

Influenza-surveillance in der Bundesrepublik Deutschland

H. Uphoff^{1,2}

Influenza verursacht auch in interpandemischen Zeiträumen Epidemien unterschiedlichen Schweregrades, die besonders bei einer geringen Durchimpfungsrate der Risikogruppen zu deutlichen Steigerungen von schweren Krankheitsverläufen, Pneumonien und Todesfällen führen können [1]. Um eine Verbesserung der Informations- und Impfsituation zu erreichen, wurde mit Unterstützung der vier Impfstoffhersteller auf dem deutschen Markt im Herbst 1992 die Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) gegründet und mit dem stufenweisen Aufbau eines bundesweiten Sentinelsystems begonnen.

Sentinel-System der Arbeitsgemeinschaft Influenza

Sowohl von der abgedeckten Fläche als auch von der Zahl der beteiligten Praxen ist die AGI das größte Sentinelprojekt in der BRD. Das angestrebte Beobachtungsnetz von 600 primärversorgenden allgemeinmedizinischen internistischen und pädiatrischen

Praxen, mit etwa bevölkerungsbezogener Verteilung, wurde innerhalb von 3 Jahren stufenweise aufgebaut [2]. Die Mitarbeit der Ärzte ist freiwillig und unentgeltlich; die in den Praxen in Verbindung mit der Beobachtungstätigkeit entstehenden Kosten (Porto, Telefon usw.) werden jedoch von der AGI getragen.

Ein wissenschaftlicher Beirat, der sich aus Epidemiologen, Mikrobiologen, Virologen, niedergelassenen Ärzten, Pädiatern und Allgemeinmedizinern, Vertretern von Verbänden und des öffentlichen Gesundheitswesens zusammensetzt, unterstützt die AGI (Tabelle 1).

In den Meldepraxen wird das Auftreten von akuten respiratorischen Erkrankungen - akute Pharyngitis, akute Bronchitis, Pneumonie mit oder ohne Fieber (im folgenden als AREs bezeichnet) - täglich in 5 Altersgruppen registriert. Als Bezugsgröße dient die gesamte Anzahl der Praxiskontakte [3].

Als Maß für die Schwere der beobachteten Erkrankung wird die wöchentlich registrierte Anzahl an „Arbeitsunfähigkeiten“, ARE-bedingten Hospitalisierungen und Todesfällen registriert.

Regelmäßige stichprobenartige Abstrichentnahmen in mindestens 5% der Beobachtungspraxen ergänzen die Morbiditätsbeobachtung. Zur Zeit werden in 14 Landesuntersuchungsämtern und Hygieneinsti-

¹ Arbeitsgemeinschaft Influenza, Marburg/Lahn

² Korrespondenzadresse: Dr. H. Uphoff, Arbeitsgemeinschaft Influenza, Schuhmarkt 4, D-35037 Marburg/Lahn. Fax: +49-64 21-22 9 10

Tabelle 1 Mitglieder des Wissenschaftlichen Beirats der Arbeitsgemeinschaft Influenza

Brede, Prof. Dr. med. H. D.	Chemotherapeutisches Forschungsinst. Georg-Speyer-Haus, Frankfurt
Hallauer, Dr. J. F.	Regional Coordinator, Global Programme on AIDS, Copenhagen
Knoblauch, Dr. G. von	Berufsverband Deutscher Internisten e. V.
Landzettel, Dr. med. H. J.	Facharzt für Kinderkrankheiten, Darmstadt
Lange, Prof. W.	Robert-Koch-Institut, Berlin
Löwer, Prof. Dr. J.	Paul-Ehrlich-Institut, Langen
Lorenz, Dr. med. G.	Deutsche Gesellschaft f. Allgemeinmedizin, Pfullingen
Maass, Prof. Dr. G.	Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e. V. (DVV), Münster
Mader, Dr. med. F. H.	Institut für Praxisforschung (PRAFO) im BDA, Nittendorf
Meinrenken, Dr. W.	Präsident des Berufsverband der Kinderärzte Deutschlands e. V., Bremen
Nassauer, Dr. K.A.	Robert-Koch-Institut, Berlin
Rasch, Dr. G.	Robert-Koch-Institut, Berlin
Stück, Prof. Dr. med. B.	Klinikum Rudolf Virchow, Berlin
Szecsényi, Dr. med. Dipl. Soz. J.	Arbeitsgemeinschaft Qualitätssicherung, Göttingen
Weber, Dr. W.	Berufsverband der Prakt. Ärzte u. Ärzte f. Allgemeinmedizin Deutschland (BPA) e. V. Landesverband Kassel
Willers, Dr. Hildegard	Staatl. Medizinaluntersuchungsamt Hannover

