

VIROLOGISCHE ARE-SURVEILLANCE IN SACHSEN-ANHALT

Fachbereich 2 Hygiene

1. Aufbau der virologischen Surveillance

1.1. Einleitung

In Vorbereitung auf eine mögliche Influenzapandemie wurde in Deutschland 2001 unter Leitung des RKI ein Influenza-Surveillancesystem etabliert, welches zur Überwachung der bundesweiten Influenza-Situation zunächst die Meldung von Influenza-Nachweisen nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) sowie bereits bestehende Sentinelsysteme der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) und pharmazeutischer Unternehmen beinhaltete. Weitere Konzepte, wie die Surveillance ambulanter Arztkonsultationen infolge ARE, eine Mortalitätssurveillance, eine Krankenhaussurveillance, die Surveillance in Kindergemeinschaftseinrichtungen und die Koordination der Pandemieplanung zwischen Bund und Ländern werden derzeit entwickelt bzw. weiterentwickelt.

Im Rahmen der ihnen durch das Grundgesetz zugewiesenen Aufgaben haben die einzelnen Bundesländer einen Großteil der Pandemieplanung in Eigenverantwortung sicherzustellen. Dazu gehört neben der Bevorratung von Medikamenten und Impfstoffen auch die Erhebung epidemiologischer Daten auf Landesebene. Gemäß den Empfehlungen zur Umsetzung des Nationalen Influenzapandemieplans in Sachsen-Anhalt (Pandemierahmenplan) obliegt es dem Landesamt für Verbraucherschutz Sachsen-Anhalt, die epidemiologische Situation der Bevölkerung in Sachsen-Anhalt hinsichtlich akuter respiratorischer Erkrankungen (ARE) einzuschätzen und die Erregerzirkulation zu überwachen. Somit sollen lokale und zeitnahe Informationen zu Ausbrüchen von Influenza und anderen virusbedingten ARE gewonnen werden. Diese Informationen bilden die Voraussetzung, um politische Entscheidungsträger, Fachpersonal, die Öffentlichkeit und die Medien zeitnah in Kenntnis zu setzen und nach Bedarf zielgerichtete und effektive Infektionsschutzmaßnahmen einzuleiten.

Zu diesem Zweck wurde am Landesamt für Verbraucherschutz Sachsen-Anhalt Anfang 2006 die Surveillance für Influenza und andere akute respiratorische Erkrankungen (ARES) etabliert. In Anlehnung an das bereits in Niedersachsen bestehende Surveillancesystem (siehe unter www.nlga.niedersachsen.de) wurden i) ein ARE-Frühwarn- und Überwachungssystem unter Kindern in vorschulischen Kindergemeinschaftseinrichtungen (klinische Surveillance), ii) die Labordiagnostik zur Differenzierung und Typisierung der Erreger virusbedingter Atemwegserkrankungen (virologische Surveillance) sowie iii) die Meldung der Labornachweise von Influenza nach § 7 IfSG in die Routinesurveillance integriert.

Die virologische Surveillance, welche bisher auf den molekularbiologischen und kulturellen Nachweis von Influenzaviren beschränkt war, wurde im Zeitraum November 2006 bis April 2007 in einer „Pilotphase“ neu organisiert. Die Zielvorgaben bestanden in der Erweiterung des Nachweisspektrums virusbedingter ARE und in der Umstrukturierung und Automatisierung der Laborabläufe, um eine ganzjährige Sentinel-Surveillance gewährleisten zu können. Diese aktive Überwachung soll dazu beitragen, auch außerhalb der Saison in Sachsen-Anhalt auftretende, potentiell pandemische Influenzaviren zu entdecken. Die Überwachung und molekulare Diagnostik erlaubt Aussagen über die aktuelle Zirkulation respiratorischer Viren in der Bevölkerung und liefert Informationen zu den jeweils vorherrschenden Subtypen. Die virologische Überwachung muss in allen Influenzapandemie-Phasen (siehe Phaseneinteilung der WHO) durchgeführt werden.

1.2. Sentinel-Praxen

Während der Pilotphase von November 2006 bis April 2007 waren 3 in der primären Patientenversorgung tätige Kinderarztpraxen aus Magdeburg, Halberstadt und dem Bördekreis an der virologischen Surveillance beteiligt. Es war vorgesehen, dass die beteiligten Ärzte montags und donnerstags Rachenabstriche von jeweils 2 ARE-Patienten entnehmen und per Kurier an das Landesamt für Verbraucherschutz Sachsen-Anhalt schicken (Abb. 1). Diese Rachenabstriche erfolgen zusätzlich zu denen für die „übliche“ Grippediagnostik, die ausschließlich in den privaten mikrobiologischen Laboratorien durchgeführt wird, da nur dort die Ermächtigung zur Abrechnung kassenärztlicher Laborleistungen vorhanden ist.

