

ROBERT KOCH INSTITUT



**Bericht zur Epidemiologie
der Influenza in Deutschland
Saison 2013/14**

Arbeitsgemeinschaft Influenza



**Bericht zur Epidemiologie
der Influenza in Deutschland
Saison 2013/14**

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 2013/14
Robert Koch-Institut, Berlin 2014

ISBN
978-3-89606-260-4

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	17
4	Datenquellen und erhobene Daten	21
4.1	Syndromische Überwachung akuter respiratorischer Erkrankungen	21
4.2	Virologische Surveillance innerhalb des Sentinels der AGI	23
4.2.1	Daten des NRZ	23
4.2.2	Daten aus patientennaher virologischer Diagnostik	25
4.3	Daten der kooperierenden Landeslabors	25
4.4	Von den Gesundheitsämtern übermittelte Daten nach IfSG	25
5	Influenza-Überwachung in der Saison 2013/14 im Vergleich mit früheren Saisons	29
5.1	Ergebnisse der Surveillance (übermittelte Fälle gemäß IfSG)	29
5.2	Ergebnisse der Sentinel-Surveillance	30
5.2.1	Analyse der Konsultationsinzidenz und der Influenza- assoziierten Exzess-Konsultationen nach Altersgruppen	35
5.2.2	Influenza-assoziierte Arbeitsunfähigkeit/Pflegebedürftigkeit nach Altersgruppen	38
5.2.3	Influenza-assoziierte Krankenhauseinweisungen nach Altersgruppen	39
5.3	Influenza-assoziierte Todesfallschätzungen	41
5.4	Internationale Situation in der Saison 2013/14	43
6	Weiterführende virologische Ergebnisse	45
6.1	Isolierte Viren	45
6.2	Antigene Charakterisierung der Influenzaviren	49
6.2.1	Influenza A(H1N1)pdm09-Viren	49
6.2.2	Influenza A(H3N2)-Viren	50
6.2.3	Influenza B-Viren	50
6.3	Molekulare Charakterisierung der Influenzaviren	51
6.3.1	Molekulare Analyse von Influenza A(H1N1)pdm09-Viren	51
6.3.2	Molekulare Analyse von Influenza A(H3N2)-Viren	51
6.3.3	Molekulare Analyse von Influenza B-Viren	51
6.4	Untersuchungen zur antiviralen Resistenz	58

7	Weitere Studien und Projekte des RKI zu Influenza	61
7.1	GrippeWeb – syndromische Surveillance akuter Atemwegserkrankungen auf Bevölkerungsebene	61
7.2	SEED ^{ARE} : Ergebnisse zur fallbasierten Auswertung von akuten respiratorischen Erkrankungen	65
7.2.1	Verteilung der Diagnosen für ARE	65
7.2.2	Patienten mit ICD-10-Codes für Grippe	66
7.2.3	Arbeitsunfähigkeit von Patienten mit einem ICD-10-Code für ARE	68
7.2.4	Krankenhauseinweisung von Patienten mit einem ICD-10-Code für ARE	70
7.3	Mortalitätssurveillance	73
7.3.1	Hintergrund	73
7.3.2	Mortalitätssurveillance in Berlin	73
7.4	Erfahrungen mit dem Management von Influenza-Ausbrüchen in Alten- und Pflegeheimen	74
7.4.1	Methoden	74
7.4.2	Ergebnisse	75
7.4.3	Diskussion	78
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 2014/15	83
8.4	Influenza-Impfverhalten schwangerer Frauen	84
9	Influenza als Zoonose	87
9.1	Aviäre Influenza	87
9.1.1	Influenzavirusinfektionen von Wildvögeln und Hausgeflügel ..	87
9.1.2	Aviäre Influenzavirusinfektionen des Menschen	89
9.2	Porcine Influenza	91
9.2.1	Influenza bei Schweinen	91
9.2.2	Humane Fälle mit Schweineinfluenzavirus-Infektion	92
10	Literaturhinweise	95
11	Danksagung	99
12	Anhang	102

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
HA	Hämagglutinin
HHT	Hämagglutinationshemmtest
HLPUG	Hessisches Landesprüfungs- und Untersuchungsamt im Gesundheitswesen
hMPV	humanes Metapneumovirus
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
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)
WHO-CC	WHO Collaborating Centres (WHO-Referenzlabore für Influenza)

1 Zusammenfassung

Die Ergebnisse der Influenza-Überwachung des RKI in der Saison 2013/14 basieren hauptsächlich auf den Daten des Sentinelsystems der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) mit seiner syndromischen und virologischen Surveillance. Die syndromische Surveillance umfasst seit der Saison 2012/13 neben der klassischen Meldung von akuten Atemwegserkrankungen aggregiert in Altersgruppen auch die elektronische Erfassung von Diagnosecodes akuter respiratorischer Erkrankungen in Sentinelpraxen (SEED^{ARE}). In der Saison 2013/14 wurden erstmals alle Sentinelproben in der virologischen Surveillance nicht nur auf Influenza- und Respiratorische Synzytialviren, sondern zusätzlich auch auf Rhino-, Adeno- und humane Metapneumoviren untersucht. Die virologischen Daten zu Influenza werden ergänzt durch Ergebnisse von sechs mit der AGI kooperierenden Landeslaboren in Baden-Württemberg, Bayern, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt und in Thüringen. Weiterführende virologische Analysen zu den zirkulierenden Influenzaviren 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 2013/14 begann spät Mitte Februar in der 8. Kalenderwoche (KW) und endete bereits mit der 14. KW 2014 Anfang April. In der 48. KW 2013 gelang der erste Influenzanachweis im Rahmen des Sentinels der AGI. Obwohl in den folgenden Wochen Influenzaviren nachgewiesen wurden, stieg der Anteil Influenza-positiver Proben (Positivenrate) erst in der 8. Kalenderwoche über 20 %. Dagegen überschritt die Aktivität akuter Atemwegserkrankungen, gemessen im Praxisindex, schon in der 5. KW 2014 den Bereich der Hintergrund-Aktivität. Diese Erhöhung der ARE-Aktivität war allerdings nicht durch Influenza zu erklären, sondern wurde durch weitere zirkulierende virale Atemwegs-

erreger verursacht. Für die Beurteilung der epidemiologischen Situation erwies sich deshalb die Erweiterung des respiratorischen Erregerspektrums in der virologischen Surveillance der AGI als besonders wertvoll. Ihren Höhepunkt erreichte die Grippewelle bundesweit in der 10. KW 2014, allerdings auf einem ungewöhnlich niedrigen Niveau. Nach der starken Grippewelle in der Saison 2012/13 wurden in der Saison 2013/14 insgesamt sehr viel niedrigere Werte in der Influenzaüberwachung verzeichnet.

Die Anzahl der zusätzlichen Arztbesuche (Exzess-Konsultationen) während der Influenzawelle in der Saison 2013/14 wurde auf 780.000 (95 %-Konfidenzintervall (KI) 510.000–1.010.000) geschätzt. Influenza-assoziierte Arbeitsunfähigkeiten (bzw. Pflegebedürftigkeit oder die Notwendigkeit der Bettruhe bei Patienten, die keine Krankschreibung benötigen) wurden auf 430.000 (95 %-KI 260.000–600.000) geschätzt. Die geschätzte Anzahl der grippebedingten zusätzlichen Krankenhauseinweisungen betrug 3.100 (95 %-KI 1.700–4.500). Alle drei Schätzwerte entsprechen nur etwa einem Zehntel der Werte der Saison 2012/13 und liegen damit am unteren Ende der Skala in den letzten 13 Saisons, für die entsprechend validierte Daten aus der syndromischen Surveillance der AGI vorliegen.

Bei den im Rahmen des Sentinels untersuchten Patientenproben dominierten Influenza A(H3N2)-Viren mit 61 % die Influenzanachweise, gefolgt von Influenza A(H1N1)pdm09-Viren mit 30 %. Influenza B-Viren machten in der Saison 2013/14 nur 9 % der Influenzanachweise in den Sentinelproben aus. Die genetische wie die antigene Charakterisierung der zirkulierenden Influenzaviren unterstützen die Empfehlung der WHO bezüglich der Impfstoffkomponenten. Auch hinsichtlich der Empfindlichkeit der Influenzaviren gegenüber Neuraminidasehemmern wurden umfangreiche Untersuchungen vom NRZ durchgeführt.

In den Auswertungen aus GrippeWeb konnte der Verlauf der Grippewelle – auch im Vergleich mit zwei Vorsaisons – ebenfalls gut anhand der Meldungen von grippeähnlichen Erkrankungen

aus der Bevölkerung nachvollzogen werden. Die im SEED^{ARE}-Projekt erhobenen fallbasierten, auf ICD-10-Code basierenden Informationen z. B. zu Grippediagnosen (J09-J11) erlaubten zusätzlich eine detaillierte Analyse.

In die Einschätzung der Krankheitslast von Influenza gehen auch Daten zu Influenza-bedingten Todesfällen ein. In diesem Bericht wird über die zeitnahe Einschätzung der Mortalität durch Influenza in Berlin berichtet.

Personengruppen mit einem höheren Risiko für eine schwere Influenzaerkrankung werden in zwei Beiträgen im Bericht berücksichtigt: Das Management von Influenzaausbrüchen in Alten- und Pflegeheimen wurde in einer Befragung von Gesundheitsämtern untersucht und schwangere Frauen wurden zu Faktoren, die die Impfentscheidung beeinflussen, in einem Querschnittssurvey befragt. Die Wirksamkeit der Influenzaimpfung in der Saison 2013/14 wurde wie in den beiden Vorsaisons basierend auf Daten aus der virologischen Surveillance der AGI untersucht.

Für die Saison 2014/15 empfahl die Weltgesundheitsorganisation (WHO) die gleiche Zu-

sammensetzung der Komponenten des Impfstoffs gegen Influenza in der nördlichen Hemisphäre wie schon für die Saison 2013/14:

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

Im Bericht wird außerdem die Impfpfempfehlung der Ständigen Impfkommision (STIKO) wiedergegeben.

Schließlich wird im Kapitel Influenza als Zoonose die aktuelle Situation bezüglich aviärer und porciner Influenza in ihren jeweiligen Tierpezies und bei humanen Erkrankungsfällen geschildert. Das Auftreten von humanen Erkrankungen mit aviärer Influenza A(H7N9) in China in einer zweiten Welle im Frühjahr 2014 findet dabei wiederum besondere Berücksichtigung.

Executive Summary

Results of the influenza surveillance of the Robert Koch Institute are primarily based on the analysis of: (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 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 2013/14 began relatively late in calendar week (CW) 8/2014 and ended in CW 14/2014. Among samples of the sentinel first cases of influenza were laboratory confirmed in CW 48/2013. Although laboratory confirmed influenza occurred in the subsequent weeks, the proportion of positive samples (positivity rate) rose above 20% not before CW 8/2014. The activity of acute respiratory disease had surpassed the epidemic threshold in week 5, but in this season this first increase was caused mainly by other respiratory viruses than influenza. The expansion of the virological virus panel investigated in the sentinel (Influenza, RSV, Adeno-, Rhino- and hMP-Viruses) contributed significantly to the assessment of the influenza situation. Thus, the influenza season begun in CW 08/2014, reaching a peak in CW 10/2014 and ended in week 14/2014. The number of estimated excess consultations during the influenza epidemic (influenza-associated consultations) was 780,000 (95% confidence interval (CI), 510,000–1,010,000). The estimated number of influenza-associated sick certificates (or certified need for care of patients, e.g. children, who do not need a sick certificate for leave of absence) was 430,000 (95% CI 260,000–600,000) and the estimated number of influenza-associated hospitalizations was 3100 (95% CI 1700–4500). The estimates for all three indicators showed only

one-tenth of the estimates for the severe 2012/13 season and placed the 2013/14 season at the low end of the scale in comparison to the last thirteen seasons.

The National Reference Center for Influenza (NIC) identified influenza A(H3N2) with 61% as the dominating virus subtype in the sentinel, followed by A(H1N1)pdm09 with 30% and B with 9%.

Genetic and antigenic characterization of circulating viruses in Germany supported the recommendation of WHO regarding the current vaccine strains. Investigations on neuraminidase resistance were also performed by the NIC and results are described in detail in this report.

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. Timely estimation of influenza associated deaths is presented from the federal state of Berlin in this report. Risk groups for severe outcomes are considered in two chapters: local health authorities participated in a study regarding influenza outbreak management in nursing homes for the elderly and pregnant women were asked about factors influencing their decision to get the influenza vaccine. The effectiveness of the influenza vaccine was analyzed using data from the virological sentinel surveillance and results are presented.

For the influenza season 2014/15 the World Health Organization (WHO) did not change its recommendation of the vaccine for the Northern hemisphere:

- ▶ Influenza A(H1N1) component: an A/California/7/2009 (H1N1)-like virus;
- ▶ Influenza A(H3N2) component: an A/Texas/50/2012 (H3N2)-like virus;
- ▶ Influenza B component: a B/Massachusetts/2/2012-like virus from the Yamagata lineage.

This report cites also the recommendations from the German Standing Committee on Vaccination (STIKO).

Lastly, in a chapter on zoonotic influenza the

present situation on avian and porcine influenza is described, including the occurrence of human illness with avian A(H7N9) in China in spring 2013 and the re-occurrence in a second wave 2014.

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 im Jahr 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 2014):

Erkrankungen (gerundet)	6.200 klinisch-labordiagnostisch bestätigte Fälle
Hospitalisierungen (gerundet)	1.400 klinisch-labordiagnostisch bestätigte Fälle

Schätzung der Krankheitslast basierend auf Daten der AGI:

Dauer der Influenzawelle	8. KW 2014 bis 14. KW 2014
Exzess-Konsultationen	780.000 (95 %-KI 510.000–1.010.000)
Exzess-Arbeitsunfähigkeiten bzw. Pflegebedürftigkeit bei Kindern und nicht Berufstätigen	430.000 (95 %-KI 260.000–600.000)
Exzess-Hospitalisierungen	3.100 (95 %-KI 1.700–4.500)

2 Einleitung

In diesem Bericht werden die Ergebnisse der Influenza-Überwachung in Deutschland für die Saison 2013/14, hauptsächlich basierend auf den Daten der Arbeitsgemeinschaft Influenza, zusammengefasst und bewertet. Dabei wurden, wie schon in der letzten Saison, die Daten zu akuten respiratorischen Erkrankungen aus dem Sentinel zur elektronischen Erfassung von Diagnosecodes akuter respiratorischer Erkrankungen (SEED^{ARE}) als zusätzliche elektronische Datenerhebung in primärversorgenden Praxen in die Analysen und Auswertungen integriert. Seit Beginn der Saison 2013/14 in der 40. Kalenderwoche 2013 wurden erstmals alle Patientenproben, die im Rahmen der virologischen Surveillance an die AGI eingesandt wurden, nicht nur auf Influenza- und Respiratorische Synzytial-Viren, sondern zusätzlich auch auf Adeno-, humane Metapneumo- und Rhinoviren untersucht. Das internetbasierte Befragungstool für akute Atemwegserkrankungen (GrippeWeb) hat auch in der dritten Saison wichtige zusätzliche Informationen zur Krankheitslast in der Bevölkerung beigetragen. Dies betrifft insbesondere die Rate akuter Atemwegserkrankungen in der Bevölkerung, 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 bezüglich ihrer antigenen Eigenschaften sehr verschiedene Influenzaviren 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 antigenen 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, das epidemiologische Schwereprofil und die zirkulierenden Influenzaviren für zu-

künftige 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. Das Spektrum der untersuchten Erreger wurde in der Saison 2013/14 auf Adeno-, humane Metapneumo- und Rhinoviren nochmals erweitert.

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 Parameter 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. Während der Wintersaison berichtete sowohl EISN mit seinem Weekly Influenza Surveillance Overview (WISO) als auch die WHO-Region Europa in ihrem EuroFlu-Bulletin über die Ergebnisse der

Influenzüberwachung in den Mitgliedsländern, während der Sommermonate wurden Berichte in größeren Abständen veröffentlicht. Für die kommende Saison 2014/15 ist ein gemeinsamer Wochen-Bericht des ECDC und der WHO-Region

Europa geplant. Die Ergebnisse für die globale Influenzüberwachung fasst die WHO in Genf in Influenza Updates zusammen. Alle internationalen Überwachungssysteme greifen damit für Deutschland auf die Daten der AGI zurück.

Internetseiten internationaler Influenzüberwachung

EISN (Weekly Influenza Surveillance Overview)

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

WHO (Influenza updates)

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

3 Begriffs- und methodische Erläuterungen

Die vom Sentinelssystem 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 Virusnachweise an allen von den Sentinelpraxen an das NRZ eingesandten Abstrichen bezüglich des jeweils untersuchten Virus (Influenza-, RS-, hMP-, Adeno- oder Rhinovirus). Abstriche werden bei Patienten durchgeführt, die eine Influenza-typische 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 Sentinelärztinnen und -ärzte wurden gebeten, systematisch Nasenabstriche bei Patienten mit spezifischer respiratorischer Symptomatik in verschiedenen Altersgruppen zu nehmen und einzusenden. Die Überwachung der zirkulierenden Influenzaviren und der weiteren untersuch-

ten viralen Erreger von Atemwegserkrankungen (RS-, hMP-, Adeno- oder Rhinoviren) 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 Hintergrundniveau (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 (Hintergrund-Aktivität) 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 Influenza-

wellen-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, 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 (AU) 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-

enza-assozierten 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, der vom Haus- oder Kinderarzt veranlasst wurde bzw. diesen Ärzten zeitnah zur Kenntnis kam und gemeldet wurde.

Die Zahl der **Influenza-assozierten Todesfälle** ist ebenfalls eine wichtige Größe für die Beurteilung der Krankheitslast durch schwer verlaufende Influenza-Erkrankungen. Für eine Exzess-Schätzung der Influenza-bedingten Todesfälle sind die in der AGI registrierten Todesfälle wegen ARE nicht geeignet, da dies zu seltene Ereignisse sind. 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 labor-diagnostisch 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 respiratorisch-bedingten Todesfällen herangezogen werden. Dabei wird typischerweise zuerst eine Hintergrundmortalität, die erwartete Mortalität ohne das Auftreten von Influenza geschätzt. Während hinreichend starker Influenzasaisons kann ein Mortalitätsanstieg beobachtet werden, der mehr oder weniger deutlich über die Hintergrundmortalität hinaus geht und der Influenza zugeschrieben wird. Die mittels statistischer Verfahren geschätzte Anzahl zusätzlicher Todesfälle wird als **Exzess-Mortalität** bezeichnet. Das vom RKI bisher angewandte Verfahren wurde im Epidemiologischen Bulletin 10/2011 veröffentlicht.

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 der Influenza 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 grippe-typischen Symptomen wird labor-diagnostisch untersucht. Die Zahl der labor-diagnostischen 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 Influenzananalyse, weiteren labor-diagnostischen 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 kann dann von einer Influenza-Epidemie gesprochen werden, wenn die Influenza-Aktivität die üblichen, saisonalen Wer-

te 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 2013/14 nahmen 852 Ärztinnen und Ärzte aus 606 Sentinelpraxen an der syndromischen Überwachung von ARE teil, darunter 107 SEED^{ARE}-Praxen (Abb. 1). Damit haben sich zwar etwa 7 % weniger Praxen am Sentinel beteiligt (2012/13: 652), aber die Anzahl der Ärzte und Ärztinnen stieg im Sentinel um 2 % (2012/13: 834 Ärzte). Die einzelnen Fachrichtungen sind mit 65 % allgemeinmedizinischen (393/606), 8 % hausärztlich tätigen internistischen (49/606), 24 % (144/606) pädiatrischen Praxen und 3 % (20/606) Praxen mit mehreren dieser Fachrichtungen vertreten. Damit hat sich mehr als ein Prozent der primärversorgenden Ärztinnen und Ärzte in Deutschland an der

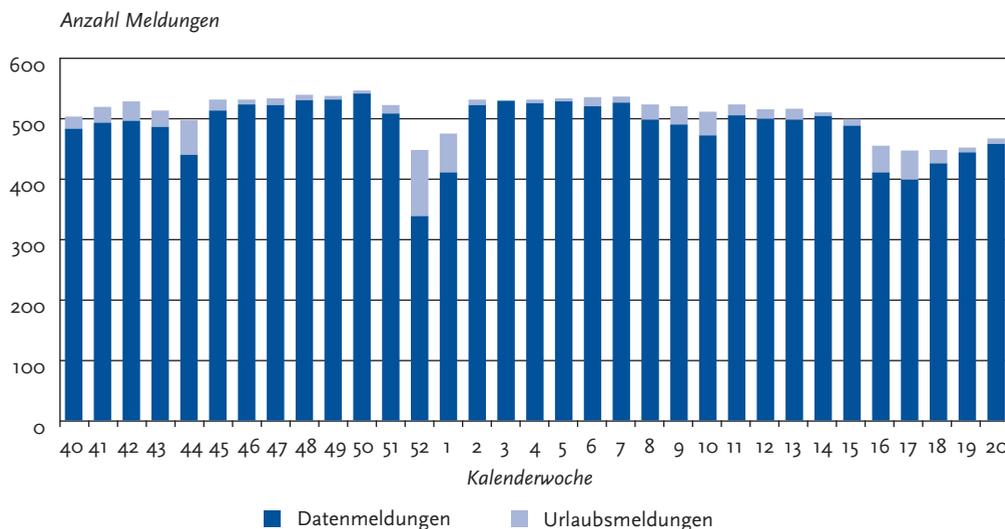
Abb. 1:
Regionale Verteilung der Sentinelpraxen (AGI und SEED^{ARE})
in Deutschland, 2013/14



syndromischen Surveillance der AGI beteiligt, womit eine Datengrundlage erreicht wird, die auch international als repräsentativ erachtet wird, um auf nationaler Ebene statistische Auswertungen durchführen zu können. Für eine gute regionale Abbildung der Aktivität akuter Atemwegserkrankungen wären allerdings mehr regelmäßig meldende Sentinelpraxen notwendig und wünschenswert.

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 Erfassen von Daten aus dem AIS gestattet, existiert für ALBIS, MEDISTAR, TURBOMED, COMPUMED M1 sowie DATA VITAL (vormals DAVID X). Die Schnittstelle ist vom RKI 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. Die im SEED^{ARE}-Projekt erhobenen Einzelfall-basierten Daten sind sehr viel umfangreicher als die im klassischen AGI-Sentinel. Deshalb wurden die Informationen für den Einschluss in die syndromische Surveillance der AGI entsprechend aggregiert. Detaillierte Auswertungen aus dem SEED^{ARE}-System werden in Kapitel 7 beschrieben.

Abb. 2:
Anzahl der eingegangenen Meldungen aus Sentinelpraxen (inkl. SEED^{ARE}) zu akuten respiratorischen Erkrankungen in der Saison 2013/14.



Bei der aggregierten Erhebung des klassischen AGI-Sentinels wurden die Anzahl 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 Bezugs-wert 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).

Im vorliegenden Bericht werden die Daten vorwiegend für den Zeitraum vom 30. September 2013 (40. KW) bis zum 16. Mai 2014 (20. KW) dargestellt. Die »traditionelle« Wintersaison betrifft den Zeitraum von der 40. KW bis zur 15. KW, die ARE-Aktivität wird seit 2006 in der AGI aber ganz-jährig überwacht.

Insgesamt wurden von der 40. KW 2013 bis zur 20. KW 2014 knapp 5,6 Millionen Patientenkontakte in den Sentinelpraxen registriert. Es wur-

den rund 400.000 ARE, 158.000 Fälle von ARE-bedingter Arbeitsunfähigkeit bzw. kurzzeitiger häuslicher Pflegebedürftigkeit, 1.200 ARE-bedingte Krankenhauseinweisungen und 18 ARE-assoziierte Todesfälle (darunter 14 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 2013/14 setzten durchschnittlich 507 (Spannweite: 445 bis 544) Praxen eine Meldung pro Woche ab. Dies entsprach im Durchschnitt ca. 168.000 Patientenkontakten 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 2.900 Kontakten in großen Gemeinschaftspraxen. Im Durchschnitt wurden 348 Patienten pro Woche und Praxis behandelt, davon 25 mit einer ARE (ohne Urlaubswochen).

4.2 Virologische Surveillance innerhalb des Sentinels der AGI

4.2.1 Daten des NRZ

Bei einer »integrierten Surveillance« wie sie die AGI durchführt, sind neben den Morbiditätsdaten die begleitenden virologischen Untersuchungen wichtig. Der Nachweis, die Typisierung und Subtypisierung von Influenzaviren erfolgen mit Hilfe der Polymerasekettenreaktion (PCR) im Real Time-Format. Die Virusanzucht (Isolierung) stellt die Voraussetzung dar, um die antigenen Eigenschaften der Influenzaviren zu studieren und eine phänotypische Resistenzanalyse durchzuführen. Zur molekularen Charakterisierung der Influenzaviren einschließlich genotypischer Resistenzuntersuchungen werden Sequenzanalysen vorgenommen.

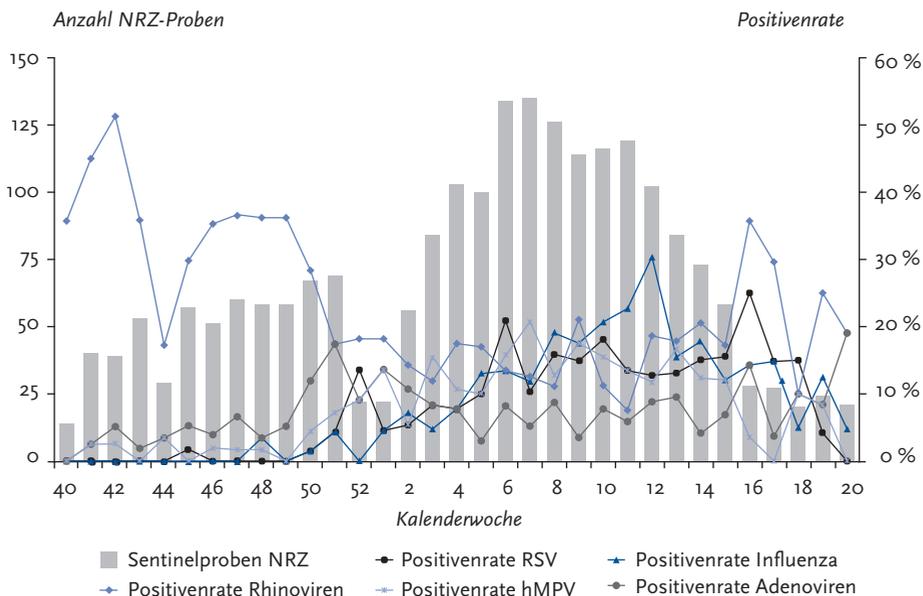
Eine repräsentative Stichprobe der während der Saison isolierten Viren wird an das WHO-Referenzlabor in England gesandt. Aufgrund der dort und in den anderen »WHO Collaborating Cen-

tres« 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: Erstens kann bei einem Anstieg der ARE-Indikatoren (z. B. Praxisindex, Konsultationsinzidenz) dieser nur dann als Influenza-assoziiert interpretiert werden, wenn gleichzeitig eine kontinuierliche Viruszirkulation nachgewiesen werden kann; zweitens ist die Positivenrate (Anteil der Abstriche mit positivem Ergebnis) 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 Sentinelärzte und -ärztinnen in bundesweit möglichst geographisch repräsentativ verteilten Praxen wurden mit Materia-

Abb. 3: Anzahl der eingesandten Sentinelproben und Positivenraten der fünf untersuchten viralen Atemwegserreger in der Saison 2013/14.

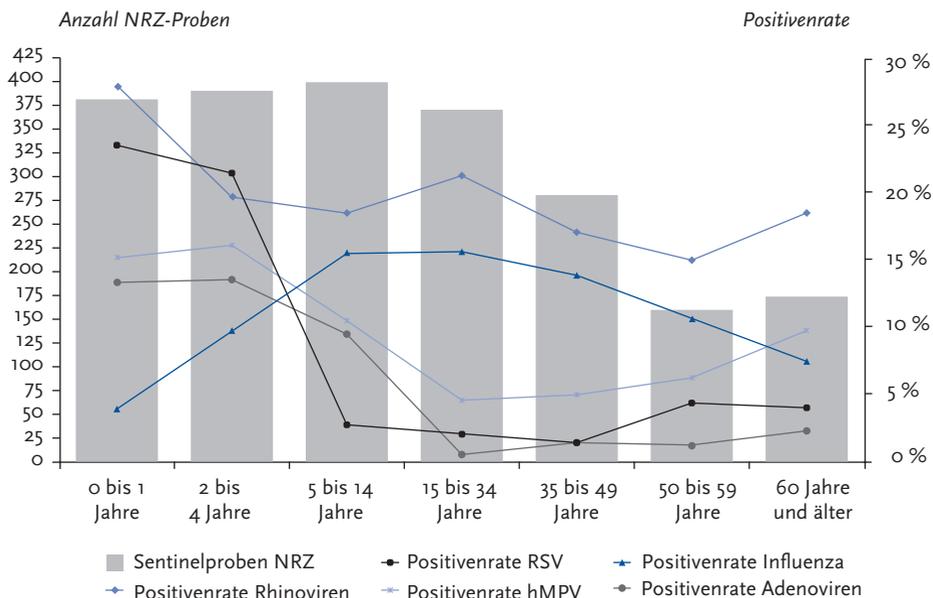


lien ausgestattet, um von Patienten Nasenabstriche abzunehmen und an das NRZ für Influenza in Berlin zu senden. Die Falldefinition für Patienten, bei denen ein Abstrich abgenommen werden sollte, umfasste die Influenza-typische Symptomatik (»influenza-like illness« (ILI)) gemäß WHO-Definition: Plötzlicher Krankheitsbeginn und Fieber $>38^{\circ}\text{C}$ oder Schüttelfrost 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-Falldefinition erfüllten, sollten Patienten beprobt werden, die die ARE-Falldefinition 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, seit der Saison 2013/14 wurde das Spektrum zusätzlich auf Adeno-, humane Metapneumo- und Rhinoviren erweitert (Abb. 3).

Im Untersuchungszeitraum von der 40. KW 2013 bis zur 20. KW 2014 wurden insgesamt 2.163 Sentinelproben im NRZ untersucht. In der 48. KW 2013 wurden die ersten Influenzaviren (A(H3N2)) in zwei Sentinelproben identifiziert. Wöchentlich wurden zwischen 14 (40. KW 2013) und 135 (7. KW 2014) Proben eingesandt. Bei 242 (11 %) Abstrichen wurden Influenzaviren mittels PCR nachgewiesen, darunter 148 (61 %) A(H3N2), 72 (30 %) A(H1N1)pdm09 und 22 (9 %) Influenza B. Der höchste Wert der Positivierate für Influenza wurde in der 12. KW 2014 mit 30 % (31 von 102 Proben) erreicht. Der Altersmedian der Patienten mit Influenzanachweis lag insgesamt bei 16 Jahren, allerdings gab es deutliche Unterschiede je nach nachgewiesenem Influenzotyp bzw. -subtyp. So lag der Altersmedian für Influenza A(H3N2) bei 11,5 Jahren, für Influenza für A(H1N1)pdm09 bei 25,5 Jahren und für Influenza B bei 35,5 Jahren.

Für RSV waren 211 der 2.163 (10 %) Sentinelproben positiv. Die Positivierate für RSV erreichte ihre höchsten Werte mit 25 % in der 16. KW 2014.

Abb. 4: Anzahl der eingesandten Sentinelproben und Positivieraten der fünf untersuchten viralen Atemwegserreger in sieben Altersgruppen.



Der Altersmedian der Patienten mit RSV-Nachweis lag bei zwei Jahren.

Humane Metapneumoviren wurden in 221 (10 %) der Sentinelproben nachgewiesen. Die hMPV-Positivenrate erreichte ihren höchsten Wert (21 %) in der 7. KW 2014, der Altersmedian der hMPV-positiven Patienten lag bei vier Jahren.

Adenoviren wurden in 154 (7 %) der Sentinelproben nachgewiesen. Die Positivenrate schwankte von Woche zu Woche relativ stark und erreichte in der 20. KW 2014 den höchsten Wert mit 19 %. Der Altersmedian lag bei drei Jahren.

Am häufigsten wurden von der 40. KW 2013 bis zur 20. KW 2014 Rhinoviren nachgewiesen, 441 (20 %) der Sentinelproben in diesem Zeitraum waren positiv. Die höchsten Werte wurden zu Beginn (42. KW 2013 mit 51 %) und gegen Ende der Wintersaison erreicht, in Wochen mit geringer Zirkulation der anderen respiratorischen Viren. Der Altersmedian Rhinoviren-positiver Patienten lag bei acht Jahren.

Auch unter Berücksichtigung von Doppel- und Mehrfachinfektionen der Patienten mit respiratorischen Viren konnten durch die Erweiterung des Erregerspektrums in den Wochen mit erhöhter Aktivität der akuten Atemwegserkrankungen bis zu zwei Drittel der Erkrankungen durch die untersuchten Erreger erklärt werden, wobei Säuglinge und Kleinkinder insbesondere durch RS-, hMP- und Adenovirusinfektionen betroffen waren, Schulkinder und junge Erwachsene insbesondere an Influenza erkrankten und Rhinovirusinfektionen praktisch alle Altersgruppen über den gesamten Zeitraum der Wintersaison betrafen (Abb. 4).

4.2.2 Daten aus patientennaher virologischer Diagnostik

In der Saison 2013/14 wurden aus insgesamt 29 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 278 Meldungen, darunter 36 positive Schnelltestergebnisse. Die Positivenrate aus allen Einsendungen betrug 13 %.

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 Positivenrate, berechnet aus allen drei Datenquellen, für die einzelnen Kalenderwochen. Die rechte Seite der Abbildung zeigt die Anzahl der Influenzavirusnachweise für diese Bundesländer im zeitlichen Verlauf.

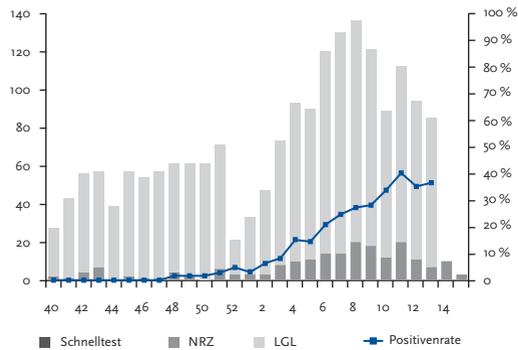
4.4 Von den Gesundheitsämtern übermittelte Daten nach IfSG

Nach dem am 1. Januar 2001 in Kraft getretenen Infektionsschutzgesetz müssen direkte Influenzavirusnachweise an das örtliche Gesundheitsamt gemeldet werden. Diese Meldungen nach § 7 Abs. 1 werden entsprechend § 11 zunächst an die zuständige Landesbehörde bzw. die zuständige oberste Landesgesundheitsbehörde und dann

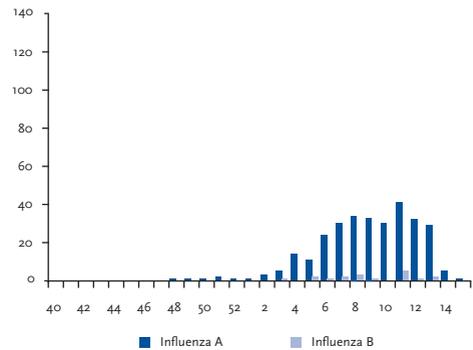
Abb. 5:

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 2013 bis zur 15. KW 2014. Bei zehn oder weniger Proben pro Woche wird keine Positivenrate dargestellt.