tuten in 12 Bundesländern Abstriche aus Beobachtungspraxen ausgewertet. Die hier gewonnenen Isolate sowie die aus mehr als 15 weiteren Beobachtungspraxen direkt eingesandten Abstriche werden einer zentralen Auswertung und Feintypisierung im Nationalen Referenzzentrum für Influenza in Hannover (Frau Dr. Willers) zugeführt.

Ein weiteres wesentliches Instrument, das zur Validierung der Morbiditätsdaten und deren Interpretation nutzbar ist, stellt das am Robert Koch-Institut (RKI) in Berlin angesiedelte Laborberichtssystem für respiratorische Erkrankungen dar. Hier gehen die wöchentlich an den Landesuntersuchungsämtern und Hygieneinstituten der neuen Länder durchgeführten Antikörpernachweise von 7 Erregern überwiegend respiratorischer Erkrankungen ein.

Die AGI unterhält derzeit regelmäßigen Kontakt zu mehr als 20 Laboratorien, der in der Zukunft ausgeweitet und zu einem regelmäßigen Berichtssystem entwickelt werden soll.

Die Daten der Sentinel-Praxen, die Isolierungsergebnisse aus den Abstrichen und die Beobachtungen einiger Laboratorien laufen bei der AGI in Marburg zusammen und werden hier ausgewertet und aufberei-

tet. Die aktuellen wöchentlichen Bulletins werden in Btx (T-online), per Fax oder auf dem Postweg den mitarbeitenden Praxen und Instituten, dem öffentlichen Gesundheitsdienst, den Sponsoren, den Medien und der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt.

Bisherige Erfahrungen

In den bisherigen 4 Beobachtungsperioden konnte der Zusammenhang aller mindestens zwei Wochen dauernder signifikanter Überschreitungen der Basislinie mit einer erhöhten Influenza-Aktivität bestätigt werden (sowohl durch die Isolierungen als auch durch die Antikörpernachweise).

In der Saison 1995/96 wurden ab der 45. Kalenderwoche (KW) 1995 in einigen Praxen vermehrt Influenza-ähnliche Erkrankungen beobachtet. In der 49. KW trat eine signifikante Überschreitung der Basislinie auf. Eine starke Häufung der Erkrankungen wurde in der Mitte Deutschlands (Thüringen, Sachsen-Anhalt, östliches Niedersachsen, südwestliches Mecklenburg-Vorpommern) beobachtet, die sich rasch auf die östlichen und nördlichen Landesteile ausweitete und