1.3. Virologische Untersuchungen

Die im Landesamt für Verbraucherschutz eingehenden Abstriche werden nach epidemiologischen Kriterien untersucht. Dazu werden sowohl molekularbiologische Methoden als auch die klassische Virusanzucht zum Nachweis von Influenza und anderen ARE-Erregern, wie Respiratory Syncytial Virus (RSV), humanes Metapneumovirus (hMPV) und Picornavirus verwendet (Abb. 1). Es soll geklärt werden, welche Virussubtypen und -varianten in unserer Region zirkulieren und wie sich die Influenza in Sachsen-Anhalt ausbreitet.

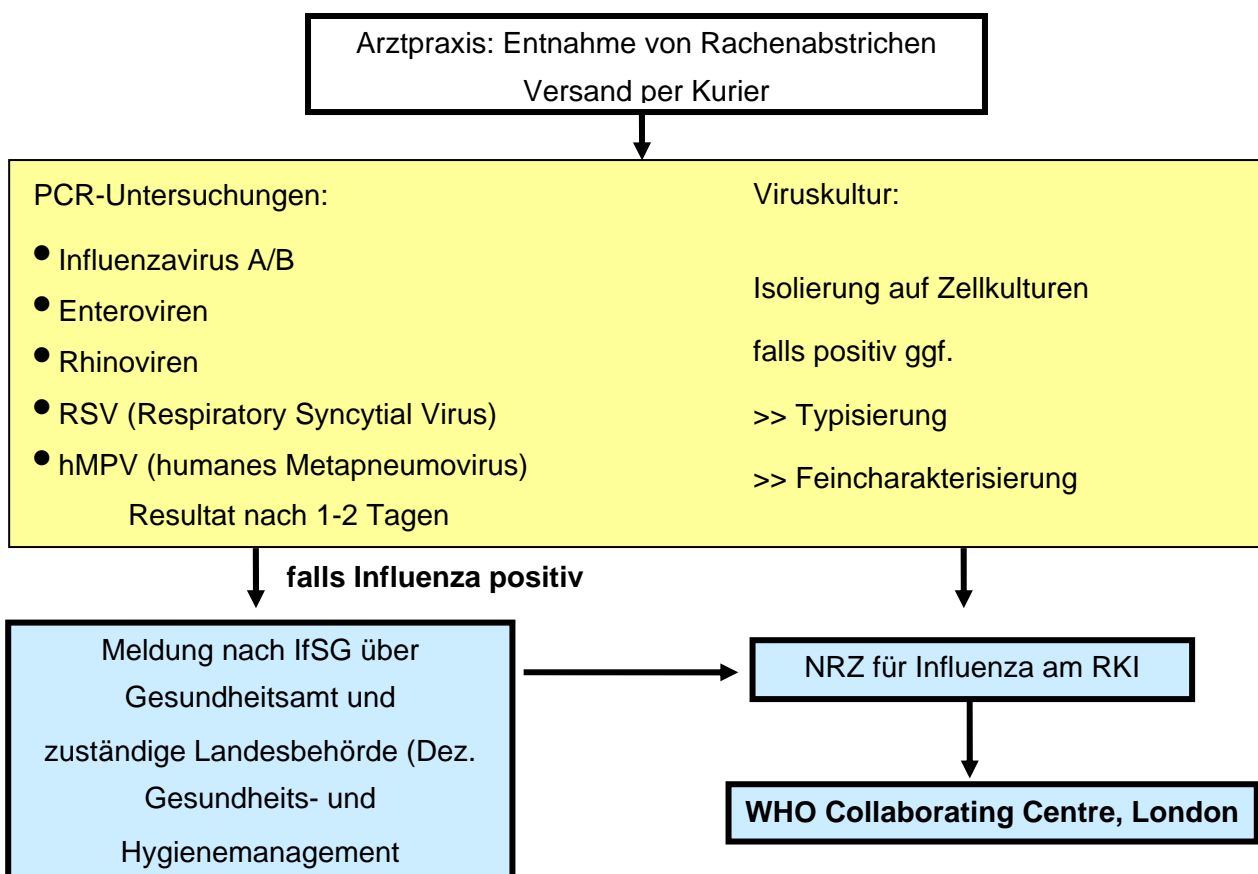


Abbildung 1. Ablauf der virologischen Diagnostik im Rahmen der ARE-Surveillance in Sachsen-Anhalt. NRZ = Nationales Referenzzentrum, RKI = Robert-Koch-Institut, IfSG = Infektionsschutzgesetz.

