



Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2017/18

Arbeitsgemeinschaft Influenza



**Bericht zur Epidemiologie
der Influenza in Deutschland
Saison 2017/18**

Inhalt

1	Zusammenfassung	7
2	Einleitung	15
2.1	Ziel der Influenzasurveillance	15
2.2	Geschichte und Struktur der Influenzaüberwachung in Deutschland	16
2.3	Einbindung in internationale Netzwerke	17
3	Begriffs- und methodische Erläuterungen	19
4	Datenquellen und erhobene Daten	23
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
5	Influenza-Überwachung in der Saison 2017/18 im Vergleich mit früheren Saisons	33
5.1	Ergebnisse der Surveillance (übermittelte Fälle gemäß IfSG)	33
5.2	Ergebnisse der Sentinel-Surveillance	34
5.3	Influenza-bedingte Todesfälle (Exzess-Schätzungen und übermittelte Fälle gemäß IfSG)	45
5.4	Internationale Situation in der Saison 2017/18	48
6	Virologische Analysen in der Influenzasaison 2017/18	51
6.1	Influenzavirusnachweise	51
6.2	Isolierte Viren	52
6.3	Antigene Charakterisierung der Influenzaviren	53
6.4	Molekulare Charakterisierung der Influenzaviren	64
6.5	Untersuchungen zur antiviralen Resistenz	76
7	Weitere Ergebnisse zur Influenzasaison 2017/18 aus syndromischen Surveillancesystemen des RKI	81
7.1	GrippeWeb – syndromische Surveillance akuter Atemwegserkrankungen auf Bevölkerungsebene	81
7.2	SEED ^{ARE} – Ergebnisse zur fallbasierten Auswertung von akuten respiratorischen Erkrankungen in der primärärztlichen, ambulanten Versorgung	87
7.3	ICOSARI – ICD-10-Code basierte Krankenhaus-surveillance schwerer akuter respiratorischer Infektionen	94
7.4	Mortalitätssurveillance in Berlin	100

8	Influenzaimpfung	103
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
9	Influenza als Zoonose	109
9.1	Aviäre Influenza	109
9.2	Porcine Influenza	113
9.3	Fazit zu Influenza an der Schnittstelle zwischen Mensch und Tier	114
10	Literaturhinweise	117
11	Danksagung	121
12	Anhang	125
12.1	Abbildungsverzeichnis	125
12.2	Tabellenverzeichnis	129
	Impressum	132

Abkürzungen

AGI	Arbeitsgemeinschaft Influenza
AIS	Arztinformationssystem
ARE	Akute respiratorische Erkrankungen
BZgA	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control (Europäisches Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten)
EISN	European Influenza Surveillance Network (Europäisches Netzwerk zur Influenzaüberwachung)
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations (Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation der Vereinten Nationen)
FLI	Friedrich-Loeffler-Institut
HA	Hämagglutinin
HHT	Hämagglutinationshemmtest
hMPV	humanes Metapneumovirus
IBS	Integrierte Bundesland-Surveillance
ICD	International Classification of Diseases (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
ICOSARI	ICD-10-Code basierte Surveillance schwerer akuter respiratorischer Infektionskrankheiten des RKI
IfSG	Infektionsschutzgesetz
ILI	Influenza-like illness (Erkrankung mit Influenza-typischer Symptomatik)
KI	Konfidenzintervall
KW	Kalenderwoche
LAGuS	Landesamt für Gesundheit und Soziales Mecklenburg-Vorpommern
LAV	Landesamt für Verbraucherschutz Sachsen-Anhalt

LGA	Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg
LGL	Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit
LUA	Landesuntersuchungsanstalt Sachsen
MW	Meldewoche
NA	Neuraminidase
NRZ	Nationales Referenzzentrum für Influenza
OIE	Office International des Epizooties (Weltorganisation für Tiergesundheit)
PCR	Polymerase chain reaction (Polymerasekettenreaktion)
RKI	Robert Koch-Institut
RSV	Respiratorisches Synzytial-Virus
SARI	Schwere akute respiratorische Infektionskrankheit
SEED^{ARE}	Sentinel zur elektronischen Erfassung von Diagnosecodes akuter respiratorischer Erkrankungen
STIKO	Ständige Impfkommision am RKI
TLV	Thüringer Landesamt für Verbraucherschutz
TESSy	The European Surveillance System (Europäisches System zur Überwachung von Krankheiten)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WHO-CC	WHO Collaborating Centres (WHO-Referenzlabore für Influenza)

1 Zusammenfassung

Die Informationen zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland in der Saison 2017/18 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. 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^{ARE}), dem Krankenhaussurveillance-System für schwere Atemwegsinfektionen (ICOSARI) und der zeitnahen Mortalitätsüberwachung mit Ergebnissen für Berlin.

Bereits in der 40. Kalenderwoche (KW) 2017 wurden die ersten Influenza B-Viren im Rahmen des Sentinels der AGI identifiziert. Der Anteil Influenza-positiver Proben (Positivenrate) stieg in dieser Saison in der 52. KW 2017 deutlich auf 32 % an. Die Grippewelle in der Saison 2017/18 begann damit in der 52. KW 2017 und endete mit der 14. KW 2018 Anfang April. Die Aktivität akuter Atemwegserkrankungen, gemessen am Praxisindex, erreichte von der 6. bis zur 11. KW

2018 Werte, die im Bereich stark erhöhter Aktivität lagen. Die Werte des Praxisindex während des Höhepunkts der Grippewelle in der 8. bis 10. KW 2018 wurden in keiner der früheren Saisons erreicht, seit das RKI im Jahr 2001 die wissenschaftliche Federführung und im Jahr 2009 die vollständige Durchführung der AGI übernommen hat.

Die Zahl der Influenza-bedingten Arztbesuche in der Saison 2017/18 wurde auf rund 9 Millionen (95 %-Konfidenzintervall (KI) 8 – 10 Millionen) geschätzt. Nur für die Altersgruppe der 0- bis 4-Jährigen wurden mehr Arztbesuche wegen einer Influenza A(H1N1)pdm09-Infektion geschätzt, in allen anderen Altersgruppen wurden die meisten Erkrankungen durch Influenza B-Viren verursacht. Influenza-assoziierte Arbeitsunfähigkeiten (bzw. Pflegebedürftigkeit oder die Notwendigkeit der Bettruhe bei Patienten, die keine Krankenschreibung benötigen) wurden auf 5,3 Millionen (95 %-KI 5,1 – 5,5 Millionen) geschätzt. Die geschätzte Anzahl der Influenza-bedingten Krankenhauseinweisungen aus primärversorgenden Praxen betrug 45.000 (95 %-KI 42.000 – 47.000).

Im Vergleich mit früheren Saisons liegt der Schätzwert für die Influenza-bedingten Arztbesuche damit um rund 2 Millionen höher als in den starken Saisons 2012/13 und 2014/15. Die Schätzung der Influenza-bedingten Krankenhauseinweisungen liegt ebenfalls höher als die Schätzungen für 2012/13 und 2014/15. In dieser Saison überstieg erstmals 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. Bei den Influenza-bedingten Arztbesuchen, noch deutlicher aber bei der geschätzten Zahl der Krankenhauseinweisungen, zeigte sich, dass in der Saison 2017/18 besonders Personen in den Altersgruppen ab 35 Jahre von der Influenza betroffen waren.

Bei den im Rahmen des Sentinels vom NRZ untersuchten Patientenproben dominierten Influenza B-Viren von Beginn an die Grippewelle.

