



Epidemiologisches Bulletin

7. Mai 2012 / Nr. 18

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Ausscheidungs- und Übertragungscharakteristika von Influenza in Haushalten

Vergleich über vier Saisons zwischen 2007/08 und 2010/11

Einleitung

Studien zur Virusausscheidung bei Influenzaerkrankungen können entscheidend dazu beitragen, die epidemiologischen Auswirkungen durch das Virus zu erklären, und dienen als Grundlage für rationale Präventionsstrategien. Zu den Parametern, die mittels derartiger Studien untersucht werden können, zählen das Ausmaß der Virusausscheidung vor und nach Symptombeginn mit den Einflüssen durch z. B. Alter, antiviraler Therapie und Impfung sowie die Dauer der Ausscheidung und das Intervall zwischen zwei Infektionen (serielles Intervall).

Darüber hinaus können weitere Parameter, wie die Inkubationszeit oder Latenzzeit, aus den genannten Daten berechnet werden und beispielsweise als Datengrundlage für Modellierungen dienen.¹⁻³ Schließlich können entsprechende Daten auch dafür genutzt werden, die Basis-Reproduktionszahl und andere Parameter zu berechnen.⁴

Die Daten zur Virusausscheidung vor der Influenzapandemie 2009 basierten überwiegend auf Untersuchungen unter freiwillig infizierten Testpersonen, die von Carrat et al. in einem systematischen Review zusammengefasst wurden.⁵ Während der Pandemie wurde dagegen eine Vielzahl von Untersuchungen bei Patienten mit natürlichen Infektionen durchgeführt, während Untersuchungen anhand experimenteller Inokulationen an Freiwilligen aus ethischen Gründen nicht möglich waren. Somit ist die Vergleichbarkeit der Eigenschaften saisonaler und pandemischer Influenzaviren aus methodischen Überlegungen eingeschränkt. Es gibt nur eine einzige Studie, die die Ausscheidung saisonaler und pandemischer Influenzaviren miteinander vergleicht,⁶ jedoch nicht zwischen den einzelnen Virussubtypen des Typs A unterscheidet. Schließlich ist das Ausscheidungsprofil bei geimpften Influenzapatienten bisher nur sehr selten in der Literatur untersucht worden.⁷

Während vier konsekutiver Influenzasaisons (2007/08–2010/11) führten wir daher in Berlin und München eine prospektive, haushaltsbasierte Studie zur Untersuchung von saisonalen Influenzaviren sowie den seit der Pandemie aufgetretenen Influenza-A(H1N1)pdm09-Viren durch. Die saisonalen Influenzaviren umfassten Viren des Typs A, Subtyp (H3N2), des bis zur Pandemie 2009 zirkulierenden Typs A, Subtyp (H1N1), und des Typs B. Folgende Aspekte sollten dabei betrachtet werden:

- ▶ Beschreibung von Ausscheidungsdynamik, Krankheitsverlauf und sekundären Infektionsraten, stratifiziert nach Virus(sub)typ und Alter,
- ▶ Vergleich der Ausscheidungskurven bei geimpften und nicht-geimpften erkrankten Teilnehmern sowie bei erkrankten Teilnehmern mit und ohne antiviraler Therapie,
- ▶ Vergleich der quantitativen Ergebnisse aus PCR und Zellkultur.

Diese Woche

18/2012

Influenza

Ausscheidungs- und Übertragungscharakteristika von Influenza in Haushalten

Gesundheit der Erwachsenen

Symposium zu den ersten DEGS-Ergebnissen

Meldepflichtige

Infektionskrankheiten

- ▶ Monatsstatistik nichtnamentlicher Meldungen des Nachweises ausgewählter Infektionen Februar 2012
- ▶ Aktuelle Statistik 15. Woche 2012



Methodik

Die Rekrutierung von Studienteilnehmern fand in vier konsekutiven Influenzasaisons zwischen 2007 und 2011 (s. Tab. 1) über allgemeinmedizinische und pädiatrische Studienpraxen in Berlin und München statt. In München wurde lediglich in den ersten beiden Saisons rekrutiert. Während der Saisons 3 und 4 war die vorliegende Untersuchung in einer randomisierten Studie zur Effektivität von Gesichtsmasken und Händehygienemaßnahmen zur Prävention von Influenzaübertragungen in Haushalten eingebettet.⁸

Saison	Monate der Influenzawelle	Dominierende zirkulierende Influenzaviren
1 (2007/08)	Januar 2008 bis April 2008	Saisonale A(H1N1) und B
2 (2008/09)	Januar 2009 bis April 2009	Saisonale A(H3N2) und B
3 (2009/10)	Oktober 2009 bis Dezember 2009	A(H1N1)pdm09
4 (2010/11)	Januar 2011 bis April 2011	A(H1N1)pdm09 und B

Tab. 1: Zeitliche Einordnung und dominierende Viren der Influenzawellen in den vier von der Studie abgedeckten Saisons 1 (2007/08) bis 4 (2010/11)

Einschlusskriterien für Indexpatienten waren die Vorstellung beim niedergelassenen Allgemeinmediziner oder Pädiater innerhalb von zwei Tagen nach Symptombeginn, ein positiver Influenzaschnelltest (der mittels quantitativer Real-Time-Polymerase-Kettenreaktion – qRT-PCR – im Verlauf der Studie bestätigt sein musste) und ein Alter von mehr als zwei Jahren. **Ausschlusskriterien** waren Schwangerschaft, erheblich eingeschränkter Allgemeinzustand und HIV-Infektion bei Indexpatient oder Haushaltsmitgliedern. Einpersonenhaushalte wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Von jedem Studienteilnehmer wurde vor Studienbeginn nach ausführlicher Aufklärung schriftlich das Einverständnis zur Teilnahme an der Studie eingeholt. Bei Teilnehmern unter 18 Jahren wurde dieses durch die Erziehungsberechtigten erteilt. Teilnehmer zwischen 14 und 18 Jahren erteilten ihr Einverständnis zusätzlich zum Einverständnis ihrer Erziehungsberechtigten in schriftlicher Form. Studienteilnehmer unter 14 Jahren waren als Kinder definiert, alle anderen Teilnehmer als Erwachsene.

Die Beobachtungsdauer betrug pro Haushalt 8 Tage, gezählt ab dem Tag des Symptombeginns des Indexpatienten (Tag 1). Während dieser Zeit fanden in den ersten beiden Saisons tägliche Besuche im Haushalt statt. In den Saisons 3 und 4 fanden die Besuche an den Tagen 2, 3, 4, 6 und 8 bzw. 3, 4, 6 und 8 (abhängig vom Tag der Rekrutierung) statt. Wenn Haushaltskontaktpersonen von Indexpatienten im Studienverlauf Fieber ($>38,0^{\circ}\text{C}$), Husten oder Halsschmerzen entwickelten und per qRT-PCR eine Influenzainfektion nachgewiesen werden konnte, wurden diese als sekundäre Haushaltsfälle betrachtet und es wurden zwei weitere Besuchstermine an den Tagen 10 und 12 vereinbart. Eine grippeähnliche Erkrankung (*Influenza-like*

illness – ILI) war definiert als Fieber ($>38,0^{\circ}\text{C}$) mit Husten oder Halsschmerzen. Alle sekundären Fälle ohne Fieber, Husten und Halsschmerzen wurden als asymptomatisch bezeichnet.

Während der Besuche im Haushalt wurden bei allen Studienteilnehmern Nasenspülwasserproben (bzw. Nasenabstriche, wenn Spülwasserproben nicht möglich waren) abgenommen. Bei einer Subgruppe von Teilnehmern der Saisons 1 und 2 wurde bei mindestens 14 Jahre alten Teilnehmern zusätzlich Blutproben (vor und an den ersten drei Tagen nach Symptombeginn) abgenommen. Außerdem wurde ebenfalls in den ersten beiden Saisons von jedem Indexpatienten einmalig eine Stuhlprobe (während der ersten drei Tage nach Symptombeginn) genommen. Alle Teilnehmer dokumentierten auftretende Symptome (Fieber, Husten, Halsschmerz, Gliederschmerz) täglich in hierfür vorgesehenen Listen.

Eine antivirale Therapie wurde als „rechtzeitig“ bezeichnet, wenn Sie innerhalb von zwei Tagen nach Symptombeginn begann. Ein Teilnehmer galt als geimpft, wenn er mit dem jeweiligen aktuellen Impfstoff mindestens 14 Tage vor Erkrankungsbeginn geimpft worden war. In der pandemischen Saison 2009/10 beinhaltete der damalige aktuelle Impfstoff nur das Antigen gegen A(H1N1)pdm09. Ein Teilnehmer war „Influenza-positiv“ bzw. hatte eine Influenza-infektion, wenn aus mindestens einer Probe Influenzavirus-RNA identifiziert wurde (s. u. Laboranalysen).

In die Berechnung der Virusausscheidungskurven wurden nur Teilnehmer aufgenommen, bei denen eine Laborbestätigung sowie ein definitiver Symptombeginn (Fieber, Husten oder Halsschmerz) vorlagen. Wenn die letzte vorliegende Probe eines Teilnehmers labornegativ war, nahmen wir an, dass die folgenden Tage ebenfalls labornegativ gewesen wären.

Um den Symptomverlauf über den Krankheitszeitraum darstellen zu können, wurde anhand der täglich erhobenen Symptomdaten ein Symptomscore berechnet, welcher von der Ausprägung „0“ (Symptom nicht vorhanden) bis „4“ (Symptom mit maximaler Ausprägung vorhanden) reichte. Die Symptome Fieber/Schüttelfrost, Husten und Halsschmerz gingen in die Berechnung des Symptom-scores ein. Dementsprechend reichte der tägliche Score von maximal 0 Punkten (keine Symptome) bis zu 12 Punkten (alle drei Symptome mit maximaler Intensität vorhanden).

Alle Studienteilnehmer erhielten eine Aufwandsentschädigung von 150 € für die vollständige Studienteilnahme.

Für die Durchführung der Studie lag ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin vor (EA1/043/07).

Laboranalysen

Die Proben wurden mittels qRT-PCR im Nationalen Referenzzentrum (NRZ) für Influenza am RKI (Saisons 1, 2 und 4) sowie in Saison 3 am Zentrum für Biologische Sicherheit/Hochpathogene virale Erreger am RKI (ZBS 1) untersucht. Details zu den Labornachweismethoden finden sich bei Schulze et al.⁹ Ein Teil der Proben aus den beiden ersten Saisons wurde zusätzlich mittels Viruskultur untersucht.

