

Nationale und globale Influenza-surveillance als Basis der jährlichen Impfstoffempfehlung

Zusammenfassung

Die Influenza ist noch immer eine der bedeutendsten Infektionskrankheiten, die allein in Deutschland während einer Saison mit ausgeprägter Influenzawelle (z. B. 1998/99) über 10.000 Todesopfer forderte. Mit der Zulassung von Neuraminidaseinhibitoren wurden die therapeutischen Möglichkeiten wesentlich verbessert. Die Immunisierung wird aber nach wie vor die wichtigste Maßnahme zur Bekämpfung der Influenza darstellen. Aufgrund der großen Variabilität der Influenzaviren ist es erforderlich, die Gripeschutzimpfung jährlich zu aktualisieren. Punktmutationen im Genom des Virus führen zu einer sukzessiven Veränderung der viralen Hüllproteine und somit zu einer Antigendrift. Um ein Monitoring und eine rasche Identifizierung von Driftvarianten zu ermöglichen, hat die WHO ein globales Netz zur Überwachung etabliert. Die Basis dieses Netzwerkes bilden 110 nationale Influenzazentren, die die zirkulierenden Influenzaviren isolieren, typisieren und subtypisieren. Neben der Übermittlung von Surveillance- und Überwachungsdaten besteht die wichtigste Aufgabe darin, die Verwandtschaft der Viren untereinander und mit relevanten Impfstämmen zu untersuchen. Eine Auswahl repräsentativer Stämme wird anschließend den vier regionalen WHO Collaborating Centres für vergleichende Analysen zur Verfügung gestellt. So kann ermittelt werden, welche Varianten zirkulieren oder sich besonders verbreiten. Als Ergebnis der weltweit zirkulierenden Stämme wird von der WHO eine separate Impfstoffempfehlung für die nördliche und die südliche Hemisphäre ausgesprochen.

Schlüsselwörter

Influenzasurveillance · Influenza A · Influenza B · Typisierung · Subtypisierung

Epidemiologie der Influenza

Die Influenza – die echte Virusgrippe – zählt nach wie vor zu den bedeutendsten Infektionskrankheiten. Das ätiologische Agens dieser Erkrankung sind Influenzaviren, die aufgrund der antigenen Eigenschaften ihrer internen Proteine in die Typen A, B und C eingeteilt werden. Influenza-A- und -B-Viren sind verantwortlich für weltweit auftretende Epidemien. Influenza-C-Viren sind nicht von epidemiologischer Relevanz, denn Erkrankungen durch dieses Virus treten nur sporadisch auf. Das morphologische Charakteristikum der Influenzaviren sind Spike-artige Projektionen an der Oberfläche des Virus, die durch die beiden Oberflächenproteine Hämagglutinin (HA) und Neuraminidase (NA) gebildet werden. Aufgrund der antigenen Eigenschaften dieser Hüllproteine werden Influenza-A-Viren in eine Vielzahl von Subtypen unterteilt. Es sind 15 HA- und neun NA-Subtypen bekannt [1].

Das erste Influenzavirus wurde 1933 isoliert. Seit dieser Zeit stehen virologische und serologische Methoden zur Verfügung, die beim Menschen eine intensive Zirkulation der Subtypen H1N1, H2N2 und H3N2 im 20. Jahrhundert belegen. Diese Methoden erlaubten auch die retrospektive Klärung der letzten Pandemien des 19. Jahrhunderts. Bereits die Pandemie von 1889 wurde durch den Subtyp H2 und die von 1898 durch den Subtyp H3 verursacht.

Abgesehen vom Menschen haben Influenza-A-Viren ein großes tierisches Reservoir. Bei Schweinen zirkulieren die Subtypen H1N1 sowie H3N2. Für die Pferdeinfluenza sind die Subtypen H3N8 sowie H7N7 verantwortlich. Alle Subtypen der Influenza-A-Viren wurden bei

Vögeln nachgewiesen, die daher als ursprünglicher Wirt der Influenza-A-Viren und als Ursprung der für den Menschen gefährlichen Pandemiestämme angesehen werden. Abgesehen vom plötzlichen Auftreten eines besonders pathogenen Stammes verläuft die Infektion bei den Vögeln im Gegensatz zu Mensch und Säugetier meist asymptomatisch. Influenza-B-Viren werden nur beim Menschen gefunden [1].

Besonders charakteristisch für die Influenzaviren ist ihre große Variabilität. Die Hüllproteine dieser Viren verändern sich kontinuierlich, wodurch es möglich ist, eine zuvor aufgebaute Immunität immer wieder neu zu unterlaufen. Diese sich ständig vollziehende Veränderung der antigenen Eigenschaften der Influenzaviren wird als „Antigendrift“ bezeichnet. Die permanent ablaufenden Driftereignisse sind auch die Ursache dafür, dass eine einmalige Immunisierung keine dauerhafte Immunität bieten kann und der Impfstoff ständig aktualisiert werden muss [2]. Ursache für die Antigendrift sind Punktmutationen im Genom. Vollzieht sich die Änderung des Virusgenoms nicht schrittweise, sondern drastisch, spricht man von „Antigen-shift“. Bei einer Shift kommt es zum Austausch ganzer Gensegmente. Ursache dafür sind Doppelinfektionen sowohl mit humanen als auch aviären Viren (Vogelviren) und einer während der Virusreplikation stattfindenden „Neusortierung“ (Reassortment) der acht viralen Gensegmente. Die so entstehenden Reassortanten können dann z. B. Oberflächenproteine besitzen, die

Dr. Brunhilde Schweiger
Nationales Referenzzentrum für Influenza,
Robert Koch-Institut, Nordufer 20, 13353 Berlin

B. Schweiger

Vaccine Recommendations are Based on National and Global Influenza Surveillance

Abstract

Influenza is still one of the most important infectious diseases. In Germany, excess mortality rates of more than 10,000 deaths were reported during a season with high influenza activity (e.g. 1998/99). Treatment of influenza infections was greatly improved by the availability of neuraminidase inhibitors. Nevertheless, vaccination will remain the most important option for controlling influenza. Changes in the viral surface proteins (antigenic variation), are largely responsible for the epidemiological success of the virus. Such an antigenic drift is caused by accumulations of point mutations in the viral genome. These variations render an individual susceptible to new strains, despite previous immunization or infection by other influenza viruses. Due to the constantly changing composition of influenza viruses in circulation, the influenza vaccine has to be modified every year to match the current viruses. Therefore, detailed knowledge about the circulating strains of influenza viruses is necessary. In order to gather these data, an international network has been created by the WHO. This network consists of 110 national and four global WHO collaborating centres. Data of weekly reports cover influenza activity as well as the number of influenza specimens isolated by type and subtype. The circulating influenza viruses have to be characterized serologically by the national centres, and a selection of strains has to be sent rapidly to the WHO collaborating centres for further strain identification. Results from the global influenza surveillance are reviewed each February and September.

Keywords

Influenza surveillance · Influenza A · Influenza B · Typing · Subtyping

Originalien und Übersichtsarbeiten

bei humanen Viren noch nie oder schon vor langer Zeit, z. B. einem Jahrhundert, aufgetreten sind. Gegen solche neuen Viren besteht natürlich keine Immunität in der Bevölkerung. Die Folge sind sich global ausbreitende Epidemien, die als Pandemien bezeichnet werden.