Sie wurden insgesamt mit rund 68 % am häufigsten nachgewiesen. Influenza A(H1N1)pdm09-Viren wurden in 28 % der Influenza-positiven Proben detektiert. Influenza A(H3N2)-Viren wurden nur in wenigen Proben (4 %) nachgewiesen. 99 % aller Influenza B-Viren im Sentinel gehörten zur Yamagata-Linie, während im trivalenten Impfstoff für die Saison 2017/18 eine B-Komponente der Victoria-Linie enthalten war. Die molekularen Analysen zeigten für die Influenza B-Viren der Yamagata-Linie und für die A(H1N1)pdm09-Viren eine gute Übereinstimmung mit den Impfstämmen der Saison 2017/18 und der kommenden Saison 2018/19. Für die Influenza A(H3N2)-Viren konnte eine bessere Übereinstimmung mit der neu für den Impfstoff empfohlenen Komponente für die Saison 2018/19 gezeigt werden. Dies war auch der Fall für die Mehrzahl der wenigen Influenza B-Viren aus der Victoria-Linie. Das NRZ beteiligte sich mit molekularen Analysen auch an der Aufklärung von Influenzaausbrüchen in einer Kindertagesstätte sowie in zwei Krankenhäusern durch die zuständigen Gesundheitsämter. Zusätzlich wurden an das NRZ eingesandte Proben von Patienten mit schweren oder tödlichen Krankheitsverläufen molekulargenetisch untersucht.

Im Berichtszeitraum wurden rund 27 % der im NRZ detektierten Influenzaviren auf ihre Resistenzeigenschaften untersucht. Bis auf ein Influenza B-Virus, das eine Resistenz-assoziierte Mutation des Neuraminidasegens aufwies, zeigten sich alle untersuchten Viren empfindlich gegenüber den Neuraminidasehemmern Oseltamivir und Zanamivir.

Die Auswertungen der GrippeWeb-Daten zeigen, dass in der Saison 2017/18 insbesondere Personen mit einer Grippe-ähnlichen Symptomatik aus der Altersgruppe der 35- bis 59-Jährigen häufiger eine Hausarztpraxis aufsuchten als in den drei Saisons davor. Die Werte der ILI-Rate (Anteil der GrippeWeb-Teilnehmer mit Grippe-ähnlicher Symptomatik) erreichten zwar während des Höhepunkts der Grippewelle nicht ganz die Werte der Saisons 2014/15 und 2016/17, insgesamt war aber der Zeitraum erhöhter ILI-Raten länger als in 2016/17.

Die Verteilung der ICD-10-Diagnosecodes für akute Atemwegsinfektionen im ambulanten Bereich wird in der detaillierteren Analyse der

SEED^{ARE}-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. Mit den fallbasierten anonymen Informationen aus dem SEED^{ARE}-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 2017/18 wertvolle Informationen im Rahmen der syndromischen Krankenhaussurveillance für schwere akute respiratorische Infektionen (ICOSARI) gewonnen werden. Die Zahl der hospitalisierten SARI-Patienten hat in der Saison 2017/18 die Zahl der Fälle der drei Vorsaisons deutlich übertroffen, wie in der Saison 2016/17 wurden insbesondere ältere Menschen mit schweren Krankheitsverläufen hospitalisiert. Bei SARI-Patienten, die intensivmedizinisch betreut werden mussten, waren die Altersgruppen ab 35 Jahren während der Grippewelle besonders betroffen.

Die außergewöhnliche Schwere der Saison 2017/18 zeigt sich auch in der Auswertung der Übersterblichkeit im Zeitraum der Grippewelle. Die in diesem Bericht gezeigten Daten für Berlin mit geschätzten 1.100 zusätzlichen Todesfällen übertreffen die bereits hohen Schätzwerte für die Saison 2016/17 noch.

Im Kapitel zur Influenzaimpfung wird auf die Empfehlung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für die einzelnen Impfstoffkomponenten, die Empfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO) zur Influenzaimpfung und die Schätzung der Wirksamkeit der Impfung in der Saison 2017/18 eingegangen.

Für die Saison 2018/19 hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) für die Influenza A(H3N2)- und die Influenza B-Komponente der Victoria-Linie eine abweichende Zusammensetzung des trivalenten Impfstoffs gegen Influenza

im Vergleich zur Saison 2017/18 für die nördliche Hemisphäre empfohlen:

- Influenza A(H1N1)-Komponente, unverändert: ein A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-ähnliches Virus;
- Influenza A(H3N2)-Komponente, neu: ein A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)-ähnliches Virus
- Influenza B-Komponente, neu: ein B/Colorado/06/2017-ähnliches Virus (Victoria-Linie)

Für quadrivalente Impfstoffe, die eine zweite B-Variante enthalten, wurde wie in der Saison 2017/18 zusätzlich zu den oben genannten ein B/Phuket/3073/2013-ähnliches Virus (Yamagata-Linie) empfohlen.

Wie in den Vorsaisons wurde die Wirksamkeit der Influenzaimpfung in der Saison 2017/18 basierend auf Daten aus der virologischen Surveillance der AGI untersucht. Die für Geschlecht, Altersgruppe, Vorliegen einer Grunderkrankung und Erkrankungswoche adjustierte Impfeffektivität gegen eine laborbestätigte Influenza B betrug in der Saison 1 % (95 %-KI -36 bis 28 %), die Wirksamkeit gegen eine laborbestätigte Influenza A(H1N1)pdm09-Erkrankung betrug 48 % (11 bis 70 %).

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 2017/18 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 2017/18 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 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 Reference Center for Influenza (NIC) conducted additional virological analyses of circulating influenza viruses. 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^{ARE}), the hospital surveillance system for severe acute respiratory infections (ICOSARI) and timely mortality data from Berlin.

This season we identified the first influenza (B) viruses within the AGI sentinel already in the 40th calendar week (CW) 2017. In the 52nd CW 2017 the proportion of influenza-positive samples (positivity rate) rose to 32 %. Thus, in the 2017/18 season the flu epidemic began in the 52nd CW 2017 and it ended in the 14th CW 2018 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 11 2018. Notably, the highest values of the practice index during the peak of the flu epidemic in the 8th

to 10th CW 2018 were not reached in any of the seasons since 2001 when the RKI took over scientific leadership.

We estimate that a total of approximately 9 million influenza-attributable medically attended acute respiratory illnesses (IMAARI) occurred (95 % confidence interval (CI), 8 – 10 million). In all age groups the majority of IMAARI were caused by influenza B with the exception of the 0- to 4-year-old children where most IMAARI were caused by influenza A(H1N1)pdm09. Influenza led to an estimated 5.3 million (95 % CI, 5.1 – 5.5 million) physician-signed sick leave, or – among persons who are not in employment, such as children and elderly – to the need to stay home. The estimated number of influenza-related hospital admissions based on data from primary care practices was 45,000 (95 % CI, 42,000 – 47,000).

Compared to the severe seasons in 2012/13 and 2014/15 the number of IMAARI surpassed those seasons by 2 million. Estimates of influenza-related hospital admissions were also higher than in 2012/13 and 2014/15. This season, for the first time, the number of laboratory-confirmed hospitalized cases of influenza that were reported to the local health authorities surpassed the number estimated by the AGI which, however, is based exclusively on hospital admissions from GP or pediatric practices, and does not include direct admissions to the hospital bypassing primary care practices. The estimates for IMAARI and influenza-related hospital admission showed, that in the 2017/18 season, especially those in the age groups 35 years and older were affected.

According to the virological sentinel surveillance conducted by the NIC influenza B viruses dominated the flu epidemic from the start. They were the most frequently detected with 68 %. Influenza A(H1N1)pdm09 viruses were identified in 28 % of influenza-positive samples, and influenza A(H3N2) viruses only in 4 %. 99 % of all influenza B viruses detected in the sentinel belonged to the Yamagata-lineage (B/Yam), while the trivalent vaccine for the 2017/18 season contained an influenza B component of the Victoria-lineage (B/Vic).

The Influenza B/Yam viruses and the A(H1N1)pdm09 viruses reacted well with post-infection ferret antiserum raised against the respective vaccine viruses, while the A(H3N2) and B/Vic viruses showed better agreement with the vaccine strains recommended for the upcoming 2018/19 season. The NIC also conducted molecular analysis of influenza-positive samples in the context of the investigation and management of influenza outbreaks in a kindergarten and two hospitals 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 27 % of the influenza viruses for resistance against antivirals. Except for one influenza B virus, where a resistance-associated mutation of the neuraminidase was identified, all viruses tested were susceptible to the neuraminidase inhibitors oseltamivir and zanamivir.

