

ARE - / Influenza - Sentinel

2005 / 2006 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 (15. Jahrgang)

Herausgeber: LUA Sachsen
Sitz: Dresden
Jägerstr. 10
01099 Dresden

Redaktionskollegium:

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

Redaktion: Dr. med. D. Beier
LUA Sachsen, Standort Chemnitz
Zschopauer Straße 87
09111 Chemnitz

Organisation u.

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

Druck und

Verarbeitung: ALINEA GbR
01099 Dresden, Königsbrücker Str. 69
Tel.: 0351 64 64 00

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 2005/2006	5
1 Auswertung des epidemiologischen ARE - / Influenza-Sentinals 2005/2006	7
2 Auswertung des Influenza-Sentinals, mikrobiologischer Teil 2005/2006	16
2.1 Molekularbiologischer Influenzavirus-Nachweis	16
2.2 Virologischer Influenzavirus-Nachweis und Charakterisierung der Stämme	20
2.3 Influenza-Impfstoff für die Saison 2006/2007	23

Vorwort zum ARE-/Influenza-Sentinel 2005/2006 im Freistaat Sachsen

Obwohl die Influenza, auch „echte“ Virusgrippe, hervorgerufen durch den Erreger Myxovirus influenzae, eine der bedeutendsten Infektionskrankheiten des Menschen ist, wird sie in weiten Kreisen der Bevölkerung, aber auch von manchen Ärzten und Gesundheitspolitikern in klinischer und gesundheitsökonomischer Hinsicht unterschätzt. Erst in jüngster Zeit, da Begriffe wie „Vogelgrippe“ und „Pandemiegefahr“ häufig auf der Tagesordnung stehen, beginnt sich diese Einschätzung zu wandeln.

Schon die „normale“ Influenza tritt auch in hoch entwickelten Industrieländern fast jährlich epidemisch auf und verursacht regelmäßig Kosten in Milliardenhöhe, abgesehen vom menschlichen Leid durch Erkrankungen und Komplikationen, zum Teil mit tödlichem Ausgang. In Deutschland sterben nach Angaben des Robert Koch-Institutes (RKI) und der auf Bundesebene arbeitenden Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI), einer gemeinsamen Initiative des RKI, des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für Influenza, des Deutschen Grünen Kreuzes und von vier Firmen der Impfstoff-herstellenden Industrie, jährlich an der Influenza zwischen 5.000 und 15.000 Personen. In der Saison 2005/2006 waren 3.000 – 8.000 über das normale Maß hinausgehende Krankenhauseinweisungen notwendig. Die kumulative Inzidenz an zusätzlichen Arztkonsultationen lag deutschlandweit (mit Ausnahme von Bayern und Baden-Württemberg) zwischen 1.000 und 2.000 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner. Aus der Bewertung der Influenzavirusnachweise im Labor und der Morbiditätsstatistiken ergibt sich für die zurückliegende Saison in Deutschland eine ausgeprägte Influenza-B-Welle mit im Vergleich zu anderen Influenza-Erkrankungswellen geringeren Erkrankungszahlen und Komplikationen (vgl. Epidemiologische Bulletin Nr. 34/2006, 291-292).

Die Bekämpfung der jährlichen Influenzaepidemien bzw. –wellen bedarf eines organisierten Managements. Dazu ist prinzipiell nur der Öffentliche Gesundheitsdienst in der Lage und gemäß dem Gesetz über den Öffentlichen Gesundheitsdienst im Freistaat Sachsen sogar verpflichtet. Ein umfangreicher Katalog bevölkerungsmedizinisch wichtiger Daten muss erhoben werden und eine von der Pharma- und Impfstoffindustrie unabhängige Bearbeitung erfolgen. Es ist unabdingbar, dass unter der Regie der Gesundheitsämter möglichst viele Ärzte, insbesondere der Primärversorgung (Allgemeinmediziner, Kinderärzte), aber auch Krankenhäuser und andere Einrichtungen einbezogen werden. Die Gesundheitsämter sind darüber hinaus für die Beobachtung und Untersuchung von Erkrankungshäufungen (z.B. in Heimen, Schulen, Kindereinrichtungen) sowie für die Einleitung adäquater Maßnahmen zuständig.

Im Freistaat Sachsen wird in jedem Jahr ein Influenza-Sentinel durchgeführt, das sich seit 30 Jahren bewährt hat. Es besteht aus einem epidemiologischen und einem mikrobiologischen Teil. Das Sentinel liefert wissenschaftlich fundierte und für die Praxis wichtige Informationen für prophylaktische und therapeutische Bekämpfungsmaßnahmen und benennt mit nachprüf-baren Zahlen die ökonomische Bedeutung.

In den epidemiologischen Teil fließen die Zahlen von Personen mit akuten Atemwegserkrankungen (akute respiratorische Erkrankungen, ARE) ein, die die beteiligten Arztpraxen aufgesucht haben. Diese Zahlen werden der Landesuntersuchungsanstalt (LUA) über die Gesundheitsämter wöchentlich, aufgeschlüsselt nach Altersgruppen, mitgeteilt. Aus den Daten kann für ein bestimmtes Territorium (Landkreis oder kreisfreie Stadt) und damit für eine definierte Bevölkerung der sogenannte „Normalgang“, d.h. die üblicherweise auftretende Anzahl an akuten Atemwegserkrankungen, berechnet werden. Er basiert auf den Wochenwerten der jeweils letzten 5 Jahre, berücksichtigt die jahreszeitliche Verteilung der Erkrankungen innerhalb eines Jahres und liefert die Prognose für das aktuelle Jahr. Durch ein Überschreiten des „Normalganges“ wird unter Einbeziehung der Daten des mikrobiologischen Sentinels der

Beginn einer Influenzaepidemie zuverlässig angezeigt. Eine wissenschaftlich begründete Behandlung Erkrankter ist somit ohne Verzögerung möglich.

Die am mikrobiologischen Teil des Influenza-Sentinelns beteiligten Arztpraxen und Krankenhäuser werden durch die Gesundheitsämter für ihre Mitarbeit gewonnen. Sie senden vorwiegend Rachenabstriche von Erkrankten zur Untersuchung ins Labor ein. Die Untersuchungen auf Influenza A und B dienen in erster Linie dem verzögerungsfreien Erkennen des Auftretens von Influenzaviren in der Bevölkerung und der konkreten Beurteilung (Typisierung) der vor kommenden Virusvariante. Die Typisierung hat einerseits epidemiologische Gründe, wie die Verfolgung von Infektionswegen, vielmehr sollen jedoch damit Fragen geklärt werden, die die Virusveränderungen sowie die Wirksamkeit des Impfstoffes betreffen.

An der Erfassung der Aktivität der ARE im Freistaat Sachsen beteiligten sich in der zurückliegenden Saison 23 Landkreise und kreisfreie Städte. Im gesamten Beobachtungszeitraum befand sich die ARE-Aktivität innerhalb aller Altersgruppen auf niedrigem, für die Jahreszeit üblichen Niveau. Epidemische Werte wurden in der Saison 2005/2006 zu keinem Zeitpunkt erreicht oder gar überschritten. Den klinischen Verlauf beschrieben die behandelnden Ärzte als überwiegend leicht bis mittelschwer. Am stärksten betroffen waren die Altersgruppen der Vorschul- und Schulkinder (bei den Virusnachweisen zu über 80 % !).

Proben zur Untersuchung im mikrobiologischen Sentinel erhielt die LUA aus allen 29 Kreisen des Freistaates. Insgesamt 1.183 Materialien wurden eingesandt und zunächst molekularbiologisch (mittels Polymerase-Kettenreaktion, PCR) untersucht. Bei den in der PCR positiven Proben erfolgte der Ansatz zur Virusanzucht.

