

# Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2018/19

Arbeitsgemeinschaft Influenza



**Bericht zur Epidemiologie  
der Influenza in Deutschland  
Saison 2018/19**



# Inhalt

<b>1</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>15</b>
2.1	Ziel der Influenzasurveillance .....	15
2.2	Geschichte und Struktur der Influenzaüberwachung in Deutschland .....	16
2.3	Einbindung in internationale Netzwerke .....	17
<b>3</b>	<b>Begriffs- und methodische Erläuterungen</b> .....	<b>19</b>
<b>4</b>	<b>Datenquellen und erhobene Daten</b> .....	<b>23</b>
4.1	Syndromische Überwachung akuter respiratorischer Erkrankungen .....	23
4.2	Virologische Surveillance der AGI .....	26
4.3	Daten der kooperierenden Landeslabore .....	29
4.4	Von den Gesundheitsämtern übermittelte Daten nach IfSG .....	29
<b>5</b>	<b>Influenza-Überwachung in der Saison 2018/19 im Vergleich mit früheren Saisons</b> .....	<b>33</b>
5.1	Ergebnisse der Surveillance (übermittelte Fälle gemäß IfSG) .....	33
5.2	Ergebnisse der Sentinel-Surveillance .....	36
5.3	Influenza-bedingte Todesfälle (Exzess-Schätzungen) .....	46
5.4	Internationale Situation in der Saison 2018/19 .....	48
<b>6</b>	<b>Virologische Analysen in der Influenzasaison 2018/19</b> .....	<b>49</b>
6.1	Influenzavirusnachweise .....	49
6.2	Isolierte Viren .....	50
6.3	Antigene Charakterisierung der Influenzaviren .....	50
6.4	Molekulare Charakterisierung der Influenzaviren .....	58
6.5	Untersuchungen zur antiviralen Resistenz .....	70
6.6	Untersuchungen zu weiteren respiratorischen Viren .....	73
<b>7</b>	<b>Weitere Ergebnisse zur Influenzasaison 2018/19 aus syndromischen Surveillancesystemen des RKI</b> .....	<b>79</b>
7.1	GrippeWeb – syndromische Surveillance akuter Atemwegserkrankungen auf Bevölkerungsebene .....	79
7.2	SEED <sup>ARE</sup> – Ergebnisse zur fallbasierten Auswertung von akuten respiratorischen Erkrankungen in der primärärztlichen, ambulanten Versorgung .....	85
7.3	ICOSARI – ICD-10-Code basierte Krankenhaussurveillance schwerer akuter respiratorischer Infektionen .....	92
7.4	Mortalitätssurveillance in Berlin und Hessen .....	99

<b>8</b>	<b>Influenzaimpfung</b> .....	<b>103</b>
8.1	Zusammensetzung des Impfstoffs .....	103
8.2	Impfempfehlung für saisonale Influenza in der Saison 2018/19	103
8.3	Wirksamkeit der Impfung gegen saisonale Influenza (Impfeffektivität) .....	104
<b>9</b>	<b>Influenza als Zoonose</b> .....	<b>107</b>
9.1	Aviäre Influenza .....	107
9.2	Porcine Influenza .....	111
9.3	Fazit zu Influenza an der Schnittstelle zwischen Mensch und Tier .....	113
<b>10</b>	<b>Literaturhinweise</b> .....	<b>117</b>
<b>12</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>125</b>
12.1	Abbildungsverzeichnis .....	125
12.2	Tabellenverzeichnis .....	129
	<b>Impressum</b> .....	<b>132</b>

## Abkürzungen

<b>AGI</b>	Arbeitsgemeinschaft Influenza
<b>AIS</b>	Arztinformationssystem
<b>ARE</b>	Akute respiratorische Erkrankungen
<b>BZgA</b>	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
<b>ECDC</b>	European Centre for Disease Prevention and Control (Europäisches Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten)
<b>EISN</b>	European Influenza Surveillance Network (Europäisches Netzwerk zur Influenzaüberwachung)
<b>FAO</b>	Food and Agriculture Organization of the United Nations (Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation der Vereinten Nationen)
<b>FLI</b>	Friedrich-Loeffler-Institut
<b>GISAID</b>	Global Initiative on Sharing all Influenza Data (öffentliche Sequenzdatenbank für Influenzaviren)
<b>GISRS</b>	Global Influenza Surveillance and Response System (Weltweites Influenzaüberwachungsnetzwerk der Weltgesundheitsorganisation)
<b>HA</b>	Hämagglutinin
<b>HHT</b>	Hämagglutinationshemmtest
<b>hMPV</b>	humanes Metapneumovirus
<b>IBS</b>	Integrierte Bundesland-Surveillance
<b>ICD</b>	International Classification of Diseases (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
<b>ICOSARI</b>	ICD-10-Code basierte Surveillance schwerer akuter respiratorischer Infektionskrankheiten des RKI
<b>IfSG</b>	Infektionsschutzgesetz
<b>ILI</b>	Influenza-like illness (Erkrankung mit Influenza-typischer Symptomatik)
<b>KI</b>	Konfidenzintervall

<b>KL</b>	Konsiliarlabor für respiratorische Synzytialviren, Parainfluenzaviren, Metapneumoviren
<b>KW</b>	Kalenderwoche
<b>LAGuS</b>	Landesamt für Gesundheit und Soziales Mecklenburg-Vorpommern
<b>LAV</b>	Landesamt für Verbraucherschutz Sachsen-Anhalt
<b>LGA</b>	Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg
<b>LGL</b>	Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit
<b>LUA</b>	Landesuntersuchungsanstalt Sachsen
<b>MW</b>	Meldewoche
<b>NA</b>	Neuraminidase
<b>NRZ</b>	Nationales Referenzzentrum für Influenza
<b>OIE</b>	Office International des Epizooties (Weltorganisation für Tiergesundheit)
<b>PCR</b>	Polymerase chain reaction (Polymerasekettenreaktion)
<b>RKI</b>	Robert Koch-Institut
<b>RSV</b>	Respiratorisches Synzytial-Virus
<b>SARI</b>	Schwere akute respiratorische Infektionskrankheit
<b>SEED<sup>ARE</sup></b>	Sentinel zur elektronischen Erfassung von Diagnosecodes akuter respiratorischer Erkrankungen
<b>STIKO</b>	Ständige Impfkommission am RKI
<b>TLV</b>	Thüringer Landesamt für Verbraucherschutz
<b>TESSy</b>	The European Surveillance System (Europäisches Überwachungssystem für Infektionskrankheiten)
<b>WHO</b>	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
<b>WHO-CC</b>	WHO Collaborating Centres (WHO-Referenzlabore für Influenza)

## 1 Zusammenfassung

Die Informationen zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland in der Saison 2018/19 basieren hauptsächlich auf der Analyse und Bewertung der Daten aus verschiedenen Systemen des Robert Koch-Instituts (RKI) zur Überwachung akuter Atemwegsinfektionen insgesamt und der Influenza im Speziellen. Das Sentinelsystem der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) mit seiner syndromischen Surveillance akuter respiratorischer Erkrankungen und der virologischen Surveillance respiratorischer Erreger ist weiterhin ein zentrales Instrument im Gesamtkonzept der Influenzaüberwachung in Deutschland. Die virologischen Daten der AGI zu Influenza werden ergänzt durch Ergebnisse von sechs mit der AGI kooperierenden Landeslabors in Baden-Württemberg, Bayern, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt und in Thüringen. Aus Mecklenburg-Vorpommern wurden zusätzlich auch syndromische Daten aus Sentinelpraxen der landeseigenen Surveillance integriert. Weiterführende virologische Analysen zu den zirkulierenden Influenzaviren hat das Nationale Referenzzentrum für Influenza (NRZ) beigetragen, das Konsiliarlabor (KL) für respiratorische Synzytialviren (RSV), Parainfluenzaviren und humane Metapneumoviren hat Informationen zu weiteren respiratorischen Viren ergänzt. 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 mit mittlerweile über 14.000 registrierten Teilnehmern, dem elektronischen Modul der AGI (SEED<sup>ARE</sup>), dem Krankenhaussurveillance-System für schwere Atemwegsinfektionen (ICOSARI) und der zeitnahen Mortalitäts-surveillance mit Ergebnissen für Berlin und Hessen.

In der 44. Kalenderwoche (KW) 2018 wurden die ersten Influenza A(H3N2)-Viren im Rahmen des Sentinels der AGI identifiziert, ab der 47. KW wurden kontinuierlich Influenzaviren nachgewiesen. Der Anteil Influenza-positiver Proben (Positivenrate) stieg in dieser Saison erst in der 2. KW 2019 auf 18 % an. Die Grippewelle in der Saison

2018/19 begann damit in der 2. KW und endete mit der 14. KW 2019 Anfang April. Die Aktivität akuter Atemwegserkrankungen, gemessen am Praxisindex, erreichte von der 6. bis zur 8. KW 2019 Werte, die im Bereich stark erhöhter Aktivität lagen. Die Werte des Praxisindex während des Höhepunkts der Grippewelle in der 8. und 9. KW 2019 blieben aber unter den Werten der beiden Vorsaisons.

Die Zahl Influenza-bedingter Arztbesuche in der Saison 2018/19 wurde auf rund 3,8 Millionen (95 %-Konfidenzintervall (KI) 3,0 – 4,6 Millionen) geschätzt, darunter rund 2 Millionen Arztbesuche durch Influenza A(H1N1)pdm09 und rund 1,8 Millionen Arztbesuche durch Influenza A(H3N2). Besonders zu Beginn der Grippewelle kam es zu einer Überlagerung mit Arztbesuchen, insbesondere bei Kleinkindern, die durch RSV verursacht wurden. Rund eine Million zusätzliche Arztbesuche sind in der Saison 2018/19 diesem Erreger zuzuordnen gewesen. Influenza-assoziierte Arbeitsunfähigkeiten (bzw. Pflegebedürftigkeit oder die Notwendigkeit der Bettruhe bei Patienten, die keine Krankschreibung benötigen) wurden auf 2,3 Millionen (95 %-KI 2,1 – 2,5 Millionen) geschätzt. Die geschätzte Anzahl der Influenza-bedingten Krankenhauseinweisungen aus primärversorgenden Praxen betrug 18.000 (95 %-KI 16.000 – 20.000).

Im Vergleich mit früheren Saisons liegt der Schätzwert für die Influenza-bedingten Arztbesuche damit deutlich niedriger als in der ungewöhnlich starken Grippewelle der Vorsaison 2017/18 und den starken Saisons 2012/13 und 2014/15. Die Schätzung der Influenza-bedingten Krankenhauseinweisungen liegt ebenfalls niedriger als die Schätzungen für 2016/17 und 2017/18, etwa vergleichbar mit den Werten in der Saison 2015/16. Auch in dieser Saison überstieg die Zahl der laborbestätigten hospitalisierten Influenzafälle, die gemäß Infektionsschutzgesetz an das RKI übermittelt wurden, die Schätzung der AGI, die sich allerdings auch nur auf Krankenhauseinweisungen aus der Hausarzt- oder Kinderarztpraxis bezieht.



Für die Saison 2018/19 konnte noch keine Schätzung der Übersterblichkeit vorgenommen werden, da die dafür notwendigen Angaben des statistischen Bundesamtes zeitverzögert veröffentlicht werden. Aber die Schätzung für die Saison 2017/18 wurde ergänzt und zeigt mit rund 25.000 Influenza-bedingten Todesfällen in der Vorsaison auch für diesen Parameter die außerordentliche Schwere der Grippewelle.

Bei den im Rahmen des Sentinels vom NRZ untersuchten Patientenproben zirkulierten in der Saison 2018/19 Influenza A(H1N1)pdm09- und Influenza A(H3N2)-Viren seit Beginn der Grippewelle parallel. Ab Ende Februar dominierten dann Influenza A(H3N2)-Viren das Grippegeschehen. Insgesamt wurden 51 % Influenza A(H1N1)pdm09- und 49 % Influenza A(H3N2)-Viren nachgewiesen. Influenza B-Viren zirkulierten in der Saison 2018/19 nur ganz sporadisch, sie wurden im Rahmen des Sentinels nicht identifiziert. Die molekularen Analysen zeigten für die Influenza A(H1N1)pdm09-Viren eine gute Übereinstimmung mit den Impfstämmen der Saison 2018/19 und der kommenden Saison 2019/20. Für die Influenza A(H3N2)-Viren konnte keine gute Übereinstimmung mit der für den Impfstoff empfohlenen Komponente für die Saison 2018/19 gezeigt werden. Das NRZ beteiligte sich mit molekularen Analysen auch an der Aufklärung von Influenzaausbrüchen durch die zuständigen Gesundheitsämter. Zusätzlich wurden an das NRZ eingesandte Proben von Patienten mit schweren oder tödlichen Krankheitsverläufen molekulargenetisch untersucht. Im Berichtszeitraum wurden rund 36 % der im NRZ detektierten Influenzaviren sowie weitere an das NRZ eingesandte Isolate auf ihre Resistenzeigenschaften untersucht. Bis auf ein Influenza A(H1N1)pdm09-Virus, das eine wahrscheinlich unter Therapie entstandene Resistenz gegen Oseltamivir aufwies, zeigten sich alle untersuchten Viren empfindlich gegenüber den Neuraminidasehemmern Oseltamivir, Zanamivir und Peramivir. Auch gegen den in der EU bisher noch nicht zugelassenen antiviralen Wirkstoff Baloxavir marboxil waren die untersuchten Influenzaviren empfindlich. Die im KL charakterisierten RS-Viren gehörten wie in der Vorsaison zu über 60 % zur Gruppe B, während in der Saison 2016/17 die RS-Gruppe A-Viren mit rund 60 % dominierten.

Die Auswertungen der GrippeWeb-Daten zeigen, dass die ILI-Raten in der Saison 2018/19 in etwa dem Niveau der durchschnittlichen „Saisonnormalen“ der Jahre 2011 bis 2018 glichen. Untersucht wurde auch der Anteil der GrippeWeb-Teilnehmer mit ARE bzw. ILI-Symptomatik, der aufgrund der Symptome eine Haus- bzw. Kinderarztpraxis aufsuchte.

Die Verteilung der ICD-10-Diagnosecodes für akute Atemwegsinfektionen im ambulanten Bereich wird in der detaillierteren Analyse der SEED<sup>ARE</sup>-Daten gezeigt. Die Zahl der Konsultationen, bei denen bestimmte Diagnosecodegruppen (akute Infektionen der oberen oder der unteren Atemwege) vergeben wurden, zeigt einen deutlichen saisonalen Verlauf. Der Anteil an Patienten, die während der Grippewelle von Haus- und Kinderarztpraxen in ein Krankenhaus eingewiesen wurden, war in der Subgruppe mit Diagnosecodes zu Influenza, Pneumonie und anderen Infektionen der unteren Atemwege deutlich höher als bei Betrachtung aller ICD-10-Codes für akute Atemwegsinfektionen. In der Saison 2018/19 fiel auf, dass insbesondere Kleinkinder schwer erkrankten und ein höherer Anteil ins Krankenhaus eingewiesen wurde. Mit den fallbasierten anonymen Informationen aus dem SEED<sup>ARE</sup>-Modul können gezielt auch weitere respiratorische Syndrome überwacht werden, z. B. Erkrankungen, die als ambulant erworbene Pneumonien codiert wurden.

Für die zeitnahe Bewertung schwerer Krankheitsverläufe konnten in der Saison 2018/19 wertvolle Informationen im Rahmen der syndromischen Krankenhaussurveillance für schwere akute respiratorische Infektionen (ICOSARI) gewonnen werden. Die Zahl der hospitalisierten SARI-Patienten war deutlich niedriger als in der Saison 2017/18, allerdings wurden auch im Rahmen der Krankenhaussurveillance hohe SARI-Fallzahlen in der Altersgruppe der 0- bis 4-Jährigen verzeichnet.

In der zeitnahen Auswertung der Übersterblichkeit im Zeitraum der Grippewelle werden im Bericht die Schätzungen für Berlin und Hessen dargestellt. Auch hier fiel der im Verhältnis zu schweren Grippewellen wie 2016/17 und 2017/18 moderate Verlauf durch eine niedrigere Übersterblichkeit auf.

Im Kapitel zur Influenzaimpfung wird auf die Empfehlung der Weltgesundheitsorganisation

(WHO) für die einzelnen Impfstoffkomponenten, die Empfehlung der Ständigen Impfkommision (STIKO) zur Influenzaimpfung und die Schätzung der Wirksamkeit der Impfung in der Saison 2018/19 eingegangen.

Für die Saison 2019/20 hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) für die Influenza A(H1N1)pdm09- und die A(H3N2)-Komponente eine Aktualisierung im Vergleich zur Saison 2018/19 für die nördliche Hemisphäre empfohlen:

- ▶ ein A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09-ähnliches Virus;
- ▶ ein A/Kansas/14/2017 (H3N2)-ähnliches Virus;
- ▶ ein B/Colorado/06/2017-ähnliches Virus (B/Victoria-Linie) und im quadrivalenten Impfstoff
- ▶ ein B/Phuket/3073/2013-ähnliches Virus (B/Yamagata-Linie).

Wie in den Vorsaisons wurde die Wirksamkeit der Influenzaimpfung in der Saison 2018/19 basierend auf Daten aus der virologischen Surveillance der AGI untersucht. Die Wirksamkeit der saisonalen Influenzaimpfung gegen eine laborbestätigte Influenzaerkrankung war in der Saison 2018/19 insgesamt niedrig, wobei die Wirksamkeit gegen eine Influenza A(H1N1)pdm09-Erkrankung hoch war, während gegen eine Influenza A(H3N2) Erkrankung keine Wirksamkeit gezeigt werden konnte.

Schließlich wird im Kapitel Influenza als Zoonose die aktuelle Situation bezüglich aviärer und porciner Influenza in ihren jeweiligen Tierspezies und bei humanen Erkrankungsfällen geschildert.

Wie in den Vorjahren wurde in Deutschland kein humaner Fall mit zoonotischer Influenzavirusinfektion gemeldet und an das RKI übermittelt. Allerdings traten auch in der Saison 2018/19 weltweit humane Infektionen mit aviären und mit porcinen Influenzaviren auf. Sie konnten zumeist auf eine Exposition zu infizierten Tieren zurückgeführt werden. Es gibt weiterhin keine Belege für eine anhaltende Mensch-zu-Mensch-Übertragung mit diesen zoonotischen Influenzaviren. Solange die Influenzaviren in Tierbeständen zirkulieren, kann es bei entsprechender Exposition weiterhin zu sporadischen humanen Infektionen kommen.

## Executive Summary

The information on the epidemiology of influenza in Germany for the 2018/19 season is mainly based on the analysis and assessment of data collected by the Robert Koch Institute's (RKI) various surveillance systems for the monitoring of acute respiratory infections (ARI), particularly influenza, in Germany. The national sentinel system of the Working Group on Influenza (AGI) with its syndromic surveillance of acute respiratory diseases and the virological surveillance of respiratory pathogens continues to be a central instrument in the overall concept of influenza surveillance in Germany. The virological data of the AGI on influenza are supplemented by results of six state laboratories cooperating with AGI in Baden-Württemberg, Bavaria, Mecklenburg-Western Pomerania, Saxony, Saxony-Anhalt and Thuringia. Mecklenburg-Western Pomerania contributed syndromic data from sentinel practices of the state's own surveillance. The National Influenza Center (NIC) conducted additional virological analyses of circulating influenza viruses and the consultant laboratory for RSV, parainfluenza viruses and metapneumoviruses added characterisation results for RSV. Mandatory reports of laboratory confirmed cases of influenza were obtained from the German local health authorities who submitted notifications via state health authorities to the RKI. These were also included in the report, as were the results from the web-based participatory surveillance system GrippeWeb where 14,000 participants are registered. Finally we present results from the electronic module of the AGI (SEED<sup>ARE</sup>), the hospital surveillance system for severe acute respiratory infections (ICOSARI) and timely mortality data from the federal states Berlin and Hesse.

This season we identified the first influenza viruses, namely A(H3N2) viruses, within the AGI sentinel in the 44th calendar week (CW) 2018. In the 2nd CW 2019 the proportion of influenza-positive samples (positivity rate) rose to 18 %. Thus, in the 2018/19 season the flu epidemic began in the 2nd CW and it ended in the 14th CW 2019 in early April. The activity of acute respiratory diseases, measured by the so called practice index,

reached values of high ARI activity from CW 6 to 8 2019. However, the values of the practice index during the peak of the flu epidemic in the 8th and 9th CW 2019 remained below the values of the last two seasons.

We estimate that a total of approximately 3.8 million influenza-attributable medically attended acute respiratory illnesses (iMAARI) occurred (95 % confidence interval (CI), 3.0–4.6 million), including approximately 2 million iMAARI by influenza A(H1N1)pdm09 and around 1.8 million iMAARI through influenza A(H3N2). Especially at the beginning of the flu epidemic, there was an overlap with MAARI, especially in infants, who were caused by RSV. Around one million rMAARI in the 2018/19 season were attributed to this pathogen. Influenza-associated (physician certified) incapacities for work (or the need for bed rest in patients who do not need a sick leave note) were estimated at 2.3 million (95 % CI 2.1–2.5 million). The estimated number of influenza-related hospitalizations from primary care practices was 18,000 (95 % CI 16,000–20,000).

Compared with previous seasons, the estimate for iMAARI is therefore significantly lower than in the extraordinarily severe flu epidemic in the 2017/18 season and the severe seasons 2012/13 and 2014/15. The estimate for influenza-attributable hospital admissions is also lower than the estimates for 2016/17 and 2017/18, roughly comparable to the values for the 2015/16 season.

As in the previous season, the number of laboratory-confirmed hospitalised influenza cases reported through the mandatory reporting system exceeded the AGI estimate, likely because the latter is restricted to hospital admissions from GP or pediatric practice and does not include – for example – direct admissions through the emergency care system.

For the 2018/19 season, no estimate of excess-mortality could be made, as the necessary data of the Federal Statistical Office are published with a time delay. However, the estimate for the 2017/18 season (still lacking in the last annual report) has been supplemented: approximately 25,000

influenza-related deaths exemplify – together with other parameters – the extraordinary severity of the flu epidemic 2017/18.

According to the virological sentinel surveillance conducted by the NIC influenza A(H1N1)pdm09 and A(H3N2) viruses co-circulated during the flu epidemic from the start. Since the end of February influenza A(H3N2) viruses dominated. In total, 51 % influenza A(H1N1)pdm09 and 49 % influenza A(H3N2) viruses were detected. Influenza B viruses circulated only sporadically during the 2018/19 season, and were not identified in the sentinel. The influenza A(H1N1)pdm09 viruses reacted well with post-infection ferret antiserum raised against the respective vaccine viruses and with the vaccine strains recommended for the upcoming 2019/20 season. For the A(H3N2) viruses the antigenic analysis showed no good agreement with the vaccine strains. The NIC also conducted molecular analyses of influenza-positive samples in the context of the investigation and management of influenza outbreaks conducted by local health authorities where also severe cases had occurred. In addition, samples were analysed that were sent to the NIC coming from other patients with a severe or fatal course. Finally, the NIC had also tested approximately 36 % of the influenza viruses for resistance against antivirals. Except for one influenza A(H1N1)pdm09 virus, where resistance may have occurred under therapy, all viruses tested were susceptible to the neuraminidase inhibitors oseltamivir, zanamivir and peramivir. The influenza viruses examined were also sensitive to the antiviral drug baloxavir marboxil, which has not yet been licensed in the EU. The RSV characterized by the consultant laboratory belonged with more than 60 % to group B (as was the case in the 2017/18 season), while in the 2016/17 season RSV group A viruses dominated with about 60 %.

The analysis of the GrippeWeb data shows that the ILI rates in the 2018/19 influenza season were similar to an averaged course based on data from the years 2011 to 2018. In this report we show also the proportion of patients with ARI or ILI symptoms who visit a physician because of the symptoms.

The distribution of the ICD-10 diagnostic codes for ARI in ambulatory care is shown in the more detailed analysis of the SEED<sup>ARE</sup> data. The number of consultations in which certain ICD-10

codes for upper respiratory tract infections, influenza or lower respiratory tract infections have been used, showed a clear seasonal pattern. In the 2018/19 season, it was noticeable that especially infants were seriously ill and a higher proportion as usual was hospitalized. Using the case-based anonymous information from the SEED<sup>ARE</sup> module, further respiratory syndromes can also be specifically analysed, such as illnesses that have been coded as community-acquired pneumonia.

For the assessment of progression to severe disease, valuable information was obtained in the context of the ICD-10 code based syndromic hospital surveillance for severe acute respiratory infections (ICOSARI) in the 2018/19 season. The number of hospitalized SARI patients was significantly lower than in the 2017/18 season, but high SARI case numbers in the 0- to 4-year age group were again documented.

In the timely analysis of excess mortality during the season, the report presents the estimates for the states Berlin and Hesse. Here too, the estimates were lower than in the more severe seasons 2016/17 and 2017/18.

The World Health Organization's (WHO) annual recommendations on influenza vaccines, the recommendations of the German Standing Committee on Vaccination (STIKO), and the assessment of the influenza vaccine effectiveness for the 2018/19 season are all presented in the chapter »Influenza Vaccination«. For the 2019/20 season, the WHO recommended a different composition of the influenza vaccine for the influenza A(H1N1)pdm09 and the A(H3N2) components in comparison to the Northern Hemisphere 2018/19 season:

- ▶ an A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09-like virus (new);
- ▶ an A/Kansas/14/2017 (H3N2)-like virus (new);
- ▶ a B/Colorado/06/2017-like virus (Victoria lineage) unchanged; and
- ▶ a B/Phuket/3073/2013-like virus (Yamagata lineage) unchanged.

As in the previous seasons, the effectiveness of influenza vaccination in the 2018/19 season was assessed by analysing the virological surveillance data of the AGI. The overall effectiveness of seasonal influenza vaccine against laboratory-confirmed influenza disease was low, however, effects

differed by subtype: effectiveness against influenza A(H1N1)pdm09 disease was high, while no effectiveness was shown against laboratory confirmed influenza A(H3N2) disease.

Lastly, the chapter on zoonotic influenza describes the situation on avian and porcine influenza in their respective animal species, as well as in humans. As in previous years, no human case with zoonotic influenza virus infection was reported in Germany. However, also in the 2018/19 season, human infections with avian and porcine influenza viruses occurred worldwide. They were mostly attributed to exposure to infected animals. There was also no evidence of sustained human-to-human transmission with these zoonotic influenza viruses. As long as the influenza viruses circulate in livestock, sporadic human infections may continue to occur.

## Eckdaten zur Influenza

### Allgemeine Daten

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

### Weitere ausgewählte Daten

#### Influenzameldungen gemäß IfSG von der 40. Meldewoche (MW) 2018 bis zur 20. MW 2019 (Datenstand 05.06.2019)

Erkrankungen (gerundet):	182.000 labordiagnostisch bestätigte Fälle
Hospitalisierungen (gerundet):	40.000 labordiagnostisch bestätigte Fälle

#### Schätzung der Krankheitslast durch Influenza basierend auf Daten der AGI:

Dauer der Influenzawelle:	2. KW bis 14. KW 2019
Exzess-Konsultationen (gerundet):	3.800.000 (95 %-KI 3.000.000 – 4.600.000)

Exzess-Arbeitsunfähigkeiten bzw. Pflegebedürftigkeiten bei Kindern und nicht Berufstätigen (gerundet):	2.300.000 (95 %-KI 2.100.000 – 2.500.000)
--	---

Exzess-Hospitalisierungen basierend auf Krankenhauseinweisungen aus Haus- und Kinderarztpraxen (gerundet):	18.000 (95 %-KI 16.000 – 20.000)
--	----------------------------------



## 2 Einleitung

In diesem Bericht werden die Ergebnisse der Influenza-Überwachung in Deutschland für die Saison 2018/19, basierend auf den Daten der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) und weiteren Surveillance-Systemen des Robert Koch-Instituts zusammengefasst und bewertet. Seit der Saison 2012/13 werden die Daten zu akuten respiratorischen Erkrankungen aus dem Sentinel zur elektronischen Erfassung von Diagnosecodes akuter respiratorischer Erkrankungen (SEED<sup>ARE</sup>) als zusätzliche elektronische Datenerhebung in primärversorgenden Praxen in die Analysen und Auswertungen der AGI integriert. Seit Beginn der Saison 2010/11 wurden alle Patientenproben, die im Rahmen der virologischen Surveillance an die AGI eingesandt wurden, auch auf Respiratorische Synzytial-Viren (RSV) und seit der Saison 2013/14 zusätzlich auch auf humane Metapneumoviren (hMPV), Adeno- und Rhinoviren untersucht. Das internetbasierte Befragungstool für akute Atemwegserkrankungen (GrippeWeb) trägt seit der Saison 2010/11 wichtige zusätzliche Informationen zur Krankheitslast in der Bevölkerung bei. Dies betrifft insbesondere die Rate akuter Atemwegserkrankungen in der Bevölkerung mit oder ohne nachfolgenden Arztbesuch. Schwere Krankheitsverläufe werden seit der Saison 2016/17 zeitnah wöchentlich basierend auf Daten aus der syndromischen Krankenhaussurveillance für schwere akute respiratorische Infektionen (ICOSARI) bewertet. Die Ergebnisse fließen ebenfalls in die Gesamtbewertung der Saison ein. Meldedaten gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) sowie weitere Studienergebnisse 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 Influenzavirustypen 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(H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>) und A(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>)pdm09 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 Influenzavirussubtypen 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 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 zukünftige Saisons können nicht vorhergesagt werden. Da die jährlich angepasste Kombination der Impfstoffkomponenten ein Jahr vor der zu erwartenden Grippewelle festgelegt wird, muss sie nicht in jeder Saison zu den dann aktuell zirkulierenden Viren passen. Da außerdem Resistenzen gegen die zur Verfügung stehenden antiviralen Arzneimittel auftreten können, ist eine kontinuierliche zeitnahe Überwachung der Influenza von besonderer Bedeutung.

Durch die historischen Daten, die durch die kontinuierliche Surveillance zur Verfügung stehen, ergibt sich ein umfassenderes Bild der Epidemiologie der Influenza. Beim Auftreten neuer respiratorischer Erreger helfen diese Daten, das Geschehen richtig einzuschätzen. Auf die Bedeutung der Ergebnisse der Influenzaüberwachung wird deshalb auch im Nationalen Pandemieplan Teil I (Strukturen und Maßnahmen) und Teil II (Wissenschaftliche Grundlagen) eingegangen (<http://www.rki.de/pandemieplanung>).

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 neben Influenza- auch auf Respiratorische Synzytial-Viren, Adeno-, Rhino- und humane Metapneumoviren untersucht.

## 2.2 Geschichte und Struktur der Influenzaüberwachung in Deutschland

Die Arbeitsgemeinschaft Influenza wurde 1992 von vier pharmazeutischen Unternehmen ins Leben gerufen, 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 Fachgebiet für respiratorisch übertragbare Erkrankungen (FG36) im 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 von unentgeltlich und ehrenamtlich aktiven Haus- und Kinderarztpraxen in ganz Deutschland 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 mitwirkenden Ärztinnen und Ärzte – zu einem Erhebungssystem, das im europäischen Rahmen einen Spitzenplatz einnimmt.

Das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Influenza, das am Robert Koch-Institut angesiedelt ist und die virologische Surveillance der AGI durchführt, stellt zusätzliche Ergebnisse zur antigenen und genetischen Charakterisierung der zirkulierenden Influenzaviren zur Verfügung und trägt damit zur umfassenden Analyse der jeweiligen Influenzasaison bei. In der Saison 2018/19 hat sich auch das Konsiliarlabor (KL) für respiratorische Synzytialviren (RSV), Parainfluenzaviren, Metapneumoviren mit Ergebnissen zu weitergehenden Untersuchungen an der Berichterstattung beteiligt.

Im Rahmen der gesetzlichen Meldepflicht gemäß Infektionsschutzgesetz verfügt das RKI seit 2001 über Influenza-Melddaten für die Influenzaüberwachung. Jeder Direktnachweis von

Influenzaviren im Rahmen einer akuten Infektion muss an das zuständige Gesundheitsamt gemeldet werden und wird über die jeweilige Landesbehörde an das RKI übermittelt.

Seit 2011 wird mit dem Online-Tool GrippeWeb die Bevölkerung selbst wöchentlich nach akuten Atemwegserkrankungen befragt, so dass auch Erkrankungen registriert werden, die nicht zu einem Arztbesuch führen. Die Daten aus dem SEED<sup>ARE</sup>-Modul tragen seit der Saison 2012/13 zur ARE-Surveillance der AGI bei.

Seit der Saison 2016/17 wurde die wöchentliche Überwachung und Berichterstattung zu Influenza um die Krankenhaussurveillance ICOSARI erweitert, aus der wertvolle Informationen zu schweren Krankheitsverläufen akuter respiratorischer Infektionen zur Verfügung standen.

Die Ergebnisse der Influenzaüberwachung werden von der 40. KW bis zur 20. KW des Folgejahres im Influenza-Wochenbericht und während des Sommers in Monatsberichten zusammengefasst. Die Berichte sind abrufbar auf der Internetseite der AGI unter <https://influenza.rki.de/Wochenberichte.aspx> sowie auf dem edoc-Server des RKI unter <https://edoc.rki.de/>.

## 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 (Syndrom = Kombination typischer Symptome), 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 EISN vom Europäischen Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (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 berichten EISN und die WHO-Region Europa in einem gemeinsamen Wochenbericht »Flu News Europe« über die Ergebnisse der Influenzaüberwachung in den Mitgliedsländern, während der Sommermonate werden Berichte in größeren Abständen veröffentlicht.

Das NRZ für Influenza, das die virologische Surveillance der AGI durchführt, ist ein von der WHO anerkanntes National Influenza Center (NIC) und damit Teil des weltweiten Netzwerks von NICs, die zusammen mit WHO-Kollaborationszentren für Influenza und wichtigen regulatorisch tätigen Laboren im Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) zusammengeschlossen sind. Die Ergebnisse für die globale Influenzaüberwachung fasst die WHO in Genf in Influenza Updates zusammen.

Alle internationalen Überwachungssysteme basieren damit für Deutschland auf den Ergebnissen der Influenzaüberwachung durch die AGI.

### Internetseiten internationaler Influenzaüberwachung

- ▶ EISN <https://ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/eisn>
- ▶ Gemeinsame Berichterstattung EISN und WHO Region Europa (Flu News Europe) mit interaktiven Karten zur Influenzasituation in Europa <http://www.flunewseurope.org>
- ▶ WHO-Seiten zu Influenza <http://www.who.int/influenza/en>
- ▶ WHO Influenza Updates [http://www.who.int/influenza/surveillance\\_monitoring/updates/en](http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/en)
- ▶ Interaktive Grafiken der WHO mit Informationen zur Influenza-Aktivität <https://www.who.int/influenza/resources/charts/en>



### 3 Begriffs- und methodische Erläuterungen

Die vom Sentinelsystem der AGI verwendeten **AGI-Regionen** entsprechen den deutschen Bundesländern, mit Ausnahme der Bundesländer Berlin, Hamburg, Bremen und 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 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 (s. u.) in Zusammenhang stehenden Morbidität in Deutschland ist das Auftreten von »Akuten Respiratorischen Erkrankungen« (**ARE**). Sie sind definiert als das klinische Syndrom »akute Pharyngitis, Bronchitis oder Pneumonie mit oder ohne Fieber«. Als ICD-10-Codes wurden nach Validierung im SEED<sup>ARE</sup>-Modul die Diagnosecodes J00–J22, B34.9 und J44.0 als ARE-Syndrom festgelegt. Diese Überwachung der 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). 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 werden gebeten, systematisch Nasenabstriche bei Patienten mit spezifischer respiratorischer Symptomatik in verschiedenen Altersgruppen zu nehmen und einzusenden. Abstriche werden bei

Patienten durchgeführt, die Fieber oder ein anderes systemisches Krankheitszeichen wie Kopf- oder Gliederschmerzen sowie respiratorische Symptome wie Husten oder Halsschmerzen haben. Falls in einer Woche kein Patient mit der entsprechenden Symptomatik die Praxis aufsucht, sollen die Praxen Patienten mit ARE-Symptomatik beproben. Die Überwachung der zirkulierenden Influenzaviren und der weiteren untersuchten 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.) oder den Konsultationsinzidenzen (s. u.) verfolgt werden. Die kategoriale Bewertung der Influenza-Aktivität spiegelt die der Influenza zugeordnete Erkrankungshäufigkeit (Morbidität) unter allen ARE-Patienten wider.

Als **Influenzawelle (Grippewelle)** wird der gesamte Zeitraum erhöhter Influenza-Aktivität bezeichnet. Nach Definition der AGI beginnt die Influenzawelle, wenn die untere Grenze für das 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 %. Diese virologische Definition kann

durch die Bewertung zusätzlicher epidemiologischer Kenngrößen modifiziert werden. 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 geschätzte 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-Erstkonsultationen wird mit der geschätzten Bevölkerung, die von den Sentinelärzten und -ärztinnen (Pädiater, Allgemeinmediziner und hausärztlich tätige Internisten) betreut wird, in Beziehung gesetzt und auf die Gesamtbevölkerung hochgerechnet. Die Konsultationsinzidenz für ARE ist ganzjährig (d. h. auch 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 gemittelten relativen Abweichungen der beobachteten Anzahl von ARE und der Anzahl der ARE je 100 Praxiskontakte in Bezug auf das für jede Praxis ermittelte »Normalniveau« im Winterhalbjahr dar. Unterschiede, die durch Praxisspezialisierung (Pädiater, hausärztlich tätige Internisten, Allgemeinärzte), Praxisgröße etc. verursacht sind, werden dadurch normiert und regionale Vergleiche unterstützt. Eine »normale« ARE-Aktivität (Hintergrundaktivität) wird erfahrungsgemäß beim Praxisindex im Winterhalbjahr bei Werten bis zu 115 angenommen. Die Berechnung des »Normalniveaus« basiert auf den Wochen ohne anhaltende Influenzaviruszirkulation 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). Beim Praxisindex ist zu beachten, dass die berechneten Werte methodisch in Zeiten mit mehreren Feiertagen wie Weihnachten und dem Jahreswechsel höher oder niedriger sein können, ohne dass sich die Morbidität verändert hat. Dies kommt vor allem durch die veränderten Praxis-Öffnungszeiten und ein verändertes Verhältnis von Patienten mit chronischen Krankheiten und geplanten Arztterminen und solchen mit akuten Atemwegserkrankungen zustande.

Die ARE-Aktivität basierend auf dem Praxisindex jeder einzelnen Sentinelpraxis wird außerdem im Winterhalbjahr für jede Woche räumlich aufgeschlüsselt in Form einer Karte dargestellt. Die Karte gibt einen Eindruck des regionalen und zeitlichen Verlaufs der ARE-Aktivität, erlaubt aber aufgrund der zu geringen Datendichte (Zahl der wöchentlich meldenden AGI-Praxen) keine Beurteilung der lokalen Situation der ARE- bzw. Influenza-Aktivität. Die Karte zeigt die Aktivität akuter Atemwegserkrankungen. Wenn die Erhöhung der ARE-Aktivität gemäß den Ergebnissen der virologischen Surveillance hauptsächlich durch Influenzaviren verursacht wird und keine oder nur wenige andere Atemwegserreger nachgewiesen werden, stellt die **ARE-Karte** die Influenza-Aktivität dar. In der Grippewelle ist dies meist, aber nicht immer der Fall.

Die **»Exzess«-Konsultationen, -Hospitalisierungen und -Arbeitsunfähigkeiten** werden für den Zeitraum erhöhter Influenza-Aktivität berechnet. Es sind die auf die Gesamtbevölkerung bezogenen Konsultationen, die über die sonst zu erwartenden Basiswerte der jahreszeitlich erwarteten ARE-Aktivität hinausgehen und die der Influenza zugeschrieben werden. Diese Werte werden als Influenzawellen-assoziiert oder kurz »Influenza-assoziiert« bzw. »Influenza-bedingt« bezeichnet.

Für die **Schätzung der Exzess-Konsultationen** wurden die Daten der ARE-Surveillance und die Ergebnisse der virologischen Influenzasurveillance der AGI kombiniert. Dazu wurde ein generalisiertes additives Regressionsmodell (GAM) für den Einfluss der Influenza auf den Verlauf der ARE-Konsultationen erstellt. Als Maß für die Influenza-Aktivität wurde die wöchentliche Zahl der Influenzanachweise im NRZ in das Modell einbezogen. In einem zweiten Schritt wurden

die Influenza-assoziierten ARE-Konsultationen entsprechend der Verteilung der im NRZ nachgewiesenen Typen und Subtypen von Influenza aufgeteilt. In die Saison 2018/19 wurde dieses Modell um mehrere Komponenten erweitert: Erstens wurde die ARE-Konsultationsinzidenz in der Altersgruppe der 0- bis 4-jährigen nochmals in zwei Untergruppen, die der 0- bis 1-Jährigen und der 2- bis 4-Jährigen unterteilt. Zweitens wurden zusätzlich zu Influenza- auch RS-Viren in die Exzessberechnungen mit einbezogen. Drittens wurden die Exzess-Schätzungen für Influenza nicht nur nach den A-Subtypen, sondern auch nach den beiden B-Linien (Victoria und Yamagata) unterteilt. Eine ausführliche Beschreibung dieser in der Saison 2018/19 für den Saisonbericht angewandten Methode wurde in der Zeitschrift *Influenza and Other Respiratory Viruses* (an der Heiden, Buchholz und Buda, 2019) mit Ergebnissen für die Saisons 2010/11 bis 2017/18 veröffentlicht.

Die Influenza-bedingten **Exzess-Arbeitsunfähigkeiten** und die **Exzess-Hospitalisierungen** werden berechnet, indem der Anteil der Arbeitsunfähigkeiten bzw. Krankenhauseinweisungen an allen ARE-Konsultationen geschätzt wird. Für diese Schätzung werden nur Praxen in die Berechnung einbezogen, die überhaupt jemals mindestens eine Arbeitsunfähigkeit bzw. eine Hospitalisierung wegen ARE an die AGI berichtet haben, d. h. Informationen dieser Art überhaupt an das RKI melden. Für die Schätzung der Arbeitsunfähigkeiten (AU) wurden in den letzten zehn Jahren dabei durchschnittlich 96 % aller Meldepraxen berücksichtigt, für die Schätzung der Hospitalisierungen durchschnittlich 75 %. Indem der jeweilige Anteil der AU bzw. Hospitalisierungen wegen ARE mit den geschätzten Exzess-Konsultationen multipliziert wird, erhält man die geschätzte Anzahl der Exzess- bzw. Influenza-assoziierten Arbeitsunfähigkeiten bzw. Hospitalisierungen. Die sich ergebenden Schätzwerte sind insofern als konservativ zu bewerten, als das Risiko für eine Arbeitsunfähigkeit oder Hospitalisierung bei Influenza mit dieser Methode als genauso hoch angesehen wird, wie für jede andere registrierte akute Atemwegserkrankung während der Grippe-welle. 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 **retrospektive Änderung von Werten der ARE-Parameter** (des Praxisindex sowie der Konsultationsinzidenz) und der Exzess-Schätzungen hat verschiedene Gründe. Die Berechnungen nutzen die jeweils aktuell verfügbaren, offiziellen Zahlen der in der Primärversorgung tätigen Ärzte und der Bevölkerung in den verschiedenen Altersgruppen, die durch die Kassenärztliche Bundesvereinigung bzw. das Statistische Bundesamt bekannt gegeben werden. Diese Zahlen werden nur mit einem größeren Zeitverzug veröffentlicht, so dass retrospektive Berechnungen auf den in der Zwischenzeit veröffentlichten Zahlen für den jeweils betrachteten Zeitraum basieren. Eine Änderung in der Höhe der Exzess-Schätzungen kann sich außerdem ergeben, wenn ein **neues Berechnungsmodell als Grundlage der Schätzungen** entwickelt und genutzt wurde. Die Zahlen für die zurückliegenden Saisons werden in jeder Saison erneut mit den jeweils aktuellen Algorithmen geschätzt.

Die Zahl der **Influenza-assoziierten Todesfälle** ist ebenfalls eine wichtige Größe für die Beurteilung der Krankheitslast durch schwer verlaufende Influenzaerkrankungen. 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 labordiagnostisch bestätigt wurde. Es ist die Erfahrung vieler Länder, dass sich Todesfälle, die der Influenza zuzuschreiben sind, in anderen Todesursachen, wie z. B. Diabetes mellitus, Pneumonie oder Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems verbergen können. Daher ist es international üblich, die der Influenza zugeschriebene Sterblichkeit mittels statistischer Verfahren zu schätzen, indem Gesamttodesfallzahlen oder Statistiken zu respiratorisch bedingten Todesfällen herangezogen werden. Dabei wird typischerweise zuerst eine Hintergrundmortalität, die erwartete Mortalität ohne das Auftreten von Influenza für den jeweiligen Zeitraum (monatlich,

wöchentlich), geschätzt. Während hinreichend starker Influenzawellen 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)** eine weitere Säule zur Charakterisierung des epidemiologischen Verlaufs der Influenza in Deutschland. In Deutschland ist der Labornachweis (direkter Nachweis des Erregers) gemäß § 7 Abs. 1 Nr. 25 IfSG meldepflichtig. In den meisten Fällen meldet das erste Labor, das den Nachweis erbringt, diesen mit Namen und Anschrift des Patienten an das zuständige 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 eindämmen und die Institution beim Management des Ausbruchs beratend unterstützen. Die Meldung wird dann gemäß § 11 IfSG über die jeweilige zuständige Landesbehörde an das RKI übermittelt. Führt ein Arzt eine 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 Teil der Patienten mit akuter respiratorischer Symptomatik wird labordiagnostisch untersucht. Die Zahl der labordiagnostischen Untersuchungen hängt aber andererseits nicht proportional von der Zahl der Patienten mit

Grippe-symptomen ab, sondern von den gesetzlichen Vorgaben (z. B. zusätzliche Meldeverordnung während der Pandemie 2009), der Kostenerstattung für Influenzanaschweise, weiteren labordiagnostischen Surveillancesystemen oder Studien (der Bundesländer, universitärer Einrichtungen, pharmazeutischer Unternehmen) und der öffentlichen Aufmerksamkeit für Influenza.

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

Eine **Pandemie** bezeichnet eine weltweite Epidemie. Eine Influenzapandemie wird durch ein neuartiges Influenzavirus verursacht, das in der Lage ist, Erkrankungen hervorzurufen und sich leicht von Mensch zu Mensch zu verbreiten. Da ein solcher Erreger zuvor nicht oder sehr lange nicht mehr in der menschlichen Bevölkerung zirkulierte, sind die Menschen daher auch nicht über die spezifischen Abwehrmechanismen des Immunsystems vor Erkrankung geschützt. Die Influenzapandemien des vergangenen Jahrhunderts gingen mit Erkrankungs- und Sterberaten einher, die saisonale, auch schwere Influenzawellen meist 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 2018/19 nahmen 828 Ärztinnen und Ärzte aus 590 AGI-Sentinelpraxen an der syndromischen Überwachung von ARE teil, darunter 220 (37 %) Praxen, die über den elektronischen SEED<sup>ARE</sup>-Meldeweg Daten an das RKI sandten. Im Vergleich zur Vorsaison haben sich insgesamt etwa 6 % mehr Praxen am Sentinel beteiligt (2017/18: 558). Durch teilweise große Berufsausübungsgemeinschaften und Medizinische Versorgungszentren (MVZ) lag die Anzahl (828) mit der teilnehmenden Ärzteschaft ebenfalls höher als in der Vorsaisons (2016/17: 754; 2017/18: 771). Somit hat sich auch in der Saison 2018/19 mehr als ein Prozent der primärversorgenden Ärztinnen und Ärzte in Deutschland an der syndromischen Surveillance der AGI beteiligt. Damit wird eine Datengrundlage erreicht, die international als repräsentativ erachtet wird, um auf nationaler Ebene statistische Auswertungen durchführen zu können. Für eine gute regionale Abbildung der Aktivität akuter Atemwegserkrankungen sind allerdings weiterhin deutlich mehr regelmäßig meldende Sentinelpraxen notwendig und wünschenswert. Seit der Saison 2015/16 werden zusätzlich Daten der ARE-Surveillance des Landesamts für Gesundheit und Soziales Mecklenburg-Vorpommern (LAGuS) einbezogen, für die aktuelle Saison 2018/19 konnten die Daten von der 40. KW 2018 bis zur 15. KW 2019 mitberücksichtigt werden. Die Erhebung der syndromischen Daten erfolgt in Mecklenburg-Vorpommern analog zum Vorgehen in der AGI, sodass aus diesem Bundesland weitere 16 Sentinelpraxen zur ARE-Überwachung beigetragen haben (Abb. 1).

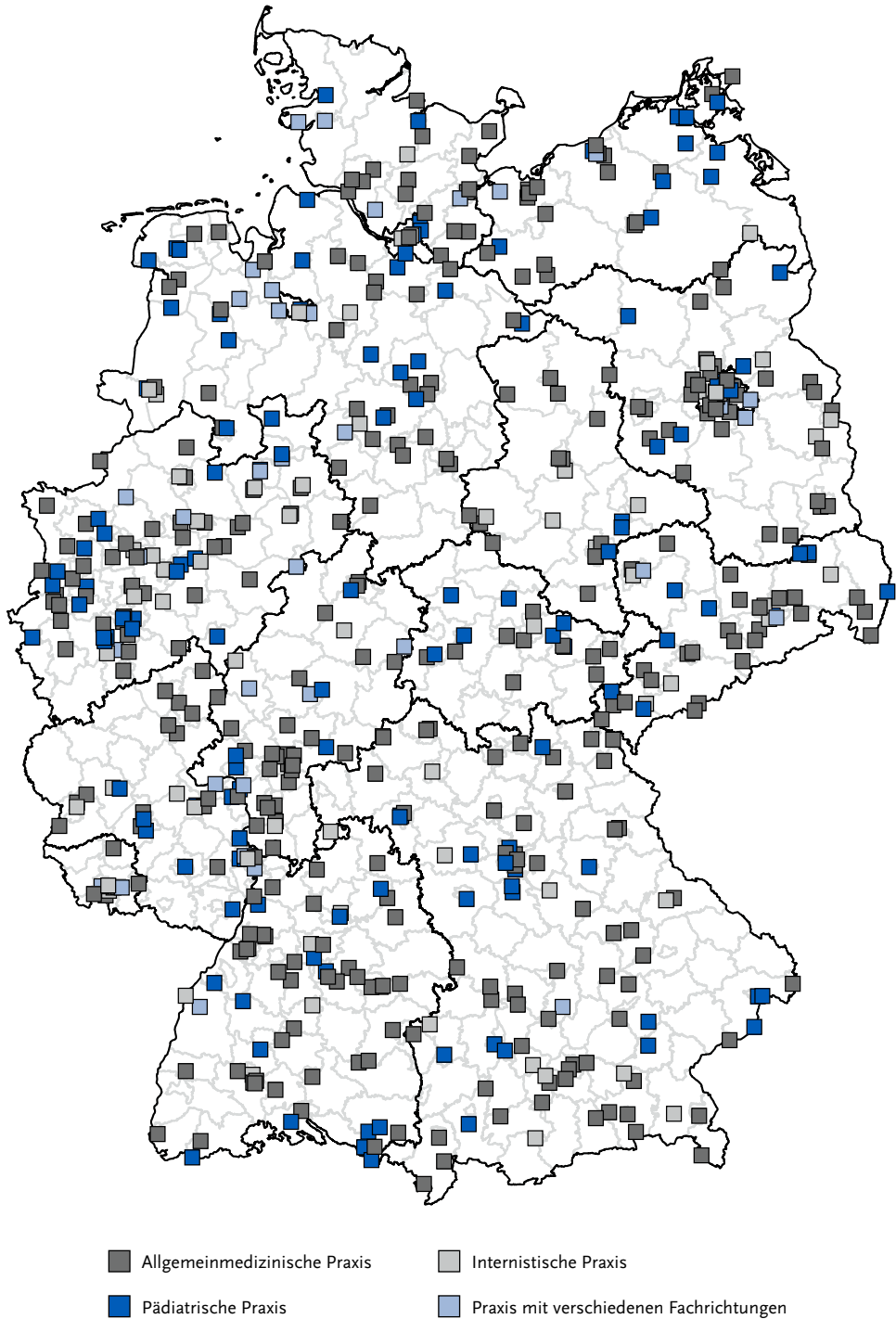
Die einzelnen Fachrichtungen der AGI-Praxen sind mit 59 % allgemeinmedizinischen (346/590), 12 % hausärztlich tätigen internistischen (71/590), 23 % (134/590) pädiatrischen Praxen sowie 6 % (36/590) Praxen mit Ärztinnen

und Ärzten aus mehreren dieser Fachrichtungen vertreten.

Die Anzahl der in den Praxen behandelten Patienten mit ARE, eingeteilt in sieben Altersgruppen (0 bis 1 Jahr, 2 bis 4 Jahre, 5 bis 14 Jahre, 15 bis 34 Jahre, 35 bis 49 Jahre, 50 bis 59 Jahre, 60 Jahre und älter) wird täglich registriert. Als Bezugswert geben die Ärzte die Anzahl der gesamten täglichen Praxiskontakte an. Diese Daten sowie die damit in Zusammenhang stehenden Arbeitsunfähigkeiten/Pflegebedürftigkeiten, Krankenhauseinweisungen und Todesfälle werden wöchentlich an das RKI gemeldet. Um Vergleiche zu früheren Jahren durchführen zu können, werden die Daten meist zu fünf Altersgruppen zusammengefasst (0 bis 4 Jahre, 5 bis 14 Jahre, 15 bis 34 Jahre, 35 bis 59 Jahre, 60 Jahre und älter). Seit Beginn der Saison 2012/13 ist die elektronische Datenerhebung im Rahmen von SEED<sup>ARE</sup> als Teilnahme an der syndromischen Surveillance der AGI möglich. Vorteilhaft ist der geringe Zeitaufwand, da die Daten in den Praxen nicht zusätzlich erhoben werden müssen, sondern aus den im Rahmen der Diagnosestellung registrierten Daten im Arzteinformationssystem (AIS) automatisch abgerufen und ans RKI gesandt werden können. Die Software, die ein vom Arzt autorisiertes Registrieren von Daten aus dem AIS gestattet, existiert für ALBIS, MEDISTAR, TURBOMED, M1 PRO sowie DATA VITAL. Die Schnittstelle ist publiziert und kann prinzipiell in allen AIS implementiert werden. Dieses AIS-Zusatzmodul erfasst fallbasiert anonymisierte Daten von Patienten, für die der Arzt eine ICD-10-Diagnose aus dem Bereich J00–J22, J44.0 bzw. B34.9 gestellt hat. Die anonymisierten Datensätze erhalten zwar eine eindeutige Patienten-ID, eine Re-Identifizierung ist damit aber 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 hat, erfasst. Außerdem wird die Anzahl aller Patienten, die sich an einem



Abb. 1: Regionale Verteilung der Sentinelpraxen (AGI und ARE-Surveillance des LAGuS) in Deutschland, 2018/19.



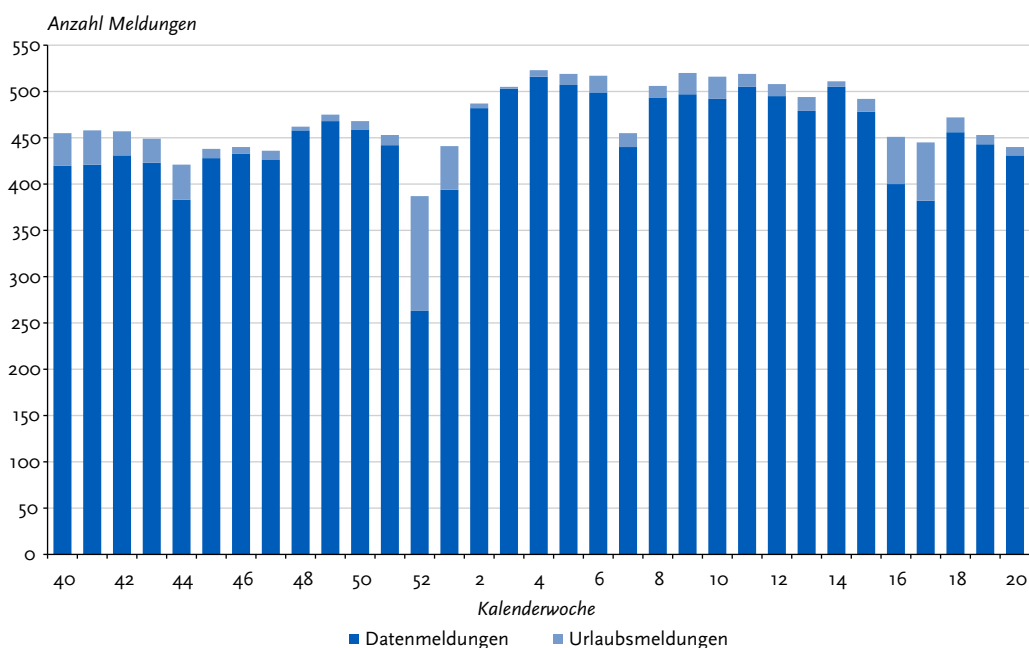
Tag in der Praxis vorgestellt haben, nach Altersgruppen aufgezeichnet als Bezugsgröße (Praxiskontakte). Die über den elektronischen SEED<sup>ARE</sup>-Meldeweg erhobenen, fallbasierten Daten sind sehr viel umfangreicher als die aggregierten Daten, die über den klassischen AGI-Meldeweg mit Faxformularen oder über die passwortgeschützte Online-Eingabe auf der AGI-Homepage berichtet werden. Deshalb werden die Informationen aus SEED<sup>ARE</sup> für den Einschluss in die syndromische Surveillance der AGI entsprechend aggregiert. Zusätzlich zur Routineüberwachung in der syndromischen Surveillance sind durch das SEED<sup>ARE</sup>-Modul sehr viel detailliertere Auswertungen des ARE-Geschehens möglich (siehe auch Kap. 7.2).

