

ROBERT KOCH INSTITUT



**Bericht zur Epidemiologie
der Influenza in Deutschland
Saison 2012/13**

Arbeitsgemeinschaft Influenza



**Bericht zur Epidemiologie
der Influenza in Deutschland
Saison 2012/13**

Titelbild: Karte der Aktivität akuter respiratorischer
Erkrankungen, Arbeitsgemeinschaft Influenza
(Robert Koch-Institut)
Elektronenmikroskopisches Bild Influenzaviren
(Robert Koch-Institut)

Bericht zur Epidemiologie der Influenza
in Deutschland Saison 2012/13
Robert Koch-Institut, Berlin 2013

ISBN

978-3-89606-252-9

Herausgeber

Robert Koch-Institut
Nordufer 20
13353 Berlin
www.rki.de

Autoren

Silke Buda, Karla Köpke, Kerstin Prahm,
Brunhilde Schweiger, Marianne Wedde,
Susanne Duwe, Udo Buchholz, Matthias an
der Heiden, Walter Haas
Die Autoren einzelner Beiträge sind im
jeweiligen Abschnitt bzw. Kapitel 7, 8 und 9
aufgeführt.

Bestellung

Nur bei Einsendung eines rückadressierten und
mit 1,45 € frankierten Umschlages
für das Format DIN A4:
Robert Koch-Institut
Abteilung für Infektionsepidemiologie
Kennwort »Influenza-Bericht«
Postfach 65 02 61
13302 Berlin

Online abrufbar

<http://influenza.rki.de/Saisonbericht.aspx>

Satz

zappo Agentur für Kommunikation, Berlin

Druck

Königsdruck, Berlin

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	7
2	Einleitung	13
2.1	Ziel der Influenzasurveillance	13
2.2	Geschichte der AGI	14
2.3	Einbindung in internationale Netzwerke	14
3	Begriffs- und methodische Erläuterungen	15
4	Datenquellen und erhobene Daten	19
4.1	Syndromische Überwachung akuter respiratorischer Erkrankungen	19
4.2	Virologische Surveillance innerhalb des Sentinels der AGI	20
4.2.1	Daten des NRZ	20
4.2.2	Daten aus patientennaher virologischer Diagnostik	22
4.3	Daten der kooperierenden Landeslabors	22
4.4	Von den Gesundheitsämtern übermittelte Daten nach IfSG	23
5	Influenza-Überwachung in der Saison 2012/13 im Vergleich mit früheren Saisons	27
5.1	Ergebnisse der Surveillance (übermittelte Fälle gemäß IfSG) ...	27
5.2	Ergebnisse der Sentinel-Surveillance	28
5.2.1	Analyse der Konsultationsinzidenz und der Influenza- assoziierten Exzess-Konsultationen nach Altersgruppen	33
5.2.2	Influenza-assoziierte Arbeitsunfähigkeit/Pflegebedürftigkeit nach Altersgruppen	33
5.2.3	Influenza-assoziierte Krankenhauseinweisungen nach Altersgruppen	36
5.3	Influenza-assoziierte Todesfallschätzungen	38
5.4	Internationale Situation in der Saison 2012/13	40
6	Weiterführende virologische Ergebnisse	43
6.1	Isolierte Viren	43
6.2	Antigene Analyse isolierter Viren	47
6.2.1	Influenza A(H1N1)pdm09-Viren	47
6.2.2	Influenza A(H3N2)-Viren	47
6.2.3	Influenza B-Viren	48
6.3	Untersuchungen zur Molekularbiologie	50
6.3.1	Molekulare Analyse von Influenza A(H1N1)pdm09-Viren	50
6.3.2	Molekulare Analyse von Influenza A(H3N2)-Viren	50
6.3.3	Molekulare Analyse von Influenza B-Viren	50
6.4	Untersuchungen zur antiviralen Resistenz	56
6.5	Nachweis von Respiratorischen Synzytial-Viren (RSV)	58

7	Weitere Studien und Projekte des RKI zu Influenza	59
7.1	GrippeWeb – syndromische Surveillance akuter Atemwegs- erkrankungen auf Bevölkerungsebene	59
7.2	SEED ^{ARE} : Ergebnisse zur fallbasierten Auswertung von akuten respiratorischen Erkrankungen	64
7.2.1	Verteilung der Diagnosen für akute respiratorische Erkrankungen	65
7.2.2	Patienten mit ICD-10-Codes aus der J09- bis J11-Haupt- gruppe (Grippediagnose)	65
7.2.3	Arbeitsunfähigkeit von ARE-Patienten	67
7.2.4	Krankenhouseinweisung von ARE-Patienten	68
7.3	Mortalitätssurveillance	71
7.3.1	Hintergrund	71
7.3.2	EuroMOMO	71
7.3.3	Mortalitätssurveillance in Berlin	72
7.3.4	Mortalitätssurveillance in Hessen	72
7.3.5	Fazit	73
7.4	Die Influenzapandemie 2009/10 aus Sicht niedergelassener Ärzte	74
7.4.1	Hintergrund	74
7.4.2	Methoden	74
7.4.3	Ergebnisse	75
7.4.4	Diskussion	78
7.4.5	Zusammenfassung	80
8	Influenza-Impfung	81
8.1	Zusammensetzung des Impfstoffs	81
8.2	Wirksamkeit der Impfung gegen saisonale Influenza (Impfeffektivität)	81
8.3	Impfempfehlung für saisonale Influenza in der Saison 2013/14	82
8.3.1	Impfempfehlung der STIKO für saisonale Influenza	82
8.3.2	Präzisierung der Influenza-Impfempfehlung für Kinder und Jugendliche	83
9	Influenza als Zoonose	85
9.1	Aviäre Influenza	85
9.1.1	Influenzavirusinfektionen von Wildvögeln und Hausgeflügel ...	85
9.1.2	Aviäre Influenzavirusinfektionen des Menschen	86
9.2	Porcine Influenza	91
9.2.1	Influenza bei Schweinen	91
9.2.2	Humane Fälle mit Schweineinfluenzavirus-Infektion	91
10	Literaturhinweise	95
11	Danksagung	98
12	Anhang	101

Abkürzungsverzeichnis

AGI	Arbeitsgemeinschaft Influenza
AIS	Arztinformationssystem
ARE	Akute respiratorische Erkrankungen
BZgA	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
DGK	Deutsches Grünes Kreuz e. V.
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EISN	European Influenza Surveillance Network
ESPED	Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen
EWRS	Early Warning and Response System
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
HA	Hämagglutinin
HHT	Hämagglutinationshemmtest
HLPUG	Hessisches Landesprüfungs- und Untersuchungsamt im Gesundheitswesen
hMPV	humanes Metapneumovirus
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IfSG	Infektionsschutzgesetz
ILI	Influenza-like illness (Erkrankung mit Influenza-typischer Symptomatik)
KI	Konfidenzintervall
KW	Kalenderwoche
LaGuS	Landesamt für Gesundheit und Soziales Mecklenburg-Vorpommern

LGA	Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg
LGL	Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit
LUA	Landesuntersuchungsanstalt Sachsen
LAV	Landesamt für Verbraucherschutz Sachsen-Anhalt
MW	Meldewoche
NLGA	Niedersächsisches Landesgesundheitsamt
NRZ	Nationales Referenzzentrum für Influenza
PCR	Polymerasekettenreaktion (polymerase chain reaction)
RKI	Robert Koch-Institut
RSV	Respiratorisches Synzytial-Virus
SEED^{ARE}	Sentinel zur elektronischen Erfassung von Diagnosecodes akuter respiratorischer Erkrankungen
STIKO	Ständige Impfkommission am RKI
TLV	Thüringer Landesamt für Verbraucherschutz
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

Internetseiten internationaler Influenzaüberwachung

EISN (Weekly Influenza Surveillance Overview)

<http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/eisn/pages/index.aspx>

WHO Region Europa (EuroFlu-Bulletin)

<http://www.euroflu.org/index.php>

WHO (Influenza updates)

http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/en/

1 Zusammenfassung

Die Ergebnisse der Influenza-Überwachung des RKI in der Saison 2012/13 basieren hauptsächlich auf den Daten des Sentinelsystems der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) mit seiner syndromischen und virologischen Surveillance. Die virologischen Daten werden ergänzt durch Ergebnisse von sechs mit der AGI kooperierenden Landeslabors in Baden-Württemberg, Bayern, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt und in Thüringen. Weiterführende virologische Analysen zu den zirkulierenden Viren hat das Nationale Referenzzentrum für Influenza (NRZ) beigetragen. Die von den deutschen Gesundheitsämtern erhobenen Meldedaten zu Influenza-Erkrankungen aus dem gesamten Bundesgebiet wurden ebenso in die Einschätzung mit einbezogen wie die Ergebnisse aus dem Online-Portal GrippeWeb, bei dem die Bevölkerung selbst zu akuten Atemwegserkrankungen befragt wird.

Die Grippewelle in der Saison 2012/13 begann relativ früh in der 50. Kalenderwoche (KW) 2012 und endete erst mit der 16. KW 2013 im April. Bereits in der 43. KW 2012 gelang der erste Influenzanachweis im Rahmen des Sentinels der AGI, in den folgenden Wochen wurden kontinuierlich Influenzaviren nachgewiesen und ab der 50. KW lag der Anteil Influenza-positiver Proben (Positivensrate) bei über 20 %. Ab der 50. KW lag auch die Aktivität akuter Atemwegserkrankungen in Deutschland über dem im Winterhalbjahr üblichen Hintergrundbereich. Ihren Höhepunkt erreichte die Grippewelle bundesweit in der 8. KW 2013, wobei der Nord-Osten Deutschlands in dieser Saison früher betroffen war und dort die Aktivität häufig schon in der 6. KW ihren Höhepunkt erreichte. In den letzten zehn Jahren wurden auf dem Höhepunkt der Grippewelle nur in der Saison 2004/05 höhere Werte der ARE-Aktivität verzeichnet. Erst nach 17 Wochen, in der 14. KW 2013, sank die ARE-Aktivität wieder in den Hintergrundbereich. Trotzdem blieb die Positivensrate für Influenza weitere zwei Wochen so hoch, dass auch dann noch viele akute Atemwegserkrankungen der Influenza zugeschrieben werden konnten.

Die Anzahl der während der Influenzawelle in der Saison 2012/13 aufgetretenen zusätzli-

chen Arztbesuche (Exzess-Konsultationen) wurde auf 7,7 Millionen (95 %-Konfidenzintervall 7,1–8,1 Millionen) geschätzt. Influenza-assoziierte Arbeitsunfähigkeiten (bzw. Pflegebedürftigkeit oder die Notwendigkeit der Bettruhe bei Patienten, die keine Krankschreibung benötigen) wurden auf 4,3 Millionen (95 %-KI 4,0–4,7 Millionen) geschätzt. Die geschätzte Anzahl der grippebedingten zusätzlichen Krankenhauseinweisungen betrug 32.000 (95 %-KI 28.000–35.000). Alle drei Schätzwerte spiegeln die im Vergleich mit den Vorjahren deutlich stärkere Grippewelle wider.

Der Anteil der im Rahmen des Sentinels im NRZ nachgewiesenen Influenzotypen und -subtypen war in dieser Saison ungewöhnlich gleichmäßig verteilt mit 34 % Influenza A(H1N1)pdm09, 31 % Influenza A(H3N2) und 35 % Influenza B, wobei die Zirkulation der Influenza B-Viren – wie auch in früheren Saisons häufig beobachtet – den Influenza A-Viren zeitlich nachfolgte. Genotypische und phänotypische Analysen zeigten keine Resistenzen gegen die antiviralen Arzneimittel Oseltamivir und Zanamivir bei Influenzaviren, die im Rahmen des AGI-Sentinel untersucht wurden.

In den spezifischeren Auswertungen aus GrippeWeb konnte der Verlauf der Grippewelle ebenfalls gut anhand der Meldungen von grippeähnlichen Erkrankungen aus der Bevölkerung nachvollzogen werden, und auch die im SEED^{ARE}-Projekt erhobenen fallbasierten, auf ICD 10-Code basierenden Informationen z. B. zu Grippediagnosen (J09-J11) erlaubten eine detaillierte Analyse.

In die Einschätzung der Krankheitslast von Influenza sollten auch Daten zu Influenza-bedingten Todesfällen eingehen. In diesem Bericht wird ein methodischer Ansatz aus bisher zwei Bundesländern (Berlin und Hessen) beschrieben, der eine zeitnahe Einschätzung der Mortalität durch Influenza ermöglicht.

Zu ihren Erfahrungen in der letzten Influenzapandemie in 2009 wurden die Sentinelärzte vom RKI ausführlich befragt, einige wichtige Ergebnisse dieser Befragung sind im Bericht aufgeführt.

Die Wirksamkeit der Influenzaimpfung in der Saison 2012/13 wurde wie in der Vorsaison

basierend auf Daten aus der virologischen Surveillance der AGI untersucht. Deutliche Unterschiede zwischen den beiden Influenza A-Komponenten konnten gezeigt werden, die Wirkung wurde insgesamt als moderat eingeschätzt.

Für die Saison 2013/14 empfahl die Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine veränderte Zusammensetzung der Komponenten des Impfstoffs gegen Influenza in der nördlichen Hemisphäre:

- ▶ Influenza A(H1N1)-Komponente: ein A/California/7/2009 (H1N1)-ähnliches Virus;
- ▶ Influenza A(H3N2)-Komponente: ein der in Zellkultur vermehrten Komponente A/Victoria/361/2011-ähnliches Virus;

- ▶ Influenza B-Komponente: ein B/Massachusetts/2/2012-ähnliches Virus aus der Yamagata-Linie.

Im Bericht werden die Impfeempfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO) sowie eine aktuelle Präzisierung der Impfeempfehlung für Kinder wiedergegeben.

Schließlich wird im Kapitel Influenza als Zoonose die jeweils aktuelle Situation bezüglich aviärer und porciner Influenza in ihren jeweiligen Tierspezies und bei humanen Erkrankungsfällen geschildert. Das Auftreten von humanen Erkrankungen mit aviärer Influenza A(H7N9) in China im Frühjahr 2013 findet dabei besondere Berücksichtigung.

Executive Summary

Results and analyses of the influenza surveillance of the Robert Koch Institute (RKI) in the season 2012/13 are based primarily on data from the Working Group Influenza (Arbeitsgemeinschaft Influenza; AGI) that collects information from the following sources: (1) reports of primary care physicians about patients with acute respiratory illnesses; (2) data from laboratory tests of respiratory samples taken from patients with influenza-like illness; (3) virological data from state laboratories of Baden-Wuerttemberg, Bavaria, Mecklenburg-Western Pomerania, Saxonia, Saxony-Anhalt and Thuringia; and (4) mandatory reporting of laboratory confirmed influenza illnesses submitted by county health departments via state health departments to RKI; and (5) data from the internet platform »GrippeWeb« based on syndromic reporting from the general population about acute respiratory illnesses.

The influenza wave of the season 2012/13 began relatively early in calendar week (CW) 50/2012 and ended in April in CW 16/2013. Among samples of the sentinel first cases of influenza were laboratory confirmed in CW 43/2012. Hereafter laboratory confirmed influenza occurred in every week, and starting with CW 50/2012 the proportion of positive samples (positivity rate) rose above 20%. In addition, from CW 50/2012 the activity of acute respiratory disease had surpassed the epidemic threshold, reaching a peak in CW 08/2013. During the influenza wave the Northern and Eastern regions of Germany were affected earlier and reached their peak already in CW 06/2013. In the last ten years there was only one season where syndromic respiratory disease activity was more intense than in 2012/13. After 17 weeks the activity of acute respiratory disease dropped below the epidemic threshold. Nevertheless, the positivity rate remained high for another two weeks indicating that a large proportion of illnesses with influenza-like illness were still due to influenza. The number of excess consultations during the influenza epidemic (influenza-associated consultations) was 7.7 million (95% confidence interval, 7.1–8.1 million). The estimated number of influenza-associated sick certificates (or certified need for care of

patients who do not need a sick certificate) was 4.3 million (95% confidence interval, 4.0–4.7 million) and the estimated number of influenza-associated hospitalizations was 32,000 (95% confidence interval, 28,000–35,000). All three indicators reflect the severity of the epidemic in comparison to the last ten seasons.

The National Reference Center for Influenza identified influenza in almost equal parts: A(H1N1)pdm09 (34%), A(H3N2) (31%) and B (35%). Circulation of influenza B followed suit of A(H1N1)pdm09 and A(H3N2) who circulated first. None of the viruses tested in the sentinel was resistant against the neuraminidase inhibitors oseltamivir or zanamivir.

Within the more specific chapters results are presented from the internet platform GrippeWeb that was well able to trace the epidemic influenza wave. Similarly, data from the SEED^{ARE} project using case-based, ICD-coded information is analysed in detail and presented in a specific chapter. To estimate the overall burden of influenza one would also use influenza-associated deaths. However, this system is still under development; to date, the methodological approach is presented from only two states (Hessia and Berlin) that will ultimately allow timely estimation of influenza associated deaths. One chapter reports about a survey among sentinel physicians and their experiences during the influenza pandemic 2009.

The effectiveness of the influenza vaccine was analyzed using data from the virological surveillance of the AGI. A substantial difference between the two A subtypes could be shown, the overall effectiveness was judged as moderate.

For the influenza season 2013/14 the World Health Organization (WHO) recommended to change the components in the vaccine for the Northern hemisphere as follows:

- ▶ Influenza A(H1N1) component: an A/California/7/2009 (H1N1)-like virus;
- ▶ Influenza A(H3N2) component: a virus similar to cell-culture propagated A/Victoria/361/2011;
- ▶ Influenza B component: a B/Massachusetts/2/2012-like virus from the Yamagata lineage.

This report cites recommendations from the German Standing Committee on Vaccination (STIKO) as well as a more recent vaccination recommendation for children.

Lastly, in a chapter on zoonotic influenza the present situation on avian and porcine influenza is described, integrating the occurrence of human illness with avian A(H7N9) in China in spring 2013.

Eckdaten zur Influenza

Allgemeine Daten

Erreger:	Influenzaviren. In der menschlichen Bevölkerung zirkulieren während saisonaler Influenzawellen seit Jahrzehnten in jährlich unterschiedlichem Ausmaß die Influenza A-Subtypen H ₃ N ₂ und H ₁ N ₁ sowie Influenza B-Viren der Victoria- und der Yamagata-Linie. Seit der Saison 2009/10 zirkuliert ein von dem bis dahin vorkommenden H ₁ N ₁ -Virus deutlich unterschiedliches, neues H ₁ N ₁ -Virus (Influenza A(H ₁ N ₁)pdm09), das in 2009 die Influenzapandemie verursachte.
Infektionsweg:	In der Regel direkt über Tröpfcheninfektion; auch indirekt über kontaminierte Oberflächen und Hände auf Schleimhäute des Nasen-Rachenraums möglich
Inkubationszeit:	1–2 (bis 4) Tage
Ausscheidungsdauer:	3–5 (bis 7) Tage, bei Immunsupprimierten und schweren Erkrankungen evtl. länger
Symptomatik:	Fieber, Husten, Halsschmerzen, Rhinitis, Muskel-, Glieder- und Kopfschmerzen, allgemeines Krankheitsgefühl (Frösteln, Mattigkeit)

Weitere ausgewählte Daten

Meldungen gemäß IfSG (Datenstand bis zur 20. Meldewoche 2013):

Erkrankungen (gerundet)	66.000 klinisch-labordiagnostisch bestätigte Fälle
Hospitalisierungen (gerundet)	10.700 klinisch-labordiagnostisch bestätigte Fälle

Schätzung der Krankheitslast basierend auf Daten der AGI:

Dauer der Influenzawelle	50. KW 2012 bis 16. KW 2013
Exzess-Konsultationen	7,7 Mio. (95 %-KI 7,1–8,1 Mio.)
Exzess-Arbeitsunfähigkeiten bzw. Pflegebedürftigkeit bei Kindern und nicht Berufstätigen	4,3 Mio. (95 %-KI 4,0–4,7 Mio.)
Exzess-Hospitalisierungen	32.000 (95 %-KI 28.000–35.000)

2 Einleitung

In diesem Bericht werden die Ergebnisse der Influenza-Überwachung in Deutschland für die Saison 2012/13, hauptsächlich basierend auf den Daten der Arbeitsgemeinschaft Influenza, zusammengefasst und bewertet. In dieser Saison flossen die Daten zu akuten respiratorischen Erkrankungen aus dem Sentinel zur elektronischen Erfassung von Diagnosecodes akuter respiratorischer Erkrankungen (SEED^{ARE}) als zusätzliche elektronische Datenerhebung primärversorgender Praxen erstmals direkt in die wöchentlichen Analysen und Auswertungen ein. Das internetbasierte Befragungstool für akute Atemwegserkrankungen (GrippeWeb) konnte wichtige zusätzliche Informationen zur Krankheitslast in der Bevölkerung beitragen. Dies betrifft insbesondere akute Atemwegserkrankungen, die nicht zu einem Arztbesuch führten. Die Meldedaten gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) sowie weitere Studienergebnisse und Projekte des RKI zu Influenza sollen einen möglichst umfassenden Überblick über die Instrumente und die damit zu generierenden Informationen zur Influenzasituation geben.

2.1 Ziel der Influenzasurveillance

Das Ziel der Influenzasurveillance in Deutschland ist die zeitnahe ganzjährige Überwachung und Berichterstattung des Verlaufs und der Stärke der Aktivität akuter Atemwegserkrankungen. Im Mittelpunkt stehen die Bewertung der Influenza-Aktivität und die spezifischen Merkmale der jeweils zirkulierenden Influenzaviren. Die Daten bilden u. a. die Grundlage für möglichst zielgerechte und evidenzbasierte Empfehlungen zur Prävention und Therapie der Influenza.

Die Influenza ist als jährlich auftretende, alle Altersgruppen betreffende, impfpräventable Erkrankung, die in schweren Saisons zu einer deutlichen Übersterblichkeit führt, von großer Bedeutung für die öffentliche Gesundheit. Das Besondere an der Influenza ist zudem, dass

- ▶ genetisch und antigenetisch sehr verschiedene Influenzotypen und -subtypen die Erkrankung verursachen und jede Saison durch eine spezifische Kombination mit unterschiedlichen Anteilen der zirkulierenden Typen charakterisiert ist. Weltweit zirkulieren Influenza A-Viren der Subtypen A(H₃N₂) und A(H₁N₁) sowie Influenza B-Viren der Linien Victoria und Yamagata, die die Grippeerkrankung auslösen.
- ▶ die Influenzaviren einer hohen Mutationsrate unterliegen und sich die zirkulierenden Varianten ständig verändern (Antigendrift).
- ▶ es durch das segmentierte Genom der Influenzaviren bei zeitgleicher Infektion einer Wirtszelle durch zwei verschiedene Viren zu einem Austausch ganzer Gensegmente und damit deutlich anderen Eigenschaften des Virus kommen kann (Reassortment). Wenn dieser Genaustausch die für die antigenetischen Eigenschaften verantwortlichen Oberflächenproteine Hämagglutinin oder Neuraminidase betrifft, können neue humanpathogene Influenzasubtypen entstehen.
- ▶ auch in Tierpopulationen, insbesondere bei Wasservögeln, aber auch in Schweinen und weiteren Säugetieren speziesspezifische Influenza A-Viren zirkulieren. Bei Kontakt mit infizierten Tieren kann es zu einzelnen zoonotischen Erkrankungen bei Menschen kommen. Adaptiert sich ein solcher virulenter Erreger aber an den Menschen (z. B. wie unter dem 3. Punkt beschrieben) und ist leicht von Mensch zu Mensch übertragbar, kann es wie in den Jahren 1918, 1957, 1968 und 2009 zu einer Influenzapandemie kommen.

Der Verlauf, die Stärke und die zirkulierenden Influenzaviren für zukünftige Saisons können nicht vorhergesagt werden. Da die jährlich angepasste Kombination der Impfstoffkomponenten ein Jahr vor der zu erwartenden Grippewelle festgelegt wird, muss sie nicht in jeder Saison zu den dann aktuell zirkulierenden Viren passen. Da außerdem Resistenzen gegen die zur Verfügung stehenden antiviralen Arzneimittel auftreten können, ist eine kontinuierliche zeitnahe Überwachung der Influenza von besonderer Bedeutung.

Die syndromische Überwachung akuter Atemwegserkrankungen bietet zudem die Möglichkeit, auch die Krankheitslast weiterer viraler respiratorisch übertragener Erreger zu untersuchen, wenn diese in die virologische Surveillance eingeschlossen werden. Deshalb werden alle im Rahmen der AGI eingesandten Proben seit der Saison 2010/11 neben Influenza auch auf Respiratorische Synzytial-Viren (RSV) untersucht.

2.2 Geschichte der AGI

Für Deutschland wird die Influenzasurveillance neben dem gesetzlichen Meldesystem bundesweit hauptsächlich durch die Sentinel-Ärztinnen und -Ärzte der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) getragen.

Die AGI wurde 1992 von vier pharmazeutischen Unternehmen ins Leben gerufen und vom Deutschen Grünen Kreuz (DGK) etabliert und durchgeführt.

Im Jahr 2001 übernahm – im Kontext der Umsetzung des damals in Kraft getretenen neuen Infektionsschutzgesetzes – das Robert Koch-Institut nach einer ausführlichen Evaluation die wissenschaftliche Federführung der AGI unter Beibehaltung der bisherigen Partner als Public Private Partnership. Das RKI erhielt keine externen finanziellen Zuwendungen.

In der Saison 2009/10 wurden die Aufgaben der AGI vollständig vom RKI übernommen, nachdem schon seit 2006 die Surveillance im Sommerhalbjahr (16. KW bis 39. KW) vom RKI durchgeführt worden war. Die Arbeitsgemeinschaft Influenza ist seitdem eine Gemeinschaft der beteiligten primärversorgenden Sentinelpraxen und des RKI. Sie wird ausschließlich aus öffentlichen Mitteln finanziert. Seit Gründung der AGI entwickelte sich das deutsche Sentinelsystem – nicht zuletzt dank der Mitarbeit der freiwillig und unentgeltlich mitwirkenden Ärztinnen und Ärzte – zu einem Erhebungssystem, das im europäischen Rahmen einen Spitzenplatz einnimmt.

In der Vergangenheit hat sich gezeigt, dass die vom AGI-Surveillance-System erhobenen Pa-

rameter zuverlässige Indikatoren für die aktuelle Verbreitung und Aktivität der Influenza sind. Das Beobachtungssystem erlaubt, regionale Influenza-Aktivitäten zu erkennen und so bereits frühzeitig vor dem Beginn der Welle auf Bevölkerungsebene auf eine beginnende Viruszirkulation aufmerksam zu machen.

2.3 Einbindung in internationale Netzwerke

Das AGI-System erfüllt die Kriterien, die vom European Influenza Surveillance Network (EISN) als Voraussetzung für eine Mitgliedschaft an nationale Influenza-Erhebungssysteme gestellt werden. Diese beinhalten die Überwachung der Aktivität syndromisch definierter Atemwegserkrankungen, gekoppelt an eine virologische Begleitdiagnostik, die stratifizierte Auswertung der Daten nach Altersgruppen und die Analyse des Einflusses der Influenza auf die Gesamtbevölkerung. Die AGI ist seit 1995 Mitglied im Netzwerk der europäischen Influenza-Überwachung. Seit September 2008 wird das Netzwerk vom europäischen Zentrum für Krankheitsprävention und -kontrolle (ECDC) betreut und finanziert.

Die Ergebnisse der deutschen Influenzaüberwachung durch die AGI werden ganzjährig wöchentlich vom RKI über die technische Datenplattform »The European Surveillance System« (TESSy) an EISN gesandt. Aus TESSy erfolgt auch die Weiterleitung der Daten an die WHO-Region Europa in Kopenhagen sowie an die Zentrale der WHO in Genf. Während der Wintersaison berichtet sowohl EISN mit seinem Weekly Influenza Surveillance Overview (WISO) als auch die WHO-Region Europa in ihrem EuroFlu-Bulletin über die Ergebnisse der Influenzaüberwachung in den Mitgliedsländern, während der Sommermonate werden die Berichte alle 14 Tage veröffentlicht. Die Ergebnisse für die globale Influenzaüberwachung fasst die WHO in Genf in Influenza Updates zusammen. Alle internationalen Überwachungssysteme greifen damit für Deutschland auf die Daten der AGI zurück.

3 Begriffs- und methodische Erläuterungen

Die vom Sentinelsystem der AGI verwendeten **AGI-Regionen** entsprechen den deutschen Bundesländern, mit Ausnahme der drei Stadtstaaten Berlin, Hamburg und Bremen sowie dem relativ kleinen Bundesland Saarland, die jeweils den sie umgebenden bzw. angrenzenden Bundesländern zugeordnet werden. Die entsprechenden AGI-Regionen umfassen also Schleswig-Holstein/Hamburg, Niedersachsen/Bremen, Brandenburg/Berlin und Rheinland-Pfalz/Saarland. Die AGI arbeitet so mit zwölf AGI-Regionen.

Für die vier **AGI-Großregionen** werden Bayern und Baden-Württemberg als Region Süden, Rheinland-Pfalz/Saarland, Hessen und Nordrhein-Westfalen als Region Mitte (West), Niedersachsen/Bremen und Schleswig-Holstein/Hamburg als Region Norden (West) und Thüringen, Sachsen-Anhalt, Sachsen, Brandenburg/Berlin und Mecklenburg-Vorpommern als Region Osten zusammengefasst.

Grundlage für die Beobachtung der mit der Influenzawelle in Zusammenhang stehenden Morbidität in Deutschland ist das Auftreten von »Akuten Respiratorischen Erkrankungen« (ARE). Sie sind definiert als das Syndrom »akute Pharyngitis, Bronchitis oder Pneumonie mit oder ohne Fieber«. Die Überwachung von ARE wird daher auch »syndromische Surveillance« genannt.

Die **Positivenrate** ist der Anteil der Influenzanachweise aller von den Sentinelärzten an das NRZ eingesandten Abstriche. Abstriche werden bei Patienten durchgeführt, die eine Influenzotypische Symptomatik zeigen, d. h. plötzlicher Krankheitsbeginn, Fieber, trockener Husten oder Halsschmerzen. Die Positivenrate ist von Faktoren wie z. B. dem Zeitpunkt, der Art und Qualität der Abstrichentnahme in den Praxen, der Selektion der Patienten sowie des anatomischen Abstrichortes beeinflusst. Die Sentinelärzte wurden gebeten, systematisch Nasenabstriche bei Patienten mit spezifischer respiratorischer Symptomatik in verschiedenen Altersgruppen zu nehmen und einzusenden. Die Überwachung der zirkulierenden Influenzaviren mittels Proben aus einem repräsentativen Patientenkollektiv bildet die »virologische Surveillance« der AGI.

In den Zeitperioden zwischen den saisonalen Influenzawellen werden normalerweise nur **sporadisch** Influenzaviren nachgewiesen, obwohl auch dann einzelne Ausbrüche auftreten können. Wenn im Winter kontinuierlich, d. h. Woche für Woche, Influenzaviren nachgewiesen werden, kann von einer **anhaltenden Viruszirkulation** ausgegangen werden. In der Anfangsphase sollte die Positivenrate (bei einer ausreichenden Anzahl an eingesandten Proben) ebenfalls einen ansteigenden Verlauf aufweisen.

Wenn eine anhaltende Viruszirkulation nachzuweisen ist, kann die **Influenza-Aktivität** anhand der epidemiologischen Indizes, wie dem Praxisindex (s. u.) und den Konsultationsinzidenzen (s. u.) verfolgt werden. Die Influenza-Aktivität reflektiert daher die der Influenza zugeschriebene Erkrankungshäufigkeit (Morbidität) an allen ARE.

Als **Influenzawelle** wird der gesamte Zeitraum erhöhter Influenza-Aktivität bezeichnet. Die Influenzawelle beginnt, wenn die Grenze für das untere 95 %-Konfidenzintervall der geschätzten Influenza-Positivenrate in zwei aufeinanderfolgenden Kalenderwochen 10 % überschreitet mit der ersten Woche dieses Zeitraums. Die Welle endet, wenn die untere Grenze des Konfidenzintervalls der Positivenrate zwei Wochen hintereinander 10 % unterschreitet mit der Woche vor dem Rückgang unter 10 %. Die Influenzawelle schließt die Phase zunehmender Morbidität, der Kulmination und des Rückgangs der Erkrankungen ein.

Indizes für die Morbidität an ARE sind die Konsultationsinzidenz und der Praxisindex. Die **Konsultationsinzidenz** ist die berechnete wöchentliche Anzahl von ARE-Erstkonsultationen, die bei einem Arzt zur Vorstellung kommen, bezogen auf die Bevölkerung. Eine Erstkonsultation wegen ARE liegt vor, wenn mindestens zwei Wochen vor der Konsultation kein Arztbesuch wegen ARE erfolgt ist. Die beobachtete Anzahl der ARE-Konsultationen wird mit der geschätzten Bevölkerung, die von den Sentinelpraxen (Kinderärzte, Allgemeinmediziner, hausärztlich tätige Internisten) betreut wird, in Beziehung gesetzt und auf die Gesamtbevölkerung hochgerechnet. Die Konsultationsinzidenz für ARE ist schon auf dem Hinter-

grundniveau (d. h. außerhalb der Influenzawelle) sehr stark altersabhängig und wird angegeben als Anzahl der sich in den Arztpraxen vorstellenden Patienten mit ARE pro 100.000 Einwohner der jeweiligen Altersgruppe.

Der wöchentlich ermittelte **Praxisindex** stellt die über alle Praxen gemittelte relative Abweichung der beobachteten Anzahl von ARE und der Anzahl der ARE je 100 Praxiskontakte gegenüber einem für jede Praxis ermittelten »Normalniveau« im Winterhalbjahr dar. Unterschiede, die durch Praxisspezialisierung (Pädiater, hausärztlich tätige Internisten, Allgemeinärzte), Praxisgröße etc. verursacht sind, werden dadurch relativiert und regionale Vergleiche unterstützt. Eine »normale« ARE-Aktivität (Hintergrundaktivität) wird erfahrungsgemäß beim Praxisindex im Winterhalbjahr bei Werten bis zu 115 angenommen. Seine Berechnung basiert auf den Wochen ohne anhaltende Influenzazirkulation im Zeitraum von Kalenderwoche 40 bis 48 sowie auf Werten des Vorjahres in diesem Zeitraum, die gewichtet (mit abnehmenden Gewichten bis zur Kalenderwoche 48) eingehen. Der über einen Wert von 115 hinausgehende Praxisindex zeigt eine erhöhte ARE-Aktivität an und wird eingeteilt in die Kategorien »geringfügig erhöht« (116–135), »moderat erhöht« (136–155), »deutlich erhöht« (156–180) und »stark erhöht« (über 180).

Bei den Abbildungen zum Praxisindex in Kapitel 5 ist zu beachten, dass die berechneten Werte methodisch in Zeiten mit mehreren Feiertagen wie Weihnachten und dem Jahreswechsel erhöht sind, ohne dass sich die Morbidität verändert hat. Dies kommt vor allem durch die veränderten Praxis-Öffnungszeiten und die niedrige Anzahl an Patienten mit chronischen Krankheiten im Verhältnis zu den akut Erkrankten zustande.

Die »Exzess«-Konsultationen, -Hospitalisierungen und -Arbeitsunfähigkeiten werden für den Zeitraum der Influenzawelle berechnet. Es sind die auf die Gesamtbevölkerung bezogenen Konsultationen, die über die sonst zu erwartenden Basiswerte der jahreszeitlich erwarteten ARE-Aktivität hinausgehen, die der Influenza zugeschrieben werden. Diese Werte werden als Influenzawellen-assoziiert oder kurz »Influenza-assoziiert« bezeichnet. Die für die vergangenen Saisons berechneten Exzess-Schätzungen im vorliegenden Bericht können von den entsprechenden Zahlen

aus den letzten Berichten abweichen, da für die Berechnung der Basislinie (s. u.) weitere aktuelle Daten hinzugekommen sind. Eine Änderung in der Höhe der Exzess-Schätzungen ergibt sich außerdem, weil das Berechnungsmodell im letzten Jahr und auch zukünftig weiterentwickelt und verändert wird. Die Zahlen für die zurückliegenden Saisons werden in jeder Saison erneut mit den jeweils aktuellen Algorithmen geschätzt.

Schätzung der Exzess-Konsultationen

Zur Schätzung der Basislinie der ARE-Aktivität wurde eine Zeitreihenanalyse durchgeführt, die den langjährigen Verlauf einbezieht. Für die Analyse wurde ein negatives binomiales Regressionsmodell genutzt, das auch langfristige Veränderungen im ARE-Konsultationsverhalten berücksichtigt. Diese Methode bietet den Vorteil, für zukünftige Influenzawellen der kommenden Saisons bereits im Verlauf der Welle zeitnah die bis dahin aufgetretenen Influenza-assoziierten Arztkonsultationen schätzen zu können. Die ausführliche Beschreibung der Methode, die auf einem von Serfling et al. 1963 beschriebenen Regressionsmodell beruht, wurde in der Zeitschrift *PloS One* (an der Heiden et al., 2013) veröffentlicht. Ein entsprechender Literaturhinweis findet sich auf der Internetseite der Arbeitsgemeinschaft Influenza in der Rubrik »Fachausdrücke«.

Die **Exzess-Arbeitsunfähigkeiten** und die **Exzess-Hospitalisierungen** werden berechnet, indem zunächst der Anteil der Arbeitsunfähigkeiten bzw. Krankenhauseinweisungen an allen ARE-Konsultationen geschätzt wird. Für diese Schätzung werden nur Praxen in die Berechnung einbezogen, die überhaupt jemals mindestens eine Arbeitsunfähigkeit bzw. eine Hospitalisierung wegen ARE an die AGI berichtet haben, d. h. Informationen dieser Art überhaupt an das RKI melden. Für die Schätzung der AU wurden in den letzten zehn Jahren dabei durchschnittlich 96 % aller Meldepraxen berücksichtigt, für die Schätzung der Hospitalisierungen durchschnittlich 75 %. Indem der jeweilige Anteil der AU bzw. Hospitalisierungen wegen ARE mit den geschätzten Exzess-Konsultationen multipliziert wird, erhält man die geschätzte Anzahl der Exzess- bzw. Influenza-assoziierten Arbeitsunfähigkeiten bzw. -Hospitalisierungen. Die sich ergebenden Schätzwerte sind insofern als konservativ zu bewerten, als das Risiko für eine

Arbeitsunfähigkeit oder Hospitalisierung bei Influenza mit dieser Methode als genauso hoch angesehen wird, wie für jede andere registrierte akute Atemwegserkrankung.

Bei den Exzess-Hospitalisierungen kann zudem über diese indirekte Methode nur der Anteil an Krankenhauseinweisungen geschätzt werden, die vom Haus- oder Kinderarzt veranlasst werden bzw. diesen zeitnah zur Kenntnis kommen und gemeldet werden.

Neben den Daten der syndromischen und virologischen Surveillance der Arbeitsgemeinschaft Influenza sind die Meldedaten gemäß **Infektionsschutzgesetz (IfSG)** die dritte Säule zur Charakterisierung des epidemiologischen Verlaufs in Deutschland. In Deutschland ist der Labornachweis (direkter Nachweis des Erregers) gemäß § 7 Abs. 1 Satz 1 Nr. 25 IfSG meldepflichtig. In den meisten Fällen meldet das erste Labor, das den Nachweis erbringt, diesen namentlich an das Gesundheitsamt. Vom Gesundheitsamt werden weiterführende Informationen, z. B. zur Symptomatik, dem Impf- und dem Hospitalisationsstatus des Patienten, von diesem selbst oder dem behandelnden Arzt erhoben. Das Gesundheitsamt kann aufgrund der namentlichen Meldung geeignete Maßnahmen ergreifen, falls der Patient seine Erkrankung im Rahmen einer Erkrankungshäufung erworben hat (z. B. in einem Senioren- oder Pflegeheim oder einem Krankenhaus) und zusammen mit der betroffenen Institution den Ausbruch stoppen und die Institution beim Management des Ausbruchs beratend unterstützen. Die Meldung wird dann gemäß § 11 IfSG über die jeweilige Landesstelle an das RKI übermittelt. Führt ein Arzt patientennahe Diagnostik (Influenza-Schnelltest) durch, so ist er als »Labor« bei einem positiven Ergebnis ebenfalls zur Meldung an das Gesundheitsamt verpflichtet.

Da nur der direkte Erregernachweis bei Influenza meldepflichtig ist, wird einerseits die Zahl der wirklichen Influenzafälle deutlich unterschätzt, denn nur ein kleiner Teil der Patienten mit grip-

petytischen Symptomen wird labordiagnostisch untersucht. Die Zahl der labordiagnostischen Untersuchungen hängt aber andererseits nicht proportional von der Zahl der Patienten mit Grippe-symptomen ab, sondern von den gesetzlichen Vorgaben (z. B. zusätzliche Meldeverordnung während der Pandemie), der Kostenerstattung für Influenzanaschweise, weiteren labordiagnostischen Surveillancesystemen oder Studien (der Bundesländer, universitärer Einrichtungen, pharmazeutischer Unternehmen) und der öffentlichen Aufmerksamkeit für Influenza.

Eine **Epidemie** ist durch eine Häufigkeit von Erkrankungen gekennzeichnet, die über das erwartete Maß hinausgeht. Bei Influenza muss jedoch auch die Saisonalität in die Beurteilung einbezogen werden. Insofern wird dann von einer Influenza-Epidemie gesprochen, wenn die Influenza-Aktivität die üblichen, saisonalen Werte deutlich übersteigt. Dieser Begriff wird im englischsprachigen Ausland zum Teil aber auch synonym für eine Erkrankungswelle in der Saison gebraucht.

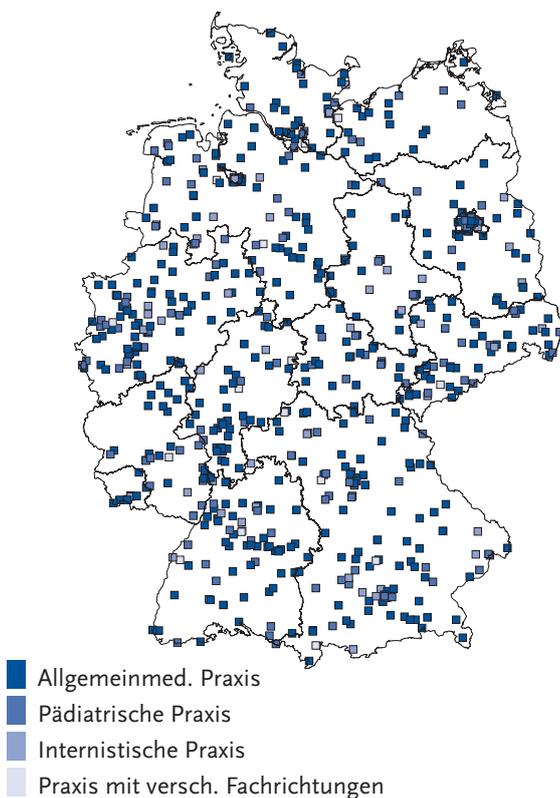
Eine **Pandemie** bezeichnet eine weltweite Epidemie. Eine Influenzapandemie wird durch ein neuartiges Influenzavirus verursacht, das in der Lage ist, Erkrankungen hervorzurufen und sich leicht von Mensch zu Mensch zu verbreiten. Da ein solcher Erreger zuvor nicht oder sehr lange nicht mehr in der menschlichen Bevölkerung vorgekommen ist, ist das Immunsystem nicht vorbereitet und die Person daher auch nicht geschützt. Die Influenzapandemien des vergangenen Jahrhunderts gingen mit Erkrankungs- und Sterberaten einher, die saisonale, auch schwere Influenzawellen übertrafen. Die Weltgesundheitsorganisation weist darauf hin, dass auch ein pandemisches Virus, das bei gesunden Menschen überwiegend vergleichsweise milde Symptome verursacht, durch die hohe Zahl von Erkrankten in einem begrenzten Zeitraum die Gesundheitssysteme eines Staates überlasten könne, insbesondere in Entwicklungsländern.

4 Datenquellen und erhobene Daten

4.1 Syndromische Überwachung akuter respiratorischer Erkrankungen

In der Saison 2012/13 nahmen 834 Ärzte aus 652 Sentinelpraxen an der syndromischen Überwachung von ARE teil, darunter 108 SEED^{ARE}-Praxen (Abb. 1). Die einzelnen Fachrichtungen sind mit 66 % allgemeinmedizinischen (429/652), 8 % hausärztlich tätigen internistischen (54/652), 23 % (150/652) pädiatrischen Praxen und 3 % (19/652) Praxen mit mehreren dieser Fachrichtungen vertreten. Damit waren mehr als ein Prozent der primärversorgenden Ärzte in Deutschland vertreten, womit eine Datengrundlage erreicht wird, die auch international als repräsentativ erachtet wird, um auf nationaler Ebene statistische Auswertungen durchführen zu können.

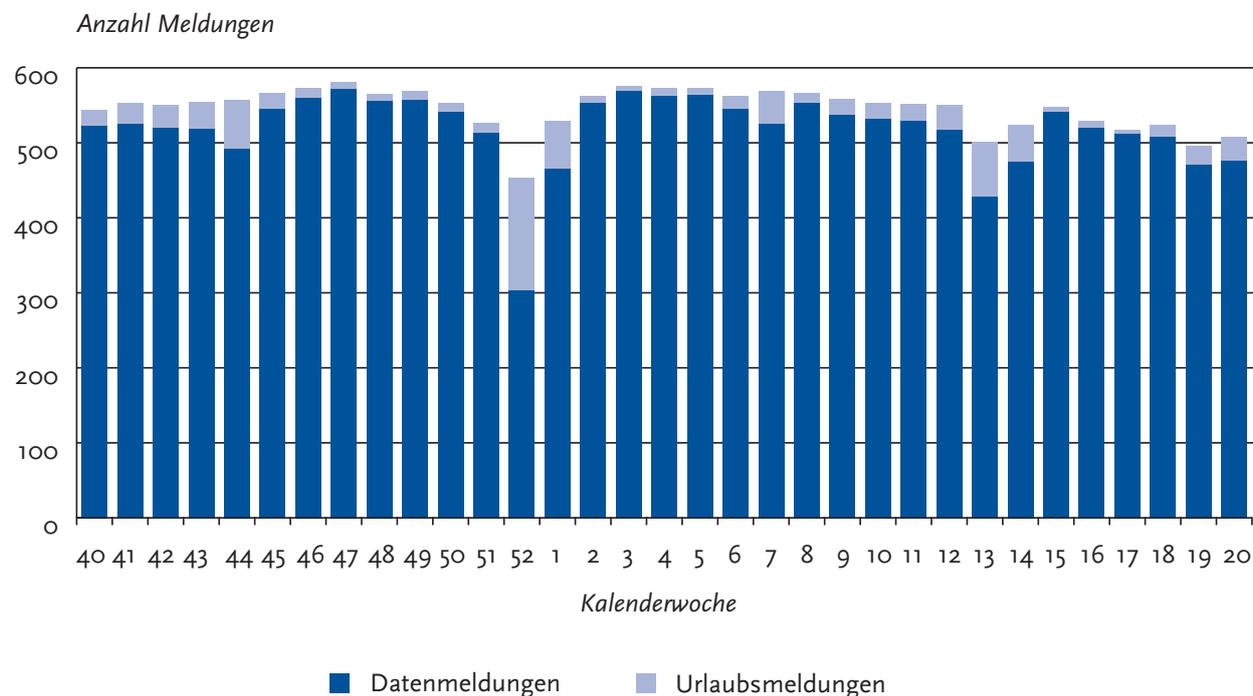
Abb. 1:
Regionale Verteilung der Sentinelpraxen (AGI und SEED^{ARE}) in Deutschland, 2012/13



Seit Beginn der Saison 2012/13 ist die elektronische Datenerhebung im Rahmen von SEED^{ARE} als Möglichkeit der Teilnahme an der syndromischen Surveillance der AGI vollständig implementiert. Vorteilhaft ist der geringe Zeitaufwand, da die Daten nicht zusätzlich erhoben, sondern aus den im Rahmen der Behandlung erhobenen Daten automatisch abgerufen und ans RKI gesandt werden können. Die Software, die ein vom Arzt autorisiertes Registrieren von Daten aus dem AIS gestattet, existiert für ALBIS, MEDISTAR, TURBOMED, COMPUMED MI sowie DAVID X. Die Schnittstelle ist publiziert und kann prinzipiell in allen AIS implementiert werden. Dieses AIS-Zusatzmodul erfasst fallbasiert anonymisierte Daten von Patienten, für die der Arzt eine Diagnose aus einer der ICD-10-Gruppen J00 bis J22, J44.0 sowie B34.9 gestellt hat. Die Datensätze erhalten eine eindeutige Patienten-ID, eine Re-Identifizierung ist damit nicht mehr möglich. Für jeden Patienten werden Alter, Geschlecht, Konsultationsdatum und die erwähnten ICD-10-Codes erhoben. Zusätzlich werden Angaben, ob eine Arbeitsunfähigkeit vorlag, eine Krankenhauseinweisung erfolgte oder der Patient in der Praxis eine Gripeschutzimpfung erhalten hatte, erfasst. Außerdem wird die Anzahl aller Patienten, die sich an einem Tag in der Praxis vorgestellt haben, nach Altersgruppen aufgezeichnet, um eine Bezugsgröße zur Berechnung der epidemiologischen Indikatoren zu haben.

Bei der aggregierten Erhebung wurden die Zahl der in den Praxen behandelten Patienten mit ARE, eingeteilt in sieben Altersgruppen (0–1, 2–4, 5–14, 15–34, 35–49, 50–59, 60 Jahre und älter) sowie die damit in Zusammenhang stehenden Arbeitsunfähigkeiten/Pflegebedürftigkeiten, Krankenhauseinweisungen und Todesfälle wöchentlich gemeldet. Als Bezugswert gaben die Ärzte die Anzahl der gesamten Praxiskontakte pro Woche an. Um Vergleiche zu früheren Jahren anstellen zu können, wurden die Daten meist zu fünf Altersgruppen zusammengefasst (0–4, 5–14, 15–34, 35–59, 60 Jahre und älter). Die im SEED^{ARE}-Projekt erhobenen Einzelfall-basierten Daten sind sehr viel umfangreicher, die Informationen wurden aber für den Einschluss in die syndromische Surveil-

Abb. 2:
Anzahl der eingegangenen Meldungen aus Sentinelpraxen (inkl. SEED^{ARE}) zu akuten respiratorischen Erkrankungen in der Saison 2012/13



lance der AGI entsprechend aggregiert. Detaillierte Auswertungen aus dem SEED^{ARE}-System werden in Kapitel 7 beschrieben.

Im vorliegenden Bericht werden die Daten vorwiegend für den Zeitraum vom 1. Oktober 2012 (40. KW) bis zum 17. Mai 2013 (20. KW) dargestellt, die »traditionelle« Wintersaison betrifft den Zeitraum von der 40. KW bis zur 15. KW, aber mit der ganzjährigen Überwachung konnte die über die 15. KW hinausgehende ARE-Aktivität auch nach der 15. KW erfasst werden.

Insgesamt wurden von der 40. KW 2012 bis zur 20. KW 2013 knapp 5,9 Millionen Patientenkontakte in den Sentinelpraxen registriert. Es wurden rund 536.000 ARE, 230.000 Fälle von ARE-bedingten Arbeitsunfähigkeiten bzw. kurzzeitiger häuslicher Pflegebedürftigkeit, 1.700 ARE-bedingte Krankenhauseinweisungen und 22 ARE-assoziierte Todesfälle (darunter 19 aus der Altersgruppe der über 59-Jährigen) gemeldet. Todesfälle wegen ARE wurden nicht im SEED^{ARE}-Sentinel erfasst, sondern nur über das AGI-Meldesystem.

Im Verlauf der Wintersurveillance 2012/13 setzten durchschnittlich 546 (Spannweite: 453 bis 581) Praxen eine Meldung pro Woche ab. Dies entsprach im Durchschnitt ca. 178.000 Patientenkon-

takten pro Woche. Zwischen den Weihnachtsfeiertagen und dem Jahreswechsel wurden deutlich weniger Meldungen abgegeben (Abb. 2).

Die gemeldeten Patientenkontakte pro Praxis in der Wintersaison reichten von weniger als 50 Kontakten pro Woche in kleineren Arztpraxen bis zu über 2.700 Kontakten in großen Gemeinschaftspraxen. Im Durchschnitt wurden 326 Patienten pro Woche und Praxis behandelt, davon 30 mit einer ARE (ohne Urlaubswochen).

