

A G I

ARBEITSGEMEINSCHAFT
I N F L U E N Z A



Abschlussbericht der Influenzasaison 2007/08

Impressum

Herausgeber: Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI)
unter Federführung des Robert Koch-Instituts (RKI)

Webseite der AGI www.influenza.rki.de/agi

Verantwortlicher Redakteur: PD Dr. Walter Haas

Autoren: Dr. Udo Buchholz
Dr. Silke Buda
Dr. Andrea Grüber
Dr. Brunhilde Schweiger

Grafik und Layout: medialog Marburg

Satz: Sandra Muth

Druck: Druckerei Kempkes, Gladenbach

© 2008 VERLAG im KILIAN GmbH
ISBN 978-3-932091-34-6

Vorgeschlagene Zitierweise: Arbeitsgemeinschaft Influenza. Abschlussbericht der Influenzasaison 2007/08. Berlin, 2008

Sie können den Abschlussbericht der AGI zur Saison 2007/08 kostenlos, solange der Vorrat reicht, erhalten bei:

Deutsches Grünes Kreuz e. V.
Sektion AGI
Schuhmarkt 4
35037 Marburg

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

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

Sponsoren: GlaxoSmithKline
Novartis Behring
Sanofi Pasteur MSD
Solvay

SAISONABSCHLUSSBERICHT DER ARBEITSGEMEINSCHAFT INFLUENZA 2007/2008

1 Zusammenfassung	3
2 Einleitung	4
3 Begriffs- und methodische Erläuterungen	7
4 Datengrundlage	10
4.1 Syndromische Überwachung akuter respiratorischer Erkrankungen	10
4.2 Virologische Surveillance innerhalb des Sentinels	12
4.3 Von den Gesundheitsämtern übermittelte Daten	13
5 Influenzüberwachung in der Saison 2007/08	14
5.1 Ergebnisse der Surveillance	14
5.2 Analyse der Altersgruppen, Konsultationsinzidenz und Exzess-Konsultationen	18
5.3 Influenza-assoziierte Arbeitsunfähigkeiten und Krankenhauseinweisungen	21
5.4 Zirkulierende Virustypen und -Subtypen	23
5.5 Influenzasaison innerhalb Europas	23
6 Vergleich mit vergangenen Jahren	24
6.1 Saisonverlauf	24
6.2 Typen- und Subtypenverteilung	25
6.3 „Stärke“ der Saison	25
6.4 Exzesstodesfälle während der Influenzawelle	29
7 Weiterführende virologische Ergebnisse	31
7.1 Isolierte Viren	31
7.2 Antigene Analyse isolierter Viren	33
7.3 Untersuchungen zur Molekularbiologie	35
7.4 Untersuchungen zur Resistenz gegen Neuraminidasehemmer	41
8 Influenza-Impfung	41
8.1 Vergleich mit zirkulierenden Viren	41
8.2 Impfstoffempfehlung für die Saison 2008/09	42
9 Aviäre Influenza in der Saison 2007/08	42
10 Literaturhinweise	44
11 Internet-Adressen zu Influenza	45
12 Abkürzungen	46
13 Danksagung	46
14 Ergebnisse der Bundesländer	47

1 ZUSAMMENFASSUNG

Die Ergebnisse der Influenza-Überwachung der Saison 2007/08 basieren auf den Daten von 863 ehrenamtlich mitarbeitenden Ärztinnen und Ärzten aus 710 Praxen des Sentinelsystems der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI), die das Auftreten von akuten Atemwegserkrankungen in ihrer Praxis wöchentlich melden. Die Ergebnisse fußen auch auf Informationen über die virologische Analyse von Influenzaviren aus einer Subgruppe der Patienten mit Influenza-typischen Erkrankungen. 152 Praxen wurden mit Material für Abstriche aus dem Nasenrachenraum zur Analyse an das NRZ ausgestattet, 97 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. Erstmals in dieser Saison trug auch eine Kooperation mit den Landeslaboren in Bayern, Mecklenburg-Vorpommern und Sachsen zu einer erheblichen Verstärkung der virologischen Surveillance in diesen Bundesländern bei. 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) 2007 bis zur 15. KW 2008. Die erste Virusanzucht gelang im NRZ in der 45. KW. Ab Woche 50 wurden regelmäßig Influenzaviren nachgewiesen, die Positivenrate (der Anteil der Abstriche mit Influenzanachweis) stieg bis zur 5. Woche 2008 kontinuierlich bis auf 60 % an. Ein Anstieg der Positivenrate (bei einer ausreichenden Anzahl an eingeschickten Proben) geht dem Beginn einer auch in den Morbiditätsdaten nachweisbaren Grippewelle meistens voraus. Ein epidemiologisch messbarer Einfluss auf die Morbidität der Bevölkerung an akuten Atemwegserkrankungen war ab der 4. KW in Baden-Württem-

berg und Bayern und ab der 5. KW in Nordrhein-Westfalen zu beobachten. Einer frühen Influenza A-Welle mit einem Höhepunkt in der 6. Woche folgte eine Influenza B-Welle mit einem Höhepunkt in der 9. Woche. Die in diesen und den folgenden Wochen gemessene Stärke der Influenza-Aktivität war schwach und blieb bundesweit deutlich unterhalb der maximalen Aktivität einer üblichen Influenzawelle. Die Zahl der während der Grippewelle über das normale Maß hinausgehenden (Exzess-) Konsultationen wurde auf nur etwa 1.195.000 (760.000 – 1.630.000) geschätzt und blieb damit erheblich unter den stärkeren Saisons 2002/03 und 2004/05 mit etwa 5 Millionen Exzess-Konsultationen. Die Zahl der geschätzten grippebedingten Krankenhauseinweisungen betrug 4.500 (3.500 – 5.000), im Vergleich zu 25-30.000 in den Saisons 2002/03 und 2004/05. Auf die Bevölkerung bezogen hatten die unter 5-jährigen Kinder die höchste kumulative Inzidenz an Exzess-Konsultationen und die unter 2-Jährigen die höchste kumulative Inzidenz für Krankenhauseinweisungen, die der Influenza zugeschrieben wurden. 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 54 % (2 % Influenza A/H3N2 und 98 % Influenza A/H1N1), Influenza B wurde bei 46 % der Proben nachgewiesen. Die A/H1N1-Viren reagierten im ersten Teil der Saison noch recht gut mit dem Immunserum gegen den aktuellen Impfstamm A/Solomon Islands/3/2006. Seit März wurden immer mehr A/H1N1-Viren mit einem divergenten Antigenprofil isoliert, die dem zukünftigen Impfstamm A/Brisbane/59/2007 viel ähnlicher waren. Die A/H3N2-Viren waren eng mit dem zukünftigen A/H3N2-Impfstamm A/Brisbane/10/2007 verwandt. In dieser Saison dominierten nach vielen Jahren wieder Influenza B-Viren der Yamagata-Linie (99 %). Diese Viren wiesen die größte Ähnlichkeit mit dem zukünftigen Impfstamm B/Florida/4/2006 auf.

Für die Saison 2008/09 gab die Weltgesundheitsorganisation (WHO) folgende Empfehlung für die Impfstoffzusammensetzung in der Nördlichen Hemisphäre bekannt:

- A/H1N1: A/Brisbane/59/2007 (neu)
- A/H3N2: A/Brisbane/10/2007 (neu)
- B: B/Florida/4/2006 aus der Yamagata-Linie (neu).

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 2007/08 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 Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfohlenen Impfstoff enthaltenen Stämmen ist das Hauptanliegen der virologischen Surveillance innerhalb des AGI-Sentinel-Systems.

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 Beginn der Welle auf eine beginnende Viruszirkulation aufmerksam zu machen. Auf der Internetseite der AGI ist in der Saison 2007/08 unter der Deutschlandkarte zur ARE-Situation eine neue Tabelle eingeführt worden, die aus der Bewertung der Meldedaten nach IfSG die Viruszirkulation einteilt in: „keine“, „sporadisch“, „anhaltend“ und „deutlich“. Daneben wird die Höhe des Praxisindex präsentiert und erlaubt eine Einschätzung zur aktuellen

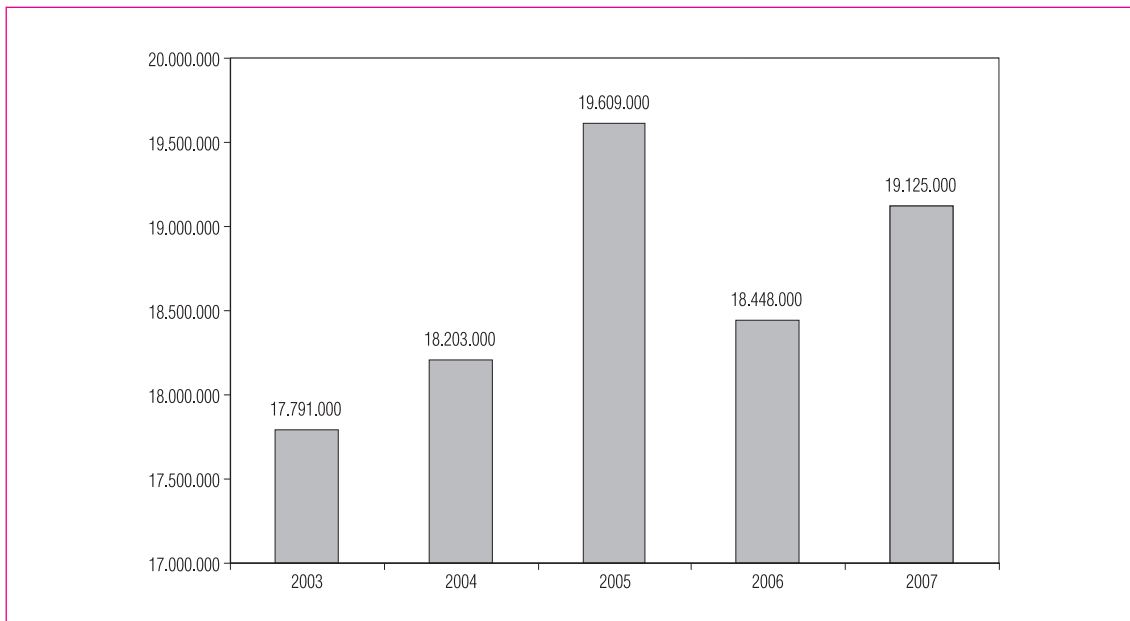


Abb. 1: Anzahl verordneter Influenza-Impfstoffdosen (2003 – 2007). Quelle: IMS PharmaScope© 2008.

Influenza-Aktivität. In einer weiteren Spalte wurde der Vertrauensbereich der Positivenrate der virologischen Untersuchungen des NRZ angegeben, der Ärzten eine diagnostische Hilfe sein soll. Durch diese Information und weitere Erläuterungen in den AGI-Wochenberichten 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 Inflenzaviren in der Differentialdiagnostik der Influenza-typischen Erkrankungen vermehrt berücksichtigt werden sollten. Dies ist vor allem 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 Krankenhauseinweisungen in bestimmten Altersgruppen frühzeitig erkannt und bevorstehende hohe Belastungen des Gesundheitswesens angezeigt werden.

Durch die Daten der AGI können 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. Die Zahl der verordneten Impfstoffdosen ist von 17,8 Millionen im Jahr 2003 auf 19,1 Millionen in 2007 gestiegen (Abbildung 1). In der Saison 2005 wurden die meisten Dosen in den letzten fünf Jahren verordnet, was vermutlich mit der großen Medienaufmerksamkeit infolge der Vogelgrippe sowie der schweren saisonalen Influenzawelle 2004/05 in Zusammenhang gebracht werden kann.

In einem aktuellen Telefon-Survey (TNS-Healthcare, European Vaccine Manufacturers) wurden insgesamt 2002 Personen (15 Jahre und älter) im Januar 2008 nach ihrer aktuellen Influenzaschutzimpfung befragt. Neben einer im Vergleich zum Vorjahr gleich gebliebenen 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 Impfkommission am RKI (STIKO) die Influenzaschutzimpfung empfiehlt, für die Saison 2007/08 folgende Impfraten erhoben:

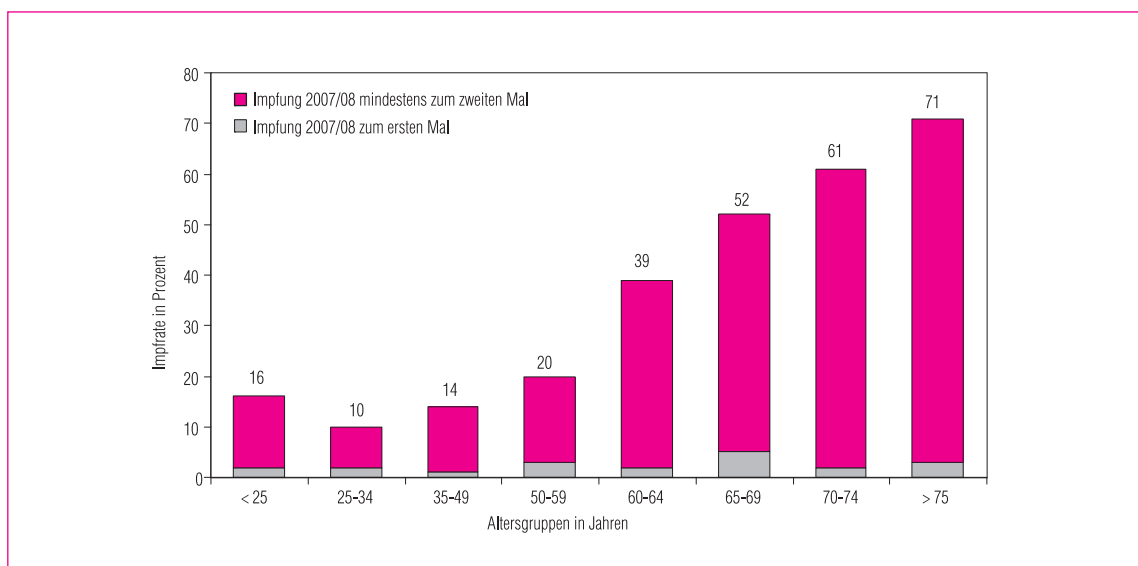


Abb. 2: Influenza-Impfraten nach Altersgruppen in der Saison 2007/08. (Modifiziert n. TNS-Healthcare, European Vaccine Manufacturers: Flu vaccination in Europe, Winter 2007-2008, Germany report)

- Chronisch kranke Personen jeglichen Alters: 49 % (Vorjahr: 41 %)
- Personen, 60 Jahre und älter: 56 % (Vorjahr: 48 %)
- Medizinisches Personal: 23 % (Vorjahr: 22 %)

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 Atemwegserkrankungen (ARE) durch das Praxis-Sentinel, (2) die virologische Analyse von Nasen- bzw. Rachenabstrichen (im NRZ, in den Laboren der kooperierenden Bundesländer, durch 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 antigenen und molekularbiologischen 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 Wintersaison 2007/08 zunächst mittels einer Übersichtskarte, eines kurzen

zusammenfassenden Textes und einer wöchentlich aktualisierten Tabelle über die Situation in Deutschland und den vier Großregionen Deutschlands (Norden, Mitte, Süden und Osten) einen schnellen Überblick über die aktuelle Lage vermittelt hat. Außerdem konnten die jeweiligen Wochen- und Saisonberichte gelesen bzw. im pdf-Format heruntergeladen werden, regionale graphische Darstellungen unterrichteten im Detail über die jeweilige aktuelle Aktivität akuter Atemwegserkrankungen, 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 aktualisiert. Während der Sommermonate werden die Berichte nur noch monatlich erstellt, jedoch werden die virologischen Daten weiterhin 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.

Für die vier AGI-Großregionen werden Bayern und Baden-Württemberg als Region Süden, Rheinland-Pfalz/Saarland, Hessen und Nordrhein-Westfalen als Region Mitte (West), Niedersachsen/Bremen und Schleswig-Holstein/Hamburg als Region Norden (West) und Thüringen, Sachsen-Anhalt, Sachsen, Brandenburg/Berlin und Mecklenburg-Vorpommern als Region Osten zusammengefasst.

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 „akute 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 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 (bei einer ausreichenden Anzahl an eingesandten Proben) ebenfalls einen ansteigenden Verlauf aufweist.

Die **Positivenrate** ist der Anteil der Influenzarnachweise aller von den Sentinelärzten an das NRZ eingesandten Abstriche. Abstriche werden 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, der Selektion der Patienten sowie des anatomischen Abstrichortes beeinflusst. Seit der Saison 2005/06 waren die Ärzte

gebeten worden, Nasenabstriche abzunehmen, in der Saison 2007/08 wurde die Anweisung insofern noch erweitert, dass die Ärzte bei ihren Patienten Abstriche sowohl aus dem Nasen- wie dem Rachenraum abnehmen sollten. Häufig wird eine zunehmende Positivenrate vor einem signifikanten Anstieg der Erkrankungszahlen beobachtet und dann als „**bedeutsame**“ **Viruszirkulation** bezeichnet. Durch die Abnahme von Probenmaterial an zwei Lokalisationen sowie durch methodische Neuerungen konnte die Sensitivität der Diagnose weiter erhöht werden, was zu einem zeitlich früheren Anstieg der Positivenrate vor Beginn der auf Bevölkerungsebene messbaren Influenza-Aktivität führte.

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 Bevölkerung 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. Ei-

ne „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 hinausgehende 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 schwache, von 40 - 80 als moderate, von 120 - 160 als heftige, und von >160 als außergewöhnlich starke Influenzawellen 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 2007/08 wurden die Exzessberechnungen über die Wochen 4 bis 11 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 8 Jahre ein Basiswert für jede Meldewoche berechnet. Dazu werden nur die Werte der Wochen 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 KInz für die Zeit erhöhter Influenza-Aktivität und die Zeit ohne Influenza-Aktivität der jeweils laufenden Saison ermittelt: $MW(KInz(4. \text{ bis } 11. \text{ KW})) - MW(KInz(40. \text{ bis } 3. \text{ und } 12. \text{ bis } 15. \text{ KW}))$. 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 $AU/Anzahl \text{ ARE}$ bzw. $Hos/Anzahl \text{ ARE}$ berechnet. Durch Multiplikation mit KInz der jeweiligen Woche ergibt sich eine AU-Inzidenz (AU-Inz) bzw. Hospitalisierungs-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: $MW(AU-Inz \text{ bzw. } Hos-Inz(4. \text{ bis } 11. \text{ KW})) - MW(AU-Inz \text{ bzw. } Hos-Inz(40. \text{ bis } 3. \text{ und } 12. \text{ bis } 15. \text{ KW}))$. Dieser Wert wird auf die Gesamtbevölkerung und die Wochen erhöhter Influenza-Aktivität hochgerechnet.
 - b Hierfür werden die oben berechneten wöchentlichen Quotienten aus $AU/Anzahl \text{ ARE}$ bzw. $Hos/Anzahl \text{ ARE}$ benötigt. Der Mittelwert für die Zeit erhöhter Influenza-Aktivität wird mit dem Mittelwert der Konsultationsinzidenz für diese Zeit multipliziert: $MW(AU \text{ bzw. } Hosp/ARE(4. \text{ bis } 11. \text{ KW})) \times MW(KInz(4. \text{ bis } 11. \text{ KW}))$. Analog wird auch das Produkt aus Mittelwert für die Zeit ohne Influenza-Aktivität berechnet: $MW(AU \text{ bzw. } Hosp/ARE(40. \text{ bis } 3. \text{ und } 12. \text{ bis } 15. \text{ KW})) \times MW(KInz(40. \text{ bis } 3. \text{ und } 12. \text{ bis } 15. \text{ KW}))$. 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 2007/08:

In der Saison 2007/08 wurde die Subgruppe an Ärzten, die Abstriche von Patienten für eine virologische Untersuchung im NRZ durchführten, gebeten, diese sowohl im Nasen- wie im Rachenraum abzunehmen.

Für die Berechnung der Exzess-Konsultationen, -Krankenseinweisungen und -Arbeitsunfähigkeiten wurden in dieser Saison die Kalenderwochen 4 bis 11 verwendet. Die Festlegung des Beginns orientierte sich an der Positivenrate, die seit der 50. KW kontinuierlich anstieg, sowie an den Werten des Praxisindex. Seit der Woche 4 war der gesamtdeutsche Praxisindex oberhalb des Hintergrundbereichs. Für die Festlegung des Endes der Erkrankungswelle ist die Positivenrate nicht hilfreich. Hier können der Verlauf der Anzahl der Virusnachweise oder besser der Morbiditätskurve, z. B. des Praxisindex oder des EISS-Index, herangezogen werden. Da der Praxisindex in Woche 12 wieder im Hintergrundbereich lag

und der EISS-Index in Woche 11 noch minimal und ab Woche 12 nicht mehr erhöht war, wurde als Ende der Berechnungsperiode Woche 11 festgelegt.

4 DATENGRUNDLAGE

4.1 Syndromische Überwachung akuter respiratorischer Erkrankungen

In der Saison 2007/08 nahmen 863 Ärzte aus 710 Arztpraxen (Abbildung 3) an der syndromischen Überwachung von ARE teil. Unter den Praxen mit bekannter Fachrichtung (n=705) teilten sich die Fachrichtungen auf in 73 % allgemeinmedizinische, 4 % internistische und 23 % pädiatrische Praxen. Damit waren mehr als ein Prozent der primärversorgenden Ärzte vertreten, womit eine Datengrundlage erreicht wird, die international als ausreichend erachtet wird, um auf nationaler Ebene statistisch robuste Auswertungen durchführen zu können. Die Häufigkeitsverteilung der bei der AGI teilnehmenden Ärzte nach Region war der Verteilung der niedergelassenen Ärzte

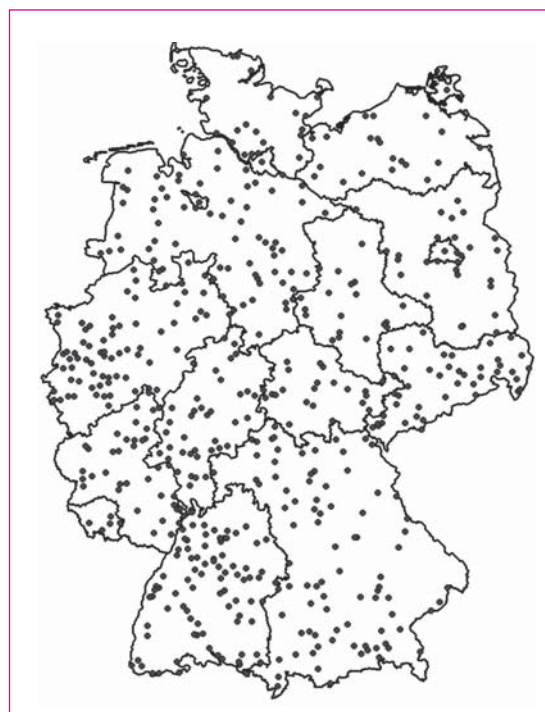


Abb. 3: Regionale Verteilung der Meldepraxen in der Bundesrepublik in der Saison 2007/08

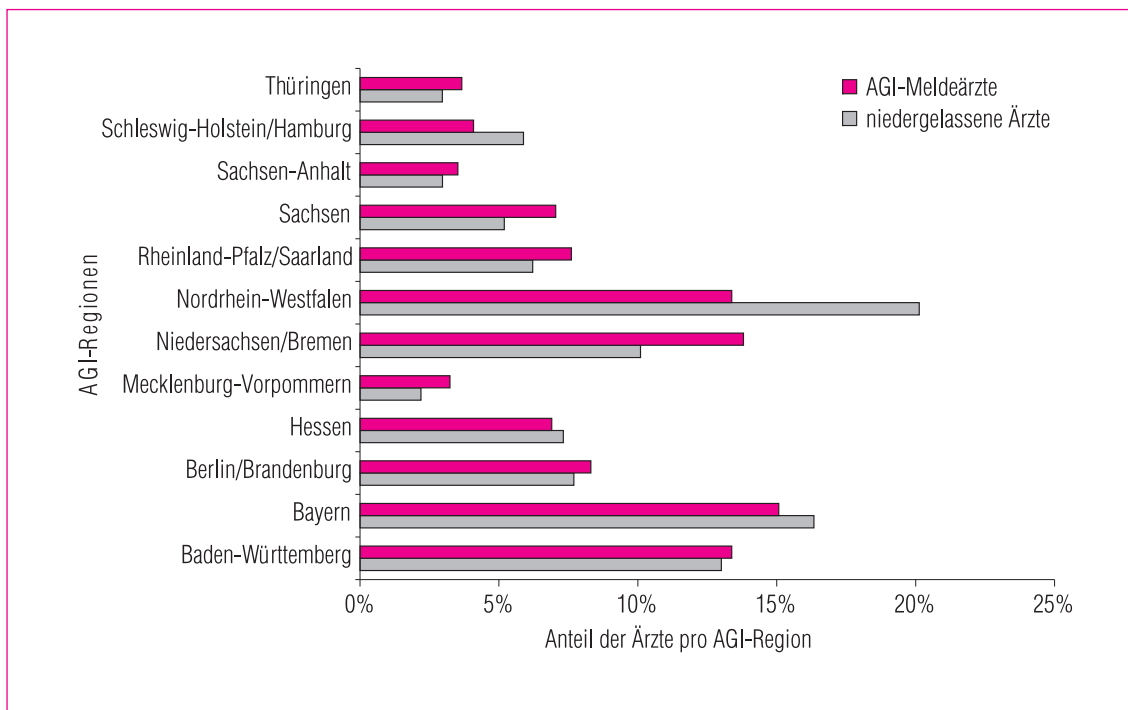


Abb. 4: Vergleichende Häufigkeitsverteilung der niedergelassenen, primärversorgenden Ärzte in Deutschland, nach AGI-Region (Stand 31.12.2007) und der Meldeärzte der AGI in der Saison 2007/08 (Primärversorgung: Allgemein- und praktische Ärzte, Internisten, Pädiater)