„Besonders charakteristisch für die Influenzaviren ist ihre große Variabilität.“

Das letzte Jahrhundert war durch drei große Pandemien gekennzeichnet. Die schwerste Pandemie mit weltweit etwa 40 Millionen Todesopfern wurde 1918 durch den neu auftretenden Influenza-A-Subtyp H₁N₁ hervorgerufen. Umfangreiche Analysen sprechen dafür, dass es ein H₁N₁-Vogelvirus geschafft hat, in toto in die Population einzudringen [3, 4, 5] und sich an den Menschen anzupassen. Die Pandemie von 1918/19 ging unter dem Namen „Spanische Grippe“ in die Geschichte ein. Die zweite Pandemie von 1957 („Hongkong-Grippe“) wurde durch den damals neu entstandenen Subtyp H₂N₂ hervorgerufen und die „Asiatische Grippe“ von 1968 durch den dann auftretenden neuen Subtyp H₃N₂. Ursache für beide Pandemien war ein genetisches Reassortment bedingt durch eine Doppelinfektion mit einem humanen und einem Vogel-Influenzavirus. Für die Pandemie 1968/69 war ein H₃N₂-Virus verantwortlich, das aus dem Reassortment eines aviären H₃-Virus mit dem von 1957 bis 1968 zirkulierenden Subtyp

H₂N₂ hervorgegangen ist. Die Neuramidase des Pandemievirus von 1968/69 war mit der Neuraminidase des Vorläufer-Subtyps H₂N₂ verwandt [6]. Das Auftreten eines neuen Subtyps führte immer zum Verschwinden des bis dahin zirkulierenden Influenza-A-Subtyps. Eine Ausnahme bildete die Epidemie 1977. In diesem Jahr tauchte der Subtyp H₁N₁ wieder auf, der eine enge Verwandtschaft mit den Viren aufwies, die bis 1957 zirkulierten [7]. Seit 1977 findet man daher Influenza-A-Viren sowohl vom Subtyp H₃N₂ als auch vom Subtyp H₁N₁ und ebenso Influenza-B-Viren. Von Jahr zu Jahr kann es sehr unterschiedlich sein, welcher Typ bzw. Subtyp überwiegend am Infektionsgeschehen beteiligt ist.

Klinik der Influenza

Die Influenza ist eine akute Erkrankung der Atemwege. Zu den charakteristischen Symptomen zählt der akute Krankheitsbeginn mit plötzlich auftretendem Fieber, Kopf-, Muskel- und Gliederschmerzen sowie einem trockenen Husten. Diese Symptomatik ist bei der überwiegenden Zahl der Erkrankungen zu finden. Ein vergleichsweise geringerer Anteil der nachgewiesenen Influenzavirusinfektionen kann auch einen mildereren Verlauf nehmen [8]. Die Influenza ist keinesfalls eine banale Erkrankung. Menschen mit einem intakten Immunsystem haben die Krankheit meist in zwei Wochen überwunden, berichten jedoch oft über eine sich daran anschließende wochenlange Rekonvaleszenz

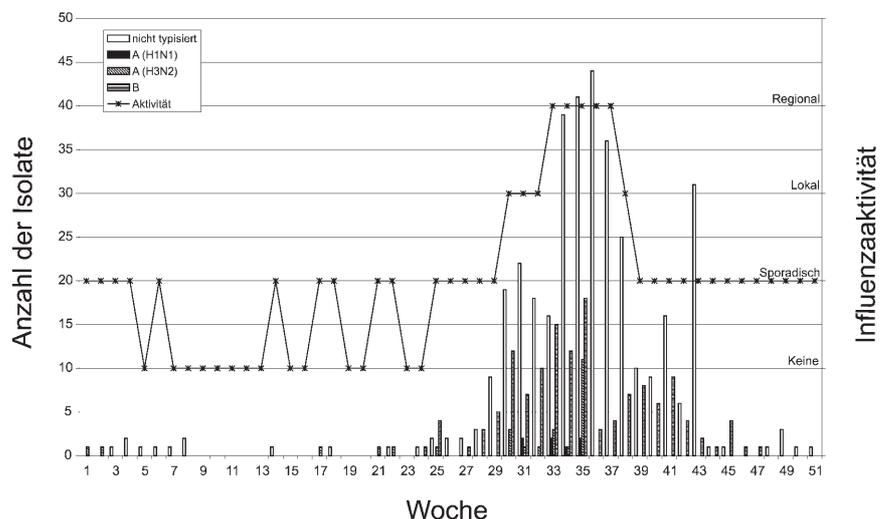


Abb. 1 ▲ Influenzasurveillance in Australien im Jahr 2000 (Quelle: FluNet)

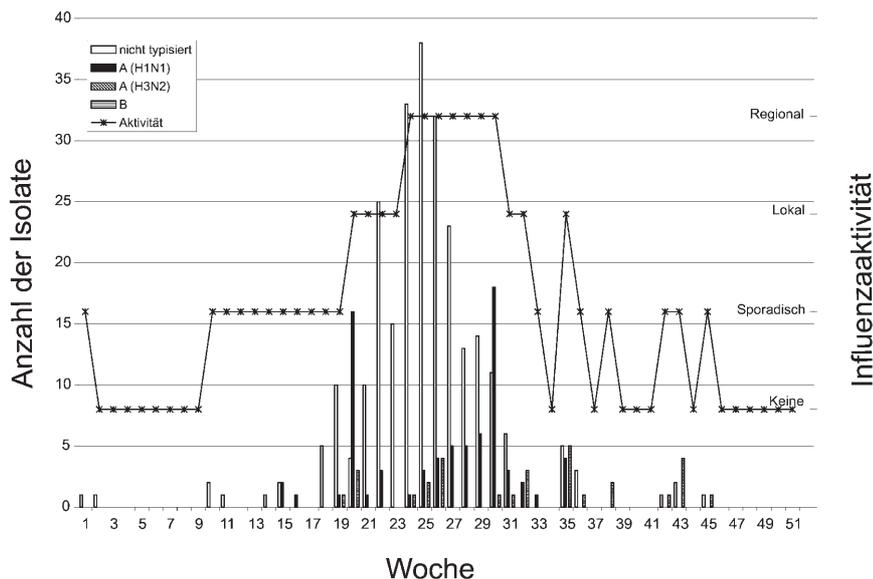


Abb. 2 ▲ Influenzasurveillance in Argentinien im Jahr 2000 (Quelle: FluNet)

(postgrippale Asthenie). Zu den gefürchteten Komplikationen einer Influenza zählen Pneumonie [9,10], Myokarditis, Perikarditis [11] und Enzephalitis [12]. Die primäre virale Pneumonie, die innerhalb weniger Tage zum Tode führen kann, tritt nicht nur bei Immungeschwächten, sondern auch bei jüngeren Erwachsenen und Kindern auf. Eine sekundäre bakterielle Pneumonie ist die am häufigsten auftretende Komplikation. Die Epithelien der Atmungsorgane sind durch die Influenzaviren zum Teil schwer geschädigt, so dass es sehr leicht zu einer sekundären bakteriellen Infektion kommen kann. Die überwiegende Zahl der während einer Influenzawelle in inter pandemischen Perioden registrierten Hospitalisierungen und Todesfälle entfällt auf die so genannten Risikogruppen, zu denen die Älteren und chronisch Kranken zählen [13].

Auswirkungen der Influenza

Die Auswirkungen der Influenza, d. h. der meist während der Monate Januar bis März ablaufenden Grippewelle, sind nur indirekt messbar. Wenn auch seit der Verabschiedung des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) im Januar 2001 jeder direkte Nachweis einer Influenzavirusinfektion meldepflichtig ist, so kann nicht und braucht auch nicht für jeden Patienten mit Verdacht auf eine Influenza eine Diagnostik durchgeführt werden. Maßstab für die Einschätzung der Schwere

einer Influenzaepidemie wird auch zukünftig sein, die Exzessmortalität, d. h. die Übersterblichkeit, während der Wochen und Monate mit nachgewiesener Influenzavirus-Zirkulation zu ermitteln [14]. Basis dafür ist ein gut ausgebautes Influenza-Surveillance-System, wie es z. B. seit 1992 in enger Zusammenarbeit zwischen der Arbeitsgemeinschaft Influenza und dem Nationalen Referenzzentrum für Influenza besteht.

