

ROBERT KOCH INSTITUT



**Bericht zur Epidemiologie
der Influenza in Deutschland
Saison 2009/10**

Arbeitsgemeinschaft Influenza



**Bericht zur Epidemiologie
der Influenza in Deutschland
Saison 2009/10**

Titelbild: Karte der Aktivität von
akuten respiratorischen Erkrankungen,
Arbeitsgemeinschaft Influenza
(Robert Koch-Institut)
Elektronenmikroskopisches Bild Influenzaviren
(Robert Koch-Institut).

Bericht zur Epidemiologie der Influenza
in Deutschland Saison 2009/10
Robert Koch-Institut, Berlin 2010

ISBN

978-3-89606-115-1

Herausgeber

Robert Koch-Institut
Nordufer 20
13353 Berlin
www.rki.de

Autoren

Silke Buda, Karla Köpke, Monika Luchtenberg,
Brunhilde Schweiger, Barbara Biere,
Susanne Duwe, Lena Fiebig, Udo Buchholz,
Matthias an der Heiden, Walter Haas
Die Autoren der Beiträge zu Studienergebnissen
des RKI sind im jeweiligen Abschnitt im
Kapitel 7 aufgeführt.

Bestellung

Nur bei Einsendung eines rückadressierten
und mit 1,45 € frankierten Umschlages
für das Format DIN A4:
Robert Koch-Institut
Abteilung für Infektionsepidemiologie
Kennwort »Influenza-Bericht«
Postfach 65 02 61
13302 Berlin

Satz

Fotosatz Voigt, Berlin

Druck

Mercedes Druck, Berlin

Inhalt

1	Zusammenfassung	7
2	Einleitung	13
3	Begriffs- und methodische Erläuterungen	17
4	Datenquellen	21
4.1	Syndromische Surveillance akuter respiratorischer Erkrankungen (AGI und SEED ^{ARE})	21
4.2	Virologische Surveillance innerhalb des Sentinels der AGI	22
4.2.1	Daten des NRZ	22
4.2.2	Daten aufgrund patientennaher Diagnostik	23
4.3	Daten der kooperierenden Landeslabors	23
4.4	Von den Gesundheitsämtern übermittelte Daten	25
5	Influenzüberwachung in der Saison 2009/10 im Vergleich mit den Vorjahren	27
5.1	Ergebnisse der Surveillance (AGI, SEED ^{ARE} , IfSG-Daten)	27
5.2	Analyse der Konsultationsinzidenz und der Influenza- assoziierten Exzess-Konsultationen nach Altersgruppen	33
5.3	Influenza-assoziierte Arbeitsunfähigkeiten und Krankenhaus- einweisungen nach Altersgruppen	36
5.4	Influenza-assoziierte Todesfallschätzungen	43
5.5	Internationale Situation in der Saison 2009/10	43
6	Weiterführende virologische Ergebnisse (NRZ)	45
6.1	Isolierte Viren	45
6.2	Antigene Analyse isolierter Viren	45
6.2.1	Pandemische Influenza A (H1N1) 2009	45
6.2.2	Influenza A (H3N2)-Viren	48
6.2.3	Influenza B-Viren	48
6.3	Untersuchungen zur Molekularbiologie	49
6.3.1	Molekulare Analyse des Hämagglutinins von pandemischen A (H1N1)-Viren	49
6.3.2	Molekulare Analyse des Neuraminidasens von pandemischen A (H1N1)-Viren	51
6.3.3	Molekulare Analyse des Hämagglutinins von Influenza B-Viren	51
6.4	Untersuchungen zur Resistenz gegen antivirale Arzneimittel	51

7	Studienergebnisse in der Influenzasaison 2009/10.....	55
7.1	Pandemische Influenza A (H1N1) Krankenhaus Surveillance (PIKS)	55
7.2	RKI-Haushaltsstudie zur Dynamik der Virusausscheidung bei pandemischer Influenza A (H1N1) 2009	56
7.3	Ergebnisse der RKI-Befragung zum Impfverhalten in der Saison 2009/10	60
7.4	Klinische Wirksamkeit der Impfung gegen pandemische Influenza A (H1N1) 2009 in Deutschland	61
8	Influenza-Impfung	63
9	Aviäre Influenza in der Saison 2009/10	65
10	Literaturhinweise	67
11	Danksagung.....	69

Abkürzungsverzeichnis

AGI	Arbeitsgemeinschaft Influenza
AIS	Arztinformationssystem
ARE	Akute respiratorische Erkrankungen
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, seit Juni 2009: EISN
EISN	European Influenza Surveillance Network
EuroMOMO	European monitoring of excess mortality for public health action
HA	Hämagglutinin
HHT	Hämagglutinationshemmtest
HLPUG	Hessisches Landesprüfungs- und Untersuchungsamt im Gesundheitswesen
hMPV	humanes Metapneumovirus
IfSG	Infektionsschutzgesetz
ILI	Influenza-like illness (Erkrankung mit Influenza-typischer Symptomatik)
KW	Kalenderwoche
LaGuS	Landesamt für Gesundheit und Soziales Mecklenburg-Vorpommern
LGL	Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit
LUA	Landesuntersuchungsanstalt Sachsen
LAV	Landesamt für Verbraucherschutz Sachsen-Anhalt
MW	Meldewoche

NRZ	Nationales Referenzzentrum für Influenza
PCR	Polymerasekettenreaktion (polymerase chain reaction)
PIKS	Pandemische Influenza A (H1N1) Krankenhaus Surveillance
RKI	Robert Koch-Institut
RSV	Respiratory syncytial virus
SEED^{ARE}	Sentinel zur elektronischen Erfassung von Diagnosecodes akuter respiratorischer Erkrankungen
STIKO	Ständige Impfkommission am RKI
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

1 Zusammenfassung

Die Ergebnisse der Influenza-Überwachung der Saison 2009/10 basieren auf den Daten des Sentinelsystems der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) des Robert Koch-Instituts (RKI) zum Auftreten akuter Atemwegserkrankungen in primärversorgenden Praxen. Die Ergebnisse fußen auch auf Informationen über die virologische Analyse der Influenzaviren von Patienten mit Influenza-typischen Symptomen. In dieser Saison trug die Kooperation mit den Landeslaboren in Bayern, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen und erstmals auch Sachsen-Anhalt zu einer Verstärkung der virologischen Surveillance in diesen Bundesländern bei. Zusätzlich werden erste Ergebnisse des Sentinels zur elektronischen Erfassung von Diagnosecodes akuter respiratorischer Erkrankungen (SEED^{ARE}) vorgestellt.

In diesem Bericht berücksichtigt wurden weiterhin die nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) von den deutschen Gesundheitsämtern erhobenen Meldedaten zu Influenza-Erkrankungen aus dem gesamten Bundesgebiet sowie Daten aus Studien des RKI im Rahmen der Influenzapandemie A (H1N1) 2009. Die Auswertung für diesen Bericht erfolgte aus den Daten für den Zeitraum von der 16. Kalenderwoche (KW) 2009 bis zur 15. KW 2010.

Obwohl seit Ende April 2009 laborbestätigte Fälle von pandemischer Influenza A (H1N1) 2009 gemeldet wurden, deren Anzahl bis Anfang August zunächst anstieg, konnte ein epidemiologisch messbarer Einfluss auf die Morbidität der Bevölkerung an akuten Atemwegserkrankungen erst ab der 42. KW beobachtet werden. Die in dieser und den folgenden Wochen beobachtete Influenza-Aktivität war stark erhöht. Die pandemische Influenzawelle dauerte insgesamt von der 42. KW 2009 bis zur 2. KW 2010 an. Die Anzahl der während der Influenzawelle geschätzten Exzess-Konsultationen betrug 2.930.000 (95%-Konfidenzintervall 2.510.000–3.360.000). Dieser Wert liegt im Bereich einer üblichen saisonalen Influenzawelle, war jedoch niedriger als in der Saison 2008/09.

Influenza-assoziierte Arbeitsunfähigkeiten (bzw. Pflegebedürftigkeit bei Kindern und älteren Menschen über 60 Jahre) wurden auf 1.547.000

(95%-Konfidenzintervall 528.000–2.574.000) geschätzt. Die geschätzte Anzahl der grippebedingten zusätzlichen Krankenhauseinweisungen betrug 5.300 (95%-Konfidenzintervall 1.400–9.300). Eine Berechnung der Übersterblichkeit während der Influenzawelle konnte noch nicht durchgeführt werden, da endgültige Zahlen der Todesfallstatistik zum Zeitpunkt der Fertigstellung des Berichts erst bis zum Jahr 2008 vorlagen.

Im Nationalen Referenzzentrum für Influenza (NRZ) wurden pandemische A (H1N1)-Viren seit ihrem ersten Auftreten in Deutschland im April 2009 über die nächsten drei Monate häufiger, danach im Sommer jedoch eher sporadisch nachgewiesen. In den ersten Oktoberwochen vermehrten sich die Nachweise und lagen über denen vom September. Mitte Oktober (43. KW) stiegen sie auf das Dreifache an und zeigten mit einem weiteren drastischen Anstieg in der 44. KW die begonnene Influenzawelle an. Im AGI-Sentinel wurden die meisten pandemischen A (H1N1)-Viren zwischen der 45. und 48. KW identifiziert. Im Gegensatz zur saisonalen Influenza wurden auch noch viele Wochen nach Abklingen der Welle Influenzaviren nachgewiesen. Der letzte Nachweis im Sentinel stammt aus der 12. KW. Die antigenetische Analyse zeigt, dass alle bisher isolierten pandemischen A (H1N1)-Viren dem Stamm A/California/7/2009 sehr ähnlich sind. Die nur sehr sporadisch aufgetretenen Influenza A (H3N2)-Viren reagierten sehr gut mit dem Antiserum gegen den neuen Referenzstamm A/Perth/16/2009. Die wenigen identifizierten Influenza B-Viren stammten aus der Victoria-Linie und wiesen antigenetisch eine große Ähnlichkeit mit der Influenza B-Komponente des Impfstoffs für die Saison 2009/10 auf.

Für die Saison 2010/11 gab die Weltgesundheitsorganisation (WHO) folgende Empfehlung für die Impfstoffzusammensetzung in der Nördlichen Hemisphäre bekannt:

- ▶ Influenza A (H1N1)-Komponente: ein A/California/7/2009 (H1N1)-ähnliches Virus; dies ist die Komponente für das pandemische Influenzavirus A (H1N1) 2009

- ▶ Influenza A (H₃N₂)-Komponente: ein A/Perth/16/2009 (H₃N₂)-ähnliches Virus; die Komponente der Vorsaison wurde ausgetauscht
- ▶ Influenza B-Komponente: ein B/Brisbane/60/2008-ähnliches Virus aus der Victoria-Linie; diese Komponente wurde aus der Vorsaison beibehalten

Executive Summary

The influenza surveillance results for the 2009/10 season are based on different data sources. The results originate from the sentinel system by the influenza working group (Arbeitsgemeinschaft Influenza; AGI) for the occurrence of acute respiratory diseases in primary health care practices. They are also based on information gained through virological analysis of influenza viruses isolated from patients with influenza-like-illness. Here, cooperation with the State laboratories of Bavaria, Mecklenburg-Western Pomerania, Saxony, and for the first time Saxony-Anhalt, contributed to a strengthened virological surveillance in these Federal States during the 2009/10 season. In addition, first results from the sentinel for electronic collection of diagnosis codes of acute respiratory diseases (SEED^{ARE}) are presented.

Finally, the present report includes influenza notification data collected by the local health authorities according to the German Protection Against Infection Act (Infektionsschutzgesetz; IfSG), as well as for data originating from studies of the Robert Koch Institute (RKI) carried out during the influenza pandemic A (H1N1) 2009. The evaluation period considered in the present report covers the time interval from calendar week 16 in 2009 to calendar week 15 in 2010.

Laboratory confirmed cases of pandemic influenza A (H1N1) were first reported in April 2009 showed an increasing trend until the beginning of August. However, a relevant morbidity of acute respiratory illness (ARI) measurable on the population level became only evident from calendar week 42 onwards. A marked increase in influenza activity was observed in the following weeks. Overall, the pandemic influenza wave lasted from calendar week 42 in 2009 to calendar week 2 in 2010 resulting in an estimated number of 2,930,000 excess consultations (95 % confidence interval 2,510,000–3,360,000). This corresponds to a seasonal wave of average intensity, but is lower than the preceding seasonal influenza wave 2008/09. It was estimated that due to influenza 1,547,000 patients (95 % confidence interval 528,000–2,574,000) of all age groups were unable

to work or in need of home care during the pandemic wave. The estimated number of influenza-related hospitalizations was 5,300 (95 % confidence interval 1,400–9,300). In this report data on excess mortality based on vital statistics are not presented, as definite numbers of deaths are only available up to the year 2008.

After pandemic A (H1N1) 2009 influenza viruses were confirmed in Germany in April 2009, the national reference laboratory for influenza (NRZ) documented increased virus detections over a three month period followed by only sporadic confirmations during summer time. Then, in the first weeks of October, the number of virus detections raised and exceeded the count for September. A threefold increase in virus detection in calendar week 43 and a further large increase in calendar week 44 marked the beginning of the influenza wave. The AGI sentinel revealed highest pandemic A (H1N1) virus detection in the period from calendar week 45 to 48. Even after the wave's decline, influenza viruses were detected for several weeks, which is in contrast to what was observed for seasonal influenza. The last virus detection within the sentinel was in calendar week 12 in 2010. Antigen analysis revealed that, to date, all isolated pandemic A (H1N1) influenza virus strains are very similar to the A/California/7/2009 virus strain. Influenza A (H3N2)-viruses, which are only sporadically detected, reacted very well with antiserum against the new reference strain A/Perth/ 16/2009. The few identified influenza B viruses originated from the Victoria-lineage and were genetically closely related to the influenza B component of the 2009/10 influenza vaccine.

The World Health Organization (WHO) recommends the following viruses to be used for influenza vaccine composition in the 2010/11 influenza season in the northern hemisphere:

- ▶ Influenza A (H1N1) component: an A/California/7/2009 (H1N1)-like virus, which corresponds to component for the pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus;

- ▶ Influenza A (H₃N₂) component: an A/Perth/16/2009 (H₃N₂)-like virus; the component of the preceding season has been exchanged;
- ▶ Influenza B/component: a B/Brisbane/60/2008-like virus of the Victoria lineage; this component has been retained unchanged from the preceding season.

Eckdaten zur Influenza

Allgemeine Daten

Erreger:	Influenzaviren. In der menschlichen Bevölkerung zirkulieren während saisonaler Influenzawellen seit Jahrzehnten in jährlich unterschiedlichem Ausmaß die Influenza A-Subtypen H ₃ N ₂ und H ₁ N ₁ sowie Influenza B-Viren der Victoria- oder der Yamagata-Linie. In der Saison 2009/10 zirkulierte fast ausschließlich eine von der bis dahin vorkommenden H ₁ N ₁ -Variante deutlich unterschiedliche neue H ₁ N ₁ -Variante, das pandemische A (H ₁ N ₁) 2009-Influenzavirus.
Infektionsweg:	Direkt über Tröpfcheninfektion oder indirekt über kontaminierte Oberflächen und Hände auf Schleimhäute des Nasen-Rachenraums
Inkubationszeit:	1–2 (bis 4) Tage
Ausscheidungsdauer:	3–5 (bis 7) Tage, in Einzelfällen und bei kleinen Kindern evtl. länger
Symptomatik:	Fieber, Husten, Halsschmerzen, Rhinitis, Muskel-, Glieder- und Kopfschmerzen, allgemeines Krankheitsgefühl (Frösteln, Mattigkeit)

Weitere ausgewählte Daten

Meldungen gemäß IfSG (Datenstand 17. Meldewoche 2010):

Erkrankungen (aggregiert übermittelte Fälle und Einzelfälle):	225.729
Erkrankungen (Einzelfälle)	172.449
Hospitalisierungen	7.882
Todesfälle	250

Daten der AGI

Dauer der Influenzawelle	Kalenderwochen 42/2009 bis 02/2010
Exzess-Konsultationen	2.930.000 (2.510.000–3.360.000)
Exzess-Arbeitsunfähigkeiten bzw. Pflegebedürftigkeit bei Kindern und nicht Berufstätigen	1.547.000 (528.000–2.574.000)
Exzess-Hospitalisierungen	5.300 (1.400–9.300)

2 Einleitung

In diesem Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland wurden für die Saison 2009/10 erstmals neben den Ergebnissen der Arbeitsgemeinschaft Influenza weitere ergänzende Studienergebnisse aus Projekten des RKI zusammengefasst.

Die AGI wurde 1992 von vier pharmazeutischen Unternehmen gegründet und vom Deutschen Grünen Kreuz (DGK) etabliert und durchgeführt. Das DGK baute das Deutschlandweit bekannte Sentinelsystem für Influenza auf und entwickelte die wichtigsten, auch heute noch verwendeten Parameter, die einen Überblick über die epidemiologische Situation der akuten Atemwegserkrankungen im allgemeinen und der Influenza im Besonderen geben. Die virologische Surveillance wurde von Anfang an durch das Nationale Referenzzentrum für Influenza (NRZ) unterstützt, das zunächst vom Niedersächsischen Landesgesundheitsamt (NLGA), dann vom NLGA und dem RKI gemeinsam, und später ausschließlich vom RKI geleitet wurde.

Im Jahr 2001 übernahm – im Kontext der Umsetzung des damals in Kraft getretenen neuen Infektionsschutzgesetzes – das Robert Koch-Institut die wissenschaftliche Federführung der AGI unter Beibehaltung der bisherigen Partner als Public Private Partnership. Die Aufgaben und Finanzierung waren so aufgeteilt, dass die Feldarbeit und Routine-Auswertungen des Sentinel-Systems vom DGK mit finanzieller Unterstützung der pharmazeutischen Unternehmen durchgeführt wurden. Das RKI übernahm die Gesamtkoordination für den wissenschaftlich-epidemiologischen Teil und war für die virologische Surveillance verantwortlich. Es hat die Kosten für die Untersuchung der Sentinel-Abstriche mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) am NRZ getragen. Das RKI erhielt keine externen finanziellen Zuwendungen.

Seit Gründung der AGI entwickelte sich das deutsche Sentinelsystem – nicht zuletzt dank der Mitarbeit der freiwillig und unentgeltlich mitwirkenden Ärztinnen und Ärzte – zu einem Erhebungssystem, das im europäischen Rahmen einen Spitzenplatz einnimmt.

In der Saison 2009/10 wurden die Aufgaben der AGI erstmalig vollständig vom RKI übernommen, nachdem schon seit 2006 die Sommersurveillance vom RKI durchgeführt worden war. Die Arbeitsgemeinschaft Influenza ist nunmehr eine Gemeinschaft der beteiligten primärversorgenden Sentinel-Praxen und des RKI. Sie wird ausschließlich aus öffentlichen Mitteln finanziert.

Ziel des Influenza-Surveillance-Systems der AGI ist die zeitnahe Überwachung und Berichterstattung des Verlaufs der Influenza-Aktivität, vor allem über Morbiditätsindikatoren wie den Praxisindex und die Konsultationsinzidenz. Das RKI hatte sich daher nach den ersten Anzeichen für eine mögliche Pandemie in dieser Saison zu einem wöchentlichen Berichterstattungsrythmus auch im Sommer entschlossen. 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-Sentinelsystems.

Darüber hinaus sollen die Auswirkungen der Influenza auf die Gesundheit der Bevölkerung mit Hilfe der Influenza-assoziierten Anzahl der Exzess-Konsultationen, -Arbeitsunfähigkeiten und -Krankenhauseinweisungen abgeschätzt werden. Zielgruppen der Berichterstattung sind in erster Linie medizinische Fachkreise, aber auch der öffentliche Gesundheitsdienst, die Fach- und Laienpresse sowie die interessierte Öffentlichkeit. Das Wissen in der Ärzteschaft und der Bevölkerung zu der Bedeutung der saisonalen und pandemischen Influenza sowie zu den Möglichkeiten der Prävention und Therapie dieser Erkrankung soll verbessert werden. Darüber hinaus soll das System robust und valide sein, um die epidemiologische Situation auch während einer Pandemie verlässlich wiedergeben zu können. Das Auftreten der pandemischen Influenza A (H1N1) 2009 belegte die Bedeutung des Sentinelsystems sehr deutlich.

Das AGI-System erfüllt die Kriterien, die vom European Influenza Surveillance Network (EISN) 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 im Netzwerk der europäischen Influenzüberwachung. Seit September 2008 wird das Netzwerk vom europäischen Zentrum für Krankheitsprävention und -kontrolle (ECDC) betreut und finanziert.

In der Vergangenheit hat sich gezeigt, dass die vom AGI-Surveillancesystem erhobenen Parameter zuverlässige Indikatoren für die aktuelle Verbreitung und Aktivität der Influenza sind. Das Beobachtungssystem erlaubt, regionale Influenza-Aktivitäten zu erkennen und so bereits frühzeitig vor dem Beginn der Welle auf Bevölkerungsebene auf eine beginnende Viruszirkulation aufmerksam zu machen. Der neu gestaltete Internetauftritt der AGI zeigt unter der Deutschlandkarte zur ARE-Situation eine Tabelle, die aus der Bewertung der Meldedaten nach IfSG die Viruszirkulation einteilt in: »keine«, »sporadisch«, »anhaltend« und »deutlich« (bewertet werden nur Nachweise mittels PCR oder Virusisolation). Daneben wird die Höhe des Praxisindexes präsentiert und die aktuelle Influenza-Aktivität eingeschätzt. In einer weiteren Spalte wird die Positivenrate (mit dem 95%-Konfidenzintervall) der virologischen Untersuchungen des NRZ angegeben, die Ärzten eine diagnostische Hilfe sein soll. Durch diese Information und weitere Erläuterungen in den Influenza-Wochenberichten sind Ärzte in der Lage, ihre Stammdaten auf Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf zu durchsuchen und noch einmal verstärkt zu einer Gripeschutzimpfung zu raten, die diese Patienten unbedingt erhalten sollten. Die Positivenrate des NRZ kann Ärzten weiterhin als Hinweis dienen, dass nun Influenzaviren in der Differentialdiagnostik der Influenza-typischen Erkrankungen vermehrt berücksichtigt werden sollten. Dies ist vor allem für ältere und sehr junge sowie Patienten mit Vorerkrankungen von Bedeutung, die ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der Influenza haben, das durch die Behandlung mit antiviralen Arzneimitteln

reduziert werden kann. Zudem können eine ungewöhnlich hohe Morbidität oder vermehrte Krankenhauseinweisungen in bestimmten Altersgruppen erkannt und als Hinweis auf eine erhöhte Belastung des Gesundheitswesens angezeigt werden.

Um die syndromische Surveillance der akuten respiratorischen Erkrankungen in den nächsten Jahren weiter zu stärken, entwickelten das RKI und das Hessische Landesprüfungs- und Untersuchungsamt im Gesundheitswesen (HLPUG) als weitere Säule ein innovatives, computergestütztes Erfassungssystem. Der Vorteil dieses Sentinels zur elektronischen Erfassung von Diagnosecodes akuter respiratorischer Erkrankungen (SEED^{ARE}) wird in der geringen Arbeitsbelastung für den Arzt gesehen. Da mit der zeitnahen Erfassung von Diagnosecodes aus Arztinformationssystemen (AIS) Neuland betreten wird, muss die Vergleichbarkeit der erhobenen ICD-Codierungen mit den AGI-Daten in der jetzt laufenden Phase geprüft werden. Das Computermodul, das ein vom Arzt autorisiertes Registrieren von Daten aus dem AIS gestattet, existiert für ALBIS, MEDISTAR, TurboMed, CompuMED M1 sowie DAVID X. Die Schnittstelle ist publiziert und kann prinzipiell in allen AIS implementiert werden. Dieses AIS-Zusatzmodul erfasst fallbasiert anonymisierte Daten von Patienten, für die der Arzt eine Diagnose aus der ICD-Gruppe J00–J22, J44.0 sowie B34.9 gestellt hat. Die Datensätze erhalten eine zufallsgenerierte, eindeutige Patienten-ID, eine Re-Identifizierung ist damit nicht mehr möglich. Für jeden ARE-Patienten werden Alter, Geschlecht, Konsultationsdatum und die erwähnten ICD-Codes erhoben. Zusätzlich werden Angaben, ob eine Arbeitsunfähigkeit vorlag, eine Krankenhauseinweisung erfolgte oder der Patient in der Praxis eine Gripeschutzimpfung erhalten hatte, erfasst. Außerdem wird die Anzahl aller Patienten, die sich an einem Tag in der Praxis vorgestellt haben, nach Altersgruppen aufgezeichnet, um eine Bezugsgröße zur Berechnung der epidemiologischen Indikatoren zu haben.

Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über die Inhalte der Kapitel gegeben werden: Kapitel 3 erläutert begriffliche und methodische Grundlagen, Kapitel 4 die erhobenen Daten im Detail. Die Informationen kommen aus mehreren Datenquellen: (1) die Meldung von akuten Atemwegserkrankungen (ARE) durch das Praxis-Sentinel der AGI

und über das SEED^{ARE}-System, (2) die virologische Analyse von Nasen- bzw. Rachenabstrichen (im NRZ, in den Laboren der kooperierenden Bundesländer sowie durch Schnelltests), (3) die nach dem IfSG an das RKI übermittelten Fälle von Influenza und (4) aus weiteren Projekten und Surveys des RKI zu Influenza.

In Kapitel 5 wird der Verlauf der Saison wiedergegeben. Es wird auf die Analyse der der Influenza zugeschriebenen Arbeitsunfähigkeiten und Krankenhauseinweisungen, stratifiziert nach Altersgruppen, eingegangen, aber es werden auch die in der letzten Saison zirkulierenden Virustypen und -subtypen näher beschrieben. Zum Vergleich werden historische Daten aus den vorangegangenen Saisons herangezogen.

Dem NRZ obliegt nicht nur die Isolierung, Typisierung und Subtypisierung der zirkulierenden Influenzaviren, sondern auch deren umfassende Charakterisierung. Im Kapitel 6 wird über weiterführende Analysen der isolierten Virusstämme sowie deren antigene und molekularbiologische Eigenschaften berichtet.

Kapitel 7 berichtet über Ergebnisse von Studien zu Influenza. Neben den Surveillance-Aktivitäten liefern diese Studien wichtige Informationen z. B. zur Krankheitsdynamik und -schwere. Da 2009 mit der pandemischen Influenza A (H1N1) eine Variante auftrat, deren Eigenschaften noch nicht bekannt waren, waren diese Untersuchungen besonders wichtig.

Impfrelevante Gesichtspunkte werden in Kapitel 8 thematisiert. Es wird die Zusammensetzung des in der letzten Saison verwendeten Impf-

stoffes angegeben und die Impfstoffempfehlung für die kommende Saison benannt.

Kapitel 9 befasst sich mit der aviären Influenza, in Kapitel 10 ist eine Übersicht über Literatur zu Influenza zusammengestellt.

Die Surveillancedaten der AGI befinden sich auf den Internetseiten www.influenza.rki.de, die dem eiligen Besucher 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 vermitteln. Außerdem können die jeweiligen Wochen- und Saisonberichte gelesen bzw. im pdf-Format heruntergeladen werden. Regionale graphische Darstellungen unterrichten im Detail über die jeweilige aktuelle Aktivität akuter Atemwegserkrankungen und das NRZ informiert über die Übereinstimmung des Impfstoffs mit den zirkulierenden Viren. Die laufend eingehenden Daten des NRZ sowie die an das RKI übermittelten Meldedaten nach Infektionsschutzgesetz werden täglich aktualisiert. Während der Wintermonate werden die Berichte wöchentlich publiziert, die virologischen Daten werden täglich aktualisiert.

Im Sommer 2009 wurden die Berichte wegen des Auftretens der pandemischen Influenza A (H1N1) ebenfalls wöchentlich erstellt und publiziert. In Jahren ohne außergewöhnliche Ereignisse erscheinen die Berichte im Sommer in monatlichem Rhythmus.

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 (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.

Die **Positivenrate** ist der Anteil der Influenzanachweise aller von den Sentinelärzten an das NRZ eingesandten Abstriche. Abstriche werden bei Patienten durchgeführt, die eine Influenzotypische Symptomatik zeigen, d.h. plötzlicher Krankheitsbeginn, Fieber, trockener Husten oder Halsschmerzen. 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. Für die wöchentliche Berichterstattung und die Abbildungen 5 und 6 in diesem Bericht werden routinemäßig die Proben derjenigen Woche zugeordnet, in der das Probenentnahmedatum liegt. Seit der Saison 2005/06 waren die Ärzte gebeten worden, Nasenabstriche abzunehmen, in den beiden Saisons 2007/08 und 2008/09 wurde die Anweisung insofern erweitert, als dass

die Ärzte bei ihren Patienten Abstriche sowohl aus dem Nasen- als auch dem Rachenraum abnehmen sollten. In der Saison 2009/10 wurde das Verfahren eines einmaligen Nasenabstrichs wieder aufgenommen.