1.4. Erweiterung des diagnostischen Spektrums

Im November und Dezember des Jahres 2006 wurden kommerziell vertriebene Testsysteme eingesetzt, um außer Influenza A und B auch RSV und hMPV mit Real-Time-PCR (PCR = Polymerase-Kettenreaktion) nachzuweisen. Durch den Einsatz kommerzieller Kits war es vom Beginn der Pilotphase an möglich, diese für die virologische Surveillance vorgesehenen Parameter zu prüfen. Außerdem wurden Enteroviren mittels konventioneller PCR nach einer hauseigenen Methode nachgewiesen.

Parallel dazu wurden neue hauseigene Nachweismethoden für Influenza A und B, RSV, hMPV, Entero- und Rhinoviren entwickelt. Seit Januar 2007 werden Influenza A und B, RSV und hMPV mit hauseigenen Real-Time-PCR-Protokollen zuverlässig nachgewiesen. Diese Entwicklung ist, im Vergleich zu der Nutzung kommerzieller Kits, mit drastischen Kostenersparnissen verbunden.

Der Nachweis von Influenza A- und B-Viren erfolgt seit Januar 2007 gleichzeitig in einer Duplex-PCR unter Einsatz von modifizierten Primern und Sonden nach Schweiger et al. (2000) und Weitzel et al. (2007). Der Nachweis von RSV und hMPV erfolgt seitdem ebenfalls mit hauseigenen Methoden und modifizierten Primern/Sonden nach Whiley et al. (2002) bzw. Mackay et al. (2003). Zusätzlich zum Nachweis von Enteroviren, welche zur Familie der Picornaviren gehören, wurde im Januar und Februar 2007 eine konventionelle PCR für den Nachweis von Picornaviren eingesetzt (nach Kämmerer et al., 1994). Dadurch wurde das nachzuweisende Erregerspektrum an das niedersächsische Surveillancesystem angepasst, und es wurden die ebenfalls zur Familie der Picornaviren gehörenden Rhinoviren als Erreger respiratorischer Erkrankungen miterfasst.

Seit März 2007 werden sowohl Enteroviren als auch Rhinoviren nach hauseigenen Real-Time-PCR-Protokollen mit modifizierten Primern/Sonden (Monpoeho et al., 2000; Mohamed et al., 2004; Deffernez et al., 2004) nachgewiesen. Somit werden inzwischen alle Viren, die im Rahmen der ARES untersucht werden, mit der modernen, erregerspezifischen und kostengünstigen Real-Time-PCR untersucht.

1.5. Automatisierung des PCR-Labors

Parallel zur Erweiterung des diagnostischen Spektrums wurden zwischen November 2006 und April 2007 die labortechnischen Voraussetzungen für die zukünftige virologische Surveillance geschaffen. Nach Ablauf der Pilotphase soll die Anzahl der teilnehmenden Kinderarztpraxen schrittweise erhöht werden, um repräsentative Aussagen zur aktuellen ARE-Erregerzirkulation in Sachsen-Anhalt treffen zu können. Darüber hinaus steht das Labor weiterhin für die molekulardiagnostische Untersuchung weiterer Proben, z. B. im Rahmen von Erkrankungshäufungen, zur Verfügung. Um das damit einhergehende, erhöhte Probenaufkommen bewältigen zu können, wurden die Arbeitsabläufe im PCR-Labor weitgehend automatisiert. Die Anschaffung und Einrichtung eines vollautomatisierten DNA/RNA Extraktionssystems und eines vollautomatisierten Proben-Setups (Pipettier-Roboter) für die PCR ermöglichen es nun, den neuen arbeitsintensiven Anforderungen gerecht zu werden. Neben dem Vorteil der Kosteneinsparung wird durch die Geräte eine gesteigerte Kapazität und eine optimierte Reproduzierbarkeit und Spezifität der virologischen Nachweise gewährleistet.

Der Bestand der PCR-Geräte für die Real-Time-PCR soll planmäßig erhöht werden, da die Kapazität der zurzeit vorhandenen PCR-Geräte für den zukünftigen Umfang der Routineuntersuchungen nicht ausreicht.