Übersterblichkeit bedeutet die Ermittlung der Sterblichkeitsrate während einer Zeit mit nachgewiesener Influenzavirus-Zirkulation im Vergleich zu einer über mehrere Jahre ermittelten Basislinie. In den USA werden kontinuierlich über eine jede Saison bzw. das ganze Jahr die aus den einzelnen Bundesstaaten gemeldeten Fälle unter der Rubrik „Pneumonie und Influenza“ erfasst. Die Zahlen schwanken je nach Schwere der jährlichen Influenzaepidemie. Eine Vielzahl von Studien hat gezeigt, dass im Durchschnitt in den USA jährlich etwa 20.000 Personen an der Influenza oder deren Folgen sterben [15, 16].

Globale Surveillance

Die ständig ablaufende Antigendrift und die Gefahr einer Antigen shift haben die Weltgesundheitsorganisation (WHO) schon 1948 veranlasst, ein globales Netz zur Überwachung der Influenza aufzubauen. In diesem Netzwerk werden sowohl epidemiologische als auch virolo-

gische Daten gesammelt und ausgewertet. Dieses im Laufe der Jahrzehnte immer besser ausgebauten Surveillance-System basiert auf der Zusammenarbeit mit nationalen Influenzazentren und, soweit in den einzelnen Ländern verfügbar, nationalen Surveillance-Systemen. Die Basis des WHO-Netzwerkes (FluNet) bilden zurzeit 110 nationale Influenzazentren in 82 Ländern und vier WHO Collaborating Centres for Reference and Research in Australien, Japan, Großbritannien und den USA [17]. Ziel dieser globalen Surveillance ist die schnelle Erfassung und Beobachtung neu auftauchender Driftvarianten und Subtypen. Infektionen des Menschen mit aviären Stämmen wie dem Subtyp H5N1 im Jahre 1997 [18] oder dem Subtyp H9N2 im Jahr 1999 [19] zeigen, dass die Gefahr einer Influenzapandemie nach wie vor besteht.

„Um eine rasche Identifizierung neuer Influenzavarianten zu ermöglichen, hat die WHO ein globales Überwachungsnetz etabliert.“

Jedes nationale Influenzazentrum meldet insbesondere während der Influenzasaison die Anzahl der nachgewiesenen Influenzaviren, deren Typ und Subtyp sowie die Beurteilung der epidemiologischen Situation. In der nördlichen Hemisphäre erstreckt sich die Influenzasaison vom Oktober bis zum April des folgenden Jahres. Die Stärke der Influenzaepidemie variiert von Jahr zu Jahr. Von Oktober bis Dezember tritt die Influenza oft nur sporadisch auf, die eigentliche Epidemie wird meist zwischen Januar und März registriert. Die Influenzasaison auf der Südhalbkugel ist weitaus vielgestaltiger. In den gemäßigten Klimazonen der südlichen Hemisphäre liegt der Gipfel der Influenzasaison vorwiegend zwischen Juni und September.

Am Beispiel zweier ausgewählter Regionen, Australien und Südamerika, soll der Verlauf der Influenzasaison in Ländern der südlichen Hemisphäre dargestellt werden. Abbildung 1 zeigt die Influenzaaktivität während des Jahres 2000 in Australien [17]. Bis zum Juli war eine sporadische Zirkulation von Influenzaviren nachweisbar. Eine starke Influenzaaktivität wurde dagegen während der Monate August und September

Tabelle 1
Analyse der Influenzasaison: Zeitraum 1995/1996 – 2000/2001

Saison	Typ/ Subtyp	Isolate [%]	Morbidität [Mio]	Arbeits- unfähigkeit [Mio]	Exzess- mortalität	Schweregrad
1995/96	A/H3N2	55	8–9	5	37.000	Mittelschwere Epidemie
	A/H1N1	42				
1996/97	A/H3N2	43	5	2,5	Nicht signifikant	Normale Influenzawelle
	B	54				
1997/98	A/H3N2	92	4	2,3	Nicht signifikant	Normale Influenzawelle
	A/H1N1	7				
1998/99	A/H3N2	67	7–8	4–5	15.000	Ausgeprägte Influenzawelle
	B	33				
1999/00	A/H3N2	99	4–5	3,5	n.e.*	Normale Influenzawelle
	A/H1N1	1				
2000/01	A/H1N1	96	2–2,5	1,5	n.e.	Normale Influenzawelle
	B	4				

*n.e.: Nicht ermittelt, da die Daten vom Statistischen Bundesamt noch nicht vorliegen. Die Angaben zur Morbidität, Arbeitsunfähigkeit und Exzessmortalität wurden den jährlichen Abschlussberichten der AGI entnommen. Der prozentuale Anteil der in der jeweiligen Saison zirkulierenden Influenzavirustypen und -subtypen wurde vom NRZ Influenza ermittelt.

registriert. Die regionalen bis weit verbreiteten Ausbrüche wurden überwiegend von Influenza-A-Viren des Subtyps H3N2 verursacht. Influenza-B-Viren wurden in wesentlich geringerem Umfang isoliert. Den Verlauf der Influenzasaison in einem südamerikanischen Land zeigt Abb. 2. In Argentinien wurde seit März des Jahres 2000 ein sporadisches Auftreten der Influenza beobachtet. Die höchste Influenzaaktivität wurde im Juni und Juli registriert. Auch hier wurde die Erkrankungswelle überwiegend durch Influenza-A-Viren verursacht. Influenza-B-Viren spielten hier ebenfalls nur eine sehr untergeordnete Rolle [17]. In einigen asiatischen Ländern werden Influenzaviren fast das ganze Jahr über nachgewiesen [20]. Eine bisaisonale Influenzaaktivität wird besonders in Südostasien, so z. B. auf den Philippinen, in Thailand, Vietnam und Südostchina, beobachtet. In Regionen mit zweifacher Influenzasaison wird eine stärkere Influenzawelle während der Monate Juni bis September registriert. Der zweite Peak ist meist wesentlich niedriger und tritt während der Monate November bis Januar auf. In tropischen Regionen sind Influenzaausbrüche nicht mit bestimmten Jahreszeiten assoziiert, Epidemien können ständig während eines Jahres auftreten.

Nationale Surveillance

Verantwortlich für die Influenzaüberwachung in Deutschland sind das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Influenza mit den Standorten Berlin (Robert Koch-Institut) und Hannover (Niedersächsisches Landesgesundheitsamt) sowie die Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) in Marburg. Durch die AGI wurde

1992 ein Sentinelsystem zur Erfassung akuter respiratorischer Erkrankungen etabliert [21, 22]. Eine enge Zusammenarbeit zwischen dem NRZ für Influenza und der AGI bildet die Basis für eine flächendeckende virologische Surveillance. Zukünftig werden sowohl die klinische als auch die virologische Überwachung noch weiter intensiviert. Dies wird ermöglicht durch eine enge Kooperation der Surveillancepartner innerhalb der nun seit dem Jahr 2001 am RKI angesiedelten AGI. In die epidemiologische Auswertung werden zukünftig auch die über das Infektionsschutzgesetz verfügbaren Daten zum Nachweis von Influenzavirusinfektionen einfließen. Somit gehört Deutschland seit 1992 zu den Ländern mit einem flächendeckenden Netz zur Influenzaüberwachung. Es gibt jedoch in Europa Staaten wie Frankreich [23], Großbritannien [24], Belgien [25] und die Niederlande [26], die schon seit vielen Jahren über ein nationales Surveillancesystem verfügen. Ziel derartiger Überwachungssysteme ist es, den Beginn und Verlauf der Influenzaepidemie zu verfolgen sowie deren Einfluss auf das Krankheitsgeschehen zu analysieren, Gesundheitsbehörden und die Öffentlichkeit zu informieren und Einfluss darauf zu nehmen, dass die Impfung als wichtigste Prophylaxemöglichkeit noch besser genutzt wird.