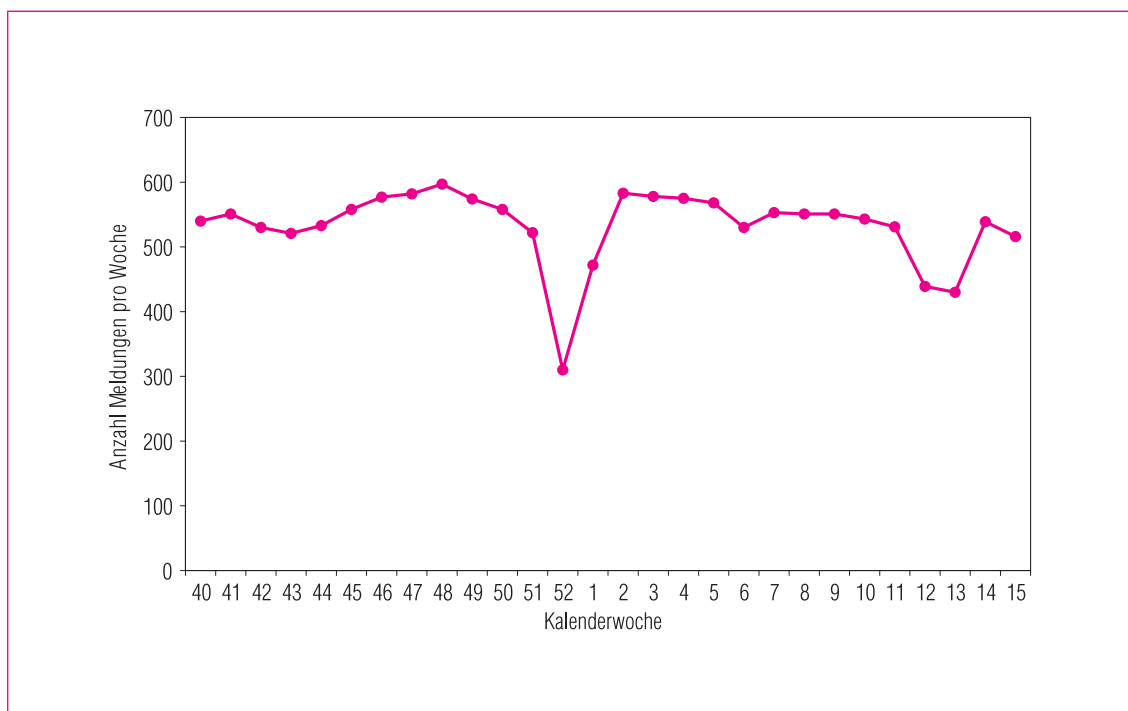


Abb. 5: Anzahl der eingegangenen Meldungen zu aufgetretenen akuten respiratorischen Erkrankungen.

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.

Für den vorliegenden Bericht wurden die Daten vom 29. September 2007 (40. KW) bis zum 11. April 2008 (15. KW) zugrunde gelegt. Dies entspricht etwa 4,9 Millionen Patientenkontakten. Es wurden 446.000 ARE, 188.000 Fälle von ARE-bedingten Arbeitsunfähigkeiten bzw. kurzzeitiger häuslicher Pflegebedürftigkeit, 1.111 ARE-bedingte Krankenhauseinweisungen und 27 ARE-assoziierte Todesfälle gemeldet. Im Verlauf der Meldephase 2007/08 setzten in den meisten Meldewochen zwischen 500 und 600 Praxen eine Meldung ab. Dies entsprach einer Beobachtungsgesamtheit von ca. 175.000 Patientenkontakten pro Woche. Da in diesem Jahr die Osterfeiertage außergewöhnlich früh lagen und viele Praxen über die Feiertage und in den Osterferien geschlossen hatten, wurden in den KW 12 und 13, ähnlich wie zu Weihnachten und über den Jahreswechsel, weniger Meldungen abgegeben (Abbildung. 5)

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 325 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 2008 wurden insgesamt 2.337 Proben untersucht, wöchentlich zwischen einer und 251. Bei 1.067 (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 vi-

rologische 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 97 AGI-Ärzte wurden Influenza-Schnelltests versandt. Die Proben wurden aus der Nase entnommen, die Auswahl der Patienten entsprach 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. Es gingen 856 Meldungen aus 66 Land- oder Stadtkreisen ein, die Positivenrate betrug insgesamt 56 %.

4.2.3 Kooperation mit den Bundesländern Bayern, Mecklenburg-Vorpommern und Sachsen

Nach einer Vorbereitungsphase in der Saison 2006/07 sind in der Saison 2007/08 erstmals virologische Daten aus den Bundesländern Bayern, Mecklenburg-Vorpommern und Sachsen in die viro-

logische Surveillance der AGI eingeflossen. Die drei kooperierenden Bundesländer sandten ihre Daten in wöchentlichem Rhythmus an die AGI, wo sie in die Surveillance für die jeweiligen Bundesländer und auf die AGI-Internetseiten der Bundesländer integriert wurden. In den beteiligten Bundesländern konnte die AGI dadurch eine sehr gute geografische Auflösung für die virologische Surveillance erreichen. Abbildung 6 zeigt die Zahl der Influenzanachweise, die einerseits durch NRZ und Schnelltests erhoben wurden (linke Seite), sowie die Komplementierung durch die jeweiligen Landeslabore: das Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL, Bayern), das Landesamt für Gesundheit und Soziales (LaGuS, Mecklenburg-Vorpommern) und die Landesuntersuchungsanstalt (LUA, Sachsen).

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 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.

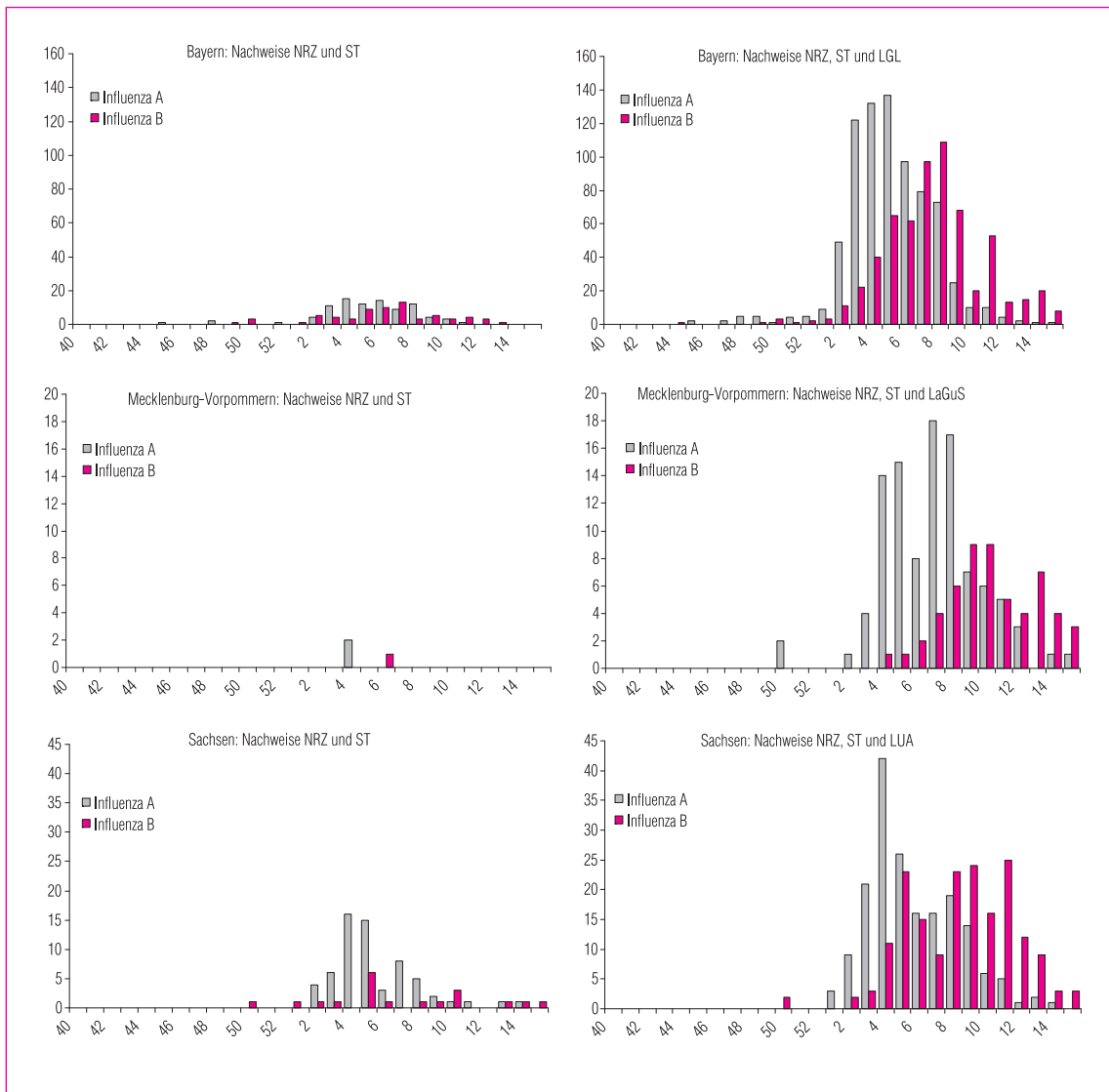


Abb. 6: Komplementierung der virologischen Influenzasurveillance durch Landeslabore in den Ländern Bayern (LGL), Mecklenburg-Vorpommern (LaGuS) und Sachsen (LUA). Links: Nachweise durch das Nationale Referenzzentrum (NRZ) und in AGI-Praxen durchgeführte Schnelltests (ST); rechts: wie links, jedoch sind zusätzlich die Befunde der jeweiligen Landeslabore abgebildet. Angegeben ist jeweils die Anzahl der Nachweise an Influenza A und B pro Kalenderwoche.

5 INFLUENZAÜBERWACHUNG IN DER SAISON 2007/08

5.1 Ergebnisse der Surveillance

Im NRZ wurde bereits in der 45. KW das erste Influenzavirus (A/H1N1) nachgewiesen. Bis zum Jahresende blieben die Nachweise sporadisch, und auch der Praxisindex blieb auf einem für die Jahreszeit üblichen Niveau (Abbildung 7). Die Zacke des Praxis-

index in der 52. Woche 2007 und der 1. Woche 2008 stellt ein bekanntes Artefakt dar, das dadurch bedingt ist, dass um Weihnachten und Neujahr die **relative** Häufigkeit akuter Erkrankungen, so auch von ARE, generell zunimmt. Ein vergleichbares Phänomen konnte auch gegen Ende der Saison beobachtet werden, als es durch die ungewöhnlich früh im Jahr liegenden Osterfeiertage zu einem weiteren positiven Ausschlag des Praxisindex in der 13. KW kam. Die Positivenrate, die normalerweise ab Werten über

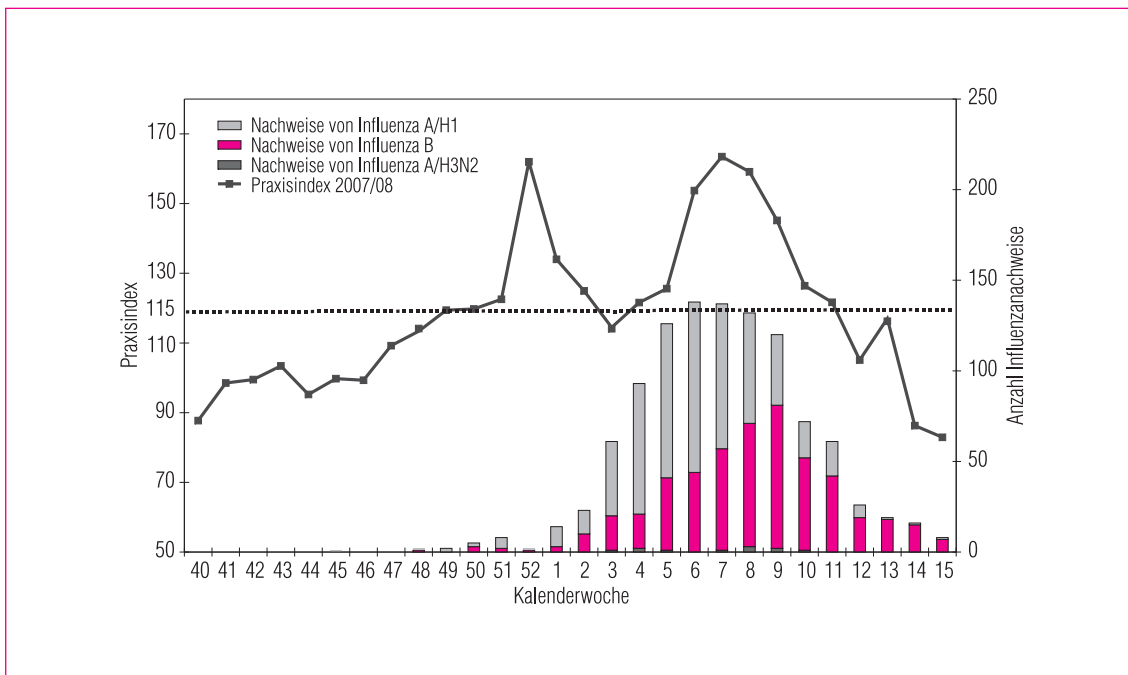


Abb. 7: Praxisindex und Anzahl der Influenzanachweise aus dem Sentinelsurveillancesystem in der Saison 2007/08. Ein Praxisindex bis etwa 115 (gestrichelte Linie) entspricht der Hintergrundaktivität. Die Skala des Praxisindex beginnt bei 50, um den Verlauf besser darstellen zu können.

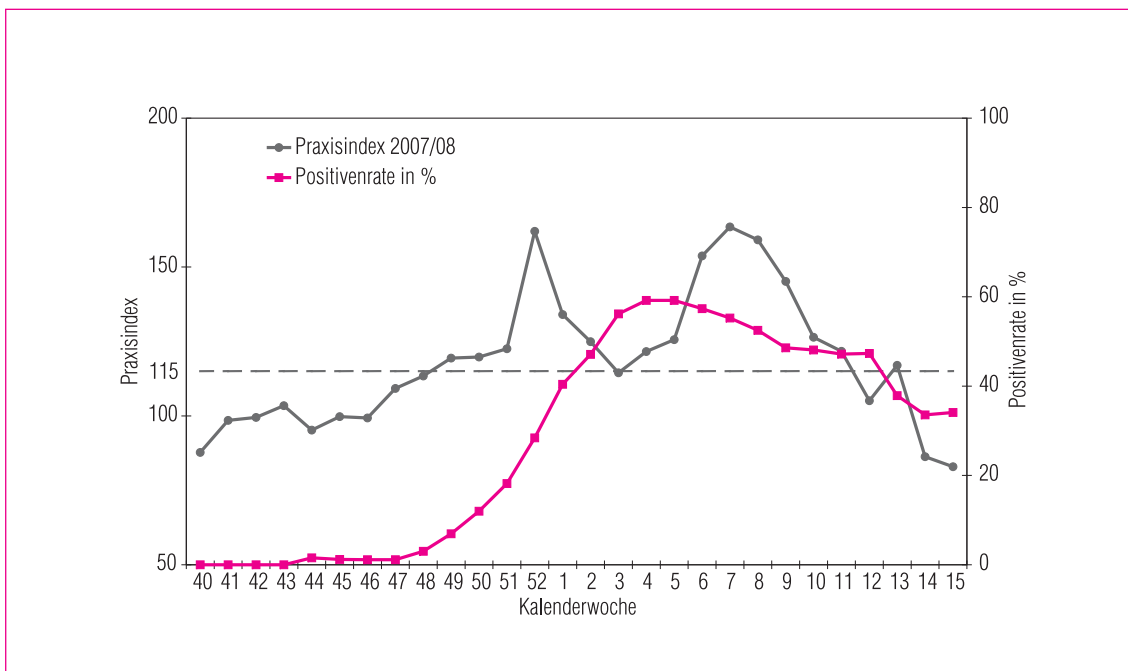


Abb. 8: Positivenrate (Anzahl der Virusnachweise pro Anzahl der Abstriche in Prozent, gleitender Mittelwert über drei Wochen) und Praxisindex in der Saison 2007/08.

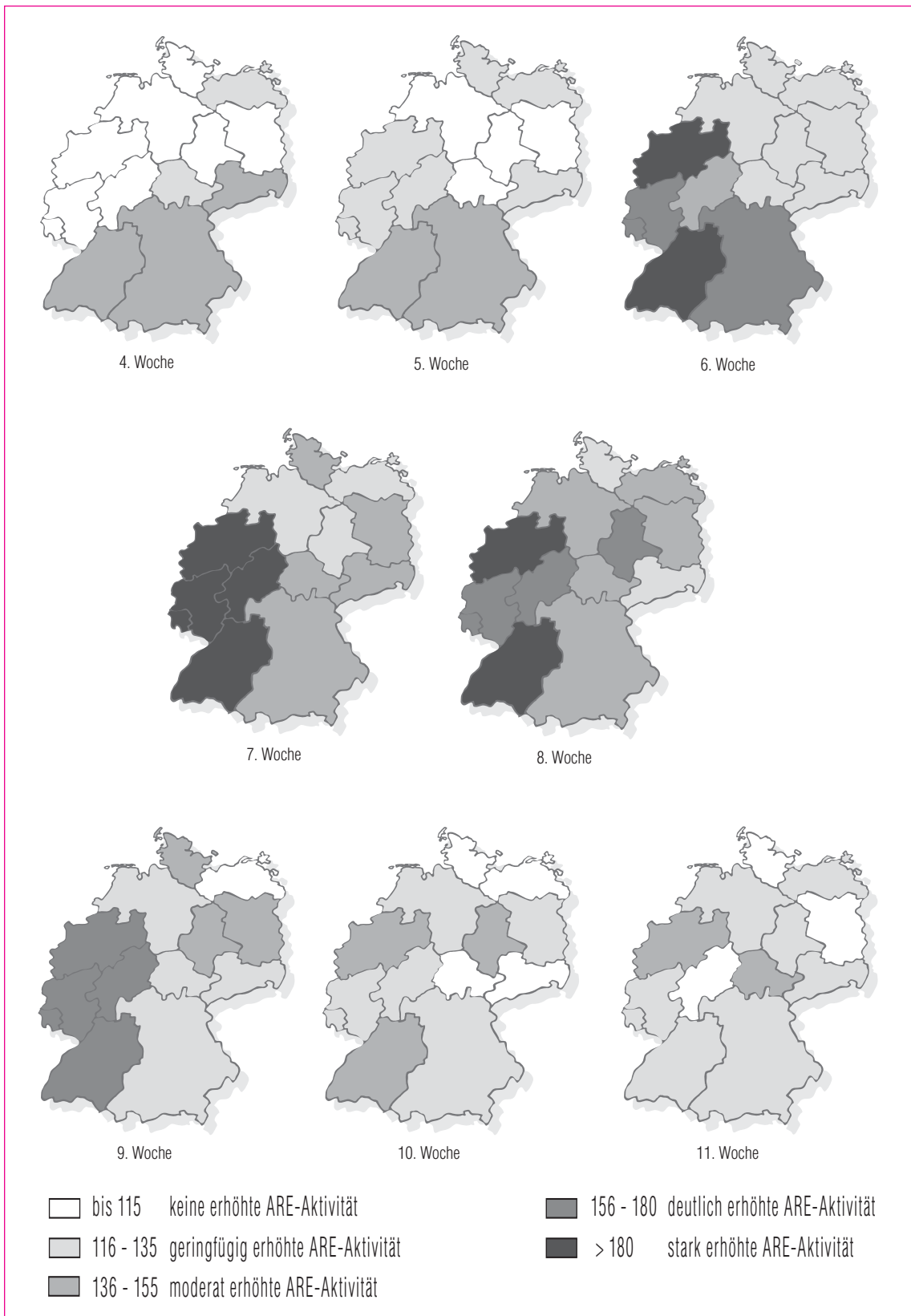


Abb. 9: Praxisindex in den 12 AGI-Regionen während der 4. bis 11. Woche 2008

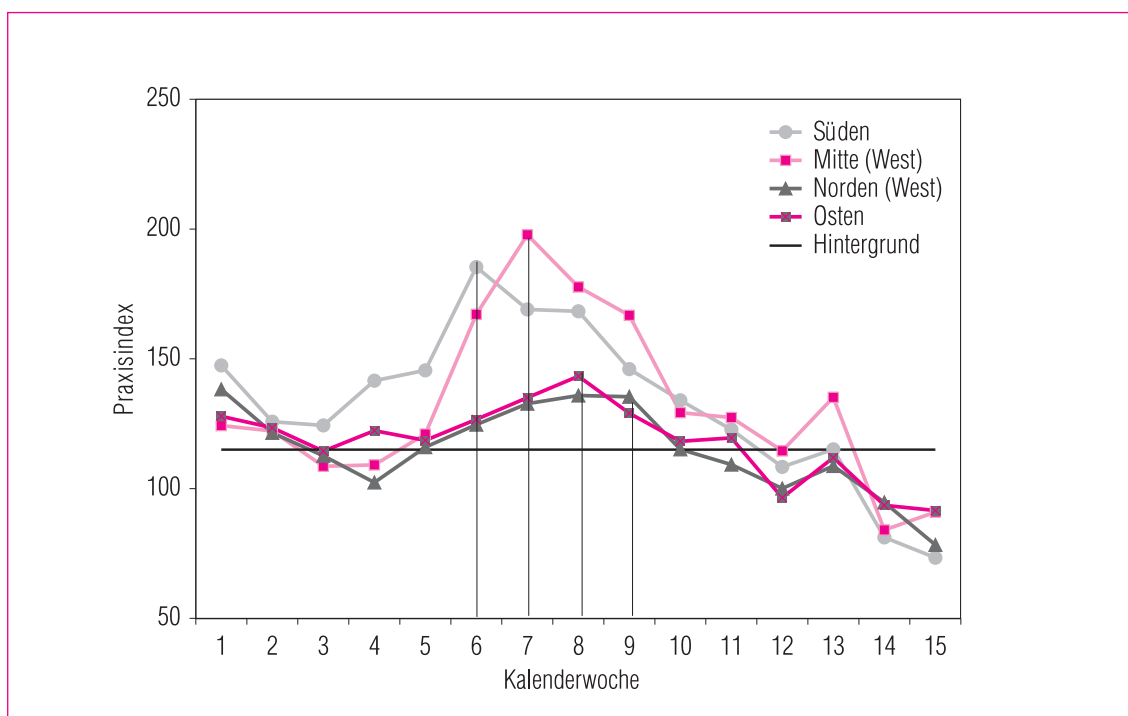


Abb.10: Praxisindex in den Großregionen Deutschlands von Woche 1-15. Süden = Bayern, Baden-Württemberg; Mitte (West) = Hessen, Rheinland-Pfalz/Saarland, Nordrhein-Westfalen; Norden (West) = Niedersachsen/Bremen, Schleswig-Holstein/Hamburg; Osten = Sachsen, Thüringen, Sachsen-Anhalt, Brandenburg/Berlin, Mecklenburg-Vorpommern. Die Senkrechte gibt den jeweiligen Höhepunkt der Influenza-Aktivität in der betreffenden Großregion an.