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. In der Anfangsphase sollte die Positivenrate (bei einer ausreichenden Anzahl an eingesandten Proben) ebenfalls einen ansteigenden Verlauf aufweisen.

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

Als **Influenzawelle** wird der gesamte Zeitraum erhöhter Influenza-Aktivität bezeichnet, wenn gleichzeitig eine anhaltende Viruszirkulation nachzuweisen ist. Die Influenzawelle beginnt, wenn die Grenze für das untere 95%-Konfidenzintervall der Positivenrate des NRZ in zwei aufeinanderfolgenden Kalenderwochen 10% überschreitet, mit der ersten Woche dieses Zeitraums. Die Welle endet, wenn die untere Grenze des Konfidenzintervalls der Positivenrate zwei Wochen hintereinander 10% unterschreitet, mit der Woche vor dem Rückgang unter 10%. Abweichend vom Routineverfahren wird zur Schätzung zusätzlich aufgetretener ARE die Positivenrate bezogen auf das Datum des Erkrankungsbeginns (statt des Probenentnahmedatums) berechnet. Die Influenzawelle schließt die Phase zunehmender Morbidität, der Kulmination und des Rückgangs der Erkrankungen ein.

Indizes für die Morbidität an ARE sind die Konsultationsinzidenz und der Praxisindex. Die **Konsultationsinzidenz** ist die berechnete wöchent-

liche Anzahl von ARE-Erstkonsultationen, die bei einem Arzt zur Vorstellung kommen, bezogen auf die Bevölkerung. Dabei wird die beobachtete Anzahl der ARE-Konsultationen mit der geschätzten Bevölkerung, die von den Sentinel-Praxen (Kinderärzte, Allgemeinmediziner, Internisten) betreut wird, in Beziehung gesetzt und auf die Gesamtbevölkerung hochgerechnet. Die Konsultationsinzidenz für ARE ist schon auf dem Hintergrundniveau (d.h. außerhalb der Influenzawelle) sehr stark altersabhängig und wird angegeben als Anzahl der sich in den Arztpraxen vorstellenden Patienten mit ARE pro 100.000 Einwohner der jeweiligen Altersgruppe.

Der **Praxisindex** stellt die über alle Praxen gemittelte relative Abweichung der beobachteten Anzahl von ARE und der Anzahl der ARE je 100 Praxiskontakte gegenüber einem für jede Praxis ermittelten »Normalniveau« dar. Unterschiede, die durch Praxisspezialisierung (Pädiater, Internisten, Allgemeinärzte), Praxisgröße, etc. verursacht sind, werden dadurch relativiert und regionale Vergleiche unterstützt. Eine »normale« ARE-Aktivität (Hintergrundaktivität) wird erfahrungsgemäß beim Praxisindex im Winterhalbjahr bei Werten bis zu 115 angenommen. Die Berechnung basiert auf den influenzafreien Wochen zwischen der 40. und der 48. Kalenderwoche sowie entsprechenden Werten des Vorjahres in diesem Zeitraum, der gewichtet (mit abnehmenden Gewichten bis zur Kalenderwoche 48) eingeht. Die über diesen Hintergrundwert hinaus gehende Aktivität wird eingeteilt in die Kategorien »geringfügig erhöht« (116–135), »moderat erhöht« (136–155), »deutlich erhöht« (156–180) und »stark erhöht« (über 180).

In der Saison 2009/10 wurden die Basiswerte der Praxen aus der Saison 2008/09 genutzt, da sich eine steigende Influenza-Aktivität bereits ab der 40. KW 2009 ankündigte und die Influenzawelle mit der 42. KW begann. Folglich konnte dieser Zeitraum nicht zur Berechnung der influenzafreien Hintergrundaktivität genutzt werden. Bei den Abbildungen zum Praxisindex in Kapitel 5 ist zu beachten, dass die berechneten Werte methodisch um Feiertage wie Weihnachten und den Jahreswechsel erhöht sind, ohne dass sich die Morbidität verändert hat. Dies kommt vor allem durch die veränderten Praxis-Öffnungszeiten und die niedrige Anzahl an Patienten mit chronischen

Krankheiten im Verhältnis zu den akut Erkrankten zustande.

Die »**Exzess«-Konsultationen, -Hospitalisierungen und -Arbeitsunfähigkeiten** werden für den Zeitraum der Influenzawelle berechnet. In der Saison 2009/10 wurden die Exzessberechnungen über die Wochen 42/2009 bis 2/2010 angestellt (s.u.). Es sind die auf die Gesamtbevölkerung bezogenen Konsultationen, Hospitalisierungen oder Arbeitsunfähigkeiten, die über die obere 95 % Konfidenzgrenze der sonst zu erwartenden Basiswerte hinausgehen, die der Influenza zugeschrieben werden. Diese Werte werden als Influenzawellen-assoziiert oder kurz »Influenza-assoziiert« bezeichnet.

Die für die vergangenen Saisons berechneten Exzess-Schätzungen im vorliegenden Bericht weichen von den entsprechenden Zahlen aus den Berichten früherer Jahre ab, da zur Schätzung der Exzess-Konsultationen eine neue Methode angewandt wurde.

Schätzung der Exzess-Konsultationen

Zur Schätzung der Basislinie der ARE-Aktivität wurde eine Zeitreihenanalyse durchgeführt, die den langjährigen Verlauf einbezieht. Für die Analyse wurde ein negativ binomiales Regressionsmodell genutzt, das auch langfristige Veränderungen im ARE-Konsultationsverhalten berücksichtigt. Diese Methode bietet den Vorteil, für zukünftige Influenzawellen der kommenden Saisons bereits im Verlauf der Welle zeitnah die bis dahin aufgetretenen Influenza-assoziierten Arztkonsultationen schätzen zu können. Die ausführliche Beschreibung der Methode, die ein von Serfling et al. 1963 beschriebenes Regressionsmodell verallgemeinert, wird in Kürze veröffentlicht werden. Ein entsprechender Literaturhinweis wird dann auf der Internetseite der Arbeitsgemeinschaft Influenza in der Rubrik »Fachausdrücke« veröffentlicht.

Die Exzess-Arbeitsunfähigkeiten und die Exzess-Hospitalisierungen werden berechnet, indem zunächst der Anteil der Arbeitsunfähigkeiten bzw. Krankenhauseinweisungen an allen ARE-Konsultationen berechnet wird. Indem dieser jeweilige Anteil mit den geschätzten Exzess-Konsultationen multipliziert wird, erhält man – unter der konservativen Annahme, dass die Schwere einer ARE aufgrund von Influenza der durchschnittlichen

Schwere aller ARE entspricht – die geschätzte Anzahl der Exzess-Arbeitsunfähigkeiten bzw. -Hospitalisierungen. Diese Methode wurde sowohl für die Schätzungen auf Basis des AGI-Sentinelns als auch für die Daten im SEED^{ARE}-System angewandt. Eine genaue Beschreibung der Algorithmen wird in Kürze ebenfalls in der Rubrik »Fachausdrücke« auf der Internetseite der AGI veröffentlicht.

Gemeinsam mit den Daten der syndromischen und virologischen Surveillance der Arbeitsgemeinschaft Influenza sind die Meldedaten gemäß **Infektionsschutzgesetz (IfSG)** die dritte Säule zur Charakterisierung des epidemiologischen Verlaufs in Deutschland. Während die syndromische Surveillance der Arbeitsgemeinschaft Influenza die auf Bevölkerungsebene messbare Krankheitslast beschreibt, erlaubt sie keine Erhebung von einzelfallbasierten Informationen. Um frühzeitig Daten für Deutschland zu gewinnen und damit auch Gesundheitsämter in die Lage zu versetzen, infektionshygienische Maßnahmen ergreifen zu können, wurde am 2.5.2009 die Verordnung über die Meldepflicht bei neuer Influenza (NIMPV) in Kraft gesetzt. Damit wurde die namentliche Meldung für Ärzte gemäß § 6 Abs. 1 Satz 1 IfSG ausgedehnt auf den Krankheitsverdacht, die Erkrankung und den Tod eines Menschen an pandemischer Influenza A (H1N1) 2009. Am 13.11.2009 wurde die bestehende Verordnung zur Meldung von Verdachtsfällen außer Kraft gesetzt und ersetzt durch eine Verordnung, die nur noch den Tod im zeitlichen Zusammenhang mit einer laborbestätigten Infektion mit pandemischer Influenza A (H1N1)

2009 gemäß § 6 Abs. 1 Satz 1 IfSG für Ärzte meldepflichtig machte. Die Verordnung ist am 2.5.2010 gemäß § 2 dieser Verordnung außer Kraft getreten. Die bestehende Meldepflicht gemäß § 7 Abs. 1 Satz 1 Nr. 24 IfSG blieb davon unberührt.

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.

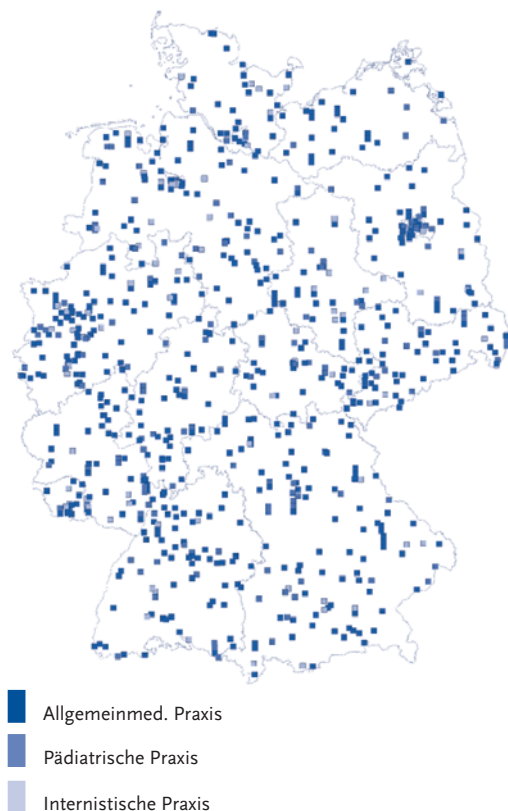
Eine **Pandemie** bezeichnet eine weltweite Epidemie. Eine Influenzapandemie wird durch ein neuartiges Influenzavirus verursacht, das in der Lage ist, schwere Erkrankungen hervorzurufen und sich gut von Mensch zu Mensch zu verbreiten. Da dieser neue Erreger zuvor nicht oder sehr lange nicht in der menschlichen Bevölkerung vorgekommen ist, ist das Immunsystem nicht vorbereitet und daher auch nicht geschützt. Die Influenzapandemien des vergangenen Jahrhunderts gingen mit Erkrankungs- und Sterberaten einher, die übliche, auch schwere, Influenzawellen übertrafen. Die Weltgesundheitsorganisation weist darauf hin, dass auch ein pandemisches Virus, das bei gesunden Menschen überwiegend vergleichsweise milde Symptome verursacht, durch die hohe Zahl von Erkrankten in einem begrenzten Zeitraum die Gesundheitssysteme eines Staates überlasten könne, insbesondere in Entwicklungsländern.

4 Datenquellen

4.1 Syndromische Surveillance akuter respiratorischer Erkrankungen (AGI und SEED^{ARE})

In der Saison 2009/10 nahmen 879 Ärzte aus 761 AGI-Arztpraxen an der syndromischen Überwachung von ARE teil (Abb. 1). Unter den Praxen teilten sich die Fachrichtungen auf in 66% allgemeinmedizinische, 11% hausärztlich-tätige internistische und 19% pädiatrische Praxen. Die restlichen Praxen gehörten anderen Fachrichtungen an. Damit waren mehr als ein Prozent der primär-

Abb. 1:
Regionale Verteilung der AGI-Meldepraxen in Deutschland, 2009/10



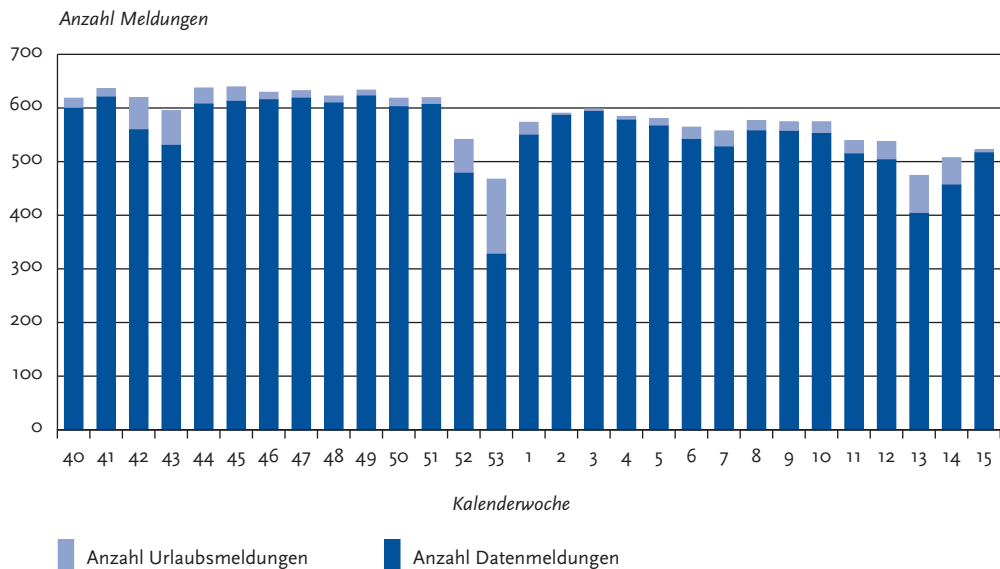
versorgenden Ärzte vertreten, womit eine Datengrundlage erreicht wird, die international als ausreichend erachtet wird, um auf nationaler Ebene statistische Auswertungen durchführen zu können.

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 Anzahl der gesamten Praxiskontakte pro Woche an. Um Vergleiche zu früheren Jahren anstellen zu können, wurden die Daten auf fünf Altersgruppen komprimiert (0–4, 5–14, 15–34, 35–59, 60 Jahre und älter).

Im vorliegenden Bericht werden die Daten vorwiegend für den Zeitraum vom 26. September 2009 (40. KW) bis zum 16. April 2010 (15. KW) dargestellt. Da im April 2009 erstmals Fälle von pandemischer Influenza A (H1N1) 2009 auftraten, werden in verschiedenen Teilen des Berichts zusätzlich die Ergebnisse der Surveillance während des Sommers 2009 von der 16. KW bis zur 39. KW berücksichtigt. Insgesamt wurden von der 16. KW 2009 bis zur 15. KW 2010 etwas über 8 Millionen Patientenkontakte bei den Sentinelpraxen registriert. Es wurden 575.093 ARE, 254.049 Fälle von ARE-bedingten Arbeitsunfähigkeiten bzw. kurzzeitiger häuslicher Pflegebedürftigkeit, 1.304 ARE-bedingte Krankenhauseinweisungen und 29 ARE-assoziierte Todesfälle gemeldet. Im Verlauf der Wintersurveillance 2009/10 setzten durchschnittlich 581 (Spannweite: 467 bis 639) Praxen eine Meldung pro Woche ab. Dies entsprach im Durchschnitt ca. 170.000 Patientenkontakten pro Woche. Während der Weihnachtstage und des Jahreswechsels wurden deutlich weniger Meldungen abgegeben (Abb. 2).

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 283 Patientenkontakten pro Woche und Praxis (ohne Urlaubsmeldungen).

Abb. 2:
Anzahl der eingegangenen Meldungen zu akuten respiratorischen Erkrankungen pro Kalenderwoche in der Saison 2009/10



4.2 Virologische Surveillance innerhalb des Sentinels der AGI

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)) gemäß WHO-Definition:

Plötzlicher Krankheitsbeginn
+ Fieber >38 °C oder Schüttelfrost
+ Husten oder Halsschmerzen

Seit der ersten positiven Sentinelprobe für pandemische Influenza A (H₁N₁)-Viren in der 24. KW 2009 bis zur 15. KW 2010 wurden insgesamt 3.524 Proben untersucht, wöchentlich zwischen 3 und 393. Bei 1.180 (34%) Abstrichen wurden Influenzaviren mittels Kultur und/oder PCR nachgewiesen.

Zum Nachweis und zur Charakterisierung von Influenzaviren steht ein Repertoire an Methoden zur Verfügung, die je nach Fragestellung ihre Anwendung finden. Dazu gehören die Polymerasekettenreaktion (PCR), Viruskultur, Hämagglutinationshemmtests (HHT) und die Sequenzanalyse. Bei einer »integrierten Surveillance« sind neben den Morbiditätsdaten die begleitenden virologischen Untersuchungen wichtig. Die Viruskultur (Isolierung) ist unerlässlich, da sie Feintypisierungen und Sequenzanalysen erlaubt. Eine repräsentative Stichprobe der während der Saison isolierten Viren wird an das WHO-Labor in Mill Hill, England gesandt. Aufgrund der dort und in den anderen »WHO Collaborating Centres« gewonnenen Charakterisierungsergebnisse der Isolate aus der ganzen Welt erfolgt die Auswahl

der Impfstämme für die kommende Influenzasaison.

Um den Verlauf einer Influenzasaison umfassend analysieren zu können, ist eine kontinuierliche virologische Surveillance essentiell. Darüber hinaus kommt der virologischen Überwachung vor allem zu Beginn der Saison eine besondere Bedeutung zu: (1) bei einem Anstieg der ARE-Indikatoren (z.B. Praxisindex, Konsultationsinzidenz) kann dieser nur dann als Influenza-assoziiert interpretiert werden, wenn gleichzeitig eine Viruszirkulation nachgewiesen werden kann; (2) Influenzaviren aus anderen Laboratorien, die nicht mittels PCR oder Viruskultur identifiziert wurden, können durch einen Zweitabstrich überprüft werden; (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 87 Sentinelpraxen 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 RKI zugesandt und ergänzten die virologische Surveillance durch das NRZ. Es gingen 243 Meldungen aus 49 Land- oder Stadtkreisen ein, die Positivenrate betrug insgesamt 15 %. Die niedrige Positivenrate ist ein Hinweis auf die im Vergleich zu saisonaler Influenza niedrige Sensitivität der Schnelltests gegen pandemische Influenza A (H1N1) 2009. Die Empfehlungen zur labordiagnostischen Sicherung von pandemischer Influenza A (H1N1) 2009 rieten dementsprechend auch davon ab, den Ausschluss dieser Influenzavariante von einem negativen Schnelltestergebnis abhängig zu machen und einen positiven Nachweis lediglich als schnell verfügbaren Hinweis bezüglich des

Patientenmanagements zu nutzen. Die Empfehlungen könnten auch der Grund für den sehr geringen Einsatz der Schnelltests durch die Sentinelpraxen mit einem Rücklauf von nur etwa 10 % sein. Die patientennahe Diagnostik konnte in dieser Saison deshalb nur wenige Informationen zur virologischen Surveillance beitragen.

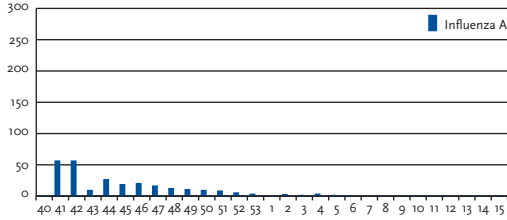
4.3 Daten der kooperierenden Landeslabors

Seit der Saison 2007/08 ergänzen virologische Daten aus den Bundesländern Bayern, Mecklenburg-Vorpommern und Sachsen die virologische Surveillance der AGI, seit der Saison 2009/10 wurden erstmals auch Daten aus Sachsen-Anhalt mit einbezogen. Die vier 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. Abb. 3 zeigt die Anzahl der Influenzanachweise, die einerseits durch das NRZ und Schnelltests in den Sentinelpraxen der AGI durchgeführt wurden (linke Seite), andererseits durch die jeweiligen Landeslabore zur Verfügung gestellt wurden: das Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit Bayern (LGL), das Landesamt für Gesundheit und Soziales Mecklenburg-Vorpommern (LaGuS), das Landesamt für Verbraucherschutz Sachsen-Anhalt (LAV) und die Landesuntersuchungsanstalt Sachsen (LUA).

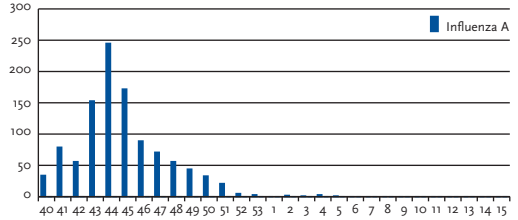
Wie wertvoll die Daten des NRZ und der Landeslabore für die Influenzaüberwachung sind, wurde z.B. durch die Berechnung der klinischen Wirksamkeit der pandemischen Impfung gezeigt. Auf die Ergebnisse dieser Studie (Test-negative Fall-Kontroll-Studie) wird in Kapitel 7 eingegangen.

Abb. 3:
Vergleich der Anzahl der virologischen Nachweise für Influzaviren, die einerseits durch das NRZ und Schnellteste (ST) des AGI-Sentinals für die Region erfolgten und andererseits zusätzlich durch die Landeslabors erbracht wurden, von der 40. KW 2009 bis zur 15. KW 2010

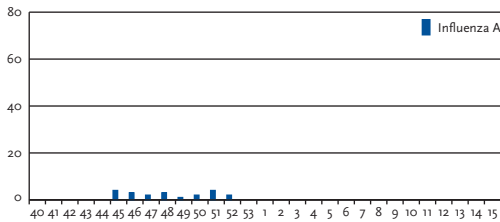
Bayern: Nachweise NRZ und ST



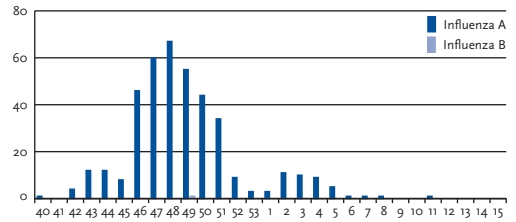
Bayern: Nachweise NRZ, ST und LGL



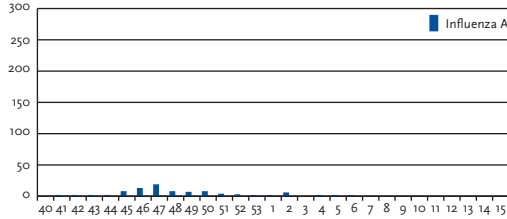
Mecklenburg-Vorpommern: Nachweise NRZ und ST



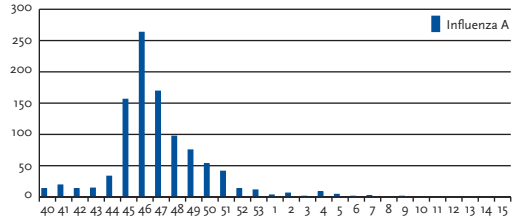
Mecklenburg-Vorpommern: Nachweise NRZ, ST und LaGuS



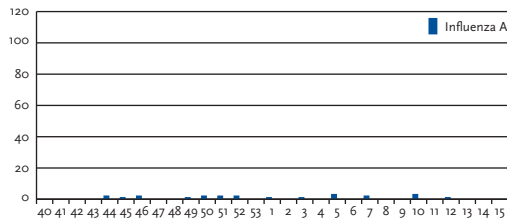
Sachsen: Nachweise NRZ und ST



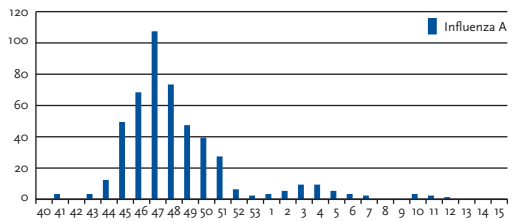
Sachsen: Nachweise NRZ, ST und LUA



Sachsen-Anhalt: Nachweise NRZ und ST



Sachsen-Anhalt: Nachweise NRZ, ST und LAV



4.4 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.

Nach Auftreten der pandemischen Influenza A (H1N1) wurde am 2.05.2009 die Verordnung über die Meldepflicht bei neuer Influenza (NIMPV) in Kraft gesetzt. Damit wurde die namentliche Meldung für Ärzte gemäß § 6 Abs. 1 Satz 1 IfSG ausgedehnt auf den Krankheitsverdacht, die Erkrankung und den Tod eines Menschen an pandemischer Influenza A (H1N1) 2009. Am 13.11.2009 wurde die bestehende Verordnung zur Meldung von Verdachtsfällen außer Kraft gesetzt und ersetzt durch eine Verordnung, die nur noch den Tod im zeitlichen Zusammenhang mit einer laborbestätigten Infektion mit pandemischer Influenza A (H1N1) 2009 gemäß § 6 Abs. 1 Satz 1 IfSG für Ärzte meldepflichtig machte. Die Verordnung ist am 2.5.2010 gemäß § 2 dieser Verordnung außer Kraft getreten.

Die Meldepflicht nach § 7 Abs. 1 bleibt von der Meldeverordnung unberührt.

5 Influenzüberwachung in der Saison 2009/10 im Vergleich mit den Vorjahren

5.1 Ergebnisse der Surveillance (AGI, SEED^{ARE}, IfSG-Daten)

Ende April 2009 traten die ersten Erkrankungen, die durch das pandemische Influenzavirus A (H1N1) 2009 verursacht wurden, in Deutschland auf. In der 18. KW wurden die ersten Fälle gemäß IfSG an das RKI übermittelt. Im Rahmen der virologischen Surveillance des Sentinels wurde der erste pandemische Influenza A (H1N1)-Fall in der 24. KW 2009 identifiziert. Da die ersten Fälle vorwiegend bei Rückreisenden aus Nordamerika aufgetreten waren und entsprechende Präventionsmaßnahmen bei Kontaktpersonen durchgeführt wurden, blieb

es bis zur 28. KW 2009 bei Einzelfällen. Bis Anfang August erhöhte sich die Anzahl der gemäß IfSG übermittelten Fälle, da es mit Beginn der Urlaubszeit durch Rückreisende aus Spanien und anderen Ländern zu einem deutlichen Anstieg der Fallzahlen kam (Abb. 4). Diese Fälle führten aber noch nicht zu einer Erhöhung des Praxisindex. Ende August gingen die Fallzahlen dann wieder etwas zurück. Deutschlandweit war ein Überschreiten des Praxisindex erst in der 42. KW zu beobachten, nachdem es ab Anfang Oktober kontinuierlich zu einem Anstieg durch in Deutschland übertragenen Influenzaerkrankungen gekommen war (Abb. 5 und 6). Ihren Höhepunkt erreichte die in der 42. KW beginnende Influenzawelle zwischen der 46. und 48. KW (Abb. 7). Danach nahm die Influenza-Aktivität kontinuierlich ab. Mit der 2. KW des Jahres 2010 endete die pandemische Influenzawelle. Sowohl nach IfSG als auch im NRZ-Sentinel wurden auch nach der 2. KW 2010 pandemische Influenzaviren erfasst, allerdings

Abb. 4: Anzahl der an das RKI gemäß IfSG übermittelten Einzelfälle pandemischer Influenza A (H1N1) 2009 nach Meldewoche (MW) in fünf Altersgruppen, 16. MW 2009 bis 15. MW 2010

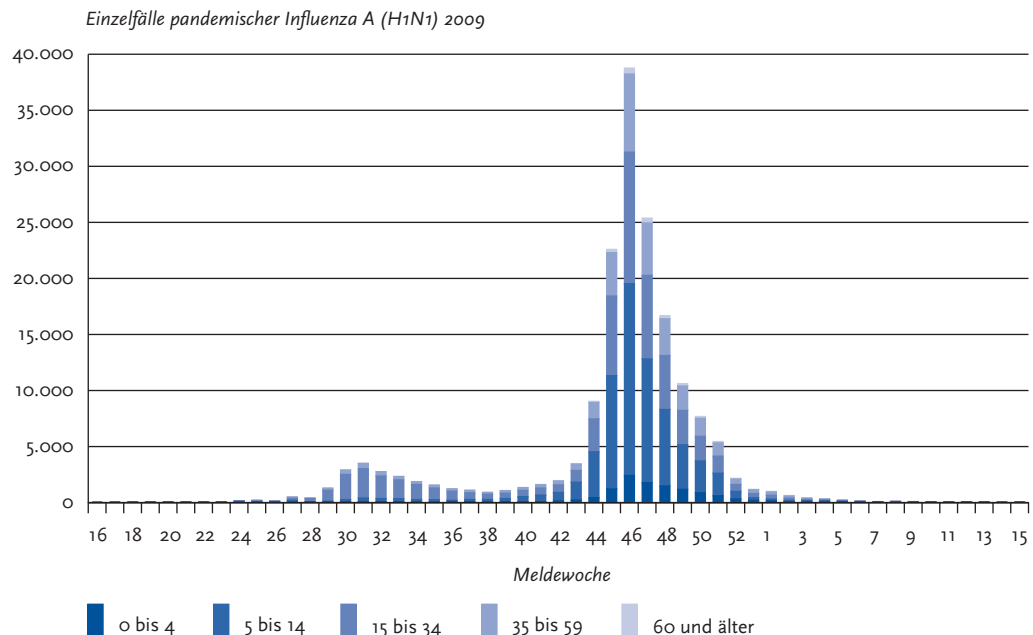


Abb. 5: Praxisindex und Virusnachweise des NRZ in der Saison 2009/10. Die gestrichelte Linie gibt die Grenze der ARE-Hintergrundaktivität an.