In den letzten Jahren war die Influenzasaison in Deutschland recht unterschiedlich ausgeprägt. In einigen Län-

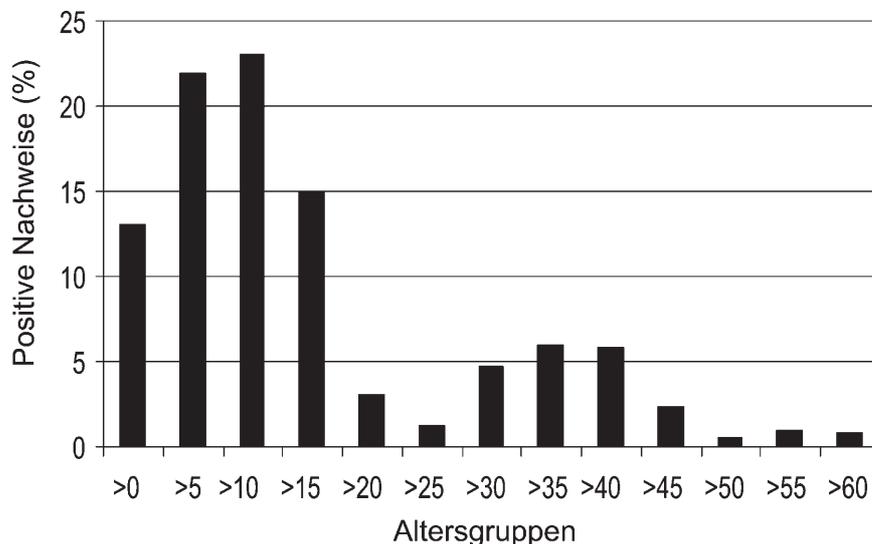


Abb. 3 ▲ Anteil der positiven Influenzavirusnachweise pro Altersgruppe an der Gesamtzahl der Einsendungen, die während der Saison 2000/2001 vom NRZ Influenza am Robert Koch-Institut untersucht wurden

dern wie z. B. Frankreich wird – im epidemiologischen Sinne korrekt – jeder Zeitraum mit einem gehäuften Auftreten der Influenza als Epidemie bezeichnet. Schwierig dabei ist, die jeweiligen Unterschiede der Ausprägung des epidemischen Prozesses zu verdeutlichen. In Deutschland haben die für die Influenzasurveillance Verantwortlichen daher miteinander vereinbart, die in jedem Jahr registrierte Influenzaaktivität nicht generell als Influenzaepidemie einzustufen, sondern den Begriff der „Epidemie“ für Prozesse mit ungewöhnlich vielen Erkrankungen und schweren Verlaufsformen zu reservieren. Das hat den Vorteil, in einer dann als „Epidemie“ deklarierten Situation tatsächlich die erforderliche Aufmerksamkeit zu gewinnen und Akzeptanz für verschiedene dann zu empfehlende Maßnahmen zu erreichen. In den Jahren mit geringerer Influenzaaktivität wird eine Influenza-bedingte Erkrankungswelle konstatiert und situationsgerecht interpretiert. Das im Folgenden als „normale“ Influenzawelle bezeichnete Geschehen entspricht daher einer „leichten“ Influenzaepidemie im streng epidemiologischen Sinn.

In Tabelle 1 sind die wichtigsten Charakteristika der Influenzasaison der letzten sechs Jahre zusammengefasst. Die Saison 1995/96 war die schwerste seit vielen Jahren. Maßstab für die Auswirkungen einer Influenzaepidemie ist vor allem die Exzessmortalität während einer Saison. Während des Winters 1995/96 wird eine Übersterblichkeit von etwa 30.000 Personen angenommen [27]. Ein wichtiger Parameter, um die Schwere der Influenzaepidemie zu beurteilen, sind auch die während der Zeit mit höchster Influenzaaktivität ermittelten, über das normale Maß für diese Jahreszeit hinausgehenden Hospitalisierungen. Diese wurden allein für Dezember 1995 und Januar 1996 auf 28.000 geschätzt. Sehr aufschlussreich ist des Weiteren die Analyse der Arbeitsunfähigkeiten, d. h. der Unfähigkeit, den Verpflichtungen im Beruf, in der Schule oder im Privatleben nachzukommen. So wurden für die Saison 1995/96 etwa 7,8 Mio. Atemwegserkrankungen über das für diese Jahreszeit zu erwartende Maß hinaus angenommen. Szucs und Mitarbeiter [28] beschreiben weitere Faktoren wie Kosten für ärztliche Behandlung, Medikamente, Arbeitszeitausfall und Hospitalisierung. Im Gegensatz zur Saison 1995/96 waren die nächs-

ten beiden Winter durch eine „normale“ Influenzawelle geprägt.

Während der Saison 1998/99 kam es wieder zu einer sehr starken Influenzavirusaktivität. Die Übersterblichkeit während dieser Saison wird auf ca. 15.000 Personen geschätzt, die direkt oder an den Folgen der Influenza verstorben sind. Die Analyse aller Daten zur Exzessmortalität zeigt, dass überwiegend ältere Menschen und Personen mit Grunderkrankungen während der Monate mit hoher Influenzaaktivität verstorben sind [16].

„Im Winter 2000/2001 erfasste die Influenza überwiegend Kinder und Jugendliche.“

Nach der durch eine recht hohe Morbidität und Mortalität gekennzeichneten Saison 1998/99 folgten zwei Winter mit

„normaler“ Influenzaaktivität. Etwas ungewöhnlich war die Influenzawelle, die während der Saison 2000/2001 über Deutschland rollte. Im Sentinelsystem der AGI wurden so hohe Erkrankungszahlen bei Klein- und Schulkindern registriert, wie sie in den neun Jahren zuvor nicht erreicht wurden. Insgesamt entfielen etwa 70% aller positiven Nachweise auf die Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen (Abb. 3). Die Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen der klinischen Surveillance, d. h. der Erfassung von akuten Atemwegserkrankungen (ARE) nach Altersgruppen, und der virologischen Surveillance [29] zeigt, dass die Influenza im Winter 2000/2001 überwiegend die Kinder und Jugendlichen erfasst hat. Die Erkrankungen wurden zu über 90% durch Influenza-A-Viren des Subtyps H1N1 hervorgerufen. Erwachsene waren nur geringfügig von