4.2 Virologische Surveillance innerhalb des Sentinels der AGI

4.2.1 Daten des NRZ

Zum Nachweis und zur Charakterisierung von Influenzaviren steht ein Repertoire an Methoden zur Verfügung, die je nach Fragestellung ihre Anwendung finden. Dazu gehören die Polymerasekettenreaktion (PCR), Viruskultur, Hämagglutinationshemmtests (HHT) und die Sequenzanalyse. Bei einer »integrierten Surveillance« sind neben den

Morbiditätsdaten die begleitenden virologischen Untersuchungen wichtig. Die Viruskultur (Isolierung) ist unerlässlich, da sie Feintypisierungen und Sequenzanalysen erlaubt. Eine repräsentative Stichprobe der während der Saison isolierten Viren wird an das WHO-Referenzlabor in England gesandt. Aufgrund der dort und in den anderen »WHO Collaborating Centres« gewonnenen Charakterisierungsergebnisse der Isolate aus der ganzen Welt erfolgt die Auswahl der Impfstämme für die kommende Influenzasaison.

Um den Verlauf einer Influenzasaison umfassend analysieren zu können, ist eine kontinuierliche virologische Surveillance essentiell. Darüber hinaus kommt der virologischen Überwachung vor allem zu Beginn der Saison eine besondere Bedeutung zu: (1) bei einem Anstieg der ARE-Indikatoren (z. B. Praxisindex, Konsultationsinzidenz) kann dieser nur dann als Influenza-assoziiert interpretiert werden, wenn gleichzeitig eine kontinuierliche Viruszirkulation nachgewiesen werden kann; (2) Influenzaviren aus anderen Laboratorien, die nicht mittels Viruskultur identifiziert wurden, können durch einen Zweitabstrich

überprüft werden; nur eine Viruskultur kann zweifelsfrei ein replikationsfähiges Virus nachweisen; (3) von ersten in der Saison nachgewiesenen Viren können die aktuell zirkulierenden Typen bzw. Subtypen bestimmt werden; (4) die ersten in der Saison isolierten Viren können auf ihre Übereinstimmung mit den Impfstämmen untersucht werden; (5) die Positivenrate (Anteil der Abstriche mit positivem Ergebnis) ist ein früher Indikator für eine sich ankündigende Influenzawelle.

Die vom NRZ durchgeführte virologische Surveillance der verschiedenen Influenzavirustypen (A oder B), -subtypen (A(H₃N₂) bzw. A(H₁N₁)) und -varianten ergänzt die syndromische Surveillance. Etwa 20 % der Sentinel-Ärzte in bundesweit möglichst geographisch repräsentativ verteilt liegenden Praxen wurden mit Materialien ausgestattet, um von Patienten Nasenabstriche abzunehmen und an das NRZ in Berlin zu senden. Die Falldefinition für Patienten, bei denen ein Abstrich abgenommen werden sollte, umfasste die Influenza-typische Symptomatik (»influenza-like illness« (ILI)) gemäß WHO-Definition: Plötzlicher Krankheitsbeginn und Fieber >38 °C oder Schüttelfrost

Abb. 3:

Anzahl der Proben, die im NRZ untersucht wurden mit Positivenrate für Influenza- und Respiratorische Synzytial-Viren (RSV) im zeitlichen Verlauf von der 40. KW 2012 bis zur 20. KW 2013. Bei zehn oder weniger Proben pro Woche wird keine Positivenrate dargestellt.

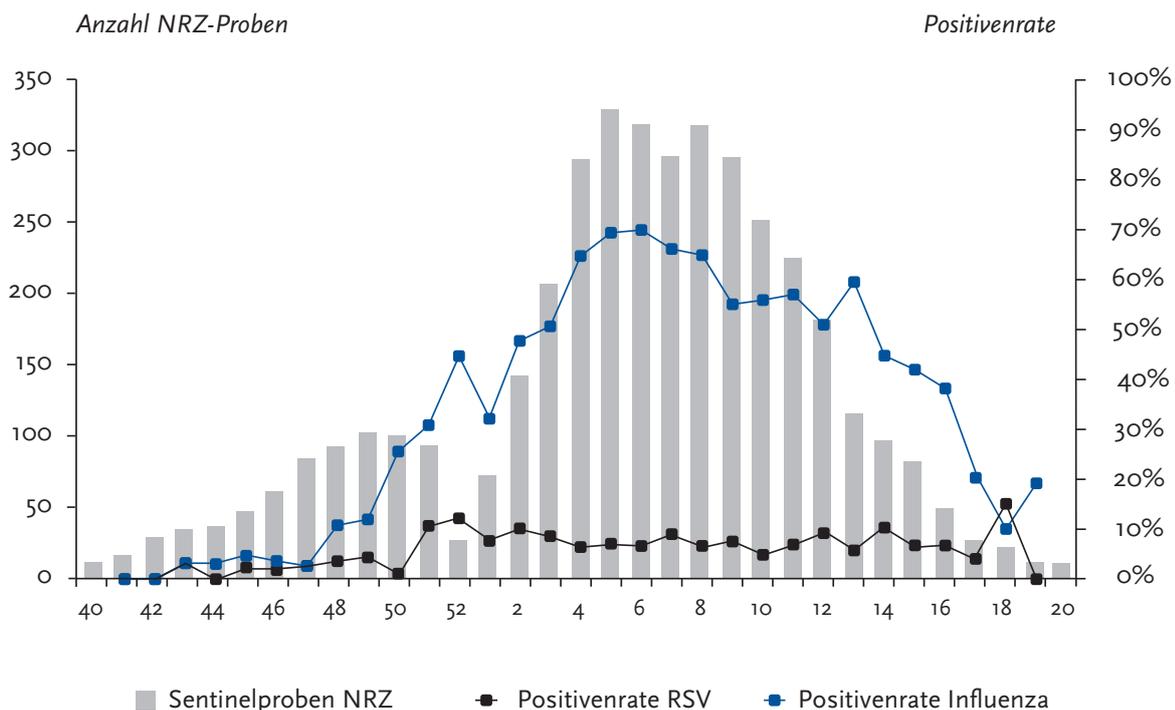
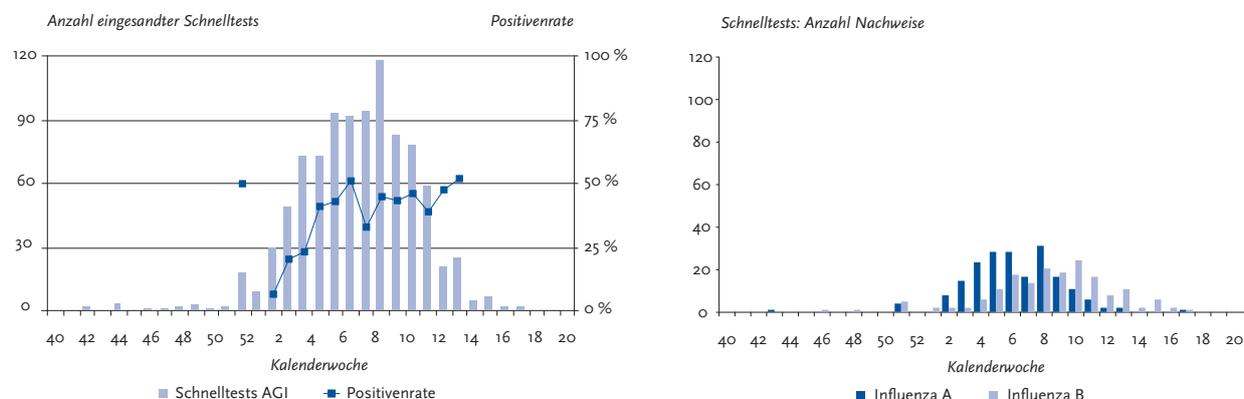


Abb. 4:

Linke Seite: Anzahl der eingesandten Schnelltests sowie die Positivenrate (PR). Rechte Seite: Anzahl der Influenzavirusnachweise. 40. KW 2012 bis 20. KW 2013. Bei zehn oder weniger Proben pro Woche wird keine Positivenrate dargestellt.



und Husten oder Halsschmerzen. Die Praxen wurden gebeten, systematisch die ersten Patienten pro Woche mit einer ILI in verschiedenen Altersgruppen zu beproben. Falls in der ersten Wochenhälfte (insbesondere vor und nach der Grippewelle) keine Patienten in einer Praxis vorstellig wurden, die die ILI-Faldefinition erfüllten, sollten Patienten beprobt werden, die die ARE-Faldefinition erfüllen. Insgesamt sollten nicht mehr als drei Proben pro Woche und Praxis an das NRZ versandt werden. Seit der Saison 2010/11 wird jede Sentinelprobe neben Influenza auch auf RS-Viren untersucht (Abb. 3).

Im Untersuchungszeitraum von der 40. KW 2012 bis zur 20. KW 2013 wurden insgesamt 3.872 Sentinelproben im NRZ untersucht. In der 43. KW 2012 wurde das erste Influenzavirus (A(H3N2)) aus einer Sentinelprobe identifiziert. Wöchentlich wurden zwischen neun (20. KW) und 312 (5. KW) Proben eingesandt. Bei 1.829 (47 %) Abstrichen wurden Influenzaviren mittels PCR nachgewiesen. Der höchste Wert der Positivenrate für Influenza wurde in der 6. KW 2013 mit 66 % (200 von 302 Proben) erreicht. Der Altersmedian der Patienten mit Influenzanachweis lag insgesamt bei 18 Jahren, allerdings gab es deutliche Unterschiede je nach nachgewiesenem Influenzavirus bzw. -subtyp. So lag der Altersmedian für Influenza B bei 12 Jahren, für Influenza A(H3N2) bei 17 Jahren und für A(H1N1)pdm09 bei 30 Jahren.

Für RSV waren 246 der 3.872 (6 %) Sentinelproben positiv. Die Positivenrate für RSV erreichte

ihre höchsten Werte mit 11 % bzw. 14 % (3/26 bzw. 3/21) in der 52. KW 2012 und der 18. KW 2013. Der Altersmedian der Patienten mit RSV-Nachweis lag bei 2 Jahren.

4.2.2 Daten aus patientennaher virologischer Diagnostik

In der Saison 2012/13 wurden aus insgesamt 57 Sentinelpraxen Schnelltestergebnisse zurückgesandt. Die Schnelltests stellen eine Ergänzung der virologischen Surveillance des NRZ dar. Die Proben wurden aus der Nase entnommen, die Auswahl der Patienten entsprach dem Vorgehen wie unter 4.2.1 beschrieben. Die AGI erhielt 947 Meldungen aus 47 Land- oder Stadtkreisen, darunter 372 positive Schnelltestergebnisse (Abb. 4). Die Positivenrate aus allen Einsendungen betrug 39 %.

4.3 Daten der kooperierenden Landeslabors

Seit nunmehr sechs Jahren ergänzen virologische Daten aus den Bundesländern Bayern, Mecklenburg-Vorpommern und Sachsen die virologische Surveillance der AGI. Mit der Saison 2009/10 wurden erstmals auch virologische Daten aus Sachsen-Anhalt, ab 2010/11 aus Baden-Württemberg und ab

der Saison 2011/12 aus Thüringen einbezogen. Die sechs kooperierenden Bundesländer sandten ihre Daten im wöchentlichen Rhythmus an die AGI, wo sie in die Surveillance für die jeweiligen Bundesländer integriert und auf den AGI-Internetseiten der Bundesländer dargestellt wurden. In den beteiligten Bundesländern konnte die AGI dadurch eine sehr gute geografische Auflösung für die virologische Surveillance erreichen. Abbildung 5 zeigt auf der linken Seite die Anzahl der Proben, die einerseits durch das NRZ oder durch Schnelltests in den Sentinelpraxen der AGI und andererseits durch die jeweiligen Landeslabors (das Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit Bayern (LGL), das Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg (LGA), das Landesamt für Gesundheit und Soziales Mecklenburg-Vorpommern (LaGuS), das Landesamt für Verbraucherschutz Sachsen-Anhalt (LAV), die Landesuntersuchungsanstalt Sachsen (LUA) und das Thüringer Landesamt für Verbraucherschutz (TLV)) untersucht wurden sowie die beobachtete Positivenrate für die einzelnen Kalenderwochen. Die rechte Seite der Abbildung zeigt die Anzahl der Influenzavirusnachweise für diese Bundesländer im zeitlichen Verlauf.

4.4 Von den Gesundheitsämtern übermittelte Daten nach IfSG

Nach dem am 1. Januar 2001 in Kraft getretenen Infektionsschutzgesetz müssen direkte Influenzanachweise an das örtliche Gesundheitsamt gemeldet werden. Diese Meldungen nach § 7 Abs. 1 werden entsprechend § 11 zunächst an die zustän-

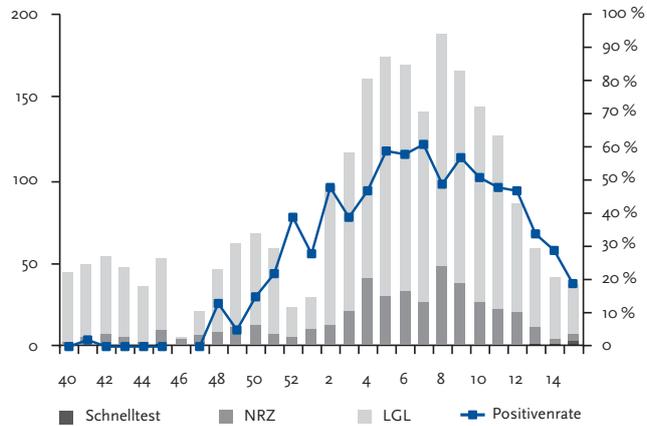
dige Landesbehörde bzw. die zuständige oberste Landesgesundheitsbehörde und dann an das RKI übermittelt. Die Übermittlungen beinhalten Informationen über das nachgewiesene Virus (Typ und Subtyp, falls dieser bestimmt wurde) und den Patienten (Landkreis des Wohnortes, Alter, Geschlecht, Symptome, Erkrankungsdatum und Impfstatus). Zur Meldung verpflichtet sind nicht nur Laboratorien, sondern auch Ärzte, die beispielsweise Influenzaviren über Schnelltests nachweisen.

Erkrankungen, die labordiagnostisch nachgewiesen wurden und eine typische Symptomatik aufweisen (klinisch-labordiagnostisch bestätigte Fälle) und Erkrankte mit typischer Symptomatik, die direkten Kontakt zu einem laborbestätigten Fall hatten (klinisch-epidemiologisch bestätigte Fälle), entsprechen der Referenzdefinition des RKI. Über 95 % der an das RKI übermittelten Fälle von saisonaler Influenza entsprachen in den letzten Jahren dieser Referenzdefinition.

Klinisch-labordiagnostisch bestätigte Influenzafälle werden zeitnah auf den Internetseiten der AGI und im Influenza-Wochenbericht veröffentlicht. Zusätzlich werden alle Fälle gemäß Referenzdefinition regelmäßig im Epidemiologischen Bulletin des RKI veröffentlicht (<http://www.rki.de> > Infektionsschutz > Epidemiologisches Bulletin) und sind über die Onlineabfrage des RKI zu meldepflichtigen Erkrankungen (SurvStat) abrufbar (<http://www3.rki.de/SurvStat/>). In SurvStat können Erkrankungsfälle nach Zeit, Ort (Bundesländer, einzelne Landkreise) und Person (Geschlecht und verschiedene Altersgruppen) differenziert abgefragt werden. Auch die Gruppierung zweier Merkmale (z. B. Influenzafälle nach Geschlecht pro Landkreis) ist möglich.

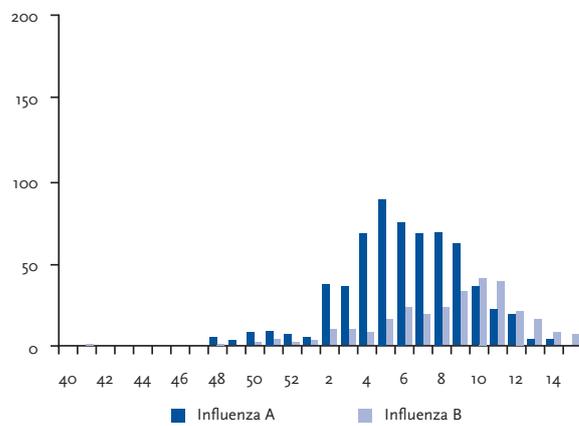
Abb. 5: Linke Seite: Anzahl der Proben, die im NRZ und den Landeslabors untersucht wurden, sowie der Schnelltestergebnisse aus Sentinelpraxen mit Positivenrate (PR). Rechte Seite: Anzahl der Influenzavirusnachweise für diese Bundesländer im zeitlichen Verlauf von der 40. KW 2012 bis zur 15. KW 2013. Bei zehn oder weniger Proben pro Woche wird keine Positivenrate dargestellt.

Bayern: Anzahl Proben

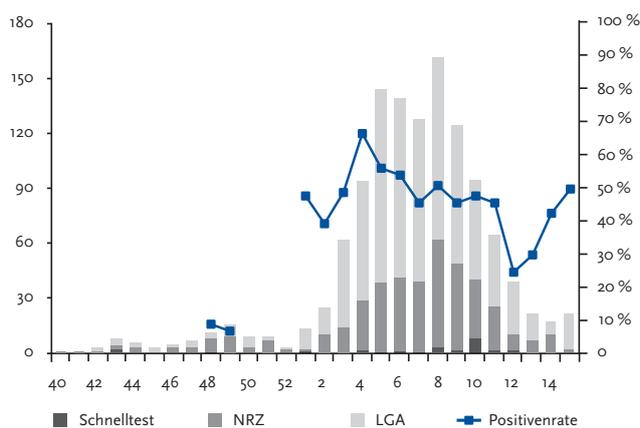


PR

Bayern: Anzahl Nachweise

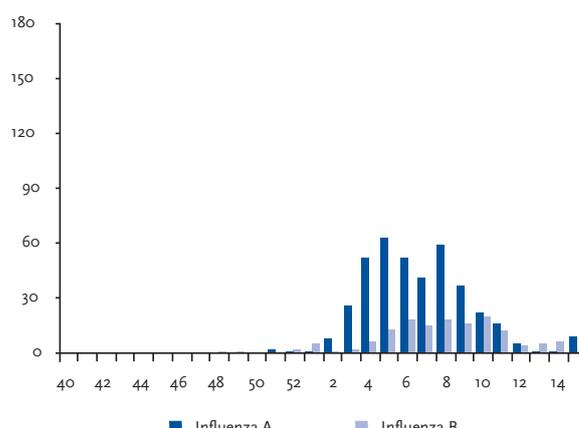


Baden-Württemberg: Anzahl Proben

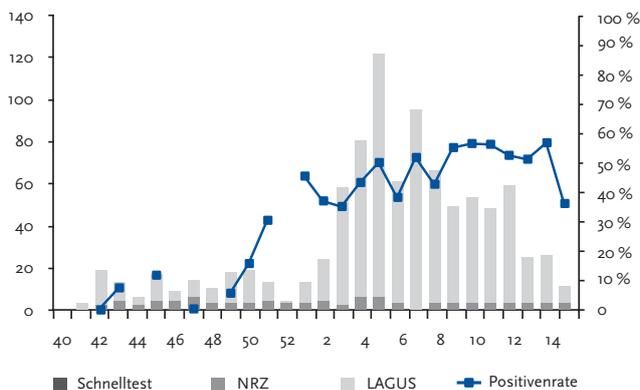


PR

Baden-Württemberg: Anzahl Nachweise

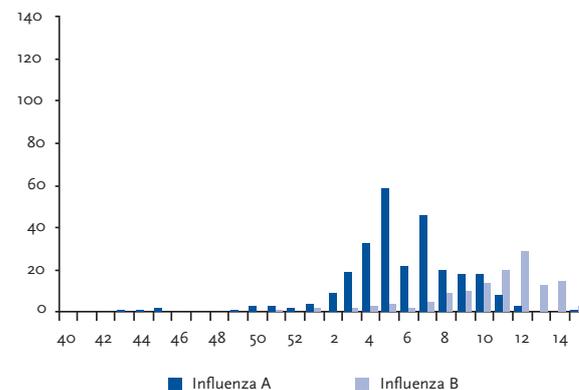


Mecklenburg-Vorpommern: Anzahl Proben

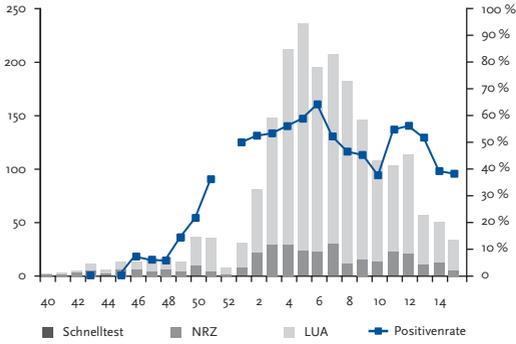


PR

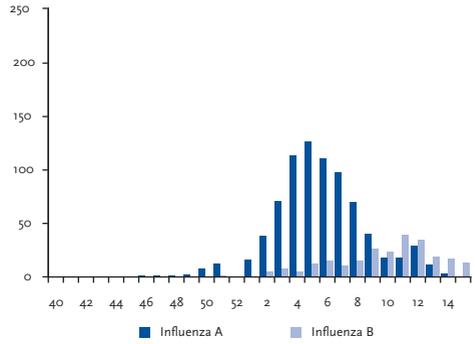
Mecklenburg-Vorpommern: Anzahl Nachweise



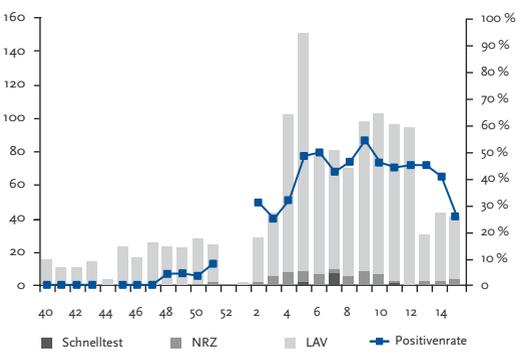
Sachsen: Anzahl Proben



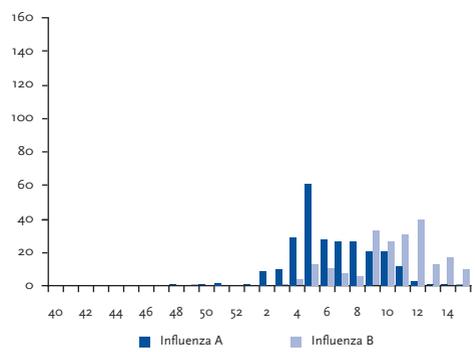
Sachsen: Anzahl Nachweise



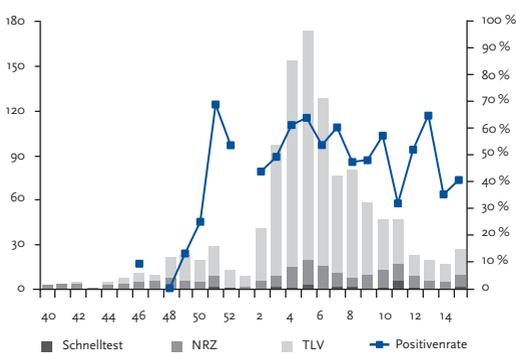
Sachsen-Anhalt: Anzahl Proben



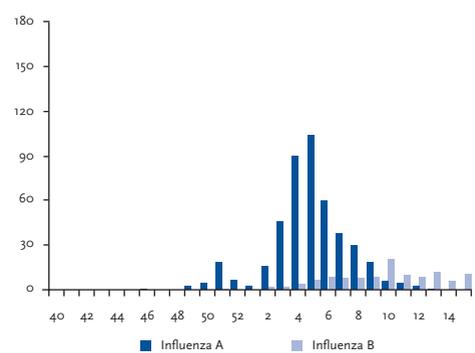
Sachsen-Anhalt: Anzahl Nachweise



Thüringen: Anzahl Proben



Thüringen: Anzahl Nachweise



5 Influenza-Überwachung in der Saison 2012/13 im Vergleich mit früheren Saisons

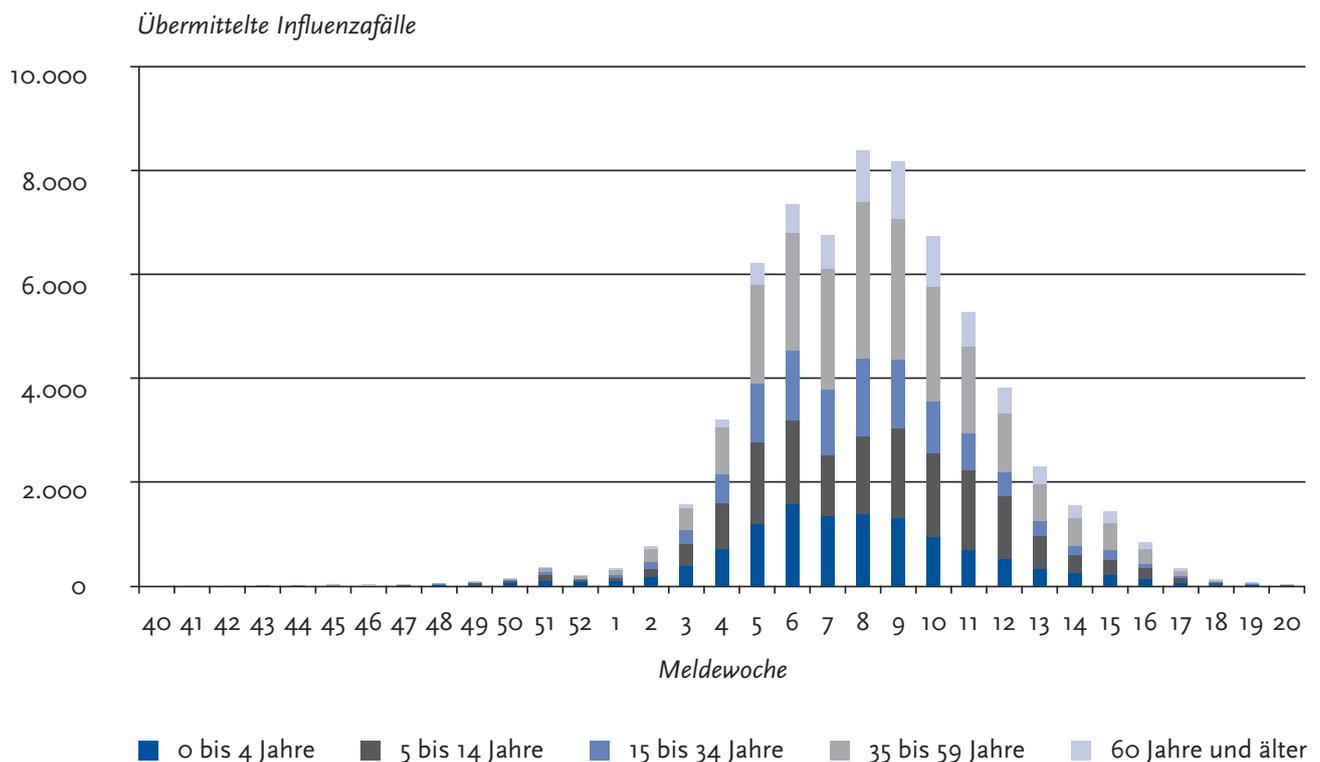
5.1 Ergebnisse der Surveillance (übermittelte Fälle gemäß IfSG)

Bereits für die 41. Meldewoche (MW) 2012 wurden Influenza-Erkrankungen gemäß IfSG an das RKI übermittelt, insgesamt waren es in der Saison 2012/13 bis zur 20. KW 2013 über 66.000 klinisch-labordiagnostisch bestätigte Influenzafälle. Die meisten klinisch-labordiagnostisch bestätigten Fälle (jeweils über 8.000) wurden für die 8. und 9. MW 2013 übermittelt, womit die Meldungen synchron bzw. nur geringfügig nach dem Höhepunkt der Grippewelle in der 8. KW bei den Gesundheitsämtern eingingen. Von den klinisch-labordiagnostisch bestätigten Influenza-Fällen mit Angabe zum nachgewiesenen Erreger (n = 66.091) wurden 21.964 (33 %) als Influenza A (ohne Angabe zum

Subtyp), 13.992 (21 %) als A(H1N1)pdm09, 1.894 (3 %) als A(H3N2), 19.764 (30 %) als Influenza B und 8.477 (13 %) nicht nach A oder B differenziert übermittelt. Von den subtypisierten Influenza A-Nachweisen (n = 15.886) waren 88 % Influenza A(H1N1)pdm09 und 12 % Influenza A(H3N2). Die meisten Fälle wurden in der Altersgruppe der 35- bis 59-Jährigen übermittelt, gefolgt von der Altersgruppe der 5- bis 14-Jährigen (Abb. 6).

Von den übermittelten klinisch-labordiagnostisch bestätigten Influenzafällen war bei ca. 10.700 Fällen (16 %) angegeben, dass sie hospitalisiert waren. Damit war die Rate an hospitalisierten Fällen vergleichbar mit der Saison 2010/11 (ebenfalls 16 %), niedriger als in der Vorsaison 2011/12 (mit 20 %) und deutlich höher als in der Saison 2009/10 (mit 5 %).

Abb. 6: Anzahl der an das RKI gemäß IfSG übermittelten Fälle von Influenza (klinisch-labordiagnostisch bestätigt) nach Altersgruppen, 40. MW 2012 bis 20. MW 2013 (n = 66.061).



Die höchste Hospitalisierungsrate mit 43 % wurde für Patienten in der Altersgruppe 60 Jahre und älter angegeben, gefolgt von der Altersgruppe der 0- bis 4-Jährigen mit 22 %. Die Dauer des Krankenhausaufenthalts bei einer Influenzaerkrankung ist bei älteren Menschen durchschnittlich länger als bei Kindern (siehe auch Kap. 5.2.3).

Die Meldedaten nach IfSG sind allerdings nur sehr bedingt geeignet, anhand der Hospitalisierungsrate die Krankheitsschwere zu bestimmen, da die Rate mehr davon abhängt, ob im ambulanten oder im stationären Bereich Labor diagnostik zum Nachweis von Influenza gemacht wird. Im Vergleich zu den Saisons vor der Pandemie 2009 wurden nach der Pandemie insgesamt deutlich mehr labordiagnostische Untersuchungen von klinischen Verdachtsfällen im stationären Bereich durchgeführt, während im ambulanten Bereich nach der Pandemie eher seltener ein Labornachweis angefordert wurde. Auch die Meldung von Ergebnissen patientennaher Diagnostik war in der Saison 2012/13 im Verhältnis zu den PCR-Nachweisen viel geringer als in den Vorsaisons, nur bei 6 % der übermittelten klinisch-labor diagnostisch bestätigten Erkrankungen wurden Influenza-Schnelltests als Nachweismethode angegeben. Der Wegfall spezieller Vergütungsregelungen für Influenzadiagnostik, die während der Pandemie 2009 eingeführt worden waren und zum 31. Dezember 2010 ausliefen, könnten in der Saison 2011/12 zu einem deutlich verringerten Einsatz geführt haben. Die Finanzierung der Gebührenpositionen PO 88740 und 88741 erfolgte außerhalb der morbiditätsorientierten Gesamtvergütung. Die Berechnungsfähigkeit der Diagnostik war bis zum 31. Dezember 2010 begrenzt.

In der Saison 2012/13 wurden 198 labordiagnostisch bzw. klinisch-epidemiologisch bestätigte Todesfälle mit Influenza an das RKI übermittelt. Bei 85 (43 %) dieser Todesfälle wurde Influenza A(H1N1)pdm09 nachgewiesen, bei drei (1 %) Fällen Influenza A(H3N2), bei 69 (35 %) nicht subtypisierte Influenza A sowie bei 26 (13 %) Todesfällen Influenza B. Bei 15 (8 %) Fällen wurden keine Typisierungsangaben übermittelt. 91 % der übermittelten Todesfälle wurden im Rahmen von identifizierten lokalen Influenzaausbrüchen übermittelt. Auf die Altersverteilung wird in Kap. 5.3 eingegangen (Datenstand: 09. 07. 2013).

5.2 Ergebnisse der Sentinel-Surveillance

Im Rahmen der virologischen Surveillance des AGI-Sentinelns wurde der erste Influenza-Fall in der 43. KW 2012 identifiziert. Nach weiteren einzelnen Nachweisen in den eingesandten Proben wurde ab der 50. KW 2012 eine relevante Zirkulation von Influenzaviren beobachtet.

Anhand der virologischen Sentineldaten und in Kombination mit den Parametern für die Aktivität der akuten Atemwegserkrankungen wird die auf Bevölkerungsebene beobachtbare Grippewelle beschrieben. Die Grippewelle begann mit der 50. KW 2012 und endete erst mit der 16. KW 2013. Ihren Höhepunkt erreichte sie in der 8. KW 2013. Während zu Beginn der Saison in den vom NRZ untersuchten Sentinelproben Influenza A(H3N2) dominierte, stieg der Anteil nachgewiesener Influenza A(H1N1)pdm09-Viren nach dem Jahreswechsel an. Dieser Subtyp dominierte ab der 4. KW 2013 die Grippewelle, bis er von den nachfolgend zirkulierenden Influenza B-Viren abgelöst wurde. Insgesamt wurden 617 (34 %) Influenza A(H1N1)pdm09-Viren, 576 (31 %) Influenza A(H3N2)-Viren und 645 (35 %) Influenza B-Viren identifiziert (Abb. 7).

Deutschlandweit war ein Überschreiten der Hintergrund-Aktivität entsprechend einem Praxisindexwert von über 115 in der syndromischen Surveillance in der 50. KW 2012 zu beobachten. Ab der 15. KW 2013 lag der Wert zwar wieder im Bereich der Hintergrundaktivität, die Positivenrate für Influenza lag in der 15. KW aber noch bei 39 %. Sie verringerte sich in der 16. KW nur wenig auf 36 % und sank erst in der 17. KW auf unter 20 % (Abb. 8).

Die Influenzawelle 2012/13 trat im Vergleich zu dem späten Beginn in der Saison 2011/12 relativ früh für eine saisonale Welle mit Höhepunkt nach dem Jahreswechsel auf. Im Vergleich zu früheren Saisons war die Krankheitslast durch akute Atemwegserkrankungen im Zeitraum mit anhaltender Influenzazirkulation sehr deutlich ausgeprägt. In den letzten zehn Jahren wurden höhere Werte des Praxisindex nur in der Saison 2004/05 verzeichnet (Abb. 10).

Die Karten der Aktivität der akuten Atemwegserkrankungen zeigen in der Grippewelle zu

Abb. 7: Praxisindex und Virusnachweise des NRZ im Rahmen des Sentinels in der Saison 2012/13. Die gestrichelte Linie gibt die Grenze der ARE-Hintergrund-Aktivität an.

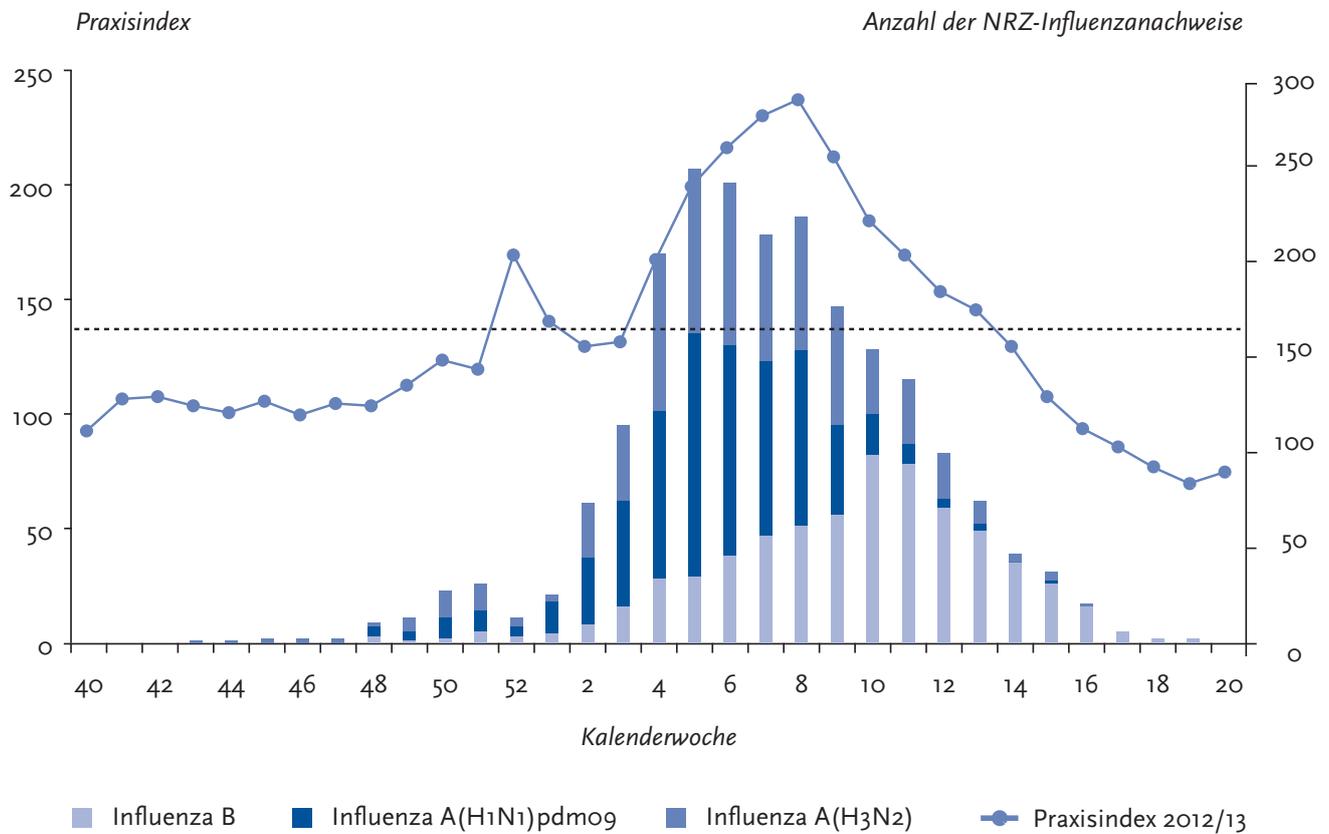


Abb. 8: Praxisindex und Positivenrate des NRZ in der Saison 2012/13. Die gestrichelte Linie gibt die Grenze der ARE-Hintergrund-Aktivität an. Bei der Positivenrate wird zusätzlich das 95 %-Konfidenzintervall (Vertrauensbereich) pro Kalenderwoche angegeben.

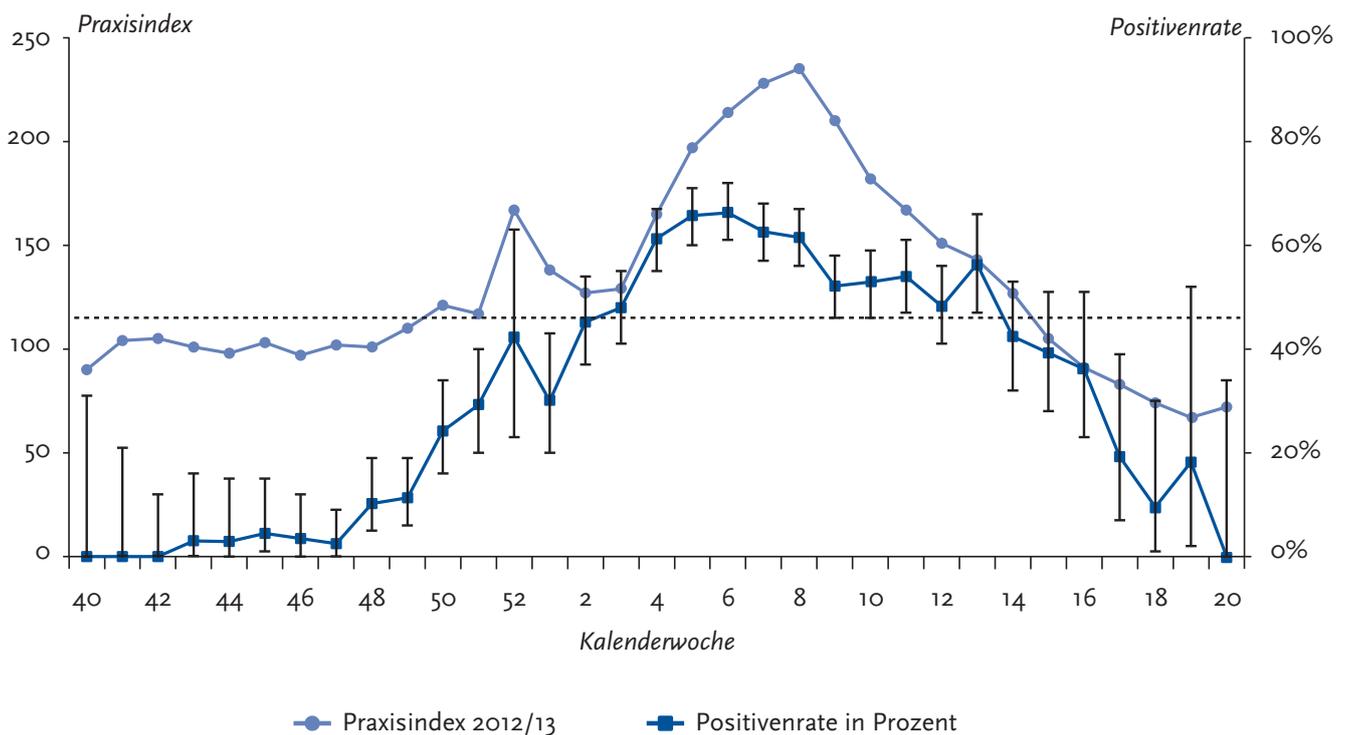
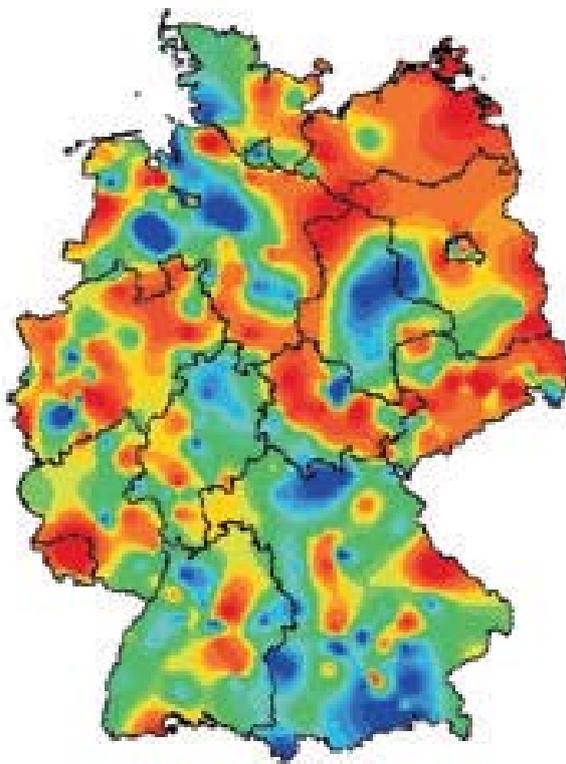
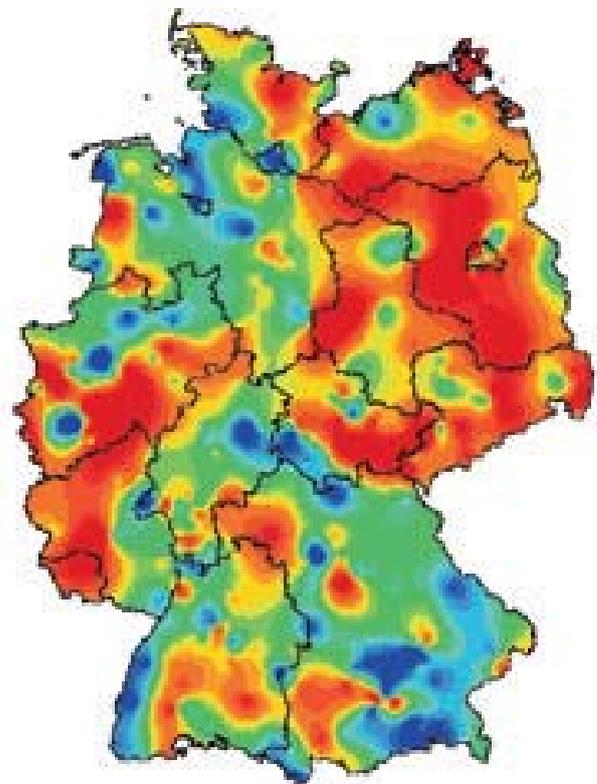


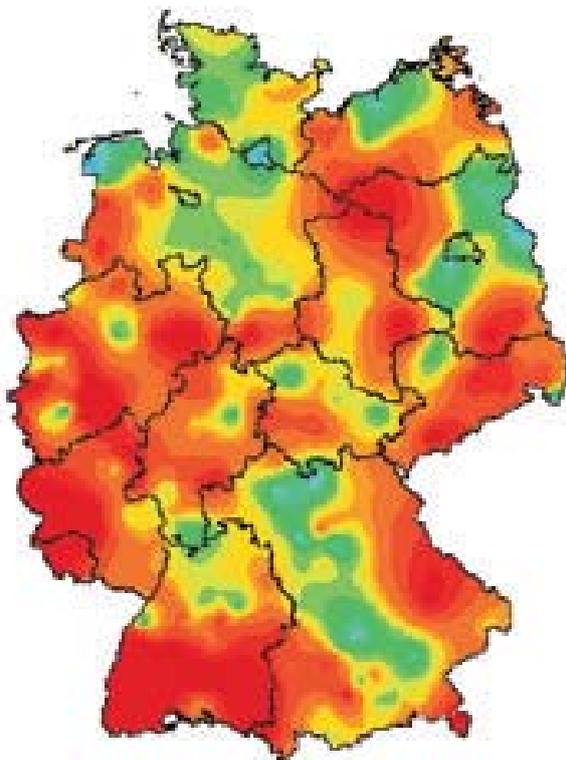
Abb. 9:
Verlauf der ARE-Aktivität in den KW 5 bis 11/2013



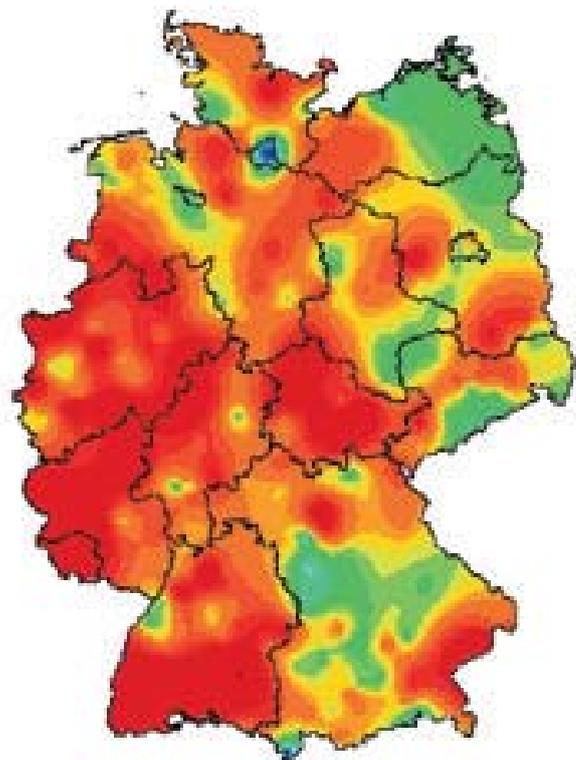
KW 5/2013



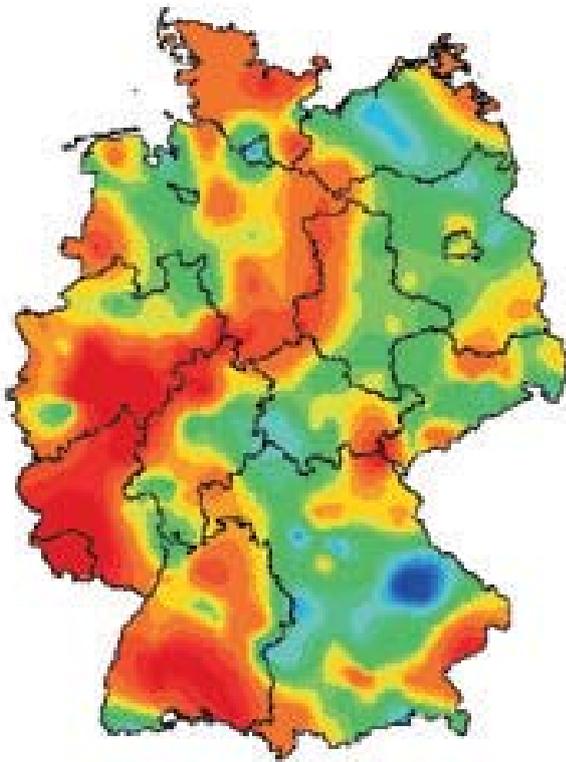
KW 6/2013



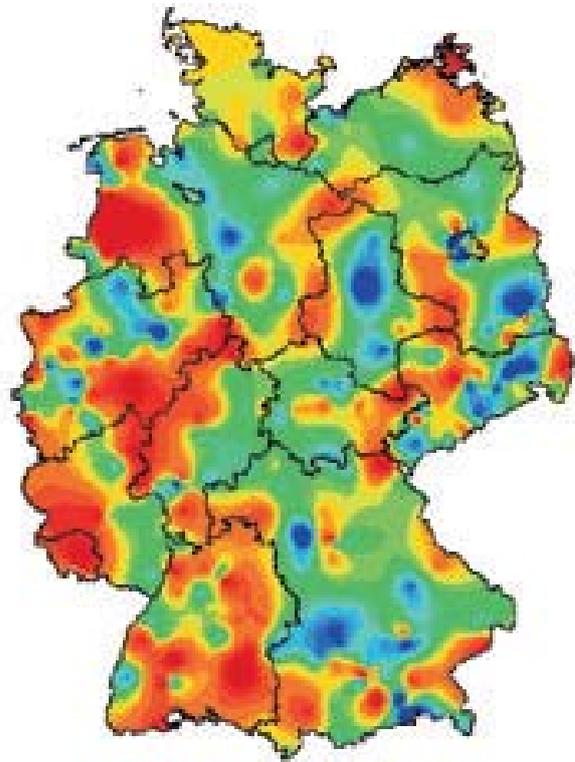
KW 7/2013



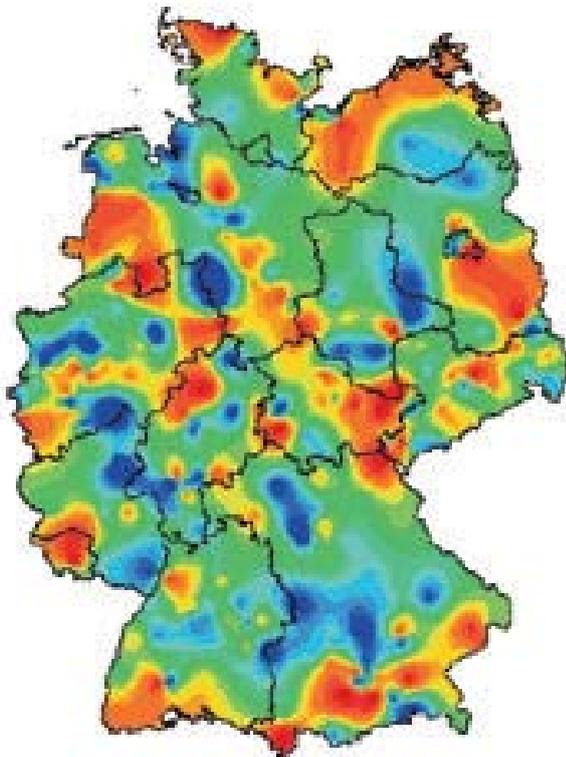
KW 8/2013



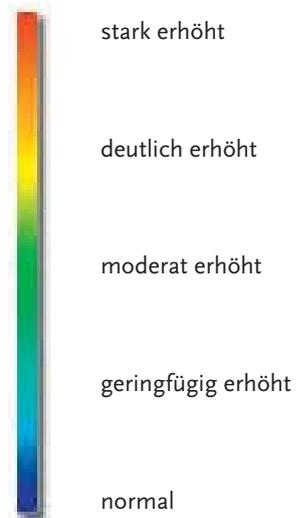
KW 9/2013



KW 10/2013



KW 11/2013



Legende

Abb. 10:
Praxisindex im Vergleich in den Saisons 2003/04 bis 2012/13. Dargestellt für die KW 40 bis KW 15 des Folgejahres.