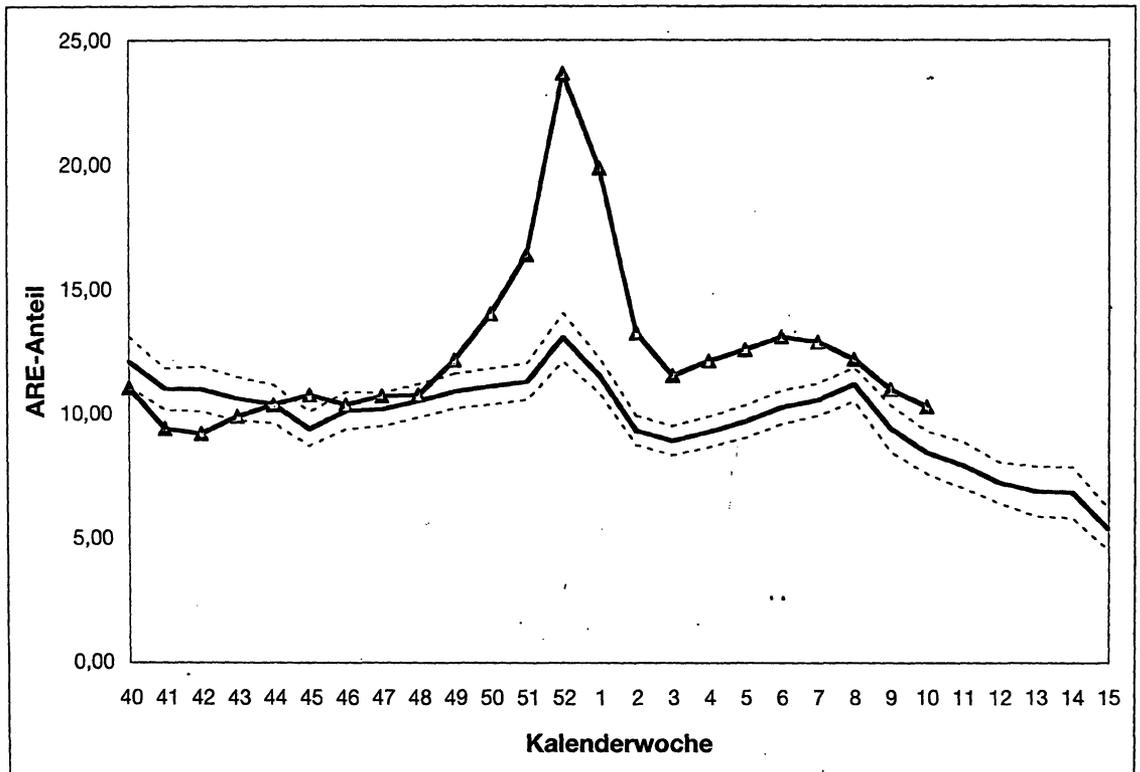


Abbildung 1 Akute respiratorischen Erkrankungen während der Influenza-Epidemie 1995/96. In der 49. Kalenderwoche signifikanter Anstieg des Anteils akuter respiratorischer Erkrankungen (▲-▲) gegenüber der Basislinie (durchgezogene Linie, umgeben von den 95%-Konfidenzintervallen (...)). Die Basislinie gibt die Mittelwerte aus den Wochenwerten vorangegangener Beobachtungsperioden an. Dabei wurden ausschließlich Zeiträume, in denen keine erhöhte Influenza-Aktivität feststellbar war, berücksichtigt. Die Basislinie dient dazu, jährlich wiederkehrende, nicht influenza-bedingte Morbiditätserhöhungen darzustellen (z. B. erhöhte Morbidität im September nach Schulbeginn).

Zentralbibl. Onk.
 Zweigst. Medizn. Klinik und
 Poliklinik IV
 Härtelstraße 18/18 · 04107 L...
 Telefon (0341) 97 24 726

epidemische Ausmaße annahm. In der 52. KW 1995 und 1. KW 1996 wurden auch die südlichen und westlichen Landesteile - allerdings mit geringerer Intensität - von dieser Influenza-A(H3N2)-Epidemie erfaßt. Nach einem Rückgang trat etwa ab der 3. KW beginnend im Südwesten eine erneute Morbiditätssteigerung der akuten respiratorischen Erkrankungen besonders in den jüngeren Altersgruppen auf, die mit vermehrten Influenza-A(H1N1) Isolierungen einherging. Bei den Antikörpernachweisen zeigte sich nach dem Gipfelerwartungswert in der 1. KW 1996 kein kontinuierlicher Rückgang der Influenza-A-Positivrate. Diese Stagnation auf erhöhtem Niveau kann als Hinweis auf eine andauernde Influenza-A-Aktivität gewertet werden.

