

ARE - / Influenza - Sentinel

2008 / 2009 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 (18. Jahrgang)

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

Redaktionskollegium:

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

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 Digitaldruck GbR
01099 Dresden, Königsbrücker Str. 96
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 2008/2009	5
1 Auswertung des epidemiologischen ARE - / Influenza-Sentinals 2008/2009	8
2 Auswertung des Influenza-Sentinals, mikrobiologischer Teil 2008/2009	25
2.1 Molekularbiologischer Influenzavirus-Nachweis	25
2.2 Virologischer Influenzavirus-Nachweis und Charakterisierung der Stämme	31
2.3 Influenza-Impfstoff für die Saison 2009/2010	32

Vorwort zum ARE-/Influenza-Sentinel 2008/2009 im Freistaat Sachsen

Obwohl die Influenza, auch „echte“ Virusgrippe, hervorgerufen durch den Erreger Myxovirus influenzae (Influenzaviren der Typen A oder B), eine der bedeutendsten Infektionskrankheiten des Menschen ist, wird sie in weiten Kreisen der Bevölkerung, mitunter auch von Ärzten und Gesundheitspolitikern, in klinischer und gesundheitsökonomischer Hinsicht unterschätzt. Erst in jüngster Zeit, da Begriffe wie „Pandemie“, „Vogelgrippe“ und ganz aktuell „Schweinegrippe“ oder „Neue Influenza A/H1N1“ auf der Tagesordnung stehen, wandelt sich diese Einschätzung.

Schon die „normale“, zur Unterscheidung von der neuen Influenza A/H1N1 des Jahres 2009 „saisonal“ genannte, Influenza tritt auch in hochentwickelten 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 Firmen der Impfstoff herstellenden Industrie, jährlich an der Influenza bis zu 15.000 Personen, in Jahren ausgeprägter oder schwerer Epidemien sogar mehr. In der Saison 2007/2008 waren 3.500 – 5.000 über das normale Maß hinausgehende Krankenhauseinweisungen notwendig. Die Anzahl der zusätzlichen Arztkonsultationen wurde auf etwa 1,2 Millionen geschätzt, die Zahl influenzabedingter Arbeitsunfähigkeiten auf 350.000 – 650.000 (AGI: Abschlussbericht der Influenzasaison 2007/08).

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 mehr als 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 nachprüfbaren 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 (in der Berichtssaison 144 Einrichtungen einschließlich einsendender Gesundheitsämter) werden durch die Gesundheitsämter für ihre Mitarbeit gewonnen. Sie entnehmen Rachenabstriche von Erkrankten zur Labordiagnostik. 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 vorkommenden 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 sämtliche 13 Landkreise und kreisfreien Städte. Für den Freistaat Sachsen kann auf der Basis der in diesem Jahr weiter stabilisierten Influenzaüberwachung durch das epidemiologische und mikrobiologische ARE-/Influenza-Sentinel von einer moderaten „Influenzaepidemie“ bzw. einer ausgeprägten saisonalen Influenzawelle in der vergangenen Influenzasaison gesprochen werden: Eine manifeste Influenza A/H3N2-Epidemie ging in eine mäßige Influenza B-Welle über. Die Influenzaausbreitung erfolgte im Freistaat Sachsen erheblich schneller und deutlich ausgeprägter als in der vorherigen Saison. Insgesamt beeinflusste die Influenzawelle die ARE-Inzidenz stärker als im Vorjahr. Die epidemische Schwelle wurde ab der 3. bis einschließlich der 7. Kalenderwoche 2009 in nahezu allen Altersgruppen und Territorien Sachsens überschritten. Den klinischen Verlauf beschrieben die behandelnden Ärzte als überwiegend leicht bis mittelschwer und komplikationslos. Am stärksten betroffen waren die Altersgruppen der Vorschul- und Schulkinder (fast zwei Drittel aller Virusnachweise).

Proben zur Untersuchung im mikrobiologischen Sentinel erhielt die LUA ebenfalls aus allen 13 Kreisen des Freistaates. Insgesamt 2.296 Materialien wurden eingesandt und zunächst molekularbiologisch (mittels Polymerase-Kettenreaktion, PCR) untersucht. Bei den in der PCR positiven Proben erfolgte der Ansatz zur Virusanzucht.

Influenzaviren kursierten in Sachsen nachweislich im Wesentlichen von der 51. Kalenderwoche 2008 bis zur 14. Kalenderwoche 2009, mit Maximalwerten zwischen der 3. und 6. Woche. Zu Jahresbeginn 2009 bestätigten zunehmende Probeneinsendungen und Influenzavirusnachweise den in diesem Jahr im Vergleich zu den Vorjahren früheren Beginn der Influenzawelle. Mittels PCR war in 826 Patientenproben Influenzavirusgenom nachweisbar, davon konnten in der Virusanzucht 137 Isolate gewonnen werden. Es handelte sich um 679 Influenza A- und 149 Influenza B-Stämme. Darunter waren 2 Influenza A/B-Doppelinfectionen. Bei den Influenza A-Viren dominierte der Subtyp H3N2 mit fast 98 % gegenüber H1N1. Bitte beachten Sie hierbei, dass unser Sentinel Ende April endete und es sich bei den nachgewiesenen H1N1-Stämmen ausschließlich um das saisonale Influenza-A/H1N1-Virus handelte, nicht um das Virus der Neuen Influenza A/H1N1.

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.

Auf die gute Wirksamkeit der Schutzimpfung gegen Influenza weisen die Erhebungen zu Influenzavirusnachweisen bei Geimpften und Ungeimpften hin. So befanden sich unter den untersuchten Erkrankten annähernd 8-mal so viele Ungeimpfte wie Geimpfte. Wie wichtig eine gute Übereinstimmung des aktuellen Impfstoffes mit den zirkulierenden Virusstämmen ist, unterstreicht die in dieser Saison beobachtete höhere Rate von Impfdurchbrüchen bei Influen-

za B- gegenüber Influenza A-Erkrankungen, vermutlich bedingt durch das deutliche Abdriften der Influenza B-Stämme. Es wurde sowohl im Sentinel der AGI als auch in unserem sächsischen Sentinel nachgewiesen und führte konsequenterweise zu einer Veränderung der B-Komponente im Influenzaimpfstoff für die Saison 2009/2010. Trotz neuerer medikamentöser Möglichkeiten zur Prophylaxe und Therapie der Influenza mit Neuraminidasehemmern bleibt die Schutzimpfung nach wie vor die wichtigste präventive Bekämpfungsmaßnahme.

Die vorliegenden sehr guten und auch für eine Pandemieplanung wichtigen Ergebnisse werden wie in jedem Jahr zur bundesweiten Anerkennung unseres sächsischen Sentinels beitragen.

Wir möchten wiederum darauf hinweisen, dass es sich bei den Nachweisen nicht um die Gesamtzahlen der in Sachsen aufgetretenen Influenzaerkrankungen handelt. Das Überwachungsprogramm (= Sentinel) erfasst nur „die Spitze des Eisberges“, zeigt aber, wie Sie bei der Lektüre unseres Berichtes feststellen werden, zuverlässig eine Epidemie bzw. Zirkulation von Influenzaviren an und bildet Trends ab. Die tatsächliche Anzahl der Infektionen liegt um ein Vielfaches höher!

Schließlich sprechen wir allen Beteiligten in Arztpraxen, Krankenhäusern, Gesundheitsämtern und sonstigen Einrichtungen für die engagierte Mitarbeit unseren herzlichen Dank aus. Der vorliegende Bericht soll Ihnen einen Einblick in die Arbeit der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter einer Landeseinrichtung des Öffentlichen Gesundheitsdienstes zum weiteren Ausbau präventiver Maßnahmen für die Gesundheit unserer Bürgerinnen und Bürger geben.



Dr. med. vet. Stephan Koch
Präsident

1 Auswertung des epidemiologischen ARE-/Influenza – Sentinels 2008/2009 im Freistaat Sachsen

Die Ergebnisse der Influenzaüberwachung der Saison 2008/2009 basieren wie bereits in den vergangenen Jahren (siehe LUA-Mitteilungen sowie diesbezügliche Sonderhefte) auf der Grundlage diverser erhobener Daten.

Hierzu zählen aus epidemiologischer Sicht insbesondere:

- die ganzjährig kontinuierliche bzw. saisonale (40. Berichtswoche (BW) 2008 – 17. BW 2009) 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 Influenza-Sentinelssystem 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 Epidemie)
- die Berücksichtigung entsprechender Informationen aus den anderen Bundes- und den europäischen Nachbarländern, von Häufungen, Informationen zu influenzatypischen Krankheitsbildern, Komplikationen, Altersspezifität, Mortalität etc.

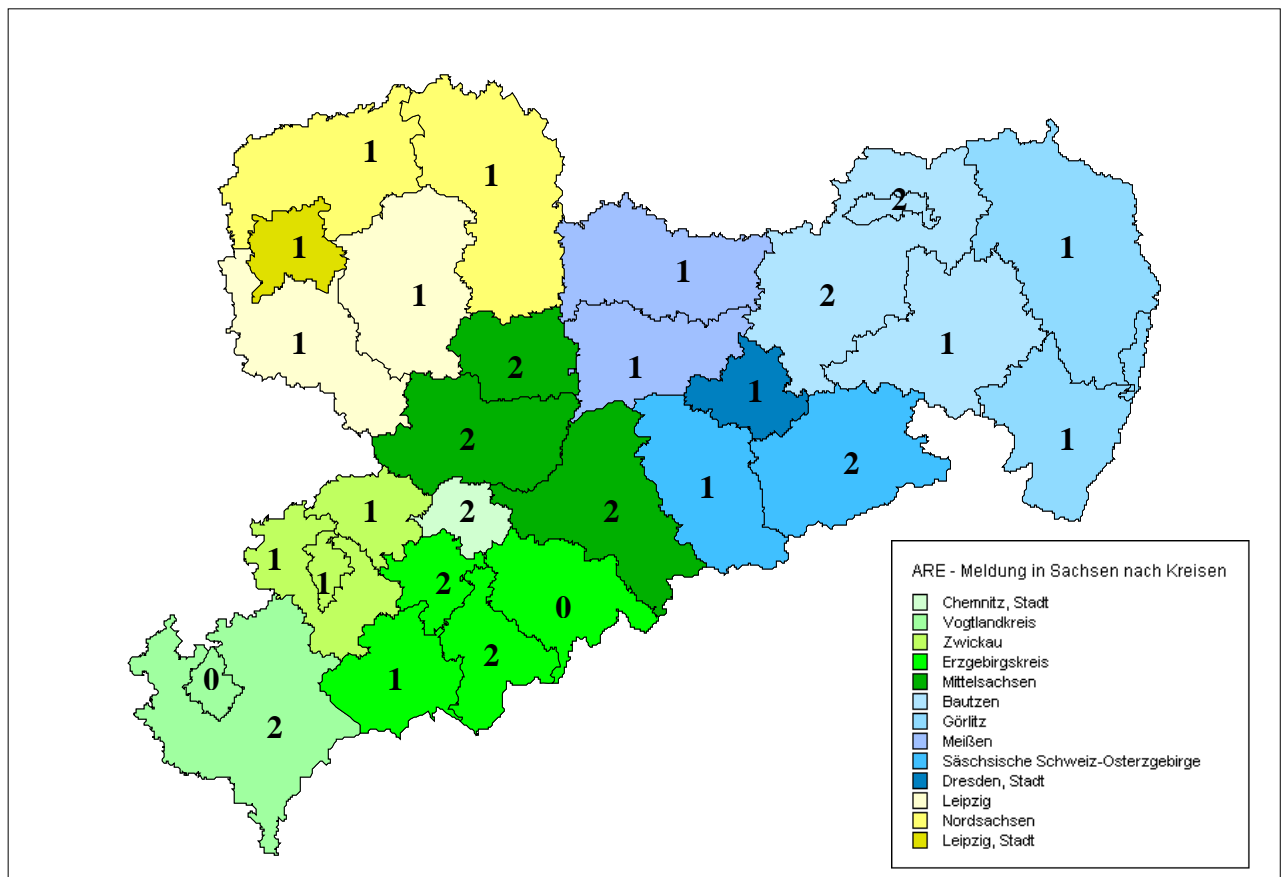


Abb. 1: An der Erfassung der ARE-Aktivität beteiligte Landkreise und kreisfreie Städte (27. KW 2008 – 26. KW 2009. (0 – keine Meldung, 1 – saisonale Meldung, 2 – ganzjährige Meldung)

Die Auswertung dieser und weiterer Faktoren erlaubt nachstehende Einschätzung der Influenzaaktivität für die Saison 2008/2009.

Mit dem 01. August 2008 erfolgte in Sachsen die Neugliederung der Kreisgebiete. Da die Erfassung der akuten respiratorischen Erkrankungen innerhalb der neu gebildeten Kreise sehr unterschiedlich und territorial inhomogen erfolgte, wurden dieser Auswertung noch die „Altkreise“ zu Grunde gelegt. Auch war eine vergleichende Darstellung mit Vorjahresergebnissen nur auf diesem Weg möglich. Wir bitten um Ihr Verständnis für diese Vorgehensweise.

Im letzten Quartal 2008 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 normalen Bereich. Nur sehr sporadisch wurden Influenzanachweise gemäß Infektionsschutzgesetz an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelt.

Laut Wochenbericht der Arbeitsgemeinschaft Influenza erfolgten in der 43. Kalenderwoche (KW) die ersten beiden Influenza B-Nachweise der Saison innerhalb des bundesweiten Sentinels bei zwei Patienten aus Bayern. In der 46. KW gelang ein Influenza A/H3N2-Nachweis aus einem Rachenabstrich aus Thüringen.