The analysis of the GrippeWeb data shows that in the 2017/18 season in particular people with influenza-like-illness (ILI) aged 35- to 59-years old visited a GP substantially more frequently than in the three seasons before. Although the ILI rate measured in the population by GrippeWeb did not quite reach the levels of the 2014/15 and 2016/17 seasons at the peak, overall the period of increased ILI rates lasted longer than in 2016/17.

The distribution of the ICD-10 diagnostic codes for ARI in ambulatory care is shown in the more detailed analysis of the SEED^{ARE} 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. The proportion of patients admitted to hospital was considerably higher in the subgroup of patients with ICD codes for influenza, pneumonia, and other lower respiratory tract infection than among patient with any ICD-10 code used for ARI. Using the case-based anonymous information from the SEED^{ARE} module, further respiratory syndromes can also be specifically analysed, such as illnesses that have been coded as community-acquired pneumonia.

The German hospital surveillance system for severe acute respiratory infections (ICOSARI) contributed timely information that helped to evaluate the occurrence of severe influenza cases. In the

2017/18 season, the number of hospitalized SARI patients exceeded the number of cases in the three previous seasons. As was the case in the 2016/17 season, particularly elderly people with severe illnesses were hospitalized. Among SARI patients who needed intensive medical care, the age groups 35 years and older were particularly affected during the flu epidemic.

The exceptional severity of the 2017/18 season is also reflected in the analysis of excess mortality during the influenza period. The data shown in this report for Berlin with an estimated 1,100 additional deaths exceed the already high estimates for the 2016/17 season.

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 2017/18 season are all presented in the chapter »Influenza Vaccination«. For the 2018/19 season, the WHO recommended a different composition of the trivalent influenza vaccine for the influenza A(H3N2) and influenza B (Victoria lineage) components in comparison to the Northern Hemisphere 2017/18 season:

- ▶ an A/Michigan/45/2015(H1N1)pdm09-like virus (unchanged);
- ▶ an A/Singapore/INFIMH-16-0019 / 2016 (H3N2) -like virus (new)
- ▶ a B/Colorado/06/2017-like virus (Victoria lineage) (new)

For quadrivalent vaccines containing the second B lineage (Yam), a B/Phuket/3073/2013-like virus (Yamagata lineage) was recommended, the same as in the 2017/18 season.

As in the previous seasons, the effectiveness of influenza vaccination in the 2017/18 season was assessed by analysing the virological surveillance data of the AGI. The vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza B adjusted for sex, age group, presence of underlying disease and disease week was 1 % (95 % CI, -36 to 28 %). The effectiveness of the vaccine against laboratory confirmed influenza A(H1N1)pdm09 disease was 48 % (95 % CI, 11 to 70 %).

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 2017/18 season, human infections with avian and porcine influenza viruses occurred worldwide. They were mostly attributed to exposure to infected animals. There is 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

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

Weitere ausgewählte Daten

Meldungen gemäß IfSG von der 40. Meldewoche (MW) 2017 bis zur 20. MW 2018 (Datenstand 06.06.2018)

Erkrankungen (gerundet):	334.000 labordiagnostisch bestätigte Fälle
Hospitalisierungen (gerundet):	60.000 labordiagnostisch bestätigte Fälle

Schätzung der Krankheitslast basierend auf Daten der AGI

Dauer der Influenzawelle:	52. KW 2017 bis 14. KW 2018
Exzess-Konsultationen (gerundet):	9.000.000 (95 %-KI 8.000.000 – 10.000.000)
Exzess-Arbeitsunfähigkeiten bzw. Pflegebedürftigkeit bei Kindern und nicht Berufstätigen (gerundet):	5.300.000 (95 %-KI 5.100.000 – 5.500.000)
Exzess-Hospitalisierungen basierend auf Krankenhauseinweisungen aus Haus- und Kinderarztpraxen (gerundet):	45.000 (95 %-KI 42.000 – 47.000)

2 Einleitung

In diesem Bericht werden die Ergebnisse der Influenza-Überwachung in Deutschland für die Saison 2017/18, 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^{ARE}) als zusätzliche elektronische Datenerhebung in primärversorgenden Praxen in die Analysen und Auswertungen der AGI integriert. Seit Beginn der Saison 2013/14 werden alle Patientenproben, die im Rahmen der virologischen Surveillance an die AGI eingesandt wurden, nicht nur auf Influenza- und Respiratorische Synzytial-Viren (RSV), sondern 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(H₃N₂) und A(H₁N₁)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 Influenza-pandemie 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-, Rino- 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. 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.

Im Rahmen der gesetzlichen Meldepflicht gemäß Infektionsschutzgesetz verfügt das RKI seit 2001 über Influenza-Meldedaten 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^{ARE}-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 Krankenhaus-surveillance ICOSARI erweitert, aus der wertvolle Informationen zu schweren Krankheitsverläufen akuter respiratorischer Infektionen zur Verfügung stehen.

Die Ergebnisse der Influenzäüberwachung 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 Influenzäüberwachung 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 Influenzäüberwachung in den Mitgliedsländern, während der Sommermonate werden Berichte in größeren Abständen veröffentlicht.

Die Ergebnisse für die globale Influenzäüberwachung fasst die WHO in Genf in Influenza Updates zusammen.

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

Internetseiten internationaler Influenzäüberwachung

- ▶ 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
- ▶ Interaktive Weltkarte der WHO mit Informationen zur Influenza-Aktivität https://extranet.who.int/sree/Reports?op=vs&path=/WHO_HQ_Reports/G5/PROD/EXT/Influenza%20Qualitative+Indicators+Map

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^{ARE}-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 Praxispezialisierung (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-assoziert oder kurz »Influenza-assoziert« 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 Influenzananzeige im NRZ in das Modell einbezogen. In einem zweiten Schritt wurden die Influenza-assozierten ARE-Konsultationen

entsprechend der Verteilung der im NRZ nachgewiesenen Typen und Subtypen von Influenza aufgeteilt.

Eine ausführliche Beschreibung dieser in der Saison 2016/17 erstmals für den Saisonbericht angewandten Methode wurde in der Zeitschrift *Influenza and Other Respiratory Viruses* (an der Heiden und Buchholz, 2016) veröffentlicht. Ein entsprechender Literaturhinweis findet sich auf der Internetseite der Arbeitsgemeinschaft Influenza im Bereich »Fachausdrücke«.

Die **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 Grippewelle. 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 hat sich außerdem ergeben, weil 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 kleiner 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 Influenzanachweise, 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