Im vorliegenden Bericht werden die Daten vorwiegend für den Zeitraum vom 29. September 2018 (40. KW) bis zum 17. Mai 2019 (20. KW) dargestellt. Insgesamt wurden von der 40. KW 2018 bis zur 20. KW 2019 ca. 5,7 Millionen Patientenkontakte in den Sentinelpraxen registriert. Es wurden rund 444.000 ARE, 190.000 Fälle von ARE-bedingter Arbeitsunfähigkeit bzw. häuslicher Pflegebedürftigkeit, 1.921 ARE-bedingte

Krankenhauseinweisungen und 13 ARE-bedingte Todesfälle (85 % aus der Altersgruppe der über 59-Jährigen) berichtet, wobei über das SEED<sup>ARE</sup>-Modul und damit aus 37 % aller Sentinelpraxen keine Todesfälle wegen ARE erfasst werden.

In der Saison 2018/19 setzten zwischen der 40. KW 2018 und der 20. KW 2019 durchschnittlich 472 (Spannweite: 387 bis 523) Praxen eine Meldung pro Woche ab (inklusive Urlaubsmeldungen). Dies entsprach im Durchschnitt ca. 172.000 Patientenkontakten pro Woche. Zwischen den Weihnachtsfeiertagen und dem Jahreswechsel wurden deutlich weniger Datenmeldungen abgegeben (Abb. 2). Die gemeldeten Patientenkontakte pro Praxis in der Wintersaison reichten von weniger als 50 Kontakten pro Woche in kleineren Arztpraxen bis zu rund 3.800 Kontakten in großen Berufsausübungsgemeinschaften oder medizinischen Versorgungszentren (mit bis zu neun Ärzten). Im Durchschnitt wurden 382 Patienten pro Woche und Praxis behandelt, davon 30 (8 %) mit einer ARE.

**Abb. 2:** Anzahl der eingegangenen Meldungen aus AGI-Sentinelpraxen (inkl. der zusätzlichen Sentinelpraxen des LAGuS aus Mecklenburg-Vorpommern) zu akuten respiratorischen Erkrankungen in der Saison 2018/19.



## 4.2 Virologische Surveillance der AGI

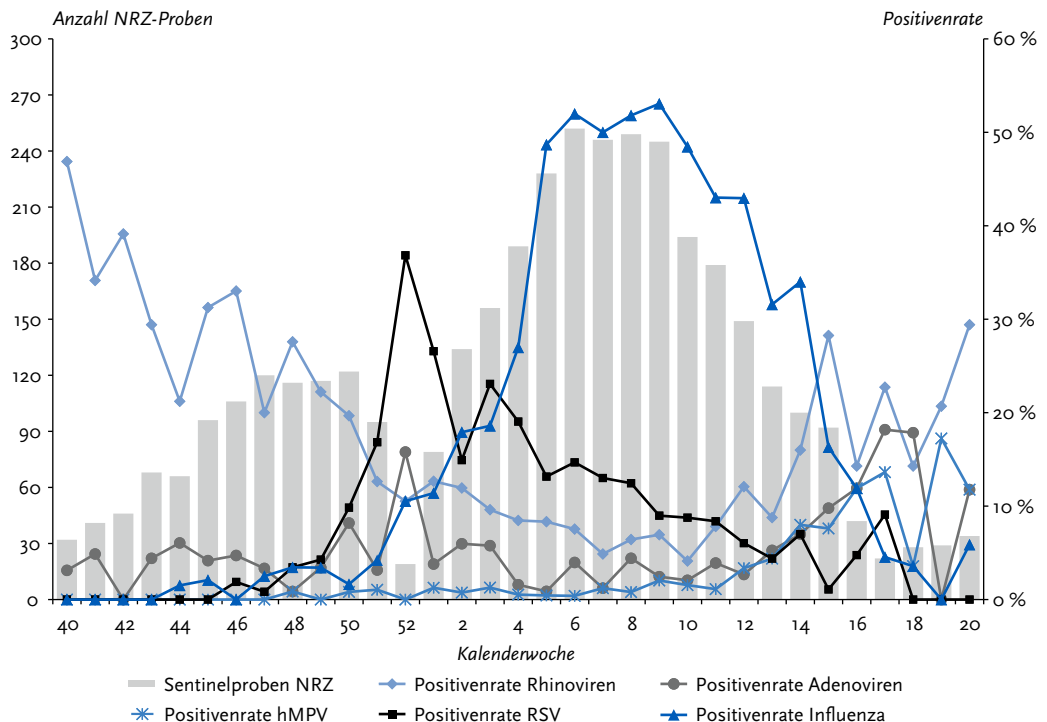
### 4.2.1 Daten des NRZ

Bei einer »integrierten Surveillance« wie sie die AGI durchführt, sind neben den Morbiditätsdaten die begleitenden virologischen Untersuchungen unverzichtbar. 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 Centres« (WHO-CC) 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-bedingt interpretiert werden, wenn gleichzeitig eine kontinuierliche Influenzaviruszirkulation nachgewiesen werden kann; zweitens ist die Influenza-Positivenrate (Anteil der Abstriche mit

Abb. 3: Anzahl der eingesandten Sentinelproben und Positivenraten der fünf untersuchten viralen Atemwegserreger in der Saison 2018/19.



positivem Ergebnis) ein früher Indikator für eine sich ankündigende Influenzawelle.

Die vom NRZ durchgeführte virologische Surveillance der verschiedenen Influenzavirustypen, A-Subtypen und B-Linien ergänzt die syndromische Surveillance. Etwa 20 % der Sentinelärzte und -ärztinnen in bundesweit möglichst geographisch repräsentativ verteilt liegenden Praxen wurden mit Materialien ausgestattet, um von Patienten Nasenabstriche abzunehmen und an das NRZ in Berlin zu senden. Die Praxen wurden gebeten, systematisch die ersten Patienten pro Woche mit einer akuten respiratorischen Symptomatik in verschiedenen Altersgruppen zu beproben. Abstriche sollten bei Patienten durchgeführt werden, die Fieber oder ein anderes systemisches Krankheitszeichen wie Kopf- oder Gliederschmerzen sowie respiratorische Symptome wie Husten oder Halsschmerzen hatten. Falls in der ersten Wochenhälfte (insbesondere vor und nach der Grippewelle) keine Patienten in einer Praxis vorstellig wurden, die diese spezifischere Falldefinition erfüllen, sollten Patienten beprobt werden, die die ARE-Falldefinition erfüllen. Insgesamt sollten drei Proben pro Woche und Praxis an das NRZ versandt werden. Seit der Saison 2010/11 wird jede Sentinelprobe neben Influenza auch auf Respiratorische Synzytial-Viren untersucht, seit der Saison 2013/14 wurde das Erregerspektrum zusätzlich auf Adeno-, humane Metapneumo- und Rhinoviren erweitert.

Im Untersuchungszeitraum von der 40. KW 2018 bis zur 20. KW 2019 wurden insgesamt 3.805 Sentinelproben im NRZ untersucht (Abb. 3). Der Altersmedian der Patienten, von denen Proben an das NRZ eingesandt wurden, lag bei 25,5 Jahren (Saison 2017/18: 31 Jahre). In der 44. KW 2018 wurden erstmals Influenzaviren (Influenza A(H3N2)) in einer von 66 eingesandten Sentinelproben identifiziert. Es wurden wöchentlich zwischen 19 (52. KW 2018) und 252 (6. KW 2019) Proben eingesandt, im Durchschnitt 115 Proben pro Woche (Saison 2017/18: 171 Proben).

Bei 1.088 (29 %) Abstrichen wurden Influenzaviren mittels PCR nachgewiesen, im Vergleich zur Vorsaison war damit sowohl die Zahl der Nachweise als auch der Anteil Influenza-positiver Proben deutlich niedriger (2017/18: 2.224 (39 %)). Es wurden 554-mal (51 %) Influenza A(H1N1)pdm09-Viren und 541-mal (49 %) Influenza

A(H3N2)-Viren identifiziert. Influenza B-Viren wurden im Rahmen der Sentinelsurveillance nicht nachgewiesen. Der höchste Wert der Positivenrate für Influenza wurde in der 9. KW 2019 mit 53 % erreicht (Saison 2017/18: 9. KW 2018 mit 67 %). Der Altersmedian der Patienten mit Influenzanachweis lag insgesamt bei 26 Jahren (Vorsaison: 32 Jahre, Saison 2016/17: 29 Jahre), mit einem Altersmedian für Influenza A(H1N1)pdm09 von 26 Jahren und für Influenza A(H3N2) von 25 Jahren.

Nach Influenza mit einer Positivenrate von 29 % über den gesamten Zeitraum von der 40. KW 2018 bis zur 20. KW 2019 wurden Rhinoviren mit 14 % (529 von 3.805 Proben) am zweithäufigsten nachgewiesen. Die höchsten Werte der Rhinovirus-Positivenrate wurden wie in der Vorsaison zu Beginn der Wintersaison in Wochen mit geringer Zirkulation der anderen respiratorischen Viren erreicht (40. KW 2018 mit 47 %). Der Altersmedian Rhinovirus-positiver Patienten lag bei 18 Jahren.

Für Respiratorische Synzytial-Viren waren 370 (10 %) der 3.805 Sentinelproben positiv. Die Positivenrate für RSV erreichte ihre höchsten Werte mit 37 % in der 52. KW 2018. Im Vergleich zur Vorsaison mit 253 RSV-Nachweisen und einer Positivenrate von 4 % für den Berichtszeitraum waren die Werte damit in der Saison 2018/19 deutlich höher. Der Altersmedian der Patienten mit RSV-Nachweis lag bei drei Jahren. Eine ausführlichere Beschreibung der letzten drei Saisons und weitere Charakterisierungsergebnisse hat in der Saison 2018/19 das KL in Kapitel 6.6.1 beigetragen.

Humane Metapneumoviren wurden in 68 (2 %) Sentinelproben nachgewiesen. Die hMPV-Positivenrate erreichte ihren höchsten Wert (17 %) in der 19. KW 2019, der Altersmedian der hMPV-positiven Patienten lag bei sieben Jahren und damit niedriger als in der Saison 2017/18 mit 13 Jahren.

Adenoviren wurden in 154 (4 %) Sentinelproben nachgewiesen. Die Positivenrate erreichte in der 17. und 18. KW 2019 den höchsten Wert mit jeweils 18 %. Der Altersmedian lag wie in den drei Vorsaisons bei zwei Jahren.

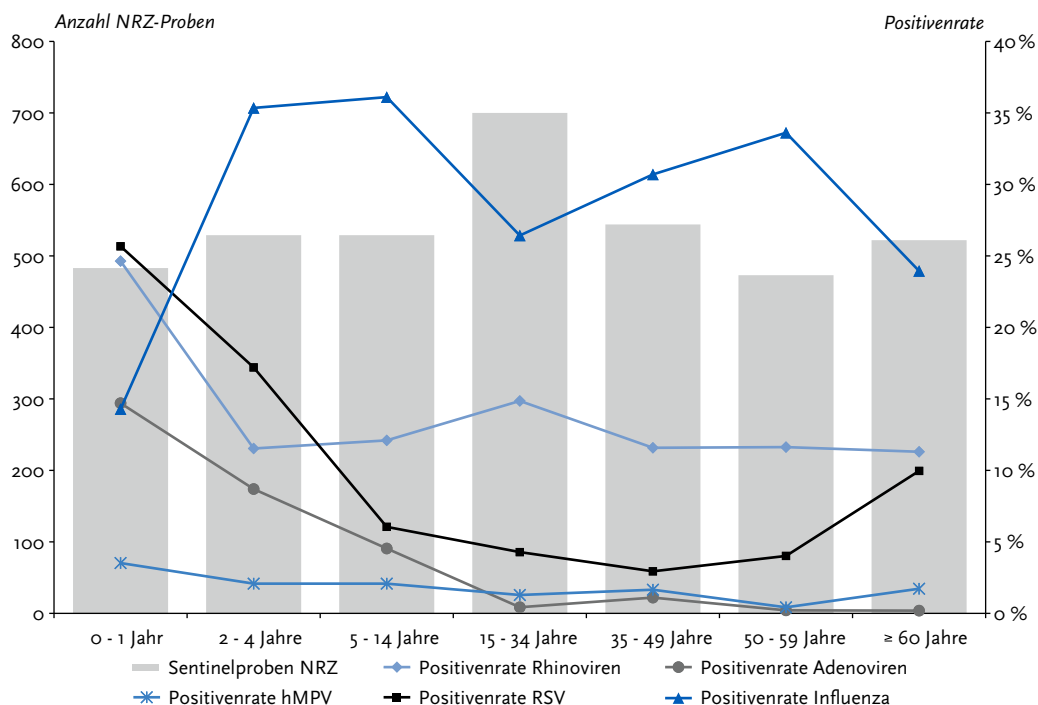
Insgesamt 55 % der Sentinelproben (2.096 von 3.805) waren positiv für mindestens einen der untersuchten Atemwegserreger. Doppel- bzw.

Dreifachinfektionen konnten bei 3 % der positiven Proben identifiziert werden. In den Wochen mit erhöhter Aktivität der akuten Atemwegserkrankungen konnten bis zu 71 % der Erkrankungen durch die untersuchten Erreger erklärt werden, wobei in allen Altersgruppen mit Ausnahme der 0- bis 1-Jährigen die Influenzavirusinfektionen im Vordergrund standen. Die Influenza-Positivenrate war in den Altersgruppen der 2- bis 4- sowie den 5- bis 14-Jährigen mit 35 % und 36 % für den gesamten Zeitraum am höchsten, gefolgt von der Altersgruppe der 50- bis 59-Jährigen mit 34 %, den 35- bis 49-Jährigen mit 31 %, den 15- bis 34-Jährigen mit 26 % und den über 59-Jährigen mit 24 %. Am niedrigsten war die Influenza-Positivenrate bei den unter 2-Jährigen mit 14 %. Doppel- und Mehrfachinfektionen von Patienten mit respiratorischen Viren wurden mitberücksichtigt (Abb. 4).

#### 4.2.2 Daten aus patientennahe virologischer Diagnostik

In der Saison 2018/19 wurden von 29 Sentinelpraxen aus zehn AGI-Regionen 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 418 Ergebnisse von durchgeführten Influenza-Schnelltests. Darunter waren 87 (21 %) positive Ergebnisse: zwei (2 %) Nachweise für Influenza B-Viren und 85 (98 %) Nachweise für Influenza A-Viren. Der Altersmedian der Patienten, für die Schnelltestergebnisse vorlagen, lag bei 20 Jahren. Für Fälle mit Influenzanachweis lag der Altersmedian bei 16 Jahren. Für Fälle mit Influenza A-Virusnachweis lag er bei 15 Jahren.

Abb. 4: Anzahl der eingesandten Sentinelproben und Positivenraten der fünf untersuchten viralen Atemwegserreger in sieben Altersgruppen von der 40. KW 2018 bis zur 20. KW 2019.



### 4.3 Daten der kooperierenden Landeslabore

Seit nunmehr zehn Jahren ergänzen virologische Daten aus den Bundesländern Bayern, Mecklenburg-Vorpommern und Sachsen die virologische Surveillance der AGI (Integrierte Bundesland-Surveillance, IBS). Mit der Saison 2009/10 wurden 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. Die Daten wurden in die virologische Surveillance für die jeweiligen Bundesländer integriert und auf den AGI-Internetseiten der Bundesländer (für die jeweiligen AGI-Regionen) dargestellt. 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 Landeslabore (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 zuständige Gesundheitsamt gemeldet werden. Diese Meldungen nach § 7 Abs. 1 Nr. 25 werden entsprechend § 11 zunächst

an die zuständige Landesbehörde und von dort 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 Labore, sondern auch Ärzte, die Influenzaviren beispielsweise über Schnelltests nachweisen.

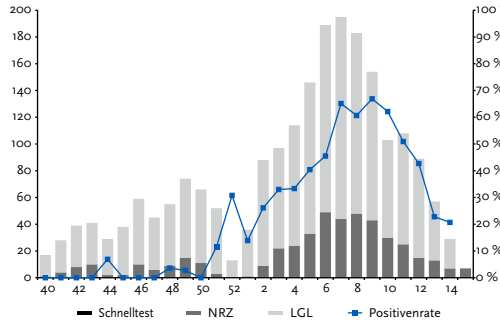
Erkrankungen, die labordiagnostisch nachgewiesen wurden und mit einer typischen Symptomatik einhergehen (klinisch-labordiagnostisch bestätigte Fälle) und Erkrankte mit typischer Symptomatik, die direkten Kontakt zu einem laborbestätigten Fall hatten (klinisch-epidemiologisch bestätigte Fälle) entsprechen der Referenzdefinition des RKI für Influenza (<http://www.rki.de/falldefinitionen>).

Da durch die kurzen Melde- und Übermittlungsfristen bei zeitnaher Berichterstattung in starken Grippewellen in vielen Fällen das klinische Bild durch das zuständige Gesundheitsamt nicht vollständig abgeklärt werden konnte, wurden wie bereits in den Vorsaisons auch viele laborbestätigte Fälle mit unbekannter oder nicht ermittelbarer Symptomatik übermittelt. Auf der AGI-Homepage wurden zudem alle laborbestätigten Influenzaerkrankungen, die gemäß IfSG an das RKI übermittelt wurden, am nächsten Tag angezeigt. Die wöchentliche Berichterstattung im Influenza-Wochenbericht bezog sich deshalb auf alle labordiagnostisch bestätigten Fälle mit erfülltem klinischen Bild, aber auch auf laborbestätigte Fälle mit unbekanntem oder nicht ermittelbarem klinischen Bild. Diese laborbestätigten Fälle sind auch Grundlage der folgenden Auswertung.

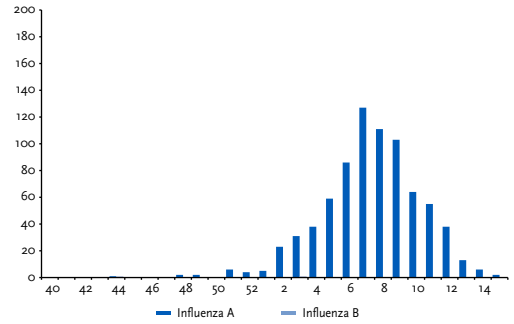
Alle an das RKI übermittelten Fälle gemäß Referenzdefinition werden weiterhin regelmäßig im Epidemiologischen Bulletin des RKI veröffentlicht (<http://www.rki.de/epidbull>) und sind über die Onlineabfrage des RKI zu meldepflichtigen Erkrankungen (SurvStat) abrufbar (<https://survstat.rki.de>). In SurvStat können Erkrankungsfälle (eingeschränkt auf die Referenzdefinition oder alle Fälle) nach Zeit, Ort (Bundesländer, einzelne Landkreise) und Person (Geschlecht und verschiedene Altersgruppen) differenziert abgefragt werden. Auch die Gruppierung zweier Merkmale (z. B. Influenzafälle nach Geschlecht pro Landkreis) ist möglich.

**Abb. 5:** Linke Seite: Anzahl der Proben, die im NRZ und den Landeslaboren 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 2018 bis zur 15. KW 2019. Bei zehn oder weniger Proben pro Woche wird keine Positivenrate dargestellt.

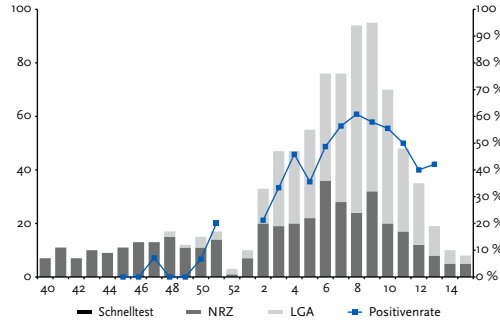
Bayern: Anzahl Proben



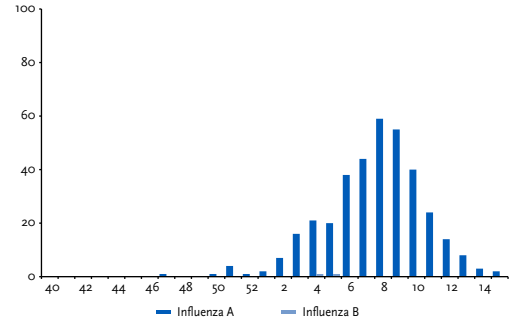
PR Bayern: Anzahl Nachweise



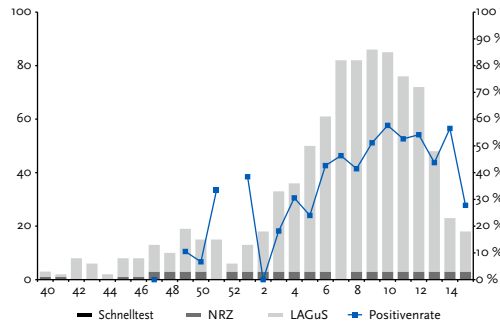
Baden-Württemberg: Anzahl Proben



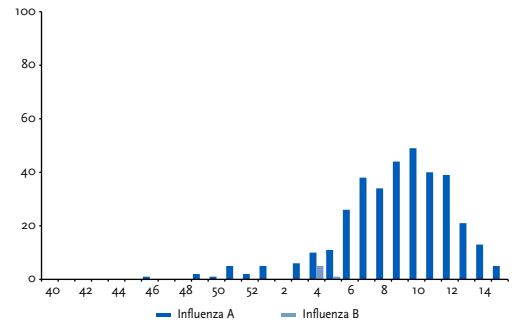
PR Baden-Württemberg: Anzahl Nachweise



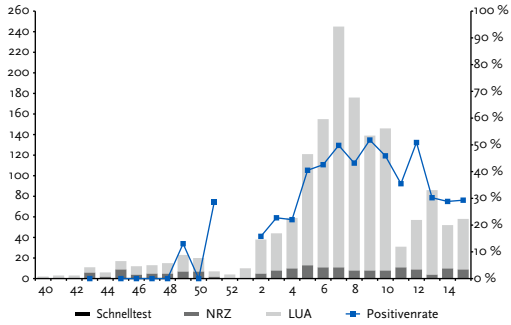
Mecklenburg-Vorpommern: Anzahl Proben



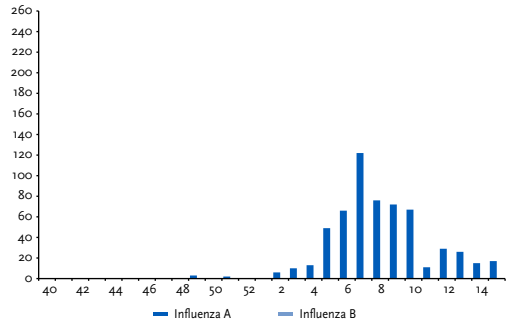
PR Mecklenburg-Vorpommern: Anzahl Nachweise



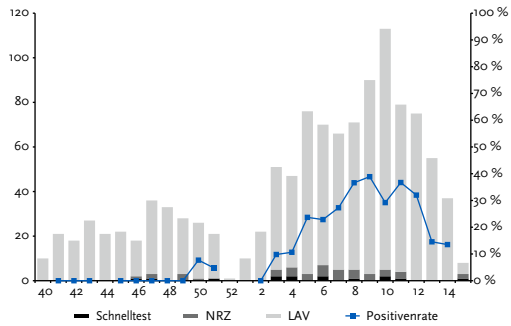
Sachsen: Anzahl Proben



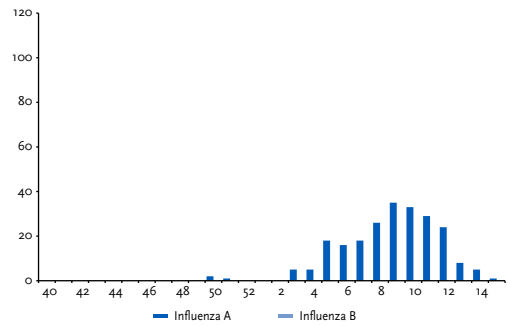
PR Sachsen: Anzahl Nachweise



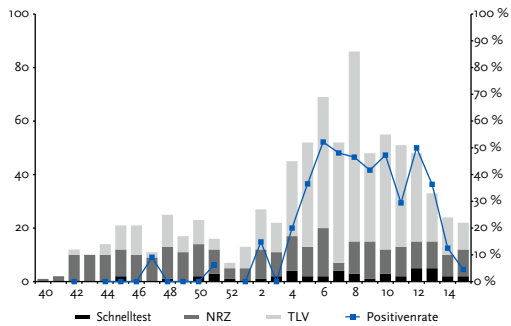
Sachsen-Anhalt: Anzahl Proben



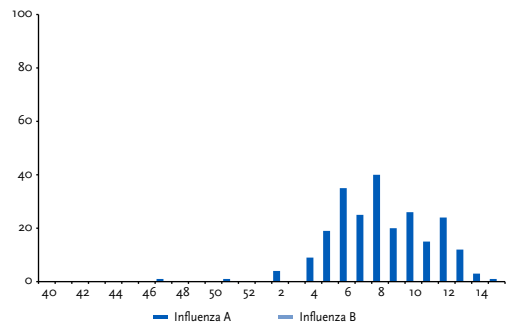
PR Sachsen-Anhalt: Anzahl Nachweise



Thüringen: Anzahl Proben



PR Thüringen: Anzahl Nachweise





Im Rahmen des aktualisierten Konzepts zum Umgang mit Influenzameldungen wurde zum 1. Januar 2019 die Fall- und Referenzdefinition des Robert Koch-Instituts novelliert. Zum einen wurde die Referenzdefinition auf die Falldefinitionskategorien D und E (und damit auf alle labor diagnostisch bestätigten Fälle) erweitert, zum anderen wurden die klinischen Kriterien akuter Krankheitsbeginn, Fieber, Muskel-, Glieder-, Rücken- oder Kopfschmerzen und Husten zu einem Kriterium „grippetypische Symptome“ zusammengefasst, sodass nur noch mindestens eines von vier genannten Kriterien für das Erfüllen des klinischen Bildes erforderlich ist.

Im Infektionsepidemiologischen Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten werden jedes Jahr im Kapitel »Influenza« die entsprechenden Meldezahlen ausgewertet und beschrieben (<http://www.rki.de/jahrbuch>).

## 5 Influenza-Überwachung in der Saison 2018/19 im Vergleich mit früheren Saisons

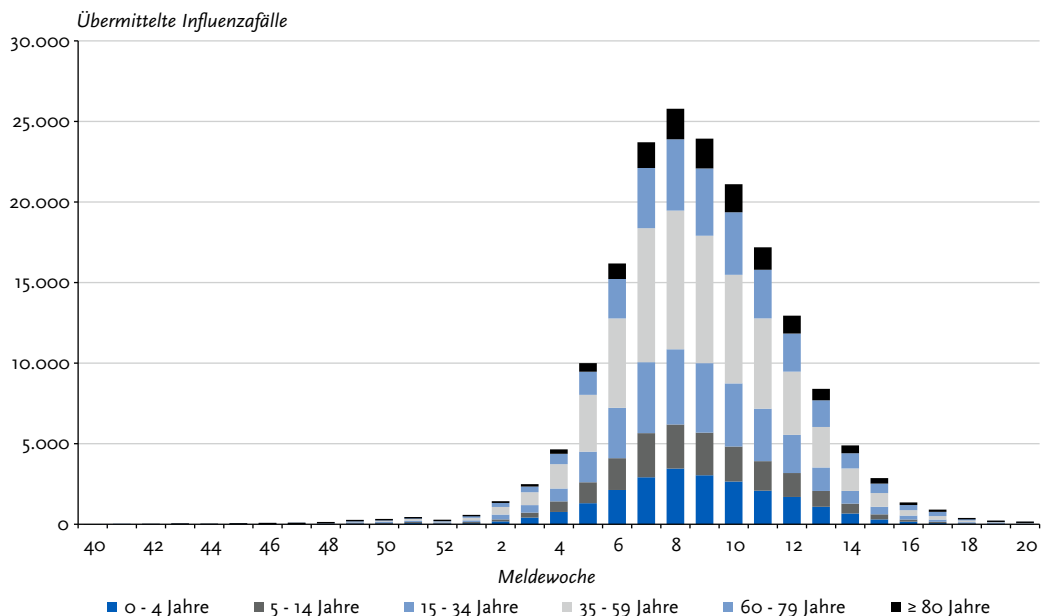
### 5.1 Ergebnisse der Surveillance (übermittelte Fälle gemäß IfSG)

Von der 40. Meldewoche (MW) 2018 bis zur 20. MW 2019 wurden kontinuierlich Influenza-Erkrankungen gemäß IfSG an das RKI übermittelt. Im Rahmen des aktualisierten Konzepts zum Umgang mit Influenzameldungen wurde zum 1. Januar 2019 die Fall- und Referenzdefinition des Robert Koch-Instituts novelliert. Zum einen wurde die Referenzdefinition auf die Falldefinitionskategorien D und E (und damit auf alle labordiagnostisch bestätigten Fälle) erweitert, zum anderen wurden die klinischen Kriterien akuter Krankheitsbeginn, Fieber, Muskel-, Glieder-, Rücken- oder Kopfschmerzen und Husten zu einem Kriterium „grippetypische Symptome“ zusammengefasst, sodass nur noch mindestens eines

von vier genannten Kriterien für das Erfüllen des klinischen Bildes erforderlich ist.

Die Gesamtzahl der übermittelten, labordiagnostisch bestätigten Fälle betrug rund 182.000 Fälle und war damit deutlich geringer als in der Saison 2017/18 (Datenstand 05.06.2019). Mit ca. 26.000 Fällen wurden die meisten labordiagnostisch bestätigten Fälle für die 08. MW 2019 übermittelt. Unter den labordiagnostisch bestätigten Influenzafällen mit Angabe zum nachgewiesenen Erreger ( $n=181.698$ ) wurde in dieser Saison vor allem Influenza A (inklusive subtypisierte) nachgewiesen (179.117, 98,5 %) und ein deutlich geringerer Anteil an Influenza B (1.233, 0,7 %) bzw. ohne Differenzierung nach A oder B Influenza (1.348, 0,7 %). Es ist anzunehmen, dass aufgrund der letzten Welle, die vor allem durch Influenza B dominiert wurde, eine höhere Immunität in der Bevölkerung gegen diesen

Abb. 6: Anzahl der an das RKI gemäß IfSG übermittelten Fälle von Influenza (labordiagnostisch bestätigt) nach Altersgruppen, 40. MW 2018 bis 20. MW 2019 ( $n=181.106$  mit Altersangabe).



Typ vorhanden war und in der Folge sich weniger Menschen mit Influenza B in der aktuellen Saison infizierten und erkrankten. Es wurden 14.852 Fälle (8 %) mit einer Influenza A(H1N1)pdm09-Virusinfektion übermittelt und 3.051 Fälle (1,7 %) mit einer Influenza A(H3N2)-Virusinfektion. Die Verteilung der Subtypen entspricht nicht dem Bild der in der Bevölkerung zirkulierenden Influenztypen und Subtypen gemäß den AGI-Sentinel-Daten. Diese Unterschiede zwischen AGI-Sentinel und den Meldedaten lassen sich u. a. darauf zurückführen, dass nach der Pandemie 2009 deutlich mehr PCR zur Subtypisierung für Influenza A(H1N1)pdm09 als für A(H3N2) etabliert bzw. in Multiplex-PCR integriert wurden. Die Verteilung der in der Bevölkerung zirkulierenden Influenzavirustypen und -subtypen wird im AGI-Sentinel besser repräsentiert.

Von den übermittelten Fällen gehörten ein Drittel der Altersgruppe der 35- bis 59-Jährigen an, gefolgt von der Altersgruppe der über 59-Jährigen mit einem Anteil von 25 % (Vorsaison: 38 % und 26 %). Die wenigsten Fälle wurden in der Altersgruppe der Schulkinder (5 bis 14 Jahre) übermittelt (11 %). In der Vorsaison war es vor allem die Altersgruppe der 0- bis 4-Jährigen mit 9 %. Diese hatte in der aktuellen Saison 2018/19 einen Anteil von 13 % unter den gemäß IfSG übermittelten, laborbestätigten Influenzafällen (Abb. 6). Damit ist der Anteil der Säuglinge und Kleinkinder unter den IfSG-Meldefällen für die Saison 2018/19 im Vergleich zur Vorsaison leicht gestiegen.

### 5.1.1 Hospitalisierte Fälle mit Influenza

Von den übermittelten labordiagnostisch bestätigten Influenzafällen war bei rund 40.000 Fällen (22 %) angegeben, dass sie hospitalisiert waren. Damit war der Anteil hospitalisierter Fälle höher als in der besonders schweren Vorsaison mit 17 %, wobei in der Saison 2017/18 rund 60.000 hospitalisierte Influenzafälle übermittelt worden waren. Im Gegensatz zur virologischen Sentinelsurveillance ist bei den Influenzafällen gemäß IfSG nicht bekannt, wie viele Fälle im ambulanten bzw. stationären Bereich labordiagnostisch untersucht werden, da nur Influenza-positive Laborbefunde gemeldet werden müssen (siehe dazu auch Kap. 4.4). Aufgrund dieses Einflussfaktors sind

die Meldedaten nach IfSG nur sehr bedingt geeignet, anhand der Hospitalisierungsrate die Krankheitsschwere zu bestimmen. Im Vergleich zu den Saisons vor der Pandemie 2009 wurden nach der Pandemie insgesamt deutlich mehr labordiagnostische Untersuchungen von klinischen Verdachtsfällen im stationären Bereich initiiert. Dennoch ergänzen ausgewählte Parameter die wöchentliche Bewertung der Krankheitsschwere im Verlauf einer Grippewelle.

Insgesamt wurden die meisten hospitalisierten Fälle in der Altersgruppe der ab 60-Jährigen mit 54 % übermittelt (Vorsaison: 58 %), gefolgt von der Altersgruppe der 35- bis 59-Jährigen mit ca. 19 % (Vorsaison: 19 %). Damit verteilen sich die hospitalisierten Fälle ähnlich wie in der schweren Vorsaison 2017/18 auf die verschiedenen Altersgruppen. Die wenigsten hospitalisierten Fälle wurden in der Altersgruppe der 5- bis 14-Jährigen (6 %) übermittelt. Mit Blick auf die einzelnen Altersgruppen war der Anteil der hospitalisierten Fälle an den übermittelten Fällen in der Altersgruppe der über 79-Jährigen mit ca. 64 % am höchsten (Tab. 1).

Als Komplikation wurde unter den hospitalisierten Fällen (über alle Altersgruppen) vor allem Pneumonie angegeben, gefolgt von einem schweren Verlauf mit akutem Lungenversagen (ARDS). Eine Ausnahme bildet hier lediglich die Altersgruppe der Hochaltrigen (80 Jahre und älter). Unter den hospitalisierten Fällen älter als 79 Jahre ist der Anteil derjenigen mit einem tödlichen Verlauf höher als der Anteil der Fälle mit Beatmung bzw. akutem Lungenversagen (Tab. 1).

Die Altersmediane für die nach Infektionsschutzgesetz gemeldeten Fälle steigen mit der Schwere der Erkrankung an. So ist der Altersmedian für alle gemeldeten Fälle 40 Jahre (Spannbreite: 0 bis 103 Jahre), unter den hospitalisierten Fällen ist er auf 63 Jahre angestiegen (Spannbreite: 0 bis 103 Jahre) und liegt unter den Verstorbenen bei 78 Jahren (Spannbreite 2 bis 103 Jahre).

**Tab. 1:** Anzahl der an das RKI gemäß IfSG in der Saison 2018/19 übermittelten labordiagnostisch bestätigten Fälle pro Altersgruppe, darunter die Anzahl der hospitalisierten Fälle. Die hospitalisierten Fälle sind zusätzlich aufgeschlüsselt nach Angaben zu Pneumonie, Beatmung, ARDS [akutem Lungenversagen] oder Tod. In Klammern ist der prozentuale Anteil der hospitalisierten an allen Fällen pro Altersgruppe bzw. der Anteil der hospitalisierten mit weiteren Angaben zur Schwere der Erkrankung an allen hospitalisierten Fällen pro Altersgruppe angegeben.

	0 bis 4 Jahre	5 bis 14 Jahre	15 bis 34 Jahre	35 bis 59 Jahre	60 bis 79 Jahre	80 Jahre und älter	Gesamt
Anzahl Fälle gesamt (mit Altersangabe)	23.463	20.409	33.203	59.162	31.146	13.722	181.105
Anzahl Fälle hospitalisiert	5.075 (21,63 %)	2.386 (11,69 %)	3.425 (10,32 %)	7.383 (12,48 %)	12.628 (40,54 %)	8.789 (64,05 %)	39.686 (21,91 %)
mit Angabe Pneumonie	170 (3,35 %)	55 (2,31 %)	97 (2,83 %)	527 (7,14 %)	1.185 (9,38 %)	861 (9,8 %)	2.895 (7,29 %)
mit Angabe Beatmung	22 (0,43 %)	10 (0,42 %)	25 (0,73 %)	143 (1,94 %)	299 (2,37 %)	96 (1,09 %)	595 (1,49 %)
mit Angabe ARDS	44 (0,87 %)	16 (0,67 %)	26 (0,76 %)	202 (2,74 %)	371 (2,94 %)	238 (2,71 %)	897 (2,26 %)
verstorben	6 (0,12 %)	3 (0,13 %)	11 (0,32 %)	98 (1,33 %)	345 (2,73 %)	389 (4,43 %)	852 (2,15 %)

### 5.1.2 Verstorbene Fälle mit laborbestätigter Influenzainfektion

In der Saison 2018/19 wurden 954 Todesfälle mit Influenza-Infektion an das RKI übermittelt. Damit sind es weniger Todesfälle mit Influenzainfektion als in der Vorsaison 2017/18 (1.674), aber immer noch mehr als in den vorangegangenen Saisons. Ob tatsächlich im Verhältnis so viel mehr Menschen in der Saison 2017/18 an einer Influenza verstorben sind, lässt sich anhand dieser Daten jedoch nicht feststellen. Wie bereits eingangs beschrieben, ist die Anzahl der Meldungen davon abhängig, ob und wie häufig im ambulanten oder stationären Bereich eine Labordiagnostik für den Nachweis von Influenza eingeleitet wurde. Dies ist auch zu erkennen an den im Gegensatz zu den Exzess-Schätzungen unabhängig von der Schwere der Grippewellen ansteigenden Zahl der übermittelten Todesfälle pro Jahr seit Inkrafttreten des IfSG im Jahr 2001 (siehe dazu Tab. 3, Kap. 5.3).

Als Todesursache wurde in der Mehrzahl der Fälle (581; 61 %) angegeben, dass sie an der gemeldeten Influenza gestorben sind. Die Entscheidung, ob ein Fall als an oder in Folge einer Influenzaerkrankung verstorben übermittelt wird, treffen die Gesundheitsämter aufgrund der

ihnen vorliegenden Informationen. Das können Einschätzungen der betreuenden Ärzte des Falles sein oder z. B. Angaben auf dem Totenschein. Unter den 954 Todesfällen wurden 853 Fälle mit Influenza A (nicht subtypisiert) und 8 Fälle mit Influenza B übermittelt. In 15 Fällen wurden nicht nach A oder B differenziert und in 78 Fällen erfolgte eine Subtypisierung (Influenza A(H1N1)pdm09: 60 Fälle; Influenza A(H3N2): 18 Fälle). Der Anteil der Subtypisierungen ist in der Altersgruppe der 0- bis 4-Jährigen mit 57 % am höchsten, gleichzeitig ist aber auch die Anzahl übermittelter Todesfälle in dieser Altersgruppe sehr gering (7). Insgesamt wurden 7 % (55) der übermittelten Fälle mit Altersangabe subtypisiert. In allen Altersgruppen wurde Influenza A(H1N1)pdm09 am häufigsten nachgewiesen.

Von den 954 übermittelten Todesfällen waren 52 % männlich. Ähnlich wie in den vorangegangenen Saisons war die Mehrzahl der übermittelten Todesfälle über 59 Jahre alt (86 %, Vorsaison: 87 %). Der Anteil der Hochaltrigen war jedoch mit 43 % geringer als in der Vorsaison (50 %). Dagegen war der Anteil der 35- bis 59-Jährigen mit 12 % etwas höher als in der Vorsaison (10 %). Ähnlich geringe Anteile wie in der Vorsaison nahmen die jungen Erwachsenen (15 bis 34 Jahre, 1,4 %), die

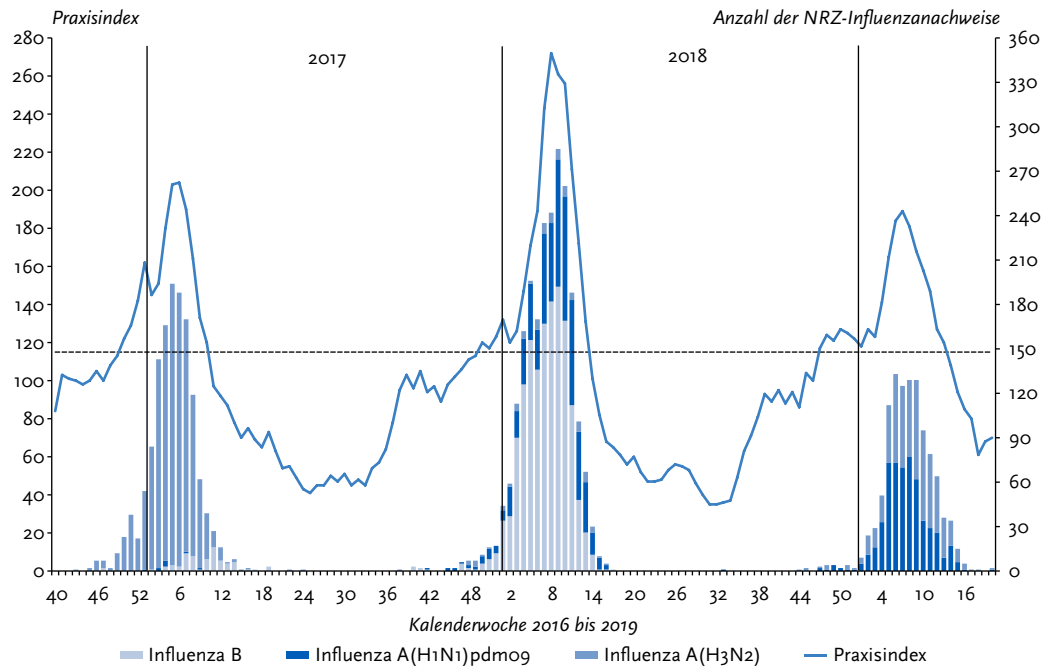
Schulkinder (5 bis 14 Jahre, 0,5 %) sowie Säuglinge und Kleinkinder ein (0 bis 4 Jahre, 0,7 %). Im Median verstarben die Menschen sechs Tage nach Erkrankungsbeginn (Spannbreite: 0 bis 372 Tage, Fälle mit Angaben  $n = 642$ ). Eine um wenige Tage längere Krankheitsdauer wurde in der Altersgruppe der 0- bis 4-Jährigen (Median: 9 Tage; Spannbreite: 1 bis 10 Tage) und der 15- bis 34-Jährigen (Median: 8 Tage; Spannbreite: 2 bis 34 Tage) verzeichnet.

## 5.2 Ergebnisse der Sentinel-Surveillance

Im Rahmen der virologischen Surveillance des AGI-Sentinelns wurden erstmals in der 44. KW 2018 in einer Patientenprobe Influenza A(H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>)-Viren nachgewiesen. Ab der 47. KW 2018 wurden kontinuierlich Influenzaviren nachgewiesen und ab der 2. KW 2019 kam es zu einer anhaltenden, deutlichen Zirkulation von Influenzaviren.

Anhand der virologischen Sentineldaten und in Kombination mit den Parametern für die Aktivität der akuten Atemwegserkrankungen wird die auf Bevölkerungsebene beobachtbare Grippewelle beschrieben. Deutschlandweit war ein Überschreiten der Hintergrund-Aktivität entsprechend einem Praxisindexwert von über 115 in der syndromischen Surveillance erstmals in der 47. KW 2018 zu beobachten, wobei es erst in der 4. KW 2019 zu einem deutlichen Anstieg der Praxisindexwerte kam. Der Beginn und das Ende der Grippewelle in Deutschland werden über die Werte der Influenza-Positivenrate definiert (siehe auch Kapitel 3). Die frühe Erhöhung der Praxisindexwerte dürfte teilweise auch der gleichzeitigen Zirkulation von RS- und Rhinoviren vor dem Jahreswechsel geschuldet sein. Die Grippewelle begann mit der 2. KW 2019 und endete mit der 14. KW 2019. Die starke Zirkulation von RS-Viren hat in der Saison 2018/19 zumindest ab Beginn der Grippewelle bis zu ihrem Höhepunkt mit zur erhöhten ARE-Aktivität beigetragen. Die Grippewelle hielt 13 Wochen an und war damit zwei Wochen kürzer

**Abb. 7:** Praxisindex und Influenzavirusnachweise des NRZ im Rahmen des Sentinel in den Saisons 2016/17 bis 2018/19. Die gestrichelte Linie gibt die Grenze der ARE-Hintergrund-Aktivität an. Die schwarzen, senkrechten Striche markieren den jeweiligen Jahreswechsel.



als in der Saison 2017/18. Die Indikatoren der AGI zeigen den Höhepunkt der Grippewelle von der 7. bis zur 9. KW an, anschließend kam es zu einem relativ raschen und kontinuierlichen Rückgang der Influenza-Aktivität bis zur 14. KW 2019. Von Beginn an zirkulierten Influenza A(H1N1) pdm09- und A(H3N2)-Viren und wurden insgesamt mit 51 % bzw. 49 % fast gleich häufig im Sentinel nachgewiesen. Der Anteil an Influenza A(H3N2)-Viren stieg im Verlauf der Saison an. Influenza B-Viren wurden im Rahmen des Sentinels nicht nachgewiesen, was auf eine nur sehr sporadische Zirkulation dieser Viren in der Bevölkerung in der Saison 2018/19 hinweist (Abb. 7).

Im Vergleich erreichte der Praxisindex in der Saison 2018/19 während des Höhepunkts der Grippewelle keine so hohen Werte wie in den beiden Vorsaisons (Abb. 7).

Die Erhöhung der ARE-Aktivität bereits vor dem Jahreswechsel zeigt sich auch in den Werten der ARE-Konsultationsinzidenz und war in der Saison 2018/19 auf die Zirkulation von RS-Viren zurückzuführen, die deutlich stärker war als in der Vorsaison und bis zur 3. KW 2019 deutlich zur Gesamtkrankheitslast durch akute Atemwegserkrankungen beitrug. Ein deutlicher Rückgang

der Werte der ARE-Konsultationsinzidenz in der 52. KW 2018 wird über den Jahreswechsel regelmäßig beobachtet und ist neben einer geringeren Infektionsrate in den Schulferien auch auf ein geändertes Konsultationsverhalten von ARE-Patienten in diesem Zeitraum zurückzuführen (Abb. 8). In der Saison 2018/19 können die niedrigen Werte in der 44. KW 2018 ebenfalls durch die Herbstferien in mehreren Bundesländern (u. a. in Bayern und Baden-Württemberg) in dieser Woche erklärt werden.

Die Karten der Aktivität akuter Atemwegserkrankungen zeigen die regionale Erhöhung der ARE-Werte während der Grippewelle 2019 (Abb. 9). Im Vergleich mit den Vorsaisons konnte ähnlich wie in den Saisons 2015/16 und 2016/17 eine mäßige, mit regionalen hot spots deutschlandweite Erhöhung der ARE-Werte bis zum Höhepunkt der Grippewelle in der 7. bis 9. KW 2019 beobachtet werden. Eine flächige starke Erhöhung in ganz Deutschland, wie sie in der Vorsaison 2017/18 beobachtet wurde, konnte nicht verzeichnet werden. Dargestellt in den Karten wird die ARE-Aktivität basierend auf dem Praxisindex jeder einzelnen Sentinelpraxis (siehe auch Kap. 3). Wenn wie in der Saison 2018/19 während

**Abb. 8:** Werte der ARE-Konsultationsinzidenz (gesamt) und Anzahl der Virusnachweise im NRZ (Influenza-, RS-, hMP-, Adeno- und Rhinoviren) im Rahmen des Sentinels in der Saison 2018/19.

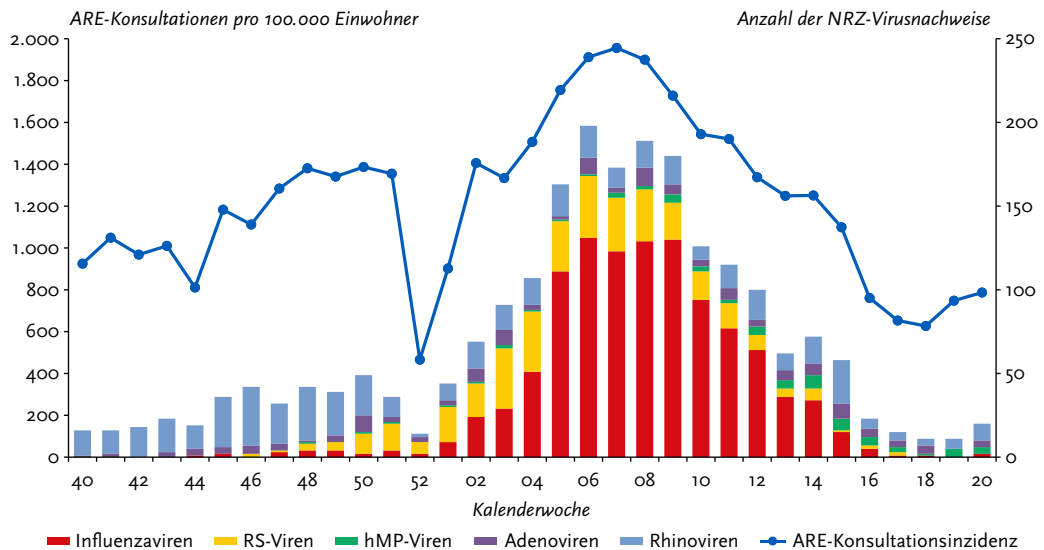
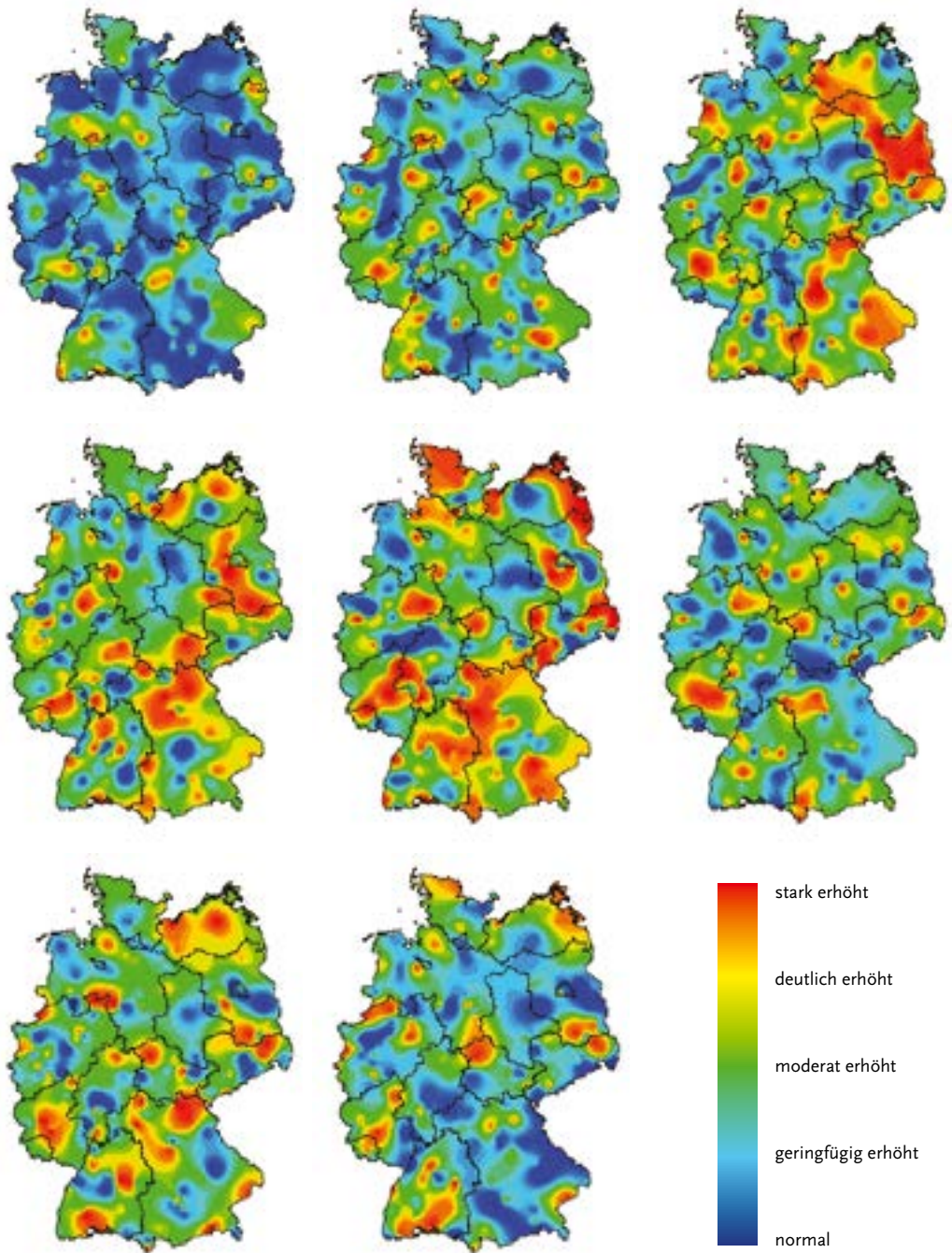


Abb. 9: Zeitlicher und regionaler Verlauf der ARE-Aktivität von der 4. KW bis zur 11. KW 2019 (v. l. n. r.).







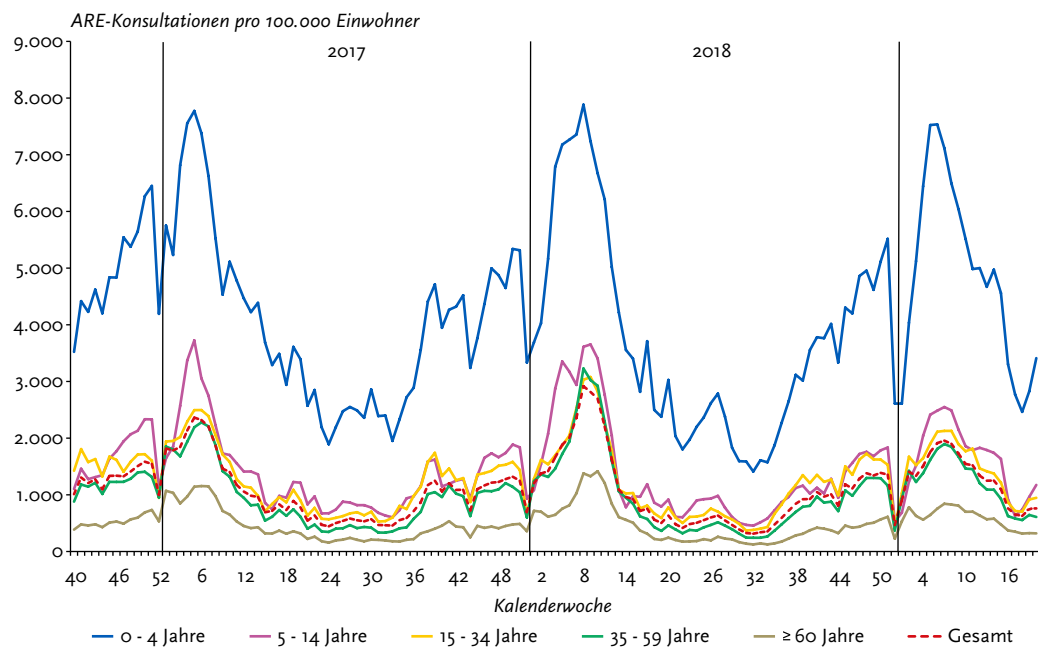
widerzuspiegeln. Viele Arztbesuche, selbst wegen akuter Atemwegsbeschwerden, scheinen aufgeschoben zu werden, bis die Feiertage vorbei sind und die Hausarztpraxis wieder geöffnet hat.

In der Altersgruppe der 0- bis 4-Jährigen wurden die höchsten Werte mit rund 7.500 Arztbesuchen wegen ARE pro 100.000 in der 5. und 6. KW 2019 erreicht. Eine Woche später, in der 7. KW, erreichten auch die Werte in der Altersgruppe der Schulkinder den Höhepunkt mit gut 2.500 ARE-Arztbesuchen pro 100.000 Kinder in dieser Altersgruppe. Die Altersgruppe der 15- bis 34-Jährigen erreichte in der 7. und 8. KW 2019 die höchsten Werte mit rund 2.100 Arztbesuchen wegen ARE pro 100.000. Ebenfalls in der 7. und 8. KW erreichte die Altersgruppe der 35- bis 59-Jährigen die höchsten Werte mit knapp 1.900 ARE-Arztbesuchen, deutlich niedriger als in der Vorsaison mit Höchstwerten von 3.200 Arztbesuchen pro 100.000 Einwohner. Die Altersgruppe der ab 60- Jährigen erreichte mit rund 840 Arztbesuchen pro 100.000 Menschen in dieser Altersgruppe die höchsten Werte in der 7. KW 2019 nur etwa die Hälfte des Spitzenwertes der

Vorsaison. Für alle Altersgruppen (gesamt) lag der Wert in der 7. KW 2019 mit rund 1.900 ARE-Arztbesuchen pro 100.000 Einwohner am höchsten, blieb aber ebenfalls deutlich unter den Werten der Vorsaison (Abb. 11).

Die Konsultationsinzidenz zeigt die Häufigkeit von Arztbesuchen wegen ARE in einer Altersgruppe im Vergleich zu anderen Altersgruppen jeweils pro 100.000 Einwohner, sie spiegelt jedoch nicht die Gesamtzahl der geschätzten Arztbesuche wegen ARE in Deutschland wider. Umgerechnet auf die Bevölkerung in Deutschland waren in der 7. KW 2019 etwa 1,56 Millionen Menschen wegen einer ARE beim Arzt. In starken Grippewellen kann die Zahl der Arztbesuche deutlich über zwei Millionen pro Woche steigen. Kein anderer Atemwegserreger kann das saisonale ARE-Geschehen so stark beeinflussen wie Influenzaviren, da trotz der Unterschiede in der Betroffenheit einzelner Altersgruppen Menschen jeden Alters an Influenza erkranken.