In Sachsen blieb die Aktivität der akuten respiratorischen Erkrankungen (ARE) trotz dezenten Anstiegs zunächst noch auf einem der Jahreszeit gemäßen Niveau. Der erste Influenza-nachweis mittels PCR der Saison 2008/2009 im Freistaat gelang in der 48. KW. Ein ungeimpfter 30-jähriger Mann aus dem Landkreis Mittelsachsen erkrankte nachweislich an einer Influenza B.

Hiermit war der Beginn der Influenza-Saison 2008/2009 in Sachsen festzustellen.

Gegen Ende des Jahres stieg die Aktivität der ARE dann in Sachsen wie auch bundesweit an und befand sich auf einem leicht erhöhten Niveau. Neben geringer Influenzaaktivität - in Deutschland traten weiterhin zunächst nur sporadische Fälle auf - trugen wohl auch andere virale Atemwegsinfektionen (z. B. RSV-Infektionen) zu dieser Erhöhung bei. Zum Jahreswechsel stieg die ARE-Aktivität deutschlandweit weiter an und befand sich auf moderat erhöhtem Niveau, zudem wurden lokalisierte Influenza-Ausbrüche registriert. Auch in Sachsen wurde die steigende Anzahl der Probeneinsendungen in Verbindung mit zunehmenden Influenzavirus-Nachweisen als Beginn der saisonalen Grippewelle gewertet. In der 52. KW führten die Laboratorien der Landesuntersuchungsanstalt 5 und in der 1. KW 3 Influenza A/H3N2-Nachweise. Zu Jahresbeginn 2009 bestätigten die weiteren Zunahmen der Probeneinsendungen und Influenzanachweise den in diesem Jahr im Vergleich zu den Vorjahren deutlich früheren Beginn der Influenzawelle.

Auch bundesweit setzte sich der beobachtete Anstieg rasch fort und erreichte bereits ab der 2. KW ein stark erhöhtes Niveau. Zunächst war vor allem der Nordwesten, ab der 3. KW dann auch der Nordosten und die Mitte Deutschlands betroffen, während eine Zunahme der Werte im Süden Deutschlands erst zeitlich verzögert eintrat. Von der 3. bis zur 5. KW (12.01.-31.01.09) hatte die saisonale Grippewelle den Freistaat Sachsen wie auch die ganze Bundesrepublik voll erfasst und erreichte bundesweit in der 4. KW und in Sachsen in der 5. KW ihren Höhepunkt. Die ARE-Neuerkrankungsraten überschritten in nahezu allen Altersgruppen und Territorien Sachsens die epidemische Schwelle.

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 dop-

pelten Abstand wie die „präepidemische Schwelle“. Das Überschreiten der epidemischen Schwelle signalisiert zuverlässig das Bestehen einer Epidemie.

Ein Rückgang der Influenza-Aktivität setzte im Norden, Westen und in der Mitte der Republik ab der 5. KW, im Osten ab der 6. KW und im Süden erst ab der 7. KW ein. Ab der 8. KW wurde dann ein deutlicher Rückgang bei aber noch erhöhtem Niveau gemeldet. Werte, die im für die Jahreszeit üblichen Bereich lagen, wurden schließlich ab der 10. KW beobachtet. Probeneingangszahlen und Influenzavirusnachweise verhielten sich ab dem Höhepunkt in der 4. KW konstant rückläufig und die Influenzasaison neigte sich ab der 11. KW ihrem Ende zu.

Nach der 17. KW (20.04.-26.04.09) wurde das sächsische Influenza-Sentinel der Saison 2008/2009 abgeschlossen.

Von den insgesamt 2.296 Probeneinsendungen erbrachten 828 ein positives Ergebnis bei 826 Patienten. Insgesamt wurden in 677 Proben Influenza A-Viren (367 x A/H3N2, 8 x A/H1N1, 10 x nicht typisierbar, 292 x nicht typisiert) und in 147 Untersuchungsmaterialien Influenza B-Viren als Infektionserreger identifiziert. Zudem wurden 2 Doppelinfektionen mit Influenza A/H3N2 und B nachgewiesen.

Von der 3. bis zur 7. KW erreichten uns jeweils weit über 100 Probeneinsendungen. Die meisten Probeneinsendungen (486) erfolgten in der 4. KW, in der auch die größte Zahl an Influenza-Nachweisen (192) gelang. Die höchste Positivrate wurde mit 48,7 % in der 5. KW erzielt (siehe Tab. 1 und 4). Ab dem Höhepunkt in der 4. und 5. KW sank die Anzahl der Probeneinsendungen und die der Influenzanachweise kontinuierlich (siehe auch Abb. 6).

Bundesweit wurden annähernd viermal so viele Influenza A- wie Influenza B-Viren nachgewiesen. Die bis einschließlich der 17. KW im Nationalen Referenzzentrum identifizierten und subtypisierten Influenzaviren ließen sich zu 72,3 % Influenza A/H3N2, 6,4 % A/H1N1 und zu 21,3 % Influenza B zuordnen. Hierbei stieg der Anteil der Influenza B-Viren ab der 8. KW kontinuierlich über den der Influenza A-Viren. Diese festgestellte Häufigkeitsverteilung entsprach auch der Situation in ganz Europa. Der Gipfel der Influenza A (A/H3N2)-Welle lag in Sachsen zwischen der 3. und 6. KW (4. KW) und deutschlandweit zwischen der 2. und 5. KW, während der Höhepunkt der Influenza B-Viruszirkulation in Sachsen wie bundesweit erst zwischen der 6. und 10. KW erreicht wurde (siehe Abb. 6).

Die moderate Influenzaepidemie der Saison 2008/2009 baute sich, in den nördlichen Regionen der Bundesrepublik beginnend, in die Mitte, nach Westen, danach nach Osten und schließlich auch nach Süden hin auf.

Die Influenza breitete sich demnach in dieser im Vergleich zu der vorangehenden Saison (2007/2008) relativ rasch aus (siehe Abb. 2-5, NG = Normalgang, präep. = präepidemische Schwelle, epid. = epidemische Schwelle). Zwischen der 2. und 12. KW wurde eine erhöhte Viruszirkulation zunächst von Influenza A/H3N2 und im Folgenden - wenn auch in erheblich geringerem Maße - von Influenza B beobachtet.