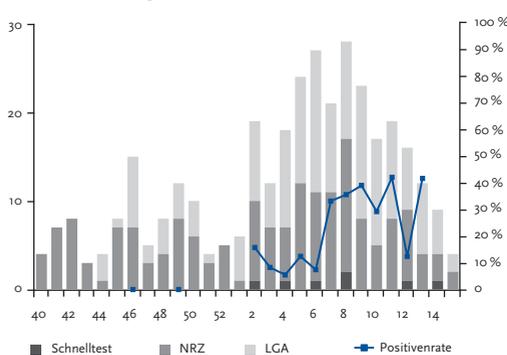
Bayern: Anzahl Proben



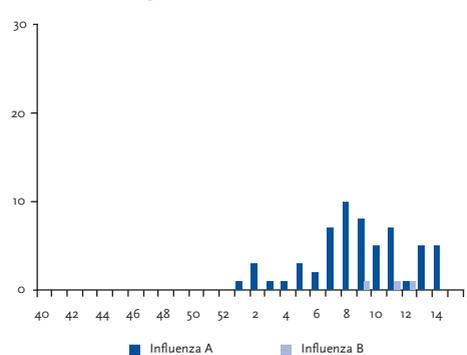
Bayern: Anzahl Nachweise



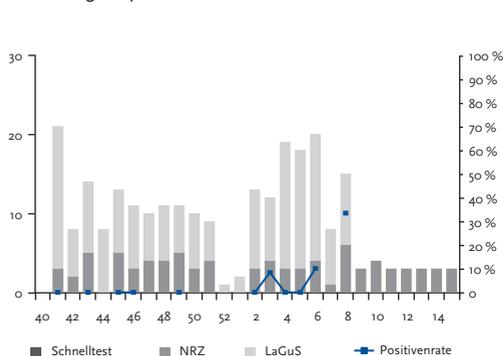
Baden-Württemberg: Anzahl Proben



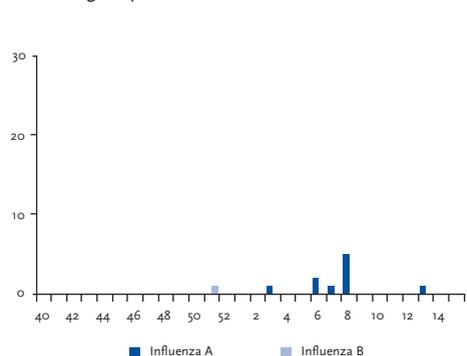
Baden-Württemberg: Anzahl Nachweise



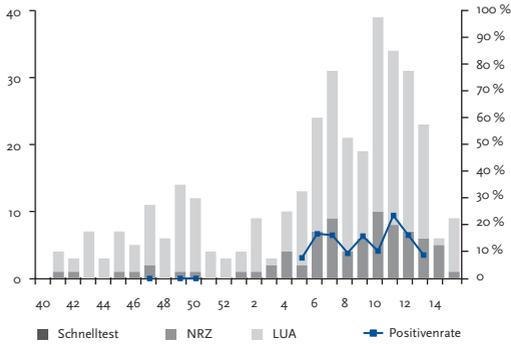
Mecklenburg-Vorpommern: Anzahl Proben



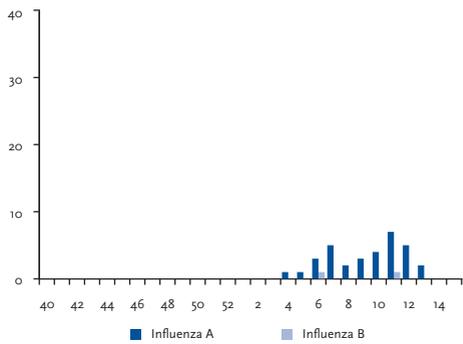
Mecklenburg-Vorpommern: Anzahl Nachweise



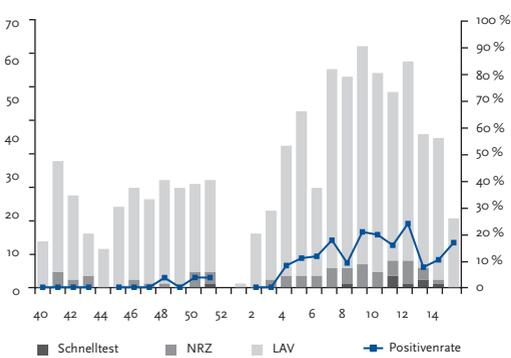
Sachsen: Anzahl Proben



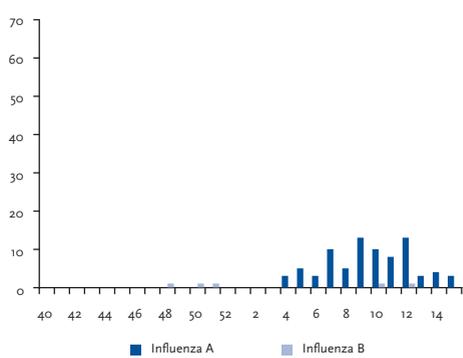
Sachsen: Anzahl Nachweise



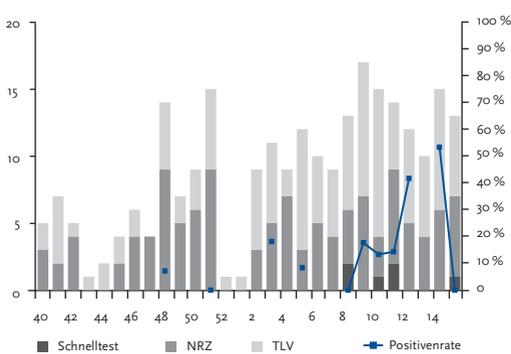
Sachsen-Anhalt: Anzahl Proben



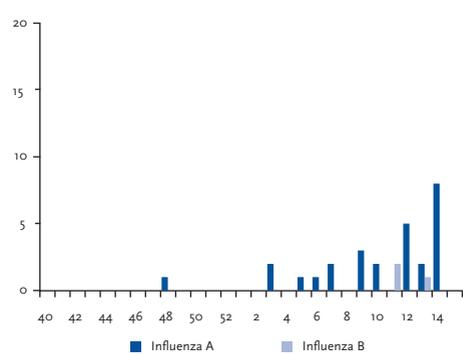
Sachsen-Anhalt: Anzahl Nachweise



Thüringen: Anzahl Proben



Thüringen: Anzahl Nachweise



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.

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.

5 Influenza-Überwachung in der Saison 2013/14 im Vergleich mit früheren Saisons

5.1 Ergebnisse der Surveillance (übermittelte Fälle gemäß IfSG)

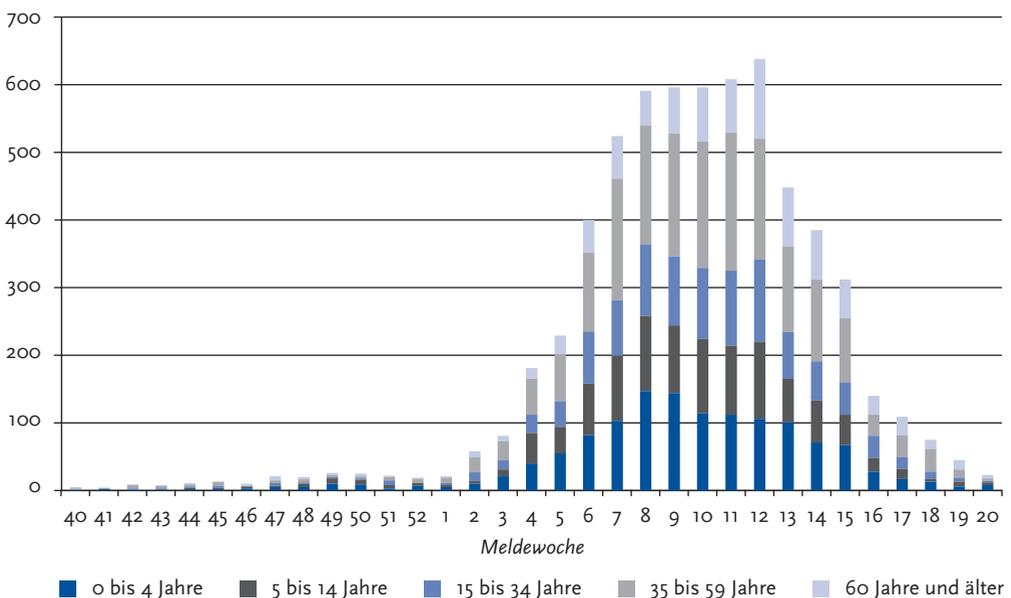
Obwohl ab der 40. Meldewoche (MW) 2013 kontinuierlich Influenza-Erkrankungen gemäß IfSG an das RKI übermittelt wurden, lag die Gesamtzahl der übermittelten, klinisch-labordiagnostisch bestätigten Fälle mit etwas mehr als 6.200 bis zur 20. MW 2014 deutlich unter der Zahl der Vorsaison (66.000). Die meisten klinisch-labordiagnostisch bestätigten Fälle (jeweils knapp über 600) wurden für die 11. und 12. MW 2014 übermittelt, womit die meisten Meldungen kurz nach dem Höhepunkt der Grippewelle in der 10. KW bei den Gesundheitsämtern eingingen. Von den klinisch-labordiagnostisch bestätigten Influenzafällen mit Angabe zum nachgewiesenen Erreger ($n = 6.257$)

wurden 4.438 (71 %) als Influenza A (ohne Angabe des Subtyps), 662 (11 %) als A(H1N1)pdm09-Subtyp, 441 (7 %) als Subtyp A(H3N2), 390 (6 %) als nicht nach A oder B differenzierte Influenza und 326 (5 %) als Influenza B übermittelt. Von den subtypisierten Influenza A-Nachweisen ($n = 1.103$) waren 60 % Influenza A(H1N1)pdm09 und 40 % Influenza A(H3N2). Die meisten Fälle wurden in der Altersgruppe der 35- bis 59-Jährigen übermittelt, gefolgt von der Altersgruppe der 0- bis 4-Jährigen (Abb. 6).

Die Meldedaten nach IfSG sind nur sehr bedingt geeignet, anhand der Hospitalisierungsrate die Krankheitsschwere zu bestimmen, da die Rate mehr davon abhängt, ob im ambulanten oder im stationären Bereich Labordiagnostik zum Nachweis von Influenza durchgeführt wird. Im Ver-

Abb. 6: Anzahl der an das RKI gemäß IfSG übermittelten Fälle von Influenza (klinisch-labordiagnostisch bestätigt) nach Altersgruppen, 40. MW 2013 bis 20. MW 2014 ($n = 6.253$).

Übermittelte Influenzafälle



gleich zu den Saisons vor der Pandemie 2009 wurden nach der Pandemie insgesamt deutlich mehr labordiagnostische Untersuchungen von klinischen Verdachtsfällen im stationären Bereich initiiert, während im ambulanten Bereich nach der Pandemie eher seltener ein Labornachweis angefordert wurde.

Von den übermittelten klinisch-labordiagnostisch bestätigten Influenzafällen war bei rund 1.400 Fällen (22 %) angegeben, dass sie hospitalisiert waren. Damit war die Rate an hospitalisierten Fällen vergleichbar mit der Saison 2011/12 (mit 20 %), höher als in der starken Vorsaison 2012/13 mit 16 % und deutlich höher als in der Pandemie-Saison 2009/10 (mit 5 %).

Die höchste Hospitalisierungsrate 2013/14 mit 58 % wurde für Patienten in der Altersgruppe 60 Jahre und älter angegeben, gefolgt von der Altersgruppe der 0- bis 4-Jährigen mit 25 %. Die Dauer des Krankenhausaufenthalts bei einer Influenzaerkrankung ist bei älteren Menschen durchschnittlich länger als bei Kindern.

In der Saison 2013/14 wurden 23 labordiagnostisch bestätigte Todesfälle an das RKI übermittelt, davon neun mit Influenza A(H1N1)pdm09, zwölf mit nicht subtypisierter Influenza A, ein Fall mit Influenza B sowie ein Fall mit nicht nach A oder B differenzierter Influenza. Auf die Altersverteilung wird in Kap. 5.3 eingegangen (Datenstand: 10. 07. 2014).

5.2 Ergebnisse der Sentinel-Surveillance

Im Rahmen der virologischen Surveillance des AGI-Sentinelns wurden erstmals in der 48. KW 2013 in zwei Patientenproben Influenza A(H3N2)-Viren nachgewiesen. Ab der 1. KW 2014 wurden kontinuierlich Influenzaviren nachgewiesen, aber erst in der 8. KW 2014 kam es zu einer relevanten Zirkulation von Influenzaviren.

Abb. 7: Praxisindex und Influenzavirusnachweise des NRZ im Rahmen des Sentinels in der Saison 2013/14. Die gestrichelte Linie gibt die Grenze der ARE-Hintergrund-Aktivität an.

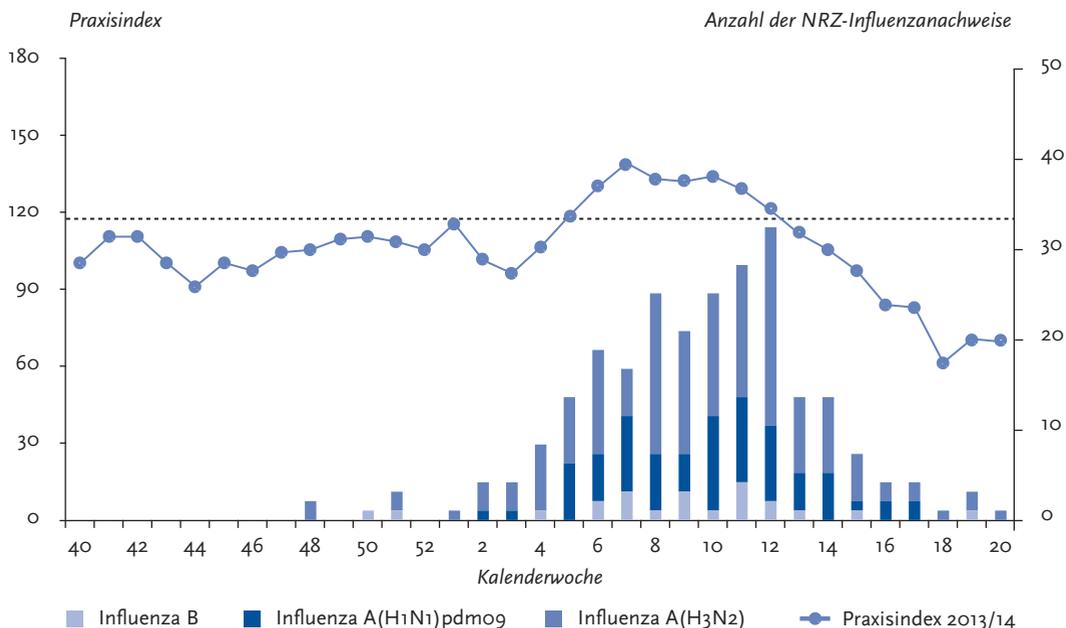


Abb. 8: Praxisindex und Virusnachweise des NRZ (Influenza-, RS-, hMP-, Adeno- und Rhinoviren) im Rahmen des Sentinels in der Saison 2013/14. Die gestrichelte Linie gibt die Grenze der ARE-Hintergrund-Aktivität an.

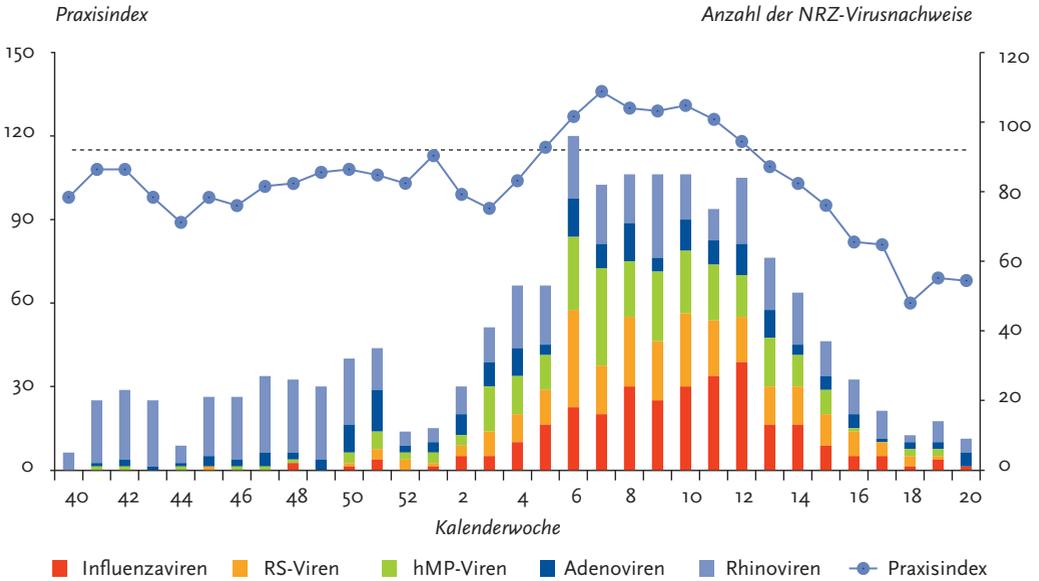


Abb. 9: Praxisindex und Influenzavirusnachweise des NRZ im Rahmen des Sentinels in den Saisons 2011/12 bis 2013/14. Die gestrichelte Linie gibt die Grenze der ARE-Hintergrund-Aktivität an.

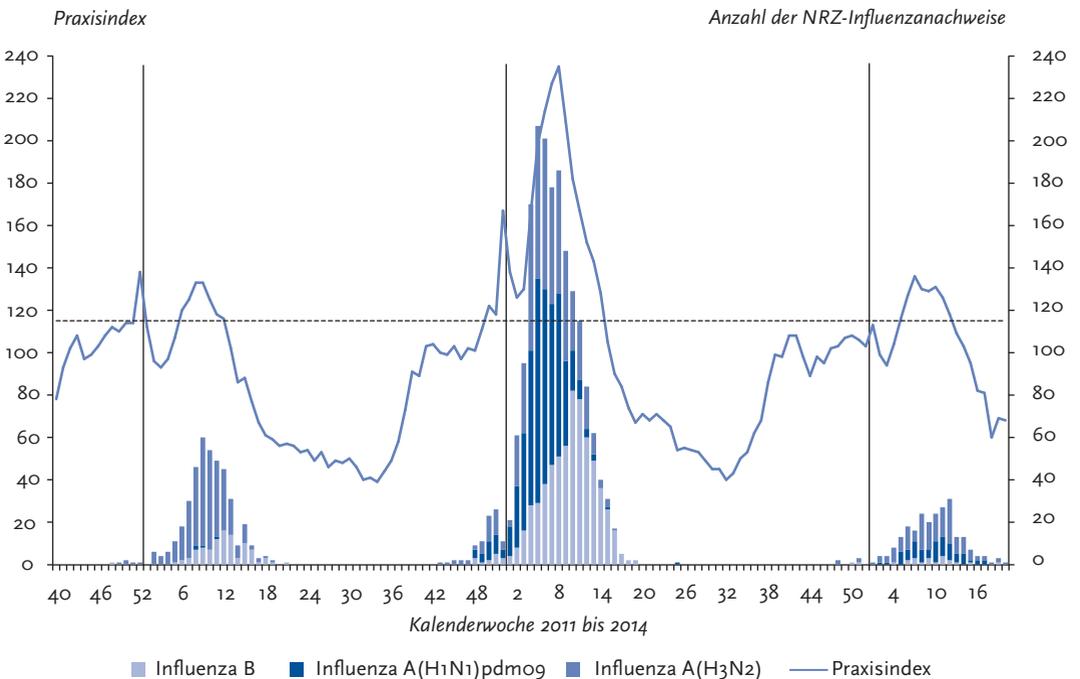
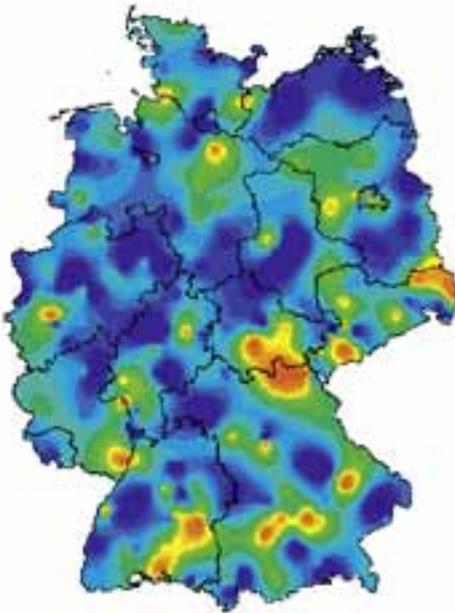
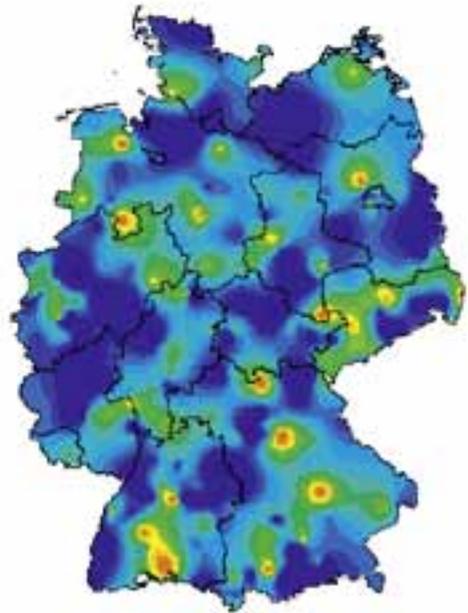


Abb. 10:

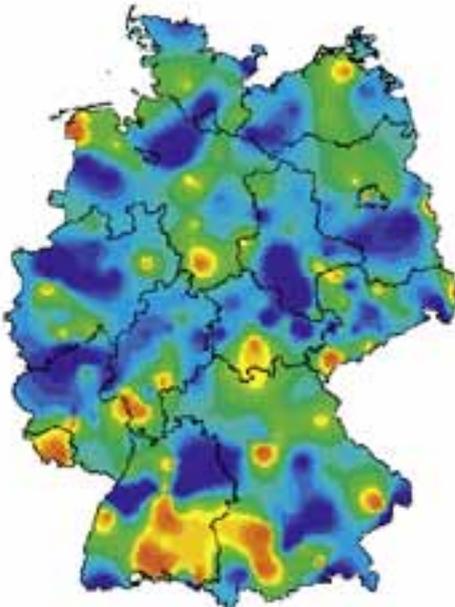
Zeitlicher und regionaler Verlauf der ARE-Aktivität in den KW 8 bis 14/2014.



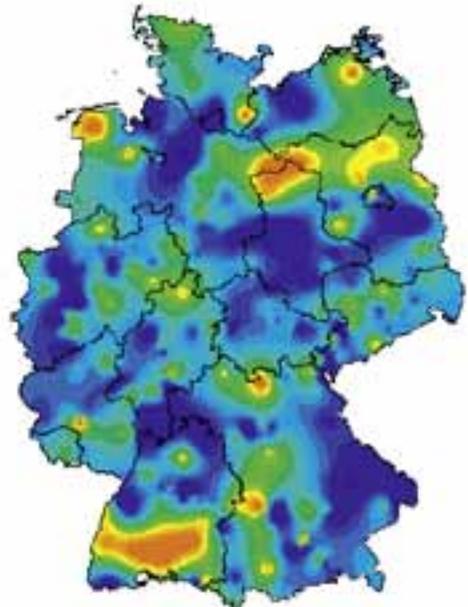
KW 8/2014



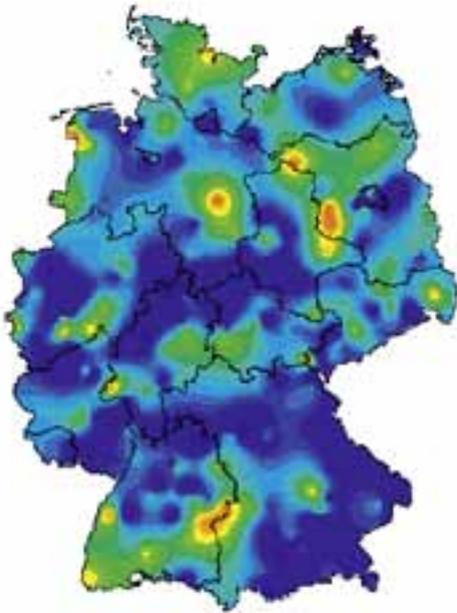
KW 9/2014



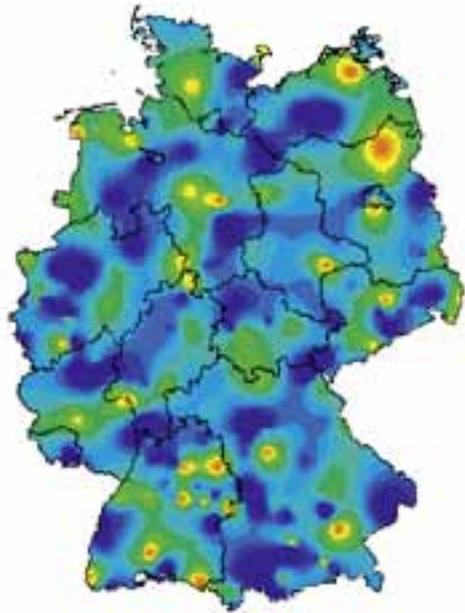
KW 10/2014



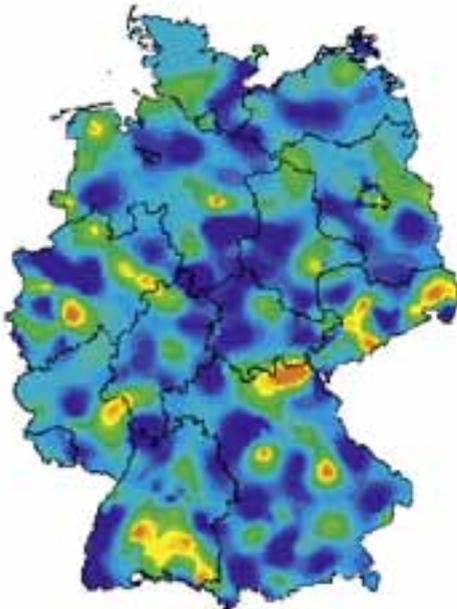
KW 11/2014



KW 12/2014



KW 13/2014



KW 14/2014



Legende

Abb. 11:
Praxisindex im Vergleich für die jeweiligen Wintersaisons 2009/10 bis 2013/14 (40. KW bis 15. KW des Folgejahres).

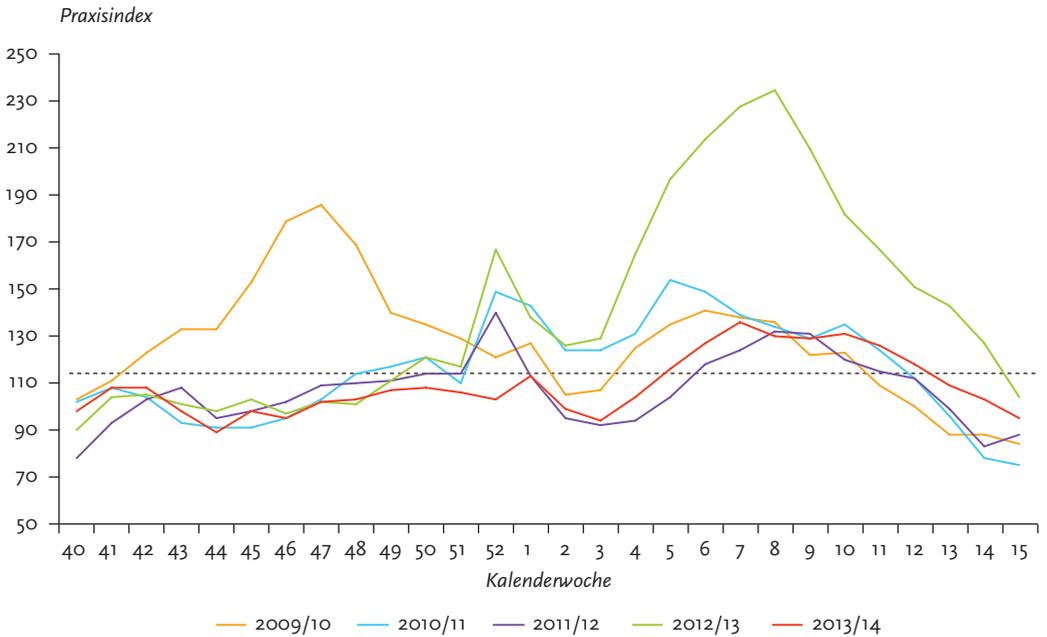
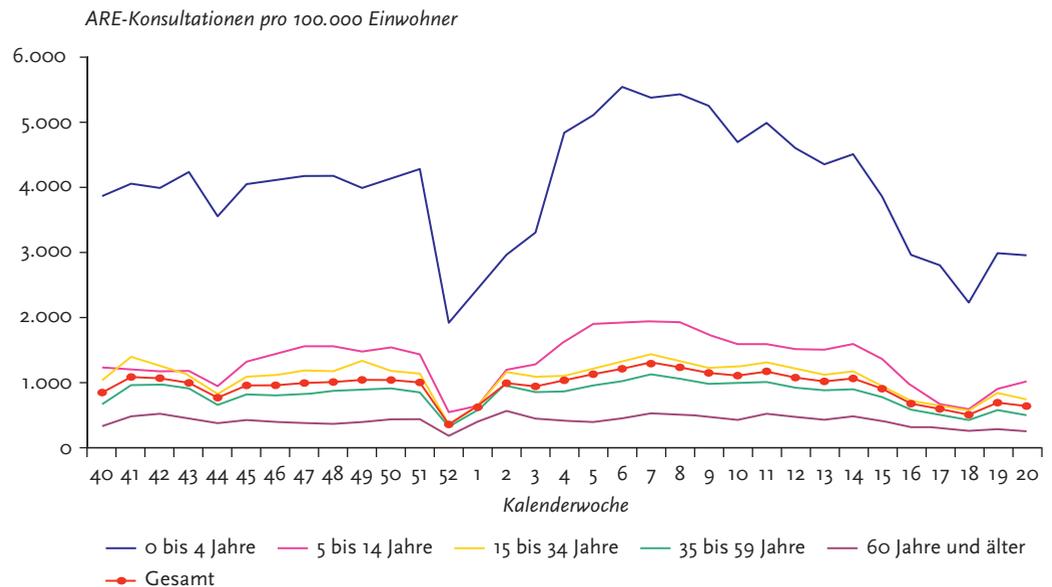


Abb. 12:
Konsultationsinzidenz aufgrund akuter Atemwegserkrankungen in Deutschland in fünf Altersgruppen und gesamt nach Kalenderwoche, Saison 2013/14.



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 8. KW 2014 und endete mit der 14. KW 2014. Ihren Höhepunkt erreichte sie in der 10. KW 2014. Bereits zu Beginn und auch im Verlauf der Saison dominierten in den vom NRZ untersuchten Sentinelproben Influenza A(H3N2)-Viren (61 %), mit einer geringeren Ko-Zirkulation von Influenza A(H1N1)pdm09-Viren (30 %). Influenza B-Viren machten in der Saison 2013/14 nur 9 % der Influenzananzeige in den Sentinelproben aus (Abb. 7).

Deutschlandweit war ein Überschreiten der Hintergrund-Aktivität entsprechend einem Praxisindexwert von über 115 in der syndromischen Surveillance in der 5. KW 2014 zu beobachten. Diese Erhöhung der ARE-Aktivität war allerdings nicht durch Influenza zu erklären, sondern wurde durch weitere zirkulierende virale Atemwegserreger verursacht. Für die Beurteilung der epidemiologischen Situation erwies sich deshalb die Erweiterung des respiratorischen Erregerspektrums in der virologischen Surveillance der AGI als besonders wertvoll. Die mit dem Praxisindex gemessene ARE-Aktivität erreichte ihren höchsten Wert sogar vor der Grippewelle in der 7. KW 2014, als neben dem Anstieg der Influenza-Aktivität zeitgleich auch eine Zunahme von RS- und hMP-Viren beobachtet wurde (Abb. 8).

Die Influenzawelle 2013/14 begann – im Vergleich zu dem sehr frühen Beginn in der 50. KW 2012 in der starken Vorsaison 2012/13 – ähnlich spät bzw. sogar noch später als in der moderaten Saison 2011/12 (Abb. 9).

Die Karten der Aktivität der akuten Atemwegserkrankungen zeigen die insgesamt nur geringfügig erhöhten Werte mit einzelnen regional höheren Aktivitätswerten in den Wochen mit relevanter Influenzaviruszirkulation (Abb. 10).

Im Vergleich der letzten zehn Jahre wurden nur in der Saison 2005/06 niedrigere Werte des Praxisindex als in 2013/14 während einer Grippewelle verzeichnet, während die Werte des Praxisindex in der Saison 2011/12 vergleichbar hoch waren. Der Vergleich der Praxisindexwerte in den letzten fünf Saisons zeigt zudem, dass die ARE-Aktivität im Frühjahr 2010 (ohne Influenzaviruszirkulation nach der pandemischen Erkrankungswelle

im November 2009) ebenfalls vergleichbare Werte erreichte wie in der aktuellen Saison (Abb. 11).

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

Die typische Altersverteilung der Konsultationen wegen akuter 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. Wie jedes Jahr ist nach einem ersten Anstieg der ARE-Konsultationen im Herbst und dem Erreichen einer Plateauphase vor Weihnachten der Rückgang der Arztbesuche wegen ARE während der Feiertage zu erkennen. Dieser Rückgang ist auf verringerte Öffnungszeiten und ein anderes Konsultationsverhalten in dieser Zeit zurückzuführen, die bei den Werten des Praxisindex jährlich eine Erhöhung insbesondere in der 52. KW verursachen. Die bundesweit einheitlichen Schulferien in dieser Zeit führen erst mit einer Verzögerung von ca. ein bis zwei Wochen zu einer deutlich geringeren Verbreitung von Atemwegserkrankungen wie sich seit der Etablierung von GrippeWeb durch den tatsächlich kleineren Anteil an Atemwegserkrankungen in der Bevölkerung gut belegen lässt. Anders als in den Vorjahren ist während der Grippewelle kein deutlicher Anstieg der ARE-Aktivität insbesondere in den jüngeren Altersgruppen zu sehen, sondern die ARE-Aktivität geht in allen Altersgruppen bereits in der Grippewelle wieder deutlich zurück (Abb. 12). Diese Beobachtung wird auf die abnehmende Zirkulation von RS- und hMP-Viren während der Influenzawelle zurückzuführen sein (Abb. 8).

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 2013/14 als Rate zunächst bezogen auf den Bevölkerungsanteil der jeweiligen Altersgruppe dargestellt (Abb. 13). Dabei wird ersichtlich, wie hoch das »Risiko« für Influenza-assoziierte Arztbesuche in den einzelnen Altersgruppen war.

Abb. 13:
Während der Influenzawelle 2013/14 aufgetretene altersspezifische Exzess-Konsultationen pro 100.000 Einwohner in Deutschland. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95%-Konfidenzintervall.

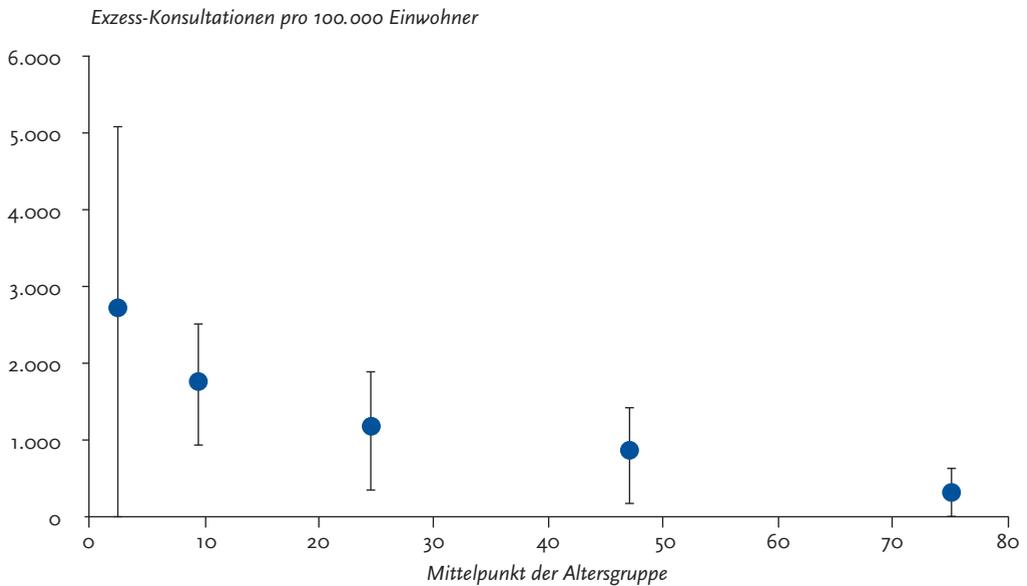


Abb. 14:
Während der Influenzawelle 2013/14 aufgetretene altersspezifische Exzess-Konsultationen pro 100.000 Einwohner in Deutschland nach Influenzatyptyp und -subtyp.