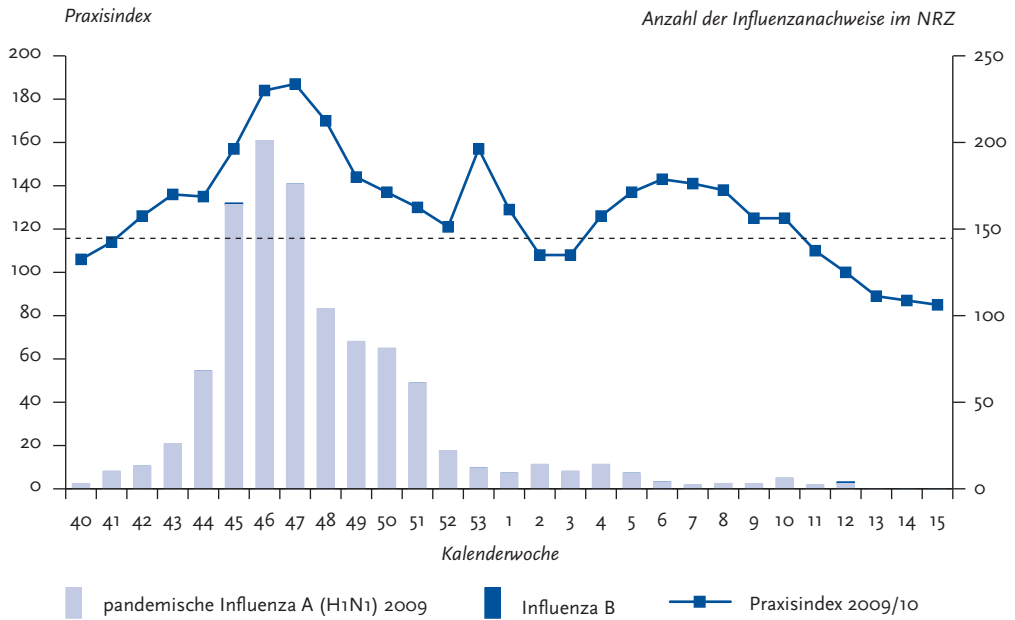


Abb. 6: Praxisindex und Positivenrate des NRZ in der Saison 2009/10. Die gestrichelte Linie gibt die Grenze der ARE-Hintergrundaktivität an. Bei der Positivenrate wird zusätzlich das 95%-Konfidenzintervall pro Kalenderwoche angegeben.

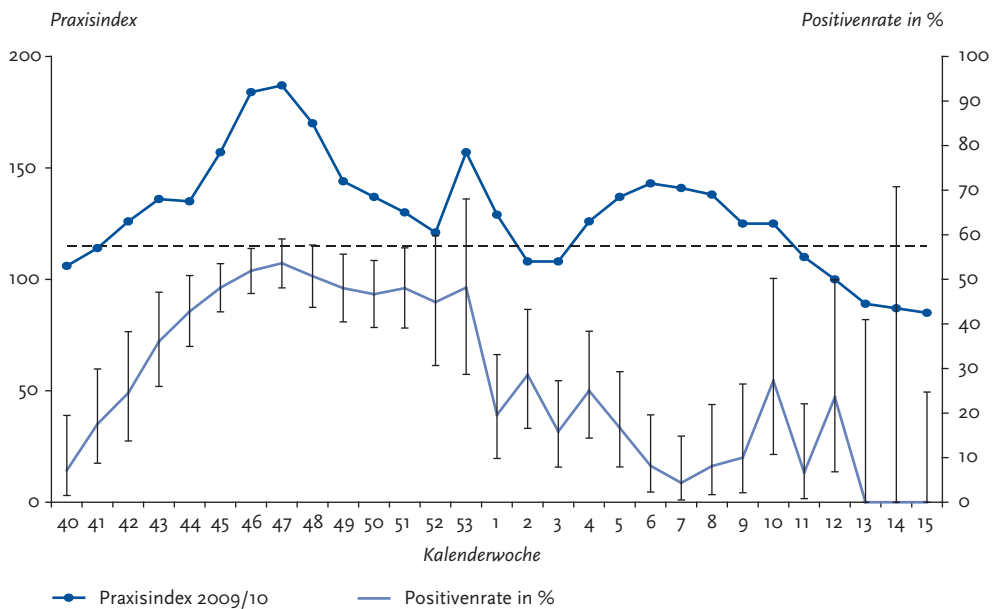
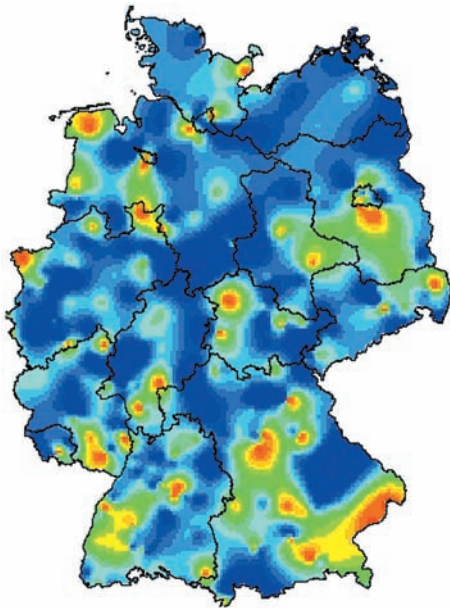
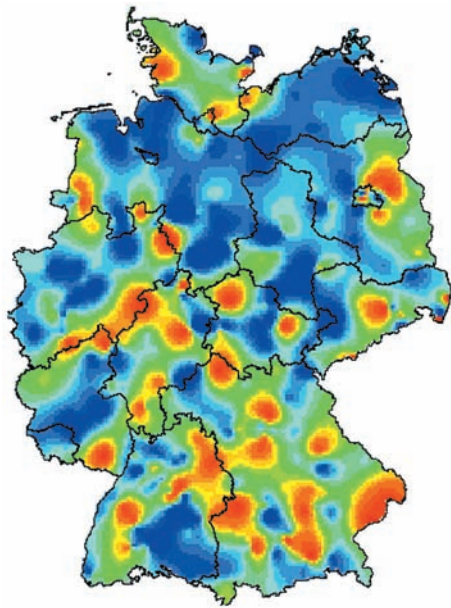


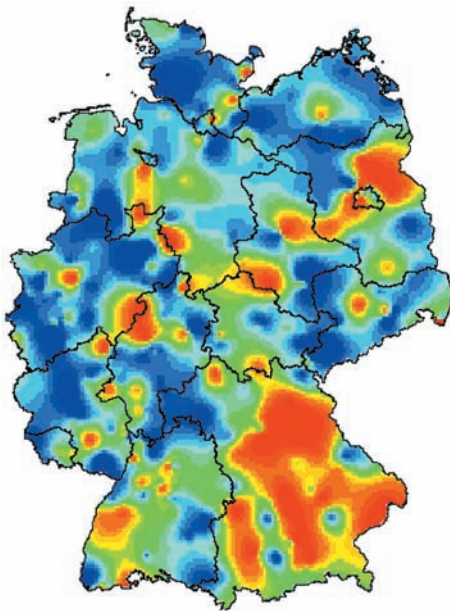
Abb. 7:
Verlauf der ARE-Aktivität in den KW 42/2009 bis 52/2009



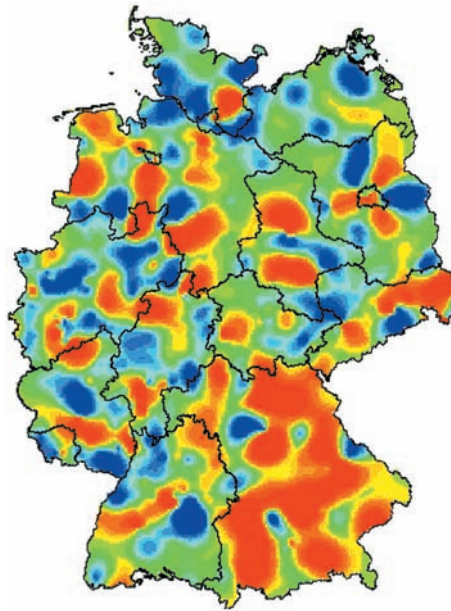
42. Woche



43. Woche

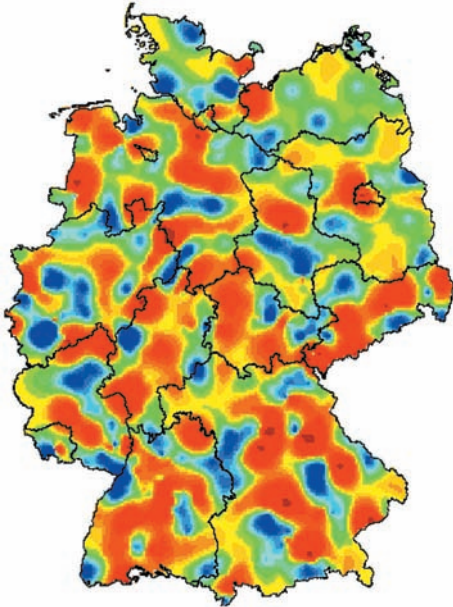


44. Woche

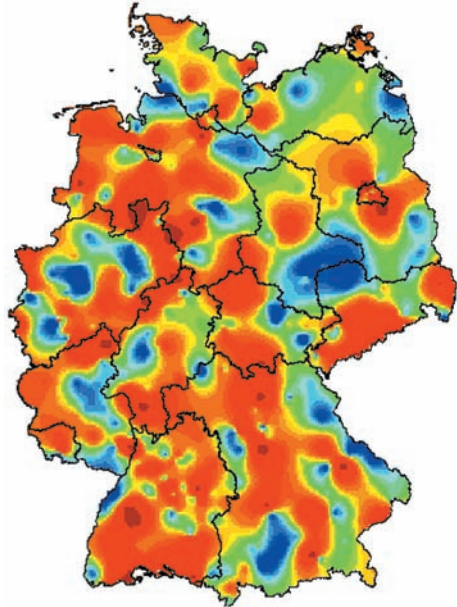


45. Woche

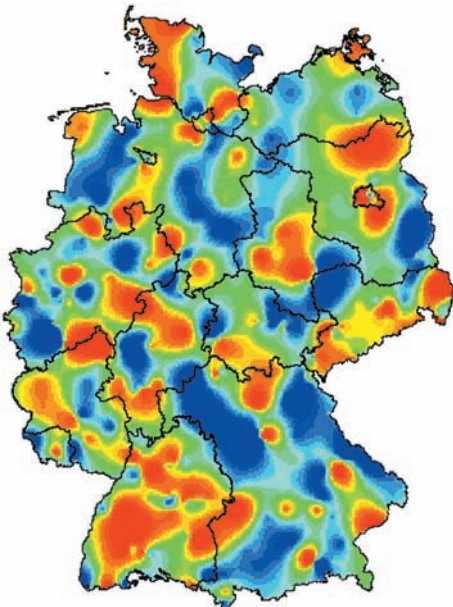
Abb. 7:
(Fortsetzung)



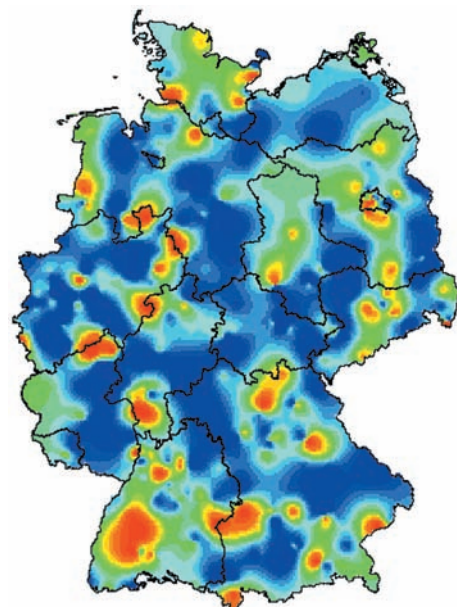
46. Woche



47. Woche

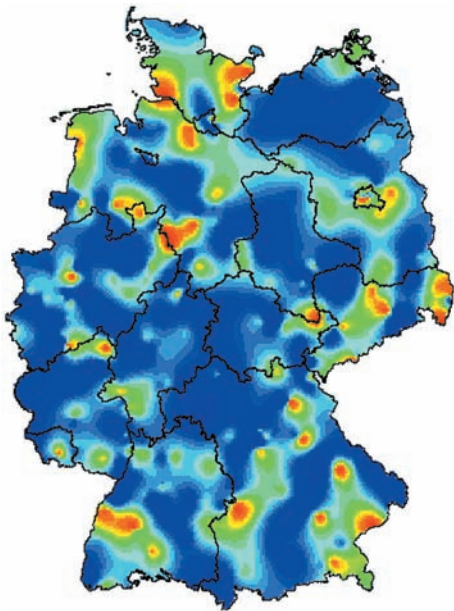


48. Woche

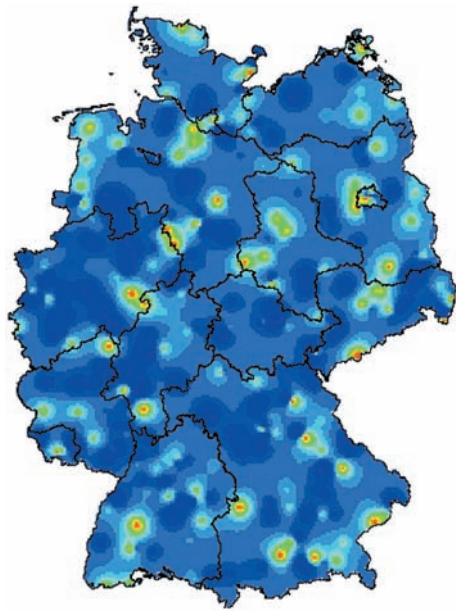


49. Woche

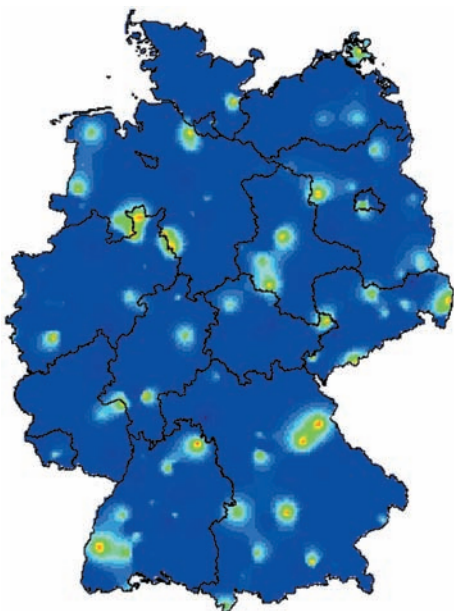
Abb. 7:
(Fortsetzung)



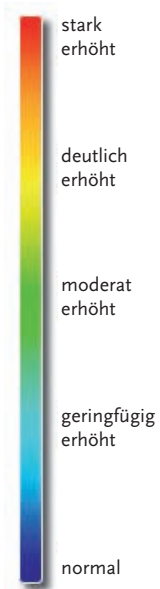
50. Woche



51. Woche



52. Woche



Legende

war die Anzahl stark rückläufig. Im NRZ-Sentinel wurden bis zur 12. KW 2010 pandemische A (H1N1)-Viren nachgewiesen. In der in früheren Jahren typischen Zeit für die Ausprägung einer saisonalen Influenzawelle von Januar bis März kam es nicht mehr zu einer auf Bevölkerungsebene messbaren Krankheitslast durch Influenza. Seit Bestehen der AGI bestand somit die größte Krankheitslast an Influenza in der Bevölkerung erstmals im Herbst. Im Vergleich zu den anderen Jahren lag

die Influenzawelle hinsichtlich des Praxisindex im mittleren Bereich und damit niedriger als für die starke saisonale Influenzawelle 2008/09.

Das pandemische Influenzavirus A (H1N1) 2009 hat die in früheren Jahren zirkulierenden saisonalen Influenzaviren im Berichtszeitraum fast völlig verdrängt. Weniger als ein Prozent der identifizierten Influenzaerkrankungen wurden durch saisonale Viren ausgelöst (Tab. 1).

Tab. 1:

Verteilung der Anteile der seit der Saison 1989/90 vom NRZ isolierten und feintypisierten Influenza A- (Subtypen A (H3N2), A (H1N1) saisonal und pandemisch, A (H1N2)) und B-Viren. Der jeweils dominierende Influenzavirustyp bzw. -subtyp (>50% der gesamten Isolate) ist blau, der jeweils koizirkulierende Typ bzw. Subtyp (bei >30% der Isolate) fett markiert. Die angegebenen Werte sind, bis auf die Saison 2001/02 und 2009/10, gerundet. Dadurch müssen die Summen nicht immer 100% ergeben.

Jahr	A (H3N2)	A (H1N1) (saisonal)	A (H1N1) (pandemisch)	A (H1N2)	B
1989/90	82	0	0	0	18
1990/91	0	15	0	0	85
1991/92	69	31	0	0	0
1992/93	16	0	0	0	84
1993/94	100	0	0	0	0
1994/95	19	2	0	0	79
1995/96	55	42	0	0	3
1996/97	39	6	0	0	55
1997/98	92	7	0	0	1
1998/99	67	0	0	0	33
1999/00	99	1	0	0	0
2000/01	0	95	0	0	5
2001/02	46,6	0,1	0	0,3	53
2002/03	86	0	0	0	14
2003/04	99	0	0	0	1
2004/05	54	26	0	0	20
2005/06	20	10	0	0	70
2006/07	85	14	0	0	2
2007/08	1	51	0	0	48
2008/09	72	6	0	0	21
2009/10	0,2	0	99,5	0	0,3

5.2 Analyse der Konsultationsinzidenz und der Influenza-assoziierten Exzess-Konsultationen nach Altersgruppen

Die typische Altersverteilung der akuten Atemwegsinfekte in den vergangenen Jahren wurde auch im Berichtszeitraum beobachtet: Kleinkinder bis zu 4 Jahren zeigten die höchste Konsultationsinzidenz aufgrund von ARE über den gesamten Zeitraum einschließlich der pandemischen Influenzawelle im Vergleich zu den anderen Altersgruppen, gefolgt von der Gruppe der Schulkinder (Abb. 8). Diese Altersgruppe zeigte im Vergleich zu den anderen den deutlichsten Anstieg der Konsultationsinzidenz zwischen der 44. und 47. KW in der pandemischen Influenzawelle, um danach binnen ca. 4 Wochen auf annähernd das übliche Niveau der Altersgruppe zu fallen. Der Anstieg der Konsulta-

tionsinzidenz setzte bei den Kleinkindern ein bis zwei Wochen früher ein als bei den Älteren. Die Altersgruppe der bis zu 4-Jährigen zeigte im Februar 2010 erneut eine deutlich erhöhte Konsultationsinzidenz wegen ARE, die vermutlich eher anderen Erregern als Influenza geschuldet war, da die vom NRZ ermittelte Positivrate in diesem Zeitraum zwischen 4 und 17% lag. Für die Altersgruppe der ab 60-Jährigen hingegen wurde die niedrigste Konsultationsinzidenz geschätzt, die sich während der pandemischen Influenzawelle kaum erhöhte.

Das momentan noch kleine Sentinel im SEED^{ARE}-Projekt, in dem Daten von etwa 60 Praxen erfasst wurden, unterstützt diese Ergebnisse (Abb. 9).

Die Anzahl der Exzess-Konsultationen in der pandemischen Influenzawelle 2009 wurde auf etwa 2.930.000 (2.510.000–3.360.000) in Deutschland geschätzt und liegt damit im Vergleich zu den

Abb. 8: Konsultationsinzidenz aufgrund akuter Atemwegserkrankungen in Deutschland in fünf Altersgruppen nach Kalenderwoche, berechnet auf der Grundlage von AGI-Daten, Saison 2009/10

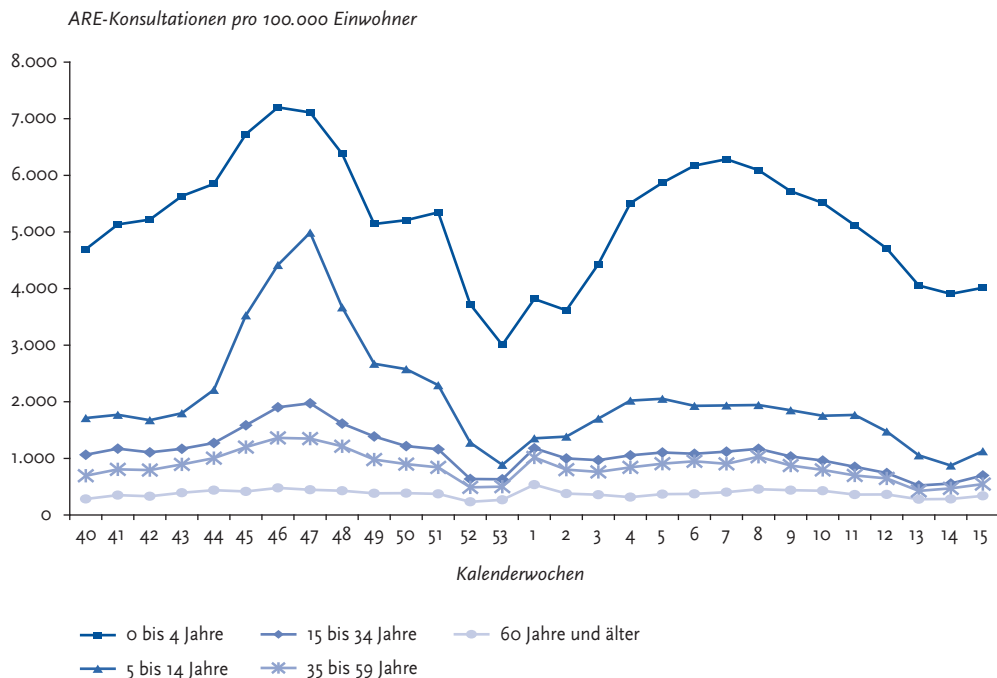
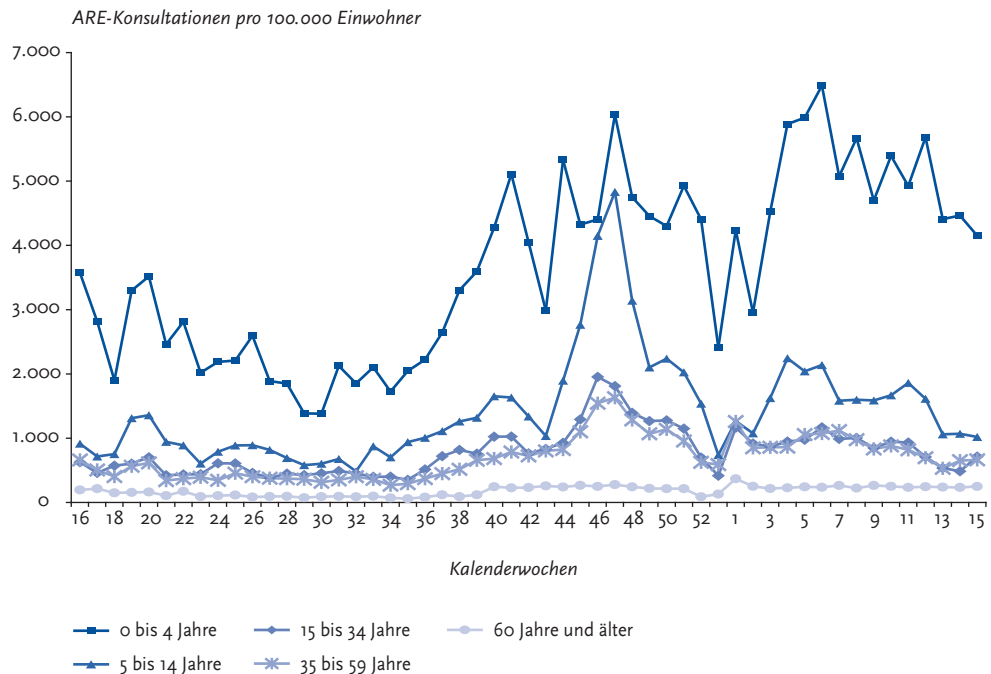


Abb. 9: Konsultationsinzidenz aufgrund akuter Atemwegserkrankungen in Deutschland in fünf Altersgruppen nach Kalenderwoche, berechnet auf der Grundlage von Daten des SEED^{ARE}-Projektes, Saison 2009/10



Vorjahen im durchschnittlichen Bereich. Die meisten Exzess-Konsultationen wurden Altersgruppenbezogen mit 900.000 (770.000–1.030.000) in der Altersgruppe der Erwachsenen von 34 bis 59 Jahren berechnet, gefolgt von den Schulkindern (5 bis 14 Jahre) mit 880.000 (790.000–960.000) und jungen Erwachsenen (15 bis 34 Jahre) mit 870.000 (780.000–970.000). Für die Kleinkinder (0 bis 4 Jahre) wurden 190.000 (120.000–250.000) Exzess-Konsultationen berechnet. Der Schätzwert für die Altersgruppe der ab 60-Jährigen war mit 100.000 (60.000–130.000) besonders niedrig (Abb. 10). Damit wurden für die arbeitende Bevölkerung (15 bis 59 Jahre) knapp 2 Millionen zusätzliche Arztbesuche berechnet. Wenn die Influenza-assoziierten Exzess-Konsultationen auf die Bevölkerung der Altersgruppe bezogen dargestellt werden (Abb. 11), wird klarer ersichtlich, wie hoch das »Risiko« für Influenza-assoziierte Konsultationen wegen ARE in den einzelnen Altersgruppen ist. Besonders betroffen durch das pandemische

Influenzavirus war die Altersgruppe der Schulkinder (5 bis 14 Jahre), für die fast 11.000 Exzess-Konsultationen je 100.000 Kinder berechnet wurden. Die Anzahl der Exzess-Konsultationen in der Altersgruppe der Kleinkinder (0 bis 4 Jahre) mit etwas über 5.000 je 100.000 Kinder lag deutlich niedriger und nur etwas über der geschätzten Anzahl von ca. 4.400 Exzess-Konsultationen je 100.000 in den beiden Altersgruppen der arbeitenden Bevölkerung. Für die Altersgruppe der älteren Erwachsenen ab 60 Jahre wurden nur etwas über 300 Exzess-Konsultationen auf 100.000 Personen geschätzt. Damit erscheint die Altersgruppe der Kleinkinder durch das pandemische A (H1N1)-Virus deutlich weniger betroffen gewesen zu sein als durch die saisonalen Influenzaviren in der vergangenen Saison (Abb. 12). Die Exzess-Konsultationen liegen für die Kleinkinder im Bereich der schwachen Influenzawelle von 2007/08. Die Altersgruppe der Schulkinder war fast so stark betroffen wie im vergangenen Jahr, wohingegen die

Gruppe der älteren Erwachsenen ab 60 Jahre in der Pandemiewelle deutlich weniger Konsultationen je 100.000 Einwohner verursacht hat. Auch die beiden Altersgruppen der Erwachsenen von 15 bis 59

Jahren waren durch die Pandemie weniger betroffen als in der letzten saisonalen, starken Influenzawelle 2008/09, aber stärker betroffen als 2007/08.