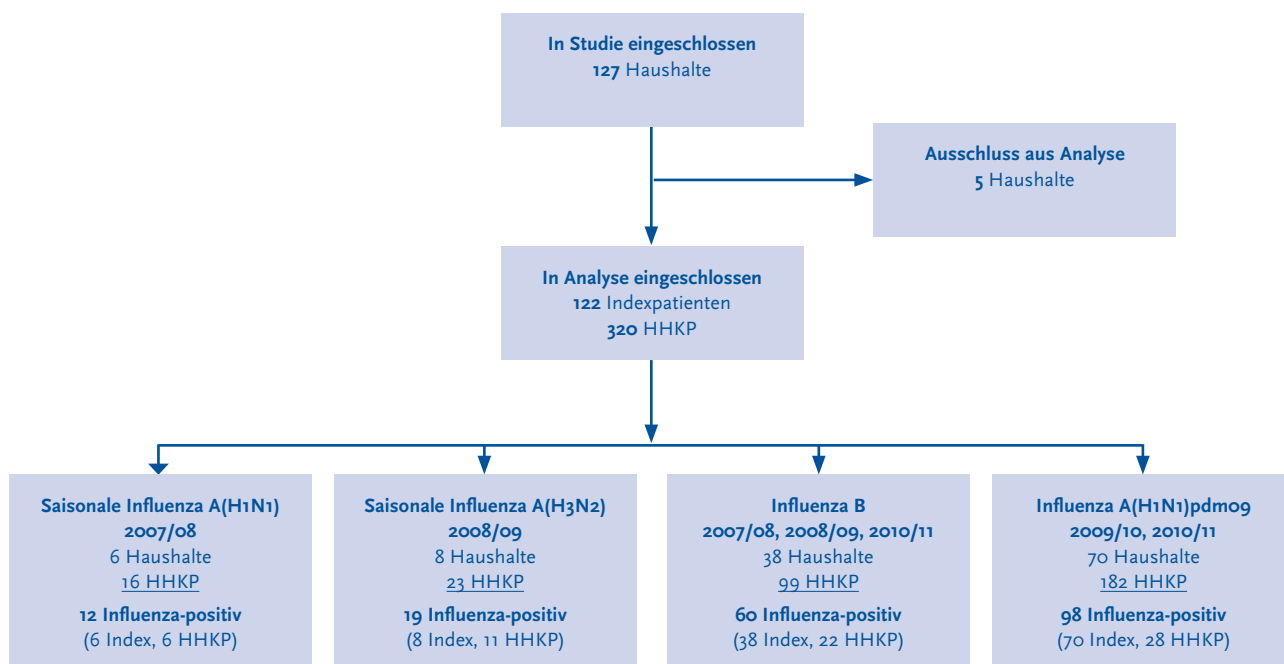


Abb. 1: Studienflussdiagramm und Aufteilung der Influenza-positiven Personen nach Typ/Subtyp und in Indexpatienten (Index) und Haushaltskontaktpersonen (HHKP)

Statistische Analyse

Sekundäre Infektionsraten (SIR) wurden berechnet als der Anteil von Haushaltskontaktpersonen mit laborbestätigter Infektion innerhalb von acht Tagen nach dem Symptombeginn des Indexpatienten. Haushalte wurden von der Berechnung der SIR ausgeschlossen, wenn eines der Haushaltsmitglieder innerhalb von 14 Tagen vor dem Symptombeginn des Indexpatienten respiratorische Symptome aufgewiesen hatte. Darüber hinaus wurden für die SIR-Berechnung nur jene Haushalte aus den Saisons 3 und 4 (als die Studie in eine randomisierte Interventionsstudie eingebettet war) herangezogen, die in den Kontrollarm randomisiert worden waren und bei denen damit nicht die Möglichkeit eines Einflusses der jeweiligen Interventionen auf die SIR vorlag. Wir berechneten das relative Risiko für eine Haushaltskontaktperson, ein laborbestätigter Influenzafall zu werden, in Abhängigkeit von Virus(sub)typ, Alter der Haushaltskontaktperson und einer antiviralen Therapie des Indexpatienten in uni- und multivariablen Analysen. Das serielle Intervall war definiert als die Anzahl von Tagen zwischen dem Symptombeginn des Indexpatienten und dem Symptombeginn des ersten Sekundärfalles im Haushalt. Weitere Sekundärfälle eines Haushaltes wurden nur in die Berechnung des seriellen Intervalls einbezogen, wenn ihr Symptombeginn am selben Tag erfolgte wie der Symptombeginn des ersten Sekundärfalles im Haushalt.

Für die deskriptive Analyse verwendeten wir den Mann-Whitney-U-Test für numerische und den Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen. Alle Analysen wurden zweiseitig durchgeführt und ein p-Wert von weniger als 0,05 wurde als signifikant betrachtet. Alle Analysen wurden mit dem Analyseprogramm Stata, Version 11 (Stata Corporation, Texas, USA) durchgeführt.

Ergebnisse

Studienpopulation

Während der vier Studiensaisons rekrutierten wir insgesamt 127 Haushalte. Fünf Haushalte mussten aufgrund von Verstößen gegen die Einschlusskriterien aus der Analyse ausgeschlossen werden (s. Abb. 1). Die verbleibenden 122 Haushalte umfassten 442 Teilnehmer (122 Indexpatienten und 320 Haushaltskontaktpersonen), davon waren 189 Influenza-positiv.

Tabelle 2 (s. S. 154) zeigt die Charakteristika von Indexpatienten und Haushaltskontaktpersonen, stratifiziert nach Influenzavirus(sub)typ des Indexpatienten. In allen Stu-

diensaisons waren die Indexpatienten fast ausschließlich Kinder, während es sich beim Großteil der Haushaltskontaktpersonen um Erwachsene handelte. Der Anteil geimpfter HHKP war zwischen (Sub)typen statistisch signifikant unterschiedlich, wobei der höchste Anteil in Haushalten mit saisonaler Influenza A(H1N1) und der niedrigste in Haushalten mit Influenza A(H1N1)pdm09 beobachtet wurden. Von allen 67 sekundären Haushaltsfällen waren zwei geimpft. Beide waren mit Influenza A(H1N1)pdm09 infiziert. Unter 20 geimpften HHKP fanden sich zwei laborbestätigte (und symptomatische) Sekundärfälle (10%), während unter 300 nicht-geimpften Haushaltskontaktpersonen 65 Sekundärfälle (22%) auftraten. Von diesen hatten 56 Symptome (86%), 9 (14%) waren asymptomatisch.

Wir fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen (Sub)typen bezüglich der Häufigkeit eines ILI-Syndroms unter den Influenza-positiven Sekundärfällen.

Unter 65 ungeimpften Sekundärfällen waren neun (14%) asymptomatisch. Dieser Anteil war altersabhängig: während keiner der 21 ungeimpften Kinder aus dieser Gruppe asymptomatisch war, betrug der Anteil in der Gruppe der Erwachsenen 20% (9/44; $p=0,03$).

Andere Variablen, wie Geschlecht, Impfung der Haushaltskontaktperson oder antivirale Therapie des Indexpatienten, zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen symptomatischen und asymptomatischen Sekundärfällen.

Sekundäre Infektionsraten (SIR)

Für die Berechnung der SIR wurden 4 Haushalte mit mindestens zwei zeitgleich erkrankten Indexfällen (Ko-Primärfällen) aus dem Datensatz ausgeschlossen. Dies betraf 11 Haushaltskontaktpersonen, von denen keiner eine Influenzainfektion erworben hatte. Außerdem wurden 59 Haushalte ausgeschlossen, die in den Saisons 3 und 4 nicht in

die Kontrollgruppe randomisiert worden waren. Dies betraf 152 Haushaltskontaktpersonen mit 20 Sekundärfällen. Die verbleibenden 47 Sekundärfälle unter 156 Haushaltskontaktpersonen entsprechen einer SIR von 30%. Die SIR unterschieden sich statistisch nicht signifikant zwischen den (Sub)typen. In einer multivariablen Analyse zeigte sich, dass sowohl Kinder als auch Teilnehmer aus Haushalten, in welchen der Indexpatient rechtzeitig mit antiviraler

Medikation behandelt worden war, ein erhöhtes Risiko für eine Sekundärinfektion aufwiesen ($p=0,06$; s. Tab. 3), welches jedoch nicht signifikant war.

Serielles Intervall

Auf der Basis von fünf Sekundärfällen schätzen wir das serielle Intervall für saisonale Influenza A(H1N1) im Mittel auf 2,4 Tage (Standardabweichung (SD): 2,1). Für Influenza

Variable	Alle (Sub)typen	Saisonale Influenza A(H1N1)	Saisonale Influenza A(H3N2)	Saisonale Influenza B	Influenza A(H1N1)pdm09	p-Wert
Indexpatient – n	122	6	8	38	70	
Alter Jahre – Median (IQR)	8,1 (5–10)	6,5 (5–12)	6,5 (2–10,5)	7 (5–10)	8 (5–10)	
Alter <14 Jahre – n/n (%)	113 / 122 (92,6)	5 / 6 (83,3)	7 / 8 (87,5)	35 / 38 (92,1)	66 / 70 (94,3)	0,7
Geschlecht männlich – n/n (%)	72 / 122 (59)	4 / 6 (66,7)	4 / 8 (50)	24 / 38 (63,2)	40 / 70 (57,1)	0,9
Impfung* – n/n (%)	5 / 122 (4,1)	1 / 6 (16,7)	0 / 8	3 / 38 (7,9)	1 / 70 (1,4)	0,1
Antivirale Therapie** – n/n (%)	41 / 122 (33,6)	2 / 6 (33,3)	0 / 8	15 / 38 (39,5)	24 / 70 (34,3)	0,2
Symptome:						
ILI*** – n/n (%)	117 / 122 (95,9)	6 / 6 (100)	8 / 8 (100)	33 / 38 (86,8)	65 / 70 (92,9)	0,5
Fieber/Schüttelfrost – n/n (%)	122 / 122 (100)	6 / 6 (100)	8 / 8 (100)	38 / 38 (100)	70 / 70 (100)	
Husten – n/n (%)	113 / 122 (92,6)	5 / 6 (83,3)	8 / 8 (100)	34 / 38 (89,5)	66 / 70 (94,3)	0,5
Halsschmerz – n/n (%)	77 / 122 (63,1)	4 / 6 (66,7)	7 / 8 (87,5)	28 / 38 (73,7)	38 / 70 (54,3)	0,1
Gliederschmerz – n/n (%)	103 / 122 (84,4)	6 / 6 (100)	7 / 8 (87,5)	33 / 38 (86,8)	57 / 70 (81,4)	0,6
Haushaltskontakte – n	320	16	23	99	182	
Alter Jahre – Median (IQR)	29,3 (14,5–41)	31,5 (9–40,5)	27 (26–39)	33 (12–41)	34,5 (17–42)	
Alter <14 Jahre – n/n (%)	76 / 320 (23,8)	6 / 16 (37,5)	5 / 23 (21,7)	28 / 99 (28,3)	37 / 182 (20,3)	0,3
Geschlecht männlich – n/n (%)	149 / 320 (46,6)	8 / 16 (50)	8 / 23 (34,8)	49 / 99 (49,5)	84 / 182 (46,2)	0,6
Impfung* – n/n (%)	20 / 320 (6,3)	2 / 16 (12,5)	1 / 23 (4,4)	11 / 99 (11,1)	6 / 182 (3,3)	0,03
Influenza-positive Haushaltskontakte – n	67	6	11	22##	28##	
Impfung* – n/n (%)	2 / 67 (3)	0 / 6	0 / 11	0 / 22	2 / 28 (7)	0,7
Antivirale Therapie** – n/n (%)	8 / 67 (12)	1 / 6 (17)	2 / 11 (18)	4 / 22 (18)	1 / 28 (4)	0,2
Symptome bei 65 nicht-geimpften Sekundärfällen:						
ILI*** – n/n (%)	41 / 65 (63,1)	5 / 6 (83,3)	7 / 11 (63,6)	13 / 22 (59,1)	16 / 26 (61,5)	0,7
Fieber/Schüttelfrost – n/n (%)	44 / 65 (67,7)	5 / 6 (83,3)	7 / 11 (63,6)	14 / 22 (63,6)	18 / 26 (69,0)	0,8
Husten – n/n (%)	53 / 65 (81,5)	6 / 6 (100)	9 / 11 (81,8)	17 / 22 (77,2)	21 / 26 (80,7)	0,7
Halsschmerz – n/n (%)	38 / 65 (58,5)	2 / 6 (33,3)	8 / 11 (72,7)	12 / 22 (54,5)	16 / 26 (61,5)	0,5
Gliederschmerz – n/n (%)	50 / 65 (76,9)	4 / 6 (66,7)	9 / 11 (81,8)	15 / 22 (68,2)	22 / 26 (84,6)	0,4
Asymptomatisch# – n/n (%)	9 / 65 (13,8)	0 / 6	2 / 11 (18,2)	4 / 22 (18,2)	3 / 28 (10,7)	0,6