2. Ergebnisse

2.1. Probenaufkommen in der Pilotphase der virologischen Surveillance

In dem Zeitraum von der 46. Kalenderwoche 2006 bis zur 17. Kalenderwoche 2007 wurden insgesamt 274 Rachenabstriche für die virologische Surveillance auf ARE-Erreger untersucht (Tab. 1). Die Einsendungen erfolgten über den kompletten Zeitraum mit Ausnahme der Zeit um den Jahreswechsel, allerdings entsprach die Anzahl nicht immer den vorgesehenen 4 Probeneinsendungen pro Woche und Arztpraxis (Abb. 2).

Laboruntersuchungen	46. KW 2006 – 17. KW. 2007
Probenzahl gesamt	274
Influenza A-positiv	19
Influenza B-positiv	1
RSV-positiv	12
hMPV-positiv	1
Picornavirus-positiv	58

Tabelle 1. Anzahl der Laboruntersuchungen und positive Befunde während der Pilotphase der virologischen Surveillance.

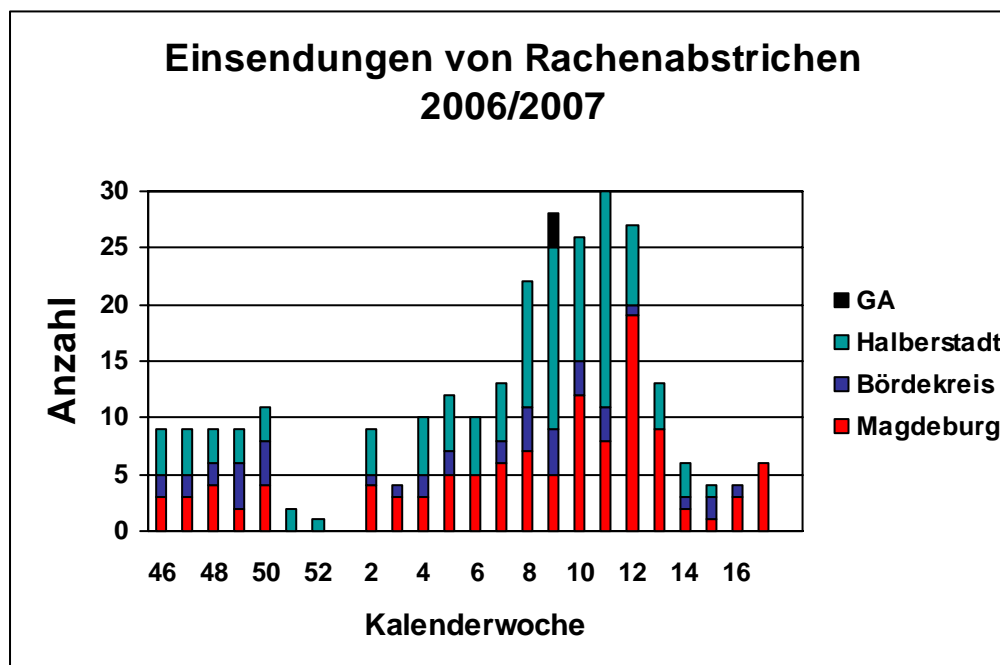


Abbildung 2. Anzahl der Probeneinsendungen von 3 ausgewählten Kinderarztpraxen aus den Landkreisen/kreisfreien Städten Magdeburg, Halberstadt und Bördekreis sowie zusätzliche Einsendungen von Gesundheitsämtern (GA).

Die virologischen Untersuchungen der Probeneinsendungen aus den 3 Kinderarztpraxen erfolgten parallel zur klinischen ARE-Surveillance in Kindergemeinschaftseinrichtungen. Es zeigte sich, dass ein Großteil der Proben von Kindern im Alter von bis zu 8 Jahren stammt. Somit sollte aus den virologischen Untersuchungen der jeweils bei Kindern in Sachsen-Anhalt vorherrschende ARE-Erreger abgeleitet werden können und mit den im Rahmen der ARE-Surveillance aus den Kindergemeinschaftseinrichtungen gemeldeten Daten in Beziehung zu bringen sein.

2.2. Picornaviren

Die bekanntesten Repräsentanten der Familie der Picornaviren gehören zu den Gattungen Enterovirus (Polio-, Coxsackie- und Echoviren), Rhinovirus („Schnupfenviren“) und Hepatovirus (Hepatitis A-Virus). Die Familie der Picornaviridae besteht aus über 200 Serotypen, welche eine Vielzahl unterschiedlicher Erkrankungen hervorrufen können.