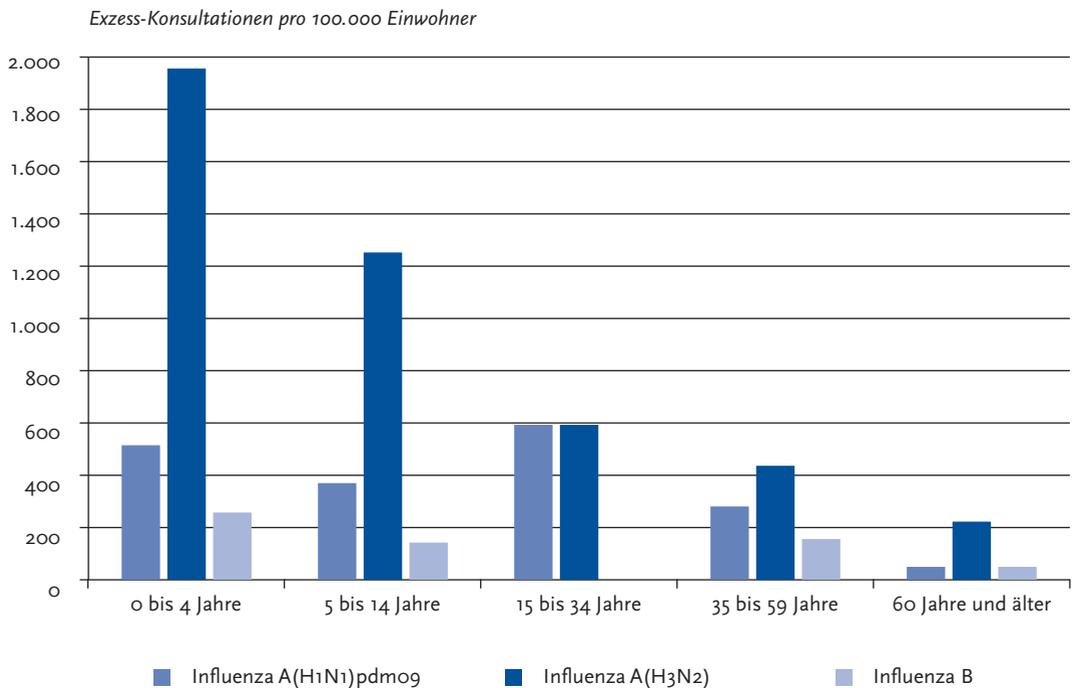


Abb. 15:
Influenza-assoziierte Exzess-Konsultationen nach Altersgruppen in den Saisons 2004/05 bis 2013/14. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall.

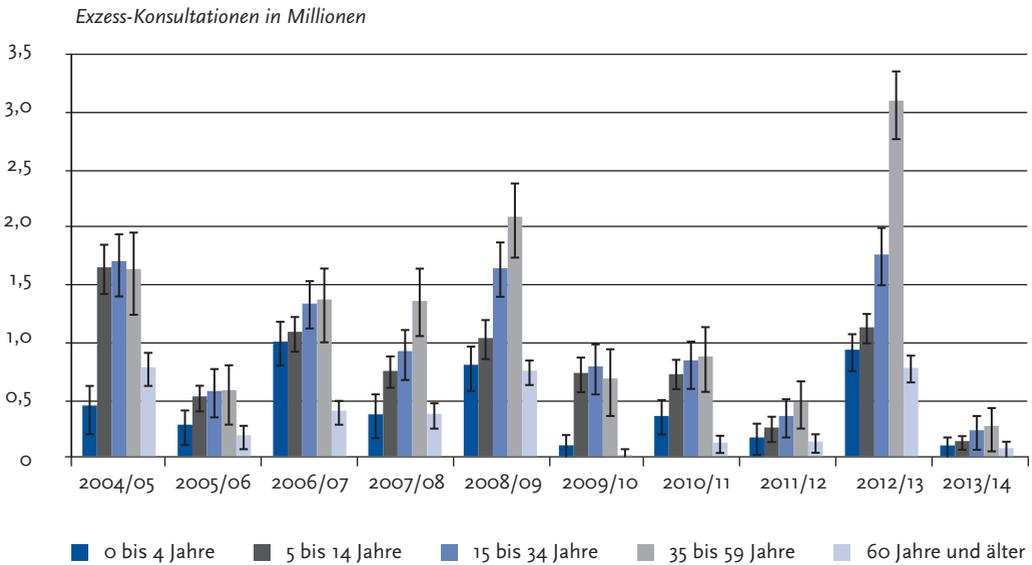
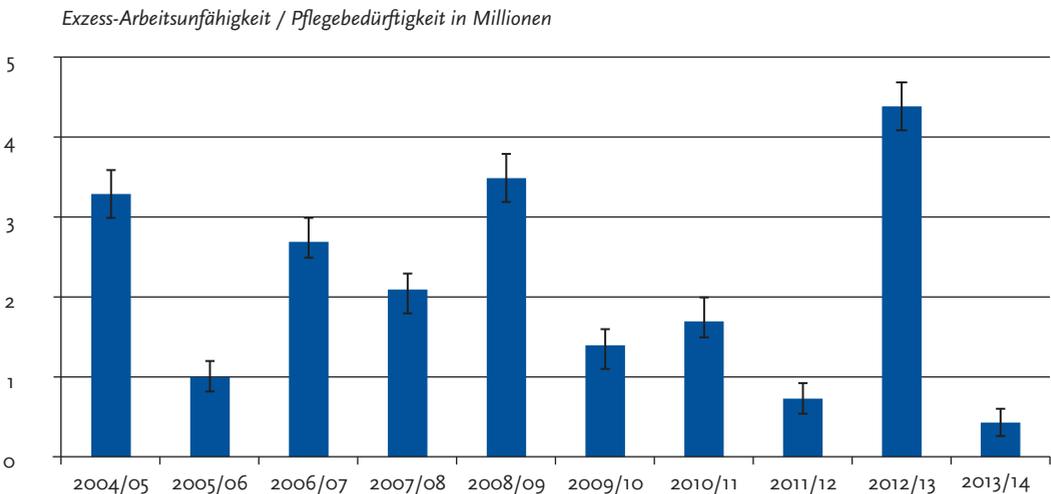


Abb. 16:
Influenza-assoziierte Arbeitsunfähigkeit bzw. Pflegebedürftigkeit für alle Altersgruppen in den Saisons 2004/05 bis 2013/14. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall.



Besonders häufig sind Säuglinge und Kleinkinder (Altersgruppe 0 bis 4 Jahre) wegen Influenza in dieser Saison beim Arzt vorgestellt worden, 2.700 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 1.700 je 100.000 niedriger, aber noch höher als die geschätzte Anzahl von rund 1.200 Exzess-Konsultationen je 100.000 in der Altersgruppe der jungen Erwachsenen bis zu 34 Jahren und 870 Exzess-Konsultationen je 100.000 in der Altersgruppe der 35- bis 59-Jährigen. Für die Altersgruppe der ab 60-Jährigen wurden in dieser Saison 320 Konsultationen pro 100.000 Personen geschätzt. Werden die entsprechenden Positivenraten je Influenzatyptyp bzw. -subtyp für die einzelnen Altersgruppen zugrunde gelegt, wird deutlich, dass die in dieser Saison dominant zirkulierenden Influenza A(H3N2)-Viren bei den Säuglingen und Kleinkindern, den Schulkindern und den Älteren ab 60 Jahre besonders die zusätzlichen Arztbesuche wegen Influenza verursachten, während in der Altersgruppe der jungen Erwachsenen (15 bis 34 Jahre) Influenza A(H3N2)- und Influenza A(H1N1)pdm09-Erkrankungen praktisch gleich viele Arztbesuche nach sich zogen. Dagegen spielte Influenza B in der letztgenannten Altersgruppe keine Rolle (Abb. 14).

Die Gesamtzahl der Exzess-Konsultationen in der saisonalen Influenzawelle 2013/14 wurde auf rund 780.000 (510.000–1.010.000) in Deutschland geschätzt. Dieser Wert liegt noch unter der Schätzung der Exzess-Konsultationen für die Saison 2002/03, die die bis dahin niedrigsten Werte der letzten 13 Saisons aufwies, die mit der hier angewandten Methode geschätzt wurden. Die meisten Exzess-Konsultationen wurden in dieser Saison mit 260.000 (50.000–430.000) in der Altersgruppe der Erwachsenen von 34 bis 59 Jahren geschätzt. In der Vorsaison 2012/13 war diese Altersgruppe ebenfalls am stärksten betroffen gewesen, allerdings wurden 3,1 Millionen Influenza-bedingte Arztbesuche geschätzt. In der Altersgruppe der jungen Erwachsenen (15 bis 34 Jahre) wurden für die Saison 2013/14 220.000 (60.000–350.000) und für die Schulkinder (5 bis 14 Jahre) 130.000 (60.000–180.000) geschätzt. Für die Kleinkinder (0 bis 4 Jahre) wurden 90.000 (0–170.000) Exzess-Konsultationen berechnet. Der Schätzwert

für die Altersgruppe der ab 60-Jährigen war mit knapp 70.000 (1.000–130.000) der niedrigste aller Altersgruppen (Abb. 15).

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 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 2013/14 wurden insgesamt etwa 430.000 (260.000–600.000) Arbeitsunfähigkeiten bzw. Pflegebedürftigkeiten für alle Altersgruppen geschätzt (Abb. 16). Für die Altersgruppe der 0- bis 4-Jährigen wurden etwa 24.000 (200–49.000) zusätzlich häuslich Pflegebedürftige geschätzt, 48.000 (26.000–70.000) Schüler im Alter von 5 bis 14 Jahren fehlten schätzungsweise Influenza-bedingt während der Influenzawelle in der Schule. In der Altersgruppe der 15- bis 34-Jährigen wurden von der 8. KW bis zur 14. KW 2014 für Deutschland etwa 160.000 (56.000–260.000) zusätzliche Arbeitsunfähigkeiten geschätzt, entsprechend für die Altersgruppe der 35- bis 59-Jährigen 180.000 (50.000–310.000) und für die ab 60-Jährigen 21.000 (300–42.000). Für die Altersgruppe der arbeitenden Bevölkerung (15 bis 59 Jahre) ergaben die Schätzungen etwa 340.000 Arbeitsunfähigkeiten. Die Werte zeigen ebenfalls, wie schwach die Grippewelle in der Saison 2013/14 im Vergleich zur Saison 2012/13 war, als für die arbeitende Bevölkerung 3,4 Millionen Arbeitsunfähigkeiten aufgrund einer Influenzaerkrankung geschätzt wurden, also der zehnfache Wert. Auch hinsichtlich der Betroffenheit der einzelnen Altersgruppen ist die Grippewelle in der Saison 2013/14 bei den Arbeitsunfähigkeiten/Pflegebedürftigkeiten als historisch sehr schwach einzustu-

fen, obwohl für die Altersgruppe der 35- bis 59-Jährigen in der Saison 2003/04 ein niedrigerer Wert geschätzt wurde.

5.2.3 Influenza-assoziierte Krankenhauseinweisungen nach Altersgruppen

Bei den durch ARE verursachten Krankenhauseinweisungen muss berücksichtigt werden, dass nicht alle Einweisungen durch den Hausarzt erfolgen, 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 13 (0–26) pro 100.000 Kleinkinder wegen Influenza hospitalisiert wurden. Für die Altersgruppe der Schulkin- der (5 bis 14 Jahre) wurden 2 (1–4) pro 100.000 Kinder, für die Altersgruppe der 15- bis 34-Jährigen 3 (1–5) pro 100.000, ebenso für die 35- bis 59-Jährigen 3 (1–5) Krankenhauseinweisungen pro 100.000 in dieser Altersgruppe und für die ab 60-Jährigen 5 (0–11) pro 100.000 geschätzt (Abb. 17). In Bezug auf die verschiedenen Altersgruppen hatten insbesondere die jüngste und die älteste Altersgruppe ein höheres Risiko für schwere Krankheitsverläufe.

In dieser Saison wurden aus den Daten der AGI 3.100 (1.700–4.500) Influenza-bedingte Hospitalisierungen geschätzt. Die meisten der zusätzlichen berechneten Krankenhauseinweisungen ergaben sich in der Altersgruppe der ab 60-Jährigen

Abb. 17:

Während der Influenzawelle 2013/14 aufgetretene altersspezifische Exzess-Hospitalisierungen pro 100.000 Einwohner in den jeweiligen Altersgruppen in Deutschland. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall.

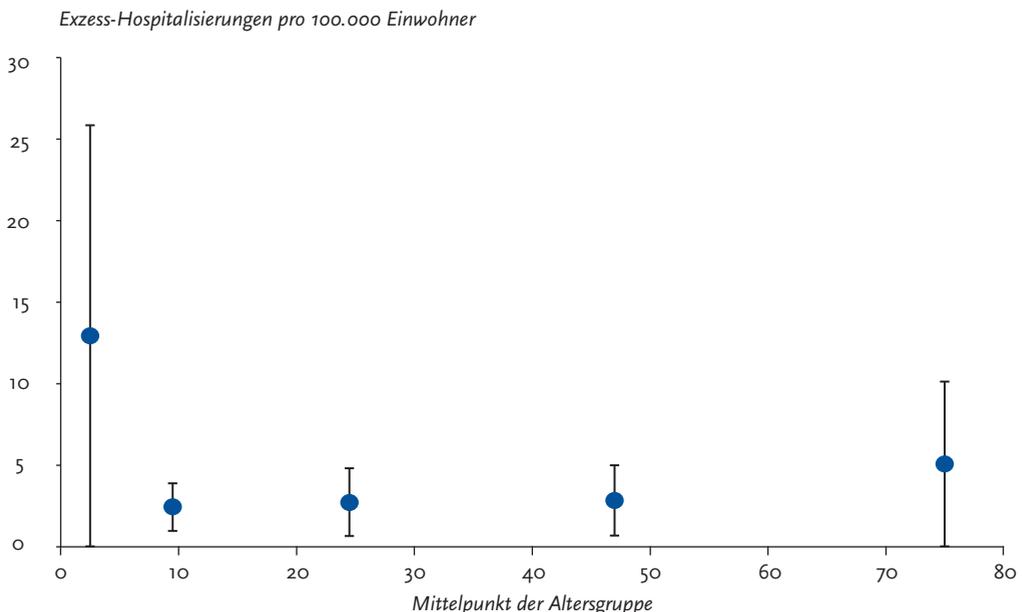


Abb. 18:
Influenza-assoziierte Hospitalisierungen nach Altersgruppen in den Saisons 2004/05 bis 2013/14. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95%-Konfidenzintervall.

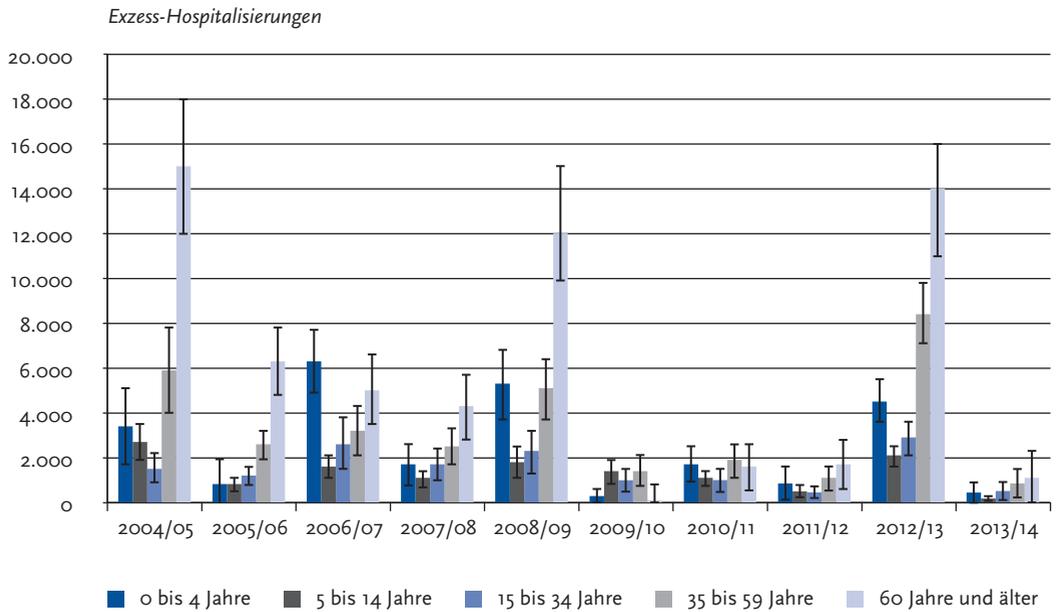
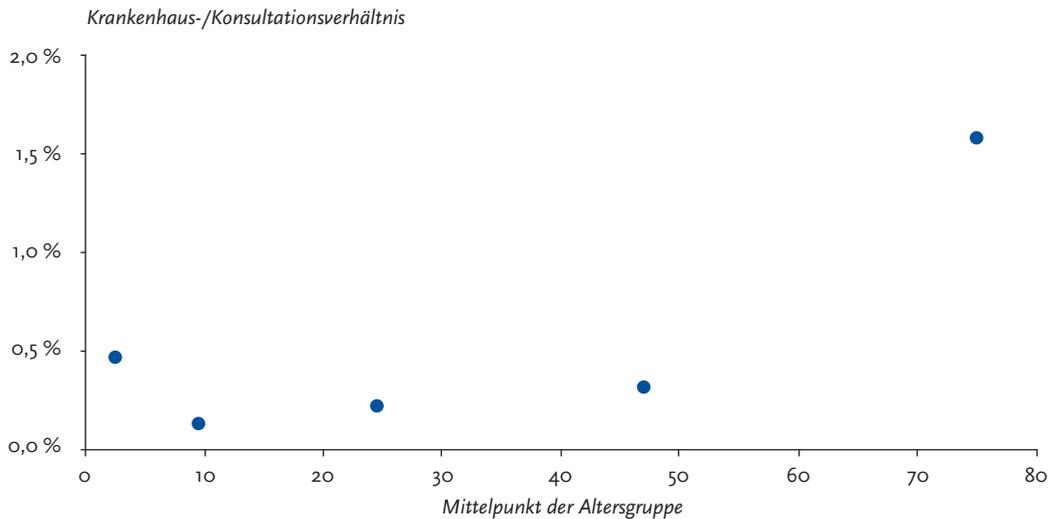


Abb. 19:
Anteil der geschätzten Exzess-Hospitalisierungen an den geschätzten Exzess-Konsultationen in fünf Altersgruppen in der Saison 2013/14.



mit rund 1.100 (0–2.300), gefolgt von der nächstjüngeren Altersgruppe der 35- bis 59-Jährigen mit 850 (210–1.500) und der Altersgruppe der 15- bis 34-Jährigen mit 510 (110–900). Die Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder trug mit schätzungsweise 440 (0–880) Hospitalisierungen zu den zusätzlichen Krankenhauseinweisungen wegen Influenza bei. In der Altersgruppe der Schulkinder wurde mit 180 (70–290) Influenza-bedingten Krankenhauseinweisungen der geringste Wert geschätzt. Zu beachten ist, dass insbesondere in einer sehr schwachen Grippewelle die Schätzung der Zahl der Krankenhauseinweisungen zusätzlich zu den oben bereits genannten Limitationen besonders unsicher ist. Im Vergleich mit früheren Saisons ergibt die Schätzung für die Saison 2013/14 den niedrigsten Wert in den letzten zehn Jahren (Abb. 18).

Wenn die geschätzten Exzess-Hospitalisierungen zu den Exzess-Konsultationen in Bezug gesetzt werden, zeigt sich in der Saison 2013/14 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 Vervollendung des vierten Lebensjahres wurde im Vergleich zu den Schulkindern und jungen Erwachsenen ein höheres Risiko geschätzt (Abb. 19). Die Hospitalisierungsrate lag für die älteste Altersgruppe bei 1,6 % und damit in einem ganz ähnlichen Bereich wie in der Vorsaison (1,7 %). Die Altersverteilung bezüglich des Hospitalisierungs-»Risikos« ist in sehr starken (2012/13) wie in sehr schwachen (2013/14) Saisons ganz ähnlich, wobei sich die absolute Zahl an Influenza-bedingten Arztbesuchen und -Hospitalisierungen in den beiden Saisons um den Faktor 10 unterscheidet.

Trotz aller Einschränkungen geben die Schätzungen zu Influenza-assoziierten Krankenhauseinweisungen wichtige Hinweise auf die Krankheitsschwere 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 Influenza-Erkrankungen. Für eine Exzess-Schätzung der Influenza-bedingten Todesfälle sind die in der AGI registrierten Todesfälle wegen ARE aber nicht geeignet, da Todesfälle sehr selten sind und in dem vergleichsweise kleinen Sentinel nicht repräsentativ erfasst werden können. 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 und wesentlich zum Tod beigetragen hat. 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 Gesamt-todesfallzahlen (Todesursachenstatistik) herangezogen werden. Dabei wird typischerweise zuerst eine Hintergrundmortalität – die Mortalität in dem Zeitraum der Influenzawelle, die ohne eine Zirkulation von Influenzaviren zu erwarten wäre – geschätzt. 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 2014) bis einschließlich 2012 vor. In Tabelle 1 sind die Ergebnisse des Schätzverfahrens des RKI aufgeführt, wie es im Epidemiologischen Bulletin 10/2011 veröffentlicht wurde. Die Aufstellung in Tabelle 1 zeigt die konservativen, korrigierten Werte gemäß des Schätzverfahrens. Wie die geschätzten Zahlen zeigen, schwankt die Anzahl der Exzess-Toten beträchtlich zwischen den einzelnen Saisons, je nach dominierend

Tab. 1:

Geschätzte Influenza-bedingte Exzess-Todesfälle (Exzess-Mortalität) seit 1987/88. Der Anteil des dominant in einer Saison zirkulierenden Typs bzw. Subtyps ist blau gekennzeichnet, bei Ko-Zirkulation eines zweiten 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(H3N2)	A(H1N1)**	H1N2	B
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)
2013/14	n. v.	n. v.	61 (58)	30 (32)	0 (0)	9 (10)

* 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.

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. Außerdem sind die Anteile der Influenzasubtypen, wie sie in den an das NRZ gesandten Proben nachgewiesen wurden, in Tabelle 1 enthalten.

Für die Saison 2013/14 wurden 23 labordiagnostisch bestätigte Todesfälle mit Influenza gemäß IfSG an das RKI übermittelt. Bei 9 dieser Todesfälle wurde Influenza A(H1N1)pdm09 nachgewiesen, bei zwölf Fällen nicht subtypisierte Influenza A, bei einem Fall Influenza B sowie bei einem Fall Influenza, nicht nach Typ A oder B differenziert. Bezüglich der Altersverteilung wurden 13 (56 %) der Todesfälle in der Altersgruppe ab 60 Jahre übermittelt, gefolgt von 6 (26 %) in der Altersgruppe der 35- bis 59-Jährigen. Jeweils ein Todesfall wurde in den Altersgruppen der 5- bis 14-Jährigen und 15- bis 34-Jährigen übermittelt. In der jüngsten Altersgruppe (0- bis 4-Jährige) wurden zwei Todesfälle an das RKI übermittelt (Datenstand: 22. 07. 2014).

In Deutschland beteiligen sich die Bundesländer Hessen und Berlin an einer zeitnahen Schätzung der Übersterblichkeit im Rahmen des europäischen Projekts EuroMomo. Die Ergebnisse für Berlin in der Saison 2013/14 werden in Kapitel 7.3 näher erläutert.

5.4 Internationale Situation in der Saison 2013/14

Die Saison 2013/14 begann in den Ländern der gemäßigten Zone der Nordhalbkugel jahreszeitlich erwartungsgemäß Ende 2013 und die Influenza-Aktivität erreichte in den meisten Regionen ihren Höhepunkt im Januar 2014. In Nordamerika, wo

die Saison etwas früher als üblich begann, zirkulierten Influenza A(H1N1)pdm09-Viren dominant. Im Gegensatz dazu war die Vorsaison 2012/13 sowohl in den USA als auch in Kanada durch eine ausgeprägte Influenza A(H3N2)-Welle charakterisiert gewesen. Die Intensität 2013/14 blieb nur wenig unter den Werten der starken Vorsaison, im Verhältnis wurden dabei mehr Krankenhauseinweisungen wegen Influenza in den Altersgruppen unter 65 Jahre registriert. Bei erwachsenen Patienten mit schweren Krankheitsverläufen wurden als Risikofaktoren starkes Übergewicht, Stoffwechselerkrankungen, Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems und chronische Lungenerkrankungen genannt. Für die USA war es die erste Saison seit der Pandemie 2009/10, in der Influenza A(H1N1)pdm09-Viren in diesem Ausmaß die Influenza-Aktivität bestimmten. Mexiko erlebte eine ähnlich starke, Influenza A(H1N1)pdm09-dominierte Saison wie 2011/12.

In Europa begann die Saison etwas später als üblich mit einem Höhepunkt der Aktivität Mitte Februar. Wie in vielen Vorsaisons stiegen die Werte zunächst in Westeuropa und nachfolgend in Osteuropa an. Insgesamt war die Saison schwächer als die Vorsaison. Mit Ausnahme einzelner Länder wie Bulgarien, Griechenland, der Republik Moldawien und der ehemaligen jugoslawischen Republik Mazedonien, die eine hohe Influenza-Intensität berichteten, meldeten die anderen europäischen Länder eine niedrige oder mittlere Intensität der Influenza-Aktivität. Bezüglich der dominant zirkulierenden Influenzaviren gaben mehr westeuropäische Länder Influenza A(H1N1)pdm09 an mit Ausnahme von Deutschland, Irland, Spanien und Luxemburg. In letztgenannten und in Osteuropa dominierten Influenza A(H3N2)-Viren.

Auch in Nordafrika und den Ländern des mittleren Ostens zirkulierten Influenza A-Viren in unterschiedlichen Anteilen, die Influenza-Aktivität war in diesen Ländern insgesamt ebenfalls geringer als in der Saison 2012/13. Allerdings erlebte Ägypten eine im Vergleich zu den Nachbarländern relativ schwere Saison, die durch Influenza A(H1N1)pdm09 verursacht wurde. In Asien dominierten im Norden (Zentralasien) Influenza A(H3N2)-, im Osten eher A(H1N1)pdm09- und in Südostasien wiederum eher Influenza A(H3N2)-Viren. Die ILI-Raten erreichten in China ein

ähnliches Niveau wie in der Vorsaison und lagen damit in einem durchschnittlichen Bereich. In vielen Ländern der nördlichen Hemisphäre wurden Influenzaviren auf ihre Resistenzeigenschaften gegen antivirale Arzneimittel untersucht: Gegen Adamantane (wie Amantadin) sind alle saisonal zirkulierenden Influenza A-Viren resistent. 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. Zur Beurteilung der Resistenzsituation werden Influenzaviren weltweit auf diesbezügliche Eigenschaften untersucht, Ergebnisse des NRZ für Influenza sind im Kapitel 6.4 beschrieben.

In Japan wurde im November/Dezember 2013 ein gehäuftes Auftreten von gegen Oseltami-

vir resistenten Influenza A(H1N1)pdm09-Viren in der Bevölkerung untersucht. In sechs von 76 getesteten Proben wurden derartige Viren identifiziert. Aber bis Saisonende lag der Anteil resistenter Viren bei weniger als 1 % der über 2.000 getesteten Proben. Die USA berichteten ebenfalls über eine vermutete Häufung von gegen Oseltamivir resistenten Influenza A(H1N1)pdm09-Viren (5/768) in Louisiana und Mississippi. Auch in den USA blieb die Rate allerdings bei unter einem Prozent bei über 5.000 getesteten Viren. In der Saison 2013/14 waren damit weltweit bei über 10.000 getesteten Influenzaviren weniger als ein Prozent resistent gegen den Neuraminidasehemmer Oseltamivir.

Daten zur Impfeffektivität in Deutschland und in anderen Ländern der nördlichen Hemisphäre werden in Kapitel 8.2 beschrieben.

6 Weiterführende virologische Ergebnisse

Die in diesem Kapitel vorgestellten Ergebnisse zur antigenen und 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 Influenza zur Verfügung gestellt und tragen zu einer umfassenden Analyse der Influenzasaison 2013/14 bei.

6.1 Isolierte Viren

In Deutschland wurden während der Saison 2013/14 insgesamt 368 Influenzaviren im NRZ und verschiedenen Laboratorien isoliert und im NRZ 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 zur weiteren Charakterisierung eingesandt wurden:

- ▶ Gemeinschaftslabor Dres. Thoraus & Mydlak, Cottbus
- ▶ Institut für Virologie, Universitätsklinikum Ulm
- ▶ Institut für Mikrobiologie und Hygiene, Universität Freiburg
- ▶ Labor Enders, Stuttgart
- ▶ Landesuntersuchungsanstalt für das Gesundheits- und Veterinärwesen Sachsen, Dresden
- ▶ Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg, Stuttgart
- ▶ Landesamt für Verbraucherschutz Sachsen-Anhalt, Magdeburg
- ▶ Thüringer Landesamt für Verbraucherschutz, Bad Langensalza

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 2013/14 im NRZ charakterisierten Influenzaviren ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tab. 2:
Influenzaviren: Gesamtzahl der charakterisierten Isolate aus Deutschland, Saison 2013/14

KW	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52
A/H1N1(2009)	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
A/H3N2	0	0	0	0	0	1	0	2	0	1	1	1
B	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0
Σ		1	1	2		1	1	3		2	2	1

KW	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15-21	Σ
A/H1N1(2009)	1	1	5	9	7	4	14	9	14	7	10	12	3	1	1	102
A/H3N2	1	5	7	15	13	23	18	29	22	15	23	18	8	14	26	243
B	0	0	1	1	0	2	2	1	2	2	3	2	1	0	2	23
Σ	2	6	13	25	20	29	34	39	38	24	36	32	12	15	29	368

Tab. 3:
Influenza A(H3N2)-Viren: Gesamtzahl der charakterisierten Isolate aus Deutschland, Saison 2013/14

	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	15-21	Σ	
Baden-Württemberg														1	1	1	3	6	4	8	6	3	4	1				1	39
Bayern							1									2	1	5	3	2	5	2	7	2	3	3	2		38
Berlin									1			1		1	3	7	3	6	2	4	1	3	1	1	1	3	11	3	49
Brandenburg																												3	3
Bremen																		1					1	1				1	4
Hamburg																1			1	1								3	3
Hessen													1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11
Mecklenburg-Vorpommern															1					2					1			4	4
Niedersachsen													1	1	1													1	5
Nordrhein-Westfalen																	1			3	2	1	1	3	1				12
Rheinland-Pfalz														2	1						3			2	1	1	1	1	11
Saarland																													
Sachsen																1	2	3	1		4	5	4			1	2		23
Sachsen-Anhalt															3	3	1	3	6	3			3						22
Schleswig-Holstein																				2									3
Thüringen																			1		1	1		3	1	5	3		16
Σ	1					1	2	1	1	1	1	1	1	5	7	15	13	23	18	29	22	15	23	18	8	14	26		243

Tab. 4:
Influenza A(H1N1)pdm09-Viren: Gesamtzahl der charakterisierten Isolate aus Deutschland, Saison 2013/14

	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	15-21	Σ
Baden-Württemberg				2									1		2	6	3		4	3	6		2	1	1	1		32
Bayern		1														1			2	1	1	1	1					8
Berlin														2	2	1			4	3	3	1	4	1				21
Brandenburg													1					1	1			2	1	1				7
Bremen																								1				1
Hamburg																1												1
Hessen																1	1											2
Mecklenburg-Vorpommern																												
Niedersachsen																					1	1		1				3
Nordrhein-Westfalen																					1		1	1				3
Rheinland-Pfalz		1																										1
Saarland																			1			1	1					3
Sachsen															1	1	1		1	1	2	4	1					10
Sachsen-Anhalt																			2									2
Schleswig-Holstein																1	1		2			1						5
Thüringen																						1	1			1		3
Σ	1	1	2						1	1	5	9	7	4	14	9	14	7	10	12	3	1	1	1	1	1	1	102

Tab. 5:
Influenza B-Viren: Gesamtzahl der charakterisierten Isolate aus Deutschland, Saison 2013/14

	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	15-21	Σ	
Baden-Württemberg																					1							1	
Bayern																				1								2	
Berlin																	1								2	1		1	6
Brandenburg																				1								1	
Bremen																													
Hamburg																					1							1	
Hessen																											1	1	
Mecklenburg-Vorpommern																													
Niedersachsen																						1	1					2	
Nordrhein-Westfalen																													
Rheinland-Pfalz																													
Saarland																													
Sachsen																												2	
Sachsen-Anhalt																												5	
Schleswig-Holstein																													
Thüringen																													2
Σ							1	1							1	1			2	2	1	2	2	3	2	1	2	23	

6.2 Antigene Charakterisierung der Influenzaviren

Alle im NRZ isolierten bzw. an das NRZ eingesandten Influenzaviren wurden mit Hilfe spezifischer Immunsereen im Hämagglutinationshemmtest (HHT) hinsichtlich ihres antigenen Profils charakterisiert, sofern ein ausreichend hoher Hämagglutinations (HA)-Titer vorlag. Dies betraf die Mehrzahl aller Influenzaviren (n= 368,

Tab. 2–5). Bei 63 der Influenza A-Viren (15%) war ein gut ausgeprägter zytopathischer Effekt nachweisbar, aber der HA-Titer war für eine anschließende Antigencharakterisierung zu niedrig.

6.2.1 Influenza A(H1N1)pdm09-Viren

Die Mehrzahl der A(H1N1)pdm09-Viren von 2013/14 waren dem Impfstamm für diese Saison, dem A/California/7/2009, noch sehr ähnlich,

Tab. 6:
Antigene Analyse von Influenza A(H1N1)pdm09-Viren im HHT

Virusisolat	Immunsereum A/California/7/2009
Impfstamm	
A/California/7/2009	640
Virusisolate	
A/Baden-Württemberg/69/14	320
A/Bayern/31/14	1280
A/Berlin/57/14	640
A/Brandenburg/1/14	1280
A/Bremen/4/14	160
A/Hamburg/2/14	1280
A/Hessen/5/14	160
A/Niedersachsen/4/14	1280
A/Nordrhein-Westfalen/13/14	640
A/Saarland/2/14	640
A/Sachsen/12/14	320
A/Sachsen-Anhalt/10/14	1280
A/Sachsen-Anhalt/11/14	320
A/Schleswig-Holstein/1/14	640
A/Thüringen/4/14	640

Tab. 7:
Antigene Analyse von Influenza A(H3N2)-Viren im HHT

Virusisolat	Immunsereum A/Texas/50/2012
Impfstamm	
A/Texas/50/2012	1280
Virusisolate	
A/Baden-Württemberg/68/14	640
A/Bayern/37/14	320
A/Berlin/61/14	320
A/Brandenburg/7/14	160
A/Bremen/2/14	320
A/Hamburg/3/14	640
A/Hessen/14/14	320
A/Mecklenburg-Vorpommern/4/14	320
A/Niedersachsen/4/14	1280
A/Nordrhein-Westfalen/15/14	640
A/Rheinland-Pfalz/8/14	160
A/Saarland/1/14	640
A/Sachsen/25/14	640
A/Sachsen-Anhalt/15/14	1280
A/Schleswig-Holstein/5/14	1280
A/Thüringen/8/14	640

Die Ergebnisse sind als reziproke Titer dargestellt. Höhere Titer beweisen eine größere Ähnlichkeit mit dem jeweils untersuchten Stamm.

wenn auch ein kleiner Anteil der Isolate einen vierfach reduzierten Titer aufwies (Tab. 6). Influenza A(H1N1)pdm09-Viren stellten 30 % aller isolierten Influenzaviren dar. Auf globaler Ebene zeigte sich ein ähnliches Bild. Es konnte keine Subgruppe identifiziert werden, die durch eine Antigen-drift charakterisiert war. Daher wurde der Stamm A/California/7/2009 auch noch für eine weitere Saison als H1N1-Komponente im Impfstoff empfohlen.

Tab. 8:
Antigene Analyse von Influenza B-Viren im HHT

Virusisolat	Immuneserum Brisbane	Immuneserum Massachusetts
Impfstämme		
B/Massachusetts/2/2012	<10	320
B/Brisbane/60/2008	640	<10
Virusisolate		
B/Baden-Württemberg/1/14	<10	160
B/Bayern/1/14	<10	160
B/Berlin/2/14	<10	320
B/Berlin/5/14	<10	160
B/Brandenburg/1/14	<10	160
B/Hamburg/1/14	<10	160
B/Niedersachsen/2/14	<10	320
B/Sachsen-Anhalt/1/14	<10	160
B/Brandenburg/2/14	160	<10
B/Berlin/1/14	640	<10
B/Sachsen/2/14	640	<10
B/Sachsen-Anhalt/14/13	320	<10
B/Hessen/1/14	160	<10
B/Thüringen/1/14	160	<10

Die Ergebnisse sind als reziproke Titer dargestellt. Höhere Titer beweisen eine größere Ähnlichkeit mit dem jeweils untersuchten Stamm.

6.2.2 Influenza A(H3N2)-Viren

Die Mehrzahl der A(H3N2)-Viren reagierte gut mit dem Antiserum gegen den Stamm A/Texas/50/2012, dem aktuellen A(H3N2)-Impfstamm, und zeigte eine zwei- bis vierfache Titerdifferenz zum homologen Stamm auf. Ausgewählte Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt. Sowohl unsere Ergebnisse als auch vergleichende Daten aus dem WHO-CC in London weisen darauf hin, dass die während 2013/14 in Deutschland zirkulierenden A(H3N2)-Viren noch nicht durch eine Antigen-drift gekennzeichnet waren. Diese Daten unterstützen die Empfehlung der WHO, keinen Wechsel der H3N2-Impfstoffkomponente vorzunehmen und den Stamm A/Texas/50/2012 als Repräsentant der Gruppe-3C-Viren auch als Impfstamm für die Saison 2014/15 zu belassen.

