flu-like symptoms. *Clin Microbiol Infect* 2007,13(7), 665-69
- WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines. Aktuelle Empfehlung abrufbar unter: <http://www.who.int/csr/disease/influenza/vaccinerecommendations/en/index.html>
- Zucs P, Buchholz U, Haas W, Uphoff H. Influenza associated excess mortality in Germany, 1985-2001. *Emerging Themes in Epidemiology* 2005;21;2(1):6

11 INTERNET-ADRESSEN ZU INFLUENZA

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

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

http://www.ecdc.eu.int/Health_topics/influenza (Europa (ECDC))

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

<http://www.who.int/topics/influenza/en/>
(Informationen der WHO zu Influenza und aviärer Influenza)

<http://www.health.gov.au/internet/wcms/publishing.nsf/content/influenza-1>
(Australien)

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

<http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/index.html> (Canada)

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

12 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.
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EISS	European Influenza Surveillance Scheme
HA	Hämagglutinin
HHT	Hämagglutinationshemmtest
hMPV	humanes Metapneumovirus
IfSG	Infektionsschutzgesetz
ILI	Influenza-like illness
KW	Kalenderwoche
NRZ	Nationales Referenzzentrum
PCR	Polymerasekettenreaktion (polymerase chain reaction)
RKI	Robert Koch-Institut
RSV	Respiratory syncytial virus
STIKO	Ständige Impfkommission am RKI
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

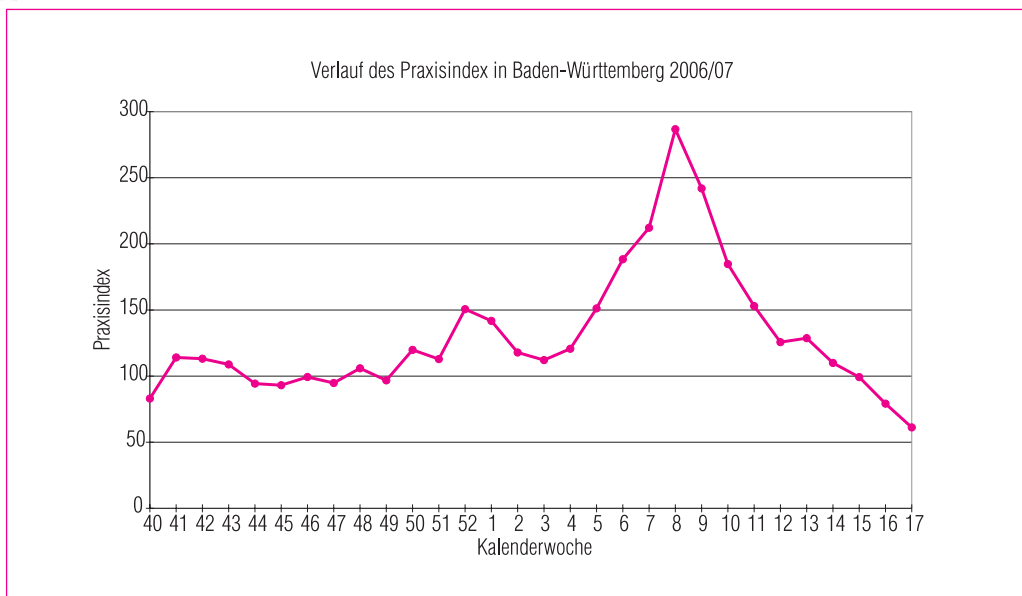
13 DANKSAGUNG

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. 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.