20 % eine messbare Morbiditätserhöhung in den nächsten 1 bis 2 Wochen „ankündigt“, stieg in der Saison 2007/08 schon relativ früh an (Abbildung 8), bedingt durch die Probennahmetechnik und eine weiter optimierte Methodik des NRZ. Dadurch lagen zwischen dem Überschreiten der 20 %-Marke der Positivenrate und dem Anstieg der Praxisindexwerte über den Hintergrundbereich mehr als 1 - 2 Wochen (wie in den Vorsaisons). Bei einer Bestätigung dieses Trends in den nächsten Jahren könnte der Beginn der Grippewelle zukünftig schon früher prognostiziert werden. Ab der 4. KW wurde der Hintergrundwert des über ganz Deutschland berechneten Praxisindex im Bundesmittel überschritten. Die erhöhte Influenza-Aktivität machte sich vor allem im Süden und Westen bemerkbar (Abbildung 9 und 10), im Norden und Osten war die Influenza-Aktivität

deutlich niedriger. Auf der Webseite der AGI ist der zeitliche Verlauf der ARE-Aktivität in der Saison 2007/08 anhand einer animierten Karte dargestellt (www.influenza.rki.de > Saisonberichte > Animierte Kartendarstellung). Im Vergleich zu anderen Saisons lag die Spitzenaktivität in Woche 6-8 (Abbildung 11; EISS-Index) nur im geringfügig erhöhten Bereich. In der 9. und 10. KW nahm der Praxisindex wieder deutlich ab und war in KW 12 wieder im Hintergrundbereich angelangt.

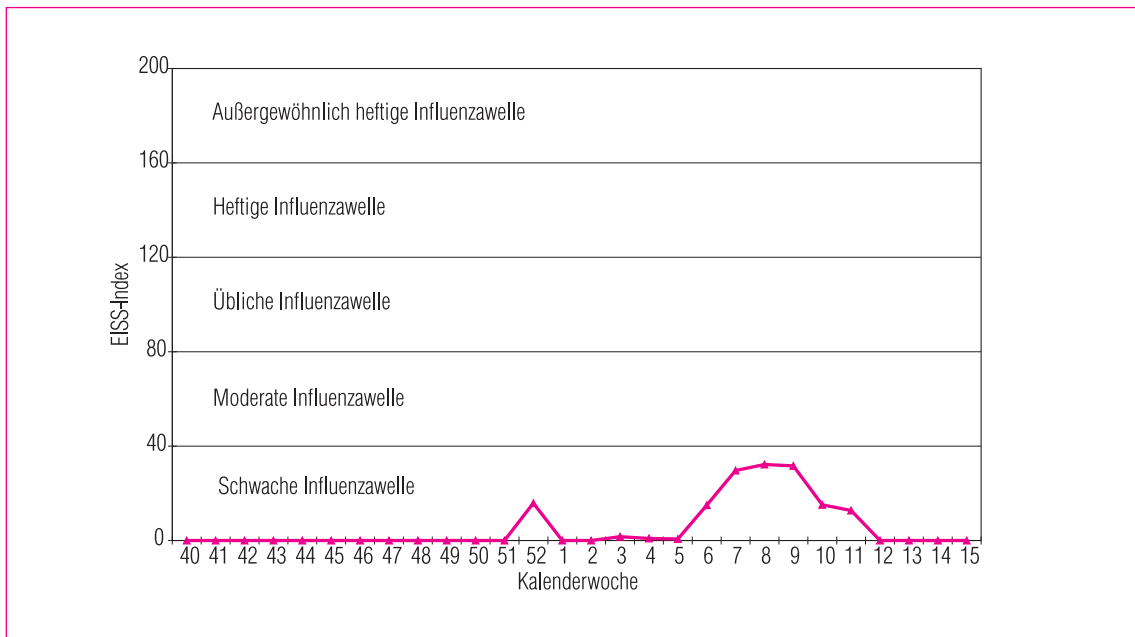


Abb. 11: EISS-Index in der Saison 2007/08. Der EISS-Index ist ein Indikator der Stärke der Influenza Saison; 0 bedeutet keine erhöhte Aktivität, 100 (plus/minus 20) bedeutet eine Morbiditätserhöhung, wie sie in den Wochen mit höchster Aktivität in einer üblichen Influenzawelle auftritt.

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 12). Während der absolute Anstieg bei den jüngeren Altersgruppen stärker war, war der relative, auf die influenzafreie Zeit bezogene Verlauf bei der ältesten und jüngsten Altersgruppe am wenigsten ausgeprägt (Abbildung 13). Der Anstieg der relativen Konsultationsinzidenz war bei den Schulkindern zuerst zu beobachten. Die Zweigipfeligkeit in dieser Altersgruppe spiegelt das Auftreten der zeitlich früher liegenden A/H1N1-Welle und der nachfolgenden B-Welle wieder. Die Altersgruppen der 15- bis 34-Jährigen sowie der 35- bis 59-Jährigen erreichten in der 7. KW ihren Scheitelpunkt (Abbildung 13).

Die Zahl der Exzess-Konsultationen in der Saison 2007/08 wurde auf etwa 1.195.000 (760.000 - 1.630.000) geschätzt. Die meisten Exzesskonsultationen in den verschiedenen Altersgruppen gab

es mit 345.000 (280.000 - 410.000) bei den 35 bis 49 Jahre alten Erwachsenen, gefolgt von den Schulkindern (5 bis 14 Jahre) mit 320.000 (150.000 - 490.000), den jungen Erwachsenen (15 bis 34 Jahre) mit 225.000 (120.000 - 330.000), den Kindern (2 bis 4 Jahre) mit 135.000 (90.000 - 180.000) und den 50- bis 59-Jährigen mit ebenfalls 135.000 (100.000 - 170.000) und den Säuglingen bzw. Kleinkindern (0 bis 1 Jahr) mit 45.000 (30.000 - 60.000). Bei den 60 Jahre und älteren Personen konnten in dieser Grippeperiode auf Bevölkerungsniveau keine zusätzlichen Konsultationen gemessen werden (Abbildung 14). Innerhalb der arbeitenden Bevölkerung (15 bis 59 Jahre) wurden etwa 705.000 (500.000 - 910.000) zusätzliche Arztbesuche geschätzt.

Wenn die Influenza-assoziierten Exzess-Konsultationen auf die Bevölkerung bezogen dargestellt werden (Abbildung 15), wird klarer ersichtlich, wie hoch das „Risiko“ für Influenza-assoziierte Arztkonsultationen in den einzelnen Altersgruppen ist. Die kumulative Inzidenz Influenza-assoziiierter Exzess-Kon-

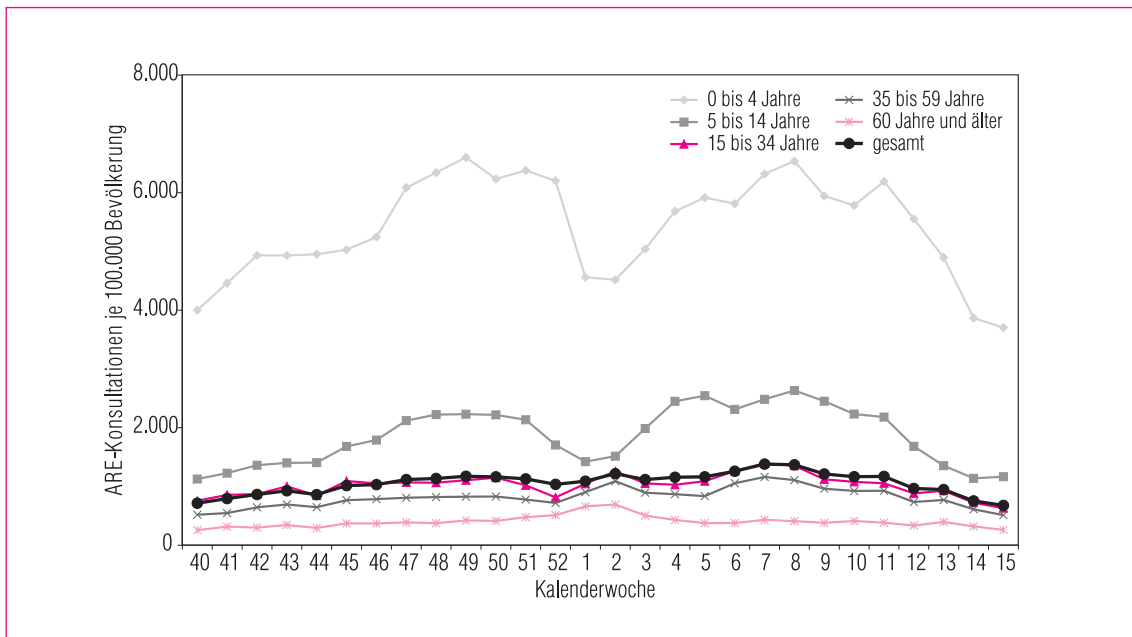


Abb. 12: Konsultationsinzidenz aufgrund von akuten Atemwegserkrankungen in den verschiedenen Altersgruppen während der Saison 2007/08.

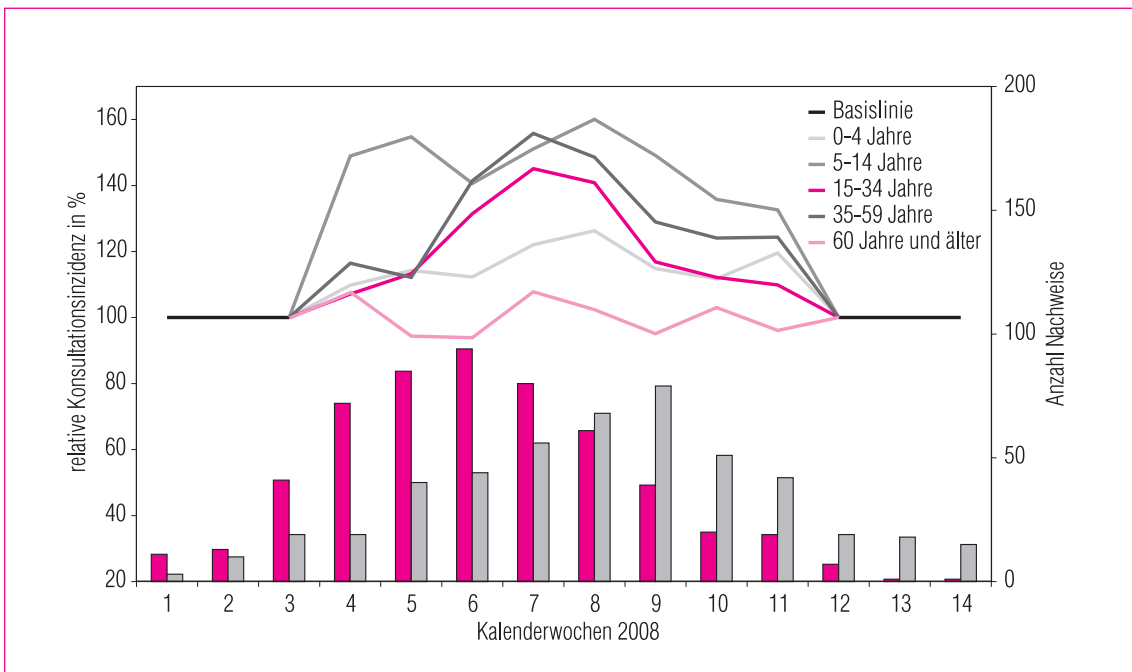


Abb. 13: Konsultationsinzidenz in den einzelnen Altersgruppen relativ zu der Aktivität außerhalb der auf Bevölkerungsebene messbaren Influenzawelle (KW 40/2007 bis 3/2008 und KW 12 bis 15/2008) in der gleichen Altersgruppe. Der Mittelwert der Konsultationsinzidenz aller KW außerhalb der Influenzawelle wurde auf 100 % gesetzt. Der lachsfarbene Balken gibt die Anzahl der Influenza A/H1N1-Nachweise, der graue Balken die Anzahl der Influenza B-Nachweise im NRZ an.

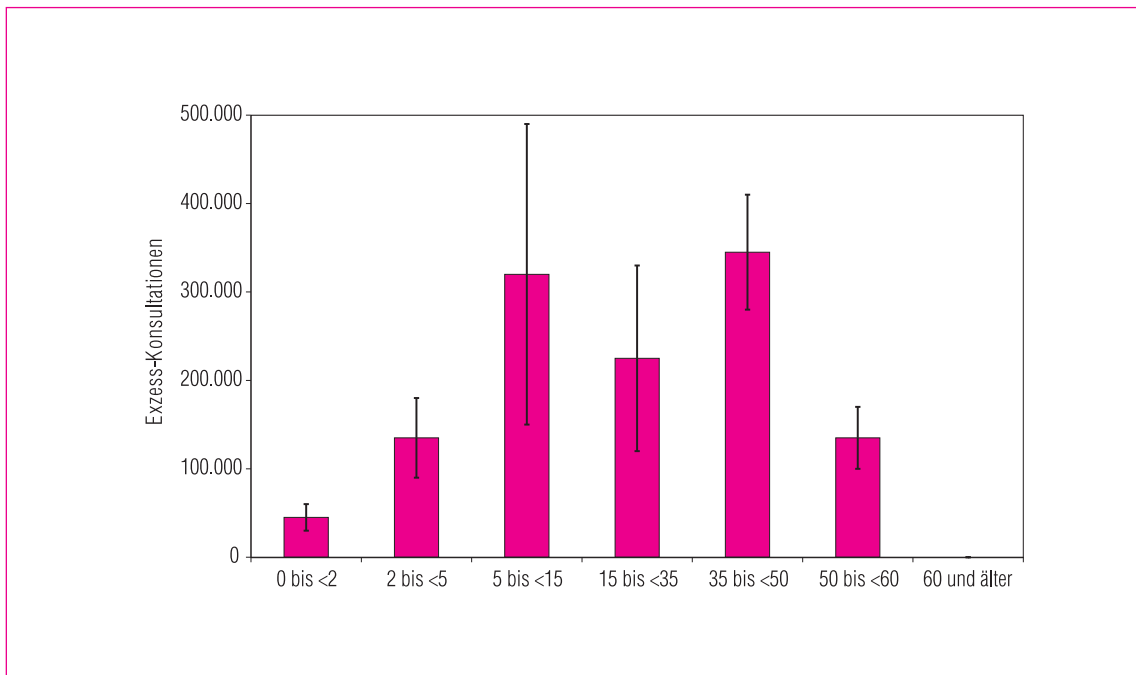


Abb. 14: Anzahl der Influenza-assoziierten Exzess-Konsultationen nach Altersgruppen, Saison 2007/08. Angegeben ist der Mittelwert aus den nach zwei Methoden berechneten Abschätzungen (s. Kap. 3), sowie der minimale und maximale Schätzwert.

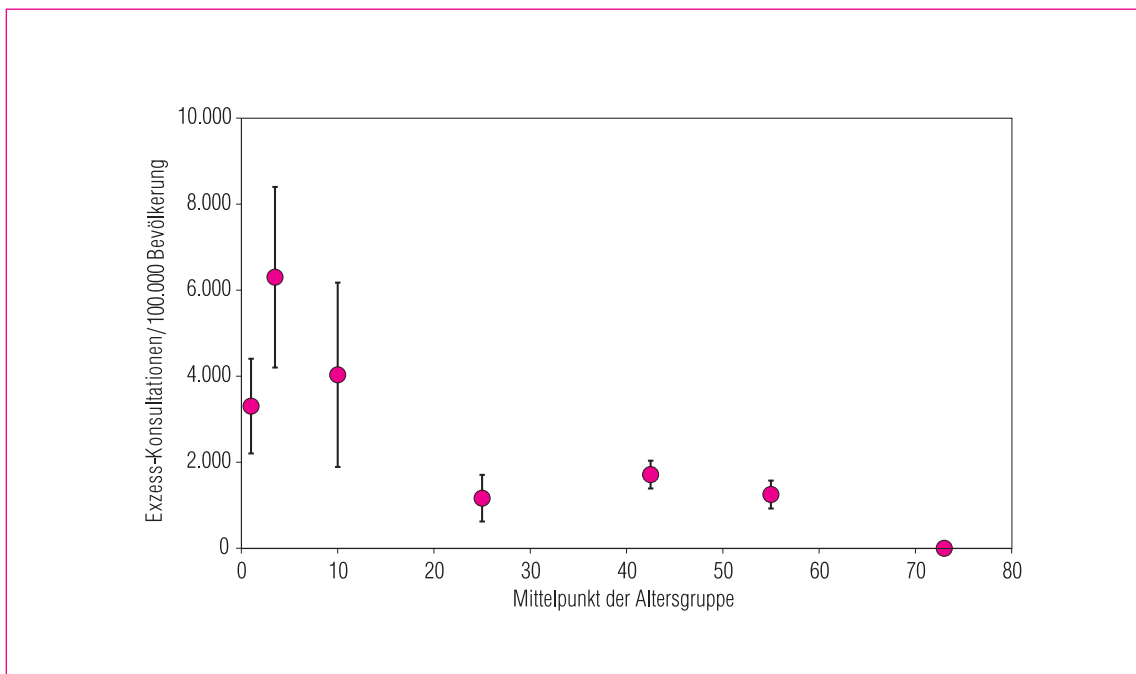


Abb. 15: Während der Grippewelle aufgetretene altersspezifische Exzess-Konsultationen pro 100.000 Bevölkerung. Angegeben ist der Mittelwert aus den nach zwei Methoden berechneten Abschätzungen, sowie der minimale und maximale Schätzwert. Für methodische Details, s. Kap. 3.

sultationen war bei den Kindern und Kleinkindern mit etwa 3.000 - 6.000 / 100.000 Bevölkerung am höchsten, gefolgt von den Erwachsenen mit etwa 1.000 / 100.000.

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 häusliche 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 4. bis 11. KW für die gesamte Bundesrepublik etwa 550.000 (350.000 - 650.000) zusätzliche AU geschätzt. Etwa 190.000 (70.000 - 250.000) Schüler im Alter von 5 bis 14 Jahren fehlten Influenza-bedingt während der Influenzazeit in der Schule. Für die Altersgruppe der 0- bis 4-Jährigen wurden etwa 110.000 (60.000 - 140.000) zusätzlich häuslich Pflegebedürftige geschätzt.

Auch die im Sentinel registrierten Krankenhauseinweisungen aufgrund von ARE waren während der Influenzawelle (4. bis 11. KW) erhöht. Insgesamt konnten über alle Altersgruppen etwa 4.500 (3.500 - 5.000) zusätzliche Hospitalisierungen abgeschätzt werden. Die meisten der zusätzlichen Krankenhauseinweisungen wurden bei den Kleinkindern (0-1 und 2-4 Jahre) mit etwa 1.700, gefolgt von den jungen Erwachsenen mit 1.200 und den 35- bis unter 60-Jährigen mit etwa 1.000 Krankenhauseinweisungen verzeichnet (Abbildung 16). Dabei ist zu berücksichtigen, dass seltene Ereignisse einer höheren statistischen Streuung unterliegen. Zudem ist ein Fehler der Schätzung der Krankheitslast aufgrund

von Krankenhauseinweisungen vor allem bei Kleinkindern in beide Richtungen möglich. Zum einen ist nicht auszuschließen, dass ein Teil der der Influenza zugeordneten Krankenhauseinweisungen durch andere wellenartig auftretende Erreger verursacht wurden, wie z. B. RS- oder humane Metapneumoviren, andererseits könnte eine Krankheitswelle eines anderen Erregers, die vor der Influenzawelle stattgefunden hat, die zugrunde liegenden Referenzwerte erhöht haben, sodass die Zahl der der Influenza zugeschriebenen Krankenhauseinweisungen unterschätzt wird. Bei den Influenza-assoziierten Exzess-Hospitalisierungen betrug das „Risiko“ (die Krankenhauseinweisungsinzidenz) bei den 0- bis 1-Jährigen 69 pro 100.000 Bevölkerung, bei den 2- bis 4-Jährigen noch 36 pro 100.000 Bevölkerung, bei den Schulkindern (5 - 14 Jahre) 8 pro 100.000 Bevölkerung und bei allen anderen Altersgruppen weniger (Abbildung 17).

Wenn die Exzess-Hospitalisierungen zu den Exzess-Konsultationen in Bezug gesetzt werden, ergibt sich für die Saison 2007/08 ein eher untypisches Muster (Abbildung 18). In den vergangenen Saisons war dieses Verhältnis in den jüngsten und ältesten Altersgruppen erhöht und ergab insgesamt eine U-Kurve. In der letzten Saison war zwar wiederum eine Erhöhung bei den 0- bis 1-jährigen Kindern festzustellen, jedoch konnte das Verhältnis bei der älteren Bevölkerung nicht berechnet werden, da in dieser Altersgruppe keine Exzess-Konsultationen aufgetreten waren.

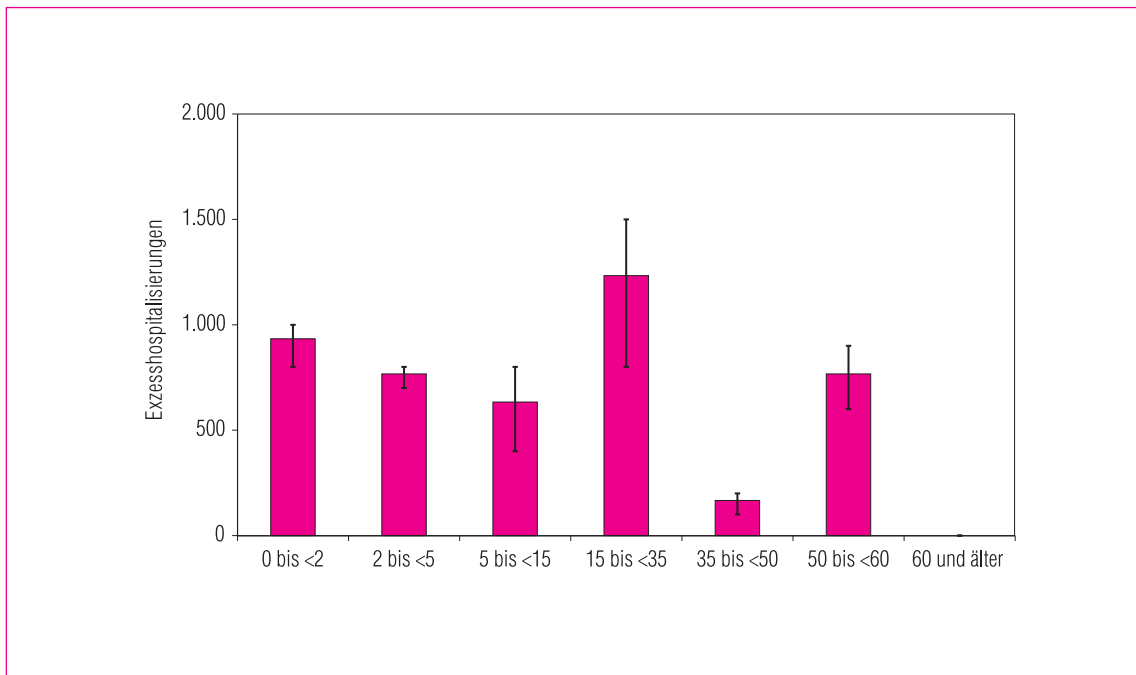


Abb. 16: Anzahl der Influenza-assoziierten Exzess-Hospitalisierungen nach Altersgruppen, Saison 2007/08. Angegeben ist der Mittelwert aus den nach drei Methoden berechneten Abschätzungen, sowie der minimale und maximale Schätzwert. Für methodische Details, s. Kap. 3.

