

ARE - / Influenza - Sentinel

2004 / 2005 im Freistaat Sachsen

**Landesuntersuchungsanstalt
für das Gesundheits - und
Veterinärwesen Sachsen**

Freistaat  Sachsen

Sächsisches Staatsministerium für Soziales

Impressum:

Offizielles Sonderheft der Landesuntersuchungsanstalt für das Gesundheits- und Veterinärwesen des Freistaates Sachsen (14. Jahrgang)

Herausgeber: LUA Sachsen
Sitz: Dresden
Reichenbachstr. 71/73
01217 Dresden

Redaktionskollegium:

Dr. med. I. Ehrhard	Dresden	Tel. 0351 / 8144 313
Dr. med. D. Beier	Chemnitz	Tel. 0371 / 6009 200

Redaktion: Dr. med. I. Ehrhard
LUA Sachsen, Standort Dresden
Jägerstr. 10
01099 Dresden

Organisation u.

Vertrieb: Dipl.- Phys. C. Preuße Chemnitz Tel. 0371 / 6009 121
Fax 0371 / 6009 109
Fax 0371 / 6009 239

Nachdruck und Verbreitung des Inhaltes - auch auszugsweise - ist nur mit Quellenangabe, die Vervielfältigung von Teilen dieses LUA - Sonderheftes nur für den Dienstgebrauch gestattet.

Erscheinungsweise: Sonderheft

Inhaltsverzeichnis

Vorwort zum ARE - / Influenza-Sentinel 2004/2005	5
1 Auswertung des epidemiologischen ARE - / Influenza-Sentinals 2004/2005	7
2 Auswertung des Influenza-Sentinals, mikrobiologischer Teil 2004/2005	24
2.1 Molekularbiologischer Influenzavirus-Nachweis	24
2.2 Virologischer Influenzavirus-Nachweis und Charakterisierung der Stämme	28
2.3 Influenza-Serologie	32
2.4 Influenza-Impfstoff für die Saison 2005/2006	32

Vorwort zum ARE - / Influenza-Sentinel 2004/2005 im Freistaat Sachsen

Seit einigen Monaten erfahren die Themen „Vogelgrippe“ und „Influenza-Pandemie“ in den Medien verstärkt Aufmerksamkeit. Seit Ende des Jahres 2003 wurde aus verschiedenen Ländern Südostasiens über Ausbrüche von Vogelgrippe (Geflügelpest, aviäre Influenza) mit dem Influenza A-Virus Subtyp H5N1 bei Geflügel berichtet. Erste menschliche H5N1-Erkrankungen wurden erstmals im Januar 2004 aus Thailand und Vietnam mitgeteilt. Insgesamt traten bei der ersten Ausbreitungswelle von H5N1 in Geflügel bis zum März 2004 35 menschliche Fälle auf, von denen 24 tödlich verliefen. Weitere Ausbreitungswellen von H5N1 bei Geflügel in Südostasiens folgten. Anfang August 2005 wurden Influenza A H5N1-Erkrankungen erstmals bei Geflügel und Zugvögeln in Russland (Sibirien) und Kasachstan bestätigt. Bei Zugvögeln in China waren H5N1-Erkrankungen Ende April 2005 diagnostiziert worden. Auch in der Mongolei verendeten Anfang August 2005 Zugvögel an dem Influenza A H5N1-Virus. Bisher erkrankten in den Ländern Kambodscha, Indonesien, Thailand und Vietnam 112 Menschen an dem Vogelgrippe-Virus, 57 von ihnen verstarben (Stand 06.09.05). Die Patienten hatten engen Kontakt mit infiziertem Geflügel. Eine effiziente Mensch-zu-Mensch-Übertragung des H5N1-Virus hat bisher nicht stattgefunden. Nur bei 2 Erkrankungen in einer thailändischen Familie wird von einer wahrscheinlichen Übertragung von Mensch zu Mensch ausgegangen.

Die WHO hatte bereits 1999 ihre Mitgliedsstaaten dazu aufgefordert, nationale Pläne zum Management einer Influenza-Pandemie zu erarbeiten. Nach einer Einschätzung der WHO ist das Risiko einer weltweiten Influenzapandemie derzeit so hoch wie lange nicht mehr, da sich das Vogelgrippevirus H5N1 stark ausgebreitet hat. Es besteht das Risiko von adaptiven Mutationen oder einer Neukombination von aviären und humanen Influenzaviren und damit die Gefahr der Entstehung eines pandemischen Virus. Jedoch auch unabhängig von der derzeitigen Situation wird davon ausgegangen, dass mit einem erneuten pandemischen Auftreten der Influenza gerechnet werden muss.

Die Situation bezüglich des Influenzavirus A Subtyp H5N1 hat die Influenza-Pandemieplanung forciert. Ein Schwerpunkt innerhalb des nationalen Influenza-Pandemieplans Deutschlands bildet die Surveillance. Der Surveillance kommt bei einer Pandemie eine Schlüsselstellung zu. Die frühestmögliche Identifizierung eines in Deutschland entstandenen oder nach Deutschland eingeschleppten Pandemievirus ist notwendig, um auf den Pandemieverlauf positiven Einfluss nehmen zu können. So führen z.B. die von 2 Forscherteams Anfang August 2005 veröffentlichten Ergebnisse von Modelluntersuchungen zu der Annahme, dass die Kombination des frühen, zielgerichteten Einsatzes von antiviralen Medikamenten (Riegelung) sowie Isolierungsmaßnahmen und Verbot von Massenveranstaltungen, Schließen von Schulen etc. eine Influenza-Pandemie stoppen oder zumindest ihre Ausbreitung verlangsamen könnten.

Die Stärkung der Routine-Surveillance in interpandemischen Zeiten stellt daher einen ganz wesentlichen Aspekt im nationalen Pandemieplan dar.

Der nationale Pandemieplan wurde im „Maßnahmeplan zur Umsetzung des nationalen Influenza-Pandemieplanes im Freistaat Sachsen“ auf die sächsischen Bedingungen angepasst. Dieser Influenza-Maßnahmeplan ist Teil der Bereitschafts- und Reaktionsplanung in Sachsen, die in einer Verwaltungsvorschrift, welche momentan erarbeitet wird, das Vorgehen bei der „Bekämpfung potenzieller oder tatsächlicher außergewöhnlicher Gefahren und Schadenlagen durch Bedrohungen mit Infektionserregern“ festlegt.

Was die Surveillance anbelangt, so existiert in Sachsen seit vielen Jahren ein viel beachtetes Influenza-Sentinel, das nach Optimierung – gerade nun auch unter dem Gesichtspunkt einer möglichen Influenza-Pandemie – selbstverständlich fortgeführt werden sollte.

Dem vorliegenden Sentinelbericht zur Influenzasaison 2004/2005 sind u.a. der hohe Anteil an Influenza B-Erkrankungen in Sachsen (ca. 39 %, in Deutschland ca. 13%), die stattgehabte Antigendrift bei den Influenza B-Viren sowie Ausführungen zu Influenzanachweisen bei Geimpften zu entnehmen.

Die hohe durchschnittliche Positivrate von ca. 52 % bei den durch die sächsischen Sentinelpraxen entnommenen Materialien weist nicht nur auf das hohe Niveau, auf dem sich die Influenzaaktivität während der vergangenen Influenzasaison befand, hin. Sie zeigt auch, dass die Proben in den Sentinelpraxen mit viel Erfahrung ganz gezielt entnommen wurden.

Allen Beteiligten am Influenza-Sentinel möchten wir auf diesem Wege unseren herzlichen Dank aussprechen. Nur durch das große Engagement der Sentinelärzte sowie der Mitarbeiter aus den Gesundheitsämtern vor Ort ist die Durchführung des Sentinels möglich gewesen. Wir hoffen auch in Zukunft auf Ihre enge Kooperation mit der LUA, um im Rahmen der Influenza-Surveillance die Prävention und das Management von Influenzaerkrankungen verbessern zu können.

Dr. med. Ingrid Ehrhard
Komm. Abteilungsdirektorin
Humanmedizin

August 2005

1 Auswertung des epidemiologischen ARE – / Influenza – Sentinels 2004/2005 im Freistaat Sachsen

Die Ergebnisse der Influenzaüberwachung der Saison 2004/2005 basieren wie bereits in den vergangenen fünf Jahren (siehe LUA-Mitteilungen Nr. 8/1999, sowie diesbezügliche Sonderhefte 2000 bis 2004) auf der Grundlage diverser erhobener Daten.

Hierzu zählen aus epidemiologischer Sicht insbesondere:

- die ganzjährig kontinuierliche bzw. saisonale (40. Berichtswoche (BW) 2004 – 17. BW 2005) Erfassung von akuten respiratorischen Erkrankungen (ARE) zur Bestimmung des sog. epidemiologischen Normalgangs (NG) unter Berücksichtigung des Vertrauensintervalls (mit der präepidemischen Schwelle als oberer Vertrauensgrenze des NG) in möglichst gleichmäßig über Sachsen verteilten Territorien (siehe Abb. 1)
- das Sentinelsystem des öffentlichen Gesundheitsdienstes (ÖGD) in Sachsen bzw. der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) inklusive Sachsen in Deutschland
- der Erregernachweis (Anzucht und/oder PCR) u.a. zur Bestätigung epidemiologischer Daten (Beginn/Ende einer Epidemie)
- die Berücksichtigung entsprechender Informationen aus den anderen Bundes- und den europäischen Nachbarländern, von Häufungen, Informationen zu influenzatypischen Krankheitsbildern, Komplikationen, Altersspezifität, Mortalität etc.

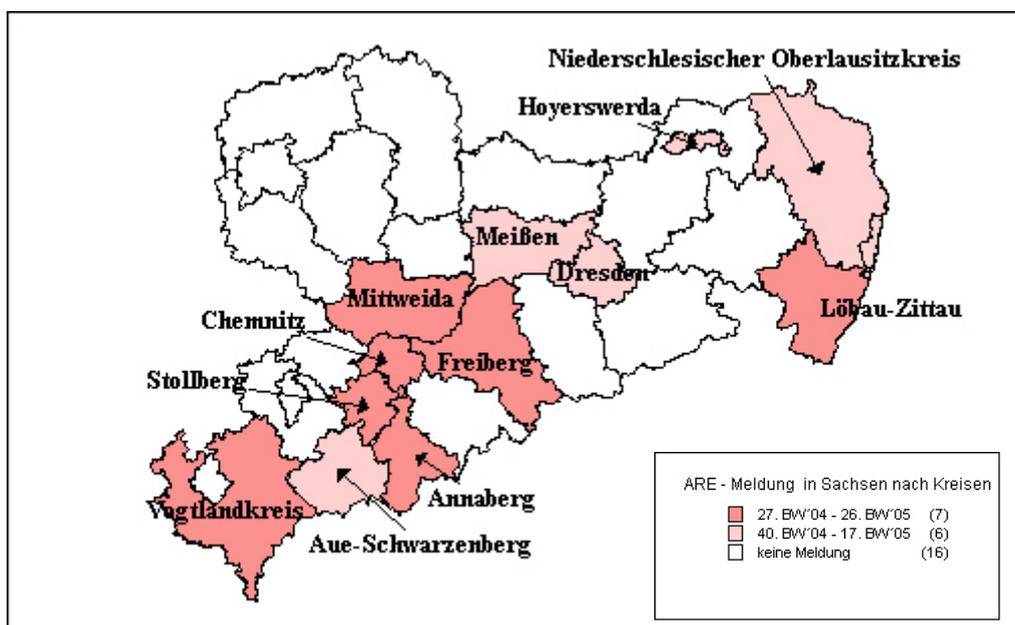


Abb. 1: An der Erfassung der ARE-Aktivität beteiligte Landkreise und kreisfreie Städte

Daraus ergibt sich nachstehende Einschätzung der Influenzaaktivität für die Saison 2004/2005.

Im letzten Quartal 2004 entsprach die ARE-Morbidität im Freistaat Sachsen dem saisonal erwarteten Niveau.

In den anderen Bundesländern gestaltete sich die ARE-Influenzasituation ebenfalls unauffällig, die Werte der Konsultationsinzidenzen für Gesamtdeutschland zeigten die übliche Altersgruppenverteilung und blieben in dem für die Jahreszeit üblichen Bereich. Nur sehr spora-

disch wurden Influenzanachweise gemäß Infektionsschutzgesetz an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelt.

Auch europaweit blieb die Influenza-Aktivität auf niedrigem Niveau, erste Influenza-Nachweise wurden aus Westeuropa (Großbritannien, Spanien, Frankreich und den Niederlanden) gemeldet.

In diesem Zeitraum wurde in ganz Europa eine ausgeprägte Zirkulation von RS-Viren (RSV) registriert. Auch im Freistaat wiesen eine deutliche Zunahme der Krankenhauseinweisungen (vor allem im Muldentalkreis, Reg.-Bez. Leipzig) aufgrund akuter Atemwegsinfekte bei Kleinkindern und vermehrte Nachweise von RSV wie auch Adenoviren auf eine verstärkte Aktivität dieser Erreger im Vorweihnachtszeitraum hin.

In der 40. Kalenderwoche (KW) gelang in den Laboratorien der Landesuntersuchungsanstalt für das Gesundheits- und Veterinärwesen (LUA) mittels PCR der erste Nachweis einer Influenza A-Infektion (Subtyp A/H3N2) der Saison 2004/2005 bei einem 25-jährigen Mann aus dem Vogtlandkreis. Dieser war während eines Urlaubsaufenthaltes in Ägypten am 26.09.04 erkrankt und wurde nach Rückkehr am 28.09.04 am darauf folgenden Tag in ein Chemnitzer Krankenhaus eingewiesen. Der ungeimpfte Patient wies ein influenzatypisches Krankheitsbild auf und konnte nach komplikationslosem Verlauf entlassen werden.

Der erste Nachweis einer Influenza B-Infektion erfolgte in der 53. Kalenderwoche 2004. Eine 1995 geborene und nicht aktuell gegen Influenza geimpfte Schülerin war am 22. Dezember mit Halsschmerzen und unstillbarem Erbrechen erkrankt und in einem sächsischen Krankenhaus stationär aufgenommen worden. Aus einem am gleichen Tag entnommenen Rachenabstrich, der am 27.12.2004 über das zuständige Gesundheitsamt Meißen beim Labor der LUA einging und untersucht wurde, gelang am 28.12.2004 mittels PCR der molekularbiologische Nachweis von Influenza B-Virus.

Während bei der oben beschriebenen Influenza A-Erkrankung davon ausgegangen werden musste, dass sich der Patient in Ägypten infiziert hatte, handelte es sich bei dem nun betroffenen 9-jährigen Kind aus dem Landkreis Meißen um die erste nachgewiesene Influenza-Infektion, die im Lande erworben wurde.

Hiermit war der Beginn der Influenza-Saison 2004/2005 im Freistaat Sachsen markiert.

In den ersten Wochen des neuen Jahres stieg die Zahl der Probeneinsendungen dann stetig an. Nach zunächst sporadischen Nachweisen weiterer Influenza B-Erkrankungen wurden ab der 3. KW in den Laboratorien der Landesuntersuchungsanstalt in Sachsen auch Influenza A (H3N2)-Viren und in der 5. KW das erste Influenza A (H1N1)-Virus identifiziert. Zunehmende Anteile Influenza-positiver Rachenabstriche (> 20 %) und steigende Probeneingangszahlen wiesen ab der 5. KW auf die kommende Influenzawelle hin. Während in anderen vor allem in süd- und westlichen Regionen Deutschlands ein deutlicher Anstieg registriert wurde, befand sich die Aktivität der akuten respiratorischen Erkrankungen (ARE) in Sachsen jedoch zunächst noch auf einem für die Jahreszeit üblichen Niveau. Durch die Winterferien in der 6. und 7. KW wurde das Auftreten der Influenzawelle im Freistaat vermutlich zusätzlich verzögert. Ein messbarer Einfluss auf die Morbidität der Bevölkerung ließ sich in Sachsen erst ab der 7. KW feststellen. In der 8. KW wurde die sog. "präepidemische Schwelle" in den meisten Sentinelregionen erreicht bzw. bereits überschritten.