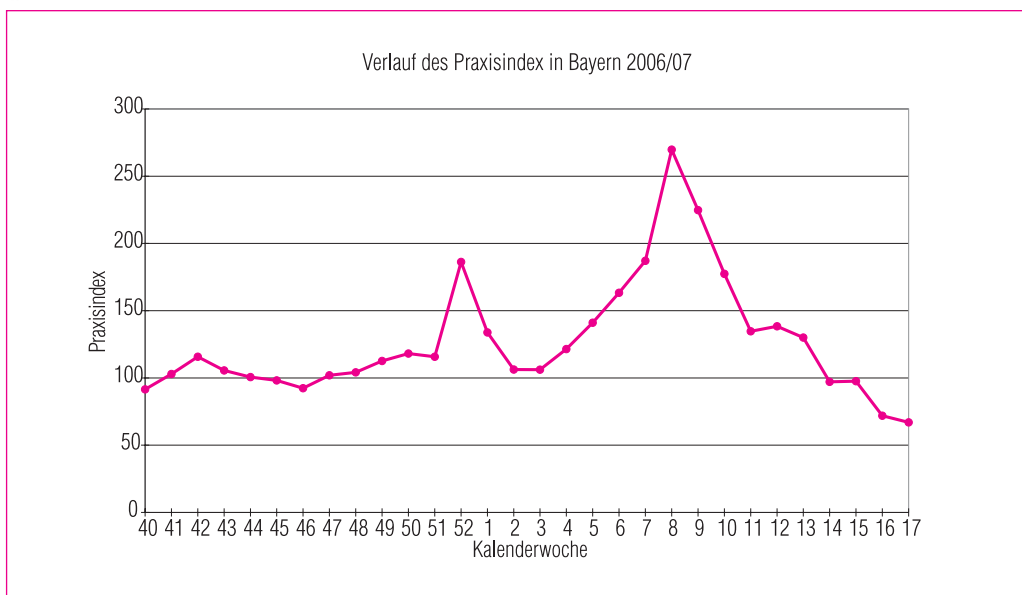
14 ERGEBNISSE DER BUNDESLÄNDER



BADEN-WÜRTTEMBERG

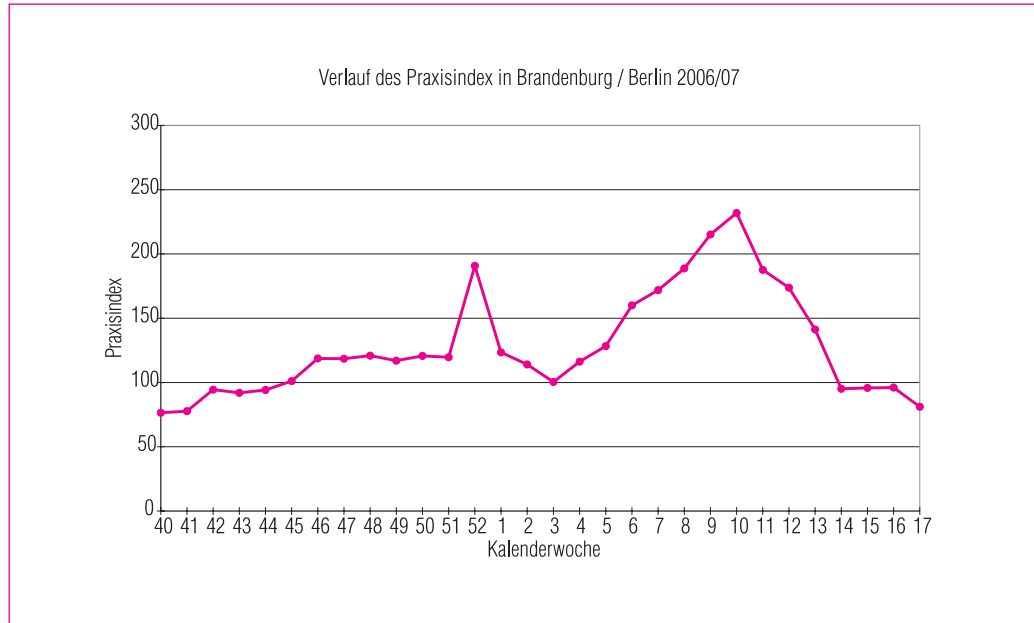


BAYERN

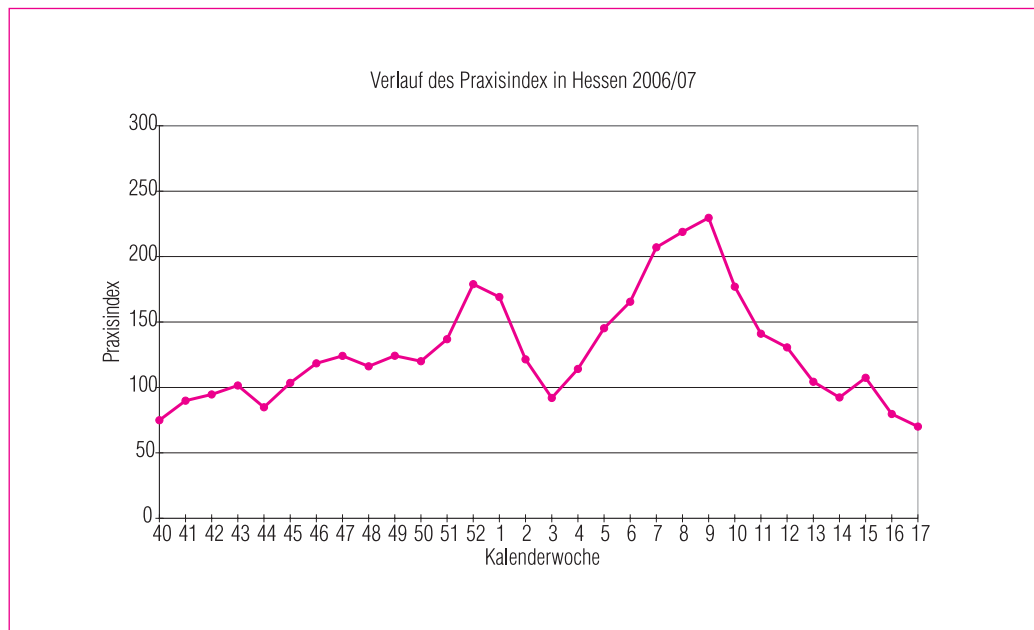




BRANDENBURG / BERLIN

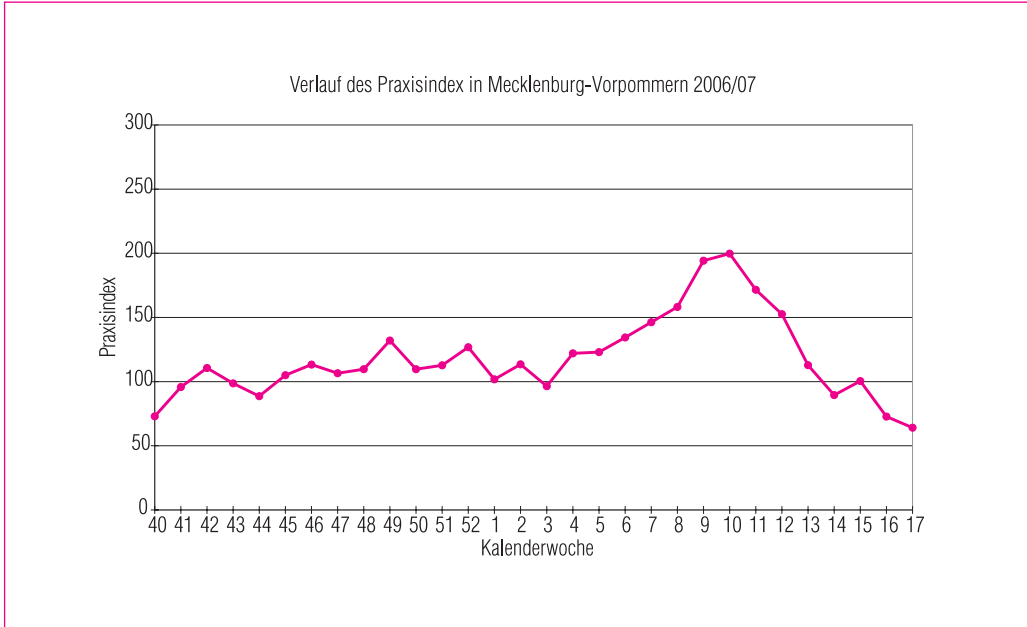