Diskussion

Die Daten der 4 Beobachtungsphasen zeigen, daß ein Sentinelsystem mit primärversorgenden Praxen und die Registrierung aller akuten respiratorischen Erkrankungen durchaus geeignet ist, eine Erhöhung der Influenza-Aktivität frühzeitig und zuverlässig zu erkennen. Die Sensitivität des Meldesystems ist mit der in anderen europäischen Ländern (Schweiz [4], Holland [5], Belgien [6], England [7], Frankreich [8]) zum Teil seit längerem erprobten Systemen vergleichbar. Im Zusammenhang mit dem Sentinel-gestützten Influenza-Monitoring konnte häufig auch die Impfquote der Risikogruppen gesteigert und dadurch die Übersterblichkeit gesenkt werden [9]. Dieser Effekt ist zum Teil auf ein erhöhtes Problembewußtsein zurückzuführen.

Die nun umfassenderen Beobachtungen der Einflüsse der Influenza auf das Gesundheitswesen und der Risiken für gefährdete Einzelpersonen werden verstärkt publiziert. In der BRD hat sich die sehr niedrige Impfquote der Risikogruppen von etwa 10-15%

1992 auf etwa 20-25% 1995/96 gesteigert. Das rechtzeitige Erkennen von steigenden Influenza-Aktivitäten etwa 3-5 Wochen vor dem Peak ist möglich und erlaubt auch noch kurzfristige Impfungen (Aufbau des Impfschutzes nach etwa 1-2 Wochen [10]). Im Falle einer Influenza-A-Aktivität können gefährdete Patienten bis zum Eintreten des Impfschutzes auch mit dem Virostatikum Amantadin vorbeugend behandelt werden [11]. Ob und in wie weit epidemiologische Beobachtungen und Daten zur Influenza-Aktivität das Therapieverhalten der Ärzte allgemein beeinflussen, ist nicht bekannt. Ein wesentlicher Vorteil der Sentinel-gestützten Surveillance liegt auch in der besseren Beurteilung der Situation beim möglichen Auftreten neuer Influenza-A-Subtypen.

Auch in dieser Beobachtungsperiode ergänzen sich die Morbiditätsdaten und die Ergebnisse der Virusanzuchtversuche mit den Antikörpernachweisen aus den neuen Ländern zu einem recht einheitlichen Bild. Bei der Beurteilung der Virusanzuchten muß dabei jedoch eine im Verlauf der Epidemie zunehmende Zahl an beteiligten Laboratorien und ausgewerteter Abstriche berücksichtigt werden. Es kommt vermutlich auch ein gewisser „Übungseffekt“ in den Abstrich-entnehmenden Praxen zum Tragen.

Die Virus-Isolate aus den Abstrichen sind primär geeignet, die Zirkulation der Influenza-Typen und -Subtypen sowie auch die bestimmter Varianten zu erfassen und sind für ein Influenza-Monitoring-System deshalb ein essentielles Instrument.

Mit dem Laborberichtssystem können auch die Aktivitäten weiterer Erreger abgebildet werden [12]. Es gab in den vergangenen Beobachtungsperioden interessante Übereinstimmungen mit Morbiditätssteigerungen - besonders bei Kindern und Jugendlichen - und den Positivraten einiger Erreger des Laborberichtssystems am RKI (Respiratory-Syncytial Virus, *Mycoplasma pneumoniae*).