Während der Pilotphase der virologischen Surveillance wurden Real-Time-PCR-Protokolle für den Nachweis von Enteroviren und Rhinoviren entwickelt, um diese vorrangig ARE-auslösenden Picornaviren spezifisch nachweisen zu können. Seit der Etablierung der Rhino- und Enteroviren-PCR im März 2007 wurden überwiegend die in der kalten Jahreszeit vorherrschenden Rhinoviren nachgewiesen. In Abbildung 3 sind die Positivraten für Inflenzaviren, Picornaviren, RSV und hMPV sowie die Gesamtpositivrate für die untersuchten Parameter dargestellt. Insgesamt wurden im Zeitraum 46. Kalenderwoche 2006 bis 17. Kalenderwoche 2007 in 58 Einsendungen Picornaviren nachgewiesen (Tab. 1).

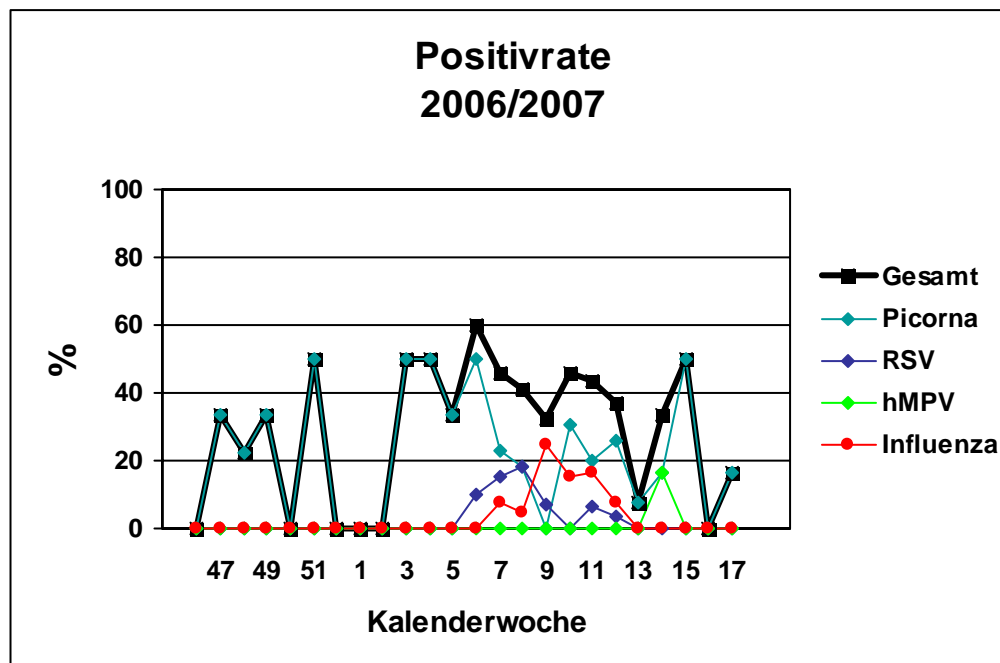


Abbildung 3. Positivrate der Einsendungen aus den Landkreisen/kreisfreien Städten Magdeburg, Halberstadt und Bördekreis für Inflenzaviren, Picornaviren, RSV und hMPV sowie die Gesamtpositivrate aller untersuchten Erreger.

Bei erfolgreicher Anzucht der nachgewiesenen Enteroviren wurde die infizierte Zellkultur zur serologischen Typisierung an das NRZ für Poliomyelitis und Enteroviren am Robert Koch-Institut geschickt. Coxsackievirus B2 wurde 2x bestimmt, Coxsackievirus B3 und Echo 11 je 1x. Weitere Untersuchungen stehen noch aus. Rhinoviren, welche eine geringe klinische Relevanz haben, wurden ebenfalls angezüchtet, jedoch nicht subtypisiert.

Aufgrund der unterschiedlich eingesetzten molekularbiologischen Nachweismethoden von Picornaviren während der Pilotphase ist eine Berechnung der erfolgreichen Anzüchtungen im Vergleich zur PCR nicht sinnvoll.

2.3. Respiratory Syncytial Virus

RSV (Fam. Paramyxoviridae) gilt als der bedeutsamste Verursacher von Infektionen der Atemwege bei Säuglingen und Kleinkindern. Klinisch ebenfalls besonders betroffen sind ältere Menschen wie auch Personen mit Immundefizienz oder Immunsuppression sowie solche mit chronischen Lungenerkrankungen, jedoch auch in anderen Altersgruppen kann RSV in den kühleren Monaten zu Infektionen führen. RSV wird meist als Tröpfcheninfektion verbreitet und verursacht Symptome im oberen Respirationstrakt: Schnupfen, Husten, Bronchitis, Mittelohrentzündung.