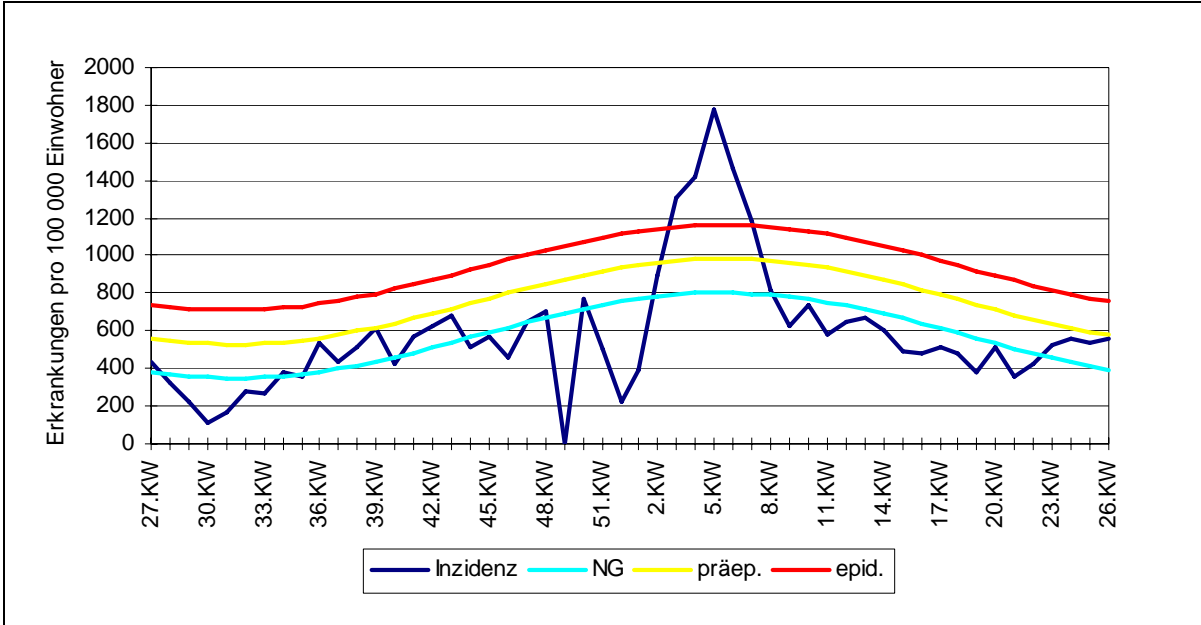


Abb. 2: ARE – Normalgang 27. KW'08 – 26. KW'09, Kreis Annaberg

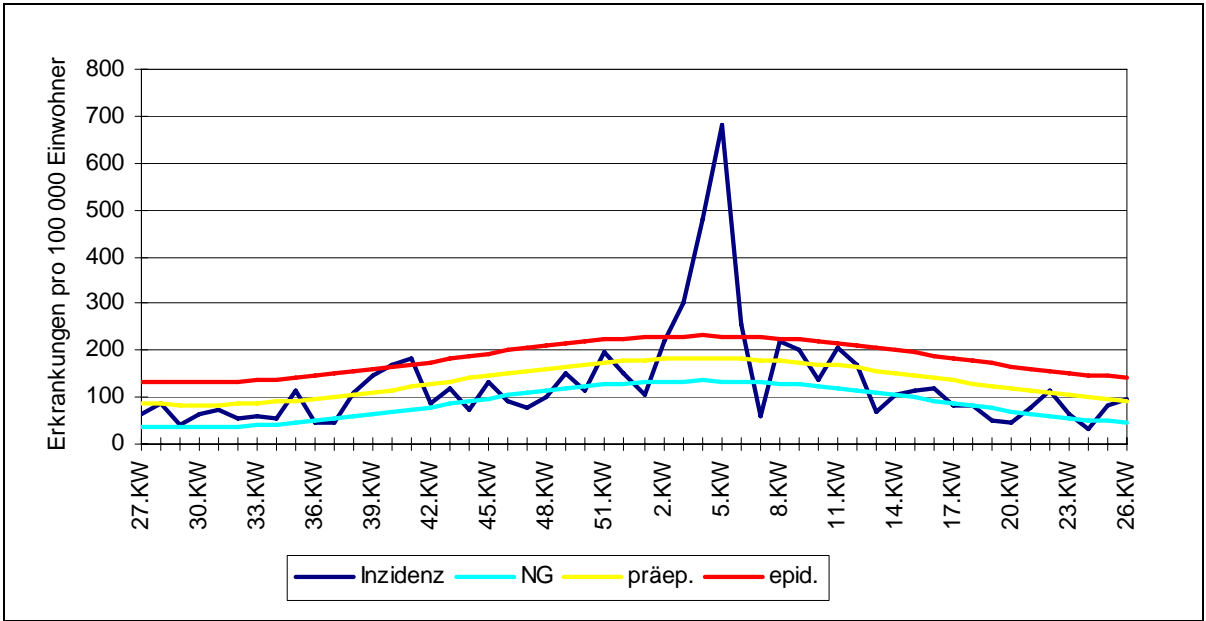


Abb. 3: ARE – Normalgang 27. KW'08 – 26. KW'09, Kreis Stollberg

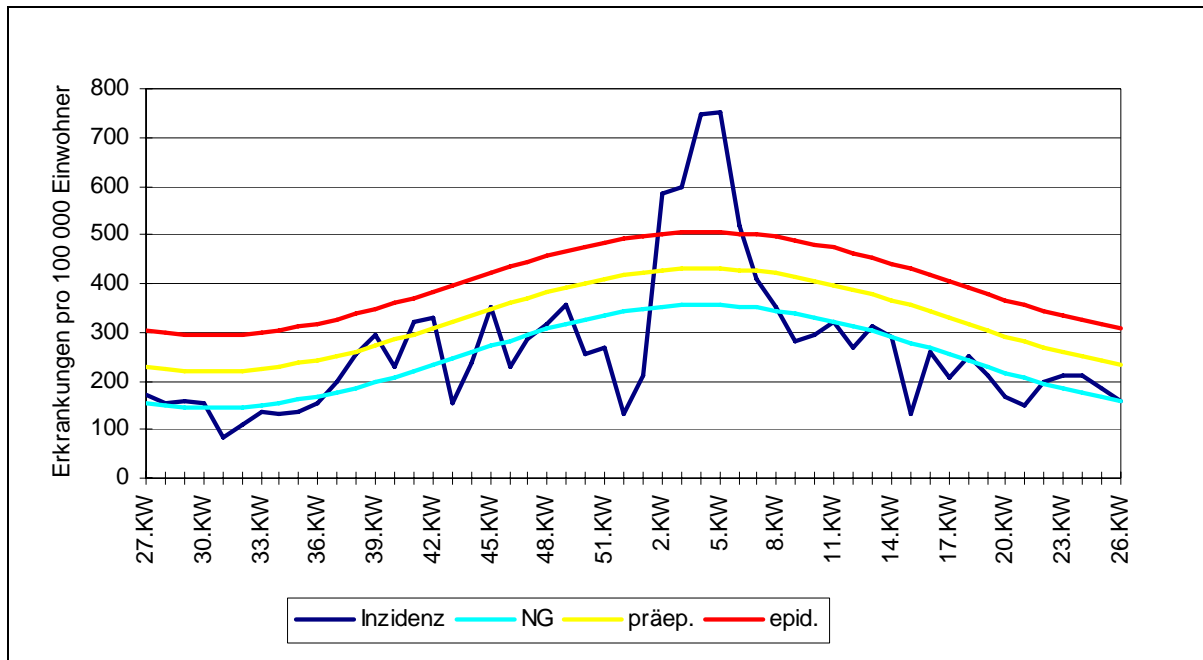


Abb. 4: ARE – Normalgang 27. KW'08 – 26. KW'09, Kreis Freiberg

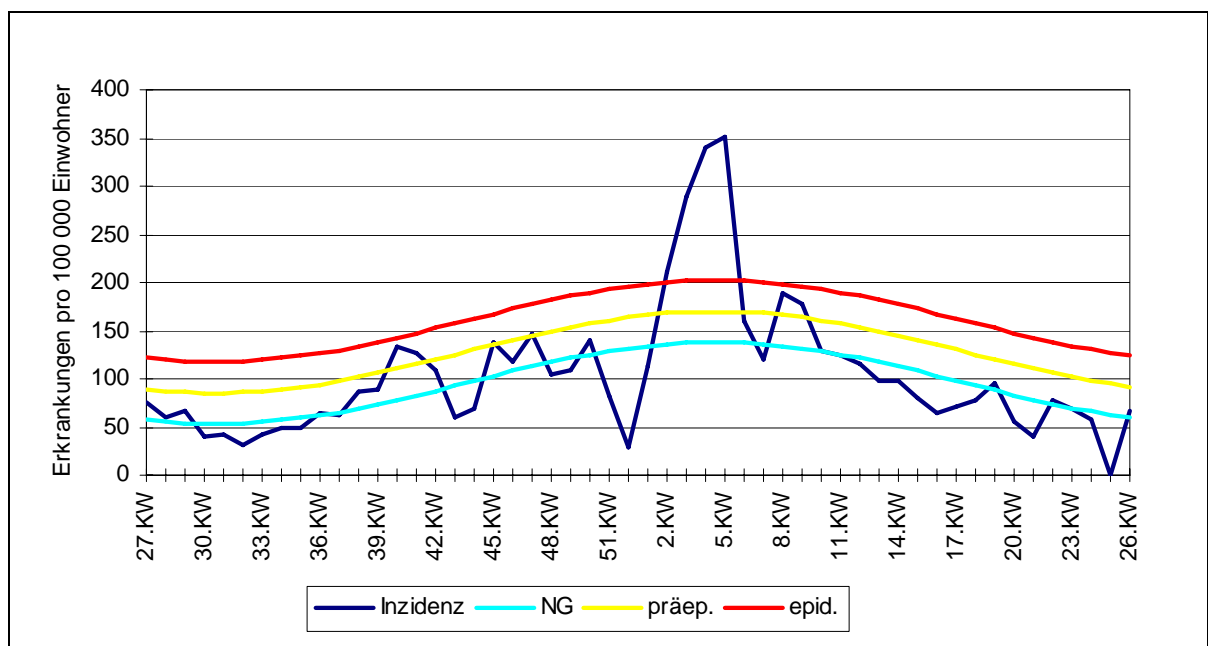


Abb. 5: ARE – Normalgang 27. KW'08 – 26. KW'09, Vogtlandkreis

Tab. 1: Probeneinsendungen, Influenzavirusnachweise und Positivraten

KW	Probeneinsendungen	Nachweise	Positivrate (in %)
40–47	85	0	0
48	14	1	7,1
49	11	0	0
50	6	0	0
51	31	3	9,7
52	24	6	25,0
1	31	4	12,9
2	64	23	35,9
3	225	103	45,8
4	486	192	39,5
5	382	186	48,7
6	343	133	38,8
7	178	66	37,1
8	100	28	28,0
9	89	27	30,3
10	68	19	27,9
11	43	10	23,3
12	34	11	32,4
13	38	8	21,1
14	21	5	23,8
15	11	0	0
16	9	0	0
17	3	1	33,3
Summe	2.296	826	36,0

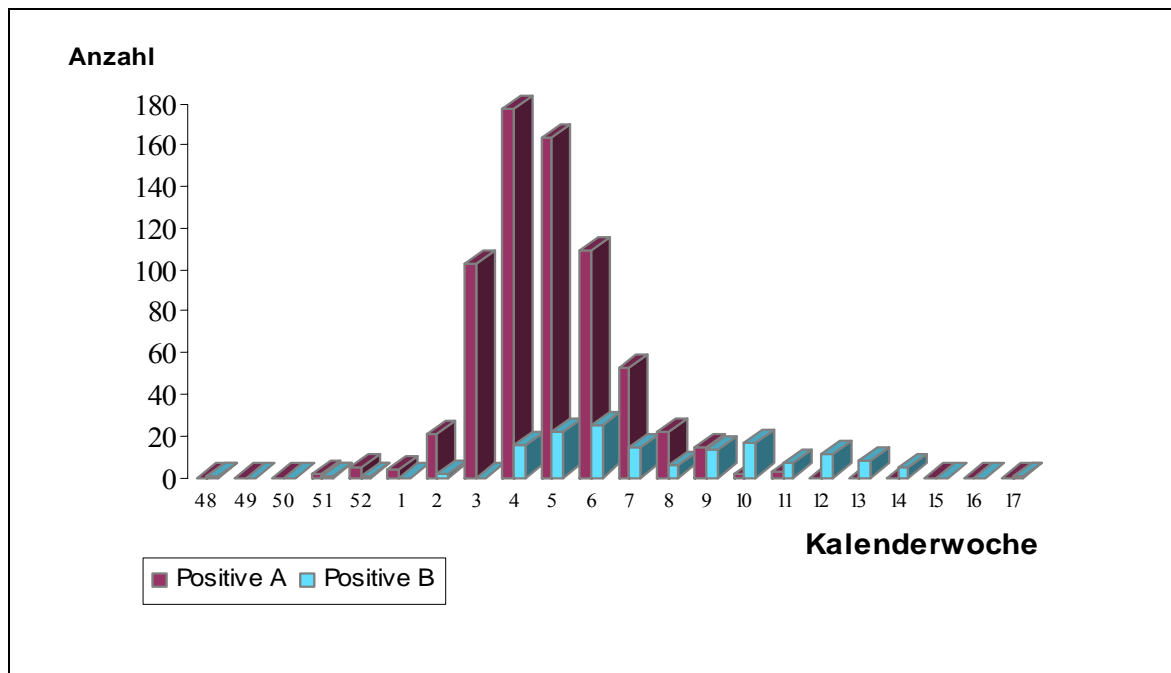


Abb. 6: *Influenzavirusnachweise (mittels PCR) spezifiziert nach Influenza A und B nach Kalenderwochen (Tag der Probeentnahme) im Freistaat Sachsen 2008/2009*

Influenzasaison 2008/2009 innerhalb Europas

Auch im europäischen Ausland wurden im 4. Quartal 2008 zunächst nur sporadisch auftretende Influenza-Fälle registriert. Die ersten Influenzanachweise der Saison wurden vor allem aus Ländern gemeldet, die an der westlichen Grenze Europas liegen. Nachdem zunächst keine bzw. nur sporadisch Influenza-Aktivität festgestellt worden war, wurde ab der 50. KW in einigen Ländern lokale (Spanien, Frankreich) bzw. bereits weiter verbreitete Influenza-Aktivität mittlerer Intensität (England, Irland, Portugal) registriert. Die Rate von Influenzavirusnachweisen innerhalb Europas stieg in der Folge an. Zum Jahreswechsel wurde zunächst aus Portugal und Irland über Influenza-Aktivität von hoher Intensität berichtet, während in anderen Länder West- und Zentraleuropas Influenza-Aktivität mittlerer Intensität registriert wurde. In den ersten Januarwochen breitete sich die Influenza weiter in Europa aus. Nur aus einigen östlichen und nordöstlichen Ländern wurde noch niedrige Influenza-Aktivität gemeldet.

Der Höhepunkt der saisonalen Influenzawelle war in Portugal bereits in der 2. KW und in England und Irland in der 3. bzw. 4. KW überschritten, während in diesem Zeitraum vor allem in Zentraleuropa (Deutschland, Schweiz, Luxemburg, Polen, Schweden) eine hohe Influenza-Aktivität beobachtet wurde. In der 5. und 6. KW meldeten die meisten Länder eine mittlere bis hohe ARE-Aktivität. Auch im Osten Europas stieg die Influenza-Aktivität nun deutlich an. Ein Trend, der sich in den nächsten Wochen fortsetzte, wobei im Westen Europas zunächst noch ein allmählicher und ab 8. KW dann ein deutlicher Rückgang auf Werte niedriger Intensität zu verzeichnen war. Erst in der 11. KW berichtete die Russische Föderation erstmalig über hohe Intensität der Influenza-Aktivität. Gleichzeitig war in Westeuropa die saisonale Grippewelle vorbei. Ein Rückgang der Erkrankungszahlen wurde im Osten Europas dann ab der 13. KW registriert. Bis zur 17. KW ging die ARE-Aktivität in allen europäischen Nachbarländern auf ein niedriges Niveau zurück.

Der Höhepunkt der diesjährigen Influenzawelle wurde in den meisten Ländern Europas zwischen der 1. und 8. KW (29.12.08–22.02.2009), also deutlich früher als in der vorangegangenen Saison, registriert. Nachdem zu Beginn der Saison vor allem Influenza A/H3N2-Infektionen nachgewiesen wurden, stieg der Anteil der Nachweise von Influenzavirus B an den insgesamt nachgewiesenen Influenzaviren zum Ende der Saison hin an. Ab der 11. KW

war Influenza B der dominierende Virustyp, wenn auch Influenza A/H3N2 europaweit das insgesamt dominierende Virus der Saison 2008/09 ausmachte. Die interpolierte Verteilung der in der Saison 2008/2009 nachgewiesenen Influenzaviren in Europa stellt sich wie folgt dar: 81 % Influenza A/H3N2, 9 % Influenza A/H1N1 und 10 % Influenza B.

Den klinischen Verlauf der diesjährigen Influenza-Erkrankungen beschrieben die behandelnden Ärzte als überwiegend leicht bis mittelschwer und komplikationslos. Die identifizierten Influenza-Erkrankungen betrafen in Sachsen zu 37,5 % die Altersgruppe der Klein- und Vorschulkinder (0 - < 7 Jahre). 26,8 % der Erkrankungen wurden in der Altersgruppe der Schulkinder (7 - < 17 Jahre) und 31,7 % bei Erwachsenen (17 - < 60 Jahre) registriert. In nur 4 % der Fälle waren über 60-jährige Patienten betroffen. Somit traten annähernd 2/3 aller nachgewiesenen Infektionen bei Kindern und Jugendlichen auf, was nachfolgend in Tabelle 2 sowie in Abbildung 7 dargestellt wird.

Tab. 2: Altersaufgliederung der Influenzavirusnachweise (mittels PCR) in Sachsen und Chemnitz

Sachsen	Altersgruppen	Chemnitz
32 = 3,85 %	0 - < 1	1 = 1,05 %
278 = 33,65 %	1 - < 7	26 = 27,70 %
221 = 26,80 %	7 - < 17	34 = 36,10 %
262 = 31,70 %	17 - < 60	32 = 34,10 %
33 = 4,00 %	≥ 60	1 = 1,05 %
826	Gesamt	94

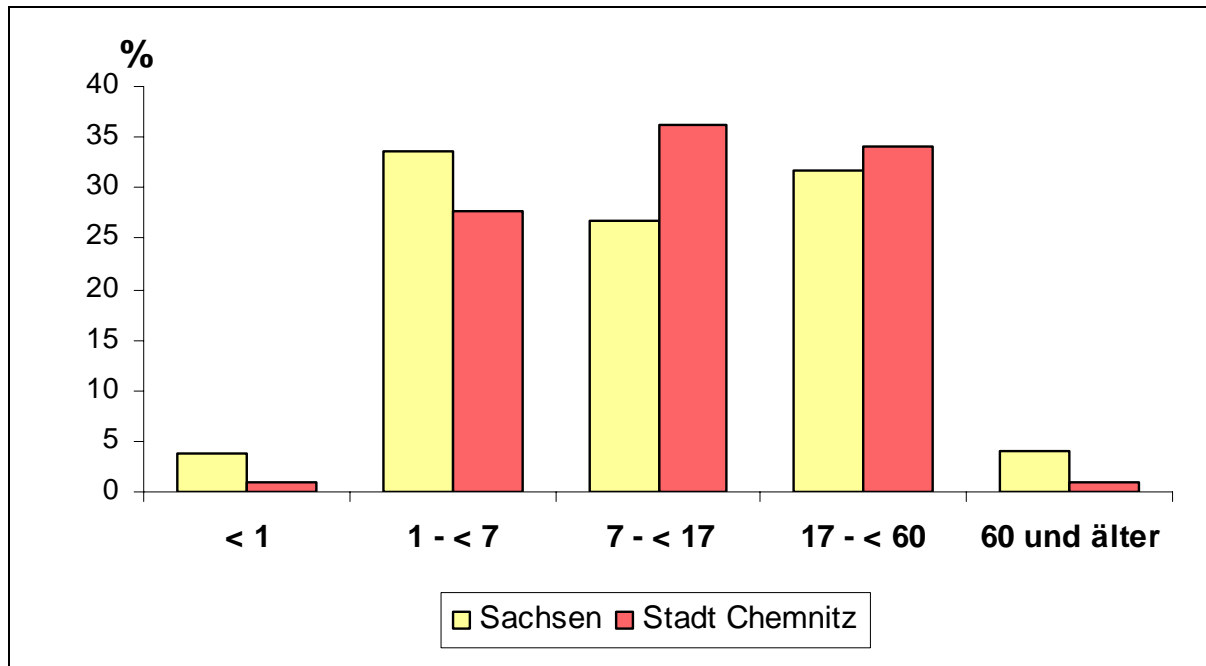


Abb. 7: *Influenzavirusnachweise (mittels PCR) nach Altersgruppen in Chemnitz und im Freistaat Sachsen 2008/2009*

In der 10. Kalenderwoche kam der erste und einzige (bestätigte) **Influenza-Todesfall** der Saison in Sachsen zur Meldung. Ein ungeimpfter 4-jähriger Junge aus dem Leipziger Landkreis war am Abend des 12.02.2009 mit hohem Fieber erkrankt und kurze Zeit später zu Hause verstorben. Das Kleinkind neigte zu Epilepsie und Fieberkrämpfen. Die Obduktion erbrachte den Nachweis von Influenzavirus B/Victoria-Linie in der Trachea, in der Lunge und im Blut des Verstorbenen.