6.2.3 Influenza B-Viren

Influenza B-Viren wurden 2013/14 nur vereinzelt nachgewiesen (23 Isolate) und spielten somit keine epidemiologische Rolle. Zehn Typ-B-Viren gehören zur Victoria-Linie, die im trivalenten Impfstoff nicht enthalten ist. Diese Viren reagierten noch gut bis sehr gut mit dem Immuneserum gegen den im tetravalenten Impfstoff enthaltenen Impfstamm B/Brisbane/60/2008 (Tab. 8). 57 % der Typ B-Viren repräsentieren die Yamagata-Linie. Diese Viren reagieren sehr gut mit dem Immuneserum gegen den aktuellen Yamagata-Linie-Impfstamm B/Massachusetts/2/2012 (Tab. 8). Was die Ko-Zirkulation der beiden Influenza B-Linien anbelangt, zeigte die Analyse der im Rahmen des AGI-Sentinel identifizierten B-Viren ein anderes Bild. Hier war die Yamagata-Linie mit 80 % prävalent, während die Viren der Victoria-Linie zu 20 % vertreten waren. Der höhere Anteil der Typ B-Viren der Victoria-Linie an den zu analysierenden Virusisolaten deutet möglicherweise auf eine gesteigerte Anzuchtrate für diese Viren hin. In Europa und auf globaler Ebene dominierten ebenfalls Typ B-Viren der Yamagata-Linie. Daher wurde der Stamm B/Massachusetts/2/2012 auch wieder als Impfstoffkomponente für die Yamagata-Linie für die Saison 2014/15 empfohlen.

6.3 Molekulare Charakterisierung der Influenzaviren

Um die Evolution der Hämagglutinin(HA)- und Neuraminidase(NA)-Gene der zirkulierenden Influenzaviren darzustellen, wurden in die phylogenetischen Analysen neben Viren der aktuellen Saison 2013/14 auch Viren einbezogen, die für die vorhergehenden Saisons 2011/12 und 2012/13 repräsentativ sind.

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

Die phylogenetische Analyse der A(H1N1)pdm09 HA-Sequenzen zeigt, dass die HA-Gene sieben genetische Gruppen bilden, wobei der Impfstamm A/California/7/2009 die Gruppe 1 repräsentiert. International wurden gemäß der WHO insgesamt acht genetische Gruppen identifiziert. Seit der Saison 2012/13 dominieren Gruppe 6-Viren, die den genetischen Subgruppen 6A, 6B und 6C entsprechen und für die die Substitution D97N (relativ zu A/California/7/2009) charakteristisch ist. In der Saison 2012/13 dominierten Gruppe 6C-Viren (64 %), die zusätzlich die Substitution V234I aufweisen. Neben dieser Variante zirkulierten Gruppe 6-Viren, die die Substitutionen K163T/V173I tragen. In der aktuellen Saison 2013/14 waren in Deutschland ausschließlich Viren der Subgruppe 6B nachweisbar, die durch die Substitutionen K163Q/A256T gekennzeichnet sind. Funktionell ist die Aminosäure 163 in der Antigenomäne Sa lokalisiert (Abb. 20). Die phylogenetische Analyse des NA-Gens zeigte keine bedeutenden Unterschiede im Vergleich zum HA-Gen. Wie bei der HA-Analyse ergab die Analyse der NA-Sequenzen, dass in der aktuellen Saison 2013/14 ausschließlich Viren der Subgruppe 6B zirkulierten, für die die Substitutionen I34V, I321V, K432E charakteristisch sind (relativ zu A/California/7/2009, Abb. 21).

6.3.2 Molekulare Analyse von Influenza A(H3N2)-Viren

Die molekulare Analyse zeigt, dass seit der Saison 2011/12 Gruppe 3-Viren dominieren, die durch die

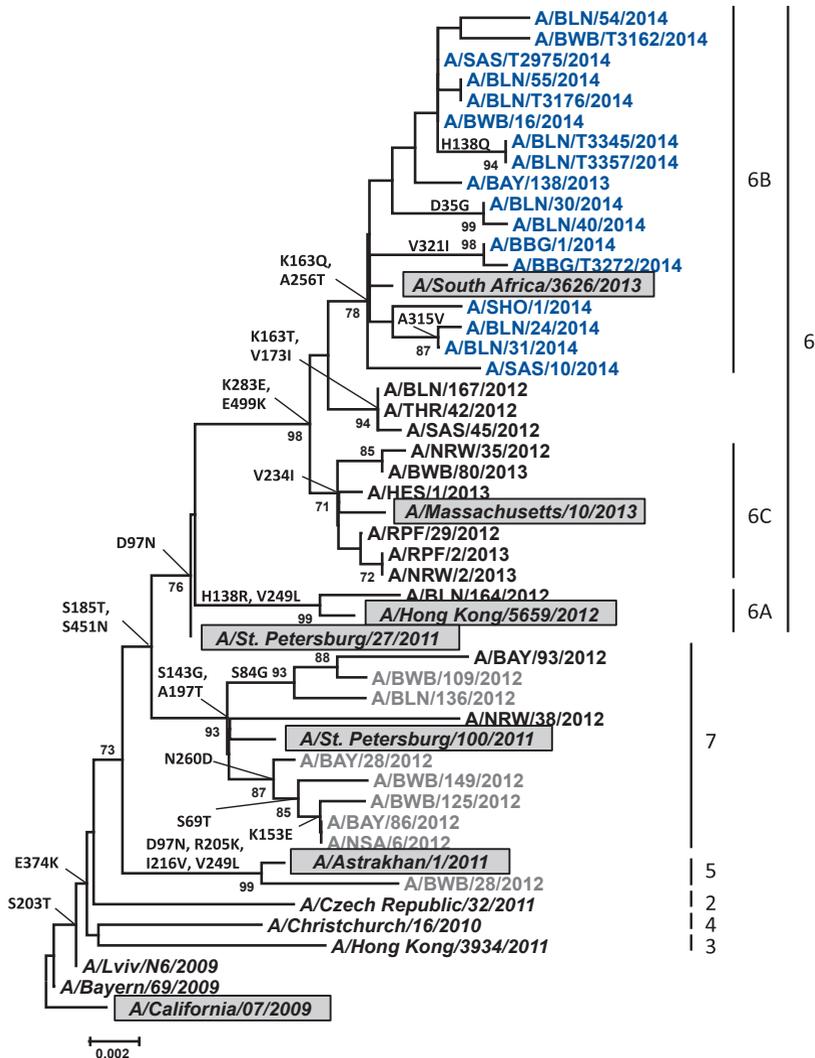
Substitution V223I (relativ zu A/Perth/16/2009) charakterisiert sind. Diese Viren differenzierten sich zu den drei ko-zirkulierenden Varianten 3A, 3B, 3C. In der nachfolgenden Saison 2012/13 ko-zirkulierten zwei Varianten, die den Gruppe 3C- und 5-Viren genetisch entsprechen. In der aktuellen Saison 2013/14 wurden im Rahmen der HA-Analyse die Subgruppen 3C.3 und 3C.2 nachgewiesen, die die Substitution N145S gemeinsam haben. Zusätzlich weisen 3C.3-Viren die Substitution T128A und R142G auf. Demgegenüber weisen 3C.1-Viren, die in der Saison 2011/12 zirkulierten und den aktuellen Impfstamm A/Texas/50/2012 repräsentieren, keine Mutationen in den Aminosäuren 145 und 142 auf, welche funktionell in der Antigenic Site A lokalisiert sind. In der Saison 2013/14 war die Variante 3C.3 zu 84 % und die 3C.2-Variante zu 16 % nachweisbar. Auch international zeigte diese Virusgruppe gemäß der WHO die höchste Prävalenz (Abb. 22). Die Phylogenie der HA- und NA-Gene der aktuell zirkulierenden A(H3N2)-Viren ist nicht übereinstimmend und macht deutlich, dass die NA-Sequenzen von Viren mit HA-Genen aus der Subgruppe 3C anders clustern als die korrespondierenden HA-Sequenzen. Hierbei bilden NA-Sequenzen, die die Substitution D93G (relativ zu A/Perth/16/2009) gemeinsam haben, zwei genetische Gruppen, die durch die Substitutionen Y155F/D251V/S315G unterschieden werden. In Deutschland zirkulierten in 2013/14 ausschließlich 3C.3-Viren, die diese zusätzlichen Substitutionen aufwiesen. Für die aktuell zirkulierenden A(H3N2)-Viren ist weiterhin die Substitution N402D charakteristisch, die zum Verlust einer möglichen Glykosylierungsstelle führt (Abb. 23).

6.3.3 Molekulare Analyse von Influenza B-Viren

Seit der Saison 2001/02 ko-zirkulieren auf der Nordhalbkugel Influenza B-Viren der Victoria- und der Yamagata-Linie mit unterschiedlicher saisonaler Prävalenz. In der Saison 2011/12 dominierten Viren der Victoria-Linie und in der Saison 2012/13 sowie in der aktuellen Saison 2013/14 waren Viren der Yamagata-Linie prävalent. In der Saison 2013/14 dominierten Yamagata-Viren gegenüber Victoria-Viren in einem Verhältnis von etwa 3:1, international lag das Verhältnis bei etwa

Abb. 20:

Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von Influenza A(H₁N₁)pdmog-Viren. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind grau unterlegt.



Saisons: 2011/12 (grau), 2012/13 (schwarz), 2013/14 (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. 21:

Phylogenetische Analyse des Neuraminidasegens von Influenza A(H1N1)pdmog-Viren. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind grau unterlegt.

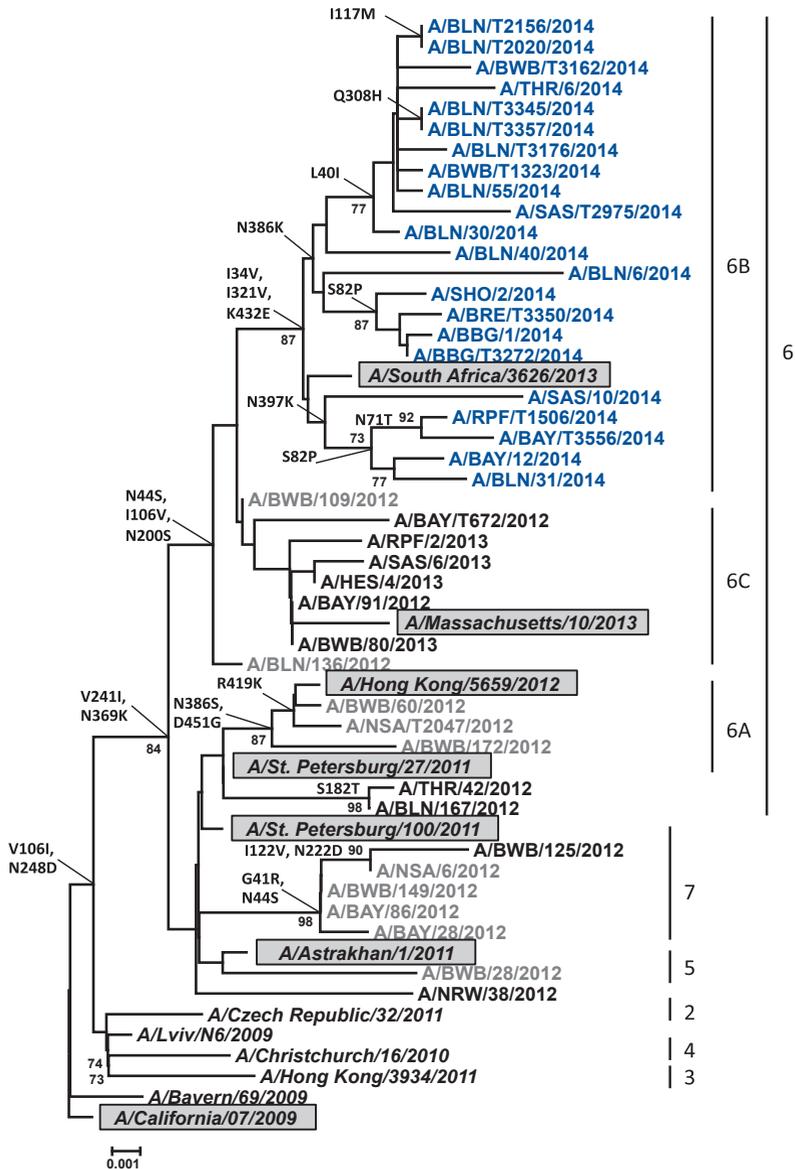
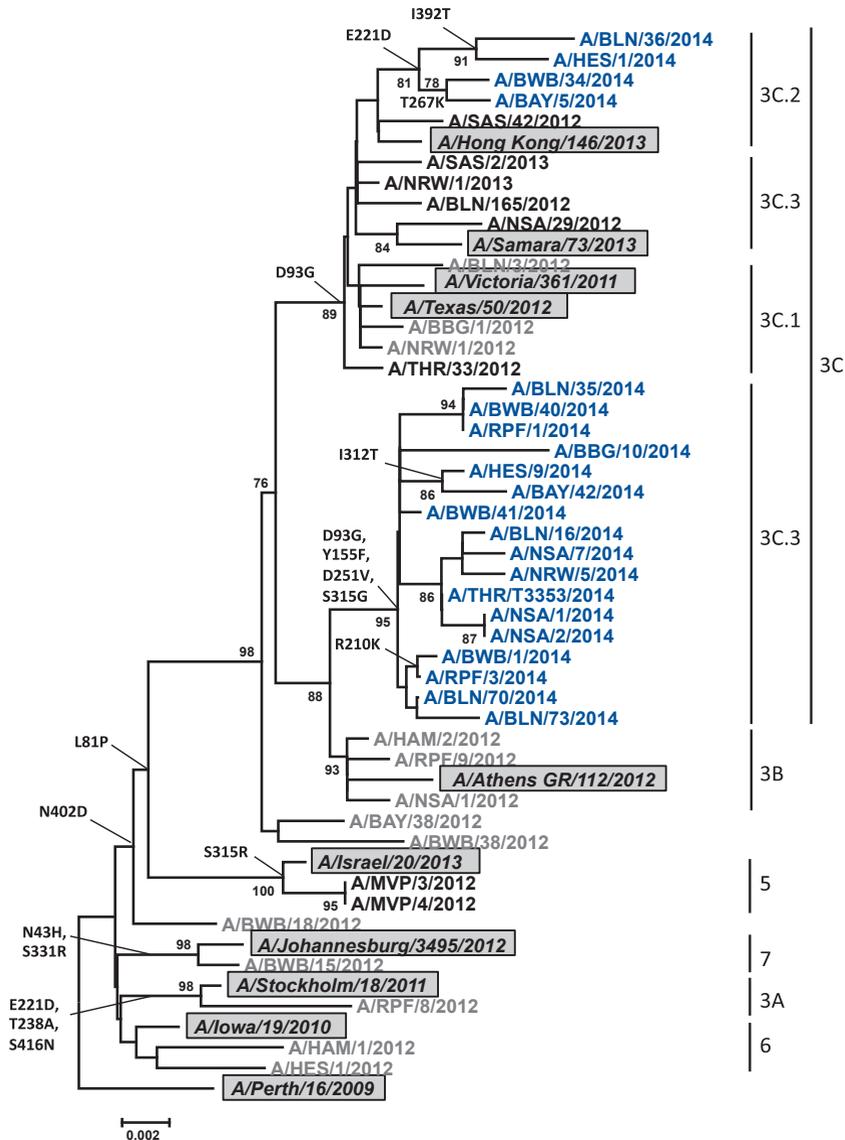


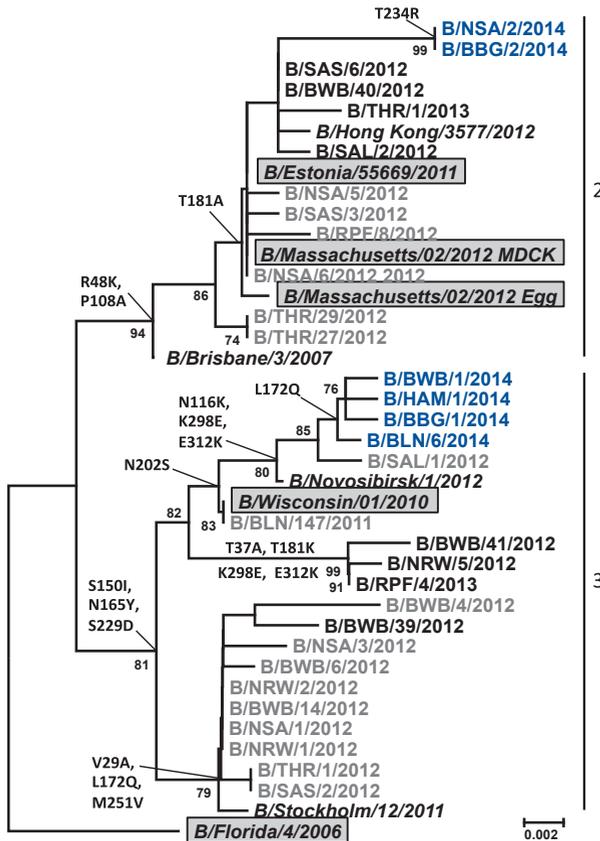
Abb. 23:
Phylogenetische Analyse des Neuraminidasegens von A(H3N2)-Viren. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind grau unterlegt.



Saisons: 2011/12 (grau), 2012/13 (schwarz), 2013/14 (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

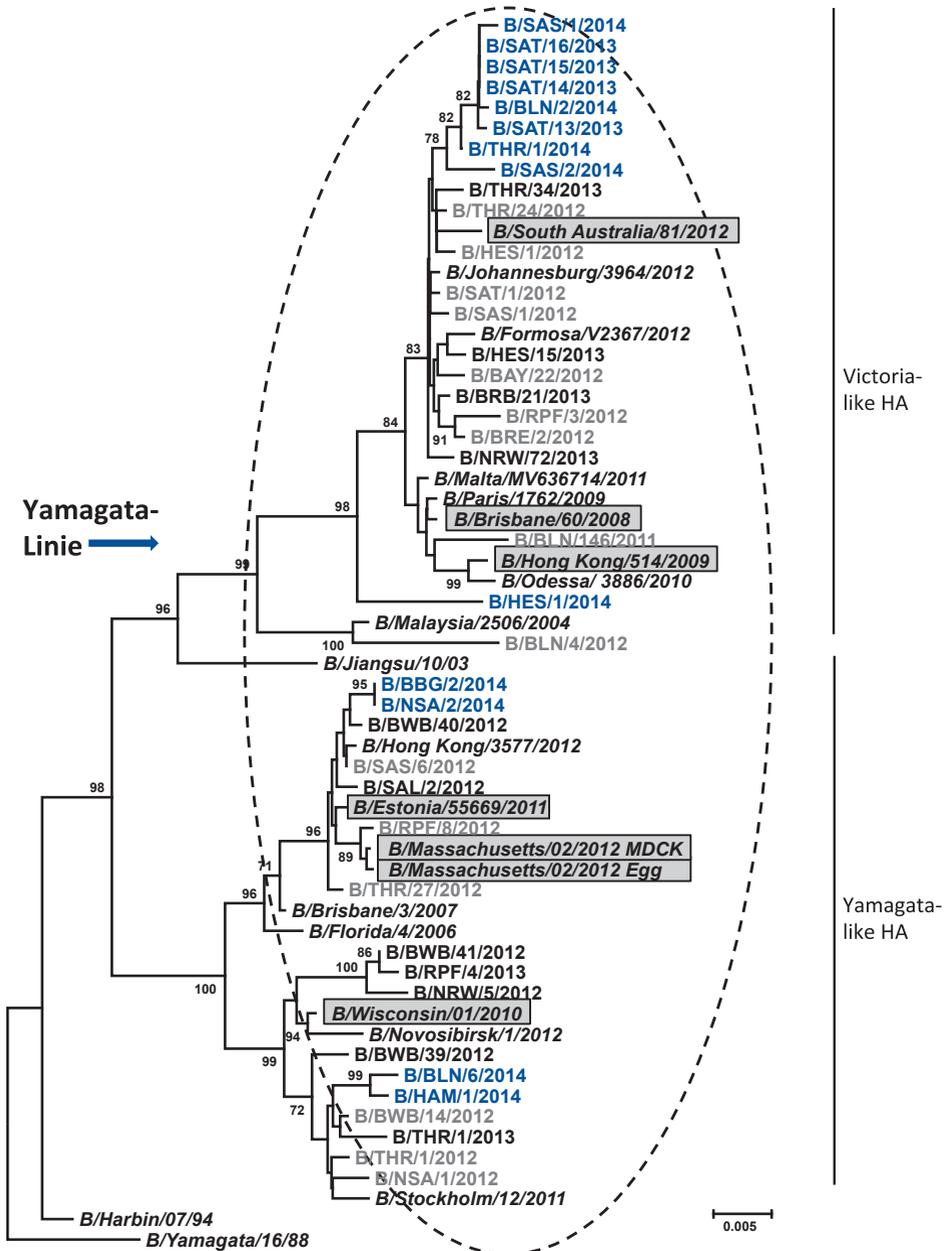
Abb. 24:
Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von Influenza B-Viren der Yamagata-Linie. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen sind grau unterlegt.



Saisons: 2011/12 (grau), 2012/13 (schwarz), 2013/14 (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. 25:
Phylogenetische Analyse des Neuraminidasegens von Influenza B-Viren. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen sind grau unterlegt.



4:1. Die Yamagata-Viren repräsentieren Gruppe 2- und 3-Viren, die durch die Substitutionen R48K/P108A bzw. S150I/N165Y/S229D (relativ zu A/Florida/4/2006) charakterisiert sind. Auf europäischer Ebene waren in der Saison 2013/14 Gruppe 3-Viren etwas stärker vertreten als Gruppe 2-Viren, die den aktuellen Impfstamm B/Massachusetts/02/2012 repräsentieren (Abb. 24). Influenza B-Viren der Victoria-Linie, die seit 2001/02 zirkulieren, sind fast ausschließlich Reassortanten mit einem HA-Gen der Victoria-Linie und einem NA-Gen der Yamagata-Linie. Die phylogenetische Analyse beider viralen Oberflächenproteine, HA und NA, war übereinstimmend. Die NA-Analyse ergab entsprechend der HA-Analyse, dass die Victoria-Viren dem B/Brisbane/60/2008-Clade und die Yamagata-Viren den Gruppe 2- bzw. Gruppe 3-Viren zuzuordnen sind (Abb. 25).

6.4 Untersuchungen zur antiviralen Resistenz

Aufgrund eines Polymorphismus zeigen die aktuell weltweit zirkulierenden Influenza A-Viren eine natürliche Resistenz gegen Adamantane, weshalb eine therapeutische Wirksamkeit von Amantadin derzeit nicht zu erwarten ist. In Deutschland werden zur Therapie und Prophylaxe von Influenzainfektionen nur die Wirkstoffe Oseltamivir und Zanamivir aus der Gruppe der Neuraminidasehemmer eingesetzt. Diese hemmen selektiv die Neuraminidase (NA) von Influenza A- und B-Viren, wodurch die Freisetzung neuer Viren aus infizierten Zellen verhindert wird.

Die Empfindlichkeit der zirkulierenden Influenzaviren gegen diese Medikamente wird im NRZ Influenza kontinuierlich analysiert. Dabei werden durch Sequenzierungsmethoden (klassischer Kettenabbruch oder Pyrosequenzierung) die Gene der viralen Neuraminidase auf Mutationen untersucht, von denen bekannt ist, dass sie eine antivirale Resistenz verursachen können (genotypische Resistenzanalyse). Die phänotypische Resistenzanalyse mit Hilfe eines fluorometrischen inhouse NA-Inhibitionstests ermöglicht die Ermittlung derjenigen Wirkstoffkonzentration, bei der 50 % der Neuraminidaseaktivität der Influenzaviren ge-

hemmt ist (IC₅₀). Insgesamt wurden in der Saison 2013/14 im Rahmen des Influenzasentinelns 58 Influenzaviren ausgewählt, von denen Resistenzprofile erstellt wurden. Die Analyse der A(H3N2) und Influenza B-Viren erfolgte überwiegend durch Ermittlung der IC₅₀ von Oseltamivir und Zanamivir, Viren des Subtyps A(H1N1)pdm09 wurden ausschließlich genotypisch analysiert. Insgesamt 10 Virusisolate (7 A(H3N2) und 3 Influenza B) wurden sowohl genotypisch als auch phänotypisch untersucht. Viren, die eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber den NA-Hemmern Oseltamivir und Zanamivir zeigten, wurden nicht detektiert.

In der Regel zeigen Viren, die eine mit Resistenz gegenüber Neuraminidasehemmern assoziierte Mutation tragen, auch eine verminderte »virale Fitness«, die durch eine im Vergleich zum Wildtyp verminderte Vermehrungsfähigkeit und schlechtere Übertragbarkeit dieser Viren gekennzeichnet ist. In der Literatur sind für die Neuraminidase von A(H1N1)pdm09-Viren Mutationen beschrieben (NA-N1-V241I, NA-N1-R369K), die aufgrund synergistischer Mechanismen einen, durch die Resistenzmutation NA-N1-H275Y bedingten, Fitness-mindernden Effekt ausgleichen. Im NRZ wurde von insgesamt 279 A(H1N1)pdm09-Viren, die zwischen April 2009 und April 2014 in Deutschland zirkulierten, das NA-Gen sequenziert und die Evolution dieser Mutationen untersucht. Das erste Auftreten der NA-N1-V241I-Mutation konnte während der pandemischen Saison 2009/10 beobachtet werden (Prävalenz 1 %). In der darauffolgenden Saison 2011/12 betrug die Prävalenz dieser Mutationen 80 % (V241I) bzw. 78 % (R369K). Seitdem wurden beide Mutationen in 100 % der untersuchten NA-Gene detektiert. Die phänotypische Analyse von mehr als 720 Virusisolaten ergab, dass sich die Empfindlichkeit der NA gegenüber Oseltamivir und Zanamivir im Beobachtungszeitraum von April 2009 bis April 2014 nicht änderte. Die Ermittlung der Michaelis-Menten-Konstante als Maß für die Affinität der Neuraminidase zum Substrat Munana zeigte keinen signifikanten Unterschied bei viralen Neuraminidasen mit unterschiedlichen Mutationsmustern. Dies lässt auf eine vergleichbare virale Fitness der Viren schließen.

Das Surveillanceprogramm des NRZ für Influenza zur Resistenzsituation der Influenzaviren in Deutschland wird stetig den sich ändernden Vi-

rusvarianten angepasst und entsprechend erweitert. Die Leistungsfähigkeit der etablierten Systeme wurde durch die erfolgreiche Teilnahme an internationalen Ringversuchen bestätigt. Die aktuelle Resistenzsituation in Deutschland wurde regelmäßig in den AGI-Berichten beschrieben und Daten zur Resistenzanalyse wurden an die Resistenzdatenbank des ECDC und der WHO weiterge-

leitet (<https://influenza.rki.de>; <https://tessy.ecdc.europa.eu>). Im internationalen Vergleich gehört das NRZ Influenza zu denjenigen Laboren, die ein intensives Surveillanceprogramm zur Erkennung übertragbarer antiviraler Resistenzen nicht nur für A(H1N1)pdm09-Viren, sondern auch für A(H3N2)- und Influenza B-Viren in großem Umfang realisieren.

7 Weitere Studien und Projekte des RKI zu Influenza

7.1 GrippeWeb – syndromische Surveillance akuter Atemwegserkrankungen auf Bevölkerungsebene

Udo Buchholz und Kerstin Prahm

Bericht für den Zeitraum 20. Kalenderwoche 2013 bis einschließlich 19. Kalenderwoche 2014

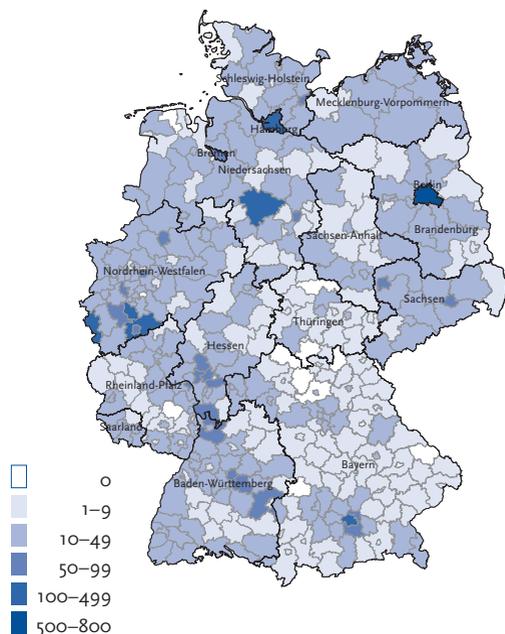
Als Ergänzung zu den Daten der Arbeitsgemeinschaft Influenza startete im März 2011 ein neues Online-Überwachungsinstrument des RKI zur ganzjährigen Beobachtung akuter Atemwegsinfektionen unter dem Namen GrippeWeb (<https://grippeweb.rki.de>).

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 eine Atemwegserkrankung aufgetreten ist (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 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 gege-

ben: 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 – 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: Registrierte GrippeWeb-Teilnehmer nach Stadt- und Landkreisen in der 19. KW 2014.



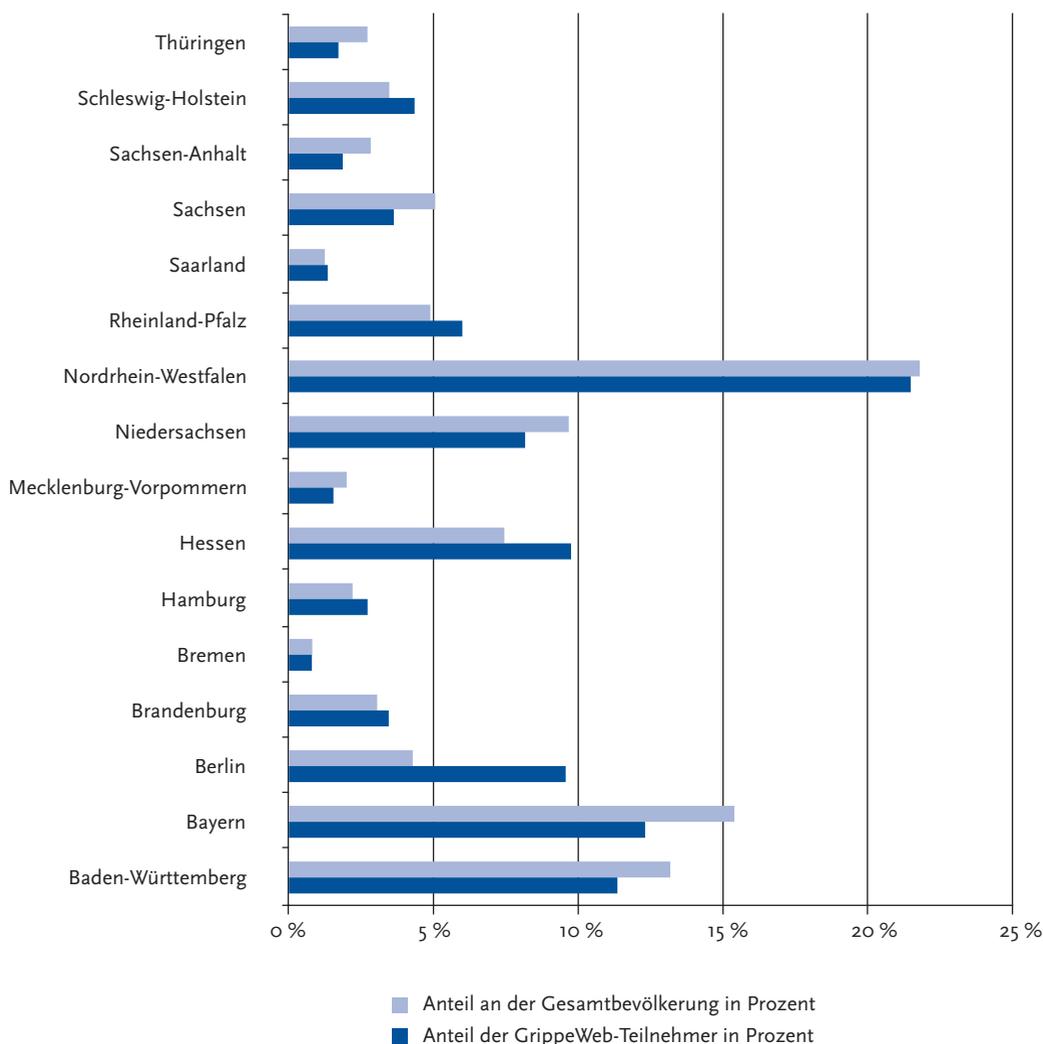
- Als »ILI mit hohem Fieber« sind alle ILI definiert, bei denen eine Temperatur von mehr als 39 °C gemessen bzw. angegeben wurde.

Somit sind alle ILI mit hohem Fieber in allen ILI enthalten, und alle ILI auch in der Gruppe der ARE enthalten. Bei der Auswertung wurden die Meldungen von denjenigen Teilnehmern berücksichtigt, die mindestens fünf Meldungen ab-

gegeben hatten. In einem zweiten Schritt wurden die Meldungen von denjenigen Teilnehmern aus der Auswertung ausgeschlossen, bei denen weniger als zehn Meldungen vorlagen und der ARE-Anteil mindestens 50 % betrug.

Erfahrungen mit ähnlichen Projekten in anderen Ländern wie England und den Niederlanden haben gezeigt, dass für die Qualität der erhobenen Informationen eine kontinuierliche Teilnahme

Abb. 27: Häufigkeitsverteilung der GrippeWeb-Teilnehmer (19. KW 2014) aus den einzelnen Bundesländern im Vergleich zur tatsächlichen Verteilung in der Gesamtbevölkerung.



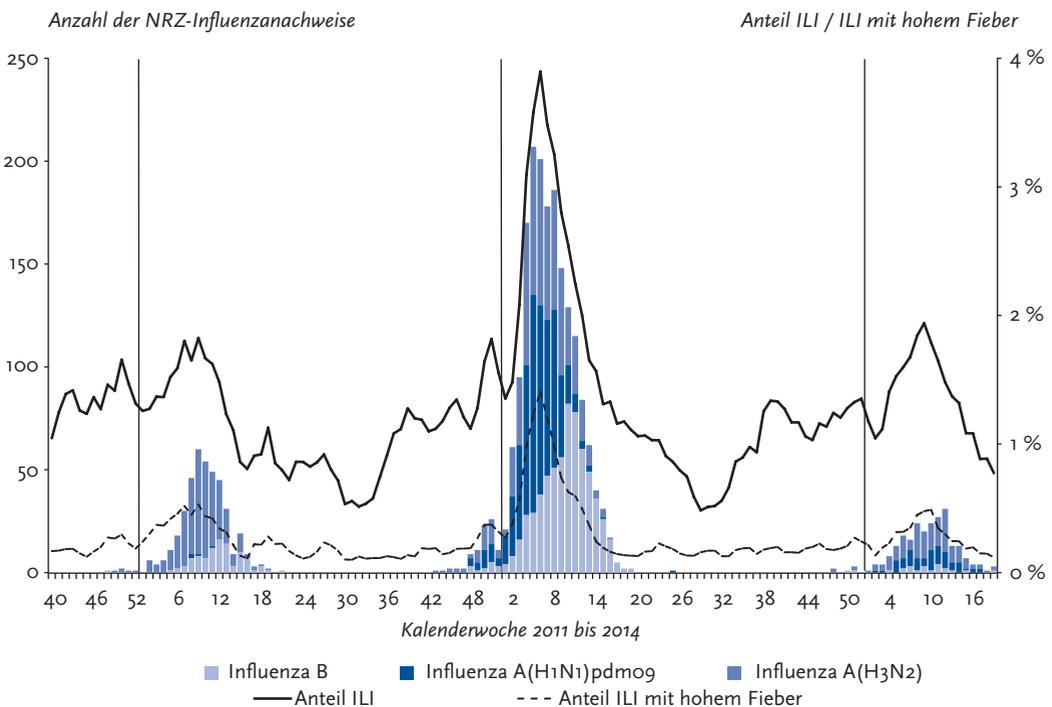
essentiell ist [1–7]. Um einen zusätzlichen Anreiz für die regelmäßige Teilnahme zu schaffen, wurde daher bei GrippeWeb ein Gewinnspiel integriert: Durch ein kumulatives Punktesystem steigen die Chancen auf einen der Preise (wie z. B. Espressomaschinen und Tablet-PCs), je regelmäßiger die wöchentlichen 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 [8]. Eine relevante Verzerrung der Angaben zu akuten Atemwegserkrankungen durch die Teilnahme ist somit unwahrscheinlich.