Trotz ausgebliebener Influenzaepidemie 2005/2006 kursierten in Sachsen nachweislich Influenzaviren von der 3. bis zur 17. Kalenderwoche 2006, mit Maximalwerten in der 13. und 14. Woche. Mittels PCR war in 181 Patientenproben Influenzavirus nachweisbar, davon konnten in der Virusanzucht 71 Isolate gewonnen werden. Es handelte sich um 133 Influenza B- und 48 Influenza A-Stämme (als Subtypen sowohl A/H3N2 als auch A/H1N1). Bemerkenswert ist die ausgeprägte Dominanz der Influenza B- gegenüber den Influenza A-Erkrankungen, wie es letztmalig in der Saison 2001/2002 zu verzeichnen war.

Angezüchtete Virusstämme aus dem sächsischen Sentinel wurden dem NRZ für Influenza beim RKI in Berlin zur Verfügung gestellt. Diese Einrichtung übergibt repräsentative Stämme aus Deutschland an die WHO-Zentrale in London. So fließen im Rahmen der europaweiten Überwachung auch unsere sächsischen Ergebnisse in die Empfehlungen der WHO für die Impfstoffzusammensetzung in der bevorstehenden Saison ein. Wie im Sentinel der AGI konnte auch in unserem sächsischen Sentinel ein deutliches Abdriften der Influenza B-Stämme nachgewiesen werden, was vermehrt zu Impfdurchbrüchen und konsequenterweise zu einer Veränderung der B-Komponente im Influenzaimpfstoff für die Saison 2006/2007 führte. Trotz neuerer medikamentöser Möglichkeiten zur Prophylaxe und Therapie der Influenza bleibt doch die Schutzimpfung nach wie vor die wichtigste präventive Bekämpfungsmaßnahme.

Die vorliegenden sehr guten Ergebnisse werden wie in jedem Jahr zur bundesweiten Anerkennung unseres sächsischen Sentinels beitragen.

Die LUA möchte allen Beteiligten herzlichen Dank aussprechen verbunden mit der Bitte, zum Erhalt und zur weiteren Vervollkommnung des Influenzasentinelns im Freistaat Sachsen beizutragen.

Dr. med. vet. Koch
Präsident

1. Auswertung des epidemiologischen ARE-/ Influenza – Sentinels 2005/2006 im Freistaat Sachsen

Die Ergebnisse der Influenzaüberwachung der Saison 2005/2006 basieren wie bereits in den vergangenen sechs Jahren (siehe LUA-Mitteilungen Nr. 8/1999, sowie diesbezügliche Sonderhefte 2000 bis 2005) auf der Grundlage diverser erhobener Daten.

Hierzu zählen aus epidemiologischer Sicht insbesondere:

- die ganzjährig kontinuierliche 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)
- die saisonale (40. Berichtswoche (BW) 2005 – 17. BW 2006) Erfassung der ARE-Aktivität (siehe Abb. 1)
- das Sentinelsystem des öffentlichen Gesundheitsdienstes (ÖGD) in Sachsen bzw. der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) inklusive Sachsen in Deutschland
- der Erregernachweis (PCR und Anzucht) u.a. zur Bestätigung epidemiologischer Daten (Beginn/Ende einer saisonalen Erkrankungswelle bzw. Epidemie)
- die Berücksichtigung entsprechender Informationen aus den anderen Bundes- und den europäischen Nachbarländern, von Häufungen, Informationen zu influenzatypischen Krankheitsbildern, Komplikationen, Altersspezifität, Mortalität etc.

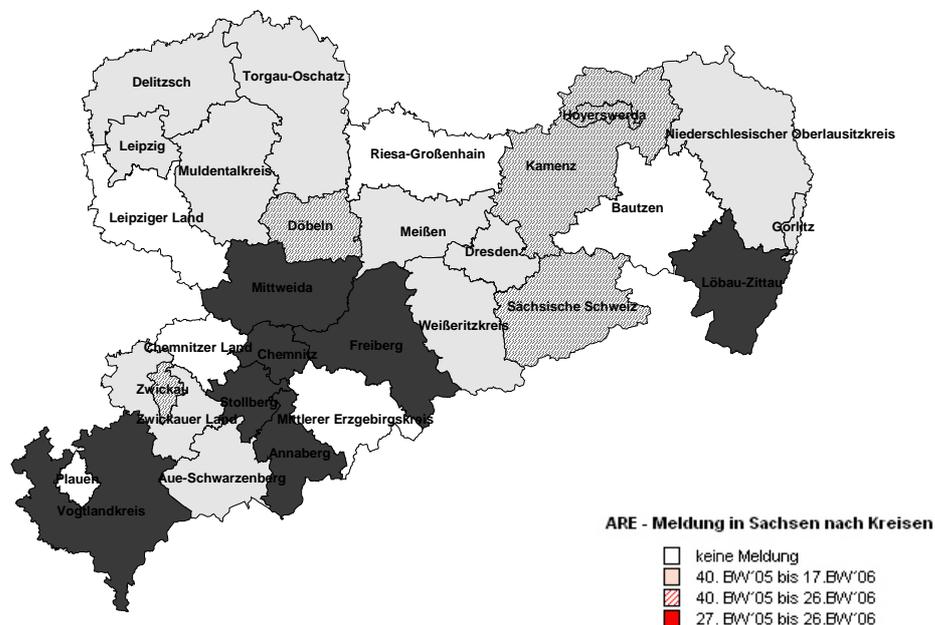


Abb. 1: An der Erfassung der ARE-Aktivität beteiligte Landkreise und kreisfreie Städte (27. KW 2005 – 26. KW 2006)

Daraus ergibt sich nachstehende Einschätzung der Influenzaaktivität für die Saison 2005/2006.

Im letzten Quartal 2005 blieben die ARE-Neuerkrankungsraten auf dem für die Jahreszeit üblichen Niveau. Weder für Sachsen noch für das übrige Bundesgebiet bestanden Hinweise auf eine erhöhte Influenza-Aktivität. Eine durch die Arbeitsgemeinschaft Influenza Ende November registrierte dezente Zunahme der Arztkonsultationen bei 5- bis 14-jährigen Kindern wurde im Zusammenhang mit einer ansteigenden Zirkulation von RS- und/oder Metapneumoviren gesehen.

Im Nationalen Referenzzentrum wurde nur in der 47. Kalenderwoche ein Influenza A-Virus mittels PCR nachgewiesen. Auch die europäischen Nachbarländer berichteten über eine ausgesprochen niedrige Influenzaaktivität. Laborbestätigte Fälle traten nur äußerst sporadisch auf. Von Woche 40 bis Woche 52 wurden in Europa 166 Influenzaviren nachgewiesen, wobei Influenza A-Viren leicht überwogen. Allerdings fiel auf, dass seit Bestehen des europäischen Influenza-Überwachungssystems (European Influenza Surveillance Scheme, EISS) der Anteil an Influenza B-Viren noch nie so hoch war. Wie schon in der vorangegangenen Saison (2004/2005) nahmen Laborberichte von RSV europaweit zum Jahresende zu.

In der 3. Kalenderwoche gelangen dann in den Laboratorien der Landesuntersuchungsanstalt für das Gesundheits- und Veterinärwesen (LUA) mittels PCR zwei erste Nachweise von Influenza B-Infektionen dieser Saison. Betroffen waren ein 14-jähriger Jugendlicher und eine 51-Jährige. Beide Patienten stammten aus dem Landkreis Stollberg und waren anamnestisch aktuell gegen Influenza geimpft.

Der erste Nachweis einer Influenza A(H3N2)-Infektion der Saison in Sachsen erfolgte - ebenfalls im Rahmen unseres sächsischen Influenza-Sentinels - in der 5. Kalenderwoche bei einem 10 Monate alten Säugling aus der Stadt Leipzig.