Die Ausbrüche von RSV-Infektionen dauern in der nördlichen Hemisphäre etwa vier bis sechs Monate. Ein früher Beginn mit hoher Virusaktivität wechselt sich im Zweijahres-Rhythmus mit einer später beginnenden schwachen RSV-Saison ab (Terletskaia-Ladwig et al., 2005). RS-Viren wurden während der Pilotphase der virologischen ARES erstmals in der 6. Kalenderwoche 2007 und bisher nur bei den Einsendungen aus Halberstadt nachgewiesen (Abb. 3). Wie in der Literatur beschrieben, endete die erhöhte RSV-Aktivität etwa mit Beginn der Influenza-Welle in der 8. Kalenderwoche (Abb. 3). Insgesamt wurden im Zeitraum 46. Kalenderwoche 2006 bis 17. Kalenderwoche 2007 in 12 Einsendungen RS-Viren nachgewiesen (Tab. 1).

Bei einer Probe gelang bisher die Anzucht der nachgewiesenen RS-Viren.

2.4. Humanes Metapneumovirus

HMPV (Fam. Paramyxoviridae), welches erstmals 2001 in den Niederlanden nachgewiesen wurde, ruft milde Grippe-ähnliche Symptome bis hin zu Bronchitis und Pneumonie besonders bei Kindern, älteren Menschen sowie bei Personen mit Immundefizienz oder Immunsuppression hervor (van den Hoogen et al., 2001). Serologische Studien in den Niederlanden indizieren, dass fast alle Kinder im Alter von 5 Jahren mit hMPV infiziert sind (van den Hoogen et al., 2001). HMPV wird in zwei Genotypen (A und B) klassifiziert und wurde ursprünglich zur Gattung Metapneumovirus innerhalb der Unterfamilie Pneumovirinae gerechnet.

HMPV wurde während der Pilotphase der virologischen Surveillance in der 14. Kalenderwoche 2007 bei einer Probe aus Halberstadt identifiziert (Abb. 3; Tab. 1).

2.5. Influenza

In der Saison 2006/2007 wurden in der 7. Kalenderwoche 2007 erstmals Influenzaviren im Rahmen der virologischen Surveillance nachgewiesen (Abb. 3). Die bei den 3 ausgewählten Kinderarztpraxen aus Magdeburg, Halberstadt und dem Bördekreis erfasste „Influenza-Welle“ hielt bis zur 12. Kalenderwoche an (Abb. 3). Diese Beobachtungen stimmen mit der in diesen Wochen hohen Anzahl von Meldungen positiver Influenzabefunde nach dem Infektionsschutzgesetz, mit dem Praxisindex und der am NRZ ermittelten Influenza-Positivrate für Sachsen-Anhalt (Homepage der AGI (<http://www.influenza.rki.de/agi>)) sowie mit dem erhöhten Anteil erkrankter Kinder in Kindergemeinschaftseinrichtungen (Abb. 4) überein. Von den 20 Patienten, in deren Rachenabstrichproben Influenzaviren nachgewiesen wurden (Tab. 1), hatte nur 1 eine aktuelle Grippeschutzimpfung.

Die Positivrate für Influenza erreichte ihren höchsten Wert in der 9. Kalenderwoche mit 25% (Abb. 3, 4). Dieser für eine Positivrate während der Influenza-Saison niedrige Prozentsatz lässt sich mit einer hohen Variabilität bei der geringen Anzahl teilnehmender Praxen erklären.