Abb. 11: Konsultationsinzidenz aufgrund akuter Atemwegserkrankungen in Deutschland in fünf Altersgruppen und gesamt nach Kalenderwoche, 40. KW 2016 bis 20. KW 2019. Die senkrechten Linien markieren die Jahreswechsel.



### 5.2.2 Analyse der Influenza-assoziierten Konsultationen nach Altersgruppen

Ausgehend von der Konsultationsinzidenz für ARE wird die Konsultationsinzidenz für Influenza geschätzt (Exzess-Konsultationen oder Influenza-bedingte Konsultationen). Für die Analysen zum Bericht über die Saison 2018/19 wurde eine Schätzmethode angewandt, mit der auch jeweils zum aktuellen Datenstand 2019 die Werte für alle Vorsaisons neu berechnet wurden. Die Methode ist publiziert (an der Heiden, Buchholz und Buda, 2019) und ermöglicht eine Influenzavirustyp und -subtyp-spezifische Schätzung sowie die Schätzung von RSV-bedingten Exzess-Konsultationen.

In Abbildung 12 werden die Influenza- und RSV-bedingten Konsultationen (Exzess-Konsultationen) für die Saisons 2010/11 bis 2018/19 nach Influenzavirustyp, A-subtyp und B-Linie sowie für RSV gezeigt. Die Gesamtzahl der geschätzten Influenza-bedingten Arztbesuche in der Saison 2018/19 liegt bei rund 3,8 Millionen (95 %-KI 3,0 bis 4,6 Millionen) und damit höher als in den milden Saisons 2010/11, 2011/12 und

2013/14, aber deutlich unterhalb der starken Saisons 2012/13, 2014/15 und 2017/18. Dabei entfielen rund zwei Millionen Influenza-bedingte Arztbesuche auf eine Erkrankung mit A(H1N1)pdm09 und 1,8 Millionen Arztbesuche auf eine Erkrankung mit Influenza A(H3N2). Bemerkenswert sind die rund eine Million geschätzten Arztbesuche wegen einer Erkrankung mit RS-Viren.

Die meisten Exzess-Konsultationen wurden in dieser Saison mit 1,7 Millionen (95 %-KI 1,0 – 2,3 Millionen) in der Altersgruppe der Erwachsenen von 35 bis 59 Jahren geschätzt. In der Altersgruppe der jungen Erwachsenen (15 bis 34 Jahre) wurden für die Saison 2018/19 0,9 Millionen (95 %-KI 0,5 – 1,3 Millionen) und für die Schulkinder (5 bis 14 Jahre) 0,5 Millionen (95 %-KI 0,3 – 0,6 Millionen) geschätzt. Für die Kleinkinder (2 bis 4 Jahre) wurden 340.000 (95 %-KI 290.000 – 390.000) und für die jüngste Altersgruppe (0 bis 1 Jahr) wurden 100.000 (95 %-KI 80.000 – 120.000) Exzess-Konsultationen berechnet. Der Schätzwert für die Altersgruppe der ab 60-Jährigen betrug mit 350.000 (95 %-KI 50.000 bis 670.000)

Abb. 12: Zahl der geschätzten Influenza-bedingten Arztbesuche in den Saisons 2010/11 bis 2018/19 nach Influenzavirus A-subtypen, B-Linien und RSV in Millionen.

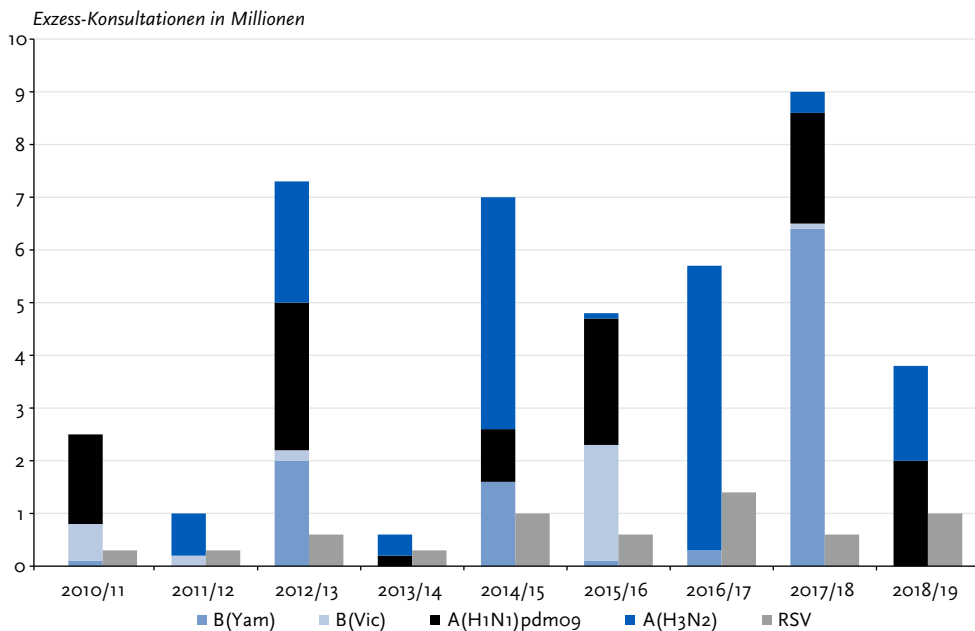
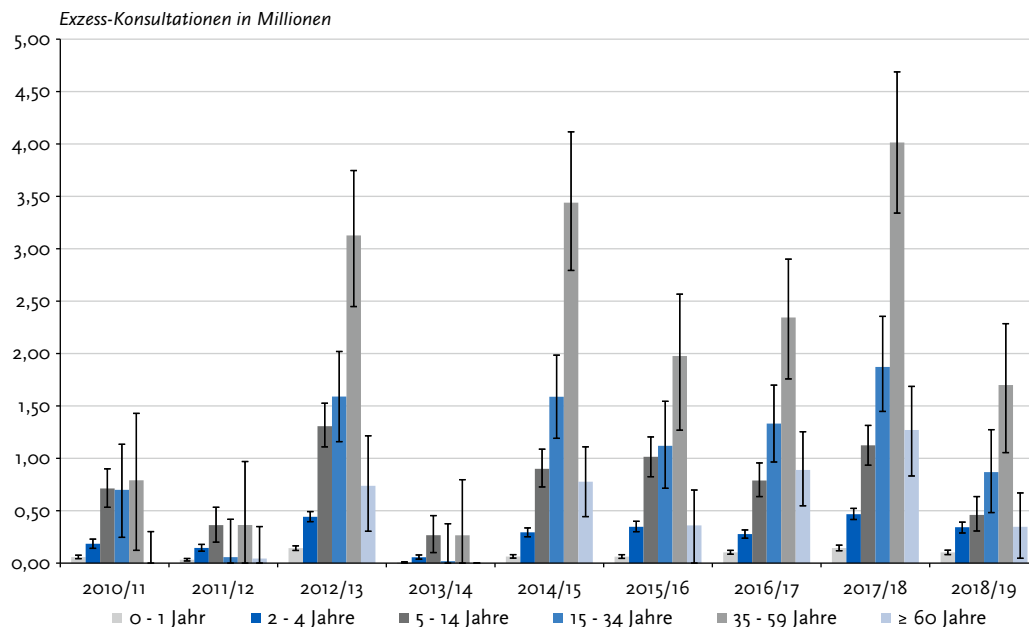


Abb. 13: Influenza-assoziierte Konsultationen in sechs Altersgruppen in den Saisons 2010/11 bis 2018/19. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall.



Tab. 2: Geschätzte Exzess-Konsultationen pro 100.000 Einwohner in sechs Altersgruppen für Influenza gesamt und RSV in der Saison 2018/19. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall.

Altersgruppe	Exzess-Konsultationen pro 100.000 Einwohner (95 % KI)	
	Influenza gesamt	RSV
0 bis 1 Jahr	6.400 (5.100 – 7.700)	12.400 (10.400 – 14.600)
2 bis 4 Jahre	14.900 (12.500 – 17.000)	7.700 (6.300 – 9.100)
5 bis 14 Jahre	6.300 (4.200 – 8.700)	1.100 (700 – 1.700)
15 bis 34 Jahre	4.500 (2.500 – 6.600)	800 (400 – 1.200)
35 bis 59 Jahre	5.800 (3.600 – 7.800)	600 (400 – 900)
60 Jahre und älter	1.500 (200 – 2.900)	700 (100 – 1.300)

Influenza-bedingten Arztbesuche weniger als ein Drittel der Schätzung aus der Vorsaison (Abb. 13).

Die Schätzwerte der Exzess-Konsultationen je 100.000 Menschen für die einzelnen Altersgruppen zeigen für die Saison 2018/19 die höchsten Werte für die Altersgruppe der Kleinkinder von 2 bis 4 Jahren. Mit rund 14.900 (95 %-KI 12.500 bis 17.000) Exzesskonsultationen pro 100.000 in dieser Altersgruppe lagen die Werte auf einem ähnlichen Niveau wie in der Saison 2014/15 und damit niedriger als in den Saisons 2012/13 und 2017/18. In der Altersgruppe der Säuglinge (0 bis 1 Jahr) konnten hingegen mehr Arztbesuche wegen RSV geschätzt werden als wegen Influenza (Tab. 2).

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.

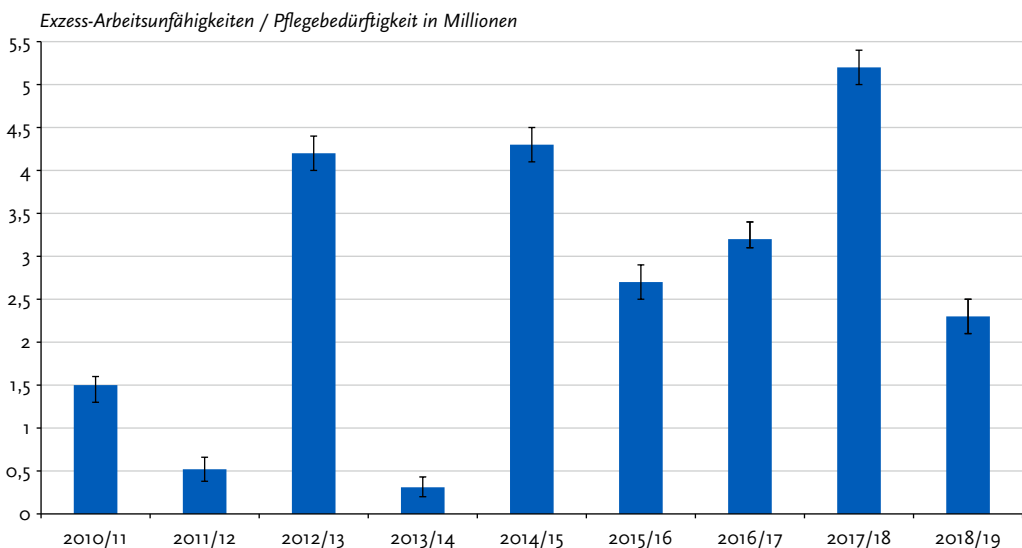
In der Saison 2018/19 wurden insgesamt etwa 2,3 Millionen (95 %-KI 2,1–2,5 Millionen) Arbeitsunfähigkeiten bzw. Pflegebedürftigkeiten für alle Altersgruppen geschätzt und damit weniger als in den vier Vorsaisons und in 2012/13 (Abb. 14). Für die Altersgruppe der 0- bis 1-Jährigen wurden etwa 15.000 (95 %-KI 12.000–17.000) zusätzlich häuslich Pflegebedürftige geschätzt, für die 2- bis 4-Jährigen waren es 69.000 (95 %-KI 64.000–75.000), 120.000 (95 %-KI 100.000–130.000) 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 für Deutschland etwa 670.000 (95 %-KI 570.000–760.000) zusätzliche Arbeitsunfähigkeiten geschätzt, für die Altersgruppe der 35- bis 59-Jährigen 1,3 Millionen (95 %-KI 1,2–1,5 Millionen) und für die ab 60-Jährigen 110.000 (95 %-KI

80.000–150.000). Für die Altersgruppe der arbeitenden Bevölkerung (15 bis 59 Jahre) ergaben die Schätzungen damit rund 2 Millionen Arbeitsunfähigkeiten. Die Werte zeigen ebenfalls, dass die Grippewelle deutlich schwächer war als in der Vorsaison.

### 5.2.3 Influenza-assoziierte Krankenhauseinweisungen nach Altersgruppen

Bei den durch ARE verursachten Krankenhauseinweisungen muss berücksichtigt werden, dass viele Einweisungen nicht durch den Hausarzt erfolgen, sondern gerade bei plötzlich auftretenden Symptomen auch Einweisungen durch einen gerufenen Notarzt oder die Rettungsstellen von Kliniken erfolgen. Auch suchen Erkrankte die Notaufnahmen in Krankenhäusern ohne Einweisung auf. Außerdem werden die Exzess-Hospitalisierungen berechnet, indem der Anteil der Krankenhauseinweisungen an allen ARE-Konsultationen geschätzt wird. Indem der jeweilige Anteil der Hospitalisierungen wegen ARE mit den geschätzten Exzess-Konsultationen multipliziert wird,

Abb. 14: Influenza-assoziierte Arbeitsunfähigkeiten bzw. Pflegebedürftigkeit für alle Altersgruppen in den Saisons 2010/11 bis 2018/19. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall.



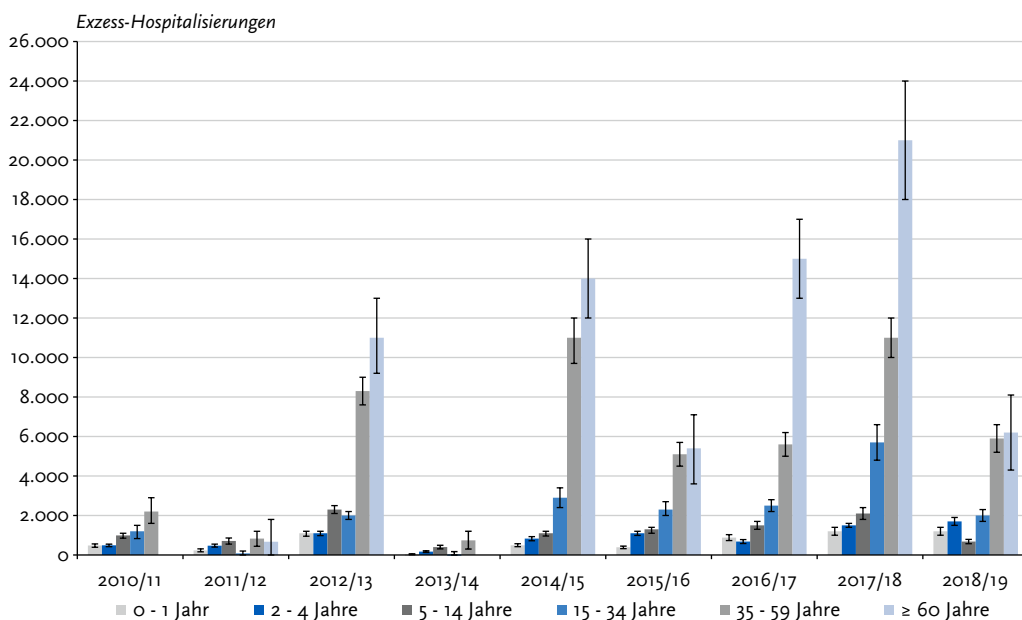
erhält man die geschätzte Anzahl der Exzess-Hospitalisierungen. Die sich ergebenden Schätzwerte sind insofern in zweifacher Hinsicht als konservativ zu bewerten, als das das Risiko für eine Hospitalisierung bei Influenza mit dieser Methode als genauso hoch angesehen wird wie für jede andere registrierte akute Atemwegserkrankung während der Grippewelle. Dass die Schätzungen der AGI für die Influenza-bedingten Krankenhauseinweisungen sehr konservativ sind, lässt sich auch an den Influenzafällen gemäß IfSG ablesen, bei denen eine Hospitalisierung angegeben wurde und deren Zahl in der Saison 2018/19 nach der Saison 2017/18 wiederum die Schätzwerte der AGI deutlich übertrafen (rund 40.000, siehe auch Kap. 5.1). Trotz seit Jahren steigender Diagnostik und einer wachsenden Aufmerksamkeit bezüglich Influenza bei schweren akuten Erkrankungen kann davon ausgegangen werden, dass nicht im gesamten stationären Bereich routinemäßig auf Influenza getestet wurde. Die wahre Zahl der hospitalisierten Influenzapatienten dürfte entsprechend noch höher liegen. Andererseits können Krankenhauseinweisungen aber auch vor allem

bei Kleinkindern durch andere in der Grippewelle ko-zirkulierende Erreger verursacht worden sein, z. B. durch eine RSV-Zirkulation parallel zur Grippewelle, was in der Saison 2018/19 der Fall war (siehe auch Tab. 2 und Kap. 6.6.1). Deshalb kann dies auch in der Saison 2018/19 zu einer Überschätzung der Influenza-bedingten Krankenhauseinweisungen in den jüngsten Altersgruppen in Relation zu den Schätzwerten der anderen Altersgruppen geführt haben.

Grundsätzlich haben Personen in höherem Alter sowie mit vorbestehenden Grunderkrankungen ein höheres Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf nach Influenzainfektion, sodass auch die Wahrscheinlichkeit für eine stationäre Behandlungsbedürftigkeit steigt (siehe auch Tab. 1). In der Saison 2018/19 war die Altersgruppe der ab 60-Jährigen, vergleichbar mit der Saison 2015/16, allerdings weniger betroffen als in den starken Vorsaisons (2017/18, 2016/17).

In dieser Saison wurden aus den Daten der AGI 18.000 (95 %-KI 16.000–20.000) Influenza-bedingte Hospitalisierungen geschätzt. Die meisten der zusätzlichen berechneten

**Abb. 15: Influenza-assoziierte Hospitalisierungen in sechs Altersgruppen in den Saisons 2010/11 bis 2018/19. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall.**

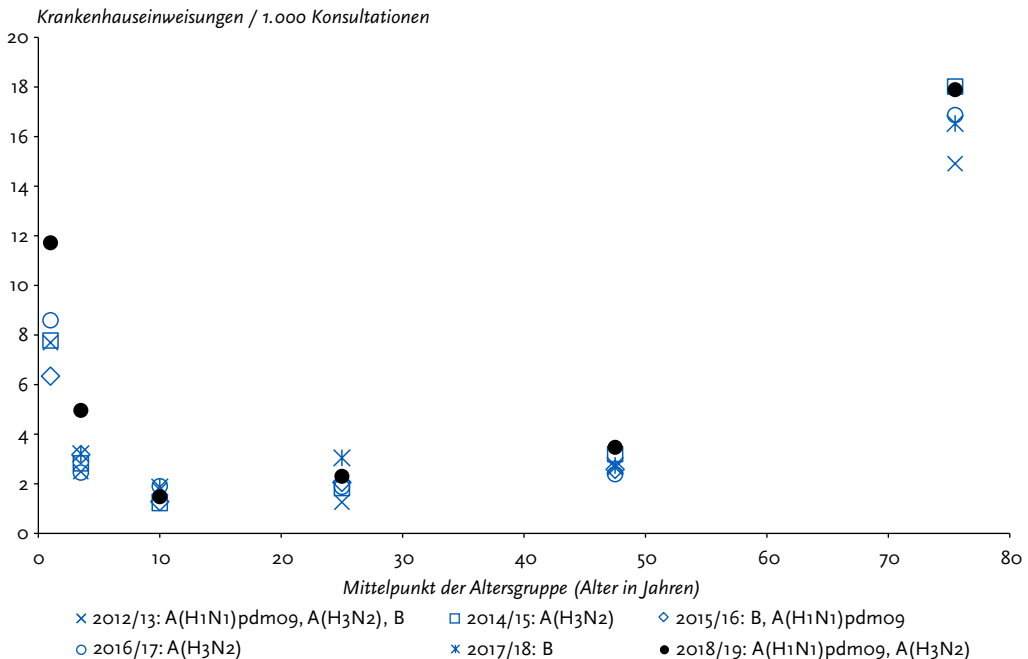


Krankenhauseinweisungen ergaben sich in der Altersgruppe der ab 60-Jährigen mit rund 6.200 (95 %-KI 4.300–8.100), gefolgt von der nächstjüngeren Altersgruppe der 35- bis 59-Jährigen mit 5.900 (95 %-KI 5.200–6.700) und der Altersgruppe der 15- bis 34-Jährigen mit 2.000 (95 %-KI 1.700–2.400). Dies ist aber nur der Fall, weil die Altersgruppe der 0- bis 4-Jährigen in zwei getrennten Altersgruppen ausgewiesen wird. Im Vergleich zur Vorsaison wären sonst die 0- bis 4-Jährigen mit 2.900 Krankenhauseinweisungen noch stärker betroffen gewesen als die 15- bis 34-Jährigen. Durch die Aufteilung ergibt sich für die 0- bis 1-Jährigen ein Schätzwert von 1200 (95 %-KI 1.000–1.400) und für die 2- bis 4-Jährigen ein Wert von 1.700 (95 %-KI 1.500–1.800). Für die 0- bis 1-Jährigen wurde nur in der Saison 2017/18 ein gleich hoher Wert geschätzt, für alle weiteren Saisons seit 2010/11 waren die Werte niedriger. Für die Altersgruppe der 2- bis 4-Jährigen war der Wert im Vergleich mit den hier analysierten Vorsaisons sogar der

höchste. Möglicherweise hat die gleichzeitige Influenza- und RSV-Zirkulation zu der hohen Zahl an Krankenhauseinweisungen beigetragen (Abb. 15 und 16).

Wenn die geschätzten Exzess-Hospitalisierungen zu den Exzess-Konsultationen in Bezug gesetzt werden, zeigt sich in der Saison 2018/19 wie in den Vorsaisons insbesondere in der Altersgruppe der ab 60-Jährigen ein erhöhtes Risiko, wegen Influenza hospitalisiert zu werden. Speziell für Säuglinge bis zur Vollendung des ersten Lebensjahres, aber auch für die 2- bis 4-Jährigen wurde im Vergleich zu den Schulkindern und Erwachsenen der mittleren Altersgruppen ebenfalls ein höheres Risiko geschätzt (Abb. 16). Die Altersverteilung bezüglich des »Hospitalisierungsrisikos« ist in starken Saisons und in sehr schwachen Saisons ganz ähnlich, wobei sich die absolute Zahl an Influenza-bedingten Arztbesuchen und Hospitalisierungen in den Saisons um den Faktor 10 unterscheiden kann. Für die älteste Altersgruppe

**Abb. 16:** Zahl der geschätzten Exzess-Hospitalisierungen pro 1.000 Exzess-Konsultationen in sechs Altersgruppen (dargestellt als Mittelpunkt der Altersgruppe) in den Saisons 2012/13 und 2014/15 bis 2018/19. In der Legende ist für die jeweilige Saison zusätzlich der dominant zirkulierende Influenzavirustyp bzw. -subtyp aufgeführt.



lag der Wert in der Saison 2018/19 bei 18 Krankenhauseinweisungen pro 1.000 Arztbesuche und damit auf gleicher Höhe wie in der Saison 2014/15, in der hauptsächlich Influenza A(H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>)-Viren zirkulierten. Auffällig sind für die Saison 2018/19 die hohen Werte in den beiden jüngsten Altersgruppen mit 12 bzw. 5 Krankenhauseinweisungen pro 1.000 Arztbesuchen wegen Influenza.

Trotz aller Einschränkungen geben die Schätzungen zu Influenza-assoziierten Krankenhauseinweisungen wichtige Hinweise auf die Krankheitslast und erlauben auch einen Vergleich mit früheren Saisons. Eine robustere Aussage zur Krankheitslast von schweren Influenza-bedingten Krankheitsverläufen und eine bessere Bewertung besonders betroffener Altersgruppen lässt sich jedoch nur mit einer Krankenhaus-Surveillance treffen (siehe auch Kapitel 7.3).

### 5.3 Influenza-bedingte Todesfälle (Exzess-Schätzungen)

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 sie 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 (siehe auch Tab. 3). 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 (Statistik der Sterbefälle ohne Totgeborene, nachträglich

beurkundete Kriegssterbefälle und gerichtliche Todeserklärungen) 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 endgültigen Ergebnisse der monatlichen Statistik der Sterbefälle des Statistischen Bundesamtes lagen zum Zeitpunkt der Berichterstellung bis einschließlich 2018 vor.

Für die Saison 2017/18 wurden die höchsten Exzess-Schätzwerte in den letzten 30 Jahren ermittelt. Nur in der Saison 1995/96 waren zuvor ähnlich hohe Werte geschätzt worden.

Für Berlin und Hessen konnten in der Saison 2018/19 allerdings Daten zu Sterbefällen zeitnah analysiert werden. Die Ergebnisse werden in Kapitel 7.4 ausführlicher beschrieben.

In Tabelle 3 sind die Ergebnisse des Schätzverfahrens des RKI aufgeführt, das von Buchholz im Epidemiologischen Bulletin 03/2015 beschrieben wurde, wobei die Angaben zu Sterbefällen und Bevölkerungszahl auch für die zurückliegenden Jahre mit den aktuellen Zahlen des Statistischen Bundesamtes dazu abgeglichen wurden. Die Zahl der Exzess-Todesfälle wurde berechnet über die Abweichung der tatsächlich beobachteten Mortalität zur erwarteten Mortalität. Zieht man einen Unsicherheitsbereich ab, der einer Standardabweichung der Differenzen (Residuen) zwischen Modell und Beobachtungswerten der influenzafreien Monate entspricht, erhält man die „konservative“ (vorsichtiger) Schätzung.

Die Aufstellung in Tabelle 3 zeigt die konservativen Werte. Wie die geschätzten Zahlen zeigen, schwankt die Anzahl der Exzess-Toten beträchtlich zwischen den einzelnen Saisons, je nach dominierend zirkulierendem Influenzavirustyp bzw. -subtyp und dessen Pathogenität. Zu beachten ist weiterhin, dass auch in Jahren, in denen keine Influenza-assoziierte Mortalität (Exzess-Mortalität) geschätzt werden kann, laborbestätigte Influenzafälle mit tödlichem Krankheitsverlauf gemäß IfSG an das RKI übermittelt werden

Tab. 3: Geschätzte Influenza-bedingte Todesfälle (Exzess-Mortalität während der Influenzawellen) sowie an das RKI übermittelte Todesfälle mit laborbestätigter Influenzainfektion gemäß Infektionsschutzgesetz, Saison 2001/02 bis Saison 2018/19. Zusätzlich ist die Verteilung der im AGI-Sentinel identifizierten Influenzavirustypen und -subtypen angegeben. Ab der Saison 2003/04 ist bei den Influenza B-Viren zusätzlich die dominant zirkulierende B-Linie angegeben.

Saison	Todesfälle durch Influenza		Anteil der im NRZ für Influenza identifizierten Influenzavirustypen bzw. -subtypen im Rahmen der AGI		
	Exzess-Schätzung (konservative Schätz-Werte)	Laborbestätigte Todesfälle (gemäß IfSG)	A(H3N2)	A(H1N1)**	B
2001/02	0	8	46,6	0,1	53
2002/03	8.000	17	86	0	14
2003/04	0	6	99	0	1 (Yamagata)
2004/05	11.700	13	54	26	20 (Victoria)
2005/06	0	5	20	10	70 (Victoria)
2006/07	200	8	85	14	1 (Yamagata/Victoria)
2007/08	900	7	1	51	48 (Yamagata)
2008/09	18.800	10	72	6	21 (Victoria)
2009/10	0	258	0	100	0
2010/11	0	165	1	62	37 (Victoria)
2011/12	2.400	14	75	1	24 (Victoria)
2012/13	20.700	196	31	34	35 (Yamagata)
2013/14	0	23	61	30	9 (Yamagata)
2014/15	21.300	274	62	15	23 (Yamagata)
2015/16	0	237	2	43	55 (Victoria)
2016/17	22.900	722	93	1	6 (Yamagata)
2017/18	25.100	1.674	4	28	69 (Yamagata)
2018/19	n.v.	954	49	51	0

\* 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; in der Saison 2001/02: 0,3 % A(H1N2) und 0,1 % A(H1N1)

n. v.: Daten sind noch nicht verfügbar

(z. B. in der pandemischen Saison 2009/10: 258 Todesfälle, Saison 2015/16: 237 Todesfälle, Tab. 3). Die Gesamtmortalität lag dann noch im für diesen Zeitraum erwarteten Bereich (ohne Influenzaviruszirkulation). Außerdem sind die Anteile der Influenzavirustypen bzw. -subtypen, wie sie in den an das NRZ gesandten Proben nachgewiesen wurden, in Tabelle 3 enthalten.



## 5.4 Internationale Situation in der Saison 2018/19

Die Ausführungen in diesem Kapitel sind weitestgehend einer aktuellen Publikation der WHO entnommen, in der über die Influenzasaison 2018/19 in der nördlichen Hemisphäre berichtet wird. Der Artikel ist hier abrufbar: <https://www.who.int/wer/2019/wer9432/en/>

Die Grippewelle 2018/19 begann in Europa etwas später als in der Saison 2017/18, aber in einem ähnlichen Zeitraum wie in früheren Saisons. Die Influenza-Positivenrate stieg Anfang Dezember 2018 über 10 %, lag von Mitte Januar bis Mitte Februar bei über 50 % zum Höhepunkt der Influenza-Aktivität in vielen europäischen Ländern und ging Mitte April wieder zurück unter 10 %. Wie insgesamt auf der nördlichen Hemisphäre zirkulierten Influenza A-Viren mit unterschiedlichen Anteilen der beiden Subtypen in den einzelnen Ländern: In Nord- und Osteuropa zirkulierten Influenza A(H1N1)pdm09-Viren entweder dominant oder zu gleichen Anteilen wie A(H3N2)-Viren, während in Belgien, Frankreich, Luxemburg und Portugal Influenza A(H3N2)-Viren dominierten. Influenza B-Viren wurden in Europa nur zu unter 5 % detektiert. Die Übertragbarkeit (Transmissibility oder Influenza intensity), die in den meisten Ländern über ILI- oder ARI-Raten in Sentinelnetzwerken primärversorgender Arztpraxen gemessen wird, wurde in vielen Ländern als hoch beurteilt, allerdings berichtete kein europäisches Land über sehr hohe Übertragungsraten. Frankreich berichtete über einen außergewöhnlich hohen Anteil an Krankenhauseinweisungen wegen Influenza, besonders bei Kindern unter fünf Jahren und bei älteren Menschen ab 65 Jahren. Im europäischen FluMOMO-Projekt, an dem sich Deutschland mit zeitnahen Daten auch Berlin und Hessen beteiligt, wurde insgesamt eine erhöhte Rate von Todesfällen von Ende Januar bis Mitte März auf moderatem Niveau verzeichnet. Nach vorläufigen Berechnungen wurden etwa 10 Influenza-bedingte Todesfälle pro 100.000 Einwohner geschätzt. (siehe auch Kap. 5.3 und 7.4). Mehrere europäische Länder beteiligten sich auch im Rahmen ihrer Pandemieplanungen und -vorbereitungsaktivitäten an der wöchentlichen systematischen Beurteilung der Schwere von saisonalen

Grippewellen. Dabei wird unter anderem die Ressourcenbelastung im Gesundheitsversorgungssystem (Impact) als ein Indikator genutzt. Für Europa berichteten Portugal und Spanien über eine moderate Belastung in der Saison 2018/19, das Vereinigte Königreich und Deutschland berichteten über eine zeitweilig hohe Belastung. Die Bewertung lag in den Ländern deutlich unter der für die Saison 2017/18.

Auch in Nordamerika zirkulierten überwiegend Influenza A-Viren, wobei zunächst Influenza A(H1N1)pdm09-Viren in Kanada und den USA dominierten. In den USA stieg im Verlauf der Grippewelle der Anteil an Influenza A(H3N2)-Viren an. Insgesamt war die Grippe-Aktivität mit vorangegangenen Saisons vergleichbar mit Ausnahme der Saison 2017/18, die auch in den USA außergewöhnlich schwer war. Im Gegensatz zu Europa zirkulierten 2017/18 ein deutlich höherer Anteil Influenza A(H3N2)- als B-Viren. Die kumulative Hospitalisierungsrate wegen Influenza in den USA war 2018/19 ebenfalls mit früheren, starken Grippesaisons vergleichbar, in Kanada waren die Hospitalisierungsraten im Vergleich zu Vorsaisons eher moderat. In den USA wurde bei 29 % der hospitalisierten Influenzapatienten eine Pneumonie diagnostiziert, 18 % der Patienten war intensivpflichtig, 6 % mussten beatmet werden und 3 % verstarben (siehe auch Kap. 5.1.1, Tab. 1). Die Exzess-Mortalität lag in den USA zehn Wochen lang über der für die Jahreszeit üblichen Hintergrund-Aktivität, allerdings auf einem niedrigeren Niveau als in den vier Vorsaisons. Die Zahl der gemeldeten Influenzatodesfälle bei Kindern und Jugendlichen lag mit 116 im Bereich der Werte früherer Saisons mit Ausnahme der Saison 2017/18 (187 Todesfälle). Etwa die Hälfte der Kinder, für die Angaben verfügbar waren, hatten vorbestehende Grunderkrankungen. Ein Drittel der verstorbenen Kinder (mit verfügbaren Angaben dazu) war mindestens einmal gegen Influenza geimpft worden.

## 6 Virologische Analysen in der Influenzasaison 2018/19

Marianne Wedde, Susanne Duwe, Barbara Biere,  
Janine Reiche, Ralf Dürwald

Die in diesem Kapitel vorgestellten Ergebnisse zur antigenen und genetischen Charakterisierung und zur Resistenzanalyse der zirkulierenden Influenzaviren wurden im Nationalen Referenzzentrum für Influenza (NRZ) erarbeitet. Sie umfassen Daten zu innerhalb des Sentinels der AGI isolierten Viren und von Viren, die im Rahmen von Ausbrüchen, der Untersuchung schwerer Erkrankungsfälle und von Typisierungsanfragen untersucht wurden sowie von Isolaten aus Einsendungen von Instituten und Gesundheitsämtern.

Untersuchungen zur weiterführenden Charakterisierung von RSV wurden darüber hinaus bei einer Subpopulation der Sentinelproben vom Konsiliarlabor für RSV, PIV und hMPV (KL) durchgeführt.

### 6.1 Influenzavirusnachweise

In der Saison 2018/19 (40. KW 2018 – 20. KW 2019) wurden im NRZ insgesamt 3.805 Sentinelproben untersucht. Unter den 1.095 bis zur 20. KW nachgewiesenen Influenzaviren waren 554 A(H1N1)pdm09- (51 %) und 541 A(H3N2)-Viren (49 %). Es wurden keine Influenza B-Viren im Sentinel identifiziert. Tab. 4 vermittelt einen Überblick über die Einsendungen im Sentinel der AGI Influenza. Weitere Proben wurden im Rahmen von Ausbrüchen, der Untersuchung schwerer Fälle und von Einsendungen zur Typisierung und anderer Studien untersucht.

Tab. 4: Nachweis von Influenzaviren im virologischen Sentinel der AGI für die Saison 2018/19 (40. KW 2018 – 20. KW 2019; grau: Grippewelle nach AGI-Definition).

KW	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	1	2	3	4
Proben*	32	41	46	68	66	96	106	120	116	117	122	95	19	78	134	156	189
A(H1N1)pdm09	0	0	0	0	0	0	0	1	1	4	2	1	1	5	11	16	33
A(H3N2)	0	0	0	0	1	2	0	0	3	0	0	3	1	3	13	13	18
B/Yam	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B/Vic	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

KW	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Proben*	228	252	246	249	245	194	179	149	114	99	92	42	22	28	29	34
A(H1N1)pdm09	73	74	70	77	62	34	29	26	9	17	6	1	0	0	0	1
A(H3N2)	39	59	55	52	67	61	50	31	27	17	9	4	1	1	0	1
B/Yam	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B/Vic	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

\* Anzahl eingesandter Proben  
B/Yam B/Yamagata-Linie  
B/Vic B/Victoria-Linie

## 6.2 Isolierte Viren

In der Saison 2018/19 wurden im NRZ insgesamt 707 Influenzaviren isoliert: 367 A(H1N1)pdm09- und 340 A(H3N2)- Viren. Tab. 5 gibt einen Überblick über die Isolate (Sentinel der AGI, Einsendungen von Proben aus Ausbrüchen, von schweren Erkrankungsfällen und zur Feintypisierung eingesandte Proben). Die Isolierung der Viren erfolgte in Zellkulturen.

Weitere 701 Influenzavirusisolate wurden von den nachfolgend aufgeführten Laboratorien zur Charakterisierung an das NRZ eingesandt:

- ▶ 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
- ▶ Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, Hannover
- ▶ Thüringer Landesamt für Verbraucherschutz, Bad Langensalza

Eine Auswahl repräsentativer Influenzaviren wurde mehrmals während der Saison zum WHO-Referenzlabor nach London gesandt für vergleichende Untersuchungen im Rahmen der Mitwirkung an der weltweiten virologischen Influenzavirus-Surveillance (GISRS).

## 6.3 Antigene Charakterisierung der Influenzaviren

Alle im NRZ isolierten bzw. an das NRZ eingesandten Influenzaviren wurden mit Hilfe spezifischer Immunsereen (Frettchen) im Hämagglutinationshemmtest (HHT) hinsichtlich ihres antigenen Profils charakterisiert sofern ein

Tab. 5: Im NRZ isolierte Influenzaviren für die Saison 2018/19 (40. KW 2018–20. KW 2019); grau: Grippewelle nach AGI-Definition.

	KW	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	1	2	3	4
Anzahl*		0	0	0	0	2	2	1	2	3	2	1	4	2	7	21	29	53
A(H1N1)pdm09		0	0	0	0	1	0	1	2	1	2	1	2	1	3	11	18	32
A(H3N2)		0	0	0	0	1	2	0	0	2	0	0	2	1	4	10	11	21
B/Yam		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B/Vic		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	KW	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Anzahl*		90	51	83	67	63	50	50	46	31	27	13	3	2	0	0	2
A(H1N1)pdm09		57	33	48	38	31	16	18	23	8	14	4	1	0	0	0	1
A(H3N2)		33	18	35	29	32	34	32	23	23	13	9	2	2	0	0	1
B/Yam		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B/Vic		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

\* Anzahl der Isolate  
 B/Yam B/Yamagata-Linie  
 B/Vic B/Victoria-Linie

ausreichend hoher Hämagglutinations(HA)-Titer vorlag. Der HHT wurde mit Putenerythrozyten durchgeführt mit Ausnahme der A(H3N2)-Viren, für die Puten- und/oder Meerschweinchenerythrozyten verwendet wurden.

Für die Etablierung der Immunseren wurden Impfstämme und Referenzviren der WHO verwendet (Impfstämme der Saison, vergleichsweise auch andere Impfstämme und Referenzviren). Die Untersuchungen dienen der Prüfung der Passfähigkeit der von der WHO empfohlenen Impfstoffe. Sie ermöglichen keine Aussagen zur Wirksamkeit der Impfstoffe, da für diese weitere Aspekte wie Antigengehalt in der Impfdosis, Impfschema, die durch den jeweiligen Impfstamm induzierte Dauer der Immunität und Status des Impfings (Alter, vorhergehende Antigenkontakte zu Influenzaviren, immunologische Reaktivität) von Bedeutung sind.

Insgesamt wurden 1.277 Influenzaviren untersucht (787 A(H1N1)pdm09, 487 A(H3N2), ein B/Yam und zwei B/Vic). Von diesen konnten 765 A(H1N1)pdm09-, 328 A(H3N2)-, ein B/Yam- und zwei B/Vic-Viren im HHT bezüglich ihrer antigenen Eigenschaften ausgewertet werden. Bei einigen Isolaten war der Virustiter zu niedrig; diese wurden über eine genetische Analyse charakterisiert. Ein Drittel der A(H3N2)-Viren war dadurch gekennzeichnet, dass sie zwar in Zellkultur angezüchtet werden konnten, aber keine Erythrozyten agglutinierten. Diese Viren wurden mittels Pyrosequenzierung (PSQ) untersucht.

Eine Übersicht über die in der Saison 2018/19 im NRZ charakterisierten Influenzaviren ist in den Tabellen 6 bis 9 dargestellt.

**Tab. 6:** Gesamtzahl der typisierten/charakterisierten Influenzaviren aus Deutschland, Saison 2018/19; grau: Grippewelle nach AGI-Definition.

KW	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	1	2	3	4
A(H1N1)pdm09	0	0	0	1	0	1	2	3	5	3	8	1	8	20	44	63	98
A(H3N2)	0	0	0	1	2	0	0	2	2	4	4	2	4	10	17	21	24
B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Σ	0	0	0	2	2	1	2	5	7	8	12	3	12	30	61	84	123

KW	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	Σ
A(H1N1)pdm09	71	96	86	78	59	49	47	14	21	7	1	0	0	0	1	0	787
A(H3N2)	21	52	41	64	42	45	44	36	26	10	10	2	1	0	0	0	487
B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	3
Σ	92	148	127	142	101	94	91	50	47	17	11	3	1	0	1	0	1277

Tab. 7: Gesamtzahl der charakterisierten Influenza A(H1N1)pdm09-Viren aus Deutschland, Saison 2018/19.

KW	40	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	16	17	18	19	20	Σ			
Baden-Württemberg														1	1	3	11	14	18	16	25	24	20	11	11	5	1	1							164		
Bayern										2				1	1	1	9	15	4	12	8	4	3	4	3	2	2	1								72	
Berlin										1						5	3	8	2	3	3	1	1	1	1	1										29	
Brandenburg																2	1	3	3	2	3	1	1	1	1	1										17	
Bremen														2	1	2	1	3	1	1	1	1	1	1	1	1										13	
Hamburg										1	1	1						1	1	1	1	1	1	1	1											7	
Hessen																1	4	4	4	2	3	2	2	1	1	3										27	
Mecklenburg-Vorpommern														1					1			1	1	1	1	2	2									10	
Niedersachsen										1				2	3	9	7	8	8	18	10	15	9	8	11	5	6	1									121
Nordrhein-Westfalen														1	2	1	3	7	14	2	4	5	2	1	4	2	1										54
Rheinland-Pfalz														1	2	1	1	2	2	2	5	1	3	1	1	1	1										24
Saarland														2	1	1	1	1	1	2	2	1	2	2	2												13
Sachsen										2	1	4		4	8	8	11	8	13	8	5	7	10	3	2	1											95
Sachsen-Anhalt														1	1	3	2	7	4	5	7	8	14	7	6	1	1										68
Schleswig-Holstein																			1	1	1	1	1	1	1											3	
Thüringen										1				2	4	6	14	5	10	8	8	3	6	1	1	1											70
Σ	0	0	0	0	1	0	1	2	3	5	3	8	1	8	20	44	63	98	71	96	86	78	59	49	47	14	21	7	1	0	0	0	1	787			



### 6.3.1 Influenza A(H1N1)pdm09-Viren

Influenza A(H1N1)pdm09-Viren wurden während der gesamten Saison 2018/19 nachgewiesen. Die Nachweisraten stiegen von 1 % in der 47. KW 2018 auf 31 % in der 8. KW 2019. Ab der 9. KW 2019 fielen die Nachweisraten der A(H1N1)pdm09-Viren und die A(H3N2)-Viren dominierten. Die 765 charakterisierten A(H1N1)pdm09-Viren zeigten mit sehr wenigen Ausnahmen eine sehr gute Reaktivität mit dem Impfstamm A/Michigan/45/2015 (Abb. 17). Die hohe Reaktivität mit dem gegen den Impfstamm A/Michigan/45/2015 generierten Frettchenserum blieb über die gesamte Saison stabil (Abb. 17; Tab. 10). Die Antikörper dieses Frettchensersums sind gegen den Impfstamm gerichtet. Für die Bewertung ist nicht die Höhe des Titers, sondern die Nähe der Titer der Isolate zum Titer des Impfstamms entscheidend: je näher am Wert des Impfstamms desto besser; Abweichungen bis zum 4-fachen des reziproken Wertes des HHT-Titers (entspricht zwei Titerstufen) nach unten werden als unkritisch für die Passgenauigkeit / den Match zwischen Referenzviren des aktuellen Impfstoffs und den zirkulierenden Viren in der Bevölkerung betrachtet. Dieser Bereich ist in den Abb. 17 bis 20 als blauer Balken

gekennzeichnet. Die Daten reflektieren eine hohe Eignung des Impfstamms Michigan/45/2015 für A(H1N1)pdm09-Viren während der gesamten Saison 2018/19.

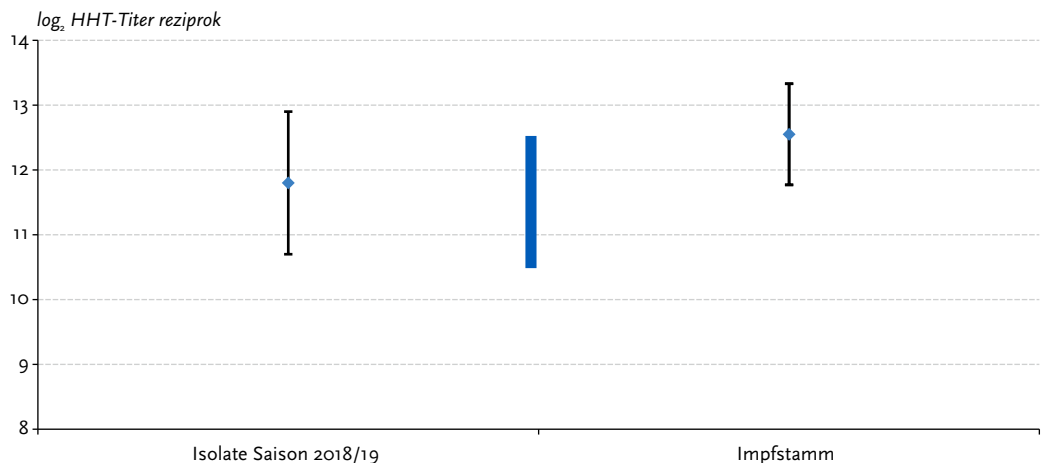
### 6.3.2 Influenza A(H3N2)-Viren

Influenza A(H3N2)-Viren waren von der 9. KW bis zum Ende der Influenzasaison die am häufigsten nachgewiesenen Influenzaviren. Die hämagglutinierende Aktivität der A(H3N2)-Viren hatte seit der Saison 2012/13 abgenommen; in der Influenzasaison 2018/19 nahm sie wieder zu, so dass erstmals seit Jahren zahlreiche A(H3N2) im HHT charakterisiert werden konnten (67 % der A(H3N2)-Viren).

Als Referenzserum diente in Frettchen etabliertes Immunsersum gegen den Impfstamm für die Saison 2018/19, A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016.

Mittels HHT wurden 328 A(H3N2)-Viren untersucht. Alle 328 Viren reagierten mit dem Immunsersum gegen den Stamm A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016, jedoch lag die Reaktivität weit unter dem 4-fachen des reziproken HHT-Titers gegen den Impfstamm (Abb. 18, Tab. 11).

**Abb. 17:** Reaktivität der A(H1N1)pdm09-Isolate der Saison 2018/19 (Geometrisches Mittel von 765 untersuchten Isolaten mit Standardabweichung) im HHT gegen spezifisches Immunsersum von Frettchen generiert gegen den Impfstamm A/Michigan/45/2015 im Vergleich zur Reaktivität desselben Serums gegen das Impfvirus Michigan (Geometrisches Mittel aus 63 Untersuchungen). Blauer Balken: Bereich, in dem von einer guten Abdeckung der zirkulierenden Viren durch die für den Impfstoff genutzten Impfstämme ausgegangen werden kann (Match).



Tab. 10: Antigene Analyse von Influenza A(H1N1)pdm09-Viren im HHT (randomisiert ausgewählte Viren).

Monat*	A(H1N1)pdm09-Impfstamm	Immuns Serum Michigan
	A(H1N1)pdm09-Virusisolate	
	<b>Impfstamm</b>	
	A/Michigan/45/2015	6.106°
	<b>Virusisolate</b>	
Nov.	A/Sachsen/88/2018	5.120
	A/Sachsen/89/2018	5.120
Dez.	A/Niedersachsen/131/2018	5.120
	A/Sachsen-Anhalt/32/2018	2.560
Jan.	A/Baden-Württemberg/12/2019	2.560
	A/Thüringen/6/2019	10.240
	A/Bayern/23/2019	10.240
Feb.	A/Sachsen/23/2019	5.120
	A/Bayern/77/2019	1.280
	A/Niedersachsen/96/2019	5.120
März	A/Sachsen/87/2019	5.120
	A/Sachsen/117/2019	2.560
	A/Baden-Württemberg/294/2019	10.240
April	A/Rheinland-Pfalz/55/2019	5.120
	A/Thüringen/107/2019	5.120
	A/Sachsen/130/2019	5.120

\* Monate der Abstrichentnahme im Herbst 2018/ Winter/ Frühjahr 2019. ° Geometrisches Mittel aus 63 Untersuchungen. Die Ergebnisse sind als reziproke Titer dargestellt. Höhere Titer beweisen eine größere Ähnlichkeit mit dem Impfstamm.  
< 20 Nachweisgrenze.

Tab. 11: Antigene Analyse von Influenza A(H3N2)-Viren im HHT (randomisiert ausgewählte Viren).

Monat*	A(H3N2)-Impfstamm	Immuns Serum Singapore (3C.2a1)
	A(H3N2)-Virusisolate	
	<b>Impfstamm</b>	
	A/Singapore/ INFIMH-16-0019/2016	1.066°
	<b>Virusisolate</b>	
Nov.	A/Bremen/22/2018	40
Dez.	A/Baden-Württemberg/170/2018	640
	A/Nordrhein-Westfalen/78/2018	40
Jan.	A/Berlin/30/2019	40
	A/Bremen/4/2019	80
	A/Niedersachsen/23/2019	320
Feb.	A/Saarland/7/2019	80
	A/Brandenburg/12/2019	40
	A/Hessen/32/2019	80
März	A/Bremen/17/2019	80
	A/Thüringen/96/2019	80
	A/Baden-Württemberg/248/2019	80
April	A/Sachsen/137/2019	160
	A/Mecklenburg- Vorpommern/10/2019	160
	A/Rheinland-Pfalz/57/2019	80

\* Monate der Abstrichentnahme im Herbst 2018/ Winter/ Frühjahr 2019. ° Geometrisches Mittel aus 107 Untersuchungen. Die Ergebnisse sind als reziproke Titer dargestellt. Höhere Titer beweisen eine größere Ähnlichkeit mit dem Impfstamm.  
< 20 Nachweisgrenze.

### 6.3.3 Influenza B-Viren

Influenza B-Viren werden in zwei Linien unterteilt, die B/Yamagata/16/88 (B/Yam)- und die B/Victoria/2/87 (B/Vic)-Linie. Beide Linien ko-zirkulieren auf der Nordhalbkugel seit der Saison 2001/02 mit unterschiedlicher saisonaler Prävalenz. Influenza B-Viren wurden im Sentinel der Arbeitsgemeinschaft Influenza in der Saison 2018/19 nicht nachgewiesen. Aus Einsendungen kooperierender Labore standen insgesamt drei Influenza B-Viren

zur Verfügung, die in Niedersachsen nachgewiesen worden waren (2x B/Vic, 1x B/Yam).

In der vorhergehenden Influenzasaison 2017/18 hatte sich ab der 8. KW 2018 eine verminderte Reaktivität der isolierten B/Yam-Viren mit geringeren Durchschnittswerten der ermittelten HHT-Titer bemerkbar gemacht. Das einzige B/Yam-Virus der Saison 2018/19 gehört zu dieser Gruppe (Abb. 19, Tab. 12). Dieses Virus hatte eine Aminosäuresubstitution im Bereich der Rezeptorbindungsstelle und in einer der Antigenomänen.



Abb. 18: Reaktivität der A(H3N2)-Isolate der Saison 2018/19 (Geometrisches Mittel von 328 untersuchten Isolaten mit Standardabweichung) im HHT gegen spezifisches Immunsereum von Frettchen generiert gegen den Impfstamm A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 im Vergleich zur Reaktivität gegen den Impfstamm selbst (Geometrisches Mittel aus 107 Untersuchungen). Blauer Balken: Bereich, in dem von einer guten Abdeckung der zirkulierenden Viren durch die für den Impfstoff genutzten Impfstämme ausgegangen werden kann (Match).

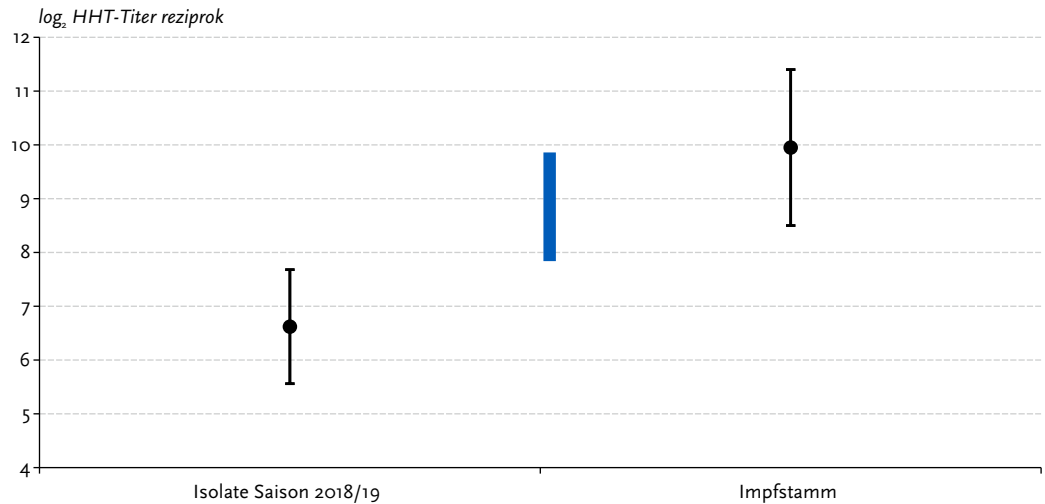
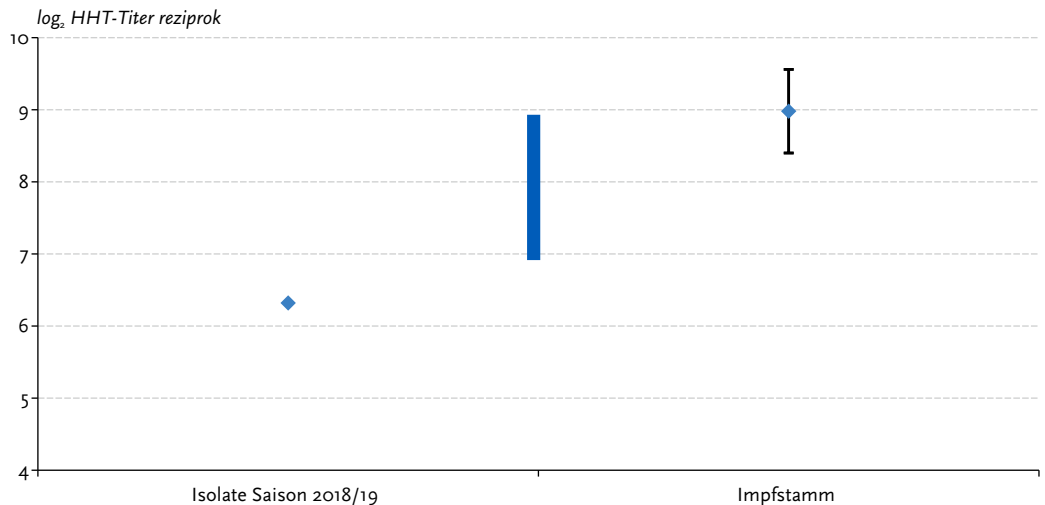


Abb. 19: Reaktivität des einzigen verfügbaren B/Yam-Isolates der Saison 2018/19 im HHT gegen spezifisches Immunsereum von Frettchen generiert gegen den Impfstamm B/Phuket/3073/2013 im Vergleich zur Reaktivität des Impfstammes (Geometrisches Mittel aus 3 Untersuchungen). Blauer Balken: Bereich, in dem von einer guten Abdeckung der zirkulierenden Viren durch die für den Impfstoff genutzten Impfstämme ausgegangen werden kann (Match).



Tab. 12: Antigene Analyse des einzigen verfügbaren Influenza B/Yam-Virus im HHT

Monat <sup>*, °</sup>	B/Yam-Impfstamm B/Yam-Virusisolat	Immunsorum Phuket (B/Yam)
	<b>Impfstamm</b>	
	B/Phuket/3073/2013	508°
	<b>Virusisolat</b>	
Dez.	B/Niedersachsen/144/2018	80

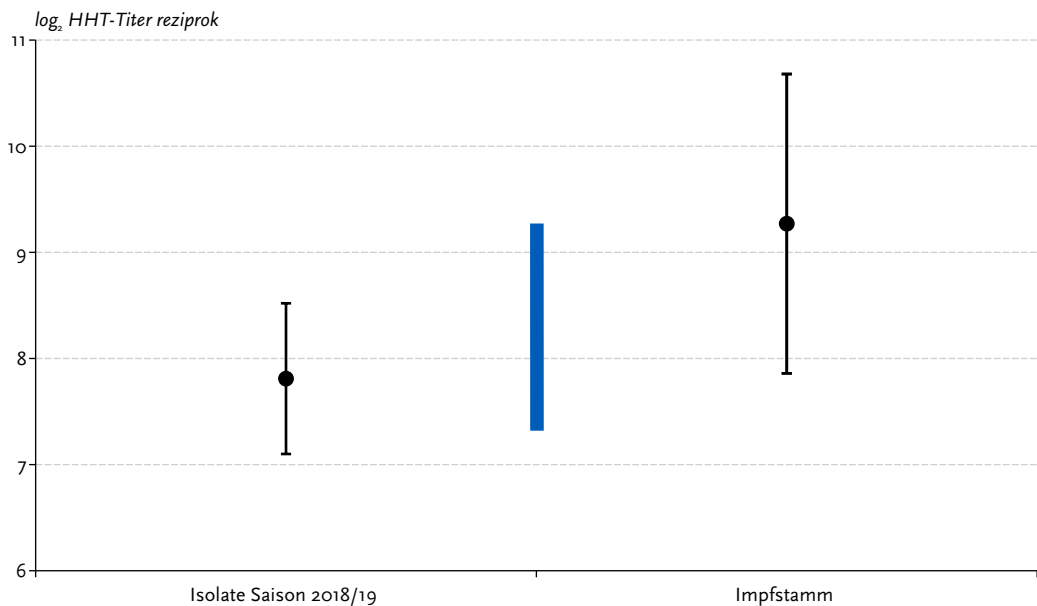
\* Monat der Abstrichentnahme im Herbst 2018;  
 ° Geometrisches Mittel aus 3 Untersuchungen.  
 Die Ergebnisse sind als reziproke Titer dargestellt.