Zur näheren Erläuterung der sog. "epidemischen Werte": Die "präepidemische Schwelle" ist die obere Vertrauensgrenze des mathematischen Normalgangs. Ihr Überschreiten zeigt eine nicht zufällige Abweichung vom Normalgang und somit den möglichen Beginn einer Epidemie an. Die epidemische Schwelle wiederum hat zum mathematischen Normalgang den doppelten Abstand wie die "präepidemische Schwelle". Das Überschreiten der epidemischen Schwelle signalisiert zuverlässig das Bestehen einer Epidemie. Diese epidemische Schwelle

wurde in der Saison 2004/2005 im Freistaat Sachsen ab der 9. KW bis einschließlich der 11. KW (28.02. – 20.03.05) überschritten (siehe Abb. 2 – 5, Tab. 3). In der 10. und 11. KW erreichten uns jeweils über 800 (von insgesamt 4.310) Probeneinsendungen. 498 Influenzavirus-Nachweise, also mehr als ein Viertel aller Nachweise der Saison wurden allein in der 11. KW geführt. Mit 64,1 % in der 12. KW und 44,6 % über den gesamten Beobachtungszeitraum errechneten sich Positivraten, die höher als je zuvor lagen (siehe Tab. 1 und 4).

Zum Vergleich: Im Nationalen Referenzzentrum Berlin erreicht die Positivrate in der 12. KW ebenfalls ihren Maximalwert von 55,2 %. Über die gesamte Saison wurde hier eine Rate von 31,6 % erzielt.

Tab. 1: Probeneinsendungen, Influenzavirus-Nachweise und Positivraten

KW	Probeneinsendungen	Nachweise	Positivrate (in %)
40	2	1	50
41	4	0	0
42–52	119	0	0
53	12	1	8,3
1	38	2	5,3
2	38	2	5,3
3	41	6	14,6
4	66	7	10,6
5	99	21	21,2
6	114	36	31,6
7	185	62	33,5
8	312	103	33,0
9	559	255	45,6
10	804	376	46,8
11	850	498	58,6
12	521	334	64,1
13	246	133	54,1
14	147	49	33,3
15	87	27	31,0
16	42	5	11,9
17	24	4	16,7
Summe	4.310	1.922	44,6

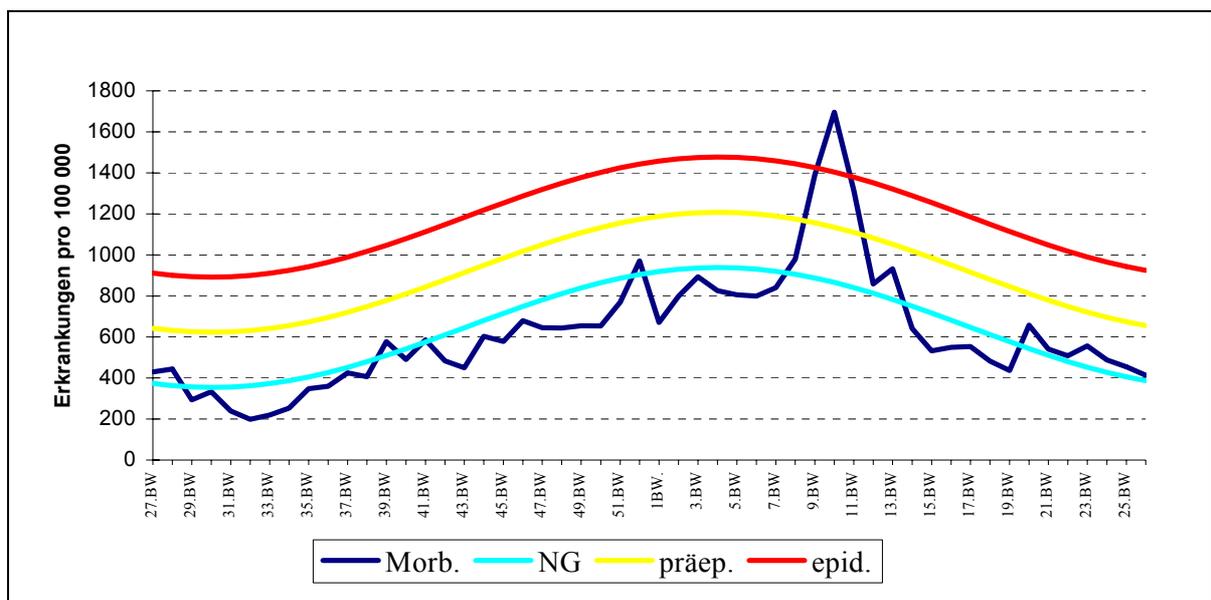


Abb. 2: ARE – Normalgang 27.KW'04 – 26.KW'05. Kreis Annaberg (gesamt)

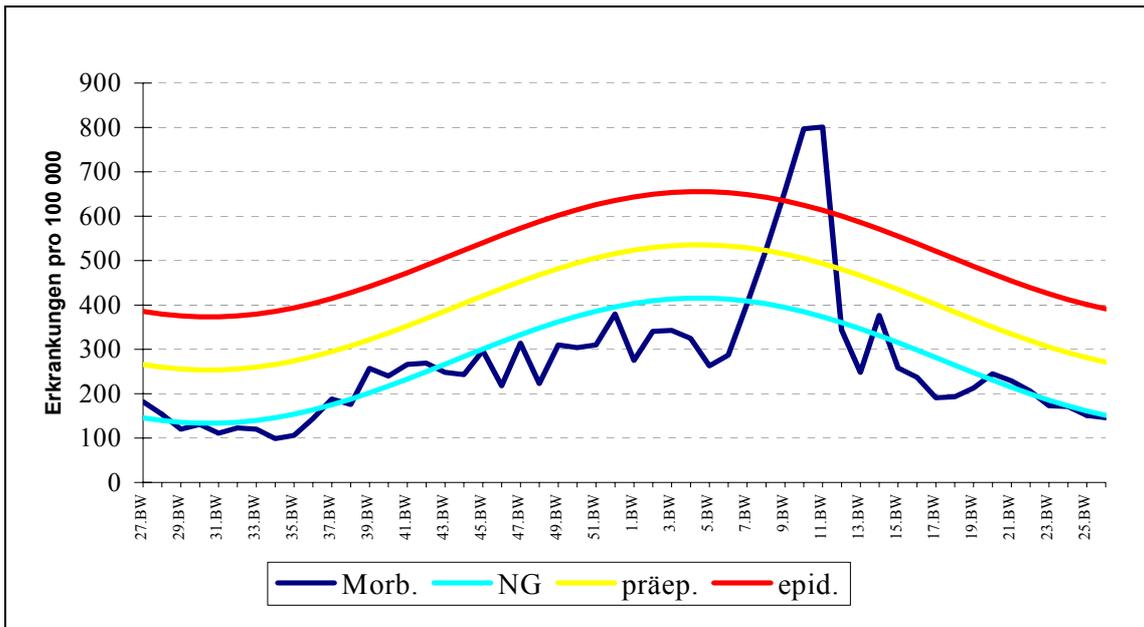


Abb. 3: ARE – Normalgang 27.KW'04 – 26.KW'05. Kreis Freiberg (gesamt)

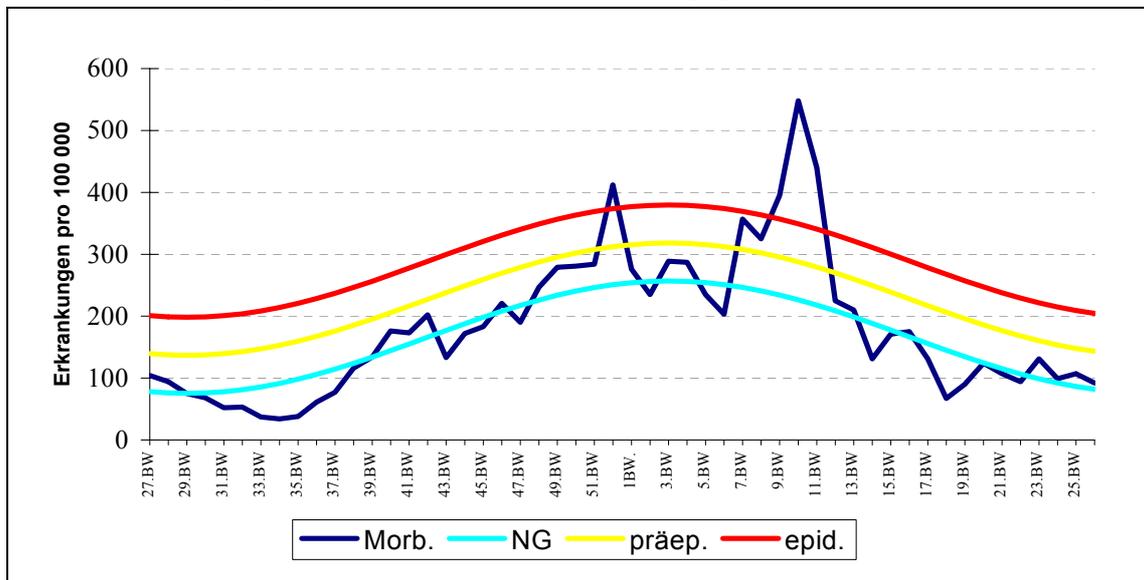


Abb. 4: ARE – Normalgang 27.KW'04 – 26.KW'05. Stadt Chemnitz (gesamt)

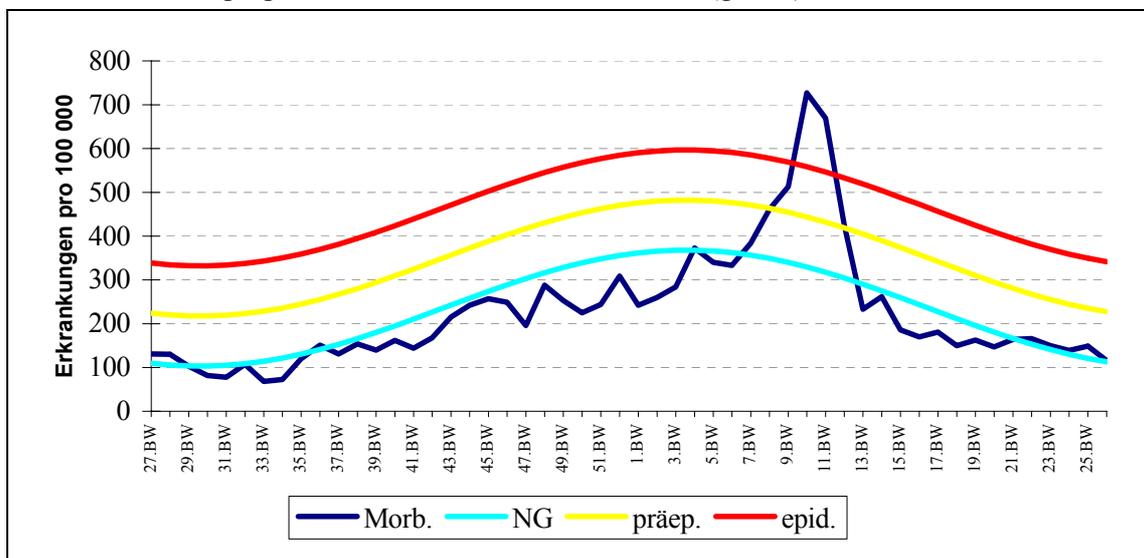


Abb. 5: ARE – Normalgang 27.KW'04 – 26.KW'05. Kreis Löbau-Zittau (gesamt)

Laut Bericht der AG Influenza wurde ab der 4. Kalenderwoche ein zunächst leichter, ab der 5. KW dann deutlicher Anstieg der Aktivität der akuten respiratorischen Erkrankungen sowie der Werte der Konsultationsinzidenzen registriert. Die saisonale Influenzawelle baute sich, in den südlichen und westlichen Regionen der Bundesrepublik beginnend, auf. Die Anzahl der im Nationalen Referenzzentrum in Berlin nachgewiesenen wie auch der aufgrund der Meldepflicht an das RKI übermittelten Influenzainfektionen nahm stetig zu. Auch bundesweit wurden von Anfang an Influenzaviren der Typen A/H3N2, A/H1N1 und B identifiziert, wobei Influenzavirus A Subtyp A/H3N2 dominierte. Von der 7. bis einschließlich der 10. Berichtswoche wurde deutschlandweit eine heftige Influenzaaktivität beobachtet. Die für eine normale saisonale Influenzawelle üblichen Werte wurden deutlich überschritten. Der Gipfel der Influenzaepidemie 2004/2005 wurde bundesweit in der 8. und 9. KW erreicht, in Sachsen zwei Wochen verzögert von der 10. bis zur 11. KW.

Ab der 11. Kalenderwoche ließ die Aktivität der akuten respiratorischen Erkrankungen in allen AGI-Regionen deutlich nach und befand sich ab der 13. KW, zum Ende der Saison auf einem für die Jahreszeit üblichen Niveau. Im Freistaat entspannte sich die epidemiologische Lage ab der 12. KW. Erhebliche Rückgänge bei den Neuerkrankungshäufigkeiten zwischen -35 und -80 % wurden registriert. Ab der 14. KW lagen die Erkrankungszahlen auch in Sachsen im saisonal erwarteten Bereich. Die Anzahl der Probeneinsendungen und die der Influenzavirus-Nachweise sank kontinuierlich (siehe auch Abb. 6).

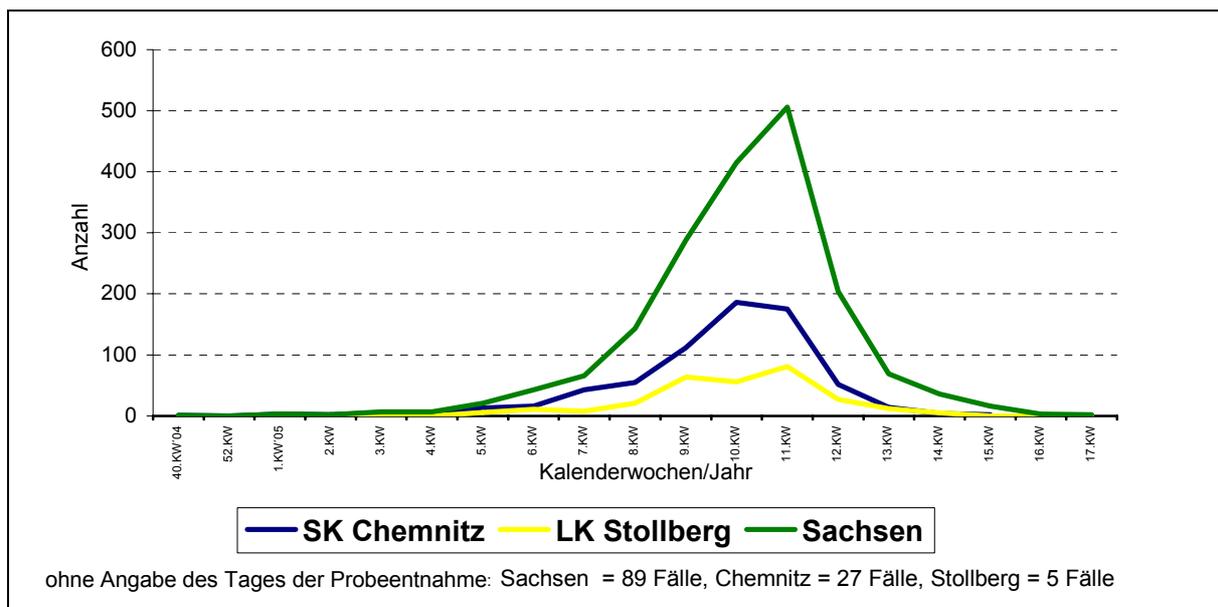


Abb. 6: Influenzavirus-Nachweise nach Kalenderwochen (Tag der Probeentnahme) im Freistaat Sachsen 2004/2005

Nach der 17. KW (25.04. – 01.05.) wurde das Influenza-Sentinel der Saison 2004/2005 abgeschlossen. Von den insgesamt 4.310 Probeneinsendungen erbrachten 1.922 ein positives Ergebnis. Insgesamt wurden 1.192 Infektionen durch Influenza A (194 x A/H3N2, 110 x A/H1N1, 888 x nicht typisiert) und 748 Infektionen durch Influenza B hervorgerufen. Darunter waren 18 Doppelinfektionen: 4 x Influenza A (H1N1) und B, 3 x Influenza A (H3N2) und B sowie 11 x Influenza A (nicht typisiert) und B.