In der Saison 2008/2009 kamen insgesamt **11 Influenza A- und 3 Influenza B-Häufungen** zur Meldung. Betroffen waren 8 Kindertagesstätten, 5 Schulen (alle im Landkreis Görlitz) sowie die Station eines Krankenhauses (in der Stadt Leipzig). Im Rahmen von kleineren Ausbrüchen erkrankten hier jeweils zwischen 3 und 19 Personen.

Weitere besondere Auffälligkeiten wurden nicht registriert.

Die Entwicklung der ARE-Morbidität korrelierte mit den Nachweisraten der Influenzaviren, die von der 2.-10. KW zwischen 28 und 49 % und in dem Zeitraum von der 2.-7. KW jeweils über 35 % betragen. Die Mehrzahl der Influenzafälle (bezogen auf den Tag der Materialentnahme) wurde in den Wochen der höchsten ARE-Inzidenz diagnostiziert, wobei die diesjährige moderate Influenzaepidemie verglichen mit der Vorsaison einen deutlich ausgeprägteren und zügigeren Verlauf aufwies (siehe auch Abb. 8).

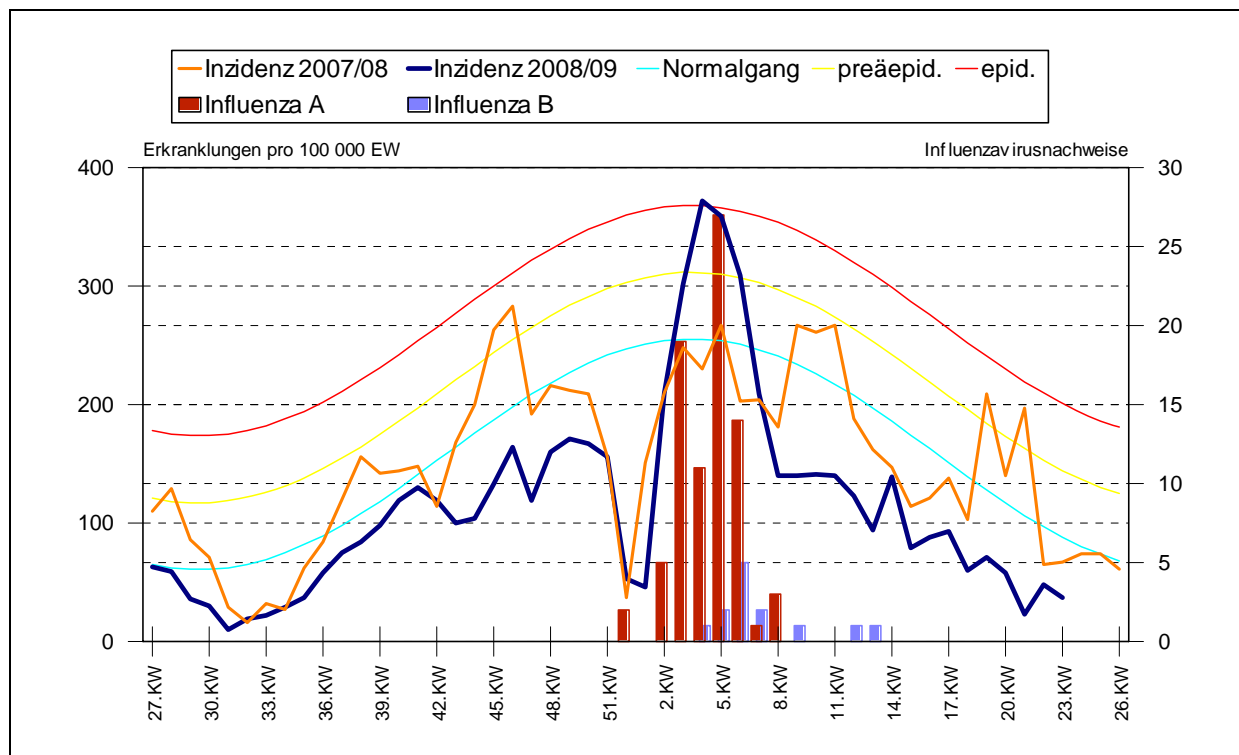


Abb. 8: ARE und Influenza in Beziehung zum Normalgang 27. KW '08 – 26. KW '09, Stadt Chemnitz (präepid. = präepidemische Schwelle, epid. = epidemische Schwelle)

In Sachsen wurden in der Saison 2008/2009 innerhalb des ÖGD-Sentinels insgesamt 826 Influenzavirus-Infektionen nachgewiesen. Diese gliedern sich auf in 677 Influenza A-, 147 Influenza B- und 2 Influenza A und B- Doppelinfektionen. Die Subtypisierung von 377 der insgesamt 679 Influenza A-Viren ergab in 8 Untersuchungsmaterialien Influenza A/H1N1 (2,1 %) und in 369 Materialien Influenza A/H3N2 (97,9 %). 10 Influenza A-Proben waren nicht subtypisierbar und 292 Influenza A-Proben wurden aus Kapazitätsgründen und wegen der sehr deutlichen Verteilung zwischen A/H3N2 und A/H1N1 nicht weiter typisiert.

Betrachtet man die interpolierte Verteilung der in der diesjährigen Saison im Rahmen unseres Sentinels mittels PCR nachgewiesenen Influenzaviren, so errechnen sich die folgenden prozentualen Anteile: Influenza A/H3N2: 80,3 %, Influenza A/H1N1: 1,7 %, Influenza B: 18 %. Bemerkenswert für die Influenzawelle 2008/2009 ist demnach die Dominanz von Influenza A/H3N2. Zu Beginn der Saison wurden vor allem Influenza A/H3N2- und ab der 9. KW überwiegend Influenza B-Infektionen nachgewiesen.

Detaillierte Angaben zu den sächsischen Ergebnissen sind im Teil 2 – Influenza-Sentinel/mikrobiologischer Teil aufgeführt.

Für den Freistaat Sachsen kann auf der Basis der in diesem Jahr weiter stabilisierten Influenzüberwachung durch das epidemiologische und mikrobiologische ARE-/Influenza-Sentinel von einer moderaten „Influenzaepidemie“ bzw. einer ausgeprägten saisonalen Influenzawelle in der vergangenen Influenzasaison gesprochen werden: eine manifeste Influenza A/H3N2-Epidemie ging in eine mäßige Influenza B-Welle über. Die Influenzaausbreitung erfolgte im Freistaat Sachsen erheblich schneller und deutlich ausgeprägter als in der vorherigen Saison. Insgesamt beeinflusste die Influenzawelle die ARE-Inzidenz deutlich stärker als im Vorjahr. Die epidemische Schwelle wurde ab der 3. BW bis einschließlich der 7. BW in nahezu allen Altersgruppen und Territorien Sachsens überschritten (Abb. 2-5 und 8). Eine Viruszirkulation konnte im Wesentlichen von der 51. bis zur 14. KW (16 Wochen, 15.12.2008-05.04.2009,

siehe Tab. 1 und 3, Abb. 6 und 8) mit Maximalwerten zwischen der 3. und 6. Berichtswoche (12.01.-08.02.2009) beobachtet werden. Im Vergleich hierzu war im Vorjahr (Saison 2007/2008) eine ausgesprochen moderate Influenzawelle mit Maximalwerten zwischen der 3. und 12. BW (14.01.-23.03.2008) registriert worden, wobei epidemische Werte grundsätzlich nicht erreicht wurden und die Morbiditätsraten um, zum Teil sogar unter dem Normalgang lagen. Einer leichten Influenza A/H1N1-Welle schloss sich damals eine moderate Influenza B-Welle an.

Eine zusammenfassende Darstellung der Influenzaviruszirkulation 2008/2009 in 4 Kreisen des Freistaates Sachsen ist in Tabelle 3 aufgeführt.

Tab. 3: Regionale Beispiele der Influenzaviruszirkulation 2008/2009
(Meldezahlen nach Falldefinition)

Typen/Subtypen der Zirkulation: Influenza A/H3N2, Influenza A/H1N1, Influenza B

	LK Annaberg	LK Freiberg	LK Löbau-Zittau
Beginn der Epidemie	3. KW	2. KW	3. KW
Gipfel	5. KW	5. KW	6. KW
Ende der Epidemie	8. KW	7. KW	8. KW
Dauer der Epidemie	6 Wochen	6 Wochen	6 Wochen
hochgerechnete Inzidenz während der Epidemie (°/0000)	9.539	10.663	13.788
hochgerechnete Inzidenz während der Epidemie in %	9,5	10,7	13,8
Exzess-Morbidität in % (über epidemischer Schwelle)	1,8	2,3	3,6
Exzess-Konsultationen in % (über Normalgang)	6,3	7,3	7,0
LK Stollberg	1 - < 7 Jahre (4. - 7. KW)	7 - < 17 Jahre (3. - 7. KW)	17 - < 60 Jahre (2. - 6. KW)
Anzahl der Nachweise	45	30	34
Exzess-Morbidität in % (über epidemischer Schwelle)	4,1	5,6	0,8
Exzess-Konsultationen in % (über Normalgang)	28,7	16,2	2,1

Mit insgesamt 2.296 Einsendungen (davon 826 mit positivem Ergebnis) wurden in unseren Laboratorien deutlich mehr Proben als in der vorangegangenen Saison auf Influenza-Virus untersucht. Die Anzahl der nachgewiesenen Influenzavirus-Infektionen und die Positivrate von 36,0 %, das heißt der Prozentsatz, der den Anteil der Sentinelproben darstellt, in denen Influenzaviren nachgewiesen wurden, lagen ebenfalls deutlich höher als im vergangenen Jahr. 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. 4: In der LUA Sachsen erhobene Influenzavirusnachweise Saison 1999/2000 bis 2008/2009

Saison	Anzahl Proben-einsendungen	Anzahl Nachweise (Anzucht und/oder PCR)	Positiv-rate (%)	Anzahl Proben Nachweis Infl. A	Anzahl Subtyp A(H1N1)	Anzahl Subtyp A(H1N2)	Anzahl Subtyp A(H3N2)	Anzahl Proben Nachweis Infl. B
2008/2009	2.296	826	36,0	679 ^{1) 2)}	8	-	369 ¹⁾	149 ¹⁾
2007/2008	1.629	449	27,6	190	188	-	2	259
2006/2007	2.088	733	35,1	732 ^{3) 4)}	16 ³⁾	-	290 ³⁾	1
2005/2006	1.183	181	15,3	48 ⁵⁾	11	-	36	133
2004/2005	4.310	1.922	44,6	1.192 ^{6) 7)}	110	-	194	748 ⁶⁾
2003/2004	1.628	482	29,6	482	-	-	482	-
2002/2003	3.588	1.195	33,3	1.088 ⁸⁾	1	1	1.086	110 ⁸⁾
2001/2002	1.239	411	33,2	174 ⁹⁾	-	3	171	241 ⁹⁾
2000/2001	1.379	401	29,1	397	396	-	1	4
1999/2000	1.854	411	22,2	411	-	-	411	-

- 1) davon 2 Doppelinfektionen Influenza A/H3N2 und B
- 2) davon 292 x nicht typisiert und 10 nicht typisierbar
- 3) davon 1 Doppelinfektion A/H1N1 und A/H3N2
- 4) davon 427 x nicht typisiert
- 5) davon 1 x nicht typisierbar
- 6) 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
- 7) davon 888 x nicht typisiert
- 8) davon 3 Doppelinfektionen Influenza A und B
- 9) davon 4 Doppelinfektionen Influenza A und B

Influenzavirusnachweise bei Geimpften

Unter den insgesamt untersuchten 2.296 Einsendungen handelte es sich in 262 Fällen (11,4 %) um Proben von aktuell gegen Influenza geimpften Personen, 1.715 Probanden waren anamnestisch ungeimpft, bei 319 Untersuchten wurde anlässlich der Probeentnahme leider kein Impfstatus erhoben, das sind 13,9 %. In der vorangehenden Saison 2007/2008 wurde bei 25 % der Probeneinsendungen die Influenza-Impfanamnese nicht erhoben oder zumindest auf dem Probenbegleitschein nicht eingetragen. Unserem Ziel einer lückenlosen Erfassung der Impfanamnese sind wir somit zwar näher gekommen, haben es aber noch lange nicht erreicht. Für die folgenden Berechnungen zu Erkrankung und Impfung wird die Anzahl von 1.977 Probanden bzw. von 739 Positiv-Nachweisen mit erhobenem aktuellem Impfstatus (geimpft oder ungeimpft) zugrunde gelegt.