Die Zahl der GrippeWeb-Teilnehmer stieg vor allem im Rahmen der stärkeren Grippewelle in der letzten Saison 2012/13 deutlich an, inner-

halb der Saison 2013/14 waren über 8.000 Teilnehmer registriert. Mit Stichtag in der 19. KW 2014 waren 7.993 Teilnehmer mit mindestens einer in die Auswertung einbezogenen Meldung bei GrippeWeb registriert. Von diesen waren 3.491 (44 %) männlich und 4.502 (56 %) weiblich, das Alter lag zwischen 0 und 88 (Median = 37) 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 ein Elternteil an ihrer Stelle die Meldungen abgeben kann.

Abb. 28:

Für die deutsche Bevölkerung geschätzte wöchentliche Rate an ILI (grippeähnliche Erkrankungen) sowie ILI mit hohem Fieber (mehr als 39 °C) von der 40. KW 2011 bis zur 19. KW 2014. Die einzelnen Werte werden jeweils als dreiwöchiger Mittelwert dargestellt. Zusätzlich dargestellt sind die im Rahmen des Sentinels der AGI nachgewiesenen Influzaviren von Influenza A(H1N1)pdm09, A(H3N2) und B.



Geographisch waren in der 19. KW 2014 in zwischen 388 (97 %) der 402 Stadt- und Landkreise Deutschlands durch mindestens einen Teilnehmer vertreten (Abb. 26). Die proportionale Verteilung der deutschen Bevölkerung nach Bundesland ähnelte derjenigen von GrippeWeb relativ gut, es waren allerdings die GrippeWeb-Teilnehmer der Bundesländer Berlin, aber auch Hessen, Rheinland-Pfalz und Schleswig-Holstein über-, und Thüringen, Sachsen, Niedersachsen, Baden-Württemberg 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 [8]. Der Anteil der registrierten GrippeWeb-Teilnehmer, die regelmäßig wöchentlich melden, ist hoch, aber im Vergleich zum Vorjahr abnehmend. Während in der Saison 2012/13 deutlich über die Hälfte der Teilnehmer in mehr als 80 % der möglichen Wochen seit ihrer Anmeldung eine Meldung bei GrippeWeb eingegeben hatten, waren dies in der Saison 2013/14 nur noch etwa 50 % (Datenstand 10. 06. 2014).

In der Saison 2013/14 haben etwa 20–25 % der Kinder mit ARE und 10–20 % der Erwachsenen mit ARE wegen ihrer Erkrankung einen Arzt aufgesucht. Über die Angabe des Arztbesuchs ist ein Vergleich mit den geschätzten ARE-Konsultationsinzidenzen der Arbeitsgemeinschaft Influenza möglich. Dabei hatte sich gezeigt, dass die aus GrippeWeb berechneten Kurven der ARE-Raten, aber noch besser die Rate an »ARE mit Arztbesuch« mit der von der AGI geschätzten Konsultationsinzidenz übereinstimmen [8].

Die Influenzawelle der Saison 2013/14 stellt sich in den über GrippeWeb erhobenen ILI-Raten nicht so deutlich dar wie im Vorjahr, der Verlauf und die Höhe ähneln aber der Saison 2011/12 (Abb. 28). Dennoch ist die Grippewelle sowohl bei den ILI-Raten als auch bei den Raten an ILI mit hohem Fieber erkennbar, wenn die Anzahl der im NRZ nachgewiesenen Influenzaviren aus der virologischen Surveillance innerhalb des Sentinels der AGI mit dargestellt wird. Im Verlauf der (jeweils über drei Wochen gemittelten) ILI-Raten wurden die maximalen Werte in der 9. KW (ILI-Raten) bzw. 10. KW 2014 (Rate der ILI mit hohem Fieber) erreicht. Die meisten Influenzananzeige im Rah-

men der virologischen Surveillance der AGI ergaben sich in der 12. KW 2014 (Abb. 28).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das GrippeWeb-System weiterhin stabil funktionierte und aussagekräftige, valide Daten geliefert hat. Die Grippewelle der Saison 2013/14 stellte sich wesentlich schwächer dar als in der Saison 2012/13, aber ähnlich wie in der Saison 2011/12. 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 <https://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); 27:45:6353–6357. Epub 2009/10/21.
- [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. Epub 2006/10/05.
- [3] Tilston, NL, Eames, KT, Paolotti, D et al. Internet-based surveillance of Influenza-like-illness in the UK during the 2009 H1N1 influenza pandemic. *BMC public health*. (2010); 10:650. Epub 2010/10/29.
- [4] van Noort, SP, Muehlen, M, Rebelo de Andrade, H et al. Gripenet: an internet-based system to monitor influenza-like illness uniformly across Europe. *Euro Surveill*. (2007); 12:7:E5–6. Epub 2007/11/10.
- [5] Brooks-Pollock, E, Tilston, N, Edmunds, WJ et al. 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. Epub 2011/03/18.
- [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 quarterly report*. (2009); 33:3:316–322. Epub 2010/01/02.
- [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; Epub 2011/05/19.
- [8] Bayer, C, Remschmidt, C, an der Heiden, M et al. Internet-based syndromic monitoring of acute respiratory illness in the general population of Germany, weeks 35/2011 to 34/2012. *Euro Surveill*. (2014); 19:4; Epub 2014/02/11.

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

Karla Köpke

Seit Beginn der Wintersaison 2012/13 gehen die Daten des Sentinels zur elektronischen Erfassung von Diagnosecodes akuter respiratorischer Erkrankungen (SEED^{ARE}) [1] kontinuierlich in die Schätzung der epidemiologischen Parameter für die wöchentliche und jährliche Berichterstattung der AGI ein [2]. Sie sind somit Bestandteil der Ergebnisse des Kapitels 5 des vorliegenden Berichts zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland. Die fallbasierte Erfassung von Daten im Sentinel SEED^{ARE} ermöglicht im Vergleich zum klassischen syndromischen Sentinel der AGI zusätzliche alters- und geschlechtsbezogene Informationen zur klinischen Diagnose der akuten respiratorischen Erkrankungen (ARE) sowie zur Schwere der Erkrankung durch Angaben zur Arbeitsunfähigkeit und Hospitalisierung der Patienten. Im Folgenden werden Ergebnisse der Datenanalyse für den Zeitraum von der 16. Kalenderwoche (KW) 2013 bis zur 15. KW 2014 vorgestellt. 111 Arztpraxen der Grundversorgung beteiligten sich in diesem Zeitraum wenigstens zeitweise mit 35.112 Tagesmeldungen am Sentinel. Damit konnten die Daten von 169 Ärzten und Ärztinnen, darunter 56 % allgemeinmedizinisch, 17 % hausärztlich internistisch und 27 % pädiatrisch tätig, ausgewertet werden. Es waren Praxen aus allen Bundesländern vertreten, wobei etwa ein Fünftel aller Meldungen aus Bayern und zwischen je 11 % bis 13 % aus Niedersachsen, Hessen und Nordrhein-Westfalen kamen (Abb. 29). Die Praxen verzeichneten im Berichtszeitraum mehr als 1,9 Millionen Patientenkontakte mit mehr als 81.000 Patienten und Patientinnen (im Folgenden als Patienten bezeichnet), für die wenigstens einmal eine akute respiratorische Erkrankung entsprechend der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM) kodiert wurde (im Folgenden auch als ARE-Diagnose bezeichnet). In pädiatrischen Praxen wurden 45 % aller Patienten

mit kodierter ARE behandelt, in hausärztlich tätigen internistischen Praxen nur 5 %. Insgesamt wurden 124.000 ärztliche Konsultationen mit ARE-Diagnose im Sentinel erfasst.

7.2.1 Verteilung der Diagnosen für ARE

Da die ICD-10-Codes für alle Hauptgruppen der akuten respiratorischen Erkrankungen im SEED^{ARE}-Sentinel erfasst wurden, konnte die Verteilung aller ARE-Diagnosen mit derjenigen der vorherigen Saison verglichen werden (Abb. 30). Wenn ein Arzt während einer ARE-Konsultation mehrere ICD-10-Codes für ARE für einen Patienten vergeben hatte, so wurden alle diese Diagnosen von der Software erfasst. Die prozentuale

Abb. 29:
Geografische Verteilung der SEED^{ARE}-Praxen in Deutschland, die von der 16. KW 2013 bis zur 15. KW 2014 Daten an das RKI gesendet haben.

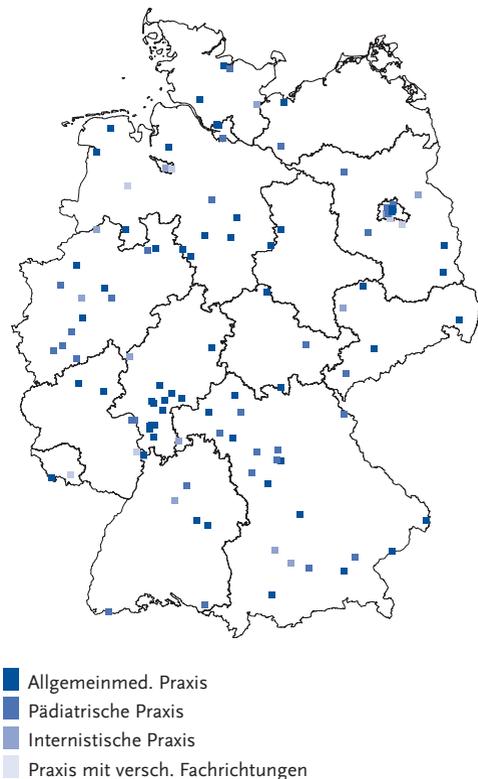
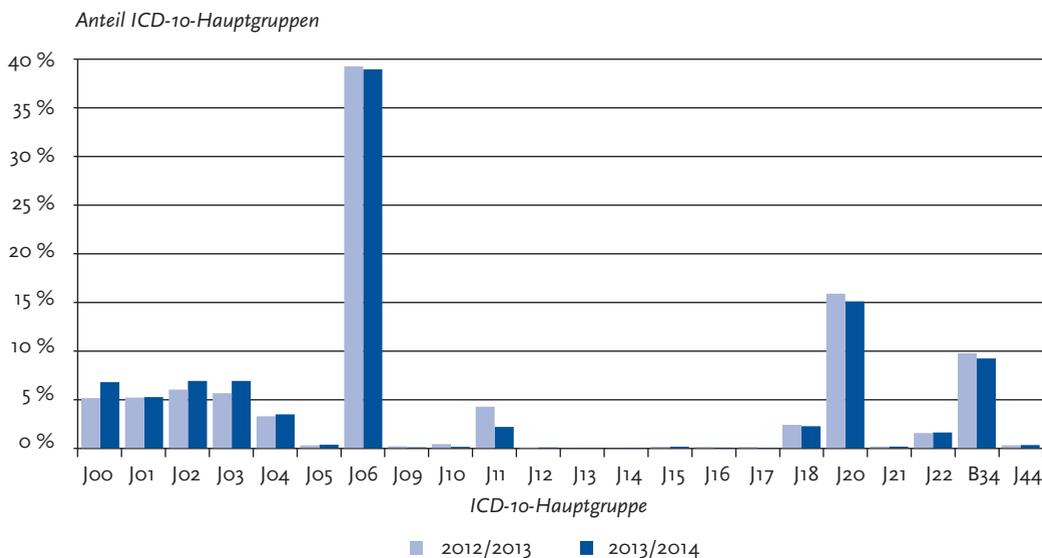


Abb. 30:
Vergleich der prozentualen Verteilung aller in SEED^{ARE} erfassten Hauptgruppen von ICD-10-Codes für akute respiratorische Erkrankungen zwischen den Berichtszeiträumen von der 16. KW 2012 bis zur 15. KW 2013 und von der 16. KW 2013 bis zur 15. KW 2014 (einschließlich Mehrfachdiagnosen).



Verteilung der erfassten Diagnosegruppen war im Vergleich zum vorherigen Berichtszeitraum im Wesentlichen ähnlich, aber der Berichtszeitraum war durch die folgenden Besonderheiten gekennzeichnet: Der Anteil aller erfassten Grippediagnosen (J09 bis J11) an allen ARE-Diagnosen war im Berichtszeitraum stark gefallen von 3 % in der vorherigen Saison auf 0,4 % in pädiatrischen und von 7 % auf 4,5 % in allgemeinmedizinischen Praxen. Auffallend war der hohe Anteil von ICD-10-Codes für Grippe bei Erwachsenen außerhalb der Influenzawelle. In den allgemeinmedizinischen Praxen war auch der Anteil von ICD-10-Codes aus der J20-Gruppe für akute Bronchitis um 2,2 % gefallen. Zugenommen hatten in den pädiatrischen und allgemeinmedizinischen Praxen stattdessen die Anteile von Diagnosecodes für die akute Rhinopharyngitis (J00) um 1,7 % bzw. 1,6 %, für die akute Pharyngitis (J02) um 1,3 % bzw. 0,4 % sowie für die akute Tonsillitis (J03) um 1,0 % bzw. 1,4 %. Der Anteil der kodierten Pneumonien (J12 bis J18) hatte sich kaum verändert. In den pädiatrischen Praxen war er um 0,4 % gefallen. Diese Veränderungen im Vergleich zum vorherigen Berichtszeit-

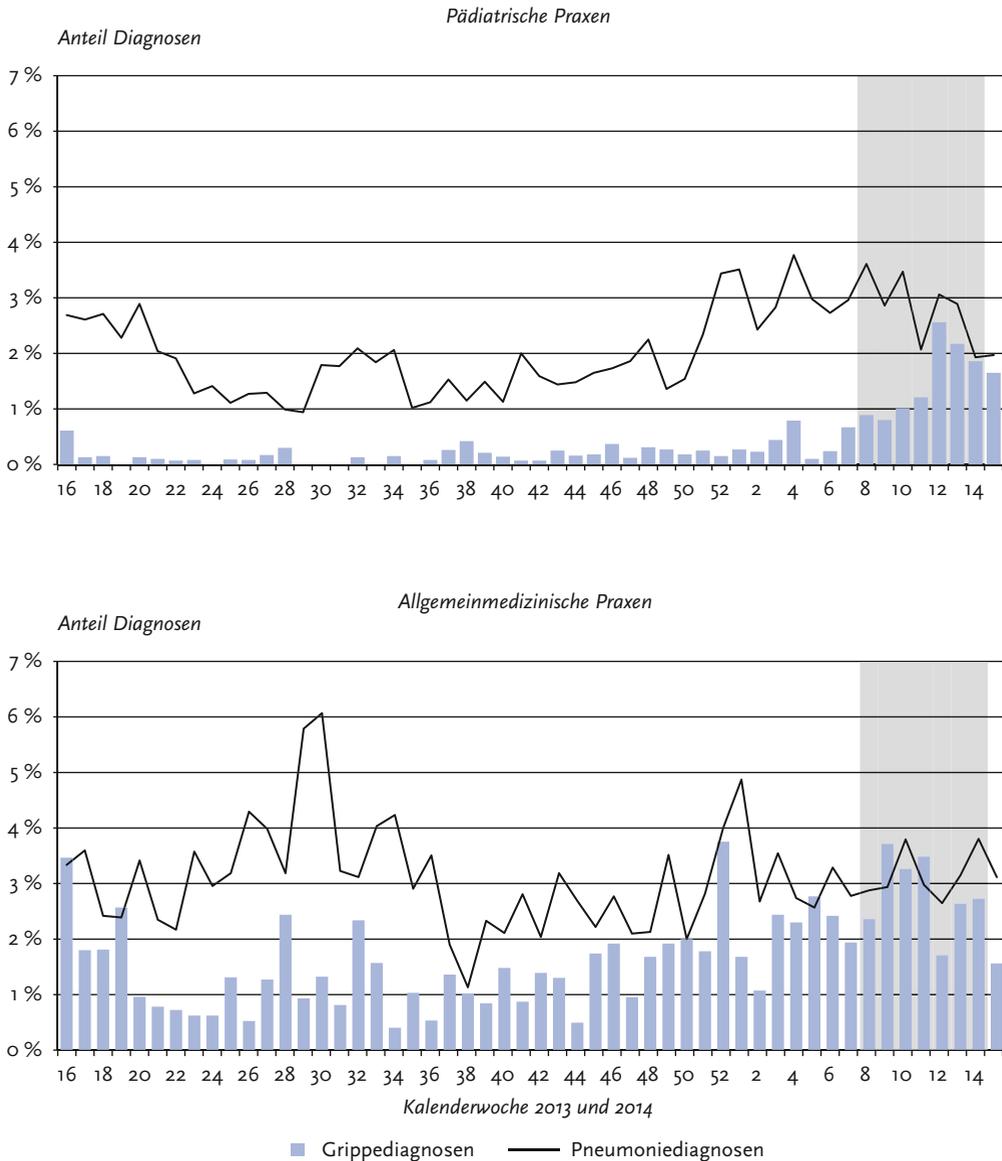
raum stehen im Einklang mit der in dieser Saison beobachteten vergleichsweise geringen Positivrate für Influenzaviren und der anhaltenden Zirkulation von Rhinoviren im Winterhalbjahr 2013/14.

7.2.2 Patienten mit ICD-10-Codes für Grippe

Da die Daten von SEED^{ARE} insbesondere zur Influenzüberwachung der Bevölkerung dienen sollen, werden im Folgenden die Patienten mit ICD-10-Codes aus den J09- bis J11-Hauptgruppen, die eine Influenza kodieren, gesondert betrachtet. Es ist zu berücksichtigen, dass in die folgenden Auswertungen alle ICD-10-Codes für Influenza aus den SEED^{ARE}-Daten eingegangen sind, also auch Verdachtsdiagnosen und nicht nur die einer bestätigten Influenza. In 84 Sentinelpraxen wurde im Berichtszeitraum 2013/14 wenigstens ein ICD-10-Code aus der J09- bis J11-Gruppe erfasst. In sieben dieser Praxen wurde im Zeitraum außerhalb der Influenzawelle im Durchschnitt ein Anteil von Influenza-kodierenden ICD-10-Codes von über 10 % an allen Diagnosecodes für ARE beobachtet. Auf

Abb. 31:

Zeitliche Verteilung des Anteils der erfassten Diagnosen für Influenza (J09 bis J11) und Pneumonien (J12 bis J18) an allen erfassten Diagnosen für ARE in pädiatrischen und allgemeinmedizinischen SEED^{ARE}-Praxen von der 16. KW 2013 bis zur 15. KW 2014. Der grau unterlegte Bereich markiert die saisonale Influenzawelle.



diese sieben Praxen (6 % aller Sentinelpraxen) entfallen 55 % aller im Sentinel beobachteten ICD-10-Codes aus den Hauptgruppen J09 bis J11. Außerdem weicht das Verhältnis von ICD-10-Codes aus diesen Hauptgruppen zu denen aus der Hauptgruppe J06 (Akute Infektionen an mehreren oder nicht näher bezeichneten Lokalisationen der oberen Atemwege) für diese Praxen extrem von dem der anderen Sentinelpraxen ab: ICD-10-Codes aus der Hauptgruppe J06 wurden in den meisten dieser sieben Praxen kaum oder deutlich seltener als in den anderen Sentinelpraxen genutzt, obwohl ICD-10-Codes aus der J06-Gruppe mit Abstand die häufigsten Codes im Sentinel darstellten und etwa 40 % aller erfassten ICD-10-Codes ausmachten. Da weder ein so hoher Anteil von ICD-10-Codes aus J09 bis J11 an allen erfassten ICD-10-Codes für ARE noch das Verhältnis von ICD-10-Codes der Hauptgruppe J06 zu Codes der Hauptgruppen J09 bis J11 plausibel erschien, wurden die Daten dieser Praxen für die Influenza-spezifische Auswertung ausgeschlossen. Für diese Praxen liegt die Vermutung einer systematischen Abweichung bei der Kodierung des grippalen Infekts als Influenza nahe, die durch eine automatische Kodierung von Freitexten in ICD-10-Codes innerhalb der Praxissoftware entstanden sein könnte. Diese sieben Praxen arbeiten allgemeinmedizinisch bzw. hausärztlich internistisch. Nach Ausschluss der Daten dieser Praxen gingen für die Saison 2013/14 in die Influenza-spezifische Auswertung letzten Endes 1.148 ICD-10-Codes der Hauptgruppen J09 bis J11 für dieselbe Anzahl von Patienten ein. Im Vergleich zum Vorjahr wurde somit nur etwa ein Fünftel der in der vorangegangenen Saison erfassten Anzahl von ICD-10-Codes für Grippe beobachtet. Außerdem ist auffällig, dass ein großer Anteil dieser Diagnosen außerhalb der Influenzawelle, die sich über die 8. bis 14. KW 2014 erstreckte, erfasst wurde. Nur 34 % aller Grippediagnosen wurden während der Influenzawelle vergeben, wie auch die Abb. 31 verdeutlicht, die den zeitlichen Verlauf der erfassten Diagnosen für Influenza in den allgemeinmedizinischen und pädiatrischen Praxen zeigt. Neben den Grippediagnosen zeigt die Abbildung auch die erfassten Diagnosen für Pneumonien (J12 bis J18), die ein ähnliches prozentuales Niveau an allen ARE-Diagnosen wie im vorherigen Berichtszeitraum erreichten. Auffallend ist aber eine Häufung von Pneumoniediagnosen während

des Sommers 2013 in den allgemeinmedizinischen Praxen. In den pädiatrischen Praxen wurden diese insbesondere im Winter 2014 häufiger vergeben als im übrigen Berichtszeitraum.

Im Berichtszeitraum 2013/14 lag das Durchschnittsalter der Grippepatienten in den allgemeinmedizinischen Praxen bei etwa 38 Jahren (Median: 37 Jahre) und in den internistischen Praxen bei etwa 41 Jahren (Median: 44 Jahre). Knapp 10 % der Patienten mit einer Grippediagnose in den allgemeinmedizinischen Praxen waren über 60 Jahre alt, in den hausärztlich tätigen internistischen Praxen betrug dieser Anteil etwa 14 %. Das beobachtete Durchschnittsalter der erwachsenen Grippepatienten unterschied sich kaum von dem der Patienten mit anderen akuten respiratorischen Erkrankungen.

In den pädiatrischen Praxen hatten die erfassten Influenzapatienten ein Durchschnittsalter von 6 Jahren (Median: 5 Jahre). Das Durchschnittsalter für Patienten mit einer Influenzadiagnose lag in diesen Praxen um etwa ein Jahr höher als das von Patienten mit einer beliebigen ARE-Diagnose. In der Altersgruppe der Säuglinge (1. Lebensjahr) war der beobachtete relative Anteil von Grippediagnosen im Verhältnis zu anderen ARE-Diagnosen besonders niedrig: In den pädiatrischen Praxen waren etwa 2 % der Säuglinge mit einer Grippediagnose unter einem Jahr alt, aber es gehörten insgesamt etwa 14 % aller erfassten Patienten mit einer ARE-Diagnose zu dieser Altersgruppe.

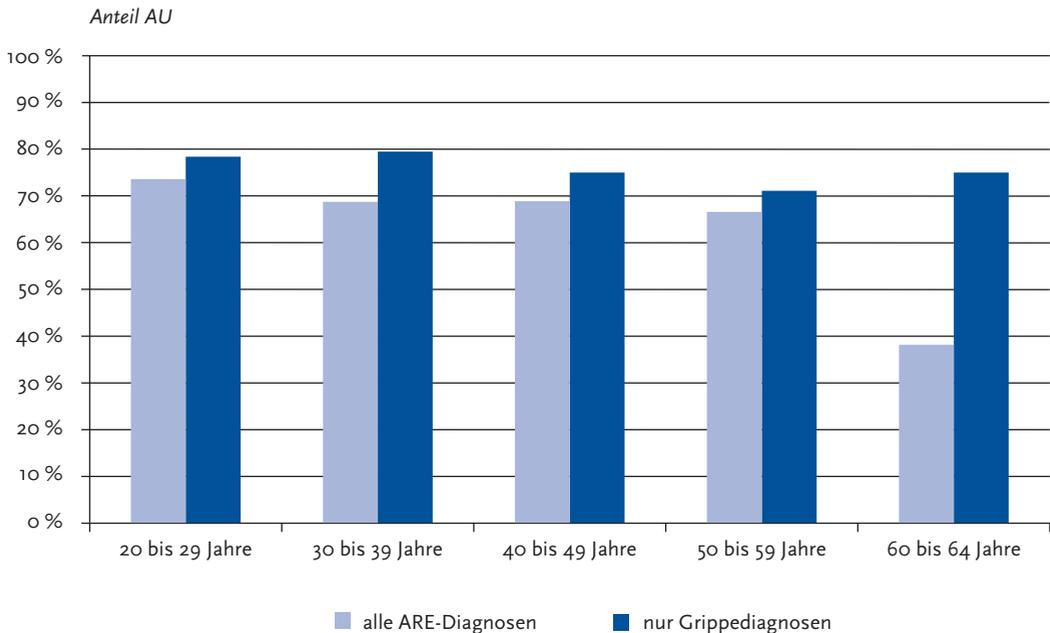
7.2.3 Arbeitsunfähigkeit von Patienten mit einem ICD-10-Code für ARE

Die Abb. 32 stellt die Arbeitsunfähigkeit von Patienten mit einer ARE-Diagnose im Zeitraum der Influenzawelle von der 8. KW bis zur 14. KW 2014 dar. Untersucht wurden 20- bis 64-Jährige in fünf Altersgruppen, in denen Patienten noch in der Ausbildung waren oder berufstätig sein konnten. Während der Weihnachtszeit und zur Jahreswende war, wie in anderen Jahren auch, ein deutlicher Rückgang der Krankschreibungen zu beobachten. Die Verteilung der Anteile der verschiedenen ARE-Diagnosen, die zur Arbeitsunfähigkeit führten, entsprach im Wesentlichen der beobachteten Verteilung aller Diagnosen mit Ausnahme der Diagnosegruppen J01 (akute Sinusitis) und J11 (Grippe)

pe, Viren nicht nachgewiesen), die deutlich häufiger mit einer Arbeitsunfähigkeit verbunden waren. Während der Influenzawelle war der Anteil der Krankschreibungen bezogen auf alle erfassten Diagnosen für ARE insgesamt höher als im Zeitraum ohne relevante Influenzaviruszirkulation. Der höchste Anteil an Krankschreibungen mit ARE-Diagnose wurde wie auch im vorherigen Berichtszeitraum in der Altersgruppe der 20- bis 29-Jährigen beobachtet. Er betrug 69 % im Zeitraum außerhalb der Grippewelle und fast 74 % innerhalb der Welle. Die Patienten in dieser Altersgruppe mit einem ICD-10-Code für Influenza erhielten in 78 % der Fälle eine Krankschreibung während der Grippewelle und in 72 % der Fälle außerhalb dieses Zeitraums. Für die folgenden drei Altersgruppen, die die 30- bis 59-Jährigen einschließen, stieg der Anteil der Krankschreibungen mit einer ARE-Diagnose während der Grippewelle um 5 %, 9 % und 10,5 %. Der Anteil der Krankschreibungen lag für die drei Altersgruppen zwischen 68 % und 74 %. Betrachtet man nur die Patienten mit einer Influenzadiagnose, so erhielten zwischen 71 % und 79 % der Patienten eine Arbeitsunfähigkeits-

bescheinigung während der Influenzawelle bzw. zwischen 72 % und 75 % im Zeitraum außerhalb der Influenzawelle. Mit steigendem Alter nahm der Anteil der ausgestellten Arbeitsunfähigkeitsbescheinigungen ab, aber der Unterschied des Anteils der Krankschreibungen zwischen dem Zeitraum der Influenzawelle und dem ohne relevante Influenzaviruszirkulation erhöhte sich auch in diesem Berichtszeitraum mit dem Alter der Patienten. In der Altersgruppe der 60- bis 64-Jährigen wurde nur noch in 30 % der Konsultationen mit einer ARE-Diagnose eine Krankschreibung im Zeitraum außerhalb der Grippewelle vorgenommen, vermutlich weil in dieser Altersgruppe ein vergleichsweise geringer Anteil noch berufstätig war und folglich keine Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung für den Arbeitgeber benötigte [3]. Der Anteil an ausgestellten Arbeitsunfähigkeitsbescheinigungen in dieser Altersgruppe mit irgendeiner ARE-Diagnose erhöhte sich auf 38 % während der Grippewelle und auf 75 % in dieser Zeit für Patienten mit einer Grippediagnose. Insgesamt stieg der durchschnittliche Anteil der Konsultationen mit einer ARE-Diagnose und einer Arbeitsunfähigkeits-

Abb. 32: Vergleich des Anteils von allen Diagnosen für ARE bzw. Diagnosen für Grippe (J09 bis J11) mit Arbeitsunfähigkeit (AU) an allen ARE- bzw. Grippediagnosen während des Zeitraums der Grippewelle von der 8. KW bis zur 14. KW 2014 im SEED^{ARE}-Sentinel für fünf Altersgruppen (20 bis 64 Jahre).



bescheinigung im Vergleich zum vergangenen Berichtszeitraum für Patienten zwischen 15 und 64 Jahren von 57,8 % auf 58,8 %. Während der Grippewelle stieg der Anteil dieser Patienten von 61,1 % auf 64,2 %. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass sich die absolute Anzahl von Konsultationen mit ARE im Vergleich zum vorherigen Berichtszeitraum für die Altersgruppe von 15 bis zum vollendeten 65. Lebensjahr im Sentinel um ca. 13 % verringerte, obwohl sich die Anzahl der Praxiskontakte im Sentinel um mehr als 10 % erhöhte. Diese beträchtliche Verringerung der im Sentinel erfassten Konsultationen mit einer ARE-Diagnose im Vergleich zum letzten Berichtszeitraum steht im Einklang mit der in diesem Berichtszeitraum beobachteten schwachen Influenzawelle mit geringer Krankheitslast der Bevölkerung wegen Influenza. Unabhängig davon wurde auch in der diesjährigen Influenzawelle ein Anstieg des Anteils von Patien-

ten mit einem ICD-10-Code für ARE bei gleichzeitig festgestellter Arbeitsunfähigkeit im Vergleich zum Zeitraum außerhalb der Welle beobachtet, der in höherem Alter ausgeprägter war. Speziell Patienten im Alter zwischen 20 und 64 Jahren mit einem ICD-10-Code für Grippe erhielten in den betrachteten Altersgruppen in 71 % bis 79 % der Fälle eine Krankschreibung. Das spricht für einen schwereren Verlauf der Influenza im Vergleich zu anderen ARE in dieser Patientengruppe.

7.2.4 Krankenhauseinweisung von Patienten mit einem ICD-10-Code für ARE

Im Berichtszeitraum 2013/14 wurde im SEED^{ARE}-Sentinel für 848 ARE-Patienten (1 % aller Patienten mit mindestens einer ARE-Diagnose) eine Krankenhauseinweisung durch die Sentinelpra-

Abb. 33: Zeitlicher Verlauf des Anteils von Konsultationen mit einer Hospitalisierung (HO) und einer Diagnose für Grippe (J09 bis J11) oder Pneumonie (J12 bis J18) bzw. einer Diagnose für ARE außer Grippe oder Pneumonie an allen ARE-Diagnosen in SEED^{ARE}-Praxen von der 16. KW 2013 bis zur 15. KW 2014. Der grau unterlegte Bereich markiert die saisonale Influenzawelle.

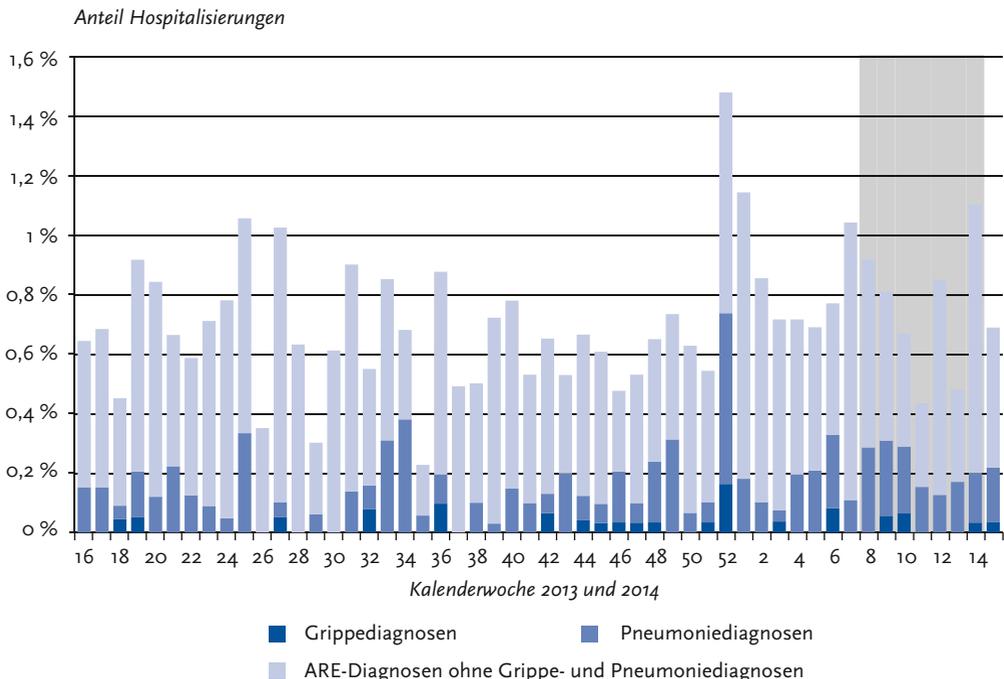
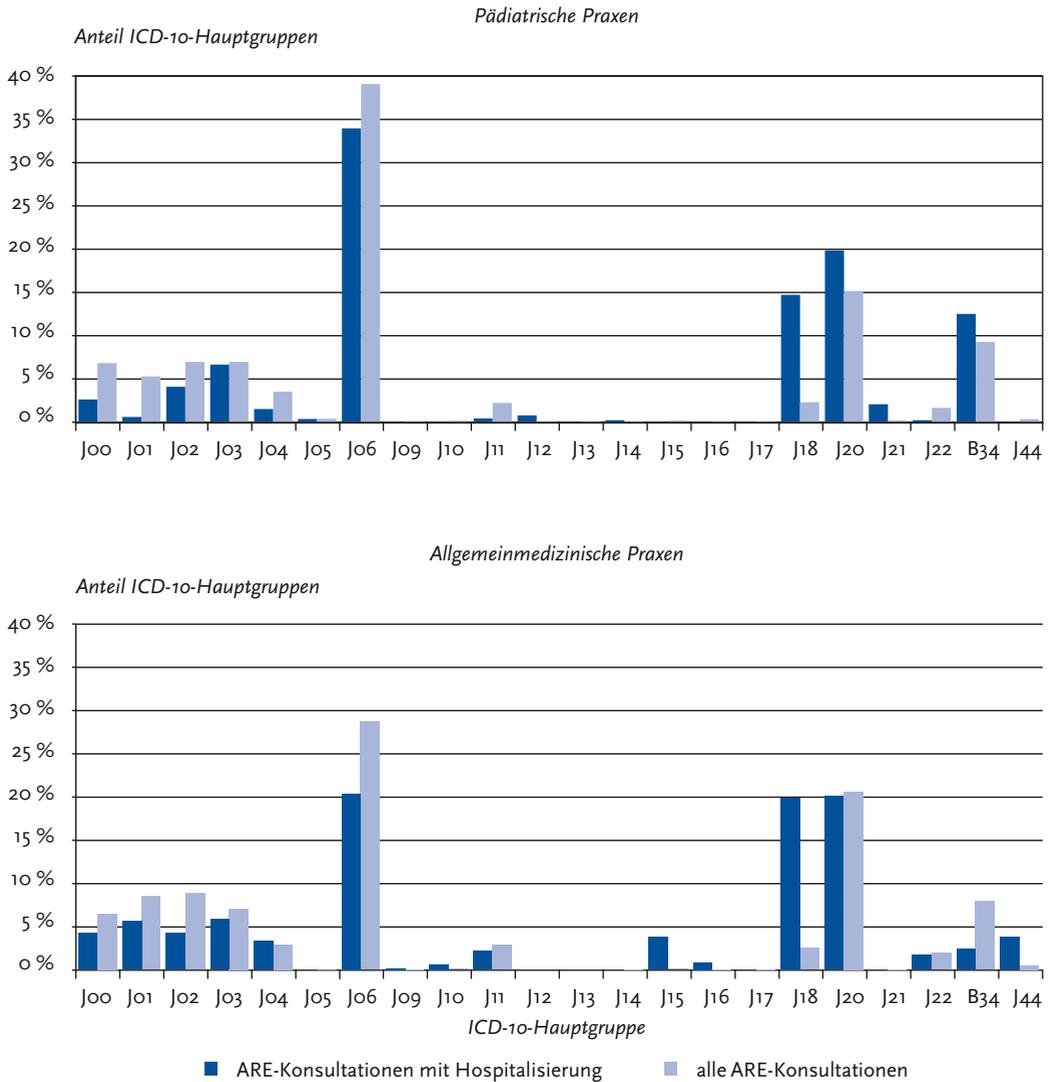


Abb. 34:

Vergleich des Anteils der ICD-10-Codes zwischen allen Patienten mit Diagnosecode für ARE und den hospitalisierten Patienten mit diesen Codes in allgemeinmedizinischen bzw. pädiatrischen Sentinelpraxen von der 16. KW 2013 bis zur 15. KW 2014 (einschließlich Mehrfachdiagnosen; ohne Praxen mit nicht plausibler Grippekodierung nach Abschnitt 7.2.2).



ten vorgenommen. Von diesen waren 21 Patienten im Untersuchungszeitraum zweimal und zwei Säuglinge dreimal hospitalisiert. Fast ein Viertel aller erfassten Krankenhauseinweisungen betrafen Säuglinge und Kleinkinder bis zum zweiten Geburtstag, wobei deutlich mehr Jungen als Mädchen eingewiesen wurden. Die älteren Patienten (über 65 Jahre) hatten ein noch höheres Risiko für eine Einweisung: Für 3,8 % dieser Patienten, die wenigstens einmal eine ARE-Diagnose erhalten hatten, wurde im Berichtszeitraum eine Krankenhauseinweisung mit einer ARE-Diagnose erfasst. Die absolute Anzahl von Konsultationen mit einer ARE-Diagnose war für diese Altersgruppe allerdings niedrig im Vergleich zu den Erwachsenen im arbeitsfähigen Alter. Nur knapp 6 % aller Konsultationen mit ARE-Diagnose waren durch Patienten über 65 Jahre verursacht, wohingegen 38 % aller ARE-Konsultationen Patienten im Alter zwischen 15 und 64 Jahre betrafen. Es kann vermutet werden, dass die Senioren oft erst bei schwereren Ausprägungen einer ARE einen Arzt konsultierten, weil eine Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung nicht mehr notwendig war. In diesem Berichtszeitraum erhöhte sich die Anzahl der hospitalisierten Patienten pro Kalenderwoche während der Influenzawelle im Vergleich zu den Wochen davor nicht.