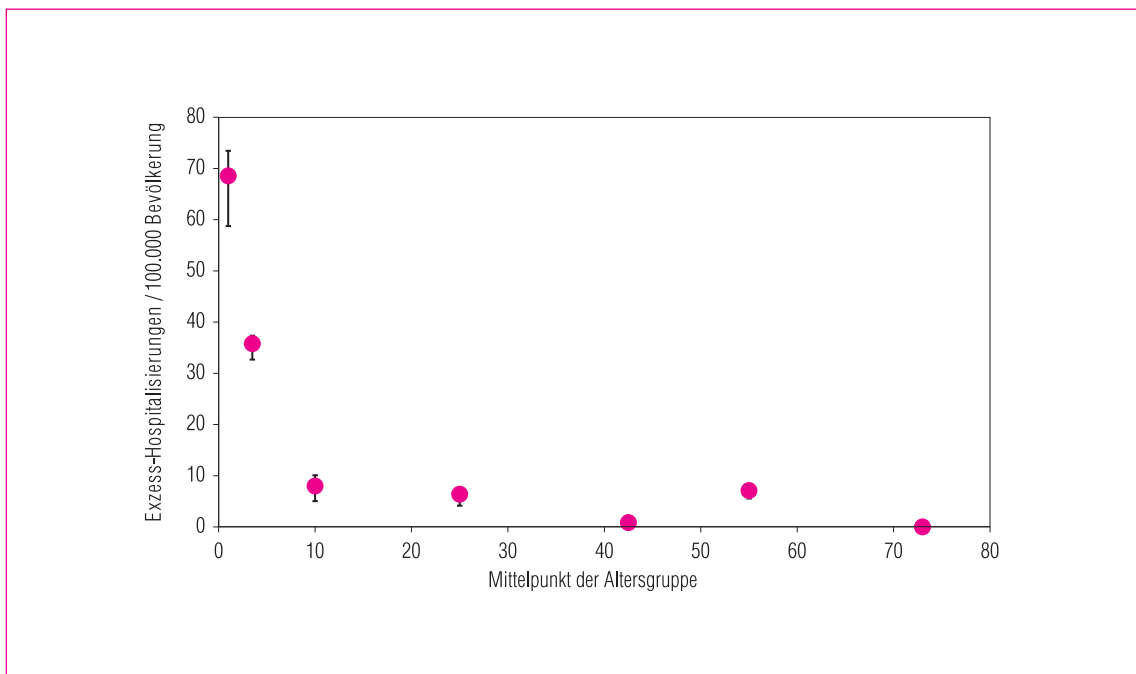


Abb. 17: Während der Grippewelle aufgetretene altersspezifische Exzess-Hospitalisierungen pro 100.000 Bevölkerung. Angegeben ist der Mittelwert aus den nach drei Methoden berechneten Abschätzungen, sowie der minimale und maximale Schätzwert. Für methodische Details, s. Kap. 3.

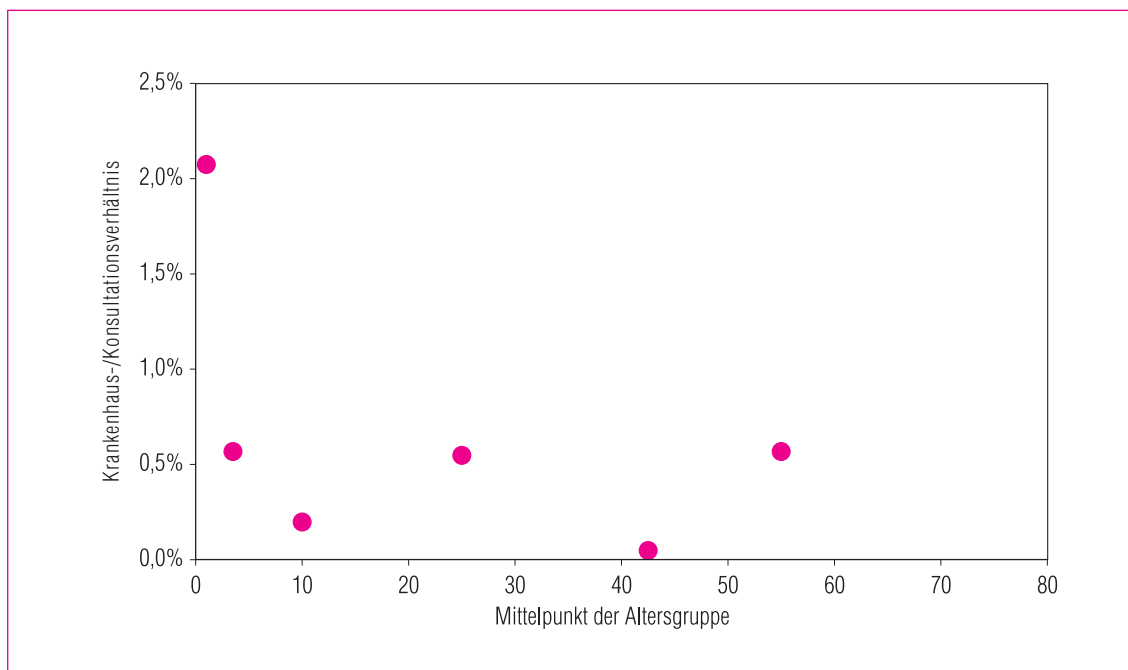


Abb. 18: Verhältnis der geschätzten über das Normale hinaus gehenden Krankenhauseinweisungen während der Grippewelle (Exzess-Hospitalisierungen) zu den Exzess-Konsultationen in 7 Altersgruppen (0-1 Jahre, 2-4 Jahre, 5-14 Jahre, 15-34 Jahre, 35-49 Jahre, 50-59 Jahre, 60 Jahre und älter). Für die Altersgruppe 60 Jahre und älter wurde weder ein Exzess an Krankenhauseinweisungen noch an Konsultationen gemessen.

5.4 Zirkulierende Virustypen und -Subtypen

Unter allen in der Saison 2007/08 in den Wochen 40/2007 bis 15/2008 aus dem Sentinel per PCR im NRZ nachgewiesenen Influenzaviren betrug der Anteil der Influenza A-Viren 54 % (davon A/H3N2 2 % und A/H1N1 98 %) und der Anteil der Influenza B-Viren 46 %.

Abbildung 19 zeigt die Verteilung der gemäß IfSG übermittelten Influenza-Infektionen nach Alter. Die IfSG-Daten beruhen zu einem großen Teil auf Influenza-Schnelltests, die zum Teil nach A und B, jedoch nicht weiter (nach A/H1 und A/H3) differenzieren.

Wie in den Vorjahren wurden von den Kindern am häufigsten Influenzaviren nachgewiesen und übermittelt. Der Einleger in Abbildung 19 zeigt die prozentuale Verteilung der Übermittlungen nach Influenzatyptyp und Altersgruppe. Während bei den drei jüngeren Altersgruppen relativ mehr Influenza A-

Infektionen übermittelt wurden, überwogen bei den 35 Jahre und älteren Altersgruppen die Influenza B-Infektionen.

5.5 Influenzasaison 2007/08 in Europa

In den meisten Ländern Europas wurde in der Saison 2007/08 eine Influenza-Aktivität von mittlerer Intensität beobachtet. Influenza A/H1N1 war der vorherrschende Virustyp, gegen Ende der Saison (ab 9. KW 2008) wurden mehr Influenza B-Infektionen beobachtet und Influenza B wurde zum dominierenden Virustyp.

Die Influenza-Aktivität stieg seit Ende 2007 und hatte in Irland, England und Spanien ihren Höhepunkt bereits in den ersten beiden KW 2008 erreicht. Die Konsultationsraten wegen ILI oder ARE stiegen ab Anfang Januar insgesamt im Süden und Westen Europas an und Ende Januar, Anfang Februar in der

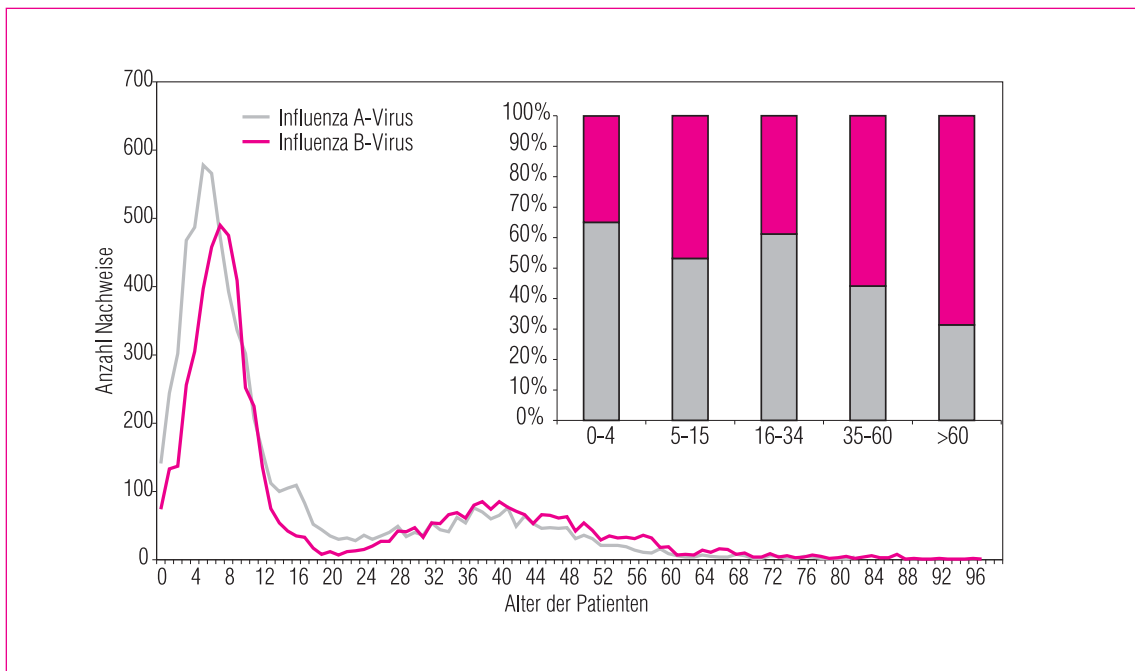


Abb. 19: Übermittelte Influenzalanzeige an das RKI nach Alter und Virustyp. Im Einleger zeigt das Balkendiagramm den Anteil der Influenza A- und B-Meldungen pro Altersgruppe in Prozent.

Mitte und im Nordosten Europas. In den meisten europäischen Ländern erreichte die Influenzawelle ihren Scheitelpunkt zwischen der 4. und 8. KW 2008. Die Konsultationsraten wegen ILI oder ARE lagen unter denen der Vorsaison (2006/07). Bei Kindern zwischen 0 und 4 Jahren sowie zwischen 5 und 14 Jahren wurden die höchsten Konsultationsraten beobachtet.

Ähnlich wie in Deutschland war Influenza A mit 61 % aller Nachweise der vorherrschende Virustyp in Europa, gefolgt von Influenza B mit 39 %. Innerhalb der Influenza A-Viren teilten sich diese auf in 97 % A/H1- und 3 % A/H3-Viren (Stand: KW 15; www.eiss.org). Unter den A/H1N1-Viren wurde die Variante Influenza A/Solomon Island/3/2006(A/H1N1)-like nachgewiesen, die im Impfstoff enthalten war. Die in Europa subtypisierten und charakterisierten Influenza A/H3N2-Viren waren etwa zu gleichen Teilen auf Influenza A/Wisconsin/67/2005(H3N2)-like (im Impfstoff enthalten) und A/Brisbane/10/2007(H3N2)-like (nicht im Impfstoff enthalten) verteilt. Die Influenza B-Viren wurden hauptsächlich als B/Florida/4/2006-

like charakterisiert, die der B/Yamagata/16/88-Linie zuzuordnen sind und nicht im Impfstoff enthalten waren. Viren der im Impfstoff enthaltenen Viktoria-Linie B/Malaysia/2506/2004-like traten nur sporadisch auf.

6 VERGLEICH MIT VERGANGENEN JAHREN

6.1 Saisonverlauf

Die Saison 2007/08 kann in ihrem Verlauf mit früheren Jahren z. B. an Hand des Praxisindex verglichen werden. Der Verlauf des Praxisindex dieser Saison liegt in der Höhe zwischen den beiden Vorsaisons 2006/07 und 2005/06 (Abbildung 20), das zeitliche Auftreten der Grippewelle im Februar/März wurde in den vergangenen Saisons häufig beobachtet. Die bis zur Fertigstellung des Saisonabschlussberichts erhobene und dargestellte Kurve des Praxisindex nach KW 15 scheint tendenziell die Erfah-

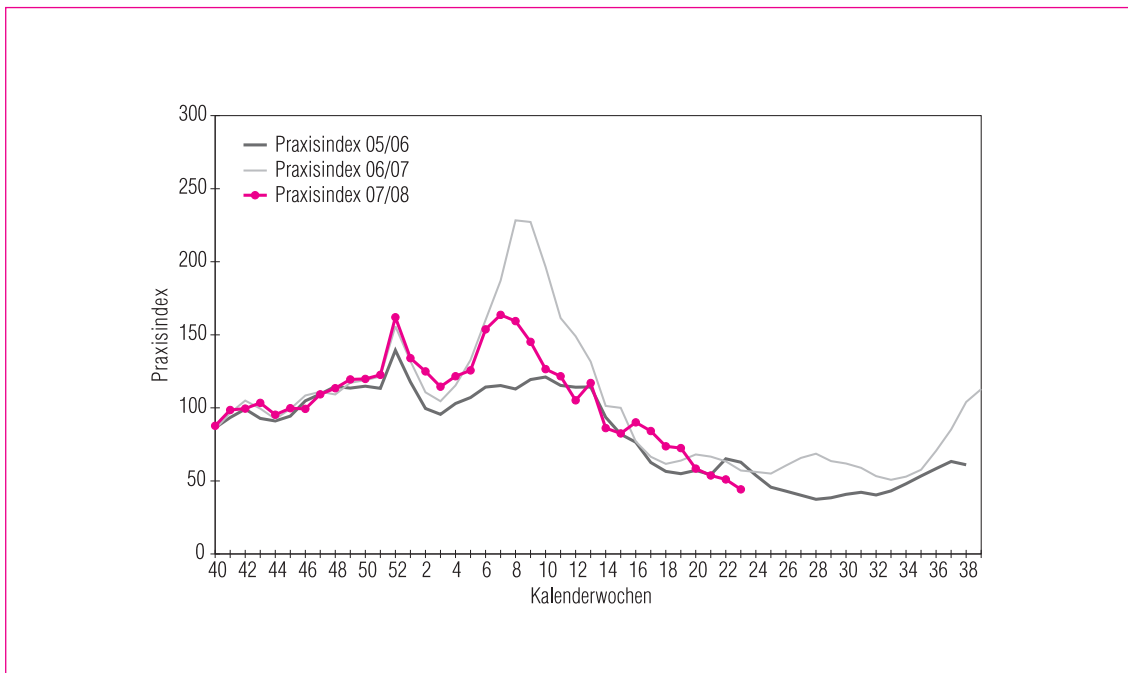


Abb. 20: Vergleich des Praxisindex in den Saisons 2005/06, 2006/07 und 2007/08.

rungen der Vorsaisons (2005/06 und 2006/07) zu bestätigen, in denen ebenfalls Werte 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 20).

6.2 Typen- und Subtypenverteilung

Für die folgenden Statistiken wurden die im NRZ isolierten und feintypisierten Viren herangezogen, die nicht nur aus dem NRZ, sondern auch anderen, insbesondere Länderlaboratorien stammen. Somit können sich die statistischen Angaben und Anteile in diesem Kapitel von denjenigen in Kapitel 5.4, wo ausschließlich auf die im Rahmen des Sentinels per PCR im NRZ nachgewiesenen Viren Bezug genommen wurde, unterscheiden. In der Saison 2007/08 dominierte Influenza A mit 52 % (51 % A/H1N1 + 1 % A/H3N2; Tabelle 1). Innerhalb der Influenza A-

Isolate machten die A/H1N1-Viren 98 % aus gegenüber 2 % A/H3N2-Viren. Der Anteil an Influenza B betrug 48 %.

6.3 „Stärke“ der Saison

6.3.1 Konsultationen und Altersverteilung

Die anhand des EISS-Index gemessene Stärke der Saison erreichte in der 7. - 9. KW Werte, die den oberen Bereich einer schwachen Influenzawelle anzeigen (Abbildung 21). Der EISS-Index ist ein relativer Indikator, der auf der Influenza-assoziierten Erkrankungsaktivität während der stärksten Wochen üblicher Influenzawellen basiert. Obwohl der Praxisindex der aktuellen Saison deutlich über dem Praxisindex der Saison 2005/06 liegt, wurde die Spitzenaktivität der Saison 2005/06 im Vergleich zur Saison 2007/08 etwas höher berechnet (Abbildung 20). Dieses auf den ersten Blick überraschende Ergebnis hat, methodisch bedingt, damit zu

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
2007/08	1	51	0	48

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 kozirkulierende Typ bzw. Subtyp (bei >30 % der Isolate) fett markiert. Die angegebenen Werte sind, bis auf die Saison 2001/02, in der Influenza A/H1N2 aufgetreten war, gerundet. Dadurch müssen die Summen nicht immer 100 % ergeben.

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 der aktuellen Werte 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 1.195.000 (760.000 - 1.630.000) zusätzlichen ARE-Konsultationen das Niveau einer verhältnismäßig schwachen Influenzawelle, vergleichbar mit 2003/04, in der 1.005.000

(560.000 - 1.450.000) zusätzliche Konsultationen wegen ARE geschätzt wurden. Die Vorsaison (2006/07) war mit 2.720.000 /1.890.000 - 3.550.000) zusätzlichen ARE-Konsultationen deutlich stärker. 2005/06 war mit 630.000 (620.000 - 640.000) Exzess-Konsultationen ebenfalls eine schwache Influenzasaison; 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 Grippewellen (Abbildung 22a). Im Vergleich zu den Vorjahren zeigt sich auch, dass sich die Gesamtlast an Exzess-Konsultationen relativ gleichmäßig auf die definierten Altersgruppen verteilt hat, wobei die älteste Altersgruppe wie in der Influenza B-dominierten Saison 2005/06 nicht messbar betroffen war. (Abbildung 22b).

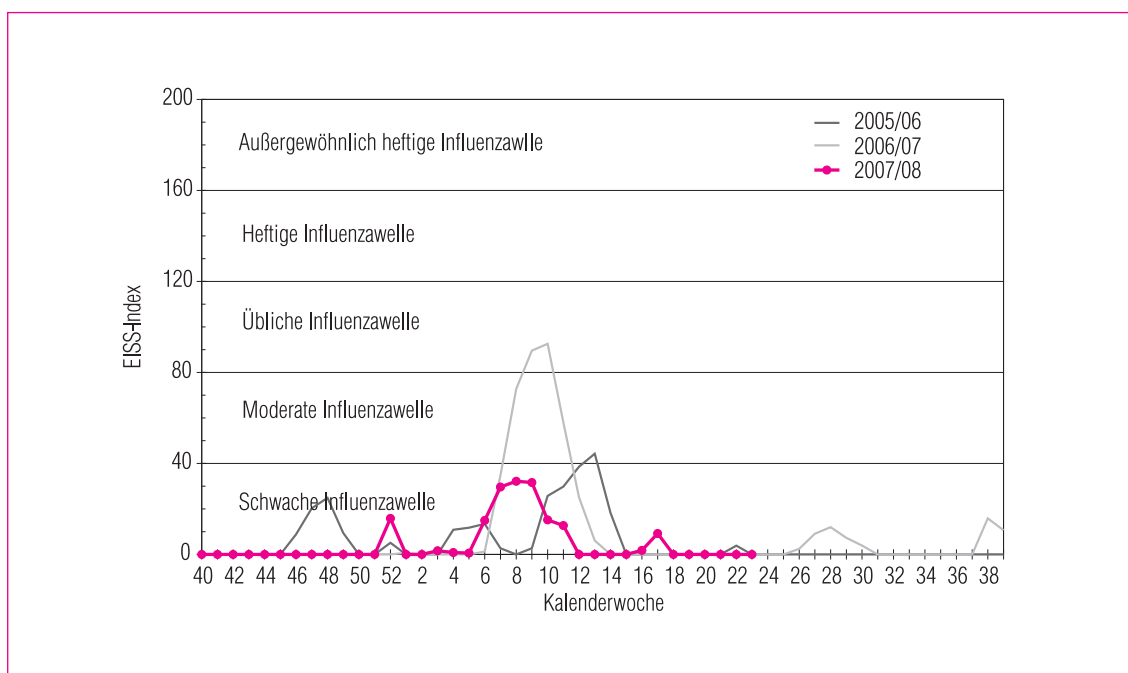


Abb. 21: Vergleich des EISS-Index in der Saison, 2005/06, 2006/07 und 2007/08

6.3.2 Arbeitsunfähigkeiten

Bei den 15- bis 59-Jährigen wurde für die Saison 2007/08 etwa 550.000 (350.000 - 650.000) zusätzliche AU geschätzt (Abbildung 23). Der Wert liegt damit etwa in dem Bereich der Saison 2001/02 mit 643.000 (530.000 - 700.000) und der Saison 2003/04 mit 483.000 (230.000 - 640.000). In der Vorsaison (2006/07) mit 960.000 (580.000 - 1.160.000) wurden deutlich mehr Exzess-Arbeitsunfähigkeiten geschätzt. 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 berechnet. 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 2007/08 etwa 4.500 (3.500 - 5.000) zusätzliche Krankenhauseinweisungen aufgrund akuter Atemwegsinfekte abgeschätzt werden. In der Vorsaison 2006/07 waren es mit etwa 14.400 (9.600 - 17.100) zusätzlichen Krankenhauseinweisungen deutlich mehr. Im Winter 2005/06 wurden nur 4.000 (2.800 - 6.500), in der Saison 2004/05 wurden 23.500 (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 (Abbildung 24a). 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 moderate Influenza-Aktivität in der Saison 2007/08 auch anhand der registrierten Hospitalisierungen.

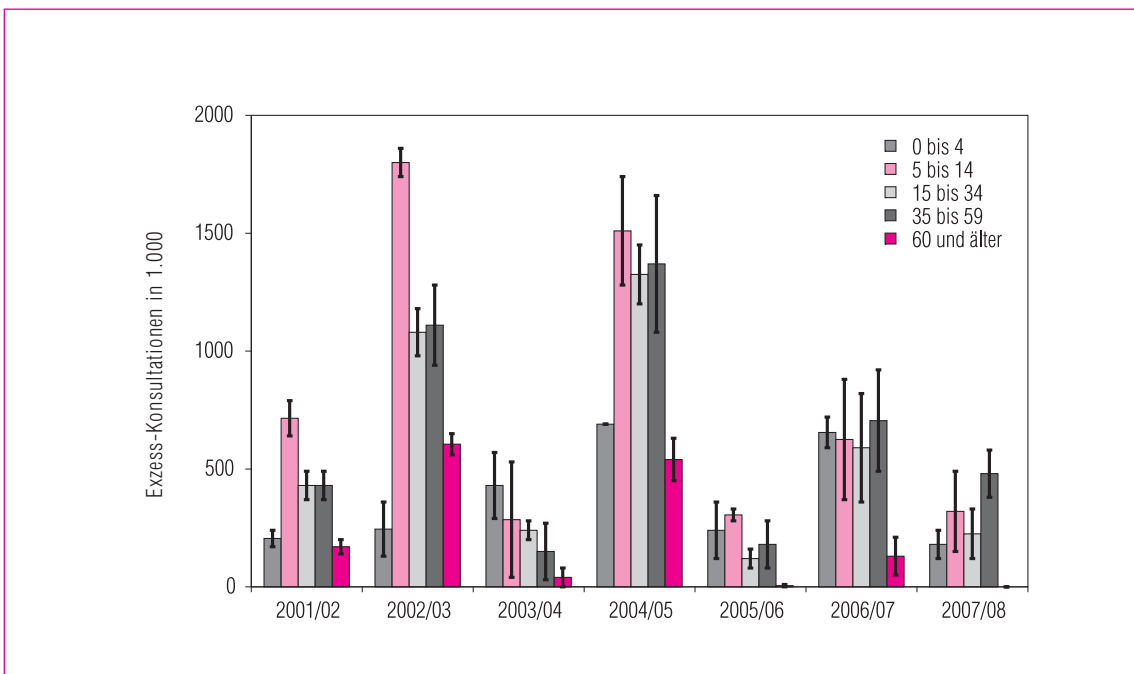
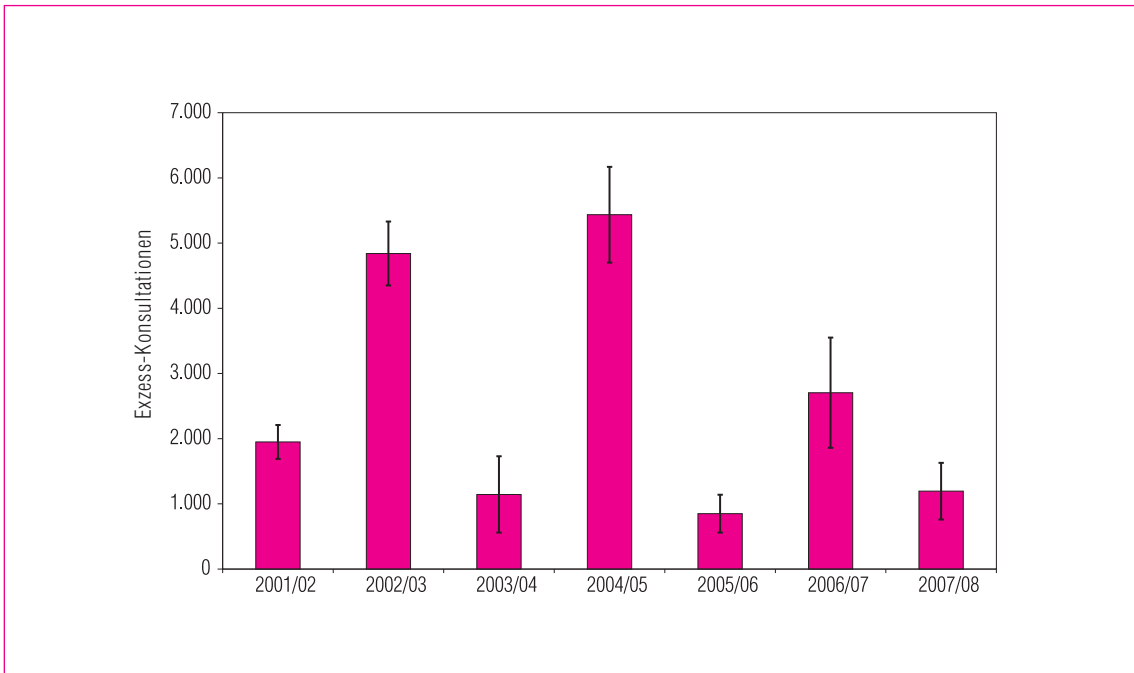


Abb.22a und 22b: Influenza-assoziierte Exzess-Konsultationen gesamt und nach Altersgruppen in den Saisons 2001/02 bis 2007/08. Angegeben ist der Mittelwert aus den nach zwei Methoden berechneten Abschätzungen (s. Kap.3), sowie der minimale und maximale Schätzwert.