Trotz gesicherter Impfung erkrankten 84 Probanden unseres Sentinels an Influenza, darunter wurde im Labor in 61 Fällen Influenza A (37 x Subtyp A/H3N2, 24 x nicht typisiert) und in 24 Fällen Influenza B diagnostiziert (1 x Doppelinfektion). Der **Anteil geimpfter Personen an allen mit Influenzavirusnachweis (= Influenza-Positive) betrug insgesamt 11,4 %** (Anteil Ungeimpfter: 88,6 %). Zum Vergleich: In der Saison 2007/2008 erkrankten 7 % Geimpfte und 93 % Ungeimpfte, in der Saison 2006/2007 13 % Geimpfte und 87 % Ungeimpfte und in der Saison 2005/2006 14,6 % Geimpfte und 85,4 % Ungeimpfte (Abb. 9).

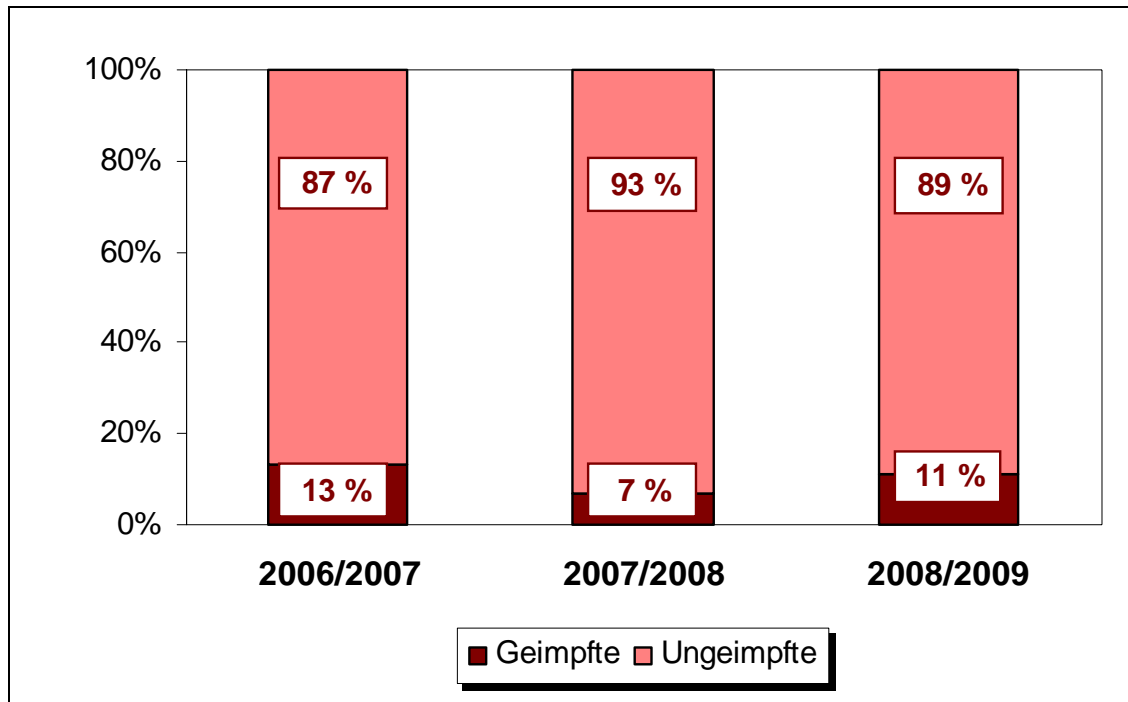


Abb. 9 Relation geimpfter und ungeimpfter Personen mit Influenzavirusnachweis (Saison 2006/2007, 2007/2008 und 2008/2009)

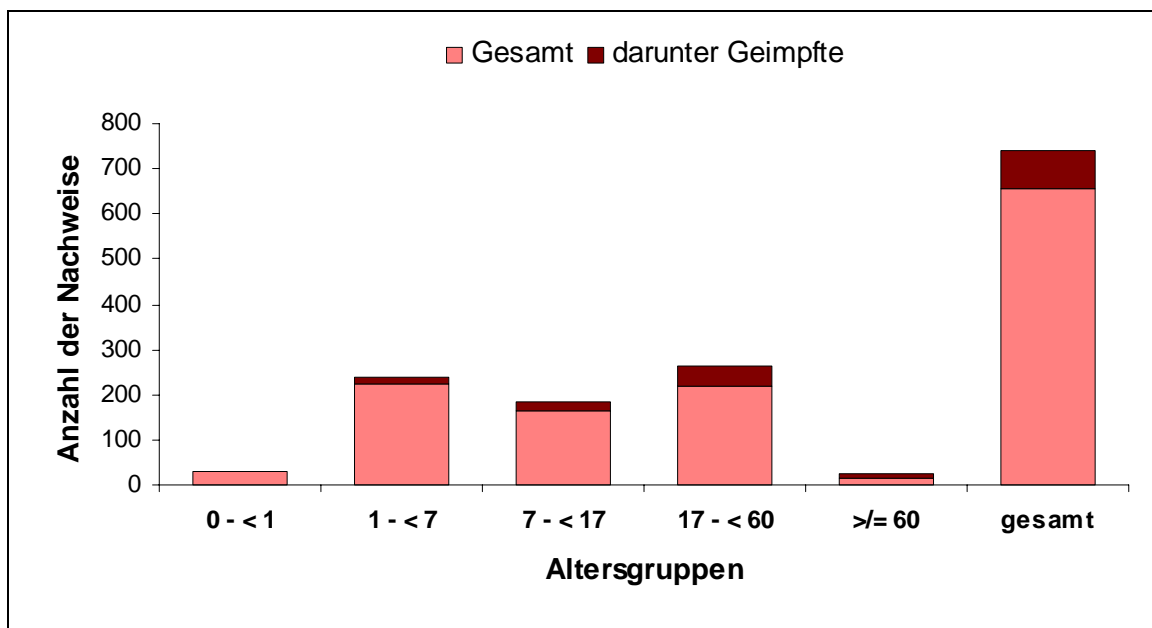


Abb. 10: Relation geimpfter und ungeimpfter Personen mit Influenzavirusnachweis, nach Altersgruppen (Saison 2008/2009)

Die Relation von Geimpften zu Ungeimpften in der Gesamtgruppe der Influenza-Positiven lag insgesamt bei 1 : 7,9; d.h. **unter den Erkrankten waren annähernd 8-mal so viele Ungeimpfte wie Geimpfte** (Abb. 10). Je nach betrachteter Altersgruppe variierte dieses Verhältnis zwischen 1 : 20 (0 - < 7-jährige Kinder) und ca. 1 : 1 (Erwachsene \geq 60 Jahre) und betrug bei Schulkindern 1 : 8 und Erwachsenen (17 - < 60 Jahre) 1 : 5,5. Während für Geimpfte eine auf die Anzahl der Probeneinsendungen (mit Impfstatus) bezogene **Erkrankungsrate** von 4,2 % ermittelt werden konnte, betrug diese bei Ungeimpften insgesamt 33,1 %.

Aus den Erkrankungsdaten ist die jeweilige „**Ungeimpftenrate**“ aus der Differenz der Erkrankungsdaten Ungeimpfter und Geimpfter bezogen auf die Erkrankungsrate Ungeimpfter zu errechnen. Sie gibt die Verringerung der Erkrankungsrate bei den Geimpften gegenüber den Ungeimpften an und lag durchschnittlich bei 87 %. Mit 95 % am höchsten war sie bei Klein- und Vorschulkindern und sank dann mit zunehmendem Alter ab. Bei Schulkindern betrug die Rate 88 % und bei Erwachsenen bis 60 Jahre noch 82 %. Es ist eine in der Epidemiologie bekannte Tatsache, dass mit steigendem Durchimmunisierungsgrad der Population (in Deutschland z. Z. bei den \geq 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 Influenza-Sentinel 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 **Impfdurchbrüche differenziert nach Influenza A- bzw. Influenza B-Erkrankungen**, so ergibt sich das folgende Bild.

Bei 612 von 679 nachweislich an Influenza A erkrankten Probanden unseres Sentinels war der Impfstatus bekannt. Sie gliederten sich auf in 61 Geimpfte und 551 Ungeimpfte. Demzufolge waren unter allen Influenza A-Positiven, von denen der Impfstatus bekannt war, 10 % geimpft und 90 % nicht geimpft.

Definitive Angaben zum Impfstatus erfolgten bei 129 der 149 Influenza B-Positiven. In dieser Gruppe befanden sich 24 geimpfte und 105 ungeimpfte Patienten. Also waren unter allen Influenza B-Positiven mit bekanntem Impfstatus 18,6 % geimpft und 81,4 % nicht.

Die Relation von Geimpften zu Ungeimpften betrug bei den Influenza A-Positiven 1 : 9 und bei den Influenza B-Positiven bei 1 : 4,4. Für Influenza A ermittelte sich bei Geimpften eine moderat erhöhte Erkrankungsrate gegenüber Influenza B (A: 3,1 %; B: 1,2 %), bei Ungeimpften jedoch eine deutlich höhere Erkrankungsrate (A: 27,9 %; B: 5,3 %).

Die Ungeimpftenraten (Berechnung und Erläuterung siehe oben) lagen für Influenza A bei 89 % und für Influenza B bei 77 %. Für Influenza A und B insgesamt war eine Ungeimpftenrate von 87 % errechnet worden.

Nach dieser Beobachtung wurden deutlich mehr Influenza B- als Influenza A-Impfdurchbrüche registriert. Ursächlich hierfür war mit hoher Wahrscheinlichkeit die überragende Dominanz von Influenza B-Viren der Victoria-Linie in dieser Saison. Unter den mittels Virusanzucht isolierten und charakterisierten Influenza B-Viren unseres Sentinels befanden sich fast ausschließlich Viren der Victoria-Linie. Für die Herstellung des saisonalen Impfstoffs war jedoch nach der WHO-Empfehlung Influenza B-Virus der Yamagata-Linie - also ein anderer Virusstamm - verwendet worden.

Bei kontinuierlicher Fortführung der Sentinelsysteme in Sachsen (sinnvoll ist vor allem eine Beteiligung aller Landkreise und kreisfreien Städte - und eine weitgehend homogene Verteilung innerhalb der Kreise - sowohl am mikrobiologischen als auch am epidemiologischen

Sentinel, um Bewertungen und Vergleiche für das gesamte Territorium des Freistaates Sachsen treffen zu können) sind zukünftig noch begründetere Aussagen möglich sowie Entwicklungen über Jahre (z.B. zum Ausmaß von Epidemien, zum zeitlichen Ablauf, zur regionalen Ausbreitung, zu den jeweiligen besonders betroffenen Altersgruppen etc.) zu beurteilen. Auf Grund der im Jahr 2008 vollzogenen Kreisgebietsreform im Freistaat kann anhand der vorhandenen Daten ein 5-Jahres-Vergleich nur anhand der ehemaligen „Altkreise“ erfolgen. Dies soll nachfolgend beispielhaft für die letzten 5 Jahre am ehemaligen Kreis Löbau-Zittau (Abb. 11-15) dargestellt werden (AG = Altersgruppe, EW = Einwohner, NG = Normalgang, epid. = epidemische Schwelle).

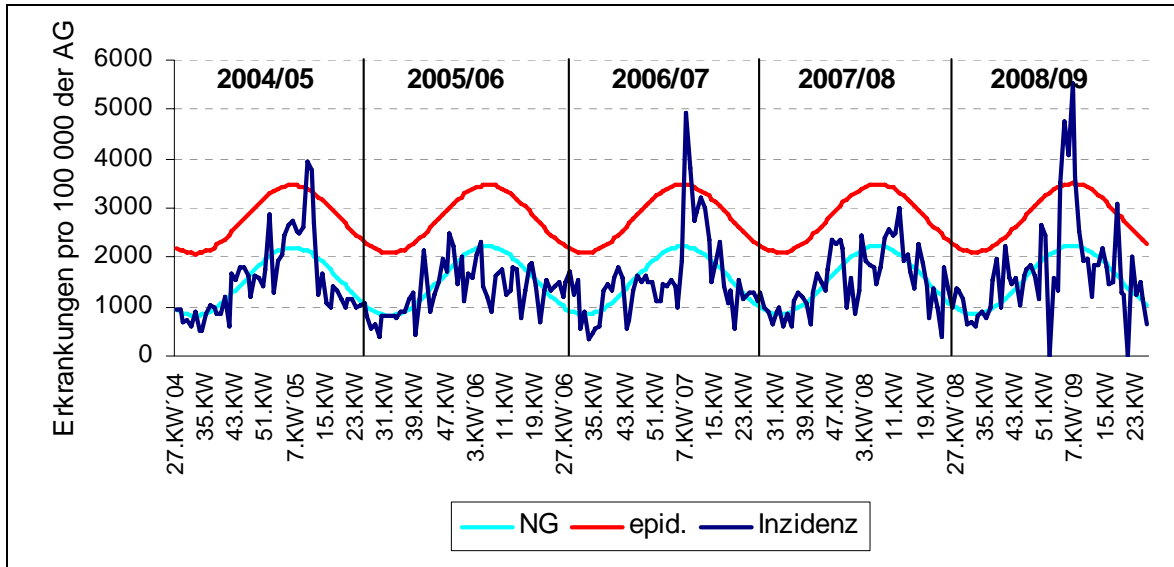


Abb. 11: ARE – Normalgang und Verlauf 2004– 2009, Kreis Löbau-Zittau (1 - < 7 Jahre)