Die Abb. 33 zeigt den wöchentlichen Anteil der Krankenhauseinweisungen mit einer ARE-Diagnose an allen ARE-Diagnosen und weist den Anteil mit einer Grippe- oder Pneumoniediagnose gesondert aus. Etwa 30 % aller Hospitalisierungen waren entweder mit einer Grippe-, aber meist mit einer Pneumoniediagnose verbunden. Der hohe prozentuale Anteil von Krankenhauseinweisungen zur Jahreswende entstand durch die geringe Anzahl der erfolgten Konsultationen. Die absolute Anzahl der Hospitalisierungen während dieser Zeit hatte sich im Vergleich zu den benachbarten Wochen sogar leicht verringert.

Im SEED^{ARE}-Sentinel betrafen in den allgemeinmedizinischen Praxen etwa 22 % der Einweisungen Diagnosen mit ARE-Diagnosecode Pneumonie und in den pädiatrischen Praxen etwas über 15 %. Im Vergleich zum vorherigen Berichtszeitraum ist der Anteil deutlich gefallen. Es muss aber berücksichtigt werden, dass im Jahr 2012 beispielsweise 42 % aller Krankenhausa-

patienten in Deutschland als Notfall vollstationär in ein Krankenhaus aufgenommen wurden [4] und nicht durch den Hausarzt eingewiesen wurden, so dass nur ein Teil dieser Patienten mit Pneumonien im Sentinel erfasst wurde. Obwohl Konsultationen mit einer Pneumoniediagnose nur einen geringen Anteil an ARE-Diagnosen in den Sentinelpraxen ausmachten, spielten sie bei den Hospitalisierungen eine bedeutende Rolle und traten ganzjährig auf. Der beobachtete Rückgang des Anteils von Krankenhauseinweisungen mit Pneumoniediagnosen in diesem Berichtszeitraum könnte ebenfalls eine Folge der schwachen Influenzawelle sein, da während der Welle keine relevante Zunahme der Hospitalisierungen mit Diagnosecode für ARE im Sentinel beobachtet wurde. Bei Kindern führte auch die Bronchitis (J20) und Bronchiolitis (J21) mit einem Anteil von 22 % an allen ARE-Diagnosen überproportional häufig zu einer Hospitalisierung im Vergleich zu einem Anteil von etwa 15 % an allen ARE-Diagnosen. Der Anteil von Hospitalisierungen in pädiatrischen Praxen mit ICD-10-Codes der Hauptgruppen J02 (Akute Pharyngitis) und J03 (Akute Tonsillitis) erhöhte sich in diesem Berichtszeitraum im Vergleich zum vorherigen. In den allgemeinmedizinischen Praxen wurde wie auch schon im vergangenen Berichtszeitraum ein überproportionaler Anteil von Krankenhauseinweisungen mit der Diagnose J44.0 (Chronische obstruktive Lungenkrankheit mit akuter Infektion der unteren Atemwege) in Bezug auf die erfassten ARE-Konsultationen beobachtet. Einen Überblick über die ICD-10-Diagnosen mit ARE bei den Krankenhauseinweisungen gibt die Abbildung 34.

Referenzen

- [1] Köpke, K. Influenzaüberwachung: Surveillance der Krankheitslast. Deutsches Ärzteblatt. (2009); 106:5;A-176.
- [2] Buda, S, Köpke, K, Prahm, K et al. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2012/13. Robert Koch-Institut.
- [3] Mischke, J, Wingerter, C. Frauen und Männer auf dem Arbeitsmarkt – Deutschland und Europa. Statistisches Bundesamt. (2012).
- [4] Statistisches Bundesamt. Pressemitteilung vom 18.02.2014. Abrufbar unter: https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/zdw/2014/PD14_008_p002.html. (15.07.2014).

7.3 Mortalitätssurveillance

Benedikt Greutelaers und Udo Buchholz

7.3.1 Hintergrund

Die Influenza führt häufig zu einer über das zu erwartende Maß hinausgehende Mortalität in der Gesamtzahl aller Todesfälle (jeglicher Ursache), welche als Übersterblichkeit oder Exzess-Mortalität bezeichnet wird. Die Exzess-Mortalität berechnet sich aus der Differenz der Anzahl tatsächlich übermittelter und erwarteter Todesfälle. Der Schwellenwert (Vertrauensbereich), ab dem man von einer signifikanten Erhöhung der Mortalität ausgeht, liegt bei 2 Standardabweichungen über der zu erwartenden Anzahl von Todesfällen.

Sofern zeitnah ein Minimum an Variablen (Alter, Geschlecht, Todeszeitpunkt, Wohnort)

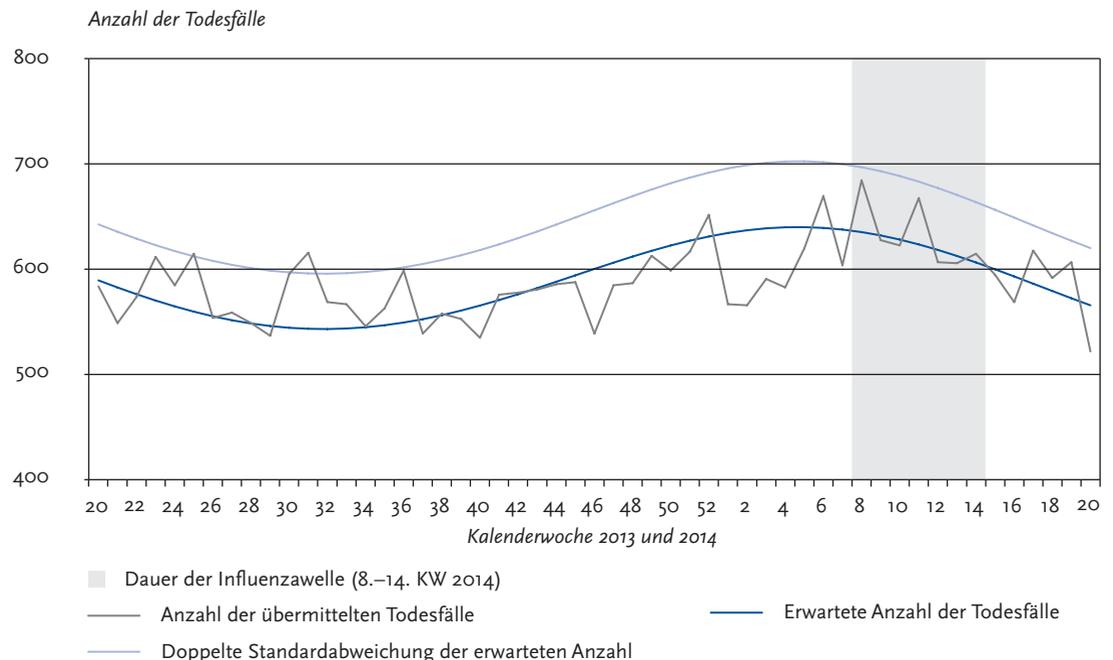
zu aktuellen Sterbefällen erhoben werden kann, ist eine zeitnahe Überwachung und Berechnung der Exzess-Sterbefälle möglich. Bislang existiert eine solche zeitnahe Mortalitätssurveillance in Deutschland nur in Hessen [1] und in Berlin, auf europäischer Ebene nehmen eine Vielzahl an Ländern an dem Projekt EuroMomo (www.euromomo.eu) [2] teil, welches Gesamtsterbefalldaten auf europäischer Ebene erhebt und auswertet. Beide genannten Bundesländer nehmen am EuroMOMO-Projekt teil.

Aufgrund technischer Umstellungen in der Datenübermittlung standen für Hessen keine Daten nach dem 31. 12. 2013 zur Verfügung. Daher beschränken sich die Daten der zeitnahen Mortalitätssurveillance in diesem Saisonbericht auf Berlin.

7.3.2 Mortalitätssurveillance in Berlin

Das RKI hat mit den Sterbedaten aus Berlin eine zeitnahe Mortalitätssurveillance für dieses Bun-

Abb. 35: Mortalitätssurveillance in Berlin für alle Altersgruppen von Kalenderwoche 20/2013 bis 20/2014 mit Datenstand von Kalenderwoche 28/2014.



Tab. 9:

Anzahl der Exzess-Todesfälle und der Exzess-Mortalität (Todesfälle pro 100.000 Einwohner) in Berlin in den Influenza Saisons 2012/13 und 2013/14. Die Anzahl der Exzess-Todesfälle wird für die Zeit während der Grippewelle berechnet als die Differenz aus der Anzahl tatsächlich übermittelter und erwarteter Todesfälle.

	Anzahl der Exzess-Todesfälle	Exzess-Mortalität / 100.000
Saison 2013/14 (8. bis 14. KW 2014)	73	2,1 #
Saison 2012/13 (50. KW 2012 bis 16. KW 2013)	338	9,9 *

* Bevölkerungsstand in Berlin am 31. 12. 2012

(https://www.statistik-berlin-brandenburg.de/Publikationen/OTab/2014/OT_A01-08-00_124_201200_BE.pdf)

Bevölkerungsstand in Berlin am 30. 11. 2013

(https://www.statistik-berlin-brandenburg.de/Publikationen/OTab/2014/OT_A01-10-00_124_201311_BE.pdf)

desland etabliert und ist seit 2012 auch aktiver Partner im EuroMOMO Projekt.

In Abbildung 35 sind die Mortalitätsdaten für Berlin von der Kalenderwoche (KW) 20/2013 bis 20/2014 dargestellt. Während des gesamten Winters und somit auch während der Dauer der Influenzawelle von KW 8 bis KW 14 ging die Exzess-Mortalität in Berlin nicht über den Schwellenwert (doppelte Standardabweichung der zu erwartenden Todesfälle) hinaus und kann somit als nicht signifikant bewertet werden.

Wie aus Tabelle 9 ersichtlich, lagen in der Influenza-Saison 2013/14 in Berlin sowohl die Anzahl der Exzess-Todesfälle als auch die Exzess-Mortalität (Todesfälle pro 100.000 Einwohner) während der Grippewelle deutlich unter den Werten der Saison 2012/13. Aus anderen Daten ist bekannt, dass die Saison 2012/13 recht stark war und die Saison 2013/14 eher schwach verlaufen ist. Daher stimmt hier das Ergebnis sehr gut mit der über andere Indikatoren gemessenen Influenza-Aktivität überein.

Referenzen

- [1] Uphoff, H, Geis, S, Wirtz, A et al. [Timely registration of fatalities in the state of Hessen. Experiences during the influenza A/H1N1 pandemic]. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. (2011); 54:7:867–874. Epub 2011/06/24.
- [2] Mazick, A, Gergonne, B, Nielsen, J et al. Excess mortality among the elderly in 12 European countries, February and March 2012. Euro Surveill. (2012); 17:14; Epub 2012/04/21.

7.4 Erfahrungen mit dem Management von Influenza-Ausbrüchen in Alten- und Pflegeheimen

Katja Alt, Udo Buchholz und Silke Buda

Auswertungen der gemäß § 7 Abs. 1 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) gemeldeten und an das RKI übermittelten Krankheitsausbrüche durch Influenza in Alten- und Pflegeheimen waren der Auslöser, eine Erhebung mit Gesundheitsämtern zu Erfahrungen beim Management von Influenza-Ausbrüchen durchzuführen. Ziel der Erhebung war, Erkenntnisse zur Verbesserung von Empfehlungen zur Vermeidung, schnellen Identifikation und Eindämmung von Krankheitsausbrüchen durch respiratorische Erreger zu gewinnen.

7.4.1 Methoden

Das Robert Koch-Institut stellt für die Gesundheitsämter und Landesstellen kostenlos die Software SurvNet@RKI zur Verfügung, die zur Erfassung, Auswertung und Weiterleitung der Meldedaten gemäß IfSG dient. Im RKI werden alle gemäß IfSG übermittelten Daten in der SurvNet-Datenbank gehalten und verwaltet. Im

prospektiven Teil der Studie wurde ein Monitoring der Daten von der 40. KW 2013 bis zur 19. KW 2014 durchgeführt und mit Hilfe eines Excel-basierten Tools wöchentlich die SurvNet-Datenbank nach übermittelten Influenza-Ausbrüchen durchsucht. Einschlusskriterien waren die Angabe von »Alten-/Pflegeheim«, »Reha-Einrichtung«, »Labor«, »Seniorentagesstätte« als Infektionsumfeld oder ein Mindestdurchschnittsalter von 65 Jahren bei den Betroffenen. Die jeweilige Landesbehörde wurde kontaktiert, um zu verifizieren, dass es sich um einen Influenza-Ausbruch in einer Pflegeeinrichtung handelte, und um die nachfolgende Kontaktaufnahme mit dem zuständigen Gesundheitsamt zu vermitteln. Zusätzlich wurden retrospektiv Influenza-Ausbrüche in SurvNet aus den Saisons 2011/12 und 2012/13 zusammengestellt. Einschlusskriterien waren dieselben wie beim prospektiven Teil der Erhebung. Die Kontaktaufnahme mit den Gesundheitsämtern erfolgte ebenfalls über die Landesbehörden. Beide Ansätze erforderten keine erneute Kontaktaufnahme der Gesundheitsämter mit der betroffenen Einrichtung.

Ein elektronischer Fragebogen wurde auf der Grundlage internationaler Empfehlungen zu Maßnahmen zum Management von Ausbrüchen mit respiratorischen Erregern in Pflegeeinrichtungen erstellt (Epidemiologisches Bulletin 39/2013). Folgende Informationen wurden standardisiert mit Auswahlfeldern abgefragt:

- ▶ Gründe für die Ablehnung einer Teilnahme an der Erhebung (Optionsfelder wurden angeboten)
- ▶ Angaben zur betroffenen Einrichtung
- ▶ Erkennung des Ausbruches und Diagnostik
- ▶ Ausbruchgröße, Erkrankungsraten und Influenzaimpfquote bei Erkrankten zum Zeitpunkt des Ausbruches
- ▶ Dokumentation des Ausbruchsgeschehens
- ▶ Hygiene- und Infektionskontrollmaßnahmen
- ▶ Einsatz antiviraler Prophylaxe
- ▶ Kommunikation und Influenzaimpfquoten bei Bewohnern und Pflegekräften vor Ausbruchsbeginn

Die Gesundheitsämter hatten zusätzlich die Möglichkeit, über positive Aspekte und Schwierigkeiten/Herausforderungen bei den einzelnen Themengebieten durch eine Freitextangabe zu berichten.

Die Auswertung hatte qualitativen Charakter. Im Folgenden wird angegeben, wie viele Gesundheitsämter zu der betreffenden Frage eine Aussage gemacht haben (z. B. »3/14«). Zusätzlich wird das Intervall von minimalem bis maximalem Wert in Klammern angegeben (z. B. Median 97 (70, 196)).

7.4.2 Ergebnisse

Insgesamt wurden 4 Influenza-Ausbrüche prospektiv in der Influenzasaison 2013/14 identifiziert, die die Einschlusskriterien erfüllten. Für die Saisons 2011/12 und 2012/13 konnten 33 Fragebögen versandt werden. Von den insgesamt 37 versandten Fragebögen wurden 14 (zu 3 Ausbrüchen der Saison 2013/14 und 11 aus den Saisons 2011/12 und 2012/13) von den Gesundheitsämtern ausgefüllt und zurückgesandt (Rücklaufquote 38%). Unter den Gründen, nicht an der Studie teilzunehmen, gaben zwei Gesundheitsämter »Mangel an Ressourcen« an und zwei, »dass das Gesundheitsamt eine Ausbruchsuntersuchung nicht für notwendig erachtet« hatte.

Angaben zu den betroffenen Einrichtungen

Betroffen waren 6 Altenheime und 8 Pflegeheime mit je einem Ausbruch. Im Median hatten die Einrichtungen 97 (70, 169) Betten und waren komplett belegt. Im Median hatten die Pflegeeinrichtungen 54 Pflegekräfte (11 Angaben).

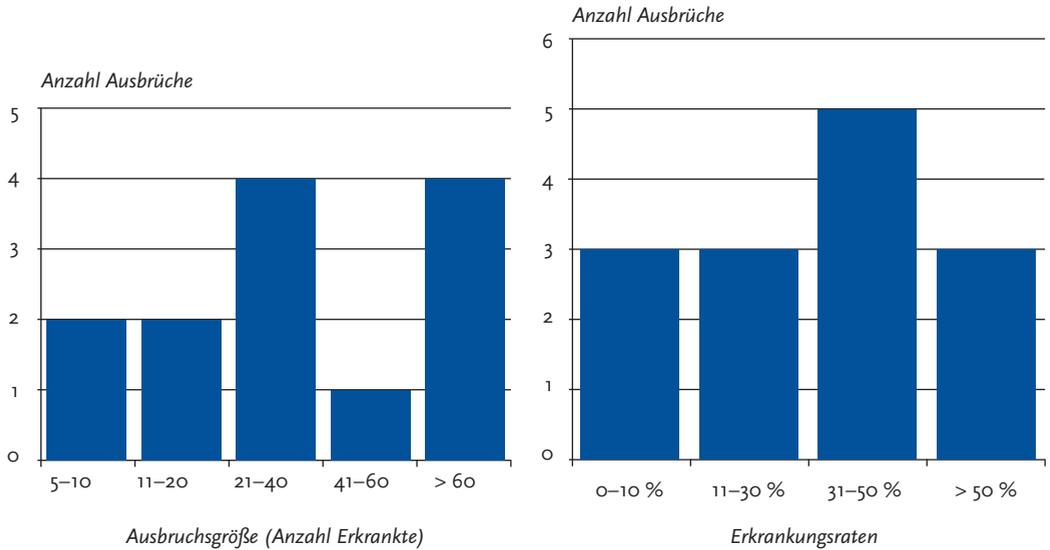
In den in der Saison 2012/13 betroffenen Einrichtungen wurden Bewohner überwiegend von ihren jeweiligen Hausärzten betreut.

Erkennung des Ausbruches und Diagnostik

Bei der Frage, wie das Gesundheitsamt vom Ausbruch erfahren habe, gaben 11/14 an, die Heimleitung, 2/14 das Labor und 1/14 die Hygienefachkraft des Heimes habe sie informiert. Im Median waren 17 Personen zu diesem Zeitpunkt erkrankt (1, 66).

In allen Ausbrüchen war der Erreger als Influenzavirus bekannt. Die Initiative zur Erregeridentifizierung ging in 7/13 Ausbrüchen vom zuständigen Gesundheitsamt aus. Influenza-Schnelltests wurden nur in 2/12 von Einrichtungen eingesetzt.

Abb. 36:

Linke Seite: Anzahl erkrankter Personen je Ausbruch ($n = 13$).Rechte Seite: Erkrankungsraten bei Bewohnern in Ausbrüchen ($n = 14$).

Die Zusammenarbeit von Hausärztinnen und Hausärzten mit der Einrichtung, der schnelle Einsatz von Abstrichen und ein guter Informationsfluss zwischen Ärzten und Einrichtungsleitung wurden in 4/10 Kommentaren positiv hervorgehoben. Die schnelle PCR-Diagnostik in Landeslaboren wurde zwei Mal gelobt.

Unter den Herausforderungen wurde zwei Mal erwähnt, dass Schnelltests falsch negative Ergebnisse ergeben hätten, die von nachfolgenden positiven PCR-Ergebnissen widerlegt wurden. Eine verzögerte Veranlassung von Probennahmen durch Hausärzte für die Diagnostik wurde in 3/9 Kommentaren bemängelt.

Ausbruchgröße, Erkrankungs- raten und Influenzaimpfquote zum Zeitpunkt des Ausbruches

In 9/13 Ausbrüchen waren mehr als 20 Personen erkrankt, in etwa einem Drittel (4/13) wurden über 60 Erkrankte gezählt (Abb. 36, links).

Die Erkrankungsraten unter den Bewohnern betragen in 11/14 über 10 %, in 3/12 waren mehr als die Hälfte erkrankt (Abb. 36, rechts).

Im Median waren 29 (5, 65) Bewohner erkrankt, darunter 3 (1, 7) labordiagnostisch gesichert und 3 hospitalisiert (1, 13). In 5/12 Ausbrüchen verstarben Bewohner, in einem Ausbruch sogar 7 ursächlich an Influenza. Bei 11/12 Ausbrüchen erkrankten auch Pflegekräfte.

Unter den erkrankten Bewohnern lag der Anteil der gegen Influenza-geimpften in der Hälfte der Ausbrüche mit Angaben dazu (4/8) unter 40 % (28 %–36 %) und bei den übrigen bei über 55 % (57 %–91 %). Erkrankte Pflegekräfte waren in drei Ausbrüchen nicht gegen Influenza geimpft, bei einem Ausbruch waren 12 % der erkrankten Pflegekräfte geimpft und bei einem weiteren Ausbruch 20 %.

Zwischen dem ersten Hinweis auf den Ausbruch beim Gesundheitsamt und dem Datum des Ausbruchsendes lagen in 7/13 Ausbrüchen weniger als 4 Tage (Median 2 (0, 4)) und in 5/13 Ausbrüchen mehr als 8 Tage (Median 11 (8, 24)).

Dokumentation des Ausbruches

Eine Fall-Liste (Linelist) wurde von 9/14 Gesundheitsämtern und 3/11 Einrichtungen geführt, in

einem Ausbruch wurde sie weder vom Gesundheitsamt noch seitens der Einrichtung eingesetzt. Tabelle 10 fasst den Inhalt der geführten Listen zusammen.

Freitextkommentare für den Abschnitt »Diagnostik und Surveillance« im Fragebogen führten die schwierige Ermittlung des Impfstatus der Bewohner als negativ auf. Weiterhin wurde die hohe Belastung der Pflegekräfte durch das Führen der Fall-Liste erwähnt. Ein Kommentar nannte als Problem, dass bei den meisten Fällen die Falldefinition für Influenza durch das Fehlen von Fieber nicht erfüllt gewesen sei und somit die Erkennung der Krankheit erschwert war.

Hygiene- und Infektionskontrollmaßnahmen

Eine Hygienefachberatung wurde in 9/14 Ausbrüchen durch die Gesundheitsämter und in 12/14 Ausbrüchen von den Einrichtungen einbezogen. In einem Ausbruch wurden keine Hygienemaßnahmen empfohlen, in den meisten anderen Ausbrüchen wurden Handschuhe, intensivierete Händehygiene, Kittel und Mund-Nasenschutz für pflegerische Tätigkeiten angeordnet bzw. empfohlen.

In 8/14 Ausbrüchen war Einzelzimmerisolierung möglich. In 3/14 Ausbrüchen wurden Bewohner kohortiert, und in weiteren 3 wurden sie weder isoliert noch kohortiert. Eine Einteilung des Pflegepersonals zu bestimmten Bewohnern wurde in 10 Einrichtungen mit Angaben dazu heterogen gehandhabt: in 3 Einrichtungen fand sie grundsätzlich statt, in 3 wurde sie zum Ausbruch eingerichtet und in 4 wurde sie nicht eingerichtet. Ein Arbeits-

verbot für erkrankte Pflegekräfte wurde von 2/13 Gesundheitsämtern angeordnet und von 10/13 empfohlen. Sieben von 10 Einrichtungen verboten erkrankten Pflegekräften zur Arbeit zu kommen, bei 3 wurde dies lediglich empfohlen. Eine Dokumentation der Pfleger-Bewohner Zuordnung fand in der Hälfte der Ausbrüche (6/12) statt. Ein Gesundheitsamt erwähnte positiv, dass eine Verfahrensweisung für Influenza-Ausbrüche vorgelegen habe. Als Schwierigkeit wurde mehrfach die Isolation von Demenzkranken aufgeführt.

Einsatz antiviraler Prophylaxe

Eine postexpositionelle Prophylaxe mit antiviralen Arzneimitteln wurde in keinem der untersuchten Influenza-Ausbrüche eingesetzt. Eine (1/10) Einrichtung hat sie dem Pflegepersonal empfohlen, welches keinen Gebrauch davon machte. Drei Gesundheitsämter gaben als Grund für das Auslassen einer Empfehlung die Behandlungshoheit der Hausärzte an. Als weitere Gründe wurden die erschwerte Erkennung von Influenza durch falsche negative Schnelltests zu Beginn des Ausbruches, die milde Symptomatik der Erkrankten sowie das zum Zeitpunkt der Meldung an das Gesundheitsamt schon zu lange Zeitintervall nach Ausbruchsbeginn genannt.

Kommunikation und Impfquoten bei Bewohnern und Pflegekräften

Pflegepersonal wurde in 13/13 und Bewohner wurden in 6/13 Ausbrüchen bezüglich Hygienemaß-

Tab. 10:
In Fall-Listen enthaltene Informationen zu 12 Ausbrüchen mit Angaben dazu.

Immer enthalten (12/12)	Enthalten in 6–11/12	Enthalten in 2–5/12
Name (12/12)	Geschlecht (10/12)	Zimmernummer (2/12)
Bewohner und Personal (12/12)	Station (11/12)	Diagnose (5/12)
Geburtsdatum (12/12)	Hospitalisierung (11/12)	Genesung (3/12)
Erkrankungsbeginn (12/12)	Tod (6/12)	Pneumonie (2/12)
Symptomatik (12/12)	Influenza Impfstatus (10/12)	

nahmen belehrt. Hausärzte wurden in 10/10, Bewohner in 7/10, andere Stationen in 7/12, die Einrichtungsleitung in 14/14 und Besucher in 13/13 Ausbrüchen über den stattfindenden Ausbruch informiert. Die Einrichtung hatte in 8/11 Ausbrüchen vor Beginn des Ausbruchs Kenntnis über den Influenza-Impfstatus der Bewohner, in 2/8 über den des Pflegepersonals.

Die Kommunikation zwischen Einrichtungen und Gesundheitsämtern wurde in den Freitextkommentaren als unproblematisch bewertet. Knappe Personalressourcen und nicht vorhandene Kenntnis über den Impfstatus von Bewohnern und Personal in der Einrichtung wurden als negativer Aspekt vermerkt.

7.4.3 Diskussion

Die vorgestellte Studie beschreibt die Informationslage und das Ausbruchmanagement bei Influenza-Ausbrüchen in 14 Alten- und Pflegeheimen in den Saisons 2011/12, 2012/13 und 2013/14 und gibt positive Aspekte sowie Herausforderungen des Ausbruchmanagements in Pflegeeinrichtungen aus der Perspektive der Gesundheitsämter wider.

Die beschriebenen Ausbrüche waren teilweise groß und zwei Drittel der Ausbrüche zeichneten sich durch Erkrankungsraten von mehr als 30 % aus. Bei der ersten Kontaktaufnahme mit den Gesundheitsämtern waren im Median bereits 17 Personen erkrankt, was darauf hinweist, dass bei den untersuchten Ausbrüchen die Gesundheitsämter entweder verzögert informiert wurden oder die Einrichtung selbst den Ausbruch spät als solchen erkannt hat. Auf der anderen Seite wird die wichtige Rolle der Gesundheitsämter im Ausbruchmanagement deutlich, da durch deren Initiative in mehr als der Hälfte der beschriebenen Ausbrüche der Erreger identifiziert werden konnte – ein entscheidender Schritt für einen gezielten Einsatz von Maßnahmen, wie beispielsweise die postexpositionelle Prophylaxe mit antiviralen Arzneimitteln. Die zeitnahe Durchführung von Kontrollmaßnahmen vermag sowohl die Länge der Ausbrüche als auch die Rate an tiefen Atemwegs-erkrankungen statistisch signifikant zu senken [2].

Erkrankungen beim Pflegepersonal traten in den untersuchten Ausbrüchen oft auf. Da Pflege-

personal mit den Bewohnern in engem Kontakt steht, ist es besonders exponiert. Andererseits kann dadurch eine Virusübertragung von Pflegekräften auf die Bewohner stattfinden. Daher sollten Alten- und Pflegeheime alles tun, die Influenzaimpfquoten bei Pflegepersonal zu steigern.

Bei den hier beschriebenen Ausbrüchen wird deutlich, dass die Erkennung von Influenza-Ausbrüchen eine Herausforderung sein kann: Zum einen wurde die zu geringe Sensitivität von Influenza-Schnelltests angemerkt, zum zweiten hätten die Bewohner eine für Influenza »untypische« Symptomatik ohne Fieber gehabt (Kommentar: »Falldefinition war nicht erfüllt«), und drittens hatten die Hausärzte teilweise keine Diagnostik veranlasst.

Bezüglich des Influenza-Schnelltests sollte dieser wegen seiner guten Spezifität, jedoch limitierten Sensitivität nicht dazu verwendet werden, Influenza auszuschließen. Im Fall eines positiven Ergebnisses ist er jedoch hilfreich, da mit hoher Wahrscheinlichkeit von einem korrekt positiven Ergebnis ausgegangen werden kann, insbesondere während der Wintersaison. In jedem Fall sollte eine molekulare Diagnostik angeschlossen werden (s. RKI-Ratgeber für Ärzte Influenza).

Bezüglich der Falldefinition wäre gerade bei älteren Personen in einem Ausbruchsgeschehen eine für das Management relevante, sensitive und praktikable Falldefinition angemessen, so dass betroffene Personen frühzeitig bei entsprechenden Kontrollmaßnahmen einbezogen werden können. Bei älteren Menschen fehlt Fieber als sonst eher typisches Symptom einer Influenza-Erkrankung häufig, auf der anderen Seite kann eine akute Verschlechterung des Geisteszustandes auftreten.

Die Betreuung von Heimbewohnern durch unterschiedliche Hausärzte ist bereits beschrieben worden und kann eine Herausforderung für ein konzertiertes Management darstellen [1]. Auch wenn im Rahmen unserer Erhebung die Zusammenarbeit mit Hausärzten teilweise als positiv kommentiert wurde, liegt auf der Hand, dass durch eine Vielzahl versorgender Hausärzte die Entdeckung des Ausbruchs, eine damit einhergehende rasche Diagnostik und nachfolgend spezifische Präventions- und Therapiemaßnahmen erschwert sein können. In unserer Erhebung wurde das Thema der mangelnden Ressourcen sowohl in den Gesundheitsämtern als auch in den

Pflegeeinrichtungen mehrmals angesprochen. Das Vorliegen von standardisierten Verfahrensanweisungen und Dokumentationswerkzeugen wie Fall-Listen und Tabellen für die Pfleger-Bewohner-Zuordnung sind für die Organisation des Ausbruchmanagements (besonders bei knappen Ressourcen) hilfreich und werden empfohlen. In dieser Erhebung hatte ein Gesundheitsamt positiv bewertet, dass eine Verfahrensweise zu Influenzaausbrüchen vorgelegen habe und ein Großteil der Einrichtungen hatte geeignete Infektionskontrollmaßnahmen empfohlen oder angeordnet. Dennoch beeindrucken die hohen Erkrankungszahlen und -raten, so dass möglicherweise die Maßnahmen entweder zu spät und/oder unvollständig eingerichtet wurden und/oder alleine nicht ausreichend waren, die Ausbruchgröße zu begrenzen.

Im Rahmen unserer Erhebung wurden antivirale Arzneimittel für Bewohner nie und für Pflegekräfte nur einmal empfohlen, kamen jedoch nicht zur Anwendung. Die Gesundheitsämter wiesen dabei auf die Behandlungshoheit der Hausärzte hin. Public Health-Institute empfehlen einheitlich die Verwendung antiviraler Arzneimittel bei Influenza-Ausbrüchen in Alten- und Pflegeheimen. Darüber hinaus bestätigt ein Cochrane Review die prophylaktische Wirksamkeit von Neuraminidasehemmern [4] und schließlich empfehlen auch die deutsche Gesellschaft für Virologie, die Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten und die Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie weiterhin den Einsatz von Oseltamivir und Zanamivir zur gezielten Vorbeugung von Influenza bei Ausbrüchen [5].

Kommunikations- und Informationsmaßnahmen wurden in den untersuchten Ausbrüchen überwiegend breit eingesetzt. Besonders positiv ist, dass Bewohner und Besucher bezüglich Hygienemaßnahmen oft und über den stattfindenden Ausbruch immer informiert wurden.

In einigen Einrichtungen war der Influenza-Impfstatus der Bewohner und insbesondere der der Pflegekräfte nicht bekannt. Anerkannte Managementempfehlungen messen einer zentralen Dokumentation des Impfstatus von Bewohnern und Pflegekräften in Pflegeeinrichtungen besondere Bedeutung vor allem im Vorfeld der Wintersaison bei (Epidemiologisches Bulletin 39/2013). Die Gründe für das Fehlen einer solchen Dokumentation in den Einrichtungen wurden in unse-

rer Befragung nicht erhoben, hängen aber möglicherweise mit der Struktur der individuellen Hausarztbetreuung der Bewohner in den Pflegeeinrichtungen zusammen.

Die Influenzaimpfquote war nicht immer vor Ausbruchbeginn bekannt. Dennoch ist bemerkenswert, dass in 3 von 6 Einrichtungen mit Angaben dazu die Impfquote bei Bewohnern unter oder bei nur 50 % lag. In 2 von 3 Einrichtungen waren weniger als 3 % der Pflegekräfte gegen Influenza geimpft. Auch wenn die Influenza-Impfung nicht alle Influenza-Erkrankungen verhindern kann, insbesondere bei älteren Personen, sollte von dieser vorbeugenden Maßnahme gemäß den Empfehlungen der STIKO bei Bewohnern und Pflegepersonal Gebrauch gemacht werden (STIKO Empfehlungen 2013). Ein aktuelles systematisches Review von Ahmed et al. hebt den signifikant positiven Effekt der Influenzaimpfung bei Mitarbeitern des Pflegepersonals zum Schutz der von ihnen betreuten Personen hervor [8].

An der vorliegenden Studie haben sich 38 % der angeschriebenen Gesundheitsämter beteiligt. Möglicherweise wurde der Fragebogen insbesondere dann ausgefüllt, wenn die Ausbrüche gut untersucht und dokumentiert waren. Eine weitere Limitation liegt darin, dass durch die retrospektive Erfassung nicht zu allen Fragen Angaben gemacht wurden, wenn das Ausbruchsgeschehen schon länger zurück lag. Das Vorgehen zum Ausbruchmanagement fußte auf der Dokumentation in den Gesundheitsämtern und Details werden verständlicherweise besser bei akuten und nicht lange zurückliegenden Ausbruchsgeschehen erinnert. Obwohl generelle Schlussfolgerungen aus dieser Erhebung nicht getroffen werden können, ergeben sich doch einige Hinweise für Punkte, die in Empfehlungen Eingang oder mehr Betonung finden könnten:

- ▶ Bedeutung einer zeitnahen Labordiagnostik
- ▶ Förderung der Zusammenarbeit zwischen Einrichtungen, Hausärzten sowie Gesundheitsämtern
- ▶ Verwendung standardisierter Dokumentations- und Verfahrenswerkzeuge
- ▶ zügige Einbindung der Gesundheitsämter
- ▶ wegen der u. U. untypischen Symptomatik bei älteren Menschen Verwendung einer sensitiven, für das Management relevanten Falldefinition

- ▶ prophylaktischer Einsatz von antiviralen Arzneimitteln in Ausbruchsgeschehen
- ▶ Erhöhung der Influenzaimpfquoten bei Bewohnern und Pflegepersonal gemäß der STIKO-Empfehlungen
- ▶ Kenntnis der Influenzaimpfquoten bei Bewohnern und Pflegepersonal
- ▶ Frühzeitige Erkennung von Influenzafällen, beispielsweise durch ein saisonales Monitoring von akuten Atemwegserkrankungen, um rechtzeitig Ausbrüche erkennen und effektiv managen zu können.