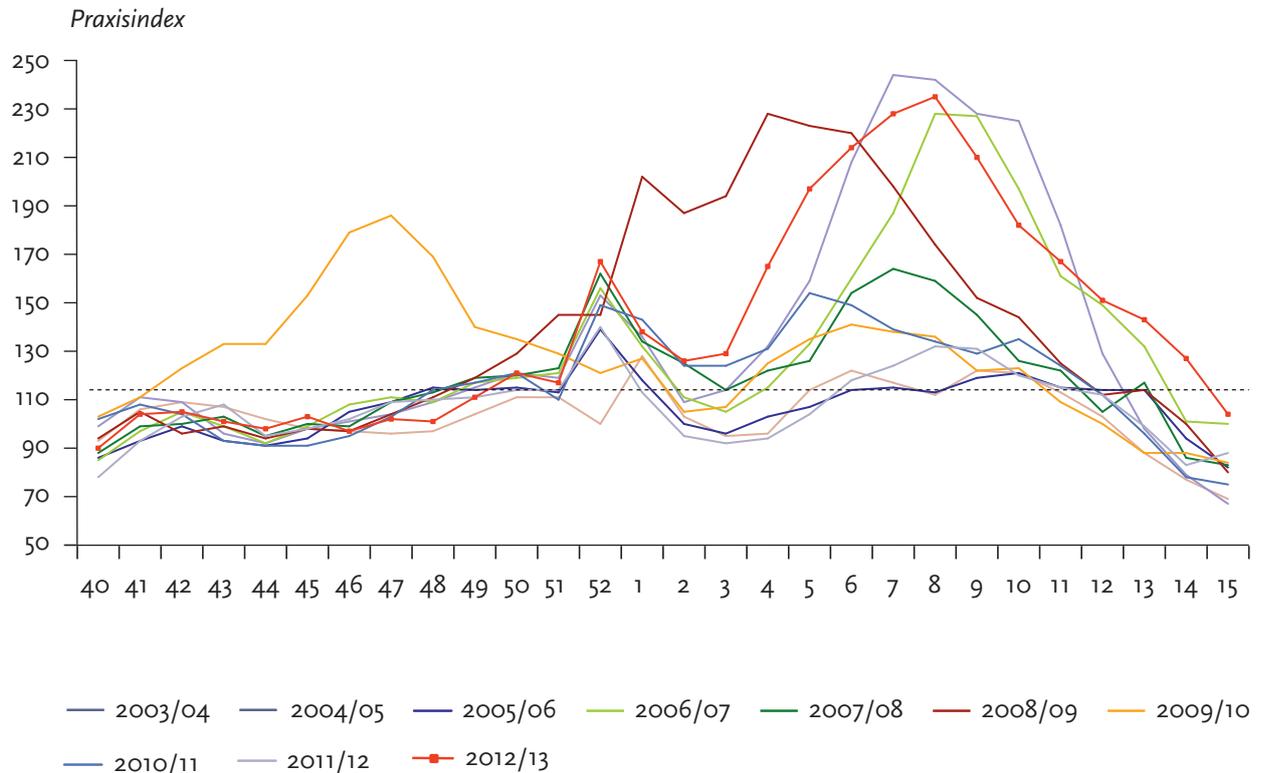
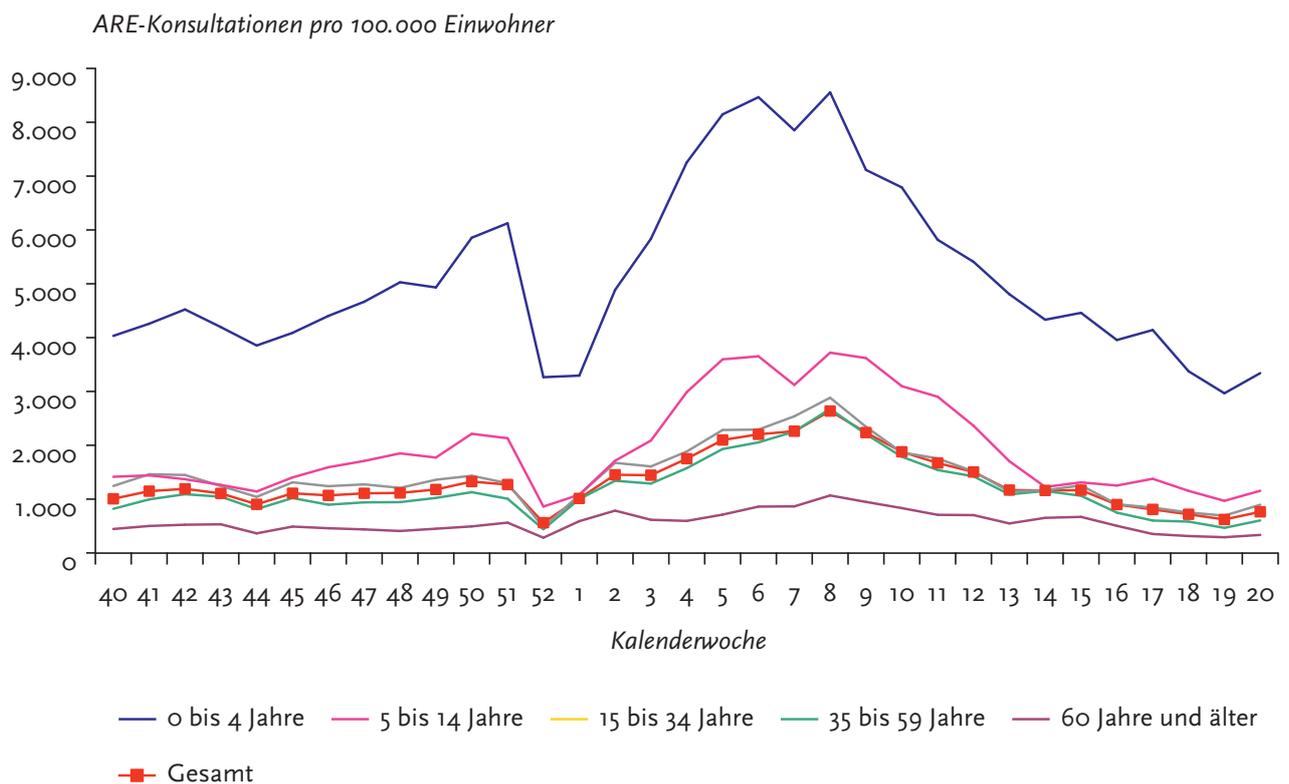


Abb. 11:
Konsultationsinzidenz aufgrund akuter Atemwegserkrankungen in Deutschland in fünf Altersgruppen und gesamt nach Kalenderwoche, Saison 2012/13



nächst insbesondere im Nord-Osten Deutschlands Regionen mit stark erhöhter ARE-Aktivität, die sich dann im Verlauf der Grippewelle nach Westen und Süden ausdehnte (Abb. 9).

5.2.1 Analyse der Konsultationsinzidenz und der Influenza-assoziierten Exzess-Konsultationen nach Altersgruppen

Die typische Altersverteilung der akuten Atemwegsinfekte in den vergangenen Jahren wurde auch im Berichtszeitraum beobachtet: Säuglinge und Kleinkinder bis zu vier Jahren zeigten die höchste Konsultationsinzidenz aufgrund von ARE über den gesamten Zeitraum im Vergleich zu den anderen Altersgruppen, gefolgt von der Gruppe der Schulkinder (Abb. 11). Deutlich ist nach einem ersten Anstieg der ARE-Konsultationen vor Weihnachten der massive Rückgang der Arztbesuche wegen ARE während der Feiertage zu erkennen. Dieser Rückgang ist allerdings nicht nur auf verringerte Öffnungszeiten und ein anderes Konsultationsverhalten in dieser Zeit zurück zu führen, die bei den Werten des Praxisindex jährlich einen Ausschlag nach oben verursachen. Vielmehr erfolgt durch die bundesweit einheitlichen Schulferien in dieser Zeit auch eine deutlich geringere Verbreitung von Atemwegserkrankungen. Dies lässt sich seit der Etablierung von GrippeWeb durch den tatsächlich kleineren Anteil an Atemwegserkrankungen in der Bevölkerung während dieser Zeit gut belegen. Ein entsprechendes Phänomen kann für die niedrigeren Werte der Konsultationsinzidenz in der Altersgruppe der Schulkinder nach der 6. KW 2013 vermutet werden: In dieser Woche hatten fünf der sechs Bundesländer aus der AGI-Großregion Osten Winterferien.

Ausgehend von der Konsultationsinzidenz für ARE wird die Konsultationsinzidenz für Influenza geschätzt (Exzess-Konsultationen oder Influenza-bedingte Konsultationen). Daher werden die Influenza-bedingten Konsultationen für die Saison 2012/13 als Rate zunächst bezogen auf den Bevölkerungsanteil der jeweiligen Altersgruppe dargestellt (Abb. 12). Dabei wird ersichtlich, wie hoch das »Risiko« für Influenza-assoziierte Arztbesuche in den einzelnen Altersgruppen war.

Besonders häufig sind Säuglinge und Kleinkinder (Altersgruppe 0 bis 4 Jahre) wegen Influenza in dieser Saison beim Arzt vorgestellt wor-

den, 28.000 Exzess-Konsultationen je 100.000 Kinder in dieser Altersgruppe wurden berechnet. Die Anzahl der Exzess-Konsultationen in der Altersgruppe der Schulkinder (5 bis 14 Jahre) war mit knapp 16.000 je 100.000 niedriger, aber noch höher als die geschätzte Anzahl von rund 9.000 Exzess-Konsultationen je 100.000 in der Altersgruppe der jungen Erwachsenen bis zu 34 Jahren. Mit gut 10.000 Exzess-Konsultationen je 100.000 in der Altersgruppe der 35- bis 59-Jährigen war diese Altersgruppe ungewöhnlich stark betroffen. Für die Altersgruppe der ab 60-Jährigen wurden in dieser Saison gut 3.500 Konsultationen pro 100.000 Personen geschätzt. Werden die entsprechenden Positivenraten je Influenzotyp bzw. -subtyp für die einzelnen Altersgruppen zugrunde gelegt, wird deutlich, dass zusätzliche Arztbesuche wegen Influenza in der jüngsten und ältesten Altersgruppe insbesondere durch Influenza A(H3N2)-Infektionen erfolgten, während die 15- bis 59-Jährigen vornehmlich mit Influenza A(H1N1)pdm09 infiziert waren. In der Altersgruppe der Schulkinder waren Erkrankungen durch Influenza B am häufigsten (Abb. 13).

Die Gesamtzahl der Exzess-Konsultationen in der saisonalen Influenzawelle 2012/13 wurde auf rund 7,7 (7,1–8,1) Millionen in Deutschland geschätzt. Die meisten Exzess-Konsultationen wurden in dieser Saison mit 3,1 (2,7–3,4) Millionen in der Altersgruppe der Erwachsenen von 34 bis 59 Jahren geschätzt, mit dem höchsten Wert in den letzten zehn Jahren für diese Altersgruppe. Dann folgen die jungen Erwachsenen (15 bis 34 Jahre) mit 1,7 (1,4–1,9) Millionen und die Schulkinder (5 bis 14 Jahre) mit 1,2 (1–1,3) Millionen. Für die Kleinkinder (0 bis 4 Jahre) wurden 950.000 (760.000–1.140.000) Exzess-Konsultationen berechnet. Der Schätzwert für die Altersgruppe der ab 60-Jährigen war mit 760.000 (600.000–890.000) deutlich höher als in den letzten drei Saisons (Abb. 14).

Die Saison 2012/13 ist in Bezug auf die Exzess-Konsultationen in den letzten zehn Jahren die zweitstärkste Saison nach 2004/05 gewesen.

5.2.2 Influenza-assoziierte Arbeitsunfähigkeit/ Pflegebedürftigkeit nach Altersgruppen

In der AGI werden die Praxen gebeten, auch dann eine Arbeitsunfähigkeit wegen ARE zu erfassen, wenn häusliche Pflege oder Bettruhe wegen der

Abb. 12: Während der Influenzawelle 2012/13 aufgetretene altersspezifische Exzess-Konsultationen pro 100.000 Einwohner in Deutschland. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall.

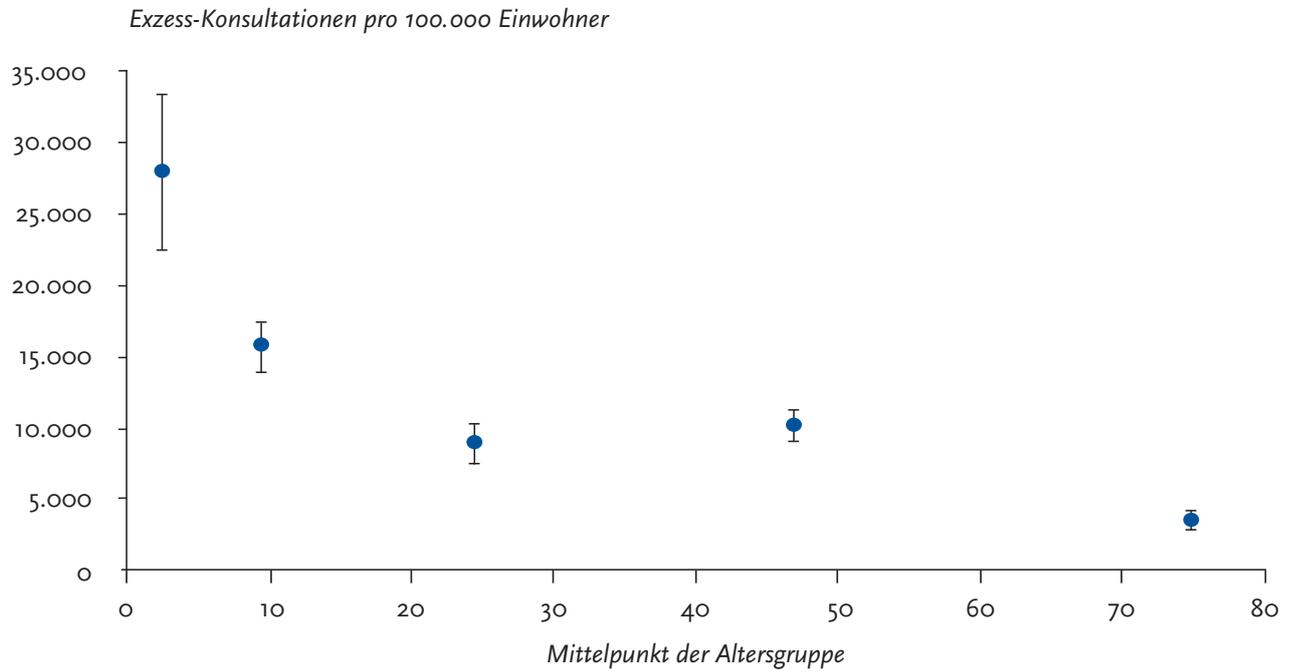


Abb. 13: Während der Influenzawelle 2012/13 aufgetretene altersspezifische Exzess-Konsultationen pro 100.000 Einwohner in Deutschland nach Influenzatyptyp und -subtyp.

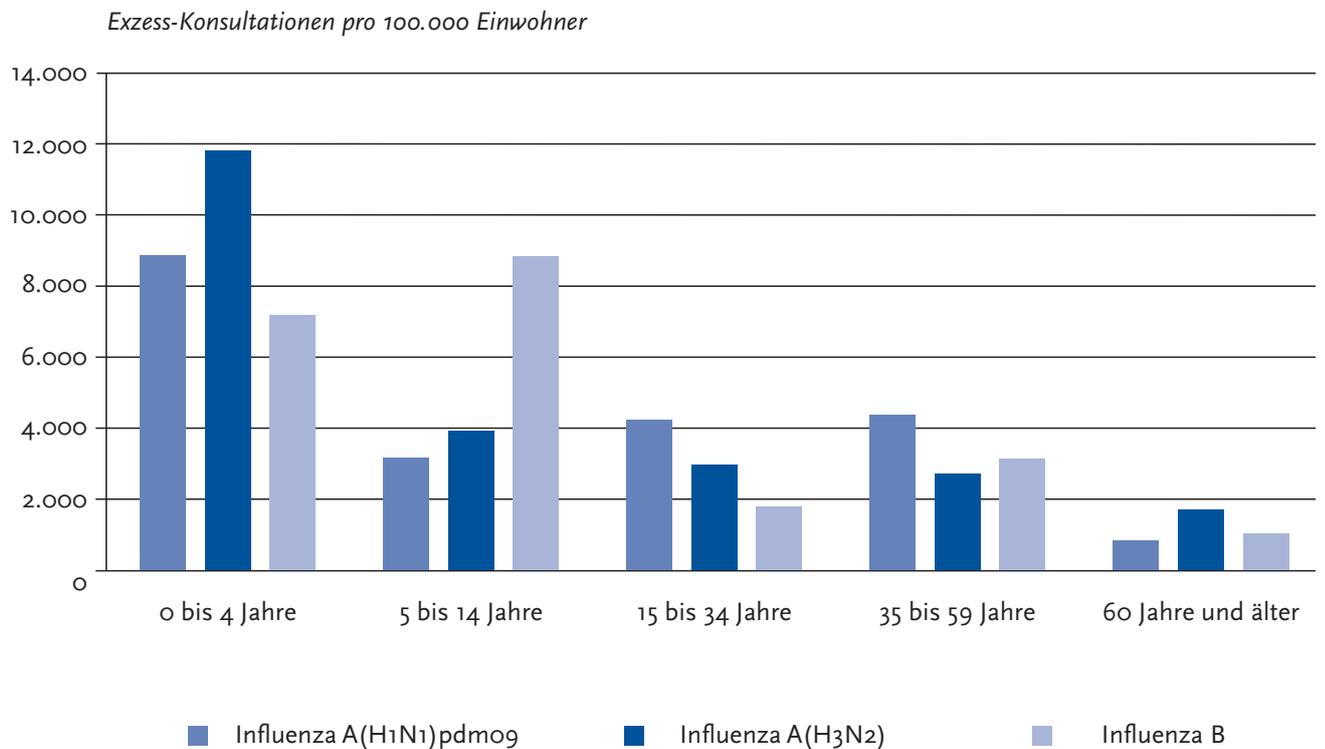


Abb. 14: Influenza-assoziierte Exzess-Konsultationen nach Altersgruppen in den Saisons 2003/04 bis 2012/13. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechnetem 95 %-Konfidenzintervall.

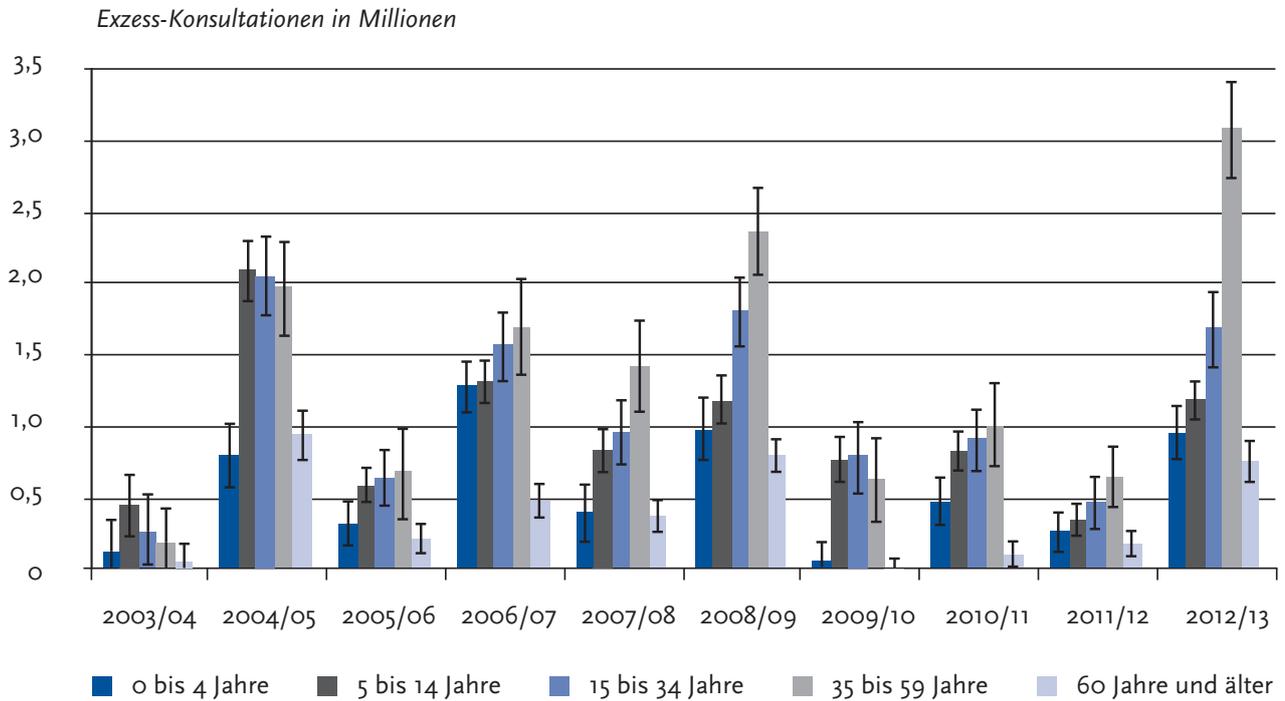


Abb. 15: Influenza-assoziierte Arbeitsunfähigkeit bzw. Pflegebedürftigkeit für alle Altersgruppen in den Saisons 2003/04 bis 2012/13. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall.

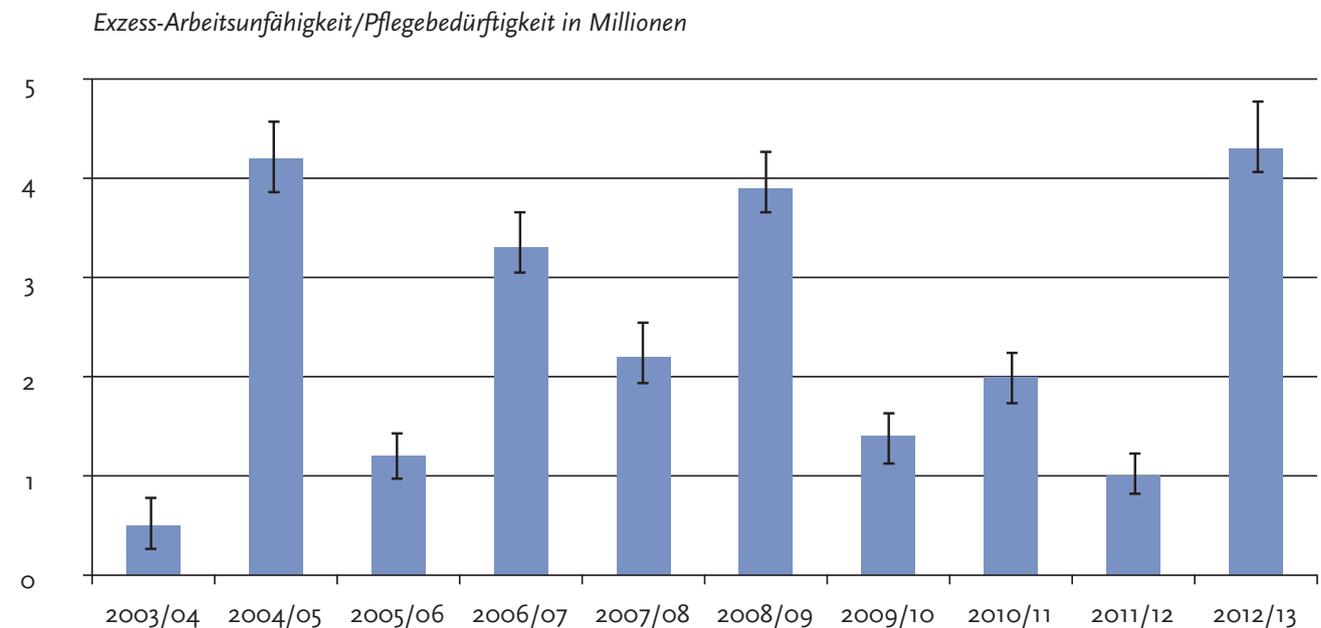
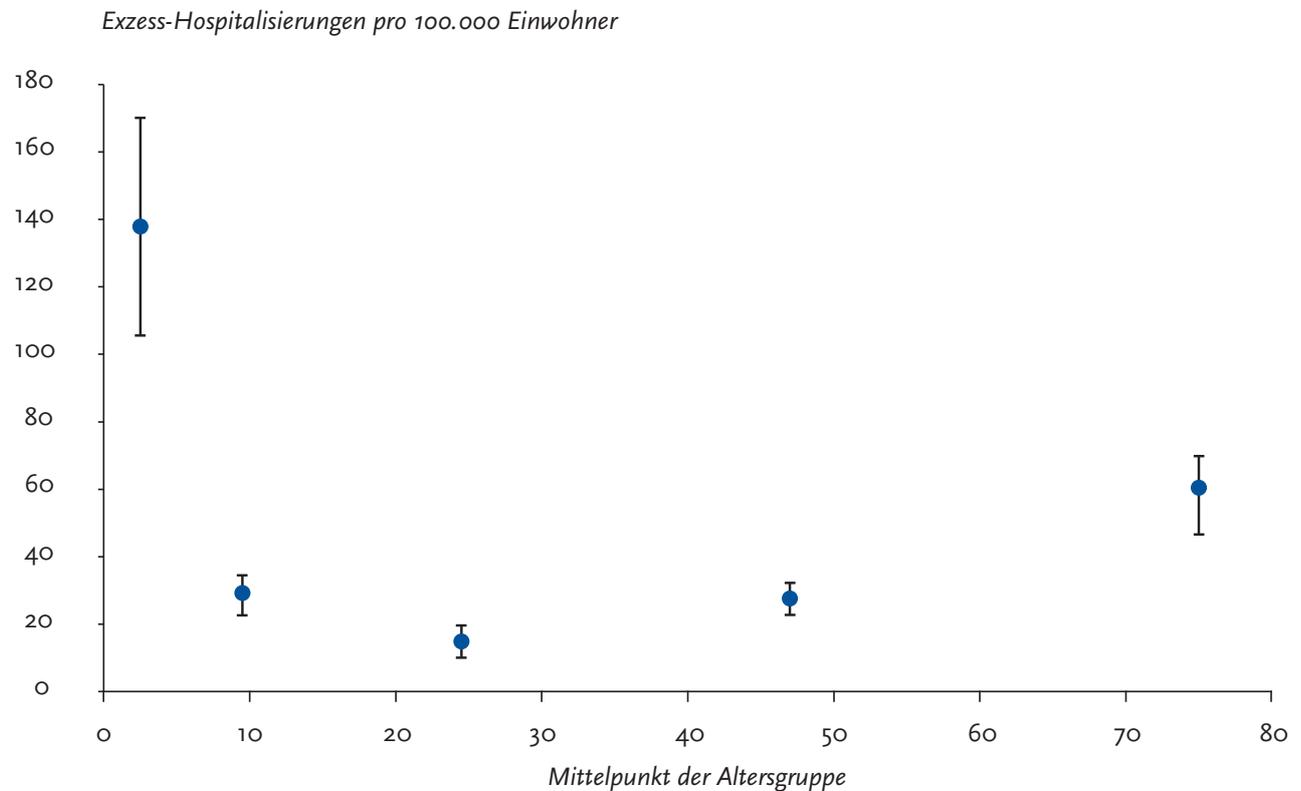


Abb. 16: Während der Influenzawelle 2012/13 aufgetretene altersspezifische Exzess-Hospitalisierungen pro 100.000 Einwohner in Deutschland. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall.



Schwere der Erkrankung erforderlich ist, aber keine Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung für den Patienten ausgestellt werden muss, da er eine solche (z. B. für den Arbeitgeber) nicht benötigt. Mit dieser Maßgabe werden schwerere Krankheitsverläufe in allen Altersgruppen erfasst, die aber noch keine Krankenhauseinweisung erfordern. Durch die wenig spezifischen Einschlusskriterien bei der Erfassung ist dies zwar ein informativer, aber relativ grober Anhaltspunkt für die Krankheitsschwere im ambulanten Bereich.

In der Saison 2012/13 wurden insgesamt etwa 4,3 Millionen Arbeitsunfähigkeiten bzw. Pflegebedürftigkeiten (4,0–4,7 Millionen) für alle Altersgruppen geschätzt. Für die Altersgruppe der 0- bis 4-Jährigen wurden etwa 270.000 (210.000–330.000) zusätzlich häuslich Pflegebedürftige geschätzt, 470.000 (410.000–530.000) Schüler im Alter von 5 bis 14 Jahren fehlten Influenza-bedingt während der Influenzawelle in der Schule. In der Altersgruppe der 15- bis 34-Jährigen wurden von der 50. KW 2012 bis zur 16. KW 2013 für Deutsch-

land etwa 1,2 (1,0–1,4) Millionen zusätzliche Arbeitsunfähigkeiten geschätzt, entsprechend für die Altersgruppe der 35- bis 59-Jährigen 2,2 (1,9–2,4) Millionen und für die ab 60-Jährigen 240.000 (190.000–280.000). Für die Altersgruppe der arbeitenden Bevölkerung (15 bis 59 Jahre) ergaben die Schätzungen etwa 3,4 Millionen Arbeitsunfähigkeiten, den deutlich höchsten Wert in den letzten zehn Jahren. Im Vergleich mit den vergangenen Saisons weisen auch die Schätzungen der Arbeitsunfähigkeiten bzw. Pflegebedürftigkeiten auf eine starke Saison mit besonderer Betroffenheit der erwachsenen Bevölkerung im arbeitsfähigen Alter hin (Abb. 15).

5.2.3 Influenza-assoziierte Krankenhauseinweisungen nach Altersgruppen

Bei den durch ARE verursachten Krankenhauseinweisungen muss berücksichtigt werden, dass nicht alle Einweisungen durch den Hausarzt er-

folgen, sondern gerade bei plötzlich auftretenden Symptomen auch Einweisungen durch einen gerufenen Notarzt oder die Rettungsstellen von Kliniken erfolgen. Auch ist die Wahrscheinlichkeit größer, dass bei einem seltenen Ereignis wie einer Krankenhauseinweisung wegen ARE die Einträge in den AGI-Meldebögen unvollständiger sind als bei den ARE-Meldungen. Insofern ist bei den geschätzten Krankenhauseinweisungen aus AGI-Daten von einer Unterschätzung auszugehen. Zusätzlich können Krankenhauseinweisungen aber auch vor allem bei Kleinkindern durch andere in der Grippewelle ko-zirkulierende Erreger verursacht worden sein, wie z. B. RS- oder humane Metapneumoviren, was zu einer Überschätzung insbesondere in dieser Altersgruppe führen könnte.

Es wurde geschätzt, dass 138 (106–170) pro 100.000 Kleinkinder wegen Influenza hospitalisiert wurden. Für die Altersgruppe der Schulkinder (5 bis 14 Jahre) wurden 29 (24–36) pro 100.000 Kinder, für die Altersgruppe der 15- bis 34-Jährigen 15 (10–20) pro 100.000, für die 35–59-Jährigen 28 (23–33) Krankenhauseinweisungen pro 100.000 in

dieser Altersgruppe und für die ab 60-Jährigen 60 (51–74) pro 100.000 geschätzt (Abb. 16). In Bezug auf die verschiedenen Altersgruppen hatten insbesondere die jüngste und die älteste Altersgruppe ein hohes Risiko für schwere Krankheitsverläufe.

Wenn die Angaben der gemäß IfSG übermittelten, hospitalisierten Influenzapatienten zu Grunde gelegt werden, bei denen Angaben zur Hospitalisierungsdauer vorliegen (n=3.300), so zeigte sich, dass 80 % der hospitalisierten Säuglinge und Kleinkinder (0 bis 4 Jahre) eine maximale Aufenthaltsdauer von fünf Tagen hatten (Mittelwert: 3,8 Tage). Bei älteren Influenzapatienten (ab 60 Jahre) waren dies nur etwa 50 %, die Hälfte aller hospitalisierten Patienten aus dieser Altersgruppe musste länger im Krankenhaus bleiben (Mittelwert: 7 Tage).

In dieser Saison wurden aus den Daten der AGI 32.000 (28.000–35.000) Influenza-bedingte Hospitalisierungen geschätzt. Die meisten der zusätzlichen Krankenhauseinweisungen ergaben sich in der Altersgruppe der ab 60-Jährigen mit rund 13.000 (11.000–16.000), gefolgt von der

Abb. 17: Influenza-assoziierte Hospitalisierungen nach Altersgruppen in den Saisons 2003/04 bis 2012/13. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechnetem 95 %-Konfidenzintervall.

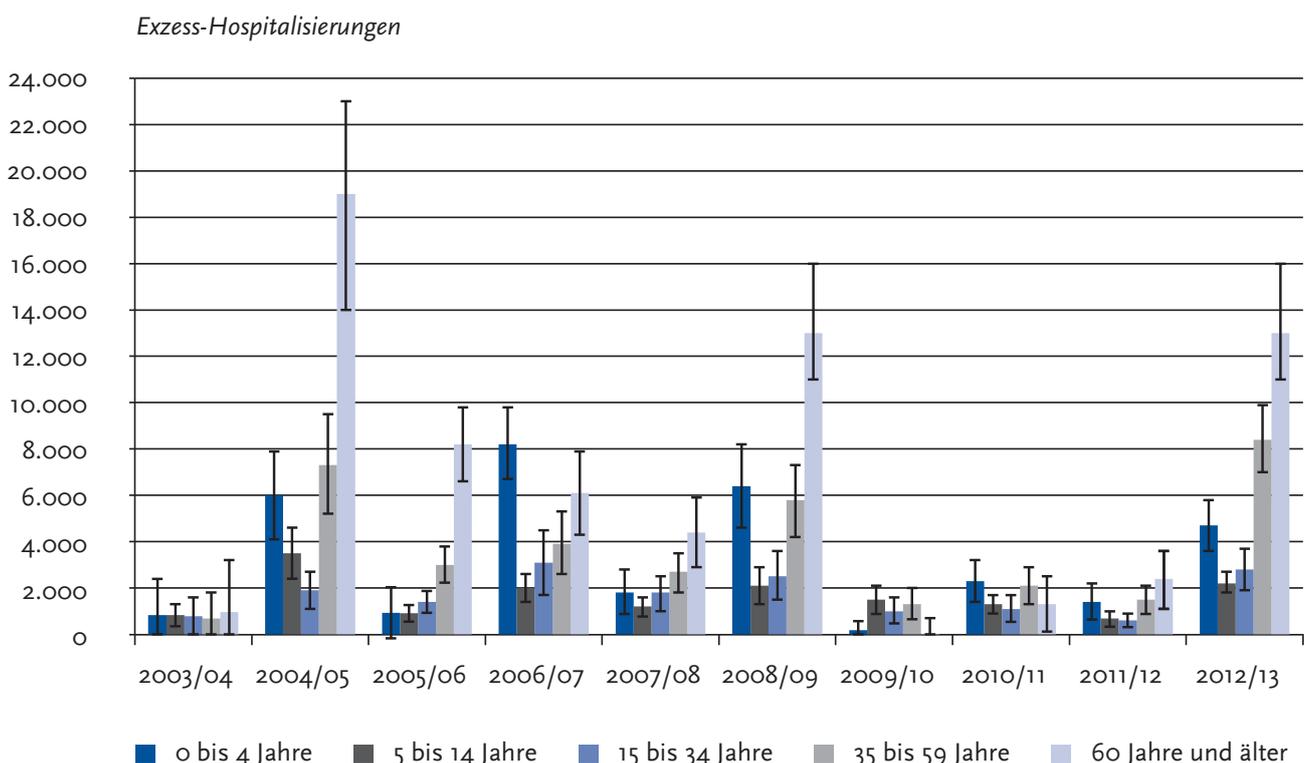
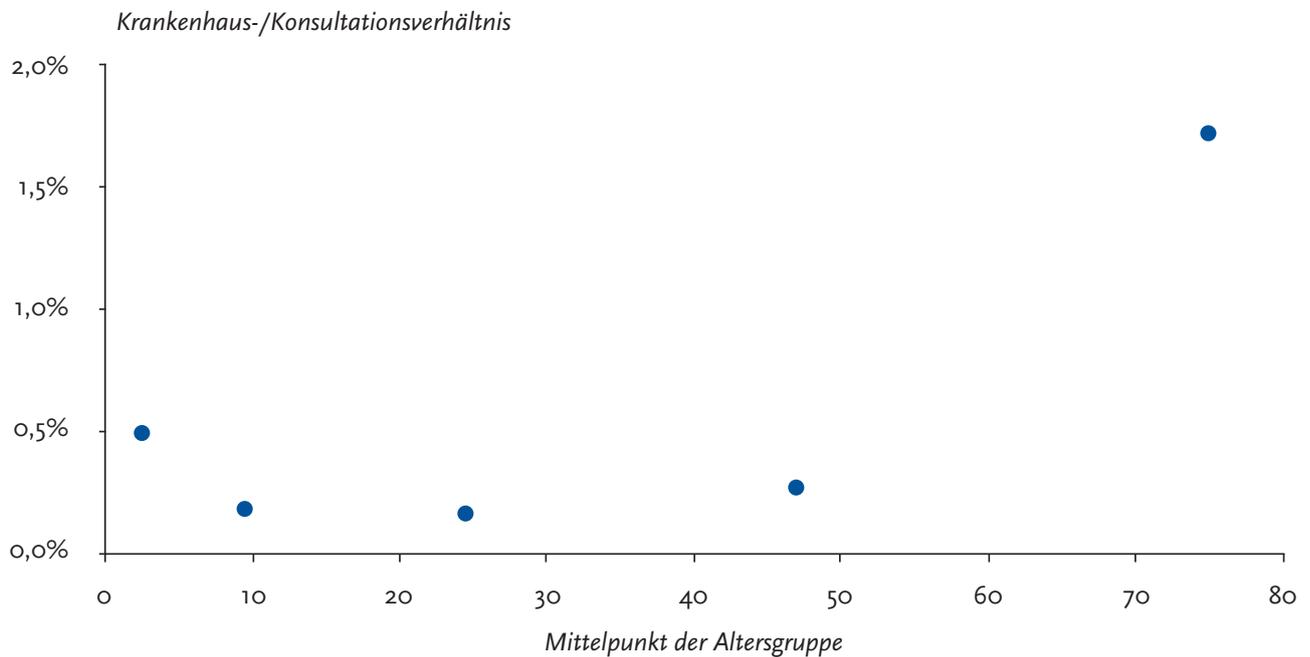


Abb. 18: Anteil der geschätzten Exzess-Hospitalisierungen an den geschätzten Exzess-Konsultationen in fünf Altersgruppen, Saison 2012/13.



nächstjüngeren Altersgruppe der 35- bis 59-Jährigen mit 8.400 (7.000–9.900). Die Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder trug mit 4.700 (3.600–5.800) Hospitalisierungen zu den zusätzlichen Krankenhauseinweisungen wegen Influenza bei. In den Altersgruppen der Schulkinder (5 bis 14 Jahre) und der jungen Erwachsenen (15 bis 34 Jahre) wurden mit 2.200 (1.800–2.700) bzw. 2.800 (1.900–3.700) Hospitalisierungen weniger Influenza-bedingte Krankenhauseinweisungen geschätzt. Im Vergleich mit früheren Saisons der letzten zehn Jahre wurden nur in der starken Saison 2004/05 mehr Krankenhauseinweisungen geschätzt (Abb. 17).

Wenn die geschätzten Exzess-Hospitalisierungen zu den Exzess-Konsultationen in Bezug gesetzt werden, zeigte sich in der Saison 2012/13 wie in den Vorsaisons insbesondere in der Altersgruppe der ab 60-Jährigen ein deutlich erhöhtes Risiko, wegen Influenza hospitalisiert zu werden. Auch für die Säuglinge und Kleinkinder bis zur Vollendung des vierten Lebensjahres wurde im Vergleich zu den Schulkindern und jungen Erwachsenen ein höheres Risiko geschätzt (Abb. 18). Die Hospitalisierungsrate lag für die älteste Altersgruppe mit 1,7 % um 0,4 % über dem Wert der letzten Saison

(1,3 %). Damit wurden nicht nur deutlich mehr Influenza-bedingte Arztbesuche und Krankenhauseinweisungen geschätzt als in der Vorsaison, sondern insbesondere für die ältere Bevölkerung war der Anteil der schweren Verläufe auch höher.

Trotz aller Einschränkungen geben die Schätzungen zu Influenza-assoziierten Krankenhauseinweisungen wichtige Hinweise auf die Krankheitslast und erlauben auch einen Vergleich mit früheren Saisons. Eine verlässlichere Schätzung für die Anzahl Influenza-assoziiierter Krankenhauseinweisungen während einer Influenzawelle und damit eine robustere Aussage zur Krankheitslast von schweren Influenza-bedingten Krankheitsverläufen lässt sich jedoch nur mit einer Krankenhaus-Surveillance treffen.

5.3 Influenza-assoziierte Todesfallschätzungen

Die Zahl der Influenza-assoziierten Todesfälle ist ebenfalls eine wichtige Größe für die Beurteilung der Krankheitslast durch schwer verlaufende In-

Tab. 1: Geschätzte Influenza-bedingte Exzess-Todesfälle (Exzess-Mortalität) seit 1985/86 (links) sowie Anteile der in der jeweiligen Saison zirkulierenden Influenzatyphen und -subtypen (rechts). Der Anteil des dominant in einer Saison zirkulierenden Typs bzw. Subtyps ist blau gekennzeichnet, bei Ko-Zirkulation eines weiteren Typs bzw. Subtyps von über 30 % ist die Angabe schwarz fett gedruckt.

Saison	Exzess-Todesfälle, (gerundet, kor., konservative Werte)	Exzess-Mortalität pro 100.000 Bevölkerung (korrigierte Werte)	Anteile der Nachweise im NRZ in %*			
			A(H ₃ N ₂)	A(H ₁ N ₁)**	H ₁ N ₂	B
1985/86	19.800	36,6	1	0	0	99
1986/87	300	0,8	0	97	0	3
1987/88	2.400	4,8	100	0	0	0
1988/89	0	0	19	76	0	4
1989/90	14.100	20,7	82	0	0	18
1990/91	3.000	4	0	15	0	85
1991/92	2.000	5,5	69	31	0	0
1992/93	8.200	11,8	16	0	0	84
1993/94	1.000	4,1	100	0	0	0
1994/95	6.000	9,1	19	2	0	79
1995/96	24.000	32,2	55	42	0	3
1996/97	8.700	11,1	39	6	0	55
1997/98	3.400	5,3	92	7	0	1
1998/99	14.600	19	67	0	0	33
1999/00	12.800	16,1	99	1	0	0
2000/01	0	0	0	95	0	5
2001/02	0	0	46,6	0,1	0,3	53
2002/03	7.600	10,5	86	0	0	14
2003/04	0	0	99	0	0	1
2004/05	11.300	15	54	26	0	20
2005/06	0	0	20	10	0	70
2006/07	0	0,8	85	14	0	1
2007/08	300	1,5	1	51	0	48
2008/09	18.000	23	72	6	0	21
2009/10	0	0	0	100	0	0
2010/11***	0	0	1 (1)	62 (65)	0	37 (34)
2011/12	0	0	75 (75)	1 (1)	0	24 (24)
2012/13	n. v.	n. v.	31 (32)	34 (37)	0 (0)	35 (31)

* die Angaben bis zur Saison 2006/07 beziehen sich auf die im NRZ untersuchten Isolate, ab der Saison 2007/08 wird die Verteilung der im Rahmen des Sentinels mittels PCR nachgewiesenen Influenzavirustypen bzw. -subtypen dargestellt.

** seit der Saison 2009/10: A(H₁N₁)pdm09

n. v. Daten sind noch nicht verfügbar

*** Ab Saison 2010/11 zeigen die Werte in Klammern die nach Altersgruppe, Positivenrate und Zahl der Influenza-assoziierten Konsultationen adjustierte Häufigkeitsverteilung der Influenzatyphen und -subtypen.

fluenza-Erkrankungen. Für eine Exzess-Schätzung der Influenza-bedingten Todesfälle sind die in der AGI registrierten Todesfälle wegen ARE aber nicht geeignet, da dies im Verhältnis zur Zahl der ARE-Konsultationen sehr seltene Ereignisse sind und die für die Schätzung der Exzess-Hospitalisierungen gemachten Einschränkungen für Todesfälle in verstärktem Maße gelten. Auch die gemäß IfSG an das RKI übermittelten Todesfälle bilden keine Grundlage für Hochrechnungen. Im Gegensatz zu anderen Erkrankungen wird Influenza auf dem Totenschein häufig nicht als Todesursache eingetragen, selbst wenn im Krankheitsverlauf eine Influenza labordiagnostisch bestätigt wurde. Es ist die Erfahrung vieler Länder, dass sich Todesfälle, die der Influenza zuzuschreiben sind, in anderen Todesursachen, wie z. B. Diabetes mellitus, Pneumonie oder »Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems« verbergen können. Daher ist es international üblich, die der Influenza zugeschriebene Sterblichkeit mittels statistischer Verfahren zu schätzen, indem Gesamttodesfallzahlen oder Statistiken zu Pneumonie-bedingten Todesfällen herangezogen werden. Dabei wird typischerweise zuerst eine Hintergrundmortalität – ohne Influenza – modelliert. Während hinreichend starker Influenzasaisons kann ein Mortalitätsanstieg beobachtet werden, der mehr oder weniger deutlich über die Hintergrundmortalität hinaus geht und der Influenza zugeschrieben wird. Dieser kann mittels statistischer Verfahren geschätzt werden und wird als Exzess-Mortalität bezeichnet. Die vorläufigen Ergebnisse der Todesursachenstatistik lagen zum Zeitpunkt der Berichtserstellung (Juli 2013) bis für das Jahr 2012 vor. In Tabelle 1 sind weiterhin die Ergebnisse der Schätzung des RKI aufgeführt, die im Epidemiologischen Bulletin 10/2011 veröffentlicht wurden. In dem Artikel ist auch das angewandte Schätzverfahren näher erläutert. Die Aufstellung in Tabelle 1 zeigt die korrigierten (konservativen) Werte, bei denen vom Ergebnis des Punktschätzers noch der Unsicherheitsbereich, der der Standardabweichung der Residuen zwischen Modell und Beobachtungswerten der influenzafreien Monate entspricht, abgezogen wurde. Wie die geschätzten Zahlen zeigen, schwankt die Anzahl der Exzess-Toten beträchtlich zwischen den einzelnen Saisons, je nach dominierend zirkulierendem Influenzavirus und dessen Pathogenität. Zu beachten

ist weiterhin, dass auch in Jahren, in denen keine Influenza-assoziierte Exzess-Mortalität geschätzt werden kann, laborbestätigte Influenzatodesfälle gemäß IfSG an das RKI übermittelt werden (z. B. in der Saison 2009/10: 258 laborbestätigte Todesfälle gemäß IfSG; Saison 2010/11: 160 Todesfälle gemäß IfSG, Saison 2011/12: 26 Todesfälle gemäß IfSG). Die Gesamtmortalität lag dann noch im für diesen Zeitraum erwarteten Bereich (ohne Influenzazirkulation) bzw. innerhalb der Standardabweichung für die hier gezeigten korrigierten (konservativen) Werte.

Für die Saison 2012/13 wurden 198 labordiagnostisch bzw. klinisch-epidemiologisch bestätigte Todesfälle mit Influenza gemäß IfSG an das RKI übermittelt. Bei 85 (43 %) dieser Todesfälle wurde Influenza A(H1N1)pdm09 nachgewiesen, bei drei (1 %) Fällen Influenza A(H3N2), bei 69 (35 %) nicht subtypisierte Influenza A sowie bei 26 (13 %) Todesfällen Influenza B sowie. Bei 15 (8 %) Fällen wurden keine Typisierungsangaben übermittelt. Bezüglich der Altersverteilung wurden 120 (61 %) der Todesfälle in der Altersgruppe ab 60 Jahre übermittelt, gefolgt von 56 (28 %) in der Altersgruppe der 35- bis 59-Jährigen. 22 (11 %) der verstorbenen Patienten mit Influenzainfektion waren jünger als 35 Jahre (Datenstand: 09. 07. 2013).

In Deutschland beteiligen sich die Bundesländer Hessen und Berlin an einer zeitnahen Schätzung der Übersterblichkeit im Rahmen des europäischen Projekts EuroMomo. Die Ergebnisse für die Saison 2012/13 werden in Kapitel 7.3 näher erläutert.

5.4 Internationale Situation in der Saison 2012/13

Die Saison 2012/13 begann in den Ländern der gemäßigten Zone der Nordhalbkugel im Vergleich zur Vorsaison deutlich früher. In Nordamerika war es der früheste Beginn erhöhter Influenza-Aktivität (mit Ausnahme der Pandemie 2009) seit 2003 Anfang November 2012 mit dem Höhepunkt der Grippewelle Mitte Januar 2013. In Mexiko wurde sogar noch früher eine steigende Aktivität verzeichnet als in den USA und Kanada, allerdings lag der Höhepunkt der Aktivität später in den letz-

ten Januarwochen. Auf dem amerikanischen Kontinent und insbesondere in den USA und Kanada dominierten Influenza A(H3N2)-Viren die Saison, gegen Ende wurde auch eine relevante Zirkulation von Influenza B-Viren festgestellt. In Mexiko zirkulierten zunächst deutlich mehr Influenza B-Viren und der Anteil der Influenza A(H3N2)-Viren erhöhte sich erst im Verlauf der Saison.

In den USA und Kanada wurden in der Saison 2012/13 mehr schwere Krankheitsverläufe registriert als in den Vorjahren. Besonders betroffen war die Altersgruppe der über 64-Jährigen. Die Hospitalisierungsrate in dieser Altersgruppe mit laborbestätigter Influenza war sechs Mal höher als in der Saison 2011/12 (190 zu 30 Krankenhauseinweisungen pro 100.000 in der Altersgruppe) und etwa drei Mal höher als in der Saison 2010/11.

In den USA wurden bei hospitalisierten erwachsenen Influenzapatienten als häufigste vorbestehende Grunderkrankungen diejenigen des Herz-Kreislaufsystems, Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes, krankhaftes Übergewicht und Lungenerkrankungen berichtet, bei Kindern waren Asthma, neurologische Störungen und Immundepression Risikofaktoren für eine Krankenhauseinweisung mit Influenza.

Bei einer Saison, die so deutlich vom Influenzasubtyp A(H3N2) dominiert wird und bei der hohe Übertragungsraten in der Bevölkerung verzeichnet werden, waren auch in früheren Saisons vermehrt ältere Menschen von schweren Krankheitsverläufen betroffen. Der Anteil an Todesfällen wegen Pneumonie und Influenza an allen Todesfällen erreichte einen Spitzenwert von 9,8 % in den USA Mitte Januar und lag insgesamt zwölf Wochen über dem epidemiologischen Schwellenwert.

In Europa wurde sowohl der Beginn ansteigender Influenza-Aktivität als auch der Höhepunkt zwei Wochen später als in Nordamerika berichtet. Wie in vielen historischen Saisons war Westeuropa etwas früher als Osteuropa betroffen. Im Gegensatz zu Nordamerika war der Anteil an Influenza A(H1N1)pdm09-Viren höher als der für Influenza A(H3N2), aber auch hier stieg im Verlauf der Saison der Anteil an Influenza B gegenüber Influenza A an. Im Gegensatz zu Nordamerika variierte der dominierende Influenzotyp bzw. -subtyp deutlich stärker zwischen den einzelnen

Ländern. Im europäischen Projekt zur Schätzung der Übersterblichkeit (Exzess-Mortalität) wegen Influenza berichteten 13 Länder bzw. Regionen über eine Zahl von zusätzlichen Todesfällen, die höher war als in den drei vorangegangenen Saisons. In Deutschland beteiligen sich Hessen und Berlin an diesem Projekt zur zeitnahen Schätzung der Exzess-Mortalität. Die Ergebnisse für die Saison werden in Kapitel 7 beschrieben.

In Nordafrika wurden ein ähnlicher zeitlicher Verlauf und eine ähnliche Verteilung der Influenzavirustypen bzw. -subtypen berichtet wie in Europa mit Ausnahme von Ägypten, das sehr früh, im Oktober, ansteigende Influenza-Aktivität fast ausschließlich durch Influenza A(H3N2) meldete mit dem Höhepunkt der Aktivität Ende Dezember. In Ländern im mittleren Osten war Influenza A(H1N1)pdm09 das dominant zirkulierende Virus. In den Ländern Nordasiens stieg die Influenza-Aktivität Mitte Dezember an und hatte in vielen Ländern Ende Januar ihren Höhepunkt bereits überschritten. Die gesamte Region meldete mehr Influenza A(H3N2)-Zirkulation als Influenza A(H1N1)pdm09. Die Stärke der Grippe-Aktivität in der gemäßigten Zone Asiens war vergleichbar mit der in den beiden Vorsaisons.

Antigenetische Tests zeigten für die zirkulierenden Influenza A-Viren und Influenza B aus der Yamagata-Linie eine hohe Ähnlichkeit mit den im trivalenten Influenzaimpfstoff enthaltenen Komponenten. Allerdings zirkulierte in einigen Ländern die im trivalenten Impfstoff nicht enthaltenen Influenza B aus der Victoria-Linie mit einem Anteil von bis zu 30 %. Die neue Empfehlung der WHO für Impfstoffkomponenten in der Saison 2013/14 wird im Kapitel 8 (Influenza-Impfung) näher beschrieben.