Tab. 2: Charakteristika von Indexpatienten und Haushaltskontakten

* Impfung ist definiert als Impfung gegen Influenza A(H1N1)pdm09 in Saison 3 sowie Impfung mit trivalentem saisonalem Influenzaimpfstoff in den Saisons 1, 2 und 4, mindestens 14 Tage vor Symptombeginn des jeweiligen Teilnehmers. ** Antivirale Therapie war definiert als Behandlung mit Oseltamivir oder Zanamivir innerhalb von zwei Tagen nach Symptombeginn. *** ILI = "Influenza-like-illness". # Asymptomatisch = kein Fieber, kein Husten, kein Halsschmerz. ## Teilnehmer aus allen Interventionsgruppen in Saisons 3 und 4.

Unabhängige Variable	Fälle	Exponierte	SIR%	Univariabel			Multivariabel		
				RR	95% KI	p-Wert	RR	95% KI	p-Wert
Alle	47	156	30						
Typ bzw. Subtyp									
Saisonal A(H1N1)	6	14	43	Ref.			Ref.		
A(H3N2)	11	22	50	1,2	0,6–2,4	0,7	1,6	0,8–3,3	0,2
B	16	64	25	0,6	0,3–1,2	0,2	0,7	0,4–1,4	0,3
A(H1N1)pdm09	14	56	25	0,6	0,3–1,2	0,2	0,6	0,3–1,3	0,2
Alter des Kontaktes									
≥ 14 Jahre (Erwachsener)	29	112	26	Ref.			Ref.		
< 14 Jahre (Kind)	18	44	41	1,6	0,99–2,5	0,06	1,6	0,99–2,4	0,06
Alter des Indexpatienten									
≥ 14 Jahre (Erwachsener)	3	15	20	Ref.			Ref.		
< 14 Jahre (Kind)	44	141	31	1,6	0,6–4,4	0,4	1,2	0,4–3,5	0,7
Rechtzeitige antivirale Therapie des Indexpatienten									
Nein	30	109	28	Ref.			Ref.		
Ja	17	47	36	1,3	0,8–2,1	0,3	1,6	0,9–2,6	0,06

Tab. 3: Sekundäre Infektionsraten (SIR), stratifiziert nach Virus(sub)typ und Alter*
 * Daten aus den Saisons 3 und 4 (als die vorliegende Studie in eine randomisierte Studie zu nicht pharmakologischen Interventionen eingebettet war) beziehen sich nur auf Teilnehmer aus den Kontrollgruppen. 95% KI=95% Konfidenzintervall. SIR=Sekundäre Infektionsrate. RR=Relatives Risiko

A(H3N2) (basierend auf 7 Sekundärfällen) und Influenza B (basierend auf 14 Sekundärfällen) lagen die Schätzungen bei 1,9 Tagen (SD: 0,7) bzw. 2,4 Tagen (SD: 1,5). 19 Sekundärfälle lieferten Informationen für die Berechnung des seriellen Intervalls für Influenza A(H1N1)pdm09, welche einen Wert von 2,4 Tagen (SD: 1,5) ergab.

Blut- und Stuhlproben

In den Saisons 1 und 2 konnte eine Zahl von 18 EDTA-Blutproben von insgesamt vier laborbestätigten Influenzafällen gesammelt werden. Bei allen handelte es sich um

Sekundärfälle. Die Probenentnahmen fanden vor sowie an den ersten drei Tagen nach individuellem Symptombeginn statt. Die Ergebnisse der qRT-PCR waren für alle Proben negativ. Stuhlproben lagen von insgesamt sieben Indexpatienten vor. Auch diese Proben waren Influenza-negativ.

Ausscheidungskurven

In die Analyse der Ausscheidungsdaten wurden nur symptomatische Fälle (n=180, 122 Indexpatienten und 58 Haushaltskontaktpersonen) eingeschlossen, da nur bei diesen ein eindeutiger Symptombeginn definiert werden konnte. Eine

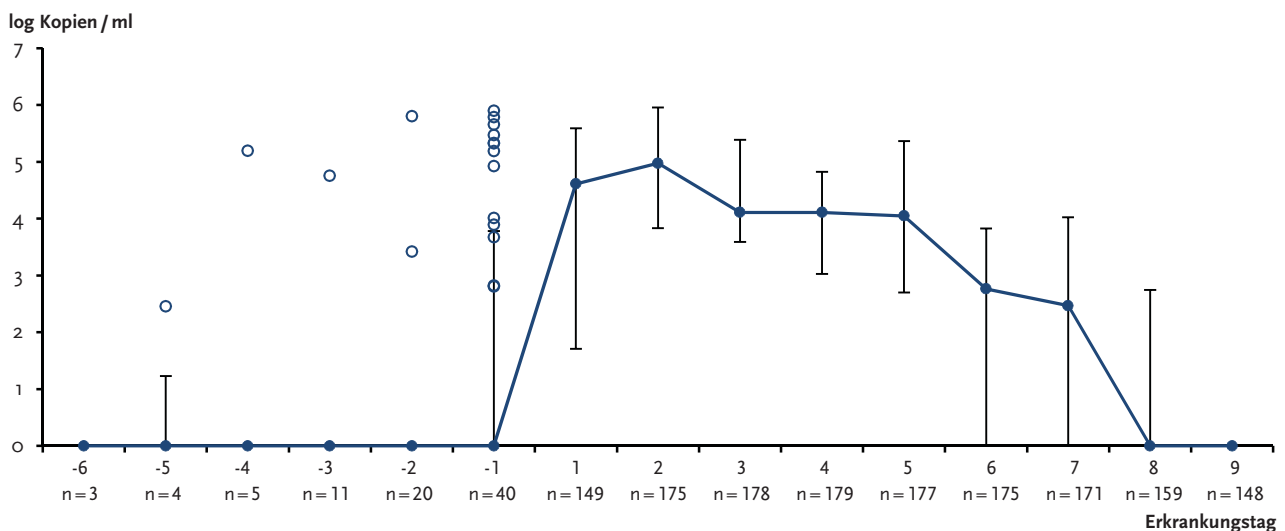


Abb. 2: Virusausscheidung bei allen symptomatischen, laborbestätigten Fällen. Dargestellt sind Median (blaue, ausgefüllte Punkte) und Interquartilsabstand der logarithmierten Anzahl von viralen RNA-Kopien pro ml (blaue Linien). Zusätzlich dargestellt sind individuelle Werte für Teilnehmer mit präsymptomatischer Ausscheidung (nicht ausgefüllte Punkte). Für negative Testergebnisse wurde ein Wert von „0“ verwendet. Definitionsgemäß wurde der Tag des Symptombeginns als „Tag 1“ bezeichnet.

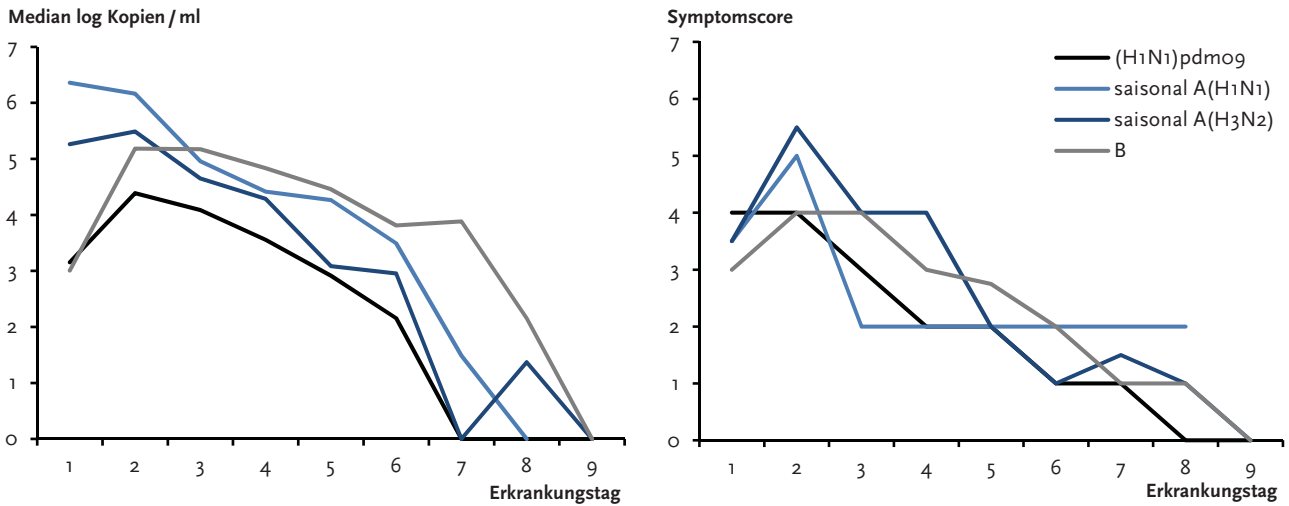


Abb. 3: Virusausscheidung und Symptomscore bei allen symptomatischen, laborbestätigten Fällen stratifiziert nach Virus(sub)typ. Dargestellt ist der Median der logarithmierten Anzahl von viralen RNA-Kopien pro ml und des Symptomscores. Für negative Testergebnisse wurde ein Wert von „0“ verwendet. Definitionsgemäß würde der Tag des Symptombeginns als „Tag 1“ bezeichnet.

kombinierte Analyse aller Virus(sub)typen und aller symptomatischen, laborbestätigten Fälle zeigt den Median der Virusausscheidung an jedem Erkrankungstag (s. Abb. 2, s. S. 155). Präsymptomatische Ausscheidung fanden wir vor allem am Tag vor Symptombeginn. Der Anteil von Influenza-positiven präsymptomatischen Proben war 30% (12/40), 10% (2/20), 9% (1/11), 20% (1/5), 25% (1/4) und 0% (0/3) am ersten, zweiten, dritten, vierten, fünften bzw. sechsten Tag vor Erkrankung (s. Abb. 2). Präsymptomatische Ausscheidung wurde nur bei einem von fünf Teilnehmern beobachtet, bei denen Proben vorlagen, die dem Symptombeginn mehr als drei Tage vorausgingen. Dieser Teilnehmer war mit Influenza A(H1N1)pdm09 infiziert. Bei ihm konnte an drei von fünf Tagen vor Symptombeginn eine Virusausscheidung festgestellt werden. Um die präsymptomatische Ausscheidung darzustellen, sind an den Tagen vor Symptombeginn in Abbildung 2 die individuellen Viruslastwerte abgebildet.

