

Virologische Surveillance und Influenzadiagnostik während der Influenza-Pandemie 2009/10

1. Einführung, Aufgaben des Landesamtes für Verbraucherschutz (LAV)

Zu den Aufgaben des Landesamtes für Verbraucherschutz Sachsen-Anhalt (LAV), Fachbereich Hygiene, gehören u. a. die fachliche Umsetzung der Internationalen Gesundheitsvorschriften und des Seuchalarmpfandes, die Surveillance für Influenza und andere akute Atemwegserkrankungen, die laborgestützte Sachverständigen- und Beratungstätigkeit für Gesundheitsämter und Landesbehörden und die Sicherstellung der Untersuchungskapazität und unverzügliche Bearbeitung von Proben bei bedrohlichen, durch neuartige oder unbekannte Erreger verursachten Krankheiten.

Das Auftreten des neuen, potenziell pandemischen Influenza-A-Virustyps im April 2009 in Mexiko und Nordamerika war somit für das LAV von Anfang an in vielfältiger Weise mit einer intensiven Inanspruchnahme verbunden.

Tätigkeitsschwerpunkte während der Pandemie waren:

- Kommunikation/Informationsübermittlung gemäß Seuchalarmpfandes
- Fachkundige Beteiligung bei der Erstellung und Anpassung von amtlichen Empfehlungen, Merkblättern, Erlassen usw. einschließlich der regelmäßigen Beteiligung bei der Abstimmung derartiger Entwürfe auf Landes- und Bundesebene sowie Beratungs- und Informationstätigkeit zu aktuellen Dokumenten
- spezifischer Erregernachweis bei bestehender epidemiologischer Indikation zur Labor Diagnostik inkl. Beratungs- und Sachverständigentätigkeit
- Management und Sicherstellung logistischer Abläufe von Probenahme und –transport
- Anleitung/Unterstützung weiterer Laboratorien in Sachsen-Anhalt bei der Etablierung von anerkannten Nachweismethoden für das pandemische Influenzavirus
- Verstärkung der Virologischen Surveillance zirkulierender Erreger respiratorischer Erkrankungen
- Vernetzung des eigenen Surveillance systems mit den Systemen anderer Bundesländer im Rahmen der Integrierten Surveillance des Bundes
- Vor-Ort-Unterstützung von RKI-Teams bei der umfassenden wissenschaftlichen Untersuchung ausgewählter Erkrankungsfälle
- Absicherung einer Telefon-Hotline zur Pandemie

Naturgemäß waren zu Beginn der Pandemie weltweit keine zuverlässigen Prognosen möglich zum tatsächlichen Bedrohungspotenzial – das zu erwartende Ausmaß der Pandemie, durchschnittliche Erkrankungsschwere und Letalität sowie Änderung der Virulenzeigenschaften des Erregers während der Verbreitung waren nicht vorherzusagen.

In dieser epidemiologischen Situation wurde international angestrebt, die Virusverbreitung einzudämmen und eine eigenständige (autochthone) Ausbreitung eingeschleppter Viren in bislang wenig oder nicht betroffenen Ländern möglichst zu verhindern.

Im weiteren Verlauf und bei sich ständig ändernder epidemiologischer Situation galt es, auch die Strategie des Pandemie-Managements immer wieder anzupassen. In Deutschland erfolgte dies maßgeblich durch Empfehlungen des RKI, die in den einzelnen Bundesländern – den örtlichen Gegebenheiten und Möglichkeiten entsprechend – jeweils kurzfristig anzupassen, zu konkretisieren und umzusetzen waren.

Frühzeitig wurde in Deutschland die gesetzliche Meldepflicht für Verdachtsfälle an „Neuer Influenza“ Erkrankter eingeführt und bis zur 46. KW 2009 aufrechterhalten. Die Kriterien zur Feststellung eines Verdachts waren in der jeweils aktuellen Faldefinition des RKI festgeschrieben. Für jeden dieser Verdachtsfälle, ggf. auch für Kontaktpersonen, war die unverzügliche labordiagnostische Abklärung in autorisierten Laboratorien (für Sachsen-Anhalt im LAV) vorgeschrieben, anfänglich unter regelmäßiger Einbeziehung des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für Influenza am RKI.