Weniger als ein Prozent der fast 3.000 untersuchten Influenzaviren der nördlichen Hemisphäre zeigten eine verringerte Sensitivität gegen Neuraminidaseinhibitoren, während alle saisonal zirkulierenden Influenza A-Viren resistent gegen Adamantane sind. Zur Behandlung gegen Influenza B können Adamantane prinzipiell nicht eingesetzt werden, da das Wirkprinzip nur bei Influenza A greift. Als spezifische Therapie gegen Influenza stehen deshalb nur Neuraminidasehemmer zur Verfügung.

6 Weiterführende virologische Ergebnisse

Die in diesem Kapitel vorgestellten Ergebnisse zur virologischen sowie genetischen Charakterisierung der zirkulierenden Influenzaviren wurden nicht im Rahmen der AGI erbracht, wobei die im Rahmen der AGI isolierten Viren in die Analyse eingehen. Diese Daten wurden vom NRZ zur Verfügung gestellt und tragen zu einer umfassenden Analyse der Influenzasaison 2012/13 bei.

6.1 Isolierte Viren

In Deutschland wurden während der Saison 2012/13 insgesamt 3.059 Influenzaviren im NRZ und verschiedenen Laboratorien isoliert und im NRZ weiter typisiert und bezüglich ihres Antigenprofils und/oder genetisch charakterisiert.

In diesem Kapitel sind nicht nur Proben aus dem AGI-Sentinel, sondern alle Isolate aufgeführt, die im NRZ aus respiratorischen Proben isoliert oder an das NRZ von nachfolgend aufgeführten Laboratorien eingesandt wurden:

- ▶ Landesamt für Verbraucherschutz Sachsen-Anhalt
- ▶ Landesuntersuchungsanstalt für das Gesundheits- und Veterinärwesen Sachsen
- ▶ Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg
- ▶ Niedersächsisches Landesuntersuchungsamt
- ▶ Thüringer Landesamt für Verbraucherschutz
- ▶ Labor Enders, Stuttgart
- ▶ Gemeinschaftslabor Dres. Thorausch & Mydiak, Cottbus
- ▶ Institut für Med. Mikrobiologie und Hygiene, Universität Freiburg
- ▶ Institut für Med. Mikrobiologie und Virologie, Universität Regensburg
- ▶ Medizinische Hochschule Hannover

Mehrmals während der Saison wurde eine Auswahl repräsentativer Influenzaviren zum WHO-Referenzlabor nach London für vergleichende Untersuchungen im Rahmen der Mitwirkung an der weltweiten virologischen Influenzavirus-Surveillance eingesandt.

Eine Übersicht über die in der Saison 2012/13 im NRZ charakterisierten Influenzaviren ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tab. 2: Gesamtzahl der typisierten/charakterisierten Influenzavirusisolate aus Deutschland, Saison 2012/13

KW	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52
A(H1N1)pdm09								4	3	11	18	5
A(H3N2)			1	1	3	2	5	3	6	12	20	4
B			1		1			3	1	2	12	7
Σ			2	1	4	2	5	10	10	25	50	16

KW	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15–19	Σ
A(H1N1)pdm09	23	46	93	147	173	140	115	124	71	31	11	5	8	2	1	1.031
A(H3N2)	4	30	48	73	83	98	56	69	64	33	29	33	11	3	4	695
B	12	21	42	57	87	114	89	109	147	136	164	93	79	72	84	1.333
Σ	39	97	183	277	343	352	260	302	282	200	204	131	98	77	89	3.059

Tab. 3: Influenza A(H1N1)pdm09-Viren: Darstellung der typisierten/charakterisierten Isolate nach Bundesland, Saison 2012/13

KW	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15-19	Σ
Baden-Württemberg							2				1	1	1	5	23	47	50	42	27	34	19	8	5	1				266
Bayern					1	1	1	1	1	3	6	9	13	11	12	10	8	3	1									81
Berlin				1	2				3	7	8	13	17	28	20	19	6	5	2	1	2	1						135
Brandenburg										3	4	5	4	7	5	3	4	1	1									37
Bremen										2	3	1	1	3									1					11
Hamburg										1	1	1	3									1						7
Hessen									3	1	6	5	3	5	7	7	2											39
Mecklenburg-Vorpommern											1	1	2	1														6
Niedersachsen													4	7	8	11	2	6	7	3	2		1				1	52
Nordrhein-Westfalen										3	3	1	1	2	5	6	6	7	7	7	5							54
Rheinland-Pfalz				1							4	2	3	4	8	7	9	14	8	2					2	1		64
Saarland										1			2	1	4	10	3	3	3	2								32
Sachsen					1	2	5		9	11	8	16	16	12	4	4	8	2				1	1					100
Sachsen-Anhalt										1	2		4	5	2	4	3	3	5	1	2							33
Schleswig-Holstein														1	2	2	1	3	3	1	1		1					16
Thüringen								1	2	5	2	2	11	23	27	9	4	8	3									97
Σ				4	3	11	18	5	23	46	93	147	173	140	115	124	71	31	11	5	8	2	1	1	1	1	1	1.031

Tab. 4: Influenza A(H3N2)-Viren: Darstellung der typisierten/charakterisierten Isolate nach Bundesland, Saison 2012/13

KW	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15-19	Σ
Baden-Württemberg											2			3	5	15	13	15	7	14	14	4	7	6			1	106
Bayern											2			2	1	7	4	7	3	5	13	6	2	7	3			62
Berlin					1		1		1		4	1	1	2	2	4	11	19	5	10	9	4	5	7	3			89
Brandenburg											2				1	3	5	2	4	1	1	2	2	1		1	1	26
Bremen										3	1	1	1	1	2	1	2	2								1	1	16
Hamburg																2	2	1		2	1							8
Hessen														3	2			5	1	6	5	1	1					24
Mecklenburg-Vorpommern			1	1	2					3	2	2					2	1										15
Niedersachsen					1	2				1	1			4	6	13	7	7	9	2	4	2	2	3	1			65
Nordrhein-Westfalen							2	1	1				1	2	5	5	10	8	5	7	2	1	2	2	2			56
Rheinland-Pfalz														1	2	2	5	9	2	6	5	3	4	2				41
Saarland															1	1	4	1	1	3		3	1					15
Sachsen				1		1			1	1	1		8	11	7	8	6	8	3	4	2	2	4	2	1	1		71
Sachsen-Anhalt													1	3	3	3	6	5	2	2	1							27
Schleswig-Holstein							2	1	2		2				3	2	3	7	4	6	2	1						35
Thüringen					1				2	1	3			2	5	5	4	3	5	2	2	2	1	1				39
Σ			1	1	3	2	5	3	6	12	20	4	4	30	48	73	83	98	56	69	64	33	29	33	11	3	4	695

Tab. 5: Influenza B-Viren: Darstellung der typisierten/charakterisierten Isolate nach Bundesland, Saison 2012/13

KW	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15-19	Σ
Baden-Württemberg	1				1				1	1		1	3	4	5	14	22	28	9	15	9	14	11	3	4	4	3	154
Bayern						1					1		1	1	7	7	3	4	6	5	6	12	7	3			3	74
Berlin															3	5	4	8	2	7	13	9	26	16	15	24	15	147
Brandenburg						1					1		1	1			1	1	2	1	5	4	5	7	4	2	5	41
Bremen																	1		2	2	3	2	4	2			2	18
Hamburg																1		1	1	1	1		1				1	6
Hessen													4	2	6	3	3	2	4	2	4	2	4	3	6	2	1	42
Mecklenburg-Vorpommern																1	1			1			2		1	2		8
Niedersachsen					1	5	6	4	9	4	9	13	33	39	46	57	48	52	18	17	16	15	392					
Nordrhein-Westfalen											1		1	7	4	11	8	9	7	6	12	8	5	3	5	3	90	
Rheinland-Pfalz											2	4	1	1	3	2	8	5	5	13	4	4	2		1	1	56	
Saarland											1		1	1	2	2	3	2	3	2	3	5	2	3	1		1	27
Sachsen											1		3	7	6	10	7	7	10	17	12	23	19	6	12	17	157	
Sachsen-Anhalt																2	1	1		5	2		1				12	
Schleswig-Holstein																		2	1	1	2	5		6		5	22	
Thüringen													1	2	3	6	11	3	3	7	12	8	5	10	3	13	87	
Σ	1	1	3	1	2	12	7	12	21	42	57	87	114	89	109	147	136	164	93	79	72	84	1.333					

6.2 Antigene Analyse isolierter Viren

Während der Saison 2012/13 wurden im NRZ 3.059 Isolate typisiert/charakterisiert. Die Analyse des antigenen Profils wurde für alle im NRZ isolierten und an das NRZ eingesandten Influenzaviren vorgenommen, wenn der Hämagglutinationstiter hoch genug war, um einen Hämagglutinationshemmtest (HHT) durchführen zu können. Dies betraf alle Influenza B-Viren und die überwiegende Mehrzahl aller subtypisierten Influenza A-Viren. Es wurde ein Panel verschiedener Immunsereen eingesetzt, um die Ähnlichkeit mit den Impfstämmen und den im Vorjahr zirkulierenden Viren zu untersuchen.

6.2.1 Influenza A(H1N1)pdm09-Viren

Influenza A(H1N1)pdm09-Viren waren während der Saison 2012/13 laut der AGI-Sentineldata für 34 % der identifizierten Influenzainfektionen verantwortlich und spiegeln 34 % aller angezüchteten Influenzaviren wider. In der vorangegangenen Saison 2011/12 hingegen wurden A(H1N1)pdm09-Viren erstmals seit ihrem Auftreten 2009 nur ganz vereinzelt nachgewiesen. Daher überraschte seit Januar 2013 die immer stärkere Zirkulation dieser Viren, die bis Ende Februar den anfangs stärker nachgewiesenen Subtyp A(H3N2) und auch die Influenza B-Viren dominierten.

Die überwiegende Mehrzahl der während 2012/13 zirkulierenden A(H1N1)pdm09-Viren (78 %) reagierte noch sehr gut mit dem Immunsereum gegen den aktuellen Impfstamm A/California/7/2009. Etwa 20 % dieser Viren zeigte eine 4-fache Titerreduktion gegenüber dem Impfstamm und wies somit eine geringere Ähnlichkeit auf. Eine Auswahl der analysierten A(H1N1)pdm09-Viren ist in Tabelle 6 dargestellt. Wenn auch während 2012/13 eine weitere genetische Drift zum Impfstamm beobachtet wurde (siehe Punkt 6.3.1), so konnte auf globaler Ebene jedoch keine größere Subgruppe identifiziert werden, die durch eine Antigendrift charakterisiert war. Daher ist der Stamm A/California/7/2009 auch in der kommenden Saison als H1N1-Komponente im Impfstoff enthalten.

6.2.2 Influenza A(H3N2)-Viren

Auf den Subtyp A(H3N2) entfielen 23 % aller isolierten Influenzaviren. Diese Werte sind niedriger verglichen zu den direkten Virusnachweisen im AGI-Sentinel. Laut PCR-Daten wurden 31 % aller Infektionen durch A(H3N2)-Viren verursacht. Diese Viren wiesen eine geringere Ähnlichkeit zum früheren Impfstamm A/Perth/16/2009 auf und besaßen ein Antigenprofil, das dem aktuellen Referenzstamm A/Victoria/361/2011 entspricht. Die Untersuchungen wurden mit einem Frettchenimmunsereum durchgeführt, das gegen den in

Tab. 6: Antigene Analyse von A(H1N1)pdm09-Viren im HHT. Die Ergebnisse sind als reziproke Titer dargestellt. Höhere Titer beweisen eine größere Ähnlichkeit mit dem jeweils untersuchten Referenzstamm.

Virusisolat	Immunsereum A/California/7/2009
A/California/7/2009	1.280
A/Baden-Württemberg/98/13	320
A/Bayern/71/13	1.280
A/Bayern/68/13	160
A/Berlin/199/13	1.280
A/Berlin/121/13	640
A/Brandenburg/21/13	640
A/Bremen/15/13	320
A/Hamburg/15/13	640
A/Hessen/36/13	320
A/Niedersachsen/67/12	1.280
A/Nordrhein-Westfalen/95/13	640
A/Rheinland-Pfalz/41/13	320
A/Saarland/28/13	160
A/Sachsen/122/13	640
A/Sachsen-Anhalt/51/13	1.280
A/Schleswig-Holstein/43/13	160
A/Thüringen/77/13	640

Zellkultur vermehrten A/Victoria/361/2011 Virus hergestellt wurde. Es hatte sich gezeigt, dass dieses Referenzvirus durch seine für die Herstellung des Impfstoffs erforderliche Vermehrung im embryonierten Hühnerei Mutationen erworben hatte, die das antigene Profil dieses Referenzstammes verändert haben.

Eine Vermehrung dieses Stammes in der Zellkultur war hingegen nicht mit dieser Veränderung assoziiert. Daher konnte anhand des mittels Zellkultur-Stammes hergestellten Immunserums auch demonstriert werden, dass das A/Victoria/361/2011 Virus die gegenwärtig zirkulierenden A(H₃N₂)-Viren sehr gut repräsentiert. Für die kommende Saison 2013/14 wurde somit auch eine Änderung der Impfstoffkomposition empfohlen.

Als H₃N₂-Komponente fungiert dann der Stamm A/Texas/50/2012, dessen Antigenprofil vergleichbar mit dem des Referenzstammes A/Victoria/361/2011 ist. Eine repräsentative Übersicht der HHT-Ergebnisse ist in Tabelle 7 dargestellt.

6.2.3 Influenza B-Viren

Influenza B-Viren zirkulierten zu Beginn der Saison 2012/13 nur sporadisch, nahmen ab Januar 2013 einen Anteil von 10 % ein, dominierten am Ende der Saison und wurden im April in bis zu 45 % der Proben nachgewiesen. Influenza B-Viren stellten 43 % aller isolierten Influenzaviren. Dies ist höher im Vergleich zu den direkten Vi-

Tab. 7: Antigene Analyse von A(H₃N₂)-Viren im HHT. Die Ergebnisse sind als reziproke Titer dargestellt. Höhere Titer beweisen eine größere Ähnlichkeit mit dem jeweils untersuchten Referenzstamm.

Virusisolat	Immunserum Perth/16	Immunserum Victoria/361	Immunserum Texas/50
A/Perth/16/2009	320	320	320
A/Victoria/361/2011	160	320	160
A/Texas/50/2012	80	320	640
A/Baden-Württemberg/186/13	320	640	640
A/Bayern/120/13	320	640	640
A/Berlin/185/13	80	160	320
A/Brandenburg/5/13	320	1.280	1.280
A/Bremen/8/13	320	1.280	640
A/Hamburg/3/13	160	320	640
A/Hessen/37/13	160	640	640
A/Mecklenburg-Vorpommern/20/13	320	640	640
A/Niedersachsen/61/13	320	640	1.280
A/Nordrhein-Westfalen/93/13	320	640	1.280
A/Rheinland-Pfalz/35/13	320	640	1.280
A/Saarland/44/13	80	160	320
A/Sachsen/114/13	160	1.280	1.280
A/Sachsen-Anhalt/3/13	80	160	160
A/Schleswig-Holstein/28/13	160	640	640
A/Thüringen/69/13	80	640	640

rusnachweisen mittels PCR und kann dadurch bedingt sein, dass sich die Typ-B-Viren teilweise besser anzüchten ließen als die A(H₃N₂)-Viren. Laut PCR-Daten wurden 35 % aller Infektionen durch Influenza B-Viren verursacht. Die Analyse-daten der nördlichen Hemisphäre wiesen Anfang Februar 2012 auf einen Anstieg der Zirkulation von B-Viren der Yamagata-Linie hin. Daher wurde die Impfstoffempfehlung für die Influenza B-Komponente geändert. Im Impfstoff für 2012/13 war mit dem Stamm B/Wisconsin/1/2010 jetzt nach längerer Zeit wieder die Yamagata-Linie vertreten.

Diese Empfehlung wurde zu Recht gegeben, denn während 2012/13 repräsentierten 90 % aller Influenza B-Viren die Yamagata-Linie. Die-

se Viren waren in ihren antigenen Eigenschaften dem Impfstamm B/Wisconsin/1/2010 sehr ähnlich. Die Viren der Yamagata-Linie wurden auch mit einem Immunsereum gegen den aktuellen Referenzstamm B/Estonia/55669/2011 analysiert. Insgesamt zeigte sich eine engere antigenere Verwandtschaft mit dem Stamm B/Estonia/55669/2011 (Tab. 8). Vergleichende Analysen auf WHO-Ebene ergaben, dass die meisten B-Viren der Yamagata-Linie ebenfalls sehr gut mit dem Immunsereum gegen den Stamm B/Massachusetts/2/2012 reagierten. Dieser Stamm wurde als Influenza B-Komponente (Yamagata-Linie) für die Saison 2013/14 empfohlen.

Die seit 2008/09 registrierte absolute Dominanz der Victoria-Linie ist erst einmal mit der Sai-

Tab. 8: Antigene Analyse von Influenza B-Viren der Victoria- und Yamagata-Linie im HHT. Die Ergebnisse sind als reziproke Titer dargestellt. Höhere Titer beweisen eine größere Ähnlichkeit mit dem jeweils untersuchten Stamm

Virusisolat	Immunsereum Bris/60	Immunsereum Wisc/1	Immunsereum Est/55669
B/Brisbane/60/2008	<10	<10	640
B/Wisconsin/1/2010	<10	320	80
B/Estonia/55669/2011	<10	320	40
B/Baden-Württemberg/132/12	<10	320	640
B/Bayern/71/13	<10	320	640
B/Berlin/136/13	<10	160	640
B/Brandenburg32/13	<10	160	320
B/Hessen/36/13	<10	160	640
B/Niedersachsen/5/12	<10	160	640
B/Nordrhein-Westfalen/82/13	<10	80	320
B/Rheinland-Pfalz/50/13	<10	320	640
B/Saarland/26/13	<10	160	640
B/Sachsen/100/13	<10	160	640
B/Sachsen-Anhalt/11/13	<10	640	1.280
B/Thüringen/87/12	<10	80	320
B/Bayern/68/13	640	<10	<10
B/Berlin/141/13	160	<10	<10
B/Brandenburg/17/13	640	<10	<10
B/Sachsen/74/13	320	<10	<10
B/Thüringen/29/13	320	<10	<10

son 2012/13 beendet, da diese Influenza B-Linie in den vergangenen Monaten nur im Durchschnitt mit 10 % vertreten war. Die Viren dieser Linie reagierten überwiegend sehr gut mit dem Immuns serum gegen den früheren Impfstamm B/Brisbane/60/2008.

6.3 Untersuchungen zur Molekularbiologie

6.3.1 Molekulare Analyse von Influenza A(H1N1)pdm09-Viren

Um die Evolution des Hämagglutinin(HA)-Gens der A(H1N1)pdm09-Viren darzustellen, wurden in die phylogenetischen Analysen auch Viren einbezogen, die repräsentativ für die vorhergehenden Saisons 2010/11 und 2011/12 sind. Die überwiegende Mehrzahl der in 2010/11 zirkulierenden Viren war durch die Substitutionen S185T und S451N (relativ zu A/California/07/09) charakterisiert. Neben dieser dominierenden A/St. Petersburg/27/2011-Variante (Gruppe 6) zirkulierten in geringerem Umfang auch Viren, die zusätzlich eine S143G- und A197T-Substitution aufwiesen und ein separates Cluster bilden (Gruppe 7). Die wenigen in der Saison 2011/12 zirkulierenden A(H1N1)pdm09-Viren gehörten nahezu ausschließlich (ca. 90 %) zur Gruppe 7. Als Referenz wurde der Stamm A/St. Petersburg/100/2011 benannt. In 2012/13 zirkulierten wenige A/St. Petersburg/100/2011-ähnliche Viren. Die überwiegende Anzahl der in 2012/13 zirkulierenden Viren repräsentierte die A/St. Petersburg/27/2011-Variante (98 %). Innerhalb dieser Gruppe dominierten Viren (95 %), für die eine K283E- und E499K-Substitution charakteristisch ist. Diese Variante zirkulierte auch während der Saison 2012/13 in Europa (Abb. 19).

6.3.2 Molekulare Analyse von Influenza A(H3N2)-Viren

Für die phylogenetischen Analysen des HA-Gens wurden A(H3N2)-Viren einbezogen, die repräsentativ für die Saisons 2010/11, 2011/12 und

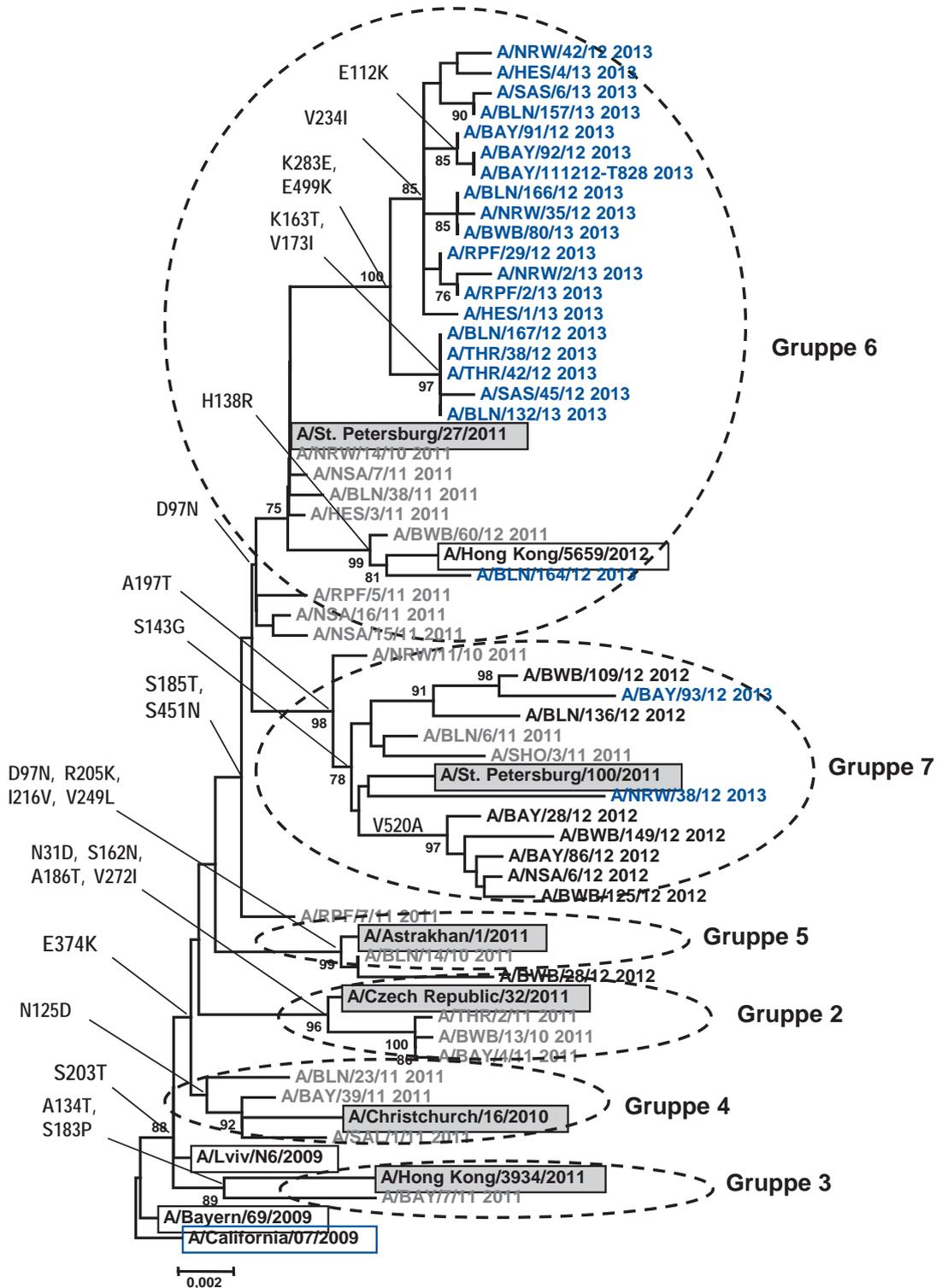
2012/13 sind. Die molekulare Analyse zeigt, dass in 2011/12 A(H3N2)-Viren zirkulierten, die vier Gruppen repräsentieren. Die Gruppe 3-Viren, die durch den Aminosäureaustausch V223I (relativ zu A/Perth/16/2009) charakterisiert sind, dominieren seit 2011/12. Sie werden in die Subgruppen 3A, 3B und 3C unterteilt. Die 3A-Variante zirkulierte bereits in der Saison 2010/11, die 3B- und die 3C-Varianten wurden in Deutschland erstmalig in der Saison 2011/12 nachgewiesen. Die dominierende 3C-Variante war in 2011/12 zu über 45 % verbreitet und ist durch die Substitutionen S45N und T48I charakterisiert. Darüber hinaus ist für die überwiegende Mehrzahl dieser Viren eine Q33R- und N278K-Substitution typisch. Als Referenz für die Gruppe 3C wurde der Impfstamm A/Victoria/361/2011 benannt. In 2012/13 zirkulierten neben den dominierenden Gruppe 3C-Viren (80 %) auch Gruppe 5-Viren, die durch die Substitution K2E und N8D charakterisiert sind. Innerhalb der Gruppe der A/Victoria/361/2011-ähnlichen Viren dominierten in 2012/13 Viren (65 %), für die die Substitutionen T128A und R142G charakteristisch sind. Die in 2012/13 identifizierten Gruppe 3C-Viren zeigten auch in anderen europäischen Ländern die höchste Prävalenz (Abb. 20).

6.3.3 Molekulare Analyse von Influenza B-Viren

Influenza B-Viren der Victoria- und der Yamagata-Linie ko-zirkulieren auf der Nordhalbkugel seit der Saison 2001/02 mit unterschiedlicher saisonaler Verbreitung. In 2010/11 (86 %) und 2011/12 (82 %) dominierten Viren der Victoria-Linie, welche dem B/Brisbane/60/2008-Clade zuzuordnen und durch die Substitution N75K, N165K und S172P (relativ zu A/Malaysia/2506/2004) charakterisiert sind. Die B/Brisbane/60/2008-ähnlichen Viren werden in die Subgruppen 1A und 1B unterteilt. Typisch für die 1B-Viren ist die Substitution L58P, die das Antigenprofil nicht verändert. Alle sequenzierten Viren der Victoria-Linie sind Vertreter der Subgruppe 1A (Abb. 21). Dies gilt auch für alle weiteren aus Europa untersuchten Viren dieser Linie.

In 2012/13 waren seit der Saison 2008/09 erstmals wieder Influenza B-Viren der Yamagata-Linie dominant (90 %). Die HA-Gene dieser Viren sind zwei verschiedenen Gruppen zuzuordnen. Yama-

Abb. 19:
Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von Influenza A(H1N1)pdm09-Viren. Referenzstämme für die einzelnen Subgruppen sind grau unterlegt.



Saisons: 2010/11 (grau), 2011/12 (schwarz), 2012/13 (blau). Abkürzungen für Isolatnamen: BWB: Baden-Württemberg, BAY: Bayern, BLN: Berlin, BBG: Brandenburg, BRE: Bremen, HAM: Hamburg, HES: Hessen, MVP: Mecklenburg-Vorpommern, NSA: Niedersachsen, NRW: Nordrhein-Westfalen, RPF: Rheinland-Pfalz, SAS: Sachsen, SAT: Sachsen-Anhalt, SAL: Saarland, SHO: Schleswig-Holstein, THR: Thüringen

Abb. 20:
Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von A(H3N2)-Viren

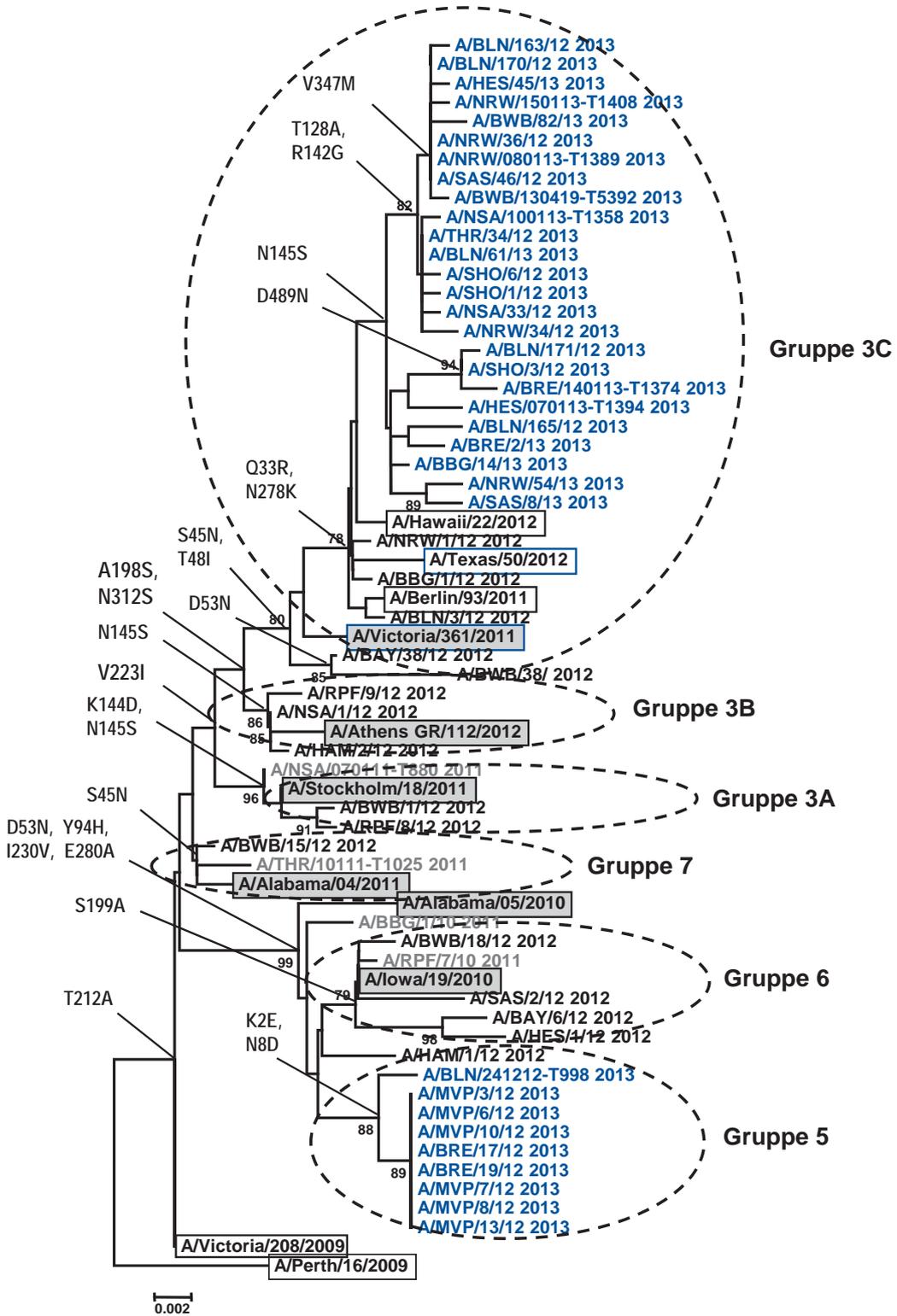


Abb. 21:
Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von Influenza B-Viren der Victoria-Linie

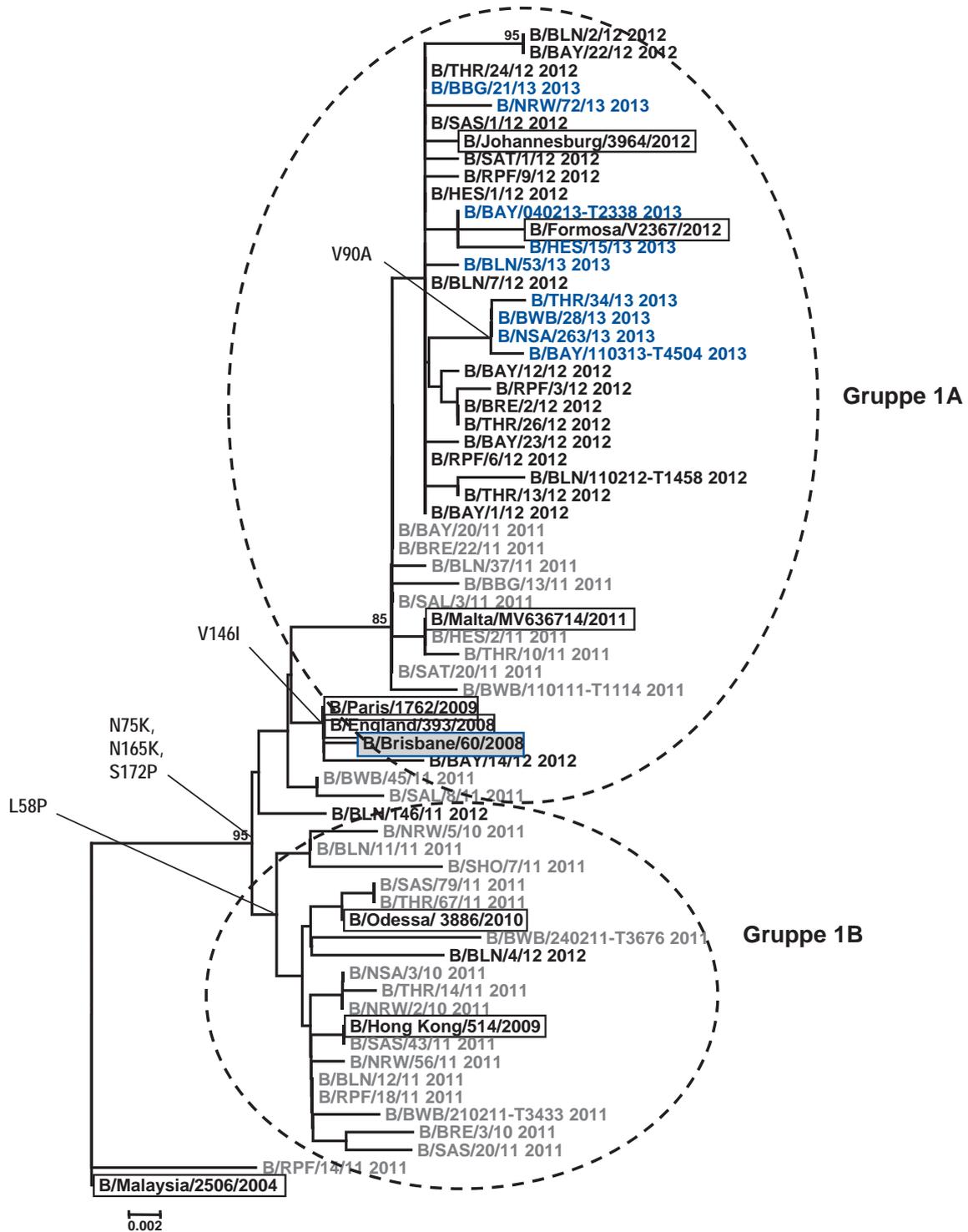


Abb. 22:

Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von Influenza B-Viren der Yamagata-Linie

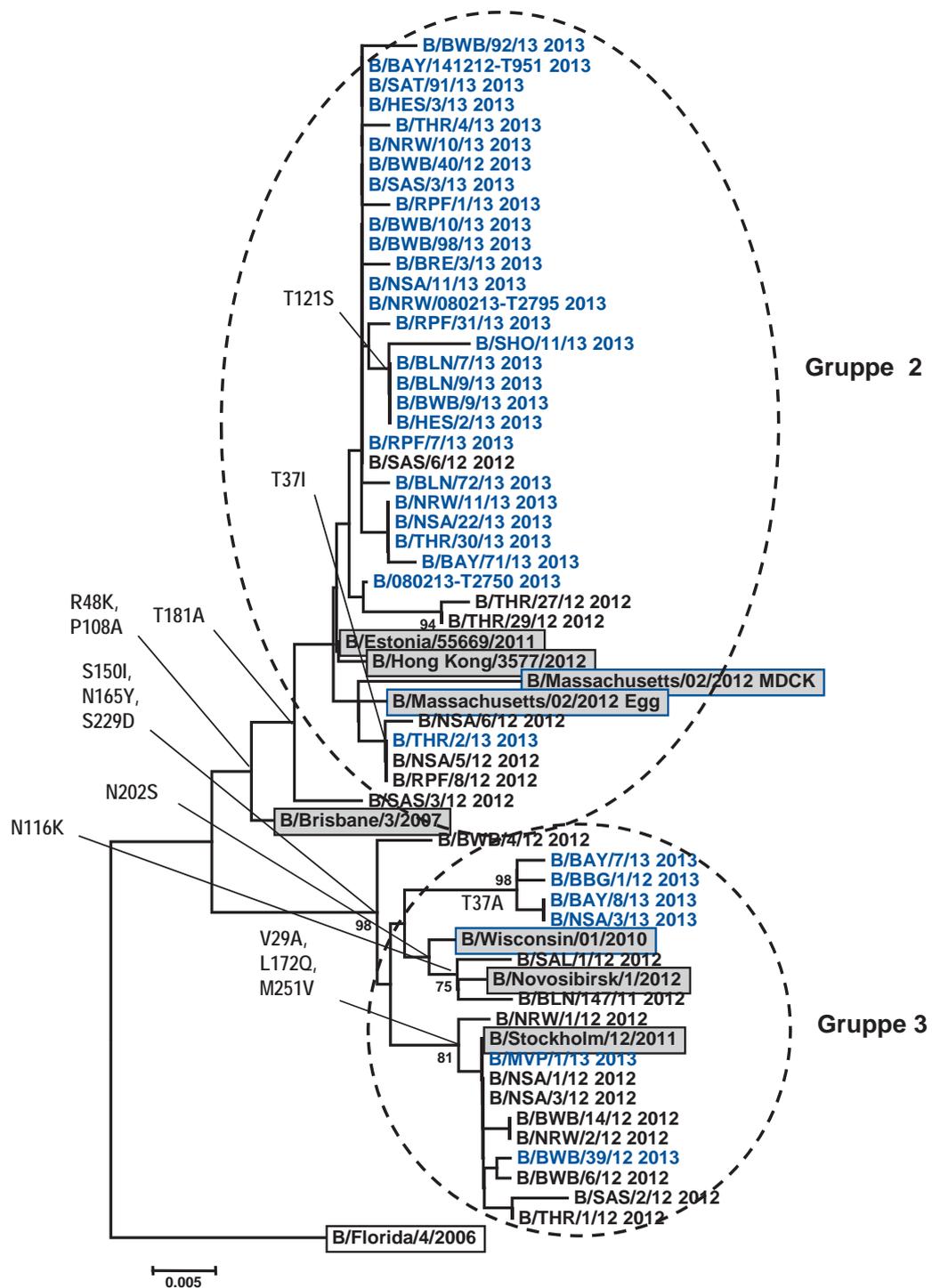
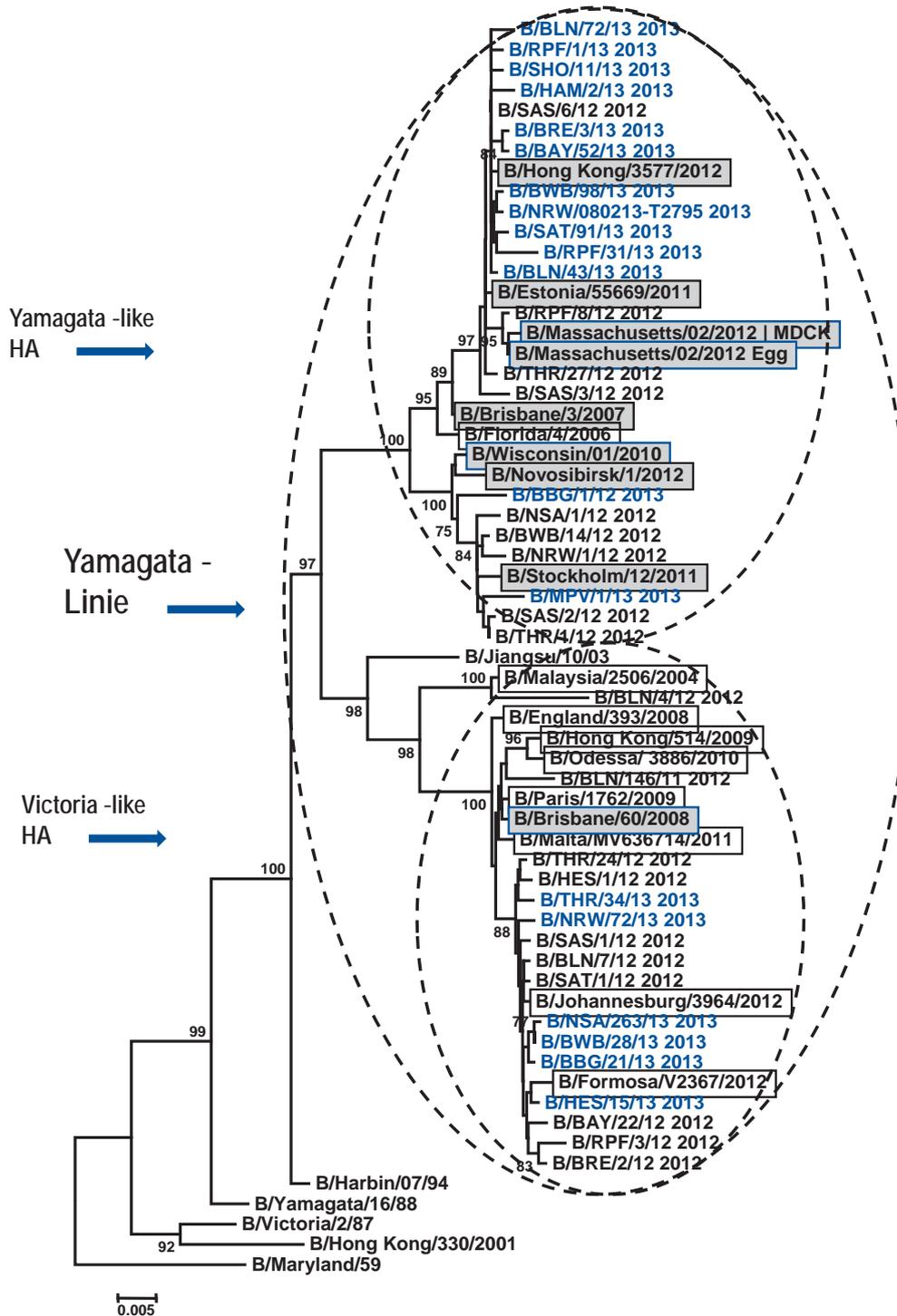


Abb. 23:
Phylogenetische Analyse des Neuraminidasegens von Influenza B-Viren



gata-Viren der Gruppe 2 sind charakterisiert durch die Aminosäuresubstitutionen R48K und P108A. Referenzstämme dieser Gruppe sind B/Brisbane/3/2007, B/Estonia/55669/2011, B/Hongkong/3577/2012 und B/Massachusetts/02/2012. Für Yamagata-Viren der Gruppe 3 hingegen sind die Substitutionen S150I, N165Y und S229D typisch. Als Referenzstämme fungieren hier der B/Wisconsin/01/2010, der Impfstamm von 2012/13, der Stamm B/Stockholm/12/2011 und B/Novosibirsk/1/2012. Die überwiegende Mehrzahl der sequenzierten Yamagata-Viren repräsentiert die Gruppe 2, während nur 18 % dieser B-Viren die Gruppe 3 vertreten (Abb. 22).

Influenza B-Viren der Victoria-Linie, die seit 2001/02 zirkulieren, sind fast ausschließlich Reassortanten mit einem HA-Gen der Victoria-Linie und einem Neuraminidase (NA)-Gen der Yamagata-Linie. Die phylogenetische Analyse beider viraler Oberflächenproteine, HA und NA, waren übereinstimmend. Die NA-Analyse ergab, dass die Victoria-Viren dem B/Brisbane/60/2008-Clade und die Yamagata-Viren den Gruppe 2- und 3-Viren zuzuordnen sind (Abb. 23).

6.4 Untersuchungen zur antiviralen Resistenz

Im NRZ für Influenza wird die Empfindlichkeit der in Deutschland zirkulierenden Influenzaviren gegenüber lizenzierten antiviralen Wirkstoffen und die eventuelle Entstehung und Verbreitung

resistenter Influenzaviren permanent überwacht. Dazu wurden auch in der Saison 2012/13 in umfangreichen genotypischen und phänotypischen Untersuchungen mindestens 20 % der vom NRZ identifizierten Influenzaviren auf ihre Resistenzeigenschaften gegenüber den Neuraminidasehemmern Oseltamivir und Zanamivir analysiert. Zusätzlich wurde im Rahmen einer Studie in Kooperation mit der Kinderklinik Worms und der Kinderklinik der Charité die mögliche Entstehung resistenter Viren durch den Selektionsdruck einer antiviralen Therapie untersucht.

Die Systeme zur genotypischen und phänotypischen Resistenzbestimmung für die Subtypen A(H1N1)pdm09 und A(H3N2) sowie Influenza B-Viren werden kontinuierlich an die aktuell zirkulierenden Virusvarianten angepasst und gegebenenfalls erweitert. Zum Auffinden von Mutationen, die mit einer verminderten in vitro Empfindlichkeit gegenüber antiviralen Wirkstoffen assoziiert sind (genotypische Resistenzanalyse), sind im NRZ Systeme, die auf der Pyrosequenztechnik und der klassischen Sequenzierung basieren, entwickelt, evaluiert und validiert worden. Zur Untersuchung der in vitro Empfindlichkeit (phänotypische Resistenzanalyse) von Virusisolaten gegen die Neuraminidase-Hemmer (NAH) Oseltamivir und Zanamivir wird ein fluorometrischer in-house Assay eingesetzt, der seit Dezember 2012 ein Bestandteil des nach den Normen DIN/EN/ISO 17025 und DIN/EN/ISO 15189 akkreditierten Leistungsangebotes des NRZ für Influenza ist. Mit diesem Assay wird diejenige Hemmstoffkonzentration ermittelt, bei der 50 % der viralen Neuraminidase gehemmt ist (IC50).

Tab. 9: Suszeptibilität gegen Neuraminidaseinhibitoren

Influenza	Oseltamivir		Zanamivir	
	%	Ns/N	%	Ns/N
A(H1N1)pdm09	98 %	309/317	100 %	317/317
A(H3N2)	100 %	130/130	100 %	130/130
B	100 %	160/160	100 %	160/160

N: Anzahl der untersuchten Viren im Zeitraum 40. KW 2012 bis 24. KW 2013; Ns: Anzahl der suszeptiblen Viren

Insgesamt wurden in der Saison 2012/13 ca. 600 Resistenzprofile gegen Neuraminidaseinhibitoren erstellt (Tab. 9). Dabei wurden bei acht Patienten A(H1N1)pdm09-Viren identifiziert, die sich aufgrund der Neuraminidase-Mutation H275Y unempfindlich gegen Oseltamivir aber weiterhin sensitiv gegen Zanamivir zeigten. Die Entstehung der resistenten Virusvarianten durch den Selektionsdruck der Therapie mit Oseltamivir konnte anhand von Follow-Up Proben von sieben Patienten nachgewiesen werden. Ein resistentes Virusisolat stammte jedoch von einem 29-jährigen Patienten aus Baden-Württemberg, der nicht therapiert und auch nicht hospitalisiert wurde. Eine Übertragung bereits resistenter A(H1N1)pdm09 ist in diesem Fall nicht auszuschließen. Die große Zahl der Sentineldaten gibt derzeit keinen Hinweis auf eine Zirkulation von Oseltamivir-resistenten A(H1N1)pdm09-Viren.

Influenza B-Viren und Viren des Subtyps A(H3N2), die eine verminderte Empfindlichkeit

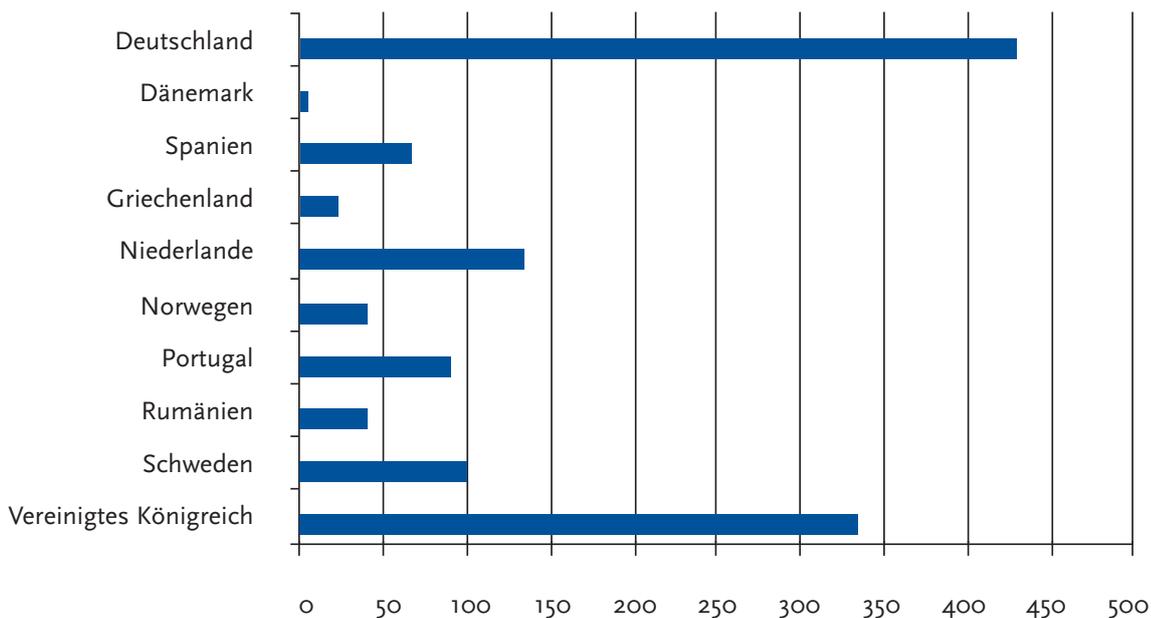
gegen Oseltamivir oder Zanamivir zeigten, wurden nicht detektiert.

Die Resistenztestung der Influenzaviren gegenüber Amantadin entfiel in dieser Saison, da die zirkulierenden A(H3N2)- und A(H1N1)pdm09-Viren aufgrund der durch u. a. Reassortmentereignisse erworbenen Mutation an Position 31 (S31N) resistent gegen den M2-Ionenkanalblocker Amantadin sind und dieses Medikament in Deutschland zur Therapie einer Influenzainfektion kaum eingesetzt wird.

Die erhobenen Daten wurden regelmäßig in den Influenza-Wochenberichten des RKI veröffentlicht (<http://influenza.rki.de>) und zusätzlich in die auf der Homepage des ECDC hinterlegten Resistenzdatenbank (<https://tessy.ecdc.europa.eu>) eingepflegt und sind dadurch für Labore aus anderen europäischen Ländern und die WHO abrufbar. Im europäischen Vergleich zählt das NRZ für Influenza zu den Laboren, die die Resistenzuntersuchungen sehr zeitnah und mit am umfangreichsten durchführen (Abb. 24).

Abb. 24:

Europäischer Vergleich der Anzahl der auf ihre Resistenzeigenschaften getesteten Influenzaviren im Zeitraum 40. KW 2012 bis 17. KW 2013 (<https://tessy.ecdc.europa.eu>)



Anzahl der Proben 40. KW 2012 – 17. KW 2013

6.5 Nachweis von Respiratorischen Synzytial-Viren (RSV)

Das Respiratorische Synzytialvirus zählt zu den bedeutendsten respiratorischen Viren, die je nach Aktivität und Altersgruppe einen unterschiedlich hohen Anteil an den akuten Atemwegserkrankungen einnehmen. Um die RSV-Aktivität beurteilen zu können, wurden vom NRZ auch in der Saison 2012/13 alle Proben aus dem AGI-Sentinel neben Influenza auf das Vorhandensein von RSV untersucht. Seit Oktober 2012 bis zur 15. KW 2013 wurden in 239 Sentinelproben RS-Viren nachgewiesen. Über diesen Zeitraum lag die Positivenrate nur selten bei 10 % oder darüber und betrug im

Durchschnitt 6 %. Dieser Wert ist etwa vergleichbar mit der RSV-Positivenrate von 7–8 %, die in den beiden vorangegangenen Saisons beobachtet wurde. Allerdings wurden in 2010/11 und 2011/12 Zeiträume mit erhöhter RSV-Aktivität identifiziert, wo die Positivenraten auf 16 % bis 20 % anstiegen. Die höchste Anzahl von RS-Viren wurde in dem Zeitraum von Mitte Januar bis Ende Februar 2013 nachgewiesen. Eine Analyse der verschiedenen Altersgruppen zeigte, dass vor allem die 0- bis 4-Jährigen betroffen waren. Während dieser Zeit schwankte die Nachweisrate in dieser Altersgruppe zwischen 55 % und 100 % und lag im Durchschnitt bei 77 %. Bei den Jugendlichen, Erwachsenen und Älteren wurden RSV-Infektionen nur sporadisch beobachtet.