Abb. 10: Anzahl der Influenza-assoziierten Exzess-Konsultationen nach Altersgruppen für die pandemische Influenzawelle in Deutschland, Saison 2009/10. Angegeben sind der Schätzwert und das berechnete 95%-Konfidenzintervall

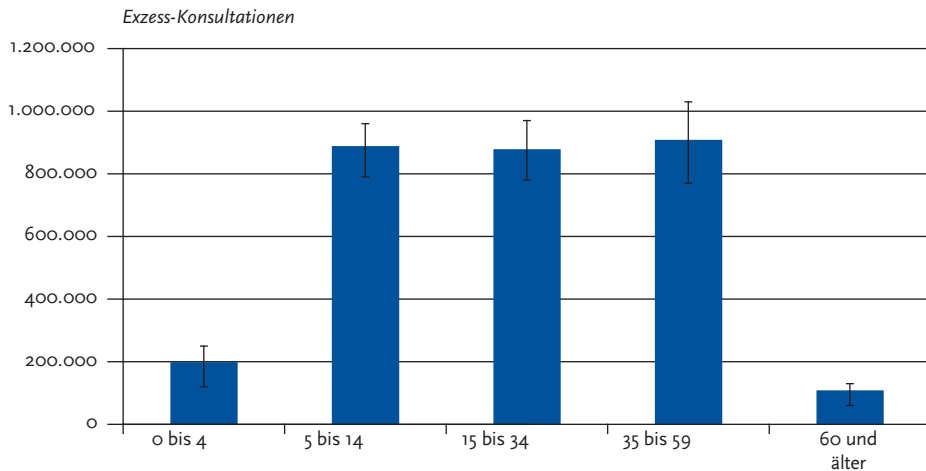


Abb. 11: Während der Influenzawelle aufgetretene altersspezifische Exzess-Konsultationen pro 100.000 Einwohner in Deutschland, Saison 2009/10. Angegeben sind der Schätzwert und das berechnete 95%-Konfidenzintervall

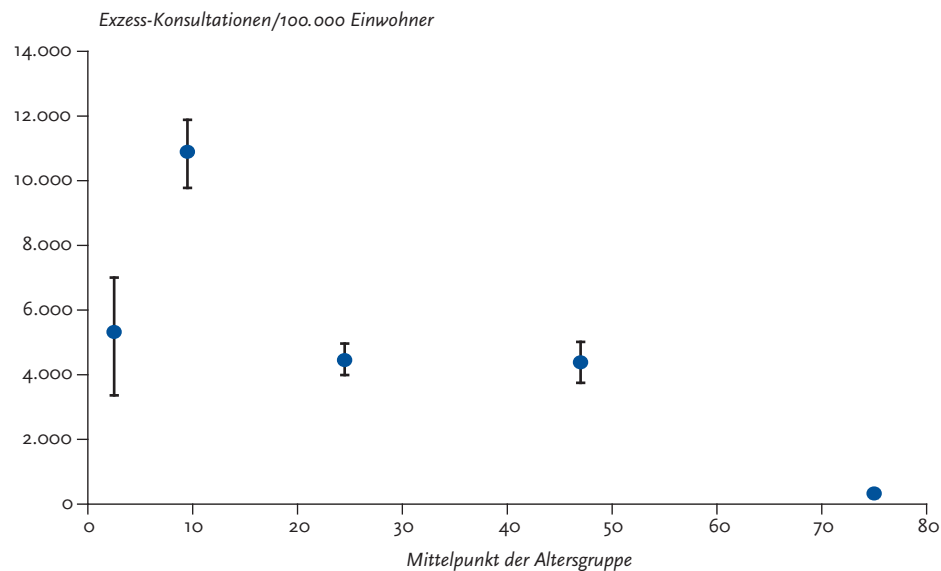
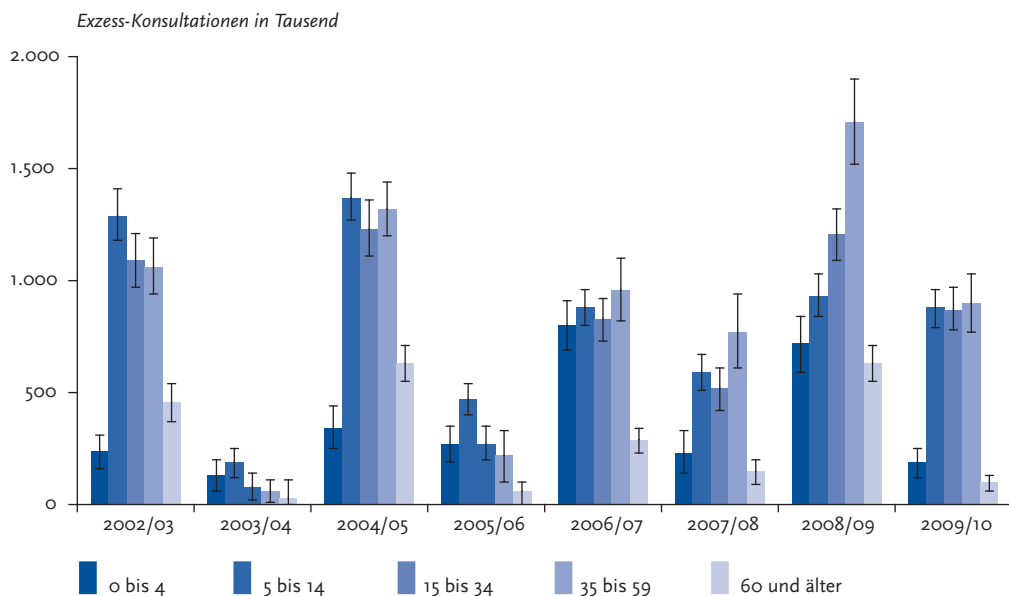


Abb. 12:
Influenza-assoziierte Exzess-Konsultationen nach Altersgruppen in den Saisons 2002/03 bis 2009/10.
 Angegeben sind der Schätzwert und das berechnete 95%-Konfidenzintervall



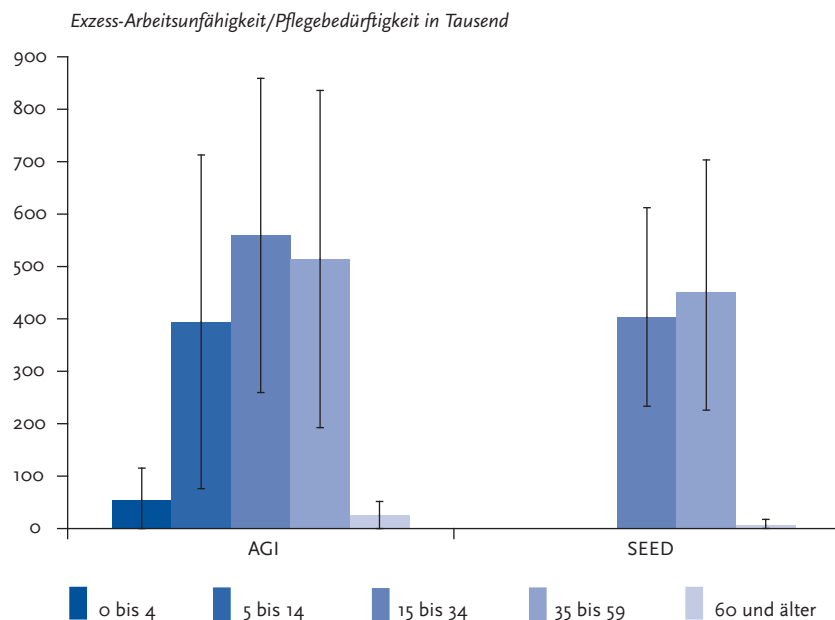
5.3 Influenza-assoziierte Arbeitsunfähigkeiten und Krankenhauseinweisungen nach Altersgruppen

Eine exakte Abschätzung der Arbeitsunfähigkeiten und Krankenhauseinweisungen infolge von ARE ist einerseits wegen der Art der Erfassung im AGI-Sentinel und andererseits angesichts der unregelmäßigen Meldungen nicht möglich. In der AGI wird auch dann eine Arbeitsunfähigkeit erfasst, wenn häusliche Pflege oder Bettruhe wegen der Schwere der Erkrankung erforderlich ist, aber keine Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung für den Patienten ausgestellt werden muss, da er eine solche nicht benötigt. Bei den durch ARE verursachten Krankenhauseinweisungen muss berücksichtigt werden, dass nicht alle Einweisungen durch den Hausarzt erfolgen, sondern gerade bei plötzlich auftretenden Symptomen auch Einweisungen durch einen gerufenen Notarzt oder die Rettungstellen von Kliniken erfolgen. Insofern ist bei den Krankenhauseinweisungen von einer Unterschätzung

auszugehen. Zusätzlich können Krankenhauseinweisungen aber auch vor allem bei Kleinkindern durch andere auftretende Erreger verursacht worden sein, wie z.B. RS- oder humane Metapneumoviren, was zu einer Überschätzung führen könnte. Bei der Schätzung der Anzahl der Arbeitsunfähigkeiten muss beachtet werden, dass sie im Sinne der obigen Definition interpretiert werden muss. Trotz dieser Einschränkungen wurde sie wie auch die Anzahl der Krankenhauseinweisungen für die pandemische Influenzawelle berechnet.

In der Altersgruppe der 15- bis 34-Jährigen wurden von der 42. KW 2009 bis zur 2. KW 2010 für Deutschland etwa 559.200 (259.600–858.800) zusätzliche Arbeitsunfähigkeiten geschätzt, entsprechend für die Altersgruppe der 35- bis 59-Jährigen 514.100 (192.600–835.700) und für die ab 60-Jährigen 26.000 (0–52.000). Geschätzte 394.300 (76.100–712.600) Schüler im Alter von 5 bis 14 Jahren fehlten Influenza-bedingt während der Influenzawelle in der Schule. Für die Altersgruppe der 0- bis 4-Jährigen wurden etwa 54.100

Abb. 13:
Geschätzte Anzahl der Influenza-assoziierten Arbeitsunfähigkeiten bzw. Pflegebedürftigkeit in den verschiedenen Altersgruppen für die pandemische Influenzawelle in Deutschland im Vergleich zwischen AGI und SEED^{ARE}. Angegeben sind der Schätzwert und das berechnete 95%-Konfidenzintervall



(0–115.400) zusätzlich häuslich Pflegebedürftige geschätzt (Abb. 13). Im Vergleich mit früheren Saisons wurden für die beiden Altersgruppen der 15- bis 59-Jährigen in der Saison 2009/10 vergleichbare Werte für Arbeitsunfähigkeiten wie in der mittelstarken Saison 2006/07 berechnet (Abb. 14).

Im Gegensatz zur AGI liefert die syndromische Surveillance des SEED^{ARE}-Systems Daten zur Ausstellung einer Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung. Deshalb sind aus diesem System gute Schätzwerte für die Exzess-Arbeitsunfähigkeiten während der Influenzawelle zu erwarten. Die im Sentinel des SEED-Projektes erfassten Arbeitsunfähigkeiten stellen ein Maß für den krankheitsbedingten Ausfall der arbeitenden Bevölkerung dar. Für 41% aller beobachteten ARE-Patienten ab dem 15. Lebensjahr wurde eine Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung im Berichtszeitraum 2009/10 von den Sentinelärzten ausgestellt. In der Altersgruppe der Patienten ab 60 Jahre fällt der Anteil auf unter 10%, weil vermutlich nur noch ein geringer Anteil

berufstätig ist. Dafür beträgt der Anteil der Arbeitsunfähigkeiten in der Altersgruppe der 35- bis 59-Jährigen im Durchschnitt fast 50%. Während der pandemischen Influenzawelle veränderte sich dieser Anteil durchschnittlich kaum. Der Zeitraum der Weihnachtsfeiertage und des Jahreswechsels zeigt in jedem Jahr einen deutlichen Rückgang des Anteils von Patienten mit ausgestellter Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung. Während des Höhepunkts der Influenzawelle um die 47. und 48. KW war ein Anstieg des Anteils der Arbeitsunfähigkeiten in allen entsprechenden Altersgruppen zu beobachten (Abb. 15). Dieses war sicherlich auch in der Schwere der Influenzaerkrankung gegenüber anderen ARE begründet. Aus den geschätzten Exzess-Konsultationen während der pandemischen Influenzawelle für die verschiedenen Altersgruppen und Kalenderwochen kann mittels des beobachteten durchschnittlichen Anteils an Arbeitsunfähigkeiten pro Kalenderwoche auf die Exzess-Arbeitsunfähigkeit in den Altersgruppen

Abb. 14: Geschätzte Anzahl der Influenza-assoziierten Exzess-Arbeitsunfähigkeiten für die Altersgruppen der arbeitenden Bevölkerung (15 bis 59 Jahre) in Deutschland während der Influenzawellen der Jahre 2002/03 bis 2009/10 im Vergleich, berechnet auf der Grundlage der AGI-Daten. Angegeben sind der Schätzwert und das berechnete 95%-Konfidenzintervall

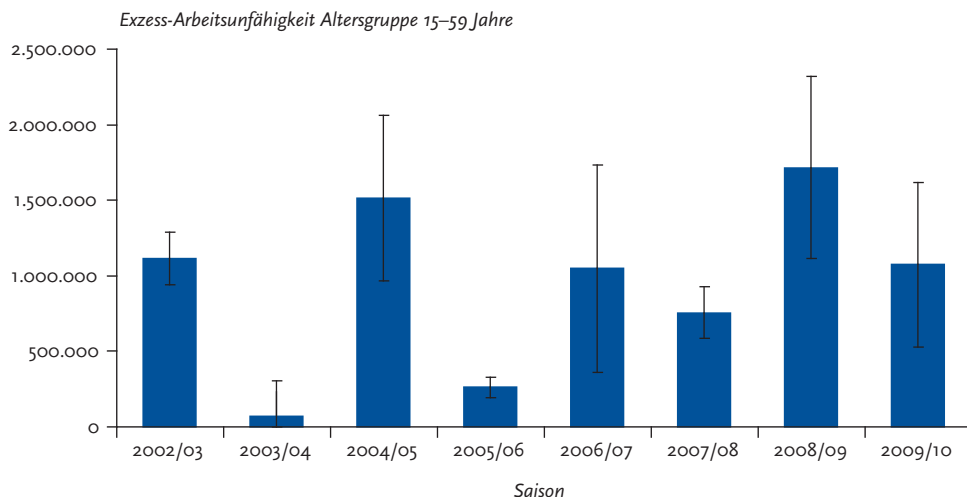
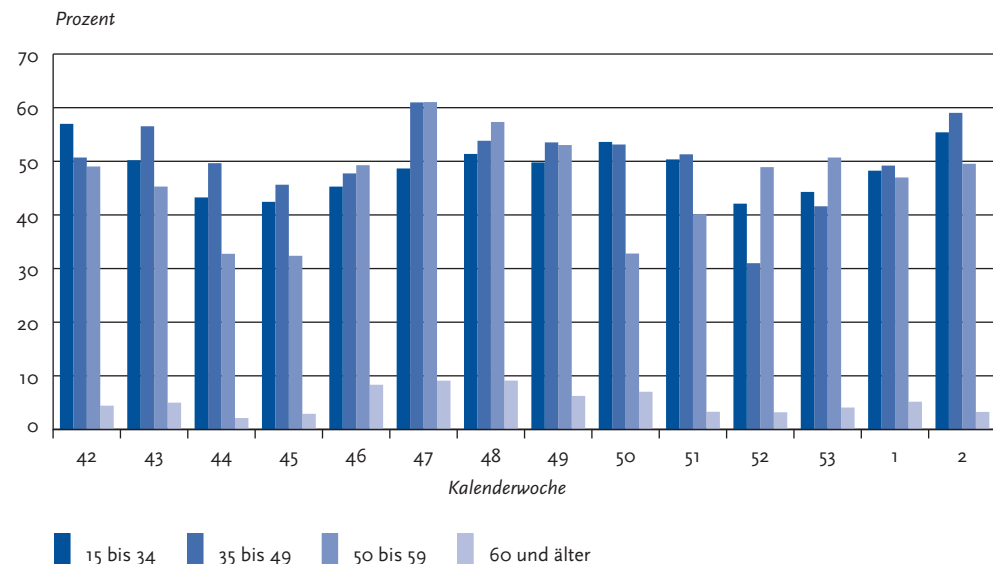


Abb. 15: Prozentualer Anteil der Arbeitsunfähigkeiten an ARE-Konsultationen ab dem 15. Lebensjahr für die pandemische Influenzawelle in Deutschland stratifiziert nach Altersgruppen, berechnet auf der Grundlage von Daten des SEED^{ARE}-Projektes



geschlossen werden. In der pandemischen Influenzawelle ergaben sich für die Altersgruppe der 15- bis 34-Jährigen 403.300 (233.400–612.200) zusätzliche Arbeitsunfähigkeiten, für die Altersgruppe der 35- bis 59-Jährigen entsprechend 452.100 (226.000–703.200) und für die Altersgruppe der ab 60-Jährigen 6.400 (300–17.400) zusätzliche Arbeitsunfähigkeiten (Abb. 13). Damit wird für Deutschland auf der Basis der geschätzten Exzess-Konsultationen eine Anzahl von etwa 862.000 (460.000–1.333.000) zusätzlichen Arbeitsunfähigkeiten für die pandemische Influenzawelle in der arbeitenden Bevölkerung mittels der SEED-Daten geschätzt. Dieser Wert liegt etwas unter der entsprechenden Anzahl, die auf der Grundlage der AGI-Daten für die arbeitende Bevölkerung geschätzt wurde, die ca. 1.100.000 zusätzliche Arbeitsunfähigkeiten betrug. Da in die AGI-Datenerfassung aber nicht nur die Patienten mit ausgestellter Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung, sondern auch solche mit häuslicher Pflegebedürftigkeit eingehen, muss die auf der Grundlage der Daten des SEED-Sentinels geschätzte Exzess-Ar-

beitsunfähigkeit kleiner als diejenige sein, die auf den AGI-Daten basiert. Insofern stimmen beide Schätzwerte gut überein.

Die meisten der zusätzlichen Krankenhauseinweisungen in der Saison 2009/10 wurden bei den 35- bis 59-Jährigen aus den AGI-Daten mit etwa 1.600 geschätzt (600–2.600), für die 15- bis 34-Jährigen und die Altersgruppe ab 60 Jahre wurden jeweils etwas über bzw. etwas unter 1.000 Hospitalisierungen berechnet. Für die Altersgruppe der Kleinkinder bis 4 Jahre wurden 400 (0–800) und für die Altersgruppe der Schulkinder (5–14 Jahre) wurden 1.400 (300–2.600) Hospitalisierungen geschätzt (Abb. 16). Das große Konfidenzintervall für die geschätzte Anzahl von Krankenhauseinweisungen wird dadurch verursacht, dass seltene Ereignisse einer höheren statistischen Streuung unterliegen. Bei den Influenza-assoziierten Exzess-Hospitalisierungen betrug das »Risiko« bei den 5- bis 14-Jährigen 17 (4–32) pro 100.000 Personen, bei den 0- bis 4-Jährigen 11 (0–22) pro 100.000 Einwohner und bei allen anderen Altersgruppen weniger (Abb. 17).

Abb. 16: Geschätzte Anzahl der Influenza-assoziierten Exzess-Hospitalisierungen nach Altersgruppen für die pandemische Influenzawelle in Deutschland im Vergleich zwischen AGI und SEED^{ARE}. Angegeben sind der Schätzwert und das berechnete 95%-Konfidenzintervall

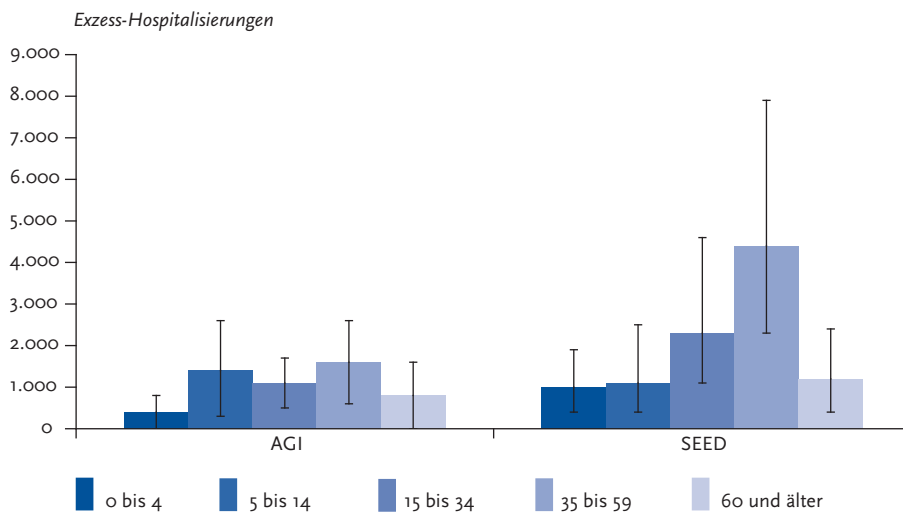
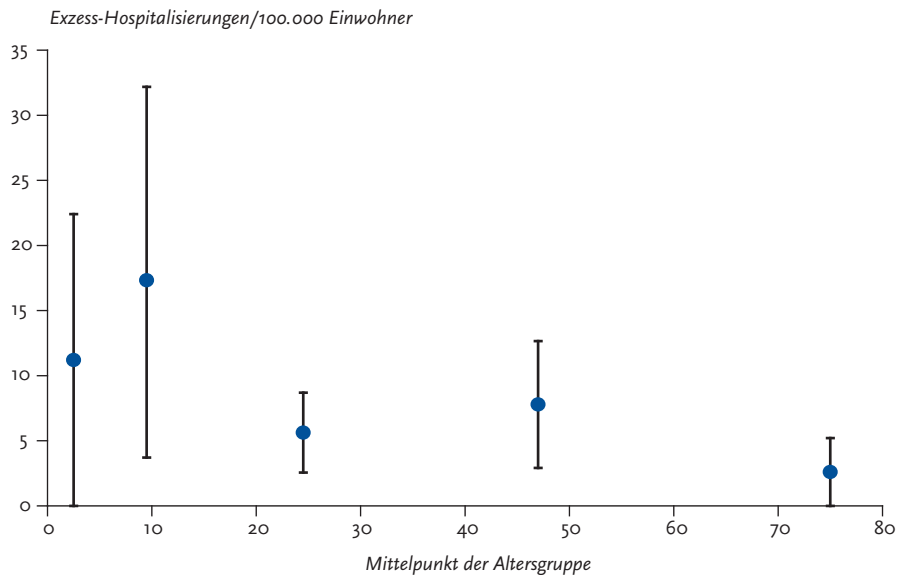


Abb. 17:
Während der pandemischen Influenzawelle aufgetretene altersspezifische Exzess-Hospitalisierungen pro 100.000 Einwohner in Deutschland, berechnet auf der Grundlage der AGI-Daten. Angegeben sind der Schätzwert und das berechnete 95%-Konfidenzintervall



Die über SEED^{ARE} erhobenen Daten zum Anteil der Hospitalisierungen wegen ARE ergaben, dass in der pandemischen Influenzawelle der durchschnittliche Anteil der Krankenhauseinweisungen 0,4 % aller ARE-Patienten betrug. Der Anteil der älteren Patienten ab 60 Jahre machte 1,2 % der ARE-Patienten dieser Altersgruppe aus. In der Altersgruppe der Kinder bis zum 5. Geburtstag wurden 0,5 % hospitalisiert. Da für diese beiden Altersgruppen eine verhältnismäßig geringe Anzahl von Exzess-Konsultationen geschätzt wurde, ist die geschätzte Anzahl von Exzess-Hospitalisierungen dennoch ziemlich gering und beträgt 1.000 (400–1.900) für die Altersgruppe der Kleinkinder bis 4 Jahre und 1.200 (500–2.500) für die Gruppe der älteren Erwachsenen ab 60 Jahre. Aus den Daten des SEED^{ARE}-Projektes wurden für die 35- bis 59-Jährigen 4.400 (2.300–7.900) Hospitalisierungen geschätzt, gefolgt von der Altersgruppe der jungen Erwachsenen (15–34 Jahre) mit knapp 2.300 (1.000–4.600) Hospitalisierungen. Für die

Gruppe der Schulkinder (5–14 Jahre) kamen noch 1.100 (400–2.600) Hospitalisierungen hinzu (Abb. 16).

Auffällig war die relativ hohe Anzahl von Krankenhauseinweisungen im Sommer 2009 vor der pandemischen Influenzawelle (0,5 % an allen ARE-Patienten). In dieser Zeit ist der Anteil der Hospitalisierten zwischen 15 bis 49 Jahre ungewöhnlich hoch. Der hohe Anteil der Hospitalisierten zur Jahreswende ist in der geringen Anzahl von ARE-Konsultationen während dieses Zeitraums begründet (Abb. 18). Wenn die geschätzten Exzess-Hospitalisierungen zu den Exzess-Konsultationen in Bezug gesetzt werden, zeigt sich für die Saison 2009/10 in der Altersgruppe der Kleinkinder bis 4 Jahre und in der Gruppe der ab 60-Jährigen ein erhöhtes »Risiko« bei Influenzainfektion hospitalisiert zu werden. Dieses Risiko ist bei den Schulkindern und jungen Erwachsenen am niedrigsten, mit zunehmendem Alter nimmt das Risiko wieder deutlich zu (Abb. 19).

Abb. 18:
 Prozentualer Anteil der Krankenhauseinweisungen an allen ARE-Patienten in Deutschland pro Kalenderwoche in 2009/10, berechnet auf der Grundlage von Daten des SEED^{ARE}-Projektes

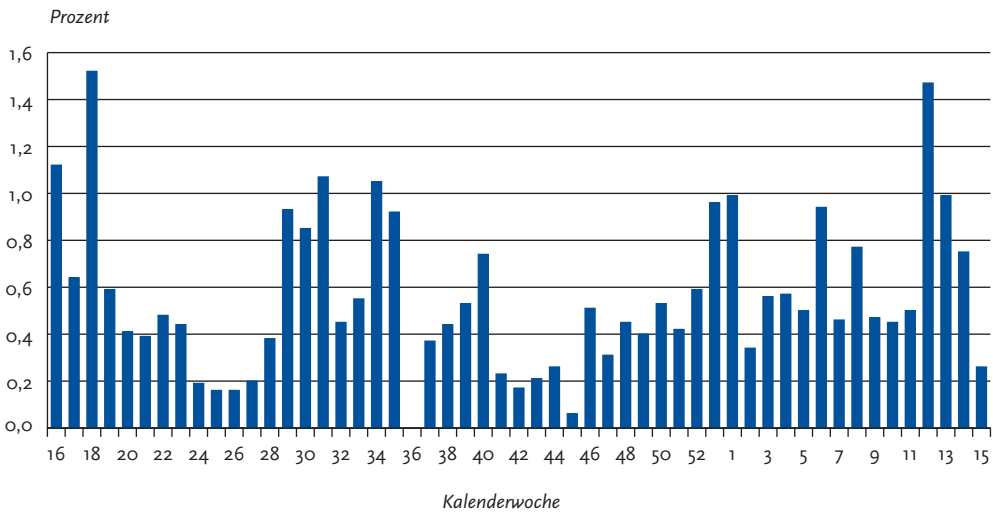
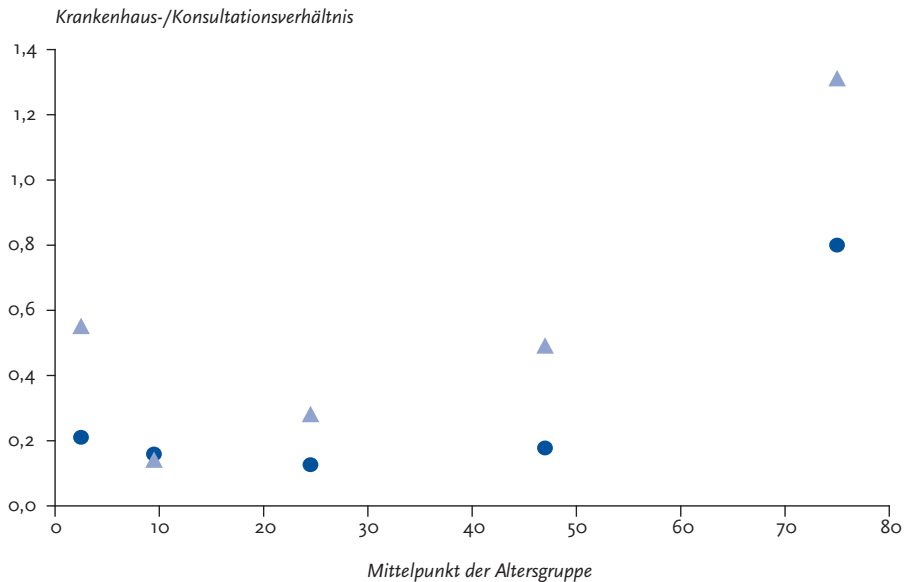


Abb. 19:
 Verhältnis der geschätzten Exzess-Hospitalisierungen zu den geschätzten Exzess-Konsultationen in 5 Altersgruppen (0–4 Jahre, 5–14 Jahre, 15–34 Jahre, 35–59 Jahre, 60 Jahre und älter) für Deutschland, Saison 2009/10, berechnet auf der Grundlage von AGI-Daten (Kreise) und Daten des SEED^{ARE}-Projektes (Dreiecke)



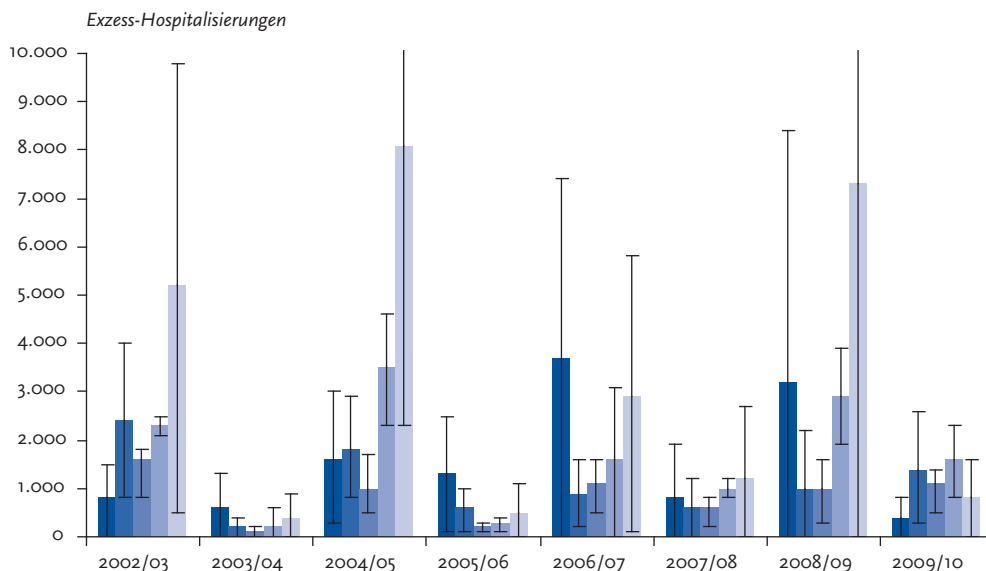
Gemäß IfSG wurden über 7.800 hospitalisierte Fälle mit laborbestätigtem pandemischen Influenzanachweis an das RKI übermittelt, der Hauptteil dieser Fälle lag in den Meldewochen 39 bis 53/2009. Aus den im Sentinel der AGI registrierten Krankenhauseinweisungen aufgrund von ARE wurden insgesamt über alle Altersgruppen etwa 5.300 (1.400–9.300) zusätzliche Hospitalisierungen abgeschätzt, aus den Daten des SEED^{ARE}-Sentinels ergab sich eine höhere Gesamtanzahl von ca. 10.000 (4.600–19.500) geschätzten Einweisungen. Im Vergleich zu der Influenza A (H₃N₂)-dominierten Vorsaison wurden in 2009/10 deutlich weniger Exzess-Hospitalisierungen geschätzt (Abb. 20).