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Infektion mit neuen Influenzaviren gab der feststellende Arzt die unverzügliche Meldung an das zuständige Gesundheitsamt ab. Durch das Gesundheitsamt wurden die weiteren Maßnahmen veranlasst, u. a. die Gewinnung von Probengut zur

schnellstmöglichen labordiagnostischen Bestätigung bzw. zum Ausschluss des Verdachts. Derartige Untersuchungsproben waren umgehend durch den Sonderkurier des LAV zum Labor zu transportieren und von dort – solange erforderlich – als Teilproben an das NRZ weiterzuleiten.

Diese Untersuchungsanforderungen erforderten kurzfristig die Erweiterung des Methodenspektrums im LAV, um auch die neuen Influenzaviren zuverlässig und schnell nachweisen zu können. Damit wurde sichergestellt, dass beim Auftreten von Influenza-Verdachtsfällen in Sachsen-Anhalt nahezu von Anfang an binnen weniger Stunden, in der Regel spätestens am Folgetag, das eigene Untersuchungsergebnis vorlag und – bei negativem Untersuchungsergebnis – angeordnete weitreichende Maßnahmen wie Isolierung von Erkrankten und Kontaktpersonen, Tätigkeitsverbote usw. frühzeitig aufgehoben werden konnten.

Gleichzeitig galt es, die im LAV etablierte virologische Surveillance zu erweitern und zu intensivieren. Diese Surveillance ist Teil eines seit 2006 im Rahmen der Pandemieplanung des Landes etablierten Systems zur Überwachung der Zirkulation von Influenzaviren und von weiteren viralen Erregern akuter Atemwegserkrankungen (ARE). Mit diesem System sollte auch frühzeitig zu erkennen sein, wenn es zur eigenständigen, epidemiologisch bedeutsamen Ausbreitung der pandemischen Influenzaviren in der Bevölkerung kommt, da u. a. zu diesem Zeitpunkt auch ein Strategiewechsel beim Umgang mit weiteren Verdachts- und Erkrankungsfällen angezeigt ist.

Unter Leitung des RKI und Beteiligung der Landesämter wurde in der frühen Phase der pandemischen Virusverbreitung die weitere Vernetzung der auf Bundes- und Landesebene bestehenden Surveillancesysteme befördert. Durch diese „Integrierte Surveillance“ wurde es möglich, in den Ländern und im NRZ erhobene Daten und Untersuchungsbefunde zusammengefasst darzustellen und zu bewerten. Die Daten wurden u. a. in den Influenza-Wochenberichten des RKI und der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) und im Internet sowie zusammenfassend im Saison-Abschlussbericht präsentiert.

2. Verlauf, Untersuchungsergebnisse, Bewertung der Virusdiagnostik

2.1. Diagnostik im Auftrag der Gesundheitsämter bei gemeldetem Influenzaverdacht

Die erste Probe von einem Erkrankten mit Verdacht auf pandemische Influenza A (H1N1) – damals noch als „Schweinegrippe“ bezeichnet – gelangte in der 17. KW 2009 zur Diagnostik ins LAV. Betroffen war ein Reiserückkehrer. Der Verdacht wurde durch das Ergebnis der parallel im LAV und RKI durchgeführten Laboruntersuchungen noch am Tag der Probenahme ausgeräumt.

Der erste Nachweis der pandemischen Influenza bei einem Erkrankten aus Sachsen-Anhalt gelang in der 19. KW. Bis Mitte Juli (28. KW) folgten nur sporadisch weitere Nachweise, jeweils bei Reiserückkehrern aus Mexiko oder Nordamerika (vgl. Abb. 1). Ab der 28. KW stieg sowohl die Zahl der Verdachtsfälle als auch die der Virusnachweise deutlich an, zu diesem Zeitpunkt waren insbesondere Reiserückkehrer aus Mallorca und dem spanischen Festland betroffen, Erkrankungen von Kontaktpersonen ohne Reiseanamnese wurden in Einzelfällen beobachtet.