HESSEN

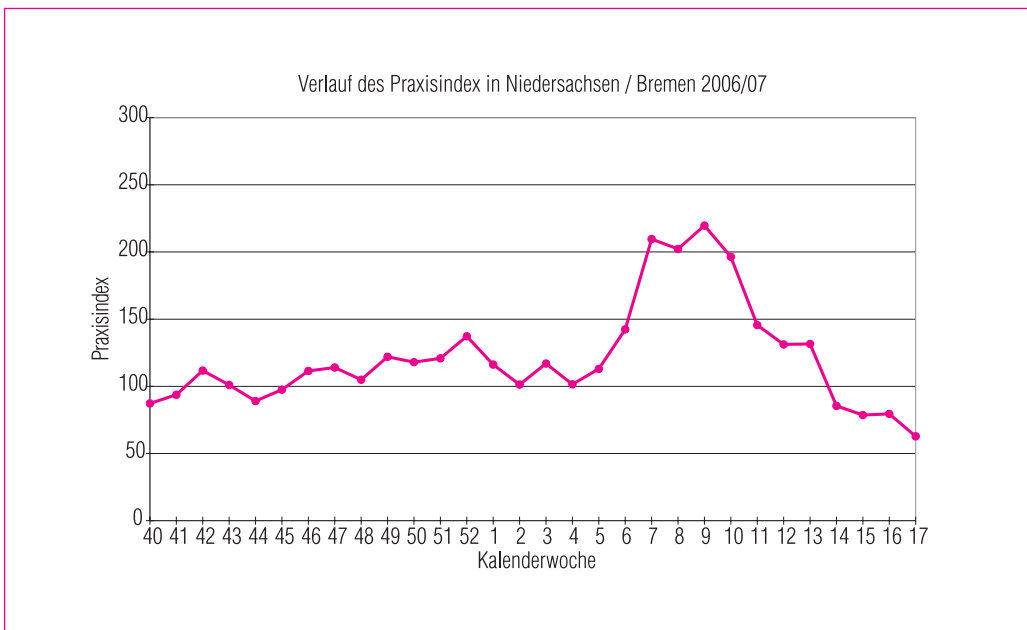




MECKLENBURG-VORPOMMERN

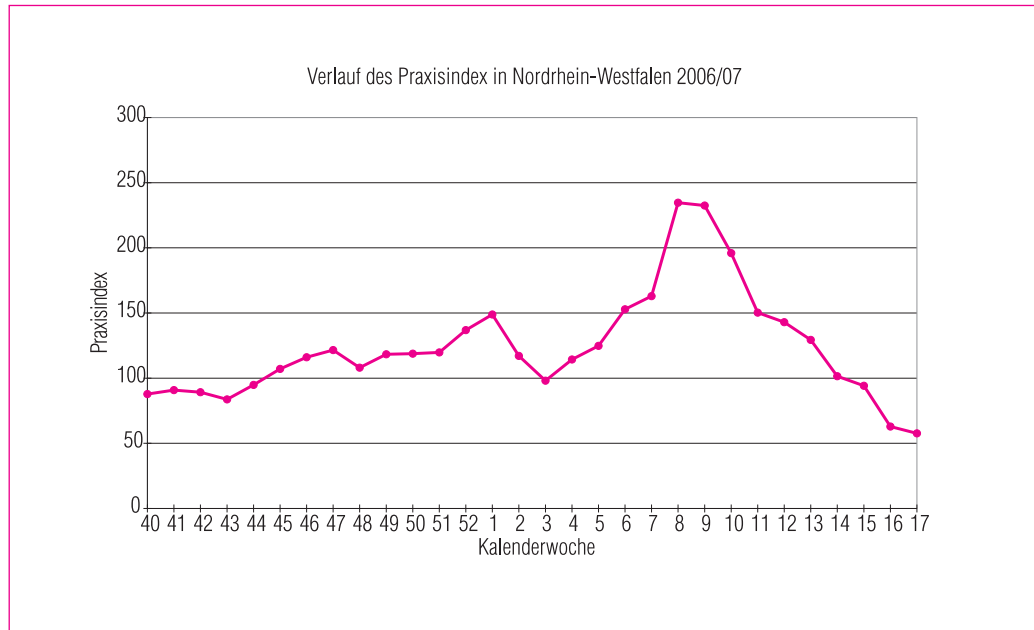


NIEDERSACHSEN / BREMEN

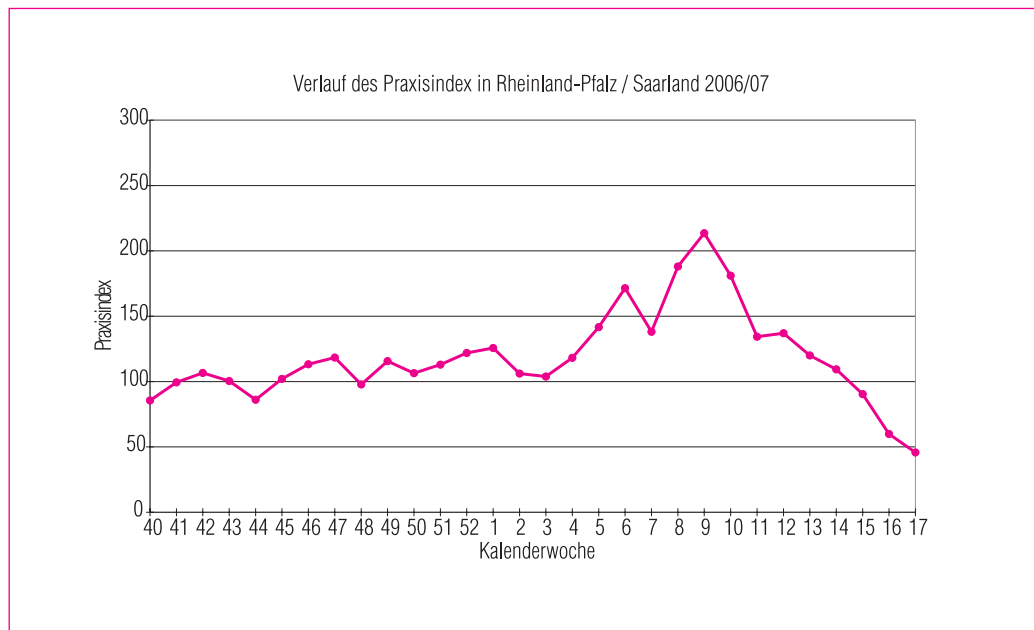




NORDRHEIN-WESTFALEN

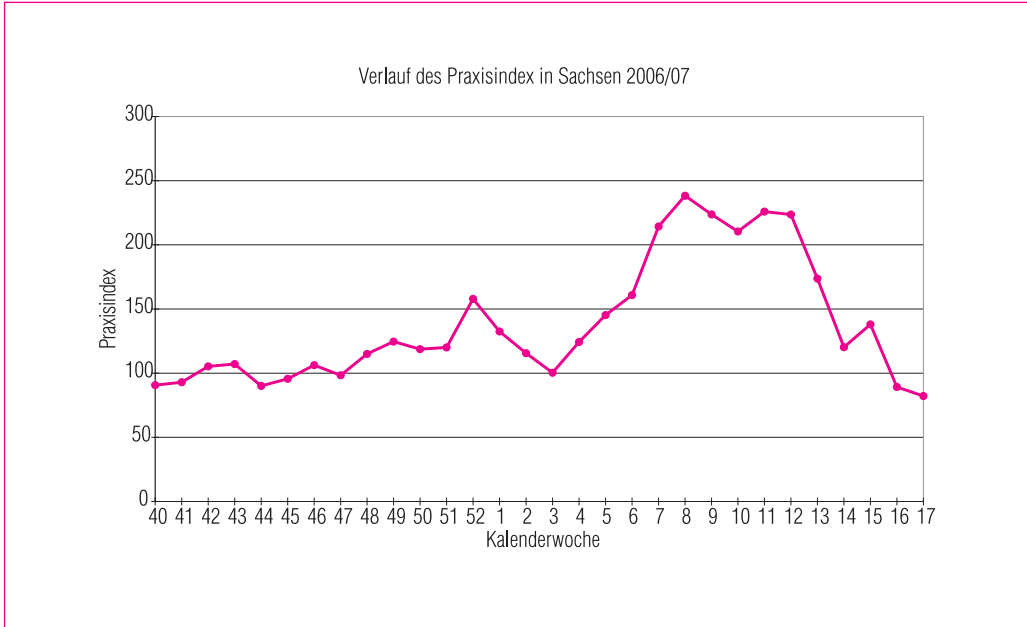