Tab. 13: Antigene Analyse von Influenza B/Vic-Viren im HHT.

Monat <sup>*, °</sup>	B/Vic-Impfstamm B/Vic-Virusisolate	Immunsorum Colorado (B/Vic)
	<b>Impfstamm</b>	
	B/Colorado/6/2017	640°
	<b>Virusisolate</b>	
Jan.	B/Niedersachsen/1/2019	320
April	B/Niedersachsen/2/2019	160

\* Monate der Abstrichentnahme im Jahr 2019;  
 ° Geometrisches Mittel aus 2 Untersuchungen.  
 Die Ergebnisse sind als reziproke Titer dargestellt.

Abb. 20: Reaktivität der B/Vic-Isolate der Saison 2018/19 (Geometrisches Mittel von 2 untersuchten Isolaten mit Standardabweichung) im HHT gegen spezifisches Immunsorum von Frettchen generiert gegen den Impfstamm B/Colorado/6/2017 im Vergleich zur Reaktivität des Impfstammes (Geometrisches Mittel von 2 Untersuchungen). Blauer Balken: Bereich, in dem von einer guten Abdeckung der zirkulierenden Viren durch die für den Impfstoff genutzten Impfstämme ausgegangen werden kann (Match).



In der Saison 2018/19 standen zwei B-Viren der Victoria-Linie zur Verfügung. Die beiden B/Vic-Viren reagierten mit dem Immuns Serum gegen den aktuellen B/Vic-Impfstamm B/Colorado/6/2017 in einem Bereich, in dem von einer guten Abdeckung durch den Impfstamm ausgegangen werden kann (Abb. 20, Tab. 13).

## 6.4 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 2018/19 auch Viren einbezogen, die für die vorhergehenden Saisons 2017/18 und 2016/17 repräsentativ waren. In die Analyse wurden mit wenigen Ausnahmen nur Viren aufgenommen, bei denen sowohl die HA- als auch NA-Gene sequenziert werden konnten. Vom Influenzasubtyp A(H1N1)pdm09 wurden 101 Viren

### Erläuterung zur Beschriftung der Phylogramme (Abb. 21, 22, 24, 25, 27 und 28)

Die Ergebnisse der phylogenetischen Analysen sind in Phylogrammen nachfolgend dargestellt. Entsprechend ihres saisonalen Auftretens und ihrer Herkunft wurden die Sequenzen der Influenza A- und B-Viren in diesen folgendermaßen markiert: aus dem Winter 2018/19-Non-Sentinel (schwarz), Winter 2018/19-Sentinel (dunkelblau), Sommer 2019-Sentinel (hellblau) und aus dem 2017/18- sowie 2016/17-Sentinel (grau). Darüber hinaus werden in den phylogenetischen Analysen Viren von schweren akuten respiratorischen Infektionen einschließlich Todesfällen (schwere Verläufe), aus Ausbrüchen in Krankenhäusern und Altenheimen (Ausbruch), von Impfdurchbrüchen (ImpfD) nach Gabe von trivalentem (TIV) bzw. quadrivalentem (QIV) Impfstoff (2018/19) sowie Viren mit reduzierter Impfstamm-Reaktivität (reduz. ImpfstammR) bzw. bei A(H3N2)-Viren mit guter Impfstamm-Reaktivität (gute ImpfstammR) gegen das jeweilige Vakzin-virus (2018/19) angezeigt (blau kursiv) – zum Teil auch in Kombination. Die Identifikation von Substitutionen im HA und NA der untersuchten Influenza A- und B-Viren erfolgte über Vergleiche der (abgeleiteten) Aminosäuresequenzen A(H1N1)pdm09: H1-Nummerierung, A(H3N2): H3-Nummerierung, jeweils nach dem Signalpeptid beginnend). Bei den untersuchten Influenza A- und B-Viren wurden aus der Saison 2018/19 die identifizierten Subgruppen- bzw. Virus-spezifischen Substitutionen im HA und NA dargestellt, identische Sequenzen wurden entfernt. Die Substitutionen nahe der Outgroup wurden gemäß McCauley J. et al. 2019 [1] angegeben. Die Referenzsequenzen der WHO sind schwarz/kursiv markiert und die Impfstämme, die im Impfstoff 2018/19 enthalten waren, zusätzlich grau unterlegt und schwarz umrahmt. Substitutionen im NA und in der HA1-Untereinheit sind schwarz und in der HA2-Untereinheit blau markiert. Für die Namen der Virusisolate wurden folgende Abkürzungen verwendet: 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.

(82 Sentinel/19 Non-Sentinel) aus der aktuellen Saison sequenziert, von denen 66 Viren in den phylogenetischen Analysen der HA- und NA-Gene dargestellt wurden (HA: Nukleotidposition (nt, Nummerierung vom ersten Nukleotid des Gens beginnend) nt84 – nt700, NA: nt45 – nt1406). Bei A(H3N2) wurden von 102 sequenzierten Viren aus der aktuellen Saison (89 Sentinel/13 Non-Sentinel) 69 Viren phylogenetisch analysiert (HA: nt78 – nt1682, NA: nt77 – nt1366). Da nur wenige Influenza B-Viren zirkulierten, wurde bei beiden Sublinien jeweils nur ein Virus (Non-Sentinel) phylogenetisch untersucht (B/Victoria, HA: nt79 – nt1749, NA-Vic: nt54 – nt1427; B/Yamagata, HA: nt94 – nt1755, NA: nt54 – nt1421). Die Anzahl repräsentiert dabei die unterschiedlich starke Zirkulation der Viren in der Saison 2018/19. Der überwiegende Anteil der charakterisierten Influenza A-Viren stammte aus dem AGI-Sentinel. PCR-positive Sentinelproben wurden, bis auf wenige Ausnahmen, randomisiert für die Sequenzierung ausgewählt. Die molekulare Charakterisierung der Viren erfolgte über Sanger-Sequenzierung (HA- und NA-Gen) und/oder über Next Generation Sequencing (NGS, Vollgenom-Analyse); A(H1N1)pdm09: 21 × Sanger, 31 × NGS/Sanger, 14 × NGS; A(H3N2): 51 × Sanger, 10 × Sanger/NGS, 8 × NGS; B/Victoria: 1 × NGS; B/Yamagata: 1 × Sanger. Die identifizierten Substitutionen und Aminosäurepolymorphismen (ab 10 % der minoritären Variante) wurden in den phylogenetischen Analysen dargestellt (siehe unten), letztere wurden überwiegend über NGS identifiziert. Alle Sanger-generierten Sequenzen und Sequenzen, die nur über NGS (keine Sanger-Sequenzierung durchgeführt) erstellt wurden, sind bei der Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID, [www.gisaid.org](http://www.gisaid.org)) hinterlegt.

#### 6.4.1 Molekulare Analyse von Influenza A(H1N1)pdm09-Viren

Die Hälfte aller Influenzanaschweise war in der aktuellen Saison auf A(H1N1)pdm09-Viren zurückzuführen (51 % aller identifizierten Viren im AGI-Sentinel bis zur 20. KW 2019). Die phylogenetische Analyse der HA-Gene der A(H1N1)pdm09-Viren zeigt, dass in Deutschland in der Saison 2018/19 ausschließlich Viren der Gruppe

6B.1A nachgewiesen wurden. Auch auf internationaler Ebene wurde nur über Viren der Gruppe 6B.1A berichtet, für die die Substitutionen S84N, S162N und I216T (6B.1) sowie S74R, S164T, I295V (6B.1A) charakteristisch sind [1]. Zusätzlich hatten die meisten 6B.1A-Viren die Substitution S183P (96 %). Darüber hinaus zirkulierten Viren mit Aminosäureaustauschen in den Positionen N260D (überwiegend auch N129D, T185I, 6B.1A5) oder K302T, I77M/HA2, N169S/HA2, E179D/HA2 (6B.1A7) oder L233I, V193A/HA2 (6B.1A2) oder T120A (6B.1A6 und 6B.1A3) (Abb. 21).

Die Phylogenie der HA- und NA-Gene von A(H1N1)pdm09-Viren ist weitgehend übereinstimmend. Im NA hatten die Viren aus der aktuellen Saison die Substitutionen G77R, V81A, N449D und zum Teil zusätzlich weitere Subgruppen-spezifische Substitutionen (Abb. 22). Ein 6B.1A7-Virus aus dem Sentinel (A/BAY/88/2019, schwarz umrahmt) clusterte im NA in der Gruppe der 6B.1A5-Viren.

In die Analysen wurden folgende Viren aus der aktuellen Saison aufgenommen: Viren von Patienten mit ILI-Symptomatik (70 Patienten aus dem AGI-Sentinel und zwei Patienten aus dem Non-Sentinel), Viren von geimpften Patienten (sieben von insgesamt 33 Impfdurchbrüchen/ImpfD, darunter 16 Patienten mit bekannter Grunderkrankung), Viren mit reduzierter Reaktivität gegenüber dem Impfstoffstamm A/Michigan/45/2015 (drei von insgesamt 32 Viren mit reduzierter Reaktivität/reduz. ImpfstammR,  $\leq 9,32 \log_2$ ) sowie Viren von 20 Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf, darunter sieben Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und vier Todesfällen (schwerer Verlauf, siehe auch Tab. 14). Fünf von sieben der im NRZ untersuchten Viren von ambulant erworbenen Pneumonien stammten von Kleinkindern (0–4 Jahre), alle waren nicht geimpft und eines davon hatte eine bekannte Grunderkrankung der Atemwege. Bei den hospitalisierten Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf waren sechs von 13  $\geq 60$  Jahre alt. Ein schwer erkrankter Patient mit bekannter Grunderkrankung der Atemwege (Altersgruppe 15–34 Jahre) war geimpft, ein hospitalisiertes Kleinkind (0–4 Jahre) war nicht geimpft, bei den anderen Patienten war der Impfstatus nicht bekannt. Bei der Hälfte (11 von 20) der

Virusisolate von Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf konnte die Reaktivität gegenüber dem Impfstamm A/Michigan/45/2015 bestimmt werden und diese hatten eine gute Reaktivität.

Die Analyse der HA-Gene zeigt, dass die Viren der definierten Gruppen (Impfdurchbrüche, Impfstamm-Reaktivität, schwere Verläufe) keine separaten genetischen Cluster bildeten und die Prävalenz der identifizierten HA-Varianten (6B1.A/A2/3/5/6/7) unterschiedlich war (Abb. 23). In der Gruppe aller analysierten Viren, die sich zu 81% aus dem Sentinel rekrutierten, wurde überwiegend die 6B.1A5-Subgruppe detektiert (54 %; 55 von 101), sowie 6B.1A7- (23 %), 6B.1A6- (11 %), 6B.1A2- (9 %), 6B.1A- (2%) und 6B.1A3- (1 %) Viren. Am Ende der Influenzawelle (KW14-16 2019) wurden nur noch 6B.1A5- (67 %), 6B.1A7 (22 %) und 6B.1A6 (11 %)-Viren nachgewiesen.

Während in der Gruppe aller analysierten Viren die 6B.1A5-Subgruppe dominierte, wurden bei den ambulant erworbenen Pneumonien in fünf von sieben Fällen 6B.1A7-Viren identifiziert, welche zusätzlich vier Substitutionen im HA, davon drei im HA2 und eine im NA (M314I, blau eingekreist) aufwiesen. In der 6B.1A7-Subgruppe wurden insgesamt sieben von 20 Viren nachgewiesen, die von schwer erkrankten Patienten stammten. Darüber hinaus wurden in der Gruppe der schweren Verläufe ein 6B.1A7-Virus und drei 6B.1A5-Viren detektiert, die im HA die Substitution D222G bzw. Polymorphismen an dieser Aminosäureposition (D222X-D/G, D222X-D/G/N, blau eingekreist) aufwiesen. Die Substitution D222G wurde in Viren identifiziert, die vier Tage nach Erkrankungsbeginn von einem Kleinkind mit ambulant erworbener Pneumonie entnommen wurden. Diese Viren hatten auffällig viele zusätzliche Substitutionen und Aminosäurepolymorphismen im HA (S121N, A195X-A/S in der Antigenomäne Sb, S207X-S/N, F63X-F/L/HA2) und NA (V80M, V453M), was die Evolution der Viren über vier Tage nach Erkrankungsbeginn reflektieren könnte. Die Aminosäure 222 ist im HA in der Antigenomäne Ca und zusätzlich in der Nähe der Rezeptor-Bindungsstelle (220-loop) lokalisiert. Der Austausch Aspartat (D) zu Glycin (G) an der Position 222 im HA ist mit einer erhöhten Virulenz der Viren assoziiert [2]. Drei von vier Viren, die an der Position 222 mutiert waren, hatten zusätzlich die Substitution Tr85I (blau

eingekreist), welche, wie die Substitution S183P, im HA innerhalb (Tr85I) bzw. in der Nähe (S183P) der Antigenomäne Sb sowie innerhalb (Tr85I) bzw. in der Nähe (S183P) der Rezeptor-Bindungsstelle (190-helix) lokalisiert sind.

Abb. 21: Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von Influenza A(H1N1)pdm09-Viren. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind kursiv geschrieben, der Impfstamm (2018/19) ist zusätzlich grau unterlegt und schwarz umrahmt. Die Einfügung unten rechts ist die Fortsetzung des linken unteren Abschnitts des phylogenetischen Baums. Weitere Erläuterungen zu Farbmarkierungen und Abkürzungen siehe Text Seite 58.

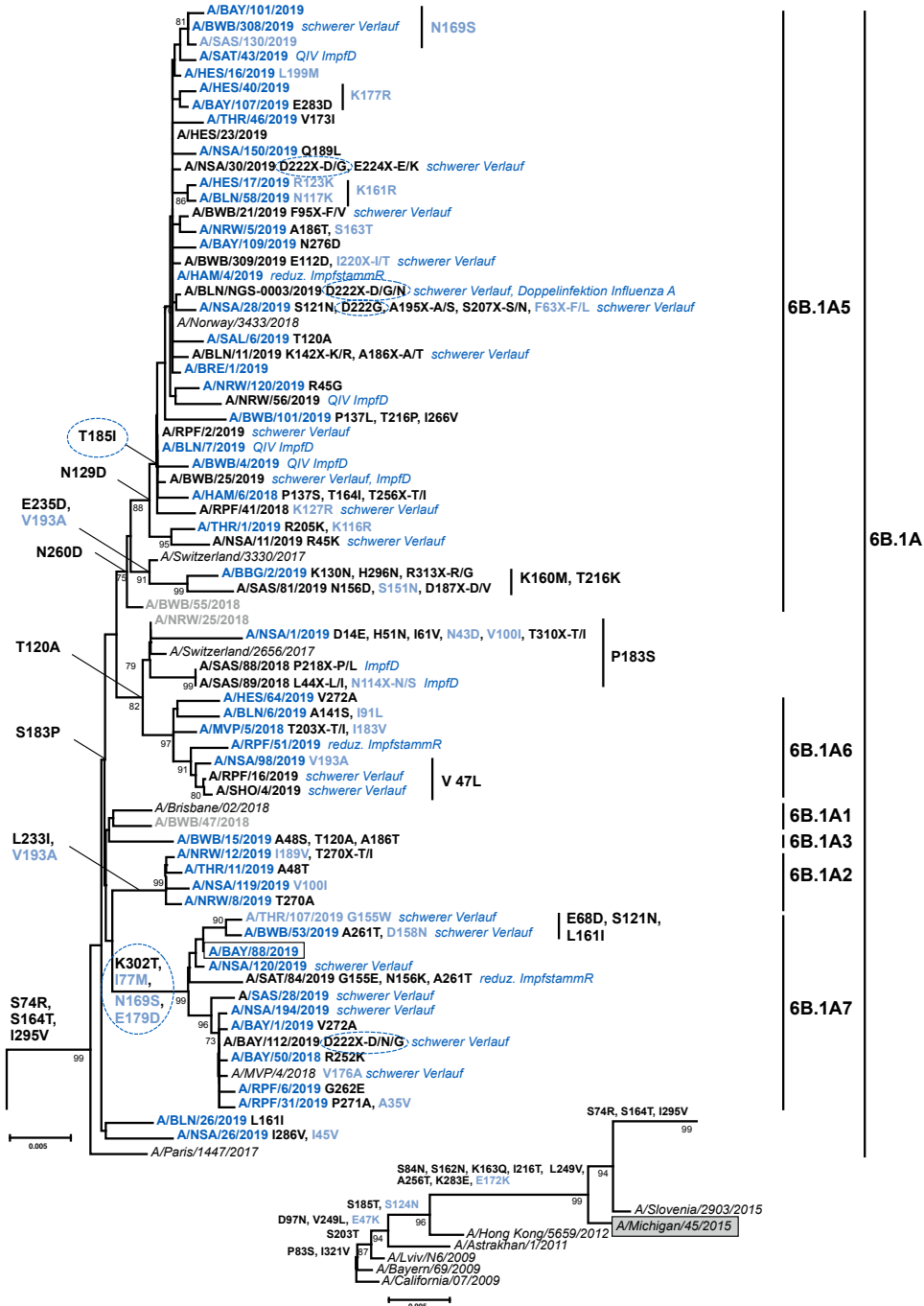


Abb. 22: Phylogenetische Analyse des Neuraminidasegens von A(H1N1)pdm09-Viren. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind kursiv geschrieben, der Impfstamm (2018/19) ist zusätzlich grau unterlegt und schwarz umrahmt. Die Erläuterung unten rechts ist die Fortsetzung des linken unteren Abschnitts des phylogenetischen Baumes. Weitere Erläuterungen zu Farbmarkierungen und Abkürzungen siehe Text Seite 58.

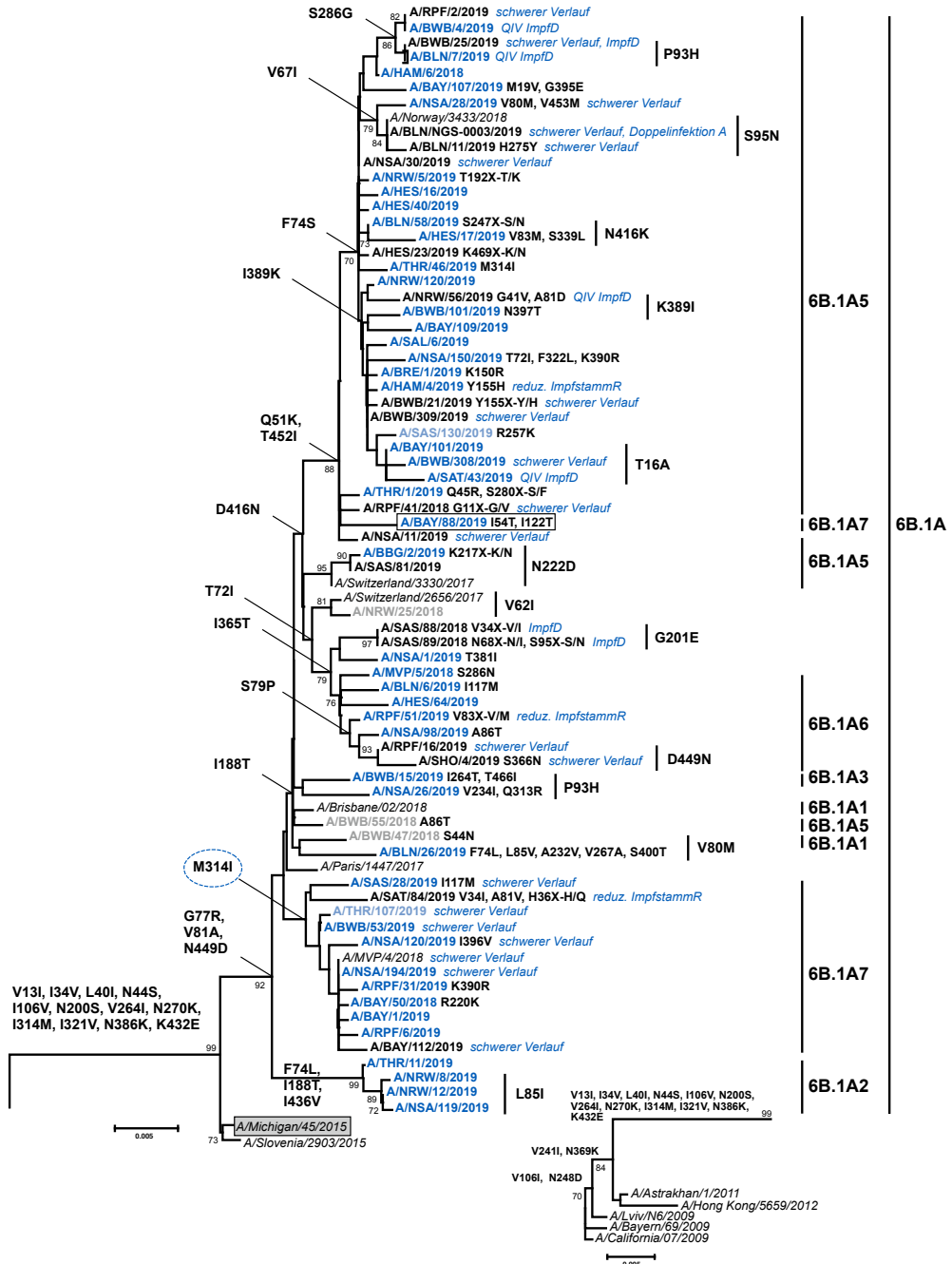
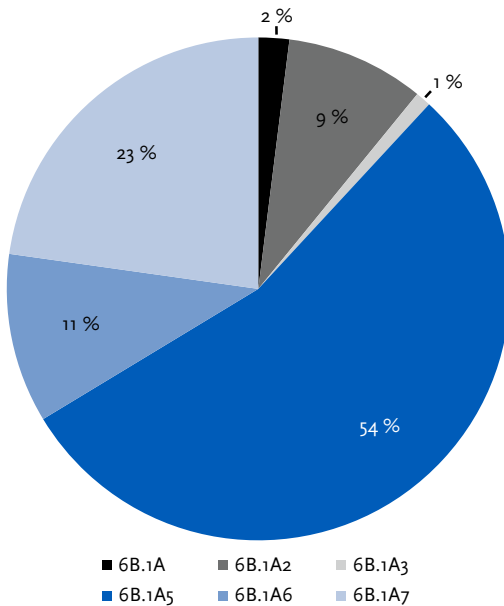


Abb. 23: Anteil der HA-Varianten bei den A(H1N1)pdm09-Viren der Gruppe 6B.1A in der Saison 2018/19.



#### 6.4.2 Molekulare Analyse von Influenza A(H3N2)-Viren

In der Saison 2018/19 zirkulierten Influenza A(H3N2)-Viren zu einem großen Anteil (49 % aller identifizierten Viren im AGI-Sentinel bis zur 20. KW 2019) in Deutschland. Die phylogenetische Analyse der HA-Gene zeigt, dass in der aktuellen Saison sowie in der Saison 2017/18 Viren der Gruppe 3C.2a dominierten und vier unterschiedliche Subgruppen (3C.2a1, 3C.2a2, 3C.2a3, 3C.2a4) identifiziert wurden. Während in der Saison 2017/18 diese Viren vor allem zur 3C.2a2-Subgruppe gehörten, für die die Substitutionen T131K, R142K, R261Q charakteristisch sind, dominierten in der aktuellen Saison 3C.2a1b-Viren, die durch die Substitutionen K92R, H311Q charakterisiert sind und bei den aktuell zirkulierenden Viren zusätzlich E62G, R142G und z.T. auch T131K, V200I/HA2 oder T128A, T135K aufwiesen. Zu einem geringen Anteil wurden auch 3C.2a2-Viren, 3C.2a3 (N121K, S144K, T135K) und 3C.2a4-Viren (N31S, D53N, R142G, S144R, N171K, I192T, Q197H) detektiert. Darüber hinaus zirkulierten 3C.3a-Viren, die über die Substitutionen T128A,

A138S, R142G charakterisiert werden und bei den aktuell zirkulierenden Viren zusätzlich L3I, S91N, N144K, F159S, F193S, K326R, D160N/HA2 aufwiesen (Abb. 24).

Die Phylogenie der HA- und NA-Gene von A(H3N2)-Viren, die in der aktuellen Saison 2018/19 zirkulierten, ist nicht übereinstimmend; fünf 3C.2a1b-Viren aus dem Sentinel und drei 3C.2a1b-Viren aus dem Non-Sentinel clusterten im NA mit der Gruppe der 3C.2a2-Viren (schwarz umrahmt). Drei von acht dieser Viren stammten von geimpften Patienten, davon zwei mit schwerem Verlauf. Ein Virus stammte von einem Ausbruch (1). Zusätzlich clusterte ein 3C.2a4-Virus aus dem Sentinel im NA mit 3C.2a1b-Viren (schwarz umrahmt, Abb. 25).

In die Analysen wurden folgende Viren aus der aktuellen Saison aufgenommen: Viren von Patienten mit ILI-Symptomatik (63 Patienten aus dem AGI-Sentinel und einem Patienten aus dem Non-Sentinel), Viren von geimpften Patienten (14 von insgesamt 80 Impfdurchbrüchen/ImpfD, darunter 35 Patienten mit bekannter Grunderkrankung), Viren mit einer guten Reaktivität gegenüber dem Impfstoffstamm A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (elf von insgesamt 133 Viren mit guter Reaktivität/gute ImpfstammR,  $\geq 7,32 \log_2$ ), sowie Viren von zehn Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf, darunter sechs schwer erkrankte Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und zwei Todesfälle (schwerer Verlauf, siehe Tab. 14). Darüber hinaus wurden Viren von sieben Patienten aus zwei Ausbrüchen (1x Ausbruch 1 und 6x Ausbruch 2, siehe Kapitel 6.4.4) aus der aktuellen Saison charakterisiert.

Über die Hälfte (sechs von zehn) der im NRZ untersuchten Viren von Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf stammten von älteren Patienten ( $\geq 60$  Jahre). Drei schwer erkrankte Patienten ( $\geq 60$  Jahre) waren geimpft, darunter zwei Patienten mit tödlichem Krankheitsverlauf und bekannter Grunderkrankung. Vier schwer erkrankte Patienten waren nicht geimpft, darunter ein Kleinkind mit bekannter Grunderkrankung (0 bis 4 Jahre), bei den anderen Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf war der Impfstatus nicht bekannt. Bei zwei Virusisolaten von Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf konnte die Reaktivität



gegenüber dem Impfstoffstamm A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 bestimmt werden. Eines davon hatte eine gute, das andere eine reduzierte Reaktivität.

Die Analyse der HA-Gene zeigt, dass die Viren der definierten Gruppen (Impfdurchbrüche und schwere Verläufe) keine separaten genetischen Cluster bildeten und die Prävalenz der identifizierten HA-Varianten unterschiedlich war (Abb. 26). In der Gruppe aller analysierten Viren, die sich zu 87 % aus dem Sentinel rekrutierten, wurde überwiegend die 3C.2a1b-SubSubgruppe (76 %; 72 von 95) detektiert sowie 3C.3a- (18 %), 3C.2a3- (3 %), 3C.2a2- (2 %) und 3C.2a4- (1%) Viren. Am Ende der Influenzawelle (KW 14-18 2019) wurden nur noch 3C.2a1b- (61 %) und 3C.3a (39 %)-Viren nachgewiesen. Zur letzteren Gruppe gehört das Referenzvirus A/Kansas/14/2017, das in der kommenden Saison 2019/20 als Impfstoffstamm eingesetzt werden soll.

Die Analyse der HA-Gene ergab weiterhin, dass zehn der elf charakterisierten Viren mit guter Impfstoffstamm-Reaktivität zur Gruppe 3C.3a gehörten. In der Gruppe der Impfdurchbrüche (von denen 14 Viren charakterisiert wurden) wurden vorwiegend 3C.2a1b-Viren (n=11) sowie 3C.3a-Viren (n=3) nachgewiesen. Die Viren hatten zum Teil weitere Substitutionen im HA bzw. in der NA.

Die Analyse der Probe aus dem Ausbruch 1 zeigte, dass das Virus im HA mit 3C.2a1b-Viren clusterte, während dieses Virus und sieben weitere 3C.2a1b-Viren im NA mit 3C.2a2-Viren ein Cluster bildeten (siehe oben). Die Viren aus dem Ausbruch 2 (n=6) bildeten im HA ein homogenes Cluster innerhalb der 3C.2a1b-Subsubgruppe. Bei zwei Viren wurden zusätzlich Aminosäurepolymorphismen im HA innerhalb bzw. in der Nähe der Antigenomäne B (T160X-T/I bzw. P162X-P/S) identifiziert. Darüber hinaus clusterten die Viren des Ausbruchs mit Viren aus einer Sentinel-Probe, welche aus einer nahe gelegenen Region (etwa 150 km entfernt) zu einem früheren Zeitpunkt (etwa drei Wochen vorher) entnommen wurde. Dies deutet darauf hin, dass in der Region ähnliche Viren zirkulierten. Auch die Analyse der NA-Gene zeigte, dass diese Viren eine gemeinsame genetische Gruppe bildeten, drei der Viren hatten zusätzlich die Substitution I94F.

Abb. 24: Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von A(H3N2)-Viren. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind kursiv geschrieben, der Impfstamm (2018/19) ist zusätzlich grau unterlegt und schwarz umrahmt. Weitere Erläuterungen zu Farbmarkierungen und Abkürzungen siehe Text Seite 58.

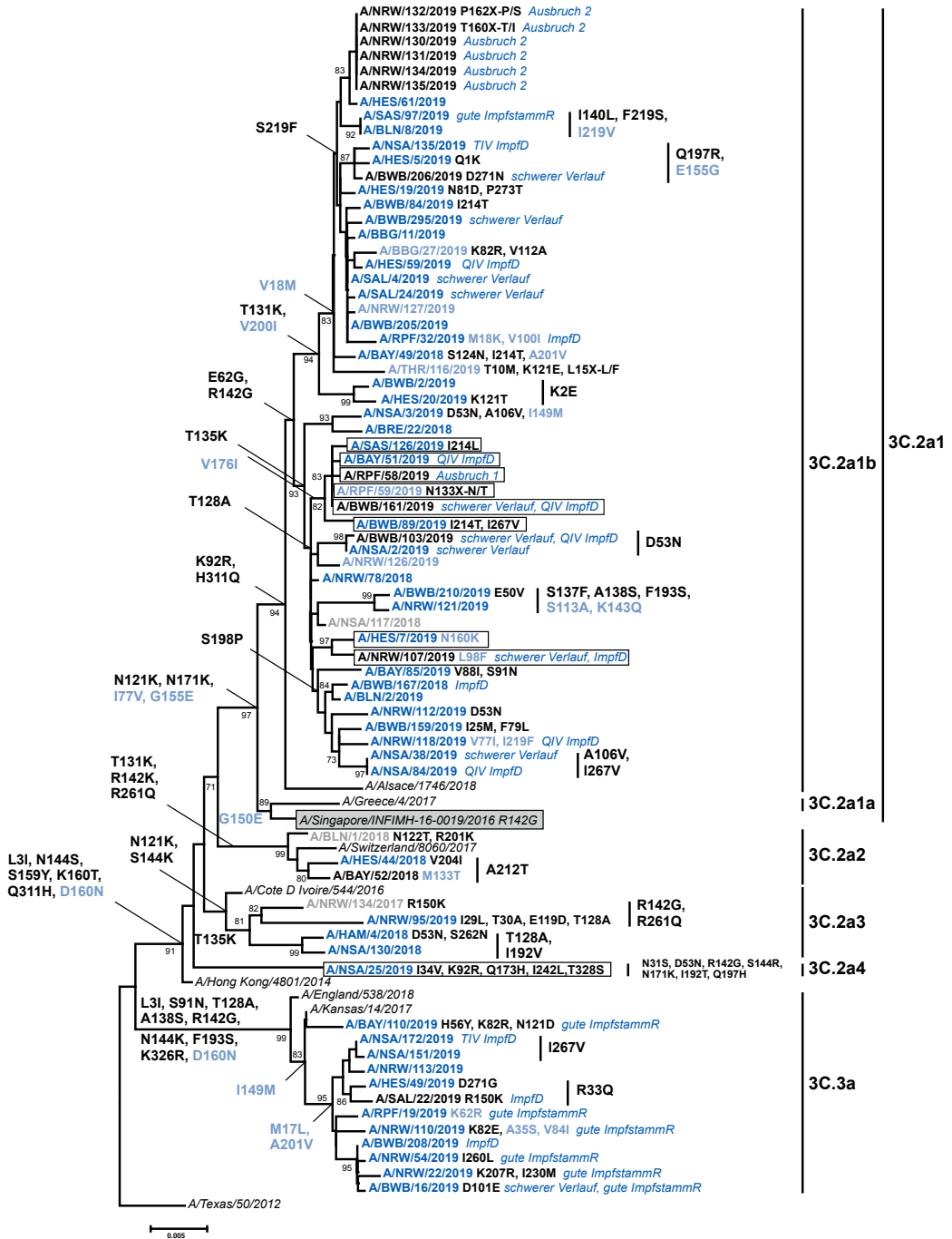


Abb. 25: Phylogenetische Analyse des Neuraminidasegens von A(H3N2)-Viren. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind kursiv geschrieben, der Impfstamm (2018/19) ist zusätzlich grau unterlegt und schwarz umrahmt. Weitere Erläuterungen zu Farbmarkierungen und Abkürzungen siehe Text Seite 58.

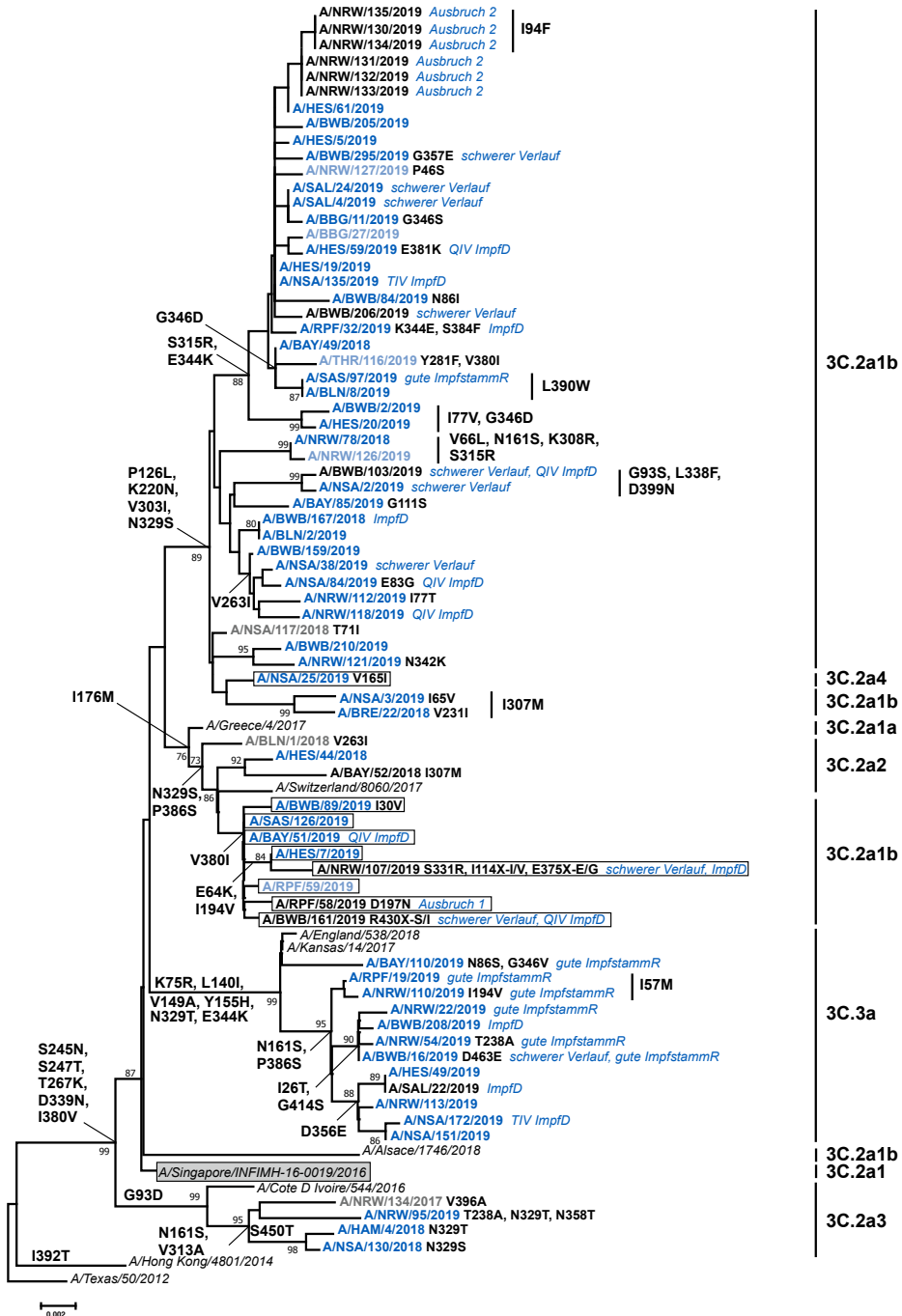
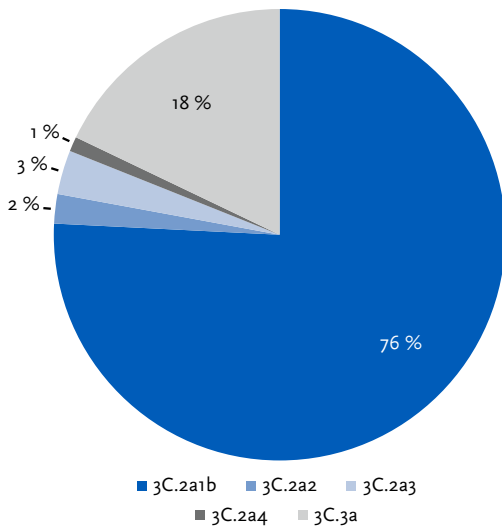


Abb. 26: Anteil der HA-Varianten bei den A(H3N2)-Viren in der Saison 2018/19.



Das charakterisierte B/Yamagata-Virus B/NSA/144/2018 (blau umkreist) aus der aktuellen Saison, gehört, wie die Viren aus der Saison 2017/18, zur Gruppe 3, für die die Substitutionen L172Q, M251V charakteristisch sind. Zusätzlich hatte das B/Yamagata-Virus aus der Saison 2018/19 im HA die Substitutionen D229N und S202G. Letztere Substitution ist in der 190-helix im HA lokalisiert, welche Teil der Rezeptor-Bindungsstelle ist und eine von vier Antigenomänen darstellt. Im NA hatte das 2018/19-Virus, wie die meisten Viren aus 2017/18, die Substitutionen I49M, I171M, K373Q und N342K. Das Virus zeigte eine reduzierte Reaktivität gegenüber dem Impfstoffstamm B/Phuket/3073/2013 (Abb. 28).

### 6.4.3 Molekulare Analyse von Influenza B-Viren

In der aktuellen Saison 2018/19 wurden keine Influenza B-Viren über das Sentinel der AGI nachgewiesen und nur ein B/Victoria-Isolat und ein B/Yamagata-Isolat von kooperierenden Laboren aus Niedersachsen (Non-Sentinel) wurden genetisch charakterisiert. Auch auf internationaler Ebene wurden in 2018/19 nur wenige Influenza-B-Viren nachgewiesen.

Die phylogenetische Analyse der HA-Gene zeigt, dass das B/Victoria-Virus B/NSA/1/2019 (blau umkreist) aus der aktuellen Saison 2018/19, wie die Viren aus der Saison 2017/18, den 1A-Viren zuzuordnen ist, die die Substitutionen I117V, N129D, V146I im HA aufwiesen. Während bei den meisten Viren, die 2017/18 in Deutschland zirkulierten, die Deletion 162-163 im HA detektiert wurde, hatte das Virus aus 2018/19 die Deletion 162-164 und zeigte eine gute Reaktivität gegenüber dem Impfstoffstamm B/Colorado/06/2017. Zusätzlich hatte das Virus die Substitutionen K136E, I180T, K209N sowie N46H/HA2 und im NA die Substitutionen I120V, K220N und D384G (Abb. 27). Viren mit der Deletion 162-164 im HA wurden auch auf internationaler Ebene in 2018/19 nachgewiesen.

Abb. 27: Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins (oben) und des Neuraminidasegens (unten) von Influenza B-Viren der Victoria-Linie. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind kursiv geschrieben, der Impfstamm (2018/19) ist zusätzlich grau unterlegt und schwarz umrahmt. Weitere Erläuterungen zu Farbmarkierungen und Abkürzungen siehe Text Seite 58.

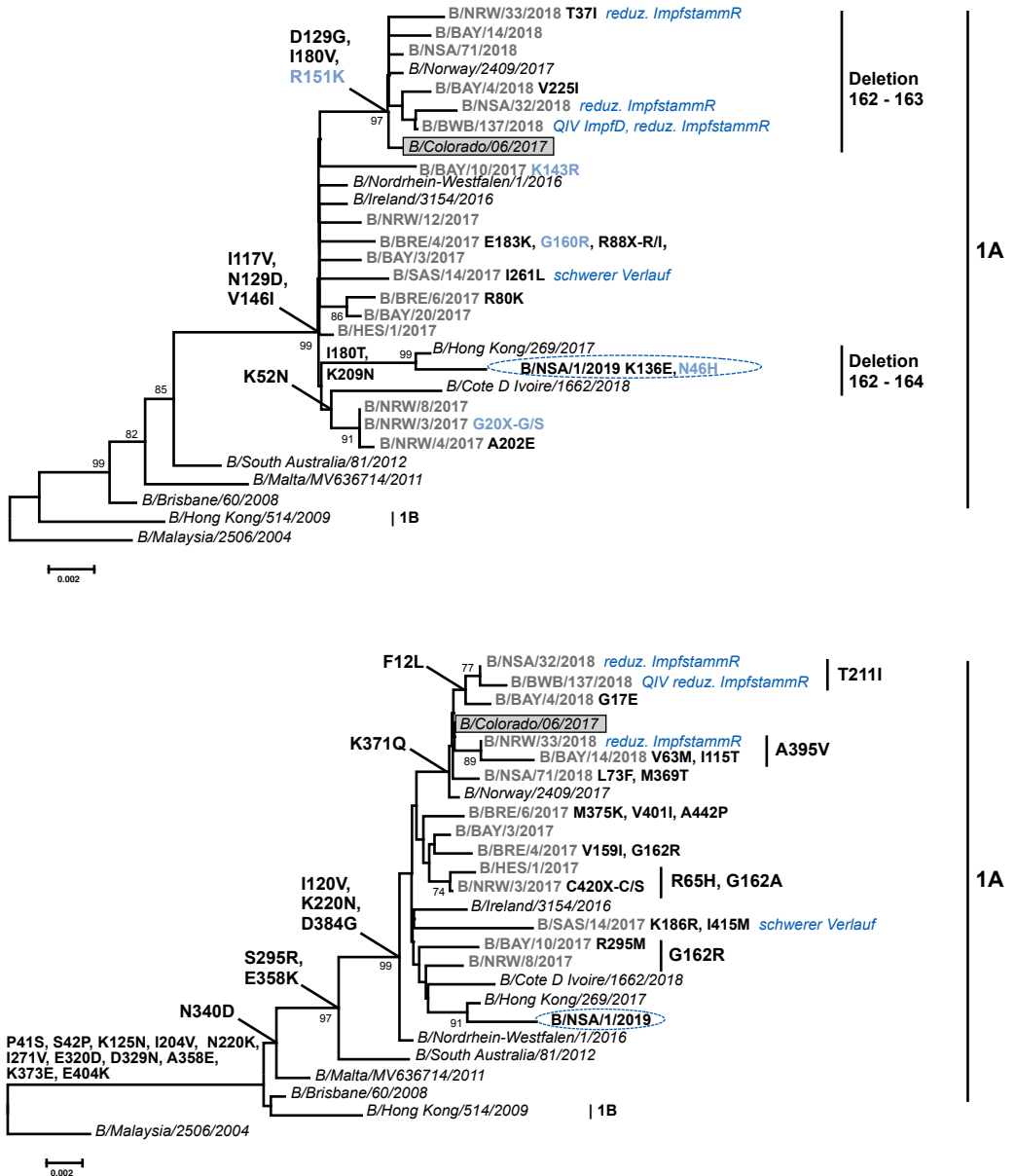
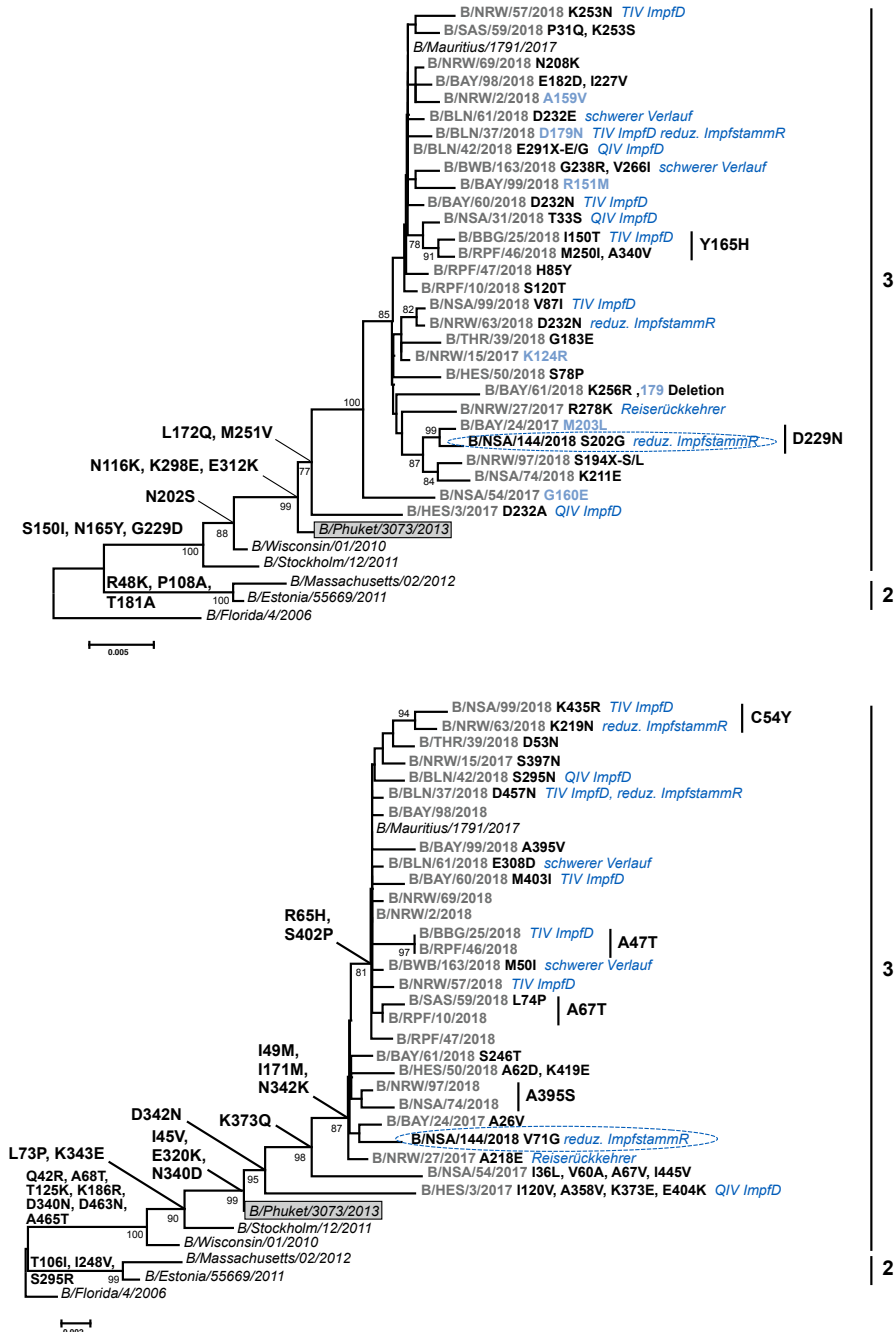


Abb. 28: Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins (oben) und des Neuraminidasegens (unten) von Influenza B-Viren der Yamagata-Linie. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind kursiv geschrieben, der Impfstamm (2018/19 nur im quadrivalenten Impfstoff enthalten) ist zusätzlich grau unterlegt und schwarz umrahmt. Weitere Erläuterungen zu Farbmarkierungen und Abkürzungen siehe Text Seite 58.



#### 6.4.4 Aufklärung von Ausbrüchen und Untersuchung von schweren Erkrankungsfällen

Während der Saison 2018/19 hat das NRZ für Influenza an der Aufklärung von zwei Influenzaausbrüchen mitgewirkt; eine der Ausbruchsproben stammte aus einem Altenheim (1), die anderen Ausbruchsproben (2) wurden von einem Medizinischen Versorgungszentrum an das NRZ gesendet. Beide Ausbrüche wurden durch A(H3N2)-Viren verursacht.

Unter den 65 Proben von schweren Erkrankungsfällen waren acht mit tödlichen Verläufen. Die Ergebnisse der PCR-Untersuchungen, Altersstruktur, Klinik, Krankheitsverlauf, Anamnese und vorbestehende Grunderkrankungen der Patienten (soweit bekannt) sind in Tab. 14 zusammengefasst.

## 6.5 Untersuchungen zur antiviralen Resistenz

### 6.5.1 Antivirale Wirkstoffe und Resistenzbestimmung

Derzeit stehen zur Therapie und Prophylaxe von Influenzainfektionen verschreibungspflichtige Arzneimittel aus drei Wirkstoffklassen zur Verfügung, von denen jedoch in Deutschland nur die Neuraminidase (NA)- und die M2-Ionenkanal-Inhibitoren aus der Gruppe der Adamantane von der Europäischen Arzneimittelagentur EMA in Deutschland zugelassen sind.

NA-Inhibitoren hemmen selektiv die Neuraminidase von Influenza A- und B-Viren, wodurch die Freisetzung neuer Viren aus infizierten Zellen verhindert wird. Die therapeutische Wirksamkeit von NA-Inhibitoren wird kontrovers diskutiert. Unumstritten ist jedoch eine signifikant verkürzte Krankheitsdauer bei Kindern und Erwachsenen

Tab. 14: Im NRZ untersuchte Proben von schweren Erkrankungsfällen.

Labor-Ergebnis: PCR-Nachweis	Altersgruppe	Klinischer Verlauf	Respiratorische Symptome und Befunde	Weitere Symptome und Befunde	Anamnese, Grunderkrankung	Behandlung
A(H1N1)pdm09 (n = 35)	0–4 (n = 10), 15–34 (n = 3), 35–59 (n = 6), 60+ (n = 9) oA (n = 7)	verstorben (n = 5), schwer (n = 30)	Akute Lungenerkrankung, ARDS, Dyspnoe, Tachypnoe, Pneumonie	Desorientierung, Diarrhoe, virale Enzephalitis	Knie-OP, MS, Myelom, Nieren- transplantation, Steven-Johnson- Syndrom, Grunderkrankung der Atemwege, Herz-Kreislauf, Diabetes	Antivirale Therapie, beatmet
A(H3N2) (n = 30)	0–4 (n = 3), 5–14 (n = 2), 35–59 (n = 6), 60+ (n = 9) oA (n = 10)	verstorben (n = 3), schwer (n = 27)	Dyspnoe, Erkrankung untere Atemwege, Pneumonie, respiratorische Insuffizienz	Übelkeit, Brechreiz, Nierenversagen, Parotitis	B-Zell-Lymphom, rez. Hodgkin Lymphom, Grunderkrankung der Atemwege, Herz-Kreislauf, Leber-Niere	Antivirale Therapie

oA: ohne Angabe, ARDS: Akutes Atemnotsyndrom, MS: Multiple Sklerose, rez.: rezidivierendes. In den Spalten 4 bis 7 wurden, soweit bekannt, alle (respiratorischen) Symptome, Befunde und weitere Angaben dargestellt, die einzeln oder in Kombination beschrieben wurden.

[3, 4]. Mit der Zulassung des Neuraminidase-Inhibitors (NAI) Peramivir durch die EMA im April 2018 zur intravenösen Behandlung von Influenza bei Erwachsenen und Kindern ab zwei Jahren, stehen nun aus dieser Wirkstoffklasse zusammen mit Oseltamivir und Zanamivir insgesamt drei Medikamente zur Behandlung der Influenza zur Verfügung [5].

Die Behandlung von Influenzainfektionen mit M2-Ionenkanal-Inhibitoren aus der Gruppe der Adamantane (Amantadin), deren therapeutische Wirkung nur bei Influenza A-Viren erzielt wird, ist derzeit nicht empfohlen. Adamantane blockieren die Freisetzung viraler RNA in das Zytoplasma der Wirtszelle. Influenza A-Viren der Subtypen A(H1N1)pdm09 und A(H3N2) zeigen aufgrund eines Polymorphismus an Aminosäure-Position 31 des M2-Ionenkanals eine natürliche Resistenz gegen diese Wirkstoffklasse (M2-S31N). Während der Influenzasaison 2017 in Australien wurde jedoch eine zunehmende Zirkulation sensitiver A(H3N2)-Viren, Variante M2-S31 nachgewiesen (3,3 %, [6]).

Mit dem Wirkstoff Baloxavir marboxil steht ein Hemmer der Cap-abhängigen Endonuklease PA (PAI) zur Verfügung, der einen bei Influenzaviren bislang nicht therapeutisch verwendeten Angriffspunkt nutzt und einen der ersten Schritte im Replikationszyklus des Influenzavirus blockiert. Dieser Wirkstoff wurde im Februar 2018 zunächst in Japan und danach im Oktober 2018 in den USA zugelassen. In klinischen Studien zeigten sich bei ca. 10 % der behandelten Patienten PAI-resistente Viren, aufgrund der Mutation PA-I38T [7, 8].

Resistenzen gegen antivirale Wirkstoffe entstehen durch Subtyp- und Inhibitor-spezifische Punktmutationen in den Genen der therapeutischen Zielproteine Neuraminidase (NA), Cap-abhängige Endonuklease (PA) und M2-Ionenkanal. Diese mit Resistenz assoziierten Mutationen zeigen unterschiedliche Kreuzresistenz-Muster. Die Detektion der molekularen Resistenzmarker erfolgt im NRZ mit Hilfe der klassischen Sequenzierung nach Sanger (Kettenabbruch), dem Next Generation Sequencing (NGS) oder der Pyrosequenzierung (real time Sequenzierung) aus Primärmaterialien oder Virusisolaten. In den meisten Fällen ist die Ableitung einer in vitro Resistenz gegenüber antiviralen Wirkstoffen anhand des genotypischen Profils unzuverlässig, da derzeit

keine ausreichend gesicherten Daten vorliegen, die eine zuverlässige Korrelation zwischen einer mit Resistenz assoziierten Mutation und einer tatsächlichen in vitro Resistenz ermöglichen. Lediglich zur Erstellung der Resistenzprofile von Influenza A-Viren gegen Adamantane und von Viren mit Neuraminidasegenen des Subtyps N1 gegen Oseltamivir gilt die genotypische Resistenzanalyse als ausreichend. Für alle übrigen Influenza A- und B-Viren ist die phänotypische Resistenzanalyse der Goldstandard [9, 10]. Dazu ist im NRZ ein fluorometrischer in house NA-Inhibitionstests etabliert und von der Deutschen Akkreditierungsstelle GmbH (DAkkS) nach den internationalen Normen DIN EN ISO 17025 und DIN EN ISO 15189 akkreditiert. Dieser ermöglicht die Ermittlung der 50 % inhibitorischen Konzentration (IC<sub>50</sub>) der NA-Inhibitoren. Die Systeme zur geno- und phänotypischen Resistenzbestimmung werden kontinuierlich an die aktuell zirkulierenden Virusvarianten angepasst und gegebenenfalls ergänzt. Die Leistungsfähigkeit der etablierten Methoden wird durch die regelmäßige Teilnahme an internationalen Ringversuchen und Laborvergleichen bestätigt.

In internationaler Übereinstimmung gilt eine  $\geq 10$ -fache (Influenza A) bzw.  $\geq 5$ -fache (Influenza B) Erhöhung der IC<sub>50</sub> von NA-Inhibitoren verglichen mit sensitiven Wildtypviren als Resistenznachweis [10]. Da neben dem Vorliegen einer mit Resistenz assoziierten Mutation verschiedene Faktoren zu einer Erhöhung der IC<sub>50</sub> führen können, wird eine detektierte in vitro Resistenz durch den Nachweis des molekularen Resistenzmarkers bestätigt. Zum Ausschluss von Anzuchtartefakten wird die Sequenzierung sowohl aus dem Originalmaterial als auch aus dem Anzuchtmaterial durchgeführt. Zur klinischen Signifikanz einer nachgewiesenen in vitro Resistenz von Influenzaviren ist derzeit erst sehr wenig bekannt [9].



### 6.5.2 Resistenzsituation in Deutschland

In der Saison 2018/19 wurden insgesamt 502 Viren (44% A(H1N1)pdm09 und 56% A(H3N2)) auf ihre Resistenzeigenschaften gegenüber den NA-Inhibitoren Oseltamivir, Zanamivir und Peramivir analysiert (Tab. 15). Davon stammten 392 Viren aus der virologischen Sentinelsurveillance des NRZ, das entspricht ca. 36 % der vom NRZ im Rahmen des Sentinels detektierten Influenzaviren. Von den an das NRZ eingesandten Virusisolaten wurden insgesamt 110 auf ihre Empfindlichkeit gegenüber NAI untersucht.