Influenzasaison 2004/2005 innerhalb Europas

Auch im europäischen Ausland wurden im 4. Quartal 2004 zunächst nur vereinzelt Influenzaviren nachgewiesen. Eine deutliche Zunahme der Influenzaaktivität wurde dann zum Jahreswechsel aus Spanien gemeldet, im Folgenden europaweit. Vor allem Spanien und Portugal, aber auch andere westeuropäische Länder wie Frankreich, Belgien, Italien, England und

Irland berichteten über steigende Neuerkrankungsraten. Während die Influenzaaktivität auf der iberischen Halbinsel bereits nach der 6. KW ihren Höhepunkt überschritten hatte, nahm sie in Zentraleuropa (Belgien, den Niederlanden, Luxemburg, der Schweiz, Österreich, Slowenien und der Bundesrepublik) nun erheblich zu. Ab der 9. KW erfasste die Influenzawelle schließlich auch die osteuropäischen Regionen. Polen und Tschechien registrierten besonders starke Inzidenzanstiege. Die skandinavischen Länder (Dänemark, Norwegen, Schweden) und das Baltikum (Lettland und Litauen) waren schlussendlich ab der 10. KW betroffen.

Die Influenzawelle breitete sich im Winter 2004/2005 (wie in den vergangenen beiden Saisons) von Südwesteuropa nach Nordosten aus.

In den betroffenen Ländern wurden, wie schon in der vorherigen Influenzasaison 2003/2004, die höchsten Erkrankungsinzidenzen in der Altersgruppe der 0-14-Jährigen registriert. Auch bundesweit und im Freistaat Sachsen war diese Altersgruppe besonders betroffen (siehe unten, Tab. 2 und Abb. 7).

In den meisten Staaten Europas war Influenza A (H3N2) der dominierende Virustyp der Saison 2004/2005, wobei überall eine Co-Zirkulation von Influenzavirus A (H1N1) und B beobachtet wurde.

Den klinischen Verlauf der diesjährigen Influenza-Erkrankungen beschrieben die behandelnden Ärzte als überwiegend leicht bis mittelschwer und komplikationslos. Wie bereits in der vergangenen Influenzasaison wurden eher langwierige Krankheitsverläufe beobachtet.

Die Altersgruppe der Schulkinder (7 – 17 Jahre) war mit 43 % in **Sachsen** (in der Stadt Chemnitz sogar mit 57 %) am stärksten betroffen, was nachfolgend in Tabelle 2 sowie in Abbildung 7 dargestellt wird. Am Kreis Löbau/Zittau (Abb. 8 – 12) wird der Verlauf der ARE-Meldungen differenziert nach Altersgruppen dargestellt.

Tab. 2: Altersaufgliederung Influenzavirus-Nachweise in Sachsen und Chemnitz

Sachsen	Altersgruppen	Chemnitz
30 = 1,6 %	0 - < 1	8 = 1,1 %
486 = 25,3 %	1 - < 7	175 = 24,8 %
847 = 44,0 %	7 - < 17	413 = 58,4 %
405 = 21,1 %	17 - < 60	98 = 13,9 %
143 = 7,4 %	≥ 60	11 = 1,5 %
11 = 0,6 %	ohne Altersangaben	2 = 0,3 %
1.922 100 %	Gesamt	707 100 %

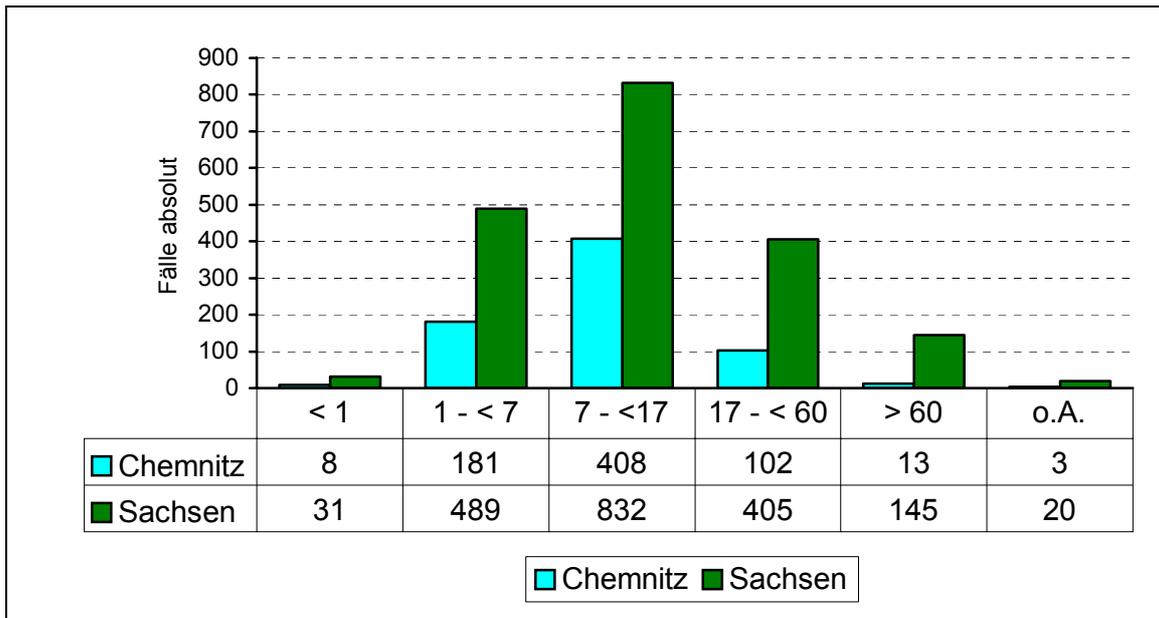


Abb. 7: Influenzavirusnachweise nach Altersgruppen in Chemnitz und im Freistaat Sachsen 2004/2005 (Anzucht und/oder PCR)

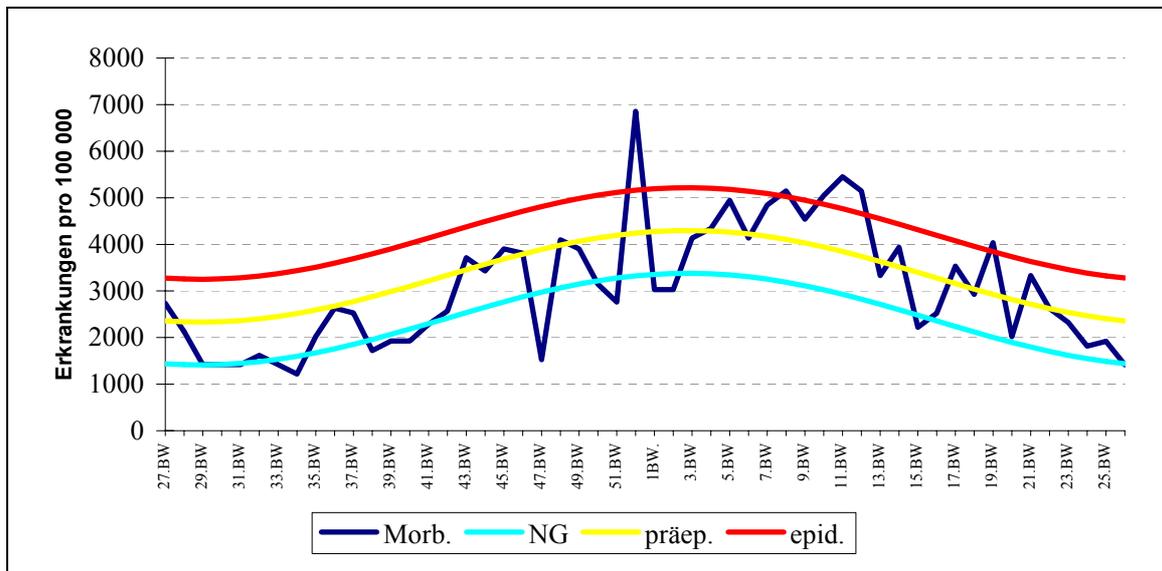


Abb. 8: ARE – Normalgang 27.KW'04 – 26.KW'05. Kreis Löbau-Zittau (< 1 Jahr)

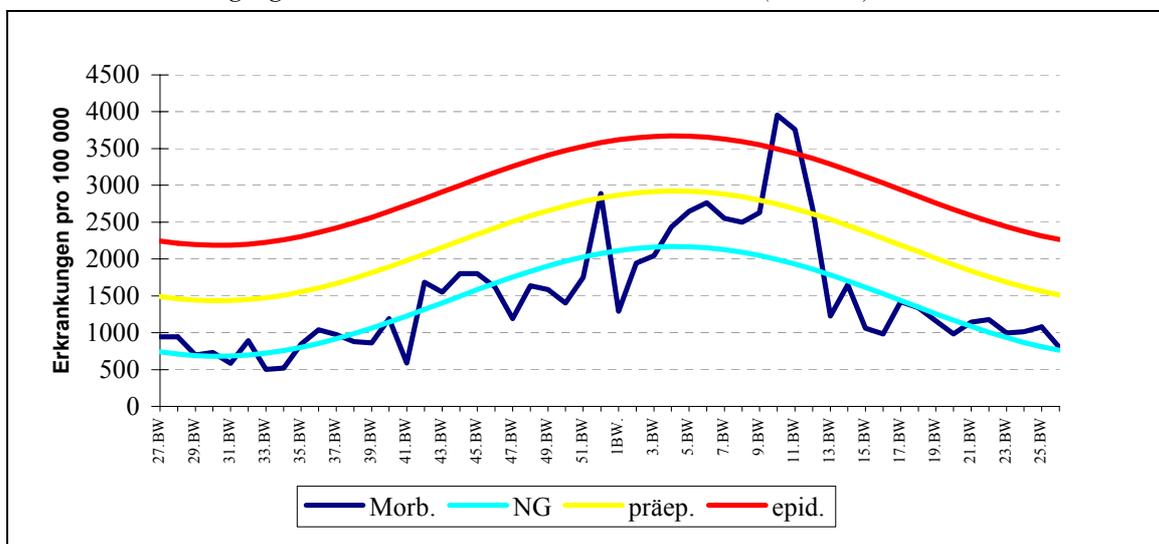


Abb. 9: ARE – Normalgang 27.KW'04 – 26.KW'05. Kreis Löbau-Zittau (1 - < 7 Jahre)

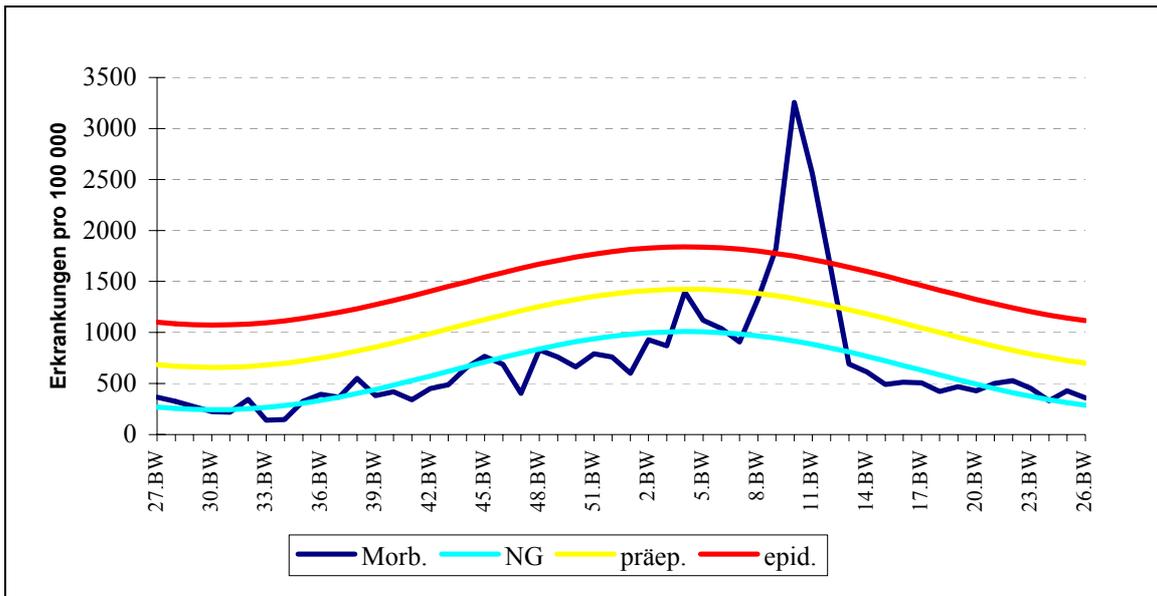


Abb. 10: ARE – Normalgang 27.KW'04 – 26.KW'05. Kreis Löbau-Zittau (7 - < 17 Jahre)

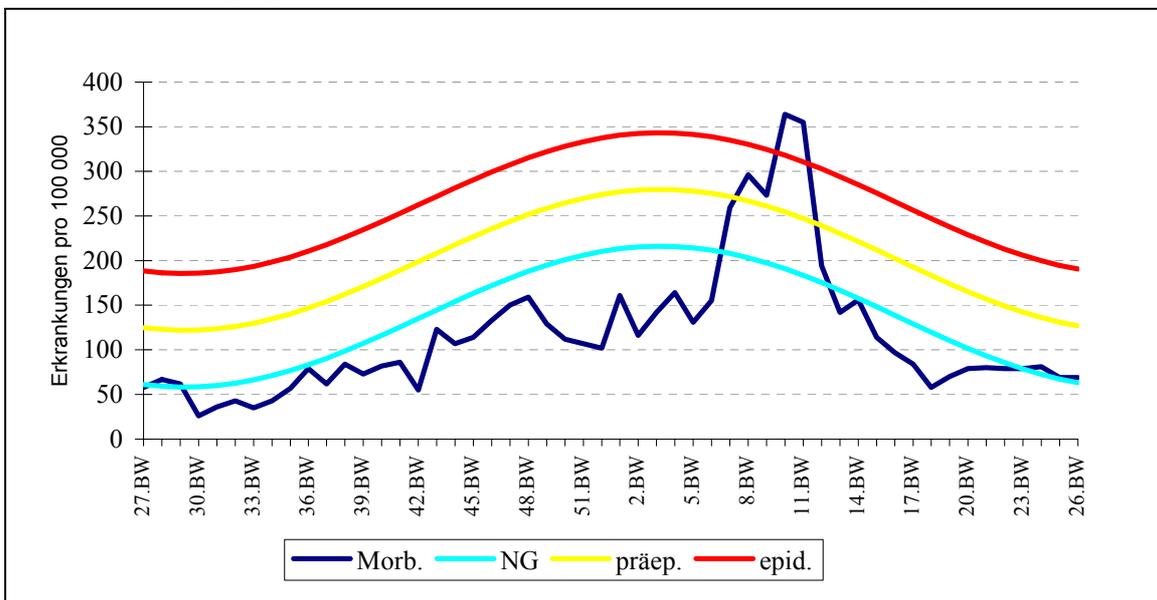


Abb. 11: ARE – Normalgang 27.KW'04 – 26.KW'05. Kreis Löbau-Zittau (17 - < 60 Jahre)