RHEINLAND-PFALZ / SAARLAND

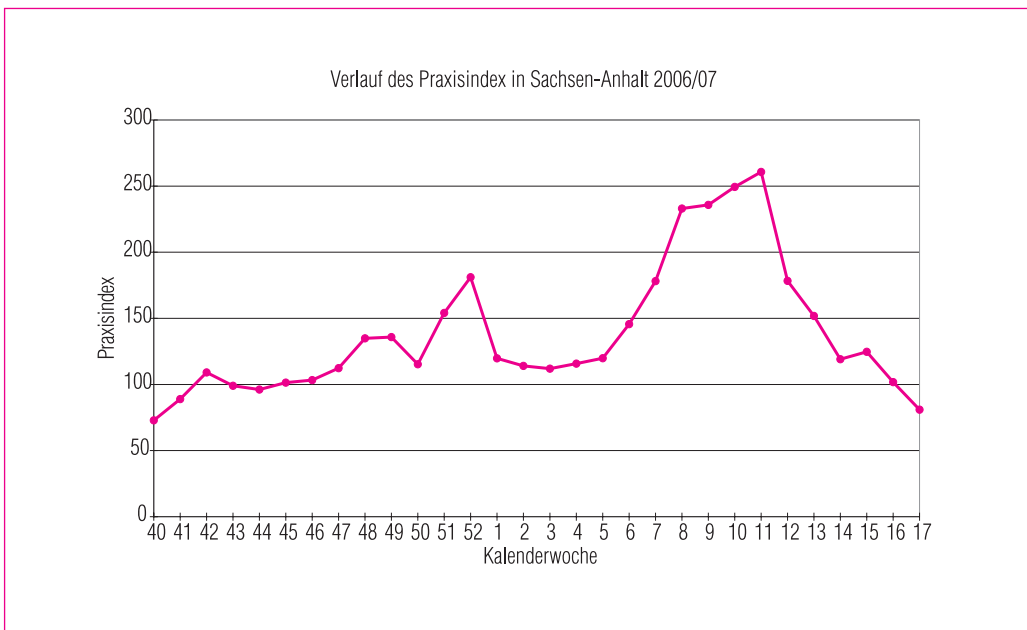




SACHSEN

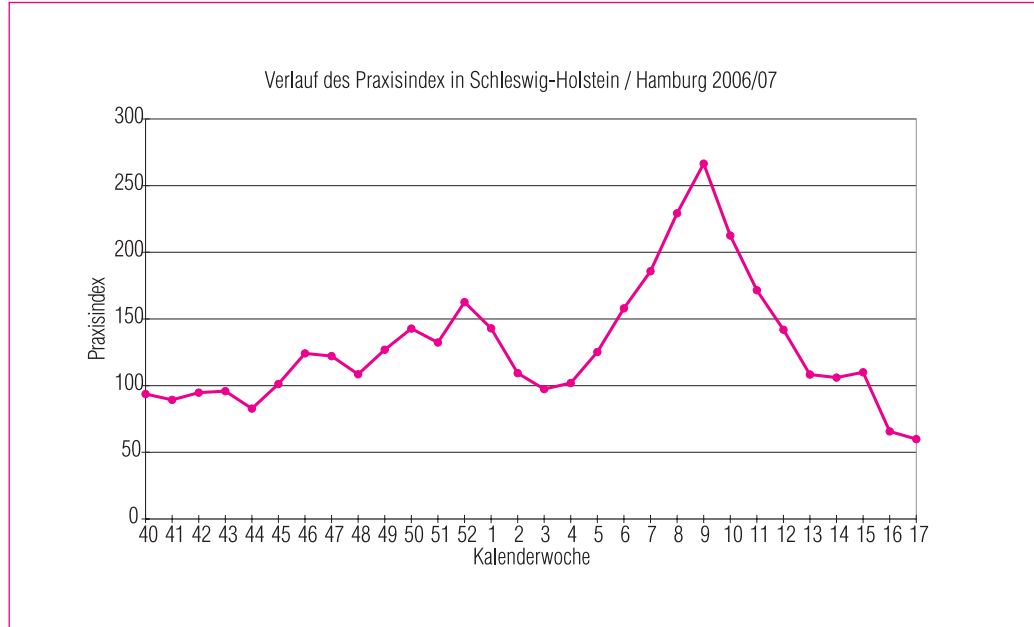


SACHSEN-ANHALT

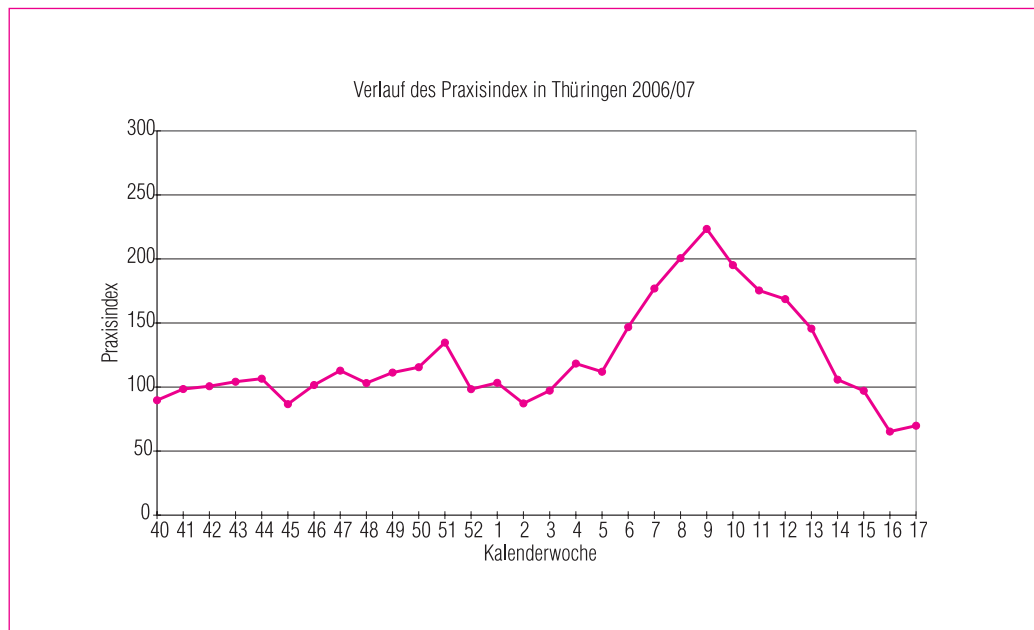




SCHLESWIG-HOLSTEIN / HAMBURG



THÜRINGEN



.