7 Weitere Studien und Projekte des RKI zu Influenza

7.1 GrippeWeb – syndromische Surveillance akuter Atemwegserkrankungen auf Bevölkerungsebene

Christophe Bayer und Udo Buchholz

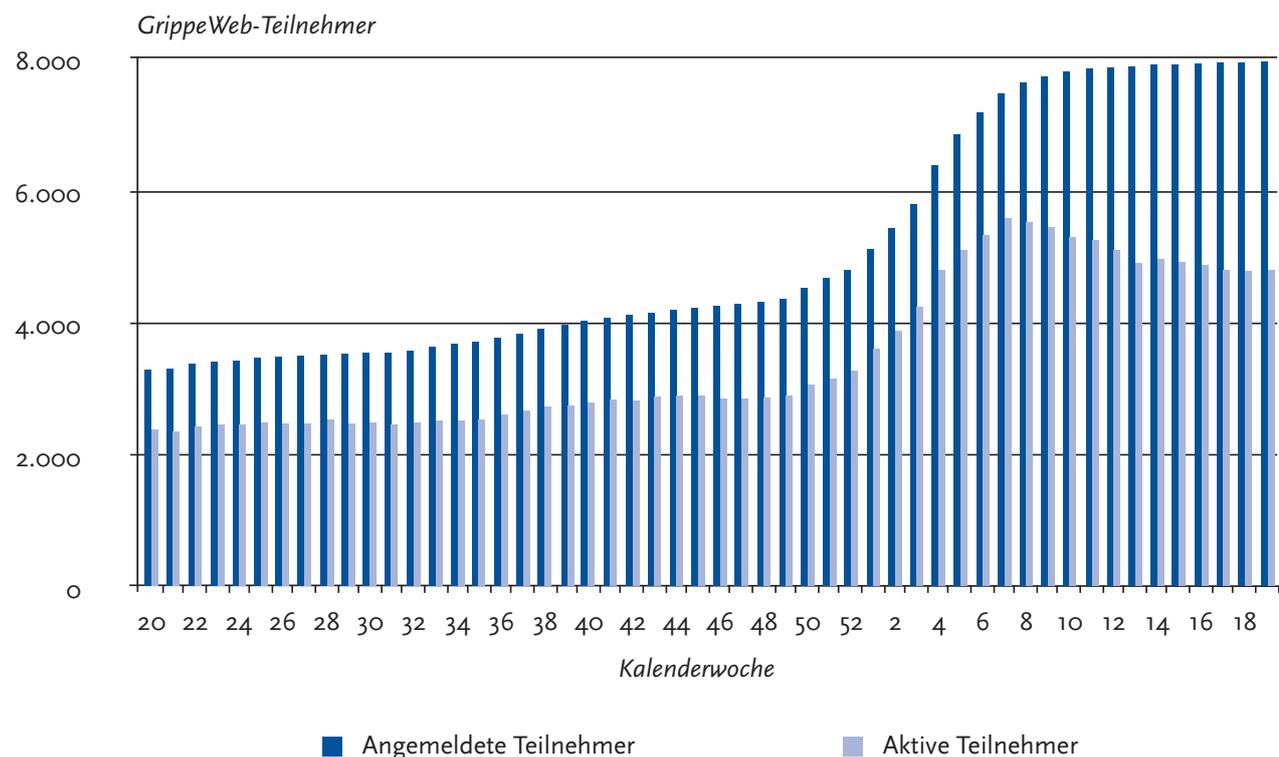
Bericht für den Zeitraum 20. Kalenderwoche 2012 bis einschließlich 19. Kalenderwoche 2013

Als Ergänzung zu den Daten der Arbeitsgemeinschaft Influenza startete im März 2011 ein neues Online-Überwachungsinstrument des RKI zur ganzjährigen Beobachtung akuter Atemwegsinfektionen unter dem Namen GrippeWeb (www.grippeweb.rki.de).

Während die AGI die Aktivität akuter Atemwegserkrankungen auf der Ebene der ärztlichen

Versorgung erhebt, wendet sich GrippeWeb an die gesamte Bevölkerung. Personen mit einem Mindestalter von 14 Jahren können sich auf der Webseite registrieren und werden gebeten, Angaben zu Alter, Wohnort (Landkreis) und Vorerkrankungen zu machen. Durch die Beantwortung wöchentlich gestellter Fragen können die Teilnehmer direkt Informationen zur Häufigkeit und Ausbreitung akuter Atemwegserkrankungen in Deutschland beitragen. Zur Erinnerung erhalten registrierte Teilnehmer wöchentlich eine E-Mail, in der sie gebeten werden, online Auskunft zu geben, ob in der vergangenen Woche Symptome einer Atemwegserkrankung aufgetreten sind (oder nicht), welche Symptome gegebenenfalls aufgetreten sind, ob deshalb ein Arzt konsultiert wurde und ob die Erkrankung dazu führte, dass der sonst üblichen täglichen Beschäftigung nicht nachgegangen werden konnte (z. B. Arbeitsunfähigkeit bei Erwachsenen, Fernbleiben von Kindergarten oder Schule

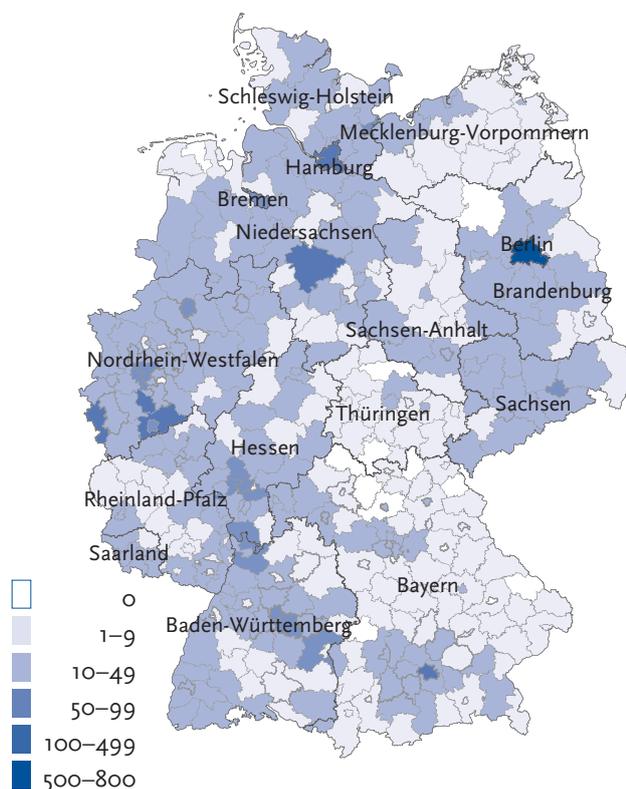
Abb. 25: Anzahl der aktiven GrippeWeb-Teilnehmer und Anzahl aller registrierten Teilnehmer von der 20. KW 2012 bis 19. KW 2013 (Datenstand 03. 07. 2013).



bei Kindern). Dadurch, dass Eltern für Ihre Kinder Meldungen abgeben können, wird auch die Altersgruppe der 0- bis 14- Jährigen erfasst. Den Teilnehmern wird zeitnah eine Rückmeldung gegeben. Zum einen werden alle Meldungen in Form aggregierter, wöchentlich publizierter Ergebnisse aufbereitet, wie beispielsweise die für die deutsche Bevölkerung geschätzte, wöchentliche Rate an neu aufgetretenen Atemwegserkrankungen, zum anderen wird den Teilnehmern – und nur für sie einsehbar – auch in einer Art Tagebuchfunktion wiedergegeben, wann sie seit ihrer Registrierung eine Atemwegserkrankung hatten. Für GrippeWeb wurden folgende Falldefinitionen festgelegt:

- ▶ Die akute Atemwegserkrankung (ARE) ist definiert als eine neu aufgetretene Atemwegserkrankung mit Fieber ODER Husten ODER Halsschmerzen
- ▶ Die akute grippeähnliche Erkrankung (ILI) ist definiert als eine neu aufgetretene Atemwegserkrankung mit Fieber UND Husten ODER Halsschmerzen

Abb. 26:
GrippeWeb-Teilnehmer nach Stadt- und Landkreisen in der 19. KW 2013.



Erfahrungen mit ähnlichen Projekten in anderen Ländern wie England und den Niederlanden haben gezeigt, dass für die Qualität der erhobenen Informationen eine kontinuierliche Teilnahme essentiell ist [1–7]. Um einen zusätzlichen Anreiz für die regelmäßige Teilnahme zu schaffen, wurde daher bei GrippeWeb ein Gewinnspiel integriert: Durch ein kumulatives Punktesystem steigen die Chancen auf einen der ausgelobten Preise (wie Laptop etc.), je regelmäßiger die wöchentlichen Fragen bei GrippeWeb beantwortet werden. Eine Auswertung der wöchentlichen Meldungen der Teilnehmer, die am Gewinnspiel teilnehmen, hat ergeben, dass deren wöchentliche ARE-Raten sehr gut mit denen von GrippeWeb-Teilnehmern übereinstimmen, die sich nicht für das Gewinnspiel registriert haben.

Im Rahmen der Grippewelle 2012/13 stieg die Zahl der GrippeWeb-Teilnehmer an (Abb. 25), so dass in der 19. KW 2013 7.953 Personen bei GrippeWeb registriert waren.

In der 19. KW 2013 waren insgesamt 4.540 (57%) der registrierten 7.953 GrippeWeb-Teilnehmer weiblich, das Alter liegt zwischen 0 und 95 (Median= 35) Jahren. Im Vergleich mit der Altersstruktur der deutschen Bevölkerung sind die älteren Menschen und die Altersgruppe der Jugendlichen/jungen Erwachsenen ab 14 Jahren unterrepräsentiert, erstere vermutlich wegen ihrer geringeren Affinität zum Internet, bei letzteren könnte ins Gewicht fallen, dass ab 14 Jahren nicht mehr die Eltern für die Kinder melden können. Auf der anderen Seite ist die Altersgruppe der Kinder unter 14 Jahren bei GrippeWeb gut repräsentiert, weil für sie ein Elternteil mit melden kann.

Geographisch sind in der 19. KW 2013 inzwischen 398 (97%) der 412 Stadt- und Landkreise Deutschlands durch mindestens einen Teilnehmer vertreten (Abb. 26). Im Vergleich mit der deutschen Bevölkerung in den Bundesländern sind vor allem Berlin, aber auch Hessen und Schleswig-Holstein über-, und Sachsen, Niedersachsen und Bayern unterrepräsentiert (Abb. 27).

Für die Berechnung der wöchentlichen ARE- bzw. ILI-Raten werden die von GrippeWeb erhobenen Werte nach Altersgruppe und Geschlecht so gewichtet, dass eine Schätzung für die Bevölkerung in Deutschland vorgenommen werden kann. Für die Gewichtung wird das inverse Verhältnis der jeweiligen Anteile der Geschlechts- und Al-

tersgruppe in GrippeWeb im Vergleich zur deutschen Bevölkerung verwendet. Die Meldetreue der Teilnehmer ist sehr hoch: über die Hälfte der Teilnehmer hatte bis zur 19. KW 2013 in mehr als 80 % der Wochen seit ihrer Anmeldung eine Meldung an GrippeWeb abgesetzt (Datenstand 04.07.2013).

In der Saison 2012/13 hatten etwa 30 % der Kinder mit ARE und 25 % der Erwachsenen mit

ARE wegen ihrer Erkrankung einen Arzt aufgesucht. Über die Angabe des Arztbesuchs ist ein Vergleich mit den von der AGI erhobenen und geschätzten ARE-Konsultationsinzidenzen möglich. Dabei zeigt sich, dass die aus GrippeWeb berechneten Kurven der ARE-Raten, aber noch besser der Raten an »ARE mit Arztbesuch« im Verlauf mit der von der AGI berechneten Konsultationsinzidenz korrelieren (Abb. 28). Die Korrelationskoeffi-

Abb. 27: Häufigkeitsverteilung der GrippeWeb Teilnehmer (19. KW 2013) aus den einzelnen Bundesländern im Vergleich zur tatsächlichen Verteilung der Gesamtbevölkerung.

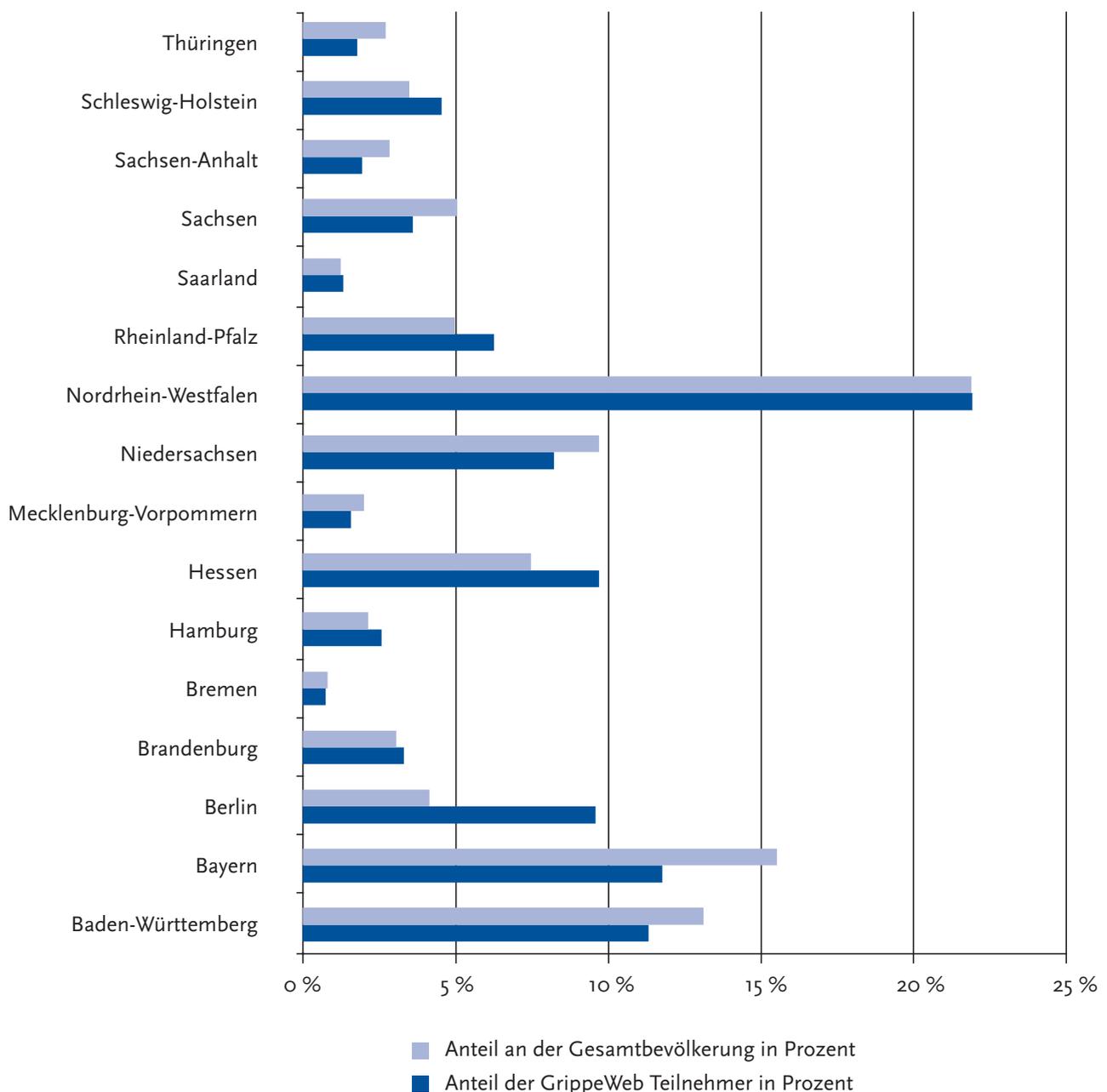
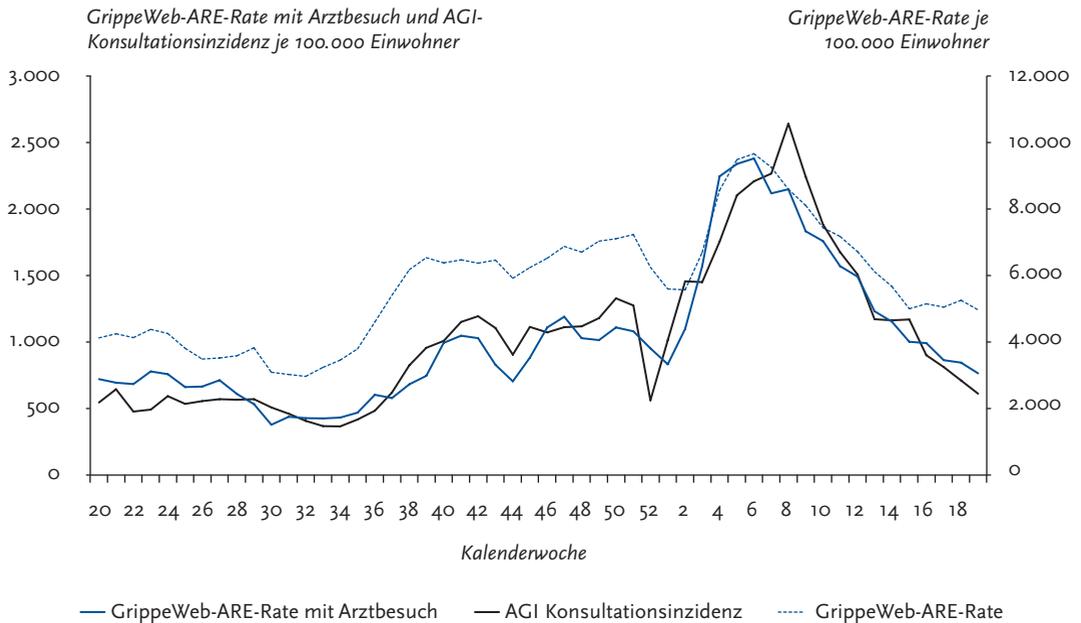


Abb. 28:

Für die deutsche Bevölkerung geschätzte wöchentliche GrippeWeb-Rate an ARE (akute Atemwegserkrankungen) sowie GrippeWeb-»ARE-Rate mit Arztbesuch« und AGI-Konsultationsinzidenz. Blaue Linie: GrippeWeb-»ARE-Rate mit Arztbesuch«, gepunktete blaue Linie: GrippeWeb-ARE-Rate, schwarze Linie: AGI-Konsultationsinzidenz; GrippeWeb-Raten berechnet als gleitender, dreiwöchentlicher Durchschnitt (Datenstand 03. 07. 2013)



zienten (nach Pearson) für die beiden Kurvenpaare (GrippeWeb-ARE-Rate vs. AGI-Konsultationsinzidenz und GrippeWeb-»ARE-Rate mit Arztbesuch« vs. AGI-Konsultationsinzidenz) erreichen Werte von 0,86 bzw. 0,91. Auch die Höhe der wöchentlichen GrippeWeb-»ARE-Raten mit Arztbesuch« liegt auf ähnlichem Niveau wie die AGI-Konsultationsinzidenz und unterscheidet sich von dieser lediglich um einen Faktor zwischen 0,6 und 1,4.

Die Influenzawelle der Saison 2012/13 stellt sich in den über GrippeWeb erhobenen ILI-Raten sehr deutlich sowohl bei Erwachsenen (ab 15 Jahren) als auch bei Kindern (bis 14 Jahren) dar (Abb. 29). Im Verlauf der (über drei Wochen geglätteten) ILI-Raten wurden die maximalen Werte in der 6. KW 2013 (Kinder 8,6 %, Erwachsene 3,1 %) erreicht, wobei die Prozentangaben als gleitender dreiwöchiger Durchschnitt berechnet wurden. In diesen Zeitraum fällt auch die im Rahmen des virologischen Sentinels der AGI höchste An-

zahl identifizierter Nachweise für Influenza A-Subtypen (5. KW 2013) sowie den Typ B (10. KW 2013). Der Abfall der ILI-Kurve gegen Ende der Influenzawelle wird durch die Osterferien (um die 13. und 14. KW 2013) verstärkt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das GrippeWeb-System seit der letzten Saison weiter ausgebaut werden konnte. Die Anzahl der Teilnehmer ist erfreulich angestiegen, wobei weiterhin die ausgeprägte Meldetreue der Teilnehmer zu einer sehr guten Datengrundlage führt und robuste Auswertungen erlaubt. Die gute Übereinstimmung der ARE-Raten, die zu einem Arztbesuch führen, mit den AGI-Konsultationsinzidenzen weist darauf hin, dass die erhobenen Daten und berechneten Schätzungen valide sind. Die im Vergleich zur Vorsaison stärkere Grippewelle der Saison 2012/13 stellt sich auch in GrippeWeb wesentlich deutlicher als im Vorjahr dar. GrippeWeb hat sich als wichtiges Überwachungsinstrument für

die Beobachtung der Häufigkeit akuter Atemwegs-erkrankungen bzw. grippeähnlicher Erkrankungen im Allgemeinen und indirekt der Influenza im Besonderen etabliert. In zukünftigen Auswertungen soll auch die Wirksamkeit des Influenzaimpfstoffes gegenüber der Verhinderung von ILI berechnet sowie die zusätzliche Krankheitslast an ARE bzw. ILI in der Bevölkerung während der Influenzawelle durch Modellrechnungen geschätzt werden.

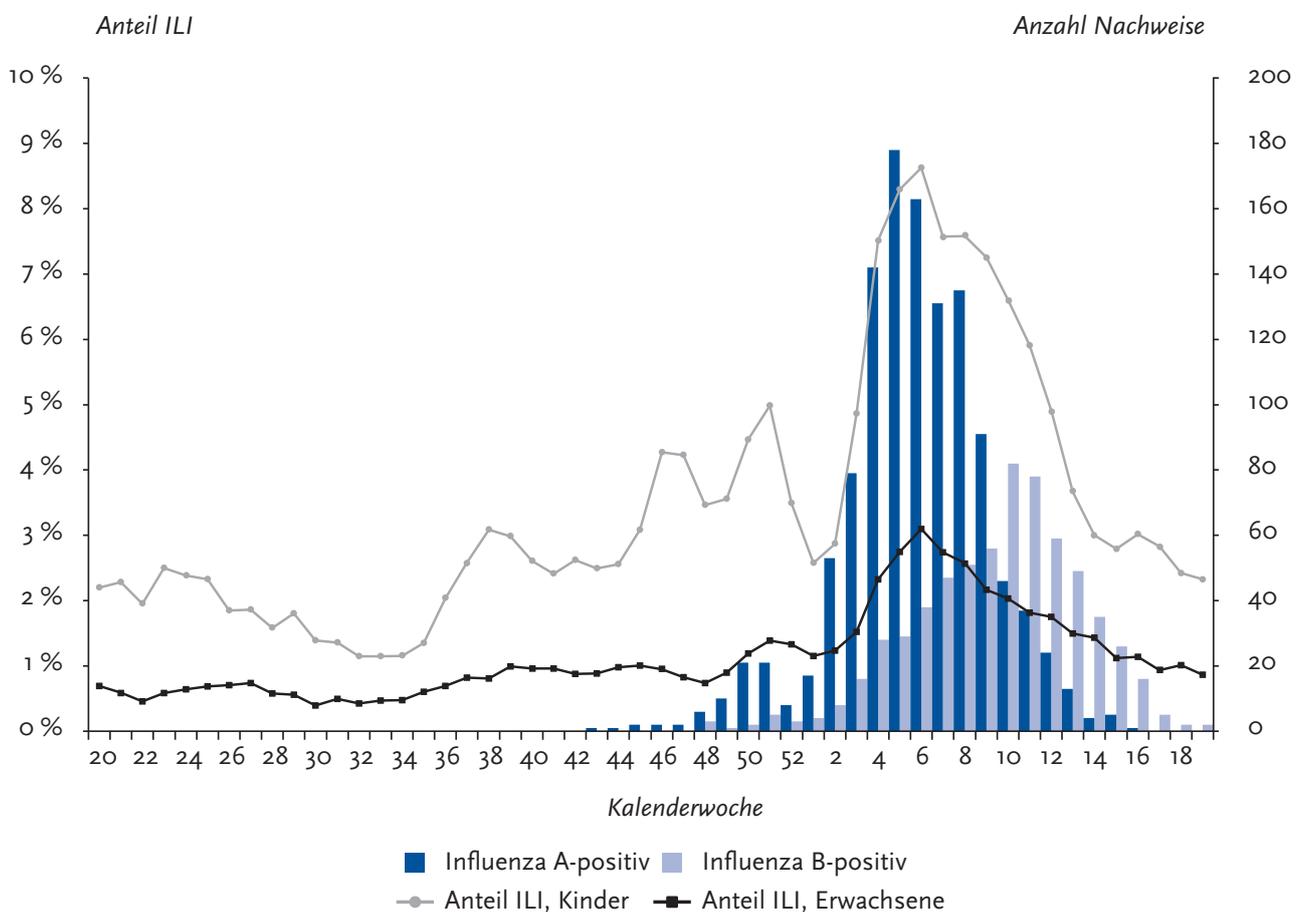
Wir hoffen, dass sich weitere Teilnehmer anmelden und uns so unterstützen, das System an sich und die Repräsentativität der Stichprobe im Speziellen weiter zu verbessern. Wir möchten uns bei allen bisherigen Teilnehmern herzlich bedanken und würden uns freuen, wenn wir bald auch Sie und Ihre Freunde und Bekannte bei www.grippeweb.rki.de begrüßen könnten.

Referenzen

- [1] Friesema IH, Koppeschaar CE, Donker GA, et al. Internet-based monitoring of influenza-like illness in the general population: experience of five influenza seasons in The Netherlands. *Vaccine* 2009 Oct 23;27(45):6353–7.
- [2] Marquet RL, Bartelds AI, van Noort SP, et al. Internet-based monitoring of influenza-like illness (ILI) in the general population of the Netherlands during the 2003–2004 influenza season. *BMC Public Health* 2006;6:242.
- [3] Tilston NL, Eames KT, Paolotti D, Ealden T, Edmunds WJ. Internet-based surveillance of Influenza-like-illness in the UK during the 2009 H1N1 influenza pandemic. *BMC Public Health* 2010;10:650.
- [4] van Noort SP, Muehlen M, Rebelo de Andrade H, Koppeschaar C, Lima Lourenco JM, Gomes MG. Gripenet: an internet-based system to monitor influenza-like illness uniformly across Europe. *Euro Surveill* 2007 Jul;12(7):E5-6.

Abb. 29:

Für die deutsche Bevölkerung geschätzte wöchentliche Rate an ILI (grippeähnliche Erkrankungen) sowie die im Rahmen des virologischen Sentinels der AGI nachgewiesenen Influenzaviren von Influenza A und B. Hellgraue Linie: Kinder, schwarze Linie: Erwachsene; ILI-Rate berechnet als gleitender, dreiwöchentlicher Durchschnitt (Datenstand 03. 07. 2013)



- [5] Brooks-Pollock E, Tilston N, Edmunds WJ, Eames KT. Using an online survey of healthcare-seeking behaviour to estimate the magnitude and severity of the 2009 H1N1v influenza epidemic in England. *BMC infectious diseases* 2011;11:68.
- [6] Dalton C, Durrheim D, Fejsa J, et al. Flutracking: a weekly Australian community online survey of influenza-like illness in 2006, 2007 and 2008. *Communicable diseases intelligence* 2009 Sep;33(3):316–22.
- [7] Hulth A, Rydevik G. Web query-based surveillance in Sweden during the influenza A(H1N1)2009 pandemic, April 2009 to February 2010. *Euro Surveill* 2011;16(18).
- [8] Robert Koch-Institut. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie Gesundheit in Deutschland aktuell 2009. Abgerufen am 12. Juli 2011 unter: <http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsbeurichterstattung/GBEDownloadsB/GEDA09.pdf>.

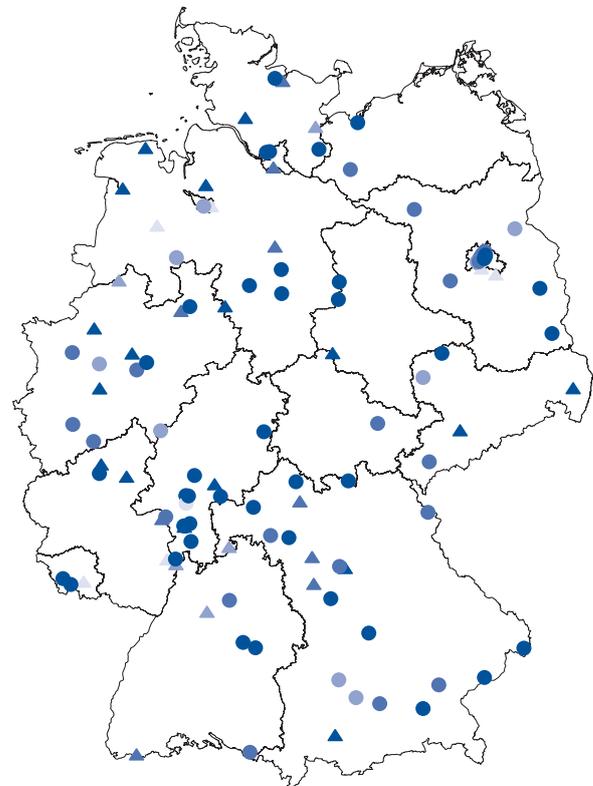
7.2 SEED^{ARE}: Ergebnisse zur fallbasierten Auswertung von akuten respiratorischen Erkrankungen

Karla Köpke

Nach der umfassenden Validierung der Daten, die durch das Sentinel zur elektronischen Erfassung von Diagnosecodes akuter respiratorischer Erkrankungen (SEED^{ARE}) [1] erhoben wurden, fließen diese seit der 40. KW 2012 kontinuierlich in die Schätzung der epidemiologischen Parameter für die wöchentliche und jährliche Berichterstattung der AGI ein [2–4]. Sie sind somit Bestandteil der Ergebnisse des Kapitels 5 des vorliegenden Berichts zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland. Die fallbasierte Erfassung von Daten in SEED^{ARE} liefert aber im Vergleich zum klassischen Sentinel der AGI nicht nur spezifische Informationen durch die Erfassung der ICD-10-Codes für jede Konsultation, die eine akute respiratorische Erkrankung (ARE) betrifft, sondern sie erfasst auch das Alter und Geschlecht des Patienten sowie Informationen zur Schwere der Erkrankung durch Angaben zur Arbeitsunfähigkeit und Hospitalisierung. Im vorliegenden Beitrag werden die Ergebnisse der fallbasierten Datenauswertung vorgestellt.

Es wurden die SEED^{ARE}-Daten von der 16. KW

Abb. 30: Geografische Verteilung der SEED^{ARE}-Praxen in Deutschland, die von der 16. KW 2012 bis zur 16. KW 2013 Daten an das RKI gesendet haben.



Einzelpraxen		Gemeinschaftspraxen	
●	Allgemeinmediziner	▲	Allgemeinmediziner
●	Pädiater	▲	Pädiater
●	Internisten	▲	Internisten

2012 bis zur 16. KW 2013 ausgewertet. 110 Arztpraxen der Grundversorgung beteiligten sich in diesem Zeitraum wenigstens zeitweise mit 33.703 Tagesmeldungen. Damit konnten die Daten von 167 Ärzten, darunter 56 % Allgemeinmediziner und 26 % Pädiater, ausgewertet werden. Es waren Praxen aus allen Bundesländern vertreten, wobei etwa ein Fünftel aller Meldungen aus Bayern und je 12 % aus Hessen und Nordrhein-Westfalen kamen.

Die Praxen verzeichneten im Auswertungszeitraum mehr als 1,7 Millionen Patientenkontakte mit mehr als 91.500 Patienten, die wenigstens einmal die Praxis wegen einer ARE aufsuchten. Es wurden ca. 150.000 akute respiratorische Erkran-

kungen in mehr als 156.000 Konsultationen mit diesen Erkrankungen erfasst. Wenn der Arzt während einer Konsultation wegen ARE für einen Patienten mehrere ICD-10-Codes für ARE vergeben hatte, so wurden alle diese Diagnosen von der Software erfasst und standen zur Auswertung zur Verfügung.

7.2.1 Verteilung der Diagnosen für akute respiratorische Erkrankungen

Die prozentuale Verteilung aller erfassten Diagnosegruppen ist im Vergleich zum vorherigen Berichtszeitraum sehr ähnlich mit der Ausnahme, dass sich der Anteil der erfassten Grippediagnosen (J09 bis J11) an allen ARE-Diagnosen im Berichtszeitraum mehr als verdoppelt hat und auf 7 % in allgemeinmedizinischen Praxen bzw. auf 3 % in pädiatrischen Praxen gestiegen ist. Wie in den vergangenen Berichtszeiträumen waren ICD-10-Codes der J06-Hauptgruppe mit über 25 % aller ARE-Diagnosen in allgemeinmedizinischen Praxen bzw. über 50 % in pädiatrischen Praxen die mit Abstand am häufigsten verwendeten Diagnosen. Jeweils knapp 3 % aller ARE-Diagnosen sowohl in den pädiatrischen Praxen als auch in den allgemeinmedizinischen Praxen wiesen im untersuchten Zeitraum eine Pneumonie (J12 bis J18) aus. Etwa 23 % aller Diagnosen in allgemeinmedizinischen Praxen bzw. 9 % in pädiatrischen Praxen betrafen eine akute Bronchitis bzw. eine Bronchiolitis (J20 und J21).

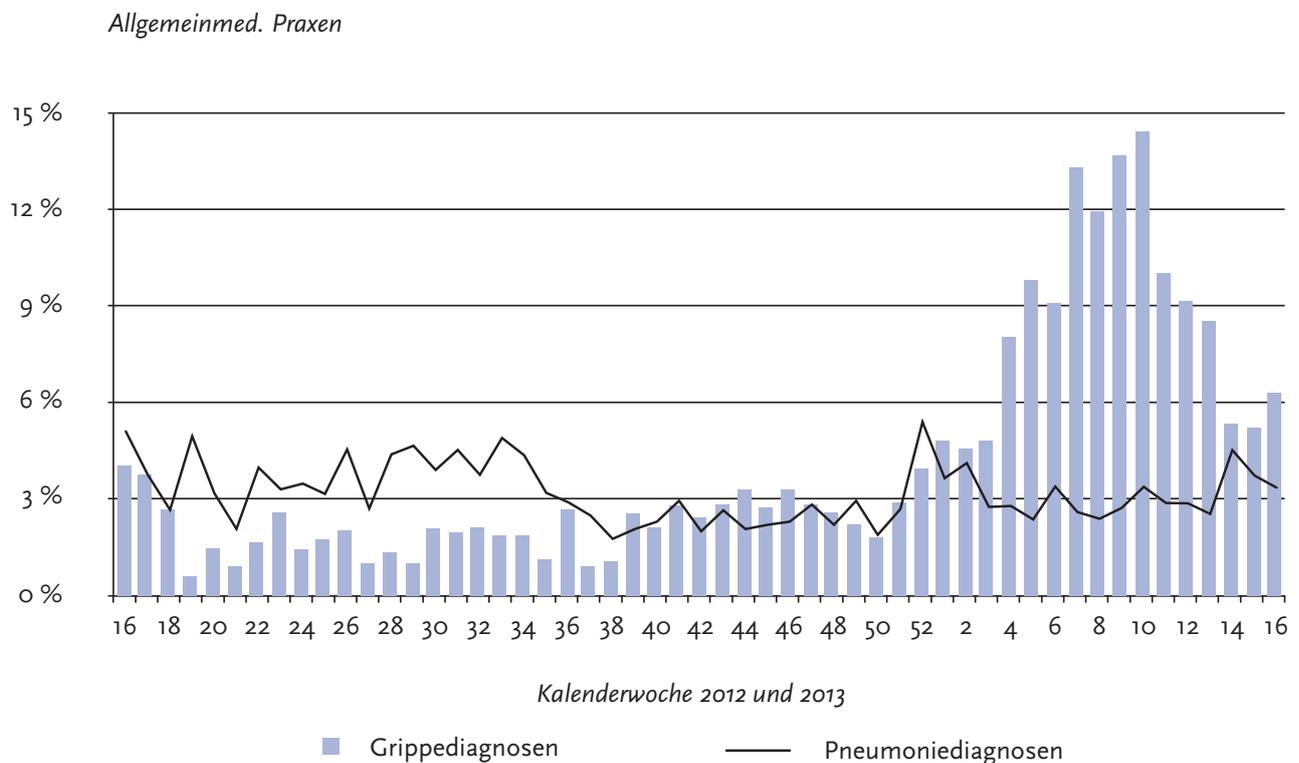
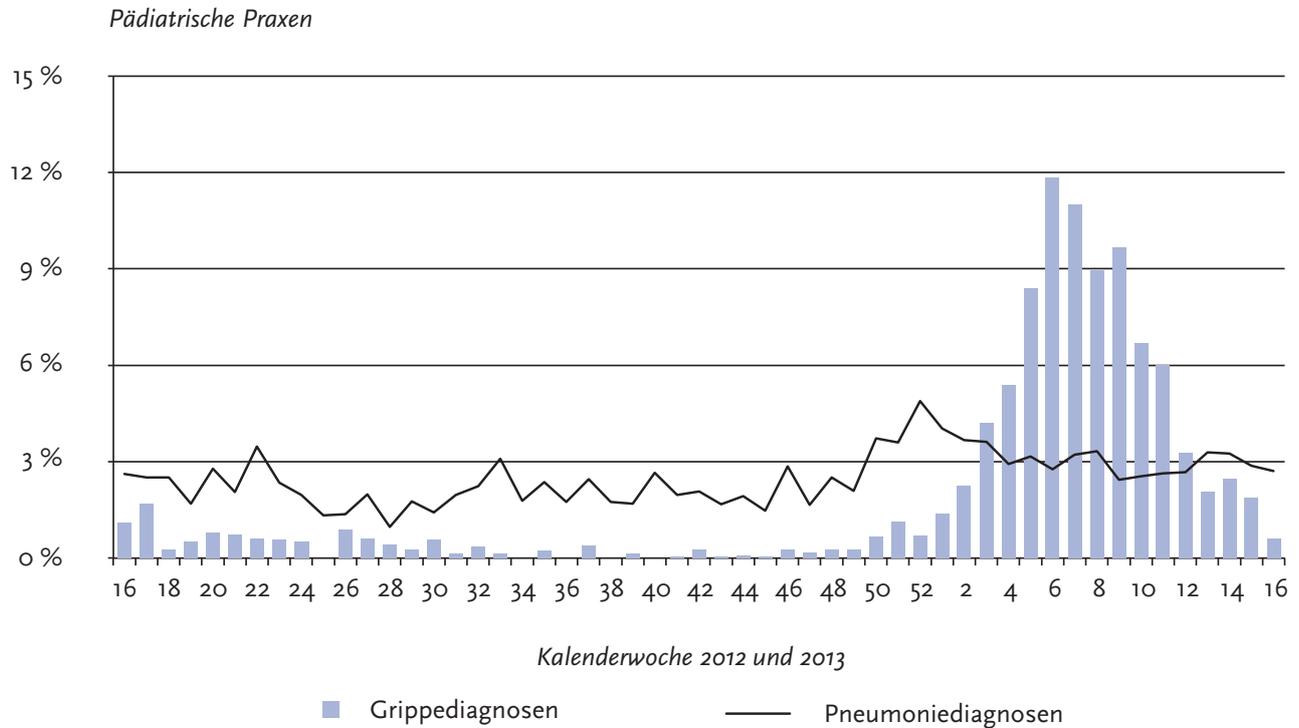
7.2.2 Patienten mit ICD-10-Codes aus der J09- bis J11-Hauptgruppe (Grippediagnose)

Da die Daten von SEED^{ARE} insbesondere zur Influenzaüberwachung der Bevölkerung dienen sollen, werden im Folgenden die Patienten mit ICD-10-Codes aus der J09- bis J11-Hauptgruppe (im weiteren Text auch Grippepatienten genannt) gesondert betrachtet. Es ist zu berücksichtigen, dass in die folgenden Auswertungen alle ICD-10-Codes für Influenza eingegangen sind, also auch Diagnosen ohne Influenzavirusnachweis (J11) und nicht nur die Diagnosen aufgrund nachgewiesener Influenzaviren (J09, J10). Für 7.516 Patienten wurden 7.883 Grippeerkrankungen in 102 Praxen diagnos-

tiziert. Einige Patienten waren im Untersuchungszeitraum mehr als einmal erkrankt. Da eine unabhängige ARE-Erkrankung angenommen wurde, wenn nach 14 Tagen einer Erstkonsultation wegen ARE erneut eine ARE-Konsultation diagnostiziert wurde, gingen einige wenige, schwerere Grippeerkrankungen vermutlich doppelt in die Statistik ein. 4,6 Prozent der Grippepatienten wurden mit mehrfacher Erkrankung wegen Grippe im Berichtszeitraum erfasst. Bei 30 % dieser Patienten lagen zwischen der ersten und letzten Konsultation mit einer Grippediagnose nur fünf Wochen. Insbesondere bei diesen Fällen ist eine Neuerkrankung eher unwahrscheinlich. Allerdings war eine mehrfache Grippeerkrankung in der Saison 2012/13 möglich, weil zu etwa gleichen Anteilen A(H1N1)pdm09-, A(H3N2)- und B-Influenzaviren über einen längeren Zeitraum, insbesondere zwischen der 50. KW 2012 und der 16. KW 2013, zirkulierten.

Um die Grippefälle nicht mit anderen ARE-Erkrankungen zu vermengen, wurden für die folgende Influenza-spezifische Auswertung die Daten von drei allgemeinmedizinischen und zwei hausärztlich tätigen internistischen Praxen nicht in die Auswertung dieses Kapitels einbezogen. Diese Entscheidung wurde getroffen, da in diesen Praxen außerhalb der Influenzawelle 2012/13 durchschnittlich ein Anteil von bis zu 30 % Grippediagnosen an allen ARE-Patienten erfasst wurde. Dagegen wurde in diesen fünf Praxen die in den anderen Sentinelpraxen sehr häufige Diagnose J06 deutlich seltener als eine Grippediagnose vergeben. Zusätzlich wurden die Daten einer Gemeinschaftspraxis mit mehreren Ärzten von der Grippe-spezifischen Auswertung ausgeschlossen, weil im Herbst 2012 zwischen der 39. und 49. KW für 627 vorwiegend ältere Patienten J11-Diagnosen erfasst wurden. In diesem Zeitraum war in anderen Praxen deutschlandweit keine besondere ARE- oder Influenzaaktivität zu beobachten, so dass es sich offenbar um einen größeren lokalen Ausbruch mit einem Höhepunkt in der 41. und 42. KW handelte und die Daten nicht für Deutschland repräsentativ waren. Damit gingen in die Influenza-spezifische Auswertung insgesamt 5.551 Grippe-Diagnosen ein. Abbildung 31 zeigt den zeitlichen Verlauf der erfassten Grippediagnosen in allgemeinmedizinischen und pädiatrischen Praxen und vergleicht sie mit dem Auftreten von Pneumonien, die ihr Maximum in der 52. KW erreichten. Allerdings war in dieser

Abb. 31:
Zeitliche Verteilung des Anteils der erfassten ARE-Konsultationen mit Influenza (J09 bis J11; Säulen) und Pneumonie (J12 bis J18; Linie) an allen erfassten ARE-Konsultationen für pädiatrische und allgemeinmedizinische SEED^{ARE}-Praxen nach Kalenderwoche von der 16. KW 2012 bis zur 16. KW 2013



Woche die erfasste absolute Anzahl von Pneumonien relativ gering, so dass das Maximum darauf zurückzuführen ist, dass Patienten in der Weihnachtszeit seltener zum Arzt gingen. Pneumonien traten das ganze Jahr über relativ konstant auf.

Im Berichtszeitraum 2012/13 lag das Durchschnittsalter der Grippepatienten in den allgemeinmedizinischen Praxen bei etwa 37 Jahren (Median: 37 Jahre) und in den internistischen Praxen bei etwa 40 Jahren (Median: 41 Jahre). Etwa 10 % der Patienten mit einer Grippeidiagnose in den allgemeinmedizinischen Praxen waren über 60 Jahre alt, in den hausärztlich tätigen internistischen Praxen betrug dieser Anteil knapp 11 %. Das beobachtete Durchschnittsalter der erwachsenen Grippepatienten unterschied sich kaum von dem der Patienten mit anderen akuten respiratorischen Erkrankungen. Bei den älteren Erwachsenen und Senioren nahm der relative Anteil der Grippepatienten an allen ARE-Patienten allerdings leicht zu.

In den pädiatrischen Praxen hatten die erfassten Grippepatienten ein Durchschnittsalter von 6,5 Jahren (Median: 5 Jahre). Bei den Kindern lag das Durchschnittsalter bei Grippe um etwa zwei Jahre höher als das aller ARE-Erkrankungen. In der Altersgruppe der Säuglinge war der beobachtete relative Anteil von Grippe im Verhältnis zu anderen ARE-Diagnosen besonders niedrig. Etwa 4 % der Grippepatienten in den pädiatrischen Praxen waren unter einem Jahr alt, dagegen betrafen aber insgesamt fast 14 % aller erfassten ARE-Konsultationen diese Altersgruppe. Bei den Patienten mit einer Grippeidiagnose war der Anteil der Jungen bzw. jungen Männer höher als bei den Mädchen bzw. jungen Frauen. Erst um das 20. Lebensjahr war der Anteil der Geschlechter ausgeglichen. Ab der Altersgruppe 30 bis 39 Jahre wurden mehr Frauen als Männer mit einer Grippeidiagnose erfasst. Dieses Verhältnis wurde in Bezug auf die Altersgruppen in ähnlicher Weise auch bei den anderen ARE-Konsultationen beobachtet und ist teilweise auf das Geschlechterverhältnis in der Alterspyramide in Deutschland zurückzuführen.

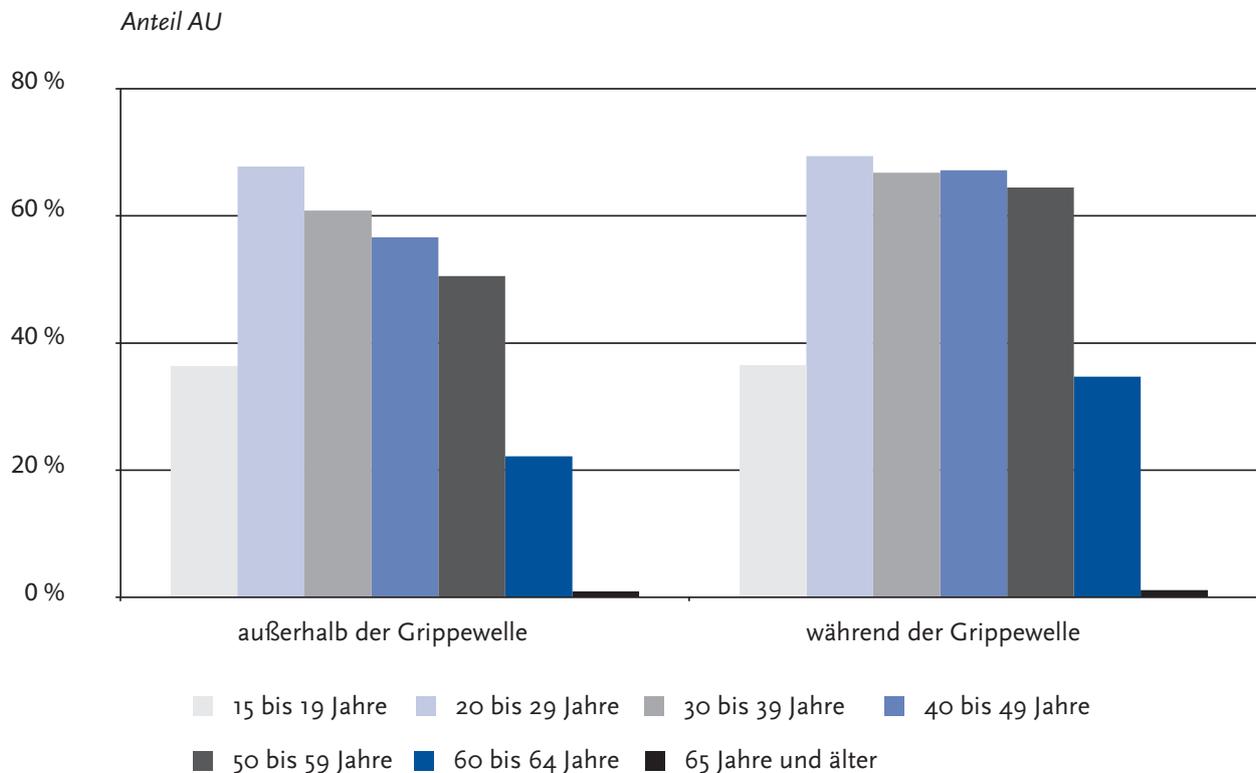
7.2.3 Arbeitsunfähigkeit von ARE-Patienten

Die Abbildung 32 stellt die im Berichtszeitraum ARE-bedingte Arbeitsunfähigkeit von Patienten in sieben Altersgruppen dar. Untersucht wurden sol-

che Altersgruppen, in denen Patienten in der Ausbildung waren oder berufstätig sein konnten. Während der Weihnachtszeit und der Jahreswende war, wie in anderen Jahren ebenfalls beobachtet, ein deutlicher Rückgang der Krankschreibungen zu verzeichnen. Während der Influenzawelle war der Anteil der ausgestellten Arbeitsunfähigkeitsbescheinigungen bezogen auf alle erfassten ARE insgesamt höher als im übrigen Berichtszeitraum. Die Altersgruppe der 20- bis 29-Jährigen hatte den höchsten Anteil an Krankschreibungen. Er betrug 68 % im Zeitraum außerhalb der Grippewelle. Mit steigendem Alter nahm dieser Anteil ab. In der Altersgruppe der 60- bis 64-Jährigen wurde nur noch in 22 % der Konsultationen eine Krankschreibung wegen ARE vorgenommen. In dieser Altersgruppe benötigte aber auch nur ein kleinerer Anteil der Patienten eine Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung für den Arbeitgeber, weil weniger als die Hälfte in dieser Altersgruppe noch berufstätig waren [5]. In der Altersgruppe der ab 65-Jährigen wurde nur noch in einem Prozent der ARE-Konsultationen eine Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung ausgestellt. Männer erhielten anteilig häufiger eine Krankschreibung als Frauen, was vermutlich durch den höheren Anteil an den Berufstätigen bedingt ist [5]. Der Unterschied des Anteils der ausgestellten Arbeitsunfähigkeitsbescheinigungen zwischen dem Zeitraum der Influenzawelle und dem ohne relevante Influenzaviruszirkulation war umso größer, je älter die Patienten waren. Während der Grippewelle stieg der Anteil der Krankschreibungen in der Altersgruppe der 15- bis 19-Jährigen nur um 0,2 %. Der Anstieg in der Altersgruppe der 20- bis 29-Jährigen betrug 1,5 %. Für die folgenden Gruppen wurde mit steigendem Alter ein deutlicher Anstieg um 6 %, 11,5 % und 14 % beobachtet und der Anteil der Krankschreibungen während der Influenzawelle lag für diese vier Altersgruppen auf ähnlichem Niveau zwischen 64 % und 69 %. In der Altersgruppe der 60- bis 64-Jährigen stieg der Anteil der Krankschreibungen wegen ARE innerhalb der Influenzawelle auf fast 35 %, also um mehr als 50 % in Bezug auf den Anteil außerhalb der Zeit der Grippewelle. Im Vergleich zum vergangenen Berichtszeitraum mit einer viel moderateren Influenzawelle stieg der durchschnittliche Anteil der Konsultationen mit einer Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung im Zeitraum der Grippewelle von 55,8 % auf 61,1 % für Patienten zwischen 15 und 65

Abb. 32:

Vergleich des Anteils von ARE-Konsultationen mit Arbeitsunfähigkeit (AU) an allen ARE-Konsultationen zwischen dem Zeitraum außerhalb der Grippewelle 2012/13 von der 16. KW bis zur 49. KW 2012 und dem Zeitraum der Grippewelle 2012/13 von der 50. KW 2012 bis zur 16. KW 2013 in SEED^{ARE} für die Altersgruppen ab dem 15. Lebensjahr.