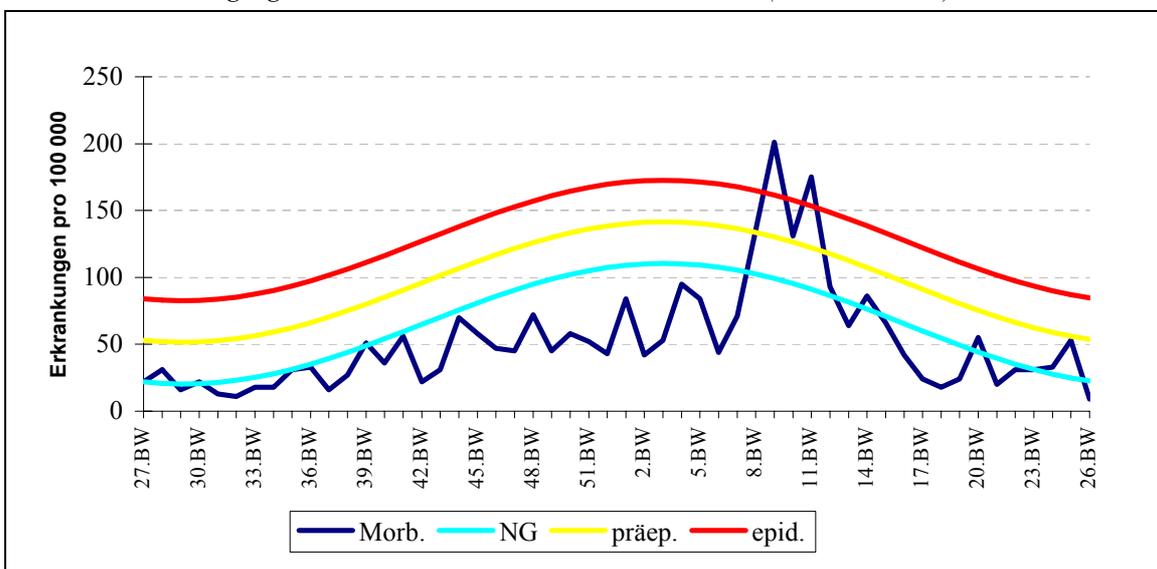


Abb. 12: ARE – Normalgang 27.KW'04 – 26.KW'05. Kreis Löbau-Zittau (60 Jahre und älter)

Zur Meldung kamen in der Saison 2004/2005 insgesamt drei **kollektive Influenza A-Häufungen**.

Eine Erkrankungshäufung betraf die internistische Station eines Krankenhauses im Regierungsbezirk Dresden, wobei nosokomial erworbene Infektionen anzunehmen sind.

Im Zeitraum vom 19. bis 26.02.05 erkrankten 8 Patienten und 2 Mitarbeiter mit respiratorischer Symptomatik und Fieber bei leichtem Krankheitsverlauf. In 9 Fällen konnte mittels PCR Influenza A-Virus nachgewiesen werden. Vom erkrankten Personal war eine Person geimpft und eine ungeimpft, unter den Patienten waren sechs Ungeimpfte, ein Geimpfter und ein Patient mit unbekanntem Impfstatus.

Die zweite kollektive Häufung wurde aus einem Altenpflegeheim der Stadt Dresden gemeldet. Zwischen 18. und 24.02.05 erkrankten insgesamt 34 der 120 Bewohner und zwei Beschäftigte der Einrichtung. Die Krankheitsverläufe wurden ebenfalls als leicht beschrieben. Von den beiden labordiagnostisch bestätigten Fällen waren eine Person geimpft und die zweite ungeimpft. Die Mehrzahl der Heimbewohner hatte im Oktober 2004 eine Influenza-schutzimpfung erhalten.

Vom 24.03. bis zum 05.04.05 traten in einem weiteren Altenpflegeheim der Stadt Dresden gehäuft grippale Infekte auf. Zudem wurde im gleichen Zeitraum eine ungewöhnliche Zunahme von Todesfällen unter den Bewohnern registriert und das zuständige Gesundheitsamt hierüber in Kenntnis gesetzt. Von den insgesamt 23 Erkrankten wurden acht hospitalisiert, sieben verstorbene Patienten (im Alter zwischen 79 und 91 Jahren) wurden ursächlich mit einer zum Tode führenden Infektion durch Influenzavirus diesem Ausbruch zugeordnet. Labordiagnostische Untersuchungen waren nur bei zwei Erkrankten durchgeführt worden. Hier erfolgte mittels PCR der Nachweis von Influenzavirus A. Alle Bewohner des Heimes hatten im September bzw. Oktober 2004 eine einmalige Influenza-Schutzimpfung erhalten.

Außer diesen sieben Todesfällen wurden in der Saison 2004/2005 weitere fünf klinisch-labor-diagnostisch bestätigte **Influenza-Sterbefälle** erfasst.

Eine 56-jährige ungeimpfte Chemnitzerin mit bekannter pulmonaler Herzerkrankung verstarb nach Krankenhauseinweisung. Mittels PCR wurde der Nachweis einer Influenza B-Infektion geführt.

Influenza A- sowie RS-Virus wurde bei einem 62-jährigen Zwickauer nachgewiesen, der nach foudroyantem Verlauf zu Hause verstarb. Auch dieser Patient litt unter einer Herzerkrankung. Ein 91-jähriger ungeimpfter Mann aus dem Kreis Torgau-Oschatz verstarb unter der Diagnose einer schweren Pneumonie. Aus dem Rachenabstrich wurde Influenza A-Virus isoliert.

Die Todesursache doppelte Pneumonie mit Nachweis von Influenza A bei bakterieller Superinfektion durch Staphylococcus aureus wurde bei einem 48-Jährigen aus dem LK Chemnitzer Land festgestellt. In diesem Fall war ein frühkindlicher Hirnschaden als Vorschädigung bekannt.

Schließlich verstarb ein 66-jähriger hospitalisierter Patient aus dem Vogtlandkreis an Influenza A. Eine obstruktive Lungenkrankheit mit ausgeprägtem Emphysem dürfte hier am letalen Verlauf ursächlich mitbeteiligt gewesen sein.

Es wurden also insgesamt zwölf Influenzabedingte Sterbefälle (11 Influenza A, 1 Influenza B) registriert. Hierbei handelte es sich ausnahmslos um Personen aus den sogenannten Risikogruppen, also um über 60-jährige Mitbürger bzw. Patienten mit kardiovaskulären bzw. pulmonalen Vorerkrankungen.

Die Entwicklung der ARE-/Influenzamorbidität korrelierte eindeutig mit den Nachweisraten der Influenzaviren, die von der 9. – 13. BW zwischen 45 und 64 % betragen. Die Mehrzahl der Influenzafälle (bezogen auf den Tag der Materialentnahme) wurde also in den Wochen der höchsten ARE-Inzidenz diagnostiziert (siehe auch Abb. 6, 13 – 16).

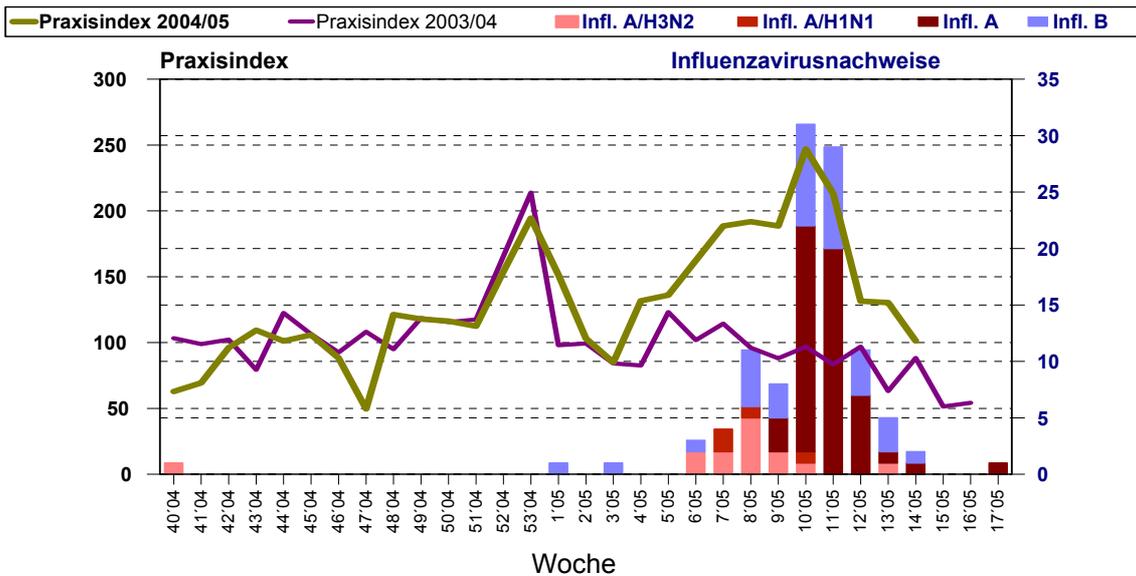


Abb. 13: Übersicht Influenza – Sentinel der Stadt Chemnitz 2004/05 (Allgemeinmediziner)

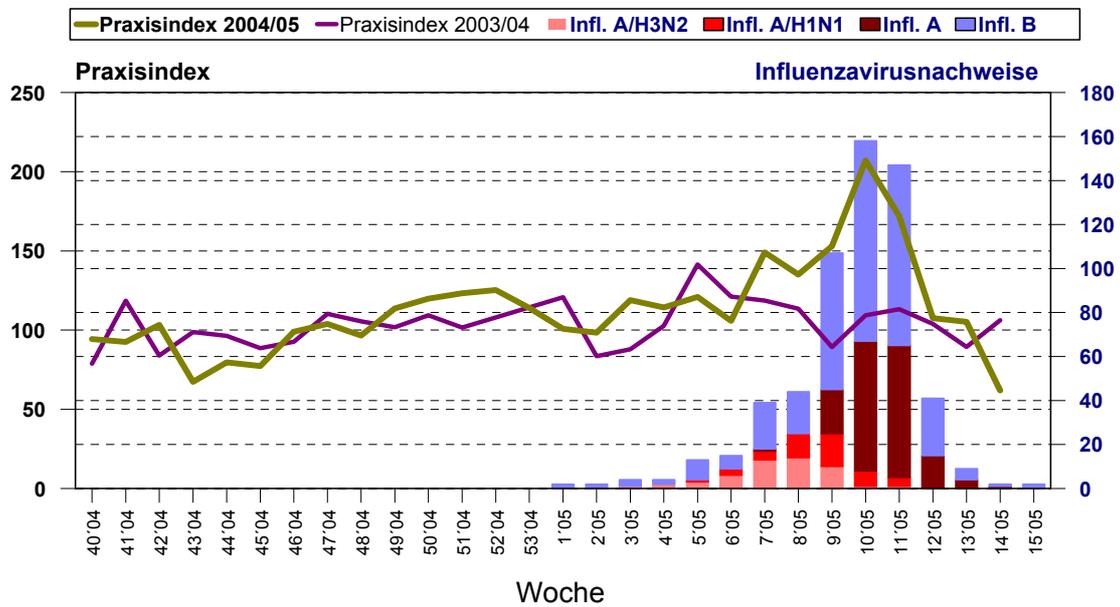


Abb. 14: Übersicht Influenza – Sentinel der Stadt Chemnitz 2004/05 (Kinderärzte)

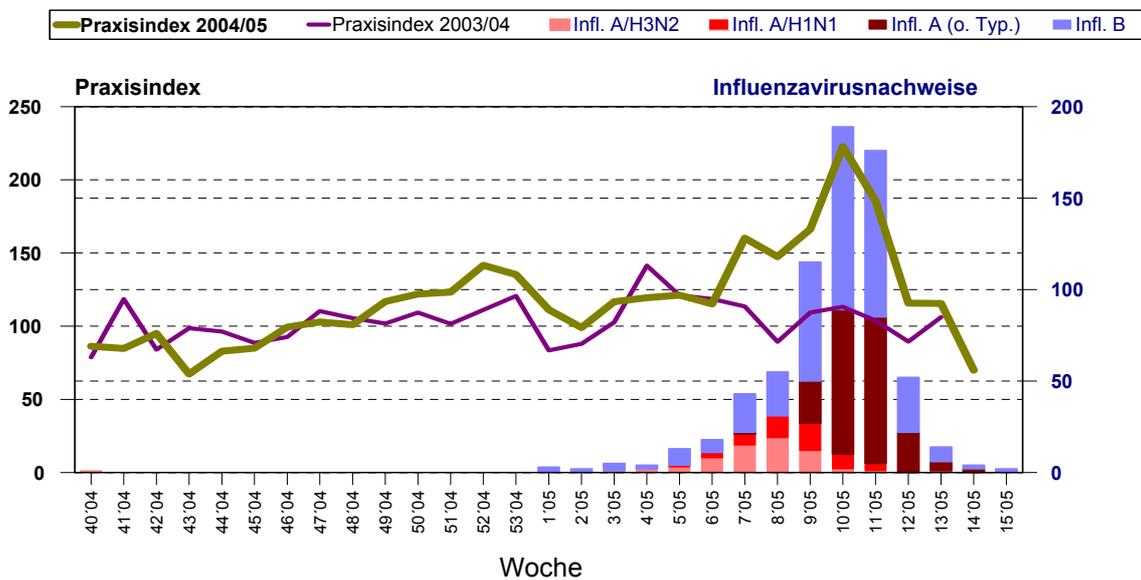


Abb. 15: Übersicht Influenza – Sentinel der Stadt Chemnitz 2004/05 (gesamt)

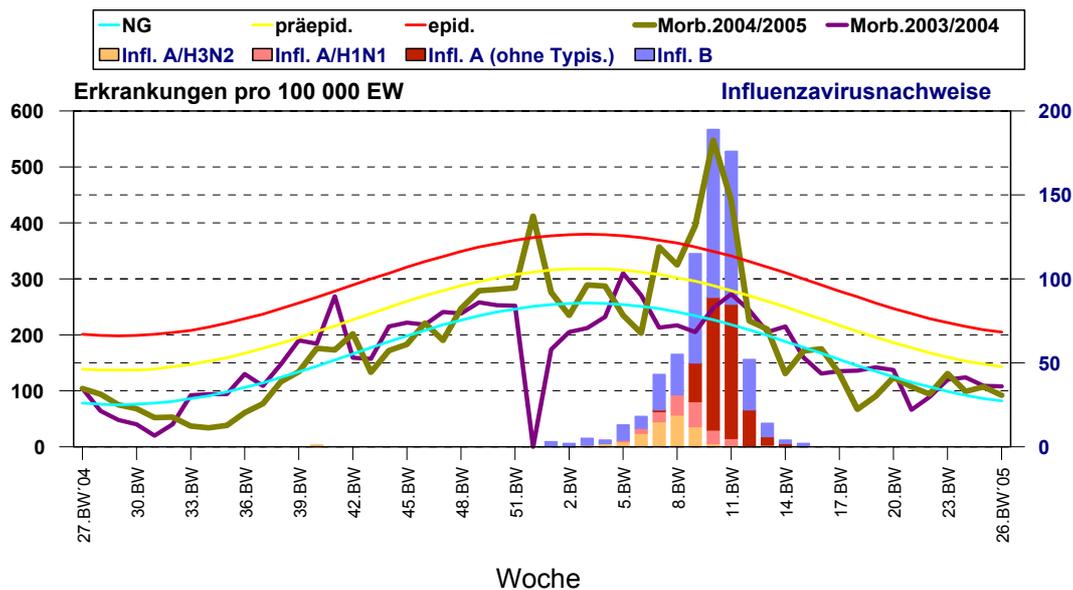


Abb. 16: ARE und Influenza in Beziehung zum Normalgang 27.KW'04 – 26.KW'05, Stadt Chemnitz

In Sachsen wurden in der Saison 2004/2005 in insgesamt 1.922 Fällen 1.940 Influenza-Infektionen nachgewiesen. Diese gliedern sich auf in 1.174 Influenza A-, 730 Influenza B- sowie 18 A- und B-Doppelinfectionen. Aufgrund der vielen Probeneingänge war eine Subtypisierung der Influenza A-Viren nur in 304 Fällen möglich und ergab in 110 Untersuchungsmaterialien Influenza A (H1N1) und in 194 Materialien Influenza A (H3N2). Bemerkenswert für die Influenzaepidemie 2004/2005 ist demnach ein sowohl zeitgleiches als auch nahezu paritätisches Zirkulieren von Influenza A (H1N1), A (H3N2) und B.