Die im weiteren Verlauf zunehmend beobachtete autochthone Virusverbreitung und die damit verbundene stetige Änderung der epidemiologischen Gesamtsituation erforderte immer wieder auch die Anpassung von Richtlinien und Empfehlungen zum Umgang mit neuen Verdachts- und Erkrankungsfällen. Eine konsequente und umfassende Verfolgung jedes einzelnen Verdachtsfalls durch die Gesundheitsämter war bald nicht mehr sinnvoll, es folgte schrittweise die Beschränkung auf Maßnahmen zum Schutz besonders gefährdeter Personengruppen, sogenannter „vulnerabler Gruppen“ (z. B. Schwangere, Säuglinge bis 6 Monate oder chronisch Kranke). Auch die von den Gesundheitsämtern bei Influenzaverdacht zu veranlassende Labordiagnostik konnte von diesem Zeitpunkt an (32./33. KW) auf Verdachtsfälle beschränkt werden, bei denen im Erkrankungsfall zusätzliche Maßnahmen zum Schutz gefährdeter Personen angeordnet werden müssen (z. B. Tätigkeitsverbote für medizinisches Pflegepersonal während der Zeit der Ansteckungsfähigkeit).

Die „Verordnung über die Meldepflicht bei Influenza, die durch das erstmals im April 2009 in Nordamerika aufgetretene neue Virus („Schweine-Grippe“) hervorgerufen wird“ vom 30. April

2009 wurde am 09.11.2009 (46. KW) geändert. Erst mit dieser Änderung, ca. 1 Woche bevor die Pandemie in Deutschland ihren Höhepunkt erreichte, wurde die Meldepflicht für den Erkrankungsverdacht aufgehoben. Damit entfiel eine wesentliche Grundlage für die Veranlassung der Influenzadiagnostik aus epidemiologischer Indikation im LAV durch die Gesundheitsämter.

Die Umsetzung der geänderten Verordnung erforderte wenige Tage, „Verdachtsproben“ gelangten noch bis zur 47. KW ins LAV.

Insgesamt wurde durch die Gesundheitsämter im Rahmen ihrer Ermittlungstätigkeit während der Pandemie die Untersuchung von 853 Rachenabstrichproben im LAV veranlasst – überwiegend zwischen der 19. und 47. KW 2009 aufgrund vorliegender Influenza-Verdachtsmeldungen. In 244 dieser Proben (29%) wurde das gesuchte Virus nachgewiesen. Einen Überblick über den Eingang von solchen Proben im LAV und die dabei geführten Virusnachweise gibt Abb. 1, insgesamt im LAV auf pandemische Influenzaviren untersuchte Proben und die erzielten Untersuchungsergebnisse sind in Tabelle 1 aufgeführt.