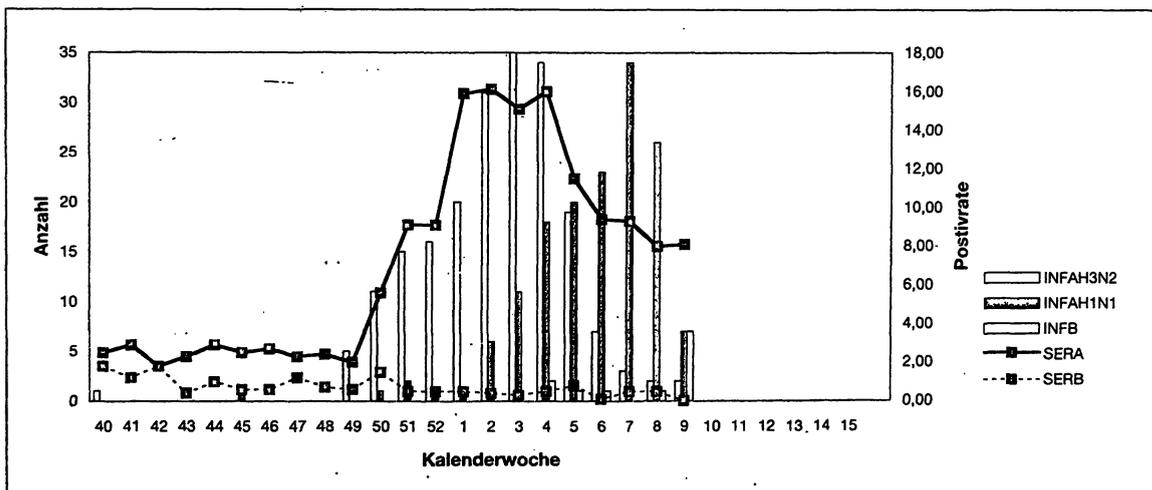


Abbildung 2 Anzahl der Virusisolationen und Anteile positiver serologischer Befunde bei akuten respiratorischen Erkrankungen während der Influenza-Epidemie 1995/96.

Die Interpretation dieser Beobachtungen wird aber durch verschiedene Einflüsse erschwert: die ein- bis zweiwöchig verzögerte Reaktion des Beobachtungssystems, die zumindest in einigen Regionen geringe Zahl der Proben, den recht hohen Anteil von Proben aus dem stationären Bereich und starke „administrative“ Einflüsse z. B. durch das Gesundheitsstrukturgesetz. Der unbestreitbare Wert dieses und eines auf niedergelassene Laboratorien im gesamten Bundesgebiet ausgedehnten Berichtssystems kann nur durch vorsichtige Interpretationen der Daten in Zusammenhang mit den Morbiditätsbeobachtungen der niedergelassenen Ärzten und den Virusanzuchten zum Tragen kommen. Dabei kommt der Analyse der Daten über mehrere Jahre eine entscheidende Rolle zu. Trotz der im Einzelfall (besonders bei Vorliegen nur einer Probe) schwer zu interpretierenden Titern der Antikörpernachweise können aus den Veränderungen der gesamten Positivraten anhand einer hohen Probenzahl über die Zeit sinnvolle Rückschlüsse auf eine Veränderung der Erregeraktivität gewonnen werden.

Leider sind solche in den alten Bundesländern und den Laboratorien niedergelassener Ärzte vorliegende Daten noch nicht verfügbar. Nach unseren bisherigen Erfahrungen und Kontakten sind die Laboratorien durchaus bereit und interessiert, an einem solche Berichtssystem teilzunehmen, können aber aus organisatorischen Gründen keine Statistik erstellen und übermitteln. In Zusammenarbeit mit den Laborsoftwarehäusern MEDAT, LDS, Frey und MCS wurden die Möglichkeiten, ein solches Berichtssystem durch die EDV zu unterstützen, erörtert. Zumindest bei der laborseitigen Nutzung von Textbausteinsystemen für die Befunderstellung sind hohe Automatisierungsmöglichkeiten und die Zusammenstellung von nach Postleitregionen gegliederten Summenstatistiken (Zahl der untersuchten und Zahl der positiven Proben) möglich. Diese Auswertungen könnten ohne Zusatzaufwand bei der Reorganisation abgearbeitet und ein anonymer Datenfile in der Mailbox des Laboratoriums abgelegt werden. Die Abfrage von in der EDV meist getrennt gehandhabten Antigen-Nachweisen ist so ebenfalls möglich.