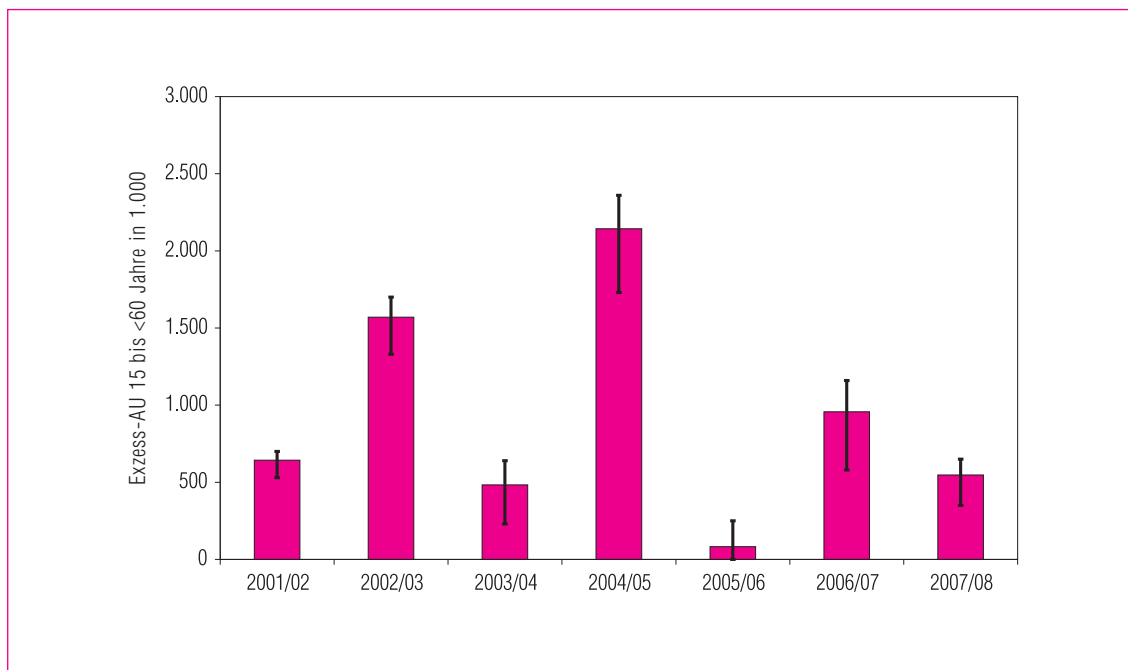


Abb. 23: Schätzungen der Influenza-assoziierten Arbeitsunfähigkeiten der arbeitenden Bevölkerung (Altersgruppe 15 bis 59 Jahre); Vergleich der Saison 2007/08 mit den Vorjahren. Angegeben ist der Mittelwert aus den nach drei Methoden berechneten Abschätzungen (s. Kap.3), sowie der minimale und maximale Schätzwert.

Die Verteilung der Last der Influenza-assoziierten Krankenhauseinweisungen auf die Altersgruppen kann von Saison zu Saison sehr unterschiedlich sein (Abbildung 24b). 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. In den beiden Saisons ohne höheren Anteil an A/H3N2, 2005/06 und 2007/08, war die älteste Altersgruppe dagegen nicht betroffen.

6.4 Exzess-Todesfälle 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 bis-

her noch nicht vor. Die Altersgruppe mit der höchsten Influenza-assoziierten Mortalität sind die über 60-Jährigen. Da in der Saison 2007/08 die Bevölkerungsgruppe der über 60-Jährigen fast gar nicht 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 1996-2006 in Deutschland zu durchschnittlich etwa 8.000 - 11.000 zusätzlichen Todesfällen. Diese Zahl kann bei außergewöhnlich heftiger Influenza-Aktivität wie z. B. 1995/96 (etwa 31.000) deutlich überschritten werden.

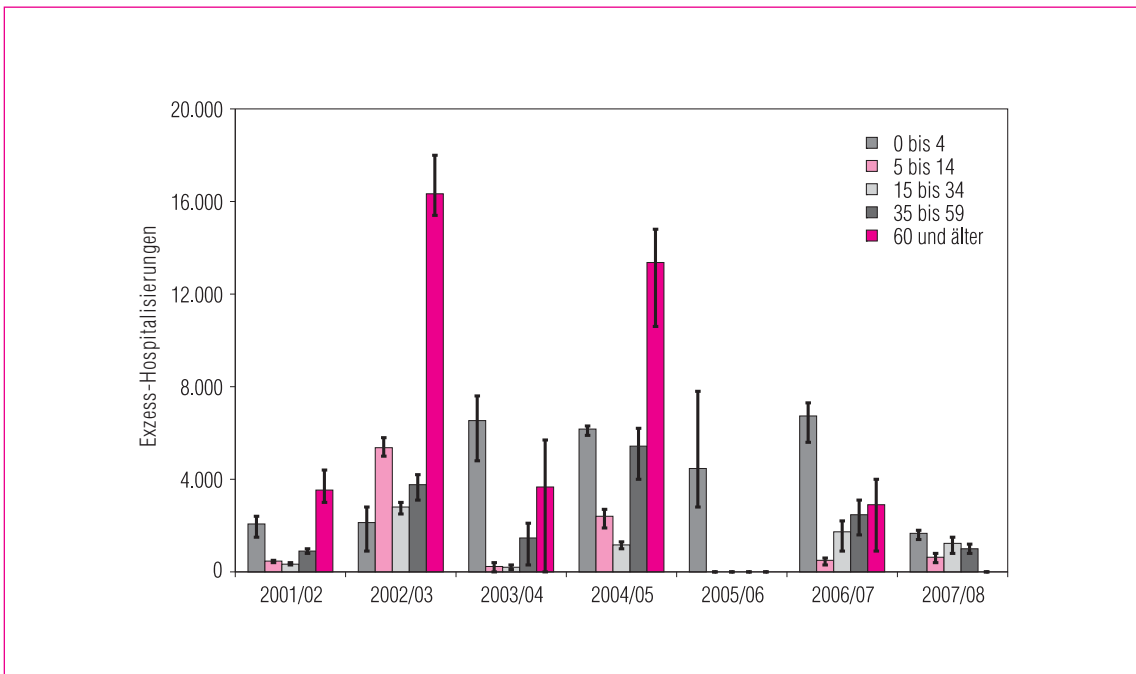
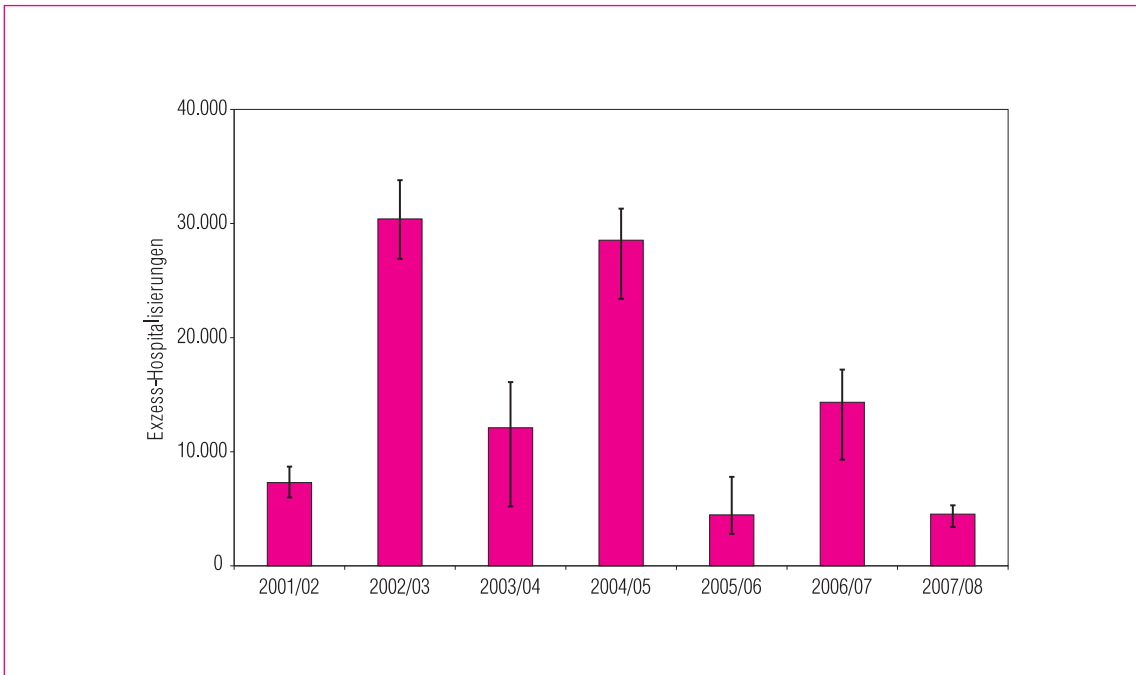


Abb.24a und 24b: Exzess-Hospitalisierungen gesamt und nach Altersgruppen in den Saisons 2000/2001 bis 2007/08. Angegeben sind der Mittelwert aus den nach drei Methoden berechneten Abschätzungen (s. Kap. 3) sowie der minimale und maximale Schätzwert.

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 2007/08 bei.

7.1 Isolierte Viren

In Deutschland wurden während der Saison 2007/08 insgesamt 1.418 Influenzaviren in verschiedenen Laboratorien isoliert und im Nationalen Referenzzentrum bezüglich ihres Antigenprofils 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.

Die Saison 2007/08 wurde von Influenza A/H1N1-Viren sowie Influenza B-Viren dominiert, die in etwa gleichen Anteilen (51 % bzw. 48 %) zirkulierten. Dabei traten zu Beginn der Saison vornehmlich A/H1N1-Viren auf, während zum Ende der Saison die Influenza B-Viren die Überhand gewannen. Die Influenza A/H3N2-Viren nahmen in der gesamten Saison einen Teil von etwa 1 % ein (Tabelle 2).

Die Angaben über den Anteil der einzelnen Typen/Subtypen an der Gesamtzahl aller im NRZ charakterisierten Influenzaviren stehen nicht in voller Übereinstimmung mit den Ergebnissen des AGI-Sentinels, in die ausschließlich die Genomnachweise mittels PCR eingegangen sind. Im Sentinel war jedoch mit 53 % A/H1N1-Viren, 1 % A/H3N2-Viren sowie 46 % Influenza B-Viren eine ähnliche Verteilung der einzelnen Typen/Subtypen zu beobachten. Diese geringen Differenzen können 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 von nachfolgend aufgeführten Laboratorien eingesandt wurden:

- Niedersächsisches Landesuntersuchungsamt in Hannover,
- Labor Enders in Stuttgart,
- Gemeinschaftslabor Dres. Thorausch & Mydiak in Cottbus,
- Universitätsklinikum Ulm, Institut für Virologie,
- Landesuntersuchungsanstalt für das Gesundheits- und Veterinärwesen Sachsen in Dresden,
- Thüringer Landesamt für Lebensmittelsicherheit und Verbraucherschutz in Bad Langensalza,
- Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg in Stuttgart,
- Institut für Hygiene und Umwelt in Hamburg,
- Landesamt für Verbraucherschutz Sachsen Anhalt in Magdeburg,
- Charité Institut für Virologie in Berlin,
- Landesuntersuchungsamt Bayern in Oberschleißheim

Der erste Influenzavirus-Nachweis der Saison 2007/08 gelang in der 45. KW 2007. Ein regelmäßiger Nachweis erfolgte zwischen der 50. KW 2007 und der 20. KW 2008. Der Höhepunkt der Influenza A/H1N1-Welle lag in der 6. KW, während die dazu leicht nach hinten verschobene Influenza B-Welle in der 9. KW gipfelte. Während der gesamten Saison wurden Influenza A/H3N2-Viren nur sporadisch nachgewiesen.

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 Influenzavirus-Surveillance eingesandt.

Die Tabellen 2-5 geben eine Übersicht über die in der Saison 2007/08 im NRZ charakterisierten Influenzaviren.

KW	46	47	48	49	50	51	52	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	Σ
A/H1N1	1				1	12	6	10	22	71	91	120	94	86	88	63	16	16	14		3	1	2	1				718
A/H3N2		1									1	1	1	1	4	2	2	2	1							1		17
B					3	3		5	7	36	30	52	53	84	99	104	66	47	23	20	17	13	11	2	4		4	683
Σ	1	1			4	15	6	15	29	107	122	173	148	171	191	169	84	65	38	20	20	14	13	3	4	1	4	1418

Tab. 2: Influenzaviren: Gesamtzahl der typisierten Isolate aus Deutschland, Saison 2007/08

Influenza A/H3N2	46	47	48	49	50	51	52	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	Σ
Kalenderwoche	46	47	48	49	50	51	52	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	Σ
Baden-Württemberg													1		2													3
Bayern															1											1		2
Berlin																		2										2
Brandenburg													1															1
Bremen																												
Hamburg																												
Hessen																												
Mecklenburg-Vorp.																												
Niedersachsen		1													1													1
Nordrhein-Westfalen											1																	1
Rheinland-Pfalz																1			1									2
Saarland																												
Sachsen																												
Sachsen-Anhalt																												
Schleswig-Holstein																												
Thüringen												1				1	2											4
Σ		1									11	1	1	4	2	2	2	2	1							1		17

Tab. 3: Influenza A/H3N2: Gesamtzahl der feintypisierten Isolate aus Deutschland, Saison 2007/2008.

Influenza A/H1N1	46	47	48	49	50	51	52	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	Σ
Kalenderwoche	46	47	48	49	50	51	52	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	Σ
Baden-Württemberg					1	1		4	13	28	32	36	13	19	20	8		1	1			1						178
Bayern								1	8	6	5	9	4	4	1	1												39
Berlin					1	1		1	9	13	3	12	5	2	2	2			1									52
Brandenburg					1						2					1		1										5
Bremen							1						1		1	1												4
Hamburg													3	2														5
Hessen										2	4	5	3	1														15
Mecklenburg-Vorp.																												
Niedersachsen	1					6	3	2	1	6	4	24	21	17	13	7	1		2									108
Nordrhein-Westfalen						2				5	3	8	9	15	10	12		1	1									66
Rheinland-Pfalz						1	2				4	12	6	5	7	11		1										49
Saarland											2	2	1		1													6
Sachsen						1	1		3	7	15	10	2	4	4	3	2	2			2							56
Sachsen-Anhalt									1	6	4	9	5	2	6	7	4	1	4		1		2	1				53
Schleswig-Holstein													2	4	4	1		1										12
Thüringen								1	2	2	6	5	9	4	14	9	5	8	5									70
Σ	1				1	12	6	10	22	71	91	120	94	86	88	63	16	16	14		3	1	2	1				718

Tab. 4: Influenza A/H1N1: Gesamtzahl der feintypisierten Isolate aus Deutschland, Saison 2007/2008.

Virusisolate	Isoliert	Frettchen-Seren		
		New Caledonia	Solomon Islands	Brisbane
A/New Caledonia/20/99		320	160	80
A/Solomon Islands/3/2006		40	640	640
A/Brisbane/59/2007		<20	160	640
A/Rheinland-Pfalz/63/07	19.12.07	20	320	nicht getestet
A/Thüringen/1/08	02.01.08	80	640	nicht getestet
A/Niedersachsen/15/08	11.01.08	80	640	nicht getestet
A/Bayern/5/08	20.01.08	40	640	nicht getestet
A/Sachsen/30/08	26.01.08	80	640	1280
A/Niedersachsen/61/08	06.02.08	80	640	640
A/Sachsen-Anhalt/18/08	15.02.08	40	320	320
A/Hessen/15/08	19.02.08	80	640	1280
A/Sachsen/48/08	25.02.08	20	160	640
A/Rheinland-Pfalz/48/08	01.03.08	20	160	320
A/Thüringen/63/08	11.03.08	40	160	640
A/Berlin/53/08	17.03.08	<20	160	640

Tab. 6: 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	Isoliert	Frettchen-Seren		
		Wisconsin	Nepal	Brisbane
A/Wisconsin/67/2005		640	40	160
A/Nepal/921/2006		1280	1280	640
A/Brisbane/10/2007		1280	1280	1280
A/Nordrhein-Westfalen/7/08	24.01.08	640	1280	640
A/Thüringen/29/08	30.01.08	nicht getestet	1280	640
A/Baden-Württemberg/146/08	04.02.08	320	320	640
A/Brandenburg/1/08	12.02.08	1280	2560	2560
A/Niedersachsen/81/08	19.02.08	320	40	40
A/Baden-Württemberg/168/08	20.02.08	320	160	320
A/Baden-Württemberg/155/08	22.02.08	80	80	160
A/Rheinland-Pfalz/42/08	25.02.08	80	160	320
A/Thüringen/43/08	29.02.08	640	1280	1280
A/Thüringen/57/08	05.03.08	80	160	320
A/Berlin/50/08	11.03.08	160	320	640
A/Rheinland-Pfalz/50/08	18.03.08	80	160	1280

Tab. 7: Antigene Analyse von Influenza A/H3N2-Viren im HHT. Die Ergebnisse sind als reziproke Titer dargestellt. Höhere Titer beweisen eine größere Ähnlichkeit mit dem jeweils untersuchten Stamm.

doch konnten sie im Verlauf der Influenzawelle mit 683 Isolaten einen größeren Gesamtanteil erreichen (48 %), wobei die Viren der Yamagata-Linie insgesamt deutlich dominierten (ca. 99 %). Die zirkulierenden Influenza B-Viren zeigten noch eine gute Übereinstimmung mit dem alten Referenzstamm B/Jiangsu/10/2003, jedoch reagierte die Mehrheit der Viren besser mit dem jüngeren Referenzstamm B/Florida/4/2006 (bis zweifache Titerdifferenz). Letzterer ist in die Impfstoffempfehlung für die folgende Saison 2008/09 aufgenommen worden, da im Impfstoff der Saison 2007/08 ein Vertreter der Victoria-Linie enthalten war.

Die wenigen Isolate der Victoria-Linie reagierten noch mit dem Immuns Serum gegen B/Malaysia/2605/2004, dem Impfstamm der Saison 2007/08.

7.3 Untersuchungen zur Molekularbiologie

Schwerpunkt der molekularen Untersuchung war die Analyse des Hämagglutinins, da dieses Oberflä-

chenantigen das Hauptziel der Immunantwort darstellt. Vorgestellt werden auch die Ergebnisse zur Analyse des Neuraminidasegens (NA) von A/H1N1-Viren. Genomanalysen wurden für eine repräsentative Anzahl von Virusisolaten durchgeführt. Die Nuklein- bzw. Aminosäuresequenzen der zirkulierenden Viren wurden mit aktuellen Referenzstämmen verglichen und phylogenetisch analysiert. Um die Evolution der Viren zu verdeutlichen, wurden in die genetischen Analysen neben den Referenzstämmen auch Virusisolate aus der vergangenen Saison 2006/07 einbezogen.

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

Die in der vorangegangenen Saison 2006/07 auf molekularer Ebene beobachtete Heterogenität der A/H1N1-Viren ist in dieser Saison nicht erneut aufgetreten. Die von uns sequenzierten Isolate gehörten ausnahmslos in die im letzten Jahr definierte Sub-

Virusisolate	Isoliert	Frettchen-Seren		
		Malaysia	Jiangsu	Florida
B/Malaysia/2506/2004		1280	<20	<20
B/Jiangsu/10/2003		<20	640	160
B/Florida/4/2006		<20	320	640
B/Berlin/2/07	18.12.07	<20	160	320
B/Bayern/2/08	14.01.08	<20	160	160
B/Rheinland-Pfalz/5/08	30.01.08	<20	20	80
B/Bayern/9/08	07.02.08	<20	40	160
B/Niedersachsen/74/08	14.02.08	<20	80	1280
B/Sachsen/20/08	21.02.08	<20	20	320
B/Baden-Württemberg/52/08	25.02.08	40	<10	<10
B/Sachsen-Anhalt/21/08	05.03.08	<20	320	320
B/Hessen/6/08	12.03.08	<20	80	80
B/Thüringen/47/08	18.03.08	<20	320	640
B/NRW/12/08	25.03.08	<20	640	640
B/Berlin/38/08	01.04.08	80	<10	<10

Tab. 8: Antigene Analyse von Influenza B-Viren im HHT. Die Ergebnisse sind als reziproke Titer dargestellt. Höhere Titer beweisen eine größere Ähnlichkeit mit dem jeweils untersuchten Stamm.

clade 2B der A/Petersburg/96/2007-like Viren, welche sich durch die Aminosäureaustausche D35N, K140E, D145R, R188K, E273K von den A/New Caledonia/20/99-like Viren unterscheiden. Die Viren dieser Saison bilden dabei jedoch eine eigene Gruppe, die durch den Impfstamm der kommenden Saison A/Brisbane/59/2007 repräsentiert wird (Abbildung 25).

Erstmalig wurde in der Saison 2007/08 die Zirkulation von Oseltamivir-resistenten A/H1N1-Viren beobachtet. Diese Viren zeigten jedoch im Hämagglutinin keinerlei abweichende Merkmale.

7.3.2 Molekulare Analyse des Neuraminidasegens von Influenza A/H1N1-Viren

Die Sequenzen des Neuraminidasegens der zirkulierenden A/H1N1-Viren aus der Saison 2007/08 gruppieren eng mit der des Referenzstammes A/Brisbane/59/2007 und zeigen somit eine phylogenetische Distanz zu dem bisherigen Impfstamm A/Solomon Islands/3/2006 (Abbildung 26). Eine große Anzahl dieser Viren ist durch eine neue Aminosäuresubstitution an Position 328 charakterisiert. Oseltamivir-resistente H1N1-Viren mit der bekannten Substitution H274Y bilden eine eigene Subgruppe.

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

Die vergangene Saison 2006/07 war durch eine intensive H3N2-Zirkulation charakterisiert. Diese H3N2-Viren konnten zwei großen Gruppen zugeordnet werden (Abbildung 27). Eine dieser Gruppen wurde durch den Referenzstamm A/Nepal/921/2006

repräsentiert, die zweite konnte retrospektiv als A/Brisbane/59/2007-like identifiziert werden. Die H3N2-Viren von 2007/08 repräsentierten diese Brisbane-Gruppe. Trotz der geringen Zirkulation dieser Viren war eine signifikante Heterogenität zu verzeichnen. Eine kleinere Subgruppe war durch die Aminosäuresubstitution N144D, die größere Subgruppe durch K173Q charakterisiert.