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

Adelt, Thomas • Ahlers-Zimmermann, R. • Ahrens, Veronika • Aichholzer, Bettina • Akinlaja, Ayotunde • Al Rayes, Mawia • Altenmüller, Siegfried • Anders, Sabine • Anke, Petra • Annweiler, Uta • Arkenau, Martin • Arleth, Hartmut • Arnold, Raimund • Arvanitakis, Ioannis • Aschoff-Franke, Dirk • Augustin, A. • Awater, Gerd • Bach, Karla • Bachmann, Herwart • Bachmann-Klotz, Heike • Ballarin, Wolfgang • Bär, Hans • Bär, Reinhard • Baramsky, Udo • Bargfrede, Renate • Barlet, Jörg • Barmwater, Uwe • Bartel, Horst • Barthel, Susanne • Bastian, Ronald • Bauer, Christian • Bauer, Dieter • Baur, Josef • Baur, Wolfgang • Becker, Christian • Becker, Johannes • Becker, Martin • Beck-Niel, Regina • Beierlein, Peter • Bellstedt, Antje • Bellut, Claudia • Bellut, Klaus • Berg, Barbara • Berghof, Ulrich • Bergmann, Per • Bernau, Gunther • Berner-Rohn Grit • Bernert, Jürgen • Bernert, Klaus-Dieter • Bernert, Monika • Berr, Walter • Berrang, A. • Bertling, Thomas • Berz, Florian • Betzing, Hans-Peter • Beyer, Birgit • Bieringer, Dietrich • Birkner, Brigitte • Blecher-Steines, Frank • Bleckmann, Gerhard • Bleicher, Bärbel • Blümel-Eiber, Waltraud • Boeckel, Ina • Böhlen, Ludger • Böhrer, Thomas • Bohn, Barbara • Boitz, Helga • Boller, Gisela • Bolte • Bömer, Dirk • Bönig, Georg • Born, Frank • Böttger, Uta • Böttger, Werner • Bourdy, Hans J. • Braml, Wolfgang • Brand, Marcus • Brandner, Josef • Braun, Harry • Braun, Klaus-P. • Braun, Michael • Braun-Larsson, Gisela • Brehme, Gabriele • Breidenbach, Bernd • Breit, Stefan E. • Breuer, Friedhelm • Brinkmann, Michael • Brosi, Wolfgang • Brückner, Christoph • Brunert, Manfred • Brunner, Wolf • Büche-Jordan, Theresia • Budzanowski, Lucjan • Bürfent, Inge • Burgkhardt, Michael • Burkhardt, Birgit • Büttgen, Barbara • Buyny, Olaf • Carewicz, Otmar • Cario, Wolf-Rainer • Cheaib, Anette • Christmann, Johannes-Peter • Clodius, Thomas • Cochius, Heidrun • Collmann, Michaela • Csikai, Diana • Dahl, Gisela • Damaschke-Steenbergen, Heike • Dauenhauer, Ute • de Boor, Julia • Debus-Kauschat, Irmtraud • Degener, Gerda • Deidesheimer, Bernd • Deidesheimer, Doris • Deigendesch, Werner • Del Piero, Luc • Demuth, Reinhard • Deterding, Manfred • Dickmanns-Bedic, Andrea • Dinkel, Martin • Dinkelacker, Rudolf • Distel, Dietrich • Dittmar, Sabine • Dixius, H.-J. • Döbig, Christian • Domke, Hans-Jürgen • Donecker • Dorsch, Wilfried • Doubravsky, Jan • Dräger, Jörg • Drees, Martin • Dreßler, Bettina • Drews, Holmer • Dreyer, Klaus • Droste, Mochael • Dubowy, Joachim • Duisberg, Wilfried • Dünckel, Michael • Dünnebier, Rosemarie • Düttemeyer, G. • Ebert, Dietburg • Ebert, Johanna • Edelhäuser, M. • Egen, Viktor • Egidi, Günther • Ehrenberg, Gerlinde • Eigenstätter, Christine • Eilenberg, Monika • Eilinghoff, Jochen • Eilinghoff, Siglinda • Eisinger, Hellmuth • Eitmann, Heinrich • Emme, Volkmar • Engl, Thomas • Erdmann, Manfred • Erdmann, Martin • Ertl, Margarete • Escher, Wolfgang • Etti, Johanna • Eule, Rosita • Even, Werner • Evers, Rosemarie • Eyck, Matthias • Fedeler, Reinhard • Federlein, Friedhart • Federlein, Marlis • Feige, Andreas • Feuerherdt, Christine • Fiechtner, Frauke • Fiechtner, Ulrich • Fiederer, Bernhard • Fimpel, Steffen • Fink, Jürgen • Fischer, Martin • Fischer, Peter • Flämig, Monika • Flasincki, Thomas • Flemming, Jörg • Floßdorf, Willi • Foerster, Juergen • Franke-Wirsching, M. • Franssen, Nicola • Frede, Michael • Freihoff, Wilhelm • Freise, Daniela • Fricke, Bernhard • Fricke, Gerlinde • Fricke, Stefan • Friedrich, Christian • Friedrich, Isolde • Friedrich, Karl-Heinz • Fröhling, Günter • Frommeld, Dietmar • Fueting, Frank • Funk, Ulrich M. • Funke, Karin • Fürer, Michael • Gäckle, Fritz • Gaede, Thomas • Gäfgen, Katharina • Gall, Ralph • Gamisch, Reinhard • Gartmann-Scharf, Sigrid • Gärtner, Dieter • Gaydov, Sabine • Gebhard, G. • Geenen, Volker • Gehling, Susanne • Geidel, Harry • Geier, Michael • Geisemeyer, Ulrich • Georgii, Martina • Gerlach, Lutz • Gerlach, Silvia • Gerlach, Thomas • Gerlach-Reinholz • Giese, Kerstin • Gieseking, Carsten • Girg, Rudolf • Glagau, Cornelia • Glapa, Marie-Luise • Glaser, Suzanne • Glatzner, Udo • Glomb, Dieter • Glusa, Andreas • Glutting, Burkhardt • Gneipel, Stefan • Gnieß, Andreas • Gockel, Irmgard • Göllner, Monika • Goltermann, Reiner • Gospodinov, Beatrice • Grabolle, Bäebel • Grade, Jürgen • Graf, Hans-Joseph • Grasemann, W.-Eckehard • Graubner, Justus • Grethe, Hanno • Greunuß, Susanne • Griesbach, Heidtraut • Grollmann, Stefan • Grosch, Roland • Groß, Michael • Großenbac, Herwör • Grotz, Elmar • Grözinger, Dietmar • Grünh, Gudrun Ruth • Grüner, Ronald • Grüninger, Hans-Dieter • Grützner, Renate • Gubalke, Barbara • Guérin, Annette • Guérin, Marc • Günther, Gerd-Andres • Günther, Kirstin • Gürge, Werner • Guse, Karin • Gusinde, Rüdiger • Gutwinski, Matthias • Gyanatshang-Moser, Christel • Haack, Gudrun • Haase, Ute • Haenelt, Monika • Haferkorn, Luzie • Hägele, Behnan • Hakman-Oosterkamp, Aleida • Hamsch, Frank • Hamm, Wolfgang • Hammer, Andreas • Hammerath, Jutta • Hammwöhner • Handwerker, Georg • Hänisch, Erdmute • Hanke, Viktor • Hanna, Riad • Harbeck, Michael • Härtel, Christian • Härtel, Gitta • Hartig, Matthias • Härtig, Theo • Hartig, Brunhilde • Hartleib, H. • Hartmann, Rüdiger • Hartmann, Saskia • Hartung, Christian • Hartung, Joachim • Haslbauer, Jörg • Hasler-Hepp, Margit • Hatz, Ortrun • Hauer, Ulrich • Haufe, Lienhard • Haun, Ulrike • Haupt, Claudia • Hauptmann, Beate • Hauschild, Corinna • Hechler, Manfred • Hedderich-Nolte, Christa • Hefftl, Karin • Hefftl, Volker • Hehr, Bernd • Heidingsfelder, Ralph • Heidrich, Lutz • Heidsieck, A. • Heigert, Andreas • Heim, Lothar • Heimann, Stefan • Heibold, Susanne • Hein, Elmar • Heind, Albert • Heine, Renate • Henn, Angela • Henning, Hartmut • Henning, Volker • Herenz, Rosemarie • Herrmann, Norbert • Herschel, Sina • Hertzberg, Holger • Herzog, Wolfgang • Hesper, Olaf • Hessel, Werner • Hesselbarth, R. • Heßler-Klee, Martina • Hetzer, Reinhard • Heunisch-Grotz, Christiane • Heuschmid, Claus • Hey, Karl-Heinz • Hildebrand, Uta • Hildmann, Ulrich • Hill, Harald • Hiller, Christa • Hilpert, Horst • Hinkel, Matthias • Hinz, Jürgen • Hinzen, Karl-Horst • Hoefft, Thomas • Hofferek, Werner • Hoffmann, Klaus • Höller, Thomas • Holzinger, Hartmut • Hoppe, Holger • Hoppe, Stephan • Hördt, Michael • Hotes, Günter • Huber, Beate • Hudek, Friedrich • Hudek, Irene • Huemer, Gabriela • Hulpke-Wette, Martin • Hunger, Magdalena • Huschenbeck, Jens • Husung, Ingrid • Huth, Matthias • Hüwer, Hans-Dieter • Hyzy, Petra • Icken, Eibe • Iliescu-Steiner, Ruxandra • Illig, Barbara • Ingelmann, Juliane • Ippen, Michael • Jacke-Pfeffer, K. • Jacobs, Irene • Jacobsen, Ulf • Jäger, Sabine • Jäger, Torsten • Jährig, Volker • Jansen, Hermann • Janssen, Gisela • Japing, Insa • Jauch, Petra • Jenß, R. • Jentzsch, Dagmar • Joas, Albert • Kaehler, Ursula • Kaeselitz, Ellen • Kaeselitz, Jochen • Kahle, Detlef • Kalmutzki, Andreas • Kamm-Kohl, Vanadis • Kämpfer, Gabriele • Kämpfer, Reinhard • Kampmeyer, Mechthild • Keck, Bernhard • Keller, Reiner • Kempe-Linke, Ilona • Kettner, Wolfgang • Kiefer, Peter • Kieninger, W. M. • Kimmerle, Hermann • Kindler, Klaus • Kirbis, Ullrich • Kircher, Ulrike • Kirchner, Axel • Kirsch, Heide • Klaus, Peter • Kleiber, Isabella • Kleij, Matthias • Klein, Dieter • Klein, Reinhold • Klein, Wolfram • Kleinschmidt, Anette • Kleppe, Michael • Kley, Karin • Klien, Ute • Kling, Hubert • Kluge, Peter A. • Knapp, Anne • Knapp, Gunther • Knapp, Hans-Peter • Knies, Stefan • Kniggendorf, Hartwig • Knispel, Edelgard • Knyrim, Inge • Köbler, Paul Gerhard • Koenen, Hubertus • Kofler, Bernhard • Kofler, Johann • Kögler, Klaus • Kohl, Andreas • Köhl, Christoph • Kohler, Wolfgang • Köhler, Karla • Köhler, Peter • Köhn, Marina • Kölle, Ursula • Komarek-Altenbuchner, Beate • König, Wibke • Kopatschek, Katrin