Danksagung

Wir möchten uns besonders bei den Ärztinnen und Ärzten sowie dem Personal in den Sentinel-Praxen bedanken, die mit ihrer freiwilligen und unentgeltlichen

Mitarbeit die AGI und deren epidemiologische Beobachtungen erst ermöglichen. Unser herzlicher Dank gilt ebenfalls den Mitarbeitern der vielen Institutionen, die mit der AGI zusammenarbeiten und sie mit Rat und Tat unterstützen.

Literatur

1. Sprenger MJ, Beyer WE, Kempen BM, Mulder PGH, Masurel N. Risk factors for Influenza mortality? In: Hannoun C, Klenk HD, Kendal AP, Ruben FL, editors. Options for the control of Influenza II. Amsterdam (Netherlands): Excerpta Medica Publishers, 1993: 15-23.
2. Szecsenyi J, Uphoff H, Brede HD. Influenza surveillance: experience from establishing a sentinel surveillance system in Germany. *J Epidemiol Community Health* 1995;49:9-13.
3. Szecsenyi J, Engelhard N, Wessel M, Bär R, Klein F, Kusmaul P, Leugering L, Meixner M, Kochen MM. Eine Methode zur Bestimmung des Denominators in Allgemeinpraxen - Ergebnisse einer Pilotstudie. *Das Gesundheitswesen* 1993;55:32-6.
4. Bollag U, Cloetta J, Helbing P, Matter HC, Paget WJ, Rütschi B, Zimmermann HP, Zwahlen M. *Sentinella* 1992/93. Bundesamt für Gesundheitswesen Schweiz.
5. Bartelds AIM. Zur Validierung von Sentinel Daten. *Das Gesundheitswesen* 1993;55:3-7.
6. Snacken R, Lion J, van Casteren V, Cornelis R, Yane F, Mombae M, Aelvoet W, Strobant A. Five years of sentinel surveillance of acute respiratory infections (1985-1990) the benefits of an influenza early warning system. *Eur J Epidemiol* 1992;8:485-90.
7. Fleming D M. The prediction of epidemics of respiratory infections. *Eur J Epidemiol* 1994;10:481-4.
8. Costagliola D, Flahault A, Galinec D, Garnerin P, Menares J, Valleron A-J. A routine tool for detection and assessment of epidemics of influenza-like syndromes in France. *Am J Public Health* 1991;81:97-9.
9. Carrat F, Valleron AJ. Influenza mortality among the elderly in France, 1980-90: how many death may have been avoided through vaccination? *J Epidemiol Community Health* 1995;49:419-25.
10. Zuckemann MA, Cox R, Taylor J, Wood J, Haasheim L, Oxford J. Rapid immune response to Influenza vaccination. *Lancet* 1993;342:1113.
11. Anonym. Prevention and Control of Influenza: Part II, Antiviral Agents. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep* 1994;43 RR-15.
12. Glathe H, Rasch G. Influenzaüberwachung in der ehemaligen DDR im Zeitraum 1969-1990. *Bundesgesundheitsblatt* 1992;35: 500-6.

Optimistische Stimmung auf der ANALYTICA 96

Das Weltangebot der Analytik, Diagnostik und Labortechnik führte 32500 Fachleute aus 78 Ländern nach München. Erweiterte Thematik und stark angestiegene Zahl wissenschaftlicher Beiträge (564 bzw. plus 40%) bewirkten volle Konferenzsäle mit Fachinteressenten aus Forschung und Industrie.

Der gute Erfolg der Analytica 96 (23. bis 26. April 1996) und der wissenschaftlichen Tagung Analytica Conference hat die international führende Stellung dieser Fachveranstaltungen für das Gesamtgebiet der modernen Analytik weiter gefestigt.