Auch aus dem Nationalen Referenzzentrum wurde nun über vereinzelte Influenza-Virus-Nachweise (Influenza A(H1N1), Influenza A(H3N2) und Influenza B) berichtet, wobei vor allem die Altersgruppe der Kinder betroffen war. In Europa gab es Anzeichen für einen leichten Anstieg der Influenza-Aktivität. Kumulativ überwogen Influenza B-Viren, die zu diesem Zeitpunkt einen Gesamtanteil von 68 % ausmachten. In Sachsen wie auch bundesweit befand sich die Aktivität der akuten respiratorischen Erkrankungen jedoch unverändert auf einem niedrigen Niveau.

Schließlich wurde in der 8. Kalenderwoche die erste Influenza A(H1N1)-Infektion dieser Saison im Freistaat bei einem 8-jährigen Mädchen aus der Stadt Dresden nachgewiesen. Auch dieser Nachweis wurde mittels PCR in den Laboratorien der LUA geführt.

Gegen Ende des 1. Quartals 2006 stieg die Influenza-Aktivität bundesweit leicht an, blieb jedoch auf konstant niedrigem Niveau. In Sachsen stiegen die ARE-Neuerkrankungsraten in einigen Kreisen in den Altersgruppen der Kinder und hier vor allem der Schulkinder etwas an, ohne jedoch die für die Jahreszeit erwarteten Werte auch nur ansatzweise zu überschreiten. Die Zahlen sowohl der Probeneingänge als auch der Influenza-Nachweise innerhalb unseres Sentinels nahmen leicht zu. In Europa gestaltete sich die Influenza-Situation weiterhin moderat. Wie in der Bundesrepublik dominierten Influenza B-Viren (66 %).

Die Viruszirkulation innerhalb Europas gestaltete sich in der Saison 2005/2006 sehr heterogen. Im Gegensatz zur vorangegangenen Saison 2004/2005, als eine Ausbreitung von West nach Ost und Süd nach Nord stattgefunden hatte, konnte kein klares Ausbreitungsmuster erkannt werden.

In der 13. und 14. Kalenderwoche (Gipfel der diesjährigen ausgesprochen moderaten Influenza-Welle) wurde zwar eine deutliche Zunahme von Probeneinsendungen und Influenzavirusnachweisen registriert, die Gesamtsituation die Influenza-Aktivität betreffend änderte sich jedoch nicht. Ab der 15. Kalenderwoche waren Probeneingangs- und Nachweiszahlen wieder rückläufig. In Deutschland wie in ganz Europa neigte sich eine moderate und späte Influenzasaison ihrem Ende zu.

Die Aktivität der akuten respiratorischen Erkrankungen befand sich im gesamten Beobachtungszeitraum innerhalb aller Altersgruppen auf niedrigem, für die Jahreszeit üblichem Ni-

veau (um den bzw. sogar unter dem Normalgang). Epidemische Schwellenwerte wurden in der Saison 2005/2006 zu keinem Zeitpunkt erreicht bzw. gar überschritten. Während noch in der vorangegangenen Saison eine Positivrate von insgesamt 44,6 % (Wochenmaximalwert 64,1 %) erzielt werden konnte, errechnete sich in der Saison 2005/2006 eine Gesamtpositivrate von nur 15,3 % (Maximalwert 35 % in der 13. KW). Die Positivrate stellt den Prozentsatz des Anteils der Sentinelproben dar, in denen Influenzaviren nachgewiesen wurden.

Den klinischen Verlauf der diesjährigen Influenza-Erkrankungen beschrieben die behandelnden Ärzte als überwiegend leicht bis mittelschwer und komplikationslos. Wie bereits in den vergangenen beiden Influenzasaisons (2003/2004 und 2004/2005) wurde über eher langwierige Krankheitsverläufe berichtet.

Die Altersgruppen der Vorschul- und Schulkinder waren sowohl in Sachsen wie auch bundesweit am stärksten betroffen, was nachfolgend in Tabelle 1 sowie in Abbildung 2 dargestellt wird.

Tab. 1: *Altersaufgliederung Influenzanachweise in Sachsen und Chemnitz*

Sachsen	Altersgruppen	Chemnitz
6 = 3,3 %	0 - < 1	2 = 7,7 %
56 = 31,0 %	1 - < 7	11 = 42,3 %
96 = 53,1 %	7 - < 17	12 = 46,2 %
17 = 21,1 %	17 - < 60	1 = 3,9 %
6 = 7,4 %	≥ 60	0
181	Gesamt	26

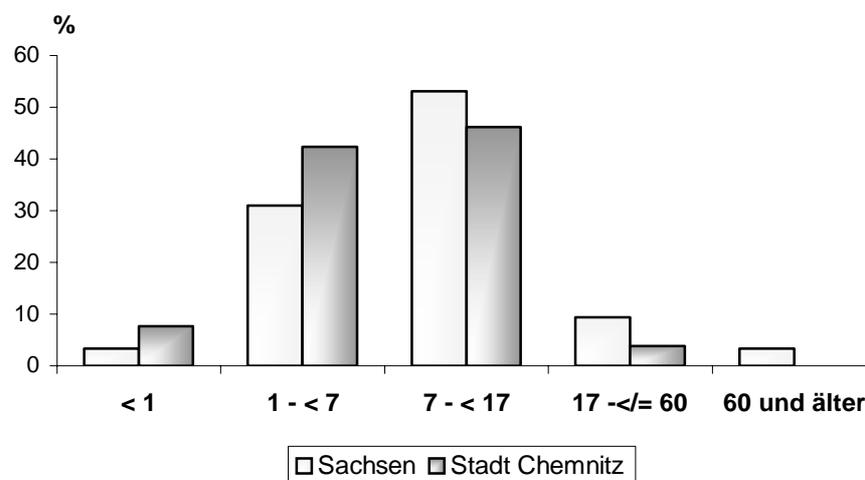


Abb. 2: *Influenzavirusnachweise nach Altersgruppen in Chemnitz und im Freistaat Sachsen 2005/2006*

In der Saison 2005/2006 kamen keine Influenza-bedingten Todesfälle zur Meldung, ein weiterer Beweis für den moderaten Verlauf der diesjährigen Influenzawelle. Auch kollektive Häufungen wurden innerhalb unseres Sentinelzeitraums, der von der 40. BW eines Jahres bis zur 17. BW des folgenden Jahres gefasst ist, nicht registriert. In der 38. Berichtswoche 2005 (somit außerhalb des Sentinelzeitraums) wurde jedoch im Stadtkreis Leipzig ein Geschehen statistisch erfasst, auf das im Folgenden näher eingegangen werden soll.

Am 9. September reanimierte eine Leipziger Ärztin einen ca. 30-jährigen Niederländer auf dem Heimflug von Nairobi (Kenia) nach Amsterdam. Die Ärztin hatte die Herz-Druck-Massage, ein anderer deutscher Arzt (Urologe) die Mund-zu-Mund-Beatmung durchgeführt. Der Patient verstarb trotz aller Bemühungen noch an Bord. Die Todesursache blieb, ebenso wie die Frage, ob eine Obduktion erfolgte, ungeklärt. Vier Tage später (am 13.09.05) erkrankte die Leipziger Ärztin an einer Influenza B. Der Nachweis erfolgte mittels PCR anhand eines Rachenabstriches und wurde im Institut für Virologie der Universität Leipzig geführt. Nach weiteren drei Tagen erkrankten der Ehemann der Ärztin und im weiteren Verlauf auch der das Ehepaar behandelnde Hausarzt nachweislich an Influenza B. Der an der Reanimation beteiligte Urologe soll nicht erkrankt gewesen sein.

In Sachsen wurden in der Saison 2005/2006 insgesamt 181 Influenza-Infektionen nachgewiesen. Das sind über 90 % weniger Influenza-Fälle als in der Saison 2004/2005. Die 181 Influenza-Infektionen gliedern sich auf in 36 Influenza A(H3N2)-, 11 Influenza A(H1N1)-, 1 Influenza A (nicht typisierbar) und 133 Influenza B-Infektionen. Bemerkenswert für die Saison 2005/2006 ist die ausgeprägte Dominanz der Influenza B- gegenüber den Influenza A-Erkrankungen. 73,5 % der Influenza-Infektionen innerhalb unseres Sentinels waren durch Influenza B verursacht, was nahezu einer Verdopplung dieses Anteils im Vergleich zur vorherigen Saison entspricht.