Besonders auffällig war der hohe Anteil von 38,6 % Influenza B-Infektionen (61,4 % Influenza A) im Freistaat Sachsen im Vergleich zu Gesamtdeutschland. Unter den durch das Nationale Referenzzentrum Berlin nachgewiesenen Influenza-Erkrankungen lag der Influenza B-Virus-bedingte Anteil bei nur 12,7 % (Influenza A: 87,3 %, Subtyp A/H3N2: 66,7 %, Subtyp A/H1N1: 18,4 %, A (nicht typisiert): 2,2 %).

Detaillierte Angaben zu den sächsischen Ergebnissen sind im Teil 2 – Influenzasentinel/mikrobiologischer Teil aufgeführt.

Für den Freistaat Sachsen kann auf der Basis der in diesem Jahr weiter stabilisierten Influenzüberwachung durch das epidemiologische und mikrobiologische ARE-/Influenzasentinel in der vergangenen Influenzasaison von einer, zumindest regionalen "Influenzaepidemie" gesprochen werden. Die Influenzaausbreitung erfolgte im Freistaat Sachsen (wie im übrigen Bundesgebiet) schneller als in der vorherigen Saison. Insgesamt beeinflusste die Influenzawelle die ARE-Inzidenz erheblich stärker als im Vorjahr. Epidemische Werte wurden zwischen der 9. und der 11. KW erreicht (Abb. 2 – 5, Tab. 3). Eine Viruszirkulation wurde im Wesentlichen von der 3. bis zur 15. KW (13 Wochen, 17.01.05 – 17.04.05, Abb. 6, 13 – 16) mit Maximalwerten zwischen der 9. und 12. Berichtswoche (28.02. – 27.03.05) beobachtet. Im Vergleich hierzu war im Vorjahr (Saison 2003/2004) eine ausgesprochen moderate Influenzawelle mit Maximalwerten zwischen der 4. und 7. BW (19.01. – 15.02.2004) registriert worden. Epidemische Werte wurden damals grundsätzlich nicht erreicht und die Morbiditätsraten lagen um, zum Teil sogar unter dem sog. Normalgang. Im Gegensatz zur aktuellen Saison zirkulierten in der Saison 2003/2004 ausschließlich Influenzaviren des Typs A, Subtyp H3N2.

Eine zusammenfassende Darstellung der Influenzaviruszirkulation 2004/2005 in 4 Kreisen des Freistaates Sachsen liefert Tabelle 3.

Mit insgesamt 4.310 Einsendungen (davon 1.922 mit positivem Ergebnis) wurden in unseren Laboratorien sowohl mehr als doppelt so viele Proben wie in den meisten vorangegangenen Saisons auf Influenza-Virus untersucht als auch Influenza-Infektionen nachgewiesen. Eine Ausnahmestellung nimmt die Influenza-Saison 2004/2005 vor allem aber hinsichtlich ihrer Positivrate von 44,6 % ein. Dieser Prozentsatz, der den Anteil der Sentinelproben darstellt, in denen Influenzaviren nachgewiesen wurden, lag deutlich höher als in den vergangenen Jahren. Dies ist einerseits ein Beweis für die gezielte Auswahl der Influenzaverdachtsfälle durch die beteiligten Ärzte, andererseits sicherlich aber auch durch die hohe Sensitivität und Spezifität der in dieser Saison durchweg angewandten PCR-Diagnostik bedingt. Tabelle 4 liefert eine Gegenüberstellung der Sentinel-Erhebungen seit 1999 hinsichtlich Anzahl der Probeneinsendungen bzw. Nachweise, der Positivraten sowie der Influenzavirus-Typen und -Subtypen

Tab. 3: Zusammenfassung Influenzaepidemie 2004/2005

Epidemiestämme:	Influenza A/H3N2, A/H1N1, B			
	GA Annaberg	GA Freiberg	GA Chemnitz	GA Löbau-Zittau
Beginn der Epidemie	10. KW	9. KW	9. KW	10. KW
Gipfel	10. KW	11. KW	10. KW	10. KW
Ende der Epidemie	10. KW	11. KW	11. KW	11. KW
Dauer der Epidemie	1 Woche	3 Wochen	3 Wochen	2 Wochen
Morbidität während der Epidemie (Inz. /0000)	2.261	3.011	1.844	1.861
Morbidität während der Epidemie in %	2,3	3,0	1,8	1,9
Exzess-Morbidität in % (über epid. Schwelle)	0,4	0,5	0,4	0,4
Exzess-Morbidität in % (über Normalgang)	1,1	1,5	0,9	0,5
GA Löbau-Zittau	1 - < 7 (10. - 11. KW)	7 - < 17 (9. - 11. KW)	17 - < 60 (10. - 11. KW)	
altersspez. Morb. während der Epidemie (Inz./0000)	32.142	31.804	2.996	
altersspez. Morb. während der Epidemie in %	32,1	31,8	3,0	
Exzess-Morbidität in % (über Normalgang)	15,8	20,4	1,4	

Tab. 4: In der LUA Sachsen erhobene Influenzavirus-Nachweise, Saison 1999/2000 bis 2004/2005

Saison	Anzahl Proben-einsendungen	Anzahl Nachweise (Anzucht und/oder PCR)	Positiv-rate (%)	Anzahl Infl. A	Anzahl Subtyp A(H1N1)	Anzahl Subtyp A(H1N2)	Anzahl Subtyp A(H3N2)	Anzahl Infl. B
2004/2005	4.310	1.922	44,6	1.192*/**	110	-	194	748*
2003/2004	1.628	482	29,6	482	-	-	482	-
2002/2003	3.588	1.195	33,3	1.088***	1	1	1.086	110***
2001/2002	1.239	411	33,2	174****	-	3	171	241****
2000/2001	1.379	401	29,1	397	396	-	1	4
1999/2000	1.854	411	22,2	411	-	-	411	-

- * davon 18 Doppelinfektionen:
4 x Influenza A (H1N1) und B, 3 x Influenza A (H3N2) und B sowie 11 x Influenza A (nicht typisiert) und B
- ** davon 888 x nicht typisiert
- *** davon 3 Doppelinfektionen Influenza A und B
- **** davon 4 Doppelinfektionen Influenza A und B

Influenzanachweise bei Geimpften

Unter den insgesamt untersuchten 4.310 Einsendungen handelte es sich in 433 Fällen (etwa 10 %) um Proben von aktuell gegen Influenza geimpften Personen, 2.044 Probanden waren anamnestisch ungeimpft, bei 1.833 Untersuchten wurde anlässlich der Probeentnahme kein Impfstatus erhoben.

Für die folgenden Berechnungen zu Erkrankung und Impfung wird die Anzahl von 2.477 Probanden mit erhobenem aktuellem Influenza-Impfstatus (geimpft oder ungeimpft) zugrunde gelegt.

Trotz gesicherter Impfung erkrankten 161 Probanden unseres Sentinels an Influenza, davon 113 an Influenza A (8 x Subtyp A/H3N2, 2 x Subtyp A/H1N1, 103 x A (untypisiert)) und 48 an Influenza B.

Der Anteil geimpfter Personen an allen mit Influenzavirusnachweis (= Influenza-Positive) betrug insgesamt 13,2 % (Anteil Ungeimpfter: 86,8 %), es errechneten sich Werte zwischen 3,6 % (Altersgruppe der Klein- bzw. Vorschulkinder) bis maximal 53,2 % (Erwachsene ≥ 60 Jahre) (Abb. 17 und 18).

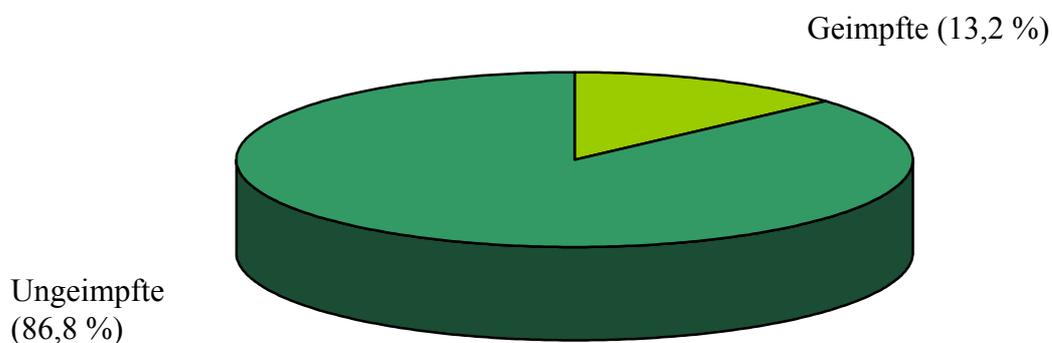


Abb. 17: Relation geimpfter und ungeimpfter Personen mit Influenzavirus-Nachweis

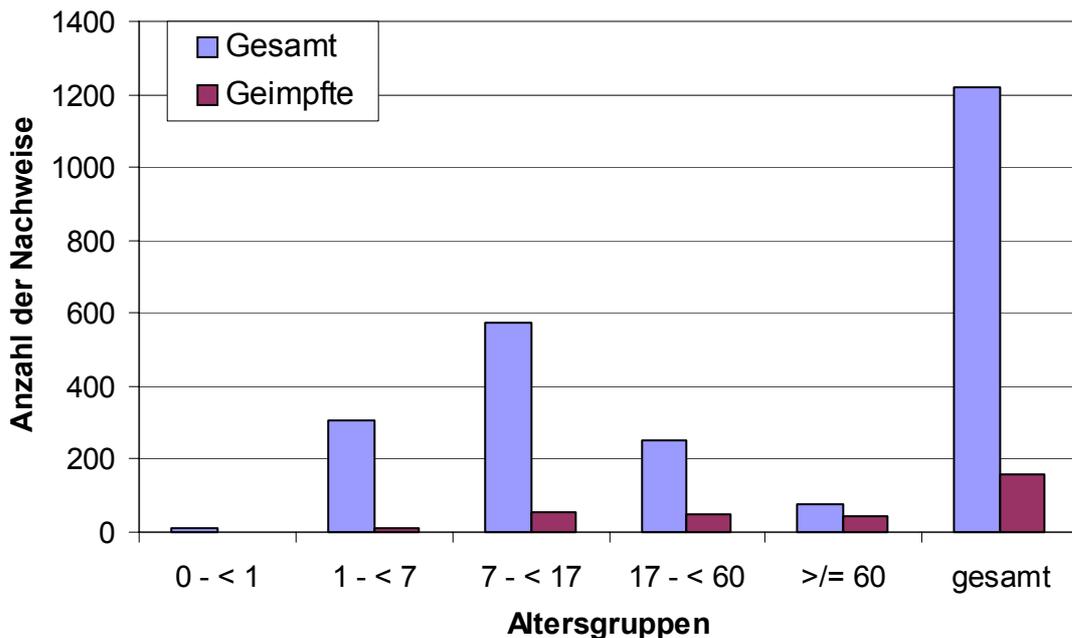


Abb. 18: Relation der Geimpften zur Gesamtanzahl der Personen mit Influenzavirus-Nachweis, nach Altersgruppen

Das Verhältnis von Geimpften zu Ungeimpften in der Gesamtgruppe der Influenza-Positiven lag insgesamt bei 1 : 6,6, d.h. unter den Erkrankten waren mehr als 6-mal so viele Ungeimpfte wie Geimpfte. Je nach betrachteter Altersgruppe variierte dieses Verhältnis zwischen 1 : 27 (1 - < 7-jährige Kinder) und ca. 1 : 1 (Erwachsene \geq 60 Jahre) und betrug bei Schulkindern 1 : 9 und Erwachsenen (17 - < 60 Jahre) 1 : 4.

Während für Geimpfte eine auf die Anzahl der Probeneinsendungen (mit Impfstatus) bezogene Erkrankungsrate von 6,5 % (1,8 % bei Kleinkindern vs. 20,8 % bei über 60-Jährigen) ermittelt werden konnte, so betrug sie bei Ungeimpften insgesamt 42,8 % (Abb. 19).

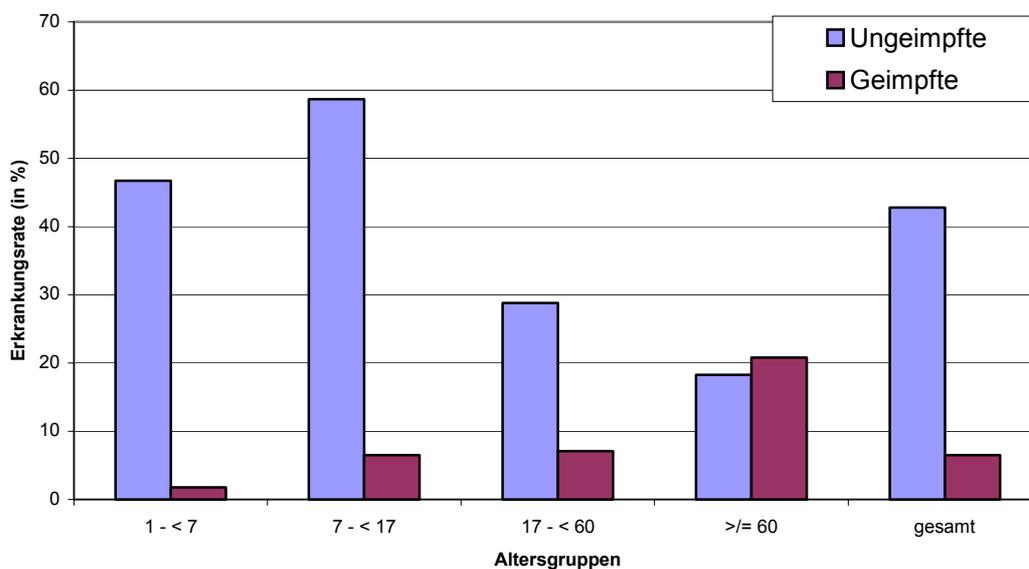


Abb. 19 Erkrankungsrate Geimpfter und Ungeimpfter, nach Altersgruppen

Aus den Erkrankungsdaten ist die jeweilige "Ungeimpftenrate" (Anteil der Ungeimpften) aus der Differenz der Erkrankungsdaten Ungeimpfter und Geimpfter bezogen auf die Erkrankungsrate Ungeimpfter zu errechnen. Diese lag durchschnittlich bei 84,8 %. Mit 96,1 % am höchsten war sie bei Klein- bzw. Vorschulkindern und sank dann mit zunehmendem Alter deutlich ab. Bei Erwachsenen bis 60 Jahre betrug diese Rate noch 75,3 %. Es ist eine in der Epidemiologie bekannte Tatsache, dass mit steigendem Durchimpfungsgrad der Population (in Deutschland z. Z. bei den ≥ 60 -Jährigen am höchsten) der relative Anteil der Erkrankten trotz Impfung zunimmt (Orenstein-Formel). Dies zeigt natürlich nur eine Tendenz, da eine statistisch zufällige Auswahl der Einsendungen beim Influenzasentinel nicht gegeben ist. Als behandelnder Arzt untersucht man aus differentialdiagnostischen Gründen (Erklärungsnot, wenn ein Geimpfter erkrankt) einen erkrankten Geimpften mit höherer Wahrscheinlichkeit als einen erkrankten Ungeimpften. Aus den Erläuterungen resultiert eine Erklärung für die Rate der Impfdurchbrüche, besonders in der Altersgruppe der ab 60-Jährigen.