Jahren. Außerhalb dieses Zeitraums stieg der Anteil von 50,9 % auf 53,9 %. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Weihnachtszeit mit deutlich niedrigeren Anteilen zwar in diesem Berichtszeitraum in die Influenzawelle fiel, nicht aber im vergangenen Berichtszeitraum. Betrachtet man nur die Patienten mit einer Grippediagnose, so lag während der Grippewelle die Arbeitsunfähigkeit in der Gruppe der 15- bis 19-Jährigen nur bei 38 %, in den weiteren Altersgruppen mit steigendem Alter aber bei 75 %, 73 %, 75 % und 77 % sowie 49 % in der Altersgruppe der 60- bis 64-Jährigen. Der hohe Anteil in den älteren Gruppen deutet darauf hin, dass die Influenza mit höherem Alter schwerer verläuft und vermutlich fast immer zu einer Krankschreibung führt. Neben den individuellen Problemen der Patienten zeigen diese Ergebnisse auch die volkswirtschaftliche Bedeutung der Influenza bedingt durch den hohen Arbeitsausfall.

Die Verteilung der Anteile der verschiedenen Diagnosen, die eine Arbeitsunfähigkeit verursach-

ten, entsprach im Wesentlichen der beobachteten Verteilung aller Diagnosen mit Ausnahme der Diagnosegruppen J01 (akute Sinusitis) und J02 (akute Pharyngitis), die in pädiatrischen Praxen bei der Behandlung von Jugendlichen etwas häufiger bei ARE-Konsultationen zur Arbeitsunfähigkeit führten.

7.2.4 Krankenhauseinweisung von ARE-Patienten

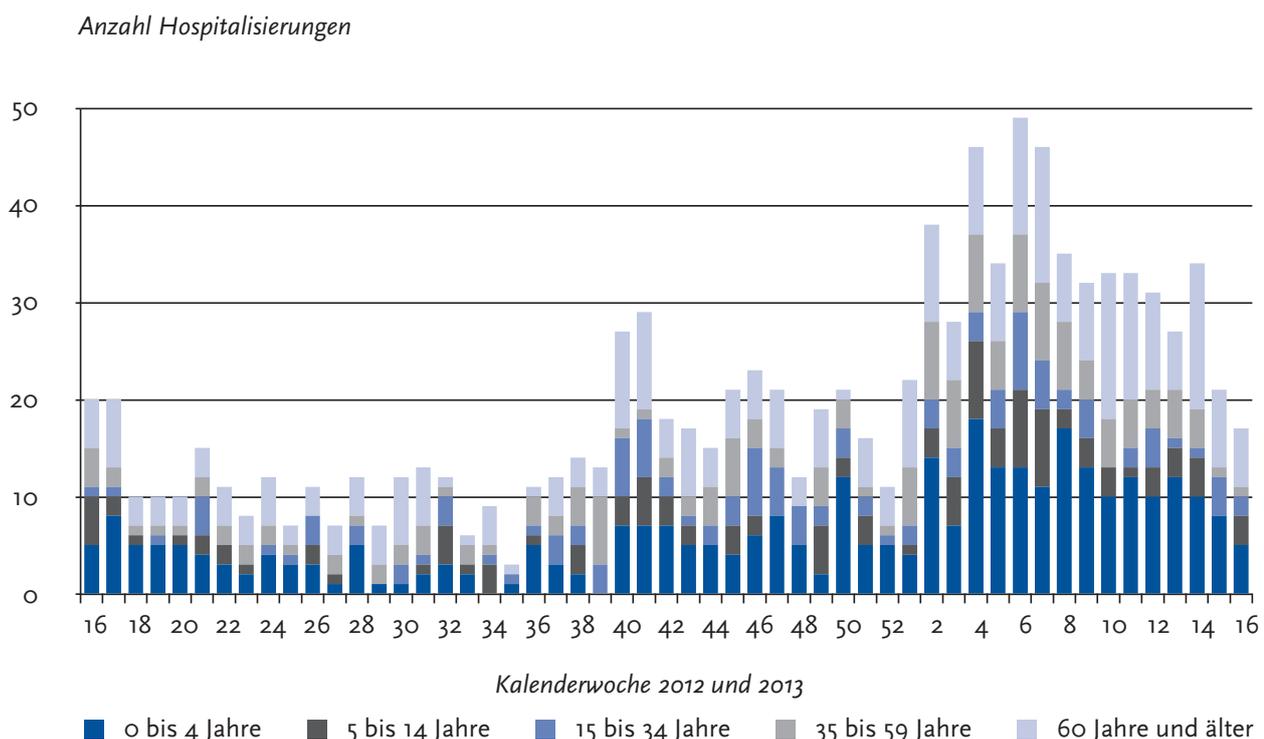
Im Berichtszeitraum 2012/13 wurden in SEED^{ARE} 1.023 ARE-Patienten (1,1 % aller Patienten mit mindestens einer Konsultation wegen ARE) in ein Krankenhaus eingewiesen. Im Vergleich zum vergangenen Berichtszeitraum stieg die Hospitalisierungsrate um 0,2 %. 18 Patienten wurden im Untersuchungszeitraum zweimal hospitalisiert. 13,6 % aller erfassten Krankenhauseinweisungen betrafen Säuglinge unter einem Jahr, obwohl der Anteil dieser Altersgruppe an allen ARE-Konsul-

tationen unter 8 % lag. Im vierten Lebensjahr lag die Hospitalisierungsrate schon unter dem Durchschnitt für alle ARE-Konsultationen. Die Senioren (ab 60 Jahre) hatten mit Abstand das höchste Risiko für eine Krankenhauseinweisung. Bei 2,5 % aller ARE-Konsultationen wurde mit der ARE-Diagnose auch eine Krankenhauseinweisung erfasst. Besonders betroffen waren die ab 80 Jahre alten Patienten, die nur einen Anteil von 1,7 % an allen ARE-Konsultationen verursachten, aber einen Anteil von knapp 10 % an allen Krankenhauseinweisungen hatten. Männer ab 35 wurden mit zunehmendem Alter anteilig häufiger hospitalisiert als Frauen derselben Altersgruppe. Während der Influenzawelle erhöhte sich die absolute Anzahl der hospitalisierten Patienten pro Kalenderwoche deutlich (Abb. 33). In fast allen Wochen der Influenzawelle wurden auch Patienten mit einer Grippe-Diagnose von den an SEED^{ARE} teilnehmenden Praxen in ein Krankenhaus eingewiesen.

Eine relativ häufige Diagnose bei Hospitalisierung war eine Pneumonie. Insgesamt 307 Patienten mit einer Krankenhauseinweisung erhielten eine entsprechende Diagnose in den

SEED^{ARE}-Praxen. Pneumonien führten über den gesamten Auswertungszeitraum zu Krankenhauseinweisungen. Im SEED^{ARE}-Sentinel war in den allgemeinmedizinischen Praxen bei etwa 30 % der Einweisungen eine Pneumoniediagnose für den Patienten zu finden, in den pädiatrischen Praxen betrug dieser Anteil 29 %. Der Anteil von Pneumonien an den Hospitalisierungen mit akuten respiratorischen Erkrankungen liegt noch deutlich unter dem Anteil, der in der Krankenhausstatistik des Jahres 2010 in Deutschland ausgewiesen wurde und etwa 60 % beträgt [6]. Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass über die Hälfte aller Hospitalisierungen wegen Pneumonie und Grippe über eine Notfallversorgung und nicht über den Hausarzt erfolgt [7]. Im Vergleich zur Häufigkeit von Diagnosen für alle Konsultationen, wo die Pneumonie nur einen geringen Anteil ausmachte, spielt diese Diagnose bei Hospitalisierungen eine bedeutende Rolle. Bei Kindern führte auch die Bronchitis und Bronchiolitis mit einem Anteil von 20,5 % an allen ARE-Diagnosen überproportional häufig zu einer Hospitalisierung im Vergleich zu einem Anteil von ca. 9 % bei den ARE-Konsulta-

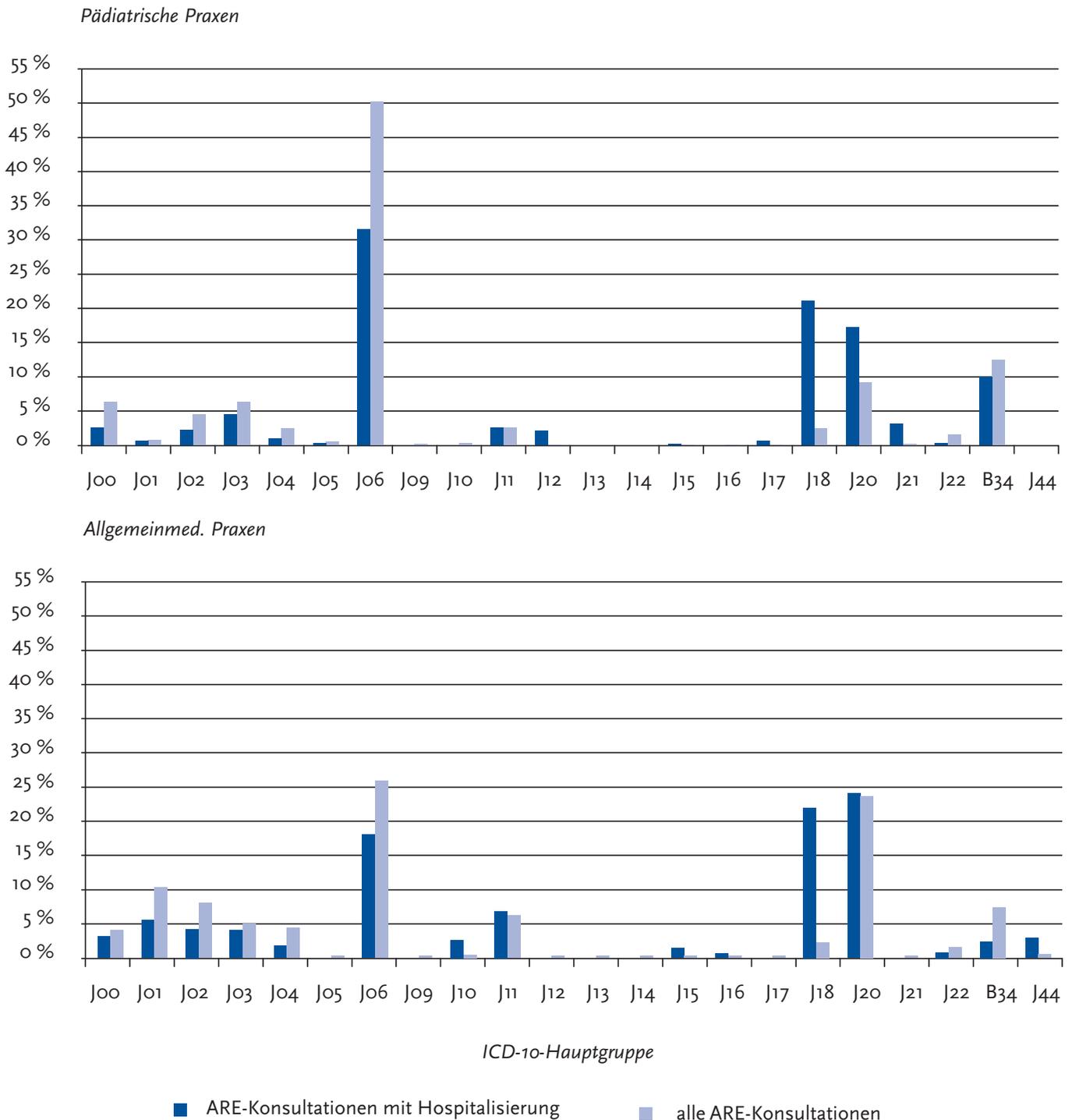
Abb. 33:
Erfasste Anzahl der Krankenhauseinweisungen mit ARE von der 16. KW 2012 bis zur 16. KW 2013 im SEED^{ARE}-Sentinel, stratifiziert nach fünf Altersgruppen



tionen. In allgemeinmedizinischen Praxen führte eine akute Infektion der unteren Atemwege bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung überproportional zu einer Krankenhauseinweisung.

Einen Überblick über die erfassten ARE-Diagnosen bei den Krankenhauseinweisungen im Vergleich zu allen ARE-Konsultationen gibt die Abbildung 34.

Abb. 34: Vergleich des Anteils der ICD-10-Codes zwischen allen ARE-Konsultationen und den Konsultationen mit Krankenhauseinweisung in pädiatrischen bzw. allgemeinmedizinischen SEED^{ARE}-Praxen von der 16. KW 2012 bis zur 16. KW 2013 (einschließlich Mehrfachdiagnosen; B34 enthält nur B34.9, J44 nur J44.0).



Referenzen

- [1] Köpke K. Influenza-Überwachung: Surveillance der Krankheitslast. Deutsches Ärzteblatt 2009;106(5):A-176
- [2] Buda, S., Köpke, K., Luchtenberg, M., Schweiger, B., Biere, B., Duwe, S., Fiebig, L., Buchholz, U., an der Heiden, M., and Haas, W.: Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2009/10. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI), Robert Koch-Institut 2010
- [3] Buda, S., Köpke, K., Luchtenberg, M., Preuß, U., Schweiger, B., Wedde, M., Duwe, S., Buchholz, U., an der Heiden, M., and Haas, W.: Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2010/11. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI), Robert Koch-Institut. 2011
- [4] Buda, S., Köpke, K., Luchtenberg, M., Prahm, K., Schweiger, B., Wedde, M., Duwe, S., Buchholz, U., an der Heiden, M., and Haas, W.: Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2011/12. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI), Robert Koch-Institut. 2012
- [5] Mischke, J., Wingerter, C.: Frauen und Männer auf dem Arbeitsmarkt – Deutschland und Europa. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2012
- [6] DESTATIS: Gesundheit. Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle) 2010, Fachserie 12 Reihe 6.2.1, Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2011
- [7] Statistisches Bundesamt, Zweigstelle Bonn, Gruppe H1, Gesundheit: persönliche Mitteilung 2010

hinausgeht, diese wird als Exzess-Mortalität bezeichnet. Dabei wird entweder die Zahl sämtlicher Sterbefälle betrachtet oder aber verschiedene Altersgruppen getrennt analysiert. Durch eine zeitnahe Mortalitätssurveillance können schwerwiegende Gefährdungen der öffentlichen Gesundheit, die eine erhöhte Mortalität verursachen, frühzeitig erkannt und in ihrem Verlauf erfasst werden. Auch kann die Schwere bekannter Gefährdungen wie der jährlichen Grippewelle oder anderer Ausbruchsgeschehen besser abgeschätzt werden, indem zeitnah die Übersterblichkeit betrachtet werden kann. Falls keine Übersterblichkeit beobachtet wird, kann die Mortalitätssurveillance auch zur Beruhigung der Lage beitragen.

Auf der Grundlage der gewonnenen Erkenntnisse können evtl. erforderliche Maßnahmen zum Schutz der öffentlichen Gesundheit veranlasst, bewertet und entsprechend angepasst werden. So kann eine zeitnahe Mortalitätssurveillance z. B. bei einer Influenzapandemie durch Erkennen der am stärksten gefährdeten Altersgruppen als Entscheidungshilfe dienen, für welche Altersgruppen eine Therapie besonders wichtig ist.

Bislang existiert eine zeitnahe Mortalitätssurveillance in Deutschland nur in Hessen [4] und in Berlin, beide Bundesländer nehmen am EuroMomo Projekt (<http://www.euromomo.eu>) teil.

7.3 Mortalitätssurveillance

Benedikt Greutelaers, Helmut Uphoff (Hessisches Landesprüfungs- und Untersuchungsamt im Gesundheitswesen) und Udo Buchholz

7.3.1 Hintergrund

Die Influenza führt häufig zu einer Exzess-Mortalität (Übersterblichkeit), die in der Gesamtmortalität deutlich sichtbar wird. Die Anzahl von Personen, die jährlich während der ca. zehn Wochen andauernden Grippewellen direkt oder indirekt an Influenza verstirbt, variiert allerdings stark [1–3].

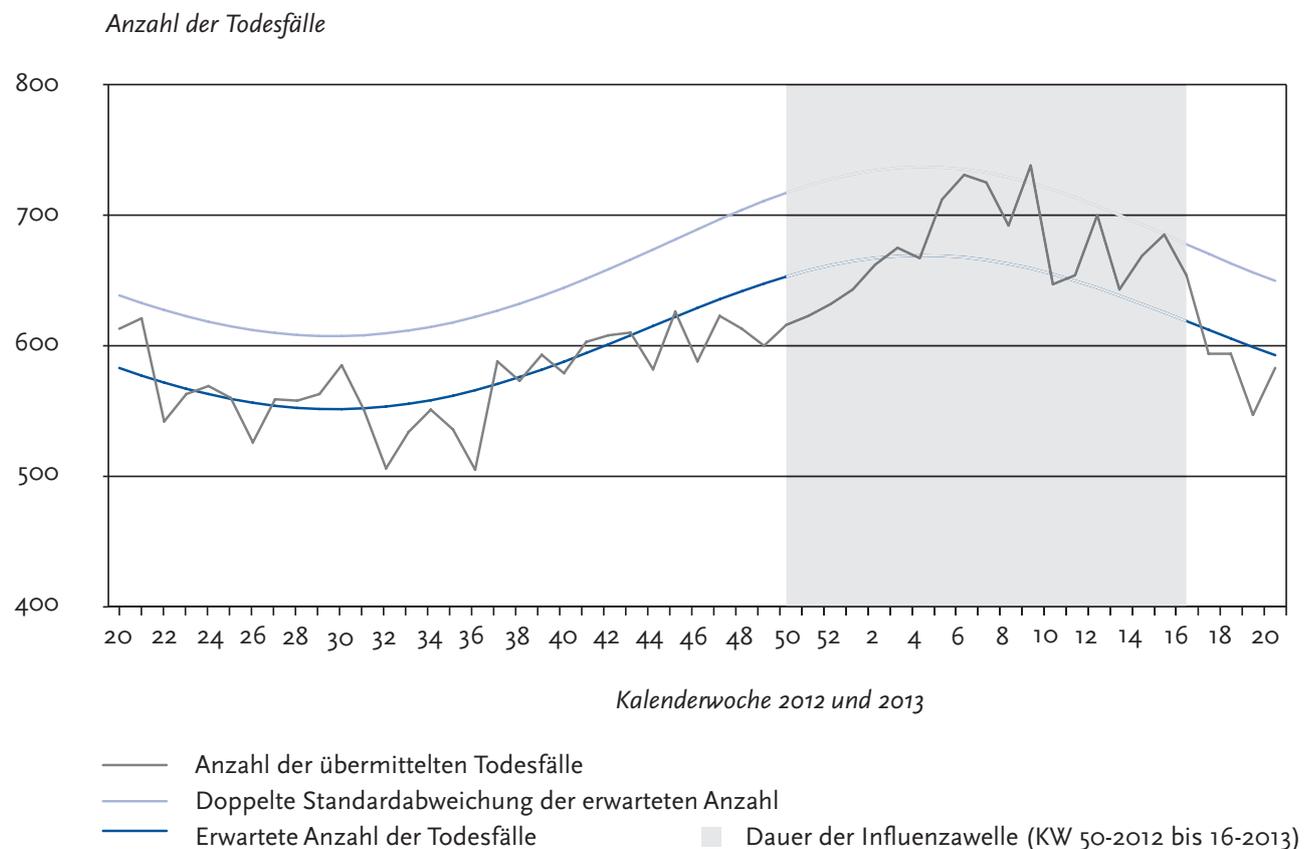
Eine zeitnahe Mortalitätssurveillance (Surveillance der Gesamtsterbefälle) ermöglicht die Erkennung und Berechnung einer Veränderung der Sterberaten, die über ein zu erwartendes Maß

7.3.2 EuroMOMO

EuroMOMO (European monitoring of excess mortality for public health action) ist ein von der Europäischen Kommission finanziertes Projekt, das vom Statens Serum-Institut in Dänemark geleitet wird. Insgesamt nehmen Partner aus 18 europäischen Ländern aktiv mit einer entsprechenden Datenübermittlung an dem Projekt teil.

Ziel von EuroMOMO ist die Durchführung eines zeitnahen Monitorings der Gesamtmortalität in Europa durch einen standardisierten Ansatz, mit dem die Analyse der Mortalitätsdaten aus verschiedenen Ländern vergleichbar gemacht wird. Hierfür wurde ein statistisches Konsensus-Modell zum Monitoring der Mortalität für Europa entwickelt [5]. Die Ergebnisse werden wöchentlich in einem Bulletin zusammengestellt, welches in Zukunft auch der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt werden soll.

Abb. 35: Mortalitätssurveillance in Berlin für alle Altersgruppen von der 20. KW 2012 bis zur 20. KW 2013 (Datenstand: 28. KW 2013)



Derzeit wird im Rahmen von EuroMOMO ein Algorithmus entwickelt, der helfen soll, den Einfluss der Influenza-Aktivität auf die Mortalität unter Berücksichtigung der Temperatur standardisiert zu quantifizieren. Diese ursachenspezifische Mortalitätssurveillance ermöglicht nicht nur die Einschätzung der Schwere von Influenza- bzw. Hitze- oder Kältewellen, sondern auch die gezielte Veranlassung und Anpassung von Maßnahmen wie auch deren Evaluation.

7.3.3 Mortalitätssurveillance in Berlin

Das RKI hat mit den Sterbedaten aus Berlin eine zeitnahe Mortalitätssurveillance für dieses Bundesland etabliert und ist seit 2012 auch aktiver Partner im EuroMOMO Projekt. In Abbildung 35 sind die Mortalitätsdaten für Berlin von der 20. KW 2012 bis zur 20. KW 2013 dargestellt. Seit der 49. KW 2012 kam es zu einem kontinuierli-

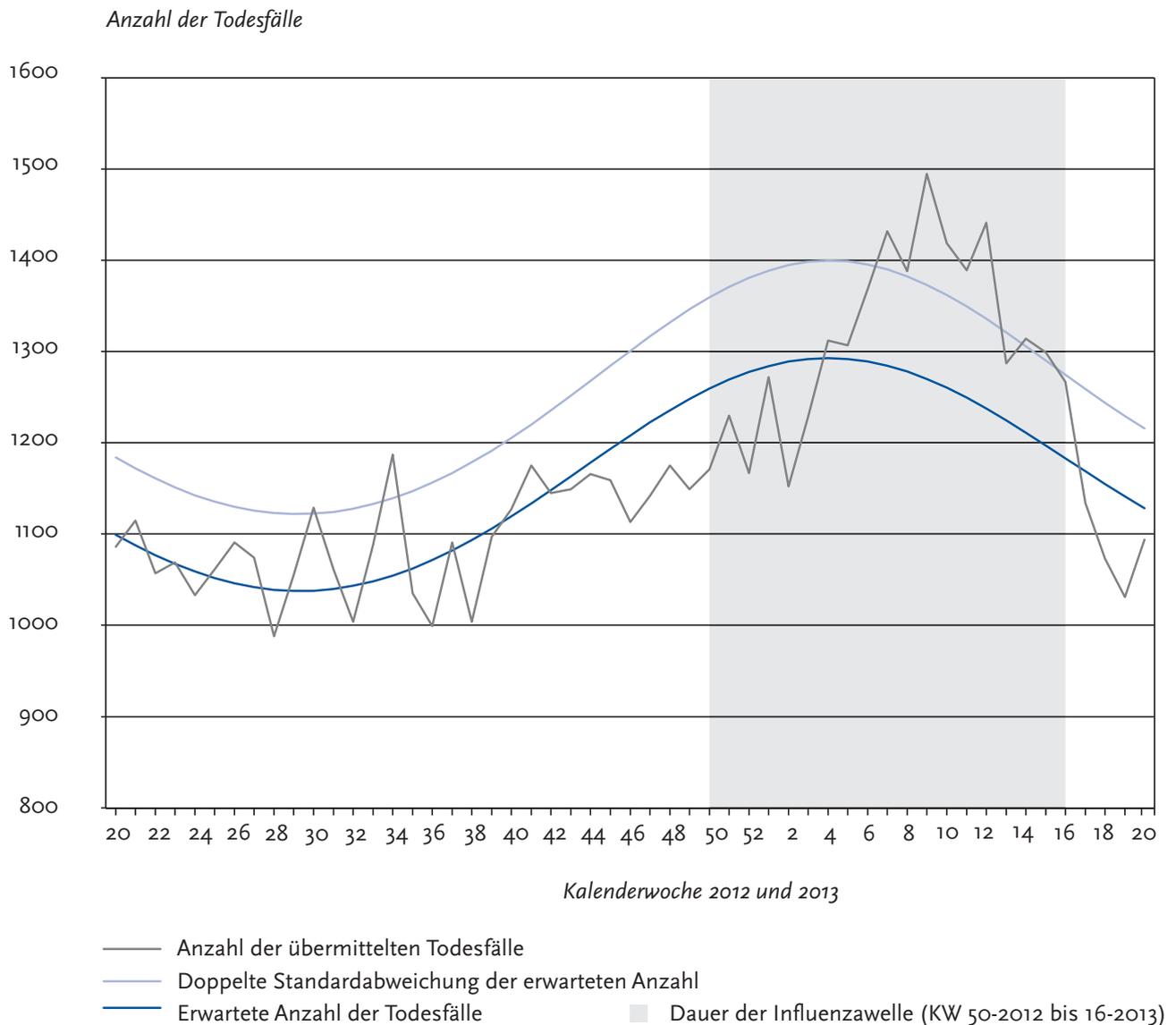
chen Anstieg der Todesfallzahlen, der jedoch nur in der 9. KW 2013 signifikant war (oberhalb des Schwellenwerts von zwei Standardabweichungen).

7.3.4 Mortalitätssurveillance in Hessen

Das Hessische Landesprüfungs- und Untersuchungsamt im Gesundheitswesen (HLPUG) hat seit 2007 eine zeitnahe Mortalitätssurveillance für Hessen etabliert und ist seit 2008 als aktiver Partner am EuroMOMO Projekt beteiligt.

In Abbildung 36 sind die Sterbedaten aus Hessen von der 20. KW 2012 bis zur 20. KW 2013 dargestellt. Von der 6. KW 2013 bis zur 16. KW 2013 sind die Fallzahlen deutlich über den Erwartungswerten und überschreiten in der Mehrzahl der Wochen die doppelte Standardabweichung der erwarteten Anzahl von Todesfällen. Dieser Zeitraum fällt in die 2012/13 lang andauernde Influenzasaison, in der in Hessen die Konsultati-

Abb. 36: Mortalitätssurveillance in Hessen für alle Altersgruppen von der 20. KW 2012 bis zur 20. KW 2013 (Datenstand: 28. KW 2013)



onsinzidenz von der 5. bis 14. KW 2013 deutlich erhöht war (Daten AGI). Damit kam es zu einer ähnlichen Übersterblichkeit wie 2008/09, als der Subtyp A(H₃N₂) die Saison dominiert hatte und die ältere Bevölkerung von der Erkrankungswelle mit erfasst war.

7.3.5 Fazit

Die Mortalitätssurveillance in Berlin und Hessen zeigt auf, dass eine zeitnahe Überwachung der Gesamttodesfälle dazu beitragen kann, die Schwere

einer Influenzasaison frühzeitig zu beurteilen. Dabei kann es zu regionalen Unterschieden kommen, die z. T. auch in den Konsultationsdaten der AGI zur Aktivität der Influenza in Deutschland erkennbar werden. Diese regionalen Unterschiede spiegeln sich auch in den (z. Zt. noch nicht öffentlich zugänglichen) Daten zur Mortalität in Europa wider. Hier zeigen sich erhebliche Unterschiede in der Gesamt- wie auch Influenza-assoziierten Mortalität zwischen den teilnehmenden Ländern.

Wegen der regionalen Unterschiede können die Ergebnisse aus Berlin und Hessen nicht für ganz Deutschland genutzt und als repräsentativ

betrachtet werden, deshalb sollte angestrebt werden, eine zeitnahe Surveillance von Gesamtsterbefällen in ganz Deutschland zu implementieren.

Referenzen

- [1] Buchholz U (2007) Influenza-assoziierte Mortalität in Deutschland 1985–2006. Robert Koch-Institut – Epidemiologisches Bulletin 2007 (35):325–327.
- [2] Uphoff H, Stilianakis NI (2004) Influenza-associated excess mortality from monthly total mortality data for Germany from 1947 to 2000. *Methods of information in medicine* 43 (5):486–492.
- [3] Zucs P, Buchholz U, Haas W, Uphoff H (2005) Influenza associated excess mortality in Germany, 1985–2001. *Emerging themes in epidemiology* 2:6.
- [4] Uphoff H, Geis S, Wirtz A, Hauri AM (2011) [Timely registration of fatalities in the state of Hessen. Experiences during the influenza A/H1N1 pandemic]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 54 (7):867–874.
- [5] Mazick A, Gergonne B, Nielsen J, Guillaume F, Virtanen MJ, Fouillet A, Uphoff H, Sideroglou T, Paldy A, Oza A, Nunes B, Flores-Segovia VM, Junker C, McDonald SA, Green HK, Pebody R, Molbak K (2012) Excess mortality among the elderly in 12 European countries, February and March 2012. *Euro surveillance : bulletin europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 17 (14).

7.4 Die Influenzapandemie 2009/10 aus Sicht niedergelassener Ärzte

Ergebnisse einer Umfrage unter Sentinel-Ärzten

Ute Rexroth und Silke Buda

7.4.1 Hintergrund

Im Jahr 2009 kam es nach der normalen saisonalen Grippewelle zu einer Influenza-Pandemie, die durch ein neues Influenza A-Virus (A(H1N1)pdm09) ausgelöst wurde und ihren Höhepunkt in Deutschland im November 2009 erreichte. Die letzte Influenzapandemie (1968–70) lag fast 40 Jahre zurück. In den Jahren 1918/19 waren einer schweren Influenzapandemie weltweit viele Millionen Menschen zum Opfer gefal-

len. Ein Impfstoff gegen das neue pandemische Influenzavirus A(H1N1)pdm09 stand ab Herbst 2009 zur Verfügung und wurde (mit Ausnahme von Säuglingen unter 6 Monaten) der gesamten Bevölkerung empfohlen [1]. Die Verimpfung sollte je nach Verfügbarkeit des Impfstoffes gestaffelt erfolgen, wobei medizinisches Personal höchste Priorität hatte. Zu diesem Zeitpunkt zeichnete sich bereits ab, dass der Verlauf der Influenzapandemie 2009 milder war als frühere Ereignisse [2]. Die Verunsicherung der Bevölkerung, das hohe begleitende Medieninteresse und Änderungen in den Meldevorschriften stellten allerdings trotzdem hohe Anforderungen an Ärzte, die Patienten mit akuten Atemwegserkrankungen behandelten [3]. Der nationale Pandemieplan legt die Primärversorgung der Patienten mit Schutzimpfungen, Aufklärung und Versorgung mit antiviralen Arzneimitteln in den ambulanten Sektor [4]. Deshalb empfahlen der öffentliche Gesundheitsdienst und verschiedene Fachgesellschaften den niedergelassenen Ärzten, ihr Praxismanagement während einer Influenza-Pandemie für Patienten mit akuten respiratorischen Erkrankungen (ARE) anzupassen, um die Übertragung im Wartezimmer einzudämmen und das Praxispersonal zu schützen. Die Empfehlungen zur Prävention reichten vom Einsatz persönlicher Schutzausrüstung (u. a. Schutzbrille, Schutzkittel, Handschuhe, Desinfektion) über eine Umstellung des Patientenflusses mit räumlicher und zeitlicher Trennung potenziell infektiöser Patienten von anderen (z. B. durch Fiebersprechstunden, separate Warte- und Behandlungsräume) bis hin zu der Schutzimpfung des Arztes und Praxispersonals [1,5–8].

Darüber, wie diese Empfehlungen umgesetzt und bewertet wurden und wie niedergelassene Ärzte in Deutschland die Influenzapandemie 2009/10 bewältigt haben, ist wenig bekannt.

7.4.2 Methoden

Ende 2010 – die Pandemie war seit August 2010 offiziell für beendet erklärt worden – hat die Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) am RKI alle 1.150 damals an der AGI bzw. SEED^{ARE} teilnehmenden Ärzte des gesamten Bundesgebietes gebeten, einen standardisierten schriftlichen Fragebogen zur Bewältigung der Influenza-Pan-

demie 2009/10 im ambulanten Sektor auszufüllen. Themenschwerpunkte dieser Befragung waren Arbeitsschutzmaßnahmen, Aspekte des Praxismanagements, Influenza-Impfungen, Qualität der Zusammenarbeit mit dem öffentlichen Gesundheitsdienst und die individuelle Belastung der Ärzte durch ihre Sentinel-Tätigkeit. Alle eingegangenen Fragebögen, für die eine Datenschutzerklärung vorlag, wurden doppelt in eine Datenbank eingegeben und unter Berücksichtigung der Facharzttrichtungen deskriptiv und analytisch statistisch ausgewertet (Software STATA, Chi-Quadrat-Test und multivariable logistische Regression, Signifikanzniveau $p=0,05$). Die Studie wurde vom Bundesdatenschutzbeauftragten befürwortet. Als Aufwandsentschädigung für das Ausfüllen des Fragebogens wurde allen Ärzten, die den Fragebogen ausgefüllt haben, ein Paket mit Materialien zum praxisinternen Arbeitsschutz zugesandt.

7.4.3 Ergebnisse

Zwei Drittel der angeschriebenen Ärzte (66 %, 762/1.150) beteiligten sich. Davon waren 71 % Allgemeinmediziner, 21 % Pädiater und 8 % Internisten. Der Rücklauf unter Pädiatern war mit 75 % höher als bei Allgemeinmediziner (66 %) und Internisten (51 %). 64 % der teilnehmenden Ärzte waren männlich, gut zwei Drittel waren über 50 Jahre, knapp ein Viertel über 60 Jahre alt. 60 % der Praxen betreute im Durchschnitt mehr als 1.000 Patienten (gemessen an ausgestellten Scheinen pro Quartal).

99 % der Ärzte gaben an, sich während der Pandemie über die aktuelle Situation informiert zu haben, 98 % davon über das RKI bzw. die Arbeitsgemeinschaft Influenza. Alle Ärzte (100 %) haben sich aktiv zum Thema Arbeitsschutz informiert, vorwiegend über die RKI-Homepage (71 %) und über die Kassenärztliche Vereinigung (64 %). Dort waren Verlinkungen zu den Empfehlungen des Ausschusses für biologische Arbeitsstoffe (ABAS) und der Fachgesellschaften hinterlegt. Aber auch zahlreiche andere Informationsangebote wurden genutzt, u. a. die Informationsangebote der Ärztekammern (32 %). Ärzte der verschiedenen Fachrichtungen kamen zu unterschiedlichen Einschätzungen bei der Bewertung der Arbeits-

schutz-Empfehlungen. Während 76 % der Internisten und 66 % der Allgemeinmediziner die Empfehlungen sinnvoll fanden, waren es bei den Pädiatern nur 53 % ($p=0,018$). Weniger als die Hälfte aller Ärzte fand die Empfehlungen praktikabel (45 %); unter den Pädiatern waren es sogar nur 32 % ($p=0,002$). Knapp die Hälfte aller Ärzte empfand die Empfehlungen überzogen (45 %).

Dennoch verwandten sie während der Influenza-Pandemie 2009/10 verstärkt persönliche Schutzausrüstung wie Handschuhe, Schutzkittel und Schutzbrillen. Die Bevorzugung einzelner Maßnahmen variierte je nach Facharzt Disziplin (Abb. 37). Die Nutzung besonderer Schutzkleidung richtete sich auch nach der Art des Patientenkontakts und war bei Probenentnahme und bei potenziell kontagiösen Patienten wesentlich verbreiteter, als beim normalen Patientenkontakt (Daten nicht gezeigt). Zusätzlich führten 76 % der Ärzte häufiger als sonst Händedesinfektionen durch und 67 % desinfizierten die Flächen in der Praxis häufiger als üblich. Auch Abwurfbehälter wurden von 50 % der Ärzte häufiger gewechselt.

75 % der antwortenden Ärzte trennten während der Pandemie potenziell kontagiöse Patienten räumlich von anderen. Einzelne Maßnahmen waren getrennte Behandlungsräume, getrennte Warteräume, getrennte Anmeldungen und sogar getrennte Eingänge. Für 73 % bedeutete dies eine Umstellung der Praxisroutine.

Neben der räumlichen Trennung wurde auch auf eine zeitliche Trennung von Patienten geachtet: 38 % der Ärzte gaben an, dass es ihnen in der Praxis möglich war, eine zeitliche Trennung von potenziell kontagiösen und anderen Patienten durchzuführen. 29 % richteten Fiebersprechstunden und 9 % Vorsorgesprechstunden ein. Eine Anmeldepflicht bestand bei 77 % der Ärzte. Von 25 % dieser Ärzte wurde diese während der Pandemie extra eingeführt, bei 75 % bestand sie bereits vorher. Über die geänderten Praxisabläufe wurden die Patienten individuell während des persönlichen Patientenkontakts (85 %) und durch Aushänge in den Praxisräumen (67 %) informiert. Informationen auf den Anrufbeantwortern (8 %) oder Internet-Homepages (7 %) wurden von den Ärzten seltener genutzt.

In einer multivariablen Auswertung wurden Alter, Geschlecht, Facharzttrichtung und der Influenza-Impfstatus des Arztes auf ihren Einfluss

hin untersucht, ob der Arzt während der Pandemie sein Praxismanagement umgestellt hatte. Die Wahrscheinlichkeit dafür, eine Umstellung der Praxisroutine während der Pandemie durchzuführen, sank mit dem Alter ($p < 0,001$) und war für geimpfte Ärzte 1,5 mal höher als für nicht-geimpfte Kollegen gleichen Alters, Geschlechts und der gleichen Facharztdisziplin (OR 1,52, 95 % KI 1,07-2,15, $p = 0,019$).

72 % der antwortenden Sentinel-Ärzte waren während der Influenza-Pandemie 2009/10 selbst gegen pandemische Influenza geimpft. Der Anteil war unter Pädiatern mit 79 % höher als bei Internisten (78 %) und Allgemeinmediziner (72 %). Das wichtigste Argument gegen die Impfung waren Zweifel an der Impfstoffsicherheit, die von drei Viertel der Befragten geteilt wurden. 47 % hielten die Impfung nicht für nötig, 28 % waren von ihrer Wirksamkeit nicht überzeugt und für 22 % stand der Impfstoff zu spät zur Verfügung (bezogen auf nicht geimpfte Ärzte; Mehrfachantworten waren möglich). Der Anteil der geimpf-

ten Praxisteams (definiert als mindestens 75 % der Mitarbeiter des Praxisteams sind geimpft) war für den pandemischen Impfstoff niedriger als für den saisonalen Impfstoff 2009/10 und den saisonalen Impfstoff der Folgesaison. Bemerkenswert ist, dass in allen Saisons ein geringerer Anteil der pädiatrischen Praxisteams vollständig geimpft war als internistische oder allgemeinmedizinische Teams (Abb. 38).

84 % der Ärzte gaben an, während der Pandemie Influenza-Impfungen bei Patienten durchgeführt zu haben: 88 % der Pädiater, 83 % der Internisten und 82 % der Allgemeinmediziner. Jeder impfende Arzt hat durchschnittlich 202 Patienten gegen Influenza geimpft (Spannweite: 2 bis 2.000; Durchschnitt Pädiater: 196, Allgemeinmediziner: 203, Internisten: 281). 41 % der Ärzte gaben an, grundsätzlich allen Patienten zur Impfung geraten zu haben, weitere 48 % empfahlen nur bestimmten Gruppen eine Influenza-Impfung – darunter waren besonders chronisch Kranke (99 %), Menschen über 60 Jahre (75 %, exklusive Pädia-

Abb. 37:

Häufigerer Gebrauch von persönlicher Schutzausrüstung von Ärzten verschiedener Fachrichtungen während der Influenza-Pandemie 2009/10 (Frage: »Haben Sie bzw. Ihr Team Einweghandschuhe, Einwegkittel, Atemschutzmasken und die Schutzbrille öfter benutzt als vor der Pandemie?«).

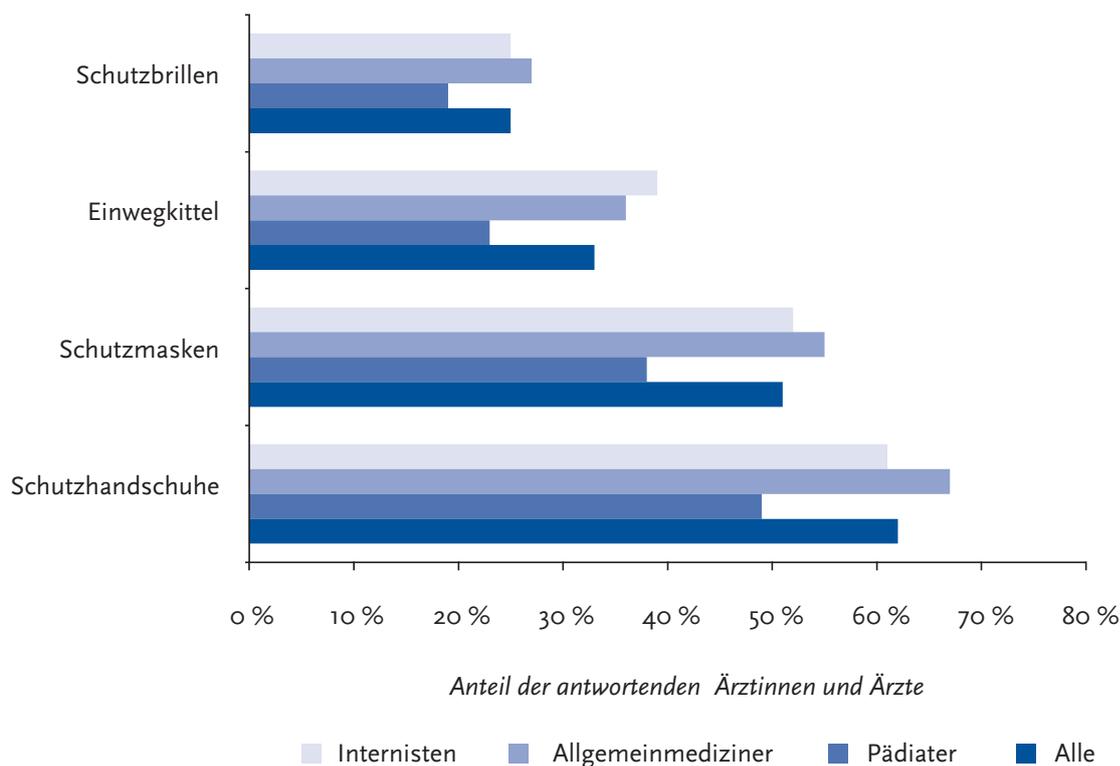
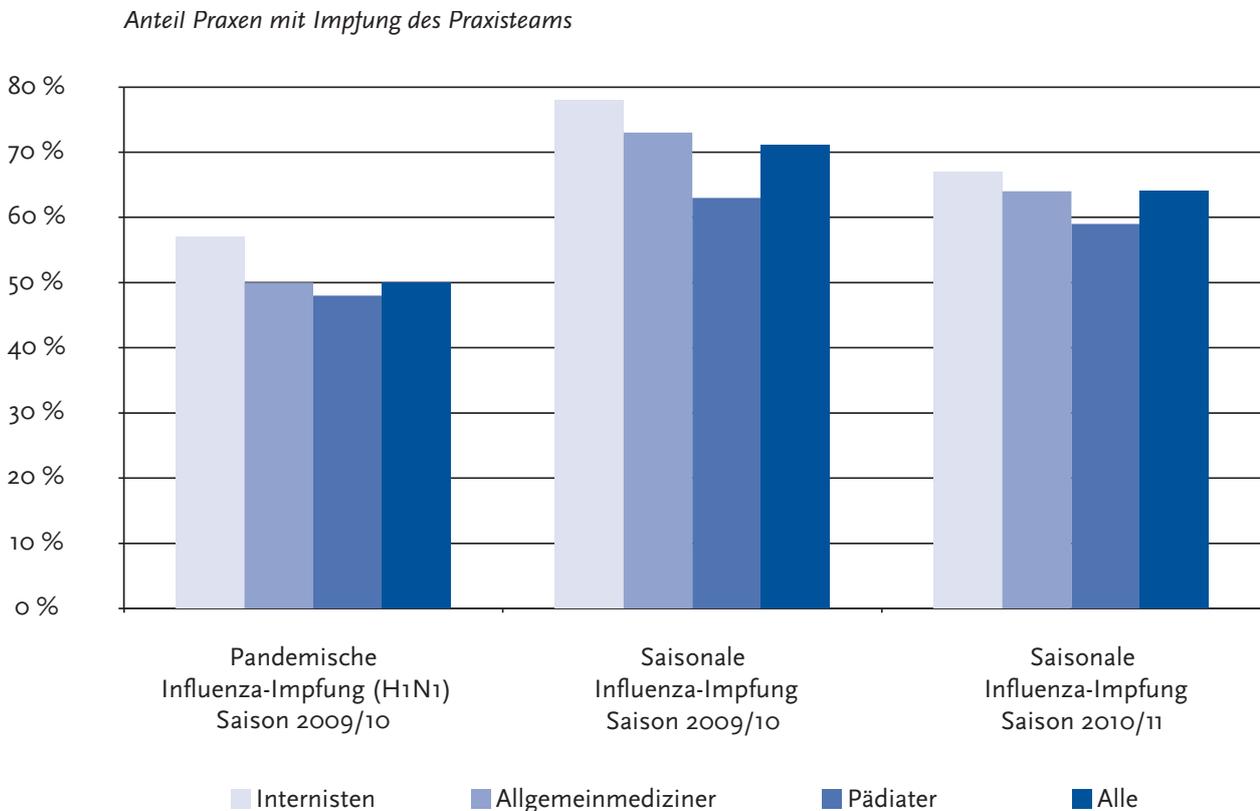


Abb. 38:
 »Waren Mitarbeiter ihres Praxisteam gegen Influenza geimpft?« (75 % der Mitarbeiter oder mehr) nach Facharzttrichtung und Saison.



ter) sowie Patienten mit Autoimmunerkrankungen (74 %). Von denjenigen Ärzten, die selbst nicht geimpft waren, weil sie die Notwendigkeit, Wirksamkeit und Sicherheit der Impfung bezweifelten ($n=24$), rieten trotzdem zwei Drittel entweder allen (13 %) oder bestimmten Patientengruppen (53 %) zur Impfung.

Wir legten den Ärzten verschiedene Aussagen zur Impfung gegen pandemische Influenza vor und baten sie um ihre Einschätzung auf einer Skala von 1 (stimme voll zu) bis 6 (stimme überhaupt nicht zu). Abbildung 39 zeigt die Ergebnisse. Dabei wurde deutlich, dass viele Ärzte die Kommunikation zur Impfung als schwierig empfanden. Über drei Viertel der Ärzte teilte die Ansicht, dass sich die Berichterstattung in den Medien negativ auf die Impfbereitschaft der Bevölkerung ausgewirkt hat (1 und 2 zusammengefasst als Zustimmung gewertet). Zwei Drittel empfanden den eigenen Zeitaufwand bei der Aufklärung der Patienten als zu groß. Über die Hälfte fand die

Information der Bevölkerung nicht als angemessen (5 und 6 zusammengefasst als Ablehnung gewertet). Die Aussagen zum Impfstoff selbst und zur eigenen Information durch den öffentlichen Gesundheitsdienst wurden heterogen bewertet (Abb. 39).

Der Kontakt zum zuständigen Gesundheitsamt intensivierte sich für viele Ärzte (63 %) während der Pandemie. Allerdings gaben auch 8 % einen selteneren Kontakt zum Gesundheitsamt an. Die Zusammenarbeit empfanden 23 % der Ärzte als schwierig. Ein größerer Teil hatte keine Probleme (47 %). In dieser Zeit wurden die Meldevorschriften für Influenza mehrfach geändert: Seit Mai 2009 galt zusätzlich zur normalen Labormeldepflicht eine Arztemeldepflicht von Verdachtsfällen. Diese Verordnung bestand bis zum November 2009. Zwischen November 2009 bis Mai 2010 galt nur noch für influenzabedingte Todesfälle eine Arztemeldepflicht. Wir haben die Ärzte gefragt, wie sie ihren Arbeitsaufwand, der durch

diese Meldeverordnungen bestand, während dieser unterschiedlichen Phasen einschätzen: Sie empfanden den Meldeaufwand überwiegend als angemessen (je nach Phase 62 %–77 %). Der empfundene Mehraufwand durch die Meldeverordnung nahm allerdings im Verlauf der Pandemie zu. Der Anteil derjenigen Ärzte, die ihn als zu hoch empfanden, stieg von 31 % im Frühjahr auf 36 % während des Höhepunktes der pandemischen Welle im November 2009. Die zusätzliche Belastung speziell durch ihre Tätigkeit als Sentinel-Ärzte für die AGI empfanden allerdings nur 10 % als zu hoch; 82 % betrachtete sie als angemessen.

Abbildung 40 zeigt die Motivation der Ärzte für ihr ehrenamtliches und unentgeltliches Engagement in der Arbeitsgemeinschaft Influenza.

7.4.4 Diskussion

Die vorliegende Studie zeigt – aus Sicht der Sentinel-Ärzte – Erfahrungen niedergelassener Ärzte während der Influenza-Pandemie 2009/10 in Deutschland.