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 allenfalls von einer ausgesprochen moderaten „Influenzawelle“ gesprochen werden, die die ARE-Inzidenz im Gegensatz zum Vorjahr nur relativ wenig zu beeinflussen vermochte. Eine Viruszirkulation wurde in Sachsen von der 3. bis zur 17. KW (15 Wochen, 16.01.06 – 30.04.06) mit Maximalwerten in der 13. und 14. Berichtswoche beobachtet. Epidemische Werte wurden grundsätzlich nicht erreicht und die Morbiditätsraten lagen um, zum Teil sogar unter dem Normalgang.

Eine zusammenfassende Darstellung der Influenzaviruszirkulation 2005/2006 in der Stadt Chemnitz bietet Tabelle 2.

Tab. 2: Zusammenfassung Influenzaviruszirkulation 2005/2006, Stadt Chemnitz

Beginn der Influenzazirkulation	10.KW
Ende der Influenzazirkulation	17.KW
Dauer der Influenzazirkulation	8 Wochen
Anzahl der Isolate	26
max. ARE-Morbidität (Inz./0000) (Kumulativ über Zeitraum der Influenzazirkulation)	15380
max. ARE-Morbidität in %	15,4
Exzess-Morbidität in % (über epid. Schwelle)	0
Exzess-Morbidität in % (über Normalgang)	0

Mit insgesamt 1.183 Einsendungen (davon 181 mit positivem Ergebnis) wurden in unseren Laboratorien im Vergleich zur vorangegangenen Saison nur etwas mehr als ein Viertel der Probenmenge auf Influenza-Virus untersucht und 90 % weniger Influenza-Infektionen nachgewiesen. Die Positivrate, der Prozentsatz, der den Anteil der Sentinelproben darstellt, in denen Influenzaviren nachgewiesen wurden, lag insgesamt bei 15,3 %. Tabelle 3 liefert eine Gegenüberstellung der Sentinelerhebungen seit 1999 hinsichtlich Anzahl der Probeneinsendungen bzw. Nachweise, der Positivraten sowie der Influenzavirus-Typen und -Subtypen.

Tab. 3: *In der LUA Sachsen erhobene Influenzavirusnachweise
Saison 1999/2000 bis 2005/2006*

Saison	Anzahl Proben-einsendungen	Anzahl Nachweise (Anzahl und/oder PCR)	Positiv-rate (%)	Anzahl Infl. A	Anzahl Subtyp A(H1N1)	Anzahl Subtyp A(H1N2)	Anzahl Subtyp A(H3N2)	Anzahl Infl. B	erfasste influenza-bedingte Todesfälle
2005/2006	1183	181	15,3	48¹⁾	11	-	36	133	0
2004/2005	4310	1922	44,6	1192 ²⁾³⁾	110	-	194	748 ²⁾	12
2003/2004	1628	482	29,6	482	-	-	482	-	7
2002/2003	3588	1195	33,3	1088 ⁴⁾	1	1	1086	110 ⁴⁾	10
2001/2002	1239	411	33,2	174 ⁵⁾	-	3	171	241 ⁵⁾	0
2000/2001	1379	401	29,1	397	396	-	1	4	4
1999/2000	1854	411	22,2	411	-	-	411	-	13

1) davon 1 x nicht typisierbar

2) davon 18 Doppelinfectionen:

4x Influenza A(H1N1) und B, 3x Influenza A(H3N2) und B sowie 11x Influenza A (nicht typisiert) und B

3) davon 888 mal nicht typisiert

4) davon 3 Doppelinfectionen Influenza A und B

5) davon 4 Doppelinfectionen Influenza A und B

Influenzanachweise bei Geimpften

Unter den insgesamt untersuchten 1.183 Einsendungen handelte es sich in 161 Fällen (etwa 13,6 %) um Proben von aktuell gegen Influenza geimpften Personen, 615 Probanden waren anamnestisch ungeimpft, bei 407 Untersuchten wurde anlässlich der Probeentnahme kein Impfstatus erhoben.

Für die folgenden Berechnungen zu Erkrankung und Impfung wird die Anzahl von 776 Probanden mit erhobenem aktuellem Impfstatus (geimpft oder ungeimpft) zugrunde gelegt.

Trotz gesicherter Impfung erkrankten 21 Probanden unseres Sentinels an Influenza, davon 4 an Influenza A (alle Subtyp A/H3N2) und 17 an Influenza B. Von den 17 Influenza B-Isolaten konnten mittels Feintypisierung 9 der nicht im aktuellen Impfstoff enthaltenen „Victoria-Linie“ zugeordnet werden. Die übrigen 8 Isolate konnten nicht angezüchtet und somit nicht feintypisiert werden (siehe hierzu auch Teil 2.2 Virologischer Influenzavirus-Nachweis und Charakterisierung der Stämme).

Die vier trotz aktuellem Impfschutz an Influenza A/H3N2 Erkrankten waren ausnahmslos Erwachsene im Alter zwischen 53 und 64 Jahren (53, 61, 63, 64). Die 17 Influenza B-Erkrankungen hingegen betrafen 14 Kinder bzw. Jugendliche zwischen 5 und 15 Jahren und nur drei (47, 51 bzw. 61 Jahre alte) Erwachsene.

Der Anteil geimpfter Personen an allen mit Influenzavirusnachweis (= Influenza-Positive) betrug insgesamt 14,6 % (Anteil Ungeimpfter: 85,4 %). Zum Vergleich: In der vergangenen Saison (2004/2005) ergab sich ein Verhältnis von 13,2 % Geimpften zu 86,8 % Ungeimpften (Abb. 3 und 4).

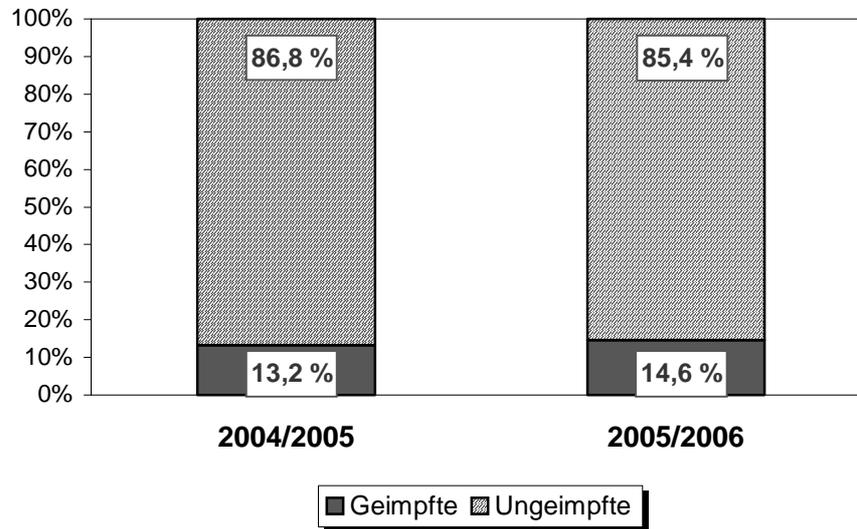


Abb. 3: Relation geimpfter und ungeimpfter Personen mit Influenza-Nachweis (Saison 2004/2005 und 2005/2006)