Die Kurve der Viruslast (dargestellt als Median) bei allen symptomatischen und laborbestätigten Fällen zeigt ein

Maximum am zweiten Erkrankungstag mit einem anschließenden, stetigen Abfall bis zum achten Tag (s. Abb. 2).

Nach (Sub)typ stratifizierte Ausscheidungskurven sind in Abbildung 3 (links) dargestellt. Alle (Sub)typen zeigen ein vergleichbares Ausscheidungsprofil mit den höchsten Viruslastwerten an den Erkrankungstagen 1–3 gefolgt von einem stetigen Abfall. Der Median der Viruslast von Influenza A(H1N1)pdm09 zeigt bis zum Erkrankungstag 7 die niedrigsten Werte von allen (Sub)typen. Bemerkenswert ist auch die Kurve für Influenza B, die vom niedrigsten Wert aller Subtypen am Tag des Erkrankungsbeginns beginnt, ihren Höhepunkt an den Tagen 2 und 3 erreicht und im Anschluss die höchsten Viruslastwerte aller (Sub)typen aufweist (s. Abb. 3 links). Die Symptomscores zeigen ein den Ausscheidungskurven vergleichbares Muster (s. Abb. 3 rechts). Im Gegensatz zu den anderen (Sub)typen geht die Symptomkurve von saisonaler Influenza A(H1N1) jedoch bis zum Ende der Studienphase nicht vollständig auf den Nullwert zurück.

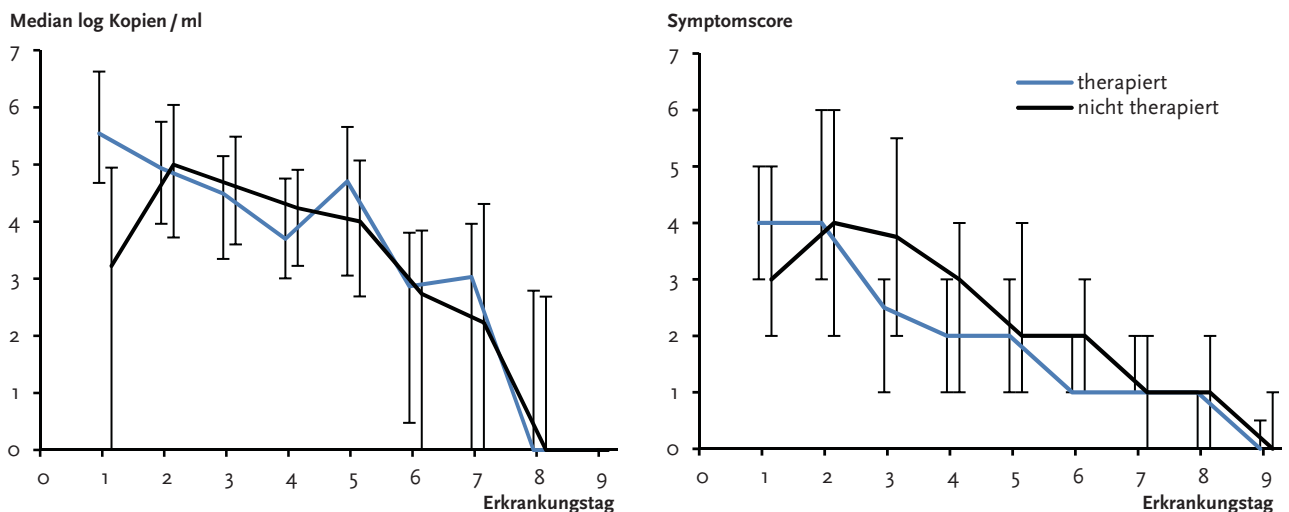


Abb. 4: Einfluss einer antiviralen Therapie auf die Virusausscheidung und die klinische Symptomatik. Dargestellt sind Median und Interquartilsabstand der logarithmierten Anzahl von viralen RNA-Kopien pro ml (links) sowie der Symptomscores (rechts). Für negative Testergebnisse wurde ein Wert von „0“ angenommen. Definitionsgemäß wurde der Tag des Symptombeginns als „Tag 1“ bezeichnet.

Die Stratifizierung nach Alter (Erwachsene vs. Kinder) zeigte vergleichbare Ausscheidungsprofile für beide Gruppen bis zum sechsten Erkrankungstag. Bei den Kindern konnten an einzelnen Erkrankungstagen eine höhere Viruslast als bei Erwachsenen gemessen werden, die jedoch nur am siebten Erkrankungstag statistisch signifikant war ($p=0,002$).

Der Effekt einer antiviralen Therapie auf die Virusausscheidung und die klinische Symptomatik ist in Abbildung 4 gezeigt. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Ausscheidungskurven bei laborbestätigten Fällen mit bzw. ohne rechtzeitige antivirale Therapie (s. Abb. 4 links). Bei Betrachtung des Symptomscores deutet sich ein etwas früherer Rückgang der Symptomatik bei den therapierten Fällen an. Der Symptomscore lag darüber hinaus an den Tagen drei ($p=0,006$) und vier ($p=0,003$) bei nicht therapierten Fällen signifikant höher als bei therapierten (s. Abb. 4 rechts).

Fünf Indexpatienten (drei mit Influenza B, je einer mit saisonaler Influenza A(H1N1) und Influenza A(H1N1) pdm09) und zwei Sekundärfälle (beide mit Influenza A(H1N1) pdm09) erkrankten, obwohl sie in der jeweiligen Saison mehr als 2 Wochen vor Symptombeginn geimpft worden waren. Insgesamt lagen 43 Proben von geimpften

Fällen vor. Von diesen wurden 27 (63%) mittels qRT-PCR positiv getestet gegenüber 751 (55%) von 1.379 Proben von nicht geimpften Fällen. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren statistisch nicht signifikant. Die Ausscheidungsprofile der geimpften Fälle waren gut sowohl mit den Profilen aller symptomatischen Fälle als auch mit jenen von allen nicht geimpften, symptomatischen Fällen vergleichbar.

Ein Vergleich der Viruslastbestimmung durch qRT-PCR und Viruskultur bei identischen Proben zeigte, dass die mittels qRT-PCR gemessene Viruslast bei saisonaler Influenza A(H1N1) Werte von mindestens 10^4 Kopien, bei Influenza A(H3N2) Werte von mindestens 10^3 Kopien, und bei Influenza B 10^4 Kopien erreicht haben musste, bis die Viruskultur positiv wurde (s. Abb. 5). Werden diese Werte auf die qRT-PCR-Ausscheidungskurve in Abbildung 3 (links) angewendet, ergibt sich, dass bei der Mehrzahl der Teilnehmer ab dem etwa vierten bzw. fünften Erkrankungstag keine infektiösen Viren mehr nachgewiesen werden können.

Diskussion

Die vorliegende Studie liefert wichtige Ergebnisse zu virologischen und epidemiologischen Aspekten der Infektion mit saisonalen und pandemischen Influzaviren (saisonale Influenza A(H1N1), Influenza A(H3N2), Influenza B

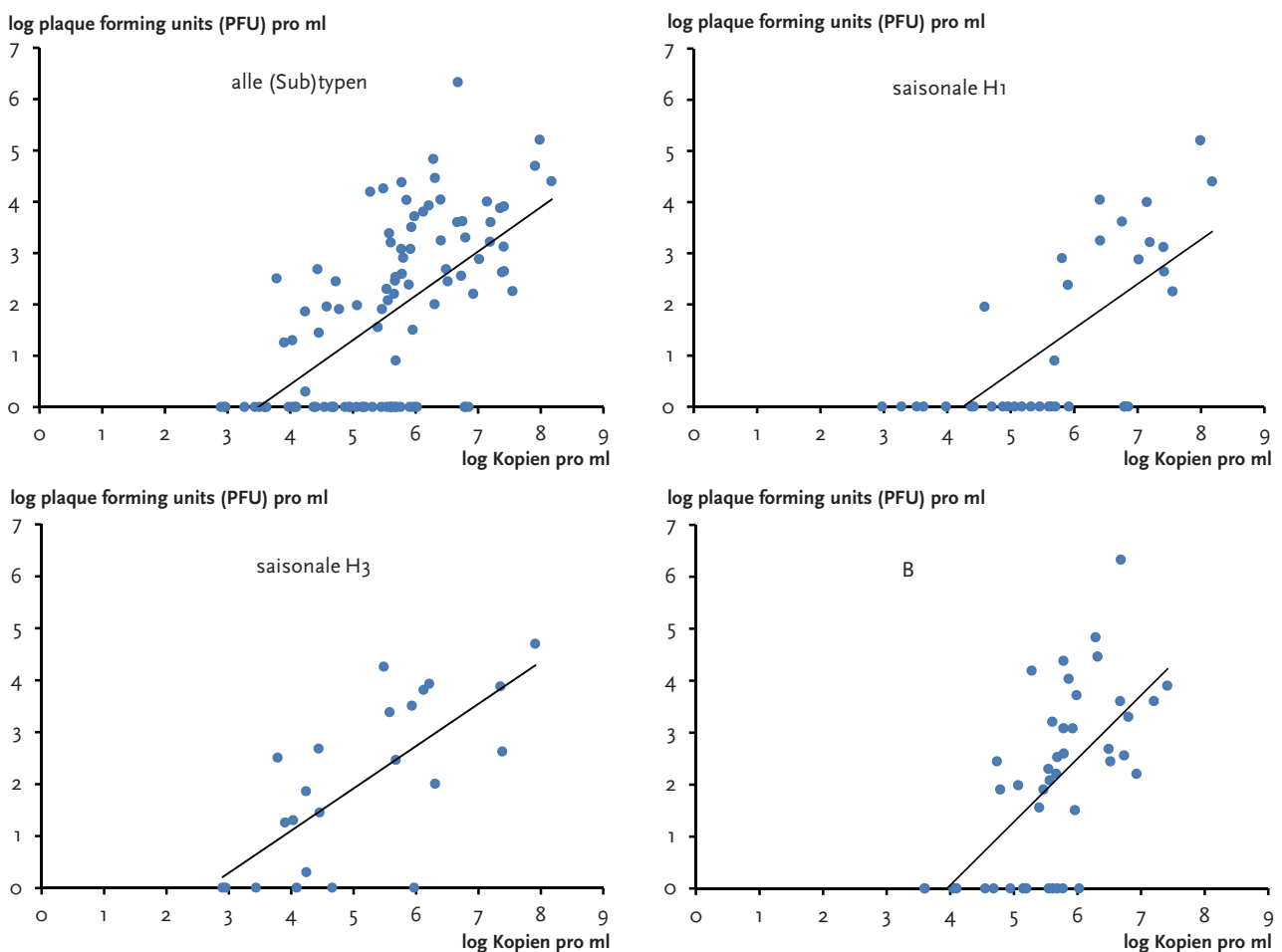


Abb. 5: Virusausscheidung mittels Viruskultur und qRT-PCR stratifiziert nach den (Sub)typen saisonale A(H1N1), A(H3N2) und Typ B in den Saisons 1 und 2 (keine Daten für Influenza A(H1N1) pdm09). Daten der Viruskultur sind dargestellt als logarithmierte Werte der „plaque forming units“ (PFU) pro ml, qRT-PCR Ergebnisse als logarithmierte Werte der RNA-Kopienzahl pro ml. Für negative Testergebnisse wurde ein Wert von „0“ verwendet.