Insgesamt schätzten die Ärzte die Empfehlungen zum Arbeitsschutz zwar als sinnvoll ein, ihre Praktikabilität wurde allerdings weniger gut bewertet und viele Ärzte fanden sie übertrieben. Die größte Zustimmung erfuhren die Empfehlungen bei Internisten. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen aber, dass viele Empfehlungen dennoch umgesetzt wurden: Viele Ärzte stellten ihr Praxismanagement um und intensivierten die üblichen Hygienemaßnahmen. Ausmaß und Art der Umstellung des Praxisalltages richteten sich dabei

Abb. 39:

Einstellungen der Ärzte zur Impfung gegen pandemische Influenza (»Wie stehen Sie zu folgenden Aussagen?«)

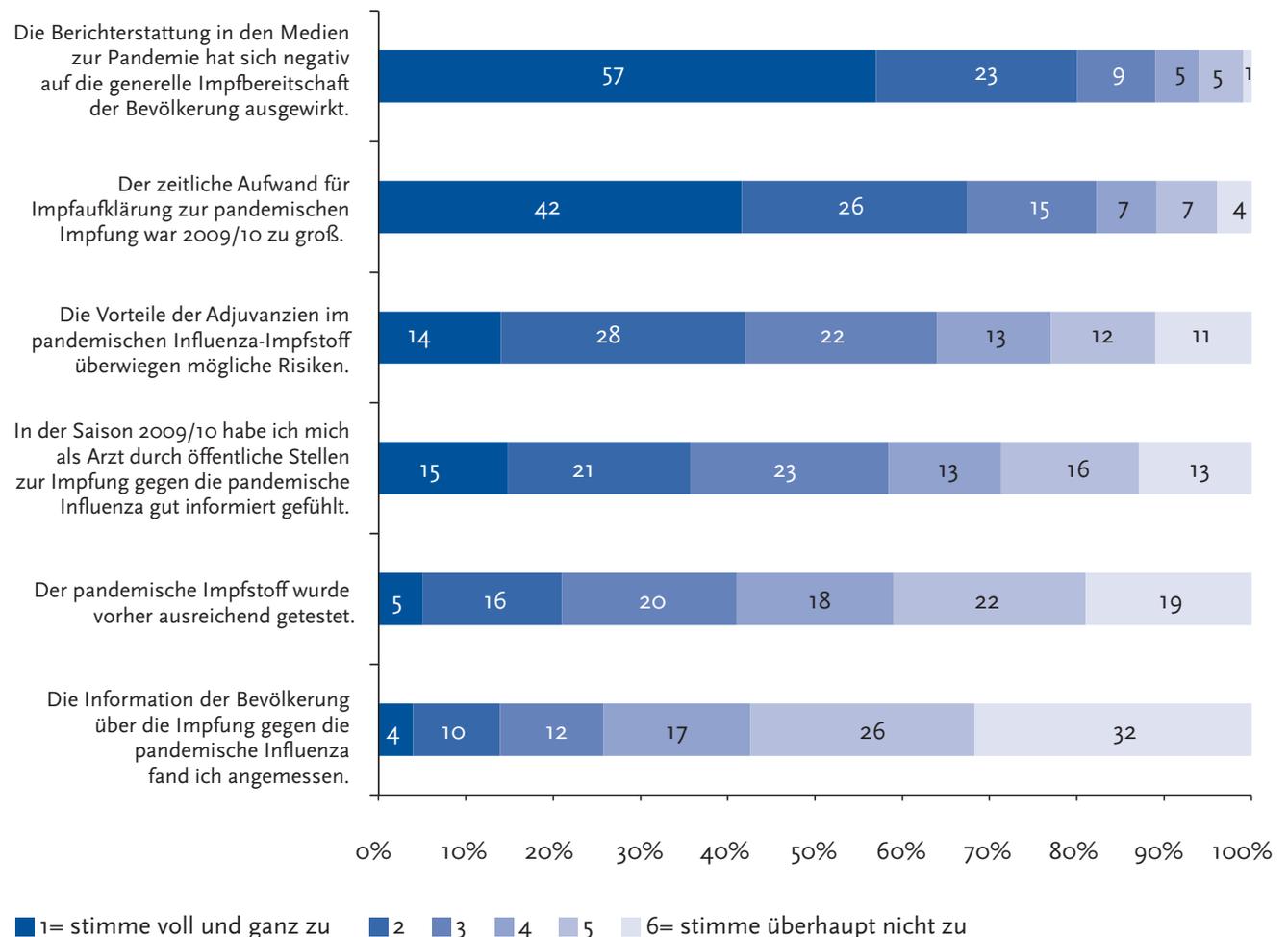
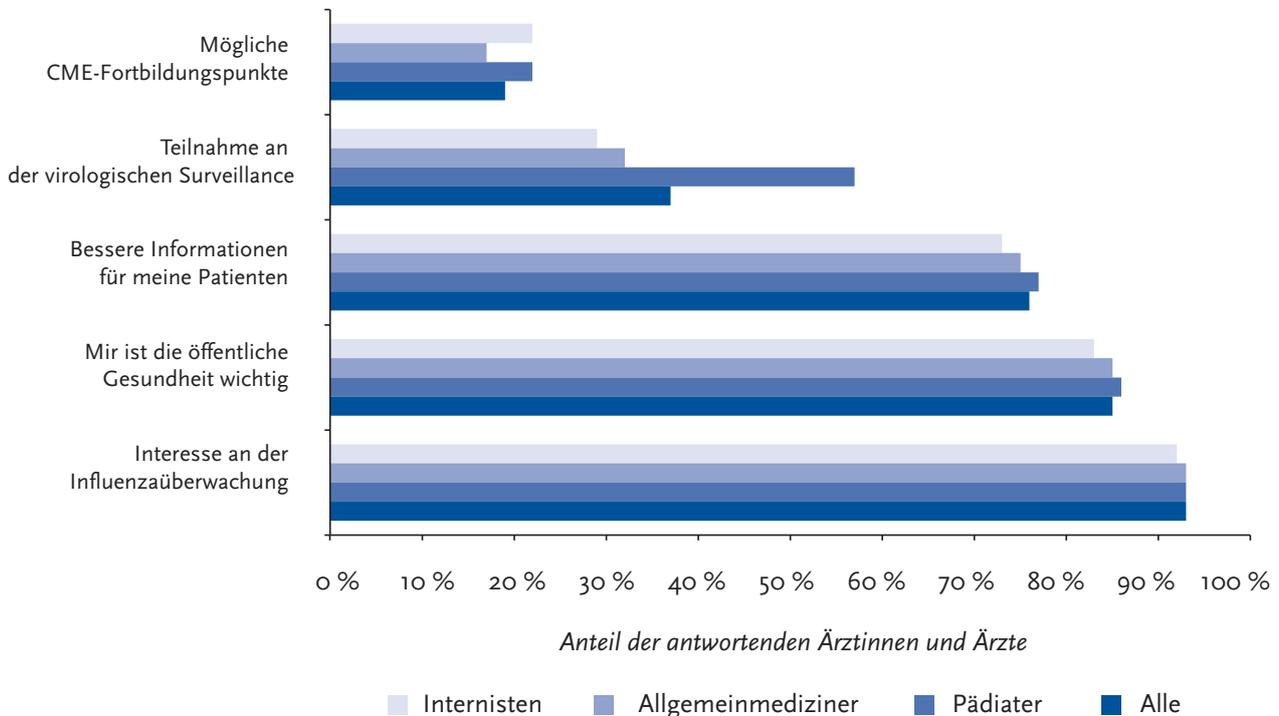


Abb. 40: Gründe für das ehrenamtliche Engagement in der AGI (»Warum haben Sie sich entschieden, sich in der AGI zu engagieren?«, Mehrfachangaben möglich)



auch nach den individuellen Bedürfnissen der unterschiedlichen Fachrichtungen.

Auffällig sind Vorbehalte bei der pandemischen Influenza-Impfung. Die Impfung gegen Influenza wird auch unabhängig von einer Pandemie medizinischem Personal in normalen Saisons empfohlen, um sich selbst und Patienten vor Ansteckung zu schützen [9]. Unsere Studie bestätigt Defizite in der Impfquote bei medizinischem Personal, obwohl die hier gefundenen Impfquoten bei den Ärzten, aber auch den Praxisteams, deutlich über der an anderen Stellen berichteten Impfquote bei medizinischem Personal liegen (22 %) [10]. Die Impfquote der Praxisteams fiel von der Saison 2009/10 auf Saison 2011/12 ab. Dies kann eine Folge der in den Medien kontrovers geführten Diskussion bezüglich der Influenza-Impfung während der Pandemie sein. Die öffentliche Kommunikation haben die Ärzte jedenfalls als hinderlich für ihr Bemühen, Patienten zu impfen, empfunden. Über 90 % der hier befragten Ärzte rieten Patienten zur Impfung (41 % generell allen Patien-

ten; 50 % bestimmten Gruppen). Damit liegen die Angaben hierzu weit über den Ergebnissen einer repräsentativen Befragung bei Patienten, von denen nur 10 % die Impfung von ihrem Arzt empfohlen bekamen [11]. Insgesamt sprachen die hier befragten Ärzte ihren Patienten gegenüber differenziertere Empfehlungen aus, als die von der STIKO formulierte Empfehlung, alle Menschen über 6 Monate zu impfen.

Die Kommunikation und Zusammenarbeit zwischen Öffentlichem Gesundheitsdienst und Ärzteschaft war in vorangegangenen Evaluationen der Influenza-Pandemie 2009/10 als ein zentraler Kritikpunkt benannt worden [12–13]. Auch in unserer Befragung hatten knapp 25 % der Ärzte Schwierigkeiten bei der Zusammenarbeit mit dem zuständigen Gesundheitsamt. Unter Berücksichtigung der enormen Arbeitsbelastung, unter der auch der öffentliche Gesundheitsdienst durch die Influenzapandemie stand [14], sollten aber auch die knapp 50 % der Ärzte erwähnt werden, die eine problemlose Zusammenarbeit erlebten.

7.4.5 Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigt diese Befragung, dass die Influenzapandemie 2009/10 trotz ihres insgesamt glimpflichen Verlaufs die niedergelassenen Ärzte stark gefordert hat. Die hier befragten Ärzte informierten sich aktiv und setzen Empfehlungen um – mit hohem Aufwand und teils sogar gegen eigene Bedenken. Die öffentliche Berichterstattung und die nicht immer reibungslose Zusammenarbeit mit dem Öffentlichen Gesundheitsdienst erschwerten ihre Arbeit. Trotzdem zeigten sie Verständnis für die Belastung durch die geänderten Meldeverordnungen.

Unsere Ergebnisse sind allerdings nur eingeschränkt auf die gesamte Ärzteschaft übertragbar. Es ist möglich, dass unsere Studie das Ausmaß der infektionshygienischen Maßnahmen der niedergelassenen Ärzte während der Influenzapandemie überschätzt. Die Aufwandsentschädigung könnte den Rücklauf selektiv erhöht haben, weil Arbeitsschutzmaterialien eher Ärzte ansprechen, die von vornherein viel Wert auf Hygiene in der Praxis legen. Die hier befragten Sentinel-Ärzte sind eine selektive Gruppe, die sich durch ein besonders hohes Interesse an der Influenzäüberwachung und ein besonders hohes Verantwortungsbewusstsein gegenüber dem öffentlichen Gesundheitsschutz auszeichnet (Abb. 40).

Wir bedanken uns an dieser Stelle noch einmal herzlich bei allen Sentinel-Ärztinnen und -Ärzten für Ihren Beitrag zu der AGI und für ihre rege Teilnahme an dieser Studie.

Diese Befragung wurde vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) finanziell unterstützt. Die Ergebnisse wurden sowohl dem BMG zur Verfügung gestellt, als auch auf nationalen und internationalen wissenschaftlichen Foren diskutiert, sowie nationalen Fachzeitschriften zur Veröffentlichung angeboten.

Referenzen

- [1] STIKO (Ständige Impfkommision). STIKO-Empfehlung zur Impfung gegen die Neue Influenza A (H1N1). *Epidemiol. Bull.* 12. Oktober 2009;2009(41):403.
- [2] Robert Koch-Institut. Kenngrößen der Fälle von Neuer Influenza A/H1N1 während der Sommersaison (KW 18–39/2009). *Epidemiol. Bull.* 16. September 2009;2009(46):477–9.
- [3] Haas W. Neue Grippe: Die Primärversorger sind gefragt. *Dtsch. Ärzteblatt.* 8. Mai 2009;116(19):A–918 / B–786 / C–762.
- [4] Robert Koch-Institut. RKI – Influenza – Influenzapandemieplan [Internet]. 2007 [zitiert 26. Juni 2012]. Verfügbar unter: <http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/I/Influenza/Influenzapandemieplan.html>
- [5] Mielke M, Nassauer A. Grippeverdacht in der Hausarztpraxis. So schützen Sie ihr Team und andere Patienten. *MMW Fortschr. Med.* 1. Oktober 2009;151(40):32–4.
- [6] Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Influenzapandemie, Risikomanagement in Arztpraxen. Eine Empfehlung der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, der Bundesärztekammer und der BGW. Hamburg; 2008 Aug S. 1–29.
- [7] Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. BAuA-TRBA 250 Biologische Arbeitsstoffe im Gesundheitswesen und in der Wohlfahrtspflege/Technische Regeln für Biologische Arbeitsstoffe (TRBA). Ausgabe: November 2003 zuletzt geändert und ergänzt: GMBL. Nr. 4 vom 14. Februar 2008, S. 83 [Internet]. 2008 [zitiert 22. Februar 2012]. Verfügbar unter: <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Biologische-Arbeitsstoffe/TRBA/TRBA-250.html>
- [8] Ausschuss für biologische Arbeitsstoffe, Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. BAuA-Beschluss 609 Arbeitsschutz beim Auftreten von nicht impfpräventabler Influenza unter besonderer Berücksichtigung des Atemschutzes. Ausgabe: Dezember 2006 GMBL. Nr. 19 vom 4. April 2007, S. 408–416 [Internet]. 2006 [zitiert 22. Februar 2012]. Verfügbar unter: <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Biologische-Arbeitsstoffe/TRBA/Beschluss-609.html>
- [9] STIKO (Ständige Impfkommision). Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut / Stand: Juli 2012. *Epidemiol. Bull.* 30. Juli 2012;2012(30):284.
- [10] Robert Koch-Institut. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2009«. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: Robert Koch-Institut; 2011.
- [11] Robert Koch-Institut. Repräsentative telefonische Erhebung zur Impfung gegen die pandemische Influenza (H1N1) 2009. *Epidemiol. Bull.* 28. Juli 2010;2010(25):237–8.
- [12] Krause G, Gilsdorf A, Becker J, Bradt K, Dreweck C, Gärtner B, u. a. Erster Erfahrungsaustausch zur H1N1-Pandemie in Deutschland 2009/2010. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz.* 2. Mai 2010;53(5):510–9.
- [13] Schaade L, Reuss A, Haas W, Krause G. Pandemieplanung – Was haben wir aus der Pandemie (H1N1) 2009 gelernt? *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* Dezember 2010;53(12):1277–82.
- [14] Bellinger O, Götsch U, Böddinghaus B, Kraus-Leonhäuser D, Gottschalk R. Management der Influenzapandemie auf kommunaler Ebene. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz.* 1. Dezember 2010;53(12):1250–6.

8 Influenza-Impfung

8.1 Zusammensetzung des Impfstoffs

In der Saison 2012/13 waren im Influenzaimpfstoff folgende Varianten enthalten [1]:

- ▶ Influenza A(H1N1)-Komponente: ein A/California/7/2009 (H1N1)-ähnliches Virus;
- ▶ Influenza A(H3N2)-Komponente: ein A/Victoria/361/2011 (H3N2)-ähnliches Virus;
- ▶ Influenza B-Komponente: ein B/Wisconsin/1/2010-ähnliches Virus aus der Yamagata-Linie

Zum Vergleich mit den zirkulierenden Viren siehe Kapitel 6: Weiterführende virologische Ergebnisse.

Für die Saison 2013/14 hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine veränderte Zusammensetzung der Komponenten des Impfstoffs gegen Influenza in der nördlichen Hemisphäre empfohlen [2]:

- ▶ Influenza A(H1N1)-Komponente: ein A/California/7/2009 (H1N1)-ähnliches Virus;
- ▶ Influenza A(H3N2)-Komponente: ein der in Zellkultur vermehrten Komponente A/Victoria/361/2011-ähnliches Virus; A/Texas/50/2012;
- ▶ Influenza B-Komponente: ein B/Massachusetts/2/2012-ähnliches Virus aus der Yamagata-Linie

Für quadrivalente Impfstoffe mit zwei Influenza B-Varianten empfiehlt die WHO zusätzlich zu den drei genannten als zweite Influenza B-Komponente ein B/Brisbane/60/2008-ähnliches Virus aus der Victoria-Linie.

Referenzen

- [1] WHO: Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2012–13 northern hemisphere influenza season, abrufbar unter: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2012_13_north/en/index.html

- [2] WHO: Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2013–14 northern hemisphere influenza season, abrufbar unter: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2013_14_north/en/index.html

8.2 Wirksamkeit der Impfung gegen saisonale Influenza (Impfeffektivität)

Annicka Reuß und Udo Buchholz

Da sich Influenzaviren kontinuierlich verändern, spricht die Weltgesundheitsorganisation jährlich eine Empfehlung für die Zusammensetzung des jeweils aktuellen Impfstoffes aus. Es ist daher notwendig, die Wirksamkeit der Impfung gegen saisonale Influenza (Impfeffektivität) jährlich neu zu bestimmen. Für die Saison 2012/13 wurde in einer sogenannten »Test-negativen Fall-Kontroll-Studie« untersucht, wie wirksam die saisonale Influenzaimpfung jeweils gegen eine laborbestätigte Influenzaerkrankung durch den Subtyp Influenza A(H1N1)pdm09, A(H3N2) bzw. den Influenza Typ B schützte.

Es wurden die Untersuchungsergebnisse von Patientenproben aus der virologischen Surveillance der AGI ausgewertet. Die Daten aus der integrierten Bundeslandsurveillance (IBS) wurden in dieser Saison aufgrund der Heterogenität der Datenerhebung nicht in die Analyse eingeschlossen. Zur Studienpopulation gehörten ambulante Patienten, die zwischen der 43. KW 2012 und der 18. KW 2013 wegen einer ILI-Symptomatik eine AGI-Sentinelpraxis aufsuchten und bei denen innerhalb von acht Tagen ein Nasen- oder Rachenabstrich genommen wurde. Als Fall wurde ein Patient gewertet, bei dem ein Nachweis von Influenza A(H1N1)pdm09, A(H3N2) oder Influenza B mittels PCR oder Kultur erfolgt war. Zur Kontrollgruppe zählten Patienten, die negativ auf Influenza getestet wurden. Es wurde angenom-

men, dass durch eine Impfung binnen 14 Tagen der Impfschutz gegeben war. Personen, die innerhalb von 14 Tagen nach der Impfung erkrankt waren, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Die Impfeffektivität gegen Influenza A(H1N1)pdm09, A(H3N2) bzw. Influenza B wurde jeweils anhand einer logistischen Regressionsanalyse und der Formel [Effektivität = 1 – Odds Ratio] berechnet.

Insgesamt wurden 2.129 ILI-Patienten, die zwischen der 43. KW 2012 und der 18. KW 2013 erkrankten und auf Influenza getestet wurden, in der Analyse berücksichtigt. Von diesen hatten 399 (34 %) eine Infektion mit Influenza A(H1N1)pdm09, 361 (30 %) eine Infektion mit A(H3N2), 429 (36 %) eine Infektion mit Influenza B und ein Patient eine Infektion mit einem nicht-subtypisierten Influenza A Virus. Bei 939 (44 %) Patienten wurden keine Influenza-Viren nachgewiesen (Kontrollen).

Der Altersmedian der A(H1N1)pdm09-Fälle betrug 27 Jahre (interquartile Spannweite 8–44 Jahre) und der Altersmedian der Kontrollen 11 Jahre (interquartile Spannweite 3–36 Jahre; $p < 0,001$). Der Altersmedian der A(H3N2)-Fälle betrug 15 Jahre (interquartile Spannweite 5–46 Jahre; i. Vgl. zu den Kontrollen $p < 0,001$). Der Altersmedian der Influenza B-Fälle betrug 11 Jahre (interquartile Spannweite 7–37 Jahre; i. Vgl. zu den Kontrollen $p = 0,002$). 82 (6,9 %) der A(H1N1)pdm09-Fälle, 31 (8,6 %) der A(H3N2)-Fälle, 31 (7,2 %) der Influenza B-Fälle und 79 (8,4 %) der Kontrollen waren geimpft.

Die nicht adjustierte Impfeffektivität gegen eine laborbestätigte Influenza A(H1N1)pdm09-Erkrankung lag bei 46 % (95 %-Konfidenzintervall: 10–68 %), gegen eine laborbestätigte Influenza A(H3N2)-Erkrankung bei –2 % (95 %-KI: –58–34 %) und gegen eine laborbestätigte Influenza B-Erkrankung bei 19 % (95 % KI: –25–48 %). Die für Geschlecht, Altersgruppe, Grunderkrankung und Erkrankungsmonat adjustierte Impfeffektivität gegen eine laborbestätigte Influenza A(H1N1)pdm09-Erkrankung lag bei 58 % (95 %-Konfidenzintervall: 23–77 %), gegen eine laborbestätigte Influenza A(H3N2)-Erkrankung bei 26 % (95 %-Konfidenzintervall: –22–55 %) und gegen eine laborbestätigte Influenza B-Erkrankung bei 25 % (95 %-Konfidenzintervall: –23–55 %). Unterschiede in der Impfeffektivität gegen eine laborbestätigte Influenza A(H3N2)-Erkrankung sowie

gegen eine laborbestätigte Influenza B-Erkrankung zwischen verschiedenen Altersgruppen deuteten sich an, waren aber statistisch nicht signifikant.

Zusammenfassend ist die Wirksamkeit der saisonalen Influenzaimpfung gegen eine laborbestätigte Influenzaerkrankung durch den Subtyp Influenza A(H1N1)pdm09, A(H3N2) oder Influenza Typ B in der Saison 2012/13 als moderat einzustufen, wobei die Interpretation der Ergebnisse durch die geringe Zahl an Impfdurchbrüchen und der damit verbundenen weiten Konfidenzintervalle erschwert wird. Als Grund für die geringere Wirksamkeit der Impfung gegen Influenza A(H3N2) wird die eingeschränkte Übereinstimmung zwischen dem zirkulierenden Influenza A-Wildvirus und dem Impfstamm, der durch Vermehrung auf Eiern produziert wurde, diskutiert.

Referenzen

- [1] Valenciano M, Kissling E, I-MOVE case-control study team. Early estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness in Europe: results from the I-MOVE multi-centre case-control study, 2012/13. *Euro Surveill* 2013 Feb 14;18(7):3.
- [2] McMenamin J, Robertson C, Fleming DM et al. Effectiveness of seasonal 2012/13 vaccine in preventing laboratory-confirmed influenza infection in primary care in the United Kingdom: mid-season analysis 2012/13. *Euro Surveill* 2013 Jan 31;18(5).
- [3] Skowronski DM, Janjua NZ, De Serres G et al. Interim estimates of influenza vaccine effectiveness in 2012/13 from Canada's sentinel surveillance network, January 2013. *Euro Surveill* 2013 Jan 31;18(5).

8.3 Impfempfehlung für saisonale Influenza in der Saison 2013/14

Gerd Falkenhorst, Thomas Harder und Cornelius Remschmidt

8.3.1 Impfempfehlung der STIKO für saisonale Influenza

Die jährliche Impfung gegen saisonale Influenza wird von der Ständigen Impfkommission (STIKO) für alle Personen ab 60 Jahre, für Per-

sonen jeden Alters mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens (wie z. B. chronische Krankheiten der Atmungsorgane, Herz- oder Kreislaufkrankheiten, Leber- oder Nierenkrankheiten, Diabetes mellitus oder andere Stoffwechselkrankheiten, chronische neurologische Grundkrankheiten, wie z. B. Multiple Sklerose mit durch Infektionen getriggerten Schüben, angeborene oder erworbene Immundefizienz oder HIV-Infektion) sowie für Bewohner von Alters- oder Pflegeheimen empfohlen [4]. Seit der Saison 2010/11 wird die saisonale Influenzaimpfung auch allen gesunden Schwangeren ab dem 2. Trimenon und Schwangeren mit einer chronischen Grundkrankheit ab dem 1. Trimenon empfohlen. Außerdem sollten Personen mit erhöhter beruflicher Gefährdung (z. B. medizinisches Personal) und Personen, die als mögliche Infektionsquelle für von ihnen betreute Risikopersonen fungieren können, gegen saisonale Influenza geimpft werden. Um eine Doppelinfektion mit aviärer Influenza zu vermeiden, sollten ferner Personen mit direktem Kontakt zu Geflügel und Wildvögeln eine Influenzaimpfung erhalten.

Weitere Informationen sind abrufbar unter: www.rki.de/impfen sowie www.stiko.de.

8.3.2 Präzisierung der Influenza-Impfempfehlung für Kinder und Jugendliche

Bislang empfahl die STIKO zur Impfung gegen Influenza einen »Impfstoff mit aktueller von der WHO empfohlener Antigenkombination« ohne Differenzierung nach Impfstofftypen. Dies gilt auch weiterhin für Erwachsene. Seit September 2012 ist in Deutschland neben den trivalenten Influenza-Totimpfstoffen (trivalent inactivated influenza vaccines, TIV) erstmalig auch ein trivalenter attenuierter Influenza-Lebendimpfstoff (live attenuated influenza vaccine, LAIV) unter dem Präparatenamen **Fluenz®** erhältlich. Die europäische Zulassung gilt für Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 17 Jahren.

Die STIKO hat untersucht, ob auf Basis der vorliegenden Literatur eine Impfstofftyp-spezifische Empfehlung für LAIV für Kinder und Jugendliche in den empfohlenen Indikationsgruppen gerechtfertigt erscheint. Durch einen systematischen Review wurden drei Studien iden-

tifiziert und detailliert untersucht, in denen LAIV direkt mit TIV in der Altersgruppe der Zulassung (2–17 Jahre) verglichen wurde [1–3].

Aufgrund der vorliegenden Evidenz empfiehlt die STIKO, Kinder im Alter von 2 bis 6 Jahren, bei denen eine Influenza-Impfung indiziert ist, bevorzugt mit dem Lebendimpfstoff zu impfen, sofern keine Kontraindikation vorliegt. Für Kinder und Jugendliche von 7 bis 17 Jahren lässt die aktuell vorhandene Evidenz keine präferentielle Empfehlung zu, d. h. inaktivierter oder Lebendimpfstoff können unter Beachtung möglicher Kontraindikationen und der Wünsche des Impflings bzw. der Eltern gleichermaßen verwendet werden. Die ausführliche wissenschaftliche Begründung für die Präzisierung der Influenzaimpfung für Kinder ist im Epidemiologischen Bulletin 36/2013 publiziert worden [5].

Die Indikationsgruppen für die Influenza-Impfung bleiben unverändert – es handelt sich NICHT um eine Empfehlung zur generellen Impfung auch gesunder Kinder. Es wäre zu begrüßen, wenn die im Vergleich zu einer Injektion ggf. größere Akzeptanz der nasalen Impfstoffapplikation zu einer Steigerung der Impfquote in der Zielgruppe der Kinder und Jugendlichen mit Risikofaktoren und damit zum Erreichen des Impfziels, diesen Personenkreis vor schweren Influenzaerkrankungen zu schützen, beitragen könnte.

Referenzen

- [1] Ashkenazi S, Vertruyen A, Aristegui J et al. Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared with inactivated influenza vaccine in young children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:870–879.
- [2] Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T et al. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med* 2007; 356:685–696.
- [3] Fleming DM, Crovari P, Wahn U et al. Comparison of the efficacy and safety of live attenuated cold-adapted influenza vaccine, trivalent, with trivalent inactivated influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:860–869.
- [4] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin (2013); 2013:34
- [5] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin (2013); 2013:36.

9 Influenza als Zoonose

Silke Buda, Annicka Reuß, Susanne Schink und Timm Harder (Friedrich-Loeffler-Institut)

Humane Erkrankungsfälle nach Infektion mit Influenzaviren, die in Tieren endemisch zirkulieren, sind vielfach in der Literatur beschrieben. Erfolgt die Übertragung direkt oder indirekt vom Tier auf den Menschen, ist die Influenza auch als Zoonose zu bezeichnen. Spezies-spezifische Influenzaviren zirkulieren in Populationen von Vögeln (Hauptreservoir für Influenza A-Viren), Schweinen und Pferden. Humane symptomatische Infektionen durch Virusübertragungen von Vögeln und Schweinen auf den Menschen sind beschrieben. Bei zoonotischen Infektionen besteht potentiell immer die Gefahr, dass sich diese für das humane Immunsystem in der Regel unbekannt Influenzaviren an den Menschen adaptieren und fortgesetzt von Mensch zu Mensch übertragbar werden. Damit haben solche Viren immer ein pandemisches Potential und müssen besonders aufmerksam im Rahmen der Influenzasurveillance sowohl auf Veterinär- als auch auf Humanseite überwacht werden. Bestätigte zoonotische Infektionen müssen gemäß den internationalen Gesundheitsvorschriften an die WHO gemeldet werden. Zu aviären oder porcinen Influenza A-Viren, die bereits zu zoonotischen Übertragungen mit humanen Erkrankungen geführt haben und von der WHO als besonders relevant eingestuft werden, veröffentlicht die WHO halbjährlich eine Empfehlung von möglichen Kandidat-Impfstämmen. In diesen Empfehlungen wird jeweils ausführlich auf das Auftreten von humanen Infektionen und den jeweils wichtigsten zirkulierenden Virus-Varianten eingegangen [1].

9.1 Aviäre Influenza

9.1.1 Influenzavirusinfektionen von Wildvögeln und Hausgeflügel

Die wildlebende Wasservogelpopulation stellt das natürliche Wirtsreservoir aller Subtypen der Influenza A-Viren dar. In ihren Reservoirwirtspezies induzieren Influenzaviren in der Regel asymptomatisch verlaufende, jedoch hochproduktive Infektionen, die auch auf das Hausgeflügel übergehen können. Im Hausgeflügel können milde Erkrankungsformen resultieren, die sich vornehmlich als Leistungseinbußen bei intensiv gehaltenem Geflügel zeigen (Rückgang der Legeleistung bzw. der Gewichtszunahme). Eine besondere Konstellation kann sich aus Infektionen von Hühnern, Puten und Wachteln mit Viren der Subtypen H5 und H7 ergeben. Diese Subtypen können im Zuge rascher Replikation in den genannten Haushühnervogelspezies zu hochpathogenen Varianten mutieren. Solche hoch pathogenen aviären Influenzaviren (HPAIV) sind die Erreger der klassischen Geflügelpest, einer akut und mit hoher Kontagiosität verlaufenden Infektion, die eine sehr hohe Letalität im Geflügel bedingt und daher weltweit tierseuchenrechtlich kontrolliert wird. Seit etwa 2003 sind weite Teile Asiens sowie Nordafrikas anhaltend von endemischen Infektionen mit dem HPAIV des Subtyps H5N1 betroffen [2]. Einschleppungen dieses Virus in Wildvogelpopulationen sowie vereinzelte Ausbrüche in Hausgeflügelbeständen wurden in den Jahren 2006 und 2007 in Deutschland und anderen europäischen Ländern sowie 2010 in Rumänien nachgewiesen.

Von 2011 bis 2013 gab es bei Geflügel in Europa keine Ausbrüche durch HPAI, dagegen kam es sporadisch zu Nachweisen von klinisch milde verlaufenden Infektionen mit niedrig pathogenen aviären Influenzaviren (NPAIV) bei Geflügel in Europa. Dies betraf auch deutsche Geflügelhaltungen: 2011 kam es zu einer Serie von Ausbrüchen niedrig pathogener aviärer Influenza (NPAI) des Subtyps H7N7 in insgesamt 23 Geflügelbeständen

in vier Bundesländern. Die Ausbrüche standen in einem engen epidemiologischen Zusammenhang. Als Eintragsquelle wurden Wildvogelbestände vermutet. In drei Kleinbeständen wurden 2012 Infektionen mit dem Subtyp H5 (H5N2 bzw. H5N3) detektiert. Neuerliche Infektionen mit niedrig pathogenen Viren des Subtyps H7N7 wurden im Frühjahr 2013 aus sieben Beständen in Nordrhein-Westfalen und Niedersachsen berichtet. Die Viren dieser Ausbrüche sind allerdings von denen aus 2011 phylogenetisch unterscheidbar, gehören also nicht zu einer geschlossenen Infektionskette. Infektionen mit NPAIV der Subtypen H5 und H7 sind anzeigepflichtig und werden tierseuchenrechtlich durch Tilgung der betroffenen Bestände gemäßregelt [3]. Daneben traten seit 2012 vermehrt Infektionen mit aviären Influenzaviren des Subtyps H9N2 in Putenbeständen in Deutschland auf, die sich 2013 offenbar ausgebreitet haben und aktuell durch Impfungen mit inaktivierten autogenen Vakzinen kontrolliert werden. Diese Infektionen sind nicht anzeige- oder meldepflichtig. Die in Deutschland nachgewiesenen H9N2 Viren sind von den in Südostasien zirkulierenden Stämmen, die ein zoonotisches Potential besitzen, deutlich verschieden.

In der Risikobewertung des Friedrich-Loeffler-Instituts (FLI) vom 4. Oktober 2011 wurde das Risiko einer Einschleppung von HPAI-Viren nach Deutschland bei illegaler Einfuhr von Geflügel und Geflügelprodukten aus Drittländern weiterhin als hoch eingestuft, bei legaler Einfuhr aus Drittländern oder innergemeinschaftlichem Verbringen dagegen als vernachlässigbar [4]. Das Risiko einer Einschleppung über Wildvögel oder Personen- und Fahrzeugverkehr wird als gering eingestuft.

Akzidentelle Übertragungen aviärer Influenzaviren auch auf Säugetiere kommen nach entsprechender Exposition vereinzelt vor. In seltenen Fällen können sich aus solchen Zufallsinfektionen eigenständig in der neuen Wirtsspezies zirkulierende Influenzaviruslinien herausbilden. Gut belegte Beispiele hierfür sind einige der bei Schweinen, Pferden, Hunden und Meeressäugetieren angetroffenen Influenza A Virussubtypen, die aviären Ursprungs sind [2]. Der Mensch stellt diesbezüglich keine Ausnahme dar und kann ebenfalls von sporadischen Infektionen mit aviären Influenzaviren betroffen sein [5].

Im April 2013 wurde in China bei Hühnern, Enten und zum Verzehr bestimmten Tauben sowie in Umgebungsproben von Geflügelmärkten ein neues aviäres, niedrig pathogenes Influenza A(H7N9)-Virus identifiziert, nachdem dieses Virus zunächst erstmals bei drei schwer erkrankten Menschen in Shanghai und der Provinz Anhui nachgewiesen worden war. Dieses A(H7N9)-Virus besitzt Gensegmente dreier unterschiedlicher anderer aviärer Influenzaviren. Von den acht Gensegmenten stammen sechs vom Subtyp H9N2, die für H7 und N9 kodierenden Gensegmente stammen von aviären Influenzaviren, die bei Wildvögeln und Hausgeflügel in Ostchina bzw. Korea nachgewiesen wurden. Das Hämagglutinin dieser H7-Viren weist eine monobasische Spaltstelle auf und wird damit für Geflügel als niedrig pathogen eingestuft. Insofern resultieren in infizierten Geflügelbeständen keine klinischen Hinweise (z. B. durch erhöhte Sterblichkeitsraten wie bei HPAIV H5N1), die auf das Vorkommen hinweisen. Obwohl seit Bekanntwerden des Geschehens mehrere hunderttausend Geflügelproben in den betroffenen chinesischen Provinzen getestet wurden, war nur ein sehr geringer Anteil von bislang 46 Proben positiv [6, 7].

Das Friedrich-Loeffler-Institut bewertete das Risiko der Einschleppung von aviärem Influenzavirus des Subtyps A(H7N9) in Geflügelbestände in Deutschland durch illegale Einfuhr aus Drittländern, die von H7N9 betroffen sind, als hoch (im Sinne eines Worst Case Szenario bei hohem Unsicherheitsgrad), das Risiko einer legalen Einfuhr aus Drittländern oder legales innergemeinschaftliches Verbringen als vernachlässigbar und das Risiko durch Personen- oder Fahrzeugverkehr oder durch Wildvögel als gering [8].

9.1.2 Aviäre Influenzavirusinfektionen des Menschen

Menschliche Infektionen mit aviären Influenzaviren setzen eine Exposition gegenüber erregerhaltigem Material voraus. Der Umgang mit virusinfiziertem Hausgeflügel oder Kontakt mit erregerhaltigen Ausscheidungen von Vögeln (insbesondere über den Kot) stellen solche Möglichkeiten dar. Eine Reihe serologischer Untersuchungen, die insbesondere an Risikogruppen

wie Geflügelhaltern, Entenjägern oder Beschäftigten in Schlachtbetrieben vorgenommen wurden, scheinen häufiger vorkommende, aber offenbar asymptomatisch verlaufende menschliche Infektionen mit aviären Influenzaviren verschiedener Subtypen zu belegen [9]. Aufgrund komplexer serologischer Kreuzreaktivitäten der verschiedenen Influenzavirussubtypen untereinander, sind diese Befunde jedoch schwer zu interpretieren [2]. Der Nachweis einer floriden Infektion durch die Detektion des Virus selbst wurde in keiner dieser Studien geführt.

Virologisch belegte menschliche Infektionen mit aviären Influenzaviren summieren sich seit 1959 auf derzeit 879 dokumentierte Fälle, wobei 421 (49 %) einen tödlichen Verlauf nahmen [4, 10, 11]. Die Mehrzahl dieser Fälle stammt aus der Zeit nach 2003 und ist auf das HPAI H5N1 Virus zurückzuführen (633 Fälle, 377 davon tödlich) [10, 11]. Die übrigen Fälle sind im Wesentlichen auf Infektionen mit Viren der Subtypen H7 und H9 zurückzuführen; lediglich im Zusammenhang mit HPAI Ausbrüchen des Subtyps H7N7 in Geflügel in den Niederlanden 2003 gab es Hinweise auf eine Häufung von Infektionen (n=89), wobei ein Fall tödlich endete und auch Hinweise auf Mensch-zu-Mensch Übertragungen gewonnen wurden [2]. In 2013 sind 134 humane Fälle mit einem aviären Influenza A(H7N9) Virus in China (ein Fall exportiert nach Taiwan) gemeldet worden, darunter 43 Todesfälle. Aus Taiwan wurde eine humane Erkrankung mit einem aviären Influenza A(H6N1)-Virus gemeldet. Die Fallfindung ist wahrscheinlich auf verstärkte Surveillance-Aktivitäten wegen der Fälle in China mit Influenza A(H7N9) zurück zu führen. Die betroffene 20-jährige Frau erkrankte mit grippe-typischen Symptomen und entwickelte eine Pneumonie, konnte aber nach kurzer Zeit geheilt aus dem Krankenhaus entlassen werden [10].

Seit 2003 bestätigte die WHO Erkrankungen an aviärer Influenza A(H5N1) beim Menschen insgesamt bei 633 Personen aus 15 Ländern: Ägypten, Aserbaidshan, Bangladesch, China, Dschibuti, Indonesien, Irak, Kambodscha, Laos, Myanmar, Nigeria, Pakistan, Thailand, Türkei und Vietnam [10, 11]. Von diesen Erkrankungen verliefen 377 (59 %) tödlich. In der Saison 2012/13 traten neue Fälle in Ägypten, Bangladesch, China, Kambodscha, Indonesien und Vietnam auf. In diesen Ländern (außer Kambodscha) sowie in Indien

wird der Erreger derzeit von der FAO als beim Geflügel endemisch etabliert eingestuft (s. hierzu auch die Webseiten http://www.fao.org/eims/secretariat/empres/eims_search/simple_s_result.asp?disease=123; http://www.fao.org/eims/secretariat/empres/eims_search/simple_s_result.asp?topic_docrep=179). In diesen Regionen sind auch H9N2 Infektionen beim Geflügel endemisch etabliert, so dass hier oftmals zwei aviäre Influenzavirussubtypen mit zoonotischem Potential ko-zirkulieren, was bereits zu diversen Reassortierungen geführt hat [12, 13].

Die Sterblichkeitsrate bei Menschen unterscheidet sich von Jahr zu Jahr. Dies kann teilweise durch eine unterschiedliche Zusammensetzung der Fälle nach Ländern erklärt werden [11]. In Indonesien ist der Anteil verstorbener Patienten mit 83 % besonders hoch und in Ägypten mit 36 % vergleichsweise niedrig, die Fallzahlen waren von 2005 bis 2008 in Indonesien am höchsten, von 2009 bis 2012 in Ägypten. In 2013 wurden bis zum 5. Juli die meisten Fälle aus Kambodscha berichtet (Tab. 10).

In Deutschland wurden in der Saison 2012/13, wie in den Vorjahren, keine Fälle von aviärer Influenza beim Menschen an das RKI übermittelt.

Die derzeit zirkulierenden HPAI H5N1 Viren sind an Vögel adaptiert und Menschen müssen einer hohen Infektionsdosis ausgesetzt sein, damit die permissiven Wirtszellen im unteren Bereich des Respirationstrakts erreicht werden können. Im Frettchen-Infektionsmodell konnte gezeigt werden, dass es einer Kombination von mindestens fünf Mutationen bedarf, um eine gesteigerte Übertragbarkeit dieser Viren zwischen Säugern zu gewährleisten [14]. Bislang sind solche Mutanten in der Natur nicht detektiert worden, weshalb HPAI H5N1 Infektionen beim Menschen weiterhin sporadischen Charakter besitzen.

Expositionsmöglichkeiten von Menschen gegenüber aviären Influenzaviren mit zoonotischem Potential sind stets bei der tierseuchenrechtlich anzuordnenden Räumung von Geflügelbeständen, die mit aviären Viren der Subtypen H5 oder H7 infiziert sind, zu berücksichtigen [15]. Dies gilt insbesondere bei hochpathogenen Varianten, den Erregern der klassischen Geflügelpest. Hier gelten entsprechende Arbeitsschutzvorschriften. Im Zuge der Ausbrüche von HPAI H5N1 Infektionen bei Wildvögeln und Geflügelbeständen in Deutsch-

Tab. 10: Humane Fälle von hochpathogener aviärer Influenza A(H5N1) (WHO) (Stand: 05. 07. 2013)

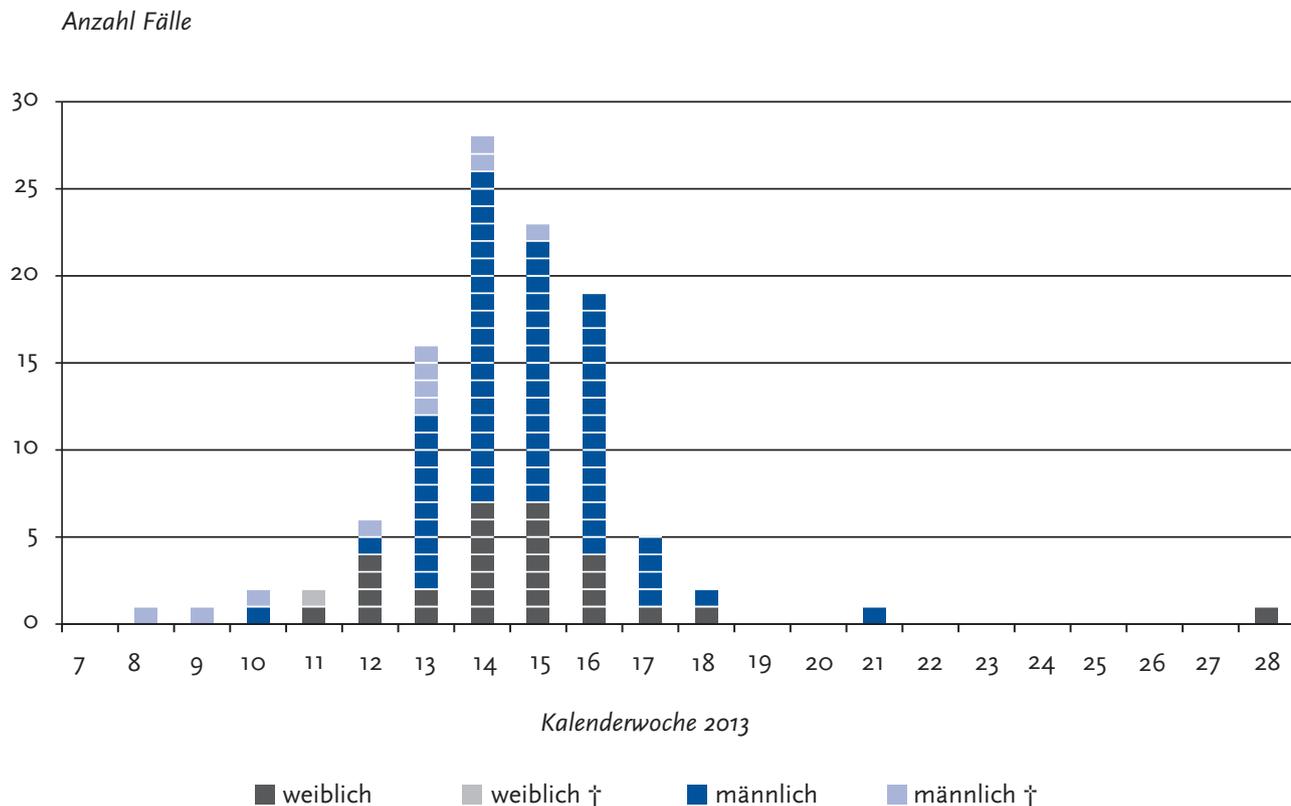
Land	2003		2004		2005		2006		2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013		Total	
	Fälle	Tote	Fälle	Tote	Fälle	Tote	Fälle	Tote	Fälle	Tote	Fälle	Tote	Fälle	Tote	Fälle	Tote	Fälle	Tote	Fälle	Tote	Fälle	Tote	Fälle	Tote
Ägypten	0	0	0	0	0	0	18	10	25	9	8	4	39	4	29	13	39	15	11	5	4	3	173	63
Aserbaidschan	0	0	0	0	0	0	8	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	5
Bangladesch	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	3	0	1	1	7	1
China	1	1	0	0	8	5	13	8	5	3	4	4	7	4	2	1	1	1	2	1	2	2	45	30
Dschibuti	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Indonesien	0	0	0	0	20	13	55	45	42	37	24	20	21	19	9	7	12	10	9	9	1	1	193	161
Irak	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2
Kambodscha	0	0	0	0	4	4	2	2	1	1	1	0	1	0	1	1	8	8	3	3	13	9	34	28
Laos	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
Myanmar	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Nigeria	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Pakistan	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1
Thailand	0	0	17	12	5	2	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	25	17
Türkei	0	0	0	0	0	0	12	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	4
Vietnam	3	3	29	20	61	19	0	0	8	5	6	5	5	5	7	2	0	0	4	2	2	1	125	62
Total	4	4	46	32	98	43	115	79	88	59	44	33	73	32	48	24	62	34	32	20	23	17	633	377

land in den Jahren 2006 und 2007 wurden jedoch keine menschlichen Infektionen registriert [16].

Bei den ersten im Februar 2013 erkrankten und am 31. März im Rahmen der internationalen Gesundheitsvorschriften an die WHO gemeldeten Fällen von aviärer Influenza A(H7N9) in China handelte es sich um ein neues Virus, das bis dahin weder in Tieren noch im Menschen identifiziert worden war. Nach genetischen Analysen wies das Virus einzelne Mutationen auf, die eine leichtere Übertragbarkeit von Vögeln auf den Menschen vermuten lassen. Bis zum 31. Juli 2013 wurden insgesamt 134 Fälle an die WHO gemeldet, darunter 43 Todesfälle (Abb. 41) [10, 17]. Bis auf einen Fall, der in Taiwan identifiziert wurde, nachdem er aus der VR China eingereist war, wurden alle Fälle bei in den betroffenen Regionen Chinas wohnenden Personen festgestellt. Im Gegensatz zu der Verteilung von Fällen mit HPAIV H5N1 waren die Erkrankten überwiegend älter (Altersmedian 63 Jahre) und männlichen Geschlechts

(73 %). Eine begrenzte Mensch zu Mensch Übertragung konnte in vier untersuchten Häufungen nicht ausgeschlossen werden, zu einer fortgesetzten Übertragung zwischen Menschen ist es bisher aber nicht gekommen. Epidemiologische Untersuchungen der Fälle und ihrer Kontaktpersonen ergaben, dass viele Patienten vor Erkrankungsbeginn Kontakt mit Vögeln bzw. Geflügel hatten oder Geflügelmärkte besuchten, so dass eine Infektion dort als sehr wahrscheinliche Infektionsquelle gilt [18]. Die Schließung von Geflügelmärkten z. B. in Shanghai führte dann auch zu einem raschen Rückgang der neu identifizierten humanen Fälle. Unklarheit herrscht nach wie vor über das eigentliche Reservoir sowie über die Pathogenität des Virus für den Menschen. Aufgrund der Falldefinition, die insbesondere Patienten mit schwer verlaufenden Infektionen der unteren Atemwege in China für die Diagnostik einschloss, könnten leichter erkrankte oder asymptomatische Fälle nicht labordiagnostisch untersucht und

Abb. 41: An die WHO gemeldete humane Erkrankungen mit aviärer Influenza A(H7N9)-Infektion mit bekanntem Erkrankungsdatum nach Geschlecht (verstorben †/nicht verstorben) und Kalenderwoche (n= 107; 27 Fälle ohne bekannten Erkrankungsbeginn nicht dargestellt. Stand: 30. 07. 2013).



identifiziert worden sein, da die ILI-Surveillance in China nur einen geringen Teil der Bevölkerung abdeckt [19]. Das Risiko von nach Europa importierten humanen Fällen wird von den europäischen Gesundheitsbehörden bisher als gering eingestuft, kann aber nicht ausgeschlossen werden. Auch ein erneutes oder vermehrtes Auftreten weiterer Fälle in China ist bei der Saisonalität der Influenza möglich, was durch das neuerliche Auftreten einer A(H7N9)-Infektion bei einer 61-jährigen Frau in Peking Mitte Juli wahrscheinlich scheint [17].

Im Rahmen der gesetzlichen Meldepflicht ist zu beachten, dass nicht nur bestätigte Fälle von aviärer Influenza an das zuständige Gesundheitsamt zu melden sind, sondern bereits der Verdacht einer Erkrankung oder des Todes eines Menschen, wenn eine Influenza-typische Symptomatik und ein epidemiologischer Zusammenhang, wie der Kontakt zu infizierten Vögeln oder der Aufenthalt in einem Risikogebiet, vorliegen.

Auch zu eventuell importierten humanen Verdachtsfällen von aviärer Influenza A(H7N9) aus China hat das RKI eine eigene Falldefinition veröffentlicht. Zusammen mit Empfehlungen zum Umgang mit Verdachtsfällen von humanen Infektionen von Influenza A(H7N9) sind die Dokumente auf den Internetseiten des RKI unter <http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/A/AviaereInfluenza/AviaereInfluenza.html> abrufbar.

Die gesetzliche Pflicht zur namentlichen Meldung (§ 6 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 IfSG) an das Gesundheitsamt umfasst bei der aviären Influenza den Krankheitsverdacht, die Erkrankung sowie den Tod eines Menschen an aviärer Influenza (Aviäre-Influenza-Meldepflicht-Verordnung (AIMPV) § 1 Abs. 1). Ein Krankheitsverdacht muss hierbei durch das klinische Bild und durch einen wahrscheinlichen epidemiologischen Zusammenhang, z. B. den Kontakt zu mit aviären Influenza-Viren infizierten Vögeln, begründet sein. Darüber hinaus gilt die Labormeldepflicht für den direkten Nachweis von Influenzaviren (§ 7 Abs. 1 Nr. 25 IfSG).

Referenzen

- [1] WHO: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/candidates_reagents/home/en/index.html und http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/influenza_h7n9/ProvisionalRecommendation_H7N9_31May13.pdf
- [2] Kuiken T, Fouchier R, Rimmelzwaan G, van den Brand J, van Riel D, Osterhaus A. Pigs, poultry, and pandemic influenza: how zoonotic pathogens threaten human health. *Adv Exp Med Biol.* 2011; 719: 59–66
- [3] OIE weekly disease information: <http://web.oie.int/wahis/public.php>
- [4] Risikobewertung des Friedrich-Löffler-Instituts (FLI) vom 4. Oktober 2011 http://www.fli.bund.de/fileadmin/dam_uploads/tierseuchen/Gefluegelpest/HPAI_H5N1_Qualitative_Risk_Assessment20111006.pdf (zugegriffen am 29. 07. 2013)
- [5] Malik Peiris JS. Avian influenza viruses in humans. *Rev Sci Tech.* 2009; 28: 161–73.
- [6] Shi J Z, Deng G H, Liu P H et al. Isolation and characterization of H7N9 viruses from live poultry markets – Implication of the source of current H7N9 infection in humans. *Chinese science Bulletin*, doi: 10.1007/s11434-013-5873-4
- [7] MMWR 1. May 2013 Vol 62: Emergence of avian influenza A(H7N9) virus causing severe human illness – China, February-April 2013.
- [8] Qualitative Bewertung des Friedrich-Loeffler-Instituts zu H7N9 vom 30. 04. 2013. http://www.fli.bund.de/fileadmin/dam_uploads/tierseuchen/Risikobewertung_AIV_A-H7N9-20130430.pdf
- [9] Wang TT, Parides MK, Palese P. Seroevidence for H5N1 influenza infections in humans: meta-analysis. *Science.* 2012; 335: 1463.
- [10] WHO: Influenza at the human-animal interface. Summary and assessment as of 4 July 2013. http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/en/
- [11] Fiebig L, Soyka J, Buda S, Buchholz U, Dehnert M, Haas W. Avian influenza A(H5N1) in humans: new insights from a line list of world health organization confirmed cases, September 2006 to August 2010. *Eurosurveillance* 2011, Vol 16; 32
- [12] Zhao G, Gu X, Lu X, Pan J, Duan Z, Zhao K, Gu M, Liu Q, He L, Chen J, Ge S, Wang Y, Chen S, Wang X, Peng D, Wan H, Liu X. Novel reassortant highly pathogenic H5N2 avian influenza viruses in poultry in China. *PLoS One.* 2012; 7: e46183.
- [13] Monne I, Hussein HA, Fusaro A, Valastro V, Hamoud MM, Khalefa RA, Dardir SN, Radwan MI, Capua I, Cattoli G. H9N2 influenza A virus circulates in H5N1 endemically infected poultry population in Egypt. *Influenza Other Respi Viruses.* 2013; 7: 240–3.
- [14] Herfst S, Schrauwen EJ, Linster M, Chutinimitkul S, de Wit E, Munster VJ, Sorrell EM, Bestebroer TM, Burke DF, Smith DJ, Rimmelzwaan GF, Osterhaus AD, Fouchier RA. Airborne transmission of influenza A/H5N1 virus between ferrets. *Science.* 2012; 336: 1534–41.
- [15] Kalthoff D, Globig A, Beer M. (Highly pathogenic) avian influenza as a zoonotic agent. *Vet Microbiol.* 2010; 140: 237–45.
- [16] Cai W, Schweiger B, Buchholz U, Buda S, Littmann M, Heusler J, Haas W. Protective measures and H5N1-seroprevalence among personnel tasked with bird collection during an outbreak of avian influenza A/H5N1 in wild birds, Rügen, Germany, 2006. *BMC Infect Dis.* 2009; 9: 170.

- [17] WHO: Human infection with avian influenza A(H7N9) virus – update 20 July 2013. http://www.who.int/csr/don/2013_07_20/en/index.html
- [18] Li Q, Zhou L, Zhou M, Chen Z, Li F et al. Preliminary report: epidemiology of the avian influenza A(H7N9) outbreak in China. *N Eng J Med* 2013. Doi: 10.1056/NEJMoa1304617
- [19] Yu H, Cowling B, Feng L, Lau E et al. Human infection with avian influenza A H7N9 virus: an assessment of clinical severity. *Lancet*. 2013 Jul 13;382(9887):138-45. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61207-6.