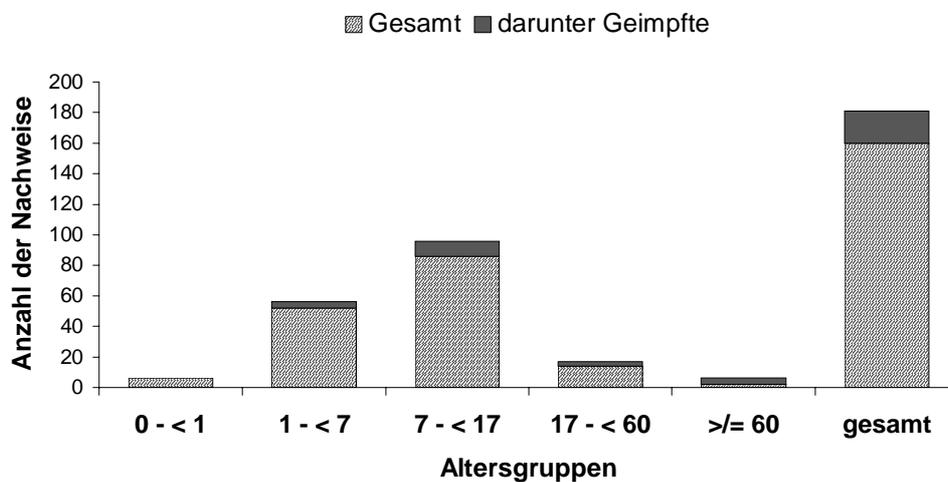


Abb. 4: Relation geimpfter und ungeimpfter Personen mit Influenza-Nachweis, nach Altersgruppen (2005/2006)

Die Relation von Geimpften zu Ungeimpften in der Gesamtgruppe der Influenza-Positiven lag insgesamt bei 1: 5,9; d.h. unter den Erkrankten waren 6mal so viele Ungeimpfte wie Geimpfte.

Während für Geimpfte eine auf die Anzahl der Probeneinsendungen (mit Impfstatus) bezogene Erkrankungsrate von 2,7 % ermittelt werden konnte, betrug diese bei Ungeimpften insgesamt 15,9 %.

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 83 %.

Bei kontinuierlicher Fortführung und Erweiterung der Sentinelsysteme in Sachsen 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 Landkreis Annaberg (Abb. 5 - 9) dargestellt werden (AG = Altersgruppe, EW = Einwohner).

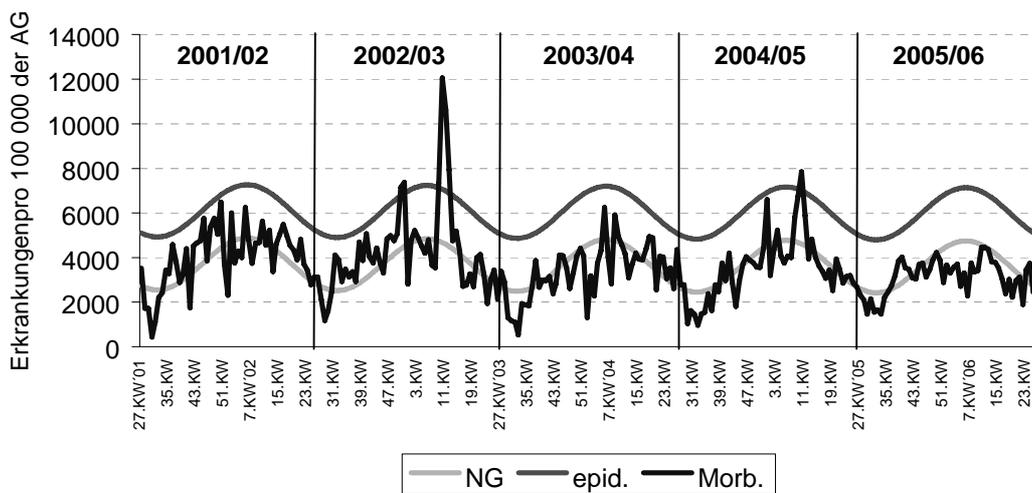


Abb. 5: ARE – Normalgang 2001 – 2006. Kreis Annaberg (1 - < 7 Jahre)

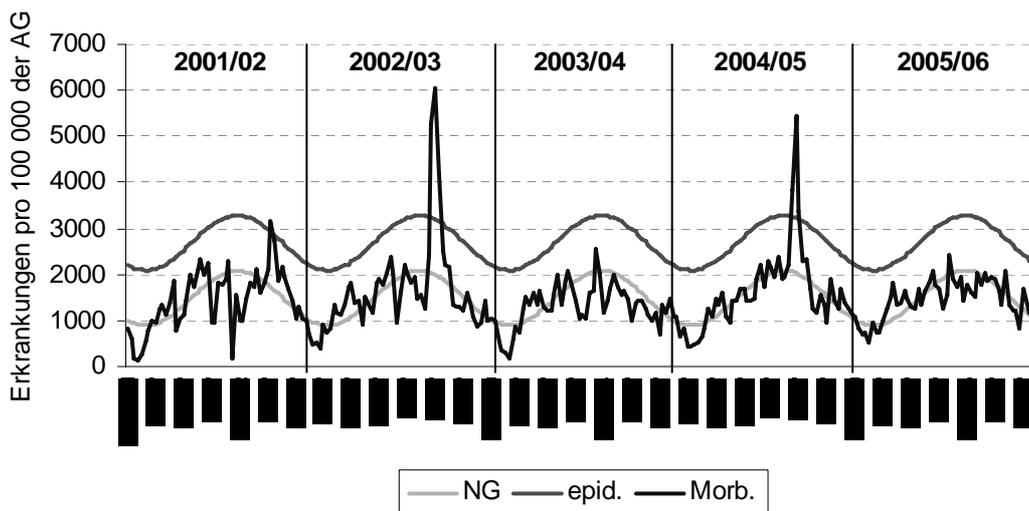


Abb. 6: ARE – Normalgang 2001 – 2006. Kreis Annaberg (7 - < 17 Jahre)

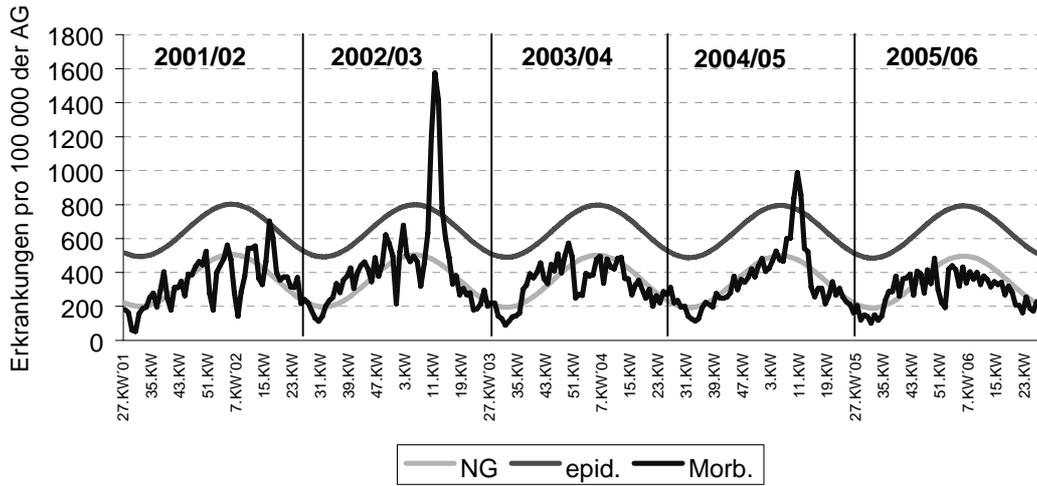


Abb. 7: ARE – Normalgang 2001 – 2006. Kreis Annaberg (17 - < 60 Jahre)