An dieser Stelle bedanken wir uns herzlich bei den teilnehmenden Gesundheitsämtern.

Referenzen

- [1] Ruscher, C, Schaumann, R, Mielke, M. [The challenge of infections and multiresistant bacteria among the elderly living in long-term care facilities]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz.* (2012); 55:11–12;1444–1452. Epub 2012/11/02.
- [2] Vaux, S, Poujol, I, Bonmarin, I et al. Surveillance of lower respiratory tract infections outbreaks in nursing homes in France. *European journal of epidemiology.* (2009); 24:3:149–155. Epub 2009/02/10.
- [3] Gross, PA, Quinnan, GV, Jr., Weksler, ME et al. Relation of chronic disease and immune response to influenza vaccine in the elderly. *Vaccine.* (1989); 7:4:303–308. Epub 1989/08/01.
- [4] Jefferson, T, Jones, MA, Doshi, P et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *The Cochrane database of systematic reviews.* (2014); 4:Cd008965. Epub 2014/04/11.
- [5] Zylka-Menhorn, V. Tamiflu® und Relenza®: Fachgesellschaften befürworten gezielten Einsatz. *Dtsch Arztebl International.* (2014); 111:27–28;1228.
- [6] Chang, YM, Li, WC, Huang, CT et al. Use of oseltamivir during an outbreak of influenza A in a long-term care facility in Taiwan. *The Journal of hospital infection.* (2008); 68:1:83–87. Epub 2007/10/20.
- [7] Seale, H, Weston, KM, Dwyer, DE et al. The use of oseltamivir during an influenza B outbreak in a chronic care hospital. *Influenza Other Respir Viruses.* (2009); 3:1:15–20. Epub 2009/05/21.
- [8] Ahmed, F, Lindley, MC, Allred, N et al. Effect of influenza vaccination of healthcare personnel on morbidity and mortality among patients: systematic review and grading of evidence. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* (2014); 58:1:50–57. Epub 2013/09/21.

8 Influenza-Impfung

8.1 Zusammensetzung des Impfstoffs

In der Saison 2013/14 waren entsprechend der Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) folgende Varianten im Influenzaimpfstoff enthalten [1]:

- ▶ 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 (d. h. ein A/Texas/50/2012 (H3N2)-ähnliches Virus)
- ▶ Influenza B-Komponente: ein B/Massachusetts/2/2012-ähnliches Virus (Yamagata-Linie)

Für quadrivalente Impfstoffe, die eine zweite B-Variante enthalten, war zusätzlich zu den oben genannten ein B/Brisbane/60/2008-ähnliches Virus enthalten.

Für die Saison 2014/15 empfiehlt die WHO die gleiche Zusammensetzung der Komponenten des Impfstoffs gegen Influenza in der nördlichen Hemisphäre [2]:

- ▶ Influenza A(H1N1)-Komponente: ein A/California/7/2009 (H1N1)-ähnliches Virus
- ▶ Influenza A(H3N2)-Komponente: ein A/Texas/50/2012 (H3N2)-ähnliches Virus
- ▶ Influenza B-Komponente: ein B/Massachusetts/2/2012-ähnliches Virus (Yamagata-Linie)

Für quadrivalente Impfstoffe, die eine zweite B-Variante enthalten, wird zusätzlich zu den oben genannten ein B/Brisbane/60/2008-ähnliches Virus (Victoria-Linie) empfohlen.

Referenzen

- [1] World Health Organization. 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/

- [2] World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2014–2015 northern hemisphere influenza season. Abrufbar unter: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2014_15_north/en/

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 [1]. Für die Saison 2013/14 wurde in einer so genannten »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 Typ B schützte.

Es wurden die Untersuchungsergebnisse von Patientenproben aus der virologischen Surveillance der AGI ausgewertet. Die Daten aus der integrierten Bundeslandsurveillance (IBS) wurden aufgrund ihrer hohen Heterogenität nicht mit in die Analyse eingeschlossen. Zur Studienpopulation gehörten ambulante Patienten, die zwischen der Kalenderwoche 47/2013 und 19/2014 wegen einer ILI-Symptomatik eine AGI-Sentinelpraxis aufsuchten und bei denen innerhalb von 8 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 erfolgt war. Zur Kontrollgruppe zählten Patienten, die negativ auf Influenza getestet wurden. Es wurde angenommen, dass durch eine Impfung

innen 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 1.099 ILI-Patienten, die zwischen der Kalenderwoche 47/2013 und 19/2014 erkrankten und auf Influenza getestet wurden, in der Analyse berücksichtigt. Bei 179 (16 %) Patienten lag eine Influenza-Infektion vor (Fälle) und bei 920 (84 %) Patienten wurden keine Influenza-Viren nachgewiesen (Kontrollen). Von den Fällen hatten 51 (29 %) eine Infektion mit Influenza A(H1N1)pdm09, 110 (61 %) eine Infektion mit Influenza A(H3N2), und 18 (10 %) eine Infektion mit Influenza B. Der Altersmedian der A(H1N1)pdm09-Fälle betrug 29 Jahre (Interquartilsbereich: 11–39 Jahre) und der Altersmedian der Kontrollen 5 Jahre (Interquartilsbereich: 2–25 Jahre; $p < 0,0001$). Der Altersmedian der A(H3N2)-Fälle betrug 10 Jahre (Interquartilsbereich: 4–33 Jahre; i. Vgl. zu den Kontrollen $p = 0,002$). Der Altersmedian der Influenza B-Fälle betrug 24 Jahre (Interquartilsbereich: 6–41 Jahre; im Vergleich zu den Kontrollen $p = 0,02$). 2 (4 %) der A(H1N1)pdm09-Fälle, 15 (14 %) der A(H3N2)-Fälle, 1 (6 %) der Influenza B-Fälle und 80 (9 %) der Kontrollen waren geimpft.

Die nicht adjustierte Impfeffektivität gegen eine laborbestätigte Influenza A(H1N1)pdm09-Erkrankung lag bei 58 % (95 %-Konfidenzintervall (KI): –76 bis 90 %), gegen eine laborbestätigte Influenza A(H3N2)-Erkrankung bei –66 % (95 %-KI: –199 bis 8 %) und gegen eine laborbestätigte In-

fluenza B-Erkrankung bei 40 % (95 %-KI: –356 bis 92 %). Für die einzelnen (Sub-)Typen lag die für Altersgruppe und Erkrankungswoche adjustierte Impfeffektivität gegen eine laborbestätigte Influenza A(H1N1)pdm09-Erkrankung bei 55 % (95 %-KI: –97 bis 90 %), gegen eine laborbestätigte Influenza A(H3N2)-Erkrankung bei –66 % (95 %-KI: –187 bis 17 %) und gegen eine laborbestätigte Influenza B-Erkrankung bei 52 % (95 %-KI: –287 bis 94 %). Unterschiede in der Impfeffektivität gegen eine laborbestätigte Influenza A(H3N2)-Erkrankung zwischen verschiedenen Altersgruppen deuteten sich an, waren aber statistisch nicht signifikant: –111 % (95 %-KI: –334 bis 1 %) in der Altersgruppe unter 15 Jahre, 18 % (95 %-KI: –275 bis 82 %) in der Altersgruppe von 15 bis 59 Jahren und 24 % (95 %-KI: –354 bis 87 %) in der Altersgruppe über 60 Jahre.

Zur Wirksamkeit der saisonalen Impfung kann auf alleiniger Basis der deutschen Ergebnisse keine belastbare Aussage getroffen werden. Dies ist vor allem dadurch bedingt, dass die Influenza-Aktivität in der Saison 2013/14 sehr niedrig war und die geringen Fallzahlen die Interpretation der Ergebnisse stark einschränken. Zudem ist der Anteil der geimpften Personen sowohl bei Fällen als auch bei Kontrollen sehr niedrig, so dass dadurch die Punktschätzer der Impfeffektivität nur mit großer Unsicherheit angegeben werden können.

Bei alleiniger Betrachtung der Punktschätzer scheinen die vorliegenden Ergebnisse zur Effektivität der saisonalen Influenzaimpfung gegen eine laborbestätigte Influenzaerkrankung durch den Subtyp A(H1N1)pdm09 (55 %) und den Typ B (52 %) ähnlich zu sein wie in der vorherigen Saison 2012/13 in Deutschland, als für A(H1N1)pdm09 eine Effektivität von 58 % und für B von

Tab. 11: Publierte Schätzungen zur Influenzaimpfeffektivität, Test-negative Fall-Kontroll-Studien, Saison 2013/14 (Stand: 10. 07. 2014).

Land	Anzahl der Studienteilnehmer	Impfeffektivität gegen A(H1N1)pdm09	Impfeffektivität gegen A(H3N2)
Spanien [3]	687	33 % (95 %-KI: –33 bis 67 %)	28 % (95 %-KI: –33 bis 61 %)
USA [4]	2319	62 % (95 %-KI: 53 bis 69 %)	Sehr geringe Zirkulation von A(H3N2)
Canada [5]	1091	74 % (95 %-KI: 58 bis 83 %)	Sehr geringe Zirkulation von A(H3N2)

25 % geschätzt wurde [2]. Sie sind auch vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Länder mit dem gleichen Studienansatz [3, 4, 5]. So wurde in Spanien, USA und Kanada eine Impfeffektivität von 33 %, 62 % bzw. 74 % gegen A(H1N1)pdm09-Viren der Saison 2013/14 errechnet (Tab. 11). Influenza B-Viren sind in der vergangenen Saison in Nordamerika und Spanien kaum zirkuliert, daher liegen aus den genannten drei Ländern keine Vergleichswerte vor. Die von uns geschätzte Impfeffektivität gegen eine laborbestätigte Influenza A(H3N2)-Erkrankung war schon in den beiden vorhergehenden Saisons (49 % in 2011/12 und 30 % in 2012/13) niedrig, in der Saison 2013/14 konnte bezüglich des Schutzes gegen A(H3N2) kein positiver Effekt gezeigt werden. Spanien hatte im Vergleich dazu eine Impfeffektivität von 28 % berechnet. Dies entspräche den Werten in unserer Studie für die Altersgruppen 15 bis 59 Jahre und über 60 Jahre. Die Gesamteffektivität über alle Altersgruppen ist vermutlich in Deutschland deshalb so niedrig, weil gerade bei A(H3N2) die Daten überwiegend (zu 64 %) von Kindern stammen, bei denen die A(H3)-Komponente des Impfstoffes wenig oder nicht wirksam war. In der spanischen Studienpopulation befanden sich jedoch nur zu 22 % Kinder. Es ist denkbar, dass eine vorbestehende Immunität gegen (andere) A(H3)-Viren durch die Impfung bei den Erwachsenen geboostert wurde und somit einen gewissen Schutz gegen A(H3N2) vermittelte.

Referenzen

- [1] Kissling, E, Valenciano, M, Buchholz, U et al. Influenza vaccine effectiveness estimates in Europe in a season with three influenza type/subtypes circulating: the I-MOVE multicentre case-control study, influenza season 2012/13. *Euro Surveill.* (2014); 19:6; Epub 2014/02/22.
- [2] Buda, S, Köpke, K, Prahm, K et al. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2012/13. Robert Koch-Institut.
- [3] Jimenez-Jorge, S, Pozo, F, de Mateo, S et al. Influenza vaccine effectiveness in Spain 2013/14: subtype-specific early estimates using the cycEVA study. *Euro Surveill.* (2014); 19:9; Epub 2014/03/15.
- [4] Flannery, B, Thaker, SN, Clippard, J et al. Interim estimates of 2013–14 seasonal influenza vaccine effectiveness – United States, February 2014. *MMWR Morbidity and mortality weekly report.* (2014); 63:7:137–142. Epub 2014/02/21.
- [5] Skowronski, D, Chambers, C, Sabaiduc, S et al. Interim estimates of 2013/14 vaccine effectiveness against influenza A(H1N1)pdm09 from Canada's sentinel surveillance network, January 2014. *Euro Surveill.* (2014); 19:5; Epub 2014/02/15.

8.3 Impfempfehlung für saisonale Influenza in der Saison 2014/15

Cornelius Remschmidt

Die jährliche Impfung gegen saisonale Influenza wird von der Ständigen Impfkommission (STIKO) für alle Personen ab 60 Jahre, für Personen 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 [1]. Zusätzlich 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.

Die STIKO empfiehlt zur Impfung gegen Influenza die Anwendung eines »Impfstoffes mit aktueller von der WHO empfohlener Antigenkombination«. Während es bei Kindern von 7 bis 17 Jahren und bei Erwachsenen keine impfstoff-spezifische Empfehlung gibt, 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. Grund für diese präferentielle Empfehlung ist, dass die vorliegende Evidenz auf eine bessere Wirksamkeit des Lebendgegenüber den Totimpfstoffen hinweist [2]. Die Indikationsgruppen für die Influenza-Impfung bleiben in dieser Altersgruppe unverändert – es handelt sich weiterhin nicht um eine Empfehlung zur generellen Impfung auch gesunder Kinder. Weitere Informationen sind abrufbar unter: www.rki.de/impfen sowie www.stiko.de.

Referenzen

- [1] Robert Koch-Institut. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin (2014); 2014:34.
- [2] Robert Koch-Institut. Mitteilungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch Institut (RKI): Wissenschaftliche Begründung für die Änderung der Empfehlung zur Impfung gegen Influenza. Epidemiologisches Bulletin. (2013); 2013:36–37.

8.4 Influenza-Impfverhalten schwangerer Frauen

Birte Bödeker

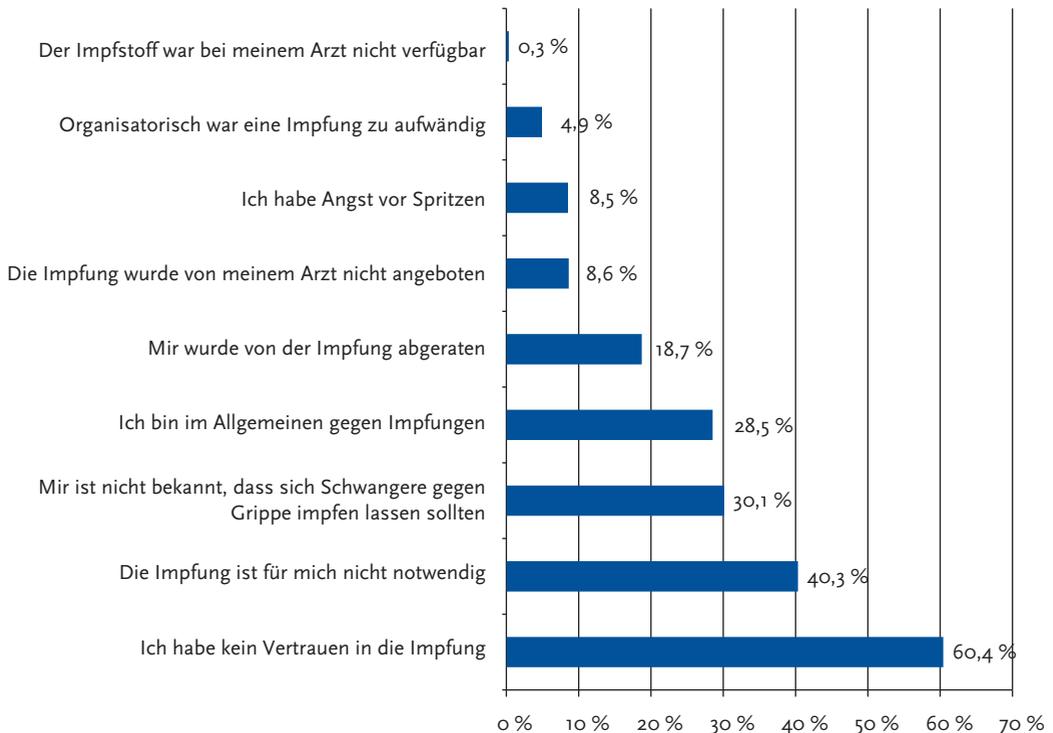
Schwangere Frauen und ihr Neugeborenes haben ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Influenza-Krankheitsverläufe [1–3]. Verschiedene Studien konnten die Sicherheit und Wirksamkeit der Influenza-Impfung während der Schwangerschaft belegen [4–6]. Durch die Impfung der werdenden Mutter sollen sowohl die schwangere Frau als auch indirekt das Neugeborene vor einer Influenzaerkrankung geschützt werden. Seit August 2010 empfiehlt die Ständige Impfkommission (STIKO) die saisonale Influenza-Impfung daher allen schwangeren Frauen ab dem 2. Trimenon, bei erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens bereits ab dem 1. Trimenon [7].

Um zwei Jahre nach Einführung der Impfeempfehlung erste Erkenntnisse zum Influenza-Impfverhalten schwangerer Frauen zu erhalten, wurde im Februar/März 2013 eine vom Bundes-

ministerium für Gesundheit finanzierte Querschnittstudie unter Schwangeren durchgeführt. Die Ergebnisse wurden bereits publiziert [8]. Untersucht wurden insbesondere die Impfkzeptanz, der Wissensstand zur Influenza-Impfung, das Informationsverhalten sowie wahrgenommene Risiken und weitere Faktoren, die die Impfscheidung beeinflussen. Die Stichprobenrekrutierung erfolgte durch bundesweit tätige Interviewer an verschiedenen Sampling-Points, an denen Schwangere anzutreffen waren (z. B. gynäkologische Praxen). Die Teilnehmerinnen erhielten einen Fragebogen, den sie anonym ausfüllten und dem Interviewer direkt zurückgaben. Für die statistischen Analysen konnten Daten von 1.025 Frauen berücksichtigt werden.

In der Saison 2012/13 waren insgesamt 23,2 % der Schwangeren gegen die saisonale Influenza geimpft, wobei sich lediglich 15,9 % der befragten Frauen während der Schwangerschaft impfen ließen [8]. Die am häufigsten genannten Gründe gegen eine Impfung waren kein Vertrauen in die Impfung (60,4 %) und eine niedrige Risikowahrnehmung, so dass 40,3 % der Befragten eine Impfung für sich als nicht notwendig erachteten und 30,1 % nicht wussten, dass sich schwangere Frauen gegen Influenza impfen lassen sollten (Abb. 37). Bei mehr als einem Drittel der Frauen konnte ein weiterer Informationsbedarf zum Thema Influenza-Impfung in der Schwangerschaft aufgezeigt werden. Als gewünschte Quellen für weitere Informationen nannten die schwangeren Frauen insbesondere den Gynäkologen und den Hausarzt [8]. Der Influenza-Impfstatus war insbesondere assoziiert mit der Impf-Empfehlung durch den Arzt, einem korrekten Wissen zur Impfung, sowie mit der Wahrnehmung zum Schweregrad der Influenzaerkrankung. Der Impfstatus war negativ assoziiert mit der Einschätzung, dass regelmäßiges Händewaschen eine Influenzainfektion verhindern kann und der Wahrnehmung möglicher Impf-Nebenwirkungen [8]. Die Tatsache, dass regelmäßiges Händewaschen zur Verhinderung einer Influenza mit einer geringeren Impfbereitschaft assoziiert war, stellt ein Ergebnis mit hoher Public Health Relevanz dar. In Zukunft muss daher vermehrt aufgeklärt werden, dass hygienische Maßnahmen zur Verringerung des Ansteckungsrisikos als ergänzende Maßnahme zu einer Influenza-Impfung wahrgenommen

Abb. 37:
Genannte Gründe von 686 ungeimpften schwangeren Frauen gegen die Influenza-Impfung (adaptiert nach [8]).



werden sollten, sie die Impfung aber nicht ersetzen können.

Auf Grund der insgesamt geringen Influenzaimpfquoten zeigt sich ein großer Handlungsbedarf. Weitere Bemühungen sind wichtig, um die Impfquoten schwangerer Frauen zu erhöhen. Insbesondere Gynäkologen nehmen in diesem Kontext eine wichtige Rolle ein und sollten in entsprechenden zielgruppenspezifischen Aufklärungsmaßnahmen berücksichtigt werden. Sowohl Schwangere als auch Gynäkologen sollten verstärkt über die Empfehlung zur Influenza-Impfung in der Schwangerschaft aufgeklärt werden. In diesem Zusammenhang ist auf den Nutzen und die Risiken der Impfung sowie auf die Gefahren einer Influenzaerkrankung für schwangere Frauen und für das Ungeborene bzw. Neugeborene hinzuweisen.

Referenzen

- [1] Dodds, L, McNeil, SA, Fell, DB et al. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. (2007); 176:4:463–468. Epub 2007/02/14.
- [2] Schanzer, DL, Langley, JM, Tam, TW. Influenza-attributed hospitalization rates among pregnant women in Canada 1994–2000. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. (2007); 29:8:622–629. Epub 2007/08/24.
- [3] Rasmussen, SA, Jamieson, DJ, Uyeki, TM. Effects of influenza on pregnant women and infants. *American journal of obstetrics and gynecology*. (2012); 207:3 Suppl:S3–8. Epub 2012/09/07.
- [4] Eick, AA, Uyeki, TM, Klimov, A et al. Maternal influenza vaccination and effect on influenza virus infection in young infants. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. (2011); 165:2:104–111. Epub 2010/10/06.

- [5] Sheffield, JS, Greer, LG, Rogers, VL et al. Effect of influenza vaccination in the first trimester of pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. (2012); 120:3;532–537. Epub 2012/08/24.
- [6] Zaman, K, Roy, E, Arifeen, SE et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *The New England journal of medicine*. (2008); 359:15;1555–1564. Epub 2008/09/19.
- [7] Robert Koch-Institut. Mitteilung der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut (RKI): Änderung der Empfehlung zur Impfung gegen Influenza. *Epidemiologisches Bulletin*. (2010); 2010;31;299–309.
- [8] Bödeker, B, Walter, D, Reiter, S et al. Cross-sectional study on factors associated with influenza vaccine uptake and pertussis vaccination status among pregnant women in Germany. *Vaccine*. (2014); 32:33;4131–4139. Epub 2014/06/15.

9 Influenza als Zoonose

Silke Buda 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 weltweit in Populationen von Vögeln (Hauptreservoir für Influenza A-Viren), Schweinen und Pferden. In bestimmten Regionen sind auch Hunde (Südostasien, USA) und Katzen (Südostasien) von endemischen Influenzavirusinfektionen betroffen. Humane symptomatische Infektionen durch Virusübertragungen von Vögeln (Subtypen H₅, H₆, H₇, H₉, H₁₀) und Schweinen (Subtypen H₁, H₃) auf den Menschen sind beschrieben. Bei zoonotischen Infektionen besteht potentiell immer die Gefahr, dass sich diese für das humane Immunsystem in der Regel unbekanntes 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 die jeweils wichtigsten zirkulierenden Virus-Varianten eingegangen [1, 2].

9.1 Aviäre Influenza

9.1.1 Influenzavirusinfektionen von Wildvögeln und Hausgeflügel

Die wildlebende Wasservogelpopulation stellt das natürliche Wirtsreservoir aller derzeit bei Vögeln beschriebenen Subtypen (16 HA, 9 NA) der Influenza A-Viren dar. Zwei weitere Influenza-A-ähnliche Orthomyxoviren, die zunächst als H_{17N10} und H_{18N11} charakterisiert wurden, konnten in Fledermäusen in Mittel- und Südamerika nachgewiesen werden [3]. Hinweise für das Vorkommen von Influenza A-Viren in Fledermäusen in Europa wurden jedoch bislang nicht gefunden [4]. 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. Trotz erheblicher Anstrengungen der betroffenen Länder bleiben seit etwa 2003 weite Teile Südasiens sowie Ägypten anhaltend von endemischen Infektionen mit dem HPAIV des Subtyps H_{5N1} betroffen [5, 6]. 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.

Allerdings kommen selten auch in Europa autochthone HPAI Ausbrüche vor, so zuletzt 2013 in Italien, wo sechs industrielle Geflügelbestände von H7N7 HPAIV Infektionen betroffen waren. Im Zuge dieser Ausbrüche kam es in drei Fällen auch zu humanen Infektionen mit diesem Virus, die jedoch klinisch milde verliefen [7]. Sporadische Infektionen mit niedrig pathogenen aviären Influenzaviren (NPAIV) der Subtypen H5 und H7 werden dagegen regelmäßig bei Geflügel in Europa nachgewiesen, wobei auch deutsche Geflügelhaltungen betroffen waren. Eintragsquelle dieser Infektionen sind in der Regel Wildvogelbestände. Daher sind Freilandgeflügelbestände stärker durch Einträge von Influenza A-Viren aus dem Wildvogelbereich bedroht. Allerdings kann es auch zu sekundären Infektionen innerhalb der Geflügelpopulation kommen, wobei die Infektionen sich von Bestand zu Bestand ausbreiten. Diese Gefahr besteht insbesondere dann, wenn aufgrund milder klinischer Symptomatik die Infektion nicht rechtzeitig erkannt wird [8]. Zur Abschätzung des Basisrisikos solcher klinisch unerkannt bleibenden Infektionen wird ein europaweites serologisches Monitoring von Geflügelbeständen durchgeführt [9]. Infektionen mit NPAIV der Subtypen H5 und H7 sind anzeigepflichtig und werden tierseuchenrechtlich durch Tilgung der betroffenen Bestände gemäßregelt [10]. Daneben traten seit 2012 vermehrt Infektionen mit aviären Influenzaviren des Subtyps H9N2 in Putenbeständen in Deutschland auf; diese Form der aviären Influenza unterliegt weder der Anzeige- noch der Meldepflicht, obwohl sie u. a. in Abhängigkeit vom Alter der Puten zu wirtschaftlich nicht unerheblichen Schäden führen kann. Die in Deutschland nachgewiesenen Influenza A(H9N2)-Viren sind allerdings von den in Südostasien zirkulierenden Stämmen, die ein erhebliches zoonotisches Potential besitzen, deutlich verschieden.

In der Risikobewertung des Friedrich-Loeffler-Instituts (FLI) vom 29. Oktober 2013 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 Drittlän-

dern oder innergemeinschaftlichem Verbringen dagegen als vernachlässigbar [11]. 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 Meeressäugtieren angetroffenen Influenza A-Virussubtypen, die aviären Ursprungs sind [5]. Der Mensch stellt diesbezüglich keine Ausnahme dar und kann ebenfalls von sporadischen Infektionen mit aviären Influenzaviren betroffen sein [12].

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. Die A(H7N9)-Viren zirkulieren weiterhin in China und haben in einer zweiten Erkrankungswelle im ersten Quartal 2014 zu mehr als 400 menschlichen Infektionen geführt. Trotz erheblicher Surveillanceaktivitäten in der chinesischen Geflügelpopulation konnten nur sehr sporadisch A(H7N9) infizierte Einzeltiere (Enten, Hühner) oder viruspositive Umweltpollen aus Lebendgeflügelmärkten detektiert werden. Für das Geflügel ist A(H7N9) niedrig pathogen und ruft in infizierten Geflügelbeständen daher keine klinisch fassbaren Erscheinungen hervor. Dies steht im krassen Gegensatz zu den stark erhöhten Sterblichkeitsraten, die in Geflügel beobachtet werden, das mit HPAIV H5N1 infiziert ist. Eine Syndromsurveillance, die eine schnelle Identifizierung verdächtiger Geflügelbestände ermöglichen würde, ist daher in Bezug auf A(H7N9) nicht möglich [13].

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 [14].

9.1.2 Aviäre Influenzavirusinfektionen des Menschen

Menschliche Infektionen mit aviären Influenzaviren setzen eine Exposition gegenüber erregerehaltigem Material voraus. Der Umgang mit virusinfiziertem Hausgeflügel oder Kontakt mit erregerehaltigen 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 [15]. Aufgrund komplexer serologischer Kreuzreaktivitäten der verschiedenen Influenzavirussubtypen untereinander sind diese Befunde jedoch schwer zu interpretieren [5]. 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 über 1.000 dokumentierte Fälle [11, 16, 17]. Die Mehrzahl dieser Fälle stammt aus der Zeit nach 2003 und ist auf das HPAI H5N1 Virus zurückzuführen (667 Fälle, 393 (59 %) davon tödlich) [16, 17]. Die übrigen Fälle sind im Wesentlichen auf Infektionen mit Viren der Subtypen H7 und H9 zurückzuführen. 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 [5]. Seit Frühjahr 2013 sind 450 humane Fälle mit einem aviären Influenza A(H7N9) Virus gemeldet worden, darunter 165 (37 %) Todesfälle (Stand 27. Juni 2014). Von diesen Fällen wurden 435 von den Gesundheitsbehörden der Volksrepublik China gemeldet, vier Fälle von Taiwan, zehn Fälle von den Behörden der Sonderverwaltungs-

zone Hong Kong und ein Fall eines chinesischen Reisenden in Malaysia [18].

In Deutschland wurden in der Saison 2013/14, wie in den Vorjahren, keine Fälle von aviärer Influenza beim Menschen an das RKI übermittelt. 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 [19]. 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 Deutschland in den Jahren 2006 und 2007 wurden jedoch keine menschlichen Infektionen registriert [20].

Seit Frühjahr 2013 wurden humane Erkrankungen durch Influenzaviren aviären Ursprungs ganz überwiegend durch A(H7N9)-Viren verursacht. Es handelt sich um ein neues Virus, das bis 2013 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. Bislang haben sich alle Fälle in den betroffenen Regionen Chinas (bzw. in Hong Kong) infiziert. Nach einer ersten Häufung im Frühjahr 2013 (1. Welle) kam es hauptsächlich im ersten Quartal 2014 zu einem erneuten deutlichen Anstieg der Fallzahl (2. Welle). Im Gegensatz zu der Verteilung von Fällen mit HPAIV H5N1 waren die Erkrankten überwiegend älter (Altersmedian 58 Jahre) und männlichen Geschlechts. Eine begrenzte Mensch-zu-Mensch-Übertragung konnte in 14 untersuchten Häufungen (mit jeweils zwei Fällen, in einem Fall mit drei Fällen) nicht ausgeschlossen werden, zu einer fortgesetzten Übertragung zwischen Menschen ist es bisher aber nicht gekommen. Epidemiologische Untersuchungen der Fälle und ihrer Kontaktpersonen ergaben bei etwa 80 % der Fälle, dass die Patienten vor Erkrankungsbeginn Kontakt mit Vögeln bzw. Geflügel hatten oder Geflügelmärkte besuchten, so dass eine Infektion dort als die wahrscheinlichste Infektionsquelle gilt [21].

Die WHO-Risikoeinschätzung bezüglich aviärer Influenza blieb auch nach der zweiten Erkrankungswelle durch Influenza A(H7N9) un-

verändert: Zwar konnte der Import von mit Influenza A(H7N9) infiziertem Geflügel aus der Volksrepublik China nach Hongkong gezeigt werden, es gibt aber bisher keine Hinweise für eine Verbreitung von Influenza A(H7N9) im internationalen Handel. Wegen des gehäufteten Auftretens von humanen Erkrankungen mit aviären Influenza A(H7N9)-Viren in 2014 wird die deutlich intensivierte Surveillance aviärer Influenza in China und den benachbarten Ländern sowohl im veterinär- als auch im humanmedizinischen Bereich fortgeführt. Es wird deshalb auch mit dem Nachweis weiterer sporadischer humaner Fälle (möglicherweise auch mit anderen aviären Influenzavirus-Subtypen) gerechnet [18].

Die Möglichkeit der Infektion von Touristen in China zeigte z. B. der Fall einer kanadischen Staatsbürgerin im Januar 2014: Am 09. 01. 2014 bestätigte die WHO einen von Kanada am 08. 01. gemeldeten Fall einer importierten humanen Influenza A(H5N1)-Infektion. Die Frau hielt sich vom 06. 12. bis 27. 12. 2013 in Peking (China) auf. Während des Rückfluges nach Kanada am 27. 12. 2013 wurde die Frau mit Fieber, Unwohlsein und Kopfschmerzen symptomatisch, die mitreisende Person zeigte keine Symptome. Die Patientin wurde am 28. 12. 2013 in Kanada medizinisch versorgt (Antibiotika) und am 01. 01. 2014 aufgrund einer Pneumonie und Enzephalitis hospitalisiert. Der Zustand verschlechterte sich rasch, und die Patientin verstarb am 03. 01. 2014. Am 07. 01. 2014 wurde eine HPAI A(H5N1)-Infektion durch das kanadische Referenzlabor bestätigt. Laut der Reiseanamnese hielt sich die Frau während der China-Reise nicht außerhalb von Peking auf. Soweit bekannt, hatte die Frau weder Kontakt zu Geflügel oder anderen Tieren noch zu anderen erkrankten Personen. Enge Kontaktpersonen wurden überwacht und erhielten antivirale Prophylaxe, alle identifizierten Kontaktpersonen blieben asymptomatisch. Dies war der erste bestätigte HPAI A(H5N1)-Fall beim Menschen in Nordamerika [22].

Das Risiko von nach Europa importierten humanen Fällen wird von den europäischen Gesundheitsbehörden als gering eingestuft, kann aber nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden. Auch ein erneutes oder vermehrtes Auftreten weiterer Fälle in China ist bei der Saisonalität der Influenza möglich [16, 18].

Für Bürger in Deutschland (bzw. Europa) besteht zurzeit am ehesten ein Risiko, sich mit aviärer Influenza zu infizieren, wenn sie sich in China, Indonesien oder Ägypten aufhalten und dort z. B. Geflügelmärkte besuchen. Die Hinweise des Auswärtigen Amtes zu Reisen in Länder mit aviärer Influenza sollten unbedingt beachtet werden. Das RKI stellt Falldefinitionen, Empfehlungen zum Umgang mit Verdachtsfällen und Hintergrundinformationen auf seinen Internetseiten der Fachöffentlichkeit zur Verfügung (<http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/A/AviaereInfluenza/AviaereInfluenza.html>).

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.

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] World Health Organization. Available candidate vaccine viruses and potency testing reagents: Abrufbar unter: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/candidates_reagents/home/en/.
- [2] World Health Organization. WHO provisional recommendation on influenza A(H7N9) vaccine virus. 31 May 2013. Abrufbar unter: http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/influenza_h7n9/ProvisionalRecommendation_H7N9_31May13.pdf.
- [3] Wu, Y, Wu, Y, Tefsen, B et al. Bat-derived influenza-like viruses H17N10 and H18N11. Trends in microbiology. (2014); 22:4:183–191. Epub 2014/03/04.

- [4] Fereidouni, S, Kwasnitschka, L, Balkema Buschmann, A et al. No Virological Evidence for an Influenza A-like Virus in European Bats. *Zoonoses and public health.* (2014); Epub 2014/05/20.
- [5] Kuiken, T, Fouchier, R, Rimmelzwaan, G et al. Pigs, poultry, and pandemic influenza: how zoonotic pathogens threaten human health. *Advances in experimental medicine and biology.* (2011); 719:59–66. Epub 2011/11/30.
- [6] Guan, Y, Smith, GJ. The emergence and diversification of panzootic H5N1 influenza viruses. *Virus research.* (2013); 178:1:35–43. Epub 2013/06/06.
- [7] Bonfanti, L, Monne, I, Tamba, M et al. Highly pathogenic H7N7 avian influenza in Italy. *The Veterinary record.* (2014); 174:15:382. Epub 2014/03/25.
- [8] Probst, C, Gethmann, JM, Petermann, HJ et al. Low pathogenic avian influenza H7N7 in domestic poultry in Germany in 2011. *The Veterinary record.* (2012); 171:24:624. Epub 2012/11/13.
- [9] European Commission. Surveillance for avian influenza. Abrufbar unter: http://ec.europa.eu/food/animal/diseases/controlmeasures/avian/eu_resp_surveillance_en.htm.
- [10] World Animal Health Information Database (WAHID) Interface. OIE weekly disease information. Abrufbar unter: <http://web.oie.int/wahis/public.php>.
- [11] Friedrich-Loeffler-Institut. Risikobewertung zur neuerlichen Einschleppung sowie zum Auftreten von hochpathogenem aviären Influenzavirus der Subtypen H5 und H7 (HPAIV H5N1 und HPAIV H7N7) in Hausgeflügelbestände in der Bundesrepublik Deutschland. Risikobewertung des Friedrich-Loeffler-Instituts vom 29. 10. 2013. (2013); 1–40.
- [12] Malik Peiris, JS. Avian influenza viruses in humans. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics).* (2009); 28:1:161–173. Epub 2009/07/22.
- [13] Liu, J, Xiao, H, Wu, Y et al. H7N9: a low pathogenic avian influenza A virus infecting humans. *Current opinion in virology.* (2014); 5:91–97. Epub 2014/04/08.
- [14] Friedrich-Loeffler-Institut. Bewertung des Risikos der Einschleppung von aviärem Influenzavirus des Subtyps H7N9 [Influenza A(H7N9) Virus] in Geflügelbestände in der Bundesrepublik Deutschland. Qualitative Bewertung des Friedrich-Loeffler-Instituts zu H7N9 vom 30. 04. 2013. (2013); 1–24.
- [15] Wang, TT, Parides, MK, Palese, P. Seroevidence for H5N1 influenza infections in humans: meta-analysis. *Science (New York, NY).* (2012); 335:6075:1463. Epub 2012/03/01.
- [16] World Health Organization. Influenza at the human-animal interface. Summary and assessment as of 27 June 2014(2014). Abrufbar unter: http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/en/
- [17] Fiebig, L, Soyka, J, Buda, S et al. Avian influenza A(H5N1) in humans: new insights from a line list of World Health Organization confirmed cases, September 2006 to August 2010. *Euro Surveill.* (2011); 16:32; Epub 2011/08/30.
- [18] World Health Organization. WHO risk assessment of human infection with avian influenza A(H7N9) virus. Influenza human animal interface. (2014). Abrufbar unter: http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/influenza_h7n9/en/
- [19] Freidl, GS, Meijer, A, de Bruin, E et al. Influenza at the animal-human interface: a review of the literature for virological evidence of human infection with swine or avian influenza viruses other than A(H5N1). *Euro Surveill.* (2014); 19:18; Epub 2014/05/17.
- [20] 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, Ruedgen, Germany, 2006. *BMC infectious diseases.* (2009); 9:170. Epub 2009/10/20.
- [21] Li, Q, Zhou, L, Zhou, M et al. Epidemiology of human infections with avian influenza A(H7N9) virus in China. *The New England journal of medicine.* (2014); 370:6:520–532. Epub 2013/04/26.
- [22] Pabbaraju, K, Tellier, R, Wong, S et al. Full-genome analysis of avian influenza A(H5N1) virus from a human, North America, 2013. *Emerging infectious diseases.* (2014); 20:5:887–891. Epub 2014/04/24.