Betrachtet man die Altersaufgliederung der sog. Impfdurchbrüche, so fällt auf, dass unter den trotz Impfung an Influenza A Erkrankten die Erwachsenen (> 17 Jahre) mit 70 % die dominierende Altersgruppe darstellten, während unter den an Influenza B erkrankten Geimpften mit 67 % vor allem Schulkinder (7 - < 17 Jahre) betroffen waren.

Beim Vergleich der Wirksamkeit der Impfung gegen eine Influenza A-Erkrankung einerseits bzw. eine Influenza B-Erkrankung andererseits ergaben sich Ungeimpftenraten von ca. 81 bzw. 90 %. Der Anteil Geimpfter lag bei den an Influenza A Erkrankten etwas höher (15,4 %) als bei den an Influenza B Erkrankten (9,5 %). Ebenso ermittelten wir für Influenza A gegenüber Influenza B moderat höhere Erkrankungsdaten sowohl bei Geimpften (A: 4,6 %; B: 1,9 %) als auch bei Ungeimpften (A: 25,1 %; B: 18,4 %).

Bei kontinuierlicher Fortführung und Erweiterung der Sentinelsysteme in Sachsen (sinnvoll wäre vor allem eine Beteiligung aller Landkreise und kreisfreien Städte, um Aussagen für das gesamte Territorium des Freistaates Sachsen treffen zu können) sind zukünftig noch fundiertere Aussagen möglich sowie Entwicklungen über Jahre (z.B. zum Ausmaß von Epidemien, zeitlichen Ablauf, zur regionalen Ausbreitung, zu den jeweiligen besonders betroffenen Altersgruppen etc.) beurteilbar.

Dies soll nachfolgend beispielhaft für die letzten 5 Jahre am Kreis Stollberg (Abb. 20 – 24) dargestellt werden.

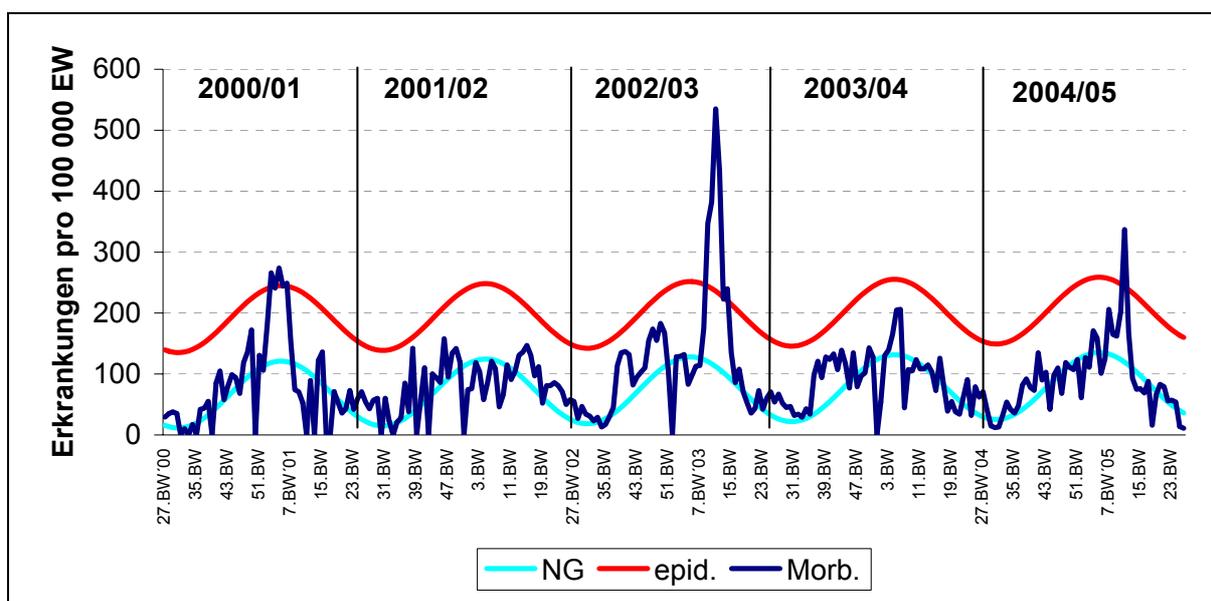


Abb. 20: ARE – Normalgang 2000 – 2005. Kreis Stollberg (gesamt)

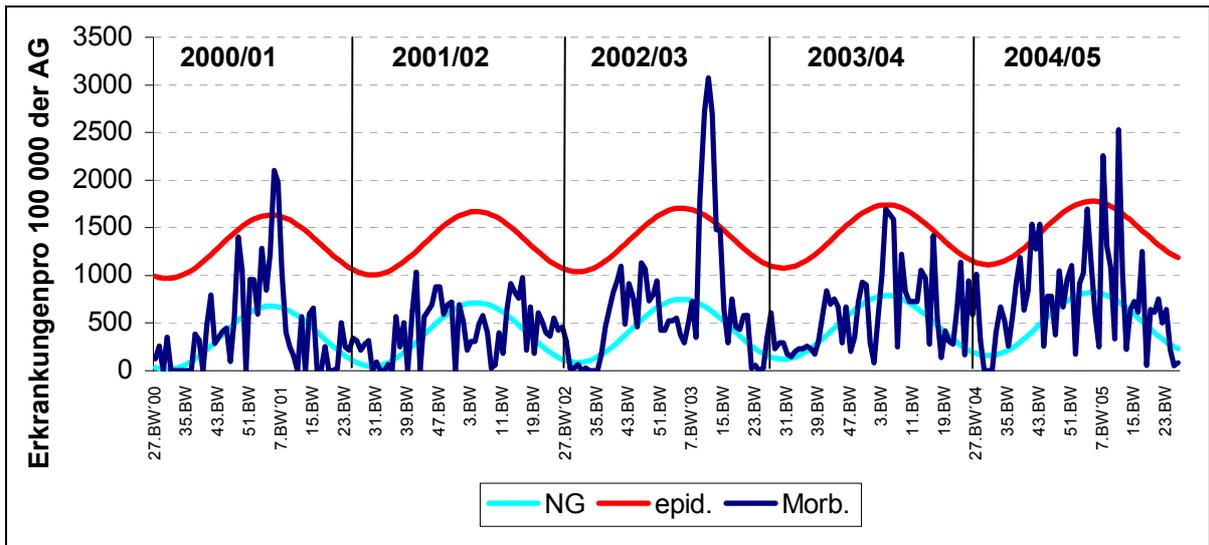


Abb. 21: ARE – Normalgang 2000 – 2005. Kreis Stollberg (1 - < 7 Jahre)

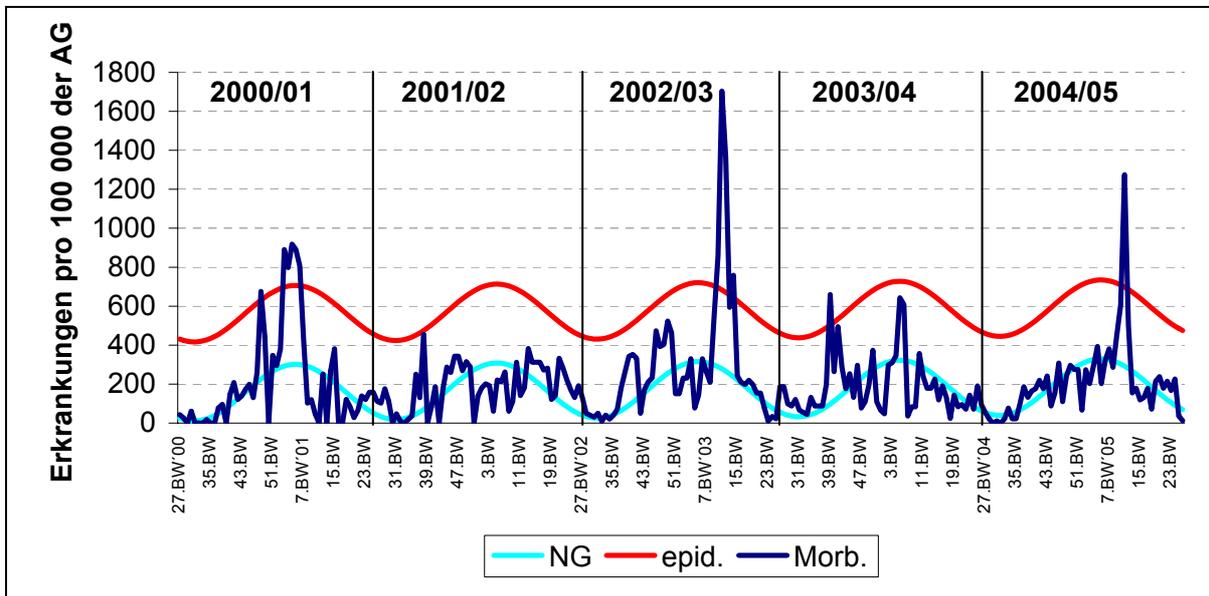


Abb. 22: ARE – Normalgang 2000 – 2005. Kreis Stollberg (7 - < 17 Jahre)

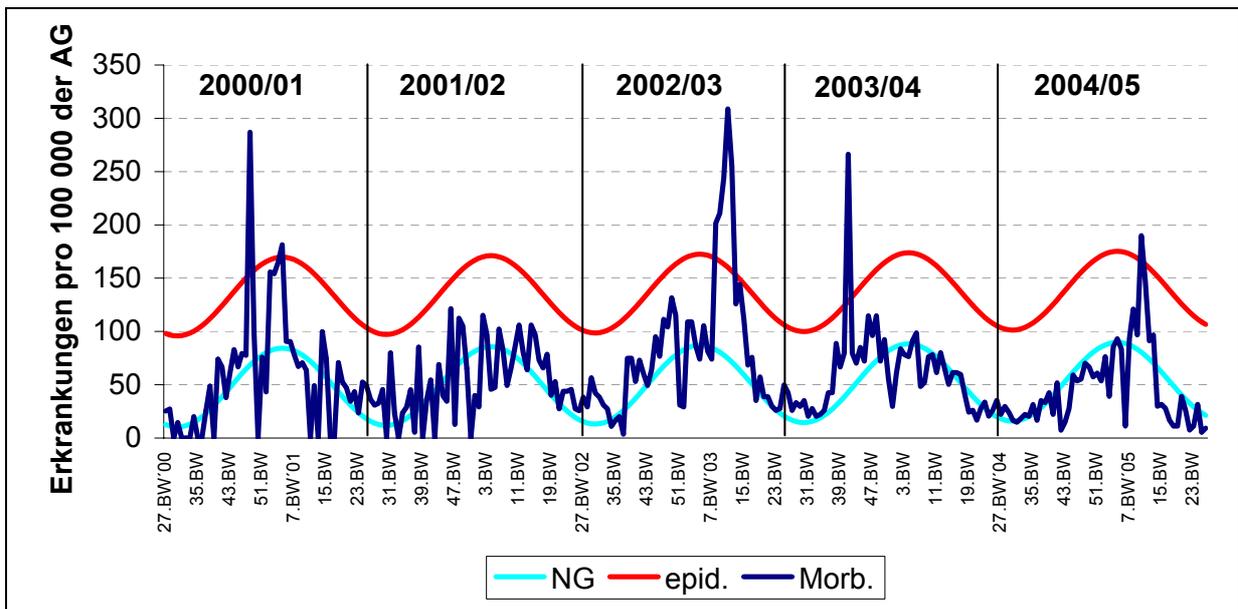


Abb. 23: ARE – Normalgang 2000 – 2005. Kreis Stollberg (17 - < 60 Jahre)

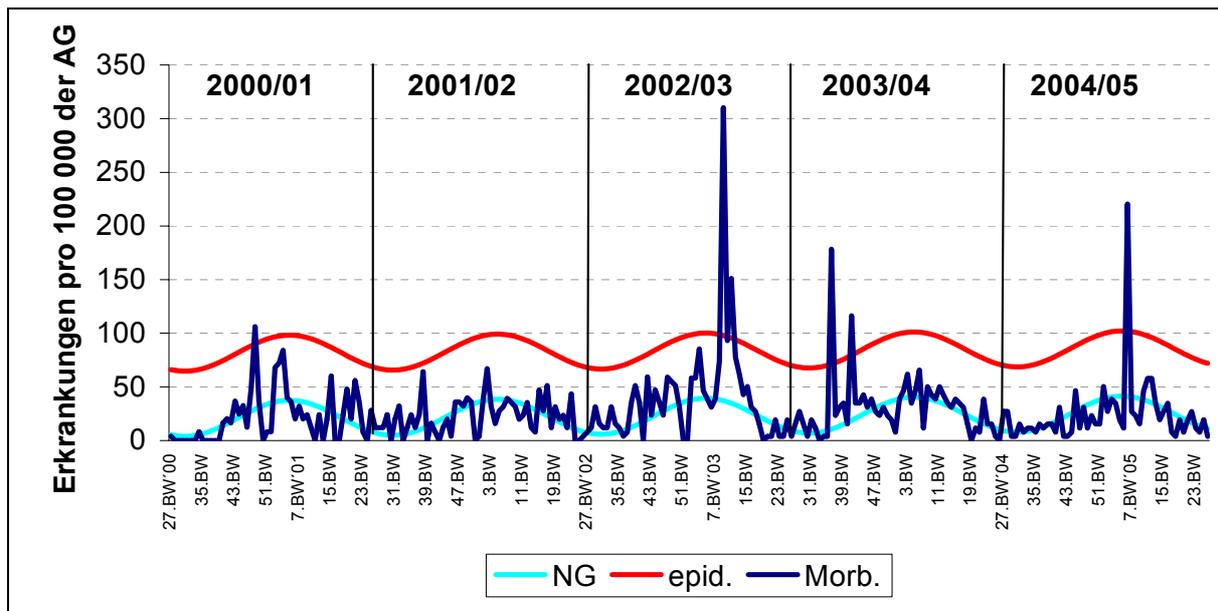


Abb. 24: ARE – Normalgang 2000 – 2005. Kreis Stollberg (60 Jahre und älter)

Abschließend sei allen an den verschiedenen Sentinelsystemen beteiligten Arztpraxen, Gesundheitsämtern und Krankenhäusern für die engagierte Mitarbeit, ohne die eine aussagefähige epidemiologische Analyse nicht möglich wäre, herzlich gedankt. Damit verbunden wird die Bitte um eine auch weiterhin effektive Zusammenarbeit zum Wohle unserer Mitbürger.