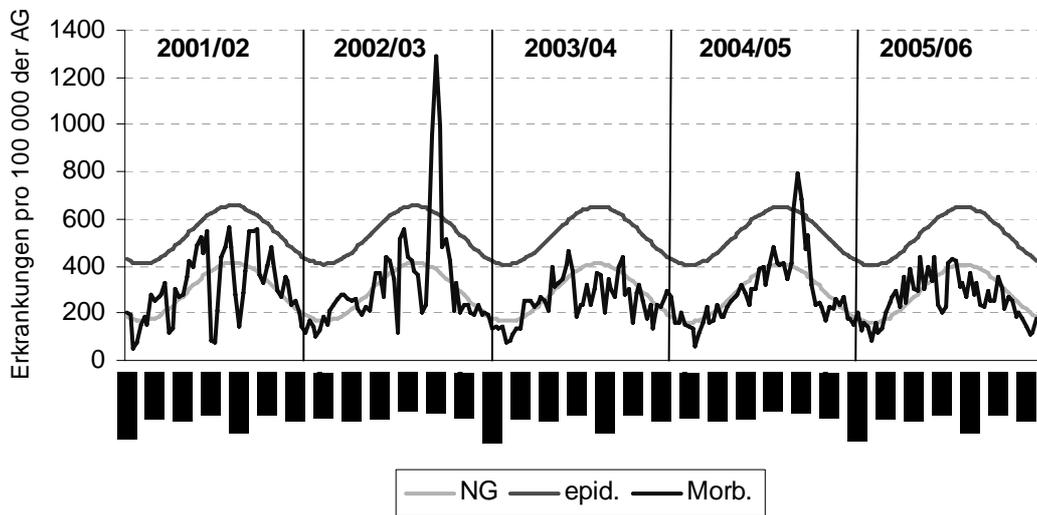


Abb. 8: ARE – Normalgang 2001 – 2006. Kreis Annaberg (60 Jahre und älter)

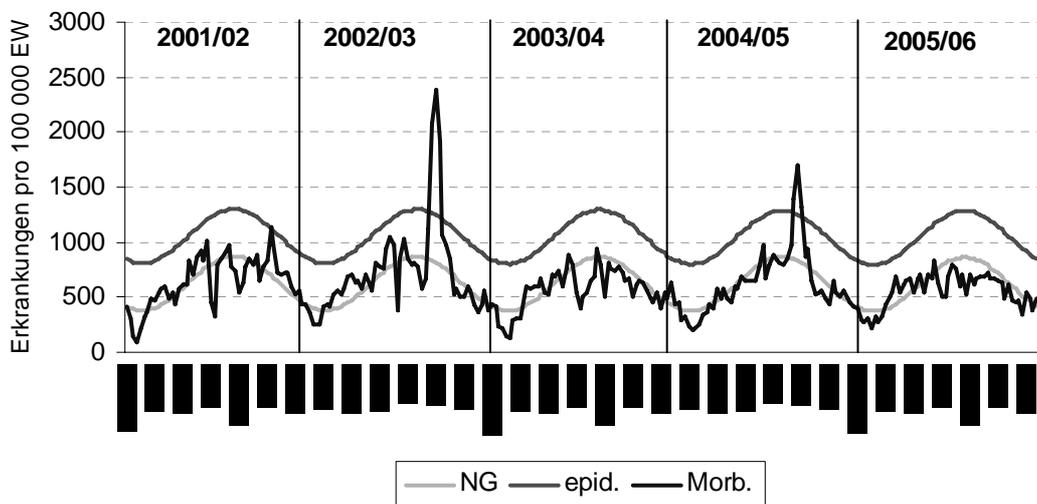


Abb. 9: ARE – Normalgang 2001 – 2006. Kreis Annaberg (gesamt)

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
Frau Dr. med. S.-S. Merbecks
Frau I. Briem

2 Auswertung des Influenza-Sentinel, mikrobiologischer Teil 2005/2006 im Freistaat Sachsen

Im Rahmen des mikrobiologischen Teils der Influenzasurveillance 2005/2006 wurden 1.183 Proben zur molekularbiologischen und virologischen Untersuchung eingesandt. Alle für den Influenzanachweis bestimmten Proben, meist Rachenabstriche, wurden zunächst molekularbiologisch (mittels PCR) getestet. Anschließend wurde von den in der PCR positiven Proben eine Virusanzucht versucht, um die dadurch gewonnenen Isolate serologisch charakterisieren zu können (Typisierung). Mittels PCR wurde in 181 Patientenproben Influenzavirus nachgewiesen, davon konnten 71 Virusisolate gewonnen werden.

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

Über die Ergebnisse unserer labordiagnostischen Untersuchungen soll im Folgenden berichtet werden.

2.1 Molekularbiologischer Influenzavirus-Nachweis

Der Vergleich der Probenzahlen, aufgeschlüsselt auf Einsendergruppen, unterstreicht die niedrige Influenza-Aktivität während der vergangenen Saison. Während die Zahl der Einsendungen aus Krankenhäusern auf 41 % des Vorjahresniveaus sank, erreichten die Einsendezahlen aus Sentinelpraxen nur 22 %, aus Gesundheitsämtern sogar nur 13 % der Werte des Vorjahres.

Die Anzahl der PCR-positiven Proben von Sentinelpraxen und Krankenhäusern lag im absoluten Vergleich bei ca. 10 % des Vorjahreswertes.

Einsendungen aus Gesundheitsämtern, Gemeinschaftseinrichtungen und Instituten waren -bei lediglich 39 Proben- ausnahmslos PCR-negativ.

Erwartungsgemäß lagen die Positivraten, dem Saisonverlauf entsprechend, deutlich niedriger als in der Saison 2004/2005. Bei Sentinelpraxen wurden 23,5 % (Vorjahr 52 %), bei Krankenhauseinsendungen 8,5 % (Vorjahr 33 %) und bei Gesundheitsämtern, Gemeinschaftseinrichtungen und Instituten 0 % (Vorjahr 33,3 %) registriert.

In der Addition betrug die Positivrate für alle Einsender 15,3 % und lag damit erheblich unter dem Wert für eine "normale" Saison.

Die Ergebnisse sind in der Tabelle 1 zusammengefasst.

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

Einsender	Anzahl der Proben	Anzahl der PCR-positiven Proben	Positivrate in %
Sentinelpraxen	600	135	22,50
Krankenhäuser	544	46	8,45
Gesundheitsämter/ Gemeinschaftseinrichtungen/ Institute	39	0	0
Gesamt	1.183	181	15,30

Die Proben zum Sentinel erhielt die Landesuntersuchungsanstalt aus allen 29 Kreisen des Freistaates, immerhin aus drei Kreisen mehr als in der vorausgegangenen Saison. Gemessen an den Vorgaben des SMS ist die Zahl von 138 einsendenden Einrichtungen als beachtlich anzusehen und unterstreicht das Interesse der Beteiligten an einer solchen Erhebung. Tabelle 2 schlüsselt die exakten Einsendedaten noch einmal auf.

Tab. 2: *Influenza-Sentinel 2005/2006*

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 (12 Kreise)			
Annaberg	3	13	0
Aue/Schwarzenberg	3	18	2
Chemnitz/Land	2	93	3
Chemnitz/Stadt	15	187	26
Freiberg	2	2	0
Mittl. Erzgebirgskreis	7	12	0
Mittweida	3	6	0
Stollberg	13	141	47
Plauen	1	1	0
Vogtlandkreis	3	23	4
Zwickau/Stadt	7	22	2
Zwickauer Land	2	9	3
Gesamt	61	527	87
Reg.-bezirk Dresden (11 Kreise)			
Bautzen	5	67	8
Dresden	3	146	15
Görlitz	5	79	7
Hoyerswerda	3	25	1
Kamenz	6	11	0
Löbau/Zittau	6	33	0
Meißen	4	9	2
Niederschles. OL-Kreis	4	28	0
Riesa/Großenhain	2	2	0
Sächsische Schweiz	4	21	3
Weißeritzkreis	3	9	0
Gesamt	45	430	36
Reg.-bezirk Leipzig (6 Kreise)			
Delitzsch	2	15	0
Döbeln	7	22	8
Leipzig/Land	2	5	0
Leipzig/Stadt	10	106	36
Muldentalkreis	4	64	11
Torgau/Oschatz	7	14	3
Gesamt	32	226	58
Gesamtsumme	138	1.183	181

Der im Teil 1 des Berichtes ausführlich gewürdigte Verlauf der Influenzasaison kann in Abb. 1 verfolgt werden.