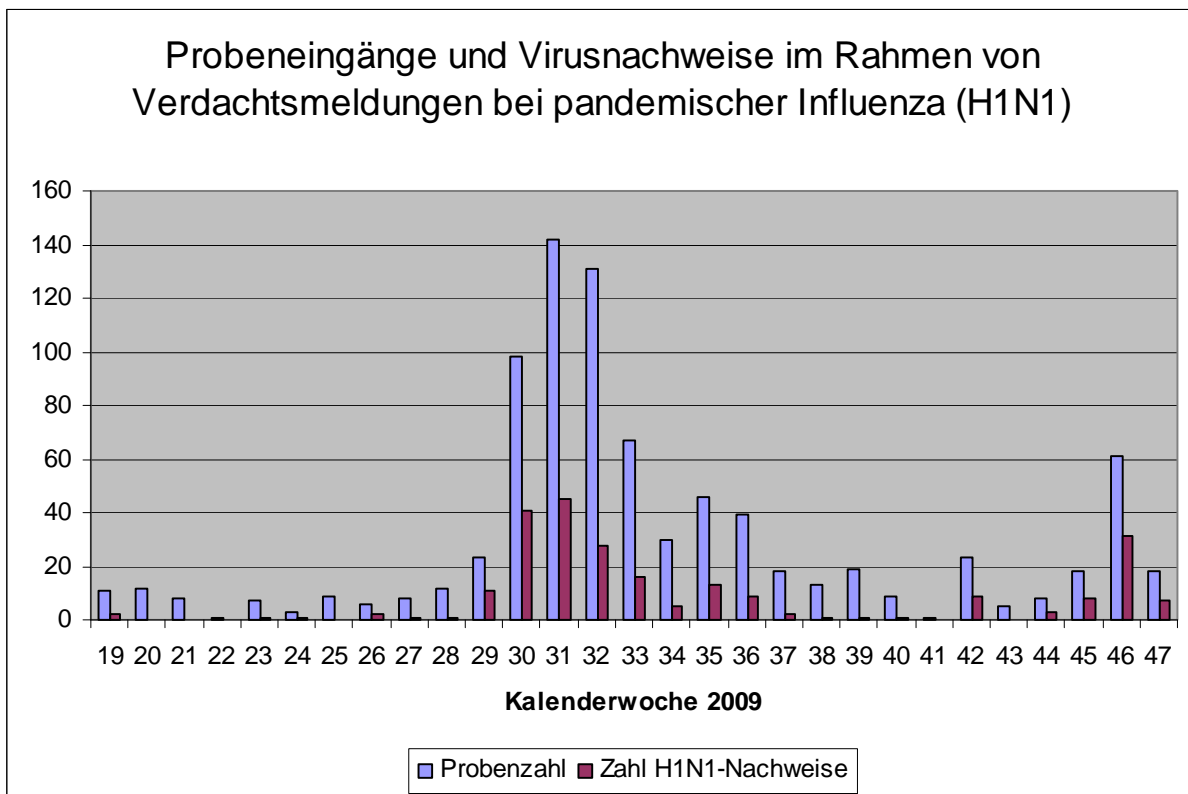


Abb. 1: Anzahl der Proben, die bei Influenzaverdacht auf Veranlassung der Gesundheitsämter im LAV untersucht wurden und darin geführte Influenza-A-(H1N1)-Nachweise

2.2. Diagnostik im Rahmen der „Surveillance für Influenzaviren und weitere virale Erreger akuter Atemwegserkrankungen“

Sofort nach Laboreinführung der PCR-Methode zum Nachweis des neuen Influenzavirustyps wurde diese auch regelmäßig im Rahmen der virologischen Surveillance eingesetzt.

In diesem System gewonnene Daten wurden jeweils bei der Bewertung der aktuellen epidemiologischen Situation einbezogen und regelmäßig veröffentlicht.

Der erste Influenza A/H1N1-Nachweis im Rahmen der virologischen Surveillance wurde in der 32. KW geführt (vgl. Abb. 2) – ein Zeichen, dass nun auch eine autochthone Virusverbreitung in der Bevölkerung stattgefunden hatte. Dass dies erst 13 Wochen nach dem ersten Virusnachweis zu beobachten war, ist gleichzeitig ein Beleg dafür, dass die Strategie zur Verlangsamung der Virusverbreitung erfolgreich umgesetzt wurde.

In Abbildung 2 sind die Ergebnisse der virologischen Surveillance für die Saison 2009/2010 an Hand der Nachweisraten für die verschiedenen gesuchten Virusarten zusammenfassend dar-

gestellt. Die Zusammenstellung beginnt mit der 32. KW (erster Nachweis pandemischer Influenzaviren in diesem System). Bis zur 40. KW wurden pandemische Influenzaviren hier nur sporadisch nachgewiesen, in dieser Zeit dominierten in typischer Weise Picornaviren (Erreger der „Sommergrippe“) als Erreger akuter respiratorischer Erkrankungen. Zwischen der 44. KW 2009 und der 3. KW 2010 wurden ganz überwiegend pandemische Influenzaviren nachgewiesen, der Gipfel der Pandemie in Sachsen-Anhalt war in der 47. KW erreicht (Nachweisrate im Rahmen der virologischen Surveillance: 65,7%). Insgesamt wurden zwischen der 32. KW 2009 und der 11. KW 2010 innerhalb der Surveillance in 460 Fällen pandemische Influenzaviren nachgewiesen (s. Tab. 1).

Tab. 1: Proben für den Nachweis pandemischer Influenzaviren im LAV

Untersuchungsanlass	Probenzahl	PCR-Nachweis Influenza A (H1N1) (KW 17/09 – 11/10)	Virusanzucht	Typisierung (ausgewählte Isolate)
Ermittlungstätigkeit des Gesundheitsamtes	853	244 (29%)	82	28x A/California/7/09 (swl)
Virologische Surveillance	1.738	460 (26%)	352	94x A/California/7/09 (swl)

Abbildung 2 zeigt den Verlauf der Pandemie in Sachsen-Anhalt, wie er durch das System der virologischen Surveillance abgebildet wurde, aber auch, in welchem Umfang weitere virale Erreger während der Zeit der Pandemie für das Auftreten grippeähnlicher Atemwegserkrankungen verantwortlich waren.