und Influenza A(H1N1)pdm09). Durch die prospektive Erfassung der Sekundärfälle konnte die **Symptomatik** von Influenzafällen verzerrungsfrei erhoben werden. Dabei hatten 63% aller nicht-geimpften Sekundärfälle Symptome, die mit der Definition einer ILI vereinbar waren, 23% eine leichtere Atemwegssymptomatik und 14% der Sekundärfälle waren asymptomatisch. Die klinischen Symptomprofile unterschieden sich nicht zwischen pandemischer und saisonaler Influenza. Diese Beobachtungen entsprechen Ergebnissen aus anderen Studien, die natürlich auftretende, d.h. nicht im Rahmen einer experimentellen Studie erhobene, pandemische¹⁰ oder präpandemische/saisonale^{5,11} Infektionen analysierten. Da keine serologischen Untersuchungen durchgeführt wurden, kann nicht ganz ausgeschlossen werden, dass Sekundärfälle bei asymptomatischen Teilnehmern übersehen wurden.

Interessanterweise war der Anteil der asymptomatischen Sekundärfälle abhängig vom Alter. Während 21% aller erwachsenen Sekundärfälle asymptomatisch waren, hatten alle Influenza-positiven Kinder eine klinische Manifestation. Sollte sich dieses Ergebnis auch in anderen Studien bestätigen, wäre dies für Public-Health-Maßnahmen bedeutsam, da Kinder eine wichtige Rolle in der Influenzaübertragung spielen und sich z. B. bestimmte Maßnahmen an der Symptomatik der Kinder orientieren könnten.

Die **Sekundäre Infektionsrate** betrug insgesamt 30% ohne signifikante Unterschiede zwischen pandemischen und saisonalen Virus(sub)typen, allerdings war auch die statistische Teststärke (Power) möglicherweise nicht groß genug, um entsprechende Unterschiede zu finden. Die SIR von 25% nur für Influenza A(H1N1)pdm09 ist vergleichbar mit Daten aus unserer Arbeitsgruppe, die zu Beginn der Influenzapandemie 2009 im Rahmen einer anderen Untersuchung erhoben wurden.¹² Weitere Schätzungen zur SIR von A(H1N1)pdm09 aus anderen Studien reichen von 8% bis 46%.^{6,10,13,14} Vergleichbar mit Influenza A(H1N1)pdm09 findet sich in der Literatur auch für saisonale, nicht-pandemische (Sub)typen eine große Streuung in dokumentierten SIR-Werten zwischen 6% und 38%.^{15–17} Unterschiede in der Behandlung des Indexpatienten, in klimatischen Verhältnissen, in Verhaltensweisen und in den Methoden zur Erfassung der Sekundärfälle können zu diesen unterschiedlichen Werten geführt haben. In Übereinstimmung mit einem Großteil der publizierten Daten fanden wir eine erhöhte SIR in der Gruppe der Kinder,^{10,13,18–20} dies war jedoch statistisch nicht signifikant (p-Wert: 0,06). Die Frage, ob Kinder die Influenza auch effektiver übertragen als Erwachsene, ist dagegen in der Literatur bis heute umstritten. Einige Publikationen zeigen erhöhte SIR, wenn die Indexpatienten im Haushalt Kinder waren,^{6,20,21} andere können dies nicht bestätigen.¹⁰ In unseren Daten war die SIR zwar höher, wenn der Indexfall ein Kind war, allerdings war das Ergebnis nicht statistisch signifikant.

Die von uns geschätzten Angaben zum **seriellen Intervall** sowohl für Influenza A(H1N1)pdm09 als auch für die saiso-

naln Influenza(sub)typen entsprechen weitgehend den aus der Literatur bekannten Daten.^{5,20,22,23} Das serielle Intervall erscheint für alle relevanten (Sub)typen ähnlich kurz zu sein. Dies entspricht der Beobachtung aus kontrollierten Studien zur Wirksamkeit nicht-pharmakologischer Interventionen, die gezeigt haben, dass alle Maßnahmen, die Influenzaübertragungen im Haushalt unterbinden sollen, schnell implementiert werden müssen, um effektiv zu sein.²⁴

Wie schon andere Studien zuvor konnten auch wir keine **Virämie** von saisonaler Influenza nachweisen.^{25,26} Im Gegensatz dazu konnte eine während der Influenzapandemie 2009 durchgeführte Studie virale RNA im Blut von 14 (10%) von 139 hospitalisierten Patienten nachweisen. Die Virämie oder besser „RNA-ämie“ fand sich jedoch nur bei schwer kranken Patienten.²⁷

In anderen Studien konnte RNA des Influenzavirus in Stuhlproben von Patienten mit saisonaler Influenza,²⁸ aber auch bei Patienten mit einer Influenza-A(H1N1)pdm09-Infektion sowohl bei ambulanten als auch hospitalisierten Patienten nachgewiesen werden.^{29,30} Die Stuhlprobe eines hospitalisierten Kindes mit einer hohen Viruslast ergab sogar eine positive Viruskultur.³¹ In unserer kleinen Zahl von Stuhlproben konnten wir keine virale RNA identifizieren, wahrscheinlich weil keiner der Teilnehmer schwer erkrankt war – was möglicherweise für den Virusnachweis in Blut- und Stuhlproben prädestiniert.

Gepoolte Daten zur **Virusausscheidung** aller vier untersuchten (Sub)typen zeigten bei 30% aller Teilnehmer, bei denen entsprechende Proben vorlagen, eine präsymptomatische Virusausscheidung am Tag vor Symptombeginn. Dies entspricht den Ergebnissen von Lau et al. für saisonale Influenza.¹¹ Über diesen Zeitpunkt hinaus fanden wir eine präsymptomatische Ausscheidung bei zwei von 20 Teilnehmern bis zu zwei Tagen vor und bei einem von vier Teilnehmern sogar bis zu fünf Tagen vor Symptombeginn. In der Literatur finden sich nur spärliche Informationen zur präsymptomatischen Ausscheidung, wahrscheinlich aufgrund der methodischen Schwierigkeiten bei der Klärung dieser Fragestellung. Donnelly et al. schätzten, dass ein substanzieller Anteil (15–25%) von Übertragungen von Influenza A(H1N1)pdm09 durch Virusausscheidung vor Symptombeginn bedingt ist.³² Dies würde durch unsere Daten unterstützt, obwohl ein direkter Vergleich der Untersuchungen nicht möglich ist. Eine präsymptomatische Übertragung ist epidemiologisch schwer nachzuweisen. Eine einzelne Studie untersuchte drei Fall-Cluster, die zu einem frühen Zeitpunkt der Influenzapandemie 2009 aufgetreten waren, und kam zu dem Schluss, dass Übertragungen durch Patienten in ihrer präsymptomatischen Phase aufgetreten sein könnten.³¹ In unserer Studie konnten keine Aussagen zu präsymptomatischen Übertragungen auf andere Personen gemacht werden.

Die Ausscheidungskurven der vier untersuchten (Sub)typen zeigten keine ausgeprägten Unterschiede. Drei Beobachtungen sind dennoch berichtenswert:

1. die Viruslastwerte aller untersuchten saisonalen (Sub)typen waren nahezu vollständig höher als die Werte für Influenza A(H1N1)pdm09,
2. das Ausscheidungsprofil für Influenza A(H1N1)pdm09 ist vergleichbar mit dem saisonaler Influenza A – ein früher Höhepunkt an den Tagen 1 und 2 gefolgt von einem stetigen Abfall – vergleichbar mit Daten von Cowling et al.,⁶
3. die Ausscheidungskurve für Influenza B beginnt mit dem niedrigsten Wert unter den vier untersuchten (Sub)typen, erreicht Ihren Höhepunkt an Erkrankungstag 3 und zeigt auch anschließend die höchsten Werte aller (Sub)typen.

Andere Publikationen zum Ausscheidungsverhalten von Influenza B sind rar. Die Untersuchung von Lau et al. basierte auf natürlich auftretenden Infektionen und konnte – wie auch unsere Untersuchung – einen Höhepunkt für saisonale Influenza A(H1N1) an Tag 1 und 2 zeigen, während der Höhepunkt für Influenza B auf Tag 3 verschoben war.¹¹ Auch die Ausscheidungskurve für Influenza B im Review von Carrat et al. (basierend auf nur einer Studie an freiwillig infizierten Versuchspersonen) zeigt einen langsamen Anstieg mit einem Höhepunkt am vierten Tag nach Inokulation – was ungefähr dem dritten Erkrankungstag entspricht.⁵ Zusammengefasst zeigen die Ausscheidungsdaten sowohl für saisonale als auch pandemische Influenza-A-Viren einen – im Vergleich zu Influenza B – etwa einen Tag früher auftretenden Ausscheidungshöhepunkt.

Im Gegensatz dazu folgen die Kurven für den Symptomverlauf bei allen untersuchten (Sub)typen einem vergleichbaren Verlauf (s. Abb. 3 rechts). Alle zeigen einen Höhepunkt an Tag 2 und einen anschließenden, kontinuierlichen Abfall bis zum Erkrankungstag 8 oder 9. Auch diese Beobachtung wird durch andere Studien unterstützt,^{6,11} welche außerdem berichten, dass systemische Symptome, wie Fieber, zuerst nachlassen, gefolgt von Symptomen des unteren und schließlich des oberen Respirationstraktes.

Basierend auf unseren Daten können wir keinen Hinweis auf eine längere Ausscheidung bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen feststellen. Einige kleine Studien zu Influenza A(H1N1)pdm09 konnten ebenfalls keine altersabhängigen Unterschiede in der Dauer der Ausscheidung feststellen,^{33,34} während andere sowohl bei saisonaler als auch pandemischer Influenza das Gegenteil ergaben.^{35,36} Die letztgenannte Studie wurde unter hospitalisierten Patienten mit Influenza A(H1N1)pdm09 durchgeführt und zeigte deutlich, dass die Ausscheidungsdauer bei hospitalisierten Kindern unter 13 Jahren verlängert ist.³⁶ Da alle Teilnehmer unserer Studie eine moderate Symptomausprägung zeigten und ambulant behandelt werden konnten, ist es daher denkbar, dass sich die Altersunterschiede in der Ausscheidungsdauer nur bei schwerem Krankungsverlauf bemerkbar machen.