Der Vergleich der Werte zeigt, dass – wie zu Beginn des Kapitels erläutert – möglicherweise ein

Teil der Hospitalisierungen in primärversorgenden Praxen nicht registriert wurde und es deshalb zu einer Unterschätzung der hospitalisierten Fälle im AGI-Sentinel kommen konnte. Trotzdem geben die Schätzungen wichtige Hinweise auf die Krankheitsschwere und erlauben auch einen Vergleich mit früheren Saisons.

Eine verlässlichere Schätzung für die Anzahl Influenza-assoziiierter Krankenhauseinweisungen während einer Influenzawelle und damit eine robustere Aussage zur Krankheitslast von schweren Influenza-bedingten Krankheitsverläufen lässt sich nur mit einer Krankenhaus-Surveillance treffen (siehe auch Kapitel 7.1).

Abb. 20: Influenza-assoziierte Exzess-Hospitalisierungen nach Altersgruppen in den Saisons 2002/03 bis 2009/10, berechnet auf der Grundlage der AGI-Daten. Angegeben sind der Schätzwert und das berechnete 95 %-Konfidenzintervall (das obere Konfidenzintervall in den Saisons 2004/05 und 2008/09 wurde abgeschnitten)



5.4 Influenza-assoziierte Todesfallschätzungen

Influenza-assoziierte Todesfallschätzungen und damit Vergleiche mit anderen Influenzawellen werden normalerweise mit Hilfe der Mortalitätsdaten des statistischen Bundesamtes ermöglicht. Die endgültigen Ergebnisse der Sterbefallstatistik lagen zum Zeitpunkt der Berichtserstellung (Juli 2010) bis für das Jahr 2008 vor. Nach vorläufigen Schätzungen des europäischen Projektes EuroMO-MO ist aber für die Saison 2009/10 nicht mit einer bedeutenden Übersterblichkeit zu rechnen. Nach Schätzungen für frühere Saisons führten Influenzawellen in den Jahren 1984/85–2004/05 in Deutschland zu durchschnittlich etwa 8.000–11.000 zusätzlichen Todesfällen, wobei die Zahlen zwischen den einzelnen Saisons, je nach dominierendem zirkulierendem Influenzavirus und dessen Pathogenität, erheblich schwanken (Tab. 2).

5.5 Internationale Situation in der Saison 2009/10

Global stand die Influenzasaison 2009/10 ganz unter dem Eindruck der Pandemie A (H1N1) 2009. Nach dem ersten Auftreten in Nordamerika im April 2009 breitete sich das pandemische Virus

schnell weltweit aus. Im Sommer 2009 kam es sowohl auf der Südhalbkugel frühzeitig in der dortigen Influenzasaison als auch auf der Nordhalbkugel in mehreren Ländern außerhalb der Influenzasaison zu Erkrankungshäufungen, die auf Bevölkerungsniveau über die Influenzaüberwachungssysteme messbar waren. Für die Nordhalbkugel war dies in Mexiko, den USA und Kanada der Fall. In Europa berichtete insbesondere das Vereinigte Königreich bereits im Sommer über eine Erkrankungswelle, die mit laborbestätigten Todesfällen einherging. Allerdings wurde in Europa nur im Vereinigten Königreich, in Norwegen und Schweden vor der 40. KW eine erhöhte Influenza-Aktivität durch die jeweiligen syndromischen Sentinel-systeme erfasst. Ab der 40. KW breitete sich die pandemische Influenza-Aktivität in ganz Europa deutlich zeitiger aus als es bei saisonalen Influenzaviren normalerweise zu erwarten ist. Der Höhepunkt der Aktivität lag in der 46. KW. Mit Abklingen der pandemischen Influenza-Aktivität wurde insbesondere aus China von einer vermehrten Zirkulation von Influenza B-Viren berichtet. Auch in Europa waren gegen Ende der Saison in einigen Ländern Influenza B-Viren der dominierende Virustyp, allerdings kam es nicht zu einem erneuten messbaren Anstieg der Influenza-Aktivität. In den Kalenderwochen 1 bis 15 2010 nahm die Influenza-Aktivität kontinuierlich ab und seit der 9. KW wurde aus keinem Land, das an das europäische Netzwerk EISN berichtet, noch eine erhöhte Aktivität gemeldet.

Tab. 2:
Geschätzte Influenza-bedingte Exzess-Todesfälle (Exzessmortalität) seit 1984/85

Saison	Exzesstote (gerundet)	Exzess-Mortalität/ 100.000 Bevölkerung	Exzesstote, konservativ (gerundet)	Exzess-Mortalität/ 100.000 Bevölkerung, konservativ	Differenz	Anteil der Isolate im NRZ in %				Dominanz, wenn Anteil > 50 %		
						H1	H3	B	H1-Dominanz	H3-Dominanz	B-Dominanz	
1984/85	22.200	28.6	17.800	22.9	4.400	1	97	2		H3-dominant		
1985/86	23.600	30.4	20.700	36.6	2.900	0	1	99			B-dominant	
1986/87	3.600	4.6	700	0.8	2.900	97	0	3	H1-dominant			
1987/88	6.700	8.6	3.700	4.8	3.000	0	100	0		H3-dominant		
1988/89	1.800	2.9	0	0.0	1.800	76	19	4	H1-dominant			
1989/90	21.000	26.4	16.400	20.7	4.600	0	82	18		H3-dominant		
1990/91	4.600	5.8	3.200	4.0	1.400	15	0	85			B-dominant	
1991/92	9.100	11.3	4.400	5.5	4.700	31	69	0		H3-dominant		
1992/93	12.700	15.7	9.600	11.8	3.100	0	16	84			B-dominant	
1993/94	6.500	8.0	3.400	4.1	3.100	0	100	0		H3-dominant		
1994/95	10.600	13.0	7.500	9.1	3.100	2	19	79			B-dominant	
1995/96	31.000	37.9	26.300	32.2	4.700	42	55	3		H3-dominant		
1996/97	12.200	14.9	9.100	11.1	3.100	6	39	55			B-dominant	
1997/98	7.400	9.0	4.300	5.3	3.100	7	92	1		H3-dominant		
1998/99	18.600	22.7	15.600	19.0	3.000	0	67	33		H3-dominant		
1999/00	16.400	19.9	13.300	16.1	3.100	1	99	0		H3-dominant		
2000/01	100	0.1	0	0.0	100	95	0	5	H1-dominant			
2001/02	700	0.8	0	0.0	700	0	47	53			B-dominant	
2002/03	11.900	14.4	8.600	10.5	3.300	0	86	14		H3-dominant		
2003/04	1.200	1.4	0	0.0	1.200	0	99	1		H3-dominant		
2004/05	15.500	18.8	12.400	15.0	3.100	26	54	20		H3-dominant		
2005/06	1.100	1.3	0	0.0	1.100	10	20	70			B-dominant	
2006/07	3.900	4.7	700	0.8	3.200	14	85	1		H3-dominant		
2007/08	4.500	5.5	1.300	1.5	3.200	51	1	48	H1-dominant			
Durchschnitt 1984/85–2007/08	10.300	12.8	7.500	9.7					1.800	13.200	9.400	

6 Weiterführende virologische Ergebnisse (NRZ)

In diesem Kapitel werden Ergebnisse zur virologischen sowie genetischen Charakterisierung der zirkulierenden Influenzaviren vorgestellt. Sie basieren sowohl auf Proben des AGI-Sentinels als auch auf weiteren Proben des NRZ, die für diese Analyse zur Verfügung gestellt wurden und damit zu einer umfassenden Analyse der Influenzasaison 2009/10 beitrugen.

6.1 Isolierte Viren

In Deutschland wurden während der Saison 2009/10 insgesamt 1.594 Influenzaviren in verschiedenen Laboratorien isoliert und im Nationalen Referenzzentrum bezüglich ihres Antigenprofils und/oder genetisch charakterisiert. Saisonale Influenzaviren spielten in dieser Saison überhaupt keine Rolle und wurden nur ganz vereinzelt nachgewiesen. 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.

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,
- ▶ Landesuntersuchungsanstalt für das Gesundheits- und Veterinärwesen Sachsen in Dresden,
- ▶ Thüringer Landesamt für Lebensmittelsicherheit und Verbraucherschutz in Bad Langensalza,
- ▶ Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg in Stuttgart,
- ▶ Landesamt für Verbraucherschutz Sachsen-Anhalt in Magdeburg,
- ▶ Institut für Virologie, Universitätsklinikum Essen
- ▶ Institut für Virologie, Universitätsklinikum Düsseldorf
- ▶ Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum Münster,
- ▶ Institut für Medizinische Virologie, Humboldt-Universität, Berlin

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.

Tabelle 3 und 4 geben eine Übersicht über die in der Saison 2009/10 im NRZ charakterisierten Influenzaviren.

6.2 Antigene Analyse isolierter Viren

6.2.1 Pandemische Influenza A (H1N1) 2009

Pandemische A (H1N1)-Viren wurden seit ihrem ersten Auftreten in Deutschland im April 2009 über die nächsten drei Monate häufiger, dann jedoch eher sporadisch nachgewiesen. Die Nachweise in den ersten Oktoberwochen lagen über denen vom September, stiegen in der 43. KW um ein 3-faches an und zeigten mit einem weiteren drastischen Anstieg in der 44. KW den Beginn der Influenzawelle an. Im AGI-Sentinel wurden die meisten pandemischen A (H1N1)-Viren zwischen der 45. und 48. KW identifiziert. Im Gegensatz zur saisonalen Influenza wurden auch noch viele Wochen nach Abklingen der Welle Influenzaviren nachgewiesen. Der letzte Nachweis im Sentinel stammt aus der 12. KW.

Bis Mitte Mai 2010 wurden 1.594 Influenzaviren isoliert und charakterisiert, von denen 1.590 die pandemischen A (H1N1)-Viren repräsentieren. Während der Frühjahrs- und Sommermonate 2009 wurden 460 pandemische Influenzaviren isoliert. Eine breitere Analyse von Immunsereen gegen die ersten im Frühjahr identifizierten, die

Tab. 4:
Pandemische Influenza A (H1N1)-Viren: Gesamtzahl der typisierten/charakterisierten Isolate aus Deutschland, Saison 2009/10

	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Σ	
Baden-Württemberg				1	1	4	17		19	15	5	3	1		1	4	2	1	1											92
Bayern	1	2	9	24	14	17	10	10	6	5	5	2	2		1	1	1	2	1											112
Berlin		2	9	3	18	35	29	13	5	11	14	6	4	1	2	2	1	1	1											159
Brandenburg	2	1			3	9	5	2	2	2	3	1																		28
Bremen					2	5	5	3	1	2	1	1		1																21
Hamburg							2	2	3		1																			8
Hessen			1	2	6	7	4	2	4	3	1			1		1														33
Mecklenburg-Vorpommern					1	3	1	3	2			3	2																	15
Niedersachsen	15	9	10	34	98	146	80	46	24	20	11	9	2	2	1	1	1	1												511
Nordrhein-Westfalen	1		1	2	9	19	27	24	16	11	2	3	1	2		1			1			1	1	1	1					124
Rheinland-Pfalz					5	15	14	11	4	3	4			1	1			2												63
Saarland						1	7	1	3	5	3	5	1	1					1											29
Sachsen	5	6	6	4	3	6	34	14	24	22	11	6	7	6	2	7	1	3	1	2										170
Sachsen-Anhalt		6		12	23	16	9	12	15	20	11	1			1			4			1		2		1					134
Schleswig-Holstein						2	4		2		1	1	1	1																13
Thüringen	1		1	1	1	7	8	6	8	3	5	5	3	1	6	6	3	2	3	1	1									78
Σ	22	24	23	61	160	270	285	182	146	113	85	70	26	20	16	21	12	12	14	6	5	4	3	6	2	1	1	1	1.590	

einige Monate später isolierten und gegen die während der Herbstwelle zirkulierenden pandemischen Viren wurde im WHO-Referenzzentrum in London vorgenommen. Diese Untersuchungen zeigten keine auffälligen Varianten. Daher wurde die antigene Analyse aller pandemischen Viren im NRZ Influenza mit dem Immunsereum gegen den aktuellen Referenz- und Impfstamm A/California/7/2009 durchgeführt. Repräsentative Ergebnisse sind in Tab. 5 dargestellt. Aus diesen Untersuchungen geht hervor, dass alle bisher isolierten pandemischen A (H1N1)-Viren dem Stamm A/California/7/2009 sehr ähnlich sind. Viren mit einem signifikant niedrigerem Titer im Vergleich zum Referenzstamm wurden einer weiterführenden molekularen Analyse unterzogen (siehe 6.3.1).

Westfalen isoliert. Darüber hinaus liegen zwei weitere A (H3N2)-Nachweise mittels Real-Time PCR vor. Im September – und somit noch während der Sommersurveillance – wurden zwei A (H3N2)-Viren in Thüringen identifiziert und die isolierten Viren mittels Immunsereum analysiert. Alle drei Isolate haben gut mit dem Immunsereum gegen den Stamm A/Brisbane/10/2007, dem Impfstamm der Saison 2008/09, reagiert. Sie wiesen jedoch eine größere Ähnlichkeit mit dem Antiserum gegen den jüngeren Referenzstamm A/Perth/16/2009 auf. Dies war auch der Fall für die wenigen während dieser Saison auf der Nordhalbkugel identifizierten A (H3N2)-Viren. Daher wurde der Stamm A/Perth/16/2009 als neue A (H3N2)-Komponente im Impfstoff für die Saison 2010/11 empfohlen.

6.2.2 Influenza A (H3N2)-Viren

Während der Saison 2009/10 wurde nur ein A (H3N2)-Virus von einem Patienten aus Nordrhein-

6.2.3 Influenza B-Viren

Während der Saison 2009/10 wurden drei Influenza B-Viren isoliert. Ein Virus in der 45. KW aus

Tab. 5:

Antigene Analyse pandemischer A (H1N1)-Viren im Hämagglutinationshemmtest. Die Ergebnisse sind als reziproke Titer dargestellt. Höhere Titer beweisen eine größere Ähnlichkeit mit dem jeweils untersuchten Stamm.

Virusisolat	Isoliert	Immunsereum A/California/7/09
A/Nordrhein-Westfalen/104/09	13.10.2009	640
A/Berlin/85/09	15.10.2009	320
A/Brandenburg/43/09	18.10.2009	320
A/Niedersachsen/340/09	19.10.2009	320
A/Bayern/76/09	19.10.2009	640
A/Hessen/49/09	19.10.2009	320
A/Rheinland-Pfalz/48/09	01.11.2009	320
A/Sachsen-Anhalt/147/09	30.10.2009	1.280
A/Thüringen/181/09	06.11.2009	1.280
A/Bremen/12/09	06.11.2009	1.280
A/Schleswig-Holstein/17/09	06.11.2009	640
A/Niedersachsen/5/10	08.03.2010	320
A/Nordrhein-Westfalen/8/10	15.03.2010	320
A/Sachsen-Anhalt/9/10	22.03.2010	320
A/Berlin/10/10	09.04.2010	640

Berlin, ein weiteres B-Virus in der 12. KW aus Schleswig-Holstein und das dritte B-Virus erst in der 20. KW aus Bremen. Alle drei Influenza B-Viren sind Vertreter der Victoria-Linie. Während in 2007/08 die Viren der Yamagata-Linie vorherrschend waren, war in der Saison 2008/09 die Victoria-Linie absolut dominant. Diese Viren zeigten nur eine mäßige Reaktivität mit dem Antiserum gegen den alten Impfstamm B/Malaysia/2506/2004 und reagierten viel besser mit dem Antiserum gegen den neuen Referenzstamm B/Brisbane/60/2008. Daher wurde die Impfstoffempfehlung für 2009/10 auch bezüglich der Influenza B-Komponente geändert. Die drei während 2009/10 isolierten Influenza B-Viren reagieren sehr gut mit dem Immenserum gegen den Stamm B/Brisbane/60/2008. Dies wurde auch für die wenigen Influenza B-Viren beobachtet, die in anderen Ländern der Nordhalbkugel zirkulierten. Daher bleibt die Influenza B-Komponente im Impfstoff 2010/11 unverändert.

6.3 Untersuchungen zur Molekularbiologie

Schwerpunkt der molekularen Untersuchung war die Analyse des Hämagglutinins, da dieses Oberflächenantigen das Hauptziel der Immunantwort darstellt. Vorgestellt werden auch die Ergebnisse zur Analyse des Neuraminidasegens (NA) von pandemischen A (H1N1)-Viren. Die Nuklein- bzw. Aminosäuresequenzen der zirkulierenden Viren wurden mit aktuellen Referenzstämmen verglichen und phylogenetisch analysiert. Um die genetische Variabilität der pandemischen A (H1N1)-Viren abzubilden, wurde eine repräsentative Auswahl aller seit April 2009 in Deutschland zirkulierenden Viren in phylogenetische Analysen einbezogen.

6.3.1 Molekulare Analyse des Hämagglutinins von pandemischen A (H1N1)-Viren

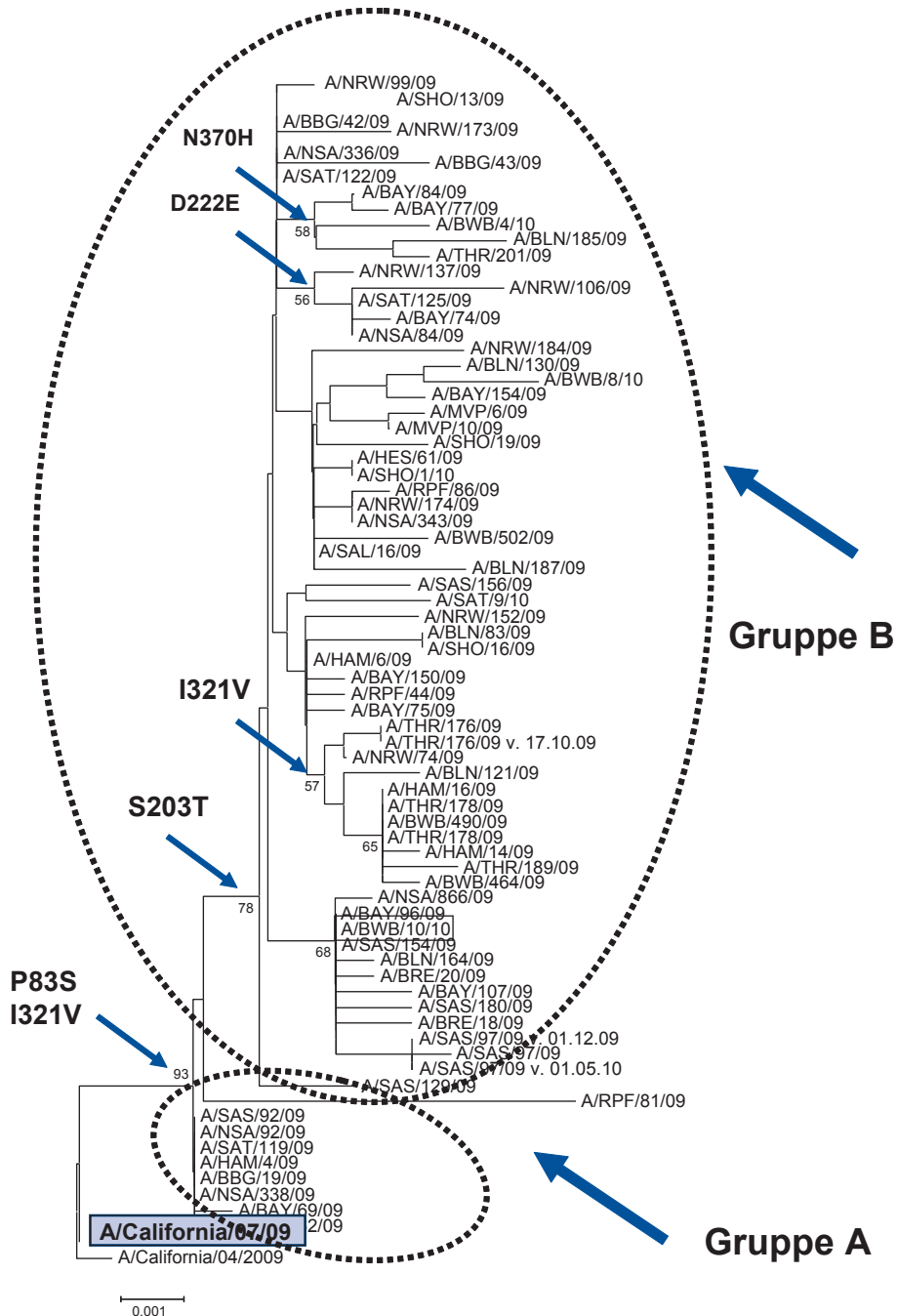
Wie global, so zirkulierten auch in Deutschland seit dem ersten Auftreten der pandemischen A (H1N1)-Viren zwei genetisch differente Gruppen

dieser Viren. Viren der kleineren Gruppe, hier als Gruppe A bezeichnet, weisen mit den Aminosäuresubstitutionen I321V und P83S schon eine genetische Divergenz zu den Referenzstämmen A/California/4/2009 und A/California/7/2009 auf. Die größere Gruppe, als Gruppe B bezeichnet, unterscheidet sich von Gruppe A durch die Aminosäuresubstitution S203T. Die phylogenetische Analyse des HA-Gens der pandemischen A (H1N1)-Viren (Abb. 21) belegt eindeutig, dass die Evolution dieser Viren mit Gruppe B-Viren assoziiert ist. So umfasst Gruppe A im Zeitraum von Ende April bis zum September 2009 etwa 31% aller HA-Sequenzen, während von Oktober bis Ende der Saison 2009/10 nur noch 3% der pandemischen A (H1N1)-Viren auf die Gruppe A entfallen.

Es wurde eine geringe Anzahl dieser Viren, sowohl aus Gruppe A als auch Gruppe B, mit einem signifikant niedrigeren Titer im Vergleich zum Stamm California/7/2009 identifiziert. Diese Ergebnisse würden für verminderte antigene Ähnlichkeit mit dem aktuellen pandemischen A (H1N1)-Impfstamm sprechen. Sequenzanalysen haben jedoch gezeigt, dass diese Isolate keine separate Gruppe bilden und auch nicht durch spezifische Aminosäuresubstitutionen charakterisiert waren. Somit konnte gezeigt werden, dass es sich bei diesen pandemischen A (H1N1)-Viren um sogenannte »low reactors« handelte, die seit vielen Jahren auch immer wieder innerhalb der saisonalen Influenzaviren identifiziert wurden, und keine neue Virusvariante repräsentieren.

Innerhalb der Gruppe B ist eine Subgruppierung zu beobachten, die auch teilweise durch Aminosäuresubstitutionen wie z.B. N370H und D222E charakterisiert ist. Die Substitution D222E ist ein weiteres Beispiel für die Variabilität dieser Viren. Darüber hinaus werden auch D222G-Substitutionen nachgewiesen. Diese Viren bilden keine einheitliche Subgruppe, sollten jedoch aufgrund früherer Daten intensiv beobachtet werden. Eine solche Substitution trat bei Viren auf, die die Pandemie von 1918 verursachten und war mit einer Veränderung der Rezeptorspezifität assoziiert. Humane Viren binden an α 2-6-Sialylsäuren im Respirationstrakt. Die D222G-Substitution resultierte darin, dass auch eine Bindung an α 2-3-Sialylsäurestrukturen erfolgen konnte, die typische Rezeptoren für Vogelviren darstellen. Solche Rezeptorstrukturen sind auch beim Menschen nach-

Abb. 21:
Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von pandemischen A (H1N1)-Viren,
die seit Mai 2009 in Deutschland zirkulieren



weisbar; allerdings nur im unteren Atemwegstrakt und im Vergleich zu den α -2-6-Sialylsäuren viel weniger vorhanden. Es wurde daher vermutet, dass solche D222G Substitutionen bei den pandemischen Viren möglicherweise zu einer effizienteren Infektion der unteren Atemwegsorgane und somit Pneumonien führen könnten. Bisher gibt es noch keine eindeutigen Beweise dafür. Laut WHO-Bericht kommen diese Substitutionen auch bei Personen mit mildem Krankheitsverlauf vor. Untersuchungen in Norwegen zeigten, dass D222G bei milden Fällen nicht nachweisbar war, aber bei 18 % der schweren oder fatalen Fälle auftrat. Im Gegensatz dazu belegen Studien in Singapur, dass D222G nur bei etwa 4 % der schweren/fatalen Fälle identifiziert wurde. Dies entspricht den Daten aus Deutschland. Bei den vom NRZ Influenza untersuchten Fällen wurde bei 6 % der Patienten mit einem schweren oder fatalen Verlauf diese Substitution nachgewiesen.

6.3.2 Molekulare Analyse des Neuraminidasegens von pandemischen A (H1N1)-Viren

Die phylogenetische Analyse des NA-Gens der pandemischen A (H1N1)-Viren belegt – wie auch die des HA-Gens – die Zirkulation zweier divergenter Gruppen (Abb. 22). Auch hier repräsentiert die kleinere Gruppe A fast ausschließlich nur Viren von April bis September 2009. Etwa 75 % der pandemischen A (H1N1)-Viren aus diesem Zeitraum entfallen auf Gruppe B. Solche Gruppe B-Viren wurden von Oktober bis zum Ende der Saison 2009/10 fast nur noch identifiziert. Somit weisen die Evolution des HA- und NA-Gens der pandemischen A (H1N1)-Viren gleiche Charakteristika auf. Gruppe A- und B-Viren unterscheiden sich durch die Aminosäuresubstitutionen V106I und N248D.