Die Ermittlung der IC<sub>50</sub> von Oseltamivir, Zanamivir und Peramivir erfolgte von 357 Viren (147 A(H1N1)pdm09- und 210 A(H3N2)-Isolate). Von 111 der A(H1N1)pdm09- und 107 der A(H3N2)-Viren, wurden genotypische Resistenzprofile erstellt. Insgesamt 73 Influenzaviren wurden sowohl genotypisch als auch phänotypisch untersucht. Mutationen, die mit einer Resistenz gegenüber NA-Hemmern assoziiert sind, wurden in nur einer Probe mit Viren des Subtyps A(H1N1)pdm09 detektiert (Tab. 15). Diese Viren zeigten in der phänotypischen Analyse eine sehr stark verminderte Empfindlichkeit, die von einer mehr als 400-fachen Erhöhung der IC<sub>50</sub> von Oseltamivir und Peramivir im Vergleich zum sensitiven Wildtyp gekennzeichnet war. Gegenüber Zanamivir zeigten sich die Viren empfindlich. In der genotypischen Analyse wurde der molekulare Resistenzmarker NA-H275Y nachgewiesen. Diese Aminosäuresubstitution tritt vor allem unter dem Selektionsdruck der Therapie rasch auf und führte bei den vor der Pandemie 2009 saisonal zirkulierenden Brisbane-like A(H1N1)-Viren zu der Entstehung Oseltamivir-resistenter Viren, die sich in den Saisons 2007/08 und 2008/09 rasch verbreiteten

[9, 10]. Da die Probe von einem 26-jährigen Patienten ca. 3 Tage nach Therapiebeginn mit Oseltamivir genommen wurde, ist es wahrscheinlich, dass die detektierten Resistenzen mit der Therapie assoziiert waren, obwohl eine Probe vor Therapiebeginn nicht vorhanden war. In einer Probe (Follow-Up-Probe), die weitere vier Tage später gewonnen wurde, wurden keine Influenza-Viren mehr nachgewiesen.

In der Saison 2018/19 wurden ca. 25 % (N = 276) der im NRZ nachgewiesenen Viren auf das Vorliegen von Substitutionen im M2-Ionenkanal untersucht, die mit einer Resistenz gegenüber Wirkstoffen aus der Gruppe der Adamantane assoziiert sind. Es wurde in allen Proben die Substitution M2-S31N und zusätzlich in jeweils drei Viren der mit einer Resistenz assoziierte Aminosäure-Austausch M2-L26F bzw. M2-V27A/I detektiert (Tab. 15). Die in Deutschland zirkulierenden Viren der Subtypen A(H1N1)pdm09 und A(H3N2) sind weiterhin resistent gegenüber Wirkstoffen aus der Gruppe der Adamantane.

Die mit Hilfe der NGS analysierten Gene von insgesamt 108 Influenza A-Viren wurden auf das Vorliegen von Mutationen im PA-Gen untersucht, von denen aus klinischen Studien bekannt ist, dass sie in vitro zu einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber dem Cap-abhängigen Endonuklease-Inhibitor Baloxavir marboxil führen. [11]. Es zeigte sich in keinem untersuchten Virus ein Resistenz-relevanter Aminosäureaustausch (Tab. 15).

Die Prävalenz zirkulierender Influenzaviren mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber NA-Inhibitoren und dem PAI Baloxavir marboxil

Tab. 15: Resistenzsituation in Deutschland, Saison 2018/19 (Stand Juli 2019).

Virus	Neuraminidase-Inhibitoren (NAI)			M2-Ionenkanal-Inhibitoren (M2I)	Cap-abhängige Endonuklease-Inhibitoren (PAI)
	Oseltamivir Ns/N	Zanamivir Ns/N	Peramivir Ns/N	Amantadin Ns/N	Baloxavir marboxil Ns/N
A(H1N1)pdm09	222*/223	223/223	222*/223	0/129	63/63
A(H3N2)	279/279	279/279	279/279	0/147	45/45

Ns: Anzahl der empfindlichen Viren, N: Anzahl der getesteten Viren,

\*Selektion unter dem Einfluß einer Oseltamivir-Therapie

befindet sich sowohl in Deutschland als auch international auf gleichbleibend niedrigem Niveau [12–17]. Jedoch wurde der in Australien beobachtete Rückgang der Prävalenz Adamantan-resistenter Influenza A-Viren für die in Deutschland in der Saison 2018/19 zirkulierenden Influenzaviren nicht bestätigt.

Im NRZ Influenza werden im Rahmen des Influenza-Sentinels entsprechend der WHO-Empfehlung kontinuierlich und zeitnah mind. 20 % der nachgewiesenen Influenzaviren auf ihre antivirale Empfindlichkeit untersucht. Die erhobenen Daten fließen in die Berichterstattung des ECDC und der WHO ein und werden zusätzlich während der Wintermonate in den Wochenberichten der Arbeitsgemeinschaft für Influenza (AGI) publiziert [18].

## 6.6 Untersuchungen zu weiteren respiratorischen Viren

### 6.6.1 Respiratorisches Synzytialvirus (RSV)

RSV ist einer der häufigsten Erreger bei schweren Verläufen von ARE bei Kleinkindern, Älteren oder Personen mit Grunderkrankungen [19, 20]. Impfstoffe gegen RSV sind in der Entwicklung und könnten in den nächsten fünf bis zehn Jahren zur Verfügung stehen [19]. RSV nimmt in der internationalen Gesundheitsüberwachung von WHO/ECDC einen großen Stellenwert ein [21]. Im Sentinel werden seit der Saison 2010/11 alle Altersgruppen auf RSV untersucht, wodurch betroffene Altersgruppen identifiziert und das zeitliche Auftreten von RSV-Erkrankungen beobachtet werden können. Die erhobenen Daten werden regelmäßig an das ECDC gemeldet und stehen damit für die nationale und internationale Überwachung der RSV-Aktivität zur Verfügung.

Im virologischen Sentinel wurde von der 46. Kalenderwoche (KW) 2018 bis zur 17. KW in 2019 kontinuierlich RSV nachgewiesen (Abb. 29 oben). Von der 50. bis zur 11. KW war die RSV-Aktivität erhöht (Abb. 29 unten). Die Positivenrate lag zwischen 8 % und 37 % und erreichte ihren höchsten Wert in der 52. KW. Die Gesamtzahl

der RSV-Nachweise betrug 370. Damit wurden in 2018/19 mehr Fälle nachgewiesen als in der vorangegangenen Saison 2017/18 (253 Fälle) und weniger als in der Saison 2016/17 (428 Fälle). In der Saison 2016/17 war jedoch die Positivenrate in einem vergleichbaren Zeitraum von der 49. bis zur 10. KW mit Werten von 6 % bis 25 % niedriger als in der Saison 2018/19 (Abb. 29 unten). Für die Saison 2017/18 wurden im Vergleich zu den beiden anderen Saisons von der 51. KW 2017 bis zur 14. KW 2018 pro Woche deutlich niedrigere Positivenraten mit gleichmäßig niedrigerer RSV-Aktivität über den genannten Zeitraum gemessen. Die höchste Positivenrate lag bei 12 % (52. KW). Die Positivenraten waren bei den 0 bis 4 Jahre alten Patienten in allen drei Saisons höher (Abb. 30 unten) als die jeweilige Gesamtpositivenrate (Abb. 29 unten). Dies liegt daran, dass RSV vor allem bei Kindern nachgewiesen wurde. Bei den Kindern wurden im Vergleich Peakwerte von 55 % (52. KW, 2018/19), 33 % (52. KW, 2017/18) und 63 % (52. KW, 2016/17) erzielt (Abb. 30 unten).

Die Abb. 29 oben zeigt die Verteilung der RSV-Nachweise für die Saisons 2016/17 bis 2018/19 sortiert nach Altersgruppen. Da RSV vor allem bei Kindern unter zwei Jahren nachgewiesen wird, wird diese Altersgruppe hier zusätzlich ausgewiesen. Über die letzten drei Saisons wurde RSV in allen Altersgruppen verstärkt nach der 44. KW nachgewiesen, mit den meisten RSV-Fällen in den Monaten Januar, Februar und März. Diese Daten unterstützen die in 2018 aktualisierten Empfehlungen zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern [22].

Tagesaktuelle Daten aus der virologischen Surveillance mit spezifischem Hinweis für RSV in der Altersgruppe der 0- bis 4-jährigen sowie weitere Informationen zu RSV können auf den RKI-RSV-Seiten abgerufen werden [23, 24].

Bei RSV unterscheidet man zwei Gruppen, A und B, die sich in der Antigenstruktur des Oberflächenproteins G unterscheiden. Vom Konsiliarlabor für RSV, PIV und hMPV wurden RSV-positive Sentinelproben aus der Gruppe der 0- bis 4-jährigen Patienten mit der real-time RT-PCR hinsichtlich ihrer antigenen bzw. genetischen Gruppe untersucht (Abb. 30 oben), um den Erreger im Hinblick auf die Impfstoffentwicklung

genauer charakterisieren zu können. Die zeitliche Auftragung der Ergebnisse zeigt, dass RSV Gruppe A- und B-Viren über die Saison parallel zirkulieren, wobei in der Saison 2018/19 60 % der untersuchten RSV den Gruppe B-Viren angehörten. Dies war ähnlich zu der vorangegangenen Saison mit 66 %. In der Saison 2016/17 dominierten mit 63 % Gruppe A-Viren.

Weltweit ist eine Kozirkulation von RSV Gruppe A- und B-Viren beschrieben [25], wobei im Großteil der untersuchten Saisons das Auftreten von RSV-A gegenüber RSV-B überwiegt [26]. Dies wird seit der Saison 2000/01 auch für die Sentinelproben in Deutschland beobachtet ([27]; unveröffentlichte Daten).

**Abb. 29:** Anzahl der RSV-Nachweise des NRZ (oben) im Rahmen der virologischen Surveillance der AGI in den Saisons 2016/17 bis 2018/19, nach Altersgruppen je Kalenderwoche und RSV-Positivrate pro Woche in allen eingesandten Sentinelproben (unten). Die schwarzen, senkrechten Striche markieren den jeweiligen Jahreswechsel.

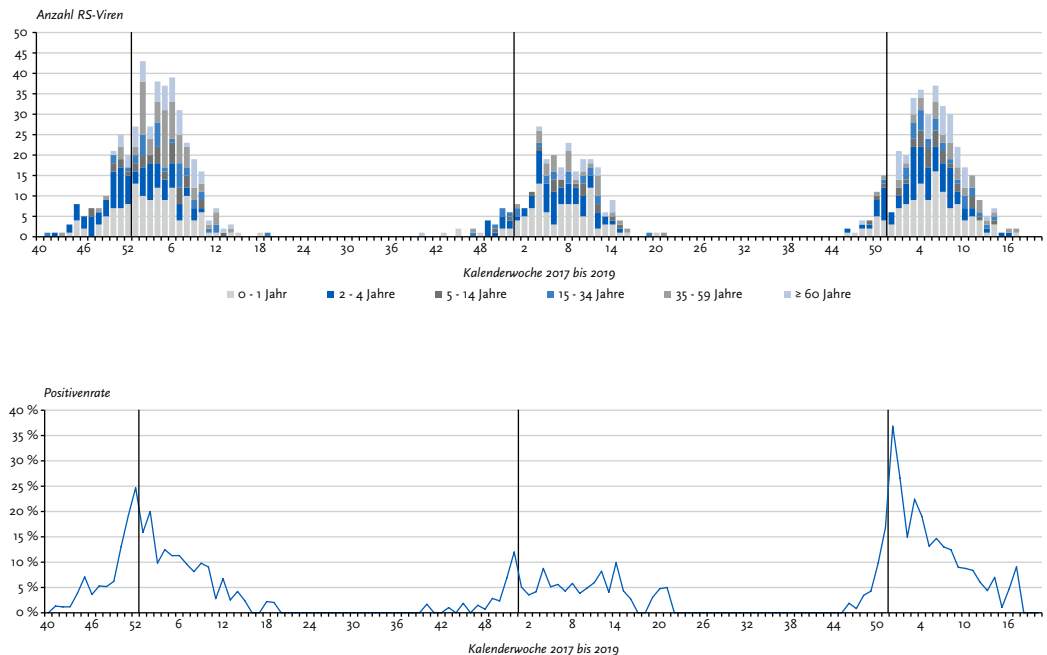
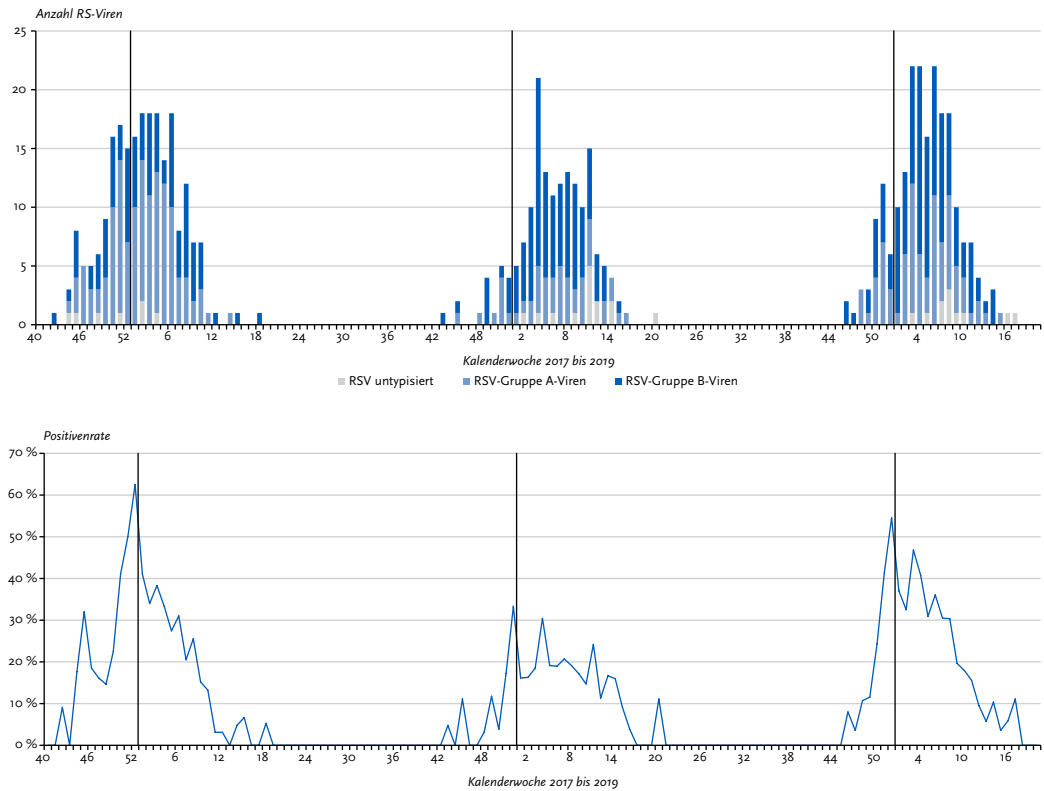


Abb. 30: Nachweise von RSV-Gruppe A- und B-Viren des KL (oben) und RSV-Positivenrate (unten) bei Kindern von 0 bis 4 Jahren im Rahmen des Sentinels in den Saisons 2016/17 bis 2018/19, nach Kalenderwoche. Die schwarzen, senkrechten Striche markieren den jeweiligen Jahreswechsel.



## Referenzen

- [1] McCauley, J, Rodney, D, Yi Pu, L et al. Report Prepared for the WHO annual consultation on the composition of influenza vaccine for the Northern Hemisphere 2019-2020. WHO CC for Reference and Research on Influenza. (2019); abrufbar unter: [https://www.crick.ac.uk/sites/default/files/2019-04/Crick%20VCMFeb2019%20report\\_toPost.pdf](https://www.crick.ac.uk/sites/default/files/2019-04/Crick%20VCMFeb2019%20report_toPost.pdf)
- [2] 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0057059.
- [3] 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. DOI: 10.1002/14651858.CD008965.pub4.
- [4] Schmidtke, M, Mertens, T. Brauchen wir die Grippemittel Tamiflu und Relenza? . *GMS Infectious Diseases.* (2014); 2:Doco6. DOI: 10.3205/ido00014.
- [5] Scott, LJ. Peramivir: A Review in Uncomplicated Influenza. *Drugs.* (2018); 78:13:1363-1370. Epub 2018/09/10. DOI: 10.1007/s40265-018-0981-8.
- [6] Hurt, A, Komadina, N, Deng, YM et al. Detection of adamantane-sensitive influenza A(H3N2) viruses in Australia, 2017: a cause for hope? *Euro Surveill.* (2017); 22:47; Epub 2017/12/01. DOI: 10.2807/1560-7917.es.2017.22.47.17-00731.
- [7] Dziewiatkowski, NA, Osman, EN, Chahine, EB et al. Baloxavir: A Novel Single-Dose Oral Antiviral for the Treatment of Influenza. *The Senior care pharmacist.* (2019); 34:4:243-252. Epub 2019/04/03. DOI: 10.4140/TCP.n.2019.243.
- [8] Uehara, T, Hayden, FG, Kawaguchi, K et al. Treatment-Emergent Influenza Variant Viruses With Reduced Baloxavir Susceptibility: Impact on Clinical and Virologic Outcomes in Uncomplicated Influenza. *J Infect Dis.* (2019); Epub 2019/07/17. DOI: 10.1093/infdis/jiz244.
- [9] Duwe, S. Influenza viruses – antiviral therapy and resistance. *GMS Infectious Diseases.* (2017); 5; Epub 25.04.2017
- [10] WHO. Meetings of the WHO working group on surveillance of influenza antiviral susceptibility. Geneva, November 2011 and June 2012. Abrufbar unter <http://www.who.int/wer/2012/wer8739.pdf>. Weekly epidemiological record. 2015; November 25;
- [11] Hayden, FG, Sugaya, N, Hirotsu, N et al. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. *The New England journal of medicine.* (2018); 379:10:913-923. Epub 2018/09/06. DOI: 10.1056/NEJMoar1716197.
- [12] Lackenby, A, Besselaar, TG, Daniels, RS et al. Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors and status of novel antivirals, 2016-2017. *Antiviral Res.* (2018); 157:38-46. DOI: 10.1016/j.antiviral.2018.07.001.
- [13] Melidou, A, Broberg, E. Predominance of influenza A(H3N2) virus genetic subclade 3C.2a1 during an early 2016/17 influenza season in Europe - Contribution of surveillance data from World Health Organization (WHO) European Region to the WHO vaccine composition consultation for northern hemisphere 2017/18. *Vaccine.* (2017); 35:37:4828-4835. Epub 2017/08/07. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.07.057.
- [14] Melidou, A, Broberg, E. Erratum to “Predominance of influenza A(H3N2) virus genetic subclade 3C.2a1 during an early 2016/17 influenza season in Europe - Contribution of surveillance data from World Health Organization (WHO) European region to the WHO vaccine composition consultation for northern hemisphere 2017/18” [*Vaccine* 35 (2017) 4828-4835]. *Vaccine.* (2018); 36:19:2740-2741. Epub 2017/12/25. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.12.039.
- [15] Gubareva, LV, Mishin, VP, Patel, MC et al. Assessing baloxavir susceptibility of influenza viruses circulating in the United States during the 2016/17 and 2017/18 seasons. *Euro Surveill.* (2019); 24:3; Epub 2019/01/24. DOI: 10.2807/1560-7917.es.2019.24.3.1800666.
- [16] Koszalka, P, Tilmanis, D, Roe, M et al. Baloxavir marboxil susceptibility of influenza viruses from the Asia-Pacific, 2012-2018. *Antiviral Res.* (2019); 164:91-96. Epub 2019/02/17. DOI: 10.1016/j.antiviral.2019.02.007.
- [17] Takashita, E, Morita, H, Ogawa, R et al. Susceptibility of Influenza Viruses to the Novel Cap-Dependent Endonuclease Inhibitor Baloxavir Marboxil. *Frontiers in microbiology.* (2018); 9:3026. Epub 2018/12/24. DOI: 10.3389/fmicb.2018.03026.
- [18] Buda S., Dürrwald R., Biere B. et al. Influenza-Wochenbericht. Abrufbar unter <https://influenza.rki.de/Wochenberichte.aspx>;
- [19] Shi, T, McAllister, DA, O'Brien, KL et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet.* (2017); 390:10098:946-958. Epub 2017/07/12. DOI: 10.1016/s0140-6736(17)30938-8.
- [20] Griffiths, C, Drews, SJ, Marchant, DJ. Respiratory Syncytial Virus: Infection, Detection, and New Options for Prevention and Treatment. *Clinical microbiology reviews.* (2017); 30:1:277-319. Epub 2016/12/03. DOI: 10.1128/cmr.00010-16.
- [21] WHO. WHO Global RSV surveillance pilot - objectives. Abrufbar unter [https://www.who.int/influenza/rsv/rsv\\_objectives/en](https://www.who.int/influenza/rsv/rsv_objectives/en) (2017);
- [22] AWMF. Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern. Abrufbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/048-012.html> (2018);
- [23] Robert Koch-Institut. RSV-Infektionen (Respiratorische Syncytial-Viren). Abrufbar unter <https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/R/RSV/RSV.html> (2019);

- [24] Robert Koch-Institut. Tagesaktuelle Daten aus der virologischen Surveillance der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) zum Nachweis respiratorischer Viren. Abrufbar unter <https://influenza.rki.de/Diagrams.aspx?agiRegion=0> (2019);
- [25] Cane, PA. Molecular epidemiology of respiratory syncytial virus. *Reviews in medical virology*. (2001); 11:2;103-116. Epub 2001/03/23
- [26] Sullender, WM. Respiratory syncytial virus genetic and antigenic diversity. *Clinical microbiology reviews*. (2000); 13:1;1-15, table of contents. Epub 2000/01/11. DOI: 10.1128/cmr.13.1.1-15.2000.
- [27] Reiche, J, Schweiger, B. Genetic variability of group A human respiratory syncytial virus strains circulating in Germany from 1998 to 2007. *Journal of clinical microbiology*. (2009); 47:6;1800-1810. Epub 2009/04/24. DOI: 10.1128/jcm.02286-08.



## 7 Weitere Ergebnisse zur Influenzasaison 2018/19 aus syndromischen Surveillancesystemen des RKI

Das Fachgebiet für respiratorisch übertragbare Erkrankungen (FG36) des RKI hat nach den Erfahrungen der Pandemie 2009 und der damit einhergehenden Schwierigkeit, die Schwere einer Grippewelle auf allen Ebenen der Gesundheitsversorgung zeitnah einzuschätzen, zusätzlich zu dem klassischen Sentinel der Arbeitsgemeinschaft Influenza weitere syndromische Surveillancesysteme zur Überwachung der Influenza etabliert. Ein besonderer Vorteil der im folgenden beschriebenen Systeme liegt in der Möglichkeit der Validierung der Ergebnisse durch vergleichende Analysen der Schnittpunkte zwischen den einzelnen Systemen, so zum Beispiel der Arztbesuche bei akuten respiratorischen Erkrankungen in GrippeWeb und den Krankenhauseinweisungen aus dem ambulanten Bereich im SEED<sup>ARE</sup> Sentinel. Eine weitere „Brücke“ zwischen den Systemen, nämlich den stationär registrierten Todesfällen mit schweren akuten respiratorischen Erkrankungen im ICOSARI-Projekt und den Schätzungen zur Übersterblichkeit aus den Daten der Standesämter, soll in den kommenden Jahren etabliert werden.

### 7.1 GrippeWeb – syndromische Surveillance akuter Atemwegserkrankungen auf Bevölkerungsebene

*Udo Buchholz und Viktoria Streib*

Als Ergänzung zu den Daten der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) startete im März 2011 ein 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 in Deutschland.

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 neue Atemwegserkrankung bei ihnen 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 13-Jährigen erfasst. Den Teilnehmern wird zeitnah eine Rückmeldung gegeben: Zum einen werden alle Meldungen in Form aggregierter, wöchentlich publizierter Ergebnisse aufbereitet, wie beispielsweise die für die Bevölkerung in Deutschland geschätzte, wöchentliche Rate an neu aufgetretenen akuten Atemwegserkrankungen, zum anderen können die Teilnehmer im individuellen passwortgeschützten Bereich in einer Art Tagebuchfunktion ablesen, in welchen Wochen sie seit ihrer Registrierung eine Atemwegserkrankung und mit welcher Symptomatik gemeldet 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)**.



Somit sind alle ILI in der Gruppe der ARE enthalten. Um Teilnehmer von der Analyse auszuschließen, die eine starke Tendenz dazu hatten, nur dann zu melden, wenn sie krank waren, wurden zwei Datenbereinigungsverfahren durchgeführt: Eingeschlossen wurden nur diejenigen Teilnehmer, die mindestens fünf Meldungen abgegeben hatten. Darüber hinaus 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 essentiell ist [1-3]. 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. 2-in-1-Tablets oder Bluetooth-Kopfhörer), 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. Eine relevante Verzerrung der Angaben zu akuten Atemwegserkrankungen durch die Teilnahme ist somit unwahrscheinlich. Eine Auslosung der Gewinne findet einmal pro Quartal statt.

Die Zahl der Personen, die zwischen der 40. KW 2018 und 20. KW 2019 meldeten, belief sich auf 7.179, etwas weniger als im gleichen Vorjahreszeitraum (7.582 Meldende). Im Durchschnitt ging von jedem aktiven Teilnehmer in 25 von 33 (76 %) möglichen Wochen eine Meldung ein, so dass die Regelmäßigkeit der Meldung als „hoch“ bewertet werden kann. Fast zwei Drittel ( $n=4.678$ ; 65 %) aller aktiven Teilnehmer haben sogar  $\geq 90$  % aller möglichen Wochenmeldungen abgegeben. Unter den aktiven Teilnehmern waren 44 % ( $n=3.170$ ) männlich und 56 % ( $n=4.009$ ) weiblich, die Altersspannweite lag zwischen 0 und 94 Jahren, der Median bei 46 Jahren. Im Vergleich mit der Altersstruktur der deutschen Bevölkerung sind

die älteren Menschen sowie die Altersgruppe der Jugendlichen/jungen Erwachsenen von 14 bis 34 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, sondern diese ab diesem Alter selbst melden sollten und sich selbst anmelden müssten. 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. Geographisch gesehen waren im Berichtszeitraum 397 (99 %) der 401 Stadt- und Landkreise Deutschlands durch mindestens einen aktiven Teilnehmer vertreten (Abb. 31). Die proportionale Verteilung der in Deutschland lebenden Bevölkerung nach Bundesland ähnelte der von GrippeWeb relativ gut. Es waren allerdings die GrippeWeb-Teilnehmenden insbesondere im Bundesland Berlin, Niedersachsen und Hessen überrepräsentiert (Abb. 32). Teilnehmende aus den Bundesländern Bayern, Baden-Württemberg, Nordrhein-Westfalen, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen und Mecklenburg-Vorpommern waren dagegen unterrepräsentiert.

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 [4].

Die ILI-Raten der Grippewelle der Saison 2018/19 ist in der Abb. 33 dargestellt. Zum Vergleich mit den Vorsaisons wurde aus dem Median der über drei Wochen geglätteten Werte der ILI-Raten aus den Jahren 2011 bis 2018 eine „ILI-Saisonnormale“ gebildet (blaue Linie, Abb. 33), bei der der höchste Wert in der 6. KW mit 3,1 % erreicht wird. In der Saison 2018/19 entspricht der Verlauf der Grippewelle in etwa der Saisonnormale.

Innerhalb der Saison 2018/19 haben etwa 35 bis 40 % der Kinder mit ILI und 30 bis 35 % der Erwachsenen mit ILI wegen ihrer Erkrankung einen Arzt oder eine Ärztin aufgesucht (Abb. 34 oben). Etwa 15 bis 20 % der Kinder mit ARE wurden einem Arzt oder einer Ärztin vorgestellt, während der Grippewelle (zwischen der 2. und 14. KW) stieg dieser Anteil auf 20 bis 25 % an. Dagegen gingen nur etwa 10 bis 15 % der Erwachsenen mit ARE zum Arzt oder einer Ärztin,

Abb. 31: Regionale Verteilung der GrippeWeb-Teilnehmenden mit mindestens einer Meldung innerhalb der Land- und Stadtkreise Deutschlands im Berichtszeitraum (n = 7.179). Die Positionen der Teilnehmenden wurden in den Stadt-/Landkreisen zufällig gesetzt.

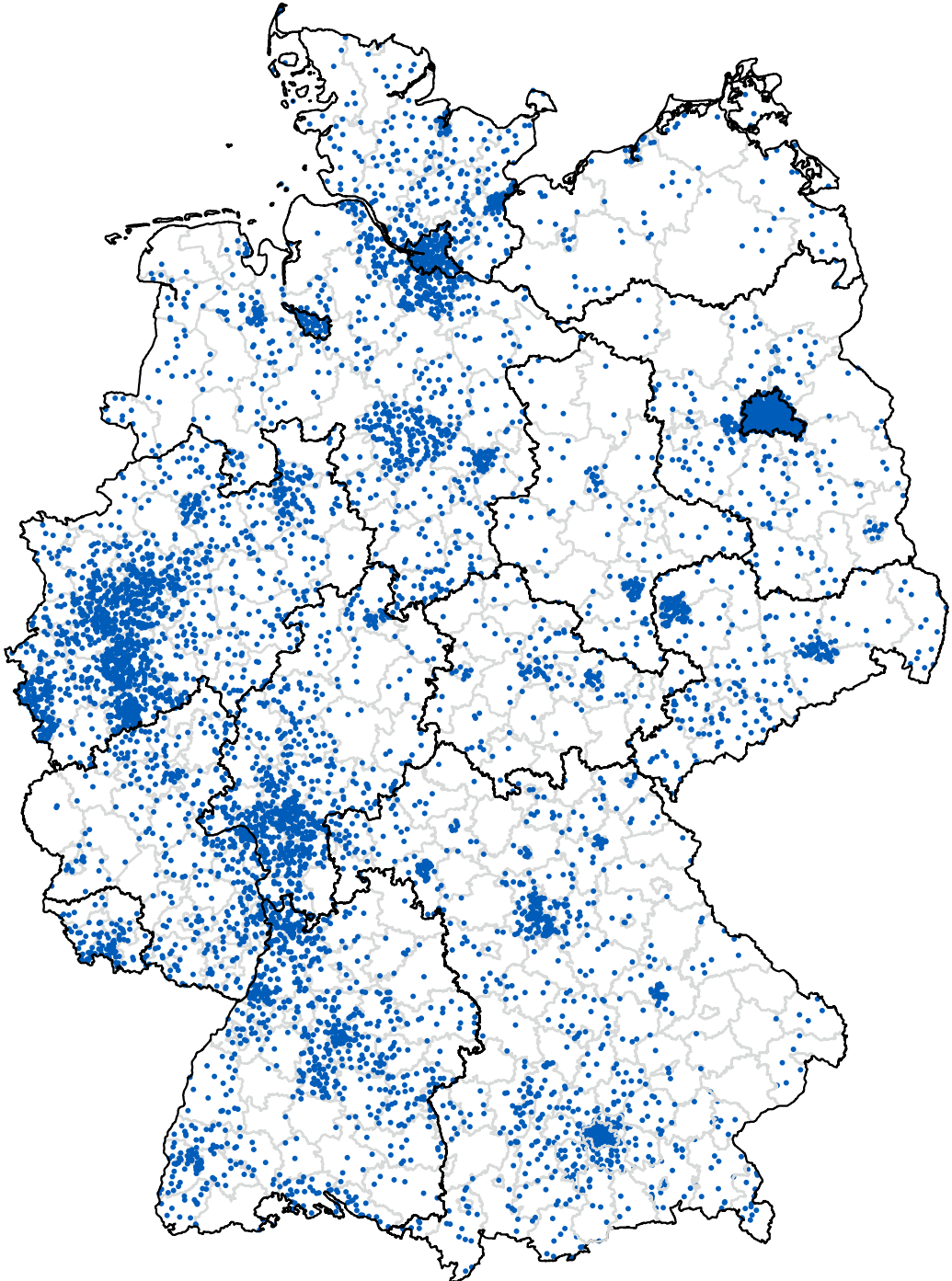


Abb. 32: Häufigkeitsverteilung der GrippeWeb-Teilnehmenden aus den einzelnen Bundesländern im Vergleich zur tatsächlichen Verteilung in der Gesamtbevölkerung.

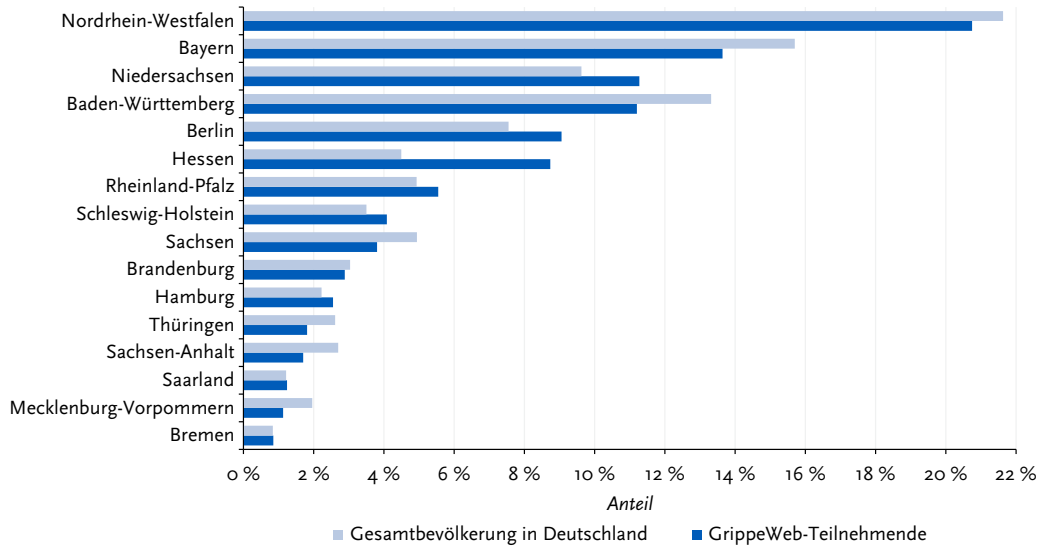


Abb. 33: Für die Bevölkerung in Deutschland geschätzte wöchentliche ILI-Rate von der 40. KW 2011 bis zur 20. KW 2019 (schwarze, gestrichelte Linie) sowie die „ILI-Saisonnormale“ der Jahre 2011 bis 2018 (blaue Linie). Die grau hinterlegten Bereiche geben den Zeitraum der jeweiligen Grippewelle in Deutschland nach Definition der AGI an. Die senkrechten Linien kennzeichnen die Jahreswechsel.

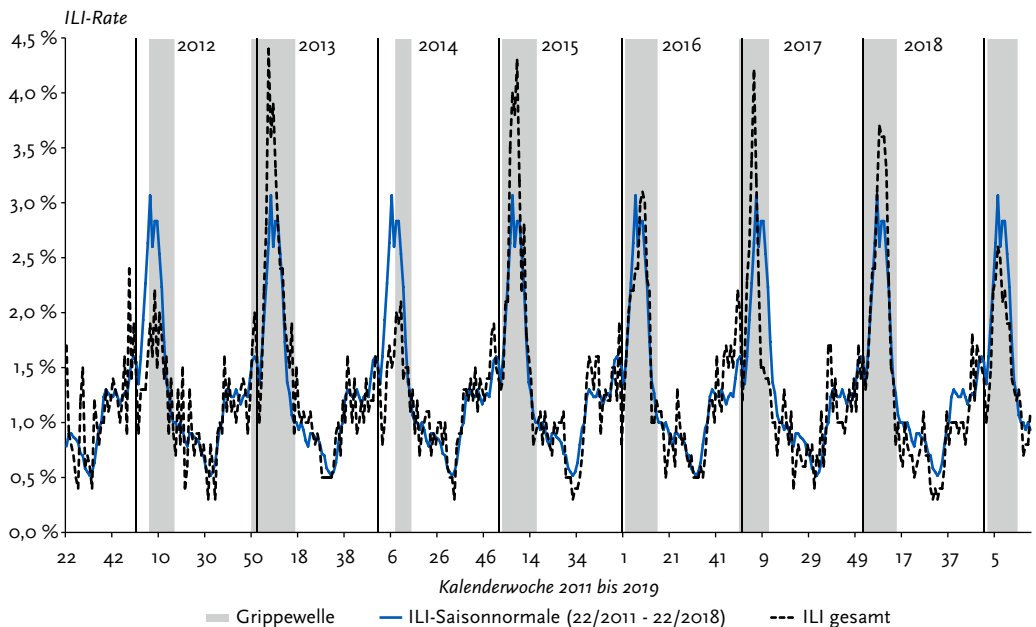
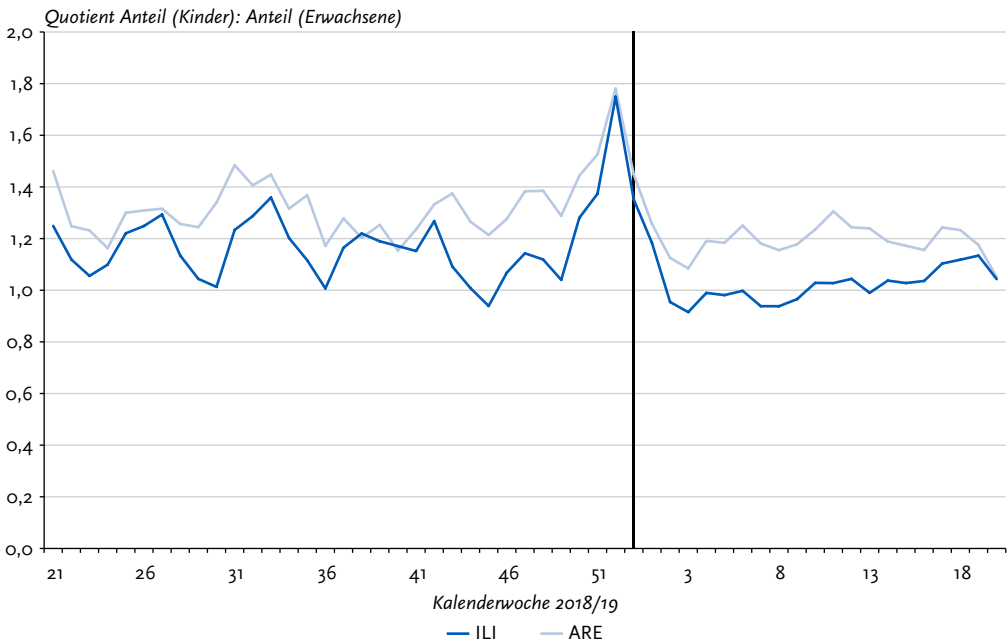
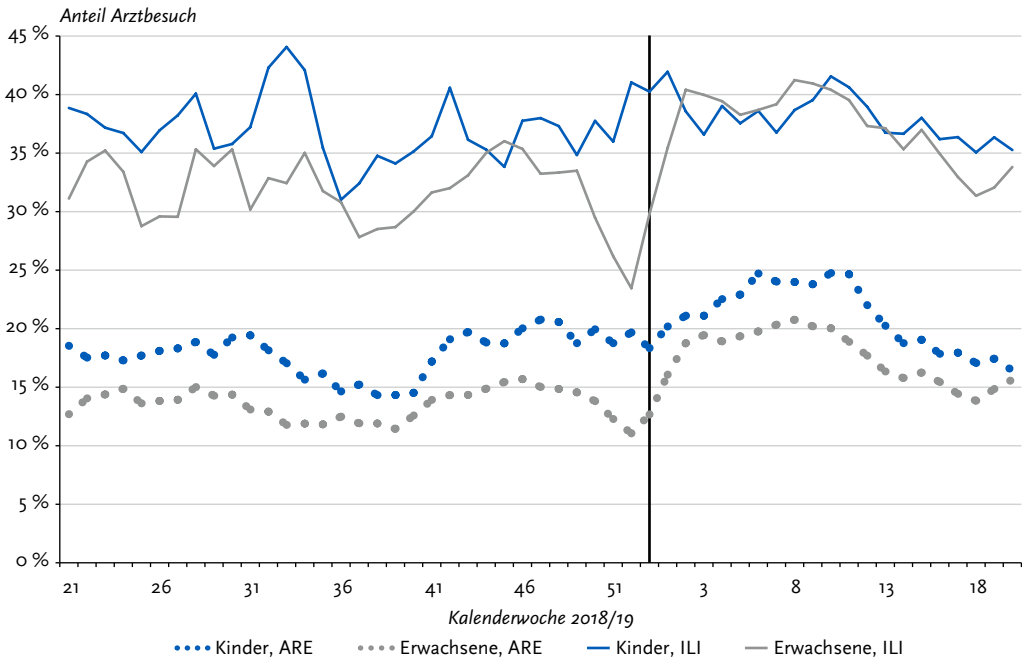


Abb. 34: Anteil der Kinder bzw. Erwachsenen, die mit einer akuten Atemwegserkrankung (ARE) bzw. grippeähnlichen Erkrankung (ILI) eine Arztpraxis aufsuchten. Dargestellt ist der jeweilige Mittelwert aus den Jahren 2011 bis 2019, geglättet über einen 3-Wochen-Zeitraum (oben). Unten: Quotient des Anteils der Kinder zum Anteil der Erwachsenen.



während der Grippewelle waren es etwa 15 bis 20 %. Um die Jahreswende vermeiden Erwachsene eher einen Arztbesuch, während Kinder von ihren Eltern auch in dieser Zeit einem Arzt vorgestellt werden. Dieser Zusammenhang ist schon in Abbildung 34 (oben) zu erkennen, wird jedoch in der Abbildung 34 (unten), wo die Anteile der Kinder und Erwachsenen zueinander ins Verhältnis gesetzt werden, noch deutlicher.

Als bevölkerungsbasiertes System ist GrippeWeb auf die Mitwirkung seiner Teilnehmer angewiesen. Durch die treue Mitarbeit der aktiven Teilnehmer ist es gelungen, die enorme Häufigkeit akuter Atemwegserkrankungen und den Jahreszeitlichen Verlauf sowie viele weitere Erkenntnisse zu generieren, die in Veröffentlichungen dokumentiert wurden [3-5]. Viele Teilnehmer haben den Wunsch geäußert, GrippeWeb auch als App zur Verfügung zu stellen, was insbesondere auch der unterrepräsentierten Altersgruppe der Jugendlichen und jungen Erwachsenen entgegenkommen könnte. Wir hoffen, dass sich weitere Interessenten an GrippeWeb aktiv beteiligen wollen und uns so unterstützen, das System an sich und die Repräsentativität der Stichprobe im Speziellen weiter zu verbessern. Wir möchten uns bei allen bisherigen Teilnehmerinnen und 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] Guerrisi, C, Turbelin, C, Blanchon, T et al. Participatory Syndromic Surveillance of Influenza in Europe. *J Infect Dis.* (2016); 214:suppl\_4:S386-S392. DOI: 10.1093/infdis/jiw280.
- [2] Koppeschaar, CE, Colizza, V, Guerrisi, C et al. Influzanet: Citizens Among 10 Countries Collaborating to Monitor Influenza in Europe. *JMIR Public Health Surveill.* (2017); 3;3:e66. DOI: 10.2196/publichealth.7429.
- [3] 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. DOI: 10.2807/1560-7917.es2014.19.4.20684.
- [4] Buchholz, U, Gau, P, Buda, S et al. GrippeWeb als wichtiges Instrument in der Vorbereitung und Bewältigung einer zukünftigen Pandemie. *Epidemiologisches Bulletin* (2017); 27;239-247. DOI: 10.17886/EpiBull-2017-03.
- [5] Haussig, JM, Targosz, A, Engelhart, S et al. Feasibility study for the use of self-collected nasal swabs to identify pathogens among participants of a population-based surveillance system for acute respiratory infections (GrippeWeb-Plus)-Germany, 2016. *Influenza Other Respir Viruses.* (2019); 13;4:319-330. Epub 2019/03/30. DOI: 10.1111/irv.12644.

## 7.2 SEED<sup>ARE</sup> – Ergebnisse zur fallbasierten Auswertung von akuten respiratorischen Erkrankungen in der primärärztlichen, ambulanten Versorgung

*Luise Goerlitz, Viktoria Streib und Silke Buda*

Die Daten des Sentinels zur elektronischen Erfassung von Diagnosecodes (SEED) akuter respiratorischer Erkrankungen (ARE), SEED<sup>ARE</sup>, gehen seit 2012 kontinuierlich in die Schätzung der epidemiologischen Parameter für die wöchentliche und jährliche Berichterstattung der AGI ein. Sie sind somit Teil der Ergebnisse der Kapitel 4 und 5. Die fallbasierte Erfassung von Daten in SEED<sup>ARE</sup> ermöglicht im Vergleich zum klassischen Sentinel der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) die Analyse zusätzlicher alters- und geschlechtsbezogener Informationen zur klinischen Diagnose der ARE sowie zur Schwere der Erkrankung durch Angaben zur Ausstellung einer Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung bzw. Krankenhauseinweisung für die Patienten [1]. Zusätzliche Auswertungen einzelner Diagnosecodes bzw. Diagnosecodegruppen sind ebenfalls möglich, so dass auch z. B. nur ICD-10-Codes für Grippe oder für ambulant erworbene Pneumonien bewertet werden können [2].

Im Folgenden werden die Ergebnisse der vertieften Datenanalyse aus der aktuellen Saison 2018/19 im Vergleich mit einer bzw. drei Vorsaisons vorgestellt (Datenstand 05.06.2019). Von der 40. KW 2018 bis zur 20. KW 2019 beteiligten sich 220 Arztpraxen der Grundversorgung wenigstens zeitweise in der Saison 2018/19 am SEED<sup>ARE</sup>-Modul. In der Saison 2017/18 haben sich (bis zur 39. KW 2018) 170 Praxen beteiligt und in der Saison 2016/17 waren es bis zur 39. KW 2017 noch 141 Praxen. Die im Vergleich zur Vorsaison rund 30 % höhere Beteiligung am SEED<sup>ARE</sup>-Modul ist vor allem auf die bundesweite Rekrutierung von Sentinelpraxen im Dezember 2018 durch das Robert Koch-Institut zurückzuführen. Insgesamt wurden im Zeitraum von der 40. KW 2018 bis 20. KW 2019 in den 220 Praxen rund 2,3 Millionen Patientenkontakte

erfasst und 172.738 ARE-Erstkonsultationen. Die ARE-Erstkonsultationen, bei denen nur der erste Arztbesuch wegen einer akuten Atemwegsinfektion innerhalb von 14 Tagen gezählt wird, fließen in die Berechnungen der Konsultationsinzidenz für die Routine-Surveillance der AGI ein (siehe Kapitel 5). Für die Verteilung der Diagnosen innerhalb der ICD-10-Codes für akute Atemwegserkrankungen sowie für die Betrachtung der Pneumoniediagnosen wurden alle ARE-Konsultationen einbezogen, also auch wiederholte Arztkonsultationen während einer Erkrankungsperiode. Insgesamt 190.249 Arztkonsultationen wegen einer ARE wurden in der Saison 2018/19 erfasst. Die 50 pädiatrischen SEED<sup>ARE</sup>-Praxen berichteten dabei mit insgesamt 90.336 (47 %) fast die Hälfte aller ARE-Konsultationen, im Mittel waren das 1.807 ARE-Konsultationen pro pädiatrische Praxis. Die in dieser Saison aktiven 114 allgemeinmedizinischen Praxen, 36 hausärztlich tätigen internistischen Praxen und 20 Praxen mit Ärztinnen und Ärzten beider zuletzt genannten Fachrichtungen meldeten mit 99.913 ARE-Konsultationen (53 %) im Durchschnitt 587 Konsultationen pro Praxis für den Berichtszeitraum. In der aktuellen Saison ist die durchschnittliche Anzahl der übermittelten ARE-Konsultationen pro Praxis deutlich geringer im Vergleich zur Saison 2017/18, in der die starke Zirkulation von Influenzaviren eine hohe Anzahl an Arztkonsultationen bedingte.

### Verteilung der ICD-10-Diagnosecodes für akute respiratorische Erkrankungen

Für den Vergleich der aktuellen Saison mit der Vorsaison wurden Daten aller SEED<sup>ARE</sup>-Praxen von der 40. KW bis zur 20. KW des Folgejahrs ausgewertet. Wie in den Vorjahren wurde auch in den Saisons 2018/19 und 2017/18 der Diagnosecode J06 (akute Infektion der oberen Atemwege) am häufigsten vergeben (Tab. 16). In der Saison 2018/19 war der Anteil dieser Diagnose in der Altersgruppe der 15- bis 59-Jährigen und in der Saison 2017/18 in der Altersgruppe der 0- bis 14-Jährigen am höchsten und lag jeweils bei 46 %. In der Altersgruppe ab 60 Jahre wurden J06-Diagnosen in 33 % (2018/19) bzw. 30 % (2017/18) aller ARE-Diagnosen vergeben. Die Diagnosecodes für Influenza, J09 und J10 für laborbestätigte und J11 für klinische Influenzadiagnosen, wurden im Vergleich mit anderen Diagnosecodes nur selten

Tab. 16: Prozentuale Verteilung aller in SEED<sup>ARE</sup> erfassten Kategorien der ICD-10-Codes für akute respiratorische Erkrankungen für drei Altersgruppen im Vergleich der Saisons 2017/18 und 2018/19.

ICD-10-Code	Beschreibung ICD-10-Code	Saison 2017/18 (40. KW 2017 – 20. KW 2018)			Saison 2018/19 (40. KW 2018 – 20. KW 2019)		
		0 – 14 Jahre	15 – 59 Jahre	≥ 60 Jahre	0 – 14 Jahre	15 – 59 Jahre	≥ 60 Jahre
J00	Akute Rhinopharyngitis [Erkältungsschnupfen]	5,3 %	6,8 %	4,3 %	8,4 %	7,8 %	5,4 %
J01	Akute Sinusitis	0,7 %	6,4 %	4,7 %	0,8 %	6,1 %	4,3 %
J02	Akute Pharyngitis	6,3 %	6,0 %	3,2 %	6,5 %	6,8 %	4,2 %
J03	Akute Tonsillitis	5,0 %	4,8 %	1,2 %	5,4 %	5,1 %	1,4 %
J04	Akute Laryngitis und Tracheitis	3,1 %	2,0 %	2,3 %	2,3 %	2,1 %	2,7 %
J05	Akute obstruktive Laryngitis [Krupp] und Epiglottitis	0,6 %	0,0 %	0,0 %	0,6 %	0,0 %	0,0 %
J06	Akute Infektionen an mehreren oder nicht näher bezeichneten Lokalisationen der oberen Atemwege	45,6 %	42,2 %	29,9 %	43,6 %	46,2 %	32,6 %
J09	Grippe durch zoonotische oder pandemische nachgewiesene Influenzaviren	0,2 %	0,0 %	0,0 %	0,2 %	0,1 %	0,1 %
J10	Grippe durch saisonale nachgewiesene Influenzaviren	0,6 %	2,0 %	2,1 %	0,6 %	1,0 %	1,0 %
J11	Grippe, Viren nicht nachgewiesen	3,1 %	7,0 %	6,1 %	2,6 %	4,8 %	3,5 %
J12	Viruspneumonie, anderenorts nicht klassifiziert	0,1 %	0,0 %	0,0 %	0,1 %	0,0 %	0,1 %
J13	Pneumonie durch Streptococcus pneumoniae	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
J14	Pneumonie durch Haemophilus influenzae	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
J15	Pneumonie durch Bakterien, anderenorts nicht klassifiziert	0,1 %	0,1 %	0,5 %	0,1 %	0,1 %	0,5 %
J16	Pneumonie durch sonstige Infektionserreger, anderenorts nicht klassifiziert	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
J17	Pneumonie bei anderenorts klassifizierten Krankheiten	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
J18	Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet	2,2 %	1,6 %	10,6 %	1,9 %	1,2 %	10,4 %
J20	Akute Bronchitis	11,3 %	12,9 %	26,1 %	12,0 %	10,0 %	24,7 %
J21	Akute Bronchiolitis	0,2 %	0,1 %	0,2 %	0,4 %	0,1 %	0,1 %
J22	Akute Infektion der unteren Atemwege, nicht näher bezeichnet	1,3 %	0,9 %	2,0 %	0,4 %	0,7 %	2,2 %
J44.0	Chronische obstruktive Lungenkrankheit mit akuter Infektion der unteren Atemwege	0,0 %	0,2 %	1,8 %	0,0 %	0,3 %	1,9 %
B34.9	Virusinfektion, nicht näher bezeichnet Virämie o.n.A. Virämie	14,2 %	7,1 %	4,7 %	14,1 %	7,7 %	4,9 %

kodiert. Nach der starken Zirkulation von Influenzaviren in der Saison 2017/18 wurden die Influenzadiagnosen J10 und J11 in der aktuellen Saison in den Altersgruppen ab 15 Jahren deutlich seltener vergeben (Tab. 16).

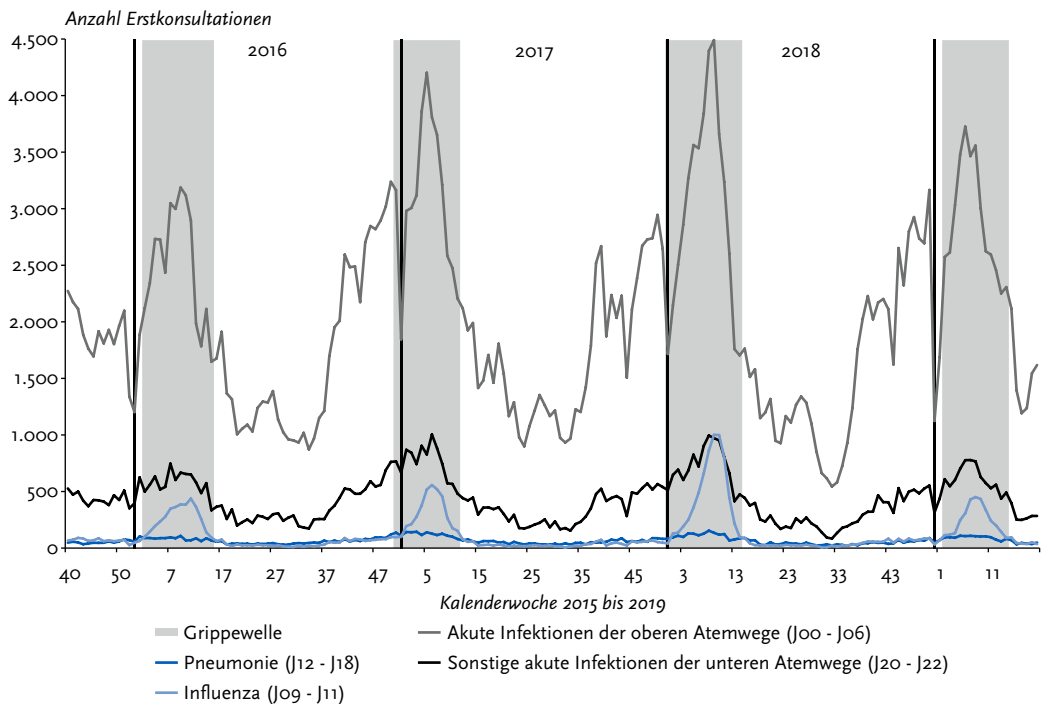
Bei den ICD-10-Codes für akute Bronchitis (J20) sind die Unterschiede zwischen den Altersgruppen groß, die Unterschiede zwischen den beiden Saisons jedoch eher gering, wobei sich die schwächere Grippewelle in der Saison 2018/19 auch hier in einem niedrigeren Anteil dieser Diagnosen in den Altersgruppen ab 15 Jahren niederschlug. Bei älteren Menschen (ab 60 Jahre) werden Bronchitiden grundsätzlich deutlich häufiger diagnostiziert und machen etwa ein Viertel aller akuten Atemwegsdiagnosen aus. Die akute Bronchiolitis (J21) wurde in der Saison 2018/19 bei Kindern im Alter von 0 bis 14 Jahren mit 0,4 % deutlich häufiger diagnostiziert im Vergleich zur

Vorsaison mit 0,2 %. In beiden Saisons trat die akute Bronchiolitis besonders häufig bei Kleinkindern im ersten Lebensjahr auf. Die Pneumoniediagnosen in der Kategorie J18 (Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet) wurden in beiden Saisons insbesondere in der Altersgruppe ab 60 Jahre vergeben, in beiden hier betrachteten Saisons lag der Anteil an allen ARE-Diagnosen bei rund 10 % (Tab. 16).

### Zeitlicher Verlauf der ARE-Erkrankungen nach verschiedenen Diagnosegruppen

Durch die Erfassung einzelner Diagnosecodes bei SEED<sup>ARE</sup> gibt es die Möglichkeit, diese nach der klinischen Schwere, wie sie sich dem behandelnden Haus- bzw. Kinderarzt darstellt, zu differenzieren. Für unkomplizierte ARE, die eher den Bereich der Erkältungskrankheiten abdecken, wurden die Diagnosecodes J00–J06 gruppiert, die insgesamt

**Abb. 35:** Anzahl der Erstkonsultationen mit Diagnosecodes für die Diagnosegruppen J00–J06 (Akute Infektionen der oberen Atemwege), J09–J11 (Influenza), J12–18 (Pneumonie), J20–J22 (Sonstige akute Infektionen der unteren Atemwege) pro Woche in den Saisons 2015/16 bis 2018/19. Die grauen Flächen zeigen den Zeitraum der Grippewellen in Deutschland nach Definition der AGI an, die senkrechten schwarzen Linien markieren die Jahreswechsel. Daten aus 105 SEED<sup>ARE</sup>-Praxen, die in allen vier Saisons an das RKI berichtet haben.





akute Infektionen der oberen Atemwege umfassen. Influenzadiagnosen werden unter den Diagnosecodes J09 – J11 zusammengefasst, Pneumonien (exkl. Grippe(broncho)pneumonie) werden mit J12 – J18 kodiert. Die Diagnosecodes für Bronchitis (J20), Bronchiolitis (J21) und nicht näher bezeichnete akute Infektionen der unteren Atemwege (J22) werden als sonstige akute Infektionen der unteren Atemwege (J20 – J22) zusammengefasst. Für die Betrachtung des zeitlichen Verlaufs dieser Diagnosegruppen wurden nur SEED<sup>ARE</sup>-Praxen ausgewählt, die in allen vier Saisons Daten an das RKI gesandt haben (n = 105). In allen vier Diagnosegruppen ist die erwartete Saisonalität akuter Atemwegserkrankungen mit mehr Fällen im Winterhalbjahr als im Sommer zu erkennen. Am häufigsten werden akute Infektionen der oberen Atemwege kodiert, mit einer Bandbreite von 544 Konsultationen in der 32. KW 2018 bis zu 4.490 Konsultationen in den 9. KW 2018.