Tabelle 2
Impfstoffempfehlung der WHO seit 1985

Saison	Subtyp H1N1	Subtyp H3N2	Influenza B
Globale Impfstoffempfehlung			
1985/86	A/Chile/1/83	A/Philippines/2/82	B/USSR/100/83
1986/87	A/Chile/1/83	A/Mississippi/1/85	B/Ann Arbor/1/86
1987/88	A/Singapore/6/86	A/Leningrad/360/86	B/Ann Arbor/1/86
1988/89	A/Singapore/6/86	A/Sichuan/2/87	B/Beijing/1/87
1989/90	A/Singapore/6/86	A/Shanghai/11/87	B/Yamagata/16/88
1990/91	A/Singapore/6/86	A/Guizhou/54/89	B/Yamagata/16/88
1991/92	A/Singapore/6/86	A/Beijing/353/89	B/Yamagata/16/88 oder B/Panama/45/90
1992/93	A/Singapore/6/86	A/Beijing/353/89	B/Yamagata/16/88 oder B/Panama/45/90
1993/94	A/Singapore/6/86	A/Beijing/32/92	B/Panama/45/90
1994/95	A/Singapore/6/86	A/Shangdong/9/93	B/Panama/45/90
1995/96	A/Singapore/6/86	A/Johannesburg/33/94	B/Panama/45/90
1996/97	A/Singapore/6/86	A/Wuhan/359/95	B/Beijing/184/93
1997/98	A/Bayern/7/95	A/Wuhan/359/95	B/Beijing/184/93
Impfstoffempfehlung für die nördliche und südliche Hemisphäre nach Einführung der Trennung			
1998/99 (NH)*	A/Beijing/262/95	A/Sydney/5/97	B/Beijing/184/93
1999 (SH)**	A/Beijing/262/95	A/Sydney/5/97	B/Beijing/184/93
1999/00 (NH)	A/Beijing/262/95	A/Sydney/5/97	B/Beijing/184/93 oder B/Yamanashi/166/98
2000 (SH)	A/New Caledonia/20/99	A/Moscow/10/99	B/Beijing/184/93 oder B/Shangdong/7/97
2001/01 (NH)	A/New Caledonia/20/99	A/Moscow/10/99	B/Beijing/184/93 oder B/Yamanashi/166/98
2001 (SH)	A/New Caledonia/20/99	A/Moscow/10/99	B/Sichuan/379/99
2001/02 (NH)	A/New Caledonia/20/99	A/Moscow/10/99	B/Sichuan/379/99

*NH: nördliche Hemisphäre, **SH: südliche Hemisphäre.

der Influenzawelle betroffen. Da die Pädiater mit 20% der Sentinelärzte in der AGI überrepräsentiert sind, könnte allein die Erfassung von ARE/Altersgruppe/Praxis zu einer epidemiologisch nicht korrekten Aussage führen. Darüber hinaus wurde jedoch unabhängig von der Anzahl der Pädiater eine Konsultationsinzidenz pro Altersgruppe für Allgemeinmediziner und Pädiater pro 100.000 Bevölkerung ermittelt. Die Einschätzung des Ausmaßes der von der Influenzawelle im letzten Winter betroffenen Altersgruppen erfolgte daher aufgrund epidemiologisch fundierter Analysen. Eine signifikante Übersterblichkeit ist für die Saison 2000/2001 nicht zu erwarten, da die besonders gefährdeten älteren Menschen von der Welle kaum erfasst waren. Eine exakte Analyse der Exzessmortalität kann erst vorgenommen werden, wenn die Daten des Statistischen Bundesamtes zur Verfügung stehen. Eine erhöhte Hospitalisierungsrate wurde für die Kleinkinder (0–4 Jahre), aber auch die älteren Menschen (>60 Jahre) registriert. Für beide Altersgruppen können etwa 5000 Hospitalisierungen über das normale Maß hinaus geschätzt werden (s. Beitrag von Uphoff et al. in diesem Heft [29]).

Jährliche Impfstoffempfehlung

Jedes der 110 nationalen Influenzazentren, die mit der WHO zusammenarbeiten, führt insbesondere während der Influenzasaison eine intensive Überwachung durch. Dies bedeutet für Länder der südlichen Hemisphäre zum Teil eine ganzjährige und für die Länder der nördlichen Hemisphäre eine Überwachung vom Herbst bis zum Frühjahr des kommenden Jahres. Surveillance während der jeweiligen Saison umfasst vor allem Isolierung, Typisierung, Subtypisierung und Charakterisierung der zirkulierenden Influenzaviren. Da die Virusanzucht sich über zwei bis drei Wochen erstrecken kann, setzen viele Labore eine Schnelldiagnostik ein, um die epidemiologische Situation sehr zeitnah beurteilen zu können. Hier steht eine recht breite Palette von Methoden wie Immunfluoreszenz [30], Enzymimmunoassays [31] bis hin zu molekularbiologischen Verfahren [32] zur Verfügung, die sich allerdings hinsichtlich ihrer Sensitivität unterscheiden. Diese Methoden gestatten, dass wenige Stunden nach Eingang

des Patientenmaterials schon das erste Resultat vorliegt. Wesentliche Vorteile derartiger Schnelldiagnostik bestehen darin, dass Beginn, Ausdehnung und auch Abklingen der Influenzawelle stets aktuell verfolgt werden können. Eine Differenzierung der nachgewiesenen Influenzaviren ist durch den Einsatz geeigneter Schnellteste ebenfalls gegeben. So kann eingeschätzt werden, ob und in welchem Ausmaß Influenza-A- oder Influenza-B-Viren zirkulieren bzw. ob innerhalb der Influenza-A-Viren der Subtyp H3N2 oder H1N1 dominiert. Informationen über den Verlauf der Influenzawelle, Anzahl sowie Typ und Subtyp der nachgewiesenen Influenzavirusinfektionen werden im Rahmen des Flu-Net der WHO zur Verfügung gestellt.

Um die Verwandtschaft der während einer Saison zirkulierenden Influenzaviren mit den Impfstämmen oder den Viren, die im vorherigen Jahr die Influenzawelle verursachten, zu untersuchen, müssen die isolierten Viren umfassend charakterisiert werden. Dazu wird von allen Zentren der Hämagglutinationshemmtest [33] eingesetzt. In diesem Test werden die während der Saison isolierten Viren kontinuierlich mit einem definierten Panel spezifischer Immunsereen untersucht. Eine repräsentative Auswahl der isolierten Viren wird mehrmals im Laufe der Saison der WHO zu vergleichenden Untersuchungen zur Verfügung gestellt. Ausgewählt werden von den Influenzazentren vor allem Stämme, die das nationale Geschehen sehr gut repräsentieren. Ebenso wichtig ist es aber auch, solche Viren an die

WHO zu senden, die sich von der Mehrzahl der zirkulierenden Stämme unterscheiden. Nur so besteht die Möglichkeit, das Auftreten und die beginnende Verbreitung von neuen Viren mit veränderten Eigenschaften zu erfassen.

„Die Daten der nationalen und globalen Influenzüberwachung sind Basis der jährlichen Impfstoffempfehlung.“

Die vier regionalen WHO-Zentren in Atlanta, London, Melbourne und Tokio vergleichen die Stämme der nationalen Zentren mit Viren, die in anderen Regionen der Erde isoliert wurden. Diese regionalen Zentren können somit Auskunft darüber geben, welche Virusvarianten in Europa, den USA oder auf der Südhalbkugel zirkulieren. Gemeinsam wird in Rahmen einer Expertenkommission evaluiert, welche Varianten am stärksten verbreitet sind und mit hoher Wahrscheinlichkeit während der nächsten Influenzasaison zirkulieren werden. Aufgrund dieser Evaluierung wird dann die Impfstoffempfehlung für die kommende Saison herausgegeben. Diese wird in der Regel von regionalen oder nationalen Gremien noch einmal vor dem Hintergrund von regionalen und/oder nationalen Gegebenheiten evaluiert bzw. als Empfehlung bestätigt. In Europa übernimmt diese Aufgabe die European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA, Europäische Agentur zur Beurteilung von Arzneimitteln). Maßgebliches Gremium für die Annah-