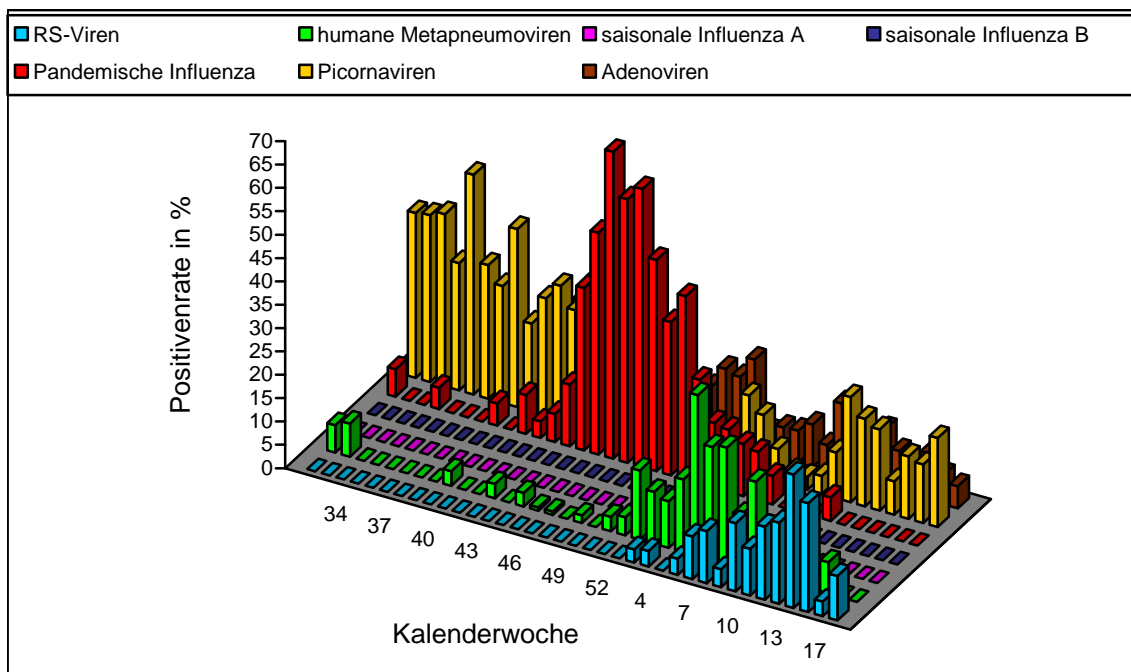


Abb. 2: Virologische Surveillance 2009/2010 – Nachweisraten für virale Erreger respiratorischer Erkrankungen inkl. pandemischer Influenzaviren

2.3. Influenzadiagnostik und Zusammenfassung der Labormeldungen gemäß IfSG

Mit der deutlichen Zunahme autochthoner Influenzafälle ab Anfang August 2009 bei gleichzeitiger Beschränkung der durch die Gesundheitsämter aus epidemiologischer Indikation veranlassten Diagnostik auf ausgewählte Verdachtsfälle stieg der Bedarf an Influenzadiagnostik aus klinischer Indikation stark an. Dieser Bedarf war – auf Grund ihres Versorgungsauftrags – durch die an der primären Patientenversorgung beteiligten medizinischen Laboratorien zu decken, die besonders zwischen September und Dezember 2009 eine große Zahl solcher Untersuchungsanforderungen zu bewältigen hatten.

Für die Einführung der entsprechenden Untersuchungsmethoden in die Routine wurde diesen Laboratorien praktische Unterstützung aus dem LAV angeboten. Das Angebot wurde von einem Universitätsinstitut und von 2 Privatlaboratorien in Anspruch genommen. Diese erhielten aus dem LAV Untersuchungsprotokolle und Kontrollproben für die Testvalidierung, es wurden Schulungen und Beratungen durchgeführt, ausgewählte während der Validierungsphase erzielte Untersuchungsergebnisse wurden im LAV bestätigt.

Jeder direkte Influenzavirusnachweis, unabhängig davon, ob er aus epidemiologischer oder klinischer Indikation geführt wurde, ist gemäß IfSG unverzüglich meldepflichtig. Aus den Meldedaten lässt sich, wie zuvor auch schon mit den Daten der Virologischen Surveillance, der Verlauf der Pandemie in Sachsen-Anhalt abbilden (s. Abb. 3, vgl. Abb. 2).