In der Saison 2015/16, in der zunächst Influenza A(H1N1)pdm09-Viren dominierten und sich im Verlauf der Grippewelle dann der Anteil der Influenza B-Virusnachweise stetig erhöhte, wurde die „Influenza B-Welle“ mit den Grippediagnosecodes besser erfasst als die anfängliche Influenza-Aktivität durch A(H1N1)pdm09. Möglicherweise ist das auf die etwas weniger „typische“ (im Sinne von ausgeprägte, mit hohem Fieber einhergehende) Grippesymptomatik bei Influenza A(H1N1)pdm09-Infektionen zurückzuführen [3], obwohl bei Erkrankung gerade auch in jüngeren Altersgruppen ein höheres Risiko eines schweren Krankheitsverlaufs besteht als bei Erkrankung mit Influenza A(H3N2)-Viren [4].

Sowohl bei den eher unspezifischen Diagnosecodes für akute Infektionen der oberen Atemwege (J00 – J06) als auch bei den unteren Atemwegen (J20 – J22) fällt gleich zu Beginn der Saison 2015/16 in der 40. KW 2015 eine deutliche Erhöhung der ARE-Aktivität auf, die nicht auf eine außergewöhnlich frühe Influenza-Aktivität zurückzuführen war, sondern möglicherweise eher durch eine vermehrte Zirkulation von Rhinoviren verursacht wurde. Die stetig ansteigende Zahl an diesen Atemwegsdiagnosen im Herbst 2016 bis zum jährlich zu beobachtenden Einbrechen der Werte während der bundesweiten Weihnachtsferien über den Jahreswechsel kündigte dagegen die früh beginnende Grippewelle an (Abb. 35). In

der Saison 2018/19 blieb die Influenza-Aktivität in Vergleich zu den letzten beiden Saisons auf einem geringen Niveau. Der stetige Anstieg akuter Infektionen der oberen (J00 – J06) und unteren Atemwegen (J20 – J22) bis zum Jahreswechsel kann vor allem auf die vermehrte Zirkulation von Rhinoviren und die Zunahme von Respiratorischen Synzytial-Viren zurückgeführt werden.

Auch in der Gruppe der Pneumoniediagnosen (J12 – J18) gibt es deutliche saisonale Schwankungen, die sich allerdings in Abbildung 35 nicht darstellen, weil die Zahl der Pneumoniediagnosen in Relation zur Zahl der Konsultationen, bei denen die ICD-10-Codes aus den anderen Diagnosegruppen gewählt wurden, zu klein ist. In der 8. KW 2018 lag der Höhepunkt bei 105 Praxen bei 154 Pneumoniediagnosen pro Woche, in den 48. KW 2018 sank die Zahl auf 20 Pneumoniediagnosen pro Woche aus der Gruppe J12 – J18.

#### Vergleich von ARE-Erkrankungen mit deutlicher Symptomatik (J09 – J22) nach Altersgruppen

Wenn man die große Zahl der Arztbesuche, die mit einer Diagnose einer akuten Infektion der oberen Atemwege kodiert werden, ausschließt, lassen sich für die verbleibenden Diagnosegruppen (J09 – J22: Grippe und Pneumonie sowie sonstige Infektionen der unteren Atemwege) deutliche Unterschiede in den Altersgruppen im Vergleich der letzten vier Saisons erkennen (Abb. 36). In der Saison 2015/16 zirkulierten Influenza B-Viren der Victoria-Linie und Influenza A(H1N1)pdm09-Viren, an denen Kinder und jüngere Erwachsene häufiger erkrankten. Die Saison 2016/17, in der Influenza A(H3N2)-Viren dominant zirkulierten, führte insbesondere bei Personen ab 60 Jahren zu vermehrten Arztbesuchen während der Grippewellen. In der Saison 2017/18 wurden in fast allen betrachteten Altersgruppen die meisten Diagnosen mit J09 – J22 codiert. Nur die Altersgruppe der ab 80-Jährigen scheint in der Saison 2016/17 mit fast ausschließlicher Influenza A(H3N2)-Viruszirkulation gleich stark oder noch stärker betroffen gewesen zu sein. Im Kapitel 7.3 (ICOSARI) werden hospitalisierte Patienten mit Entlassdiagnose aus dieser ICD-10-Gruppe (J09 – J22) näher beschrieben, auch dort fällt die hohe Zahl älterer Patienten in der Saison 2016/17 und 2017/18 auf. Die Betrachtung nach Altersgruppen im Vergleich der Saisons im ambulanten Bereich erlaubt

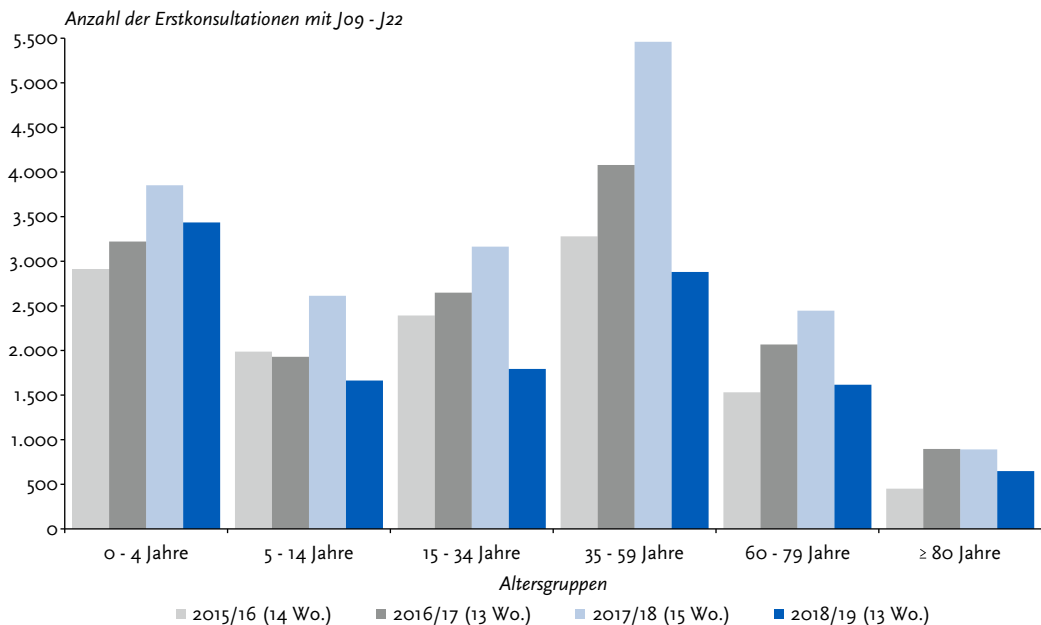
die Einschätzung, dass die meisten Altersgruppen in der Saison 2017/18 nicht nur von schweren, zur Krankenhauseinweisung führenden Atemwegsinfektionen betroffen waren, sondern auch vermehrt mit deutlicher Atemwegssymptomatik die Hausarztpraxis aufgesucht haben.

In der aktuellen Saison ist die Anzahl der Arztkonsultationen mit J09–J22 Diagnose insgesamt wesentlich geringer im Vergleich zu den letzten beiden Saisons. Im Verhältnis ist die Anzahl der Arztbesuche bei Kindern (0 bis 4 Jahre) jedoch deutlich erhöht, wogegen bei Erwachsenen (15 bis 59 Jahre) die ICD-10-Diagnosen J09–J22 seltener vergeben wurden. Die in den Kapiteln 5.2 und 6.6.1 beschriebene vermehrte Zirkulation Respiratorischer Synzytial-Viren in der aktuellen Saison ist eine mögliche Ursache für häufiger diagnostizierte akute Infektionen der unteren Atemwege bei Kindern.

### Informationen aus dem SEED<sup>ARE</sup>-Modul zu Krankenhauseinweisungen von Patienten mit schweren akuten Atemwegsinfektionen

Wie in Kapitel 5.2.3 beschrieben, sind die Schätzwerte der AGI zu Influenza-bedingten Krankenhauseinweisungen in zweifacher Hinsicht sehr konservativ. Erstens werden nur Fälle erfasst, die von der Haus- bzw. Kinderarztpraxis in ein Krankenhaus eingewiesen werden. Zweitens wird bei der aggregierten Erhebung von ARE-Erkrankungen über den klassischen Berichtsweg der AGI das Risiko für eine Hospitalisierung bei Influenza, Pneumonie und weitere Infektionen der unteren Atemwege (SARI-ICD-10-Codes J09–J22) als genauso hoch angesehen wie für jede andere registrierte akute Atemwegserkrankung während der Grippewelle, also auch für akute Infektionen der oberen Atemwege mit den Diagnosecodes J00–J06 (Berechnung Exzess-Hospitalisierungen siehe auch Kap. 3). Mit dem SEED<sup>ARE</sup>-Modul und der anonymisierten, fallbasierten Erfassung von Konsultationen mit spezifischen ICD-Codes für ARE kann der Unterschied im Anteil der hospitalisierten Patienten für alle ARE-Codes (wie sie

**Abb. 36:** Anzahl der Erstkonsultationen mit Diagnosecodes J09–J22 während der Grippewellen in den Saisons 2015/16 bis 2018/19 in sechs Altersgruppen. Daten aus 105 SEED<sup>ARE</sup>-Praxen, die in allen vier Saisons an das RKI berichtet haben.

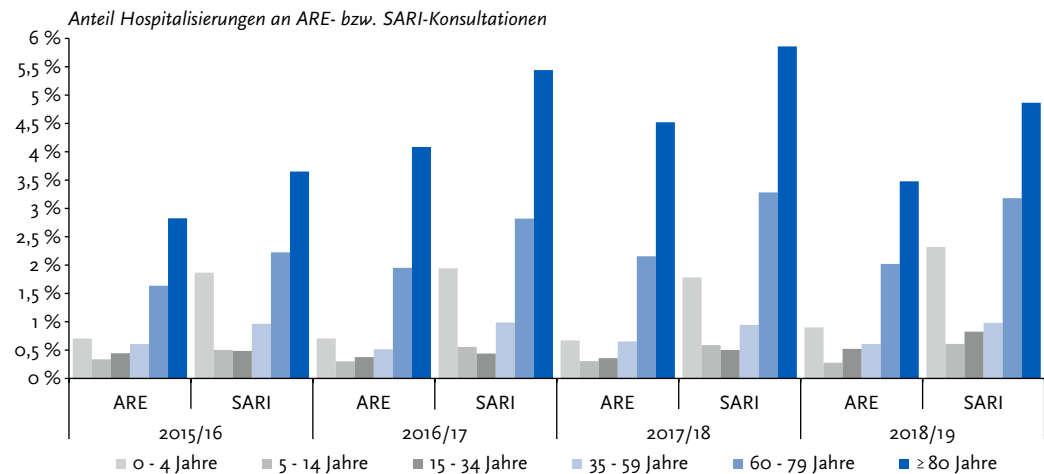


über die klinische Falldefinition mit aggregierter Datenerfassung noch für die meisten AGI-Sentinelpraxen erfolgt) und die Subgruppe der hospitalisierten SARI-Fälle im ambulanten Bereich (ICD-10-Codes J09–J22) untersucht werden. In allen Altersgruppen war der Anteil der Patienten mit Krankenhauseinweisung erwartungsgemäß höher, wenn eine SARI-Diagnose kodiert wurde (Abb. 37). In der schweren Saison 2017/18 war das Risiko für eine Hospitalisierung unter älteren Personen besonders hoch. Der Anteil der hospitalisierten ARE-Fälle lag bei 60- bis 79-Jährigen bei 2,2 % und bei Personen ab 80 Jahren bei 4,5 %, während der Anteil der hospitalisierten SARI-Fälle in den jeweiligen Altersklassen bei 3,3 % bzw. 5,9 % in der Saison 2017/18 lag. In der aktuellen Saison war der Anteil der Hospitalisierungen unter den Kleinkindern und jungen Erwachsenen mit ARE- und SARI-Diagnosen im Vergleich mit den anderen drei Saisons am höchsten (0 bis 4 Jahre: 0,9 % bzw. 2,3 %, 15 bis 34 Jahre: 0,5 % bzw. 0,8 %). Möglicherweise hat die starke RSV-Zirkulation in der Saison 2018/19 dazu beigetragen, dass mehr Kleinkinder aus den Kinderarztpraxen in ein Krankenhaus eingewiesen wurden als in den anderen drei hier betrachteten Saisons.

### Informationen aus dem SEED<sup>ARE</sup>-Modul für eine Pneumoniesurveillance im ambulanten Bereich

Mit den fallbasierten und nach einzelnen Diagnosen aufschlüsselbaren Informationen des SEED<sup>ARE</sup>-Moduls kann neben dem Fokus einer Influenzasurveillance auch eine Überwachung von ambulant erworbenen Pneumonien erfolgen. Für den Vergleich über die vier Saisons wurden Daten aus den 105 SEED<sup>ARE</sup>-Praxen ausgewertet, die in allen vier Saisons an das RKI meldeten. Über die Diagnosecodes hinaus erhält das RKI keine weiteren Informationen, beispielsweise ob eine Pneumonie radiologisch gesichert wurde. In einer unbekanntem Zahl von Fällen kann die Kodierung auch ausschließlich auf der klinischen Diagnose des Hausarztes beruhen. Wichtig bei einer Beurteilung der Daten für eine Pneumoniesurveillance ist das Einbeziehen der Pneumonien, die sich in der Gruppe der Diagnosecodes für Influenza wiederfinden (J10.0: Grippe mit Pneumonie, saisonale Influenzaviren nachgewiesen; J11.0: Grippe mit Pneumonie, Viren nicht nachgewiesen). In Abbildung 38 ist die über drei Wochen gemittelte Anzahl der Arztkonsultationen aufgeführt, die zu einer Pneumoniediagnose führten, getrennt nach Grippe mit Pneumonie (J10.0, J11.0) und Pneumoniediagnosen der Gruppe J12–J18. Während

**Abb. 37:** Anteil (in Prozent) von Krankenhauseinweisungen an ARE-Konsultationen (J00–J22, J44.0, B34.9) im Vergleich zum Anteil der Krankenhauseinweisungen in der Untergruppe der Konsultationen mit SARI-Diagnose(n) (J09–J22) während der Grippewellen in den Saisons 2015/16 bis 2018/19 in sechs Altersgruppen. Daten aus 105 SEEDARE-Praxen, die in allen vier Saisons an das RKI berichtet haben.



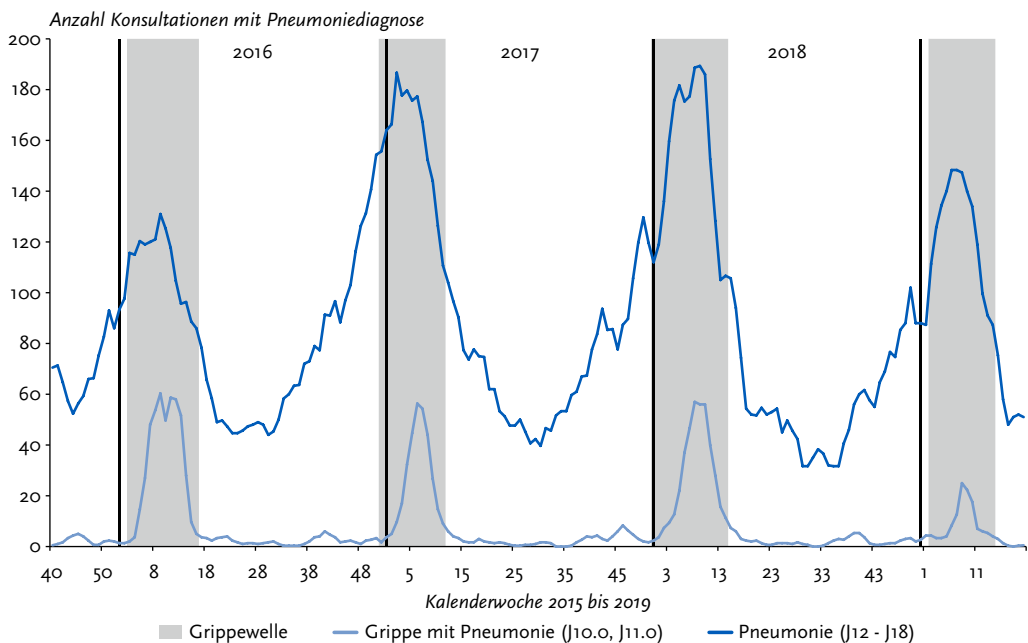
der Grippewellen kann der Anteil der Grippepneumonien an allen Pneumoniediagnosen bis etwa 35 % (Saison 2015/16) betragen. In der aktuellen Saison erreichten die Grippepneumonie-Diagnosen einen Anteil von maximal 15 % an allen Pneumoniediagnosen. Insgesamt betrug der Anteil der Grippepneumonie-Diagnosen an allen Pneumoniediagnosen in den vier hier betrachteten Saisons (40.–20. KW) 10 %, während der Grippewellen lag der Anteil bei 15 %. Unter den Pneumoniediagnosen der Diagnosegruppe J12–J18 wurden Diagnosecodes der Kategorie J18 mit über 90 % über den gesamten Untersuchungszeitraum am häufigsten kodiert. In der Saison 2017/18 wurden im Vergleich der vier Saisons zum Höhepunkt der Grippewelle die meisten Pneumoniediagnosen (J12–J18) vergeben.

#### Fazit:

Das SEED<sup>ARE</sup>-Modul der AGI hat sich für die Sentinelpraxen als ein mit geringem Arbeitsaufwand

verbundener, digitaler, medienbruchfreier Berichtsweg erwiesen. Darüber hinaus schafft die fallbasierte, anonyme Erfassung der Daten direkt aus dem Arzteinformationssystem auch einen deutlichen Mehrwert für die Überwachung akuter Atemwegserkrankungen im ambulanten Bereich in Deutschland hinsichtlich der Datenqualität und der Analysemöglichkeiten. Wie bereits während der Influenzapandemie 2009 könnte das System auch im Fall einer zukünftigen Influenzapandemie verlässlich Daten liefern, wenn sich noch mehr primärversorgende Praxen engagieren [5]. Der Anteil der über das SEED<sup>ARE</sup>-Modul meldenden Praxen in der AGI ist in den vergangenen Jahren kontinuierlich gestiegen. Um national robuste Situationseinschätzungen zu Influenza sowie bundeslandspezifische Auswertungen mit den SEED<sup>ARE</sup>-Praxen zu ermöglichen und den Mehrwert dieses syndromischen Systems optimal zu nutzen, ist jedoch die aktive und kontinuierliche Beteiligung weiterer Praxen wichtig.

**Abb. 38:** Zahl der Arztbesuche pro Woche, bei denen eine Diagnose für eine Grippepneumonie (ICD-10-Codes J10.o, J11.o) oder eine Pneumonie aus der Gruppe J12–J18 vergeben wurde, Saisons 2015/16 bis 2018/19. Die grauen Flächen zeigen den Zeitraum der Grippewellen in Deutschland nach Definition der AGI an, die senkrechten schwarzen Linien markieren die Jahreswechsel. Daten aus 105 SEEDARE-Praxen, die über den gesamten Zeitraum an das RKI berichtet haben. Die Werte wurden jeweils über drei Wochen gemittelt.



Bund und Länder weisen deshalb auch im aktuellen Nationalen Pandemieplan Teil I, Strukturen und Maßnahmen, darauf hin, dass das SEED<sup>ARE</sup>-Modul zukünftig weiter ausgebaut werden soll [6]. Alle primärversorgenden Praxen in Deutschland sind aufgerufen, sich nach Möglichkeit an der ARE-Überwachung zu beteiligen [7].

### Referenzen

- [1] Köpke, K, Prahm, K, Buda, S et al. Evaluation einer ICD-10-basierten elektronischen Surveillance akuter respiratorischer Erkrankungen (SEED<sup>ARE</sup>) in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. (2016); 59:11;1484-1491. Epub 2016/10/26. DOI: 10.1007/s00103-016-2454-0.
- [2] Buda, S, Köpke, K, Prahm, K et al. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2014/15. Robert Koch-Institut. Abrufbar unter <https://influenza.rki.de/Saisonbericht.aspx>. (2015); Kapitel 7.2.
- [3] Hayward, AC, Fragaszy, EB, Bermingham, A et al. Comparative community burden and severity of seasonal and pandemic influenza: results of the Flu Watch cohort study. Lancet Respir Med. (2014); 2:6;445-454. Epub 2014/04/11. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70034-7.
- [4] Buchholz, U, Buda, S, Goldmann, A et al. Monitoring schwerer Lungenerkrankungen durch Influenza-Infektionen in den Saisons 2012/2013 bis 2014/15 - Bericht vom ARDS-Netzwerk. Epidemiologisches Bulletin. (2017); 8:75-80. DOI: DOI 10.17886/EpiBull-2017-008.
- [5] Haas, W. Neue Grippe: Die Primärversorger sind gefragt. Deutsches Ärzteblatt. (2009); 109:19;A-918.
- [6] Gesundheitsministerkonferenz der Länder. Nationaler Pandemieplan Teil I - Strukturen und Maßnahmen. Abrufbar unter [https://www.gm-konkline.de/documents/Pandemieplan\\_Teil-I.pdf](https://www.gm-konkline.de/documents/Pandemieplan_Teil-I.pdf) (2017). DOI: 10.17886/rkipubl-2017-005.
- [7] Arbeitsgemeinschaft Influenza. Informationen für Praxen, die sich an der Sentinelsurveillance beteiligen möchten. Abrufbar unter <https://influenza.rki.de/Sentinelpraxis.aspx>.

## 7.3 ICOSARI – ICD-10-Code basierte Krankenhaussurveillance schwerer akuter respiratorischer Infektionen

*Kristin Tolsdorf, Ekkehard Schuler (HELIOS Kliniken GmbH) und Silke Buda*

Das Robert Koch-Institut hat im Rahmen einer wissenschaftlichen Kooperation mit den HELIOS Kliniken GmbH ein kontinuierliches syndromisches Sentinel-Krankenhaussurveillance-System für schwere akute respiratorische Infektionskrankheiten (SARI) entwickelt. Das System basiert auf der Auswertung anonymer, fallbasierter Daten von ICD-10-Codes und wenigen zusätzlichen Prozeduren wie z. B. Beatmung oder intensivmedizinische Behandlung (ICOSARI-Projekt) [1, 2]. Ziel des Projektes ist es, den zeitlichen Verlauf saisonaler Influenzawellen im akutstationären Bereich zeitnah abzubilden und die Krankheitslast durch Influenza und Pneumonie im stationären Bereich saisonal im Vergleich mit Vorsaisons und zu anderen Ländern einzuschätzen. Im folgenden Beitrag soll insbesondere die Altersverteilung der SARI-Fälle betrachtet werden.

Seit Beginn der Influenza-Saison 2015/16 in der 40. KW 2015 werden wöchentlich Daten von Fällen mit respiratorischen Erkrankungsdiagnosen an das RKI gesendet. Seit der 3. KW 2017 werden die Ergebnisse aus der Krankenhaussurveillance zum Verlauf der Fallzahlen in fünf Altersgruppen im Influenza-Wochenbericht veröffentlicht [3].

Die anonymisierten Datensätze aus dem Sentinel enthalten die ICD-10-codierte Entlassungsdiagnosen aller Patienten, die mit einer respiratorischen Erkrankung stationär in einer der teilnehmenden Kliniken hospitalisiert waren. Zur Einschätzung der Krankheitslast schwerer akuter respiratorischer Erkrankungen wurden die ICD-10-Codes J09 bis J22 (Influenza sowie akute respiratorische Erkrankungen der unteren Atemwege) ausgewählt.

Da zudem historische Daten aus dem Klinikkonzern zugehörigen Krankenhäusern zur Verfügung stehen, können neben der letzten Saison

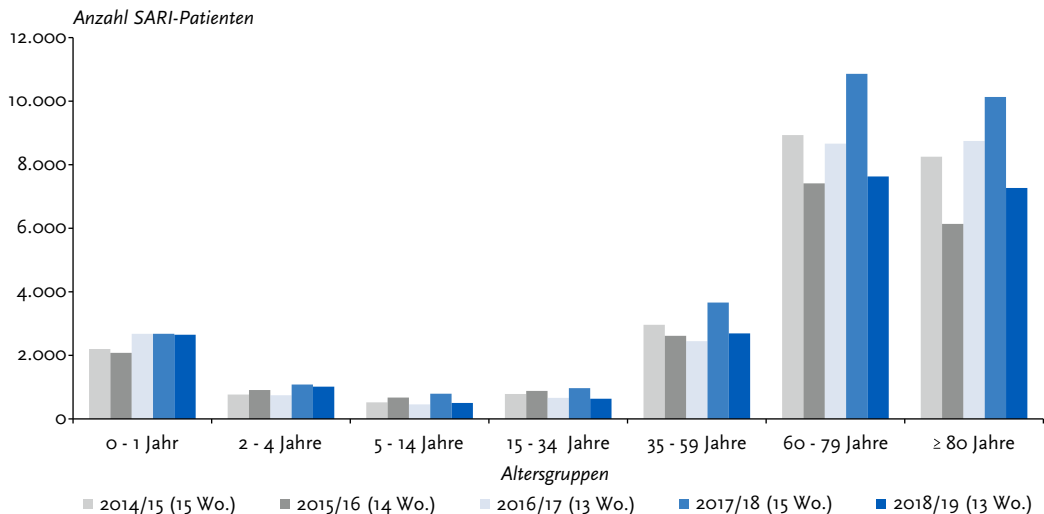
2018/19 zusätzlich auch die vorherigen Saisons von 2014/15 bis 2017/18 im Vergleich betrachtet werden. Im Jahr 2014 waren 83 Kliniken am Sentinel beteiligt. Zwei dieser Kliniken wurden im Jahr 2017 zusammengelegt und wurden daher auch retrospektiv als eine gemeinsame Klinik betrachtet. Weiterhin sind seit 2016 fünf Kliniken aus dem Sentinel ausgeschieden. Vier Kliniken haben im Zeitraum 40. KW 2014 bis 20. KW 2018 in einigen Wochen (insbesondere über den Jahreswechsel hinweg) keine Patienten aufgenommen und wurden aus der Saisonauswertung ausgeschlossen, um eine kontinuierliche Datenbasis zu erhalten. Die verbleibenden 73 Kliniken haben ihre Standorte in 13 von 16 Bundesländern. Sie repräsentieren seit 2014 ca. 6 % der hospitalisierten Patienten in Deutschland [4, 5].

Für die Bewertung der Saison 2018/19 im Vergleich zu den vier Vorsaisons wurden Daten aus den 73 Sentinel-Krankenhäusern genutzt, für die wöchentliche Daten aus allen fünf vergangenen Saisons zur Verfügung stehen. In der zeitlichen Darstellung von Fallzahlen wurden SARI-Fälle zu der Kalenderwoche gezählt, in der sie in das Krankenhaus aufgenommen wurden bzw. in der ihr stationärer Aufenthalt begonnen hatte (Aufnahmedatum).

In der Saison 2018/19 (40. KW 2018 bis 20. KW 2019) wurden insgesamt 715.766 Patienten (Mehrfachhospitalisierungen enthalten) behandelt (Datenstand: 18. Juni 2018). Davon wurden 43.601 Patienten (6 %) mit einer Influenzadiagnose oder einer Diagnose einer akuten respiratorischen Infektion der unteren Atemwege (ICD-10-Codes J09 bis J22) in der Haupt- oder in einer Nebendiagnose entlassen. Bei 22.175 der SARI-Patienten (51 %) wurde einer dieser ICD-10-Codes in der Hauptdiagnose codiert [6].

Für eine Darstellung der Altersverteilung unter den SARI-Fällen wurden sieben Altersgruppen gebildet. Anstelle der bisher von der Arbeitsgemeinschaft Influenza häufig genutzten fünf Altersgruppen (0 bis 4 Jahre, 5 bis 14 Jahre, 15 bis 34 Jahre, 35 bis 59 Jahre sowie 60 Jahre und älter) wurde die Altersgruppe 0 bis 4 Jahre in einigen Darstellungen nochmals unterteilt in 0 bis 1 Jahr sowie 2 bis 4 Jahre. Darüber hinaus wurde auch die Altersgruppe der über 59-Jährigen weiter geteilt in 60 bis 79 Jahre sowie 80 Jahre und älter. Gerade im stationären Bereich ist in diesem Alterssegment die Zahl der Fälle mit Influenza oder einer akuten respiratorischen Erkrankung der unteren Atemwege besonders hoch, so dass eine differenziertere Betrachtung gerade auch im Saisonvergleich sinnvoll ist.

**Abb. 39: Anzahl SARI-Patienten (J09–J22 in Haupt- oder Nebendiagnose) nach Altersgruppen in den Grippewellen 2014/15–2018/19; Daten von 73 Sentinel-Kliniken**



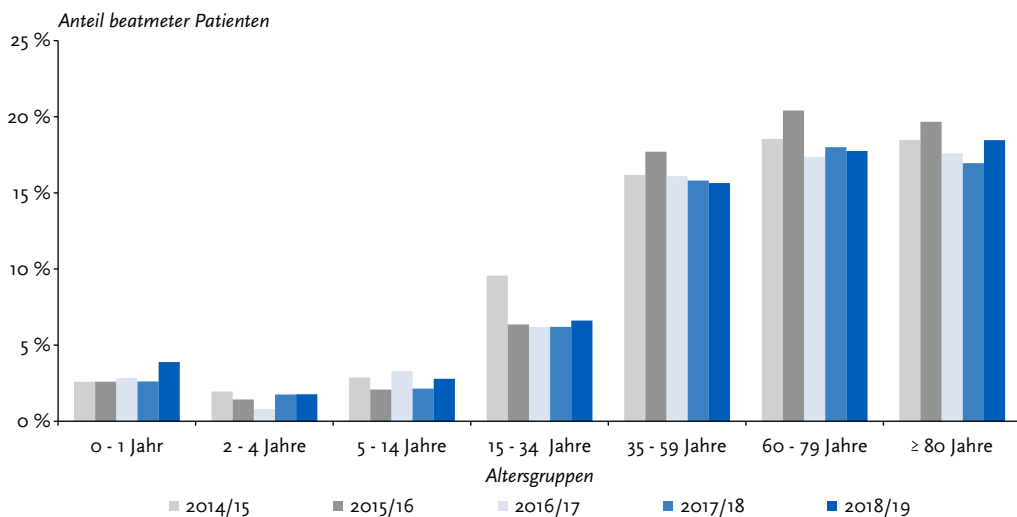
Die Anzahl der SARI-Fälle aus unterschiedlichen Altersgruppen in den fünf vergangenen Grippewellen (2. KW bis 16. KW 2015; 2. KW bis 15. KW 2016; 51. KW 2016 bis 11. KW 2017, 52. KW 2017 bis 14. KW 2018, 2. KW bis 14. KW 2019) ist in Abbildung 39 dargestellt. Die Grippewelle der Saison 2018/19 war mit 13 Wochen zwei Wochen kürzer als die besonders starke Welle in Saison 2017/18. In der Saison 2018/19 wurden im Sentinel in allen Altersgruppen weniger SARI-Fälle beobachtet als in der vorhergehenden Saison 2017/18.

In den jüngsten Altersgruppen unter 5 Jahre war die Saison 2018/19 ähnlich schwer wie die vorhergehende Saison. So wurden in der Altersgruppe 0 bis 1 Jahr nur 1 % weniger SARI-Fälle gezählt als in der Grippewelle 2017/18, in der Altersgruppe 2 bis 4 Jahre waren es 6 % weniger Fälle. Im Gegensatz dazu wurden in der Altersgruppe 5 bis 14 Jahre 37 % weniger Fälle gezählt als in der vorhergehenden Saison, in der Altersgruppe 15 bis 34 Jahre waren es 34 % weniger SARI-Fälle. Im Vergleich zu den vier vorherigen Grippewellen war die Grippewelle der Saison 2018/19 in diesen Altersgruppen die mildeste. In der Altersgruppe 35 bis 59 Jahre wurden 2018/19 27 % weniger SARI-Fälle als in der Grippewelle 2017/18 hospitalisiert, in den Altersgruppen 60 bis 79 Jahre sowie 80 Jahre und älter waren es

30 % beziehungsweise 28 % weniger SARI-Fälle. Im Vergleich der fünf Grippewellen seit 2014/15 wurden in der Grippewelle 2018/19 etwas mehr Fälle in den drei älteren Altersgruppen gezählt als in der Saison 2015/16.

Bei einem besonders schweren Verlauf einer SARI oder bei einer Verschlimmerung einer bestehenden Vorerkrankung, die während der Hospitalisierung mit einer SARI im Vordergrund stehen kann, ist gegebenenfalls eine intensivmedizinische Behandlung oder eine Beatmung notwendig [7].

Im Zeitraum von der 40. KW 2014 bis zur 20. KW 2019 wurden in den 73 Sentinel-Krankenhäusern 41.386 SARI-Fälle für wenigstens eine Stunde beatmet. Bei 3,1 % der SARI-Fälle unter 2 Jahren, bei 1,5 % der SARI-Fälle von 2 bis 4 Jahren sowie bei 3,2 % der SARI-Fälle in der Altersgruppe 5 bis 14 Jahre war eine Beatmung notwendig. Dagegen mussten 9 % der SARI-Fälle aus der Altersgruppe 15 bis 34 Jahre zeitweise beatmet werden. Bei einem Fünftel der SARI-Fälle (19 % bzw. 20 %) aus den Altersgruppen 35 bis 59 Jahre sowie 60 bis 79 Jahre war eine Beatmung notwendig. In der Altersgruppe 80 Jahre und älter wurden 11 % der SARI-Fälle im genannten Zeitraum beatmet.



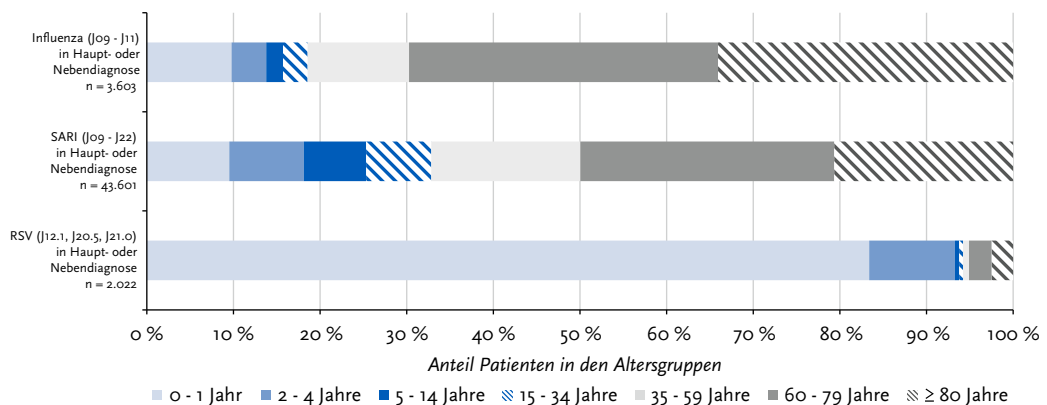
Der Anteil der SARI-Fälle, die während ihrer Hospitalisierung beatmet werden mussten, ist für die fünf vergangenen Grippewellen jeweils getrennt nach Altersgruppen in Abb. 40 dargestellt. SARI-Patienten der Altersgruppen 35 bis 59 Jahre, 60 bis 79 Jahre sowie 80 Jahre und älter wurden dabei in den vergangenen Grippewellen am häufigsten beatmet. Dabei wird deutlich, dass der Anteil beatmeter SARI-Patienten in Altersgruppe 80 Jahre und älter während der Grippewelle höher ist als die mittlere Beatmungshäufigkeit, die über den gesamten Beobachtungszeitraum von der 40. KW 2014 bis zur 20. KW 2019 bei SARI-Patienten beobachtet wurde (s.o.). So wurden 18 % der SARI-Patienten der ältesten Altersgruppe in der Grippewelle 2018/19 beatmet, in der Saison 2015/16 waren es sogar 20 %. In den Altersgruppen 35 bis 59 Jahre sowie 60 bis 79 Jahre mussten in der vergangenen Grippewelle 16 % bzw. 18 % der SARI-Patienten beatmet werden. Auch in diesen Altersgruppen war der Anteil Beatmungen in der Saison 2015/16 besonders hoch und lag bei 18 % bzw. 20 %. In der Altersgruppe 15 bis 34 Jahre mussten in den vier vergangenen Grippewellen zwischen 6 % und 7 % der SARI-Patienten beatmet werden. Eine Ausnahme war die Grippewelle 2014/15, in der 10 % der SARI-Fälle dieser Altersgruppe beatmet wurde. Die Beatmungshäufigkeit lag bei den jüngeren Altersgruppen (0 bis 1 Jahr, 2 bis 4 Jahre, 5 bis 14 Jahre) in den vergangenen Grippewellen größtenteils zwischen 1 bis 3 %. Allerdings war

in der Grippewelle 2018/19 in der Altersgruppe 0 bis 1 Jahr bei 4 % der SARI-Fälle eine Beatmung notwendig.

Die Notwendigkeit für eine Beatmung kann – unabhängig vom Alter – bei Influenza-Patienten und RSV-Patienten unterschiedlich ausfallen [9-11]. Beim Betrachten der SARI-Patienten in den unterschiedlichen Altersgruppen muss daher beachtet werden, dass in der Saison 2018/19 bei 8 % der SARI-Patienten eine Influenza-Diagnose gestellt wurde, bei 5 % wurde RSV diagnostiziert. Bei Patienten mit Influenza- bzw. mit RSV-Diagnose wurden andere Altersverteilungen beobachtet als bei SARI-Patienten insgesamt (Abb. 41). So war der Anteil der beiden ältesten Altersgruppen bei Patienten mit Influenza-Diagnose geringer als bei SARI-Patienten insgesamt, insbesondere der Anteil der Altersgruppe 80 Jahre und älter war deutlich kleiner. Dagegen hatten die Altersgruppen 2 bis 4 Jahre, 5 bis 14 Jahre, 15 bis 34 Jahre sowie 35 bis 59 Jahre einen höheren Anteil an den diagnostizierten Influenza-Patienten als an SARI-Patienten. Die Altersgruppe der unter 2-Jährigen nahm sowohl bei SARI-Patienten insgesamt als auch bei Patienten mit Influenza-Diagnose einen Anteil von 10 % ein.

Der Anteil der jüngsten Altersgruppe bei RSV-Patienten war mit 83 % deutlich höher, gefolgt von der Altersgruppe der 2- bis 4-Jährigen, die 10 % der Patienten mit RSV-Diagnose ausmachten. Während die mittleren Altersgruppen (5 bis 14 Jahre, 15 bis 34 Jahre, 35 bis 59 Jahre) nur

Abb. 41: Altersverteilung nach Diagnosegruppen in der Saison 2018/19 (40. KW 2018 bis 20. KW 2019); Daten von 73 Sentinel-Klinken





jeweils weniger als 1 % der Patienten in dieser Diagnosegruppe ausmachten, so kamen 5 % der RSV-Diagnosen aus den beiden ältesten Altersgruppen 60 bis 79 Jahre sowie 80 Jahre und älter.

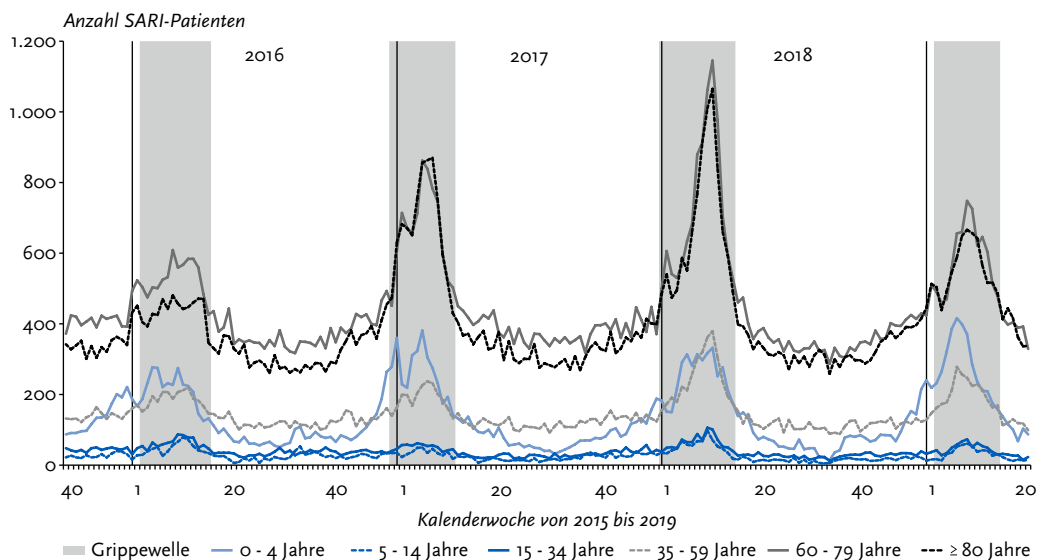
Die wöchentliche Anzahl der SARI-Fälle im Verlauf der letzten vier Saisons ist in Abbildung 42 dargestellt. Dabei wurden die beiden jüngsten Altersgruppen zu einer Altersgruppe 0 bis 4 Jahre zusammengefasst. Nach der sehr schweren Grippewelle in 2017/18, in der für alle Altersgruppen außer bei den 0- bis 4-Jährigen ungewöhnlich hohe wöchentliche Fallzahlen beobachtet wurden, war die wöchentliche Zahl der SARI-Fälle zum Höhepunkt der Grippewelle 2018/19 in fast allen Altersgruppen wieder geringer als in der Vorsaison. Im Gegensatz zur vorhergehenden Saison stieg die Fallzahl in der Altersgruppe der 0- bis 4-Jährigen schon vor Beginn der Grippewelle zum Jahreswechsel 2018/19 stark an. In diesem Zeitraum gab es bereits eine starke Zirkulation von RS-Viren [12] (siehe dazu auch Kap. 6.6.1).

Während der Grippewelle wurden im Zeitraum von der 4. KW bis zur 6. KW 2019 für die Altersgruppe 0 bis 4 Jahre die bisher höchsten wöchentlichen SARI-Fallzahlen im Sentinel beobachtet. Bis dahin wurden für diese Altersgruppe während der Grippewelle 2016/17 die meisten

SARI-Fälle pro Woche gezählt. In den Altersgruppen 5 bis 14 Jahre sowie 15 bis 34 Jahre waren die wöchentlichen Fallzahlen zum Höhepunkt der Grippewelle 2018/19 niedriger als in den Saisons 2015/16 und 2017/18, allerdings höher als in der Saison 2016/17. In der Altersgruppe 35 bis 59 Jahre stieg die Zahl der SARI-Fälle während der Grippewelle 2018/19 nicht so stark an wie in der Grippewelle 2017/18, allerdings kam es zu höheren wöchentlichen Fallzahlen als in den Saisons 2015/16 und 2016/17. In den Altersgruppen 60 bis 79 Jahre sowie 80 Jahre und älter waren die SARI-Fallzahlen geringer als in den Saisons 2016/17 und 2017/18, aber noch höher als in 2015/16.

In den fünf letzten Saisons jeweils von der 40. KW bis einschließlich 20. KW des Folgejahres wurden insgesamt 224.760 SARI-Fälle aus den 73 Kliniken gemeldet. In diesem Zeitraum wurden 122.090 (54 %) SARI-Fälle in den Wochen der Grippewellen hospitalisiert (Tab. 17). In der Saison 2017/18 traten die bisher meisten SARI-Fälle auf. Von 49.399 Fällen sind 30.176 (61 %) während der Grippewelle hospitalisiert worden. In der Saison 2018/19 wurden wieder deutlich weniger Fälle gezählt. Von 43.601 SARI-Fällen, die

Abb. 42: Anzahl SARI-Patienten (J09 -J22 in Haupt-oder Nebendiagnose) nach Altersgruppen je Kalenderwoche in den Saisons 2015/16-2018/19; Daten von 73 Sentinel-Kliniken.



Tab. 17: Anzahl SARI-Patienten (J09 – J22 in Haupt- oder Nebendiagnose) insgesamt und nach Altersgruppen in den Saisons 2014/15, 2015/16, 2016/17, 2017/18 und 2018/19 (jeweils 40. KW bis 20. KW des Folgejahres) sowie innerhalb der nach AGI-Kriterien definierten Grippewelle der jeweiligen Saison, Daten von 73 Sentinel-Kliniken; blau hinterlegt: Saison (40. KW bis 20. KW) mit höchster SARI-Fallzahl in der jeweiligen Altersgruppe; grau hinterlegt: Grippewelle (nach AGI-Definition) mit höchster SARI-Fallzahl in der jeweiligen Altersgruppe.

Alle Altersgruppen	2014/15	2015/16	2016/17	2017/18	2018/19
SARI-Fälle innerhalb der Saison (40. KW – 20. KW)	43.133	42.705	45.922	49.399	43.601
SARI-Fälle in der Grippewelle	24.419	20.706	24.399	30.176	22.390
Anteil SARI-Fälle in Grippewelle (%)	57 %	48 %	53 %	61 %	51 %
0 bis 4 Jahre	2014/15	2015/16	2016/17	2017/18	2018/19
SARI-Fälle innerhalb der Saison (40. KW – 20. KW)	5.225	5.576	5.694	5.790	6.010
SARI-Fälle in der Grippewelle	2.967	2.988	3.423	3.761	3.664
Anteil SARI-Fälle in Grippewelle (%)	57 %	54 %	60 %	65 %	61 %
5 bis 14 Jahre	2014/15	2015/16	2016/17	2017/18	2018/19
SARI-Fälle innerhalb der Saison (40. KW – 20. KW)	1.067	1.176	904	1.237	843
SARI-Fälle in der Grippewelle	521	672	457	793	502
Anteil SARI-Fälle in Grippewelle (%)	49 %	57 %	51 %	64 %	60 %
15 bis 34 Jahre	2014/15	2015/16	2016/17	2017/18	2018/19
SARI-Fälle innerhalb der Saison (40. KW – 20. KW)	1.429	1.715	1.292	1.623	1.239
SARI-Fälle in der Grippewelle	784	881	662	968	635
Anteil SARI-Fälle in Grippewelle (%)	55 %	51 %	51 %	60 %	51 %
35 bis 59 Jahre	2014/15	2015/16	2016/17	2017/18	2018/19
SARI-Fälle innerhalb der Saison (40. KW – 20. KW)	5.254	5.432	5.024	6.014	5.105
SARI-Fälle in der Grippewelle	2.962	2.615	2.447	3.662	2.691
Anteil SARI-Fälle in Grippewelle (%)	56 %	48 %	49 %	61 %	53 %
60 bis 79 Jahre	2014/15	2015/16	2016/17	2017/18	2018/19
SARI-Fälle innerhalb der Saison (40. KW – 20. KW)	16.024	15.708	16.951	18.093	15.552
SARI-Fälle in der Grippewelle	8.933	7.413	8.663	10.860	7.630
Anteil SARI-Fälle in Grippewelle (%)	56 %	47 %	51 %	60 %	49 %
80 Jahre und älter	2014/15	2015/16	2016/17	2017/18	2018/19
SARI-Fälle innerhalb der Saison (40. KW – 20. KW)	14.134	13.098	16.057	16.642	14.852
SARI-Fälle in der Grippewelle	8.252	6.137	8.747	10.132	7.268
Anteil SARI-Fälle in Grippewelle (%)	58 %	47 %	54 %	61 %	49 %

im Zeitraum von der 40. KW 2018 bis zur 20. KW 2019 auftraten, wurden 22.390 (51 %) während der Grippewelle hospitalisiert.

Obwohl die fünf vergangenen Saisons für die verschiedenen Altersgruppen unterschiedlich schwer verliefen, traten in der Grippewelle 2017/18 in allen Altersgruppen mehr SARI-Fälle auf als in den anderen vier Grippewellen einschließlich der Grippewelle 2018/19 (Tabelle 17, grau hinterlegt). Dagegen war die Zahl der SARI-Fälle während der gesamten Saison (40. KW bis 20. KW) in 2018/19 für die Altersgruppe 0 bis 4 Jahre höher als in den Saisons zuvor. In der Altersgruppe 15 bis 34 Jahre wurden in der Saison 2015/16 mehr SARI-Fälle im Sentinel hospitalisiert als in den anderen vier vergangenen Saisons (Tab. 17, blau hinterlegt).

Die Ergebnisse des Saisonvergleichs aus dem stationären Bereich zeigen einen milderen Verlauf der Saison 2018/19 in allen Altersgruppen ab 5 Jahre und älter. Obwohl während der Grippewelle 2018/19 für alle Altersgruppen weniger SARI-Fälle gezählt wurden als in der Vorsaison, so waren die SARI-Fallzahlen in der Altersgruppe 0 bis 4 Jahre doch fast genauso hoch wie in der Grippewelle 2017/18, obwohl die Grippewelle 2018/19 um 2 Wochen kürzer war. Auch kam es in dieser Altersgruppe zu höheren wöchentlichen SARI-Fallzahlen als während der Grippewellen der Vorsaisons. Darüber hinaus war die Gesamtzahl der SARI-Fälle über den gesamten Zeitraum der Saison 2018/19 (40. KW 2018 bis 20. KW 2019) in der Altersgruppe 0 bis 4 Jahre höher als in den vier vorhergehenden Saisons. Es wurde deutlich, dass insbesondere die Untergruppe der 0- bis 1-Jährigen stark betroffen war und auch ein etwas höherer Anteil SARI-Patienten in dieser Altersgruppe beatmet werden musste als in den vorherigen Grippewellen. Der zeitige Anstieg der SARI-Fallzahlen in der Altersgruppe 0 bis 4 Jahre noch vor Beginn der Grippewelle führt zu dem Schluss, dass die hohe Zahl an SARI-Fällen in dieser Altersgruppe eine parallele Zirkulation von RS- und Influenza-Viren widerspiegelt. Dies wird durch die virologischen Analysen der ambulanten Sentinel-Surveillance bestätigt (siehe auch Kap. 5.2, 6.1 und 6.6.1).

Ein früher Anstieg der SARI-Fallzahlen in der jüngsten Altersgruppe bei zeitgleicher Zirkulation

von RS-Viren wurde in den vergangenen Saisons häufiger im Krankenhaus-Sentinel beobachtet. Dieser Zeitraum kann anhand der ambulanten Daten nicht gut abgedeckt werden, da die Konsultationsinzidenz typischerweise – bedingt durch Ferienzeiten – während des Jahreswechsels absinkt.

## Referenzen

- [1] Buda, S, Tolksdorf, K, Schuler, E et al. Establishing an ICD-10 code based SARI-surveillance in Germany - description of the system and first results from five recent influenza seasons. *BMC public health.* (2017); 17:1;612. Epub 2017/07/02. DOI: 10.1186/s12889-017-4515-1.
- [2] Diercke, M, Beermann, S, Tolksdorf, K et al. Infektionskrankheiten und ihre Codierung : Was kann sich durch die ICD-11 verbessern? *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz.* (2018); 61:7;806-811. Epub 2018/05/31. DOI: 10.1007/s00103-018-2758-3.
- [3] Robert Koch-Institut. *Influenza-Wochenbericht. Kalenderwoche 3/2017.* DOI: <http://dx.doi.org/10.25646/3537>.
- [4] Buda, S, Prahm, K, Preuß, U et al. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2015/16. Robert Koch-Institut. Abrufbar unter <https://influenza.rki.de/Saisonbericht.aspx>. (2016). DOI: 10.17886/rkipubl-2016-010.
- [5] Statistisches Bundesamt. *Grunddaten der Krankenhäuser 2014.* Abrufbar unter: [https://www.destatis.de/GPStatistik/servlets/MCRFileNodeServlet/DEHeft\\_derivate\\_00017429/2120611147004\\_ergaenzt03112015.pdf](https://www.destatis.de/GPStatistik/servlets/MCRFileNodeServlet/DEHeft_derivate_00017429/2120611147004_ergaenzt03112015.pdf). Fachserie 12 Reihe 611. (2015);
- [6] DIMDI. *ICD-10-GM Version 2019, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Stand: 21. September 2018(2018);*
- [7] Zwaans, WA, Mallia, P, van Winden, ME et al. The relevance of respiratory viral infections in the exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease-a systematic review. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology.* (2014); 61:2;181-188. Epub 2014/07/30. DOI: 10.1016/j.jcv.2014.06.025.
- [8] Meerhoff, TJ, Simaku, A, Ulqinaku, D et al. Surveillance for severe acute respiratory infections (SARI) in hospitals in the WHO European region - an exploratory analysis of risk factors for a severe outcome in influenza-positive SARI cases. *BMC infectious diseases.* (2015); 15:1. Epub 2015/01/09. DOI: 10.1186/s12879-014-0722-x.
- [9] Cohen, R, Babushkin, F, Geller, K et al. Characteristics of hospitalized adult patients with laboratory documented Influenza A, B and Respiratory Syncytial Virus - A single center retrospective observational study. *PloS one.* (2019); 14:3:e0214517. Epub 2019/03/29. DOI: 10.1371/journal.pone.0214517.

- [10] Hatem, A, Mohamed, S, Abu Elhassan, UE et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe acute respiratory infections (SARI): results from the Egyptian surveillance study 2010-2014. *Multidisciplinary respiratory medicine.* (2019); 14:11. Epub 2019/04/13. DOI: 10.1186/s40248-019-0174-7.
- [11] Horton, KC, Dueger, EL, Kandeel, A et al. Viral etiology, seasonality and severity of hospitalized patients with severe acute respiratory infections in the Eastern Mediterranean Region, 2007-2014. *PLoS one.* (2017); 12:7:e0180954. Epub 2017/07/14. DOI: 10.1371/journal.pone.0180954.
- [12] Robert Koch-Institut. Influenza-Wochenbericht. Kalenderwoche 2/2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.25646/5846>.

## 7.4 Mortalitätssurveillance in Berlin und Hessen

*Matthias an der Heiden, Linus Grabenhenrich, Helmut Uphoff (HLPUG) und Udo Buchholz*

### Hintergrund

Während der Grippewelle kommt es häufig zu einer über das zu erwartende Maß hinausgehenden Gesamtzahl von Todesfällen (unabhängig von der erfassten Todesursache), welche als Übersterblichkeit oder Exzess-Mortalität bezeichnet wird [1, 2]. Sie wird quantifiziert als Differenz der Anzahl tatsächlich registrierter und erwarteter Todesfälle. Liegt die Anzahl der registrierten Todesfälle oberhalb des 95 %-Prognoseintervalls liegt eine signifikante Erhöhung der wöchentlichen Mortalität vor.

Durch ein Monitoring der Anzahl von Todesfällen und zusätzlichen Angaben, wie z. B. Alter, Geschlecht, Todeszeitpunkt und Wohnort, ist eine differenzierte Überwachung und Schätzung der Exzess-Mortalität möglich. Auf europäischer Ebene nehmen eine Vielzahl an Ländern an dem Projekt EuroMOMO ([www.euromomo.eu](http://www.euromomo.eu)) teil [3, 4], welches Gesamtsterbefälldaten wochengenau erhebt und kontinuierlich auswertet.

### Mortalitätssurveillance in Berlin

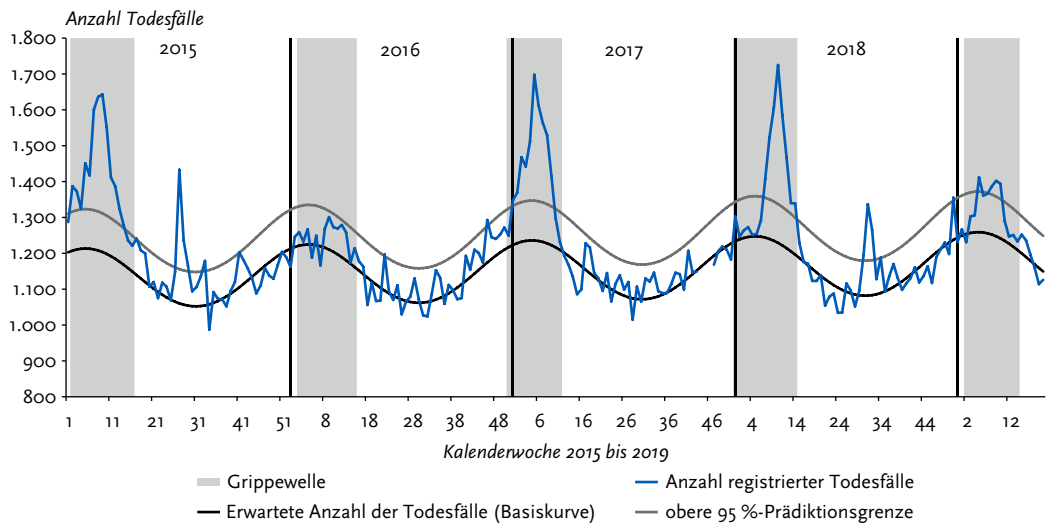
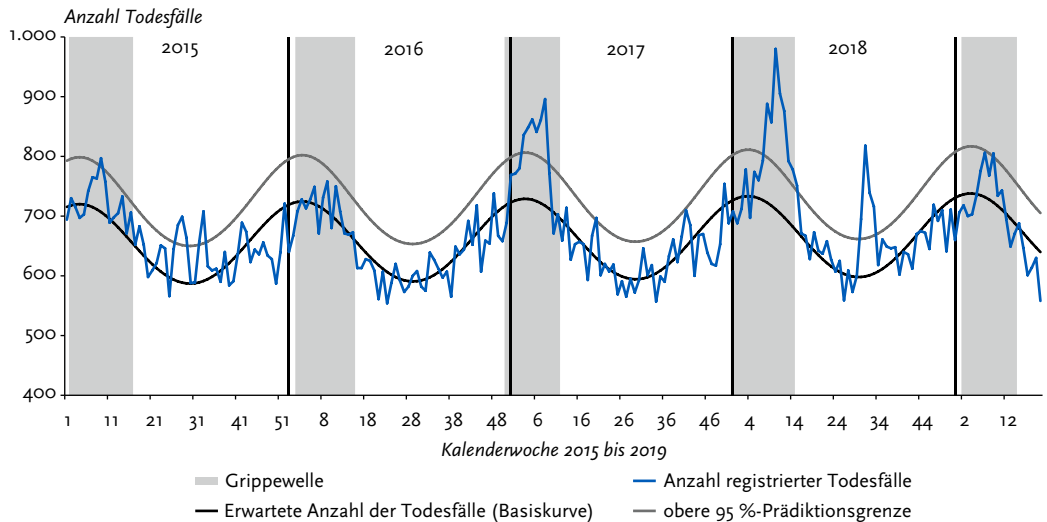
Das Robert Koch-Institut hat gemeinsam mit dem Landesamt für Bürger- und Ordnungsangelegenheiten Berlin ein zeitnahes Mortalitätsmonitoring seit dem Winter 2007/08 etabliert und ist aktiver Partner im EuroMOMO-Projekt.