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. Bei einem hochfieberhaften Verlauf der Infektionen kommt es bei tragenden Sauen nicht selten zu Aborten. Da Schweine in ihrem Atmungstrakt Schleimhautzellen mit Rezeptoren sowohl für aviäre als auch für humane Influenzaviren besitzen, 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, oftmals humaner Herkunft, 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 außerdem 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 porcine Influenzavirus 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 porcinen Influenzavirus A(H1N1) mit rein aviären Genen (Infektion von Schweinen aus der Wildvogelpopulation). Weiterhin existiert eine A(H1N2) 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]. In China zirkulieren Influenzaviren des Subtyps A(H9N2) in der Schweinepopulation; offenbar kam es in den letzten Jahren mehrfach zu Übertragungen dieses aviären Subtyps aus infiziertem Hausgeflügel auf Schweine [2].

Während und nach der Influenzapandemie 2009 wurden weltweit Schweinebestände durch Menschen mit dem pandemischen Influenzavirus A(H1N1)pdm09 infiziert, und weitere Reassortanten zwischen den endemisch zirkulierenden porcinen Influenzaviren entstanden, die sich zum Teil weiter in den Schweinepopulationen ausbreiten [3, 4]. In den Schweinepopulationen der USA zirkulierten Varianten der A(H3N2)-Triple-Reassortante, die das M-Gen des pandemischen A(H1N1)pdm09-Virus enthalten, und die seit 2010 zu einer erheblichen Zahl von humanen Infektionen führten [5].

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 gekennzeichnet [6]. 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, drei in der Schweiz und jeweils ein Fall in Kanada und Hong Kong [7]. 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 [7].

Von Dezember 2005 bis Juli 2014 wurden in den USA 369 Fälle von humanen Erkrankungen nach Infektion mit Schweineinfluenzaviren berichtet (inklusive der Reassortanten mit A(H1N1)pdm09-Viren, diese werden im Folgenden näher beschrieben). Die 369 Fälle unterteilen sich in 16 Fälle mit Schweineinfluenzaviren A(H1N1)v, 348 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 [8].

Auch in Deutschland hatte das NRZ für Influenza vor der Influenzapandemie 2009 bei zwei Patienten aus Niedersachsen eine Infektion mit

Schweineinfluzaviren 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 [9].

Während und nach der Influzapandemie 2009 konnte das NRZ für Influenza drei weitere humane Infektionen mit Schweineinfluzaviren bestätigen, die bekanntermaßen in Deutschland zirkulieren, zweimal mit A(H1N1)v-Viren und einmal mit porciner Influenza A(H1N2)v [9].

Im Gegensatz zu Europa wurden in den USA in 2011 12 Fälle, in 2012 309 Fälle, in 2013 19 humane Infektionen und in 2014 bis Mitte Juli keine Fälle 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 nach der Pandemie 2009 von porcinen und humanen Influzaviren 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 Influzakerkrankung 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)-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 könnten dort aber auch im Sommer 2014 humane Fälle mit Influenza A(H3N2)v-Infektion identifiziert werden [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 Respir Viruses*. (2009); 3;5:207–213. Epub 2009/09/22.
- [2] Yu, H, Zhou, YJ, Li, GX et al. Genetic diversity of H9N2 influenza viruses from pigs in China: a potential threat to human health? *Veterinary microbiology*. (2011); 149:1–2;254–261. Epub 2010/12/01.
- [3] Harder, TC, Grosse Beilage, E, Lange, E et al. Expanded cocirculation of stable subtypes, emerging lineages, and new sporadic reassortants of porcine influenza viruses in swine populations in Northwest Germany. *Journal of virology*. (2013); 87:19;10460–10476. Epub 2013/07/05.
- [4] 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. *The Journal of general virology*. (2012); 93:Pt 8;1658–1663. Epub 2012/05/25.
- [5] Lindstrom, S, Garten, R, Balish, A et al. Human infections with novel reassortant influenza A(H3N2)v viruses, United States, 2011. *Emerging infectious diseases*. (2012); 18;5:834–837. Epub 2012/04/21.
- [6] World Health Organization. Standardization of terminology for the variant A(H3N2) virus recently infecting humans. Joint announcement of FAO, OIE and WHO, 23 December 2011. Abrufbar unter: http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/terminology_ah3n2v/en/.
- [7] Myers, KP, Olsen, CW, Gray, GC. Cases of swine influenza in humans: a review of the literature. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. (2007); 44;8;1084–1088. Epub 2007/03/17.
- [8] Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Reported infections with variant Influenza viruses in the United States since 2005. Abgerufen am 15. 07. 2014 unter: <http://www.cdc.gov/flu/swineflu/variant-cases-us.htm>.
- [9] Robert Koch-Institut. Humane Fälle mit Infektion durch Schweineinfluzaviren. *Epidemiologisches Bulletin*. (2011); 2011;39;357–359.
- [10] Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Information on Influenza A(H3N2) Variant Viruses. Abgerufen am 17. 07. 2014 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 Morbidity and mortality weekly report*. (2012); 61:14;237–241. Epub 2012/04/13.

10 Literaturhinweise

- Alt, K. Maßnahmen zum Management von Ausbrüchen durch respiratorische Erreger in Pflegeeinrichtungen. *Epidemiologisches Bulletin*. (2013); 2013;39:395–399.
- Alt, K. Erfahrungen mit dem Management von Influenza-Ausbrüchen in Alten- und Pflegeheimen. *Epidemiologisches Bulletin*. (2014); 2014:28:241–246.
- 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, MA, 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.
- Buda, S, Köpke, K, Prahm, K et al. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2012/13. Robert Koch-Institut.
- 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-Musser, 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.
- Goldmann, A, Weber-Carstens, S, Buchholz, U. Bericht vom ARDS-Netzwerk zum Monitoring schwerer Lungenerkrankungen durch Influenza in der Saison 2012/2013. *Epidemiologisches Bulletin*. (2014); 2014:13:103–106.
- 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. *ArchVirolog.* (2010); 155:11;1797–1802.
- Hayden, FG, Jennings, L, Robson, R et al. Oral oseltamivir in human experimental influenza B infection. *AntivirTher.* (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. Deutsches Ärzteblatt.* (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. *EuroSurveill.* (2002); 7:12;180–183.
- Mazurek, JM, Syamlal, G, King, BA et al. Smokeless tobacco use among working adults – United States, 2005 and 2010. *MMWR Morbidity and mortality weekly report.* (2014); 63:22;477–482. Epub 2014/06/06.
- 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. *EuroSurveill.* (2009); 14:35;19320.
- Poggensee, G, Gilsdorf, A, Buda, S et al. The first wave of pandemic influenza (H1N1) 2009 in Germany: from initiation to acceleration. *BMCInfectDis.* (2010); 10:1;155.
- Reiche, J, Jacobsen, S, Neubauer, K et al. Human metapneumovirus: insights from a ten-year molecular and epidemiological analysis in Germany. *PloS one.* (2014); 9:2:e88342. Epub 2014/02/08.
- 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. Influenzasurveillance in der ersten postpandemischen Saison. *Epidemiologisches Bulletin.* (2011); 2011:18;149–152.
- 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.
- 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 MunchTierarztl-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. *MedMicrobiolImmunol.* (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).
- Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut / Stand: Juli 2011. *Epidemiologisches Bulletin.* (2011); 2011:30;275–294.
- Suess, T, Buchholz, U, Dupke, S et al. Shedding and transmission of novel influenza virus A/H1N1 infection in households – Germany, 2009. *AmJEpidemiol.* (2010); 171:11;1157–1164.

- Uphoff, H, an der Heiden, M, Schweiger, B et al. Effectiveness of the ASo₃-Adjuvanted Vaccine against Pandemic Influenza Virus A/(H1N1) 2009 – A Comparison of Two Methods; Germany, 2009/10. *PLoSOne*. (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, BU, Buda S). Early estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness in Europe: results from the I-MOVE multicentre case-control study, 2012/13. *Euro surveillance : bulletin européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. (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. *PLoSMed*. (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.
- Wagner-Wiening, Edwards, A, Pfaff, G. Ausbruch von Influenza A(H3N2) in einem Pflegeheim. In: Robert Koch-Institut (Hrsg.). *Epidemiologisches Bulletin*. 2014;10; (2014); 83–86.
- Wedde, M, Wahlisch, S, Wolff, T et al. Predominance of HA-222D/G polymorphism in influenza A(H1N1)pdm09 viruses associated with fatal and severe outcomes recently circulating in Germany. *PloS one*. (2013); 8:2:e57059. Epub 2013/03/02.
- Wilking, H, Buda, S, von der Lippe, E et al. Mortality of 2009 pandemic influenza A(H1N1) in Germany. *EuroSurveill*. (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. *BMCInfectDis*. (2010); 10:8.
- World Health Organization. Review of the 2010–2011 winter influenza season, northern hemisphere. *Releve epidemiologique hebdomadaire / Section d'hygiene du Secretariat de la Societe des Nations = Weekly epidemiological record / Health Section of the Secretariat of the League of Nations*. (2011); 86:22;222–227.
- World Health Organization. Human cases of influenza at the human-animal interface, 2013. *Releve epidemiologique hebdomadaire / Section d'hygiene du Secretariat de la Societe des Nations = Weekly epidemiological record / Health Section of the Secretariat of the League of Nations*. (2014); 89:28;309–320. Epub 2014/07/17.
- World Health Organization. Human infections with avian influenza A(H7N9) virus. 27 June 2014. Summary of surveillance and investigation findings. *Monthly Risk Assessment Summary*. (2014).
- World Health Organization. Influenza at the human-animal interface. Summary and assessment as of 27 June 2014. Human infection with avian influenza A(H5N1) viruses. *Monthly Risk Assessment Summary*. (2014).
- World Health Organization. Review of the 2013–2014 winter influenza season, northern hemisphere. *Releve epidemiologique hebdomadaire / Section d'hygiene du Secretariat de la Societe des Nations = Weekly epidemiological record / Health Section of the Secretariat of the League of Nations*. (2014); 89:23;245–256. Epub 2014/06/24.
- Zucs, P, Buchholz, U, Haas, W et al. Influenza associated excess mortality in Germany, 1985–2001. *EmergThemesEpidemiol*. (2005); 2:6.

11 Danksagung

Die Autoren möchten sich herzlich für die Unterstützung im RKI bedanken bei Yvonne Bichel, Franziska Schwarz, Phung Xuan Nguyen, Benjamin Jentsch, Dominik Jentsch und dem Influenzenteam 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 2013/14 aktiv zur Influenza-Überwachung in Deutschland beigetragen:

Adams-Schönefelder, Eleonore • Akinlaja, Ayotunde • Albrecht, Daniela • Albrecht, Jörg • Altenmüller, Siegfried • Anders, Sabine • Apfeld, Hans-Jörg • Arends, Hiltrud • Arnold, Raimund • Averbek, Glenn • Awater, Gerd • Bär, Hans • 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 • Bernau, Ruben • Berner-Rohn, Grit • Bernert, Jürgen • Bertholl, Martina • Biedendieck, Carl-Hans • Biebert, Dominique • Bieringer, Dietrich • Bieringer, Gabriele • Bierler, Matthias • Blecher-Steines, Frank • Bleicher, Hugo • Blümel-Eiber, Waltraud • Blumenbach, Karen • Boeckel, Ina • Boitz, Helga • Boller, Gisela • Bolte, Kerstin • Bömer, Dirk • Bönig, Georg • Born, Frank • Brandner, Josef • Brechler, Oliver • Breidenbach, Bernd • Breit, Stefan E. •

Brinkmann, Michael • Brinkmann, Sabine • Brosi, Wolfgang • Brückner, Christoph • 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 • Damaschke-Steenbergen, Heike • Daube, Rainer • de Boor, Julia • Deidesheimer, Bernd • Deidesheimer, Doris • Deigendesch, Werner • Deinhart, Martin • Del Piero, Luc • Deuble, Andreas • Dickmanns-Bedic, Andrea • Dilly, Hans-Peter • Dinkel, Martin • Dinkelacker, Rudolf • Distel, Dietrich • Ditscheid, Andrea • Ditscheid, Franz • Dittschar, Volker • Döbig, Christian • Domke, Hans-Jürgen • Donecker, Reinhard • Drews, Holmer • Dreyer, Klaus • Dubowy, Joachim • Dücker, Thomas • Dünnebier, Rosemarie • Duong, Khanh-Tho • Durstewitz, Andreas • Düttemeyer, G. • Ebensperger, Helmut • Ebert-Matijevic, Franziska • Edelhäuser, Martin • Egen, Viktor • Ehnert, Brigitte • Ehrenberg, Gerlinde • Eilenberg, Monika • Eisinger, Hellmuth • Eitmann, Heinrich • Engel, Rüdiger • Epperlein, Silke • Erhard, Götz • Ertl, Margarete • Etti, Johanna • Eule, Rosita • Even, Werner • Eyck, Matthias • Faber, Sabine • Fallenberg, Bernd • Fasse, Manfred • Feuerstein, Dirk • Fink, Jürgen • Fink, Thomas • Flämig, Monika • Flemming, Jörg • Floßdorf, Willi • Förster, Isabella • Fösel, Stephan • Franke-Wirsching, Marianne • Franssen, Nicola • Frede, Michael • Freiwald-Tries, Monika • Friedrich, Isolde • Friedrich, Karl-Heinz • Fröbel, Annegret • Fröhling, Günter • Frommeld, Dietmar • 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, Jan • Gerlach, Silvia • Gidion, Ulrich • Giese, Kerstin • Girg, Rudolf • Gitter, Kirsten • Glatzner, Udo • Glutting, Burkhardt • Gnieß, Andreas • Göllner, Monika • Goltermann, Reiner • Göser, Angelika • Gospodinov, Béatrice • Graebe, Karl-Joachim • Grätz, Hans Peter • Graubner, Justus • Grethe, Hanno • Griesbach, Heidtraut • Griesheimer-Soeder, Marianne • Grimminger, Hans Volker • Grollmann, Stefan • Grosch, Roland • Groß, Felix •

Grotz, Elmar • Gubalke, Barbara • Günther, Gerd-Andres • Günther, Kirstin • Gutwinski, Matthis • Haack, Gudrun • Habermehl, Dietlind • Habermehl, Pirmin • Haenelt, Monika • Haferkorn, Luzie • Hagitte, Joachim • Hain, Andreas • Hammerath, Jutta • Handwerker, Georg • Harries, Anja • Härtel, Gitta • Härtel, Theo • Hartig, Matthias • Härtle, Marcus • Hartmann, Norbert • Hartmann, Sigrun • Hartung, Christian • Harzer, Bernd • Haslbauer, Jörg • Hauer, Ulrich • Haun, Ulrike • Hausen, Dirk • Heffler, Karin • Heffler, Volker • Hegai, Lilli • Hehr, Bernd • Heidingsfelder, Ralph • Heidorn, Fridtjof • Heidrich, Lutz • Heidsieck, Anne • Heigert, Andreas • Heim, Lothar • Heimann, Stefan • Heimbald, Susanne • Heindl, Albert • Heinen, Karin • Heinik, Thomas • Heinsen, Andreas • Heintzen, Rainer • Heinze, Jörg • Helbing, Holger • Hellenkamp, Frank • Hellwig, Sibylle • Hempel, Heidemarie • Henn, Angela • Henrich, Manfred • Herrmann, Marion • Herrmann, Norbert • Herschel, Sina • Hertz, Elisabeth • Hertzberg, Holger • Hesper, Olaf • Heßler-Klee, Martina • Heunisch-Grotz, Christiane • Heuschmid, Claus • Hildebrand-Korbjuhn, Petra • Hiller, Christa • Hirsch, Walter • Hobirk-Kerth, Barbara • Höfer, Ulrich • Hoins, Lutz • Holzinger, Hartmut • Homann, M. A. • Horelt-Ernou, Alexia • Hösler, Peter • Hübel-Hufsky, Doreen • Huber, Beate • Hübner, Holger • Huschenbeck, Jens • Husung, Ingrid • Huth, Matthias • Hüttig, Gunter • Hyzy, Petra • Icken, Eibe • Iliescu-Steiner, Ruxandra • Ingelmann, Juliane • Jacke-Pfeffer, Kornelie • Jacobs, Irene • Jahn, Klaus-Ludwig • Jährig, Volker • Janssen, Gisela • Japing, Insa • Jentzsch, Dagmar • Jeschke, Christoph • Jessen, Arne • Jessen, Heiko • Jost-Pluschke, Annette • Jung, Hans-Georg • Kaitschick, Jan • Kamm-Kohl, Vanadis • Kämpfer, Gabriele • Kämpfer, Reinhard • Kaps, Annette • Katzenbach, Sven • Kaufmann-Keller, Angelika • Kayser, Martin • Keck, Bernhard • Keller, Reiner • Kessler, Astrid • Kettner, Wolfgang • Kimmerle, Hermann • Kindler, Klaus • Kipp, Erika • Klaus, Peter • Klein, Frank • Klein, Reinhold • Kleinschmidt, Anette • Klemm, Mehrsad • Kleppe, Michael • Kliewer, Barbara • Klopstock, Dietram • Knapp, Anne • Knapp, Gunther • Kneißl, Frederike • Kneißl, Reinhard • Knies, Stefan • Knips, Barbara-Susanne • Kofler, Bernhard • Kofler, Johann • Kölle, Ursula • Kosmalski, Karin • Kraft, Uwe • Kranzbühler, Wolfgang • Krekeler, Ariane • Kreutzer, Gabriele • Kreuzer, Daniela • Krückels, Barbara • Krüger, Sabine • Krüger, Siegrid • Kruse, Lothar • Kuben, Marc • Kubutat, Astrid • Kühnen, Christiane • Kulawik, Gina • Kunze, Steffi • Kupfer, Claudia • Kutzsche, Tina • Lange, Angela • Lange, Jost • Lange, Torsten • Lange, Uta • Larisch, Sabine • Laube, Elke • Laubner, Peer • Leffringhausen, Sascha • Lehmann, Josef • Lehmann, Peter • Leitzl, Hans-Jürgen • Leitzig, Rainer • Leniger, Matthias • Leniger, Stefan • Leonhardt-Harbeck, Sandra • Lichtenstern, Hans • Liebendörfer, Joachim • Liebisch, Ulrike • Lier, Petra • Linderer, Marieluise • Lohbeck, Rainer • Lohn, Tonia • Löhne, Rudolf • Lorenz, Manfred • Löser, Jürgen • Ludwig, Monika • Lütger, Frank • Lutz, Barbara • Lutz, Rainer • Lütz, Petra • Mahler, Frank • Maier, Gerd-Ulrich • Maier, Peter • Mair, Norbert • Mandery, Gabriele • Mands, Christina • Mank, Hans • Mansfeld, Bernd • Martinez-Gadow, Isabella • Matena-Pöschke, Sabine • Matthes, Erika • Matulla, Christian • Matulla, Petra • Matzke, Wiebke • Maurer, Lothar • Maxisch, Gernot • Mayer, Manfred • Mayrl, Bruno • Mehner, Sybille • Meier, Werner • Meier-Heinrich, Anne • Meigen, Matthias • Meixner, Katja • Mentel, Claudia • Menzel, Kurt • Menzel, Lutz M. • Mészáros-Funke, Rita • Meyer, Klaus G. • Meyer, Stefan • Meyer, Werner • Meyer-Kornes, Waltraud • Micansky, Edith • Micansky, Wolfgang • Michalski, J. • Michalski, U. • Michel, Albrecht • Michel, Thomas • Michels, Gerd • Mielchen, Jörg • Mirgel, Manfred • Molsen, Gerd • Mönninghoff, Peter • Mörsdorf, Joachim • Mosler, Giesela • Mühlfellner, Bettina • Mühlmann, Ute • Müller, Elsa • Münch-Herrmann, Heinz • Mündler, Andrea • Mündler, Michael • Naumburger, Andreas • Neidel, Volker • Neis, Stephan • Nelkenstock, Rainer • Neundorfer, Benedikt • Nickl, Josef • Niel, Josef • Nitsch, Jürgen • Nölling, Ditta • Obenaus, Rudolf • Oberndorfer, Jutta • Odenwaller, Ulrike • Oevrenes, Arvid • 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 • 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 • Potthoff,

Ludger • Pralle, Karlheinz • Prehn, Antje • Preußer, Bernd • Protz, Hubertus • Puschner-Walch, Maria-Anna • Quehl, Klaus • Raddatz, Eva-Maria • Rade-stock, 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 • Reiß, Annelie • Renner, Karl • Rethfeldt, Heike • Reuter, Dirk • Richter, Detlef • Richter, Gabriele • Richter, Margit • Richter, Marion • Rieger, Stephanie • Riese-Dillen, Bettina • Ritter, Andrea • 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 • Ruh-nau, Christian • Ruland, Dieter • Rump, Volker • Runge, Gudrun • Rust, Michael • Sacker, Renate • Samorej, Elena • Sanden-Böttcher, Stefanie • Sattler, Reinhard • Saur, Angelika • Sawinsky, Imke • Saxler, Esther • Schaaf, Ute • Schacker, Gerold • Schäfer, Brigitte • Schäfer-Justen, Nikola • Schafft-Sommer, Johanna • Schätzl, Roland J. • Schebitz, Gert • Scheit, Matthias • Schenke, Carolus • Scher-nikau, Jörn • Scherrers, Hermann-Josef • Schiefer, Carsten • Schiek-Kunz, Edmond • Schiel, Christiane • Schilling, Gerd • Schinke, Lutz • Schittenhelm, Christian • Schlechtingen, Johannes • Schlegel, Dieter • Schmid, Elmar • Schmidt, Andor • Schmidt, Barbara • Schmidt, Martin • Schmidt-Sibeth, Nikolaus • Schmitten, Friedhelm • Schmitz, Karl-Dieter • Schnabel, Odilo • Schneider, Harold • Schneider, Iris • Scholz, Hanna • Schönberger, Günther • Schöniger, Mario • Schöpfer, Helmut • Schreindl-Wambach, Kornelia • Schröder, Eckhard • Schröter, Luise • Schroth, Angelika • Schubart, Uwe • Schubert, Albrecht • Schubert, Karl • Schühle, Helmut • 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 • Siebenbür-ger, 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 • Stanko, Katerina • 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 • Strick-faden, Martin • Struß, Christian • Sturm, Raphael • Stürmer, Klaus W. P. • Stützle, Christian • Svensson, Ulrike • Tafese, Tatjana • Tan, Hie Sing • Tau-be, Klaus-Jürgen • Taust, Christiane • Tegmeyer-Metzdorf, Harald • Theiß, Karsten • Thiel, Änne • Thrum, Karin • Thumm-Söhle, Carola • Tiede-mann, Ines • Tiedgen, Martin • Tischler, Karl-Wil-helm • Tischner, Hartmut • Trapp, Helmut • Trilck, Melanie • Tröster, Sabine • Tschersich, Hans-Die-ter • Umpfenbach, H. Ulrich • Ungethüm, Antje • Utescher, Karl-Heinz • Veh-Hölzlein, Michael • Velde-Gestrich, Gisela • Vescio, Claudio • Vettori, Erich • Vinzelberg, Gabi • Voges, Stefan • Vohl-Zu-ber, Gabriele • von Breyman, Renata • von Dal-wigk, Alexander • von Dalwigk, Elke • von Gloeden, Wolfgang • von Köckritz, Christina • von Kries, Ute • von Massow, Hans-Werner • von Molitor, Corne-lius • von Molitor, Doris • Vonnahme-Bär, Gerda • Wächtler, Hannelore • Wächtler, Thomas • Wagen-knecht, Bernhard • Wagner, Konstanze • Wagner, Volkmar • Walaschewski, Barbara • Walther, Mar-tin • Wambach, Veit • Wartha, Reinhard • Wassermann, Leonhard • Weber, Adalbert • Weber, Rag-nar • Weerda, Heiko • Wegenaer, Martin • Wehner, Martin • Weigel, Ute • Weihe, Holger • Weingarten, Axel • Weisbarth, Thomas • Weitzel, Petra • Welsch, Nicole • Wenck, Matthias • Wendel, Eckhard • Wer-ner, Thomas • Westhof, Stephanie • Wettich-Bou-farra, Susanne • Wevers, Peter • Wiedemann, Frank • Wiegand, Sibylle • Wiemann, Josef • Wienkoop, Gabriele • Wildenauer, Wolfgang Ph. R. • Willms, Gregor • Wimmer, Konrad • Wimmer, Wolfgang • Windberg, Frank • Winter, Martin • Winter, Rudolf • Winter, Ute • Wirth, Thilo • Wissing, Matthias • Wittrock, Hermann • Wohlfart, Anton • Wolf-walch, Ulrike • Wolff, Gunnar • Wolkewitz, Jürgen • Wortmann, Mechthild • Wübbena, Joachim • Wührl, Gerhard • Wulff, Jochen • Wunderlich, Holm • Wunderlich, Silvia • Zauper, Torsten • Zed-ler, Siegmars • Zeeb, Konrad • Zelinka, Erich • Zer-ner, Arne • Zielke, Michael • Zimmer, Rolf • Zim-mermann, 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, 2013/14	21
Abb. 2	Anzahl der eingegangenen Meldungen aus Sentinelpraxen (inkl. SEED ^{ARE}) zu akuten respiratorischen Erkrankungen in der Saison 2013/14.	22
Abb. 3	Anzahl der eingesandten Sentinelproben und Positivenraten der fünf untersuchten viralen Atemwegserreger in der Saison 2013/14.	23
Abb. 4	Anzahl der eingesandten Sentinelproben und Positivenraten der fünf untersuchten viralen Atemwegserreger in sieben Altersgruppen.	24
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 2013 bis zur 15. KW 2014. Bei zehn oder weniger Proben pro Woche wird keine Positivenrate dargestellt.	26
Abb. 6	Anzahl der an das RKI gemäß IfSG übermittelten Fälle von Influenza (klinisch-labor diagnostisch bestätigt) nach Altersgruppen, 40. MW 2013 bis 20. MW 2014 (n = 6.253).	29
Abb. 7	Praxisindex und Influenzavirusnachweise des NRZ im Rahmen des Sentinels in der Saison 2013/14. Die gestrichelte Linie gibt die Grenze der ARE-Hintergrund-Aktivität an.	30
Abb. 8	Praxisindex und Virusnachweise des NRZ (Influenza-, RS-, hMP-, Adeno- und Rhinoviren) im Rahmen des Sentinels in der Saison 2013/14. Die gestrichelte Linie gibt die Grenze der ARE-Hintergrund-Aktivität an.	31
Abb. 9	Praxisindex und Influenzavirusnachweise des NRZ im Rahmen des Sentinels in den Saisons 2011/12 bis 2013/14. Die gestrichelte Linie gibt die Grenze der ARE-Hintergrund-Aktivität an.	31
Abb. 10	Zeitlicher und regionaler Verlauf der ARE-Aktivität in den KW 8 bis 14/2014.	32
Abb. 11	Praxisindex im Vergleich für die jeweiligen Wintersaisons 2009/10 bis 2013/14 (40. KW bis 15. KW des Folgejahres).	34
Abb. 12	Konsultationsinzidenz aufgrund akuter Atemwegserkrankungen in Deutschland in fünf Altersgruppen und gesamt nach Kalenderwoche, Saison 2013/14.	34
Abb. 13	Während der Influenzawelle 2013/14 aufgetretene altersspezifische Exzess-Konsultationen pro 100.000 Einwohner in Deutschland. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall.	36
Abb. 14	Während der Influenzawelle 2013/14 aufgetretene altersspezifische Exzess-Konsultationen pro 100.000 Einwohner in Deutschland nach Influenzotyp und -subtyp.	36
Abb. 15	Influenza-assoziierte Exzess-Konsultationen nach Altersgruppen in den Saisons 2004/05 bis 2013/14. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall.	37
Abb. 16	Influenza-assoziierte Arbeitsunfähigkeit bzw. Pflegebedürftigkeit für alle Altersgruppen in den Saisons 2004/05 bis 2013/14. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall.	37

Abb. 17	Während der Influenzawelle 2013/14 aufgetretene altersspezifische Exzess-Hospitalisierungen pro 100.000 Einwohner in den jeweiligen Altersgruppen in Deutschland. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95%-Konfidenzintervall.	39
Abb. 18	Influenza-assoziierte Hospitalisierungen nach Altersgruppen in den Saisons 2004/05 bis 2013/14. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95%-Konfidenzintervall.	40
Abb. 19	Anteil der geschätzten Exzess-Hospitalisierungen an den geschätzten Exzess-Konsultationen in fünf Altersgruppen in der Saison 2013/14.	40
Abb. 20	Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von Influenza A(H1N1) pdm09-Viren. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind grau unterlegt.	52
Abb. 21	Phylogenetische Analyse des Neuraminidasegens von Influenza A(H1N1) pdm09-Viren. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind grau unterlegt.	53
Abb. 22	Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von A(H3N2)-Viren. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind grau unterlegt.	54
Abb. 23	Phylogenetische Analyse des Neuraminidasegens von A(H3N2)-Viren. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind grau unterlegt.	55
Abb. 24	Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von Influenza B-Viren der Yamagata-Linie. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen sind grau unterlegt. ..	56
Abb. 25	Phylogenetische Analyse des Neuraminidasegens von Influenza B-Viren. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen sind grau unterlegt.	57
Abb. 26	Registrierte GrippeWeb-Teilnehmer nach Stadt- und Landkreisen in der 19. KW 2014.	61
Abb. 27	Häufigkeitsverteilung der GrippeWeb-Teilnehmer (19. KW 2014) aus den einzelnen Bundesländern im Vergleich zur tatsächlichen Verteilung in der Gesamtbevölkerung.	62
Abb. 28	Für die deutsche Bevölkerung geschätzte wöchentliche Rate an ILI (grippe-ähnliche Erkrankungen) sowie ILI mit hohem Fieber (mehr als 39 °C) von der 40. KW 2011 bis zur 19. KW 2014. Die einzelnen Werte werden jeweils als dreiwöchiger Mittelwert dargestellt. Zusätzlich dargestellt sind die im Rahmen des Sentinels der AGI nachgewiesenen Influenzaviren von Influenza A(H1N1) pdm09, A(H3N2) und B.	63
Abb. 29	Geografische Verteilung der SEED ^{ARE} -Praxen in Deutschland, die von der 16. KW 2013 bis zur 15. KW 2014 Daten an das RKI gesendet haben.	65
Abb. 30	Vergleich der prozentualen Verteilung aller in SEED ^{ARE} erfassten Hauptgruppen von ICD-10-Codes für akute respiratorische Erkrankungen zwischen den Berichtszeiträumen von der 16. KW 2012 bis zur 15. KW 2013 und von der 16. KW 2013 bis zur 15. KW 2014 (einschließlich Mehrfachdiagnosen).	66
Abb. 31	Zeitliche Verteilung des Anteils der erfassten Diagnosen für Influenza (J09 bis J11) und Pneumonien (J12 bis J18) an allen erfassten Diagnosen für ARE in pädiatrischen und allgemeinmedizinischen SEED ^{ARE} -Praxen von der 16. KW 2013 bis zur 15. KW 2014. Der grau unterlegte Bereich markiert die saisonale Influenzawelle.	67
Abb. 32	Vergleich des Anteils von allen Diagnosen für ARE bzw. Diagnosen für Grippe (J09 bis J11) mit Arbeitsunfähigkeit (AU) an allen ARE- bzw. Grippediagnosen während des Zeitraums der Grippewelle von der 8. KW bis zur 14. KW 2014 im SEED ^{ARE} -Sentinel für fünf Altersgruppen (20 bis 64 Jahre).	69

Abb. 33	Zeitlicher Verlauf des Anteils von Konsultationen mit einer Hospitalisierung (HO) und einer Diagnose für Grippe (J09 bis J11) oder Pneumonie (J12 bis J18) bzw. einer Diagnose für ARE außer Grippe oder Pneumonie an allen ARE-Diagnosen in SEED ^{ARE} -Praxen von der 16. KW 2013 bis zur 15. KW 2014. Der grau unterlegte Bereich markiert die saisonale Influenzawelle.	70
Abb. 34	Vergleich des Anteils der ICD-10-Codes zwischen allen Patienten mit Diagnosecode für ARE und den hospitalisierten Patienten mit diesen Codes in allgemeinmedizinischen bzw. pädiatrischen Sentinelpraxen von der 16. KW 2013 bis zur 15. KW 2014 (einschließlich Mehrfachdiagnosen; ohne Praxen mit nicht plausibler Grippekodierung nach Abschnitt 7.2.2).	71
Abb. 35	Mortalitätssurveillance in Berlin für alle Altersgruppen von Kalenderwoche 20/2013 bis 20/2014 mit Datenstand von Kalenderwoche 28/2014.	73
Abb. 36	Linke Seite: Anzahl erkrankter Personen je Ausbruch (n = 13). Rechte Seite: Erkrankungsraten bei Bewohnern in Ausbrüchen (n = 14).	76
Abb. 37	Genannte Gründe von 686 ungeimpften schwangeren Frauen gegen die Influenza-Impfung (adaptiert nach [8]).	85

12.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Geschätzte Influenza-bedingte Exzess-Todesfälle (Exzess-Mortalität) seit 1987/88. Der Anteil des dominant in einer Saison zirkulierenden Typs bzw. Subtyps ist blau gekennzeichnet, bei Ko-Zirkulation eines zweiten Typs bzw. Subtyps von über 30 % ist die Angabe schwarz fett gedruckt.	42
Tab. 2	Inflenzaviren: Gesamtzahl der charakterisierten Isolate aus Deutschland, Saison 2013/14.	45
Tab. 3	Influenza A(H ₃ N ₂)-Viren: Gesamtzahl der charakterisierten Isolate aus Deutschland, Saison 2013/14.	46
Tab. 4	Influenza A(H ₁ N ₁)pdm09-Viren: Gesamtzahl der charakterisierten Isolate aus Deutschland, Saison 2013/14.	47
Tab. 5	Influenza B-Viren: Gesamtzahl der charakterisierten Isolate aus Deutschland, Saison 2013/14.	48
Tab. 6	Antigene Analyse von Influenza A(H ₁ N ₁)pdm09-Viren im HHT.	49
Tab. 7	Antigene Analyse von Influenza A(H ₃ N ₂)-Viren im HHT.	49
Tab. 8	Antigene Analyse von Influenza B-Viren im HHT.	50
Tab. 9	Anzahl der Exzess-Todesfälle und der Exzess-Mortalität (Todesfälle pro 100.000 Einwohner) in Berlin in den Influenza Saisons 2012/13 und 2013/14. Die Anzahl der Exzess-Todesfälle wird für die Zeit während der Grippewelle berechnet als die Differenz aus der Anzahl tatsächlich übermittelter und erwarteter Todesfälle. ...	74
Tab. 10	In Fall-Listen enthaltene Informationen zu 12 Ausbrüchen mit Angaben dazu.	77
Tab. 11	Publizierte Schätzungen zur Influenzaimpfeffektivität, Test-negative Fall-Kontroll-Studien, Saison 2013/14 (Stand: 10.07.2014).	82

© Robert Koch-Institut
ISBN 978-3-89606-260-4

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