7.3.4 Molekulare Analyse des Hämagglutinins von Influenza B-Viren

In der Saison 2007/08 zirkulierten fast ausschließlich Viren der Yamagata-Linie, die sich – wie bereits in der vorhergehenden Saison – in drei durch definierte Aminosäureaustausche charakterisierte Virusgruppen (Varianten) aufteilen ließen: B/Chelyabinsk/306/2007-like (N166Y, G230D), B/Hong Kong/864/2006-like (P108A) und B/Florida/4/2006-like (G230S). Das Hämagglutinin dieser Influenza B-Viren war daher in der Saison 2007/08 durch eine sehr hohe Variabilität charakterisiert (Abbildung 28). Das Verhältnis der einzelnen Varianten war von Anfang bis zum Ende der Saison recht stabil. Der geringste Anteil (14 %) entfiel auf die B/HongKong/864/2006-Variante. B/Florida/4/2006-like Viren zirkulierten zu 45% und B/Chelyabinsk/306/2007-like Viren zu 41 %.

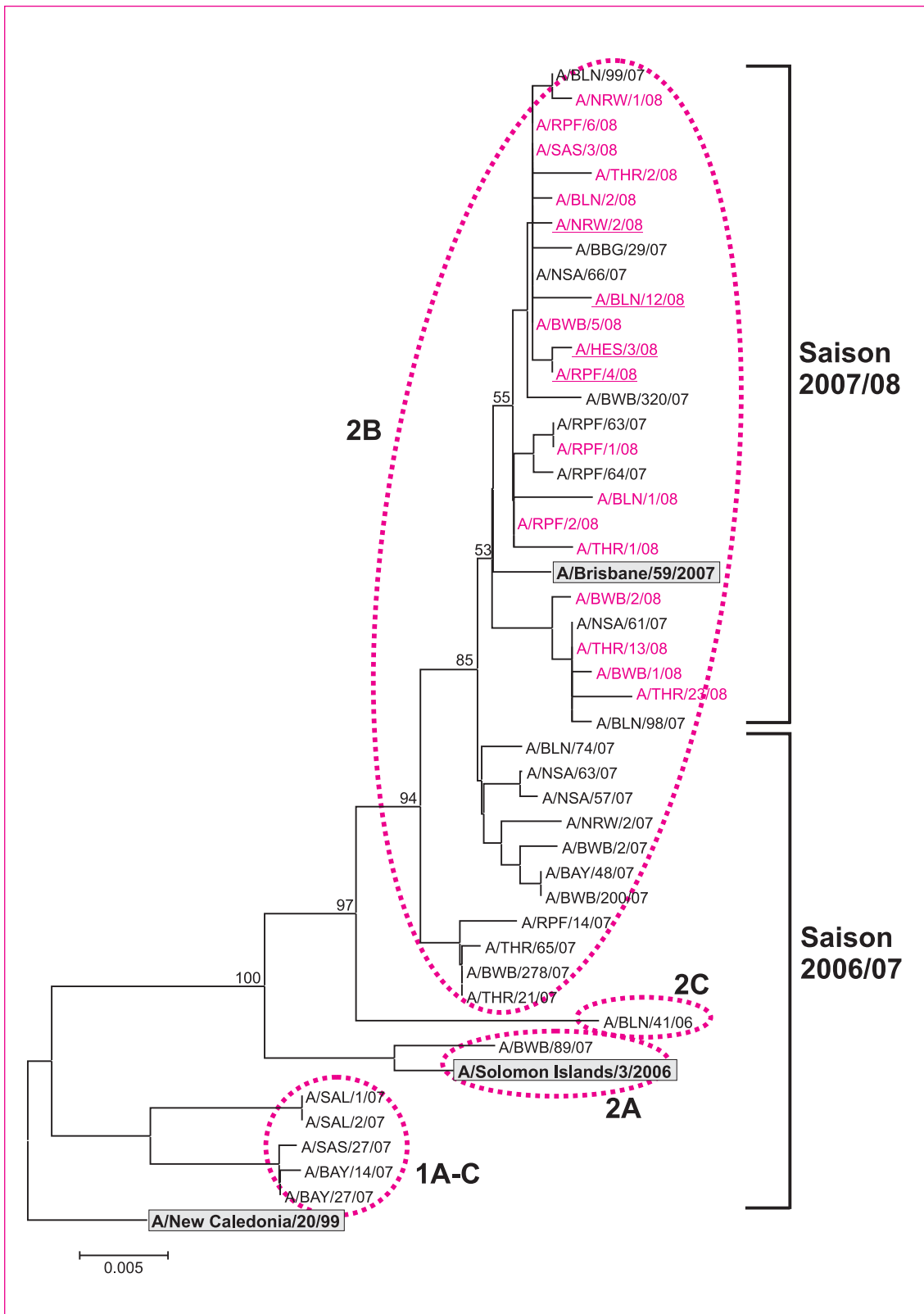


Abb. 25: Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von Influenza A/H1N1-Viren. Die Viren der Saison 2007/08 sind farbig hervorgehoben. Die gegen Oseltamivir resistenten Isolate sind zusätzlich unterstrichen.

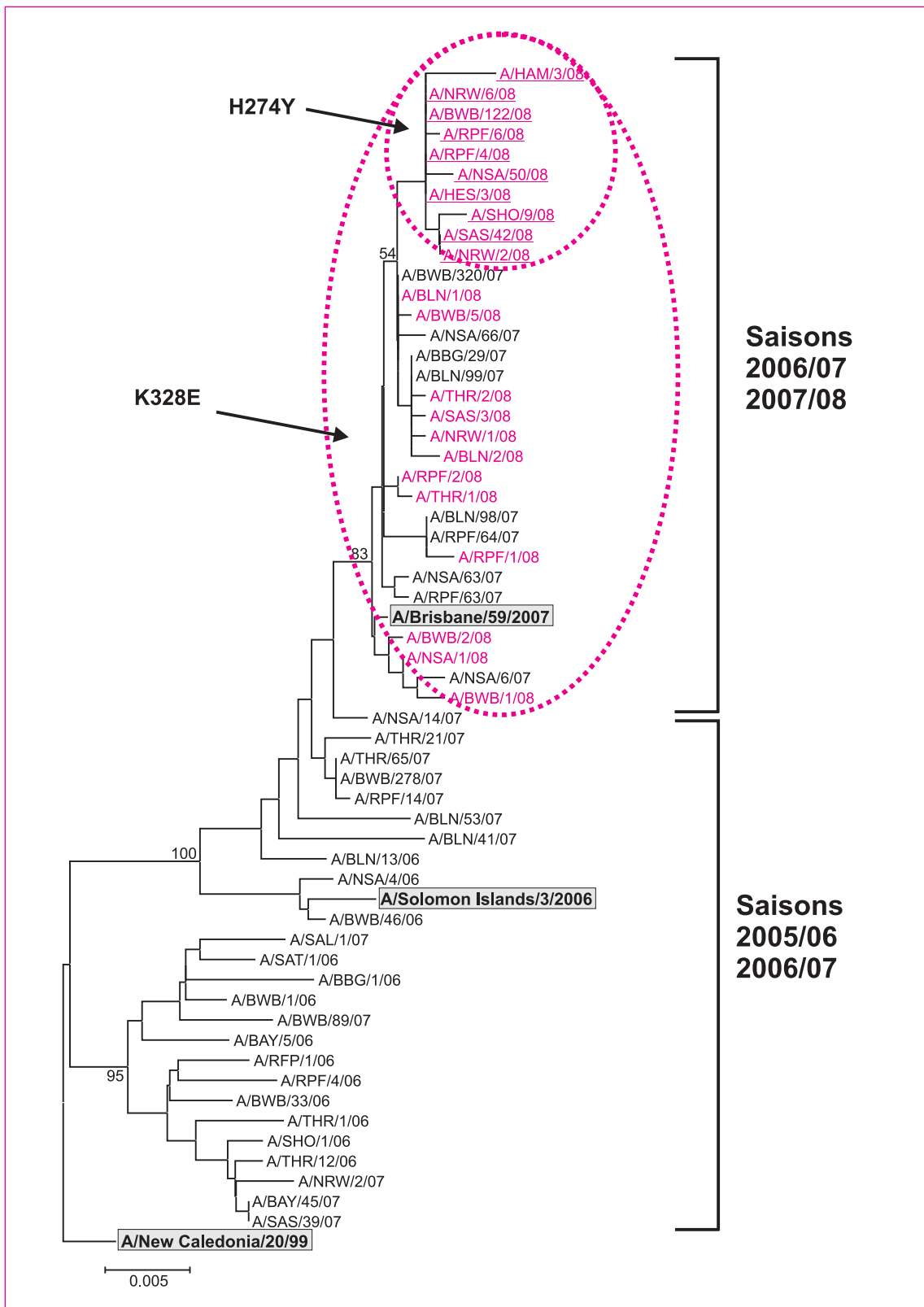


Abb. 26: Phylogenetische Analyse des Neuraminidasegens von Influenza A/H1N1-Viren. Die Viren der Saison 2007/08 sind farbig hervorgehoben. Die gegen Oseltamivir resistenten Isolate sind zusätzlich unterstrichen.

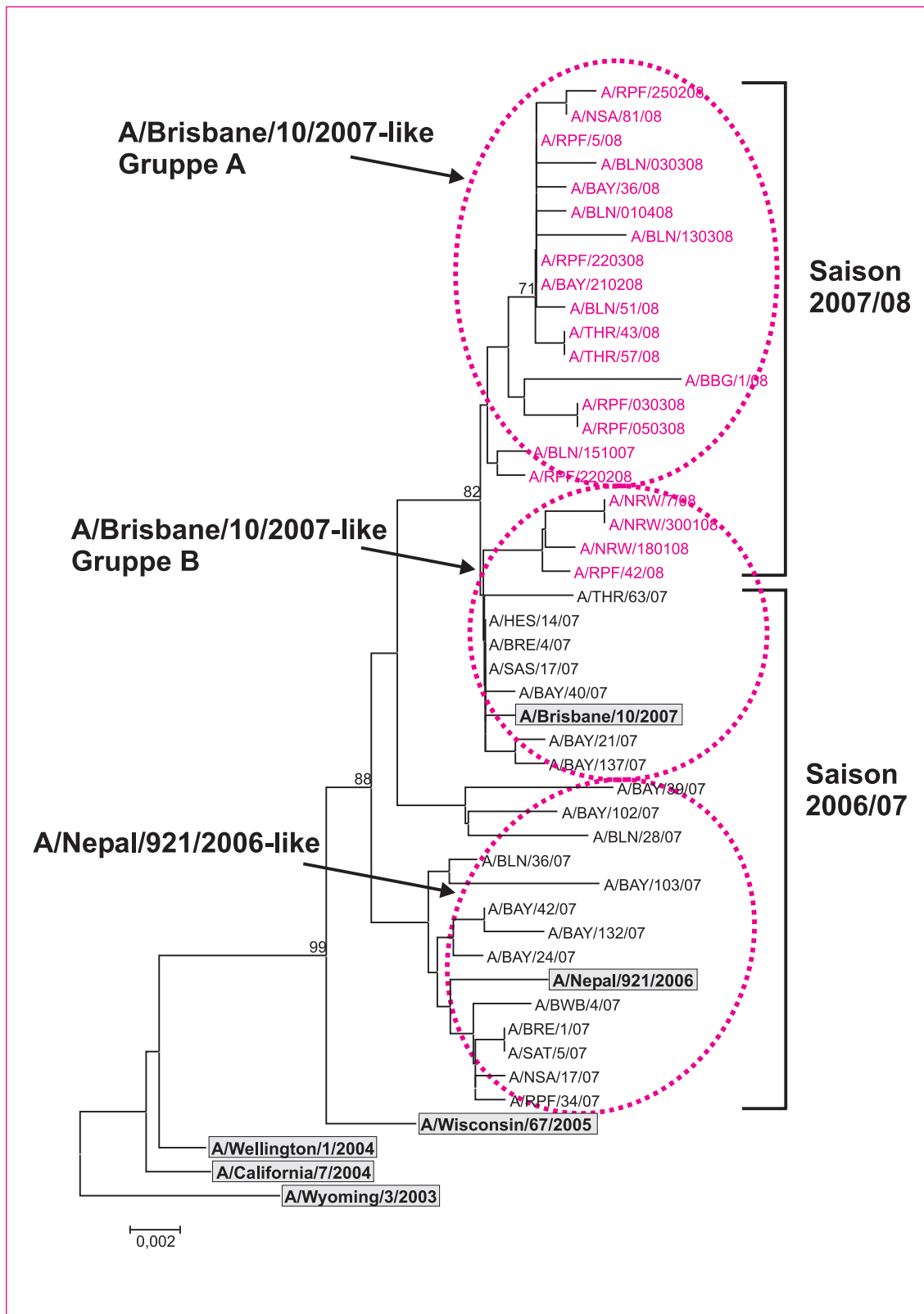


Abb. 27: Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von Influenza A/H3N2-Viren. Die Viren der Saison 2007/08 sind farbig hervorgehoben.

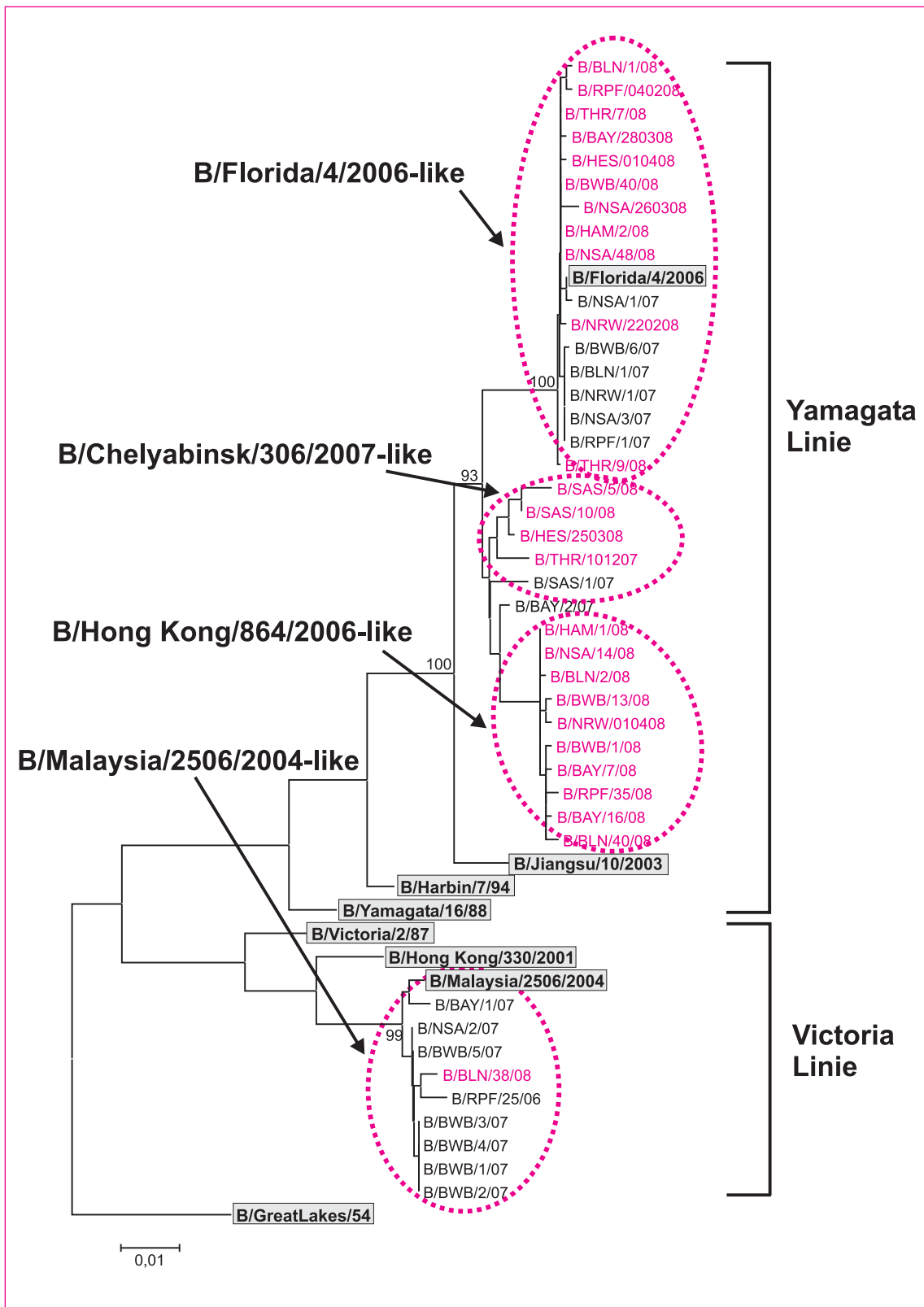


Abb. 28: Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von Influenza B-Viren. Die Viren der Saison 2007/08 sind farbig hervorgehoben.

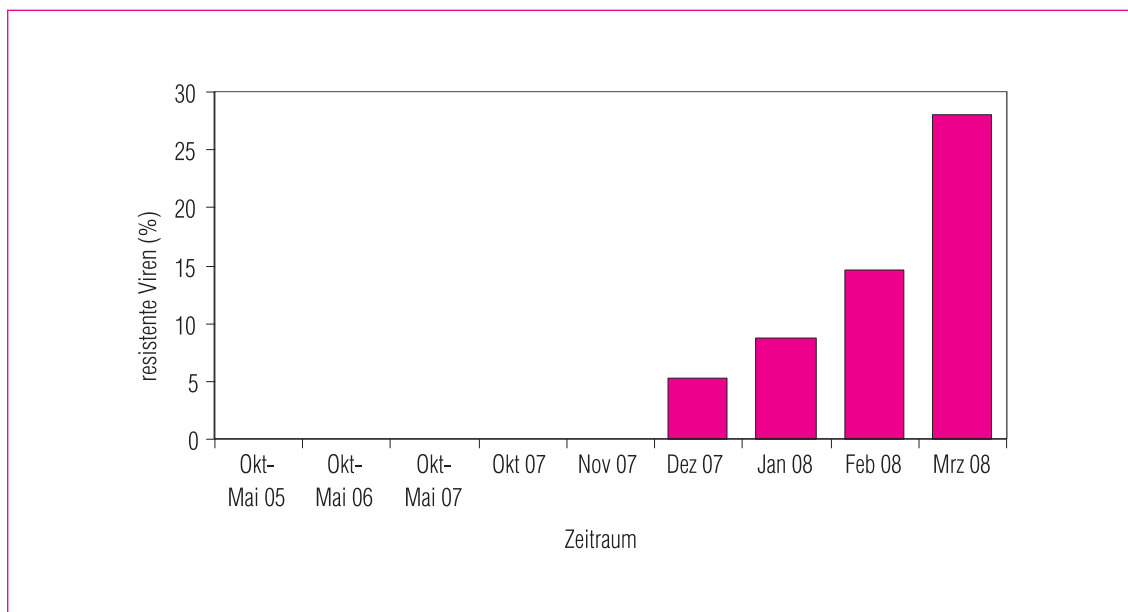


Abb. 29: Anteil der Oseltamivir-resistenten Viren an A/H1N1-Viren in Deutschland.

7.4 Untersuchungen zur Resistenz gegen Neuraminidasehemmer

Untersuchungen der in Deutschland bis Mai 2007 zirkulierenden Viren der Subtypen A/H1N1 und A/H3N2 zeigten keine genotypischen und phänotypischen Resistenzen gegen Oseltamivir und Zanamivir. Jedoch wurden im November 2007 erstmals Viren des Subtyps A/H1N1 mit einer Resistenz gegen Oseltamivir detektiert. Während der Saison wurde ein kontinuierlicher Anstieg von 6 % im Dezember auf 28 % im März beobachtet (Abbildung 29). Alle resistenten Viren trugen die Substitution H274Y in der Neuraminidase. In phänotypischen Assays wurde im Vergleich zum sensitiven Wildtyp eine bis zu 800-fache Erhöhung der 50 %-igen inhibitorischen Konzentration für Oseltamivir nachgewiesen. Resistenzen gegen Zanamivir oder Amantadin wurden bei den A/H1N1-Viren nicht beobachtet.

Die erhobenen Daten wurden in die von EISS etablierte europäische Resistenzdatenbank eingespeist. Die Resistenzanalysen erfolgten sehr zeitnah zu dem positiven Virusnachweis. Das NRZ Influenza in Ber-

lin zählte zu den europäischen Laboren mit den schnellsten und umfangreichsten Resistenzuntersuchungen.

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/Solomon Islands/3/2006 (H1N1) -like Stamm
- ein A/Wisconsin/67/2005 (H3N2) -like Stamm
- ein B/Malaysia/2506/2004 -like Stamm

8.2 Impfstoffempfehlung für die Saison 2008/09

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

A/H1N1: A/Brisbane/59/2007 (H1N1) -like Virus;

A/H3N2: A/Brisbane/10/2007(H3N2) -like Virus;

B: B/Florida/4/2006 -like Virus.

Geeignete Kandidatimpfstoffe für A/H3N2 und für B sind:

für A/H3N2: A/Brisbane/10/2007(H3N2)

für B: B/Florida/4/2006 und B/Brisbane/3/2007.

9 AVIÄRE INFLUENZA IN DER SAISON 2007/08

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 (Puten und Hühner) innerhalb sehr kurzer Zeit nach der Ansteckung. Infektionen bei Geflügel mit HPAI/H5 oder HPAI/H7 werden als Geflügelpest bezeichnet.

In seltenen Fällen ist bei engem Kontakt eine direkte Übertragung vom Geflügel auf den Menschen möglich. Fälle von aviärer Influenza beim Menschen sind damit also klassische Zoonosen.

Seit November 2003 bis zum Stichtag dieses Berichts (15.07.2008) 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. In den Jahren 2006 und 2007 verlagerte sich der Fokus der aviären Influenza beim Menschen auf Indonesien, auch in Ägypten wurden seit 2006 menschliche Fälle gemeldet. Die Zahl der von Dezember 2003 bis Mitte Juli 2008 labordiagnostisch bestätigten A/H5N1-Infektionen beim Menschen belief sich insgesamt auf 385 Fälle, von denen 243 (63 %) starben (Tabelle 9). Die meisten Fälle haben ihre Infektion durch Kontakt mit Geflügel erworben, das auf dem heimischen Gelände der betroffenen Personen gehalten wurde. Auch wenn inzwischen etwa ein Viertel der Fälle im Rahmen von Clustern aufgetreten sind, die zwei oder mehr Menschen umfassten, haben auch hier die meisten Personen ihre Infektion vermutlich durch gemeinsame Exposition zu Geflügel erworben. Dennoch haben sich limitierte, d. h. nicht fortgesetzte, Übertragungen von Mensch zu Mensch wahrscheinlich ereignet. Im größten beschriebenen Cluster wurde das Virus vom Indexfall wahrscheinlich sogar über zwei Generationen einer Infektkette auf weitere Personen übertragen.

In Deutschland wurden nach einem relativ milden Frühjahr 2007 im Juni 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 mit HPAI/H5N1 betroffen waren. In Thüringen war mit einem (Kleinst-)Geflügelbestand von 10 Tieren auch ein Nutztierbestand betroffen. Im August wurden in mehreren Entenmastbetrieben, die aber alle zu einem Unternehmen gehörten, über 200.000 Tiere gekeult, nachdem das Friedrich Loeffler-Institut dort HPAI vom Typ H5N1 festgestellt hatte. Um den Jahreswechsel 2007/08 wurde in drei Geflügelkleinbeständen in Brandenburg HPAI festgestellt. Bei allen Ausbrüchen von aviärer Influenza bei Geflügel oder Wildvögeln wurden die vorgeschriebenen Sperr- und Kontrollbezirke eingerichtet.

Land	2003		2004		2005		2006		2007		2008		Total	
	Fälle	Tote	Fälle	Tote	Fälle	Tote	Fälle	Tote	Fälle	Tote	Fälle	Tote	Fälle	Tote
Ägypten	0	0	0	0	0	0	18	10	25	9	7	3	50	22
Aserbaidshon	0	0	0	0	0	0	8	5	0	0	0	0	8	5
Bangladesch	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
Kambodscha	0	0	0	0	4	4	2	2	1	1	0	0	7	7
China	1	1	0	0	8	5	13	8	3	2	3	3	30	20
Djibouti	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
Indonesien	0	0	0	0	20	13	55	45	27	23	18	15	135	110
Irak	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	3	2
Laos	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	2	2
Myanmar	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
Nigeria	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
Pakistan	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	3	1
Thailand	0	0	17	12	5	2	3	3	0	0	0	0	25	17
Türkei	0	0	0	0	0	0	12	4	0	0	0	0	12	4
Vietnam	3	3	29	20	61	19	0	0	2	0	5	5	106	52
Total	4	4	46	32	98	43	115	79	88	59	34	26	385	243

Tab. 9: Kumulierte Anzahl der bestätigten Fälle von A/H5N1-Infektionen beim Menschen seit Dezember 2003 (Quelle WHO; 19.06.2008)

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 Gesundheits-

amt meldepflichtig sind, wenn eine Grippe-typische Symptomatik und ein epidemiologischer Zusammenhang (z. B. Kontakt mit HPAI/H5N1-positiven Vögeln) vorliegen.