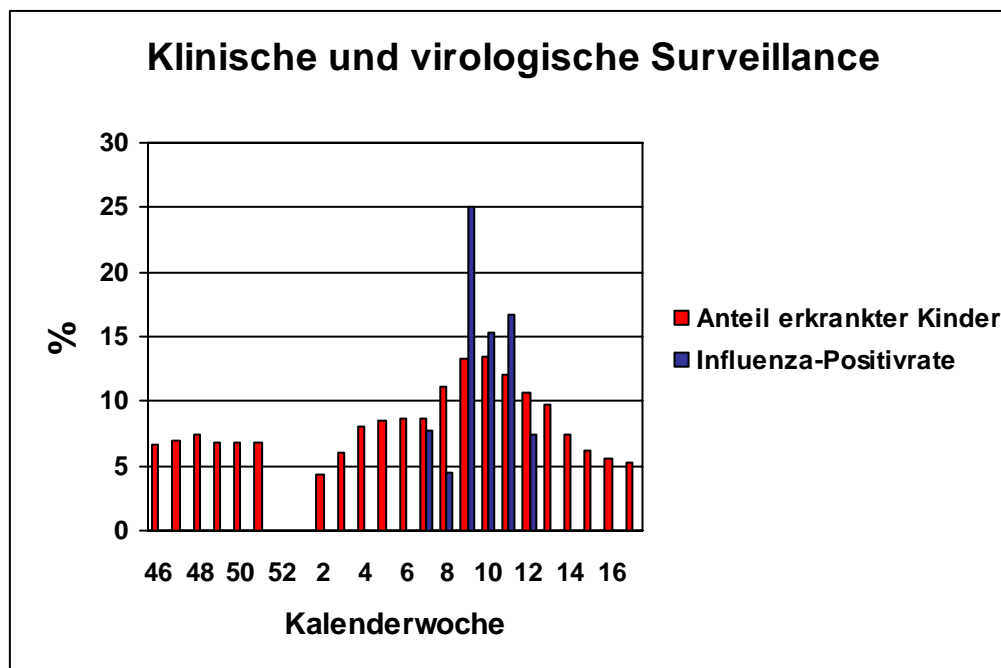


Abbildung 4 Der Anteil der erkrankten Kinder in Kindergemeinschaftseinrichtungen (klinische Surveillance) und die Influenza-Positivrate, ermittelt durch die Einsendungen der 3 Sentinel-Praxen aus Magdeburg, Halberstadt und dem Bördekreis (virologische Surveillance), sind im Vergleich dargestellt. Beginn, Gipfel und Ende der erhöhten Erkrankungsrate von Kindern (>10%) und der Positivrate von Influenza scheinen zeitlich zu korrelieren.

3. Schlussfolgerungen und Ausblick

Die Pilotphase der virologischen Surveillance ist erfolgreich verlaufen. Zusätzlich zu den bereits etablierten Elementen der ARES, d.h. dem Frühwarn- und Überwachungssystem akuter respiratorischer Erkrankungen unter Kindern in vorschulischen Kindertageseinrichtungen (klinische Surveillance) und der Meldung der Labornachweise von Influenza nach § 7 IfSG wurde im Zeitraum November 2006 bis April 2007 die Diagnostik zur Differenzierung und Typisierung der Erreger virusbedingter Atemwegserkrankungen (virologische Surveillance) den zukünftigen Anforderungen angepasst. Das Spektrum der nachweisbaren ARE-Erreger wurde erweitert und die Laborkapazität durch Automatisierung der Laborabläufe verstärkt. RSV, hMPV, Rhino- und Enteroviren (Picornaviren) sowie Influenza A- und B-Viren können nun mittels Zeit und Kosten sparender Real-Time-PCR innerhalb von 2 bis 3 Tagen nachgewiesen werden. Dies bildet die Voraussetzung für eine ganzjährige virologische Surveillance zur aktiven Überwachung der in Sachsen-Anhalt auftretenden Erregerzirkulation.

Eine weitere Voraussetzung für eine aussagefähige virologische Surveillance bildet die Rekrutierung weiterer Kinderarztpraxen in Sachsen-Anhalt, um flächendeckende Aussagen zu gewährleisten. Trotz der erfolgreichen Umsetzung der virologischen Surveillance haben die Erfahrungen in der Pilotphase gezeigt, dass einige Änderungen erforderlich sind. Beispielsweise hat das Einsendeverhalten der 3 Sentinel-Praxen gezeigt, dass in Zeiten geringer ARE-Aktivität weniger Probeneinsendungen als vorgesehen für die virologische Surveillance eintrafen, während das Gegenteil in Zeiten erhöhter ARE-Aktivität der Fall war. Hier sollte ein kontinuierlicher Probeneingang erreicht werden, um die Aktualität der Erregernachweise zu gewährleisten.