6.3.3 Molekulare Analyse des Hämagglutinins von Influenza B-Viren

In der phylogenetischen Analyse der Influenza B-Viren sind die beiden kozirkulierenden B-Linien, die Victoria- und die Yamagata-Linie, klar voneinander abzugrenzen. Seit der Saison 2001/02 kozirkulieren diese beiden B-Linien auf der Nordhalbkugel und traten in unterschiedlichen

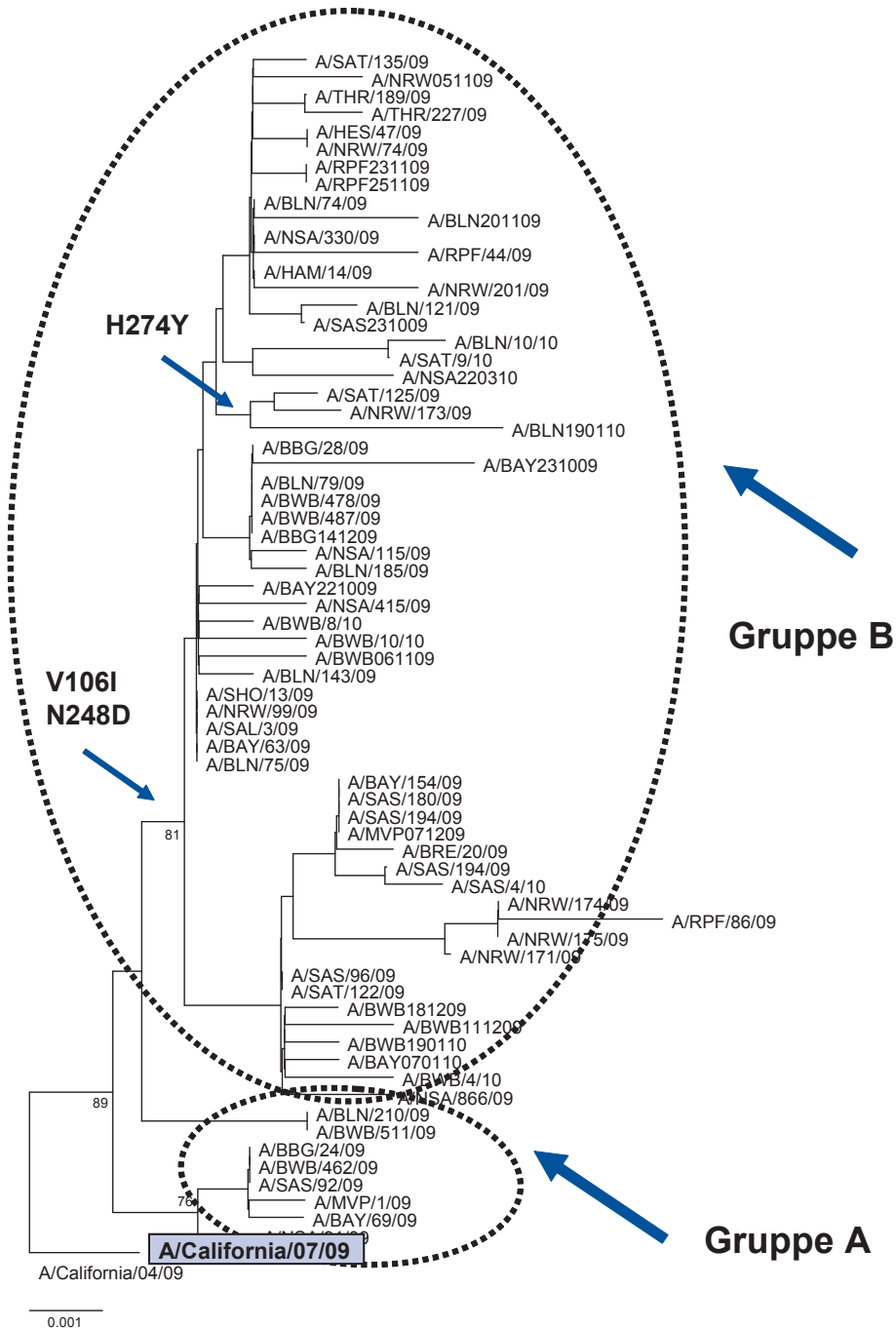
Verhältnissen zueinander in den einzelnen Saisons auf. Während der Saison 2008/09 nahmen Influenza B-Viren einen Anteil von 32 % ein. Die Victoria-Linie war absolut dominant, und es wurden nur wenige Viren der Yamagata-Linie nachgewiesen. Das HA-Gen der Viren der Victoria-Linie war sehr eng verwandt mit dem des neuen Referenzstammes B/Brisbane/60/2008. Alle Viren dieser B/Brisbane/60/2008-Gruppe waren durch die Aminosäuresubstitutionen N75K, N165K und S172P im Vergleich zum früheren Impfstamm B/Malaysia/2506/2004 gekennzeichnet. Diese übereinstimmende genetische und antigene Differenz der aktuell zirkulierenden Viren der Victoria-Linie im Vergleich zum früheren Malaysia-Impfstamm resultierte in einer Empfehlung des Stammes B/Brisbane/60/2008 als neue Influenza B-Impfstoffkomponente für die Saison 2009/10.

Die drei Influenza B-Viren, die seit Oktober 2009 isoliert wurden, reagierten sehr gut mit dem Immunserum gegen den Stamm B/Brisbane/60/2008. Auch die Analyse des HA-Gens dieser Viren zeigte eine enge Verwandtschaft mit dem HA-Gen des aktuellen Impfstamms. Eine phylogenetische Analyse von Influenza B-Viren, die in verschiedenen Ländern der Nord- und Südhalbkugel nachgewiesen wurden, zeigt Subgruppierungen innerhalb der B/Brisbane/60/2008-like Viren. Das Isolat aus Berlin repräsentiert eine Subgruppe mit der Aminosäuresubstitution V225I. Die Isolate aus Bremen und Schleswig-Holstein sind Vertreter einer anderen Subgruppe und durch die Substitution L58P charakterisiert.

6.4 Untersuchungen zur Resistenz gegen antivirale Arzneimittel

Zur Untersuchung der Resistenzeigenschaften der seit April 2009 zirkulierenden pandemischen A (H1N1)-Viren wurden sofort nach Verfügbarkeit der ersten Genomsequenzen genotypische Tests entwickelt und etabliert. Mit Hilfe dieser Methoden können die mit einer verminderten Empfindlichkeit assoziierten Mutationen in den Genen der therapeutischen Zielproteine, Neuraminidase und M2-Ionenkanal, erfasst werden. Zur Bestätigung und detaillierteren Analyse der Befunde wurden

Abb. 22:
Phylogenetische Analyse des Neuraminidasegens von pandemischen A (H1N1)-Viren,
die seit Mai 2009 in Deutschland zirkulieren



bei ausgewählten Virusisolaten phänotypische Analysen durchgeführt, mit deren Hilfe diejenige Hemmstoffkonzentration ermittelt wird, die benötigt wird, um 50 % der Viren zu inhibieren (IC_{50}).

In umfangreichen Resistenzuntersuchungen zeigten sich 100 % von 1.011 pandemischen A (H1N1)-Viren unempfindlich gegen die Medikamente Amantadin und Rimantadin. Diese Resistenz gegen Wirkstoffe aus der Gruppe der Adamantane ist durch einen Aminosäureaustausch im M2-Ionenkanal begründet.

Gegen die Neuraminidaseinhibitoren Oseltamivir und Zanamivir zeigten sich 99,5 % von 1.568 pandemischen A (H1N1)-Viren empfindlich. Jedoch wurden insgesamt acht pandemische Influenzaviren als resistent gegen Oseltamivir klassifiziert. Alle diese resistenten Viren trugen die Substitution H274Y in der Neuraminidase, die in phänotypischen Assays eine bis zu 1.000-fache Erhöhung des IC_{50} für Oseltamivir bedingt. Resistenzen gegen Zanamivir wurden nicht beobachtet. Sechs der acht resistenten pandemischen A (H1N1)-Viren stammten von Patienten, die über einen längeren Zeitraum mit Oseltamivir behandelt wurden und zusätzlich zur Influenzainfektion immunsupprimiert waren oder an einer anderen Grunderkrankung litten. Die Entstehung der Resistenzvarianten während der Influenzaerkrankung durch einen Oseltamivir-Therapie bedingten Selektionsdruck konnte in zwei dieser Fälle nachgewiesen und dokumentiert werden.

Im Rahmen der Influenzüberwachung wurden von zwei unbehandelten und somit Therapie-naiven Patienten Oseltamivir-resistente pandemische A (H1N1)-Viren isoliert. Beim ersten Fall handelte es sich um einen jungen Mann, der während eines Aufenthaltes in Spanien Influenzasymptome entwickelte. Das zweite resistente pandemische Virus stammte von einem 9-jährigen Jungen, der nach dem Besuch eines Fußballfestivals erkrankte. Beide Patienten waren immunkompetent und abgesehen von der Influenzaerkrankung gesund. Die Virusisolate trugen die H274Y-Substitution in der Neuraminidase und zeigten sich in phänotypischen Assays gegen Oseltamivir resistent und gegen Zanamivir sensitiv. Es ist anzunehmen, dass in beiden Fällen die Infektion mit bereits resistenten Viren erfolgte.

In der Saison 2009/10 konnten neben pandemischen A (H1N1)-Viren auch sporadisch einzelne saisonale A (H1N1)-, A (H3N2)- und Influenza B-Viren nachgewiesen und einige dieser Isolate auf ihre Resistenzeigenschaften untersucht werden. So zeigten sich die Influenza B-Viren gegen Neuraminidasehemmer sensitiv. Die saisonalen A (H1N1)-Viren waren, wie auch in der vorangegangenen Saison, gegen Oseltamivir resistent – aber gegen Zanamivir empfindlich. Die untersuchten A (H3N2)-Isolate zeigten erwartungsgemäß eine Resistenz gegen Amantadin aufgrund einer Mutation im M2-Ionenkanal, erwiesen sich in phänotypischen Assays gegen Oseltamivir und Zanamivir als empfindlich.

Tab. 6:
Resistenzsituation in Deutschland, Saison 2009/10 (Stand Juni 2010)

	Oseltamivir	Zanamivir	Amantadin
Influenza B	sensitiv	sensitiv	nicht anwendbar
A (H3N2)	sensitiv	sensitiv	resistent
A (H1N1) saisonal	resistent	sensitiv	sensitiv
A (H1N1) pandemisch	sporadisch resistent (<1 %) meist mit Therapie assoziiert	sensitiv	resistent

7 Studienergebnisse in der Influenzasaison 2009/10

7.1 Pandemische Influenza A (H1N1) Krankenhaus Surveillance (PIKS)

Cornelia Adlhoch, Maria Wadl und Tim Eckmanns

Ein wichtiger Indikator für die Beurteilung der Schwere einer Influenzawelle ist die Anzahl der mit Influenza assoziierten Erkrankungsfälle sowie Todesfälle, welche in Krankenhäusern diagnostiziert werden. Eine Sentinel-Krankenhaus-Surveillance zur bundesweit systematischen Erfassung und Beschreibung des genannten Indikators existierte in Deutschland bis zum Jahr 2009 nicht. Deshalb implementierte das RKI von der 49. KW 2009 bis zur 13. KW 2010 die sogenannte «Pandemische Influenza A (H1N1) Krankenhaus Surveillance – PIKS».

Die Teilnahme an PIKS war freiwillig und stand allen Krankenhäusern in Deutschland offen. Die Surveillance begann mit der 49. KW 2009 und endete am 31. März 2010 (13. KW). Ein Fall war ein stationär aufgenommenen Patient mit PCR-Nachweis von pandemischer Influenza A (H1N1).

Von den bei PIKS teilnehmenden Krankenhäusern wurden aggregierte Informationen auf der Ebene des gesamten Krankenhauses sowie der Intensivstationen erhoben. Auf der Ebene des gesamten Krankenhauses zählten zu den erhobenen Daten unter anderem die Anzahl aller neu aufgenommenen Patienten sowie die Anzahl aller neu aufgenommenen Patienten mit pandemischer Influenza A (H1N1) sowie nosokomiale Fälle und die Anzahl aller Todesfälle sowie die Anzahl der Todesfälle mit pandemischer Influenza A (H1N1). In den Intensivstationen wurde unter anderem die Anzahl aller Patiententage von Patienten mit und ohne pandemische Influenza A (H1N1) sowie die Anzahl aller Patiententage beatmungspflichtiger Patienten mit pandemischer Influenza A (H1N1) erfasst.

Die Daten wurden vom erfassenden Krankenhauspersonal spätestens dienstags bis 15 Uhr der Erfassungsfolgewoche in das webbasierte elektronische System »webKess«, Modul PIKS, eingege-

ben. Die erfassten Informationen wurden wöchentlich vom RKI ausgewertet und auf der RKI-Internetseite bzw. im Influenza-Wochenbericht und im Epidemiologischen Bulletin veröffentlicht.

Im Surveillancezeitraum (49. KW 2009 bis 13. KW 2010) beteiligten sich wöchentlich zwischen 8 und 25 Krankenhäuser auf der Ebene des gesamten Krankenhauses sowie zwischen 9 und 26 Krankenhäuser auf der Ebene der Intensivstationen. Die teilnehmenden Krankenhäuser stammten aus acht Bundesländern (Baden-Württemberg, Bayern, Berlin, Mecklenburg-Vorpommern, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz und Sachsen-Anhalt).

Auf der Ebene des gesamten Krankenhauses entsprach die mittlere Anzahl von 11.432 Betten pro Woche einem geschätzten Einzugsbereich der Krankenhäuser von 2,2 % der Bevölkerung Deutschlands. Insgesamt wurde im Surveillancezeitraum über 159.181 Neuaufnahmen mit 103 (0,06 %) pandemischen Influenza A (H1N1)-Fällen berichtet. Der Anteil pandemischer Influenza A (H1N1)-Fälle in den Krankenhäusern sank pro Woche im Durchschnitt um 23,5 % (95 % Konfidenzintervall (KI): 19,3–27,5 %). Insgesamt 18 (0,6 %) der 2.835 berichteten Todesfälle traten in zeitlicher Assoziation mit einem pandemischen Influenza A (H1N1) Nachweis auf. Auch 4 nosokomial erworbene Infektionen mit pandemischer Influenza A (H1N1) wurden übermittelt.

Auf der Ebene der Intensivstationen wurden im gleichen Zeitraum Daten von insgesamt 16.728 neu aufgenommenen Patienten übermittelt, darunter 59 (0,35 %) mit pandemischer Influenza A (H1N1). Insgesamt wurden 85.559 Patiententage auf den Intensivstationen erfasst, davon stammten 1.848 (2,2 %) von Fällen mit pandemischer Influenza A (H1N1). Pro Woche sank der Anteil von neu aufgenommenen Patienten mit pandemischer Influenza A (H1N1) im Durchschnitt um 19,2 % (95 % KI: 13,6–24,3 %), der Anteil an Influenza-Patiententagen durchschnittlich um 11,3 % (95 % KI: 10,3–12,2 %). Eine Beatmung wurde bei 94,8 % aller Patiententage von Personen mit pandemischer Influenza A (H1N1) durchgeführt.

Zwischen der 49. KW 2009 und der 13. KW 2010 zeigten die mittels PIKS erhobenen Daten einen niedrigen Anteil neu aufgenommener Patienten mit pandemischer Influenza A (H1N1) in Krankenhäusern und Intensivstationen.

Auf den Intensivstationen schien der Anteil an neu aufgenommenen Patienten mit pandemischer Influenza A (H1N1) im Vergleich zum gesamten Krankenhaus höher gewesen zu sein (0,35% versus 0,06%). Die Belastung der an PIKS teilnehmenden Krankenhäuser durch pandemische Influenza A (H1N1)-Fälle war als insgesamt gering zu bewerten und fiel im Surveillancezeitraum stetig ab. Die Intensivstationen waren jedoch durch den hohen Anteil beatmungspflichtiger Patienten mit pandemischer Influenza A (H1N1) stärker beansprucht. Die mögliche Schwere der Erkrankung an pandemischer Influenza A (H1N1) spiegelte sich im Anteil an Patiententagen mit pandemischer Influenza A (H1N1) sowie dem hohen Anteil beatmungspflichtiger Patienten auf den Intensivstationen wider.

Die generierten Daten sind auf Grund der geringen Teilnehmerzahl von Krankenhäusern und Intensivstationen nicht repräsentativ für Deutschland, die Interpretation der Ergebnisse der Daten gilt ausschließlich für die teilnehmenden Krankenhäuser.

Die niedrigen Fallzahlen und der abnehmende Anteil hospitalisierter Patienten mit pandemischer Influenza A (H1N1) bei PIKS über den Beobachtungszeitraum entsprachen den Erwartungen, da der Höhepunkt der pandemischen Influenzawelle in Deutschland bereits in der 49. KW überschritten worden war und die Fallzahlen in den Folgewochen stark zurückgingen. Eine flexible Krankenhaus-Surveillance für schwere ambulante Infektionen sollte in Deutschland eingeführt werden, um die jährliche Krankheitslast und die Schwere von Erkrankungen messen zu können.

Das Robert Koch-Institut bedankt sich bei den teilnehmenden Krankenhäusern für die Mitarbeit und Datenübermittlung sowie bei den Mitarbeitern von webKess für die schnelle Umsetzung und Hilfe bei der Implementierung des PIKS-Moduls in webKess.

Mehr Informationen zu diesem Projekt sind abrufbar auf der PIKS-Homepage unter: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Sentinel/PIKS/PIKS__node.html

und beschrieben im Epidemiologischen Bulletin Nr. 4/2010 (siehe auch Kapitel 10). Kontakt über E-Mail: piks@rki.de

7.2 RKI-Haushaltsstudie zur Dynamik der Virusausscheidung bei pandemischer Influenza A (H1N1) 2009

Udo Buchholz, Thorsten Süß, Susann Dupke und Roland Grunow

Zu Beginn einer Pandemie durch Influenzaviren müssen die wichtigsten epidemiologischen und virologischen Parameter des Virus bestimmt werden, um dadurch die Erstellung einer validen Evidenzbasis zu unterstützen, die für die Formulierung von Empfehlungen von Bedeutung sind. Darüber hinaus ist die Kenntnis bestimmter Grunddaten auch für Modellierungen notwendig. Wichtig sind u.a. Informationen über die Symptomatik bei Haushaltssekundärfällen (da diese unabhängig von Falldefinitionen erhoben wird), der Anteil asymptomatischer Ausscheider, die (altersspezifische) sekundäre Haushalts-Erkrankungsraten, das zeitliche Intervall zwischen zwei Infektionen (serielles Intervall), die Dauer der Virusausscheidung bei Patienten mit und ohne antivirale Therapie, den besten anatomischen Probenabnahmeort (Nase versus Rachen) und -abnahmetyp (Spülwasser versus Abstrich) und die Frage, ob das Ausmaß der Ausscheidung mit der klinischen Symptomatik einhergeht.

In Vorbereitung auf eine Influenzapandemie hatte das RKI bereits in den beiden Jahren 2007/08 und 2008/09 ein Protokoll zur Durchführung haushaltsbasierter Studien entwickelt und getestet, welches dann in der Pandemie A (H1N1) 2009 eingesetzt wurde. Hierbei wurden nach Bekanntwerden der ersten laborbestätigten pandemischen Fälle die entsprechenden Landesstellen und Gesundheitsämter vor Ort kontaktiert. Nach Vorliegen des Einverständnisses der obersten Landesbehörde und der jeweiligen Familien wurden Feldteams aus meist zwei Epidemiologen zu den entsprechenden Haushalten geschickt, um das

Studienprotokoll durchzuführen. In den Haushalten wurden über mehrere Tage täglich die jeweilige Symptomatik aller Haushaltsmitglieder erfragt und die Gesamtsymptomatik in einen Score von 0–12 zusammengefasst. Darüber hinaus wurde von allen Haushaltsmitgliedern Nasenspülwasser, Rachenspülwasser, Nasenabstrich, Rachenabstrich und teilweise auch Sputum entnommen. Später wurde in der Studie nur noch Nasenspülwasser abgenommen, wie von Hayden beschrieben (Hayden, 2000). Die Proben wurden mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) im Zentrum für Biologische Sicherheit/Hochpathogene Bakterielle Erreger (ZBS 2) am RKI analysiert.

Der erste Fall innerhalb eines Haushaltes wurde als Indexfall bezeichnet. Jeder Haushaltskontakt, der mindestens 12 Stunden nach dem Indexfall respiratorische Symptome entwickelte oder eine positive PCR aufwies, wurde als Sekundärfall gezählt. Kinder waren definiert als Personen jünger als 14 Jahre, »Erwachsene« waren mindestens 14 Jahre alt.

Das serielle Intervall ist das Zeitfenster zwischen dem Symptombeginn des Indexpatienten und dem Symptombeginn des ersten familiären Folgefalls. Es wurde nur für den ersten Folgefall, nicht für weitere Folgefälle berechnet.

Die minimale Ausscheidungsdauer bei symptomatischen Studienteilnehmern war definiert als die Zeit zwischen Symptombeginn und dem letzten Tag, an dem eine PCR-positive Probe abgenommen wurde, asymptomatische Studienteilnehmer wurden für diese Berechnung ausgeschlossen.

Die Probensensitivität wurde aus den Proben tagen berechnet, bei denen die oben genannten vier Probentypen abgenommen worden waren. War eine der Proben positiv, wurde dieser Proben tag »positiv« genannt. Die Sensitivität für einen Probentyp (z.B. Nasenspülwasser) errechnete sich als der Anteil der positiven Proben tage, bei dem Proben des jeweils betrachteten Probentyps positiv waren.

Aus den Ergebnissen der quantitativen virologischen Analysen wurde pro Erkrankungstag über alle vorliegenden Proben der Median des dekadischen Logarithmus der RNA-Kopien/ml Nasenspülwasser berechnet. Für die statistischen Auswertungen fanden für numerische, normalverteilte Variablen der Student t-Test, für kategoriale Variab-

len der Chi-Quadrat-Test bzw. bei niedrigen Zelhäufigkeiten der exakte Test nach Fisher Anwendung.

Es wurden 36 Haushalte mit insgesamt 119 Teilnehmern in die Studie eingeschlossen (36 Indexfälle und 83 Haushaltskontakte). Von den 36 symptomatisch erkrankten Indexpatienten waren 30 laborbestätigt mit pandemischer Influenza A (H1N1) infiziert. Fünfzehn (18%) der 83 Haushaltskontaktpersonen wurden zu sekundären Fällen. Unter den Indexfällen traten alle erfragten Symptome häufiger auf als unter den Sekundärfällen ohne antivirale Prophylaxe (Tab. 7). Für das Symptom »Kopf-/Gliederschmerzen« war der Unterschied zwischen Indexpatienten und Sekundärfällen ohne antivirale Prophylaxe statistisch signifikant ($p=0,02$).

Innerhalb der Gruppe aller Haushaltskontakte fanden sich insgesamt drei asymptomatische Sekundärfälle, hiervon gehörte ein Teilnehmer (8%) zur Subgruppe der 12 Sekundärfälle, die keine antivirale Prophylaxe erhalten hatten.

Die sekundäre Haushalts-Erkrankungsrate unter Teilnehmern, die keine Oseltamivirprophylaxe erhalten hatten, betrug 26% (12/47). Das Alter des Indexpatienten hatte dabei keinen erkennbaren Einfluss. Kinder als Exponierte hatten ein – jedoch nicht statistisch signifikant – erhöhtes Erkrankungsrisiko im Vergleich zu Erwachsenen (4/11 (36%) vs. 10/62 (16%); RR=2,25, $p=0,12$). Zur Berechnung des seriellen Intervalls konnten die Daten von insgesamt acht Sekundärfällen herangezogen werden. Diese reichten von einem Tag über zwei Tage (jeweils ein Patient) bis zu drei Tagen (insgesamt 6 Patienten). Daraus ergab sich ein Median von 3 Tagen (Spannweite: 1–3), bzw. ein Mittelwert von 2,6 Tagen (Standardabweichung 0,7).

Die minimale Virusausscheidungsdauer betrug 6,6 Tage unter allen symptomatischen Erkrankungsfällen (Standardabweichung 2,6 Tage; Abb. 23). Unter den rechtzeitig mit Oseltamivir behandelten Patienten ergab sich eine minimale Ausscheidungsdauer von 5,7 Tagen verglichen mit 7,1 Tagen bei zu spät bzw. gar nicht behandelten Patienten ($p=0,06$).

Nasenspülwasser war mit 89% das mit Abstand sensitivste Probenabnahmematerial, alle anderen Probentypen folgten mit einer Sensitivität von weniger als 39%. Allerdings basierte die

Tab. 7:
Demografische, klinische und Behandlungscharakteristika der Studienteilnehmer

Eigenschaft	Indexfälle (n=36)	Sekundärfälle nach Prophylaxe (n=3)	Sekundärfälle ohne vorherige Prophylaxe (n=12)	Nicht erkrankte Haushaltskontaktpersonen (n=68)
Männliches Geschlecht	18 (50%)	1 (33%)	3 (25%)	31 (46%)
Alter – Median, (Spannweite)	17 (11–54)	21 (14–41)	43 (6–57)	44 (4–62)
Kinder (≤14 Jahre)	7 (19%)	1 (33%)	4 (33%)	7 (10%)
Klinische Symptome				
Keine	0 (0%)	2 (66%)	1 (8%)	–
Fieber >38°C	29 (81%)	0 (0%)	8 (67%)	–
Husten	34 (94%)	1 (33%)	9 (75%)	–
Halsschmerzen	20 (56%)	0 (0%)	3 (25%)	–
Kopf-/Glieder- schmerzen	27 (75%)*	0 (0%)	4 (33%)*	–
ILI (Fieber und [Husten oder Halsschmerz])	27 (75%)	0 (0%)	7 (58%)	–
Hospitalisierung				
wg. Infektionsschutz	9 (25%)	–	3 (25%)	–
wg. Schwere der Erkrankung	2 (6%)	–	0 (0%)	–
Behandlung mit Oseltamivir				
innerh. der ersten 3 Tage	11 (31%)	–	3 (25%)	–
Prophylaxe mit Oseltamivir				
	–	3 (100%)	0 (0%)	27 (40%)
Chronische Vorerkrankungen				
Asthma	4 (11%)	–	1 (8%)	1 (1%)
Kardiovaskuläre Erkrankungen	1 (3%)	–	2 (17%)	4 (6%)
Sonstige	1 (3%)	–	0 (0%)	4 (6%)

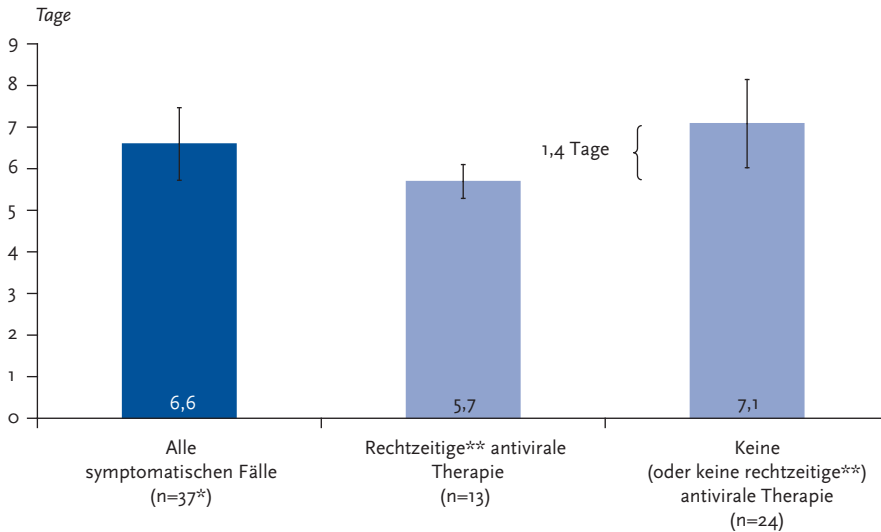
* P-Wert <0,05 für Vergleich zwischen Indexfällen und Sekundärfällen ohne antivirale Prophylaxe;
 »–« = kein Fall vorhanden.

Hälfte der Daten aus Proben vom 6.–9. Erkrankungstag. Die mittlere Virusausscheidung und der mittlere Symptomscore zeigten eine relativ gute Übereinstimmung (Abb. 24), jedoch gab es im individuellen Bereich in beide Richtungen große Abweichungen.

Insgesamt sprechen die Ergebnisse dafür, dass das pandemische A (H1N1)-Virus ähnliche Eigenschaften wie die bisherigen saisonalen Viren hat.