Im Jahr 1997 konnte in einer randomisierten Studie mit experimenteller Infektion von freiwilligen Erwachsenen

gezeigt werden, dass die frühzeitige Gabe von Oseltamivir (in diesem Falle 28 Stunden nach Inokulation, d. h. ungefähr zum Zeitpunkt des Symptombeginns) sowohl Virusausscheidung als auch den Symptomverlauf signifikant verkürzen kann.³⁷ In zwei weiteren randomisierten Studien bei Patienten mit natürlich erworbener Influenzainfektion wurden diese innerhalb von 36 Stunden nach Symptombeginn mit Oseltamivir behandelt. Auch diese Studien zeigten eine signifikant geringer ausgeprägte Schwere der Symptomatik, allerdings waren die Ergebnisse bezüglich der Virusausscheidung unterschiedlich.^{38,39} Beobachtungsstudien, bei denen Influenzapatienten innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn mit Oseltamivir behandelt wurden, konnten keine signifikanten Effekte mehr auf die Virusausscheidung feststellen^{6,33,34} und unsere Studie stellt in diesem Zusammenhang keine Ausnahme dar.

Nach unserer Kenntnis wurde der Effekt einer Impfung auf die Virusausscheidung unter Patienten, die sich trotz Impfung infizierten, bisher selten untersucht. Während wir insgesamt einen effektiven Schutz der Impfung vor symptomatischer und asymptomatischer Infektion bei Haushaltskontaktpersonen feststellen konnten, identifizierten wir doch sieben Influenza-positive Teilnehmer (fünf Indexpatienten und zwei Sekundärfälle, die aus der Analyse der SIR ausgeschlossen worden waren), die geimpft waren. Es war interessant, dass der Anteil positiver Proben unter geimpften Fällen (63 %) vergleichbar mit jenem unter ungeimpften Fällen war (55 %). Darüber hinaus sahen wir – zumindest für die (Sub)typen saisonale A(H1N1), B und A(H1N1)pdm09 – dass Viruslast, Ausscheidungsmuster und -dauer bei geimpften und nicht-geimpften Influenza-positiven Fällen vergleichbar waren. Diese Erkenntnis könnte auch Implikationen für Modellierungsstudien haben.

Ein Vergleich der mittels qRT-PCR bzw. Viruskultur gemessenen Viruslast zeigte für saisonale A(H1N1), A(H3N2) und B-Viren (Kulturen von Influenza A(H1N1)pdm09-positiven Proben wurden nicht angelegt), dass vermehrungsfähige Viren nach dem vierten/fünften Erkrankungstag nicht mehr nachweisbar waren. Dies entspricht den Ergebnissen einer experimentellen Studie zur saisonalen Influenza, wo bei erwachsenen Freiwilligen ohne Therapie mit antiviraler Medikation in der Viruskultur eine Ausscheidungsdauer von 4,8 Tagen nachgewiesen wurde.⁵

Einige Limitationen müssen bei der vorgestellten Untersuchung berücksichtigt werden: Da die Rekrutierung der Indexpatienten auf Influenzaschnelltesten basierte, die erst bei höherer Viruslast positiv werden,⁴⁰ ist nicht auszuschließen, dass unsere (über Indexfälle und Sekundärfälle gepoolten) Daten zur Virusausscheidung durch die Indexpatienten ein wenig verzerrt wurden. Weiterhin ist es unter der Annahme, dass höhere Viruslast auch zu erhöhter Infektiosität führt, nicht auszuschließen, dass wir die SIR überschätzt haben. Aus logistischen Gründen konnte eine Untersuchung mit Viruskulturen nur in den ersten beiden Saisons durchgeführt werden. Daraus resultierte

eine kleine Fallzahl und die Vergleichbarkeit mit den Daten anderer Studien ist eingeschränkt. Außerdem unterschied sich der Ablauf der Probenentnahmen zwischen den ersten und den beiden folgenden Saisons leicht. In den ersten beiden Saisons wurden täglich Hausbesuche und Probenentnahmen durchgeführt, in den beiden letzten Saisons erfolgte dies nur an jedem zweiten Tag. Es besteht daher die Möglichkeit, dass asymptomatische Sekundärfälle mit sehr kurzer Ausscheidungsdauer in den letzten beiden Saisons unbemerkt geblieben sind. Schließlich war die statistische Teststärke (Power) für einige Vergleiche zwischen den (Sub)typen eingeschränkt, so dass möglicherweise real bestehende Unterschiede nicht erkannt wurden.

Die Stärken unserer Untersuchung sind:

- ▶ die Datensammlung von natürlich auftretenden Infektionen über den Verlauf von vier konsekutiven Influenzasaisons mit Zirkulation von vier verschiedenen (Sub)typen und
- ▶ die prospektive Sammlung von Proben und Symptomen von allen Studienteilnehmern, was es uns ermöglichte, ein unverzerrtes klinisches Bild dieser Influenzafälle zu erhalten.

Zusammengefasst kann unsere Studie das Wissen über verschiedene wichtige Aspekte der Influenza erweitern. Hierunter zählen u. a. die klinische Manifestation, Faktoren, die die Übertragungswahrscheinlichkeit modulieren, die Dauer der Infektiosität sowie die Virusausscheidungsmuster inklusive des Effektes von antiviraler Therapie und Impfung. Wichtige Einzelergebnisse sind die Beobachtung, dass bei Kindern keine asymptomatischen Infektionen auftraten und dass erkrankte geimpfte im Vergleich zu erkrankten ungeimpften Patienten keine unterschiedlichen Ausscheidungsmuster haben. Insgesamt zeigen sich keine ausgeprägten Unterschiede zwischen den saisonalen Influenza(sub)typen und Influenza A(H1N1)pdm09.

Literatur

1. An der Heiden M, Buchholz U, Krause G et al.: modelling the potential impact of public health measures to defer the epidemic peak of novel influenza A/H1N1. *PLoS One* 2009; 4 (12): e8356
2. Ferguson NM, Cummings DA, Cauchemez S et al.: Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature* 2005; 437 (7056): 209–214
3. Ferguson NM, Cummings DA, Fraser C et al.: Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature* 2006; 442 (7101): 448–452
4. Liao CM, Yang SC, Chio CP, Chen SC: Understanding influenza virus-specific epidemiological properties by analysis of experimental human infections. *Epidemiol Infect* 2010; 138 (6): 825–835
5. Carrat F, Vergu E, Ferguson NM et al.: Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol* 2008; 167 (7): 775–785
6. Cowling BJ, Chan KH, Fang VJ et al.: Comparative epidemiology of pandemic and seasonal influenza A in households. *The New England journal of medicine* 2010; 362 (23): 2175–2184
7. Jones S, Evans K, McElwaine-John H et al.: DNA vaccination protects against an influenza challenge in a double-blind randomised placebo-controlled phase 1b clinical trial. *Vaccine* 2009; 27 (18): 2506–2512
8. Suess T, Remschmidt C, Schink S et al.: Facemasks and intensified hand hygiene in a German household trial during the 2009/2010 influenza A(H1N1) pandemic: adherence and tolerability in children and adults. *Epidemiol Infect* 2011; 1–7
9. Schulze M, Nitsche A, Schweiger B, Biere B: Diagnostic approach for the differentiation of the pandemic influenza A(H1N1)v virus from recent human influenza viruses by real-time PCR. *PLoS One* 2010; 5 (4): e9966
10. Papenburg J, Baz M, Hamelin ME et al.: Household transmission of the 2009 pandemic A/H1N1 influenza virus: elevated laboratory-confirmed secondary attack rates and evidence of asymptomatic infections. *Clin Infect Dis* 2010; 51 (9): 1033–1041
11. Lau LL, Cowling BJ, Fang VJ et al.: Viral shedding and clinical illness in naturally acquired influenza virus infections. *J Infect Dis* 2010; 201 (10): 1509–1516
12. Suess T, Buchholz U, Dupke S et al.: Shedding and transmission of novel influenza virus A/H1N1 infection in households-Germany, 2009. *Am J Epidemiol* 2010; 171 (11): 1157–1164
13. Odaira F, Takahashi H, Toyokawa T et al.: Assessment of secondary attack rate and effectiveness of antiviral prophylaxis among household contacts in an influenza A(H1N1)v outbreak in Kobe, Japan, May–June 2009. *Euro Surveill* 2009; 14 (35): pii:19328
14. Pebody RG, Harris R, Kafatos G et al.: Use of antiviral drugs to reduce household transmission of pandemic (H1N1) 2009, United Kingdom. *Emerg Infect Dis* 2011; 17 (6): 990–999
15. Carrat F, Sahler C, Rogez S: Influenza burden of illness: estimates from a national prospective survey of household contacts in France. *Arch Intern Med* 2002; 162 (16): 1842–1848
16. Monto AS, Pichichero ME, Blanckenberg SJ et al.: Zanamivir prophylaxis: an effective strategy for the prevention of influenza types A and B within households. *J Infect Dis* 2002; 186 (11): 1582–1588
17. Welliver R, Monto AS, Carewicz O et al.: Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *Jama* 2001; 285 (6): 748–754
18. France AM, Jackson M, Schrag S et al.: Household Transmission of 2009 Influenza A (H1N1) Virus after a School-Based Outbreak in New York City, April–May 2009. *J Infect Dis* 2010; 201 (7): 984–992
19. Morgan OW, Parks S, Shim T et al.: Household transmission of pandemic (H1N1) 2009, San Antonio, Texas, USA, April–May 2009. *Emerg Infect Dis* 2010; 16 (4): 631–637
20. Viboud C, Boelle PY, Cauchemez S et al.: Risk factors of influenza transmission in households. *Br J Gen Pract* 2004; 54 (506): 684–689
21. Nishiura H, Oshitani H: Household transmission of influenza (H1N1-2009) in Japan: age-specificity and reduction of household transmission risk by zanamivir treatment. *The Journal of international medical research* 2011; 39 (2): 619–628
22. Boelle PY, Ansart S, Cori A, Valleron AJ: Transmission parameters of the A/H1N1 (2009) influenza virus pandemic: a review. *Influenza Other Respi Viruses* 2011; 5 (5): 306–316
23. Cowling BJ, Fang VJ, Riley S, Malik Peiris JS, Leung GM: Estimation of the serial interval of influenza. *Epidemiology* 2009; 20 (3): 344–347
24. Cowling BJ, Chan KH, Fang VJ et al.: Facemasks and hand hygiene to prevent influenza transmission in households: a cluster randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 151 (7): 437–446
25. Ito Y, Ichijima T, Kimura H et al.: Detection of influenza virus RNA by reverse transcription-PCR and proinflammatory cytokines in influenza-virus-associated encephalopathy. *J Med Virol* 1999; 58 (4): 420–425
26. Mori I, Komatsu T, Takeuchi K, Nakakuki K, Sudo M, Kimura Y: Viremia induced by influenza virus. *Microb Pathog* 1995; 19 (4): 237–244
27. Tse H, To KK, Wen X, Chen H, Chan KH, Tsoi HW, Li IW, Yuen KY: Clinical and virological factors associated with viremia in pandemic influenza A/H1N1/2009 virus infection. *PLoS One* 2011; 6 (9): e22534
28. Chan MC, Lee N, Chan PK, Leung TF, Sung JJ: Fecal detection of influenza A virus in patients with concurrent respiratory and gastrointestinal symptoms. *J Clin Virol* 2009; 45 (3): 208–211
29. Suryaprasad A, Morgan OW, Peebles P et al.: Virus detection and duration of illness among patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in Texas. *Clin Infect Dis* 2011; 52 Suppl 1: S109–115
30. To KK, Chan KH, Li IW et al.: Viral load in patients infected with pandemic H1N1 2009 influenza A virus. *J Med Virol* 2010; 82 (1): 1–7
31. Gu Y, Komiya N, Kamiya H, Yasui Y, Taniguchi K, Okabe N: Pandemic (H1N1) 2009 Transmission during Presymptomatic Phase, Japan. *Emerg Infect Dis* 2011; 17 (9): 1737–1739
32. Donnelly CA, Finelli L, Cauchemez S et al.: Serial intervals and the temporal distribution of secondary infections within households of 2009 pandemic influenza A (H1N1): implications for influenza control recommendations. *Clin Infect Dis* 2011; 52 Suppl 1: S123–130
33. Bhattarai A, Villanueva J, Palekar RS et al.: Viral shedding duration of pandemic influenza A H1N1 virus during an elementary school outbreak-Pennsylvania, May–June 2009. *Clin Infect Dis* 2011; 52 Suppl 1: S102–108