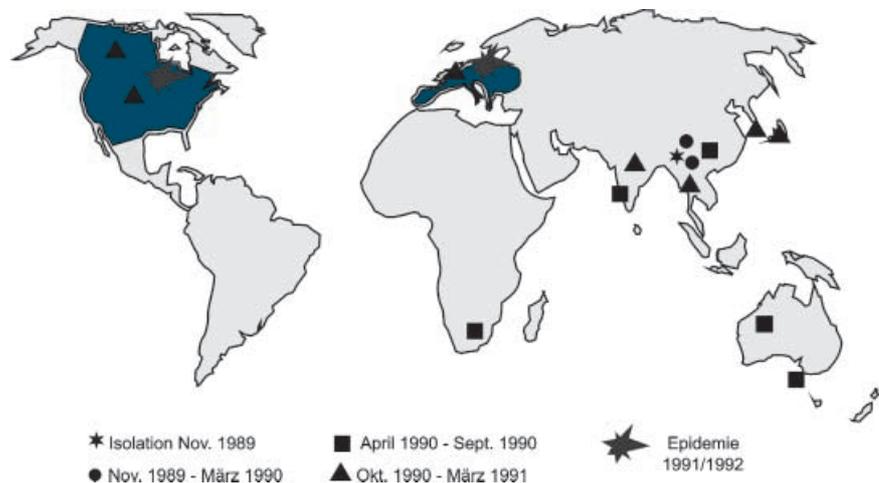


Abb. 4 ▲ Ausbreitung von Beijing/353/89-like-Viren (Quelle: WHO, Weekly Epidemiological Record 65:53–56, 1990; 66:57–60, 1991)

me der WHO-Empfehlung ist hier das Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP, Ausschuss für Arzneimittelspezialitäten). Die Impfstoffempfehlung für Europa wird durch den CPMP nach Evaluierung der Daten zur europäischen Influenzüberwachung, wofür die Ad hoc working group on influenza vaccines zuständig ist, bekannt gegeben [34].

Der Influenzavirusimpfstoff ist ein Drei-Komponentenimpfstoff. Enthalten sind die Influenzavirus-Typen, die generell jedes Jahr zu erwarten sind, d. h. der Impfstoff besteht aus einer aktuellen Variante von Influenza-A-Viren des Subtyps H₁N₁, des Influenza-A-Subtyps H₃N₂ und des Influenzavirus Typ B. Ob ein definierter Stamm ein, zwei, drei Jahre oder eventuell auch länger als Impfvirus empfohlen wird, ist abhängig von der globalen Situation. Tabelle 2 informiert darüber, welche Stämme seit 1985 in der jährlichen Impfstoffempfehlung enthalten waren. Diese globale Empfehlung galt bis zum Jahr 1998. Seit dieser Zeit wird eine getrennte Empfehlung für die südliche und die nördliche Hemisphäre ausgesprochen. Ein Vergleich der einzelnen Impfstoffkomponenten zeigt, dass einige Stämme über einen relativ langen Zeitraum im Impfstoff verblieben. Der Stamm A/Singapore/6/86 wurde ein Jahr nach seiner Isolierung als H₁N₁-Komponente empfohlen und diente als Impfstamm bis zur Saison 1996/97. Influenza-A-Viren vom Subtyp H₁N₁ sind weitaus weniger variabel als Subtyp-H₃N₂-Viren und Influenza-B-Viren. Viren vom Subtyp H₁N₁ sind in der Regel auch in geringerem Umfang an Influenzalausbrüchen und Epidemien beteiligt (vgl. Tabelle 1). Der Vergleich der Impfstämme über einen längeren Zeitraum zeigt außerdem, dass auch einige Typ-B-Stämme über mehrere Jahre im Impfstoff enthalten waren. Als Beispiel sei hier der Stamm B/Panama/45/90 aufgeführt, der ein Jahr nach seiner Isolierung als Impfstoffkomponente für die Saison 1991/92 vorgeschlagen und erst in der Saison 1996/97 durch den Stamm B/Beijing/184/93 abgelöst wurde. Neue Driftvarianten von Influenza B sind auch nicht in einer so hohen Frequenz nachweisbar wie bei Influenza-A-Viren des Subtyps H₃N₂. Die H₃N₂-Komponente im Impfstoff variierte sehr stark (s. Tabelle 2). Keiner der in den letzten 15 Jahren empfohlenen H₃N₂-Impfstämme

Tabelle 3

Serologische Charakterisierung der während der Saison 1997/1998 zirkulierenden Influenzaviren des Subtyps H₃N₂

Stamm	Immunsorum			
	A/Wuhan/ 359/95	A/Nanchang/ 933/95	A/Sydney/ 5/97	A/Saga/ 128/97
A/Wuhan/359/95	640	320	40	80
A/Nanchang/933/95	640	640	80	160
A/Sydney/5/97	80	160	1280	1280
A/Saga/128/97	160	320	1280	1280
A/Hong Kong/544/97	640	640	160	160
A/Netherlands/4/98	640	1280	160	160
A/Oslo/96/98	640	1280	80	160
A/Texas/1482/97	640	640	160	160
A/Hong Kong/541/97	160	160	1280	1280
A/Malmö/3/98	160	320	2560	2560
A/Parma/1/98	160	320	1280	1280
A/Shiga/25/97	160	320	1280	2560
A/Washington/508/97	160	160	1280	1280

In der Tabelle sind die von regionalen WHO-Zentren im Hämagglutinationshemmtest (HHT) ermittelten reziproken Titer aufgeführt (Quelle: WHO: Weekly Epidemiological Record 73:56–62, 1998). Je geringer die Titerdifferenz im HHT zwischen einem Isolat und einem Impfstamm, desto größer ist die serologische Verwandtschaft. Beispiel: Der Stamm A/Oslo/96/98 reagierte sehr schlecht mit dem Immunsorum gegen den Referenzstamm A/Sydney/5/97 (Titer 1:80), aber sehr gut mit dem Immunsorum gegen A/Wuhan/359/95 (Titer 1:640) und wurde daher als Wuhan-like eingestuft.

verblieb länger als zwei Jahre im Impfstoff. Während dieser Zeit wurden dann wieder das Auftreten und die Verbreitung von Viren mit signifikant verändertem Antigenprofil beobachtet. Solche Driftvarianten machten es erforderlich, die Zusammensetzung des Impfstoffes stets zu aktualisieren.

Die Gegenüberstellung der Impfstoffstämme zeigt auch deutlich, dass die H₃N₂-Komponente überwiegend im Jahr nach Auftauchen einer neuen Driftvariante ausgetauscht wurde. Auch wenn Viren mit veränderten antigenen Eigenschaften in einer Region nachgewiesen werden, so bedeutet dies nicht zwangsläufig, daran die Impfstoffempfehlung auszurichten. Als Beispiel sei hier die Ausbreitung von A/Beijing/353/89-like-Viren genannt (Abb. 4), die im November 1989 zum ersten Mal in Peking isoliert wurden. Innerhalb der nächsten vier Monate wurden Viren mit einem solchen Profil ausschließlich in Südostchina nachgewiesen. Während der dann beginnenden Saison auf der Südhalbkugel fand man Beijing/353/89-like-Viren weiterhin in Südostchina, aber auch in Indien, Australien und Südafrika. Ab Oktober 1990 war die-

se Driftvariante auch auf der Nordhalbkugel nachweisbar, denn sie verursachte kleinere Ausbrüche in den USA und Europa. Die nun mittlerweile globale Verbreitung dieser neuen Driftvariante veranlasste die WHO, den Stamm A/Beijing/353/89 als H₃N₂-Komponente für die Saison 1991/92 vorzuschlagen. Diese Empfehlung erwies sich als zutreffend, denn während des Winters 1991/92 wurden die in den USA und Europa ablaufenden Epidemien durch Beijing/353/89-like-Viren hervorgerufen [35].