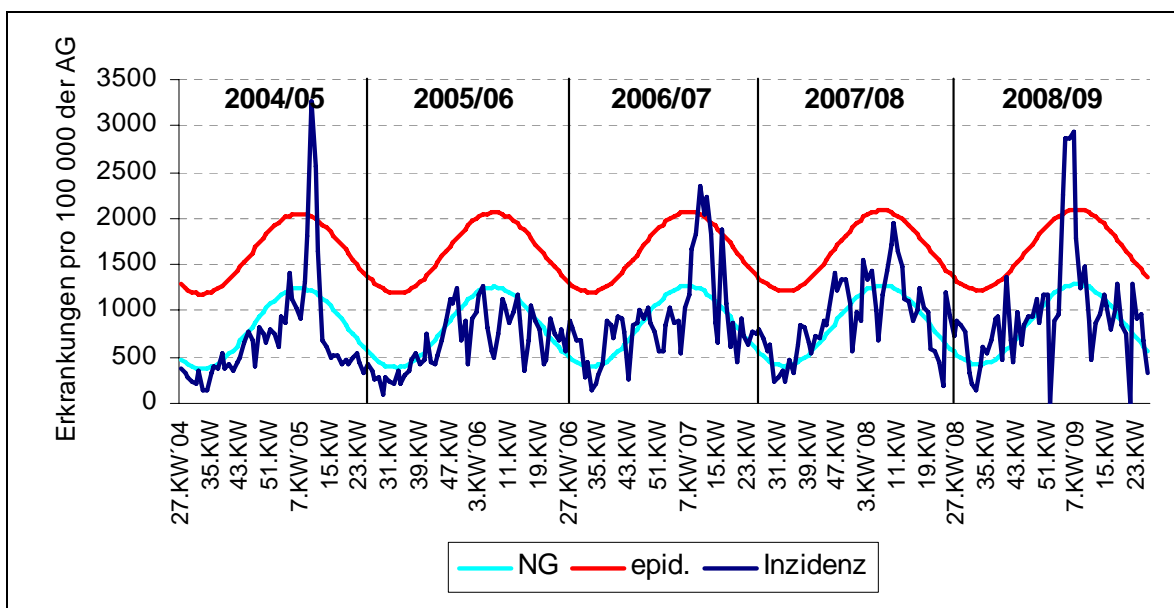


Abb. 12: ARE – Normalgang und Verlauf 2004– 2009, Kreis Löbau-Zittau (7 - < 17 Jahre)

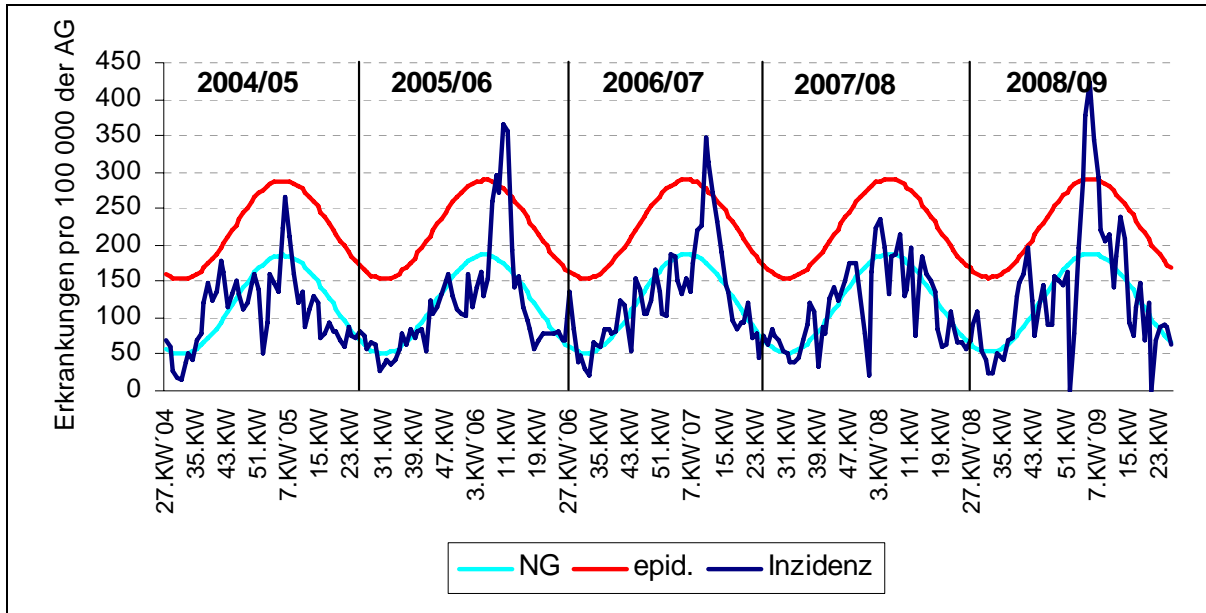


Abb. 13: ARE – Normalgang und Verlauf 2004– 2009, Kreis Löbau-Zittau (17 - < 60 Jahre)

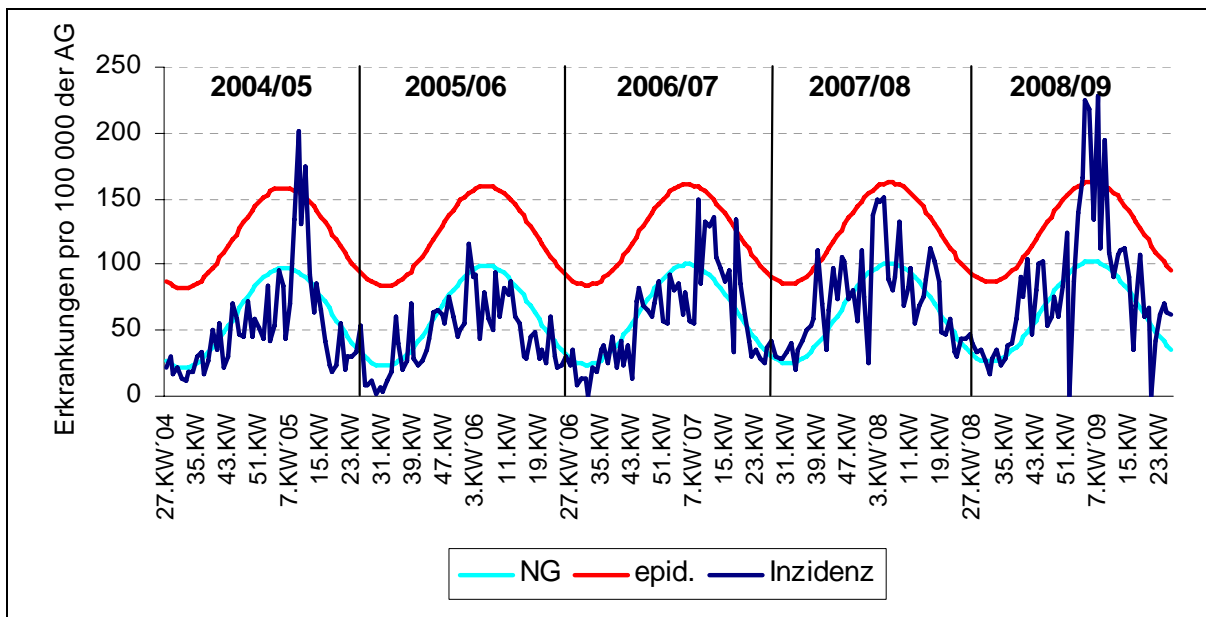


Abb. 14: ARE – Normalgang und Verlauf 2004– 2009, Kreis Löbau-Zittau (60 Jahre und älter)

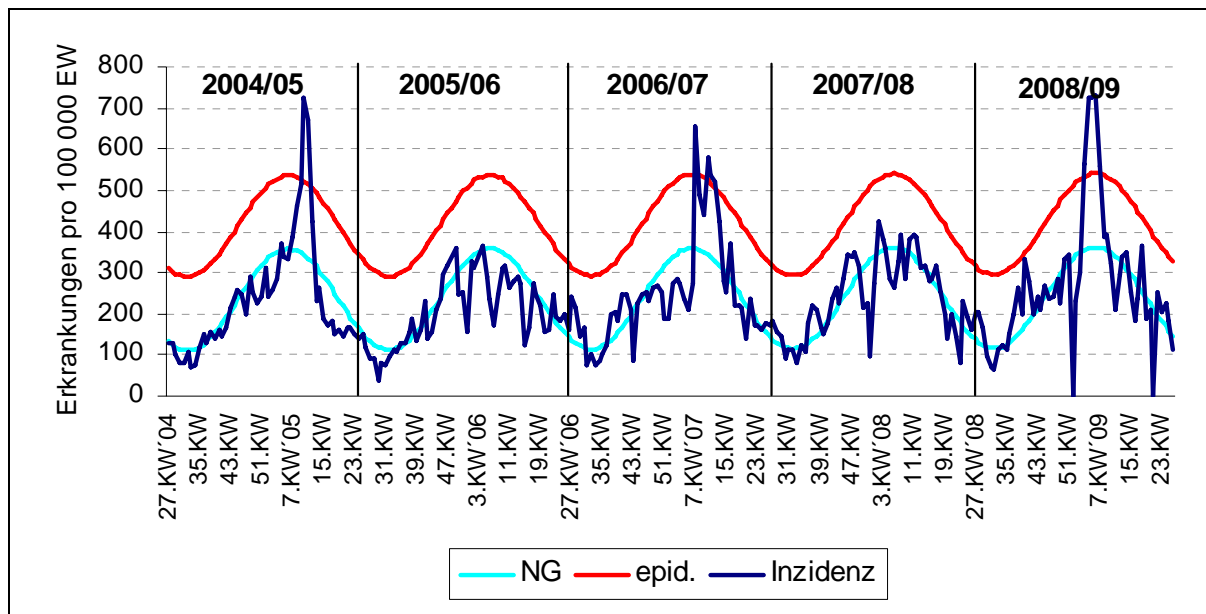


Abb. 15: ARE – Normalgang und Verlauf 2004– 2009, Kreis Löbau-Zittau (gesamt)

Abschließend sei allen an den verschiedenen Sentinelsystemen beteiligten Arztpraxen, Gesundheitsämtern, Krankenhäusern und sonstigen Einrichtungen für die engagierte Mitarbeit, ohne die eine aussagefähige epidemiologische Analyse nicht möglich wäre, herzlich gedankt. Noch fundiertere Auswertungen wären sicherlich möglich, wenn die entsprechenden Probenbegleitscheine stets vollständig ausgefüllt wären. Gerade im Hinblick darauf, dass die von uns erhobenen Daten seit zwei Jahren in die Gesamtauswertung des bundesweiten Sentinels des Robert Koch-Institutes und der AG Influenza mit einfließen, ist eine lückenlose Erfassung vor allem auch der Impfanamnese unerlässlich. Leider wurde bei vielen Probeneinsendungen die Influenza-Impfanamnese nicht erhoben oder zumindest auf dem Probenbegleitschein nicht eingetragen. Auch fehlten sehr häufig die Angaben zum Erkrankungs- bzw. Probenahmedatum. Dies nimmt uns die Möglichkeit, qualitativ noch bessere Aussagen zu Influenzavirusnachweisen bei Geimpften gegenüber Ungeimpften, beispielsweise zu Erkrankungsdaten, Impfdurchbrüchen und Ungeimpftenraten bezogen auf Altersgruppen oder ggf. auf Influenzavirus-typ und -subtyp zu treffen. Um die Aufgaben des Sentinels zu erfüllen, können wir deshalb in der kommenden Saison nur noch die Untersuchungsmaterialien bearbeiten, die mit einem ausgefüllten Erhebungsbogen eingehen. Wir bitten hierfür im Sinne der Qualität unseres Sentinels um Ihr Verständnis und freuen uns auf eine weiterhin effektive Zusammenarbeit in der kommenden Saison 2009/2010.

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

2 Auswertung des Influenza-Sentinel, mikrobiologischer Teil, 2008/2009 im Freistaat Sachsen

An der Landesuntersuchungsanstalt für das Gesundheits- und Veterinärwesen Sachsen, einer nachgeordneten Einrichtung des Sächsischen Ministeriums für Soziales, konnte von der 40. Kalenderwoche 2008 bis zur 17. Kalenderwoche 2009 das Influenza-Sentinel-Programm für die Saison 2008/2009 durchgeführt werden.

In Zusammenarbeit mit den Gesundheitsämtern in den Landkreisen und kreisfreien Städten Sachsens wurden die zielgerichteten Entnahmen von Rachenabstrichen von erkrankten Bürgerinnen und Bürgern im Sinne eines Stichprobenmusters in Sentinelpraxen niedergelassener Ärzte, in Krankenhäusern und in Gesundheitsämtern vorgenommen. Die Mitarbeiter der Landesuntersuchungsanstalt (LUA) Sachsen untersuchten 2.296 Rachenabstriche, 826 Proben zeigten eine Infektion der Patienten mit Influenzaviren an; dies entspricht einer Positivrate von 36 %. Da zwei Patienten eine Doppelinfektion aufwiesen, sind insgesamt 828 Virusgenomnachweise erfolgt. Es wurde in 677 Proben Influenzavirus Typ A, in 147 Proben Influenzavirus Typ B und in 2 Proben Influenzavirus Typ A und B nachgewiesen. Über die Saison verteilt wurden von positiven Influenza A-Proben Untersuchungen zur Subtypisierung durchgeführt. Es wurden 369mal A/H3N2 (davon 2mal in Doppelinfektion mit B) und 8mal A/H1N1 (saisonal) diagnostiziert. Von 292 Influenza A-Proben erfolgte keine Subtypisierung, 10 Proben erbrachten kein Typisierungsergebnis.