34. Killingley B, Grotorez J, Cauchemez S et al.: Virus shedding and environmental deposition of novel A (H1N1) pandemic influenza virus: interim findings. *Health Technol Assess* 2010; 14 (46): 237–354

35. Ng S, Cowling BJ, Fang VJ et al.: Effects of oseltamivir treatment on duration of clinical illness and viral shedding and household transmission of influenza virus. *Clin Infect Dis* 2010; 50 (5): 707–714

36. Li CC, Wang L, Eng HL et al.: Correlation of Pandemic (H1N1) 2009 Viral Load with Disease Severity and Prolonged Viral Shedding in Children. *Emerg Infect Dis* 2010; 16 (8): 1265–1272

37. Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS et al.: Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomized controlled trials for prevention and treatment. *Jama* 1999; 282 (13): 1240–1246

38. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD et al.: Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. *Lancet* 2000; 355 (9218): 1845–1850

39. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS et al.: Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomised controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. *Jama* 2000; 283 (8): 1016–1024

40. Cheng CK, Cowling BJ, Chan KH et al.: Factors affecting QuickVue Influenza A + B rapid test performance in the community setting. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 65 (1): 35–41

Danksagung

Das Robert Koch-Institut möchte sich ganz herzlich bei allen Teilnehmern der vorgestellten Studie, den an der Patientenrekrutierung beteiligten Studienärzten sowie allen an der Studiendurchführung beteiligten studentischen Hilfskräften für die gute und vertrauensvolle Zusammenarbeit bedanken.

Bericht der Abteilung 3 in Zusammenarbeit mit ZBS1 und dem NRZ Influenza am RKI. **Ansprechpartner** ist Dr. Udo Buchholz (E-Mail: BuchholzU@rki.de).

Informationen zu DEGS:

Symposium mit ersten Ergebnissen am 14. Juni 2012

Am Donnerstag, den 14. Juni 2012, präsentiert das Robert Koch-Institut unter dem Titel „Gemessen und gefragt. Die Gesundheit der Deutschen unter der Lupe“ erste Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) auf einem Symposium in Berlin. Eröffnet wird das Symposium durch Bundesgesundheitsminister Daniel Bahr.

„Werden wir immer dicker?“, „Welche Rolle spielen Funktionseinschränkungen im Alter?“, „Stress, Schlafstörungen, Burnout – wie steht es um die seelische Gesundheit?“ – das sind einige der Fragen, zu denen Ergebnisse der ersten Welle der Gesundheitsstudie vorgestellt werden. In der dreijährigen Erhebungsphase von DEGS1 wurden Untersuchungen und Befragungen in 180 Orten in ganz Deutschland durchgeführt. 7.238 Erwachsene im Alter von 18 bis über 80 Jahre nahmen daran teil. Sie sind repräsentativ für die Bevölkerung der Bundesrepublik. DEGS1 bietet zum einen aktuelle Informationen zum Gesundheitsstatus (inklusive Mess- und Laborwerten), zur Versorgung, zu Gesundheitsverhalten und Lebensbedingungen. Zum anderen ist DEGS als Panelstudie konzipiert. Die Teilnehmer der Vorgängerstudie – des Bundes-Gesundheits-

survey 1998 (BGS98) – wurden erneut eingeladen. Der Vergleich der neuen Daten mit den Ergebnissen des BGS98 gibt Aufschluss über zeitliche Trends. Durch die erneute Beteiligung vieler Teilnehmer des BGS98 an DEGS1 lassen sich zudem Erkenntnisse über die Bedingungen individueller gesundheitlicher Veränderungen gewinnen.

Sie können sich in der DEGS-Geschäftsstelle telefonisch (Tel.: 030. 18 754–3374, Frau Schmidt) oder per E-Mail (degs@rki.de) für die Veranstaltung anmelden. Bei schriftlichen Anmeldungen nennen Sie bitte Ihre Institution sowie Zahl und Namen der teilnehmenden Personen. Sie erhalten von uns eine schriftliche Anmeldebestätigung per E-Mail. Eine Teilnahmegebühr wird nicht erhoben. Anmeldeschluss ist der 1. Juni 2012.

Weitere Informationen entnehmen Sie bitte dem Veranstaltungsflyer, der auf den Internetseiten des RKI verfügbar ist unter <http://www.rki.de> > Service > Veranstaltungen.

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten										Berichtsmonat: Februar 2012 (Datenstand: 1.5.2012)					
Nichtnamentliche Meldungen des Nachweises ausgewählter Infektionen gemäß § 7 (3) IfSG nach Bundesländern															
(Hinweise zu dieser Statistik s. <i>Epid. Bull.</i> 41/01: 311–314)															
Land	Syphilis			HIV-Infektion			Malaria			Echinokokkose		Toxoplasm., konn.			
	2012		2011	2012		2011	2012		2011	2012	2011	2012		2011	
	Febr.	Jan.–Febr.	Febr.	Jan.–Febr.	Febr.	Jan.–Febr.	Febr.	Jan.–Febr.	Febr.	Jan.–Febr.	Febr.	Jan.–Febr.	Febr.	Jan.–Febr.	
Baden-Württemberg	24	49	40	19	47	36	1	6	14	3	5	2	0	0	0
Bayern	37	79	57	28	77	56	6	12	14	1	1	8	0	0	0
Berlin	53	119	116	35	73	71	1	2	4	0	0	1	1	1	1
Brandenburg	5	9	7	5	10	11	0	4	1	0	0	0	0	0	0
Bremen	10	10	5	1	1	3	0	2	6	0	0	0	0	0	0
Hamburg	19	35	30	19	37	32	4	8	6	0	0	0	0	0	0
Hessen	15	31	56	24	38	50	0	3	8	0	1	5	1	1	0
Mecklenburg-Vorpommern	4	10	10	1	1	5	0	1	0	0	0	2	0	0	0
Niedersachsen	12	35	40	12	32	23	3	4	2	1	2	0	0	0	0
Nordrhein-Westfalen	80	175	145	57	108	121	3	11	23	0	1	3	0	0	0
Rheinland-Pfalz	6	16	5	5	8	12	2	3	2	0	1	2	0	0	0
Saarland	1	5	9	1	3	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sachsen	7	23	28	8	13	10	2	2	3	0	0	1	0	0	0
Sachsen-Anhalt	7	14	4	0	2	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Schleswig-Holstein	7	12	15	11	20	20	1	2	1	1	1	1	0	0	0
Thüringen	5	9	5	2	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Deutschland	292	631	572	228	475	469	23	60	84	6	12	25	2	2	1

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland

15. Woche 2012 (Datenstand: 2.5.2012)

Land	Darmkrankheiten														
	Campylobacter-Enteritis			EHEC-Erkrankung (außer HUS)			Erkr. durch sonstige darmeopathogene E. coli			Salmonellose			Shigellose		
	2012		2011	2012		2011	2012		2011	2012		2011	2012		2011
	15.	1.–15.	1.–15.	15.	1.–15.	1.–15.	15.	1.–15.	1.–15.	15.	1.–15.	1.–15.	15.	1.–15.	1.–15.
Baden-Württemberg	63	1.295	1.059	1	22	13	2	74	62	18	275	378	2	11	23
Bayern	75	1.382	1.243	1	52	50	3	168	128	27	400	398	2	25	27
Berlin	42	590	614	1	14	6	2	77	122	5	144	156	1	28	17
Brandenburg	12	399	406	0	8	7	1	73	70	8	143	163	0	1	3
Bremen	3	66	85	0	2	1	0	5	1	0	29	30	0	1	4
Hamburg	16	368	419	3	16	10	0	17	7	8	89	92	0	10	13
Hessen	26	749	870	1	14	3	0	43	34	17	250	241	0	6	17
Mecklenburg-Vorpommern	14	329	353	0	7	1	6	140	71	14	128	215	0	0	0
Niedersachsen	62	889	946	4	27	35	5	137	89	19	409	420	0	3	6
Nordrhein-Westfalen	172	3.244	3.210	2	82	45	10	291	203	52	993	949	0	20	18
Rheinland-Pfalz	48	751	720	1	24	24	1	48	41	11	243	291	0	6	3
Saarland	9	225	208	0	3	1	0	12	16	0	40	60	0	1	0
Sachsen	58	986	1.221	2	37	28	5	248	166	22	389	342	0	8	5
Sachsen-Anhalt	26	333	309	0	12	3	4	131	121	16	263	274	0	2	5
Schleswig-Holstein	14	400	491	0	20	5	0	28	15	8	137	100	0	3	0
Thüringen	19	393	368	0	17	6	2	116	155	17	290	300	0	0	2
Deutschland	659	12.399	12.522	16	357	238	41	1.608	1.301	242	4.222	4.409	5	125	143