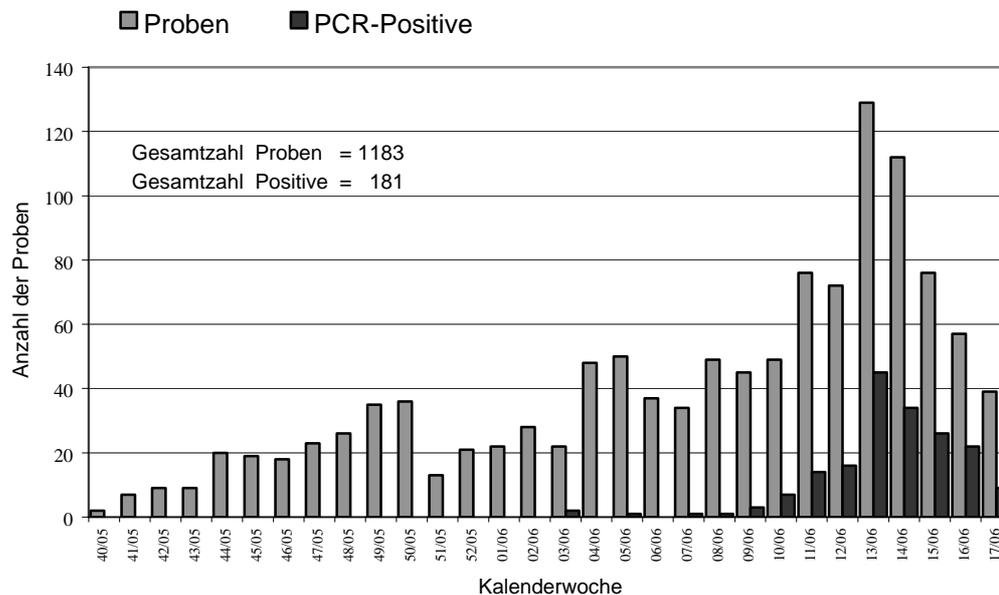


Abb. 1: Relation von Probenaufkommen zur Zahl PCR-positiver Proben, aufgeschlüsselt nach Kalenderwochen, während der Influenzasaison 2005/2006

Die zunehmenden Einsendezahlen ab 44. Kalenderwoche sind als Ausdruck saisonbedingter respiratorischer Erkrankungen zu sehen, die in der Regel vorwiegend durch Infektion mit Adeno- bzw. RS-Viren und *Mycoplasma pneumoniae* hervorgerufen werden.

Im Gipfelpunkt der Saison waren ca. 30 % der eingesandten Proben positiv im PCR-Nachweis; ein Wert, der beim Vergleich mit dem Vorjahr ebenfalls deutlich niedriger ausfällt.

Verteilung und Häufigkeit PCR-positiver Influenzavirus-Nachweise finden sich in der Abb. 2. Influenzavirus Typ A tritt erstmals in der 5. Kalenderwoche auf und lässt sich danach, mit Ausnahme der 6. Kalenderwoche über die gesamte Saison verfolgen.

Der Typ B wurde in der 3. und von der 9. bis zur 17. Kalenderwoche nachgewiesen.

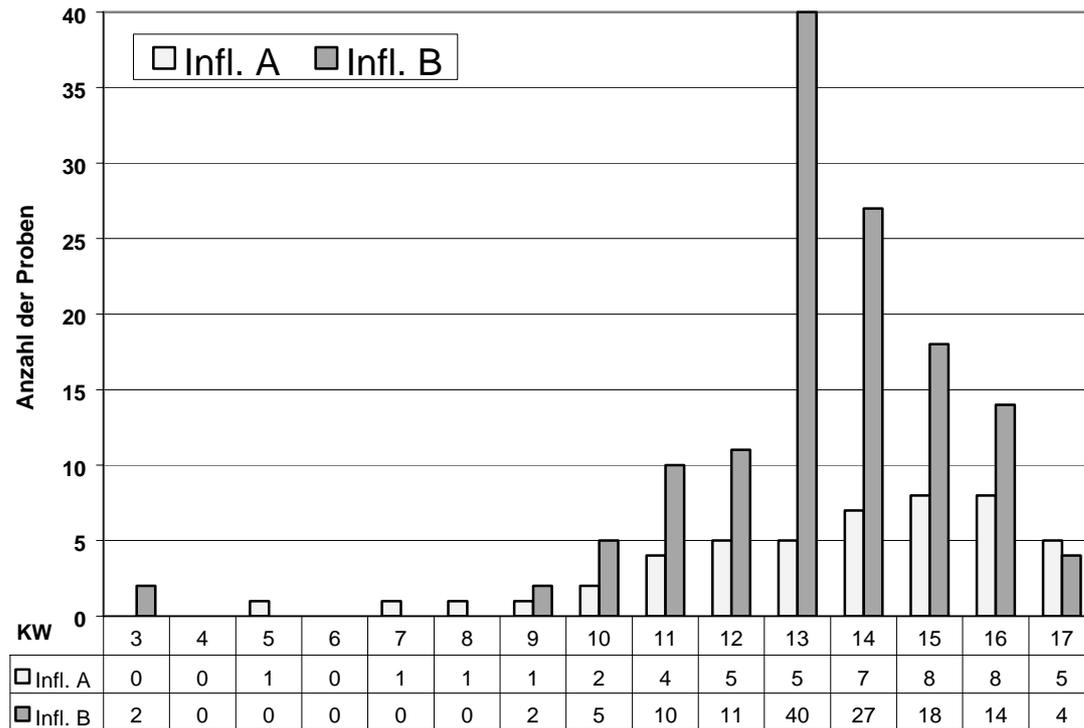


Abb. 2: Verteilung und Häufigkeit PCR-positiver Influenzavirus-Nachweise während der Saison 2005/2006, aufgeschlüsselt auf Typ A und B

Eine Parallele qualitativer Natur zur vergangenen Saison offenbart die Analyse der nachgewiesenen Influenzavirus-Typen und Subtypen in Abb. 3.

In beiden Saison-Zeiträumen sind die Subtypen A(H1NI) und A(H3N2) sowie der Typ B im PCR-Nachweis zu finden, deren quantitative Verteilung mit 6,1 %, 20,4 % und 73,5 % allerdings ganz anders ausfällt als in der vorangegangenen Saison.

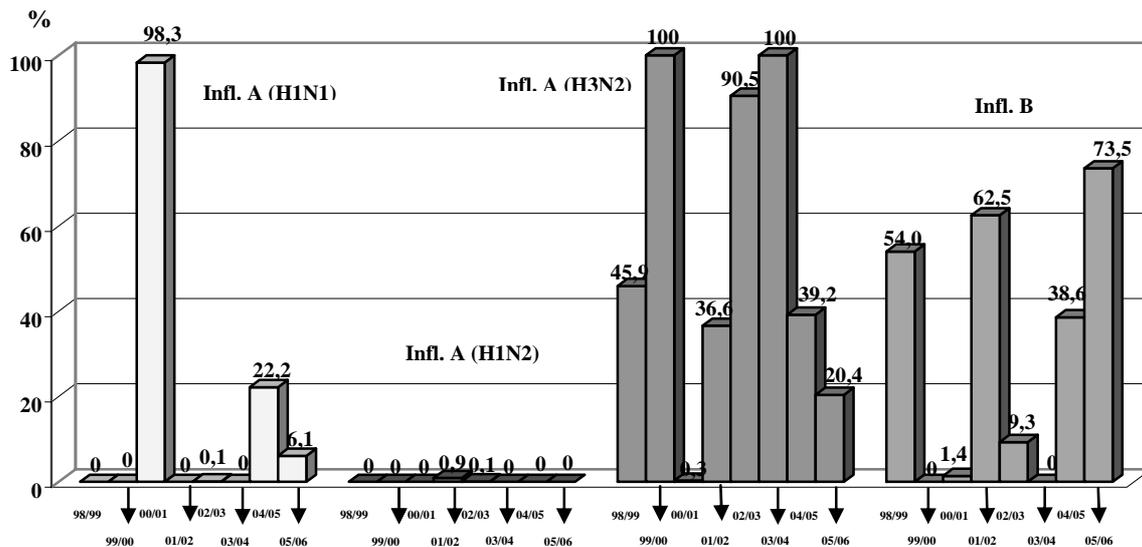


Abb. 3: Anteil der Typen und Subtypen an der Gesamtzahl der Influenzavirusnachweise in %, beginnend mit Saison 1998/99