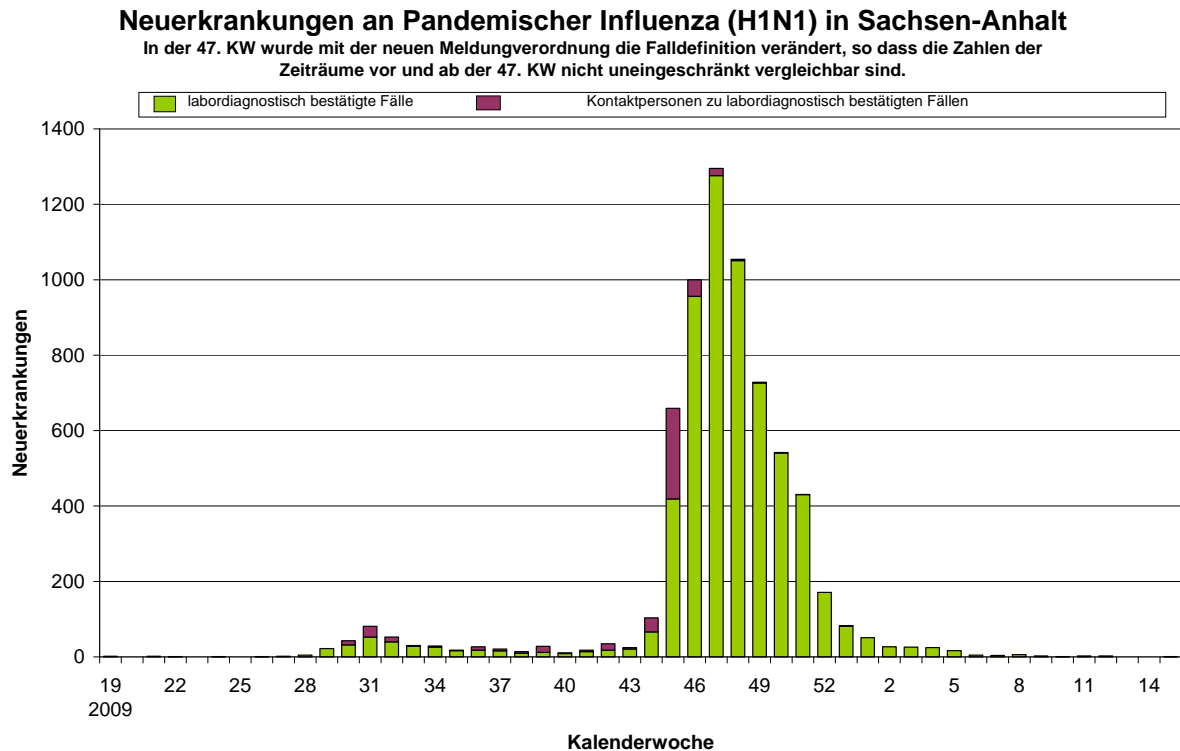


Abb. 3: Pandemische Influenza in Sachsen-Anhalt – gemäß IfSG gemeldete Virusnachweise

2.4. Beitrag zur „Integrierten Surveillance“ auf Bundesebene

Aus der virologischen Surveillance gewonnene Daten wurden regelmäßig aufbereitet, in ein vom RKI vorgegebenes Format überführt und wöchentlich an das RKI übermittelt. Dort erfolgte die zusammenfassende Darstellung und Bewertung.

Abbildung 4 zitiert den Bericht der AGI und des RKI zur Influenzasaison 2009/2010 als weiteres Beispiel für die Nutzung der im LAV erzielten Laborergebnisse.