Land	Darmkrankheiten														
	Yersiniose			Norovirus-Erkrankung ⁺			Rotavirus-Erkrankung			Giardiasis			Kryptosporidiose		
	2012		2011	2012		2011	2012		2011	2012		2011	2012		2011
	15.	1.–15.	1.–15.	15.	1.–15.	1.–15.	15.	1.–15.	1.–15.	15.	1.–15.	1.–15.	15.	1.–15.	1.–15.
Baden-Württemberg	2	44	42	184	4.641	4.498	177	1.921	2.320	10	169	164	0	9	7
Bayern	8	92	106	307	9.169	6.477	256	2.270	3.396	8	218	221	0	16	12
Berlin	0	19	14	93	1.954	2.016	102	1.141	941	4	115	133	1	17	20
Brandenburg	1	23	16	78	2.755	2.152	103	911	1.665	0	24	24	0	11	6
Bremen	0	4	2	20	463	367	4	32	171	0	8	4	0	0	0
Hamburg	1	29	14	74	1.790	1.794	38	764	691	3	50	46	0	8	5
Hessen	2	52	47	96	3.713	2.160	64	1.033	1.289	1	77	95	0	16	14
Mecklenburg-Vorpommern	0	14	17	63	2.050	1.932	72	508	1.700	2	37	46	0	15	7
Niedersachsen	0	54	85	149	6.547	4.194	123	1.246	2.162	4	59	46	2	25	15
Nordrhein-Westfalen	4	160	172	413	11.691	11.952	312	3.062	4.517	9	232	201	3	40	28
Rheinland-Pfalz	2	54	37	147	3.011	2.964	108	1.297	920	2	51	63	0	6	7
Saarland	0	8	5	34	1.102	718	20	284	192	0	7	9	0	0	0
Sachsen	1	75	101	176	6.217	4.838	94	1.192	5.671	4	88	82	1	18	16
Sachsen-Anhalt	3	56	40	107	3.565	2.520	96	1.014	2.146	3	23	19	0	8	7
Schleswig-Holstein	0	17	26	46	1.579	2.127	31	617	783	0	27	20	0	3	2
Thüringen	1	84	75	128	3.552	2.356	105	1.022	1.508	0	17	11	1	15	5
Deutschland	25	785	799	2.115	63.799	53.065	1.705	18.314	30.072	50	1.202	1.184	8	207	151

In der wöchentlich veröffentlichten **aktuellen Statistik** wird auf der Basis des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) aus dem RKI zeitnah zum Auftreten meldepflichtiger Infektionskrankheiten berichtet. Drei Spalten enthalten jeweils **1. Meldungen**, die in der ausgewiesenen Woche im Gesundheitsamt eingegangen sind und bis zum 3. Tag vor Erscheinen dieser Ausgabe als klinisch-labor diagnostisch bestätigt (für Masern, CJK, HUS, Tuberkulose und Polio zusätzlich auch klinisch bestätigt) und als klinisch-epidemiologisch bestätigt dem RKI übermittelt wurden, **2. Kumulativwerte im laufenden Jahr**, **3. Kumulativwerte des entsprechenden Vorjahreszeitraumes**. Die Kumulativwerte ergeben sich aus der Summe übermittelter Fälle aus den ausgewiesenen Meldewochen, jedoch ergänzt um nachträglich erfolgte Übermittlungen, Korrekturen und Löschungen. – Für das **Jahr** werden detailliertere statistische Angaben heraus-

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland

15. Woche 2012 (Datenstand: 2.5.2012)

Land	Virushepatitis								
	Hepatitis A			Hepatitis B ⁺⁺			Hepatitis C ⁺⁺		
	2012		2011	2012		2011	2012		2011
	15.	1.–15.	1.–15.	15.	1.–15.	1.–15.	15.	1.–15.	1.–15.
Baden-Württemberg	0	21	16	2	16	12	7	242	245
Bayern	2	26	23	2	30	33	13	293	328
Berlin	0	10	22	1	19	13	11	199	160
Brandenburg	1	7	6	0	3	5	0	24	21
Bremen	0	1	8	0	3	4	0	17	4
Hamburg	0	3	33	0	11	7	1	37	39
Hessen	0	8	16	2	14	27	4	105	100
Mecklenburg-Vorpommern	0	4	1	0	7	3	0	16	10
Niedersachsen	0	21	20	0	9	22	5	86	86
Nordrhein-Westfalen	1	49	36	1	46	42	3	248	179
Rheinland-Pfalz	2	8	3	2	15	17	1	63	62
Saarland	0	1	3	0	7	7	0	25	23
Sachsen	0	5	2	0	10	17	5	95	86
Sachsen-Anhalt	0	3	3	0	7	10	2	35	43
Schleswig-Holstein	0	1	3	0	2	6	1	47	56
Thüringen	0	5	5	0	5	5	1	34	34
Deutschland	6	173	200	10	204	230	54	1.566	1.476

Land	Weitere Krankheiten								
	Meningokokken-Erkrankung, invasiv			Masern			Tuberkulose		
	2012		2011	2012		2011	2012		2011
	15.	1.–15.	1.–15.	15.	1.–15.	1.–15.	15.	1.–15.	1.–15.
Baden-Württemberg	1	15	15	0	3	174	8	121	160
Bayern	1	22	22	2	11	162	10	182	189
Berlin	0	6	15	1	6	12	3	90	78
Brandenburg	0	3	6	1	1	1	1	20	26
Bremen	0	3	1	0	0	0	0	11	20
Hamburg	1	3	0	0	0	15	2	41	40
Hessen	1	9	12	0	7	44	6	113	137
Mecklenburg-Vorpommern	0	2	1	0	1	1	0	23	36
Niedersachsen	1	13	14	0	1	20	4	84	94
Nordrhein-Westfalen	3	28	41	2	9	24	15	290	320
Rheinland-Pfalz	0	6	15	0	0	15	1	45	56
Saarland	0	3	2	0	0	0	0	6	12
Sachsen	0	2	7	0	0	6	1	37	36
Sachsen-Anhalt	0	5	3	0	0	0	2	36	34
Schleswig-Holstein	0	4	9	0	2	6	1	27	18
Thüringen	0	4	6	0	0	0	1	27	18
Deutschland	8	128	169	6	41	480	55	1.153	1.274

gegeben. Ausführliche Erläuterungen zur Entstehung und Interpretation der Daten finden sich im *Epidemiologischen Bulletin* 18/01 vom 4.5.2001.

+ Beginnend mit der Ausgabe 5/2011 werden ausschließlich laborbestätigte Fälle von Norovirus-Erkrankungen in der Statistik ausgewiesen. Dies gilt auch rückwirkend.

++ Dargestellt werden Fälle, die vom Gesundheitsamt nicht als chronisch (Hepatitis B) bzw. nicht als bereits erfasst (Hepatitis C) eingestuft wurden (s. *Epid. Bull.* 46/05, S. 422). Zusätzlich werden für Hepatitis C auch labordiagnostisch nachgewiesene Fälle bei nicht erfülltem oder unbekanntem klinischen Bild dargestellt (s. *Epid. Bull.* 11/03).

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland

15. Woche 2012 (Datenstand: 2.5.2012)

Krankheit	2012	2012	2011	2011
	15. Woche	1.–15. Woche	1.–15. Woche	1.–52. Woche
Adenovirus-Konjunktivitis	7	448	101	674
Brucellose	1	7	2	24
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit *	1	26	36	132
Dengue-Fieber	3	91	97	288
FSME	0	1	2	423
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	1	9	10	877
Hantavirus-Erkrankung	22	478	43	305
Hepatitis D	0	4	4	16
Hepatitis E	0	47	85	237
Influenza	326	9.433	43.408	43.769
Invasive Erkrankung durch Haemophilus influenzae	5	97	87	271
Legionellose	6	109	135	639
Leptospirose	0	4	10	51
Listeriose	1	84	69	338
Ornithose	0	3	7	16
Paratyphus	0	13	14	57
Q-Fieber	9	34	139	287
Trichinellose	0	1	0	3
Tularämie	0	3	5	17
Typhus abdominalis	1	13	14	59

* Meldepflichtige Erkrankungsfälle insgesamt, bisher kein Fall einer vCJK.

An dieser Stelle steht im Rahmen der aktuellen Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten Raum für kurze Angaben zu bestimmten neu erfassten Erkrankungsfällen oder Ausbrüchen von besonderer Bedeutung zur Verfügung („Seuchentelegramm“). Hier wird ggf. über das Auftreten folgender Krankheiten berichtet: Botulismus, vCJK, Cholera, Diphtherie, Fleckfieber, Gelbfieber, konnatale Röteln, Lepra, Milzbrand, Pest, Poliomyelitis, Rückfallfieber, Tollwut, virusbedingte hämorrhagische Fieber. Hier aufgeführte Fälle von vCJK sind im Tabellenteil als Teil der meldepflichtigen Fälle der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit enthalten.

Impressum**Herausgeber**

Robert Koch-Institut
Nordufer 20, 13353 Berlin
Tel.: 030.18754-0
Fax: 030.18754-2328
E-Mail: EpiBull@rki.de

Das Robert Koch-Institut ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

Redaktion

► Dr. med. Jamela Seedat (v. i. S. d. P.)
Tel.: 030.18754-2324
E-Mail: Seedatj@rki.de

► Dr. med. Ulrich Marcus (Vertretung)
E-Mail: MarcusU@rki.de

► Redaktionsassistent: Sylvia Fehrmann
Claudia Paape, Judith Petschelt (Vertretung)
Tel.: 030.18754-2455, Fax: -2459
E-Mail: FehrmannS@rki.de

Vertrieb und Abonnentenservice

E.M.D. GmbH
European Magazine Distribution
Birkenstraße 67, 10559 Berlin
Tel.: 030.33099823, Fax: 030.33099825
E-Mail: EpiBull@emd-germany.de

Das Epidemiologische Bulletin

gewährleistet im Rahmen des infektionsepidemiologischen Netzwerks einen raschen Informationsaustausch zwischen den verschiedenen Akteuren – den Ärzten in Praxen, Kliniken, Laboratorien, Beratungsstellen und Einrichtungen des öffentlichen Gesundheitsdienstes sowie den medizinischen Fachgesellschaften, Nationalen Referenzzentren und den Stätten der Forschung und Lehre – und dient damit der Optimierung der Prävention. Herausgeber und Redaktion erbitten eine aktive Unterstützung durch die Übermittlung allgemein interessierender Mitteilungen, Analysen und Fallberichte. Das Einverständnis mit einer redaktionellen Überarbeitung wird vorausgesetzt.

Das *Epidemiologische Bulletin* erscheint in der Regel wöchentlich (50 Ausgaben pro Jahr). Es kann im Jahresabonnement für einen Unkostenbeitrag von € 49,- ab Beginn des Kalenderjahres bezogen werden; bei Bestellung nach Jahresbeginn errechnet sich der Beitrag mit € 4,- je Bezugsmonat. Ohne Kündigung bis Ende November verlängert sich das Abonnement um ein Jahr.

Die **aktuelle** Ausgabe des *Epidemiologischen Bulletins* kann über die **Fax-Abruffunktion** unter 030.18754-2265 abgerufen werden. Die Ausgaben ab 1997 stehen im **Internet** zur Verfügung: www.rki.de > Infektionsschutz > Epidemiologisches Bulletin.

Druck

Brandenburgische Universitätsdruckerei und Verlagsgesellschaft Potsdam mbH

Nachdruck

mit Quellenangabe gestattet, jedoch nicht zu werblichen Zwecken. Belegexemplar erbeten. Die Weitergabe in elektronischer Form bedarf der Zustimmung der Redaktion.

ISSN 1430-0265 (Druck)

ISSN 1430-1172 (Fax)

PVKZ A-14273