Seit Beginn der Zirkulation der neuen Influenzaviren in Deutschland im April 2009 wurden

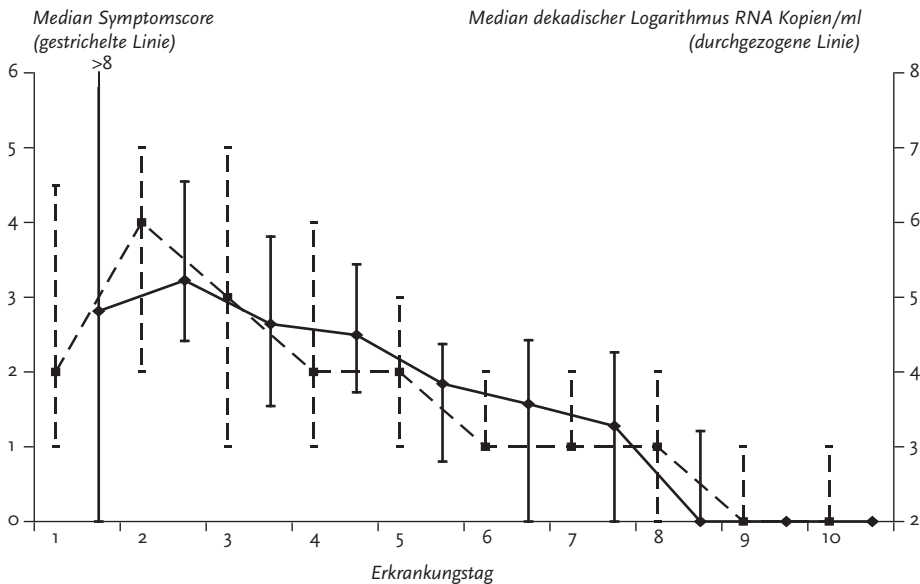
Abb. 23:
Minimale Ausscheidungsdauer (in Tagen) bei allen symptomatischen Fällen



* in die Berechnung der Minimalen Ausscheidungsdauer konnten nicht die Daten aller Index- und Sekundärfälle eingehen (vgl. Methodik). Hieraus ergibt sich die Diskrepanz zwischen der dieser Darstellung zugrunde liegenden Fallzahl (n=37) und der in Tabelle 7 gezeigten Anzahl von Index- und Sekundärfällen (n=45).

** rechtzeitige antivirale Behandlung = Beginn der antiviralen Behandlung innerhalb der ersten 3 Erkrankungsstage

Abb. 24:
Vergleich zwischen dem klinischen Symptomscore (Median und Quartile; gestrichelte Linie) und dem viralen Ausscheidungsprofil (Median und Quartile des dekadischen Logarithmus der RNA-Kopien/ml; durchgezogene Linie); Deutschland, Sommer 2009. Zu beachten ist, dass die y-Achse bei 2 beginnt (entsprechend dem Detektionslimit der PCR)



die Zielstellungen der Public-Health-Empfehlungen den jeweiligen Situationseinschätzungen angepasst. Während in der ersten Phase von April bis Juli versucht wurde, die Pandemie einzudämmen, konzentrierte sich die folgende Phase von August bis Oktober darauf, die Wahrscheinlichkeit von Infektionen bei vulnerablen Gruppen zu vermindern. Ab Oktober/November erfolgte die autochthone epidemische Ausbreitung. Im Rahmen dieser sich ändernden Zielstellungen wurden auch die Empfehlungen für Ärzte und den öffentlichen Gesundheitsdienst schrittweise angepasst. Die hier veröffentlichten Daten können einen Beitrag zur retrospektiven Beurteilung einiger der empfohlenen Maßnahmen leisten. So stellen die Ergebnisse zur Virusausscheidung (minimale Ausscheidungsdauer bei allen rechtzeitig behandelten Patienten 5,7 Tage, bei allen anderen Patienten 7,1 Tage) eine gute Grundlage für Empfehlungen zur Dauer der häuslichen Isolierung von erkrankten Personen (7 Tage für Erwachsene, 10 Tage für Kinder) in der »Eindämmungsphase« dar. Als zu einem späteren Zeitpunkt eine völlige Verhinderung von Übertragungen aufgrund des in der Regel relativ leichten Verlaufs nicht mehr notwendig erschien, wurde empfohlen, bestätigte Fälle bis einen Tag nach Ende der individuellen Fiebersymptomatik zu isolieren. Diese Empfehlung findet ihre Entsprechung im gut dokumentierten Zusammenhang zwischen Virusausscheidungskurve und dem Verlauf der klinischen Symptomatik.

Die initial getroffene Empfehlung zur längeren Isolierung von Kindern im Vergleich zu Erwachsenen kann mit der Beobachtung einer erhöhten sekundären Erkrankungsrate bei Kindern untermauert werden (auch wenn die hier präsentierten Ergebnisse aufgrund fehlender statistischer Power keine Signifikanz erreichen). Andere, inzwischen veröffentlichte Studien zeigen ähnliche Zusammenhänge wie oben beschrieben (Odaira, 2009; Cauchemez, 2009). Durch die längere Isolation von erkrankten Kindern wurde versucht, Ausbrüche in Altersgruppen und Risikosituationen mit besonders hohem Übertragungspotenzial (Kindergarten, Schule) – zumindest in der ersten Pandemiephase – wirksam zu verhindern. Die gezeigten Ergebnisse sind auch konsistent mit den damaligen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) zur Impfung gegen pande-

mische Influenza A (H1N1), in denen Kinder hinter medizinischem Personal und den Gruppen mit besonders hohem Risiko für schwere Krankheitsverläufe als prioritär zu impfende Bevölkerungsgruppe identifiziert wurden.

Diese Zusammenhänge verdeutlichen die Bedeutung von Forschungsanstrengungen auch und gerade im Rahmen von Situationen (wie z.B. zu Beginn einer Pandemie oder anderen Ausbruchssituationen), welche bereits in höchstem Maße die zur Verfügung stehenden Ressourcen belasteten. Die Ergebnisse dieser Anstrengungen haben aber Informationen erbracht, die für die Formulierung und Legitimierung von Public-Health-Maßnahmen unabdingbar sind.

Ausführlichere Ergebnisse der Studie wurden bereits veröffentlicht (Literaturhinweise Kapitel 10: Suess et al., 2010, *Epidemiologische Bulletins* 42/2009 und 6/2010).

7.3 Ergebnisse der RKI-Befragung zum Impfverhalten in der Saison 2009/10

Bei der vom RKI (Fachgebiet Impfprävention) etablierten telefonischen Erhebung zur Impfung gegen die pandemische Influenza A (H1N1) 2009 standen abschließend Daten aus ca. 13.000 Interviews für vertiefende Auswertungen zur Verfügung. Bei der Stichprobe handelte es sich um deutschsprachige, in Privathaushalten lebende Personen ab 14 Jahre. Die Befragung erfolgte mittels computergestützter Telefoninterviews (CATI) anhand eines strukturierten Fragebogens. Die Ergebnisse wurden zur Erhöhung der Repräsentativität gewichtet.

Die Auswertung ergab für Personen über 14 Jahre insgesamt eine Impfquote von 8%. Die Impfquoten schwankten dabei zwischen den einzelnen Bundesländern. Bei Personen mit Grunderkrankungen, für die eine vordringliche Impfung gegen die pandemische Influenza A (H1N1) 2009 durch die STIKO ausdrücklich empfohlen wurde, wurde insgesamt eine Impfquote von 12% erreicht. Auch für das medizinische Personal, das durch seine Tätigkeit sowohl ein höheres Risiko hat, sich zu infizieren als auch die Krankheit auf

potenziell vulnerable Gruppen zu übertragen, wurde nur eine Impfquote von insgesamt 16 % erreicht.

Erhoben wurde in der Befragung auch die Rolle der ärztlichen Beratung in Bezug auf die pandemische Influenza A (H1N1) 2009. 86 % der Personen, die eine A (H1N1)-Impfung in der Abschlusserhebung angaben, hatten diese bei einem niedergelassenen Arzt erhalten. Ärzte sind im Allgemeinen wichtige Multiplikatoren und spielen daher eine bedeutende Rolle bei der Information zum Thema Impfungen, speziell auch gegen die pandemische Influenza A (H1N1) 2009. 34 % der Befragten gaben an, dass sie sich bei einem Arzt über die Impfung gegen die Schweinegrippe informiert hatten. Es zeigte sich, dass 10 % der Ärzte ausdrücklich zur Impfung geraten hatten, aber sich ebenso 10 % ausdrücklich gegen eine Impfung ausgesprochen hatten. Tendenziell hatten mehr Ärzte von der Impfung ab- als zugeraten.

Über die telefonische Erhebung wird ausführlicher im Epidemiologischen Bulletin Nr. 25/2010 berichtet (s. Kap. 10). Ansprechpartner am RKI ist Dietmar Walter (E-Mail: WalterD@rki.de)

7.4 Klinische Wirksamkeit der Impfung gegen pandemische Influenza A (H1N1) 2009 in Deutschland

In zwei unterschiedlichen Studien – einer Testnegativen Fall-Kontroll-Studie und einer Fallserien-Methode wurde die Wirksamkeit der Impfung

gegen die pandemische Influenza A (H1N1) geschätzt.

In der erstgenannten Studie, bei der Daten von 6.195 mittels PCR auf pandemische Influenza getesteten Patientenproben zur Verfügung standen, ergab sich im Modell eine Impfwirksamkeit von

- ▶ 84 % (95 %-Konfidenzintervall: 50–94 %) bei unter 14-Jährigen und
- ▶ 74 % (95 %-Konfidenzintervall: 0–94 %) in der Altersgruppe ab 14 Jahre.

In der zweiten Studie wurden 73.280 gemäß IfSG an das RKI übermittelte Influenzaerkrankungsfälle berücksichtigt, deren Alter, Erkrankungsdatum und Impfstatus bekannt war. Die Methode ergab eine vergleichbare Wirksamkeitsschätzung mit

- ▶ 85 % (95 %-Konfidenzintervall: 74–92 %) in der Altersgruppe der unter 14-Jährigen und
- ▶ 68 % (95 %-Konfidenzintervall: 52–78 %) bei Personen ab 14 Jahre.

Beide Verfahren werden ausführlich beschrieben im Epidemiologischen Bulletin Nr. 21/2010. Ansprechpartner sind Dr. Udo Buchholz (BuchholzU@rki.de) am RKI und Dr. Helmut Uphoff (helmut.uphoff@hlpug.hessen.de) im Hessischen Landesprüfungs- und Untersuchungsamt im Gesundheitswesen.

Zur dritten vom RKI durchgeführten Studie zur Impfwirksamkeit pandemischer Impfstoffe siehe Kapitel 10 (Literaturhinweise): Wichmann et al. (2010).

8 Influenza-Impfung

Für die Saison 2009/10 waren im Impfstoff gegen die saisonale Influenza folgende Varianten enthalten:

- ▶ A (H1N1): A/Brisbane/59/2007
- ▶ A (H3N2): A/Brisbane/10/2007
- ▶ B: B/Brisbane/60/2008 aus der Victoria-Linie (neu).

Da das pandemische Influenzavirus A (H1N1) erst im Frühjahr 2009 aufgetreten ist, konnten die für die Influenzasaison 2009/10 hergestellten Impfstoffe nicht mehr an die neue Variante des Influenza A (H1N1)-Virus angepasst werden. Hieraus ergab sich die Notwendigkeit für die Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut, über die Empfehlung einer pandemischen Impfung zusätzlich zur saisonalen Impfung zu entscheiden. Da im Sommer 2009 noch nicht abzusehen war, ob und in welchem Ausmaß saisonale Influenzaviren ko-zirkulieren würden, wurden die Empfehlungen zur Impfung gegen die saisonale Influenza aus dem Vorjahr unverändert übernommen.

Im Oktober 2009 und in einer erneuten Bewertung im Dezember 2009 gab die STIKO Emp-

fehlungen zur Impfung gegen die pandemische Influenza A (H1N1) 2009 ab, die jeweils durch zusätzliche Empfehlungen zur Dosierung oder Hinweise des RKI und des PEI ergänzt wurden. Ab der 44. KW stand in Deutschland ein monovalenter Impfstoff mit Wirkverstärker (Adjuvans) gegen die pandemische Influenza A (H1N1) 2009 zur Verfügung, der die Hämagglutinin-Komponente des Impfstamms A/California/7/2009 enthielt.

Impfstoffempfehlung für die Saison 2010/11

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

- ▶ Influenza A (H1N1)-Komponente: ein A/California/7/2009 (H1N1)-ähnliches Virus; dies ist das pandemische Influenzavirus A (H1N1) 2009
- ▶ Influenza A (H3N2)-Komponente: ein A/Perth/16/2009 (H3N2)-ähnliches Virus; die Komponente der Vorsaison wurde ausgetauscht
- ▶ Influenza B-Komponente: ein B/Brisbane/60/2008-ähnliches Virus aus der Victoria-Linie; diese Komponente wurde aus der Vorsaison beibehalten

9 Aviäre Influenza in der Saison 2009/10

Aviäre Influenza wird durch Influenza A-Viren der Subtypen A (H5) und A (H7) verursacht. Wildvögel, vor allem Wasservögel, bilden als meist symptomlose Träger des Erregers das Reservoir. Nutzgeflügel (Hühner und Puten) erkranken jedoch in der Regel an aviärer Influenza. Abhängig von Viruseigenschaften wird eine hochpathogene (highly pathogenic avian influenza (HPAI)) von einer niedrigpathogenen (low pathogenic avian influenza (LPAI)) Verlaufsform unterschieden. Während LPAI bei Geflügel zu leichten Symptomen wie dem Rückgang der Legeleistung führt, ist HPAI (klassische Geflügelpest) durch eine hohe Sterblichkeitsrate und, tritt der Tod nicht unmittelbar ein, durch eine Vielfalt möglicher systemischer, respiratorischer, gastrointestinaler und neurologischer Symptome gekennzeichnet. In seltenen Fällen können auch Menschen, die engen Kontakt zu infiziertem Geflügel hatten, an aviärer Influenza erkranken. Hier tritt nach einer Inkubationszeit von 2 bis 5 Tagen Fieber, meist begleitet oder gefolgt von respiratorischen Symptomen, auf. Je nach Fallserie werden auch gastrointestinale Symptome wie Erbrechen und Durchfall beobachtet. Im weiteren Verlauf der Erkrankung entwickelt sich meist eine Lungenentzündung, die zu Lungenversagen und Tod führen kann. Aviäre Influenza ist eine klassische Zoonose. Ein pandemisches Potential aviärer Influenzaviren ist nicht auszuschließen. Dies gibt Anlass, das Auftreten aviärer Influenza bei Mensch und Tier weiterhin zu beobachten.

In der Saison 2009/10 traten WHO-bestätigte Fälle aviärer Influenza bei Menschen in Ägypten, Indonesien, Kambodscha und Vietnam auf, ohne erkennbaren abnehmenden Trend zum Vorjahr. In diesen Ländern ist der Erreger beim Geflügel meist endemisch etabliert. Insgesamt bestätigte die WHO von 2003 bis Anfang Juli 2010 bei 499 Personen aus 15 Ländern Erkrankungen an aviärer Influenza A (H5) (Ägypten, Aserbaidschan, Bangladesch, China, Dschibuti, Indonesien, Irak, Kambodscha, Laos, Myanmar, Nigeria, Pakistan, Thailand, Türkei und Vietnam). Davon waren 295 (59 %) tödlich. In 2009 wurden 73 Erkrankungsfälle mit 32 (44 %) Todesfällen bestätigt

und somit eine geringere Sterblichkeitsrate als in den Vorjahren (75 % in 2008; 67 % in 2007; 69 % in 2006) festgestellt. Während die Sterblichkeitsrate in Indonesien mit 82 % besonders hoch ist, hatten in Ägypten 31 % der Fälle einen tödlichen Verlauf (Tab. 8). Unter den von der WHO bestätigten Fällen nehmen Kinder und junge Erwachsene den größten Anteil ein. Während in den meisten Ländern keine geschlechtsspezifischen Unterschiede festgestellt wurden, traten in Ägypten etwa doppelt so viele Fälle bei Frauen wie bei Männern auf, und etwa 90 % der Verstorbenen waren Frauen. Cluster mit mindestens zwei epidemiologisch verbundenen menschlichen Fällen wurden bislang in 11 außereuropäischen Ländern identifiziert und machten einen Anteil von 29 % der Fälle aus. Während sich die meisten Übertragungen auch dann vermutlich im Rahmen einer gemeinsamen Exposition zu Geflügel ereigneten, ist es wahrscheinlich, dass selbstlimitierte Übertragungen von Mensch zu Mensch bereits stattgefunden haben.

In Deutschland wurden in der Saison 2009/10, wie in den Vorjahren, keine Fälle aviärer Influenza A (H5) beim Menschen übermittelt. Bei Geflügel kam es zu Ausbrüchen durch LPAI-Viren der Subtypen A (H7) (Kreis Kleve) im April 2009 und A (H5) (Landkreis Nordhausen) im November 2009. HPAI-Viren vom Subtyp A (H5N1) wurden zuletzt bei einer im Januar 2009 erlegten Stockente in Bayern im Rahmen des Wildvogelmonitorings bestätigt. Auch in Europa wurden seither nur vereinzelt Fälle von HPAI bei Wildvögeln im europäischen Teil Russlands (November 2009; Subtyp A (H5N1)) und in Bulgarien (April 2010; Subtyp A (H5N1)), sowie bei Nutzgeflügel in Spanien (Oktober 2009; Subtyp A (H7N7)) und in Rumänien (März 2010; Subtyp A (H5N1)) bestätigt.

Das Friedrich-Löffler-Institut (FLI) hat daher seine Risikobewertung im Februar 2010 angepasst. Es stuft nun eine Einschleppung von HPAI-Viren nach Deutschland (mit Ausnahme des bestehenden hohen Risikos bei illegaler Einfuhr aus Drittländern) nur noch als vernachlässigbar bis gering ein, während im Vorjahr unter anderem das Risiko für eine Einschleppung durch Personen- und Fahrzeugverkehr als mäßig eingestuft wurde.

Tab. 8:
Humane Fälle von aviärer Influenza (WHO) (Stand 01.07.2010)

Land	2003		2004		2005		2006		2007		2008		2009		2010		Total	
	Fälle	Tote	Fälle	Tote	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	8	4	39	4	19	7	109	34
Aserbaidshjan	0	0	0	0	0	0	8	5	0	0	0	0	0	0	0	0	8	5
Bangladesch	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
China	1	1	0	0	8	5	13	8	5	3	4	4	7	4	1	1	39	26
Dschibuti	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Indonesien	0	0	0	0	20	13	55	45	42	37	24	20	21	19	3	2	165	136
Irak	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2
Kambodscha	0	0	0	0	4	4	2	2	1	1	1	0	1	0	1	1	10	8
Laos	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	2	2
Myanmar	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Nigeria	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
Pakistan	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0	3	1
Thailand	0	0	17	12	5	2	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	25	17
Türkei	0	0	0	0	0	0	12	4	0	0	0	0	0	0	0	0	12	4
Vietnam	3	3	29	20	61	19	0	0	8	5	6	5	5	5	7	2	119	59
Total	4	4	46	32	98	43	115	79	88	59	44	33	73	32	31	13	499	295

Die Wachsamkeit und das Befolgen von Schutzmaßnahmen bei einer möglichen oder absehbaren (beruflichen) Exposition mit Influenza A (H5) und A (H7) (zum Beispiel beim Einsammeln toter Wildvögel in Beobachtungsgebieten, bei der tierärztlichen Tätigkeit und beim Töten von Geflügel) bleiben wichtig. Zu beachten ist außerdem, dass nicht nur bestätigte Fälle von aviärer Influenza an das zuständige Gesundheitsamt zu melden sind, sondern bereits der Verdacht einer Erkrankung oder des Todes eines Menschen, wenn eine Influenza-typische Symptomatik und ein epidemiologischer Zusammenhang, wie der Kontakt zu mit HPAI-Viren infizierten Vögeln, vorliegen.

10 Literaturhinweise

- Biere B, Schweiger B. [Molecular analyses of human influenza viruses. Circulation of new variants since 1995/96]. Bundesgesundheitsblatt. Gesundheitsforschung. Gesundheitsschutz. (2008); 51:1050–1060
- Biere B, Schweiger B, Nitsche A. Influenza A H1N1 diagnostics: the first, the fastest, and the most reliable. *Lancet Infect. Dis.* (2009); 9:721–722
- Biere B, Bauer B, Schweiger B. Differentiation of influenza B virus lineages Yamagata and Victoria by real-time PCR. *J. Clin. Microbiol.* (2010); 48:1425–1427
- Buchholz U, Brockmann S, Duwe S et al. Household transmissibility and other characteristics of seasonal oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) viruses, Germany, 2007–8. *Euro. Surveill.* (2010); 15:19483
- Cai W, Schweiger B, Buchholz U et al. Protective measures and H5N1-seroprevalence among personnel tasked with bird collection during an outbreak of avian influenza A/H5N1 in wild birds, Ruegen, Germany, 2006. *BMC. Infect. Dis.* (2009); 9:170:170
- Cauchemez S, Donnelly C A, Reed C et al. Household transmission of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus in the United States. *N. Engl. J. Med.* (2009); 361:2619–2627
- Dettmann M, Poggensee G, Buda S et al. [Demographic characteristics of influenza A (H1N1) cases in Germany: from April to the end of August 2009]. *MMW. Fortschr. Med.* (2009); 151:35–37
- Duwe S, Schweiger B. A new and rapid genotypic assay for the detection of neuraminidase inhibitor resistant influenza A viruses of subtype H1N1, H3N2, and H5N1. *J. Virol. Methods.* (2008); 153:134–141
- Faber M, Christiansen H, Kohlstock C et al. [Investigation of a family cluster of influenza A/H1N1 infections in Germany, 2009]. *Gesundheitswesen.* (2009); 71:675–679
- Giltsdorf A, Poggensee G. Influenza A(H1N1)v in Germany: the first 10,000 cases. *Euro. Surveill.* (2009); 14:19318
- Giltsdorf A, Dettmann M, Poggensee G et al. Neue Influenza. Aktuelle Situation und Strategie. *Deutsches Ärzteblatt* (2009); 106:A1608–A1609
- Haas W, Berner B, Buda S et al. Influenza. Prävention, Diagnostik, Therapie und öffentliche Gesundheit. (2009); 1:1–242
- Haas W, Köpke K, Schweiger B et al. Neue Grippe. Die Primärversorger sind gefragt. *Deutsches Ärzteblatt* (2009); 106:A918–A920
- Hayden F G, Jennings L, Robson R et al. Oral oseltamivir in human experimental influenza B infection. *Antivir. Ther.* (2000); 5:205–213
- Köpke K, Buda S, Haas W et al. Influenza-Überwachung. Surveillance der Krankheitslast. *Deutsches Ärzteblatt* (2009); 106:A 176
- Krause G, Giltsdorf A, Becker J et al. [First exchange of experiences concerning the H1N1 pandemic in Germany 2009/10: report on a workshop held March 22–23, 2010, in Berlin]. *Bundesgesundheitsblatt. Gesundheitsforschung. Gesundheitsschutz.* (2010); 53:510–519
- Leitmeyer K, Buchholz U, Kramer M et al. Enhancing the predictive value of throat swabs in virological influenza surveillance. *Euro. Surveill.* (2002); 7:180–183
- Novel Influenza Investigation Team. Description of the early stage of pandemic (H1N1) 2009 in Germany, 27 April–16 June 2009. *Euro. Surveill.* (2009); 14:19295
- Odaira F, Takahashi H, Toyokawa T et al. Assessment of secondary attack rate and effectiveness of antiviral prophylaxis among household contacts in an influenza A(H1N1)v outbreak in Kobe, Japan, May–June 2009. *Euro. Surveill.* (2009); 14:19320
- Poggensee G, Giltsdorf A, Buda S et al. The first wave of pandemic influenza (H1N1) 2009 in Germany: from initiation to acceleration. *BMC. Infect. Dis.* (2010); 10:155
- Robert Koch-Institut. Influenza-assoziierte Mortalität in Deutschland 1985–2006. *Epidemiologisches Bulletin* (2007); 2007:35; 325–327
- Robert Koch-Institut. Modifikationsmöglichkeiten der Strategie zur Bekämpfung/Eindämmung der Neuen Influenza A/H1N1 in Deutschland in Abhängigkeit von der Entwicklung der Ausbreitung und der Schwere der Erkrankungen. *Epidemiologisches Bulletin* (2009); 2010:27; 259–262
- Robert Koch-Institut, Paul-Ehrlich-Institut. Ergänzende Hinweise des Paul-Ehrlich-Instituts und des Robert Koch-Instituts zur Impfung gegen die Neue Influenza A(H1N1). *Epidemiologisches Bulletin* (2009); 2009:50; 519–521
- Robert Koch-Institut. Zusammenstellung aufgetretener Fallcluster von Neuer Influenza in Deutschland (Würzburg, Köln, Düsseldorf). *Epidemiologisches Bulletin* (2009); 2009:26; 251–252

- Robert Koch-Institut. Zur Schließung von Kindergemeinschaftseinrichtungen im Zusammenhang mit Neuer Influenza A/H1N1. *Epidemiologisches Bulletin* (2009); 2009:46; 475–476
- Robert Koch-Institut. Kenngrößen der Fälle von Neuer Influenza A/H1N1 während der Sommersaison (KW18–39/2009). *Epidemiologisches Bulletin* (2009); 2009:46; 477–479
- Robert Koch-Institut. Influenzasurveillance der Arbeitsgemeinschaft Influenza. Rückblick auf starke saisonale Grippewelle im Winter 2008/09, Monitoring der Neuen Influenza im Sommer 2009 und Vorausschau auf die Saison 2009/10. *Epidemiologisches Bulletin* (2009); 2009:42; 427–430
- Robert Koch-Institut. Zur Dynamik der Virusausscheidung bei Neuer Influenza A/H1N1 in Haushalten – erste Ergebnisse. *Epidemiologisches Bulletin* (2009); 2009:42; 430–431
- Robert Koch-Institut. Influenza. *Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2009* (2010); 111–124
- Robert Koch-Institut. Klinische Wirksamkeit der Impfung gegen die pandemische Influenza (H1N1) 2009 in Deutschland. *Epidemiologisches Bulletin* (2010); 2010:21; 198–201
- Robert Koch-Institut. Rückblick: Epidemiologie und Infektionsschutz im zeitlichen Verlauf der Influenzapandemie (H1N1) 2009. *Epidemiologisches Bulletin* (2010); 2010:21; 191–197
- Robert Koch-Institut. Zur Dynamik der Virusausscheidung bei Neuer Influenza – weitere Ergebnisse der RKI-Haushaltsstudie. *Epidemiologisches Bulletin* (2010); 2010:6; 49–55
- Robert Koch-Institut. Pandemische Influenza A/H1N1 Krankenhaus Surveillance (PIKS): Erste Ergebnisse. *Epidemiologisches Bulletin* (2010); 2010:4; 31–34
- Robert Koch-Institut. Repräsentative telefonische Erhebung zur Impfung gegen die pandemische Influenza (H1N1) 2009. Ergebnisse aus Befragungen bis April 2010. *Epidemiologisches Bulletin* (2010); 2010:25; 237–238
- Schulze M, Nitsche A, Schweiger B et al. Diagnostic approach for the differentiation of the pandemic influenza A(H1N1)v virus from recent human influenza viruses by real-time PCR. *PLoS. One.* (2010); 5:e9966
- Schweiger B, Zadow I, Heckler R. Antigenic drift and variability of influenza viruses. *Med. Microbiol. Immunol.* (2002); 191:133–138
- Schweiger B. [Molecular characterization of human influenza viruses – a look back on the last 10 years]. *Berl Münch. Tierärztl. Wochenschr.* (2006); 119:167–178
- Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut / Stand: Juli 2009. *Epidemiologisches Bulletin* (2009); 2009:280–298
- Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut. Impfung gegen die Neue Influenza A(H1N1). Erneute Bewertung der Daten am 24.11.2009. *Epidemiologisches Bulletin* (2010); 2009:513–519
- Suess T, Buchholz U, Dupke S et al. Shedding and transmission of novel influenza virus A/H1N1 infection in households – Germany, 2009. *Am. J. Epidemiol.* (2010); 171:1157–1164
- Uphoff H, Buchholz U, Lang A et al. [Calculation of the incidence of primary care visits due to acute respiratory infections]. *Bundesgesundheitsblatt. Gesundheitsforschung. Gesundheitsschutz.* (2004); 47:279–287
- Uphoff H, Stalleicken I, Bartelds A et al. Are influenza surveillance data useful for mapping presentations? *Virus Res.* (2004); 103:35–46
- Uphoff H, Hauri A M, Schweiger B et al. [Estimation of influenza vaccine effectiveness using routine surveillance data]. *Bundesgesundheitsblatt. Gesundheitsforschung. Gesundheitsschutz.* (2006); 49:287–295
- Wichmann O, Stöcker P, Poggensee G et al. Pandemic influenza A(H1N1) 2009 breakthrough infections and estimates of vaccine effectiveness in Germany 2009–2010. *Euro. Surveill.* (2010); 15:19561
- Williams C J, Schweiger B, Diner G et al. Seasonal influenza risk in hospital healthcare workers is more strongly associated with household than occupational exposures: results from a prospective cohort study in Berlin, Germany, 2006/07. *BMC. Infect. Dis.* (2010); 10:8:8
- Zucs P, Buchholz U, Haas W et al. Influenza associated excess mortality in Germany, 1985–2001. *Emerg. Themes. Epidemiol.* (2005); 2:6:6

11 Danksagung

Die Autoren möchten sich herzlich für die Unterstützung im RKI bedanken bei Franziska Schwarz und dem Influenzateam des Fachgebiets Datenmanagement, insbesondere Daniel Faensen, Marleen Dettmann, Michael Herzhoff, Sebastian Kärsten und Daniel Schuppelius.