Die internationale Leitmesse für biochemische und instrumentelle Analytik, Diagnostik und Labortechnik zeigte ein Weltangebot von 960 Ausstellern und 56 zusätzlich vertretenen Firmen aus 27 Ländern (Analytica 94: 859 Aussteller und 51 zusätzlich vertretene Firmen). Diese Präsentation von modernsten Analyse-Geräten und -Einrichtungen führte 32500 (31. 778) Fachleute aus 78 Ländern auf das Münchner Messgelände. Mehr als 6000 Besucher kamen aus dem Ausland.

Durch die enge thematische Verzahnung der Fachmesse mit der hochrangig besetzten wissenschaftlichen Conference kam es auf der Analytica 96 zu einem besonders engen Austausch zwischen Industrie, Wissenschaft und Anwendung. Es fand ein weltweiter Technologie- und Wissenstransfer statt in allen Bereichen der Analytik, Biologie, Biochemie, Biotechnologie, medizinischen Diagnostik und Pharmakologie. Der rasante Anstieg neuer Forschungsergebnisse und zusätzlicher Arbeitsfelder führt nach Ansicht der Aussteller zu interessanten Perspektiven für die wirtschaftliche Umsetzung. Die Analytica 96 präsentierte sich nicht nur als die größte Messe für das Gesamtgebiet der Analytik, sondern auch als führende Veranstaltung für Einzelbereiche, wie z. B. die Umweltanalytik oder die Biotechnologie.

Die Analytica Conference erwies sich wie nie zuvor als bedeutendstes wissenschaftliches Forum in Europa für die chemische und biochemische Analytik, ihre Methoden und Anwendungen sowie für medizinische Laboratoriumsdiagnostik. In 52 Symposien, Posterpräsentationen und Vorträgen der ausstellenden Industrie gab es 564 (plus 40%) erstrangige anwendungsorientierte und wissenschaftliche Beiträge. (Analytica 94: 410 Beiträge). Dieses umfassende Informationsangebot wurde von einem Auditorium von mehr als 2000 Fachleuten aus 30 Ländern in Anspruch genommen.

Auf der Analytica wurden wieder bedeutende Preise an hochrangige Wissenschaftler verliehen.

Die hohe Qualität der Besucher bestätigte den fachlichen Stellenwert der Analytica. 45% der Besucher sind nach einer Umfrage von Infratest in leitender Stellung, 87% wirken bei Einkaufsentscheidungen mit.

92% der befragten Besucher unterstrichen die Be-

deutung der Präsenz der Marktführer, die Vollständigkeit und Breite des Angebots, den Leitmesse-Charakter und die Internationalität der Aussteller.

Die Besucher verteilten sich wie zur Analytica 94 annähernd gleich auf die Bereiche Wissenschaft und Forschung und industrielle Anwendung.

Von Ausstellern wie Besuchern wird die gegenwärtige Lage in der Branche eher verhalten eingeschätzt. Ein deutlich positiveres Bild zeichnet sich bei der Beurteilung der zukünftigen Entwicklung ab: Hier erwarten immerhin 35% der Aussteller eine Verbesserung der Marktlage.

78% der Aussteller beurteilten die Analytica als „ausgezeichnet“ bis „gut“. Mit 77% der Aussteller optierten deutlich mehr Anbieter als 1994 für eine Wiederbeteiligung an der Analytica.

Die nächste Analytica findet vom 21. bis 24. April 1998 auf dem Gelände der Neuen Messe München in Riem statt.

Amplimmun

Oligonucleotide Custom Syntheses

- Oligonucleotides column purified
- Oligonucleotides HPLC purified
- Oligonucleotides modified or labelled
- Phosphorothioate oligonucleotides for antisense research
- Oligonucleotide protein conjugates
- Gene assembly

Ready to Use PCR Primers

- For detection of human pathogens
- For human genetics

DNA Sequencing Services

GMP - CERTIFICATE

Detailed information will be provided by
Amplimmun AG, Via Gravulaina
CH-7523 Madulain, Switzerland
T +41 81 851 20 00, F +41 81 851 20 09