• Kopriwa, Volker • Kosel, Kristina • Kramer, Michael-Matthias • Kranzbühler, Wolfgang • Krätzschmar, Klaus • Krause, Helfried • Krausert, Cornelia • Krauss, Gabriele • Krauß-Hoeft, Cäcilia • Kreuzer, Daniela • Kroczek, Ulrich • Krolewski, Ralph • Krug, Michael • Krüger, Sabine • Krüger, Siegrid • Kruse, Lothar • Kubau, R. • Kuben, Marc • Kubutat, Astrid • Kuchlbauer, Klaus • Kückelmann, Georg • Kühnen, Christiane • Kühnen, Hans • Kunde, Rosemarie • Kupfer, Claudia • Kutschan, Sabine • Lachmann, Hubert • Lahmeyer, Hermann • Landenberger, Erich • Landenberger, Hedwig • Landschreiber, Klaus • Landzettel, Markus • Lange, Andreas • Lange, Angela • Lange, Doris • Lange, Heribert • Lange, Lothar • Lange, Torsten • Lange-Böhm, Andreas • Larisch, Sabine • Lau, Peter • Laubner, Peer • Lauf, Werner • Lautenschlager, Theresia • Lay, Armin • le Claire, Inge • le Claire, Nico • Lebelt, Kerstin • Lebende, Sebastian • Lehm, Barbara • Lehm, Renatus • Lehmann, Josef • Leitzig, Rainer • Leniger, Matthias • Leniger, Stefan • Lenz, Reimund • Lettau, Philipp • Lichtenstern, Hans • Liebendörfer, Joachim • Lier, Petra • Ließner, Monika • Linderer, Marieluise • Lingen, Renate • Lisser, Susanne • Löhne, Rudolf • Lorenz, Axel • Lorenz, Manfred • Löser, Jürgen • Löwe, Hans-Rainer • Löwenberg, Dieter • Ludwig, Monika • Lugauer, Siegfried • Lummert-Brünger, Uta • Lussem-Spanel, Jutta • Luther, Andreas • Lutz, Barbara • Lutz, Rainer • Mader, Bruno • Mader, Frank • Mader, Franz Xaver • Magnus, Joachim • Maier, G. U. • Maier, Gerd-Ulrich • Maier, Ralph • Maier, Rudolf • Mair, Georg • Majorek, Bernd • Malkmus, Walter • Mandery, Gabriele • Mands, Ch. • Mank, Hans • Manna, Stefano • Martinez-Gadow, Isabella • Matthes, Erika • Matthes, J. • Mattheß, Andreas • Matulla, Christian • Matulla, Petra • Matzke, Wiebke • Maurer, Lothar • May, Eva-Maria • May, Wolfgang • Mehlhorn, Birgit • Meier, Ute • Meier, Werner • Meier-Heinrich, Anne • Meigen, Matthias • Melcher, Birgit • Melcher, Hansjörg • Mentel, Claudia • Menzel, Kurt • Merkel, Anke • Meurer, Anja • Meyer, Klaus G. • Meyer, Werner • Meyer-Degering, Reiner • Meyer-Kornes, Waltraud • Miltenberger, Anna • Mirgel, Manfred • Mirr, Herbert • Mittenzwei, Volker • Mittnacht, Jürgen • Mögele, Manfred • Mohr, Matthias • Mohs-Jahnke, Helga • Molitor, Angelika • Möller, Günter • Molsen, Gabriele • Molsen, Gerd • Molz, Sigisbert • Mönninghoff, P. • Moritz, Klaus Günther • Mörsdorf, Joachim • Mosler, Giesela • Mugler, Jensjörg • Mühlfellner, Bettina • Müller, Astrid • Müller, Bernd • Müller, Sabine • Müller de Cornejo, Gaby • Myslik, Thomas • Nath, Gundula • Naumburger, Andreas • Neeser, Wolfgang • Neidel, Volker • Nelkenstock, Rainer • Neubronner, Reinhard • Neumann, Holger • Neundorfer, Benedikt • Nickl, Josef • Niel, Josef • Niemer, Kerstin • Niemitz, Hanno • Nießing, Anette • Nitsch, Jürgen • Nkenke, Roswitha • Noll, Stefan • Nölling, Ditta • Nolte, Stephan Heinrich • Nolting, Stefanie • Norrmann, Katherine • Nowack, Kirsten • Oblanden, Michael • Odenwaller, Ulrike • Oevrenes, Arvid • Ohle, Eberhard • Olwig, Silke • Orland, Michael • Orland-Küster, Dorothea • Orzschig, Erika • Osswald, Hartmut • Ost, Silvia • Ott, Gerd • Pander, Heike • Pasch, Heiner • Pätzold, Michael • Pauly, Antje • Pauly, Nicole • Pécs • Pels, Matthias • Pelster, Hans-Joachim • Penteker, Gisela • Personne, Oliver • Perzborn, Philipp • Peters, Angelika • Petrias, Hildegard • Peuckert, Ursula • Peuker, Claudia • Pfeifer, Waltraud • Pflaum, Petra • Pfluger, Helmut • Piepenbrock, Hans • Pierau, Heidrun • Piest, Bernhard • Pirtke, W. • Piroth, Jörg W. • Pochmann, Elfriede • Poggemann, Beate • Pontz, Andreas • Pralle, Karlheinz • Preden, Alfons • Prael, Gabriele • Preußner, Bernd • Priesnitz, Michael • Prinz, Dietmar • Prömmel, Klaus • Protz, Hubertus • Pühs, Louise • Pusch, Hans-Christian • Quart, Ines • Quehl, Klaus • Raddatz, E. • Raff, Wolfgang V • Rakowski, E. • Ranke, Barbara • Ranke, Doris • Rantzsch, Elisabeth • Rapp, Eberhard • Ratlinger, Klaus • Raupach, Burkhard • Reich, Regina • Reich, Reinhold • Reichardt, Rotraut • Reiche, Michael • Reichwein, Egbert • Rein, Thomas • Reineke, Helmut • Reinicke, Gabriele • Reiß, Annelie • Renner, J. • Renner, Karl • Renner, R. • Rentzsch, Angelika • Repschläger, Michael • Rethfeldt, Heike • Reuter, Dirk • Richer, Ute • Richter, Christoph • Richter, Detlef • Richter, Gabriele • Richter, Jens • Richter, Marion • Riedel, Regina • Riehle, Michael • Riese-Dillen, Bettina • Ringel, Gertrud • Ritschel, Bernd • Ritter, Andrea • Ritter, Helmut • Ritzau-Jost, Astrid • Ritzel, Rolf • Röck, Wilhelm • Rodewyk, Bernd • Roger, Wolfram • Rohen, Wolfram • Röhrenbach, Johannes • Roleder, Bernd • Rollinger, Irmina • Rösch, Manfred • Rose, Heino • Rosenmüller, Michaela • Rothmann, Gerhard • Ruhl, H. G. • Rühling, Dirk • Ruhna, Christian • Runge, Gudrun • Rupprecht, Inge • Rust, Gerd • Rüter, Gernot • Sacker, Renate • Samorej, Elena • Sattler, Reinhard • Saur, Angelika • Sawyerr, Ransford L. • Saxler, Esther • Scamoni, Eva • Schadwinkel, Matthias • Schaefer, Hans • Schäfer, Brigitte • Schafft-Sommer, Johanna • Schafnitzl, Wolfgang • Schätzl, Roland J. • Schaulat, Angelika • Schebitz, Gert • Scheel, Friedemann • Schelp, Holger • Scherberger, Rainer • Scherrers, H-J. • Scheuch, Angela • Scheuer, H.-W. • Schiefer, C. • Schiel, Christiane • Schießl, Hildegard • Schießl, Josef • Schilling, Gerd • Schinke, Lutz • Schittenhelm, Christian • Schlecht, Wolfgang • Schlechtingen, Johannes • Schmidt, Barbara • Schmidt, Peter • Schmidt-Bovendeert, Amelie • Schmidt-Hahn, Mechthild • Schmidt-Hestermann, Christian • Schmied, Karl-Heinz • Schmitt, Barbara • Schmitten, Friedhelm • Schmitz, Karl-Dieter • Schmitz, Markus • Schnabel, Odilo • Schneider, Dietmar • Schneider, Heidi • Schneider, Petra • Schneider, Thomas • Schneider, Volkard • Schneider, Wolf-R. • Schnellhardt, Peter • Schnizer, Horst • Scholz, Hanna • Schönhärl, Katja • Schöniger, Mario • Schöpfer, Helmut • Schorscher, Diethelm • Schramm, Andreas • Schreiber, Malte • Schreiner, Ute • Schrempf, Gerlind • Schröder, Eckhard • Schröder, Gerd • Schroeder, Ute • Schröter, Andreas • Schröter, Hagen • Schröter, Luise • Schröter, Martin • Schubart, Uwe • Schubert, Albrecht • Schubert, Andreas • Schubert, Christine • Schubert, Wilhelm • Schuberth, Karl • Schuh, Rolf • Schühle, Helmut • Schulte, Rainer • Schultens-Kaltheuner, Ursula • Schulz, Andreas • Schulz, Monika • Schulz, Wolfgang • Schulze, Heike • Schulze, J. • Schulze-Wilms, Andreas • Schumann, Astrid • Schupfner, Walter • Schuppe, Dagmar • Schuster, Gudrun • Schuster, Uwe • Schütt, Rolf • Schütte, Günter • Schütze • Schwab, Bernhard • Schwab • Schwehn, Hans-Peter • Schweingel, Dieter • Schwenke, Reto • Schwenke, Rüdiger • Schwibs, Ramona • Seibert, Hartmut F. • Settegast, Bettina • Seybold, Gerlinde • Seybold, Jürg • Siebenbürger, Cornelia • Siebenbürger, Ulrich • Siebert, Christine • Siebert, Jürgen • Simon, Annette • Singendonk, Waltraud • Singer, Hans-Erich • Skowronek, Bernd • Smolka, Heinrich • Soergel, Ulrich • Söllner, Hildegard Karolina • Söllner, Robert • Sommer, Christian • Sonnabend, Ralf • Sonnenfroh, Roland • Sperling, Insa • Spreemann, Carmina • Sprengart-Schöndorf, Christiane • Stabenow, S. • Stadler, Gabriele • Stahlknecht, Wolf • Stärke, Marina • Steffen, Klaus • Stein, Marianne • Steinheißer-Zitzmann, Elke • Steinke, Gisela • Steinke, Hans • Steinmetzer, Roland • Sternitzky, Sylke • Stiefler-Fritsch, Susanne • Stiletto, Markus • Stock, Michael • Stoltz, Michael • Straub, Thilo • Stroppe, Rainer • Struck, Edmund • Struß, Christian • Stürmer, Klaus • Sunnus, Matthias • Sütterlin, Rolf • Svensson, Kaj • Svensson, Ulrike • Swart, Jörn • Tafese, Tatjana • Tan, S. H. • Taube, Klaus-Jürgen • Taubitz, Lucia • Taubitz, Michael • Tegtmeyer, Petra • Tegtmeyer-Metzdorf, Harald • Thamm, Maria Elisabeth • Theilmann, Kurt • Thiel, Anne • Thiem, Rainer • Thorwarth, Eberhard • Thoß, Evelyn • Thrum, Karin • Tiedemann, Ines • Tischer, Karl-Wilhelm • Tischner, Hartmut • Torbahn, Michael • Trapp, Stefan • Tritschler, Antonie • Troschichin, Galina • Trost, Günter • Trost, Petra • Tschersich, Hans-Dieter • Turczynski-Hartje, Barbara • Turner, Dieter • Uebel, Til • Umpfenbach, H.U. • Urban, Alexander • Utescher, Karl-Heinz • van de Kamp, Birte • Varwick • Velde-Gestrich, Gisela • Vescio, C. • Vettori, Erich • Viciano-Gofferje, Hannelore • Voges, Stefan • Vogt, Manfred • Vohl-Zuber, Gabriele • Voigt, Andrea • Völkel, Christoph • von Brachel-Thiem, F. • von der Werff • von Gloeden, Wolfgang • von Haugwitz, Andrea • von Köckritz, Christina • von Kügelgen, Volker • von Massow, H.-W. • von Schnering-Mkadm, R. • von Seidlitz, Friedrich-Ernst • Vonnahme-Bär, Gerda • Voß, Hella • Voß, Kerstin • Wächtler, Hannelore • Wagenknecht, Bernhard • Wagner, Beate • Wagner,