9.2 Porcine Influenza

9.2.1 Influenza bei Schweinen

Die in Schweinen nachgewiesenen Influenza A-Viren gehören zu den gleichen Subtypen, die auch bei Menschen zirkulieren. In Schweinen können Influenzainfektionen ebenfalls eine Atemwegssymptomatik verursachen, aber auch subklinisch oder mit verringerter Futteraufnahme oder Schwäche einhergehen. Aufgrund hochfieberhafter Erkrankungen durch Influenzavirusinfektionen kommt es bei tragenden Sauen nicht selten zu Aborten. Da Schweine in ihrem Atmungsstrakt Schleimhautzellen mit Rezeptoren sowohl für aviäre als auch für humane Influenzaviren haben, sind Möglichkeiten für Doppelinfektionen durch Influenzaviren verschiedener Spezies gegeben. Dabei kann es zu einem Reassortment – dem Austausch von Gensegmenten bei gleichzeitiger Infektion einer Wirtszelle mit verschiedenen Influenzaviren – kommen und Virusnachkommen mit neuen genetischen und biologischen Eigenschaften können daraus hervorgehen.

Influenzaviren sind weltweit in Schweinen endemisch, allerdings zirkulieren in Amerika und Europa/Asien unterschiedliche Linien, die aus unterschiedlichen Ursprungsviren hervorgegangen sind und verschiedene Reassortments durchlaufen haben: In Amerika zirkulieren Influenza A(H1N1)-Viren in Schweinen endemisch seit den 1930er Jahren. Sie stammen von den humanen Influenza A(H1N1)-Viren ab, die 1918/19 die als Spanische Grippe bekannte Influenzapandemie ausgelöst haben. Da sie sich seit Jahrzehnten nur in Schweinebeständen verbreiten, sind sie phylogenetisch deutlich von aktuellen humanen Influenzaviren entfernt. In Amerika zirkuliert au-

ßerdem seit 1998 ein Influenza A(H3N2)-Virus, dessen Erbgut Gensegmente von Schweineinfluenza-, aviären Influenza- und humanen Influenzaviren enthält (Triple-Reassortante). Das in Europa seit Mitte der 80-er Jahre zirkulierende Schweineinfluenzavirus des Subtyps A(H3N2) ist dagegen eine Reassortante mit den Genen für Hämagglutinin (H3) und Neuraminidase (N2) aus humanen Influenzaviren, die 1968 die Hongkong Influenza-Pandemie ausgelöst haben, und einem in Europa seit 1979 vorkommenden Schweineinfluenzavirus A(H1N1) mit rein aviären Genen (Infektion von Schweinen durch Wildenten). 1987 wurde in Frankreich schließlich der dritte in europäischen Schweinebeständen zirkulierende Subtyp identifiziert, Influenza A(H1N2). Dieser Stamm breitete sich aber nicht weiter aus, sondern erst eine weitere Reassortante, die 1994 im Vereinigten Königreich identifiziert wurde, mit einem Hämagglutinin aus humanen A(H1N1)-Viren, einem Neuraminidasegen von A(H3N2)-Schweineviren und den internen »aviären« Genen der damals zirkulierenden A(H1N1)-Schweineinfluenzaviren [1].

Während und nach der Influenzapandemie 2009 wurden weltweit Schweinebestände durch Menschen mit dem pandemischen Influenzavirus A(H1N1)pdm09 infiziert, es kam zu weiteren Reassortments. In Deutschland wurden verschiedene Reassortments von Influenza A(H1N1)pdm09-Viren mit endemisch in Schweinen zirkulierenden Influenzaviren mit Neuraminidase N2 beschrieben; diese Reassortanten breiten sich derzeit in der Schweinepopulation Deutschlands weiter aus [2, 3]. In Schweinepopulationen in den USA zirkulieren derzeit Varianten der A(H3N2)-Triple-Reassortante, die das M-Gen des pandemischen A(H1N1)pdm09-Virus enthalten. Seit 2010 wurden in den USA humane Infektionen mit diesen porcinen A(H3N2) Viren beobachtet [4].

9.2.2 Humane Fälle mit Schweineinfluenzavirus-Infektion

Um auch in der Benennung deutlich zu machen, dass ein Mensch mit einem porcinen Virus infiziert wurde, werden die Schweineinfluenzaviren aus menschlichen Proben nach einer gemeinsamen Regelung von WHO, FAO und OIE seit Dezember 2011 mit dem Kürzel »v« für Variante ge-

kennzeichnet [5]. Vereinzelt humane Infektionen mit Influenzaviren, die in Schweinen endemisch zirkulieren, wurden in verschiedenen Ländern weltweit beobachtet. Zwischen 1958 und 2005 wurden 37 humane Fälle bei Zivilpersonen beschrieben, davon 19 in den USA, sechs in der (ehemaligen) Tschechoslowakei, vier in den Niederlanden, drei in Russland und drei in der Schweiz und jeweils ein Fall in Kanada und Hong Kong [6]. Die beiden letztgenannten Fälle und zwei Fälle aus den Niederlanden waren mit Influenza A(H₃N₂)v infiziert, alle anderen mit A(H₁N₁)v.

Zusätzlich kam es 1976 in den USA in einer Kaserne in Fort Dix unter Soldaten mit fortgesetzten Mensch-zu-Mensch-Übertragungen zu 13 humanen Infektionen (darunter ein Todesfall) mit Schweineinfluenzavirus A(H₁N₁)v. Das durchschnittliche Alter der vorher gesunden Männer lag bei 18 Jahren. Epidemiologische Untersuchungen lassen vermuten, dass im Zuge dieses Ausbruchs bis zu 230 Soldaten infiziert wurden. Eine Exposition zu Schweinen als mögliche Infektionsquelle konnte nicht nachgewiesen werden [6].

Von Dezember 2005 bis Anfang August 2013 wurden in den USA 363 Fälle von humanen Erkrankungen nach Infektion mit Schweineinfluenzaviren berichtet (inklusive der Reassortanten mit A(H₁N₁)pdm09-Viren, diese werden im Folgenden näher beschrieben). Die 363 Fälle unterteilen sich in 14 Fälle mit Schweineinfluenzaviren A(H₁N₁)v, 344 Fälle mit A(H₃N₂)v und fünf Fälle mit A(H₁N₂)v. Bei einem Teil der Patienten wurde eine direkte Exposition zu Schweinen festgestellt, bei mindestens zwei Fällen wurde aufgrund epidemiologischer Daten eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung vermutet. In weiteren Fällen konnte eine Expositionsquelle nicht schlüssig ermittelt werden [7].

Auch in Deutschland hatte das NRZ für Influenza vor der Influenzapandemie 2009 bei zwei Patienten aus Niedersachsen eine Infektion mit Schweineinfluenzaviren identifiziert, einmal mit A(H₁N₁)v- und einmal mit A(H₃N₂)v-Viren. Im Fall der A(H₁N₁)v-Infektion war der Krankheitsverlauf mild, weitere Erkrankungen in der Familie traten nicht auf [8].

In Spanien wurde in jüngerer Vergangenheit ebenfalls eine humane Erkrankung nach Infektion mit Schweineinfluenzaviren registriert. Bei einer 50-jährigen Frau, die Anfang November 2008 eine

Influenza-typische Symptomatik entwickelt hatte, wurde von ihrem Hausarzt im Rahmen der spanischen Sentinel-Surveillance eine Probe entnommen. Die genetische Charakterisierung des nachgewiesenen Influenzavirus ergab eine Infektion mit Schweineinfluenzavirus. Eine direkte Exposition zu Schweinen war auf dem Hof der Familie gegeben. Weitere Fälle im Umfeld der Familie oder des Hofes traten zwar nicht auf, doch der Hausarzt der Frau hatte selbst eine milde Influenza-Symptomatik nach Krankenbesuch bei seiner Patientin. Bei ihm wurde jedoch keine weitergehende Untersuchung mit Probenentnahme veranlasst, so dass eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung nicht belegt werden konnte [9].

Während und nach der Influenzapandemie 2009 konnte das NRZ für Influenza drei weitere humane Infektionen mit Schweineinfluenzaviren bestätigen, die bekanntermaßen in Deutschland zirkulieren, zweimal mit A(H₁N₁)v-Viren und einmal mit porciner Influenza A(H₁N₂)v [8].

Im Gegensatz zu Europa wurden in den USA in 2011 12 Fälle, in 2012 309 Fälle und in 2013 bis Anfang August 15 humane Infektionen mit porcinen A(H₃N₂)v-Viren identifiziert, bei denen die Viren das M-Gen des humanen Influenza A(H₁N₁)pdm09-Virus enthielten [10]. Dieses erneute Reassortment von porcinen und humanen Influenzaviren ist möglicherweise für die leichtere Übertragbarkeit dieser Viren auf den Menschen verantwortlich. Viele der Patienten hatten Kontakt zu Schweinen, häufig auf in den USA insbesondere in den Sommer- und Herbstmonaten stattfindenden Landwirtschaftsmessen. Auch eine begrenzte Mensch-zu-Mensch-Übertragung bei einigen Fällen konnte durch die Ermittlungen vor Ort bestätigt werden. Die Krankheitsschwere war bei den Patienten mit einer saisonalen humanen Influenzaerkrankung vergleichbar. Bisher durchgeführte serologische Studien deuten darauf hin, dass bei Erwachsenen im Gegensatz zu Kindern eine vorbestehende Immunität gegen diese Viren vorhanden sein kann, weil deren Immunsystem Kontakt mit den 1998 aus humanen A(H₃N₂)v-Viren in die Schweinebestände eingetragenen Viren hatte [11].

Die Centers for Disease Control and Prevention in den USA haben Empfehlungen zum Verhalten auf Landwirtschaftsmessen und dem Vermeiden von Kontakten mit Schweinen veröffentlicht.

Mit Beginn der sommerlichen Jahreszeit mit Landwirtschaftsausstellungen in den USA wird dort wieder vermehrt mit humanen Fällen mit Influenza A(H₃N₂)v-Infektion gerechnet [10].

Referenzen

- [1] Brockwell-Staats C, Webster RG, Webby RJ. Diversity of influenza viruses in swine and the emergence of a novel human pandemic influenza A (H₁N₁). *Influenza Other Respi Viruses*. 2009 Sep;3(5):207–13
- [2] Starick E, Lange E, Grund C, et al. Reassortants of pandemic influenza A virus H₁N₁/2009 and endemic porcine HxN₂ viruses emerge in swine populations in Germany. *J Gen Virol*. 2012 Aug;93(Pt 8):1658–63. Epub 2012 May 23
- [3] Harder TC, Grosse Beilage E, Lange E, Meiners C, Döhning S, Pesch S, Noé T, Grund C, Beer M, Starick E. Expanded co-circulation of stable subtypes, emerging lineages and new sporadic reassortants of porcine influenza viruses in swine populations in Northwest Germany. *J Virol*. 2013 Jul 3. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23824819.
- [4] Lindstrom S, Garten R, Balish A, Shu B, Emery S, Berman L, et al. Human infections with novel reassortant influenza A(H₃N₂)v viruses, United States, 2011. *Emerg Infect Dis* <http://dx.doi.org/10.3201/eid1805.111922>
- [5] Standardization of terminology for the variant A(H₃N₂) virus recently infecting humans. Joint announcement of FAO, OIE and WHO, 23 December 2011. http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/terminology_ah3n2v/en/index.html
- [6] Myers K, Olsen C, Gray G: Cases of swine influenza in humans: a review of the literature. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1084–1088
- [7] Reported infections with variant Influenza viruses in the United States since 2005. Abgerufen am 06. 08. 2013 unter: <http://www.cdc.gov/flu/swineflu/variant-cases-us.htm>
- [8] Robert Koch-Institut: Humane Fälle mit Infektion durch Schweineinfluenzaviren. *Epidemiologisches Bulletin* (2011); 2011;39, 357 – 359
- [9] Adiego Sancho B, Omenaca Teres M, Martinez Cuenca S et al. Human case of swine influenza A (H₁N₁), Aragon, Spain, November 2008. *Euro Surveill*. 2009 Feb 19;14(7). pii: 19120.
- [10] Information on Influenza A(H₃N₂) Variant Viruses. Abgerufen am 06. 08. 2013 unter: <http://www.cdc.gov/flu/swineflu/h3n2v-cases.htm>
- [11] Antibodies Cross-Reactive to Influenza A (H₃N₂) Variant Virus and Impact of 2010–11 Seasonal Influenza Vaccine on Cross-Reactive Antibodies—United States. *MMWR* 2012; 61(14); 237–241.

10 Literaturhinweise

- Altmann, M, Fiebig, L, Soyka, J et al. Severe cases of pandemic (H1N1) 2009 in children, Germany. *Emerg.Infect.Dis.* (2011); 17:2;186–192.
- an der Heiden, M, Köpke, K, Buda, S et al. Estimates of excess medically attended acute respiratory infections in periods of seasonal and pandemic influenza in Germany from 2001/02 to 2010/11. *PloS one* (2013); 8:7;e64593. Epub 2013/07/23.
- Biere, B, Bauer, B, Schweiger, B. Differentiation of influenza B virus lineages Yamagata and Victoria by real-time PCR. *J.Clin.Microbiol.* (2010); 48:4;1425–1427.
- Biere, B, Schweiger, B. Molekulare Analyse humaner Influenzaviren. Zirkulation von neuen Varianten seit 1995/96. *Bundesgesundheitsblatt.Gesundheitsforschung.Gesundheitsschutz.* (2008); 51:9;1050–1060.
- Biere, B, Schweiger, B, Nitsche, A. Influenza A H1N1 diagnostics: the first, the fastest, and the most reliable. *Lancet Infect.Dis.* (2009); 9:12;721–722.
- Buchholz, U, Brockmann, S, Duwe, S et al. Household transmissibility and other characteristics of seasonal oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) viruses, Germany, 2007–8. *Euro. Surveill.* (2010); 15:6;19483.
- Buda, S, Buchholz, U, Haas, W. Aviäre Influenza A(H7N9): Das Gefährdungspotenzial ist gering, aber nicht gleich null. *Dtsch Arztebl* (2013); 110:19;924–925.
- Buda, S, Köpke, K, Haas, W. Epidemiologischer Steckbrief der pandemischen Influenza (H1N1) 2009 basierend auf Einzelfallmeldungen nach Infektionsschutzgesetz. *Bundesgesundheitsblatt.Gesundheitsforschung.Gesundheitsschutz.* (2010); 53:12;1223–1230.
- Cai, W, Schweiger, B, Buchholz, U et al. Protective measures and H5N1-seroprevalence among personnel tasked with bird collection during an outbreak of avian influenza A/H5N1 in wild birds, Ruegen, Germany, 2006. *BMC. Infect.Dis.* (2009); 9:170.
- Cauchemez, S, Donnelly, CA, Reed, C et al. Household transmission of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus in the United States. *N.Engl.J.Med.* (2009); 361:27;2619–2627.
- Dohna-Schwake, C, Schweiger, B, Felderhoff-Muser, U et al. Severe H1N1 infection in a pediatric liver transplant recipient treated with intravenous zanamivir: efficiency and complications. *Transplantation* (2010); 90:2;223–224.
- Dudareva, S, Schweiger, B, Thamm, M et al. Prevalence of Antibodies to 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus in German Adult Population in Pre- and Post-Pandemic Period. *PLoS. One.* (2011); 6:6;e21340.
- Duwe, S, Schweiger, B. A new and rapid genotypic assay for the detection of neuraminidase inhibitor resistant influenza A viruses of subtype H1N1, H3N2, and H5N1. *J.Virol.Methods.* (2008); 153:2;134–141.
- Duwe, S, Wedde, M, Birkner, P et al. Genotypic and phenotypic resistance of pandemic A/H1N1 influenza viruses circulating in Germany. *Antiviral Res.* (2011); 89:1;115–118.
- Grund, S, Adams, O, Wahlisch, S et al. Comparison of hemagglutination inhibition assay, an ELISA-based micro-neutralization assay and colorimetric microneutralization assay to detect antibody responses to vaccination against influenza A H1N1 2009 virus. *J.Virol.Methods* (2011); 171:2;369–373.
- Grund, S, Roggendorf, M, Schweiger, B. Outbreak of influenza virus A/H1N1 in a hospital ward for immunocompromised patients. *Arch.Virol.* (2010); 155:11;1797–1802.
- Hayden, FG, Jennings, L, Robson, R et al. Oral oseltamivir in human experimental influenza B infection. *Antivir.Ther.* (2000); 5:3;205–213.
- Hollmeyer, H, Hayden, F, Mounts, A et al. Review: interventions to increase influenza vaccination among healthcare workers in hospitals. *Influenza and other respiratory viruses* (2013); 7:4;604–621. Epub 2012/09/19.
- Köpke, K, Buda, S, Haas, W et al. Influenza-Überwachung. *Surveillance der Krankheitslast. Dtsch Arztebl* (2009); 106:5;A 176.

- Krause, G, Gilsdorf, A, Becker, J et al. Erster Erfahrungsaustausch zur H1N1-Pandemie in Deutschland 2009/2010. Bericht über einen Workshop am 22. und 23. März 2010 in Berlin. Bundesgesundheitsblatt.Gesundheitsforschung.Gesundheitsschutz. (2010); 53:5;510–519.
- Leitmeyer, K, Buchholz, U, Kramer, M et al. Enhancing the predictive value of throat swabs in virological influenza surveillance. Euro. Surveill. (2002); 7:12;180–183.
- 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;19320.
- World Health Organization. Review of the 2010–2011 winter influenza season, northern hemisphere. Wkly.Epidemiol.Rec. (2011); 86:22;222–227.
- Poggensee, G, Gilsdorf, A, Buda, S et al. The first wave of pandemic influenza (H1N1) 2009 in Germany: from initiation to acceleration. BMC.Infect.Dis. (2010); 10:1;155.
- Robert Koch-Institut. Influenzasurveillance der Arbeitsgemeinschaft Influenza. Rückblick auf starke saisonale Grippewelle im Winter 2008/09, Monitoring der Neuen Influenza im Sommer 2009 und Vorausschau auf die Saison 2009/10. Epidemiologisches Bulletin (2009); 2009:42;427–430.
- Robert Koch-Institut. Rückblick: Epidemiologie und Infektionsschutz im zeitlichen Verlauf der Influenzapandemie (H1N1) 2009. Epidemiologisches Bulletin (2010); 2010:21;191–197.
- Robert Koch-Institut. Schätzung der Influenza-bedingten Todesfälle während der Saison 2008/09 und der pandemischen Saison 2009/10. Epidemiologisches Bulletin (2011); 2011:10;75–77.
- Robert Koch-Institut. Influenzasurveillance in der ersten postpandemischen Saison. Epidemiologisches Bulletin (2011); 2011:18;149–152.
- Robert Koch-Institut. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut / Stand: August 2013. Epidemiologisches Bulletin (2013); 2013:34.
- Schaade, L, Reuss, A, Haas, W et al. Pandemieplanung. Was haben wir aus der Pandemie (H1N1) 2009 gelernt? Bundesgesundheitsblatt.Gesundheitsforschung.Gesundheitsschutz. (2010); 53:12;1277–1282.
- Schweiger, B. Molekulare Charakterisierung humaner Influenzaviren: Ein Rückblick auf die vergangenen 10 Jahre. Berl Munch.Tierarztl. Wochenschr. (2006); 119:3–4;167–178.
- Schweiger, B, Buda, S. Detection of local influenza outbreaks and role of virological diagnostics [Erkennung von Influenzaausbrüchen und Rolle der virologischen Diagnostik]. Bundesgesundheitsblatt.Gesundheitsforschung.Gesundheitsschutz. (2013); 56:1;28–37.
- Schweiger, B, Zadow, I, Heckler, R. Antigenic drift and variability of influenza viruses. Med.Microbiol.Immunol. (2002); 191:3–4;133–138.
- Shayegi, N, Schweiger, B, Duwe, S et al. Antiviral treatment of Influenza A (H1N1-09) guided by molecular resistance testing in aplasia after allo-SCT. Bone Marrow Transplant. (2011).
- 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.
- Uphoff, H, an der, HM, Schweiger, B et al. Effectiveness of the AS03-Adjuvanted Vaccine against Pandemic Influenza Virus A/(H1N1) 2009 – A Comparison of Two Methods; Germany, 2009/10. PLoS.One. (2011); 6:7;e19932.
- Uphoff, H, Buchholz, U, Lang, A et al. Zur Schätzung der Konsultationsinzidenz akuter respiratorischer Erkrankungen aus Praxisdaten. Bundesgesundheitsblatt.Gesundheitsforschung.Gesundheitsschutz. (2004); 47:3;279–287.
- Uphoff, H, Hauri, AM, Schweiger, B et al. Zur Schätzung der Schutzwirkung der Influenzaimpfung aus Surveillancedaten. Bundesgesundheitsblatt.Gesundheitsforschung.Gesundheitsschutz. (2006); 49:3;287–295.
- Uphoff, H, Stalleicken, I, Bartelds, A et al. Are influenza surveillance data useful for mapping presentations? Virus Res. (2004); 103:1–2;35–46.

- Valenciano, M, Kissling, E, I. Move Case-Control Study Team (for Germany: Reuss, A, Buchholz, U, Buda, S). Early estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness in Europe: results from the I-MOVE multicentre case-control study, 2012/13. *Euro.Surveill.* (2013); 18:7;3.
- Van Kerkhove, MD, Vandemaële, KA, Shinde, V et al. Risk Factors for Severe Outcomes following 2009 Influenza A (H1N1) Infection: A Global Pooled Analysis. *PLoS.Med.* (2011); 8:7:e1001053.
- Van Kerkhove, MD, Hirve, S, Koukounari, A et al. Estimating age-specific cumulative incidence for the 2009 influenza pandemic: a meta-analysis of A(H1N1)pdm09 serological studies from 19 countries. *Influenza and other respiratory viruses* (2013). Epub 2013/01/22.
- Willing, H, Buda, S, von der Lippe, E et al. Mortality of 2009 pandemic influenza A(H1N1) in Germany. *Euro.Surveill.* (2010); 15:49:19741.
- Williams, CJ, Schweiger, B, Diner, G et al. Seasonal influenza risk in hospital healthcare workers is more strongly associated with household than occupational exposures: results from a prospective cohort study in Berlin, Germany, 2006/07. *BMC.Infect.Dis.* (2010); 10:8.
- Zucs, P, Buchholz, U, Haas, W et al. Influenza associated excess mortality in Germany, 1985–2001. *Emerg.Themes.Epidemiol.* (2005); 2:6.

11 Danksagung

Die Autoren möchten sich herzlich für die Unterstützung im RKI bedanken bei Franziska Schwarz, Phung Xuan Nguyen, Benjamin Jentzsch und dem Influenzateam des Fachgebiets Datenmanagement, insbesondere Michael Herzhoff.

Der Dank gilt zudem den Mitarbeitern der Landesgesundheitsämter, der Landeshygieneinstitute, der Landesuntersuchungsämter und der Gesundheitsämter, die mit der Arbeitsgemeinschaft Influenza zusammenarbeiten.

Das RKI bedankt sich besonders bei den Ärztinnen und Ärzten sowie dem Personal in den Sentinelpraxen, die mit ihrer freiwilligen und unentgeltlichen Mitarbeit die AGI sowie SEED^{ARE} und deren epidemiologische Beobachtungen erst ermöglichen.

Die nachfolgend genannten Ärztinnen und Ärzte der Arbeitsgemeinschaft Influenza haben in der Saison 2012/13 aktiv zur Influenza-Überwachung in Deutschland beigetragen:

Adams-Schönefelder, Eleonore • Albrecht, Daniela • Albrecht, Jörg • Altenmüller, Siegfried • Anders, Sabine • Apfeld, Hans-Jörg • Arends, Hiltrud • Arkenau, Martin • Arnold, Raimund • Averbeck, Glenn • Awater, Gerd • Bär, Reinhard • Baramsky, Udo • Bargfrede, Renate • Barmwater, Uve • Barthel, Susanne • Bastian, Ronald • Bauer, Christian • Bauer, Ulrich • Baumbach, Sylvia • Baur, Josef • Beck-Niel, Regina • Becker, Christian • Becker, Markus R. • Becker, Martin • Bellstedt, Antje • Bellut, Claudia • Bellut, Klaus • Bergmann, Marco • Bergmann, Per • Bernau, Gunther • Berner-Rohn, Grit • Bernert, Jürgen • Bertholl, Martina • Bieden-dieck, Carl-Hans • Bienert, Dominique • Bieringer, Dietrich • Bieringer, Gabriele • Bierler, Matthias • Blad, Peter • Blad, Stephan • Blecher-Steines, Frank • Bleicher, Hugo • Blümel-Eiber, Waltraud • Blumenbach, Karen • Boeckel, Ina • Boitz, Helga • Bolte, Kerstin • Bömer, Dirk • Bönig, Georg • Borchardt, Nadine • Born, Frank • Brandner, Josef • Brechler, Oliver • Breidenbach, Bernd • Breit, Stefan E. • Brenner, Jürgen • Brinkmann, Michael • Brinkmann, Sabine • Brosi, Wolfgang • Buchholz-

Wimmer, Gundula • Buggisch, Peter • Bürfent, Inge • Burkhardt, Birgit • Buyny, Olaf • Cario, Wolf-Rainer • Cheaib, Anette • Christmann, J. Peter • Clodius, Thomas • Cochius, Heidrun • Czaja-Harder, Christine • Daube, Rainer • de Boor, Julia • Deinhart, Martin • Dickmanns-Bedic, Andrea • Dilly, Hans-Peter • Dinkel, Martin • Dinkelacker, Rudolf • Distel, Dietrich • Ditscheid, Andrea • Ditscheid, Franz • Dittschar, Volker • Dobeson, George • Döbig, Christian • Domke, Hans-Jürgen • Drews, Holmer • Dreyer, Klaus • Dubowy, Joachim • Dücker, Thomas • Dünnebier, Rosemarie • Duong, Khanh-Tho • Durstewitz, Andreas • Ebensperger, Helmut • Ebert-Matijevic, Franziska • Edelhäuser, Martin • Egen, Viktor • Ehnert, Brigitte • Ehrenberg, Gerlinde • Eichhorn, Fred • Eilenberg, Monika • Eisinger, Hellmuth • Eißler, Annette • Eitmann, Heinrich • Engel, Rüdiger • Epperlein, Silke • Erhard, Götz • Ertl, Margarete • Etti, Johanna • Eule, Rosita • Even, Werner • Faber, Sabine • Fallenberg, Bernd • Fasse, Manfred • Feuerstein, Dirk • Fink, Thomas • Flade, Beate • Flämig, Monika • Flemming, Jörg • Floßdorf, Willi • Förster, Isabella • Fösel, Stephan • Franssen, Nicola • Frede, Michael • Freiwald-Tries, Monika • Friedrich, Isolde • Friedrich, Karl-Heinz • Fröbel, Annegret • Fröhling, Günter • Frommeld, Dietmar • Fronmüller, Andreas • Fronmüller, Monika • Füller, Michael • Funke, Karin • Gäckle, Fritz • Gäfgen, Katharina • Gahnz, Gunter • Gall, Ralph • Gamisch, Reinhard • Gärtner, Dieter • Gebhard, Günter • Geenen, Volker • Gehling, Susanne • Geisemeyer, Ulrich • Georgii, Martina • Gerecke, Steffen • Gerlach, Silvia • Gidion, Ulrich • Giese, Kerstin • Gion, Wolfgang • Girg, Rudolf • Gitter, Kirsten • Glatzner, Udo • Glutting, Burkhardt • Gniefß, Andreas • Göllner, Monika • Göser, Angelika • Gospodinov, Béatrice • Graebe, Karl-Joachim • Grätz, Hans Peter • Graubner, Justus • Grethe, Hanno • Griesbach, Heidetraut • Griesheimer-Soeder, Marianne • Grimminger, Hans Volker • Grollmann, Stefan • Grosch, Roland • Grotz, Elmar • Günther, Gerd-Andres • Günther, Kirstin • Gutwinski, Matthis • Haack, Gudrun • Habermehl, Dietlind • Habermehl, Pirmin • Haenelt, Monika • Haferkorn, Luzie • Hagitte, Joachim • Hain, Andreas • Hamme-

rath, Jutta • Handwerker, Georg • Hanke, Viktor • Hanselle, Ulrich • Harries, Anja • Härtel, Gitta • Härtel, Theo • Hartig, Matthias • Härtle, Marcus • Hartmann, Norbert • Hartmann, Sigrun • Hartung, Christian • Harzer, Bernd • Haslbauer, Jörg • Hauer, Ulrich • Hausen, Dirk • Hefffler, Karin • Hefffler, Volker • Hegai, Lilli • Hehr, Bernd • Heidingsfelder, Ralph • Heidorn, Fridtjof • Heidrich, Lutz • Heidsieck, Anne • Heigert, Andreas • Heimann, Stefan • Heimbold, Susanne • Heinen, Karin • Heinik, Thomas • Heinsen, Andreas • Heintzen, Rainer • Heinze, Jörg • Helbing, Holger • Hellenkamp, Frank • Hellwig, Sibylle • Hempel, Heidemarie • Henn, Angela • Herrmann, Marion • Herrmann, Norbert • Herschel, Sina • Hertzberg, Holger • Hesper, Olaf • Hessel, Werner • Heßler-Klee, Martina • Hildebrand-Korbjuhn, Petra • Hiller, Christa • Hinzen, Karl-Horst • Hirsch, Walter • Hobirk-Kerth, Barbara • Höfer, Ulrich • Hoins, Lutz • Holzinger, Hartmut • Horelt-Ernou, Alexia • Hösler, Peter • Hübel-Hufsky, Doreen • Huber, Beate • Huschenbeck, Jens • Husung, Ingrid • Huth, Matthias • Hyzy, Petra • Icken, Eibe • Iliescu-Steiner, Ruxandra • Ingelmann, Juliane • Jach, Wilm-Dieter • Jacke-Pfeffer, Kornelie • Jacobs, Irene • Jahn, Klaus-Ludwig • Jährig, Volker • Janssen, Gisela • Japing, Insa • Jenß, Roswitha • Jentzsch, Dagmar • Jeschke, Christoph • Jessen, Arne • Jessen, Heiko • Jost-Pluschke, Annette • Kaitschick, Jan • Kamm-Kohl, Vanadis • Kämpfer, Gabriele • Kämpfer, Reinhard • Kaps, Annette • Katzenbach, Sven • Kaufmann-Keller, Angelika • Kayser, Martin • Keck, Bernhard • Keller, Reiner • Kemmerich, Michael • Kessler, Astrid • Kettner, Wolfgang • Kimmerle, Hermann • Kindler, Klaus • Kirsch, Heide • Klaus, Peter • Kleinschmidt, Anette • Kleepe, Michael • Klopstock, Dietram • Klütsch, Rüdiger • Knapp, Anne • Knapp, Gunther • Knapp, Hans-Peter • Kneißl, Frederike • Kneißl, Reinhard • Knies, Stefan • Knips, Barbara-Susanne • Kofler, Bernhard • Kofler, Johann • Kohler, Wolfgang • Kölle, Ursula • Komarek-Altenbuchner, Beate • Kosmalski, Karin • Kraft, Uwe • Kranzbühler, Wolfgang • Krekeler, Ariane • Kreutzer, Gabriele • Kreuzer, Daniela • Kroll, Herbert • Krückels, Barbara • Krüger, Sabine • Krüger, Siegrid • Kruse, Lothar • Kuben, Marc • Kubutat, Astrid • Kühnen, Christiane • Kulawik, Gina • Kunze, Steffi • Kupfer, Claudia • Lange, Angela • Lange, Jost • Lange, Torsten • Lange, Uta • Leffringhausen, Sascha • Lehm, Barbara • Lehm, Renuat • Lehmann, Josef • Lehmann, Peter • Leitl, Hans-Jürgen • Leitzig, Rainer • Leniger, Matthias • Leniger, Stefan • Leonhardt-Harbeck, Sandra • Liberacki, Ryszard • Lichtenstern, Hans • Liebendörfer, Joachim • Liebisch, Ulrike • Lier, Petra • Linderer, Marieluise • Lohbeck, Rainer • Löhne, Rudolf • Lorenz, Manfred • Löser, Jürgen • Ludwig, Monika • Lütgert, Frank • Lutz, Barbara • Lutz, Rainer • Lütz, Petra • Maack, Rainer • Mahler, Frank • Maier, Gerd-Ulrich • Maier, Peter • Mair, Norbert • Mandery, Gabriele • Mands, Christina • Mansfeld, Bernd • Martinez-Gadow, Isabella • Matena-Pöschke, Sabine • Matthes, Erika • Matulla, Christian • Matulla, Petra • Matzke, Wiebke • Maurer, Lothar • Maxisch, Genot • Mayer, Manfred • Mayrl, Bruno • Mehner, Sybille • Meier, Werner • Meier-Heinrich, Anne • Meigen, Matthias • Meixner, Katja • Mentel, Claudia • Menzel, Kurt • Menzel, Lutz M. • Meyer, Klaus G. • Meyer, Stefan • Meyer, Werner • Meyer-Kornes, Waltraud • Micansky, Edith • Micansky, Wolfgang • Michalski, J. • Michalski, U. • Michel, Albrecht • Michel, Thomas • Michels, Gerd • Miclea-Konrad, Renate • Mielchen, Jörg • Mirgel, Manfred • Molsen, Gerd • Mönninghoff, Peter • Morandini, Thomas • Mörsdorf, Joachim • Mosler, Giesela • Mühlfellner, Bettina • Mühlmann, Ute • Müller, Elsa • Müller-Bardorff, Hanns M. • Münch-Herrmann, Heinz • Mündler, Andrea • Mündler, Michael • Naumburger, Andreas • Neidel, Volker • Neis, Stephan • Nelkenstock, Rainer • Neundorfer, Benedikt • Ney, Anke • Nickl, Josef • Niel, Josef • Nitsch, Jürgen • Nölling, Ditta • Obenaus, Rudolf • Oberndorfer, Jutta • Odenwäller, Ulrike • Ohle, Eberhard • Opitz, Ulrike • Orzschig, Erika • Osswald, Hartmut • Ost, Silvia • Ott, Gerd • Otto, André • Parbs, Edda • Parbs-Dalitz, Michael • Pätzold, Michael • Paulsen, Gerret • Pauly, Antje • Pauly, Nicole • Pels, Matthias • Penteker, Gisela • Personne, Olivier • Peters, Angelika • Peters, Annette • Petersen, Jörg • Petri, Andreas • Petrias, Hildegard • Petruch, Uwe • Pfluger, Helmut • Piepenbrock, Hans • Pieplow, Holger • Pipprich, Brigitte • Pizzulli, Antonio • Plettenberg, Andreas • Plümer, André • Poggemann, Beate • Polchau, Heimo • Pontz, Andreas • Pósfay, Alexander • Pralle, Karlheinz • Prehn, Antje • Preußner, Bernd • Priesnitz, Michael • Puschner-Walch, Maria-Anna • Quehl, Klaus • Raddatz, Eva-Maria • Radestock, Ulrike • Radlinger, Klaus • Raff, Wolfgang • Ragwitz, Marion

Ranke, Doris • Rantzsch, Elisabeth • Rasche, Berit • Raupach, Burkhard • Rebling, Monika • Regge, Alexander • Regge, Silke • Reich, Reinhold • Reichwein, Egbert • Rein, Thomas • Reinicke, Gabriele • Renner, Karl • Rethfeldt, Heike • Reuter, Dirk • Richter, Detlef • Richter, Gabriele • Richter, Margit • Richter, Marion • Rieger, Stephanie • Ritter, Helmut • Rodewyk, Bernd • Roger, Wolfram • Rohen, Wolfram • Röhrich, Elisabeth-Ulrike • Rollinger, Irmina • Rösch, Manfred • Rose, Heino • Rosenkranz, Catrin • Rosentreter, Jana • Roser-Seibt, Judith • Röthel, Tom • Rühling, Dirk • Ruhnau, Christian • Rump, Volker • Rust, Gerd • Rust, Michael • Sacker, Renate • Samorej, Elena • Sanden-Böttcher, Stefanie • Sattler, Reinhard • Saur, Angelika • Sawinsky, Imke • Saxler, Esther • Schaaf, Ute • Schacker, Gerold • Schade, Eva-Maria • Schadwinkel, Matthias • Schäfer, Brigitte • Schafft-Sommer, Johanna • Schätzl, Roland J. • Schaulat, Angelika • Schebitz, Gert • Scheit, Matthias • Schernikau, Jörn • Scherrers, Hermann-Josef • Schiefer, Carsten • Schiek-Kunz, Edmond • Schiel, Christiane • Schilling, Gerd • Schinke, Lutz • Schittenhelm, Christian • Schlechtingen, Johannes • Schlegel, Dieter • Schmid, Elmar • Schmidt, Martin • Schmidt-Sibeth, Nikolaus • Schmitten, Friedhelm • Schmitz, Karl-Dieter • Schnabel, Odilo • Schneider, Harold • Schneider, Heidi • Schneider, Iris • Schneider, Thomas • Scholz, Hanna • Schönberger, Günther • Schöniger, Mario • Schöpfer, Helmut • Schreindl-Wambach, Kornelia • Schröder, Eckhard • Schröter, Luise • Schroth, Angelika • Schubart, Uwe • Schubert, Albrecht • Schubert, Karl • Schultens-Kaltheuner, Ursula • Schultheiß, Marc • Schulz, Dirk • Schulz, Monika • Schulze, Heike • Schulze, J. • Schulze-Wilms, Andreas • Schupfner, Walter • Schuster, Gudrun • Schuster, Philip • Schuster, Uwe • Schweigart, Anton • Schwenke, Reto • Schwibs, Ramona • Selbach, Bettina • Seybold, Bernd • Seybold, Gerlinde • Seybold, Jörg • Seybold, Tim • Siebenbürger, Cornelia • Siebenbürger, Ulrich • Siebert, Jürgen • Sippel, Willi • Smolka, Heinrich • Soergel, Ulrich • Sohlbach, Bernd • Sommer, Jörg-Ingolf • Sommer, Rainer • Sontheimer, Hemantee • Sperlich, Michael • Sperling, Tina • Spiller, Herbert • Spreemann, Carmina • Stein, Luca Daniel • Stein, Marianne • Steinhauer, Michael • Steinmetz, Roland • Stern,

Rosemarie • Stiefler-Fritsch, Susanne • Stiletto, Markus • Stock, Michael • Stockhammer, Hans Michael • Stoehr, Albrecht • Stoltz, Michael • Strammann, Thomas • Strickfaden, Martin • Struß, Christian • Sturm, Raphael • Stürmer, Klaus W. P. • Svensson, Ulrike • Tafese, Tatjana • Tan, Hie Sing • Taube, Klaus-Jürgen • Taubitz, Lucia • Taubitz, Michael • Tegtmeier-Metzdorf, Harald • Thamm, Maria Elisabeth • Theiß, Karsten • Thiel, Anne • Thomassen, Doris • Thrum, Karin • Thumm-Söhle, Carola • Tiedemann, Ines • Tiedgen, Martin • Tischer, Karl-Wilhelm • Tischner, Hartmut • Trapp, Helmut • Trilck, Melanie • Tröster, Sabine • Tschersich, Hans-Dieter • Umpfenbach, H. Ulrich • Ungethüm, Antje • Utescher, Karl-Heinz • Veh-Hölzlein, Michael • Velde-Gestrinch, Gisela • Vescio, Claudio • Vettori, Erich • Vinzelberg, Gabi • Voges, Stefan • Vohl-Zuber, Gabriele • von Breymann, Renata • von Kries, Ute • von Massow, Hans-Werner • von Molitor, Cornelius • von Molitor, Doris • Wächtler, Hannelore • Wächtler, Thomas • Wagenknecht, Bernhard • Wagner, Konstanze • Wagner, Volkmar • Walschewski, Barbara • Wallis, Georg • Walther, Martin • Wambach, Veit • Wartha, Reinhard • Wassermann, Leonhard • Wätzel, Matthias • Weber, Adalbert • Weber, Ragnar • Weerda, Heiko • Wegner, Renate • Wehner, Martin • Weigel, Ute • Weigt, Gisela • Weihe, Holger • Weingarten, Axel • Weisbarth, Thomas • Weiß, Jutta • Weitzel, Petra • Welsch, Nicole • Welzel, Alexander • Wenck, Matthias • Wendel, Eckhard • Wenig, Hella • Wesarg, Gösta • Westhof, Stephanie • Wevers, Peter • Wiedemann, Frank • Wiegand, Sibylle • Wiemann, Josef • Wienkoop, Gabriele • Wild, Christine • Wildenauer, Wolfgang Ph. R. • Willms, Gregor • Wimmer, Konrad • Wimmer, Wolfgang • Windberg, Frank • Winter, Martin • Winter, Rudolf • Winter, Ute • Wirth, Thilo • Wittrock, Hermann • Wohlfart, Anton • Wolf, Andreas • Wolff, Gunnar • Wolfschmidt, Annegret • Wolkewitz, Jürgen • Wortmann, Mechthild • Wührl, Gerhard • Wulff, Jochen • Wunderlich, Holm • Wunderlich, Silvia • Zauper, Torsten • Zedler, Siegmund • Zeeb, Konrad • Zelinka, Erich • Zeltsch, Christine • Zielke, Michael • Zimmer, Rolf • Zimmermann, Lothar • Zimmermann, Rudi • Zöfelt, Bernd • zur Hörst, Elmar

12 Anhang

12.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Regionale Verteilung der Sentinelpraxen (AGI und SEED ^{ARE}) in Deutschland, 2012/13	19
Abb. 2	Anzahl der eingegangenen Meldungen aus Sentinelpraxen (inkl. SEED ^{ARE}) zu akuten respiratorischen Erkrankungen in der Saison 2012/13	20
Abb. 3	Anzahl der Proben, die im NRZ untersucht wurden mit Positivenrate für Influenza- und Respiratorische Synzytial-Viren (RSV) im zeitlichen Verlauf von der 40. KW 2012 bis zur 20. KW 2013. Bei zehn oder weniger Proben pro Woche wird keine Positivenrate dargestellt.	21
Abb. 4	Linke Seite: Anzahl der eingesandten Schnelltests sowie die Positivenrate (PR). Rechte Seite: Anzahl der Influenzavirusnachweise. 40. KW 2012 bis 20. KW 2013. Bei zehn oder weniger Proben pro Woche wird keine Positivenrate dargestellt.	22
Abb. 5	Linke Seite: Anzahl der Proben, die im NRZ und den Landeslabors untersucht wurden, sowie der Schnelltestergebnisse aus Sentinelpraxen mit Positivenrate (PR). Rechte Seite: Anzahl der Influenzavirusnachweise für diese Bundesländer im zeitlichen Verlauf von der 40. KW 2012 bis zur 15. KW 2013. Bei zehn oder weniger Proben pro Woche wird keine Positivenrate dargestellt.	24
Abb. 6	Anzahl der an das RKI gemäß IfSG übermittelten Fälle von Influenza (klinisch-labordiagnostisch bestätigt) nach Altersgruppen, 40. MW 2012 bis 20. MW 2013 (n = 66.061).	27
Abb. 7	Praxisindex und Virusnachweise des NRZ im Rahmen des Sentinels in der Saison 2012/13. Die gestrichelte Linie gibt die Grenze der ARE-Hintergrund-Aktivität an.	29
Abb. 8	Praxisindex und Positivenrate des NRZ in der Saison 2012/13. Die gestrichelte Linie gibt die Grenze der ARE-Hintergrund-Aktivität an. Bei der Positivenrate wird zusätzlich das 95 %-Konfidenzintervall (Vertrauensbereich) pro Kalenderwoche angegeben.	29
Abb. 9	Verlauf der ARE-Aktivität in den KW 5 bis 11/2013	30
Abb. 10	Praxisindex im Vergleich in den Saisons 2003/04 bis 2012/13. Dargestellt für die KW 40 bis KW 15 des Folgejahres.	32
Abb. 11	Konsultationsinzidenz aufgrund akuter Atemwegserkrankungen in Deutschland in fünf Altersgruppen und gesamt nach Kalenderwoche, Saison 2012/13	32
Abb. 12	Während der Influenzawelle 2012/13 aufgetretene altersspezifische Exzess-Konsultationen pro 100.000 Einwohner in Deutschland. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall.	34
Abb. 13	Während der Influenzawelle 2012/13 aufgetretene altersspezifische Exzess-Konsultationen pro 100.000 Einwohner in Deutschland nach Influenzatyptyp und -subtyp.	34
Abb. 14	Influenza-assoziierte Exzess-Konsultationen nach Altersgruppen in den Saisons 2003/04 bis 2012/13. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall.	35

Abb. 15 Influenza-assoziierte Arbeitsunfähigkeit bzw. Pflegebedürftigkeit für alle Altersgruppen in den Saisons 2003/04 bis 2012/13. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall. 35

Abb. 16 Während der Influenzawelle 2012/13 aufgetretene altersspezifische Exzess-Hospitalisierungen pro 100.000 Einwohner in Deutschland. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall. 36

Abb. 17 Influenza-assoziierte Hospitalisierungen nach Altersgruppen in den Saisons 2003/04 bis 2012/13. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechnetem 95 %-Konfidenzintervall. 37

Abb. 18 Anteil der geschätzten Exzess-Hospitalisierungen an den geschätzten Exzess-Konsultationen in fünf Altersgruppen, Saison 2012/13. 38

Abb. 19 Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von Influenza A(H1N1)pdm09-Viren. Referenzstämme für die einzelnen Subgruppen sind grau unterlegt. 51

Abb. 20 Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von A(H3N2)-Viren 52

Abb. 21 Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von Influenza B-Viren der Victoria-Linie 53

Abb. 22 Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von Influenza B-Viren der Yamagata-Linie 54

Abb. 23 Phylogenetische Analyse des Neuraminidasegens von Influenza B-Viren 55

Abb. 24 Europäischer Vergleich der Anzahl der auf ihre Resistenzeigenschaften getesteten Influenzaviren im Zeitraum 40. KW 2012 bis 17. KW 2013 (<https://tessy.ecdc.europa.eu>) 57

Abb. 25 Anzahl der aktiven GrippeWeb-Teilnehmer und Anzahl aller registrierten Teilnehmer von der 20. KW 2012 bis 19. KW 2013 (Datenstand 03. 07. 2013). 59

Abb. 26 GrippeWeb-Teilnehmer nach Stadt- und Landkreisen in der 19. KW 2013. 60

Abb. 27 Häufigkeitsverteilung der GrippeWeb Teilnehmer (19. KW 2013) aus den einzelnen Bundesländern im Vergleich zur tatsächlichen Verteilung der Gesamtbevölkerung. 61

Abb. 28 Für die deutsche Bevölkerung geschätzte wöchentliche GrippeWeb-Rate an ARE (akute Atemwegserkrankungen) sowie GrippeWeb-»ARE-Rate mit Arztbesuch« und AGI-Konsultationsinzidenz. Blaue Linie: GrippeWeb-»ARE-Rate mit Arztbesuch«, gepunktete blaue Linie: GrippeWeb-ARE-Rate, schwarze Linie: AGI-Konsultationsinzidenz; GrippeWeb-Raten berechnet als gleitender, dreiwöchentlicher Durchschnitt (Datenstand 03. 07. 2013) 62

Abb. 29 Für die deutsche Bevölkerung geschätzte wöchentliche Rate an ILI (grippe-ähnliche Erkrankungen) sowie die im Rahmen des virologischen Sentinels der AGI nachgewiesenen Influenzaviren von Influenza A und B. Hellgraue Linie: Kinder, schwarze Linie: Erwachsene; ILI-Rate berechnet als gleitender, dreiwöchentlicher Durchschnitt (Datenstand 03. 07. 2013) 63

Abb. 30 Geografische Verteilung der SEED^{ARE}-Praxen in Deutschland, die von der 16. KW 2012 bis zur 16. KW 2013 Daten an das RKI gesendet haben. 64

Abb. 31 Zeitliche Verteilung des Anteils der erfassten ARE-Konsultationen mit Influenza (J09 bis J11; Säulen) und Pneumonie (J12 bis J18; Linie) an allen erfassten ARE-Konsultationen für pädiatrische und allgemeinmedizinische SEED^{ARE}-Praxen nach Kalenderwoche von der 16. KW 2012 bis zur 16. KW 2013 66

Abb. 32 Vergleich des Anteils von ARE-Konsultationen mit Arbeitsunfähigkeit (AU) an allen ARE-Konsultationen zwischen dem Zeitraum außerhalb der Grippewelle 2012/13 von der 16. KW bis zur 49. KW 2012 und dem Zeitraum der Grippewelle 2012/13 von der 50. KW 2012 bis zur 16. KW 2013 in SEED^{ARE} für die Altersgruppen ab dem 15. Lebensjahr. 68

Abb. 33 Erfasste Anzahl der Krankenhauseinweisungen mit ARE von der 16. KW 2012 bis zur 16. KW 2013 im SEED^{ARE}-Sentinel, stratifiziert nach fünf Altersgruppen 69

Abb. 34 Vergleich des Anteils der ICD-10-Codes zwischen allen ARE-Konsultationen und den Konsultationen mit Krankenhauseinweisung in pädiatrischen bzw. allgemeinmedizinischen SEED^{ARE}-Praxen von der 16. KW 2012 bis zur 16. KW 2013 (einschließlich Mehrfachdiagnosen; B34 enthält nur B34.9, J44 nur J44.0). ... 70

Abb. 35 Mortalitätssurveillance in Berlin für alle Altersgruppen von der 20. KW 2012 bis zur 20. KW 2013 (Datenstand: 28. KW 2013) 72

Abb. 36 Mortalitätssurveillance in Hessen für alle Altersgruppen von der 20. KW 2012 bis zur 20. KW 2013 (Datenstand: 28. KW 2013) 73

Abb. 37 Häufigerer Gebrauch von persönlicher Schutzausrüstung von Ärzten verschiedener Fachrichtungen während der Influenza-Pandemie 2009/10 (Frage: »Haben Sie bzw. Ihr Team Einweghandschuhe, Einwegkittel, Atemschutzmasken und die Schutzbrille öfter benutzt als vor der Pandemie?«). 76

Abb. 38 »Waren Mitarbeiter ihres Praxisteam gegen Influenza geimpft?« (75 % der Mitarbeiter oder mehr) nach Facharzttrichtung und Saison. 77

Abb. 39 Einstellungen der Ärzte zur Impfung gegen pandemische Influenza (»Wie stehen Sie zu folgenden Aussagen?«) 78

Abb. 40 Gründe für das ehrenamtliche Engagement in der AGI (»Warum haben Sie sich entschieden, sich in der AGI zu engagieren?«, Mehrfachangaben möglich) 79

Abb. 41 An die WHO gemeldete humane Erkrankungen mit aviärer Influenza A(H7N9)-Infektion mit bekanntem Erkrankungsdatum nach Geschlecht (verstorben †/nicht verstorben) und Kalenderwoche (n= 107; 27 Fälle ohne bekannten Erkrankungsbeginn nicht dargestellt. Stand: 30. 07. 2013). 89

12.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Geschätzte Influenza-bedingte Exzess-Todesfälle (Exzess-Mortalität) seit 1985/86 (links) sowie Anteile der in der jeweiligen Saison zirkulierenden Influenzatyphen und -subtypen (rechts). Der Anteil des dominant in einer Saison zirkulierenden Typs bzw. Subtyps ist blau gekennzeichnet, bei Ko-Zirkulation eines weiteren Typs bzw. Subtyps von über 30 % ist die Angabe schwarz fett gedruckt. 39

Tab. 2 Gesamtzahl der typisierten/charakterisierten Influenzavirusisolate aus Deutschland, Saison 2012/13 43

Tab. 3 Influenza A(H1N1)pdm09-Viren: Darstellung der typisierten/charakterisierten Isolate nach Bundesland, Saison 2012/13 44

Tab. 4 Influenza A(H3N2)-Viren: Darstellung der typisierten/charakterisierten Isolate nach Bundesland, Saison 2012/13 45

Tab. 5 Influenza B-Viren: Darstellung der typisierten/charakterisierten Isolate nach Bundesland, Saison 2012/13 46

Tab. 6	Antigene Analyse von A(H1N1)pdm09-Viren im HHT. Die Ergebnisse sind als reziproke Titer dargestellt. Höhere Titer beweisen eine größere Ähnlichkeit mit dem jeweils untersuchten Referenzstamm.	47
Tab. 7	Antigene Analyse von A(H3N2)-Viren im HHT. Die Ergebnisse sind als reziproke Titer dargestellt. Höhere Titer beweisen eine größere Ähnlichkeit mit dem jeweils untersuchten Referenzstamm.	48
Tab. 8	Antigene Analyse von Influenza B-Viren der Victoria- und Yamagata-Linie im HHT. Die Ergebnisse sind als reziproke Titer dargestellt. Höhere Titer beweisen eine größere Ähnlichkeit mit dem jeweils untersuchten Stamm	49
Tab. 9	Suszeptibilität gegen Neuraminidaseinhibitoren	56
Tab. 10	Humane Fälle von hochpathogener aviärer Influenza A(H5N1) (WHO) (Stand: 05. 07. 2013)	88

© Robert Koch-Institut
ISBN 978-3-89606-252-9

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