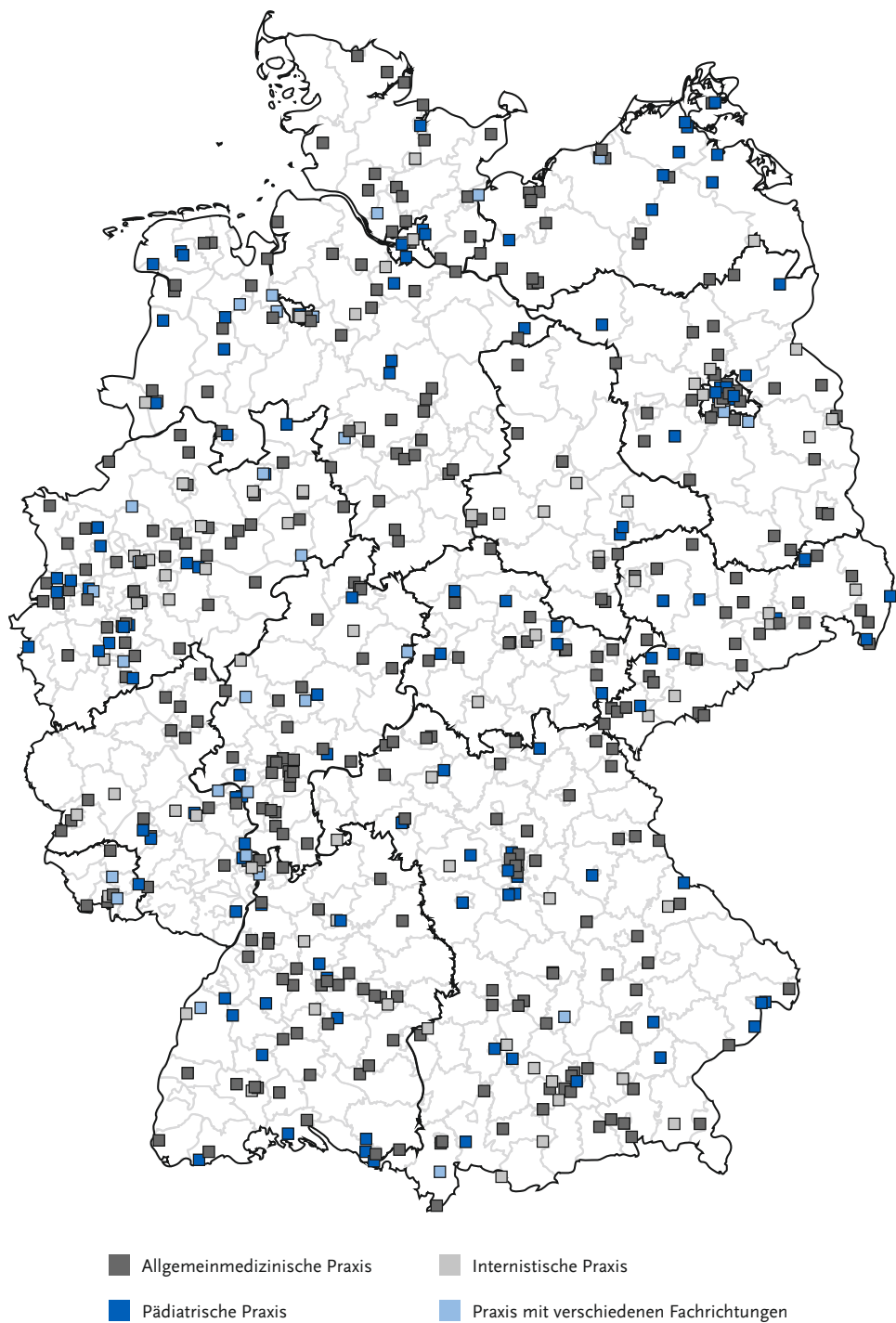
4.1 Syndromische Überwachung akuter respiratorischer Erkrankungen

In der Saison 2017/18 nahmen 771 Ärztinnen und Ärzte aus 558 AGI-Sentinelpraxen an der syndromischen Überwachung von ARE teil, darunter 167 (30 %) Praxen, die über den elektronischen SEED^{ARE}-Meldeweg Daten an das RKI sandten. Im Vergleich zur Vorsaison haben sich insgesamt etwa 2 % mehr Praxen am Sentinel beteiligt (2016/17: 546). Durch teilweise große Berufsausübungsgemeinschaften und Medizinische Versorgungszentren (MVZ) lag die Anzahl (771) mit der teilnehmenden Ärzteschaft ebenfalls höher als in der Vorsaisons (2015/16: 734; 2016/17: 754). Somit hat sich auch in der Saison 2017/18 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 2017/18 konnten die Daten von der 40. KW 2017 bis zur 14. KW 2018 mitberücksichtigt werden. Die Erhebung der syndromischen Daten erfolgt in Mecklenburg-Vorpommern analog zum Vorgehen in der AGI, sodass aus diesem Bundesland weitere 13 Sentinelpraxen zur ARE-Überwachung beigetragen haben (Abb. 1).

Die einzelnen Fachrichtungen der AGI-Praxen sind mit 60 % allgemeinmedizinischen (335/558), 13 % hausärztlich tätigen internistischen (75/558), 21 % (119/558) pädiatrischen Praxen sowie 5 % (29/558) 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, Krankenhausweisungen 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^{ARE} 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 Arztinformationssystem (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 Tag in der Praxis vorgestellt haben, nach Altersgruppen aufgezeichnet als Bezugsgröße (Praxiskontakte).

Abb. 1: Regionale Verteilung der Sentinelpraxen (AGI und ARE-Surveillance des LAGuS) in Deutschland, 2017/18.



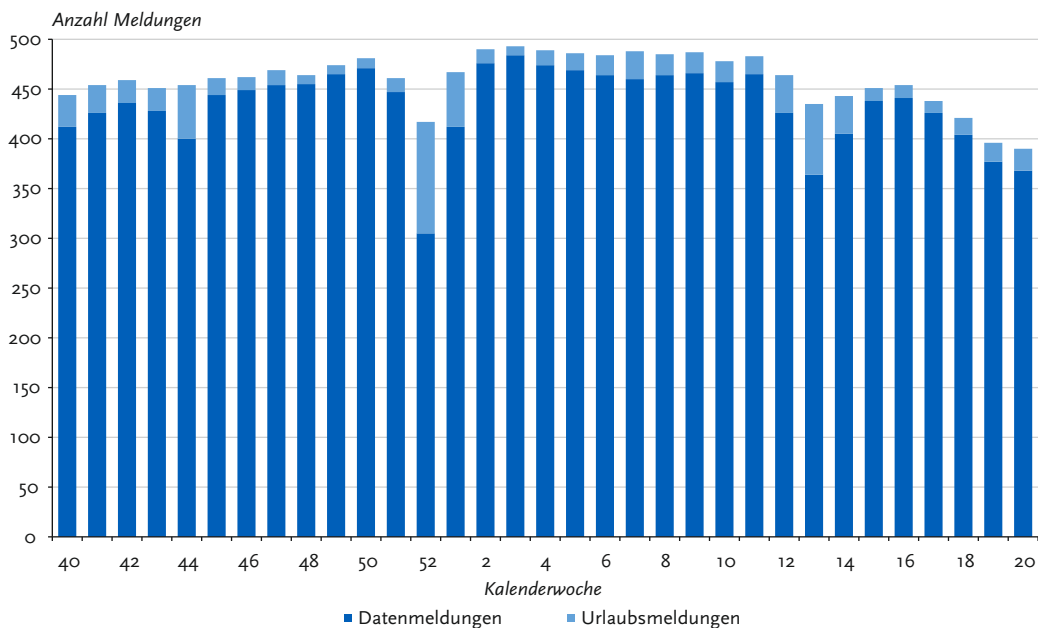
Die über den elektronischen SEED^{ARE}-Meldeweg erhobenen, fallbasierten Daten sind sehr viel umfangreicher als die aggregierten Daten, die über den klassischen AGI-Meldeweg mit Faxformularen oder über die passwortgeschützte Online-Eingabe auf der AGI-Homepage berichtet werden. Deshalb werden die Informationen aus SEED^{ARE} für den Einschluss in die syndromische Surveillance der AGI entsprechend aggregiert. Zusätzlich zur Routineüberwachung in der syndromischen Surveillance sind durch das SEED^{ARE}-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 30. September 2017 (40. KW) bis zum 18. Mai 2018 (20. KW) dargestellt. Insgesamt wurden von der 40. KW 2017 bis zur 20. KW 2018 ca. 5,5 Millionen Patientenkontakte in den Sentinelpraxen registriert. Es wurden rund 464.000 ARE, 202.000 Fälle von ARE-bedingter Arbeitsunfähigkeit bzw. häuslicher Pflegebedürftigkeit, 1.724 ARE-bedingte Krankenhauseinweisungen und 22 ARE-bedingte Todesfälle (86 % aus der Altersgruppe der über

59-Jährigen) berichtet, wobei über das SEED^{ARE}-Modul und damit aus 30 % aller Sentinelpraxen keine Todesfälle wegen ARE erfasst werden.