4.3 Daten der kooperierenden Landeslabors

Seit der Saison 2007/08 ergänzen virologische Daten aus den Bundesländern Bayern, Mecklenburg-Vorpommern und Sachsen die virologische Surveillance der AGI, seit der Saison 2009/10 wurden erstmals auch Daten aus Sachsen-Anhalt mit einbezogen. Die vier kooperierenden Bundesländer sandten ihre Daten in wöchentlichem Rhythmus an die AGI, wo sie in die Surveillance für die jeweiligen Bundesländer und auf die AGI-Internetseiten der Bundesländer integriert wurden. In den beteiligten Bundesländern konnte die AGI dadurch eine sehr gute geografische Auflösung für die virologische Surveillance erreichen. Abb. 3 zeigt die Anzahl der Influenzalanachweise, die einerseits durch das NRZ und Schnelltests in den Sentinelpraxen

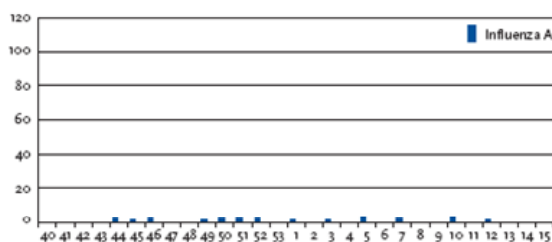
der AGI durchgeführt wurden (linke Seite), andererseits durch die jeweiligen Landeslabore zur Verfügung gestellt wurden: das Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit Bayern (LGL), das Landesamt für Gesundheit und Soziales Mecklenburg-Vorpommern (LaGuS), das Landesamt für Verbraucherschutz Sachsen-Anhalt (LAV) und die Landesuntersuchungsanstalt Sachsen (LUA).

Wie wertvoll die Daten des NRZ und der Landeslabore für die Influenzaüberwachung sind, wurde z.B. durch die Berechnung der klinischen Wirksamkeit der pandemischen Impfung gezeigt. Auf die Ergebnisse dieser Studie (Test-negative Fall-Kontroll-Studie) wird in Kapitel 7 eingegangen.

Datenquellen | Daten der kooperierenden Landeslabors

Abb. 3: Vergleich der Anzahl der virologischen Nachweise für Influenzaviren, die einerseits durch das NRZ und Schnellteste (ST) des AGI-Sentinelns für die Region erfolgten und andererseits zusätzlich durch die Landeslabors erbracht wurden, von der 40. KW 2009 bis zur 15. KW 2010

Sachsen-Anhalt: Nachweise NRZ und ST



Sachsen-Anhalt: Nachweise NRZ, ST und LAV

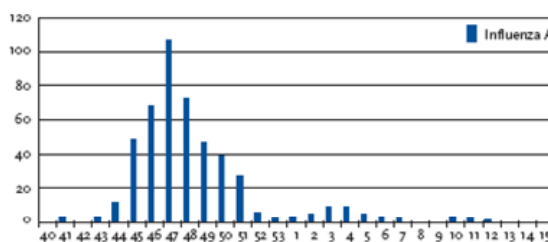


Abb. 4: Auszug aus „Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland, Saison 2009/10“, veröffentlicht von der Arbeitsgemeinschaft Influenza im RKI, August 2010

3. Schlussbemerkung

Am 10.08.2010 erfolgte durch die WHO die Herabstufung der Influenza-Pandemiewarnstufe auf die postpandemische Periode.

Für diese Phase wurden – u. a. im Nationalen Pandemieplan – weitere Aktivitäten festgelegt: Bewertung des Geschehens, Anpassung und Verbesserung der Planung und Vorbereitungen auf eine künftige Pandemiesituation.

Das LAV wurde während der Pandemie sehr intensiv und in vielfältiger Weise in Anspruch genommen, in diesem Zusammenhang anstehende Aufgaben wurden unverzüglich und effektiv erfüllt, die Influenza-Surveillance wurde weiterentwickelt und intensiviert.

Immer wieder führte die Inanspruchnahme aber auch zum Erreichen von Leistungs- und Kapazitätsgrenzen, Arbeiten aus anderen Aufgabenbereichen mussten teilweise zurückgestellt oder zumindest auf das zunächst unverzichtbare Minimum beschränkt werden.

Dennoch kann eingeschätzt werden, dass sich die Pandemieplanung in Bezug auf die virologische Überwachung sehr gut bewährt hat.

Dr. med. Hanna Oppermann; Dr. med. Hanns-Martin Irmischer

Landesamt für Verbraucherschutz Sachsen-Anhalt, Fachbereich Hygiene

Wallonerberg 2-3, 39104 Magdeburg

Tel. 0391/5377-0; Fax 0391/5377-103; E-Mail: fb2@lav.ms.sachsen-anhalt.de