Der Dank gilt zudem den Mitarbeitern der Landesgesundheitsämter, der Landeshygieneinstitute, der Landesuntersuchungsämter, der Gesundheitsämter und vieler anderer Institutionen, die mit der Arbeitsgemeinschaft Influenza zusammenarbeiten und sie mit Rat und Tat unterstützen.

Das RKI bedankt sich besonders bei den Ärztinnen und Ärzten, sowie dem Personal in den Sentinel-Praxen, die mit ihrer freiwilligen und unentgeltlichen Mitarbeit die AGI sowie SEED^{ARE} und deren epidemiologische Beobachtungen erst ermöglichen.

Die nachfolgend genannten Ärztinnen und Ärzte haben in der Saison 2009/10 aktiv zur Influenzaüberwachung in Deutschland beigetragen:

Ackermann, Edwin • Ahlers, Karin • Ahrens, Veronika • Airompur, Mitra • Akinlaja, Ayotunde • Albrecht, Daniela • Albrecht, Jörg • Altenmüller, Siegfried • Anders, Sabine • Anke, Petra • Appelt, Brigitta • Arends, Hiltrud • Arkenau, Martin • Arnold, Raimund • Aschoff-Franke, Dirk • Awater, Gerd • Ballarin, Wolfgang • Bank, Sabine • Bär, Hans • Bär, Reinhard • Baramsky, Udo • Bargfrede, Renate • Barlet, Jörg • Barmwater, Uve • Bartel, Horst • Barth, Georg • Barthel, Susanne • Bastian, Ronald • Bauer, Christian • Bauer, Dieter • Bauer, Ulrich • Baur, Josef • Baur, Wolfgang • Becher, Rüdiger • Beck-Niel, Regina • Becker, Christian • Becker, Johannes • Becker, Martin • Behr, Sandra • Bellstedt, Antje • Bellut, Claudia • Bellut, Klaus • Bencsik, Bettina • Bencsik, Milan • Berg, Barbara • Berge, Brigitte • Bergmann, Per • Bernau, Gunther • Berner-Rohn, Grit • Bernert, Jürgen • Berrang, Angelika • Bertholl, Martina • Berz, Florian • Beyer, Birgit • Biemüller, Harry • Bieringer, Dietrich • Bieringer, Gabriele • Bierler, Matthias • Bierwirth, Maria • Bindi, Manuela • Blecher-Steines, Frank • Bleckmann, Gerhard • Blume, Gerda • Blümel-Eiber, Waltraud • Boeckel,

Ina • Böhlen, Ludger • Böhmer, Thomas • Boitz, Helga • Boller, Gisela • Bolte, Kerstin • Bömer, Dirk • Bönig, Georg • Born, Frank • Bourdy, Hans J. • Brandner, Josef • Braun, Harry • Braun, Klaus-Peter • Braun-Larsson, Gisela • Braun-Wegener, Sybille • Braune, Simone • Bräuniger, Christiane • Breidenbach, Bernd • Breit, Stefan E. • Brenner, Jürgen • Brinkmann, Michael • Brinkmann, Sabine • Brinkmar, Sabine • Brosi, Wolfgang • Brückner, Christoph • Brunert, Manfred • Brunner, Wolf • Budzanowski, Lucjan • Bungert-Feldmann, Katrin • Bürfent, Inge • Burgei-Seifert, Gudrun • Burkhardt, Birgit • Busse, Barbara • Büttner, Maria • Carewicz, Otmar • Cario, Wolf-Rainer • Cheaib, Anette • Christmann, Johannes-Peter • Clodius, Thomas • Cochius, Heidrun • Conradi, Erich • Csikai, Diana • Dahl, Gisela • Damaschke-Steenbergen, Heike • de Boor, Julia • de Groot, Uwe • Debus-Kauschat, Irmtraud • Degener, Lisa • Deidesheimer, Bernd • Deidesheimer, Doris • Deigendesch, Werner • Deike, Christian • Deike, Insa-Maria • Del Piero, Luc • Deuble, Andreas • Dick, Jutta • Dick, Klaus • Dickmanns-Bedic, Andrea • Dinkel, Martin • Dinkelacker, Rudolf • Dinkla, Gisela • Distel, Dietrich • Ditscheid, Andrea • Ditscheid, Franz • Dobeson, George • Döbig, Christian • Doehler, Grit • Domke, Hans-Jürgen • Donecker, Reinhard • Dorsch, Wilfried • Drews, Holmer • Dreyer, Klaus • Droste, Michael • Dryden, Wolfgang-Axel • Dubowy, Joachim • Dücker, Thomas • Dünckel, Michael • Dünnebieer, Rosemarie • Durstewitz, Andreas • Düttemeyer, G. • Dutt, Marcel • Ebert, Johanna • Ebert-Matijevic, Franziska • Edelhäuser, Martin • Egen, Viktor • Ehnert, Brigitte • Ehrenberg, Gerlinde • Eichhorn, Fred • Eilenberg, Monika • Einfeldt, Henrik • Eisinger, Hellmuth • Eisner, Hans-Dieter • Eitmann, Heinrich • Emmel, Jörg • Engel, Rüdiger • Engl, Thomas • Entelmann, Frauke • Entelmann, Matthias • Epperlein, Alexander • Epperlein, Silke • Erdmann, Manfred • Erdmann, Martin • Erhard, Götz • Ertl, Margarete • Escher, Wolfgang • Etti, Johanna • Eule, Rosita • Even, Werner • Evers, Rosemarie • Eyck, Matthias • Faber, Sabine • Fahrig, Claudia • Fallenberg, Bernd • Fang, Rainer • Fedeler, Reinhard • Feß, Lutz • Feuerstein, Dirk •

Fieber, Annelie • Fiebrich, Marcel • Fink, Jürgen • Fink, Thomas • Fischer, Peter • Fischer, Wolfgang • Flade, Beate • Flämig, Monika • Flasinski, Thomas • Flemming, Jörg • Floßdorf, Willi • Förster, Isabella • Fösel, Stephan • Franke-Wirsching, Marianne • Franssen, Nicola • Frede, Michael • Freise, Daniela • Fricke, Bernhard • Fricke, Gerlinde • Fricke, Stefan • Friedl, Tobias • Friedrich, Isolda • Friedrich, Karl-Heinz • Friedrichs, Jürgen • Fröhling, Günter • Frommeld, Dietmar • Frommüller, Andreas • Frommüller, Monika • Fruth, Sabine • Fülle, Peter • Funk, Ulrich M. • Funke, Karin • Gäckle, Fritz • Gäfgen, Katharina • Gall, Ralph • Gamisch, Reinhard • Gärtner, Dieter • Gebhard, Günter • Geenen, Volker • Gehling, Susanne • Geisemeyer, Ulrich • Gellermann, Hans-J. • Georgii, Martina • Gerber, Judith • Gerecke, Steffen • Gerlach, Lutz • Gerlach, Silvia • Gerlach, Thomas • Germann, Peter • Gewaltig, Isabel • Giese, Kerstin • Gieseking, Carsten • Gion, Wolfgang • Girg, Rudolf • Glagau, Cornelia • Glatzner, Udo • Glusa, Andreas • Glutting, Burkhardt • Gneipel, Stefan • Gnieß, Andreas • Göllner, Monika • Gorenflos, Frank • Gospodinov, Béatrice • Gottschalk, Hans-Detlef • Graf, Hans-Josef • Grasmann, Wulf-Eckehard • Grätz, Hans Peter • Graubner, Justus • Graw, Margot • Grethe, Hanno • Greunuß, Susanne • Griesbach, Heide-
 traut • Griesheimer-Soeder, Marianne • Grollmann, Stefan • Groninga, Carmen • Grosch, Roland • Groß, Michael • Grotz, Elmar • Grotzinger, Claudia • Grünh, Gudrun Ruth • Grüner, Ronald • Grüniger, Hans-Dieter • Gubalke, Barbara • Guillery, Thomas • Günther, Gerd-Andres • Günther, Kirstin • Günther, Margarete • Guse, Karin • Gusinde, Rüdiger • Gutwinski, Matthis • Haack, Gudrun • Habig, Heinrich • Haenelt, Monika • Haferkamp, Peter • Haferkorn, Luzie • Hägele, Behnan • Hahn, Robert Friedrich • Hakman-Oosterkamp, Aleida • Haller, Franz • Hamm, Wolfgang • Hammerath, Jutta • Handwerker, Georg • Hanke, Viktor • Hanselle, Ulrich • Harbeck, Michael • Harre, Karin • Härtel, Gitta • Härtel, Theo • Hartig, Matthias • Härtig, Brunhilde • Härtle, Marcus • Hartmann, Angela • Hartmann, Friedel • Hartmann, Norbert • Hartmann, Saskia • Hartung, Christian • Harzer, Bernd • Haslbauer, Jörg • Hauer, Ulrich • Haun, Ulrike • Haupt, Claudia • Hausen, Dirk • Hefftl, Karin • Hefftl, Volker • Hegewald, Andreas • Hehr, Bernd • Hei-
 dingsfelder, Ralph • Heidrich, Lutz • Heidsieck, Anne • Heigert, Andreas • Heim, Lothar • Heimann, Stefan • Heibold, Susanne • Hein, Elmar • Heindl, Albert • Heinke, Ulf • Heinsen, Andreas • Heinze, Jörg • Helbing, Holger • Hellwig, Sibylle • Hempel, Heidemarie • Henn, Angela • Henning, Hartmut • Henrich, Manfred • Herrmann, Marion • 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 • Hildebrand-Korbjahn, Petra • Hildmann, Ulrich • Hiller, Christa • Hinkel, Matthias • Hinzen, Karl-Horst • Hobirk-Kerth, Barbara • Hoch, Wolfgang • Hoeft, Thomas • Hofmann, Richard • Höhne, Stefan • Hoins, Lutz • Holtz-Joas, S. • Holzinger, Hartmut • Homann, M. A. • Höse, Frithjof • Hösler, Peter • Hossbach, Edgar • Hübel-Hufsky, Doreen • Huber, Beate • Hudek, Friedrich • Hudek, Irene • Huschenbeck, Jens • Husung, Ingrid • Huth, Matthias • Hüttig, Gunter • Hüwer, Hans-Dieter • Hyzy, Petra • Icken, Eibe • Iliescu-Steiner, Ruxandra • Illig, Barbara • Ingelmann, Juliane • Jacke-Pfeffer, Kornelia • Jacobs, Irene • Jacobsen, Ulf • Jäger, Sabine • Jäger, Torsten • Jahn, Klaus-Ludwig • Jählig, Volker • Jann, Andrea • Jann, Edgar • Jansen, Reinhard • Janssen, Gisela • Japing, Insa • Jauch, Petra • Jenß, Roswitha • Jentzsch, Dagmar • Jeschke, Christoph • Jessen, Arne B. • Jessen, Heiko • Joas, Albert • Jünemann, Michael • Kaeselitz, Ellen • Kaeselitz, Jochen • Kaitschick, Jan • Kalmutzki, Andreas • Kamm-Kohl, Vanadis • Kämmer, Ilona • Kämpfer, Gabriele • Kämpfer, Reinhard • Kampmeyer, Mechthild • Karcher, Martin • Kaufmann-Keller, Angelika • Keck, Bernhard • Keller, Doris • Keller, Reiner • Kemmerich, Michael • Kempe-Linke, Ilona • Keßel, Ludger • Kessler, Astrid • Ketter, Maria Cacacciola • Kettner, Wolfgang • Kienle, Susanne • Kimmerle, Hermann • Kindler, Klaus • Kingerter, Thilo • Kirbis, Ullrich • Kirsch, Heide • Klaus, Peter • Kleiber, Isabella • Klein, Frank • Klein, Reinhold • Klein, Sigrid • Kleinschmidt, Anette • Kleinz, Gerhard • Kleppe, Michael • Klien, Ute • Kling, Hubert • Kloosterhuis, Peter • Klopstock, Dietram • Klütsch, Rüdiger • Knapp, Anne • Knapp, Gunther • Kneißl, Frederike • Kneißl, Reinhard • Knies, Stefan • Knips, Barbara-Susanne • Knispel, Edelgard • Knödler,

Ulrike • Knop, Geert • Knyrim, Inge • Köbler, Paul Gerhard • Koch, Reinhard • Koenen, Hubertus • Kofler, Bernhard • Kofler, Johann • Köhl, Christoph • Kohler, Wolfgang • Köhler, Christian • Köhler, Peter • Kölle, Ursula • Komarek-Altenbuchner, Beate • König, Karin • Konopatzki, Arthur • Korte, Werner • Kosel, Kristina • Koß, Katrin • Kramer, Michael-Matthias • Kranzbühler, Wolfgang • Krätzschar, Klaus • Krause, Carsten • Krauß-Hoeft, Cäcilia • Krekeler, Ariane • Kreutzer, Gabriele • Kreuzer, Daniela • Kreuzer, Thomas • Krill, Martin • Kroczeck, Ulrich • Krolewski, Ralph • Kroll, Herbert • Krückels, Barbara • Krüger, Sabine • Krüger, Siegrid • Kruse, Lothar • Kubau, Rainer • Kuben, Marc • Kubutat, Astrid • Kühnen, Christiane • Kuhnert, Barbara • Kulawik, Gina • Kunde, Rosemarie • Kunz, Axel • Kunze, Steffi • Kupfer, Claudia • Kutschan, Sabine • Landenberger, Erich • Landenberger, Hedwig • Landzettel, Markus • Lange, Angela • Lange, Doris-Theodora • Lange, Jost • Lange, Torsten • Lange, Uta • Larisch, Sabine • Laube, Elke • Laubi, Peer-Andreas • Lauf, Werner • Lautenschlager, Theresia • le Claire, Inge • Lebender, Sebastian • Lehm, Barbara • Lehm, Renuat • Lehmann, Josef • Leitel, Hans-Jürgen • Leitzig, Rainer • Lenhardt, Elke • Lenhardt, Peter • Leniger, Matthias • Leniger, Stefan • Lenz, Reimund • Lettau, Philipp • Li-Meiß, Anlan • Liberacki, Ryszard • Lichtenstern, Hans • Liebendörfer, Joachim • Liebisch, Ulrike • Lier, Petra • Ließner, Monika • Linderer, Marieluisse • Lischka, Orlik • Lisser, Susanne • Lohbeck, Rainer • Löhne, Rudolf • Lorenz, Axel • Lorenz, Heinz • Lorenz, Manfred • Löser, Jürgen • Lottmann, Silvia • Ludwig, Monika • Lummert-Brünge, Uta • Lussem-Spanel, Jutta • Lütgert, Frank • Lutz, Barbara • Lutz, Rainer • Lütz, Petra • Maack, Rainer • Mader, Bruno • Mader, Franz • Mahler, Frank • Maier, Gerd-Ulrich • Maier, Peter • Maier, Rudolf • Mair, Norbert • Majorek, Bernd • Malinowski, Alexandra • Mandery, Gabriele • Mands, Christina • Mank, Hans • Mansfeld, Bernd • Martinez-Gadow, Isabella • Matthes, Erika • Matthes, Jürgen • Matulla, Christian • Matulla, Petra • Matzke, Wiebke • Maurer, Lothar • Maxisch, Gernot • Mayer, Andreas • Mehner, Sybille • Meier, Werner • Meier-Heinrich, Anne • Meigen, Matthias • Melcher, Birgit • Melcher, Hansjörg • Mendel, Rainer • Mentel, Claudia • Menzel, Kurt • Menzel, Lutz M. • Mergenthaler, Jörg • Mertens,

Michaela • Messner, Ulrich • Meyer, Klaus G. • Meyer, Werner • Meyer-Kornes, Waltraud • Micansky, Edith • Micansky, Wolfgang • Michalski, J. • Michalski, U. • Michel, Albrecht • Michel, Thomas • Miclea-Konrad, Renate • Mielchen, Jörg • Mielck, Stefan • Mikkat, Horst-Jürgen • Miltenberger, Anna • Mirgel, Manfred • Mirr, Herbert • Mittag, Konrad • Mittenzwei, Volker • Mitnacht, Jürgen • Möckel, Rita • Molsen, Gabriele • Molsen, Gerd • Mönninghoff, Peter • Moritz, Klaus Günther • Mörsdorf, Joachim • Mosler, Giesela • Mugler, Jensjörg • Mühlfellner, Bettina • Mühlmann, Ute • Müller, Bernd • Müller, Hans-Georg • Müller, Sabine • Münch-Herrmann, Heinz • Mund, Joachim • Nagels, Robert Friedrich • Nägle, Hannes • Nath, Gundula • Naumburger, Andreas • Neckel, Ursula • Neeser, Wolfgang • Neidel, Volker • Neis, Stephan • Nelkenstock, Rainer • Neubronner, Reinhard • Neumann, Hans G. • Neumann, Holger • Neundorfer, Benedikt • Neuschild, Ernst • Nickl, Josef • Nicolaus, Barbara • Niel, Josef • Niemer, Kerstin • Nitsch, Jürgen • Noll, Stefan • Nölling, Ditta • Nolting, Stefanie • Norrmann, Katherine • Nowack, Kirsten • Oberndorfer, Jutta • Odenwaller, Ulrike • Önoz, Kerem • Oevrenes, Arvid • Ohle, Eberhard • Opel, Günter • Opitz, Ulrike • Orzschig, Erika • Osswald, Hartmut • Ost, Silvia • Ott, Gerd • Pätzold, Michael • Paulus, Wolfgang • Pauly, Antje • Pauly, Nicole • Pels, Matthias • Penteker, Gisela • Personne, Olivier • Peters, Angelika • Peters, Annette • Petri, Andreas • Petrias, Hildegard • Peuker, Claudia • Pflaum, Petra • Pflugger, Helmut • Piehler, Torsten • Piepenbrock, Hans • Pimpl, Patricia • Pipprich, Brigitte • Pirntke, W. • Poggemann, Beate • Pontz, Andreas • Pöppler, Andreas • Porz, Gunhild • Pralle, Karlheinz • Preden, Alfons • Prehl, Gabriele • Prehn, Antje • Preußner, Bernd • Priesnitz, Michael • Prinz, Dietmar • Prömmel, Klaus • Protz, Hubertus • Pusch, Hans-Christian • Quehl, Klaus • Raddatz, Eva-Maria • Radestock, Ulrike • Radlinger, Klaus • Radlspeck, Anton • Raff, Wolfgang • Ranke, Doris • Rantzsch, Elisabeth • Rathjens, Joachim • Raupach, Burkhard • Rebling, Monika • Redlich, Helge • Regge, Alexander • Regge, Silke • Reich, Reinhold • Reiche, Michael • Reichert, Hagen • Reichwein, Egbert • Rein, Thomas • Reineke, Helmut • Reinicke, Christoph • Reinicke, Gabriele • Reiß, Annelie • Reiß, Gerhard • Renner, Karl • Repschläger, Michael • Rethfeldt,

Heike • Reuter, Dirk • Richter, Birgitt • Richter, Detlef • Richter, Gabriele • Richter, Joachim • Richter, Margit • Richter, Marion • Riediger, Barbara • Rieger, Christian • Rieger, Monika • Riemer, Brigitte • Riese-Dillen, Bettina • Ringel, Gertrud • Ritschel, Bernd • Ritter, Andrea • Ritter, Helmut • Rodewyk, Bernd • Roger, Wolfram • Rohen, Wolfram • Roleder, Bernd • Rollinger, Irmina • Rösch, Manfred • Rose, Heino • Rosenkranz, Catrin • Rosentreter, Jana • Röthel, Tom • Rudolph, Wolfgang • Rühling, Dirk • Ruhnau, Christian • Rüller, Christian • Rump, Volker • Runge, Gudrun • Rust, Gerd • Rust, Michael • Sacher, Elke • Sacker, Renate • Samorej, Elena • Sattler, Reinhard • Saur, Angelika • Sawyerr, Ransford L. • Saxler, Esther • Schade, Eva-Maria • Schadwinkel, Matthias • Schaefer, Hans • Schäfer, Brigitte • Schäfer, Heidelind • Schafft-Sommer, Johanna • Schappler, Manfred • Scharl, Claudia • Schätzl, Roland J. • Schaulat, Angelika • Schebitz, Gert • Scheit, Matthias • Scherrers, Hermann-Josef • Scheuch, Angela • Scheuer, Hans-Wolfgang • Schiefer, Carsten • Schiel, Christiane • Schießl, Hildegard • Schilling, Gerd • Schinke, Lutz • Schittenhelm, Christian • Schleichingen, Johannes • Schliffke, Monika • Schmalfuß, Renate • Schmid, Dietmar • Schmidt, Barbara • Schmidt, Martin • Schmidt-Bovendeert, Amelie • Schmidt-Hahn, Mechthild • Schmitten, Friedhelm • Schmitz, Karl-Dieter • Schnabel, Odilo • Schneider Barbara • Schneider, Dietmar • Schneider, Harold • Schneider, Heidi • Schneider, Thomas • Schneider, Wolf-Rüdiger • Schnizer, Horst • Schober, Cornelius • Scholz, Hanna • Schönberger, Günther • Schöniger, Mario • Schöpfer, Helmut • Schorscher, Diethelm • Schott, Andreas • Schramm, Andreas • Schröder, Eckhard • Schröter, Andreas • Schröter, Luise • Schröter, Martin • Schroth, Angelika • Schubart, Uwe • Schubert, Albrecht • Schubert, Andreas • Schubert, Christine • Schubert, Wilhelm • Schubert, Karl • Schuh, Rolf • Schühle, Helmut • Schulte, Rainer • Schultens-Kaltheuner, Ursula • Schulz, Dirk • Schulz, Monika • Schulze, Heike • Schulze, J. • Schulze-Wilms, Andreas • Schupfner, Walter • Schuster, Gudrun • Schuster, Toni • Schuster, Uwe • Schütt, Rolf • Schütte, Günter • Schwab, Bernhard • Schwamborn, Rainer • Schwarz, Christoph • Schweigart, Anton • Schweingel, Dieter • Schwenke, Reto • Schwenke, Rüdiger • Schwibs, Ramona • Seemann, Birgit • Sehring, Martin • Selbach, Bettina • Settegast, Bettina • Seybold, Gerlinde • Seybold, Jörg • Siebenbürger, Cornelia • Siebenbürger, Ulrich • Siebert, Jürgen • Simon, Heide • Singendonk, Waltraud • Sippel, Willi • Smolka, Heinrich • Soergel, Ulrich • Sohlbach, Bernd • Sommer, Christian • Sommer, Jörg-Ingolf • Sommer, Rainer • Sonnberg, Anna-Maria • Sperlich, Michael • Sperling, Peter • Spieren, Werner • Spiller, Herbert • Spreemann, Carmina • Sprengart-Schöndorf, Christiane • Spreu, Volkmar • Stadler, Gabriele • Stahlknecht, Wolf • Stange, Tobias • Steffen, Klaus • Stein, Luca Daniel • Stein, Marianne • Steinhauer, Michael • Steinmetzer, Roland • Stern, Rosemarie • Stiefler-Fritsch, Susanne • Stiletto, Markus • Stock, Michael • Stockhammer, Hans Michael • Stoffel, Cornelia • Stoltz, Michael • Stratmann, Thomas • Strickfaden, Martin • Strobach, Christiane • Strunk-Prötzig, P. • Struß, Christian • Stürmer, Klaus W. P. • Svensson, Kaj • Svensson, Ulrike • Tafese, Tatjana • Tan, Hie Sing • Taube, Klaus-Jürgen • Taubitz, Lucia • Taubitz, Michael • Tegmeier, Petra • Tegtmeyer-Metzdorf, Harald • Thamm, Maria Elisabeth • Thiel, Anne • Thomassen, Doris • Thoß, Evelyn • Tiedemann, Ines • Tischer, Karl-Wilhelm • Tischner, Hartmut • Trettl, Manfred • Trilck, Melanie • Tritschler, Antonie • Tröger, Michaela • Troschichin, Galina • Tröster, Sabine • Tschersich, Hans-Dieter • Türke, Heike • Turloff, Vena • Turner, Dieter • Uebel, Til • Ullrich, Heiko • Ulrich, Ute • Umpfenbach, H. Ulrich • Unger, Andrea • Urban, Larissa • Utescher, Karl-Heinz • van de Kamp, Birte • Varga, Judit Andrea • Veh-Hölzlein, Michael • Veldegestrich, Gisela • Vescio, Claudio • Vettori, Erich • Viciano-Gofferje, Hannelore • Vinzelberg, Gabi • Vöcking, Bernhard • Voges, Stefan • Vogt, Manfred • Vohl-Zuber, Gabriele • Voigt, Andrea • Völkel, Christoph • Volkwein, Paul • von Breymann, Renata • von Flotow, Friedrich • von Gloeden, Wolfgang • von Haugwitz, Andrea • von Köckritz, Christina • von Massow, Hans-Werner • von Molitor, Cornelius • von Molitor, Doris • von Sachsen-Coburg, Peter Prinz • Vonnahme-Bär, Gerda • Wächtler, Hannelore • Wächtler, Thomas • Wagenknecht, Bernhard • Wagner, Joachim • Wagner, Konstanze • Wagner, Volkmar • Wahlen, Wolfgang • Walaschewski, Barbara • Walker, Ulrich • Wallis, Georg • Walter-Pfeiffer, Annette • Waltermann, Nicole • Walther, Kai-Uwe • Walther, Martin •

Wartha, Reinhard • Wätzel, Matthias • Weber, Kerstin • Weber, Ragnar • Weber, Reinhold • Wedig, Martin P. • Weerda, Heike • Wegner, Alfred • Wegner, Renate • Weh, Martina • Wehner, Martin • Weigel, Ute • Weihe, Holger • Weinforth, Josef • Weingarten, Axel • Weisbarth, Thomas • Weiß, Jutta • Weißer, Heidemarie • Weitzel, Petra • Welsch, Nicole • Welter, Michael • Wetz, Ernst-Christian • Welzel, Alexander • Wendel, Eckhard • Wenig, Hella • Werth, Peter • Wesarg, Gösta • Westhof, Stepha-nie • Wevers, Peter • Wiedemann, Frank • Wiegand, Sibylle • Wiehn, Tobias • Wiemann, Josef • Wienkoop, Gabriele • Wilde, Elmar • Wildenauer, Wolfgang Ph. R. • Willms, Gregor • Wimmer, Wolfgang • Windberg, Frank • Winguth, Heike • Winkler, Hans • Winter, Martin • Winter, Rudolf • Wirth, Thilo • Wirthmüller, Rolf • Wis-sing, Matthias • Wittrock, Hermann • Wohlfart, Anton • Woidich, Walter J. • Wolf, Jörg • Wolf, Wjatscheslaw • Wolff, Gunnar • Wolfschmidt, An-negret • Wolf-Walch, Ulrike • Wolkewitz, Jürgen • Wollmann, Herbert • Wormland-Wirthmüller, Dorothea • Wübbena, Joachim • Wührl, Gerhard • Wulff, Jochen • Wulst, Konrad • Wunderlich, Holm • Wunderlich, Silvia • Wüstefeld, Doris • Zametschnik, Kathrin • Zanke, Theresa • Zapf, Ilona • Zapfe, Jürgen • Zauper, Torsten • Zedler, Siegmар • Zeeb, Konrad • Zelinka, Erich • Zeltsch, Christine • Zielke, Michael • Zierold, Matthias • Zilly, Gerhard • Zimmer, Rolf • Zimmermann, Lothar • Zimmermann, Rudi • Zimmermann, Ul-richt • Zisowsky, Stefan • Zöfelt, Bernd • Zorob, Ismail • Zühlke, Wolfgang • zur Hörst, Elmar • Zywietz, Martin •

© Robert Koch-Institut
ISBN 978-3-89606-115-1

Das Robert Koch-Institut ist ein Bundesinstitut
im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