Während der Pilotphase der virologischen Surveillance konnten alle Erreger virusbedingter ARE, die in das diagnostische Spektrum aufgenommen wurden, nachgewiesen werden. Es zeigte sich, dass selbst bei der geringen Anzahl von 3 Sentinel-Praxen die virologischen Nachweise als Indikator für die Aktivität des jeweils vorherrschenden Erregers, insbesondere der Influenzavirusaktivität, dienen. Die Erkrankungsrate von Kindern in Kindertageseinrichtungen (klinische Surveillance) und die Positivrate von Influenza (virologische Surveillance) korrelierten zeitlich während des Beobachtungszeitraums. Vor Beginn der Influenza-Welle, als die Picornaviren und RS-Viren stärker in den Nachweisen vertreten waren, wurde im Landesdurchschnitt eine geringere Erkrankungsrate und damit eine geringere durchschnittliche ARE-Aktivität in den Kindertageseinrichtungen gemessen als während der Influenza-Welle. Nach der Influenza-Welle, als keine Influenzaviren durch die virologische Surveillance mehr nachgewiesen wurden, ebte auch die erhöhte ARE-Aktivität in Kindertageseinrichtungen wieder ab. Daraus kann abgeleitet werden, dass beim Auftreten von Influenzaviren mit einer erhöhten ARE-Aktivität in Kindertageseinrichtungen zu rechnen ist. Ebenso kann eine hohe ARE-Aktivität in den Kindertageseinrichtungen das Auftreten von Influenzaviren anzeigen.

4. Referenzen

- David M. Whiley, Melanie W. Syrmis, Ian M. Mackay, and Theo P. Sloots (2002) Detection of Human Respiratory Syncytial Virus in Respiratory Samples by LightCycler Reverse Transcriptase PCR. *J CLIN MICROBIOL* 40: 4418–4422.
- Deffernez C, Wunderli W, Thomas Y, Yerly S, Perrin L, Kaiser L (2004) Amplicon Sequencing and Improved Detection of Human Rhinovirus in Respiratory Samples. *J Clin Microbiol*, 3212–3218.
- Kammerer U, Kunkel B, Korn K (1994) Nested PCR for Specific Detection and Rapid Identification of Human Picornaviruses. *J Clin Microbiol*, 285-291.
- Mackay IM, Jacob KC, Woolhouse D, Waller K, Syrmis MW, Whiley DM, Siebert DJ, Nissen M, Sloots TP (2003) Molecular assays for detection of human metapneumovirus. *J Clin Microbiol* 41:100-5.
- Mohamed N, Elfaitouri A, Fohlman J, Friman G, Blomberg J (2004) A sensitive and quantitative single-tube real-time reverse transcriptase-PCR for detection of enteroviral RNA. *J Clin Virol* 30:150–156.
- Monpoeho S, Dehée A, Mignotte B, Schwartzbrod L, Marechal V, Nicolas JC, Billaudel S, Ferré V (2000) Quantification of Enterovirus RNA in Sludge Samples Using Single Tube Real-Time RT-PCR *BioTechniques* 29:88-93.
- Schweiger, B., Zadow, I, Heckler, H.Timm, Pauli, G. (2000) Application of a Fluorogenic PCR Assay for Typing and Subtyping of Influenza Viruses in Respiratory Samples. *J Clin Microbiol* 4:1552 –1558.
- Terletskaia-Ladwig E, Enders G, Schalasta G, Enders M (2005) Defining the timing of respiratory syncytial virus (RSV) outbreaks: an epidemiological study. *BMC Infectious Diseases* 5:20 doi:10.1186/1471-2334-5-20.
- van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RAM, Osterhaus ADME (2001) A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 7:719 – 724.
- Weitzel T, Schnabel E, Dieckmann S, Borner U, Schweiger B (2007) Evaluation of a new point-of-care test for influenza A and B virus in travellers with influenza-like symptoms. *Clin Microbiol Infect* 13:665-669.

5. Weiterführende Literatur

- Ministerium für Gesundheit und Soziales des Landes Sachsen-Anhalt. EMPFEHLUNGEN ZUR UMSETZUNG DES NATIONALEN INFLUENZAPANDEMIEPLANS IN SACHSEN-ANHALT (PANDEMIERAHMENPLAN) . Kabinettsbeschluss vom 21.03.2006
- Nationaler Influenzapanemieplan. Ein Bericht der Expertengruppe 'Influenza-Pandemieplanung' am Robert Koch-Institut. Juli 2005
- WHO Strategic action plan for pandemic influenza. © World Health Organization 2007
WHO/CDS/EPR/GIP/2006

Dr. rer. nat. Carina Helmeke

Dr. med. Hanns-Martin Irmscher

Landesamt für Verbraucherschutz Sachsen-Anhalt

Fachbereich Hygiene, Dez. 23 – Medizinische Mikrobiologie

Wallonerberg 2-3, 39104 Magdeburg

Tel.: 0391 5377 176 / Fax: 0391 5377 132 / Carina.Helmeke@lav.ms.sachsen-anhalt.de

Tel.: 0391 5377 104 / Fax: 0391 5377 132 / Hanns-M.Irmscher@lav.ms.sachsen-anhalt.de