In Deutschland ist – wie in den Vorjahren – kein Verdachtsfall oder eine Erkrankung oder der Tod eines Menschen durch aviäre Influenza gemeldet worden.

10 LITERATURHINWEISE

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

Buda, S., Haas, W., Buchholz, U. Epidemiologie der Influenza bei Kindern in Deutschland. pädiat. prax. 2008, 72, 105-113

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, Valette 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/Influenza/Influenzapandemieplan.html

Robert Koch-Institut. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut: – Stand Juli 2008. Epid Bull 2008; 30: 236-254

Robert Koch-Institut. Neuerungen in den aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI vom Juli 2008. Epid Bull 2008; 31: 255-261

Robert Koch-Institut. Influenza-assoziierte Mortalität in Deutschland 1985 – 2006. Epid Bull 2007; 35: 325-327

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 Influen-

za-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/vaccine-recommendations/en/index.html>

WHO writing committee. Update on avian influenza A(H5N1) virus infection in humans. NEJM 2008, 358(3): 261-73.

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)

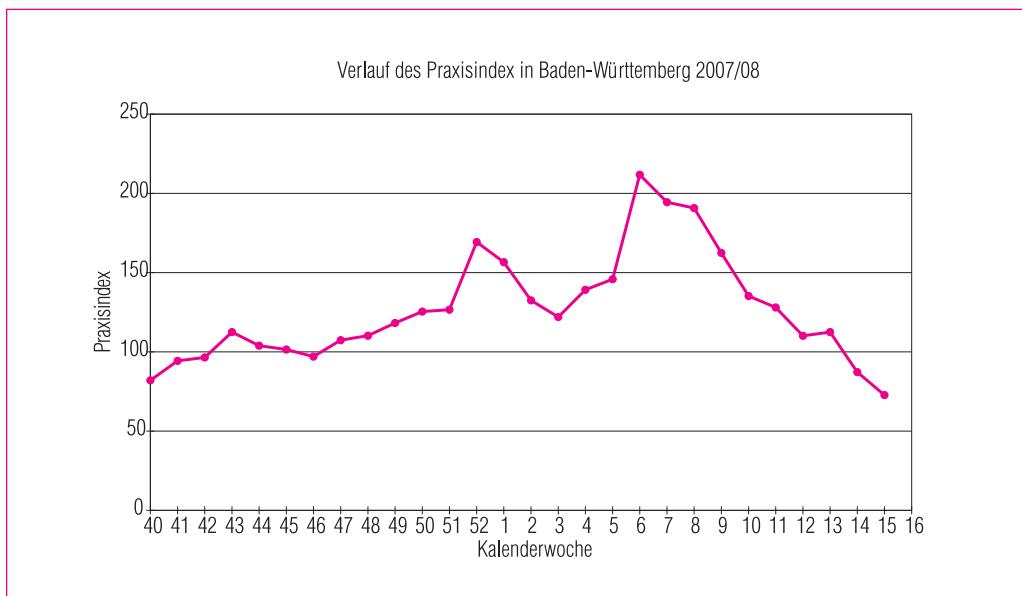
13 DANKSAGUNG

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.