In der Saison 2017/18 setzten zwischen der 40. KW 2017 und der 20. KW 2018 durchschnittlich 460 (Spannweite: 390 bis 493) Praxen eine Meldung pro Woche ab (inklusive Urlaubsmeldungen). Dies entsprach im Durchschnitt ca. 165.000 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 über 3.800 Kontakten in großen Berufsausübungsgemeinschaften oder medizinischen Versorgungszentren (mit bis zu neun Ärzten). Im Durchschnitt wurden 383 Patienten pro Woche und Praxis behandelt, davon 33 (9 %) 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 2017/18.



4.2 Virologische Surveillance der AGI

4.2.1 Daten des NRZ

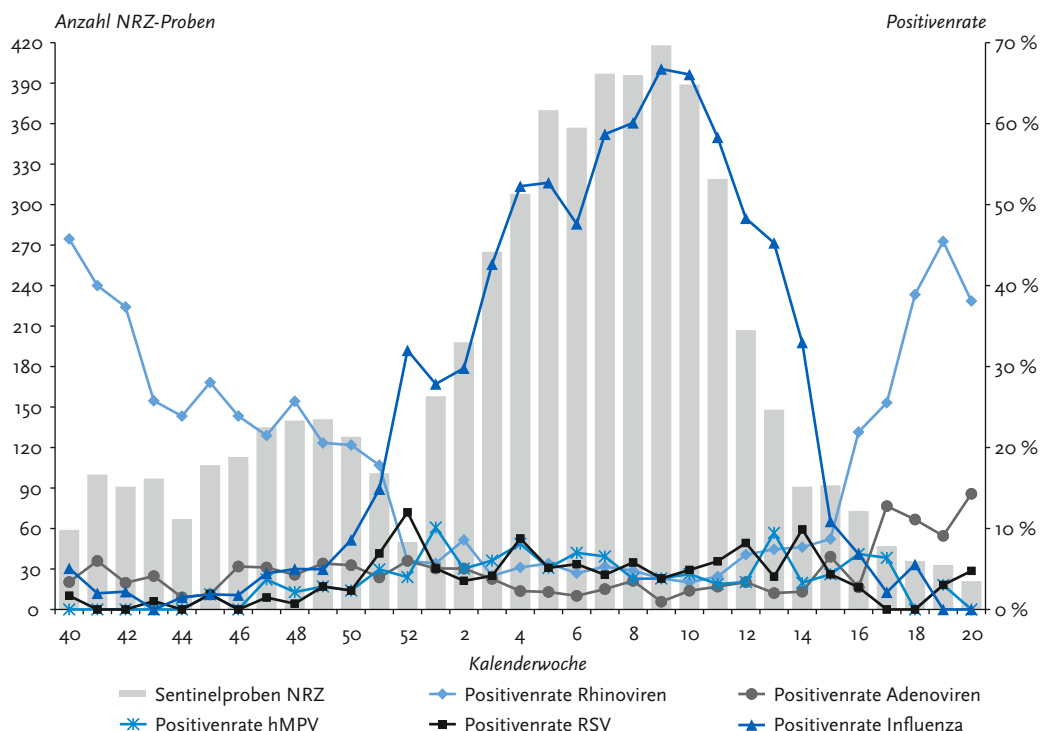
Bei einer »integrierten Surveillance« wie sie die AGI durchführt, sind neben den Morbiditätsdaten die begleitenden virologischen Untersuchungen unverzichtbar. Der Nachweis, die Typisierung und Subtypisierung von Influenzaviren erfolgen mit Hilfe der Polymerasekettenreaktion (PCR) im Real Time-Format. 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-Positivrate (Anteil der Abstriche mit positivem Ergebnis) ein früher Indikator für eine sich ankündigende Influenzawelle.

Abb. 3: Anzahl der eingesandten Sentinelproben und Positivitäten der fünf untersuchten viralen Atemwegserreger in der Saison 2017/18.



Die vom NRZ durchgeführte virologische Surveillance der verschiedenen Influenzavirustypen (A oder B), -subtypen (A(H3N2) bzw. A(H1N1)pdm09) und -varianten 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 spezifische Falldefinition erfüllten, 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 2017 bis zur 20. KW 2018 wurden insgesamt 5.652 Sentinelproben im NRZ untersucht (Abb. 3). Der Altersmedian der Patienten, von denen Proben an das NRZ eingesandt wurden, lag bei 31 Jahren. Bereits in der 40. KW 2017 wurden Influenzaviren (Influenza B) in drei (5 %) von 59 eingesandten Sentinelproben identifiziert. Es wurden wöchentlich zwischen 21 (20. KW 2018) und 418 (9. KW 2018) Proben eingesandt, im Durchschnitt 171 Proben pro Woche (Saison 2016/17: 142).

Bei 2.224 (39 %) Abstrichen wurden Influenzaviren mittels PCR nachgewiesen, im Vergleich zur Vorsaison war damit sowohl die Zahl der Nachweise als auch der Anteil Influenza-positiver Proben höher (2016/17: 1.305 (30 %)). Es wurden 1.529 (68 %) Influenza B-Viren, 629 (28 %) Influenza A(H1N1)pdm09- und 88 (4 %) Influenza A(H3N2)-Viren identifiziert. Der höchste Wert der Positivenrate für Influenza wurde in der 9. KW

2018 mit 67 % erreicht (Saison 2016/17: 5. KW 2017 mit 59 %). Der Altersmedian der Patienten mit Influenzanachweis lag insgesamt bei 32 Jahren (Vorsaison: 29 Jahre, Saison 2015/16: 16 Jahre), allerdings gab es deutliche Unterschiede je nach nachgewiesenem Influenzotyp bzw. -subtyp. So lag der Altersmedian für Influenza B bei 38 Jahren, für Influenza A(H1N1)pdm09 bei 13 Jahren und für Influenza A(H3N2) bei 33,5 Jahren.

Nach Influenza mit einer Positivenrate von 39 % über den gesamten Zeitraum von der 40. KW 2017 bis zur 20. KW 2018 wurden Rhinoviren mit 11 % (617 von 5.652 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 2017 mit 46 %). Der Altersmedian Rhinovirus-positiver Patienten lag bei 23 Jahren.

Für Respiratorische Synzytial-Viren waren 253 (4 %) der 5.652 Sentinelproben positiv. Die Positivenrate für RSV erreichte ihre höchsten Werte mit 12 % in der 52. KW 2017. Im Vergleich zur Vorsaison mit 428 RSV-Nachweisen und einer Positivenrate von 9 % für den Berichtszeitraum waren die Werte damit in der Saison 2017/18 deutlich niedriger. Der Altersmedian der Patienten mit RSV-Nachweis lag bei zwei Jahren.

Humane Metapneumoviren wurden in 256 (5 %) Sentinelproben nachgewiesen. Die hMPV-Positivenrate erreichte ihren höchsten Wert (10 %) in der 1. KW 2018, der Altersmedian der hMPV-positiven Patienten lag bei 13 Jahren und damit höher als in der Saison 2016/17 mit vier Jahren, aber auf dem gleichen Niveau wie in der Saison 2015/16 mit ebenfalls 13 Jahren.

Adenoviren wurden in 190 (3 %) Sentinelproben nachgewiesen. Die Positivenrate erreichte in der 20. KW 2018 den höchsten Wert mit 14 %. Der Altersmedian lag wie in den beiden Vorsaisons bei zwei Jahren.