Joachim • Wagner, Konstanze • Wagner, Volkmar • Wagner-Kuschfeldt, Marie-Luise • Wahl, Tilo • Wahlen, Wolfgang • Walaschewski, Barbara • Walker, Ulrich • Wallis, Georg • Walliser-Klöpfer, Andrea • Waltermann, Nicole • Walter-Pfeiffer • Walther, Gerd • Wartha, Reinhard • Wätzel, Matthias • Weber, H.-Ragnar • Weber, Kerstin • Weber, Kurt • Weber, R. • Wedig, Martin P. • Wegner, Renate • Weh, Martina • Wehner • Wehr, Hans-Jürgen • Weigel, Ute • Weihe, Holger • Weinerth, Gerd • Weingarten • Weismann, Norbert • Weiß, Ulrich • Weißer, Heidemarie • Weitzel • Welsch, Nicole • Welter, Michael • Welzel-Duhm, Gabriele • Wendel, R.E. • Werth, Peter • Westhof, Stephanie • Westphal, Renate • Westphal, Wolfgang • Wevers, Peter • Wiedemann, Frank • Wiemann, Josef • Wienkoop, Gabriele • Wilde, Elmar • Wildenauer, Wolfgang Ph. R. • Willmann, Volker • Willms, Gregor • Wimmer, W. • Windberg, Frank • Winkler, Dietmar • Winkler, Hans • Winter, Hartmut • Winter, Martin • Winter, Rudolf • Wirth, Thilo • Wirthmüller, Rolf • Wissing, Matthias • Wittrock, Hermann • Wohlfart, Anton • Woidich, Walter J. • Wolff, Gunnar • Wolf-Walch, Ulrike • Wolkewitz, Jürgen • Wollmann, Herbert • Wormland-Wirthmüller, Dorothea • Wübbena, Joachim • Wulff, Jochen • Wulst, Konrad • Wunderlich, Holm • Wunderlich, Silvia • Wüstefeld, Doris • Wysocki, R. • Wywiol, Anett • Zauper, Torsten • Zedler, Siegmund • Zeeb, Konrad • Zelinka, Erich • Zeltsch, Christine • Zielke, Michael • Zimmer, Rolf • Zimmermann, Lothar • Zimmermann, Rudi • Zimmermann, Ulrich • Zisowsky, Stefan • Zlanabitnig, Hans-Peter • Zlanabitnig, Karin-Ursula • Zöfelt, Bernd • Zorob, I. • Zühlke, Wolfgang • zur Hörst, Elmar • Zywiets, Martin