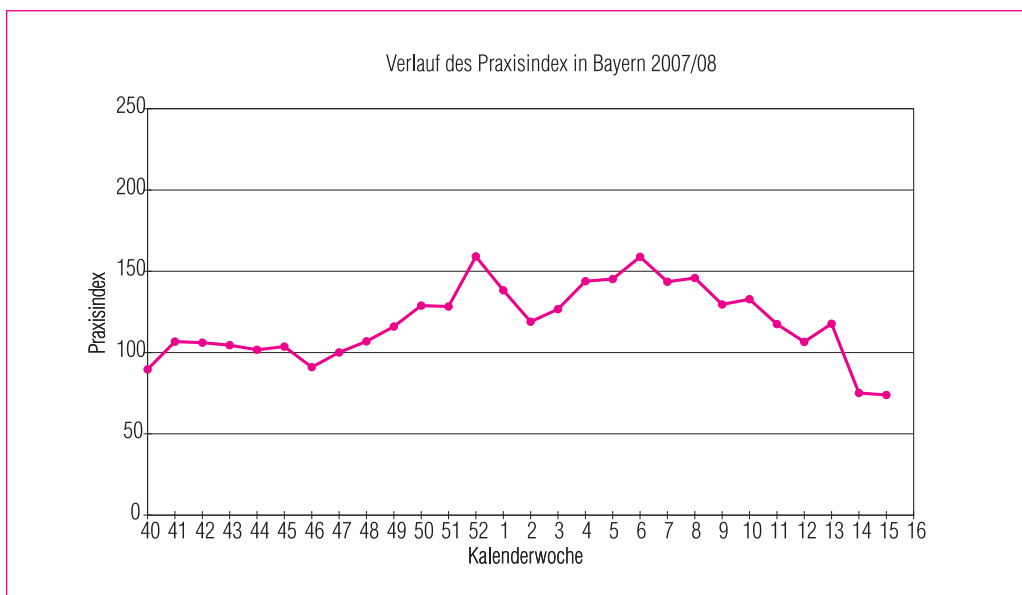
14 ERGEBNISSE DER BUNDESLÄNDER



BADEN-WÜRTTEMBERG

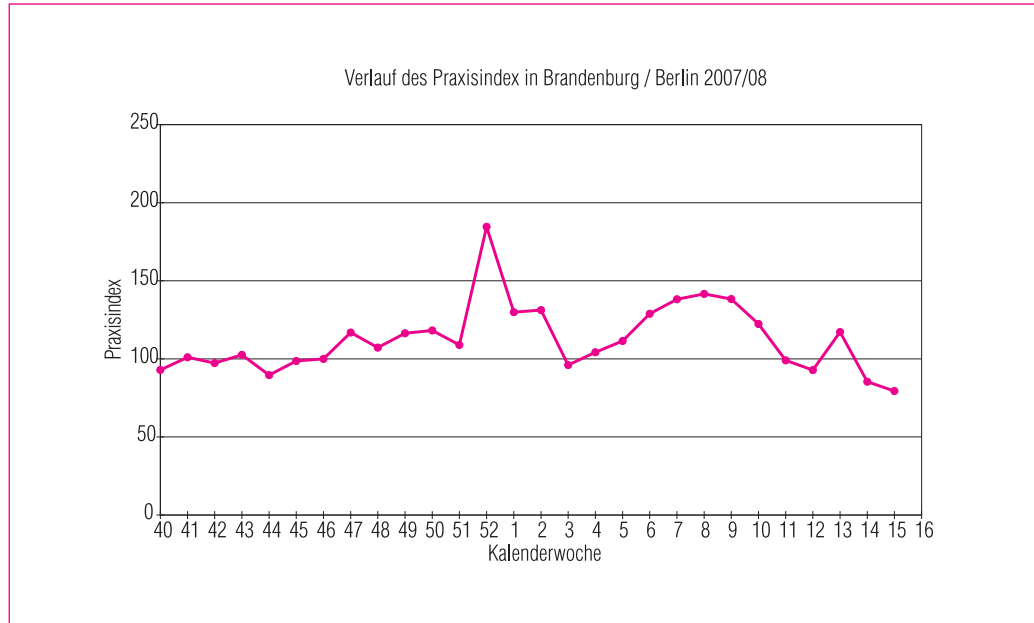


BAYERN

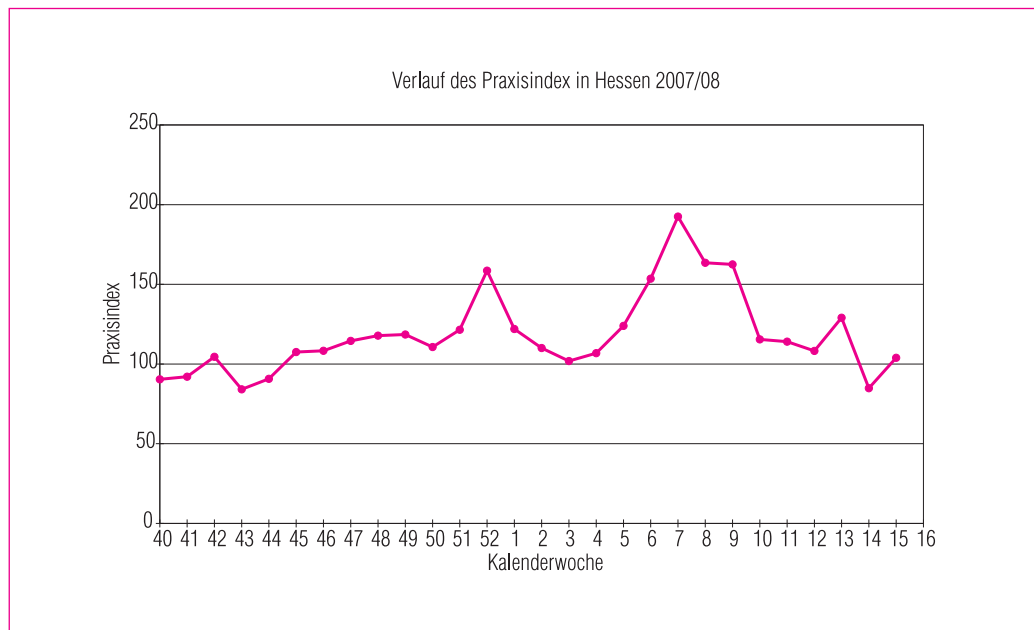




BRANDENBURG / BERLIN

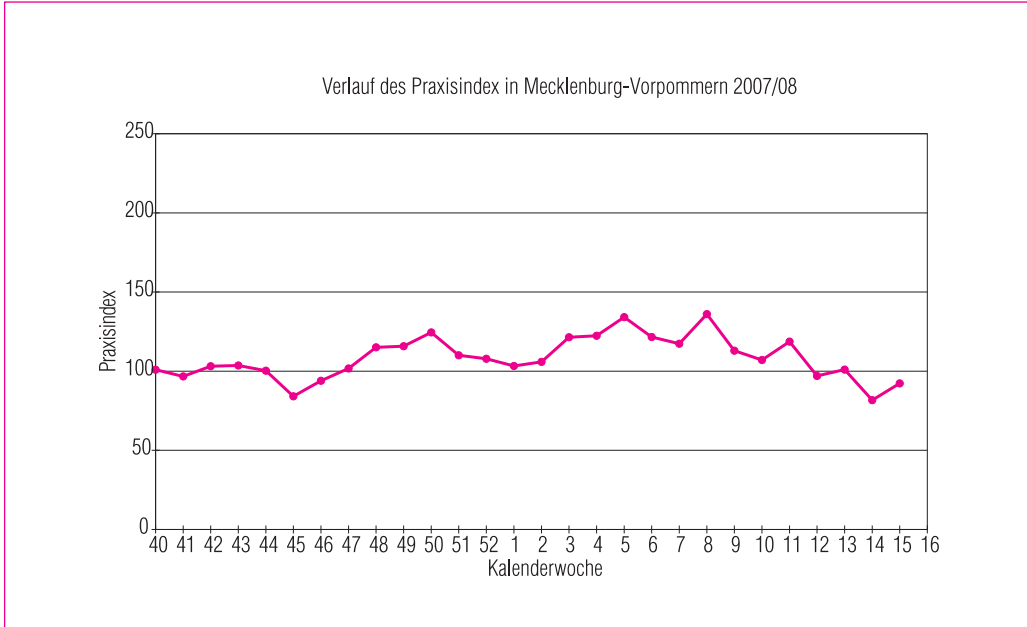


HESSEN

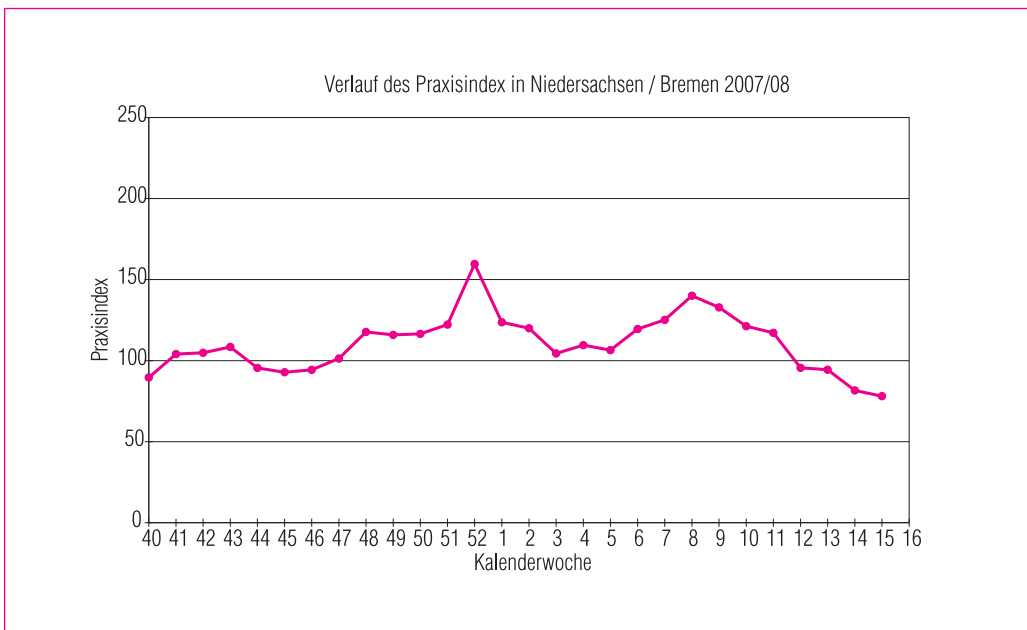




MECKLENBURG-VORPOMMERN

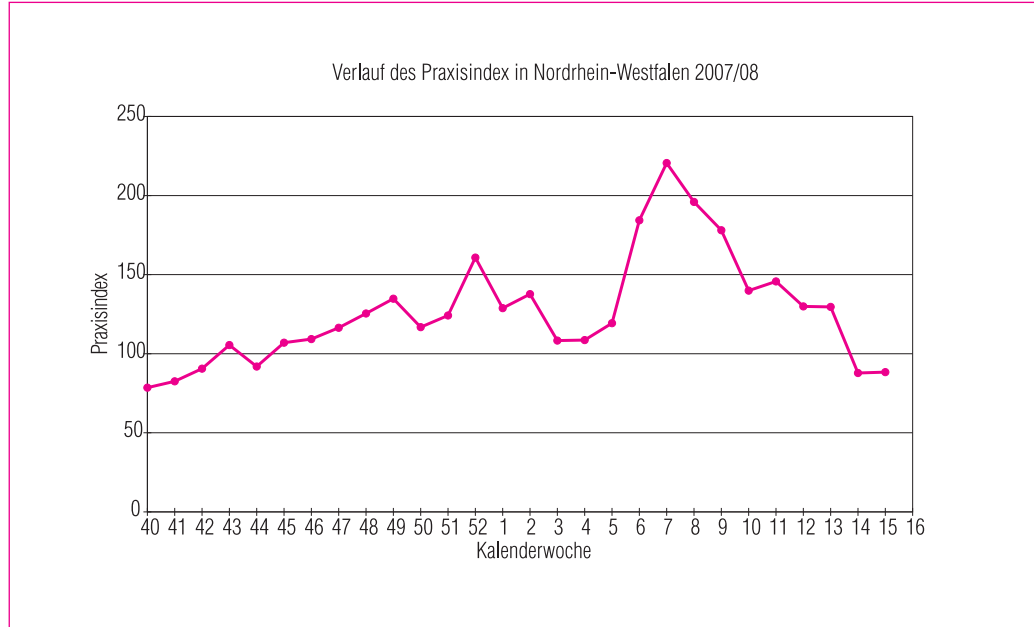


NIEDERSACHSEN / BREMEN

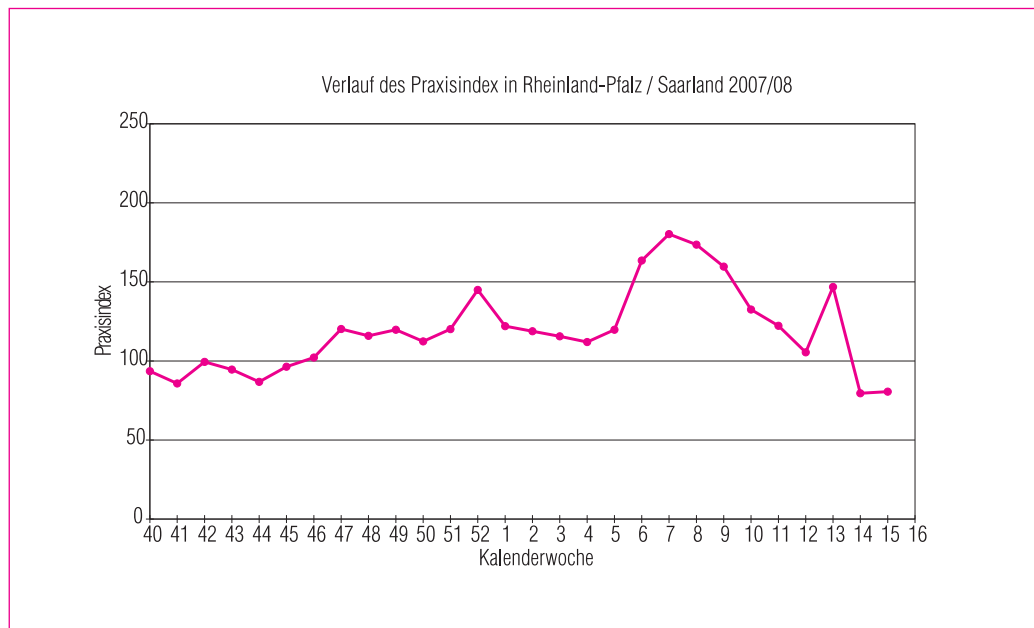




NORDRHEIN-WESTFALEN

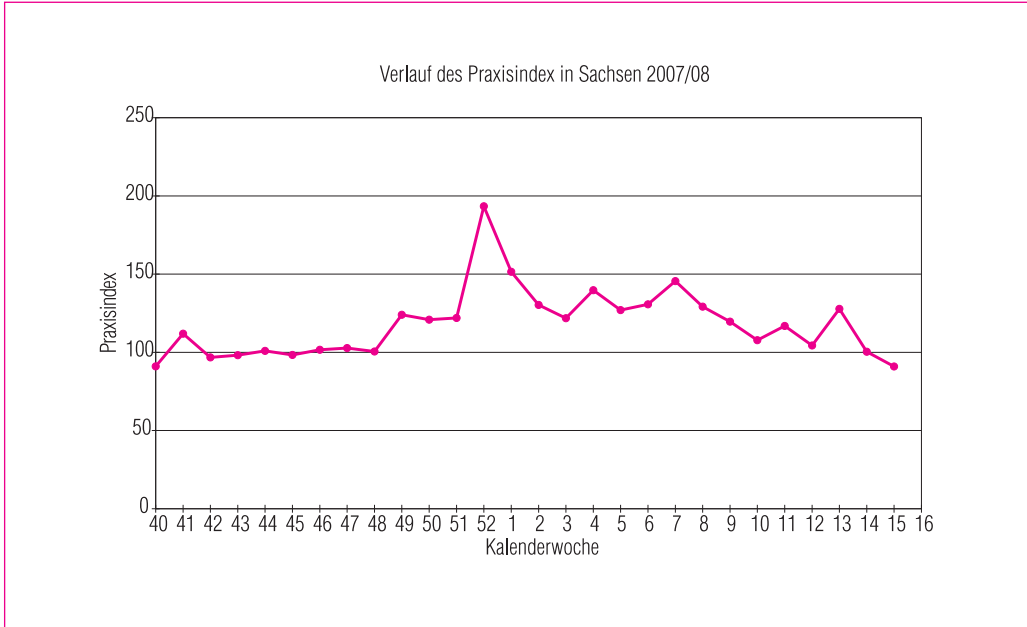


RHEINLAND-PFALZ / SAARLAND

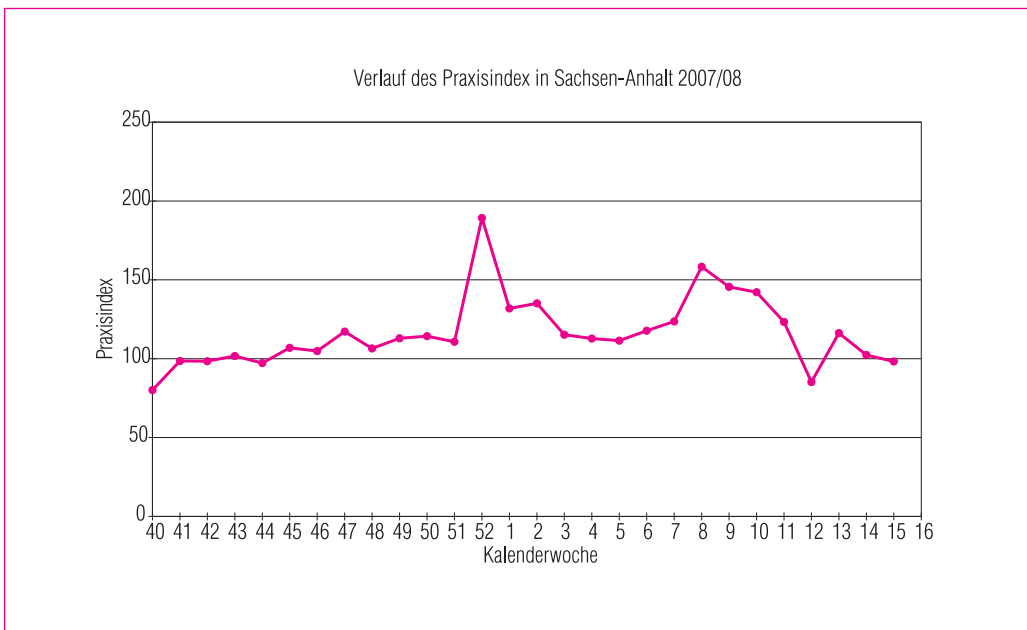




SACHSEN

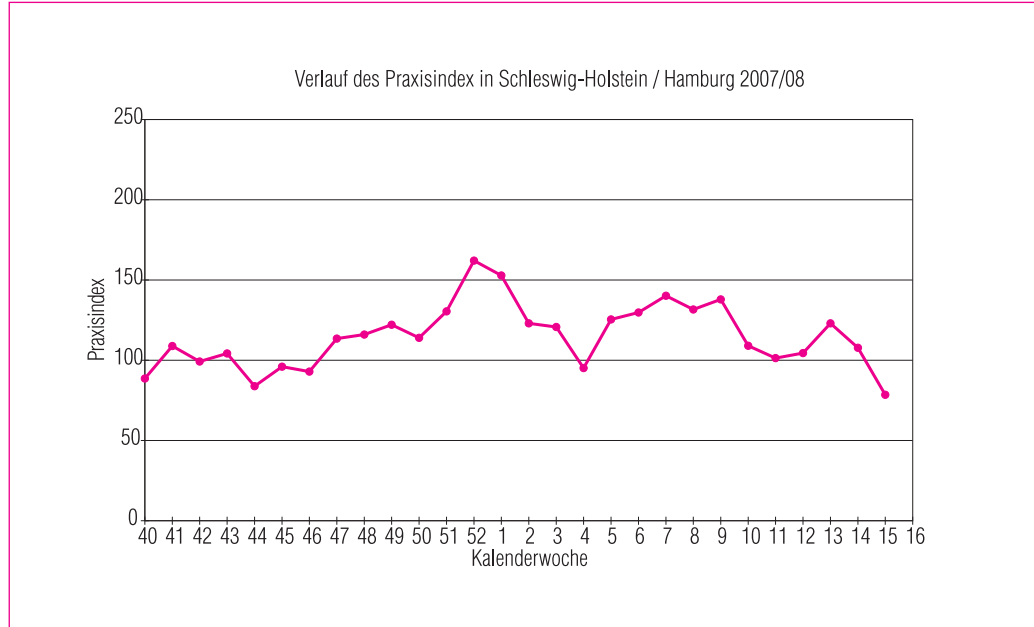


SACHSEN-ANHALT

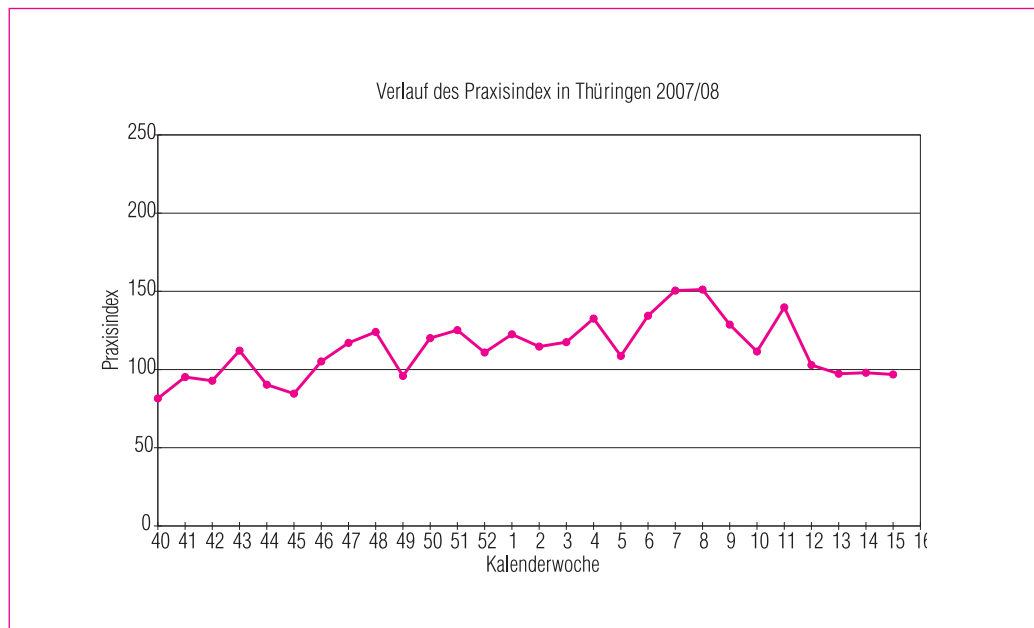




SCHLESWIG-HOLSTEIN / HAMBURG



THÜRINGEN



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

Adelt, Thomas • Ahrens, Veronika • Aichholzer, Bettina • Al Rayes, Mawia • Altenmüller, Siegfried • Anders, Sabine • Anke, Petra • Arkenau, Martin • Arnold, Raimund • Arvanitakis, Ioannis • Aschoff-Franke, Dirk • Augustin, Angela • Awater, Gerd • Bachmann-Klotz, Heike • Ballarin, Wolfgang • Bär, Hans • Bär, Reinhard • Baramsky, Udo • Bargfrede, Renate • Barlet, Jörg • Barmwater, Uve • Bartel, Horst • Barthel, Susanne • Bastian, Ronald • Bauer, Dieter • Bauer, Christian • Bauer, U. • Bauer, Waldemar • Baur, Wolfgang • Baur, Josef • Becker, Johannes • Becker, Christian • Becker, Martin • Bellstedt, Antje • Bellut, Klaus • Bellut, Claudia • Bergmann, Per • Bernau, Gunther • Berner-Rohn, Grit • Bernert, Klaus-Dieter • Bernert, Monika • Bernert, Jürgen • Berr, Walter • Berrang, A. • Bertling, Thomas • Berz, Florian • Betzing, Hans-Peter • Beyer, Birgit • Bieringer, Gabriele • Bieringer, Dietrich • Birkner, Hans-Christian • Birkner, Brigitte • Blad, Peter • Blad, Stephan • Blecher-Steines, Frank • Bleckmann, Gerhard • Blümel-Eiber, Waltraud • Böckmann-Schöberl, B. • Boeckel, Ina • Böhlen, Ludger • Böhmer, Thomas • Bohn, Barbara • Boitz, Helga • Boller, Gisela • Bolte • Bömer, Dirk • Bönig, Georg • Born, Frank • Born • Böttger, Uta • Bourdy, Hans J. • Braml, Wolfgang • Brandner, Josef • Braun, Harry • Braun, Klaus-P. • Braun, Michael • Bräuniger, Christiane • Braun-Larsson, Gisela • Breidenbach, Bernd • Breit, Stefan E. • Brenner, Jürgen • Breuer, Friedhelm • Brinkmann, Michael • Brosi, Wolfgang • Brückner, Christoph • Brunert, Manfred • Brunner, Wolf • Büche-Jordan, Theresia • Budzanowski, Lucjan • Burgkhardt, Michael • Burkhardt, Birgit • Büttner, Maria • 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 • de Groot, Uwe • Debus-Kauschat, Irmtraud • Degener, Lisa • Deidesheimer, Bernd • Deidesheimer, Doris • Deigendes, Werner • Del Piero, Luc • Deuble, A. • Dickmanns-Bedic, Andrea • Dinkel, Martin • Dinkelacker, Rudolf • Distel, Dietrich • Dittmar, Sabine • Dixius, H.-J. • Döbig, Christian • Domke, Hans-Jürgen • Donecker, Reinhard • Dörner, Rainer • Dorsch, Wilfried • Döscher, Olaf • Dräger, Jörg • Drews, Holmer • Dreyer, Klaus • Droste, Mochael • Dubowy, Joachim • Duisberg, Wilfried • Dünckel, Michael • Dünnebier, Rosemarie • Düttemeyer, G. • Ebert, Johanna • Ebert-Matijevic, Franziska • Edelhäuser, M. • Egen, Viktor • Ehrenberg, Gerlinde • Eickmann, Michael • Eilenberg, Monika • Eilinghoff, Siglinde • Eisinger, Hellmuth • Eitmann, Heinrich • Engl, Thomas • Erdmann, Manfred • Erdmann, Martin • Ertl, Margarete • Escher, Wolfgang • Etti, Johanna • Eule, Rosita • Even, Werner • Evers, Rosemarie • Eyck, Matthias • Fang, Rainer • Fedeler, Reinhard • Feige, Stefan • Feuerherdt, Christine • Feuerstein, Dirk • Fiechtner, Frauke • Fiechtner, Ulrich • Fink, Thomas • Fink, Jürgen • Fischer, Peter • Fischer, Martin • Flämig, Monika • Flasincki, Thomas • Flemming, Jörg • Floßdorf, Willi • Franke-Wirsching, M. • Franssen, Nicola • Freise, Daniela • Fricke, Gerlinde • Fricke, Bernhard • Fricke, Stefan • Friedl, Tobias • Friedlmeier, Robert • Friedrich, Karl-Heinz • Friedrich, Isolde • Friedrich, Christian • Fröhling, Günter • Frommeld, Dietmar • Fueting, Frank • Funk, Ulrich M. • Funke, Karin • Fürer, Michael • Gäckle, Fritz • Gäfgen, Katharina • Gall, Ralph • Gamisch, Reinhard • Gartmann-Scharf, Sigrid • Gärtner, Dieter • Gebhard, Günter • Geenen, Volker • Gehling, Susanne • Geidel, Harry • Geisemeyer, Ulrich • Georgii, Martina • Gerlach, Thomas • Gerlach, Lutz • Gerlach, Silvia • Giese, Kerstin • Gieseke, Carsten • Girg, Rudolf • Glatzner, Udo • Glomb, Dieter • Glusa, Andreas • Glutting, Burkhardt • Gneipel, Stefan • Gnieß, Andreas • Göllner, Monika • Goltermann, Reiner • Gospodinov, Béatrice • Gottwik, Wolfgang • Grabolle, Bäebel • Graf, Hans-Josef • Grasemann, W.-Eckehard • Grätz, Hans Peter • Graubner, Justus • Grethe, Hanno • Greunuß, Susanne • Griesbach, Heidtraut • Griesheimer-Soeder, Marianne • Grollmann, Stefan • Grosch, Roland • Groß, Michael • Großweisede, Wiltrud • Grotz, Elmar • Grünh, Gudrun Ruth • Grüner, Ronald • Grüninger, Hans-Dieter • Grütznert, Renate • Gubalke, Barbara • Guérin, Marc • Guérin, Annette • Günther, Kirstin • Günther, Gerd-Andres • Guse, Karin • Gusinde, Rüdiger • Gutwinski, Matthias • Gyanatshang-Moser, Christel • Haack, Gudrun • Haase, Ute • Haenelt, Monika • Haferkorn, Luzie • Hägele, Behnan • Hakman-Oosterkamp, Aleida • Hamm, Wolfgang • Hammerath, Jutta • Handwerker, Georg • Hänisch, Erdmute • Hanke, Viktor • Hanna, Riad • Harbeck, Michael • Härtel, Theo • Härtel, Gitta • Hartig, Matthias • Härtig, Brunhilde • Härtle, Marcus • Hartmann, Rüdiger • Hartmann, Saskia • Hartmann, Norbert • Hartung, Christian • Haslbauer, Jörg • Hatz, Ortrun • Hauer, Ulrich • Haufe, Lienhard • Haun, Ulrike • Hauptmann, Beate • Heffler, Karin • Heffler, Volker • Hehr, Bernd • Heidingsfelder, Ralph • Heidorn, Fridtjof • Heidrich, Lutz • Heidsieck, A. • Heigert, Andreas • Heim, Lothar • Heimann, Stefan • Heiming, Rolf • Hein, Elmar • Heine, Albert • Heine, Renate • Henn, Angela • Henning, Hartmut • Henrich, Manfred • Herrmann, Norbert • Herschel, Sina • Hertzberg, Holger • Herzog, Wolfgang • Hesper, Olaf • Hessel, Werner • Heßler-Klee, Martina • Hetzer, Reinhard • Heunisch-Grotz, Christiane • Heuschmid, Claus • Hey, Karl-Heinz • Hildebrand, Uta • Hildmann, Ulrich • Hiller, Christa • Hinkel, Matthias • Hinz, Jürgen • Hinzen, Karl-Horst • Hoch • Hoef, Thomas • Hofferek, Werner • Holtz-Joas, S. • Holzinger, Hartmut • Homann, M. A. • Hoppe, Stephan • Hördt, Michael • Huber, Beate • Hudek, Irene • Hulpke-Wette, Martin • Huschenbeck, Jens • Husung, Ingrid • Huth, Matthias • Hüttig, Gunter • Hüwer, Hans-Dieter • Hyzy, Petra • Icken, Eibe • Iliescu-Steiner, Ruxandra • Illig, Barbara • Ingelmann, Juliane • Jacke-Pfeffer, K. • Jacobs, Irene • Jacobsen, Ulf • Jäger, Torsten • Jäger, Sabine • Jährig, Volker • Jann, Andrea • Jann, Edgar • Janssen, Gisela • Japing, Insa • Jauch, Petra • Jenß, Roswitha • Jentzsch, Dagmar • Joas, Albert • Jünemann, Michael • Kaeselitz, Jochen • Kaeselitz, Ellen • Kalmutzki, Andreas • Kamm-Kohl, Vanadis • Kämpfer, Reinhard • Kämpfer, Gabriele • Kampmeyer, Mechthild • Keck, Bernhard • Keller, Reiner • Kempe-Linke, Ilona • Keßel, Ludger • Kessler, Astrid • Kettner, Wolfgang • Kiefer, Peter • Kieninger, Wolfgang M. • Kienle, Susanne • Kimmerle, Hermann • Kindler, Klaus • Kinnigkeit, Heidi • Kirbis, Ullrich • Kirchner, Axel • Kirsch, Heide • Kleiber, Isabella • Kleij, Matthias • Klein, Frank • Klein, Dieter • Klein, Reinhold • Klein, Wolfram • Kleinschmidt, Anette • Kleppe, Michael • Klien, Ute • Kling, Hubert • Kluge, Peter A. • Knapp, Gunther • Knapp, Anne • Knies, Stefan • Knips, Barbara • Susanne • Knispel, Edelgard • Knyrim, Inge • Köbler, Paul Gerhard • Koenen, Hubertus • Kofler, Johann • Kofler, Bernhard • Kohl, Andreas • Köhl, Christoph • Kohler, Wolfgang • Köhler, Peter • Köhn, Marina • Kölle, Ursula • Komarek-Altenbuchner, Beate • König, Wibke • König, Karin • Kopatschek, Katrin • Kopriwa, Volker • Kosel, Kristina • Kossmagk, Detlef • Kramer, Michael-Matthias • Kranzbühler, Wolfgang • Krätzschmar, Klaus • Krausert, Cornelia • Krausewitz, Thomas • Krauß-Hoef, Cäcilia • Kreuzer, Daniela • Krieger, Petra • Kroczeck, Ulrich • Krolewski, Ralph • Krüger, Siegrid • Krüger, Sabine • Kruse, Lothar • Kubau, R. • Kuben, Marc • Kubutat, Astrid • Kuchlbauer, Klaus • Kühnen, Christiane • Kunde, Rosemarie • Kupfer, Claudia • Küstermann, Werner • Kutschan, Sabine • Lahmeyer, Hermann • Lakomy, Siegfried • Landenberger, Hedwig • Landenberger, Erich • Lange, Uta • Lange, Torsten • Lange, Doris • Lange, Theodora • Lange, Jost • Lange, Heribert

Lange, Andreas • Lange, Angela • Lange-Böhm, Andreas • Larisch, Sabine • Laubner, Peer • Lauf, Werner • Lautenschlager, Theresia • Lay, Armin • Lebelt, Kerstin • Lebende, Sebastian • Lehm, Renatus • Lehm, Barbara • Lehmann, Josef • Leitel, Hans-Jürgen • Leitzig, Rainer Leniger, Stefan • Leniger, Matthias • Lenz, Reimund • Lettau, Philipp • Lichtenstern, Hans • Liebendörfer, Joachim • Lier, Petra • Ließner, Monika • Li-Meißen, Anlan • Linderer, Marieluise • Lisser, Susanne • Löhne, Rudolf • Lorenz, Axel • Lorenz, Manfred • Löser, Jürgen Löwenberg, Dieter • Ludwig, Monika • Lugauer, Siegfried • Lummert-Brünger, Uta • Lussem-Spanel, Jutta • Lutz, Barbara • Lutz, Rainer Mader, Franz Xaver • Mader, Bruno • Mahler, Frank • Maier, Rudolf • Maier, Gerd-Ulrich • Mair, Georg • Majorek, Bernd • Malkmus, Walter Mandery, Gabriele • Mands, Ch. • Markmann, Horst • Martinez-Gadow, Isabella • Matthes, Erika • Matthes, Jürgen • Matulla, Christian Matzke, Wiebke • Maurer, Lothar • Mehlhorn, Birgit • Meier, Werner • Meigen, Matthias • Melcher, Hansjörg • Memmler, Hans-Joachim Menke, Thomas • Mentel, Claudia • Menzel, Kurt • Mertens, Michaela • Meyer, Klaus G. • Meyer, Werner • Meyer-Kornes, Waltraud Miltenberger, Anna • Mirgel, Manfred • Mirr, Herbert • Mittenzwei, Volker • Mittnacht, Jürgen • Möges, Hans-Günther • Mohs-Jahnke, Helga Molitor, Angelika • Mönninghoff, P. • Moritz, Klaus Günther • Mörsdorf, Joachim • Mosler, Giesela • Mugler, Jensjörg • Mühlfeßner, Bettina Mühlmann, Ute • Müller, Hans-Georg • Müller, Bernd • Müller, Sabine • Müller de Cornejo, Gaby • Nath, Gundula • Naumburger, Andreas Neeser, Wolfgang • Neidel, Volker • Nelkenstock, Rainer • Neubronner, Reinhard • Neumann, Holger • Neumann-Feige, Karin • Neundorfer, Benedikt • Nickl, Josef • Niel, Josef • Niemer, Kerstin • Nießing, Anette • Nitsch, Jürgen • Nkenke, Roswitha • Noll, Stefan • Nölling, Ditta Nolting, Stefanie • Norrmann, Katherine • Nowack, Kirsten • Nowack, Kirsten • Odenwaller, Ulrike • Oevrenes, Arvid • Ohle, Eberhard • Orland, Michael Orland-Küster, Dorothea • Orzschig, Erika • Osswald, Hartmut • Ost, Silvia • Ott, Gerd • Pasch, Heiner • Pätzold, Michael • Pauly, Nicole Pels, Matthias • Penteker, Gisela • Personne, Olivi • Peters, Angelika • Petrias, Hildegard • Peuckert, Ursula • Peuker, Claudia • Pflaum, Petra • Pfluger, Helmut • Piepenbrock, Hans • Pirntke, W. • Pochmann, Elfriede • Poggemann, Beate • Pontz, Andreas • Pralle, Karlheinz Preden, Alfons • Prehl, Gabriele • Preußner, Bernd • Priesnitz, Michael • Prinz, Dietmar • Prömmel, Klaus • Protz, Hubertus • Protzmann, Jutta Pühs, Louise • Pusch, Hans-Christian • Quart, Ines • Quart, Stefan • Quehl, Klaus • Raddatz, E. • Raddatz-Mast, Elfriede • Radestock, Ulrike Raff, Wolfgang • Ranke, Doris • Rantzsch, Elisabeth • Rapp, Eberhard • Raupach, Burkhard • Reich, Reinhold • Reichardt, Rotraut • Reiche, Michael • Reichert, Hagen • Reichwein, Egbert • Rein, Thomas • Reineke, Helmut • Reinicke, Gabriele • Renner, Karl • Repschläger, Michael Rethfeldt, Heike • Reuß, Stephan • Reuter, Dirk • Richter, Joachim • Richter, Marion • Richter, Detlef • Richter, Gabriele • Riediger, Barbara Riese-Dillen, Bettina • Ringel, Gertrud • Ritschel, Bernd • Ritter, Andrea • Ritter, Helmut • Ritzel, Rolf • Röck, Wilhelm • Rodewyk, Bernd Roger, Wolfram • Rohen, Wolfram • Roleder, Bernd • Rollinger, Irmina • Rose, Heino • Rosenmüller, Michaela • Rühling, Dirk • Rühmkorf-Haarstick, Christiana • Ruhnau, Christian • Runge, Gudrun • Rust, Gerd • Rüter, Gernot • Sacker, Renate • Samorej, Elena • Sattler, Reinhard Sattler, H. • Saur, Angelika • Sawyerr, Ransford L. • Saxler, Esther • Scamoni, Eva • Schadwinkel, Matthias • Schaefer, Hans • Schäfer, Brigitte • Schafft-Sommer, Johanna • Schalm, Vera • Schätzl, Roland J. • Schaulat, Angelika • Schebitz, Gert • Scherler, Jochen • Scherrers, H.-J. • Scheuch, Angela • Scheuer, H.-W. • Schiefer, C. • Schiel, Christiane • Schiebl, Hildegard • Schilling, Gerd • Schinke, Lutz Schittenhelm, Christian • Schlecht, Wolfgang • Schlechtingen, Johannes • Schmidt, Christian • Schmidt, Barbara • Schmidt-Bovendeert, Amelie • Schmidt-Hahn, Mechthild • Schmitt, Friedhelm • Schmitz, Karl-Dieter • Schnabel, Odilo • Schneider, Dietmar • Schneider, Thomas • Schneider, Heidi • Schneider, Wolf-Rüdiger • Schneider, Petra • Schnizer, Horst • Scholz, Hanna • Schöniger, Mario • Schöpfer, Helmut • Schorscher, Diethelm • Schramm, Andreas • Schröder, Eckhard • Schröter, Luise • Schröter, Martin • Schröter, Andreas • Schubart, Uwe • Schubert, Wilhelm • Schubert, Albrecht • Schubert, Andreas • Schubert, Karl • Schuh, Rolf • Schühle, Helmut • Schulte, Rainer Schultens-Kaltheuner, Ursula • Schulz, Monika • Schulze, Heike • Schulze, J. • Schulze-Wilms, Andreas • Schupfner, Walter • Schuster, Gudrun • Schuster, Uwe • Schütt, Rolf • Schütte, Günter • Schütze • Schwab, Bernhard • Schwaborn • Schweingel, Dieter • Schwenke, Rüdiger • Schwenke, Reto • Schwibs, Ramona • Settegast, Bettina • Seybold, Gerlinde • Seybold, Jörg • Siebenbürger, Cornelia • Siebenbürger, Ulrich • Siebert, Jürgen • Sijben, Norbert • Singendonk, Waltraud • Smolka, Heinrich • Soergel, Ulrich • Sohlbach, Bernd • Söllner, Robert Söllner, Hildegard Karolina • Sommer, Christian • Sparenborg-Nolte, Anne • Sperling, Insa • Spreemann, Carmina • Sprengart-Schöndorf, Christiane • Stadler, Gabriele • Stahlknecht, Wolf • Steffen, Klaus • Stein, Marianne • Steinke, Hans • Steinmetzer, Roland • Stiefler-Fritsch, Susanne • Stiletto, Markus • Stock, Michael • Stoltz, Michael • Struß, Christian • Stürmer, Klaus W.P. • Sunnus, Matthias • Sütterlin, Rolf Svensson, Ulrike • Svensson, Kaj • Tafese, Tatjana • Tan, S. H. • Taubitz, Lucia • Taubitz, Michael • Tegtmeyer, Petra • Tegtmeyer-Metzdorf, Harald • Thamm, Maria Elisabeth • Thiel, Anne • Thiem, Rainer • Thorwarth, Eberhard • Thoß, Evelyn • Thrum, Karin • Tiedemann, Ines Tischer, Karl-Wilhelm • Tischner, Hartmut • Trapp, Stefan • Trilck, Melanie • Tritschler, Antonie • Trost, Günter • Tschersich, Hans-Dieter Turczynski-Hartje, Barbara • Turner, Dieter • Uebel, Til • Ullrich, Heiko • Umpfenbach, H.U. • Urban, Alexander • Utescher, Karl-Heinz • van de Kamp, Birte • Varga, Judit Andrea • Velde-Gestrich, Gisela • Vescio, Claudio • Vettori, Erich • Viciano-Gofferje, Hannelore • Voges, Stefan • Vogt, Manfred • Vohl-Zuber, Gabriele • Voigt, Andrea • Völkel, Egbert • Völkel, Christoph • von Gloeden, Wolfgang • von Haugwitz, Andrea • von Köckritz, Christina • von Massow, Hans-Werner • von Schnering-Mkadmi, R. • von Seidlitz, Friedrich-Ernst • von Varendorff, Kirsten • Vonnahme-Bär, Gerda • Wächtler, Hannelore • Wagenknecht, Bernhard • Wagner, Beate • Wagner, Joachim • Wagner, Volkmar Wagner, Konstanze • Wagner-Kuschfeldt, Marie-Luise • Wahl, Tilo • Wahlen, Wolfgang • Walaschewski, Barbara • Wallis, Georg • Walliser-Klöpper, Andrea • Waltermann, Nicole • Walter-Pfeiffer, Annette • Walther, Kai-Uwe • Wartha, Reinhard • Wätzel, Matthias • Weber, H.-Ragnar Weber, Kerstin • Weber, R. • Wedig, Martin P. • Wegner, Renate • Weh, Martina • Wehner • Weigel, Ute • Weigt, Gisela • Weihe, Holger Weingarten, Axel • Weißer, Heidemarie • Weitzel, Petra • Welsch, Nicole • Welter, Michael • Wendel, R.E. • Werth, Peter • Weßlau, Susanne Westhof, Stephanie • Wevers, Peter • Weyland, Klaus • Wiedemann, Frank • Wiegleb, Frank • Wiemann, Josef • Wienkoop, Gabriele • Wilde, Elmar • Wildenauer, Wolfgang Ph. R. • Wilhelm, Sigrid • Willmann, Volker • Willms, Gregor • Wimmer, W. • Windberg, Frank • Winkler, Hans Winter, Hartmut • Winter, Martin • Winter, Rudolf • Wirth, Thilo • Wirthmüller, Rolf • Wissing, Matthias • 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. • Zauper, Torsten • Zeeb, Konrad Zelinka, Erich • Zeltsch, Christine • Zielke, Michael • Zimmer, Rolf • Zimmermann, Rudi • Zimmermann, Ulrich • Zimmermann, Lothar Zisowsky, Stefan • Zlanabitnig, Hans-Peter • Zlanabitnig, Karin-Ursula • Zöfelt, Bernd • Zorob, I. • Zühlke, Wolfgang • zur Hörst, Elmar Zywietz, Martin