Dies ist ein Beispiel von vielen, dass die Impfstoffempfehlung solche Stämme enthielt, die während der folgenden Saison tatsächlich zirkulierten. Es gab aber auch Ausnahmen. Erwähnt sei hier die schnelle Verbreitung von Influenza-A-Viren, die 1997 zum ersten Mal in Sydney isoliert wurden. Im Winter 1995/96 zirkulierten nicht nur in Deutschland, sondern überall auf der Welt vorrangig A/Wuhan/353/95-like-Viren [36]. Deshalb verblieb dieser Stamm auch für ein weiteres Jahr im Impfstoff. Die Impfstoffempfehlung für die nördliche Hemisphäre wird jeweils im Februar herausgegeben, damit die Impfstoffhersteller die er-

forderliche Zeit zur Produktion, Prüfung und Freigabe des Impfstoffes zur Verfügung haben. Im August 1997, als der Impfstoff für die kommende Saison bereits produziert war, wurde ein Virus isoliert, das sich beträchtlich von den Wuhan-like-Viren unterschied. Dieser Stamm A/Sydney/5/97 erfüllte die Kriterien der „klassischen“ Definition für eine neue Driftvariante mit einer Titerdifferenz von 4 im Hämagglutinationshemmtest. In Tabelle 3 sind einige Virusstämme gegenübergestellt, die während der Saison 1997/98 in verschiedenen Erdteilen isoliert wurden [37]. Unter ihnen waren sowohl Wuhan/ 359/95- als auch Sydney/5/97-like-Stämme zu finden. Ein

Vertreter der Wuhan-like-Viren war z. B. der Stamm A/Oslo/96/98, wohingegen das Isolat A/Malmö/3/98 als Sydney-like charakterisiert wurde. Ein vergleichbares Bild zeigte sich auch in Europa und Deutschland. Die ersten Viren der Saison wurden noch als Wuhan-like klassifiziert. Diese Viren wurden aber sehr schnell von der neuen Driftvariante Sydney/5/97 verdrängt und nur noch vereinzelt nachgewiesen. Obwohl die neue Driftvariante Sydney/5/97 nicht Bestandteil des Impfstoffes war, kam es während der Saison 1997/98 dennoch zu keiner schweren Influenzawelle [38]. Die vorrangig zirkulierenden Sydney/5/97-like-Viren reagierten zwar weniger gut mit

dem Immenserum gegen den Wuhan/359/95-Stamm, wurden jedoch in gewissem Umfang durch Antikörper erkannt. Dies erklärt auch, dass es zu keinen größeren Impfdurchbrüchen kam.

Für den Impfstoff der Saison 2001/02 wurden folgende Stämme vorgeschlagen:

- ▶ A/New Caledonia/20/99 (Typ A, Subtyp H1N1),
- ▶ A/Moscow/10/99 (Typ A, Subtyp H3N2),
- ▶ B/Sichuan/379/99 (Typ B).

Die H1N1- und die H3N2-Komponente waren bereits im vergangenen Jahr im Impfstoff vertreten. Ausgetauscht wurde

Tabelle 4

Serologische Charakterisierung der während der Saison 2000/2001 in Deutschland zirkulierenden Influenza-A-Viren des Subtyps H1N1

Stamm	Immenserum					
	A/Bayern/ 7/95	A/Johannesburg/ 82/96	A/Beijing/ 262/95	A/New Caledonia/ 20/99	A/Hongkong/ 1252/00	A/Madagascar/ 57794/00
Referenzstämme						
A/Bayern/7/95	2560	5120	160	80	40	80
A/Johannesburg/82/96	2560	5120	160	160	80	80
A/Beijing/262/95	160	160	2560	640	160	640
A/New Caledonia/20/99	80	80	160	1280	160	1280
A/Hongkong/1252/00	<	<	<	160	1280	160
A/Madagascar/5794/00	80	80	320	1280	160	1280
Isolate aus Deutschland						
A/Hannover/142/00	<	160	160	320	80	320
A/Hannover/144/00	<	160	80	640	80	640
A/Hannover/1/01	<	160	160	640	80	640
A/Hannover/25/01	<	160	160	640	160	640
A/Bayern/1/01	80	160	320	1280	320	1280
A/Bayern/5/01	40	160	320	1280	320	640
A/Berlin/133/00	40	80	320	1280	320	640
A/Berlin/136/00	40	80	160	1280	320	1280
A/Berlin/144/00	<	<	80	1280	80	640
A/Berlin/146/00	<	40	160	640	80	1280
A/Berlin/17/01	40	80	320	1280	160	1280
A/Meckl.-Vorp./4/01	40	80	160	1280	160	1280
A/Meckl.-Vorp./6/01	40	80	320	1280	160	640
A/Meckl.-Vorp./15/01	40	40	160	1280	80	1280
A/Nordrh.-Westf./1/01	80	80	320	1280	160	1280
A/Nordrh.-Westf./9/01	40	40	160	640	80	640
A/Rheinland-Pfalz/1/01	40	80	160	1280	160	1280
A/Saarland/11/01	<	40	160	1280	80	1280

In der Tabelle sind die im Hämagglutinationshemmtest (HHT) ermittelten reziproken Titer aufgeführt. Dargestellt ist das Ergebnis der Untersuchungen ausgewählter Stämme, die in Deutschland isoliert, vom NRZ Influenza in Hannover feintypisiert und im regionalen WHO-Zentrum in London weiter analysiert wurden. Je geringer die Titerdifferenz im HHT zwischen einem Isolat und einem Impfstamm, desto größer ist die serologische Verwandtschaft. Beispiel: Der Stamm A/Berlin/144/00 reagierte sehr schlecht mit dem Immenserum gegen den Referenzstamm A/Beijing/262/95 (Titer 1:80), aber sehr gut mit dem Immenserum gegen den aktuellen Impfstamm A/New Caledonia/20/99 (Titer 1:1280) und wurde daher als New Caledonia-like eingestuft.

der bis dahin verwendete Stamm B/Yamanashi/166/98 durch den Stamm B/Sichuan/379/99 [39]. Dieser Stamm wurde im vergangenen September als Influenza-B-Komponente des Impfstoffes der Südhalbkugel für 2001 ausgewählt [40]. Sichuan/379/99-like-Viren wurden bereits im letzten Winter auch auf der Nordhalbkugel gefunden und aufgrund ihrer Verbreitung als Impfstamm für die jetzt beginnende Saison 2001/02 empfohlen. Die serologischen Feintypisierungen der im letzten Winter kaum zirkulierenden H₃N₂-Viren und zu über 90% nachgewiesenen H₁N₁-Viren zeigten, dass sich bei beiden Subtypen keine signifikanten Trends erkennen ließen und somit keine Änderung dieser Komponenten im Impfstoff erforderlich war [39]. Tabelle 4 zeigt das Ergebnis der Untersuchung ausgewählter Stämme, die in Deutschland isoliert und im WHO-Zentrum in London feintypisiert wurden. In die Analyse wurden Referenzstämme, aber auch aktuelle Isolate aus Asien (A/Hongkong/1252/00) und Südafrika (A/Madagaskar/5794/00) einbezogen. Die in Deutschland isolierten H₁N₁-Viren zeigten sehr wenig Ähnlichkeit mit dem in Hongkong isolierten Stamm. Im Gegensatz dazu reagierten die deutschen Stämme sehr gut mit den Immunsereen gegen den Impfstamm New Caledonia/20/99 und den auf Madagaskar isolierten Virus. Am Beispiel des Stammes Hongkong/1252/00 wird deutlich, dass hier ein Virus isoliert wurde, das auch die Kriterien für eine Driftvariante erfüllen würde. Die Untersuchungen der von den nationalen Zentren der WHO zur Verfügung gestellten Viren belegen immer wieder das Auftauchen von Influenzaviren mit z. T. signifikant veränderten serologischen Eigenschaften. Auch wenn solche Viren nur zu einem ganz geringen Prozentsatz isoliert werden, ist ihrer Ausbreitung besondere Aufmerksamkeit zu widmen. Die Mehrheit der in allen Erdteilen isolierten H₁N₁-Viren zeigte jedoch eine sehr enge Verwandtschaft mit dem Stamm A/New/Caledonia/20/99, so dass dieser Stamm für die bevorstehende Saison wieder als Impfstamm empfohlen wurde.