Die Rachenabstriche in Erhaltungsmedium wurden mit molekularbiologischen und virologischen Methoden aufgearbeitet, um mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) und Virusanzucht den Erreger Myxovirus influenzae Typ A und Typ B sowie die A-Subtypen nachweisen zu können. Zuerst wurde die PCR von den eingesandten Materialien durchgeführt, dann erfolgten die Anzüchtungsversuche von den Rachenabstrichen, die ein positives Ergebnis der PCR mit dem Nachweis von Influenzavirusgenom erbracht hatten.

Aus der Anzüchtung wurden 137 Virusisolate gewonnen, die zur weiteren serologischen Differenzierung gelangten und ans Referenzlabor des RKI eingeschickt werden konnten.

2.1 Molekularbiologischer Influenzavirusnachweis

In dieser Influenza-Untersuchungsperiode sind mit 2.296 Untersuchungsproben 41 % mehr Rachenabstriche zur Untersuchung auf Influenzaviren gelangt als in der Sentinelperiode 2007/2008 (1.629 Proben). Die Untersuchungszahlen der von den Sentinel-Arztpraxen an die LUA zur molekularbiologischen Untersuchung eingesandten Proben haben sich erhöht, von 799 Einsendungen 2007/2008 auf 1.185 in der Saison 2008/2009. Die Positivrate bei den Einsendungen der Praxen betrug 41,9 %. Die Probenentnahmen zur Influenzadiagnostik aus den Krankenhäusern sind ebenfalls angestiegen von 763 Einsendungen 2007/2008 auf 1.047 Einsendungen in der Sentinelperiode 2008/2009 mit einer Positivrate von 29,7 %. Die Abnahmezahlen von Rachenabstrichen zum Sentinelprogramm von den Gesundheitsämtern des Freistaates sind nahezu konstant geblieben, 64 Proben erbrachten 20 positive Nachweise, es ergibt sich eine Positivrate von 31,3 % (2007/2008: 67 Einsendungen mit 9 Positiven – 13,4 %).

In Tabelle 1 sind diese Ergebnisse aufgeschlüsselt eingetragen.

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

Einsender	Anzahl der Proben	Anzahl der positiven Influenzavirusgenom-nachweise	Positivrate in %
Sentinelpraxen	1.185	497	41,94
Krankenhäuser	1.047	311	29,70
Gesundheitsämter	64	20	31,25
Gesamt	2.296	828	36,06

Nach der Verwaltungsreform von 2008 sind im Freistaat Sachsen größere Kreise gebildet worden, so dass sich die Anzahl der Kreisverwaltungen von 29 auf 13 reduziert. An die Landesuntersuchungsanstalt wurden aus diesen 13 Landkreisen und kreisfreien Städten die Rachenabstriche über die Gesundheitsämter zur molekularbiologischen Untersuchung gebracht. Insgesamt beteiligten sich 144 (2007/2008: 121) verschiedene Einsender aus den drei Direktionsbezirken des Freistaates am Influenza-Sentinel-Programm. Im Direktionsbezirk Chemnitz mit 5 Kreisen war eine Positivrate von 40 % wie auch 2006/2007 (33 % in der Saison 2007/2008) zu verzeichnen, im Direktionsbezirk Dresden mit 5 Kreisen von 33 % (2007/2008: 20%) und im Direktionsbezirk Leipzig (3 Kreise) von 32 %, ebenfalls wie in der Saison 2006/2007 (2007/2008: 22 %).

Die Aufteilung der Proben auf die einzelnen Kreise ist aus Tabelle 2 ersichtlich.

Tab. 2: Influenza-Sentinel 2008/2009
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
Direktionsbezirk Chemnitz (5 Kreise)			
Chemnitz/Stadt	19	242	95
Erzgebirgskreis	22	471	189
Mittelsachsen	10	119	68
Vogtlandkreis	3	47	21
Zwickau	8	143	36
Gesamt	62	1.022	409

Kreis	Anzahl der Einsender pro Kreis	Anzahl der Einsendungen pro Kreis	Anzahl positiver Influenzavirusgenom-nachweise pro Kreis
Direktionsbezirk Dresden (5 Kreise)			
Bautzen	14	122	41
Dresden/Stadt	1	190	63
Görlitz	12	210	61
Meißen	13	119	49
Sächsische Schweiz/ Osterzgebirge	4	19	6
Gesamt	44	660	220
Direktionsbezirk Leipzig (3 Kreise)			
Leipzig/Stadt	13	178	78
Leipzig	8	264	76
Nordsachsen	17	172	45
Gesamt	38	614	199
Gesamtsumme	144	2.296	828

Die folgende Abbildung 1 informiert über das Einsendeverhalten der Sentinelärzte der Praxen, Krankenhäuser und Gesundheitsämter mit der wöchentlichen Darstellung der Probenanzahl und der Anzahl der positiven Probenergebnisse über die gesamte Influenzasaison 2008/2009.

Mit dem Verdacht auf Influenzavirusinfektion wurden 85 Rachenabstriche im Zeitraum von der 40. bis 47. Kalenderwoche (KW) des Jahres 2008 untersucht, ein Nachweis von Myxovirus influenzae-RNS gelang nicht.

In der 48. KW wurde die erste Influenza B bei einem ungeimpften 30-jährigen Patienten mit typischen Symptomen der Virusgrippe, wie plötzlichem hohem Fieberanstieg, Gliederschmerzen und einem innerhalb weniger Stunden deutlich reduzierten Allgemeinzustand, festgestellt. Eine Anzucht gelang nicht. Im Rachenabstrich von einem 42-jährigen Mann wurde in der 51. KW die erste Influenza A-Subtyp H1N1 bestimmt, der Patient wies ebenfalls einen akuten Beginn der Beschwerden mit Fieber und Muskelschmerzen auf, eine Impfung lag nicht vor; die Virusanzucht gelang nicht. Zum Jahresende, in der 52. KW, bekamen wir den Rachenabstrich einer 21-jährigen jungen Frau aus einem Klinikum zur Untersuchung, die mit unbekanntem Impfstatus mit Fieber, Muskel- und Gliederschmerzen nach akutem Beginn stationär behandelt werden musste. In der molekularbiologischen Untersuchung wurde Influenzavirus B gefunden, auch ein positives Anzuchtergebnis wurde erbracht. Die Doppelinfektionen mit Influenzavirus A und B sind in der 6. und 7. KW aufgetreten. In beiden Fällen wurde Influenza A/H3N2 subtypisiert, die Anzucht war bei einem Patienten für A/H3N2 erfolgreich. Ein 1-jähriges Kind musste mit Otitis media stationär behandelt werden. Die zweite Doppelinfektion betraf einen geimpften 70-jährigen Mann mit Fieber, Husten und Muskelschmerzen. Ein Todesfall ist zu beklagen mit Nachweis von Influenzavirus B/Victoria-Linie in Trachea, Lunge und Blut im Februar 2009, der ein 4-jähriges Kind nach Erkrankung mit hohem Fieber betraf.

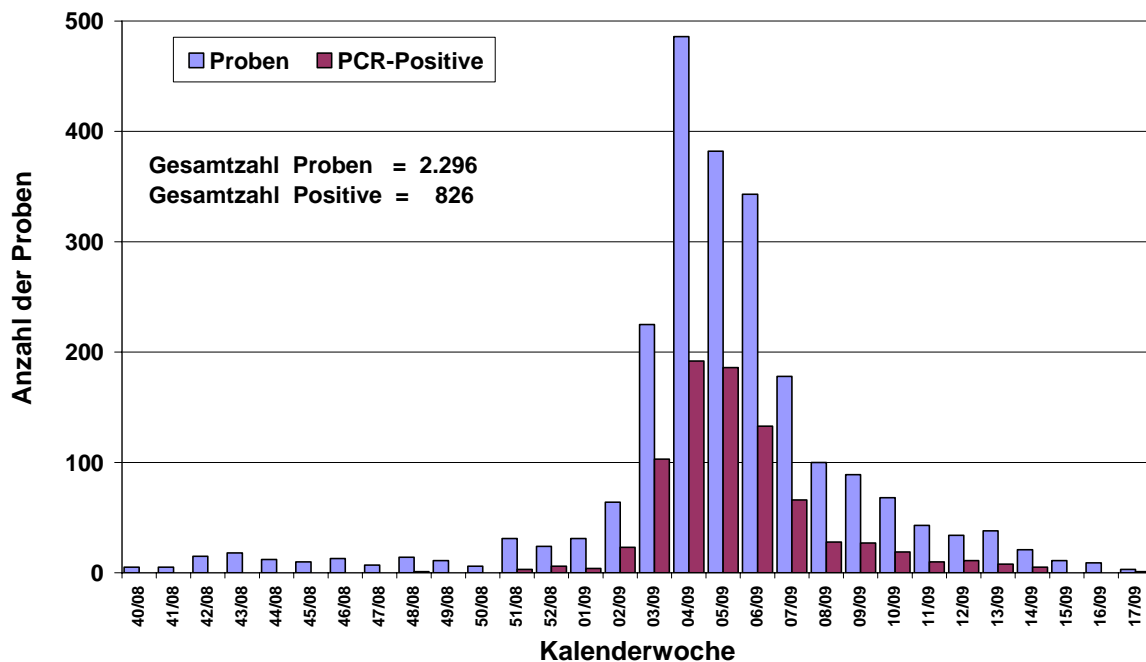


Abb. 1: *Relation von Probenaufkommen zur Zahl PCR-positiver Proben, aufgeschlüsselt nach Kalenderwochen, während der Influenzasaison 2008/2009*

Ein offensichtlicher Anstieg der Untersuchungszahlen erfolgte im Jahr 2009 von der 3. bis zur 4. KW, mit gering abfallenden Einsendezahlen in der 5. und 6. KW und deutlich zurückgehendem Einsendeverhalten ab der 7. KW – Beginn der Winterferien in Sachsen.

In der 2. KW wurde bereits eine Positivrate von 36 % für den Genomnachweis der Influenzaviren Typ A und Typ B erreicht, bis zur 5. KW ist ein Anstieg auf 49 % bei 382 positiven Proben zu verzeichnen. Von der 2. bis zur 7. KW 2009 lag die durchschnittliche Positivrate bei 42 %.

Als erster Influenzavirusnachweis für die Saison 2008/2009 wurde in der 48. KW eine Influenza B-Infektion im molekularbiologischen Testsystem detektiert. In der vorjährigen Saison war dies in der 50. KW der Fall gewesen. Die tendenzielle Situation, dass zuerst eine Influenza B-Infektion, dann zunehmend Influenza A-Infektionen (in der vorjährigen Saison massiv Subtyp H1N1, sehr wenig der Subtyp H3N2, in der Saison 2008/2009 sehr viel H3N2 und nur wenig H1N1) und zum Abschluss wieder Influenza B-Infektionen auftreten, ist auch in diesem Jahr zu beobachten. Die Saison 2008/2009 zeigte in der 51. KW noch gleichviel Influenza A/H3N2-, A/H1N1- und B-positive Proben, dann aber eine deutliche Zunahme der Influenza A/H3N2-Nachweise mit einem Maximum in der 5. KW. In dieser Woche wurde eine Positivrate von 48,7 % für alle molekularbiologischen Nachweise erreicht. Die Positivrate für Influenza A betrug 43 %, davon sind 69 % A/H3N2-, 2% A/H1N1- sowie 29 % nicht subtypisierte Influenza A-Nachweise. Werden die nichttypisierten Influenzaprobe hier nicht einberechnet, so sind in der 5. KW 97 % der Influenza A-Infektionen von Influenzavirus A/H3N2 und 3 % von Influenzavirus A/H1N1 verursacht worden. Der letzte Influenzavirus A/H1N1-Nachweis wurde bereits in der 6. KW beobachtet. In dieser ersten Februarwoche wurde auch das Maximum an Influenzavirus B positiven Nachweisen mit einem Anteil von 18 % an den Influenzavirus-Nachweisen erbracht, Influenza B konnte bis zur 17. KW detek-

tiert werden. Die Hauptursache der Influenza-Erkrankungen dieser Saison ist die Influenza durch den Subtyp A/H3N2, die bis zur 10. KW (Anfang März) nachgewiesen worden ist. Abbildung 2 zeigt die wöchentliche Verteilung der positiven Influenzavirus A- und B-Nachweise.