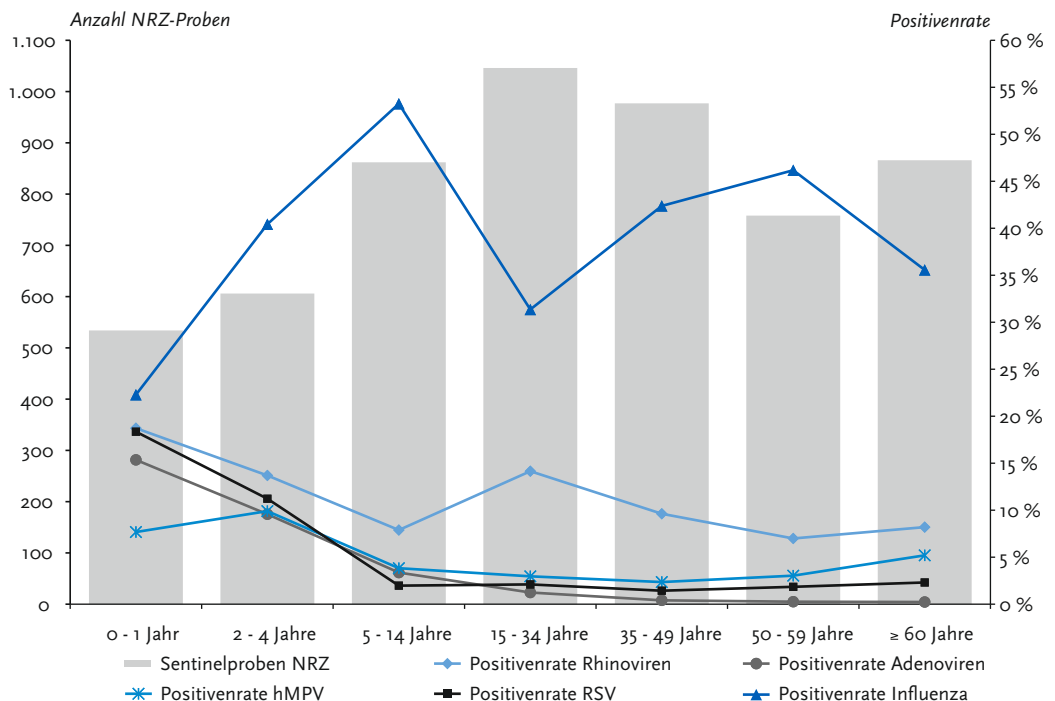
Insgesamt 60 % der Sentinelproben (3.366 von 5.652) waren positiv für mindestens einen der untersuchten Atemwegserreger. Doppel- bzw. Dreifachinfektionen konnten bei 5 % der positiven Proben identifiziert werden. In den Wochen mit erhöhter Aktivität der akuten Atemwegserkrankungen konnten bis zu 77 % der Erkrankungen

durch die untersuchten Erreger erklärt werden, wobei in allen Altersgruppen die Influenzavirusinfektionen im Vordergrund standen. Die Influenza-Positivenrate war in der Altersgruppe der 5- bis 14-Jährigen mit 53 % für den gesamten Zeitraum am höchsten, gefolgt von der Altersgruppe der 50- bis 59-Jährigen mit 46 %, den 35- bis 49-Jährigen mit 42 %, den 2- bis 4-Jährigen mit 40 % und den über 59-Jährigen mit 36 %. Am niedrigsten war die Influenza-Positivenrate bei den unter 2-Jährigen mit 22 %. Doppel- und Mehrfachinfektionen von Patienten mit respiratorischen Viren wurden mitberücksichtigt (Abb. 4).

4.2.2 Daten aus patientennahe virologischer Diagnostik

In der Saison 2017/18 wurden von 31 Sentinelpraxen aus neun 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 629 Ergebnisse von durchgeführten Influenza-Schnelltests. Darunter waren 218 (35 %) positive Ergebnisse: 149 (68 %) Nachweise für Influenza B-Viren und 69 (32 %) Nachweise für Influenza A-Viren. Der Altersmedian der Patienten, für die Schnelltestergebnisse vorlagen, lag bei 29 Jahren. Für Fälle mit Influenzanachweis lag der Altersmedian bei 18 Jahren. Für Fälle mit Influenza A-Virusnachweis lag er bei fünf Jahren und für Fälle mit Influenza B-Virusnachweis bei 34 Jahren.

Abb. 4: Anzahl der eingesandten Sentinelproben und Positivenraten der fünf untersuchten viralen Atemwegserreger in sieben Altersgruppen von der 40. KW 2017 bis zur 20. KW 2018.



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.

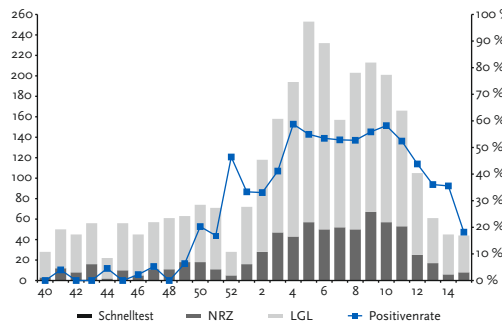
Erkrankungen, die labordiagnostisch nachgewiesen wurden und mit einer typischen Symptomatik einhergehen (klinisch-laboriagnostisch bestätigte Fälle) und Erkrankte mit typischer Symptomatik, die direkten Kontakt zu einem laborbestätigten Fall hatten (klinisch-epidemiologisch bestätigte Fälle) entsprechen 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 letzten beiden Saisons auch viele laborbestätigte Fälle mit unbekannter oder nicht ermittelbarer Symptomatik übermittelt. Dies war in der Saison 2017/18 sogar in noch stärkerem Ausmass der Fall und ist dem überproportional hohen Aufkommen von Influenzameldungen in dieser Saison geschuldet. 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.

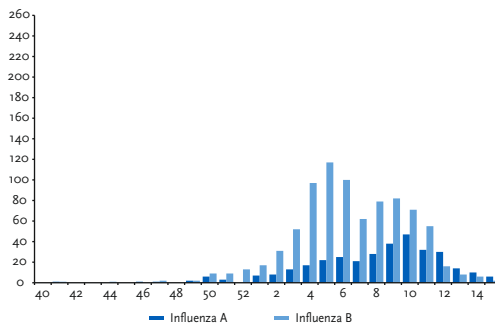
Alle an das RKI übermittelten Fälle gemäß Referenzdefinition werden weiterhin regelmäßig im Epidemiologischen Bulletin des RKI veröffentlicht (<http://www.rki.de/epidbull>) und sind über die Onlineabfrage des RKI zu meldepflichtigen Erkrankungen (SurvStat) abrufbar (<https://survstat.rki.de>). In SurvStat können Erkrankungsfälle (eingeschränkt auf die Referenzdefinition oder alle Fälle) nach Zeit,

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 2017 bis zur 15. KW 2018. Bei zehn oder weniger Proben pro Woche wird keine Positivenrate dargestellt.