Bearbeiter:	Herr Dr. med. D. Beier	LUA Chemnitz
	Frau Dr. med. S.-S. Merbecks	LUA Chemnitz
	Frau I. Briem	LUA Chemnitz

2 Auswertung des Influenza – Sentinels, mikrobiologischer Teil 2004/2005 im Freistaat Sachsen

Im Rahmen des mikrobiologischen Teils der Influenzaüberwachung 2004/2005 wurden 4.310 Proben zur molekularbiologischen und/oder virologischen sowie 174 Seren zur serologischen Untersuchung eingesandt. Alle für den Erregernachweis bestimmten Proben, meist Rachenabstriche, wurden - erstmalig in dieser Saison - zunächst molekularbiologisch (PCR) getestet. Später wurde von den positiven Proben eine Virusanzucht versucht, um die gewonnenen Isolate serologisch zu charakterisieren (Typisierung). Mittels PCR wurde in 1.922 Patientenproben insgesamt 1940-mal Influenzavirusgenom nachgewiesen, davon konnten 261 Virusisolate gewonnen werden.

Aufgrund der weitaus höheren Anzahl der molekularbiologischen Nachweise fließen diese verstärkt in die Auswertungen ein.

Über die Ergebnisse soll im Folgenden berichtet werden.

2.1 Molekularbiologischer Influenzavirus-Nachweis

In Tabelle 1 werden neben den auf die verschiedenen Einsendergruppen aufgeschlüsselten Probenzahlen und davon positiv getesteten Proben auch die Positivraten aufgelistet.

Direkt vergleichbar über längere Zeiträume sind die Angaben zu Proben aus Krankenhäusern, die auch in der Vergangenheit vollständig mit PCR-Methodik untersucht wurden. Sie lagen in der Saison 2002/2003 bei 36,3 %, im darauffolgenden Untersuchungszeitraum bei 23,5 % und erreichten in der letzten Saison 32,6 %.

Bemerkenswert ist die Positivrate von knapp 52 % für jene Proben, die in Sentinelpraxen über den gesamten Untersuchungszeitraum gewonnen wurden. Dies bedeutete aus praktischer Sicht, dass zum Höhepunkt der Verbreitung die Positivrate von Proben einiger Sentinelpraxen bei 90 – 100 % lag!

Tab. 1: Probenquelle, -aufkommen, Positive und Positivrate nach PCR-Diagnostik

Einsender	Anzahl der Proben	Anzahl der PCR-positiven Proben	Positivrate in %
Sentinelpraxen	2.684	1.390	51,78
Krankenhäuser	1.326	432	32,57
Gesundheitsämter/ Gemeinschafts- einrichtungen/ Institute	300	100	33,33
	4.310	1.922	44,59

Die zur Influenzaüberwachung im Land Sachsen untersuchten Proben kamen aus 26 Kreisen. Insgesamt waren 183 verschiedene Einsender beteiligt.

Eine Übersicht hierzu gibt folgende tabellarische Zusammenstellung (Tab. 2).

Tab. 2: Influenza-Sentinel 2004/2005
 Aufschlüsselung der Probeneinsendungen und der positiven Influenzavirusgenom-
 nachweise nach territorialen Gesichtspunkten

Kreis	Anzahl der Einsender pro Kreis	Anzahl der Einsendungen pro Kreis	Anzahl positiver Influenzavirusgenom- nachweise pro Kreis
Reg.-bezirk Chemnitz (10 Kreise)			
Annaberg	8	127	60
Aue/Schwarzenberg	5	248	111
Chemnitz/Land	4	125	44
Chemnitz/Stadt	29	1.418	707
Freiberg	5	120	76
Mittl. Erzgebirgskreis	6	223	114
Stollberg	20	515	296
Plauen	1	1	0
Vogtlandkreis	2	76	37
Zwickau/Stadt	1	5	1
Gesamt	81	2.858	1.446
Reg.-bezirk Dresden (11 Kreise)			
Bautzen	7	213	62
Dresden	5	123	34
Görlitz	8	160	35
Hoyerswerda	1	6	2
Kamenz	1	2	1
Löbau/Zittau	6	126	45
Meißen	6	33	12
Niederschles. OL-Kreis	5	19	12
Riesa/Großenhain	4	50	19
Sächsische Schweiz	1	3	0
Weißeritzkreis	4	32	15
Gesamt	48	767	237
Reg.-bezirk Leipzig (5 Kreise)			
Döbeln	7	79	31
Leipzig/Land	15	94	47
Leipzig/Stadt	5	66	35
Muldentalkreis	13	287	93
Torgau/Oschatz	14	158	32
Gesamt	54	684	238
ohne Absender	1	1	1
Gesamtsumme	183	4.310	1.922

Abbildung 1 veranschaulicht die Positivrate aller untersuchten Proben ohne Aufgliederung in Einsendergruppen über den gesamten Untersuchungszeitraum.

Beim Erreichen der präepidemischen Schwelle in der 8. Kalenderwoche waren 33 % positive Proben bei insgesamt 312 Einsendungen zu registrieren. Die Quote stieg in den darauffolgenden Wochen stark an und erreichte in der 12. Kalenderwoche mit 64 % Positiven den Gipfel, um bis zur 14. Kalenderwoche wieder auf 33 % abzufallen.

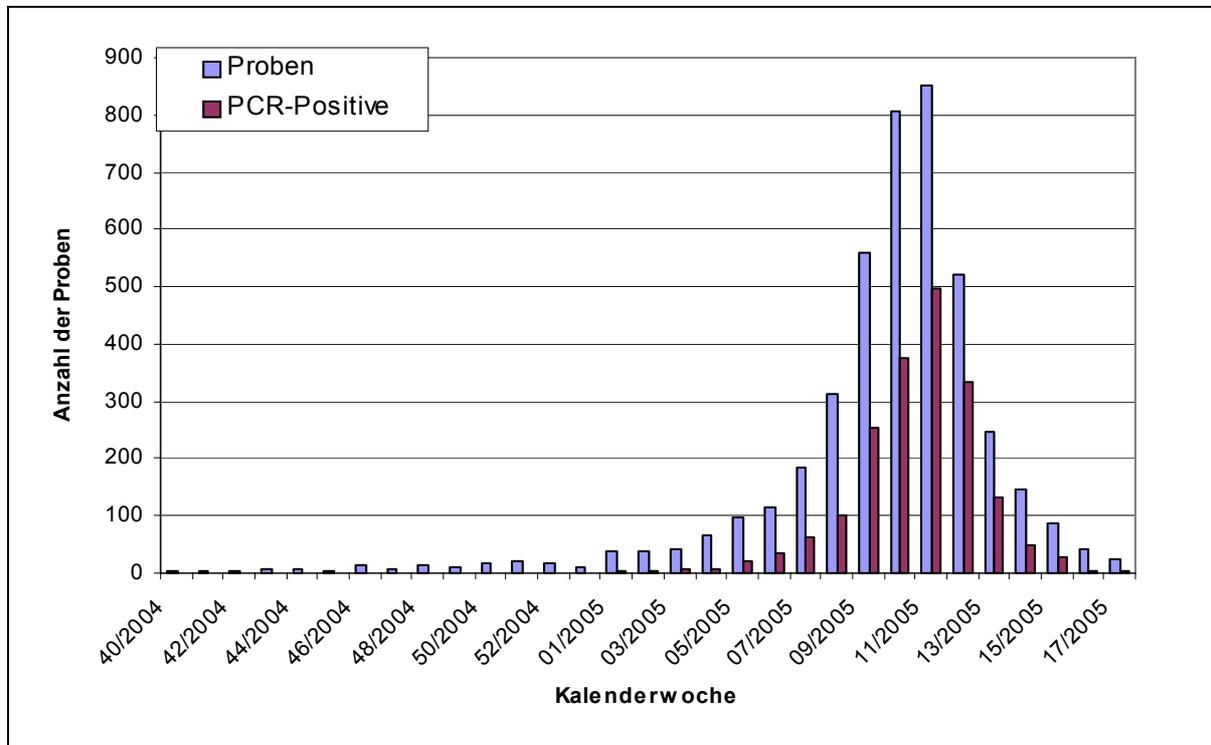


Abb.: 1 Relation von Probenaufkommen zur Zahl PCR-positiver Proben, aufgeschlüsselt nach Kalenderwochen, während der Influenzasaison 2004/2005

Abbildung 2 zeigt das Vorkommen und die Häufigkeit der Influenzavirustypen A und B im Saisonverlauf. Abgesehen von der "importierten" Ersterkrankung in der 40. Kalenderwoche war der Typ B zu Beginn der Saison prävalent und wurde erst in der 5. Kalenderwoche 2005 vom Typ A in der Häufigkeit verdrängt. Diese Tendenz blieb über den Verlauf der weiteren Saison erhalten und zeigte erst in der letzten Woche des Sentinels bei stark reduzierter Probenzahl einen inversen Verlauf.

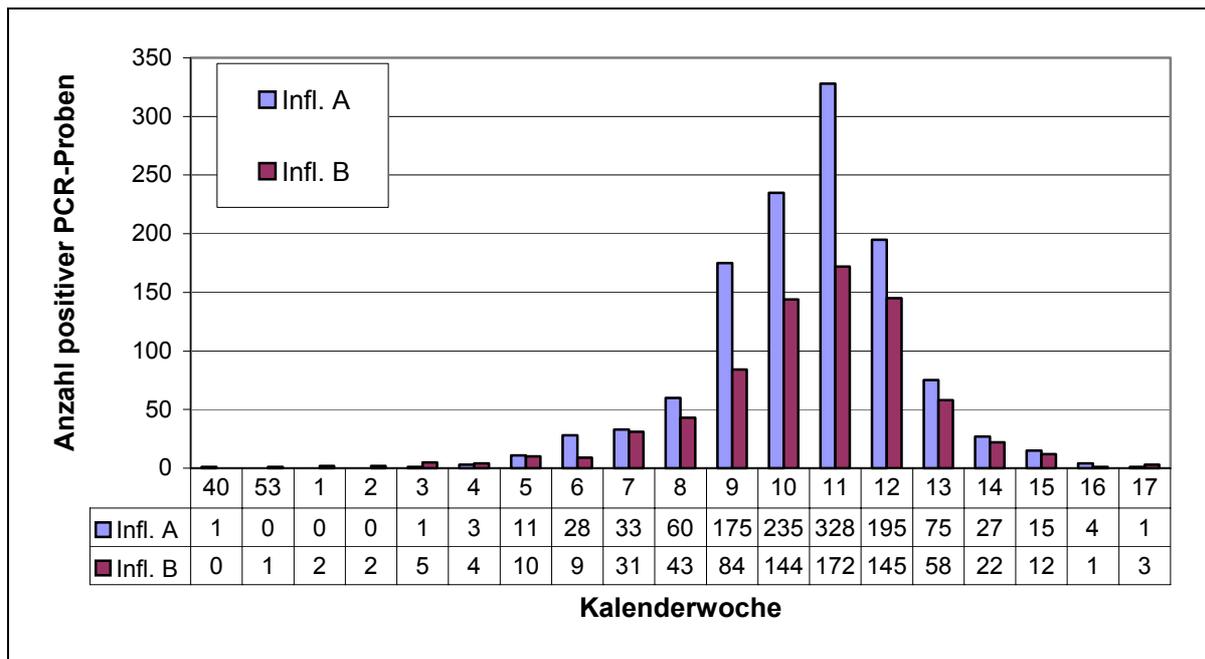


Abb.: 2 Verteilung und Häufigkeit PCR-positiver Influenzavirus-Nachweise während der Saison 2004/2005

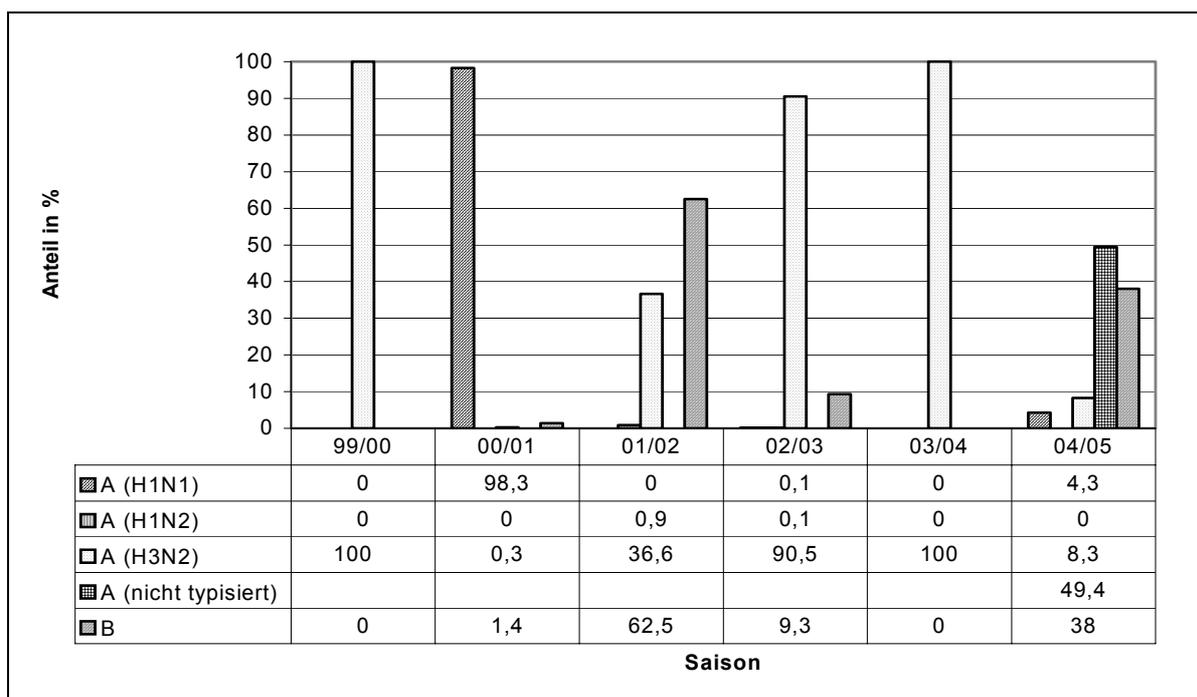


Abb. 3 Anteil der Typen und Subtypen an der Gesamtzahl der Influenzavirusnachweise in % in den Jahren 1999/2000 bis 2004/2005

Neben den im epidemiologischen Teil des Berichtes beschriebenen 18 Patienten mit einer zeitgleichen Doppelinfektion mit den Virustypen A und B war in der Saison 2004 eine weitere Besonderheit zu registrieren.

Bei 6 Patienten konnten zeitversetzt 2 Infektionen mit verschiedenen Influenzavirustypen nachgewiesen werden. In 4 Fällen erfolgte die Erstinfektion mit Typ B (2 x Mitte Januar, 2 x Mitte Februar) und die Zweitinfektion mit Typ A (2 x H1N1) ca. 4 Wochen später.

Zwei Patienten wurden primär mit dem Typ A (H3N2) im Februar infiziert und 4 bzw. 5 Wochen später mit Typ B.

2.2 Virologischer Influenzavirus-Nachweis und Charakterisierung der Stämme

Der virologische Nachweis von Influenzaviren wird in unserem Institut unter Anwendung der Permanent-Zelllinie MDCK geführt. Von wesentlicher Bedeutung ist bei dieser Methode die Darstellung von komplettem Virus als Grundlage für weitere serologische und molekularbiologische Untersuchungen der sich stetig ändernden Influenzaviren. Durch Vergleich der Referenzstämme (Impfstämme) mit den zirkulierenden Stämmen können dabei Drifterscheinungen erkannt und die Wirksamkeit der aktuellen Impfung eingeschätzt werden. Hieraus resultiert die prophylaktische Bedeutung der jährlich sich wiederholenden Influenzavirusanzüchtungen. Für das Sentinel ist es daher sinnvoll und notwendig, diese Methode mit der extrem sensitiven und sehr schnellen RT-PCR zu kombinieren.

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, wurde in der abgelaufenen Saison die Virusanzucht lediglich aus den Proben mit einem Virusgenomnachweis versucht. Dies war sowohl aus diagnostischer Sicht vertretbar als auch aus Personal-, Kapazitäts- und Kostengründen ohnehin erforderlich.