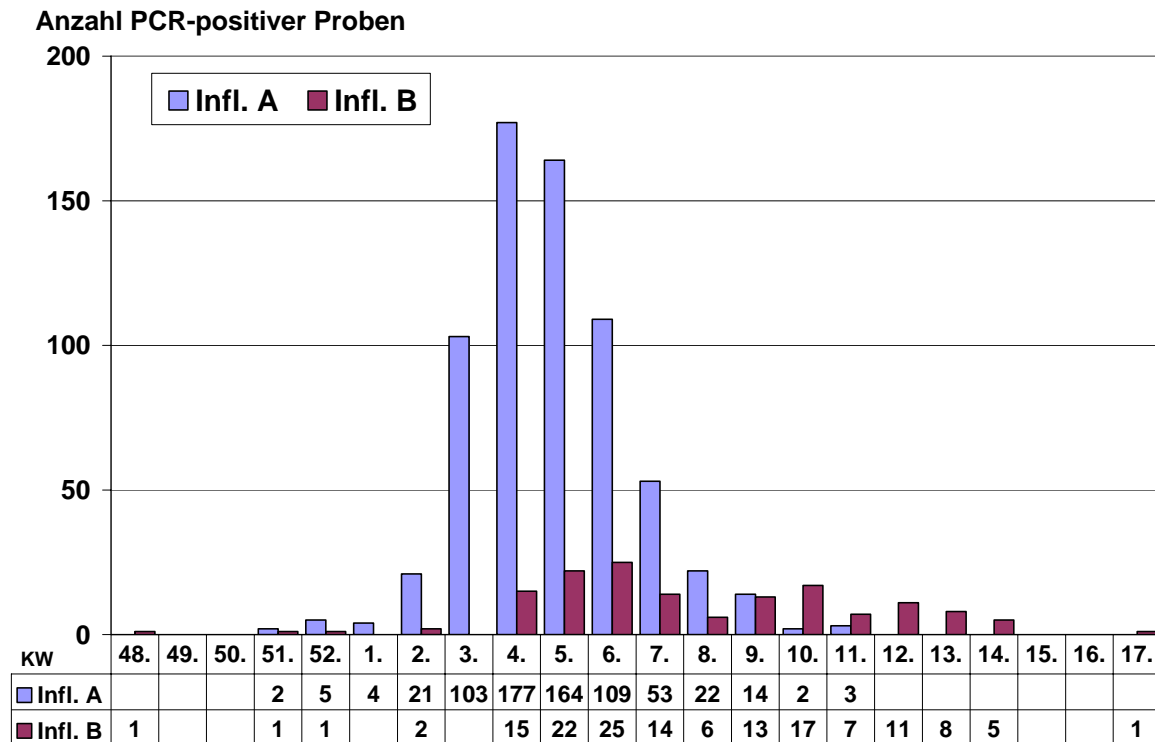


Abb. 2: Verteilung und Häufigkeit PCR-positiver Influenzavirus-Nachweise während der Saison 2008/2009, aufgeschlüsselt auf Typ A und B

Bis einschließlich **17. KW** wurden **2.296** Proben untersucht, die durchschnittliche **Positivrate lag bei 36 %** ähnlich der Saison 2006/07 mit 35 % (2007/2008: 27,6 %).

Für die **Influenza-Saison 2008/2009** wurden von den untersuchten Rachenabstrichen der Patienten, abgenommen von den am Sentinel beteiligten Ärzten aus dem Praxisbereich, aus den Krankenhäusern und von den Gesundheitsämtern zu **80,3 % Influenzavirus Typ A Subtyp H3N2** (2007/2008: 0,4 %), zu **1,7 % Influenzavirus Typ A Subtyp H1N1** (2007/2008: 41,9 %) und zu **18,0 % Influenzavirus Typ B** (2007/2008: 57,7 %) diagnostiziert; bei 10 Influenzavirus A-Nachweisen gelang keine Subtypisierung. 292 Influenzavirus A-positive Proben wurden nicht typisiert, sind aber in die oben errechneten Prozentangaben nach Hochrechnung einbezogen worden.

Die Verteilung der krankheitsauslösenden Influenzavirus-Typen/Subtypen ist in den Abbildungen 3, pro Influenzotyp, und 4, pro Jahrgang, seit der Saison 2001/2002 bis 2008/2009 mit den dargestellten prozentualen Verhältnissen von Influenza A-Virus-Subtypen und Influenza B-Viren deutlich zu erkennen.

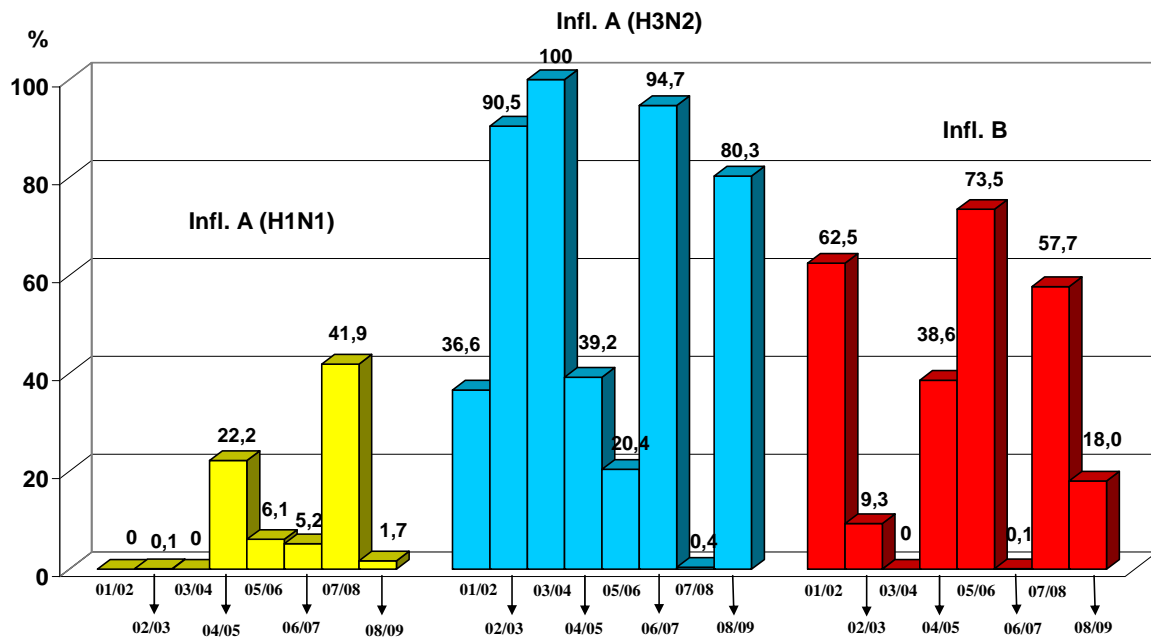


Abb. 3: Anteil der Typen und Subtypen an der Gesamtzahl der Influenzavirusnachweis in %, beginnend mit Saison 2001/2002 pro Influenzatypp (A/H1N1 = saisonal)

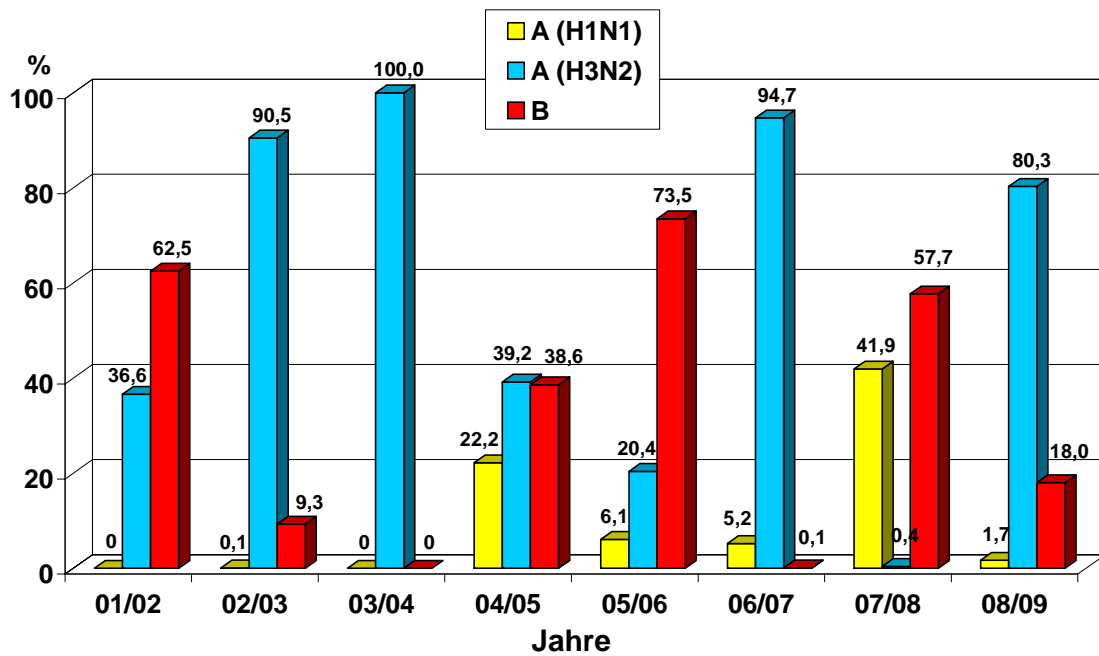


Abb. 4: Anteil der Typen und Subtypen an der Gesamtzahl der Influenzavirusnachweise in %, beginnend mit Saison 2001/2002 pro Jahrgang (A/H1N1 = saisonal)

2.2 Virologischer Influenzavirus-Nachweis und Charakterisierung der Stämme

Der diagnostische Teil des Influenza-Sentinels besteht an der LUA Sachsen aus dem molekularbiologischen Nachweis (PCR) der Influenza-Virustypen A und B (bei Influenza A-Virus einschließlich Subtypisierung) und dem sich an ein positives Ergebnis anschließenden Virusanzuchtversuch. Angezüchtete Virusstämme sind Grundlage für weiterführende serologische und molekularbiologische Untersuchungen zur Charakterisierung der kursierenden Virustypen. Sie werden mit Referenzstämmen (aktuelle Impfvirusstämme) verglichen, um die Wirksamkeit der Impfstoffzusammensetzung einzuschätzen und evtl. Drifterscheinungen zu erkennen.

Von Ende November 2008 (erstes positives PCR-Ergebnis) bis Ende April (letztes positives PCR-Ergebnis) wurde Material von 824 in der PCR positiven Rachenabstrichen mittels Zellkultur auf Influenzaviren untersucht. Bei 137 Proben (16,6 %) gelang die Virusanzucht. Das erste Influenza B-Virus wurde aus dem Rachenabstrich eines Mitte Dezember Erkrankten angezüchtet. Mitte Januar konnte zum ersten Mal Influenza A-Virus kulturell nachgewiesen werden. Der letzte Anzuchterfolg (Influenza B-Virus) war Anfang April zu verzeichnen.

Die Typisierung der Virusisolate wurde mit monospezifischen Antisera vom Frettschen mit folgenden Ergebnissen durchgeführt:

Influenza A-Virus	62
Subtyp H1N1	5
Subtyp H3N2	57
Influenza B-Virus	75

Aus den Anzuchtergebnissen lässt sich kein eindeutiges Überwiegen eines Virustyps (A oder B) erkennen. Bei den Subtypen des Influenza A-Virus konnte der Subtyp H3N2 in deutlich höherer Anzahl als der Subtyp H1N1 nachgewiesen werden, womit sich eine Verschiebung gegenüber der Saison 2007/2008 abzeichnet:

Influenza A-Virus:		
Subtyp H1N1		
2007/2008	33	
2008/2009	5	
Subtyp H3N2		
2007/2008	0	
2008/2009	57	

Alle isolierten Virusstämme wurden feintypisiert und parallel an das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Influenza am RKI in Berlin gesandt, von welchem repräsentative Virusstämme aus Deutschland an die WHO-Zentrale in London weitergeleitet werden. Die Ergebnisse der Charakterisierung der aus ganz Europa eingesandten Virusisolate fließen in die Empfehlungen für die Impfstoffzusammensetzung der kommenden Saison ein.

Die weitergehenden Typisierungen der angezüchteten Virusstämme (in der LUA bzw. im Referenzlabor) ergaben:

Influenza A-Virus Subtyp H1N1	A/Brisbane/59/2007-like	4
	A(H1N1) nicht genauer typisierbar	1
Influenza A-Virus Subtyp H3N2	A/Brisbane/10/2007-like	57
Influenza B-Virus	B/Victoria/2/87-like (Victoria-Linie)	74
	B nicht genauer typisierbar	1

Die Ergebnisse zeigen, dass die Isolate beider Subtypen von Influenza A-Virus mit der Impfstoffkomponente übereinstimmen. Von den 75 Isolaten Influenza B-Virus ließen sich 74 der B/Victoria-Linie zuordnen. Damit weichen sie von der Impfstoffkomponente B/Florida/4/2006 (B/Yamagata-Linie) ab.

Die Relationen bei der Verteilung der Subtypen von Influenza A-Virus stimmen mit den europaweit erhobenen Ergebnissen überein. Ein Vertreter der in Europa selten nachgewiesenen B/Yamagata-Linie (B/Florida/4/2006) konnte nicht angezüchtet werden.

2.3 Influenza-Impfstoff für die Saison 2009/2010

Unter Einbeziehung aller molekularbiologischen, virologischen und serologischen Befunde aus der Influenzasaison 2008/2009 wurde von den zuständigen WHO-Stellen für die Nordhalbkugel im kommenden Winter (Saison 2009/2010) die folgende Impfstoffzusammensetzung empfohlen:

- A/Brisbane/59/2007 (H1N1)-like virus
- A/Brisbane/10/2007 (H3N2)-like virus
- B/Brisbane/60/2008-like virus

Die beiden Influenza A-Stämme (H1N1, H3N2) sind identisch mit der Empfehlung für die Saison 2008/2009. Der Influenza B-Impfstoff wurde verändert; es wird eine B-Komponente aus der Victoria-Linie eingesetzt.

Bearbeiter: Herr Dr. med. D. Beier
Frau DB K. Kalinich
Frau Dr. med. I. Ehrhard
Frau DB G. Helbig