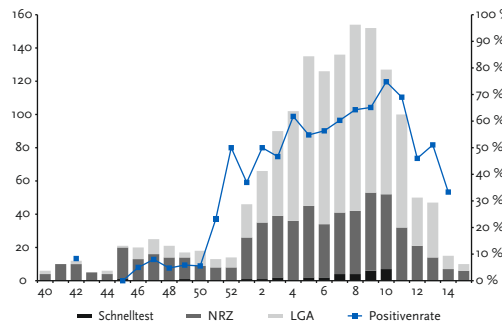
Bayern: Anzahl Proben



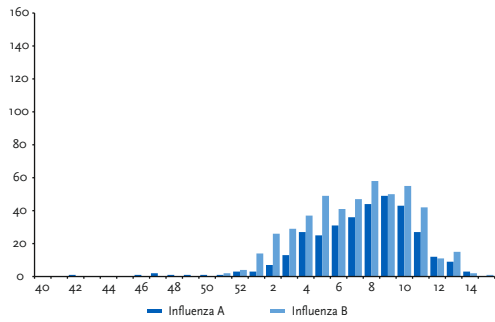
PR Bayern: Anzahl Nachweise



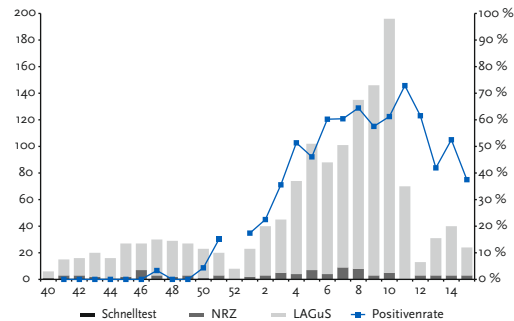
Baden-Württemberg: Anzahl Proben



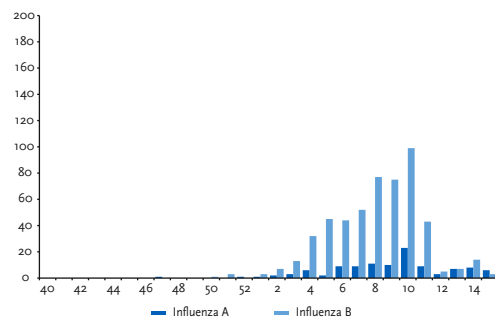
PR Baden-Württemberg: Anzahl Nachweise



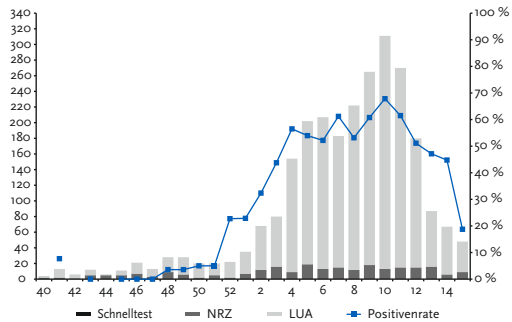
Mecklenburg-Vorpommern: Anzahl Proben



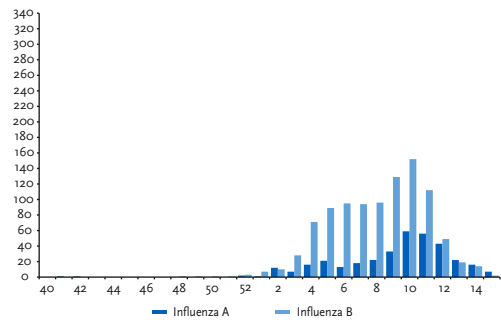
PR Mecklenburg-Vorpommern: Anzahl Nachweise



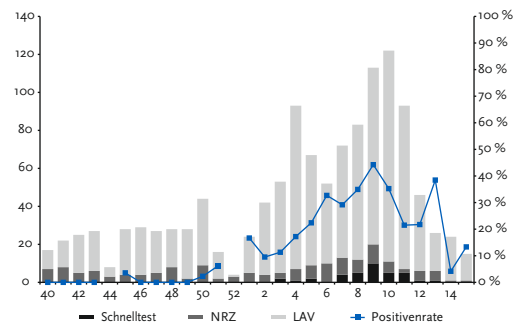
Sachsen: Anzahl Proben



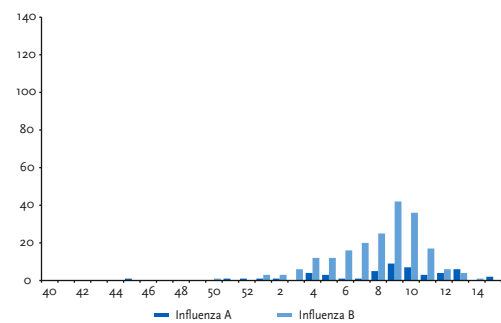
PR Sachsen: Anzahl Nachweise



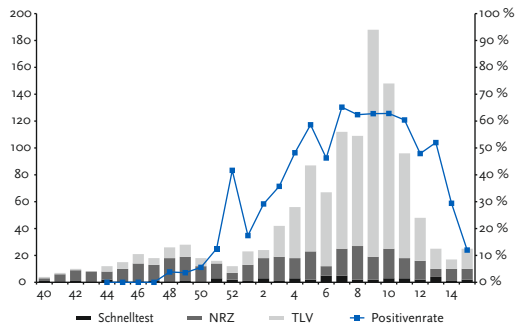
Sachsen-Anhalt: Anzahl Proben



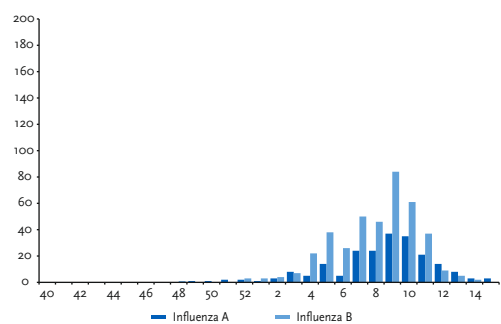
PR Sachsen-Anhalt: Anzahl Nachweise



Thüringen: Anzahl Proben



PR Thüringen: Anzahl Nachweise



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.

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

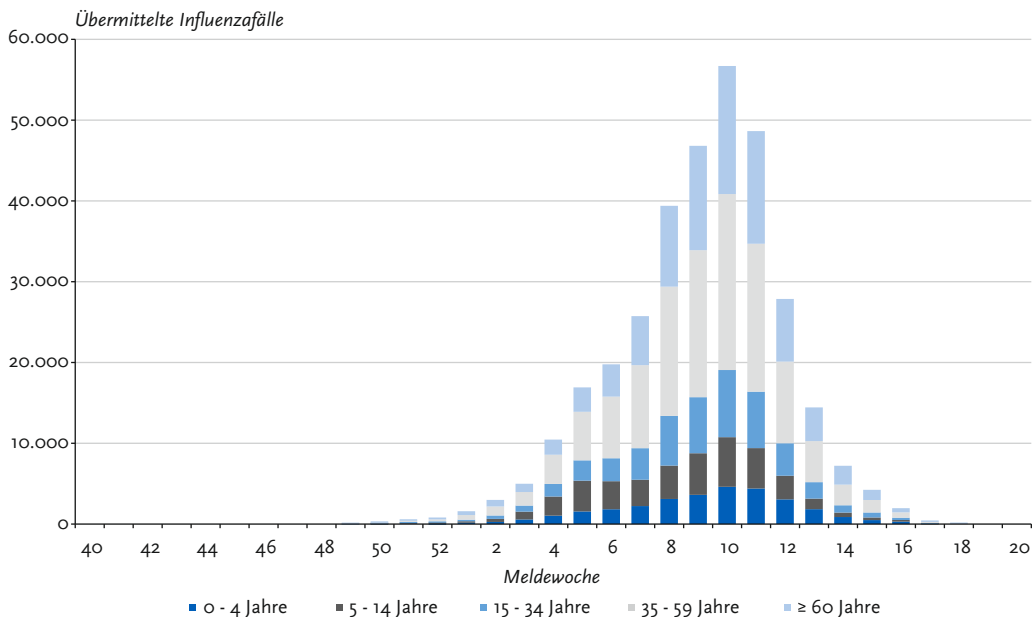
5 Influenza-Überwachung in der Saison 2017/18 im Vergleich mit früheren Saisons

5.1 Ergebnisse der Surveillance (übermittelte Fälle gemäß IfSG)

Von der 40. Meldewoche (MW) 2017 bis zur 20. MW 2018 wurden kontinuierlich Influenza-Erkrankungen gemäß IfSG an das RKI übermittelt. Dabei war die Gesamtzahl der übermittelten, labordiagnostisch bestätigten Fälle mit rund 334.000 Fällen höher als in allen früheren Saisons seit Inkrafttreten des Infektionsschutzgesetzes in 2001 (Datenstand 06.06.2018). Selbst während der Influenzapandemie 2009, als per Verordnung die Meldepflicht für Influenza deutlich erweitert war (Arztmeldepflicht), wurden weniger laborbestätigte Influenzafälle an das RKI übermittelt. Die meisten labordiagnostisch bestätigten Fälle wurden für die 10. MW 2018 übermittelt. Von den labordiagnostisch

bestätigten Influenzafällen mit Angabe zum nachgewiesenen Erreger ($n = 333.656$) wurden 228.881 (69 %) als Influenza B, 79.892 (24 %) als Influenza A (ohne Angabe zum Subtyp), 13.340 (4 %) als nicht nach A oder B differenzierte Influenza, 10876 (3 %) als A(H1N1)pdm09-Subtyp und 667 (0,2 %) als Subtyp A(H3N2) übermittelt. Der Anteil an Influenza B-Fällen stimmt mit der Verteilung der Influenzavirustypen im AGI-Sentinel überein. Grundsätzlich wird die Verteilung der in der Bevölkerung zirkulierenden Influenzavirustypen und -subtypen im AGI-Sentinel besser repräsentiert, zumal im NRZ für Influenza jedes identifizierte Influenza A-Virus auch subtypisiert wird. Der überwiegende Teil der Influenza A-Virusnachweise, die ohne Subtypangabe übermittelt wurden, können aber in der Saison 2017/18 überwiegend dem Subtyp A(H1N1)pdm09 zugerechnet werden.