Von Anfang Oktober 2004 bis Ende April 2005 wurden demnach 1.922 virologische Proben, meist Rachenabstriche, untersucht. Eine Virusanzucht gelang dabei aus 261 Patientenproben, was eine Isolierungsrate von 13,6 % (dies entspricht 6,1 % aller eingesandten Sentinelproben) ergibt. Der Grund für diese niedrige Isolierungsrate (in den letzten Jahren zwischen 11 % und 27 %) bei den Sentinelproben liegt wahrscheinlich im diesmal labororganisatorisch bedingten längeren Zeitraum zwischen Probenabnahme und Versuchsansatz.

Für die Typisierungen der angezüchteten 261 Virusstämme bei Verwendung monospezifischer Antiseren vom Frettchen waren insgesamt 1.483 Titrationsen erforderlich. Dabei wurde festgestellt, ob und bis zu welcher Serumverdünnung eine Hämagglutinationshemmung erfolgt.

Im Ergebnis teilten sich die angezüchteten Influenzaviren wie folgt auf:

- 71 x Influenzavirus A (H3N2) - 27,2 % aller Isolate
- 69 x Influenzavirus A (H1N1) - 26,4 % aller Isolate
- 121 x Influenzavirus B - 46,4 % aller Isolate

Auffällig sind die Unterschiede der Nachweisraten der Subtypen im Vergleich mit der PCR. Unsere jahrelangen Erfahrungen, dass zumindest auf der von uns verwendeten Zelllinie Influenzavirus B häufig, der Subtyp A (H3N2) dagegen seltener anzüchtbar ist, wurden hierbei bestätigt. Im Übrigen ist dies ein zusätzliches Argument, verstärkt die PCR-Resultate in die Auswertung einfließen zu lassen.

Das erste Virusisolat, ein Influenzavirus B, stammt aus der 53. KW 2004, das letzte aus der 17. KW 2005. Zwei Drittel aller Isolate wurden zwischen der 8. und 11. KW 2005 erzielt, dies betraf alle Subtypen gleichermaßen.

Zur umfangreicheren Typisierung wurden Virusstämme aus dem Sächsischen Sentinel an das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Influenza am RKI in Berlin weitergeleitet. Dieses Institut wiederum übergibt repräsentative Stämme aus Deutschland an die WHO-Zentrale in London. Die Ergebnisse der europaweiten Überwachung fließen dann in die Empfehlungen für die Impfstoffzusammensetzung der kommenden Saison ein.

Die in Sachsen angezüchteten **Influenzavirus A (H3N2)**-Stämme waren dem Impfstamm A/Wyoming/3/03 ähnlich. Mit den uns zur Verfügung stehenden Reagenzien waren keine deutlichen Unterschiede zwischen den Stämmen zu erkennen. Die ersten Isolate unseres Sentinels wurden im NRZ als A/Shantou/1219/04-like, die gegen Ende der Saison als A/Wellington/01/04-like charakterisiert. Dabei ist anzumerken, dass die serologischen Unterschiede zwischen der Wyoming-, der Wellington- und der Shantou-Variante gering sind und

man daher von einer recht guten Wirksamkeit des Impfstoffs auch gegen die zirkulierenden Varianten ausgehen konnte (siehe auch Immunogenität des Influenza-Impfstoffs).

Tab. 3 Typisierungsergebnisse ausgewählter Influenzavirus A (H3N2)-Isolate

Frettchenantiseren A (H3N2)				
	A/Nan/933/95	A/Syd/5/97	A/Pan/2007/99	A/Wyo/3/03
Referenzantigene				
A/Nanchang/933/95	1280	160	80	< 80
A/Sydney/5/97	< 80	640	160	80
A/Panama/2007/99	< 80	320	640	160
A/Wyoming/3/03 *	< 80	160	320	2560
A/Wellington/1/04	< 80	80	320	1280
Virusisolate				
IS 3009	< 80	< 80	80	1280
IS 3588 (I.)	< 80	< 80	80	1280
IS 3822 (I.)	< 80	80	80	1280
IS 5234	< 80	< 80	80	1280

Testantigene und Antiseren vom Frettchen von GSK/SSW Dresden, vorhandener Pool an Reagenzien ist begrenzt! Angaben als reziproke HAHT-Titer.

* Impfstoffkomponente

(I.) geimpfter Patient

Die **Influenzavirus A (H1N1)**-Stämme waren der Impfstoffkomponente A/New Caledonia/20/99 sehr ähnlich, eventuell mit ihr identisch. Dieser Subtyp war in den vergangenen Jahren stabil hinsichtlich von Drifterscheinungen. Er ist bereits seit fünf Jahren im Impfstoff enthalten und wird auch in der kommenden Saison wieder Bestandteil sein.

Tab. 4 Typisierungsergebnisse ausgewählter Influenzavirus A (H1N1)-Isolate

Frettchenantiseren A (H1N1)			
	A/Bei/262/95	A/Joh/82/96	A/NC/20/99
Referenzantigene			
A/Beijing/262/95	1280	80	640
A/Johannesburg/82/96	160	1280	80
A/New Caledonia/20/99 *	320	< 80	1280
Virusisolate			
IS 3115	320	< 80	1280
IS 3140	320	< 80	1280
IS 3159	320	< 80	1280
IS 3288 (I.)	320	< 80	1280

Testantigene und Antiseren vom Frettchen von GSK/SSW Dresden, vorhandener Pool an Reagenzien ist begrenzt! Angaben als reziproke HAHT-Titer.

* Impstoffkomponente

(I.) geimpfter Patient

Bei den **Influenzavirus B**-Stämmen war in der abgelaufenen Saison eine starke Drift zu registrieren. Die sogenannte Victoria-Linie verdrängte die zunächst zirkulierende sogenannte Yamagata-Linie. Bereits in der Saison 2001/2002 war das gleiche Phänomen festzustellen und in der darauffolgenden Saison zirkulierten dann ausschließlich Stämme der Victoria-Linie.

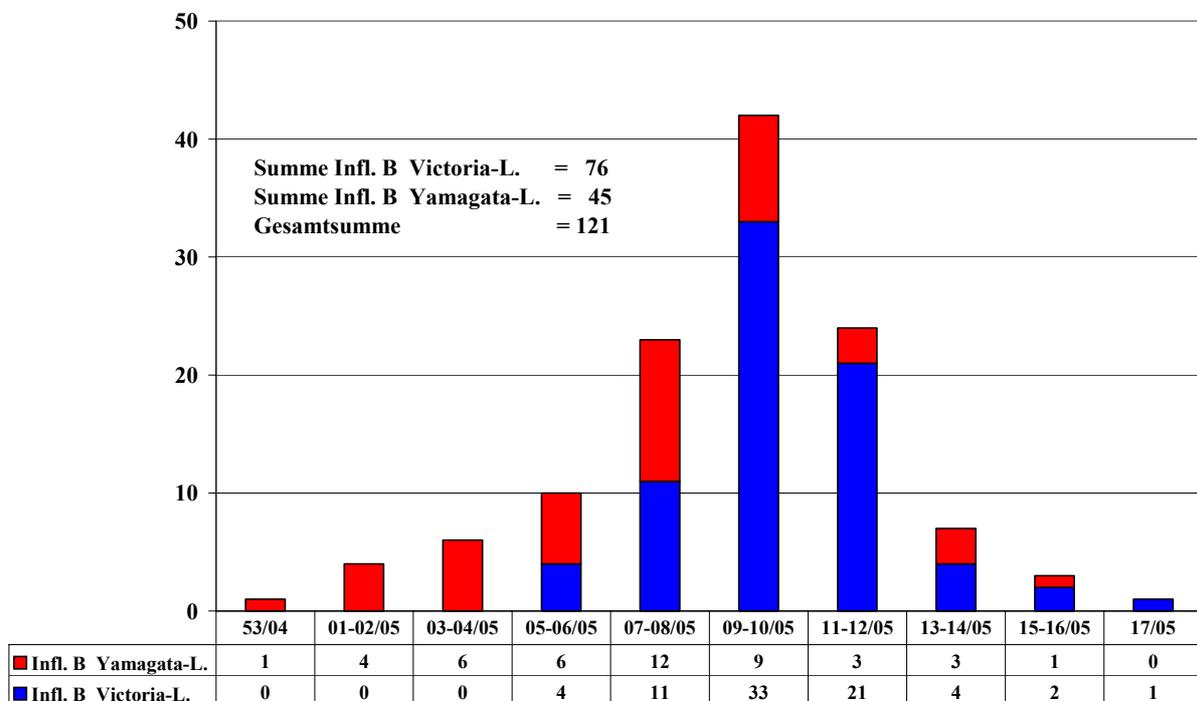


Abb. 4: Anteil der unterschiedlichen Influenza B-Linien (Virusanzucht) im Verlauf der Saison 2004/2005

In Sachsen wurden zu Beginn der Saison im Gegensatz zu den meisten anderen Bundesländern mehr Influenza B- als Influenza A-Viren nachgewiesen. Auch über die gesamte Saison gesehen war der Anteil der in Sachsen nachgewiesenen Influenza B-Fälle höher.

Die ersten angezüchteten Isolate waren B/Jiangsu/10/03-like, also dem Impfstamm ähnlich. Dieser Stamm gehört der "Yamagata-Linie" (Prototyp B/Yamagata/16/88) an. Spätestens seit der 5. KW zirkulierten vermehrt Influenza B-Viren, welche die "Victoria-Linie" (Prototyp B/Victoria/2/87) repräsentieren und erheblich vom Impfstamm abwichen. Diese Drift dürfte daher die Ursache für zahlreiche Impfdurchbrüche sein. Die zur "Victoria-Linie" zählenden abgedrifteten Stämme wurden im NRZ als B/Hong Kong/330/01-like charakterisiert.

Auch die durch eine Infektion mit der Variante B/Jiangsu/10/03 aufgebaute Immunität schützte offenbar nicht vor einer erneuten Influenza B-Infektion mit der B/HongKong/330/01-ähnlichen Driftvariante, wie z.B. bei einem ungeimpften 14-jährigen Jungen, welcher am 10.01.05 und nochmals am 13.03.05 erkrankte (erste Abnahme: Nachweis Influenza B mit PCR und Anzucht Influenza B/Jiangsu/10/03-like, zweite Abnahme: Nachweis Influenza B mit PCR).

Tab. 5 Typisierungsergebnisse ausgewählter Influenzavirus B-Isolate

Frettchenantiseren B				
	B/Har/7/94	B/Shang/7/97	B/Joh/5/99	B/Jiang/10/03
Referenzantigene				
B/Harbin/7/94	1280	< 80	320	< 80
B/Shangdong/7/97	< 80	640	< 80	< 80
B/Johannesburg/5/99	320	< 80	1280	160
B/Jiangsu/10/03 *	640	< 80	640	1280
Virusisolate				
IS 2846	640	< 80	640	640
IS 2920	640	< 80	640	640
IS 3033	< 80	< 80	< 80	< 80
IS 3198 (I.)	< 80	< 80	< 80	< 80
IS 3306	< 80	< 80	< 80	< 80
IS 5944 (I.)	< 80	< 80	< 80	< 80

Testantigene und Antiseren vom Frettchen von GSK/SSW Dresden, vorhandener Pool an Reagenzien ist begrenzt! Angaben als reziproke HAHT-Titer.

* Impfstoffkomponente

(I.) geimpfter Patient

Zur Erläuterung: Die Stämme B/Harbin/7/94, B/Johannesburg/5/99 und B/Jiangsu/10/03 sind Vertreter der Yamagata-Linie, der Stamm B/Shangdong/7/97 ist ein Vertreter der Victoria-Linie. Bei den vier aufgeführten Isolaten der abgedrifteten Influenza B-Variante waren alle Titer < 80. Daraus ist abzulesen, dass die durch die Impfung induzierten Antikörper nicht mit dieser neuen Variante reagieren und diese sogar von B/Shangdong/7/97 stark abgedriftet ist.

2.3 Influenza-Serologie

Für die Bestimmung der Influenzavirus-Antikörper kommen der Hämagglutinationshemmtest (HAHT) sowie - für die IgA-Antikörperbestimmung - ein Immunfluoreszenztest (IFT) zur Anwendung. Dadurch lassen sich sowohl die Wirkung der Schutzimpfung kontrollieren als auch aus differentialdiagnostischen Gründen eingesandte Proben beurteilen. Aus dem ersten Untersuchungsanlass wurden im Sentinelzeitraum 29 Proben mit dem HAHT getestet (87 Titrationen), aus dem zweiten 145 Proben (435 HAHT-Titrationen, 169 IgA-Ak-Bestimmungen).

Die humorale **Immunogenität des Influenza-Impfstoffs** für die Saison 2004/2005 konnte nicht eingeschätzt werden, da diesmal die Anzahl der Probanden zu gering war. Diese hatten zudem ausreichend hohe prävakzinale Antikörperspiegel, da sie in den vergangenen Jahren eine Impfung erhielten. Mehrere von uns in den letzten Jahren durchgeführte Studien ergaben jedoch eine durchschnittliche Schutzrate nach der Impfung von 80 % für den Subtyp A(H3N2) und jeweils 90 % für A (H1N1) und Typ B. Das heißt, die humorale Impfantwort war gegen die A (H3N2)-Komponente vergleichsweise schlechter. Der Schutz vor einer Influenzaviruserkrankung resultiert einerseits aus dem Individualschutz (humorale und zellvermittelte Immunität nach einer Impfung oder einer Infektion) sowie aus den oben erwähnten Unterschieden (Drift) zwischen zirkulierenden Viren und Impfviren. Auf Grund der dargelegten Ergebnisse war der in dieser Saison zu verzeichnende hohe Anteil an Influenza A (H3N2)-Erkrankungen trotz Impfung eher einer ungenügenden Impfantwort zuzurechnen. Hingegen dürfte bei einer trotz Impfung durchgemachten Influenza B hauptsächlich das Auftreten der neuen Variante die Ursache sein.

Die für eine **Differentialdiagnostik** eingesandten 145 Proben, davon 4 Serumpaare, betrafen 141 Patienten. Dabei ergab sich in 14 Fällen (9,9 %) der Hinweis auf eine kürzliche Influenzavirusinfektion (signifikanter HAHT-Titeranstieg bzw. IgA-Antikörper-Nachweis). Die Typen- bzw. Subtypen waren dabei wie folgt vertreten: 10 x A (H3N2), 2 x A (H1N1) und 2 x B. Diese Patienten (alle Altersgruppen) waren meist hospitalisiert. Die Erkrankungstage lagen hauptsächlich im März. Mit Abstand am häufigsten war Fieber als Symptom angegeben, mitunter zusätzlich Husten, Bronchitis, Laryngitis oder Gliederschmerzen. Der geringe Anteil der Positiven war vor allem auf die Nichteinsendung einer zweiten Serumprobe 1-2 Wochen nach Erkrankungsbeginn zurückzuführen.

2.4 Influenza-Impfstoff für die Saison 2005/06

Unter Einbeziehung aller molekularbiologischen, virologischen und serologischen Befunde aus der Influenzasaison 2004/2005 wurde von den zuständigen WHO-Stellen für den nächsten Winter die folgende Impfstoffzusammensetzung empfohlen:

- A/New Caledonia/20/99 (H1N1)-like virus
- A/California/7/2004 (H3N2)-like virus
(verfügbares Impfvirus ist A/New York/55/2004)
- B/Shanghai/361/2002-like virus
(meist wird B/Jiangsu/10/2003 verwendet)

Gegenüber der abgelaufenen Saison hat sich lediglich die A (H3N2)-Komponente geändert.

Bearbeiter:	Herr Dr. med. D. Beier	LUA Chemnitz
	Herr DB A. Grosche	LUA Chemnitz
	Herr Dr. rer. nat. L. Müller	LUA Chemnitz