Literatur

- Murphy BR, Webster RG (1996) Orthomyxoviruses. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM et al. (eds) *Fields virology*, 3rd edn. Lippincott-Raven, Philadelphia, pp 1397–1445
- Couch RB, Kasel JA (1983) Immunity to influenza in man. *Annu Rev Microbiol* 37:529–549
- Hinshaw VS, Webster RG, Turner B (1978) Novel influenza A viruses isolated from Canadian feral ducks: including strains antigenically related to swine influenza (HswIN1) viruses. *J Gen Virol* 41:115–127
- Taubenberger JK, Reid AH, Krafft AE, Bijwaard KE, Fanning TG (1997) Initial genetic characterization of the 1918, "Spanish" Influenza Virus. *Science* 275:1793–1796
- Taubenberger JK, Reid AH, Fanning TG (2000) The 1918 influenza virus: a killer comes into view (Minireview). *Virology* 274:241–245
- Scholtissek C, Rohde W, Von Hoyningen V, Rott R (1978) On the origin of the human influenza virus subtypes H₂N₂ and H₃N₂. *Virology* 87:13–20
- Nakajima K, Desselberger U, Palese P (1978) Recent human influenza A (H1N1) viruses are closely related genetically to strains isolated in 1950. *Nature* 274:334–339
- Nicholson KG (1992) Clinical features of influenza. *Semin Respir Infect* 7:26–37
- Anonymus (1997) Tödlich verlaufende Influenza-B-Infektion. *Epid Bull* 8/97:53
- Anonymus (1999) Fallbericht: Fataler Verlauf der Influenza-Erkrankung einer jungen Frau. *Epid Bull* 8/99:51
- Nolte KB, Alakija P, Oty G et al. (2000) Influenza A virus infection complicated by fatal myocarditis. *Am. J Forensic Med Pathol* 21:375–379
- Okabe N, Yamashita K, Taniguchi K, Inouye S (2000) Influenza surveillance system of Japan and acute encephalitis and encephalopathy in the influenza season. *Pediatr Int* 42: 187–191
- Barker WH, Mullooly JP (1982) Pneumonia and influenza deaths during epidemics: implications for prevention. *Arch Intern Med* 142:85–89
- Barker WH, Mullooly JP (1982) A study of excess mortality during influenza epidemics in the United States, 1968–1976. *Am J Epidemiol* 115:479–480
- Lui KJ, Kendal AP (1987) Impact of influenza epidemics on mortality in the United States from October 1972 to May 1985. *Am J Public Health* 77:712–716
- Simonsen L, Clarke MJ, Williamson GD, Stroup DF, Arden NH, Schonberger LB (1997) The Impact of Influenza Epidemics on Mortality: Introducing a Severity Index. *Am J Public Health* 87:1944–1950
<http://oms2.b3e.jussieu.fr/flunet/index.html>,
http://oms2.b3e.jussieu.fr/flunet/centres_partners.html, <http://www.who.int/emc/diseases/flu/centres.html>
- de Jong JC, Claas ECJ, Osterhaus ADME, Webster RG, Lim WL (1997) A pandemic warning? *Nature* 389:554
- Guan Y, Shortridge KF, Krauss S, Webster RG (1999) Molecular characterization of H₉N₂ influenza viruses: Were they the donors of the „internal“ genes of H₅N₁ viruses in Hong Kong? *Proc Natl Acad Sci USA* 96:9363–9367
- Hampson AW (1999) Epidemiological data on influenza in Asian countries. (Summary report). *Vaccine* 17:S19–S23
- Szecsényi J, Uphoff H, Ley S, Brede HD (1995) Influenza surveillance: experiences from establishing a sentinel surveillance system in Germany. *J Epidemiol Community Health* 49 [Suppl 1]:9–13
- Uphoff H (1998) A study of reasons for an increase in acute respiratory tract infections reported by influenza sentinel practices in Germany. *J Epidemiol Community Health* 52 [Suppl 1]:435–455
- Dab W, Quenel P, Cohen JM, Hannoun C (1991) A new influenza surveillance system in France: the Ile-de-France „GROG“. 2. Validity of indicators (1984–1989). *Eur J Epidemiol* 7:579–587
- Fleming DM, Crombie DL, Norbury CA, Cross KW (1990) Observations on the influenza epidemic of November/December 1989. *Br J Gen Pract* 40:495–497
- Snacken R, Lion J, Van Casteren V et al. (1990) Five years of sentinel surveillance of acute respiratory infections (1985–1990): the benefits of an influenza early warning system. *Eur J Epidemiol* 8:485–490
- Bartelds AIM, Fracheboud J, Van der Zee J (1989) The Dutch sentinel practice network; relevance for public health policy. *Studies from the continuous morbidity registration in The Netherlands*. Netherlands Institute of Primary Health Care (NIVEL), Utrecht
- Anonymus (1996) Zur Influenza-Epidemie 1995/96: Ausmaß und Folgen. *Epid Bull* 37/96:253–254
- Szucs T, Behrens M, Volmer T (2001) Public health costs of influenza in Germany 1996 – a cost-of-illness analysis. *Med Klin* 96:63–70
- Uphoff H, Heckler R, Schweiger B (2001) Ergebnisse der Influenza-Surveillance im Winter 2000/2001. *Bundesgesundheitsbl* 44:1169–1173
- Spada B, Biehler K, Chegas P, Kaye J, Riepenhoff-Talty M (1991) Comparison of rapid immunofluorescence assay to cell culture isolation for the detection of influenza A and B viruses in nasopharyngeal secretions from infants and children. *J Virol Methods* 33:305–310
- Waner JL, Todd SJ, Shalaby H, Murphy P, Wall LV (1991) Comparison of directigen FLU-A with viral isolation and direct immunofluorescence for the rapid detection and identification of influenza A virus. *J. Clin Microbiol* 29:479–482
- Schweiger B, Zadow I, Heckler R, Timm H, Pauli G (2000) Application of a fluorogenic PCR assay for typing and subtyping of influenza viruses in respiratory samples. *J Clin Microbiol* 38:1552–1558
- Chakraverty P (1971) Antigenic relationship between influenza B viruses. *Bull World Health Organ* 45:755–766
<http://www.emea.eu.int>;
<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/bwp/084000en.pdf>
- Anonymus (1991) Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 1991–1992 season. *WER* 66:57–60
- Anonymus (1996) Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 1996–1997 season. *WER* 71:57–61
- Anonymus (1998) Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 1998–1999 season. *WER* 73:56–62
- Anonymus (1998) Zusammenfassende Einschätzung der Influenza-Situation 1997/98. *Epid Bull* 19/98:136–137
- Anonymus (2001) Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2001/2002 season. *WER* 76:58–61
- Anonymus (2000) Recommended composition of influenza virus vaccines for use in 2001. *WER* 75:330–333