Im Winter 2018/19 lag die beobachtete Anzahl der wöchentlich registrierten Todesfälle in Berlin nur in der 9. KW geringfügig oberhalb des 95 %-Prognoseintervalls. Es wurde somit in Berlin während der Grippewelle 2018/19 im Gegensatz zu den beiden Vorsaisonen [5, 6] keine signifikant erhöhte Mortalität beobachtet, vergleiche Abb. 43 oben und Tabelle 18.

### Mortalitätsmonitoring in Hessen

Das Hessische Landesprüfungs- und Untersuchungsamt im Gesundheitswesen (HLPUG) führt seit 2007 ein zeitnahes Monitoring der im statistischen Landesamt (HSL) wöchentlich erfassten Sterbefälle durch und ist ebenfalls aktiver Partner

Abb. 43: Gesamtzahl von Todesfällen aller Altersgruppen in Berlin (oben) und Hessen (unten), wöchentlich von der 1. KW 2015 bis zur 20. KW 2019 (Datenstand: 27. KW 2019). Die schwarzen senkrechten Linien markieren die Jahreswechsel.



**Tab. 18: Exzess-Todesfälle und Exzess-Mortalität (Todesfälle pro 100.000 Einwohner) in Berlin und Hessen in den Influenza Saisons 2014/15 bis 2018/19. Die Anzahl der Exzess-Todesfälle wird für die Zeit während der Grippewelle als die Differenz aus der Anzahl tatsächlich registrierter und erwarteter Todesfälle berechnet. Das Vertrauensintervall entsteht durch Berücksichtigung des Prognoseintervalls der erwarteten Todesfälle. Signifikant erhöhte Anzahlen in fetter Schrift**

Saison	Zeitraum der Grippewelle	Berlin		Hessen	
		Exzess-Todesfälle (mit Vertrauensintervall)	Exzess-Mortalität pro 100.000 Einwohner (mit Vertrauensintervall)	Exzess-Todesfälle (mit Vertrauensintervall)	Exzess-Mortalität pro 100.000 Einwohner (mit Vertrauensintervall)
2014/15	2. KW bis 16. KW 2015	<b>380 (90–670)</b>	<b>11,0 (2,7–19,3)</b>	<b>3.300 (2.900–3.700)</b>	<b>54,7 (47,9–61,5)</b>
2015/16	2. KW bis 15. KW 2016	90 (-180–370)	2,6 (-5,2–10,4)	<b>530 (130–930)</b>	<b>8,6 (2,2–15,1)</b>
2016/17	51. KW 2016 bis 11. KW 2017	<b>940 (660–1.200)</b>	<b>26,2 (18,6–33,8)</b>	<b>2.800 (2.400–3.200)</b>	<b>44,8 (38,5–51,2)</b>
2017/18	52. KW 2017 bis 14. KW 2018	<b>1.200 (920–1.500)</b>	<b>32,7 (24,9–40,5)</b>	<b>2.400 (2.000–2.800)</b>	<b>38,2 (31,4–45,0)</b>
2018/19	2. KW bis 14. KW 2019	120 (-150–400)	3,3 (-4,1–10,7)	<b>1.000 (610–1.400)</b>	<b>16,2 (9,8–22,6)</b>

im EuroMOMO-Projekt [6]. Im Winter 2018/19 wurde das obere Limit des 95 %-Prognoseintervalls in der 5. KW und von der 8. KW bis zur 10. KW 2019 geringfügig überschritten. Zwischen der 2. und 12. KW 2019 scheint eine Periode mit Influenza-bedingter Erhöhung der Sterblichkeit vorzuliegen, vergleiche Abb. 43 unten und Tabelle 18. Insgesamt war die Übersterblichkeit aber deutlich geringer als in den letzten beiden Jahren.

Für Hessen wurden für die Saison 2017/18 etwa 1.000 Exzess-Todesfälle geschätzt, was einer Exzess-Mortalität von 16 pro 100.000 Einwohner entspricht (Tabelle 18). Es war vor allem die Altersgruppe ab 65 Jahre betroffen.

Beim Vergleich der Exzess-Mortalität zwischen den beiden Bundesländern wird deutlich, dass diese in Hessen in allen fünf untersuchten Saisons höher war als in Berlin. Besonders deutlich war der Unterschied in der Saison 2014/15, aber auch in den Saisons 2015/16–2018/19. Die Unterschiede könnten zum Teil damit zu tun haben, dass die Altersgruppe der 75 Jahre oder älteren Personen, in der sich die Grippewellen-assoziierte Exzess-Mortalität besonders deutlich niederschlägt, in Hessen einen etwas größeren Anteil an der Gesamtbevölkerung einnimmt als in Berlin.

## Referenzen

- [1] Buchholz U. Aktualisierung der der Influenza zugeschriebenen Mortalität, bis einschließlich der Saison 2012/13. *Epidemiologisches Bulletin*. (2015); 3:17–20.
- [2] Serfling RE. Methods for current statistical analysis of excess pneumonia-influenza deaths. *Public health reports (Washington, DC : 1896)*. (1963); 78:6; 494–506. Epub 1963/06/01.
- [3] Kaniëff M, Rago G, Minelli G et al. The potential for a concerted system for the rapid monitoring of excess mortality throughout Europe. *Euro Surveill*. (2010); 15:43; Epub 2010/11/23.
- [4] 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.
- [5] Vestergaard LS, Nielsen J, Krause TG et al. Excess all-cause and influenza-attributable mortality in Europe, December 2016 to February 2017. *Euro Surveill*. (2017); 22:14; Epub 2017/04/21. DOI: 10.2807/1560-7917.es.2017.22.14.30506.
- [6] Nielsen J, Vestergaard LS, Richter L et al. European all-cause excess and influenza-attributable mortality in the 2017/18 season: should the burden of influenza B be reconsidered? *Clinical Microbiology and Infection*, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.02.011>
- [7] Uphoff H, Geis S, Wirtz A und Hauri AM. Zeitnahe Erfassung und Übermittlung von Todesfällen in Hessen. Eine erste Einschätzung zur Influenza-A/H1N1v-Pandemie. *Bundesgesundheitsblatt* (2011); 54(7), 867–874, DOI: 10.1007/s00103-011-1298-x



## 8 Influenzaimpfung

### 8.1 Zusammensetzung des Impfstoffs

In der Saison 2018/19 waren entsprechend der Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) folgende Varianten im Influenzaimpfstoff enthalten [1]:

- ▶ A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-ähnliches Virus;
- ▶ A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)-ähnliches Virus;
- ▶ B/Colorado/06/2017-ähnliches Virus (B/Victoria/2/87 Linie); und bei quadrivalentem Impfstoff:
- ▶ B/Phuket/3073/2013-ähnliches Virus (B/Yamagata/16/88 Linie).

Für die Saison 2019/20 hat die WHO im Vergleich zur Saison 2018/19 eine Aktualisierung der A(H1N1)pdm09- und der A(H3N2)-Komponente empfohlen [2]. Dementsprechend werden folgende Komponenten im Influenzaimpfstoff für die Saison 2019/20 empfohlen:

- ▶ A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09-ähnliches Virus;
- ▶ A/Kansas/14/2017 (H3N2)-ähnliches Virus;
- ▶ B/Colorado/06/2017-ähnliches Virus (B/Victoria/2/87 Linie); und bei quadrivalentem Impfstoff:
- ▶ B/Phuket/3073/2013-ähnliches Virus (B/Yamagata/16/88 Linie).

#### Referenzen

- [1] World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2018-19 northern hemisphere influenza season. Abrufbar unter [http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2018\\_19\\_north/en/](http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2018_19_north/en/)
- [2] World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2019-20 northern hemisphere influenza season. Abrufbar unter [https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2019\\_20\\_north/en/](https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2019_20_north/en/)

### 8.2 Impfpfempfehlung für saisonale Influenza in der Saison 2018/19

Für Empfehlungen zur Impfung gegen die saisonale Influenza in Deutschland ist die Ständige Impfkommision (STIKO) zuständig.

Die Empfehlungen der STIKO werden in der Regel einmal jährlich im Epidemiologischen Bulletin des RKI und auf den Internetseiten des RKI veröffentlicht.

Als Neuerung für die Saison 2018/19 hatte die STIKO ihre Influenzaimpfempfehlung präzisiert und empfiehlt für die Impfung gegen saisonale Influenza einen quadrivalenten Influenzaimpfstoff mit aktueller, von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfohlener Antigenkombination.

Antworten auf häufig gestellte Fragen zur Influenzaimpfung sind auf den Internetseiten des RKI zu finden [1]. Alle wichtigen Informationen können auch über die STIKO-App abgerufen werden. Die Empfehlungen der Ständigen Impfkommision am Robert Koch-Institut gibt es in Form einer App. Die kostenlose STIKO@rki-App für Android (ab Version 5.1), für iOS (Version 8.2) und jetzt auch für Windows 10 (mobil und Desktop) wurde für die impfende Ärzteschaft entwickelt, um sie bei Fragen zum Impfen im Praxisalltag zu unterstützen [2].

#### Referenzen

- [1] Saisonale Influenzaimpfung: Häufig gestellte Fragen und Antworten. Abrufbar unter: [http://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/Influenza/faq\\_ges.html](http://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/Influenza/faq_ges.html).
- [2] STIKO@rki-App. Mehr Informationen sowie App sind abrufbar unter: <http://www.rki.de/stiko-app>.



### 8.3 Wirksamkeit der Impfung gegen saisonale Influenza (Impfeffektivität)

*Silke Buda, Ute Preuß, Marianne Wedde und Ralf Dürrwald*

Da sich Influenzaviren kontinuierlich verändern, spricht die Weltgesundheitsorganisation jährlich eine Empfehlung für die Zusammensetzung des jeweils aktuellen Impfstoffes aus. Trotzdem passen die von der WHO für den Impfstoff empfohlenen Komponenten nicht immer gleich gut zu den in der folgenden Saison zirkulierenden Viren. Dies ist einer von mehreren Gründen für eine von Jahr zu Jahr unterschiedlich gute Wirksamkeit der Influenzaimpfung. Es ist daher notwendig, die Wirksamkeit der Impfung gegen saisonale Influenza (Impfeffektivität) jährlich neu zu bestimmen [1]. Für die Saison 2018/19 wurde, wie in den Vorjahren, in einer Test-negativen Fall-Kontroll-Studie untersucht, wie wirksam die saisonale Influenzaimpfung gegen eine laborbestätigte Influenzaerkrankung schützte. Die Impfeffektivität wurde für laborbestätigte Influenza allgemein, für die in der Saison in ähnlich hohen Anteilen zirkulierenden Influenzaviren A(H1N1)pdm09 und A(H3N2) bestimmt.

Es wurden die Untersuchungsergebnisse von Patientenproben aus der virologischen Surveillance der AGI ausgewertet. Zur Studienpopulation gehörten ambulante behandelte Patienten, die zwischen der 43. KW 2018 und 17. KW 2019 eine AGI-Sentinelpraxis aufsuchten und bei denen aufgrund einer ILI-Symptomatik innerhalb von acht Tagen ein Nasen- oder Rachenabstrich genommen wurde. Als Fall wurde ein Patient gewertet, bei dem ein Nachweis von Influenzaviren mittels PCR erfolgt war. Zur Kontrollgruppe zählten Patienten, die negativ auf Influenza getestet wurden. Es wurde angenommen, dass der Impfschutz durch eine Impfung binnen 14 Tagen gegeben war. Personen, die innerhalb von 14 Tagen nach der Impfung erkrankt waren, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Die Impfeffektivität gegen Influenza wurde anhand einer logistischen Regressionsanalyse und der Formel [Effektivität = 1 - Odds Ratio] berechnet. Bei der Berechnung der Impfeffektivität wurden die Variablen Geschlecht, Altersgruppe, Vorliegen

einer Grunderkrankung und Erkrankungswoche einbezogen.

Insgesamt wurden 2.490 ILI-Patienten, die zwischen der 43. KW 2017 und 17. KW 2018 erkrankten und auf Influenza getestet wurden, in der Analyse berücksichtigt. Bei 888 (36 %) Patienten lag eine Influenzainfektion vor (Fälle). Von diesen Fällen hatten 455 Fälle eine Influenza-A(H1N1)pdm09-Infektion, 426 Fälle hatten eine Influenza A(H3N2)-Infektion. In sechs Fällen war die Patientenprobe positiv sowohl für Influenza-A(H1N1)pdm09- und als auch für Influenza-A(H3N2)-Viren. Bei einer Probe lag kein Subtypisierungsergebnis vor. Bei 1.602 Patienten wurden keine Influenzaviren nachgewiesen (Kontrollen).

Der Altersmedian der Fälle betrug 24 Jahre (Interquartilsbereich: 5 bis 48 Jahre) und der Altersmedian der Kontrollen 19 Jahre (Interquartilsbereich: 3 bis 47 Jahre;  $p < 0,001$ ). 66 von 845 (8 %) Fällen und 154 von 1.513 (10 %) Kontrollen waren geimpft.

Die für Geschlecht, Altersgruppe, Vorliegen einer Grunderkrankung und Erkrankungswoche adjustierte Impfeffektivität gegen eine laborbestätigte Influenza in der Saison 2018/19 betrug 21 % (95 %-KI: -13 bis 45 %). Unterschiede in der Impfeffektivität in verschiedenen Altersgruppen deuteten sich an, waren aber statistisch nicht signifikant: 71 % (95 %-KI: 20 bis 89 %) in der Altersgruppe unter 15 Jahren, 5 % (95 %-KI: -60 bis 44 %) in der Altersgruppe von 15 bis 59 Jahren und 4 % (95 %-KI: -78 bis 48 %) in der Altersgruppe ab 60 Jahren.

Die für Geschlecht, Altersgruppe, Vorliegen einer Grunderkrankung und Erkrankungswoche adjustierte Impfeffektivität gegen eine laborbestätigte Influenza A(H1N1)pdm09-Infektion in der Saison 2018/19 betrug 61 % (95 %-KI: 31 bis 78 %). Auch für diese größte Untergruppe waren die Punktschätzer für die Wirksamkeit bei Kindern am höchsten und nahmen dann in den älteren Altersgruppen ab. Die Schätzungen ergaben 80 % (95 %-KI: 11 bis 95 %) in der Altersgruppe unter 15 Jahren, 61 % (95 %-KI: 9 bis 84 %) in der Altersgruppe von 15 bis 59 Jahren und 45 % (95 %-KI: -41 bis 78 %) in der Altersgruppe ab 60 Jahren (Abb. 44 links).

Die für Geschlecht, Altersgruppe, Vorliegen einer Grunderkrankung und Erkrankungswoche

adjustierte Impfeffektivität gegen eine laborbestätigte Influenza A(H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>)-Infektion in der Saison 2018/19 betrug -28 % (95 %-KI: -93 bis 16 %). Für die einzelnen Altersgruppen wurden folgende Werte geschätzt: 50 % (95 %-KI: -51 bis 83 %) in der Altersgruppe unter 15 Jahren, -73 % (95 %-KI: -208 bis 3 %) in der Altersgruppe von 15 bis 59 Jahren und -33 % (95 %-KI: -171 bis 35 %) in der Altersgruppe ab 60 Jahren (Abb. 44 rechts).

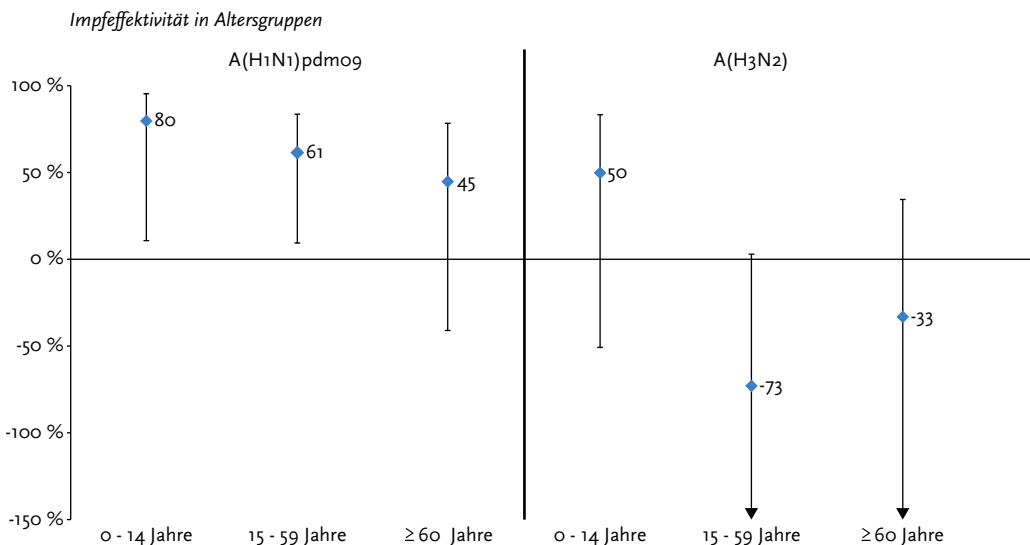
Die Schätzungen zur Wirksamkeit der saisonalen Influenzaimpfung gegen eine laborbestätigte Influenzaerkrankung in Deutschland für 2018/19 und die Vorsaisons ab 2012/13 sind in Tab. 19 zusammengefasst. Die Wirksamkeit der saisonalen Influenzaimpfung gegen eine laborbestätigte Influenzaerkrankung war in der Saison 2018/19 insgesamt niedrig, wobei die Wirksamkeit gegen eine Influenza A(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>)pdm09-Erkrankung hoch war, während gegen eine Influenza A(H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>) Erkrankung keine Wirksamkeit gezeigt werden konnte. Wie in Kapitel 6 ausgeführt, stimmen diese Ergebnisse gut mit der unterschiedlich guten Passgenauigkeit/Antigenität der A(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>)pdm09- und A(H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>)-Impfstämme mit den zirkulierenden Influenzaviren für die Saison 2018/19 überein.

Bereits in einer vorläufigen Schätzung im Verlauf der Saison, in der Daten aus verschiedenen europäischen Ländern und auch gepoolte Daten im Rahmen des I-MOVE Netzwerks einfließen (inklusive der Daten der Arbeitsgemeinschaft Influenza), zeigte sich der gleiche Trend [2].

Da in der Saison 2018/19 nur sehr wenige Influenza B-Viren zirkulierten, trug der in dieser Saison mehrheitlich verimpfte quadrivalente Impfstoff (QIV) nicht zu einer besseren Wirksamkeit bei. Dies ist nur in Saisons der Fall, in der vermehrt Influenza B-Viren derjenigen B-Linie zirkulieren (Yamagata oder Victoria), die nicht im trivalenten Influenzaimpfstoff (TIV, mit nur einer B-Linie) enthalten sind.

Die schlechtere Wirksamkeit der Impfung gegen eine Influenza A(H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>)-Infektion wurde bereits in früheren Jahren und auch in anderen Ländern beobachtet [3] und Tab. 19. Mehrere Gründe können dabei eine Rolle spielen: Erstens scheinen sich Influenza A(H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>)-Viren am schnellsten durch Mutationen (Antigendrift) zu verändern, so dass häufig, wie auch in der letzten Saison, Gruppen und Subgruppen der A(H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>)-Viren mit unterschiedlichen antigenen Eigenschaften zirkulieren. Nicht alle diese Gruppen können dann von

**Abb. 44:** Schätzung der Wirksamkeit der Influenzaimpfung gegen Influenza A(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>)pdm09 und gegen Influenza A(H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>) in drei Altersgruppen in der Saison 2018/19. Abgebildet sind jeweils der Punktschätzwert und der 95 %-Vertrauensbereich. Die Pfeilspitzen weisen auf einen Wert außerhalb der gezeigten y-Achse hin.



der A(H3N2)-Komponente im Impfstoff optimal abgedeckt werden. Zweitens verändern sich die A(H3N2)-Impfviren auch bei der Adaptation für die Vermehrung in Hühnereiern, ein Schritt bei der Produktion größerer Mengen des jährlichen Impfstoffs, so dass sich das Hämagglutinin im Impfstoff bereits vom Hämagglutinin des empfohlenen Impfstamms unterscheidet. Drittens ist die Wirksamkeit der Impfung bei nicht optimaler Passfähigkeit/Antigenität der Impfstoffkomponente mit den zirkulierenden Influenzaviren nicht so anhaltend wie bei guter Übereinstimmung (schwächere initiale Immunantwort), sodass die Wirksamkeit möglicherweise schon während der Grippewelle nachlässt [4]. Influenza A(H3N2)-Viren zirkulierten insbesondere in der zweiten Hälfte der Saison 2018/19.

Aufgrund der Zirkulation verschiedener Gruppen von Influenza A(H3N2)-Viren in der Saison 2018/19 auf der nördlichen Halbkugel hat die WHO die Empfehlung für diese Komponente in 2019 nicht wie üblich Ende Februar, sondern erst am 21. März mitgeteilt, um aktuelle Trends in der Veränderung zirkulierender Influenza A(H3N2)-Viren noch berücksichtigen zu können. Auch die Impfstoffkomponente zu A(H1N1)pdm09 wurde aktualisiert, während die Komponenten gegen die beiden Influenza B-Linien beibehalten wurden [5]. Weitere Informationen zur antigenen und

genetischen Charakterisierung der zirkulierenden Influenzaviren und die Passgenauigkeit mit den von der WHO empfohlenen Impfstämmen sind in Kapitel 6.3 beschrieben.

## Referenzen

- [1] World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2018-19 northern hemisphere influenza season. Abrufbar unter [http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2018\\_19\\_north/en/](http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2018_19_north/en/)
- [2] Kissling, E, Rose, A, Emborg, HD et al. Interim 2018/19 influenza vaccine effectiveness: six European studies, October 2018 to January 2019. Euro Surveill. (2019); 24:8; Epub 2019/02/28. DOI: 10.2807/1560-7917.es.2019.24.1900121.
- [3] Belongia, EA, Simpson, MD, King, JP et al. Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. The Lancet Infectious diseases. (2016); 16:8;942-951. Epub 2016/04/12. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)00129-8.
- [4] Kissling, E, Nunes, B, Robertson, C et al. I-MOVE multicentre case-control study 2010/11 to 2014/15: Is there within-season waning of influenza type/subtype vaccine effectiveness with increasing time since vaccination? Euro Surveill. (2016); 21:16; Epub 2016/04/29. DOI: 10.2807/1560-7917.es.2016.21.16.30201.
- [5] World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2019-20 northern hemisphere influenza season. Abrufbar unter [https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2019\\_20\\_north/en/](https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2019_20_north/en/)

Tab. 19: Schätzung der Wirksamkeit der saisonalen Influenzaimpfung gegen eine laborbestätigte Influenzaerkrankung, Saison 2012/13 bis Saison 2018/2019.

(Sub-)Typ	A(H1N1) pdm09 (95 %-KI)	A(H3N2) (95 %-KI)	B(95 %-KI)
2012/2013	58 % (23 bis 77 %)	26 % (-22 bis 55 %)	25 % (-23 bis 55 %)
2013/2014	55 % (-97 bis 90 %)	-66 % (-187 bis 17 %)	52 % (-287 bis 94 %)
2014/2015	40 % (-15 bis 69 %)	29 % (-2 bis 51 %)	3 % (-68 bis 45 %)
2015/2016	14 % (-35 bis 45 %)	wenige Nachweise	11 % (-38 bis 43 %)
2016/2017	wenige Nachweise	21 % (-12 bis 44 %)	wenige Nachweise
2017/2018	48 % (11 bis 70 %)	wenige Nachweise	1 % (-36 bis 28 %)
2018/2019	61 % (31 bis 78 %)	-28 % -93 bis 16 %	keine Nachweise

## 9 Influenza als Zoonose

*Silke Buda, Franz J. Conraths (Friedrich-Loeffler-Institut), Ralf Dürrwald und Timm Harder (Friedrich-Loeffler-Institut)*

Humane Erkrankungsfälle nach Infektion mit Influenzaviren, die bei Tieren endemisch zirkulieren, sind vielfach in der Literatur beschrieben. Erfolgt die Übertragung direkt oder indirekt vom Tier auf den Menschen, ist die Influenza insofern 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, USA) von endemischen Influenzavirusinfektionen betroffen. Humane symptomatische Infektionen durch Virusübertragungen von Vögeln (Subtypen H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>9</sub>, H<sub>10</sub>) und Schweinen (Subtypen H<sub>1</sub>, H<sub>3</sub>) auf den Menschen sind beschrieben. Bei zoonotischen Infektionen besteht potentiell immer die Gefahr, dass sich diese für das humane Immunsystem in der Regel unbekanntem Influenzaviren an den Menschen adaptieren und fortgesetzt von Mensch zu Mensch übertragbar werden. Damit haben solche Viren grundsätzlich ein pandemisches Potential und müssen besonders aufmerksam im Rahmen der Influenza-Surveillance sowohl auf der veterinär- als auch auf der humanmedizinischen Seite überwacht werden. Bestätigte zoonotische Infektionen müssen gemäß den internationalen Gesundheitsvorschriften (IGV) an die WHO gemeldet werden; das RKI ist als nationale Behörde für die Meldung infektiologischer IGV-Tatbestände an die WHO zuständig. In Deutschland wurde durch die Erweiterung der Meldepflicht gemäß § 6 IfSG (Arztmeldepflicht) von humanen Verdachts-, Erkrankungs- und Todesfällen mit aviärer Influenzainfektion auf alle zoonotischen Influenzainfektionen im Jahr 2016 die gesetzliche Grundlage zur Meldung an das jeweils zuständige Gesundheitsamt geschaffen. Die Übermittlung von Informationen erfolgt über die Landesbehörden an das RKI als Tatbestand gemäß § 12 IfSG.

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].

### 9.1 Aviäre Influenza

#### 9.1.1 Influenzavirusinfektionen von Wildvögeln und Hausgeflügel

Wildlebende Wasservögel stellen 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 A(H17N10) und A(H18N11) charakterisiert wurden, konnten in Fledermäusen in Mittel- und Südamerika nachgewiesen werden [2]. Hinweise auf das Vorkommen von Influenza A-Viren in Fledermäusen in Europa wurden jedoch bislang nicht gefunden [3]. In Ägypten wurden in Fledermäusen Influenza A-Viren nachgewiesen, die eine weitläufige Verwandtschaft zum aviären Subtyp H<sub>9</sub>N<sub>2</sub> aufwiesen [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 zeigen (Rückgang der Legeleistung bzw. der Gewichtszunahme). Eine besondere Konstellation kann sich aus Infektionen von Hühnervögeln (Huhn, Pute, Fasan etc.) mit Viren der Subtypen H<sub>5</sub> und H<sub>7</sub> ergeben. Diese Subtypen können im Zuge rascher Replikation in den genannten Haushühnervogelspezies zu hochpathogenen

Varianten mutieren. Solche hochpathogenen 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 bekämpft wird.

Aufgrund des segmentierten Genoms von Influenzaviren kann es bei Infektion einer Zelle mit zwei unterschiedlichen Influenzaviren zum Austausch der Gensegmente und der nachfolgenden Bildung neuer Influenzaviren kommen (Reassortanten). Besonders viele solcher Reassortierungen zwischen verschiedenen Influenza A-Virus-Subtypen gab es in Asien, wo extensiv gehaltenes Wassergeflügel (wie Enten oder Gänse) häufig Kontakt zu Wildwasservögeln hat. So haben sich aus einem 1996 erstmals in Südchina nachgewiesenen hochpathogenen aviären Influenza A(H5N1)-Virus viele weitere HPAIV H5-Sub- und Genotypen der so genannten goose/Guangdong (gs/GD)-Linie gebildet, die nach gemeinsamen Merkmalen des Hämagglutininproteins weiter in unterschiedliche Gruppen (Kladen) aufgeteilt werden. Manche Kladen haben sich überregional im Geflügel etabliert (endemischer Infektionsstatus), ohne dass es gelungen wäre, die Verbreitung dauerhaft erfolgreich zu bekämpfen.

Trotz erheblicher Anstrengungen der betroffenen Länder bleiben seit etwa 2003 weite Teile Südostasiens sowie Ägypten und vermutlich weitere Regionen Nordafrikas und des Mittleren Ostens anhaltend von endemischen Infektionen mit dem HPAIV H5 der gs/GD-Linie betroffen [5, 6]. Einschleppungen verschiedener Kladen dieser Linie in Wildvogelpopulationen sowie vereinzelte Ausbrüche in Hausgeflügelbeständen wurden in den Jahren 2006 und 2007 sowie 2010 und auch 2014/15 in Deutschland oder anderen europäischen Ländern nachgewiesen. Im Herbst 2016 kam es zu einer neuerlichen Einschleppung von gs/GD-Virus nach Europa. Es handelte sich in diesem Fall um Viren der Klade 2.3.4.4b, Subtypen A(H5N8) sowie Reassortanten dieser Viren, z. B. A(H5N5). Der Höhepunkt der bis dato schwersten HPAI-Epidemie bei Wildvögeln und Geflügel, die je in Europa registriert wurde, lag im Herbst 2016 und Frühjahr 2017 [7]. Ein herausragendes Merkmal von HPAI-Viren der Klade 2.3.4.4 ist deren Reassortierungsfreudigkeit mit anderen aviären Influenzaviren, was u. a. zur Entstehung

von derzeit vier Subtypen mit den Neuraminidasepartnern N2, N5, N6 und N8 führte. Weiterhin besitzen diese Viren eine ungewöhnlich hohe Virulenz auch für Wassergeflügel. In Asien zirkulieren HPAI A(H5N6)-Viren dieser Klade mittlerweile stärker als A(H5)-Viren anderer Kladen; Viren dieses Subtyps innerhalb der Klade 2.3.4.4c haben auch zoonotisches Potential und führten zu 32 nachgewiesenen menschlichen Infektionen in China [8, 9]. HPAI A(H5N8) der Kladen 2.3.4.4a und 2.3.4.4b besitzen dagegen kaum zoonotisches Potential [10]. Lediglich eine humane Infektion kann aus der GISAID-Sequenzdatenbank deduziert werden.

Im späten Frühjahr 2017 kam die durch HPAIV A(H5N8/N5) verursachte Epidemie in Geflügelhaltungen und bei Wildvögeln in Deutschland sowie in den meisten Regionen Europas weitgehend zum Erliegen. Mit Beginn 2018 wurde dagegen im Norden und Nordwesten Europas ein neuer Subtyp der Klade 2.3.4.4b, A(H5N6), vermehrt in Wildvögeln nachgewiesen. In einigen Fällen kam es zu Infektionen von Geflügelhaltungen mit diesem Subtyp. Hiervon war auch Deutschland betroffen, wo das Virus bei drei Wildvögeln und in zwei kleineren Freilandgeflügelhaltungen nachgewiesen wurde. Der letzte positive Befund stammt aus dem September 2018.

Im April 2013 wurde in China bei Hühnern, Enten und zum Verzehr bestimmten Tauben sowie in Umgebungsproben von Geflügelmärkten ein neues aviäres und für Geflügel niedrigpathogenes Influenza A(H7N9)-Virus identifiziert (NPAIV A(H7N9)), 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 Geflügelbeständen in China, allerdings ist die Inzidenz gegenüber der Saison 2016/17 deutlich verringert. Dies wird von chinesischen Veterinärbehörden vor allem auf die Einführung einer seit August 2017 verpflichtenden bivalenten Impfung von Geflügel gegen die Subtypen H5 und H7 zurückgeführt. In der Saison 2016/17 wurde zudem erstmals für Geflügel hochpathogenes HPAI A(H7N9) zunächst in der chinesischen Provinz Guangdong nachgewiesen. Dieses Virus hat sich seitdem weiter verbreitet

und genetisch verändert [11]. Informationen der FAO/Empres-i zufolge wurde HPAIV H7N9 seit Januar 2017 in China in 46 Hühner- und zwei Entenhaltungen sowie in zehn Umweltproben nachgewiesen. In 32 H7N9-Infektionen von Menschen war ebenfalls der hochpathogene Phänotyp vorhanden. Es können mittlerweile mindestens zwei auch antigenetisch unterscheidbare Linien differenziert werden, die nach ihren Ursprungsgebieten als Yangtze-Delta bzw. Pearl River Variante bezeichnet werden [11]. Glücklicherweise scheint die Inzidenz dieser Infektionen im Geflügel in China weiterhin stark rückläufig zu sein. Allerdings geben sporadische Nachweise neuer Reassortanten dieser Viren in Enten in China Anlass zur Sorge [12]. Bislang waren die hochgradig zoonotischen H7N9-Varianten durch hohe Adaptation an Hühner- und geringe Replikationsneigung in Entenvögeln gekennzeichnet [13]. Voraussetzung für eine globale Verbreitung von HPAIV der gs/GD-Linie war vor allem deren Adaptation an Entenvögel, die einen effizienten Austausch zwischen domestizierten und wildlebenden Wasservögeln ermöglichte. Hierdurch wurden diese Viren in den Metapopulationen von Zugvögeln mobilisiert.

Das FLI bewertete 2013 das Risiko der Einschleppung von aviärem Influenzavirus des Subtyps A(H7N9) in Geflügelbestände in Deutschland durch illegale Einfuhr aus Drittländern, die von A(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 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 [6]. Der Nachweis einer floriden Infektion durch die Detektion des Virus selbst wurde in keiner dieser Studien geführt. Für eine zoonotische Influenzainfektion scheint eine deutlich höhere Infektionsdosis oder eine besonders starke Exposition (enger, lang andauernder Kontakt) notwendig zu sein, da aviäre Influenzaviren nicht gut an Menschen als Wirte bzw. deren Schleimhautzellen im oberen Atemwegstrakt angepasst sind.

Virologisch belegte menschliche Infektionen mit aviären Influenzaviren summieren sich seit 1959 auf über 2.400 dokumentierte Fälle [16–18]. Die Mehrzahl dieser Fälle, über 1.500, sind auf LPAIV A(H7N9)-Infektionen in China seit 2013 zurückzuführen. Wie bei der saisonalen humanen Influenza gibt es bei den zoonotischen Infektionen saisonale Erkrankungshäufungen in den Winter- und Frühlingsmonaten, die bei LPAIV A(H7N9) zu bisher fünf Erkrankungswellen geführt haben (Saisons 2012/13 bis 2016/17). Die größte dieser Wellen wurde in der Saison 2016/17 registriert, mit mindestens 750 durch dieses Virus verursachten humanen Fällen und 245 (33 %) Todesfällen. Seitdem sind keine weiteren Erkrankungswellen aufgetreten. In der Saison 2017/18 wurden nur noch drei Fälle an die WHO berichtet, in der Saison 2018/19 nur noch ein Fall im April 2019. Wie bereits unter Punkt 9.1.1 erwähnt, wird ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfkampagne der Chinesischen Veterinärbehörden bei Geflügel seit dem Herbst 2017 vermutet.

Von den 1.568 bestätigten Fällen mit A(H7N9)-Virusinfektion wurden 1.537 von den Gesundheitsbehörden der Volksrepublik China gemeldet. Weitere Fälle, die von anderen Ländern gemeldet wurden, hatten sich in der Volksrepublik China infiziert, darunter fünf Fälle von Taiwan, 21 Fälle von den Behörden der Sonderverwaltungszone Hongkong, ein Fall eines chinesischen Reisenden von Malaysia in der Saison 2013/14, zwei Personen von den kanadischen Gesundheitsbehörden in der Saison 2014/15 und zwei Personen in der Sonderverwaltungszone Macao, von

denen einer ebenfalls aus der Volksrepublik China importiert wurde. Die Letalität liegt insgesamt bei 36 % und schwankte in den fünf Erkrankungs-wellen zwischen 32 % und 44 % [8, 19].

Die seit 2003 bestätigten Fälle mit HPAI A(H5N1)-Virusinfektion summieren sich auf 861 Fälle in 17 Ländern, 455 (53 %) davon verliefen tödlich [20, 21]. Die Zahl der humanen Influenza A(H5N1)-Infektionen ist nach einer Häufung im Jahr 2015 in Ägypten stark zurückgegangen und betrug seitdem maximal 10 Fälle pro Jahr. In 2018 wurde kein Fall gemeldet, in 2019 bis zum August nur ein Fall.

Seit 2014 wurden zusätzlich 24 humane Fälle mit HPAI A(H5N6) bestätigt. Alle Fälle traten in der Volksrepublik China auf, die meisten (sieben Fälle) in der Provinz Guangdong [8].

Seit September 2017 berichteten die Gesundheitsbehörden in China außerdem von sporadischen humanen Fällen mit aviärer Influenza A(H9N2)-Virusinfektion. Der letzte Fall eines 9-jährigen Jungen aus China wurde im März 2019 aus der Provinz Jiangsu berichtet. Auch Oman meldete im März 2019 einen humanen Fall mit aviärer Influenza A(H9N2)-Infektion an die WHO, betroffen war ein 13-monatiges Mädchen. Humane Erkrankungen nach Influenza A(H9N2)-Virusinfektion wurden auch in der Vergangenheit sporadisch, u. a. aus Ägypten und Bangladesch, gemeldet. Häufig wurde die Erkrankung bei kleinen Kindern diagnostiziert, die meisten Erkrankungsverläufe waren mild und selbst-limitierend. Alle Fälle waren auf Infektionen mit der G1-Linie des A(H9N2)-Virus zurückzuführen; die Viren dieser Linie haben infolge einer Mutation ein erweitertes Wirtsspektrum. Die auch in Deutschland vor allem in Putenbeständen zirkulierenden H9N2-Viren gehören einer anderen Viruslinie an und besitzen nach derzeitigem Kenntnisstand keine zoonotischen Eigenschaften.

Im Februar 2018 haben die Gesundheitsbehörden in China von einem humanen Fall mit aviärer Influenza A(H7N4)-Virusinfektion berichtet. Dies war der erste Bericht über einen menschlichen Fall mit dem Influenzavirus A(H7N4) weltweit. Bei der Patientin handelte es sich um eine 68-jährige Frau aus der Provinz Jiangsu mit vorbestehender koronarer Herzkrankheit und Bluthochdruck. Sie berichtete von einer Exposition mit lebendem Hinterhofgeflügel vor Beginn der

Krankheit. Die genetische Analyse dieses Influenza A(H7N4)-Virus weist darauf hin, dass es aviären Ursprungs war. Das A(H7N4)-Virus hat anders als die zoonotischen aviären A(H7N9) Influenzaviren nicht die Fähigkeit zu einer fortgesetzten Übertragung auf Menschen; es wurden keine weiteren Fälle gemeldet [22].

Im Herbst 2018 kam es zu einem weiteren Fall von Infektionen mit A(H7N2) Influenzaviren bei Menschen im Zusammenhang mit Infektionsgeschehen bei Katzen, welche 2016/17 erstmals beschrieben wurden [23, 24]. Die dabei nachgewiesenen feline A(H7N2) Influenzaviren zeigten eine enge genetische Verwandtschaft zu bei amerikanischen Vögeln zirkulierenden Influenzaviren. Die Infektionen der Menschen verliefen mit leichter respiratorischer Krankheit. Katzen waren Intermediärwirte bei der Übertragung der aviären Influenzavirusinfektionen.

In Deutschland wurden in der Saison 2018/19, 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. Dies gilt insbesondere bei hochpathogenen Varianten, den Erregern der klassischen Geflügelpest. Hier gelten entsprechende Arbeitsschutzvorschriften. Das RKI stellt zudem Empfehlungen zur Prävention bei Personen mit erhöhtem Expositionsrisiko durch (hochpathogene) aviäre Influenza A/H5 im Internet zur Verfügung [25]. Im Zuge der Ausbrüche von HPAI A(H5)-Infektionen bei Wildvögeln und Geflügelbeständen in Deutschland seit 2006 wurden jedoch keine menschlichen Infektionen registriert [26, 27]. Auch im Verlauf der Saison 2018/19 wurden keine Verdachts-, Erkrankungs- oder Todesfälle an Gesundheitsämter gemeldet und an das RKI übermittelt.

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

Für Menschen aus Deutschland (bzw. Europa) besteht zurzeit am ehesten ein Risiko, sich mit aviärer Influenza zu infizieren, wenn sie sich in Endemiegebieten wie China, Indonesien oder Ägypten aufhalten und dort z. B. Geflügelmärkte besuchen. Eine Infektionsgefahr durch tierische Produkte (z. B. Geflügelfleisch) scheint hingegen bei Beachtung der entsprechenden Hygieneregeln bei der Zubereitung und dem ausschließlichen Verzehr von durchgegartem Produkten auch in den genannten Ländern nicht zu bestehen [28]. 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 (<https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/Z/ZoonotischeInfluenza/ZoonotischeInfluenza.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. 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. Die seit 2007 gültige Meldepflicht für aviäre Influenza wurde im Mai 2016 im Rahmen der »Verordnung zur Anpassung der Meldepflichten nach dem Infektionsschutzgesetz an die epidemische Lage« in § 1 (1) erweitert auf alle zoonotischen Influenzainfektionen [29]. Darüber hinaus gilt die Labormeldepflicht für den direkten Nachweis von Influenzaviren (§ 7 Abs. 1 Nr. 25 IfSG).

## 9.2 Porcine Influenza

### 9.2.1 Influenza bei Schweinen

Die bei Schweinen in Deutschland nachgewiesenen Influenza A-Viren gehören zu den gleichen Subtypen, die auch bei Menschen zirkulieren. In Schweinen können Influenzainfektionen ebenfalls eine Atemwegssymptomatik verursachen, von denen besonders jüngere Tiere betroffen sind. Bei einem hochfieberhaften Verlauf der Infektionen kommt es bei tragenden Sauen nicht selten zu Aborten. Da Schweine in ihrem Atemwegstrakt 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 der Subtypen H1 und H3 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 Influenzapanemie ausgelöst haben. Da sie sich seit Jahrzehnten nur in Schweinebeständen verbreiten, sind sie phylogenetisch deutlich von aktuellen humanen Influenzaviren des Subtypes H1 entfernt. In Amerika zirkuliert außerdem seit 1998 ein Influenza A(H3N2)-Virus, dessen Erbgut Gensegmente von porcinen, aviären und humanen Influenzaviren enthält (Triple-Reassortante). Ein in Europa seit 1979 vorkommendes porcines Influenzavirus A(H1N1) ist rein aviärer Herkunft (Infektion von Schweinen aus der Wildvogelpopulation) und bleibt bis heute das am weitesten bei Schweinen in Europa verbreitete Influenzavirus. 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 des A(H1N1)-Schweineinfluenzavirus aviärer Herkunft [30]. Seit 2009 wird das humane A(H1N1)-Virus der letzten Pandemie vermehrt nachgewiesen, wobei sich autochthon im Schwein zirkulierende Linien etabliert haben [31]. Das in Europa seit Mitte der 1980er 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 Influenza-Pandemie ausgelöst haben. In China kam es zu mehreren regionalen Ausbrüchen verursacht durch aviäre Influenzaviren des Subtyps A(H9N2) in der Schweinepopulation infolge mehrfacher Übertragungen dieses aviären Subtyps aus infiziertem Hausgeflügel auf Schweine [32].

Eine große Bedeutung für die Evolution der Influenzaviren haben auch Übertragungen saisonaler Influenzaviren von Menschen auf Schweine, die weitaus häufiger sind als Übertragungen von Schweinen auf Menschen [33]. 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 [30, 34]. In den Schweinepopulationen der USA zirkulierten Varianten der A(H3N2)-Triple-Reassortante, die das M-Gen des pandemischen A(H1N1)pdm09-Virus enthalten und seit 2010 zu einer erheblichen Zahl von humanen Infektionen führten [35]. Die mittlerweile seit nahezu zehn Jahren in Schweinepopulationen zirkulierenden A(H1Nx)pdm09-Viren zeigen antigene Drift und können serologisch von den saisonalen humanen Influenzaviren unterschieden werden (Henritzi; Dissertation 2018, TH Hannover; urn:nbn:de:gbv:95-112045). In Dänemark wurden 2013/14 neu reassortierte A(H3N2) Influenzaviren bei Schweinen nachgewiesen, die ein Hämagglutinin von saisonalen A(H3N2) Influenzaviren des Menschen aus der Saison 2004/05, eine Neuraminidase von porcinen H1N2 und die interne Genkassette von A(H1N1)pdm09 Viren in ihr Genom integriert hatten [36]; dieses Virus zirkuliert seit 2014 auch in Schweinen in Norddeutschland und den Niederlanden.

Rückübertragungen auf Menschen wurden bisher nicht nachgewiesen.

Alle in Europa zirkulierenden porcinen Influenzaviren sind seit Ende der 1980er Jahre resistent gegen Amantadin [37]. Eine Sensitivität gegenüber Neuraminidaseinhibitoren ist bei porcinen Influenzaviren vorhanden [38].

### 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 [39]. 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 Hongkong [40]. Die beiden letztgenannten Fälle und zwei Fälle aus den Niederlanden waren mit Influenza A(H3N2)v infiziert, alle anderen mit A(H1N1)v.

Darüber hinaus 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 Schweineinfluenzaviren 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 gegenüber Schweinen als mögliche Infektionsquelle konnte nicht nachgewiesen werden [40].

Seit der Saison 2010/11 bis zur Saison 2018/19 wurden in den USA 465 Fälle von humanen Erkrankungen nach Infektion mit Schweineinfluenzaviren berichtet. Die 465 Fälle unterteilen sich in 10 Fälle mit Schweineinfluenzaviren A(H1N1)v, 430 Fälle mit A(H3N2)v und 25 Fälle mit A(H1N2)v. Bei einem großen Teil der Patienten in den USA 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. In der Saison 2018/19 wurde nur ein Fall mit einer porcinen Virusinfektion (A(H1N1)v in den USA festgestellt. Der aktuelle Stand zu humanen zoonotischen Influenzainfektionen in den USA kann auf einer interaktiven Internetseite der CDC abgerufen werden [41].

Auch in Deutschland hatte das NRZ vor der Influenzapandemie 2009 bei zwei Patienten aus Niedersachsen eine Infektion mit Schweineinfluenzaviren identifiziert, einmal mit A(H1N1)v- und einmal mit A(H3N2)v-Viren. Im Fall der A(H1N1)v-Virusinfektion war der Krankheitsverlauf mild, weitere Erkrankungen in der Familie traten nicht auf [42]. Während und nach der Influenzapandemie 2009 konnte das NRZ drei weitere humane Infektionen mit Schweineinfluenzaviren bestätigen, die bekanntermaßen in Deutschland zirkulieren, zweimal mit A(H1N1)v-Viren und einmal mit porciner Influenza A(H3N2)v [42].

Im Gegensatz zu Europa wurden in den USA in 2011 zwölf Fälle, in 2012 309 Fälle, in 2013 19 Fälle, in 2014 und in 2015 jeweils drei humane Fälle, in 2016 18 Fälle und in 2017 62 Fälle mit porcinen A(H3N2)v-Viren identifiziert, bei denen die Viren das M-Gen des humanen Influenza A(H1N1)pdm09-Virus enthielten [41]. Dieses erneute Reassortment nach der Pandemie 2009 von porcinen und humanen Influenzaviren ist möglicherweise für die leichtere Übertragbarkeit dieser Viren auf den Menschen verantwortlich. Viele der Patienten hatten Kontakt zu Schweinen, häufig auf in den USA insbesondere in den Sommer- und Herbstmonaten stattfindenden Landwirtschaftsmessen. Auch eine begrenzte Mensch-zu-Mensch-Übertragung bei einigen Fällen konnte durch die Ermittlungen vor Ort bestätigt werden. Die Krankheitsschwere war bei den Patienten mit einer saisonalen humanen Influenzaerkrankung vergleichbar. Bisher durchgeführte serologische Studien deuten darauf hin, dass bei Erwachsenen im Gegensatz zu Kindern eine vorbestehende Immunität gegen diese Viren vorhanden sein kann, weil deren Immunsystem Kontakt mit den humanen A(H3N2)-Viren hatte, die 1998 in die Schweinebestände eingetragen wurden [43].

Im Februar 2019 wurde eine Infektion mit A(H3N2)v aus Australien berichtet (15-jähriges Mädchen), ebenfalls im Zusammenhang mit einer landwirtschaftlichen Veranstaltung [44].

### 9.3 Fazit zu Influenza an der Schnittstelle zwischen Mensch und Tier

Auch im Zeitraum von 2018 bis zum Juli 2019 traten weltweit humane Infektionen mit aviären oder porcinen Influenzaviren auf. Sie konnten zumeist auf eine Exposition zu infizierten Tieren zurückgeführt werden. Es gibt weiterhin keine Belege für eine anhaltende Mensch-zu-Mensch-Übertragung mit diesen zoonotischen Influenzaviren. Solange die Influenzaviren in Tierbeständen zirkulieren, kann es bei entsprechender Exposition weiterhin zu sporadischen humanen Infektionen kommen.

Eine große Bedeutung für die potentielle Übertragung zoonotischer Viren haben Landwirtschaftsmessen und Lebendgeflügelmärkte. Aufgrund der erhöhten Aufmerksamkeit gegenüber zoonotischen Influenzaviren wurden Lebendgeflügelmärkte in den größeren Städten Chinas zumindest zeitweise geschlossen, was im Einklang mit den gleichzeitig in den dortigen Geflügelbeständen eingeführten Impfungen zum deutlichen Rückgang von Infektionen mit aviären Influenzaviren bei Menschen geführt hat. Die Landwirtschaftsmessen, vor allem in den USA, tragen nach wie vor zu Infektionen des Menschen mit Influenzaviren des Schweines bei.

Die WHO hat zur Einschätzung zoonotischer Influenzaviren, die humane Erkrankungen ausgelöst haben, ein Bewertungsinstrument (TIPRA) entwickelt, um mögliche Folgen für den Fall einer Anpassung dieser Viren an den Menschen abschätzen zu können [45]. Das TIPRA-Instrument ist einem bereits etablierten Tool der US CDC, IRAT, sehr ähnlich. Auch die US CDC nutzen ihr Instrument, um einerseits die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines an den Menschen angepassten zoonotischen Virus (emerging) und andererseits mögliche Folgen (impact) abzuschätzen und veröffentlichen die Ergebnisse dieser Risikoeinschätzungen regelmäßig. Für die in diesem Kapitel beschriebenen aviären Influenzaviren

A(H7N9) in China wird zurzeit insgesamt ein moderates bis hohes Risiko eingeschätzt. Alle anderen in IRAT bewerteten Viren erreichen in der Gesamteinschätzung niedrigere Werte [46]. Die letzte Bewertung von Influenzaviren mit zoonotischem Potential erfolgte im Oktober 2017. Seitdem ist keine neue Variante aufgetreten, die eine Neubewertung oder eine Aktualisierung der bisherigen Bewertung notwendig gemacht hat.

Die WHO betont die Bedeutung einer kontinuierlichen Überwachung von Influenza an der Schnittstelle zwischen Mensch und Tier und nennt drei wichtige Punkte: Eine gute virologische Surveillance im Veterinär- und Humanbereich ist notwendig mit spezifischer molekularbiologischer und genetischer Charakterisierung der Influenzaviren. Ärztinnen und Ärzte sollten sich der Möglichkeit von sporadischen Infektionen mit nicht-humanen Influenzaviren bewusst sein und insbesondere bei Häufungen von Atemwegserkrankungen bei z. B. beruflich exponierten Personen und bei Auftreten außerhalb der regional üblichen Influenzasaison diese explizit befragen, bei Verdacht labordiagnostisch abklären und gegebenenfalls den Gesundheitsbehörden melden. Im Fall einer zoonotischen Erkrankung liefern epidemiologische und virologische Untersuchungen wichtige Informationen, um das Risiko weiterer Infektionen einzuschätzen und diese verhindern zu können. Jede humane Erkrankung, die durch ein Influenza A-Virus verursacht ist, welches potentiell zu einer Pandemie führen könnte, muss gemäß den Internationalen Gesundheitsvorschriften (IGV) an die WHO gemeldet werden. In Deutschland wurde durch die Erweiterung der Meldepflicht gemäß § 6 IfSG (Arztmeldepflicht) von humanen Verdachts-, Erkrankungs- und Todesfällen mit aviärer Influenzainfektion auf alle zoonotischen Influenzainfektionen die entsprechende gesetzliche Grundlage geschaffen [29].

## Referenzen

- [1] World Health Organization. Antigenic and genetic characteristics of zoonotic influenza viruses and candidate vaccine viruses developed for potential use in human vaccines. Abrufbar unter [http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/characteristics\\_virus\\_vaccines/en](http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/characteristics_virus_vaccines/en);
- [2] 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. DOI: 10.1016/j.tim.2014.01.010.
- [3] 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. DOI: 10.1111/zph.12131.
- [4] Kandeil, A, Gomaa, MR, Shehata, MM et al. Isolation and Characterization of a Distinct Influenza A Virus from Egyptian Bats. *Journal of virology*. (2019); 93:2; Epub 2018/11/02. DOI: 10.1128/jvi.01059-18.
- [5] Guan, Y, Smith, GJ. The emergence and diversification of panzootic H5N1 influenza viruses. *Virus research*. (2013); 178:1:35-43. Epub 2013/06/06. DOI: 10.1016/j.virusres.2013.05.012.
- [6] 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. DOI: 10.1007/978-1-4614-0204-6\_6.
- [7] Pohlmann, A, Starick, E, Harder, T et al. Outbreaks among Wild Birds and Domestic Poultry Caused by Reassorted Influenza A(H5N8) Clade 2.3.4.4 Viruses, Germany, 2016. *Emerging infectious diseases*. (2017); 23:4:633-636. Epub 2017/01/06. DOI: 10.3201/eid2304.161949.
- [8] Hong Kong Centre for Health Protection. *Avian Influenza Reports 2019*. Abrufbar unter [http://www.chp.gov.hk/en/guideline\\_year/29/134/332.html](http://www.chp.gov.hk/en/guideline_year/29/134/332.html);
- [9] Zhang, Y, Chen, M, Huang, Y et al. Human infections with novel reassortant H5N6 avian influenza viruses in China. *Emerging microbes & infections*. (2017); 6:6:e50. Epub 2017/06/08. DOI: 10.1038/emi.2017.38.
- [10] Grund, C, Hoffmann, D, Ulrich, R et al. A novel European H5N8 influenza A virus has increased virulence in ducks but low zoonotic potential. *Emerging microbes & infections*. (2018); 7:1:132. Epub 2018/07/22. DOI: 10.1038/s41426-018-0130-1.
- [11] Qi, W, Jia, W, Liu, D et al. Emergence and Adaptation of a Novel Highly Pathogenic H7N9 Influenza Virus in Birds and Humans from a 2013 Human-Infecting Low-Pathogenic Ancestor. *Journal of virology*. (2018); 92:2; Epub 2017/10/27. DOI: 10.1128/jvi.00921-17.
- [12] Nakayama, M, Uchida, Y, Shibata, A et al. A novel H7N3 reassortant originating from the zoonotic H7N9 highly pathogenic avian influenza viruses that has adapted to ducks. *Transboundary and emerging diseases*. (2019); Epub 2019/07/12. DOI: 10.1111/tbed.13291.

- [13] Tanikawa, T, Uchida, Y, Takemae, N et al. Pathogenicity of two novel human-origin H7N9 highly pathogenic avian influenza viruses in chickens and ducks. *Archives of virology*. (2019); 164:2;535-545. Epub 2018/12/13. DOI: 10.1007/s00705-018-4102-5.
- [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 30042013. (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. DOI: 10.1126/science.1218888.
- [16] Capua, I, Alexander, DJ. Avian influenza and human health. *Acta Trop*. (2002); 83:1;1-6. Epub 2002/06/14
- [17] 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
- [18] Kalthoff, D, Globig, A, Beer, M. (Highly pathogenic) avian influenza as a zoonotic agent. *Veterinary microbiology*. (2010); 140:3-4;237-245. Epub 2009/09/29. DOI: 10.1016/j.vetmic.2009.08.022.
- [19] World Health Organization. Influenza at the human-animal interface. Summary and assessment. Monthly Risk Assessment Summary. Abrufbar unter [http://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/HAI\\_Risk\\_Assessment/en](http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/HAI_Risk_Assessment/en).
- [20] 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
- [21] World Health Organization. Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A(H5N1) reported to WHO (2019). Abrufbar unter [http://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/H5N1\\_cumulative\\_table\\_archives/en](http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/H5N1_cumulative_table_archives/en).
- [22] World Health Organization. Disease outbreak news: Human infection with avian influenza A(H7N4) virus – China.2018. Abrufbar unter <http://www.who.int/csr/don/22-february-2018-ah7n4-china/en>.
- [23] Hatta, M, Zhong, G, Gao, Y et al. Characterization of a Feline Influenza A(H7N2) Virus. *Emerging infectious diseases*. (2018); 24:1;75-86. Epub 2017/12/21. DOI: 10.3201/eid2401.171240.
- [24] Poirot, E, Levine, MZ, Russell, K et al. Detection of Avian Influenza A(H7N2) Virus Infection Among Animal Shelter Workers Using a Novel Serological Approach-New York City, 2016-2017. *J Infect Dis*. (2019); 219:11;1688-1696. Epub 2018/11/06. DOI: 10.1093/infdis/jiy595.
- [25] Robert Koch-Institut. Empfehlungen des Robert Koch-Instituts zur Prävention bei Personen mit erhöhtem Expositionsrisiko durch (hochpathogene) aviäre Influenza A/H5 (Stand 02.03.2006). Abrufbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/Z/ZoonotischeInfluenza/Empfehlungen\\_1.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/Z/ZoonotischeInfluenza/Empfehlungen_1.html);
- [26] Adlhoch, C, Brown, IH, Angelova, SG et al. Highly pathogenic avian influenza A(H5N8) outbreaks: protection and management of exposed people in Europe, 2014/15 and 2016. *Euro Surveill*. (2016); 21:49; Epub 2016/12/17. DOI: 10.2807/1560-7917.es.2016.21.49.30419.
- [27] 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 infectious diseases*. (2009); 9:170. Epub 2009/10/20. DOI: 10.1186/1471-2334-9-170.
- [28] Harder, TC, Buda, S, Hengel, H et al. Poultry food products--a source of avian influenza virus transmission to humans? *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. (2016); 22:2;141-146. Epub 2015/12/22. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.11.015.
- [29] Robert Koch-Institut. IfSG-Meldepflicht-Anpassungsverordnung: Zur Umsetzung der neuen Meldepflichten. *Epidemiologisches Bulletin*. (2016); 2016:16; Epub 25.04.2016. DOI: DOI 10.17886/EpiBull-2016-026.
- [30] 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. DOI: 10.1099/vir.0.042648-0.
- [31] Chastagner, A, Herve, S, Bonin, E et al. Spatiotemporal Distribution and Evolution of the A/H1N1 2009 Pandemic Influenza Virus in Pigs in France from 2009 to 2017: Identification of a Potential Swine-Specific Lineage. *Journal of virology*. (2018); 92:24; Epub 2018/09/28. DOI: 10.1128/jvi.00988-18.
- [32] 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. DOI: 10.1016/j.vetmic.2010.11.008.
- [33] Nelson, MI, Vincent, AL. Reverse zoonosis of influenza to swine: new perspectives on the human-animal interface. *Trends in microbiology*. (2015); 23:3;142-153. Epub 2015/01/08. DOI: 10.1016/j.tim.2014.12.002.
- [34] 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. DOI: 10.1128/jvi.00381-13.