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. Wichtigstes Ziel der Virusanzucht ist die Darstellung von komplettem Virus als Grundlage für weitere serologische und molekularbiologische Untersuchungen (Typisierung bzw. Sequenzierung). Durch Vergleich der Referenzstämmen (Impfstämme) mit den zirkulierenden Stämmen können dabei Drifterscheinungen erkannt und die Wirksamkeit der aktuellen Impfung eingeschätzt werden. Für das Sentinel ist es daher sinnvoll und notwendig, diese Methode mit der extrem sensitiven und sehr schnellen RT-PCR zu kombinieren.

Von Anfang Oktober 2005 bis Ende April 2006 wurden 1217 virologische Proben, meist Rachenabstriche, untersucht. Eine Virusanzucht gelang dabei aus 71 Patientenproben, was eine Isolierungsrate von 5,8 % ergibt; dies entspricht 39,0 % aller in der PCR positiven Proben. Die relativ niedrige Isolierungsrate weist auf den moderaten Verlauf der abgelaufenen Influenzasaison hin.

Für die Typisierungen der Virusisolate bei Verwendung monospezifischer Antiseren vom Frettschen waren insgesamt 408 Titrationen erforderlich. Dabei wurde festgestellt, ob und bis zu welcher Serumverdünnung eine Hämagglutinationshemmung erfolgt.

Im Ergebnis teilten sich die angezüchteten Influenzaviren wie folgt auf:

- 11 x Influenzavirus A (H3N2) - 15,5 % aller Isolate
- 4 x Influenzavirus A (H1N1) - 5,6 % aller Isolate
- 56 x Influenzavirus B - 78,9 % aller Isolate

Für weitergehende Typisierungen wurden Virusstämme aus dem Sächsischen Sentinel an das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Influenza am RKI in Berlin gesandt. Diese Einrichtung 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 Analysen der angezüchteten Virusstämme sind somit Grundlage für eine optimale Zusammensetzung dieses Impfstoffs. Bei den im Folgenden dargestellten Ergebnissen der von uns durchgeführten Virustypisierungen sind exemplarisch jeweils nur ein bzw. zwei Isolate aufgeführt.

Das erste Virusisolat, ein Influenzavirus B, stammt aus der 9. Kalenderwoche 2006, das letzte aus der 17. Kalenderwoche 2006. Zwei Drittel aller Isolate wurden zwischen der 13. und 15. Kalenderwoche 2006 gewonnen.

Die in Sachsen angezüchteten **Influenzavirus A (H3N2)**-Stämme zeigten mit dem im Impfstoff enthaltenen Stamm A/New York/55/04 (entspricht A/California/7/04 laut WHO-Empfehlung) eine relativ gute Übereinstimmung. Man konnte daher von einer recht guten Wirksamkeit des Impfstoffs auch gegen die zirkulierenden Varianten ausgehen. In der folgenden Übersicht ist ein Unterschied von zwei HAHT-Titerstufen gegenüber dem Impfstamm zu erkennen, was als Indiz für ein Abdriften der Wildvirusvariante gewertet werden kann. Die Änderung der A(H3N2)-Impfstoffkomponente für die kommende Saison trägt dem Rechnung.

Tab. 3: Typisierungsergebnisse Influenzavirus A (H3N2)

Frettchenantiseren A (H3N2)				
	A/Syd/5/97	A/Pan/2007/99	A/Wyo/3/03	A/NY/55/04
Referenzantigene				
A/Sydney/5/97	640	320	160	< 80
A/Panama/2007/99	320	640	320	< 80
A/Wyoming/3/03	320	640	2560	1280
A/New York/55/04 *	< 80	80	1280	2560
Virusisolat (Beispiel)				
IS 599 (A/Sachsen/1/06)	80	160	640	640

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

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 sechs Jahren im Impfstoff enthalten und wird auch in der kommenden Saison wieder Bestandteil sein.

Tab. 4: *Typisierungsergebnisse Influenzavirus A (H1N1)*

Frettchenantiseren A (H1N1)			
	A/Bei/262/95	A/Joh/82/96	A/NC/20/99
Referenzantigene			
A/Beijing/262/95	1280	80	320
A/Johannesburg/82/96	80	2560	80
A/New Caledonia/20/99 *	320	< 80	1280
Virusisolat (Beispiel)			
IS 776 (A/Sachsen/3/06)	320	< 80	1280

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

Die Drift der **Influenzavirus B**-Stämme war noch ausgeprägter als in der vorherigen Saison. Virusstämme der sogenannten Victoria-Linie verdrängten wiederum die zunächst zirkulierenden Stämme der sogenannten Yamagata-Linie.

Das erste gewonnene Isolat (IS 541) war B/Jiangsu/10/03-like, also dem Impfstamm ähnlich. Dieser Stamm gehört der "Yamagata-Linie" (Prototyp B/Yamagata/16/88) an. Unmittelbar danach zirkulierten jedoch verstärkt Influenza B-Viren, welche die "Victoria-Linie" (Prototyp B/Victoria/2/87) repräsentieren und erheblich vom Impfstamm abwichen. Außer dem ersten wurden alle weiteren 55 B-Isolate in Sachsen als Vertreter der Victoria-Linie typisiert (Anteil 98 %!). Bei Influenzavirus B-Infektionen konnten wir demzufolge auch die meisten Impfdurchbrüche nachweisen. Bei 16 % der Erkrankten mit Influenzavirus B-Nachweis (Anzucht) war eine Impfung angegeben gegenüber 9 % (bei H3N2-schwache Drift) bzw. 0 % (bei H1N1-Impfstamm und Wildvirus sehr ähnlich).

Konsequenterweise hat die WHO für die kommende Saison einen Vertreter der Victoria-Linie als Influenzavirus B-Komponente im Impfstoff empfohlen.

Tab. 5: *Typisierungsergebnisse Influenzavirus B*

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 (Beispiele)				
IS 541 (B/Sachsen/6/06)	< 80	< 80	640	640
IS 790 (B/Sachsen/9/06)	< 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

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 dem Isolat IS 790 waren wie bei den übrigen Isolaten der Victoria-Linie sämtliche Titer < 80. Daraus ist abzulesen, dass die durch Impfung induzierten Antikörper nicht mit dieser neuen Variante reagieren und diese sogar von B/Shangdong/7/97 stark abgedriftet ist. Die zur "Victoria-Linie" zählenden abgedrifteten Stämme wurden im NRZ als B/Malaysia/2506/2004-like charakterisiert.

Hinsichtlich der antigenen Eigenschaften der verschiedenen isolierten Subtypen (im Vergleich mit den Impfstoffkomponenten) sind keine gravierenden Unterschiede zur vorherigen Saison festzustellen.

2.3 Influenza-Impfstoff für die Saison 2006/07

Unter Einbeziehung aller molekularbiologischen, virologischen und serologischen Befunde aus der Influenzasaison 2005/2006 wurde von den zuständigen WHO-Stellen für den nächsten Winter die folgende Impfstoffzusammensetzung empfohlen:

- A/New Caledonia/20/99 (H1N1)-like virus
- A/Wisconsin/67/05 (H3N2)-like virus
- B/Malaysia/2506/2004-like virus

Damit verbleibt lediglich die A (H1N1)-Komponente wie in der Saison 2005/06.

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