- [35] 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. DOI: 10.3201/eid1805.111922.
- [36] Krog, JS, Hjulsager, CK, Larsen, MA et al. Triple-reassortant influenza A virus with H<sub>3</sub> of human seasonal origin, NA of swine origin, and internal A(H1N1) pandemic 2009 genes is established in Danish pigs. *Influenza Other Respir Viruses*. (2017); 11:3:298-303. Epub 2017/03/01. DOI: 10.1111/irv.12451.
- [37] Krumbholz, A, Schmidtke, M, Bergmann, S et al. High prevalence of amantadine resistance among circulating European porcine influenza A viruses. *The Journal of general virology*. (2009); 90:Pt 4:900-908. Epub 2009/02/19. DOI: 10.1099/vir.2008.007260-0.
- [38] Bauer, K, Durrwald, R, Schlegel, M et al. Neuraminidase inhibitor susceptibility of swine influenza A viruses isolated in Germany between 1981 and 2008. *Medical microbiology and immunology*. (2012); 2011:61-72. Epub 2011/06/21. DOI: 10.1007/s00430-011-0206-1.
- [39] 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](http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/terminology_ah3n2v/en);
- [40] 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. DOI: 10.1086/512813.
- [41] Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Reported Infections with Variant Influenza Viruses in the United States. Abgerufen am 19.08.2019 unter: <https://www.cdc.gov/flu/swineflu/variant-cases-us.htm>;
- [42] Robert Koch-Institut. Humane Fälle mit Infektion durch Schweineinfluenzaviren. *Epidemiologisches Bulletin*. (2011); 2011:39:357-359.
- [43] Blumel, B, Schweiger, B, Dehnert, M et al. Age-related prevalence of cross-reactive antibodies against influenza A(H3N2) variant virus, Germany, 2003 to 2010. *Euro Surveill*. (2015); 20:32:16-24. Epub 2015/08/21
- [44] World Health Organization. Influenza at the human-animal interface. Summary and assessment 22 January to 12 February 2019. Monthly Risk Assessment Summary Abrufbar unter [https://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/Influenza\\_Summary\\_IRA\\_HA\\_interface\\_12\\_02\\_2019.pdf](https://www.who.int/influenza/human_animal_interface/Influenza_Summary_IRA_HA_interface_12_02_2019.pdf).
- [45] World Health Organization. Tool for Influenza Pandemic Risk Assessment (TIPRA). 2018. Abrufbar unter [http://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/tipra/en](http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/tipra/en).
- [46] Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Summary of Influenza Risk Assessment Tool (IRAT) Results. Abrufbar unter: <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/monitoring/irat-virus-summaries.htm>;

## 10 Literaturhinweise

- Alt, K. Erfahrungen mit dem Management von Influenza-Ausbrüchen in Alten- und Pflegeheimen. *Epidemiologisches Bulletin*. (2014); 2014:28;241-246.
- an der Heiden, M, Buchholz, U, Buda, S. Estimation of influenza- and respiratory syncytial virus-attributable medically attended acute respiratory infections in Germany, 2010/11-2017/18. *Influenza Other Respir Viruses*. (2019); Epub 2019/07/25. DOI: 10.1111/irv.12666.
- an der Heiden, M, Buchholz, U. Estimation of influenza-attributable medically attended acute respiratory illness by influenza type/subtype and age, Germany, 2001/02-2014/15. *Influenza Other Respir Viruses*. (2017); 11:2;110-121. Epub 2016/10/19. DOI: 10.1111/irv.12434.
- Bayer, C, Renschmidt, 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
- Belongia, EA, Simpson, MD, King, JP et al. Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. *The Lancet Infectious diseases*. (2016); 16:8;942-951. Epub 2016/04/12. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)00129-8.
- Biere, B, Bauer, B, Schweiger, B. Differentiation of influenza B virus lineages Yamagata and Victoria by real-time PCR. *JClinMicrobiol*. (2010); 48:4;1425-1427.
- 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. Aktualisierung der der Influenza zugeschriebenen Mortalität, bis einschließlich der Saison 2012/13. *Epidemiologisches Bulletin*. (2015); 3;17-20.
- Buchholz, U, Brockmann, S, Duwe, S et al. Household transmissibility and other characteristics of seasonal oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) viruses, Germany, 2007-8. *EuroSurveill*. (2010); 15:6;19483.
- Buchholz, U, Buda, S, Reuss, A et al. Todesfälle durch Influenzapandemien in Deutschland 1918 bis 2009. Schätzwerte auf Basis der Literatur und ergänzende eigene Berechnungen. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. (2016); 59:4;523-536. Epub 2016/03/18. DOI: 10.1007/s00103-016-2324-9.
- Buchholz, U, Gau, P, Buda, S et al. GrippeWeb als wichtiges Instrument in der Vorbereitung und Bewältigung einer zukünftigen Pandemie. *Epidemiologisches Bulletin* (2017); 27;239-247. DOI: 10.17886/EpiBull-2017-03.
- Buda, S. Influenzameldungen gemäß IfSG in der Saison 2014/2015 unter besonderer Berücksichtigung von Ausbruchsgeschehen in Altenheimen/Pflegeeinrichtungen. *Epidemiologisches Bulletin*. (2015); 28;261-265.
- Buda, S, Haas, W, Buchholz, U. Epidemiologie der Influenza bei Kindern in Deutschland. *Pädiatrische Praxis*. (2008); 72;
- Buda, S, Schweiger, B. Die Arbeitsgemeinschaft Influenza als zentrales Instrument im Gesamtkonzept der Influenzüberwachung in Deutschland. *Epidemiologisches Bulletin*. (2014); 40;
- Buda, S, Tolksdorf, K, Schuler, E et al. Establishing an ICD-10 code based SARI-surveillance in Germany - description of the system and first results from five recent influenza seasons. *BMC public health*. (2017); 17:1;612. Epub 2017/07/02. DOI: 10.1186/s12889-017-4515-1.

- Cassini, A, Colzani, E, Pini, A et al. Impact of infectious diseases on population health using incidence-based disability-adjusted life years (DALYs): results from the Burden of Communicable Diseases in Europe study, European Union and European Economic Area countries, 2009 to 2013. *Euro Surveill.* (2018); 23:16; Epub 2018/04/26. DOI: 10.2807/1560-7917.es.2018.23.16.17-00454.
- Diercke, M, Beermann, S, Tolksdorf, K et al. Infektionskrankheiten und ihre Codierung : Was kann sich durch die ICD-11 verbessern? *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz.* (2018); 61:7;806-811. Epub 2018/05/31. DOI: 10.1007/s00103-018-2758-3.
- Duwe, S. Influenza viruses - antiviral therapy and resistance. *GMS Infectious Diseases.* (2017); 5:Doco4; Epub 2017/04/25. DOI: 10.3205/id000030.
- 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.
- Gesundheitsministerkonferenz der Länder. Nationaler Pandemieplan Teil I - Strukturen und Maßnahmen. Abrufbar unter [https://www.gmkonline.de/documents/Pandemieplan\\_Teil-I.pdf](https://www.gmkonline.de/documents/Pandemieplan_Teil-I.pdf) (2017). DOI: 10.17886/rkipubl-2017-005.
- Harder, TC, Buda, S, Hengel, H et al. Poultry food products--a source of avian influenza virus transmission to humans? *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* (2016); 22:2;141-146. Epub 2015/12/22. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.11.015.
- Heider, A, Mochalova, L, Harder, T et al. Alterations in hemagglutinin receptor-binding specificity accompany the emergence of highly pathogenic avian influenza viruses. *Journal of virology.* (2015); 89:10;5395-5405. Epub 2015/03/06. DOI: 10.1128/jvi.03304-14.
- Höffken, G, Kern, P, Buchholz, U et al. Informationen und Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. zum Ausbruch der Influenza A(H7N9)-Virus-Infektion beim Menschen. *Pneumologie.* (2013); 67:11;599-604. Epub 2013/10/25. DOI: 10.1055/s-0033-1344807.
- Hollmeyer, H, Hayden, F, Mounts, A et al. Review: interventions to increase influenza vaccination among healthcare workers in hospitals. *Influenza Other Respir Viruses.* (2013); 7:4;604-621. Epub 2012/09/19. DOI: 10.1111/irv.12002.
- Iuliano, AD, Roguski, KM, Chang, HH et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet.* (2018); 391:10127;1285-1300. Epub 2017/12/19. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33293-2.
- Kissling, E, Rose, A, Emborg, HD et al. Interim 2018/19 influenza vaccine effectiveness: six European studies, October 2018 to January 2019. *Euro Surveill.* (2019); 24:8; Epub 2019/02/28. DOI: 10.2807/1560-7917.es.2019.24.1900121.
- Kissling, E, Nunes, B, Robertson, C et al. I-MOVE multicentre case-control study 2010/11 to 2014/15: Is there within-season waning of influenza type/subtype vaccine effectiveness with increasing time since vaccination? *Euro Surveill.* (2016); 21:16; Epub 2016/04/29. DOI: 10.2807/1560-7917.es.2016.21.16.30201.
- Kissling, E, Rondy, M. Early 2016/17 vaccine effectiveness estimates against influenza A(H3N2): I-MOVE multicentre case control studies at primary care and hospital levels in Europe. *Euro Surveill.* (2017); 22:7; Epub 2017/02/24. DOI: 10.2807/1560-7917.es.2017.22.7.30464.

- Köpke, K, Prahm, K, Buda, S et al. Evaluation einer ICD-10-basierten elektronischen Surveillance akuter respiratorischer Erkrankungen (SEEDARE) in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. (2016); 59:11;1484-1491. Epub 2016/10/26. DOI: 10.1007/s00103-016-2454-0.
- Lackenby, A, Besselaar, TG, Daniels, RS et al. Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors and status of novel antivirals, 2016-2017. Antiviral Res. (2018); 157:38-46. DOI: 10.1016/j.antiviral.2018.07.001.
- Lehners, N, Tabatabai, J, Prifert, C et al. Long-Term Shedding of Influenza Virus, Parainfluenza Virus, Respiratory Syncytial Virus and Nosocomial Epidemiology in Patients with Hematological Disorders. PloS one. (2016); 11:2:e0148258. Epub 2016/02/13. DOI: 10.1371/journal.pone.0148258.
- Lehnert, R, Pletz, M, Reuss, A et al. Antiviral Medications in Seasonal and Pandemic Influenza. Dtsch Arztebl Int. (2016); 113:47:799-807. Epub 2017/01/04. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0799.
- Muthuri, SG, Venkatesan, S, Myles, PR et al. Impact of neuraminidase inhibitors on influenza A(H1N1)pdm09-related pneumonia: an individual participant data meta-analysis. Influenza Other Respir Viruses. (2016); 10:3:192-204. Epub 2015/11/26. DOI: 10.1111/irv.12363.
- Remschmidt, C, Harder, T, Wichmann, O et al. Hintergrundpapier der STIKO: Evaluation der bestehenden Influenzaimpfempfehlung für Indikationsgruppen und für Senioren (Standardimpfung ab 60 Jahren). Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. (2016); 59:12;1606-1622. Epub 2016/11/07. DOI: 10.1007/s00103-016-2467-8.
- Remschmidt, C, Stocker, P, an der Heiden, M et al. Preventable and non-preventable risk factors for influenza transmission and hygiene behavior in German influenza households, pandemic season (H1N1) 2009/2010. Influenza Other Respir Viruses. (2013); 7:3;418-425. Epub 2012/07/19. DOI: 10.1111/j.1750-2659.2012.00407.x.
- Robert Koch Institut. Nationaler Pandemieplan Teil II - Wissenschaftliche Grundlagen. Abrufbar unter [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/1/Influenza/Pandemieplanung/Downloads/Pandemieplan\\_Teil\\_II\\_gesamt.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/1/Influenza/Pandemieplanung/Downloads/Pandemieplan_Teil_II_gesamt.pdf?__blob=publicationFile) (2016). DOI: 10.17886/rkipubl-2016-004.5.
- Schweiger, B, Buda, S. Erkennung von Influenzaausbrüchen und Rolle der virologischen Diagnostik. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. (2013); 56:1;28-37.
- Simonsen, L, Spreeuwenberg, P, Lustig, R et al. Global mortality estimates for the 2009 Influenza Pandemic from the GLaMOR project: a modeling study. PLoS Med. (2013); 10:11:e1001558. Epub 2013/12/05. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001558.
- Spannenkrebs, M, Dürrwald, R, Klessinger, S et al. Todesfall eines Kindes im Rahmen eines Influenza-Ausbruchs in einem Kindergarten. Epidemiologisches Bulletin. (2018). DOI: <http://dx.doi.org/10.25646/5597>.
- Suess, T, Remschmidt, C, Schink, SB et al. Comparison of shedding characteristics of seasonal influenza virus (sub)types and influenza A(H1N1)pdm09; Germany, 2007-2011. PloS one. (2012); 7:12:e51653. Epub 2012/12/15. DOI: 10.1371/journal.pone.0051653.
- 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.
- Valenciano, M, Kissling, E, Larrauri, A et al. Exploring the effect of previous inactivated influenza vaccination on seasonal influenza vaccine effectiveness against medically attended influenza: Results of the European I-MOVE multicentre test-negative case-control study, 2011/2012-2016/2017. Influenza Other Respir Viruses. (2018); Epub 2018/04/17. DOI: 10.1111/irv.12562.



- 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0057059.
- Weidemann, F, Remschmidt, C, Buda, S et al. Is the impact of childhood influenza vaccination less than expected: a transmission modelling study. *BMC infectious diseases.* (2017); 17:1;258. Epub 2017/04/13. DOI: 10.1186/s12879-017-2344-6.
- Zanuzdana, A, Köpke, K, Haas, W. Influenza und ambulant erworbene Pneumonie in hausärztlich tätigen Arztpraxen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz.* (2016); 59:11;1492-1502. Epub 2016/10/26. DOI: 10.1007/s00103-016-2442-4.

## 11 Danksagung

Die Autoren möchten sich herzlich für die Unterstützung im RKI bei den Kolleginnen und Kollegen im Fachgebiet für respiratorisch übertragbare Erkrankungen bedanken, besonders bei Elida Hajdari, Saynab Obeidi und Sebastian Brock. Aus dem Fachgebiet Datenmanagement haben uns insbesondere Michael Herzhoff, Oliver Thomas und Sven Schröder sehr geholfen.

Der Dank gilt zudem den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Landesgesundheitsämter, der Landeshygieneinstitute, der Landesuntersuchungsämter und der Gesundheitsämter.

Das RKI bedankt sich besonders bei den Ärztinnen und Ärzten sowie dem Personal in den Sentinelpraxen, die mit ihrer freiwilligen und unentgeltlichen Mitarbeit die Arbeitsgemeinschaft Influenza und deren epidemiologische Beobachtungen erst ermöglichen.

**Die nachfolgend genannten Ärztinnen und Ärzte der Arbeitsgemeinschaft Influenza haben in der Saison 2018/19 aktiv zur Überwachung der akuten Atemwegserkrankungen in Deutschland beigetragen und der Namenspublikation zugestimmt:**

Achenbach, Ulrike \* Ahrens, Anne \* Albrecht, Daniela \* Albrecht, Jörg \* Allerlei, Christoph \* Anders, Sabine \* Apfeld, Hans-Jörg \* Arnold, Raimund \* Aßmann, Elke \* Aulehner, Richard \* Aulehner-Forlenza, Christina \* Awater, Gerd \* Bächler, Friedrich \* Bähr, Wolfgang \* Balaz, Peter \* Bär, Reinhard \* Baramsky, Udo \* Bargfrede, Renate \* Barmwater, Uve \* Barth, Cathleen \* Barthel, Susanne \* Bastian, Ronald \* Bauer, Christian \* Bauer, Ulrich \* Baur, Josef \* Beck, Ingrid \* Beck-Niel, Regina \* Becker, Christian \* Becker, Martin \* Behr, Hagen \* Beland, Barbara \* Bellstedt, Antje \* Bellut, Claudia \* Bellut, Klaus \* Benning, Christian \* Berger, Ulrike \* Bergmann, Marco \* Bergmann, Per \* Bernardeau, Susanne \* Bertholl, Martina \* Betz, Arend \* Biedendieck, Carl-Hans \* Bieringer, Dietrich \* Bieringer, Gabriele \* Bierler, Matthias \* Bindi, Manuela \* Birkner, Katharina \*

Birnbaum, Marc \* Blecher-Steines, Frank \* Bleich, Kirsten \* Bleicher, Hugo \* Block, Tim \* Blumenkarsch, Brigitte \* Blümel-Eiber, Waltraud \* Blumenbach, Karen \* Blumental, Sina \* Bohle, Matthias \* Böhme, Thomas \* Bolte, Kerstin \* Bömer, Dirk \* Borchardt, Nadine \* Borgemeister, Markus \* Brandner, Josef \* Breit, Stefan E. \* Brinkmann, Michael \* Brinkmann, Sabine \* Brosi, Elke \* Brosi, Wolfgang \* Brückner, Herbert \* Buchholz-Wimmer, Gundula \* Buggisch, Peter \* Burkhardt, Birgit \* Christmann, J. Peter \* Czaja-Harder, Christine \* Daube, Rainer \* de Boor, Julia \* Deecke, Ruth \* Deinhart, Martin \* Del Piero, Luc \* Deppe, Christian \* Dickmanns-Bedic, Andrea \* Distel, Dietrich \* Ditscheid, Franz \* Dittschar, Volker \* Döbig, Christian \* Dörwaldt, Sven-Ole \* Dourvos, Oliver \* Drabe, Matthias \* Drews, Holmer \* Dücker, Thomas \* Dujardin, Robert \* Duong, Khanh-Tho \* Ebersperger, Helmut \* Eberl, Erhard \* Ebert-Matijevic, Franziska \* Edelhäuser, Martin \* Egen, Viktor \* Eitmann, Heinrich \* Elbern, Elisabeth \* Engel, Rüdiger \* Epperlein, Silke \* Erhard, Paul \* Ertl, Margarete \* Eschenburg, Dirk \* Eschenburg, Ulrike \* Esser, Marion \* Etti, Johanna \* Eule, Rosita \* Faber, Sabine \* Fachinger, Georg \* Fachinger, Simon \* Falenberg, Bernd \* Fasse, Manfred \* Feldmann, Christine \* Feldmann, Elke \* Feuerstein, Dirk \* Fiebrich, Marcel \* Fink, Thomas \* Fischer-Mrosek, Stefanie \* Flasiński, Thomas \* Flemming, Jörg \* Förster, Isabella \* Franck, Claus \* Frank, Matthias \* Franke, Sibille \* Franke-Wirsching, Marianne \* Franssen, Nicola \* Frede, Michael \* Fritz, Wolfgang \* Fröbel, Annegret \* Fröhling, Günter \* Fromme, Kristian \* Fronmüller, Andreas \* Fronmüller, Monika \* Fuchs, Claudia \* Gäfgen, Katharina \* Gahnz, Gunter \* Gall, Ralph \* Gärtner, Dieter \* Gaßmann, Volker \* Gebhard, Günter \* Geenen, Volker \* Gehling, Susanne \* Geisemeyer, Ulrich \* Geist, Sven \* Gerecke, Steffen \* Gerlach, Silvia \* Gidion, Ulrich \* Giese, Kerstin \* Girg, Rudolf \* Girschick, Christine \* Glatzner, Udo \* Gnieß, Andreas \* Goldbecker, Christoph \* Goldstein, Erik \* Goltermann, Reiner \* Görting, Yvonne \* Gosak, Sonja \* Göser, Angelika \*

Gospodinov, Béatrice \* Gottschalk, Anke \* Graebe, Karl-Joachim \* Graubner, Justus \* Griesheimer-Soeder, Marianne \* Grimminger, Hans Volker \* Groenhagen, Björn \* Grosch, Roland \* Groß, Felix \* Grotz, Elmar \* Guérin, Marc \* Günder, Wolfgang \* Günther, Kirstin \* Günther, Margit \* Haack, Gudrun \* Haase, Torsten \* Habermehl, Dietlind \* Habermehl, Pirmin \* Haferkorn, Luzie \* Hagitte, Joachim \* Hahn, Sybille \* Hain, Andreas \* Halim-Biesterfeldt, Maike \* Hammerath, Jutta \* Handwerker, Georg \* Hansdorfer, Gabriele \* Hany, Franz \* Härtel, Gitta \* Härtel, Theo \* Hartig, Matthias \* Härtle, Marcus \* Hartmann, Sigrun \* Hartung, Christian \* Harzer, Bernd \* Hauer, Ulrich \* Hausen, Dirk \* Hegemann, Paul \* Hehr, Bernd \* Hehr, Reinhard \* Heidorn, Fridtjof \* Heidsieck, Anne \* Heim, Lothar \* Heimann, Stefan \* Heibold, Susanne \* Heinen, Karin \* Heinik, Thomas \* Heinrich, Antje \* Heinze, Jörg \* Helbing, Holger \* Hellenkamp, Frank \* Hellwig, Sibylle \* Hempel, Heidemarie \* Henn, Angela \* Herrmann, Beate \* Herrmann, Marion \* Herschel, Sina \* Hertz, Elisabeth \* Hertzberg, Holger \* Hesper, Olaf \* Heßler-Klee, Martina \* Hetzer, Stephan \* Hewelt, Torsten \* Hiller, Christa \* Hobbirk-Kerth, Barbara \* Höfer, Ulrich \* Hogreve, Heike \* Hoins, Lutz \* Holzinger, Hartmut \* Hommel, Dietmar \* Horn, Mathias \* Hösler, Peter \* Hößl, Margit \* Howell, Timothy \* Hübel-Hufsky, Doreen \* Hübner, Holger \* Huschenbeck, Jens \* Hynitzscher, Corinna \* Hyzy, Petra \* Iblher, Barbara \* Iblher, Hanns \* Icken, Eibe \* Iliescu-Steiner, Ruxandra \* Imig, Antje \* Jacobs, Irene \* Jacobsen, Birgit \* Janssen, Gisela \* Janssen, Stefan \* Japing, Insa \* Jentzsch, Dagmar \* Jessen, Arne \* Jessen, Heiko \* Jobst, Andrea \* Jörg, Sibille \* Jost-Pluschke, Annette \* Jüch, Corinna-Johanna \* Jung, Hans-Georg \* Kaitschick, Jan \* Kamm-Kohl, Vanadis \* Kania, Sebastian \* Kaps, Annette \* Kasperek, Ingo \* Katzenbach, Sven \* Kayser, Martin \* Keck, Bernhard \* Keller, Kerstin \* Kellner, Thomas \* Kessler, Astrid \* Kettner, Wolfgang \* Keuerleber, Nicole \* Kieslich, Christian \* Killich, Ludger \* Kipp, Erika \* Kirchner, Frank \* Klaus, Peter \* Klein, Frank \* Klein, Reinhold \* Klein, Sebastian \* Kleineberg, Susanne \* Klemm, Mehrsad \* Kleppe, Michael \* Kneißl, Frederike \* Kneißl, Reinhard \* Kniggendorf, Hartwig \* Knoblauch, Katrin \* Koenen, Hubertus \* Kofler, Bernhard \* Kofler, Johann \* Kölle, Ursula \*

Komarek-Altenbuchner, Beate \* Korte, Werner \* Körting, Daniel \* Kowalewsky, Gabriele \* Kranzbühler, Wolfgang \* Kreckmann, Michaela \* Kreimendahl, Maria \* Krekeler, Ariane \* Kreutzer, Gabriele \* Kripke, Margarete \* Krönung, Lutz \* Krückels, Barbara \* Krüger, Sabine \* Krüger, Siegrid \* Kruse, Lothar \* Krüth, Patricia \* Krys, Ute \* Kuben, Marc \* Kudela, Holger \* Kudela, Torsten \* Kühn, Dietmar \* Kühnen, Christiane \* Kunze, Steffi \* Kupfer, Claudia \* Ladstätter, Cornelia \* Lahn, Christina \* Lampert, Martina \* Lampert, Matthias \* Lange, Angela \* Lange, Jost \* Lange, Torsten \* Lange, Uta \* Lasch, Claudia \* Laubner, Peer \* Leeuw, Bettina \* Leffringhausen, Sascha \* Lehl, Ingo \* Lehmann, Josef \* Leitl, Hans-Jürgen \* Leitzig, Rainer \* Leniger, Matthias \* Leniger, Stefan \* Leonhardt-Harbeck, Sandra \* Leyking, Bernhard \* Lichtenstern, Hans \* Liebendörfer, Joachim \* Lier, Petra \* Lippelt, Lars \* Lohn, Tonia \* Löhne, Rudolf \* Lorenz, Henrik \* Lorenz, Manfred \* Lorenzen, Klaus \* Ludwig, Monika \* Lumert-Brünger, Uta \* Lutz, Barbara \* Lutz, Rainer \* Lütz, Petra \* Mahler, Frank \* Maier, Gerd-Ulrich \* Maier, Peter \* Mandery, Gabriele \* Mands, Christina \* Martinez-Gadow, Isabella \* Matena-Pöschke, Sabine \* Matthes, Erika \* Matulla, Christian \* Matulla, Petra \* Matzke, Wiebke \* Maurer, Lothar \* Mehner, Sybille \* Meier, Werner \* Meier-Heinrich, Anne \* Meigen, Matthias \* Meixner, Katja \* Mende, Hendrik \* Mentel, Claudia \* Menzel, Lutz M. \* Mertens, Regina \* Messerle, Ute \* Meyerrose, Jana \* Michalski, J. \* Michalski, U. \* Michel, Albrecht \* Michel, Thomas \* Mildenberg, Walter \* Mirgel, Manfred \* Möllers, Michael \* Molsen, Gerd \* Monn, Marcel Eric \* Mönninghoff, Peter \* Mörsdorf, Joachim \* Moysich, Axel \* Mühlfellner, Bettina \* Mühlmann, Ute \* Müller, Elsa \* Müller, Meike \* Müller-Bardorff, Hanns M. \* Müller-Jörger, Gabriele \* Mündler, Andrea \* Mündler, Michael \* Naumburger, Andreas \* Neidel, Volker \* Neis, Stephan \* Nelkenstock, Rainer \* Neumann, Friederike \* Neundorfer, Benedikt \* Niel, Josef \* Nitsch, Jürgen \* Nolte, Monique \* Obenaus, Rudolf \* Odenwaller, Ulrike \* Ohle, Eberhard \* Orzschig, Erika \* Ost, Silvia \* Ostendorf, Andrea \* Ostendorf, Torben \* Ostmann, Sabine \* Ott, Gerd \* Otto, André \* Otto, Christian-Ludwig \* Pabel, Helmut \* Parasher, Kirn \* Parpart, Matthias \* Pätzold, Michael \* Paulsen, Gerret \* Pauly, Antje \* Pels, Matthias \* Perpeet-Kasper,

Susanne \* Peters, Angelika \* Petersen, Jörg \* Petersenn, Katrina \* Petri, Andreas \* Pfeifer, Andreas \* Pfeiffer, Andreas \* Pfluger, Helmut \* Piechotta, Ralf \* Piepenbrock, Hans \* Pieper, Hans-Hermann \* Pieplow, Holger \* Pierstorff, Klaus \* Pipprich, Brigitte \* Pizzulli, Antje \* Pizzulli, Antonio \* Plettenberg, Andreas \* Poggemann, Beate \* Polchau, Heimo \* Pontz, Andreas \* Porthun, Heike \* Potthoff, Ludger \* Pralle, Karlheinz \* Predikant, Marion \* Preußner, Bernd \* Protz, Hubertus \* Quehl, Klaus \* Raddatz, Eva-Maria \* Radlinger, Klaus \* Raff, Wolfgang \* Ranke, Doris \* Rantzsch, Elisabeth \* Rasche, Berit \* Rath-Beckmann, Eva M. \* Rauen, Irene \* Rauen, Peter \* Raupach, Burkhard \* Rebling, Monika \* Regge, Alexander \* Regge, Silke \* Reich, Reinhold \* Reiche, Michael \* Reimers, Tino \* Reimold, Ulrike \* Rein, Thomas \* Reinicke, Gabriele \* Reiß, Annelie \* Renner, Karl \* Rethfeldt, Heike \* Reuter, Dirk \* Richter, Margit \* Richter, Marion \* Rieger, Stephanie \* Ries, Kathrin \* Rodewyk, Bernd \* Roger, Wolfram \* Rothen, Wolfram \* Rohlfing, Hartmut \* Röhnelt, Romanus \* Röhr, Christian \* Röhrich, Elisabeth-Ulrike \* Rollinger, Irmina \* Romacker, Johannes \* Rösch, Manfred \* Rosenhahn, Antje \* Roser-Seibt, Judith \* Rösler, Hilmar \* Röthel, Tom \* Rothhagen, Jens \* Rüdiger, Nicole \* Ruhnau, Christian \* Rump, Volker \* Rust, Michael \* Rütering, Frank \* Sacker, Renate \* Saifi, Sofia \* Samorej, Elena \* Sanden-Böttcher, Stefanie \* Sattler, Reinhard \* Saxler, Esther \* Schacker, Gerold \* Schäfer, Sven Torsten \* Schätzl, Roland J. \* Scheele, Hartmut \* Scheit, Matthias \* Schenke, Carolus \* Scherl, Sylvia \* Scherrers, Hermann-Josef \* Schiel, Christiane \* Schiestl, Georg \* Schirmer-Zimmermann, Heidemarie \* Schittenhelm, Christian \* Schlechtingen, Johannes \* Schlich, Burkhard \* Schmid, Elmar \* Schmidt-Sibeth, Nikolaus \* Schmitt, Anne \* Schmitt, Friedhelm \* Schneemilch, Marianne \* Schneider, Andrea \* Schneider, Iris \* Schöniger, Mario \* Schöpfer, Helmut \* Schorn, Kai \* Schraut, Sabine \* Schreiber, Christiane \* Schreindl-Wambach, Kornelia \* Schröder, Eckhard \* Schröder, Insa \* Schröter, Luise \* Schroth, Angelika \* Schubart, Uwe \* Schuberth, Karl \* Schultens, Alexander \* Schultens-Kaltheuner, Ursula \* Schultheiß, Marc \* Schulz, Dirk \* Schulz, Monika \* Schulze, Heike \* Schulze, Jens \* Schumann, Barbara \* Schumann, Gisela \* Schummers-Makowski, Barbara \* Schuster,

Gudrun \* Schuster, Philip \* Schuster, Uwe \* Schütt, Rolf \* Schweigart, Anton \* Schwenke, Reto \* Schwibs, Ramona \* Seidel, Thomas \* Seja, Hartmut \* Selbach, Bettina \* Seybold, Gerlinde \* Seybold, Jörg \* Seybold, Tim \* Sgoll, Stefan \* Siebenbürger, Cornelia \* Siebenbürger, Ulrich \* Smolka, Heinrich \* Sohlbach, Bernd \* Sommer, Bettina \* Sommer, Jörg-Ingolf \* Sommer, Rainer \* Sonnek, Rudolf \* Sontheimer, Hemantee \* Sperlich, Michael \* Spiller, Herbert \* Spreemann, Carmina \* Stanko, Katerina \* Starke, Anne \* Steen, Christoph \* Stehle, Frank \* Stein, Luca Daniel \* Steinhauer, Michael \* Steinhorst, Verena \* Steinmüller, Mirko \* Sterling, Elke \* Stiefler-Fritsch, Susanne \* Stiletto, Markus \* Stock, Michael \* Stockhammer, Hans Michael \* Stoehr, Albrecht \* Stoltz, Michael \* Stößel, Sebastian \* Streckler, Cornelia \* Strickfaden, Martin \* Striepeke, Klaus \* Stürmer, Klaus W.P. \* Stütze, Kjell \* Svensson, Ulrike \* Tafese, Tatjana \* Tegtmeyer-Metzdorf, Harald \* Theuer, Stefanie \* Thiel, Anne \* Thumm-Söhle, Carola \* Tiedgen, Martin \* Tischner, Hartmut \* Trapp, Helmut \* Trilck, Melanie \* Tröster, Sabine \* Tschersich, Hans-Dieter \* Tugendheim, Hans-Kaspar \* Tugendheim, Simon \* Umpfenbach, H. Ulrich \* Ungethüm, Antje \* Veh-Hölzlein, Michael \* Velde-Gestrich, Gisela \* Vescio, Claudio \* Vettori, Erich \* Vieten, Dagmar \* Vinzelberg, Gabi \* Voges, Stefan \* von Breymann, Renata \* von dem Bussche, Elmar \* von Massow, Hans-Werner \* von Möllendorff, Christian \* von Schreitter, Martina \* von Schreitter, Wolfgang \* Wächtler, Thomas \* Wagenknecht, Bernhard \* Wagner, Konstanze \* Walaschewski, Barbara \* Wambach, Veit \* Wartha, Reinhard \* Weber, Adalbert \* Weber, Ingomar \* Weckert, Oliver \* Weerda, Heiko \* Wegenaer, Martin \* Wehner, Martin \* Wehner, Michael \* Weigel, Ute \* Weinhold, David \* Weiß-Becker, Christoph \* Weitzel, Petra \* Welsch, Nicole \* Welter, Michael \* Wendel, Eckhard \* Werner, Thomas \* Weselek, Andreas \* Weßing, Christiane \* Westermann, Anke \* Westhof, Stephanie \* Wettich-Bouffarra, Susanne \* Wiedemann, Frank \* Wiegand, Sibylle \* Wienkoop, Gabriele \* Wildenauer, Cosmas \* Wimmer, Konrad \* Wimmer, Wolfgang \* Winter, Martin \* Winter, Ute \* Wirth, Thilo \* Wittowski, Daijana \* Wittrock, Hermann \* Wohlfart, Anton \* Wolf-Walch, Ulrike \* Wolkewitz, Jürgen \* Wortmann, Mechthild \* Wühl, Gerhard \* Wulff, Jochen \*

Wunderlich, Holm \* Wunderlich, Silvia \* Wurzer,  
Berthold \* Zauper, Torsten \* Zedler, Siegmar \*  
Zeeb, Konrad \* Zerner, Arne \* Zielke, Michael \*  
Zieriacks, Petra \* Zimmermann, Rudi \* Zix, Su-  
sanne \* zur Hörst, Elmar

## 12 Anhang

### 12.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Regionale Verteilung der Sentinelpraxen (AGI und ARE-Surveillance des LAGuS) in Deutschland, 2018/19. ....	24
Abb. 2:	Anzahl der eingegangenen Meldungen aus AGI-Sentinelpraxen (inkl. der zusätzlichen Sentinelpraxen des LAGuS aus Mecklenburg-Vorpommern) zu akuten respiratorischen Erkrankungen in der Saison 2018/19. ....	25
Abb. 3:	Anzahl der eingesandten Sentinelproben und Positivenraten der fünf untersuchten viralen Atemwegserreger in der Saison 2018/19. ....	26
Abb. 4:	Anzahl der eingesandten Sentinelproben und Positivenraten der fünf untersuchten viralen Atemwegserreger in sieben Altersgruppen von der 40. KW 2018 bis zur 20. KW 2019. ....	28
Abb. 5:	Linke Seite: Anzahl der Proben, die im NRZ und den Landeslaboren 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 2018 bis zur 15. KW 2019. Bei zehn oder weniger Proben pro Woche wird keine Positivenrate dargestellt. ....	30
Abb. 6:	Anzahl der an das RKI gemäß IfSG übermittelten Fälle von Influenza (labordiagnostisch bestätigt) nach Altersgruppen, 40. MW 2018 bis 20. MW 2019 (n = 181.106 mit Altersangabe). ....	33
Abb. 7:	Praxisindex und Influenzavirusnachweise des NRZ im Rahmen des Sentinels in den Saisons 2016/17 bis 2018/19. Die gestrichelte Linie gibt die Grenze der ARE-Hintergrund-Aktivität an. Die schwarzen, senkrechten Striche markieren den jeweiligen Jahreswechsel. ....	36
Abb. 8:	Werte der ARE-Konsultationsinzidenz (gesamt) und Anzahl der Virusnachweise im NRZ (Influenza-, RS-, hMP-, Adeno- und Rhinoviren) im Rahmen des Sentinels in der Saison 2018/19. ....	37
Abb. 9:	Zeitlicher und regionaler Verlauf der ARE-Aktivität von der 4. KW bis zur 11. KW 2019 (v. l. n. r.). ....	38
Abb. 10:	Praxisindex im Vergleich für die Saisons 2010/11 bis 2018/19 (40. KW bis 20. KW des Folgejahres). ....	39
Abb. 11:	Konsultationsinzidenz aufgrund akuter Atemwegserkrankungen in Deutschland in fünf Altersgruppen und gesamt nach Kalenderwoche, 40. KW 2016 bis 20. KW 2019. Die senkrechten Linien markieren die Jahreswechsel. ....	40
Abb. 12:	Zahl der geschätzten Influenza-bedingten Arztbesuche in den Saisons 2010/11 bis 2018/19 nach Influenzavirus A-subtypen, B-Linien und RSV in Millionen. ....	41
Abb. 13:	Influenza-assozierte Konsultationen in sechs Altersgruppen in den Saisons 2010/11 bis 2018/19. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall. ....	42
Abb. 14:	Influenza-assozierte Arbeitsunfähigkeiten bzw. Pflegebedürftigkeit für alle Altersgruppen in den Saisons 2010/11 bis 2018/19. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall. ....	43

Abb. 15:	Influenza-assoziierte Hospitalisierungen in sechs Altersgruppen in den Saisons 2010/11 bis 2018/19. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall. . . . .	44
Abb. 16:	Zahl der geschätzten Exzess-Hospitalisierungen pro 1.000 Exzess-Konsultationen in sechs Altersgruppen (dargestellt als Mittelpunkt der Altersgruppe) in den Saisons 2012/13 und 2014/15 bis 2018/19. In der Legende ist für die jeweilige Saison zusätzlich der dominant zirkulierende Influenzavirustyp bzw. -subtyp aufgeführt. . . . .	45
Abb. 17:	Reaktivität der A(H1N1)pdm09-Isolate der Saison 2018/19 (Geometrisches Mittel von 765 untersuchten Isolaten mit Standardabweichung) im HHT gegen spezifisches Immuneserum von Frettchen generiert gegen den Impfstamm A/Michigan/45/2015 im Vergleich zur Reaktivität desselben Serums gegen das Impfvirus Michigan (Geometrisches Mittel aus 63 Untersuchungen). Blauer Balken: Bereich, in dem von einer guten Abdeckung der zirkulierenden Viren durch die für den Impfstoff genutzten Impfstämme ausgegangen werden kann (Match). . . . .	54
Abb. 18:	Reaktivität der A(H3N2)-Isolate der Saison 2018/19 (Geometrisches Mittel von 328 untersuchten Isolaten mit Standardabweichung) im HHT gegen spezifisches Immuneserum von Frettchen generiert gegen den Impfstamm A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 im Vergleich zur Reaktivität gegen den Impfstamm selbst (Geometrisches Mittel aus 107 Untersuchungen). Blauer Balken: Bereich, in dem von einer guten Abdeckung der zirkulierenden Viren durch die für den Impfstoff genutzten Impfstämme ausgegangen werden kann (Match). . . . .	56
Abb. 19:	Reaktivität des einzigen verfügbaren B/Yam-Isolates der Saison 2018/19 im HHT gegen spezifisches Immuneserum von Frettchen generiert gegen den Impfstamm B/Phuket/3073/2013 im Vergleich zur Reaktivität des Impfstammes (Geometrisches Mittel aus 3 Untersuchungen). Blauer Balken: Bereich, in dem von einer guten Abdeckung der zirkulierenden Viren durch die für den Impfstoff genutzten Impfstämme ausgegangen werden kann (Match). . . . .	56
Abb. 20:	Reaktivität der B/Vic-Isolate der Saison 2018/19 (Geometrisches Mittel von 2 untersuchten Isolaten mit Standardabweichung) im HHT gegen spezifisches Immuneserum von Frettchen generiert gegen den Impfstamm B/Colorado/6/2017 im Vergleich zur Reaktivität des Impfstammes (Geometrisches Mittel von 2 Untersuchungen). Blauer Balken: Bereich, in dem von einer guten Abdeckung der zirkulierenden Viren durch die für den Impfstoff genutzten Impfstämme ausgegangen werden kann (Match). . . . .	57
Abb. 21:	Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von Influenza A(H1N1)pdm09-Viren. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind kursiv geschrieben, der Impfstamm (2018/19) ist zusätzlich grau unterlegt und schwarz umrahmt. Die Einfügung unten rechts ist die Fortsetzung des linken unteren Abschnitts des phylogenetischen Baums. Weitere Erläuterungen zu Farbmarkierungen und Abkürzungen siehe Text Seite 58. . . . .	61
Abb. 22:	Phylogenetische Analyse des Neuraminidasogens von A(H1N1)pdm09-Viren. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind kursiv geschrieben, der Impfstamm (2018/19) ist zusätzlich grau unterlegt und schwarz umrahmt. Die Einfügung unten rechts ist die Fortsetzung des linken unteren Abschnitts des phylogenetischen Baumes. Weitere Erläuterungen zu Farbmarkierungen und Abkürzungen siehe Text Seite 58. . . . .	62

Abb. 23:	Anteil der HA-Varianten bei den A(H1N1)pdm09-Viren der Gruppe 6B.1A in der Saison 2018/19. ....	63
Abb. 24:	Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von A(H3N2)-Viren. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind kursiv geschrieben, der Impfstamm (2018/19) ist zusätzlich grau unterlegt und schwarz umrahmt. Weitere Erläuterungen zu Farbmarkierungen und Abkürzungen siehe Text Seite 58. ....	65
Abb. 25:	Phylogenetische Analyse des Neuraminidasegens von A(H3N2)-Viren. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind kursiv geschrieben, der Impfstamm (2018/19) ist zusätzlich grau unterlegt und schwarz umrahmt. Weitere Erläuterungen zu Farbmarkierungen und Abkürzungen siehe Text Seite 58. ....	66
Abb. 26:	Anteil der HA-Varianten bei den A(H3N2)-Viren in der Saison 2018/19. ....	67
Abb. 27:	Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins (oben) und des Neuraminidasegens (unten) von Influenza B-Viren der Victoria-Linie. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind kursiv geschrieben, der Impfstamm (2018/19) ist zusätzlich grau unterlegt und schwarz umrahmt. Weitere Erläuterungen zu Farbmarkierungen und Abkürzungen siehe Text Seite 58. ....	68
Abb. 28:	Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins (oben) und des Neuraminidasegens (unten) von Influenza B-Viren der Yamagata-Linie. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind kursiv geschrieben, der Impfstamm (2018/19 nur im quadrivalenten Impfstoff enthalten) ist zusätzlich grau unterlegt und schwarz umrahmt. Weitere Erläuterungen zu Farbmarkierungen und Abkürzungen siehe Text Seite 58. ....	69
Abb. 29:	Anzahl der RSV-Nachweise des NRZ (oben) im Rahmen der virologischen Surveillance der AGI in den Saisons 2016/17 bis 2018/19, nach Altersgruppen je Kalenderwoche und RSV-Positivenrate pro Woche in allen eingesandten Sentinelproben (unten). Die schwarzen, senkrechten Striche markieren den jeweiligen Jahreswechsel. ....	74
Abb. 30:	Nachweise von RSV-Gruppe A- und B-Viren des KL (oben) und RSV-Positivenrate (unten) bei Kindern von 0 bis 4 Jahren im Rahmen des Sentinels in den Saisons 2016/17 bis 2018/19, nach Kalenderwoche. Die schwarzen, senkrechten Striche markieren den jeweiligen Jahreswechsel. ....	75
Abb. 31:	Regionale Verteilung der GrippeWeb-Teilnehmenden mit mindestens einer Meldung innerhalb der Land- und Stadtkreise Deutschlands im Berichtszeitraum (n = 7.179). Die Positionen der Teilnehmenden wurden in den Stadt-/Landkreisen zufällig gesetzt. ....	81
Abb. 32:	Häufigkeitsverteilung der GrippeWeb-Teilnehmenden aus den einzelnen Bundesländern im Vergleich zur tatsächlichen Verteilung in der Gesamtbevölkerung. ....	82
Abb. 33:	Für die Bevölkerung in Deutschland geschätzte wöchentliche ILI-Rate von der 40. KW 2011 bis zur 20. KW 2019 (schwarze, gestrichelte Linie) sowie die „ILI-Saisonnormale“ der Jahre 2011 bis 2018 (blaue Linie). Die grau hinterlegten Bereiche geben den Zeitraum der jeweiligen Grippewelle in Deutschland nach Definition der AGI an. Die senkrechten Linien kennzeichnen die Jahreswechsel. ....	82



Abb. 34:	Anteil der Kinder bzw. Erwachsenen, die mit einer akuten Atemwegserkrankung (ARE) bzw. grippeähnlichen Erkrankung (ILI) eine Arztpraxis aufsuchten. Dargestellt ist der jeweilige Mittelwert aus den Jahren 2011 bis 2019, geglättet über einen 3-Wochen-Zeitraum (oben). Unten: Quotient des Anteils der Kinder zum Anteil der Erwachsenen. ....	83
Abb. 35:	Anzahl der Erstkonsultationen mit Diagnosecodes für die Diagnosegruppen J00–J06 (Akute Infektionen der oberen Atemwege), J09–J11 (Influenza), J12–18 (Pneumonie), J20–J22 (Sonstige akute Infektionen der unteren Atemwege) pro Woche in den Saisons 2015/16 bis 2018/19. Die grauen Flächen zeigen den Zeitraum der Grippewellen in Deutschland nach Definition der AGI an, die senkrechten schwarzen Linien markieren die Jahreswechsel. Daten aus 105 SEED <sup>ARE</sup> -Praxen, die in allen vier Saisons an das RKI berichtet haben. ....	87
Abb. 36:	Anzahl der Erstkonsultationen mit Diagnosecodes J09–J22 während der Grippewellen in den Saisons 2015/16 bis 2018/19 in sechs Altersgruppen. Daten aus 105 SEED <sup>ARE</sup> -Praxen, die in allen vier Saisons an das RKI berichtet haben. ....	89
Abb. 37:	Anteil (in Prozent) von Krankenhauseinweisungen an ARE-Konsultationen (J00–J22, J44.0, B34.9) im Vergleich zum Anteil der Krankenhauseinweisungen in der Untergruppe der Konsultationen mit SARI-Diagnose(n) (J09–J22) während der Grippewellen in den Saisons 2015/16 bis 2018/19 in sechs Altersgruppen. Daten aus 105 SEEDARE-Praxen, die in allen vier Saisons an das RKI berichtet haben. ....	90
Abb. 38:	Zahl der Arztbesuche pro Woche, bei denen eine Diagnose für eine Grippepneumonie (ICD-10-Codes J10.0, J11.0) oder eine Pneumonie aus der Gruppe J12–J18 vergeben wurde, Saisons 2015/16 bis 2018/19. Die grauen Flächen zeigen den Zeitraum der Grippewellen in Deutschland nach Definition der AGI an, die senkrechten schwarzen Linien markieren die Jahreswechsel. Daten aus 105 SEEDARE-Praxen, die über den gesamten Zeitraum an das RKI berichtet haben. Die Werte wurden jeweils über drei Wochen gemittelt. ....	91
Abb. 39:	Anzahl SARI-Patienten (J09–J22 in Haupt- oder Nebendiagnose) nach Altersgruppen in den Grippewellen 2014/15–2018/19; Daten von 73 Sentinel-Klinken. ....	93
Abb. 40:	Anteil beatmeter SARI-Patienten (J09–J22 in Haupt- oder Nebendiagnose) in den Grippewellen der Saisons 2014/15 bis 2018/19 nach Alter; Daten von 73 Sentinel-Klinken. ....	94
Abb. 41:	Altersverteilung nach Diagnosegruppen in der Saison 2018/19 (40. KW 2018 bis 20. KW 2019); Daten von 73 Sentinel-Klinken. ....	95
Abb. 42:	Anzahl SARI-Patienten (J09–J22 in Haupt- oder Nebendiagnose) nach Altersgruppen je Kalenderwoche in den Saisons 2015/16–2018/19; Daten von 73 Sentinel-Klinken. ....	96
Abb. 43:	Gesamtzahl von Todesfällen aller Altersgruppen in Berlin (oben) und Hessen (unten), wöchentlich von der 1. KW 2015 bis zur 20. KW 2019 (Datenstand: 27. KW 2019). Die schwarzen senkrechten Linien markieren die Jahreswechsel. ....	100
Abb. 44:	Schätzung der Wirksamkeit der Influenzaimpfung gegen Influenza A(H1N1)pdm09 und gegen Influenza A(H3N2) in drei Altersgruppen in der Saison 2018/19. Abgebildet sind jeweils der Punktschätzwert und der 95 %-Vertrauensbereich. Die Pfeilspitzen weisen auf einen Wert außerhalb der gezeigten y-Achse hin. ....	105

## 12.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Anzahl der an das RKI gemäß IfSG in der Saison 2018/19 übermittelten labordiagnostisch bestätigten Fälle pro Altersgruppe, darunter die Anzahl der hospitalisierten Fälle. Die hospitalisierten Fälle sind zusätzlich aufgeschlüsselt nach Angaben zu Pneumonie, Beatmung, ARDS [akutem Lungenversagen] oder Tod. In Klammern ist der prozentuale Anteil der hospitalisierten an allen Fällen pro Altersgruppe bzw. der Anteil der hospitalisierten mit weiteren Angaben zur Schwere der Erkrankung an allen hospitalisierten Fällen pro Altersgruppe angegeben. ....	35
Tab. 2:	Geschätzte Exzess-Konsultationen pro 100.000 Einwohner in sechs Altersgruppen für Influenza gesamt und RSV in der Saison 2018/19. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall. ....	42
Tab. 3:	Geschätzte Influenza-bedingte Todesfälle (Exzess-Mortalität während der Influenzawellen) sowie an das RKI übermittelte Todesfälle mit laborbestätigter Influenzainfektion gemäß Infektionsschutzgesetz, Saison 2001/02 bis Saison 2018/19. Zusätzlich ist die Verteilung der im AGI-Sentinel identifizierten Influenzavirustypen und -subtypen angegeben. Ab der Saison 2003/04 ist bei den Influenza B-Viren zusätzlich die dominant zirkulierende B-Linie angegeben. ....	47
Tab. 4:	Nachweis von Influenzaviren im virologischen Sentinel der AGI für die Saison 2018/19 (40. KW 2018 – 20. KW 2019; grau: Grippewelle nach AGI-Definition). ....	49
Tab. 5:	Im NRZ isolierte Influenzaviren für die Saison 2018/19 (40. KW 2018 – 20. KW 2019); grau: Grippewelle nach AGI-Definition. ....	50
Tab. 6:	Gesamtzahl der typisierten/charakterisierten Influenzaviren aus Deutschland, Saison 2018/19; grau: Grippewelle nach AGI-Definition. ....	51
Tab. 7:	Gesamtzahl der charakterisierten Influenza A(H1N1)pdm09-Viren aus Deutschland, Saison 2018/19. ....	52
Tab. 8:	Gesamtzahl der charakterisierten Influenza A(H3N2) -Viren aus Deutschland, Saison 2018/19. ....	53
Tab. 9:	Gesamtzahl der charakterisierten Influenza B-Viren aus Deutschland, Saison 2018/19. ....	53
Tab. 10:	Antigene Analyse von Influenza A(H1N1)pdm09-Viren im HHT (randomisiert ausgewählte Viren). ....	55
Tab. 11:	Antigene Analyse von Influenza A(H3N2)-Viren im HHT (randomisiert ausgewählte Viren). ....	55
Tab. 12:	Antigene Analyse des einzigen verfügbaren Influenza B/Yam-Virus im HHT. ....	57
Tab. 13:	Antigene Analyse von Influenza B/Vic-Viren im HHT. ....	57
Tab. 14:	Im NRZ untersuchte Proben von schweren Erkrankungsfällen. ....	70
Tab. 15:	Resistenzsituation in Deutschland, Saison 2018/19 (Stand Juli 2019). ....	72
Tab. 16:	Prozentuale Verteilung aller in SEED <sup>ARE</sup> erfassten Kategorien der ICD-10-Codes für akute respiratorische Erkrankungen für drei Altersgruppen im Vergleich der Saisons 2017/18 und 2018/19. ....	86

Tab. 17:	Anzahl SARI-Patienten (J09 – J22 in Haupt- oder Nebendiagnose) insgesamt und nach Altersgruppen in den Saisons 2014/15, 2015/16, 2016/17, 2017/18 und 2018/19 (jeweils 40. KW bis 20. KW des Folgejahres) sowie innerhalb der nach AGI-Kriterien definierten Grippewelle der jeweiligen Saison, Daten von 73 Sentinel-Kliniken; blau hinterlegt: Saison (40. KW bis 20. KW) mit höchster SARI-Fallzahl in der jeweiligen Altersgruppe; grau hinterlegt: Grippewelle (nach AGI-Definition) mit höchster SARI-Fallzahl in der jeweiligen Altersgruppe. . . . .	97
Tab. 18:	Exzess-Todesfälle und Exzess-Mortalität (Todesfälle pro 100.000 Einwohner) in Berlin und Hessen in den Influenza Saisons 2014/15 bis 2018/19. Die Anzahl der Exzess-Todesfälle wird für die Zeit während der Grippewelle als die Differenz aus der Anzahl tatsächlich registrierter und erwarteter Todesfälle berechnet. Das Vertrauensintervall entsteht durch Berücksichtigung des Prognoseintervalls der erwarteten Todesfälle. Signifikant erhöhte Anzahlen in fetter Schrift. . . . .	101
Tab. 19:	Schätzung der Wirksamkeit der saisonalen Influenzaimpfung gegen eine laborbestätigte Influenzaerkrankung, Saison 2012/13 bis Saison 2018/2019. . . . .	106



## Impressum

Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland, Saison 2018/19  
Robert Koch-Institut, 2019

### Herausgeber

Robert Koch-Institut  
Nordufer 20  
13353 Berlin  
Internet: [www.rki.de](http://www.rki.de)  
E-Mail: [zentrale@rki.de](mailto:zentrale@rki.de)  
Twitter: [@rki\\_de](https://twitter.com/rki_de)

### Redaktion

Silke Buda (verantwortlich) und Ute Preuß, Fachgebiet für respiratorisch übertragbare Erkrankungen, Abteilung für Infektionsepidemiologie

### Autoren

Kap. 1 bis 5, 10: Silke Buda, Viktoria Streib, Ute Preuß, Ralf Dürrwald, Barbara Biere, Julia Schilling, Udo Buchholz, Matthias an der Heiden, Walter Haas  
Kap. 6 bis 9: Die Autoren einzelner Beiträge sind im jeweiligen Abschnitt bzw. Kapitel aufgeführt.

### Titelfoto

Karte der Aktivität akuter respiratorischer Erkrankungen KW 7/2017, Arbeitsgemeinschaft Influenza (Robert Koch-Institut)

### Satz

OTANI GmbH, [www.otani.de](http://www.otani.de)

### Druck

druckhaus köthen GmbH & Co. KG

### Bezugsquelle

Der Bericht ist online abrufbar: <https://influenza.rki.de/Saisonbericht.aspx>. Er kann gegen Einsendung eines rückadressierten und mit 1,55 EUR frankierten Umschlags angefordert werden bei:  
Robert Koch-Institut, Abteilung für Infektionsepidemiologie, Kennwort „Influenza-Bericht“, Seestr. 10, 13353 Berlin

### Vorgeschlagene Zitierweise

Robert Koch-Institut. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland, Saison 2018/19, Berlin 2019

### ISBN

DOI: 10.25646/6232  
ISBN: 978-3-89606-301-4

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://d-nb.info/1011233142> abrufbar.



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

Im Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland werden jedes Jahr die Ergebnisse der Influenzaüberwachung des RKI zusammengefasst. Zentraler Bestandteil für die Bewertung sind die Ergebnisse der syndromischen Surveillance akuter respiratorischer Erkrankungen und der virologischen Surveillance der Arbeitsgemeinschaft Influenza. In der Gesamtschau war die Grippesaison 2018/19 moderat. Die Schätzwerte für Influenza-bedingte Arztbesuche lagen unter denen der schweren Saisons 2012/13, 2014/15, 2016/17 und deutlich unter denen der sehr schweren Saison 2017/18. Influenza A(H1N1)pdm09- und A(H3N2)-Viren zirkulierten annähernd gleich häufig, Influenza B-Viren nur sporadisch. In der Saison 2018/19 wurde außerdem eine deutliche Zirkulation von respiratorischen Synzytialviren (RSV) zu Beginn der Grippewelle insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern verzeichnet.