Abb. 6: Anzahl der an das RKI gemäß IfSG übermittelten Fälle von Influenza (labordiagnostisch bestätigt) nach Altersgruppen, 40. MW 2017 bis 20. MW 2018 ($n = 332.873$ mit Altersangabe).



Die meisten Fälle wurden in den Altersgruppen der 35- bis 59-Jährigen mit 38 % übermittelt, gefolgt von 26 % in der Altersgruppe der ab 60-Jährigen (Vorsaison: 30 % und 31 %). In der jüngsten Altersgruppe (0 bis 4 Jahre) wurde mit 9 % die niedrigste Zahl an Fällen übermittelt, genau wie in der Saison 2016/17. In der Saison 2017/18 wurden im Vergleich zur Vorsaison damit deutlich mehr Fälle in der Altersgruppe der 35- bis 59-Jährigen übermittelt (Abb. 6). Der Altersmedian aller laborbestätigten Influenzafälle lag bei 45 Jahren (Spannweite 0 bis 112 Jahre).

Die Meldedaten nach IfSG sind nur sehr bedingt geeignet, anhand der Hospitalisierungsrate die Krankheitsschwere zu bestimmen, da die Rate mehr davon abhängt, ob im ambulanten oder im stationären Bereich Labordiagnostik zum Nachweis von Influenza durchgeführt wird. Im Vergleich zu den Saisons vor der Pandemie 2009 wurden nach der Pandemie insgesamt deutlich mehr labordiagnostische Untersuchungen von klinischen Verdachtsfällen im stationären Bereich initiiert.

Von den übermittelten labordiagnostisch bestätigten Influenzafällen war bei rund 60.000 Fällen (17 %) angegeben, dass sie hospitalisiert waren. Damit war der Anteil hospitalisierter Fälle niedriger als in der Vorsaison mit 23 %. Die Zahl der hospitalisierten Patienten war in der Saison 2016/17 mit rund 26.000 Fällen aber nur knapp halb so hoch.

Die meisten hospitalisierten Fälle wurden in der Altersgruppe der ab 60-Jährigen mit 58 % übermittelt, gefolgt von der Altersgruppe der 35- bis 59-Jährigen mit 19 %. Zehn Prozent aller laborbestätigten hospitalisierten Influenzafälle gehörten zur Altersgruppe der 0- bis 4-Jährigen, die Altersgruppen der 5- bis 14-Jährigen und der 15- bis 35-Jährigen trugen mit einem Anteil von jeweils 6 % zur Zahl aller hospitalisierten Patienten bei. Der Altersmedian der hospitalisierten Influenzapatienten lag bei 65 Jahren (Spannweite 0 bis 112 Jahre).

In der Saison 2017/18 wurden 1.674 Todesfälle mit Influenza-Infektion an das RKI übermittelt, bei 1.129 Fällen wurde im elektronischen Übermittlungssystem SurvNet angegeben, dass die Person an der Influenzaerkrankung bzw. deren Folgen verstorben ist. Bei den 1.674 Todesfällen

wurde bei 1.218 Fällen Influenza B, bei 335 Fällen nicht subtypisierte Influenza A, bei 70 Fällen Influenza nicht nach A oder B differenziert, bei 49 Fällen Influenza A(H1N1)pdm09 und bei zwei Fällen Influenza A(H3N2) als Erreger angegeben. 87 % der Todesfälle waren über 59 Jahre alt (Vorsaison: 94 %). Der Altersmedian lag bei 79 Jahren (Spannbreite 0 bis 101 Jahre). Weitere Ergebnisse sind unter 5.3 aufgeführt.

5.2 Ergebnisse der Sentinel-Surveillance

Im Rahmen der virologischen Surveillance des AGI-Sentinelns wurden erstmals in der 40. KW 2017 in drei Patientenproben Influenza B-Viren nachgewiesen. Ab der 44. KW 2017 wurden kontinuierlich Influenzaviren nachgewiesen und ab der 52. KW 2017 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 50. KW 2017 zu beobachten. Der Beginn und das Ende der Grippewelle in Deutschland werden über die Werte der Influenza-Positivenrate definiert (siehe auch Kapitel 3). Die Grippewelle begann mit der 52. KW 2017 und endete mit der 14. KW 2018. Damit begann die Grippewelle zwar eine Woche später als in der Vorsaison, dauert aber insgesamt zwei Wochen länger. Die Indikatoren der AGI zeigen den Höhepunkt der Grippewelle von der 8. bis zur 10. KW an, anschließend kam es zu einem relativ raschen und kontinuierlichen Rückgang der Influenza-Aktivität bis zur 14. KW 2018. Die Zahl der Influenzameldungen erreichte ihren Höhepunkt in der 10. KW 2018. Von Beginn an zirkulierten Influenza B-Viren dominant und wurden insgesamt mit 68 % am häufigsten im Sentinel nachgewiesen. Der Anteil an Influenza A(H1N1)pdm09-Viren stieg im Verlauf der Saison an und

stabilisierte sich schließlich bei 28 %, während Influenza A(H₃N₂)-Viren nur selten mit vier Prozent im Sentinel identifiziert wurden (Abb. 7).

Im Vergleich mit Vorsaisons erreichte der Praxisindex in der Saison 2017/18 während des Höhepunkts der Grippewelle Werte, die seit der Übernahme der wissenschaftlichen Federführung der AGI durch das RKI im Jahr 2001 und der damit verbundenen einheitlichen Datengrundlage nicht erreicht wurden (Abb. 7).

Die Erhöhung der ARE-Aktivität bereits vor dem Jahreswechsel war neben einer beginnenden Influenzaviruszirkulation auch auf die Zirkulation von RS-Viren zurückzuführen, die allerdings schwächer war als in der Vorsaison. Bereits ab der 1. KW 2018 wurden die steigenden Werte der Konsultationsinzidenz nur noch von der rasch zunehmenden Influenzaviruszirkulation verursacht. Ein deutlicher Rückgang der Werte der ARE-Konsultationsinzidenz in der 52. KW 2017 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 2017/18 können die niedrigen Werte in der 44. KW 2017 ebenfalls durch den bundeseinheitlichen Feiertag (Reformationstag) sowie die Herbstferien in mehreren Bundesländern in dieser Woche erklärt werden.

Die Karten der Aktivität akuter Atemwegserkrankungen zeigen die regionale Erhöhung der ARE-Werte während der Grippewelle 2018 (Abb. 9). Im Vergleich mit den Vorsaisons konnte ähnlich wie in der Saison 2014/15 eine gleichzeitige, schnelle Erhöhung der ARE-Werte in ganz Deutschland bis zum Höhepunkt der Grippewelle in der 8. bis 10. KW 2018 beobachtet 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 2017/18 während der Grippewelle hauptsächlich Influenzaviren zirkulieren (Abb. 8), kann die ARE-Aktivität auch in den Karten mit der flächendeckend stark erhöhten Influenza-Aktivität gleichgesetzt werden.

Im Vergleich der letzten Jahre wurden in der Saison 2017/18 Praxisindexwerte erreicht, die noch über den zuvor stärksten Grippewellen in den Saisons 2012/13 und 2014/15 lagen. Der Vergleich der Praxisindexwerte mit acht Vorsaisons zeigt zudem, dass sich die Saisons bezüglich der ARE-Aktivität in zwei Gruppen aufteilen lassen mit entweder sehr hoher oder wenig erhöhter Aktivität. Im zeitlichen Verlauf lag nur die Erkrankungswelle während der Influenzapandemie 2009 deutlich vor dem Jahreswechsel (Abb. 10).

Abb. 7: Praxisindex und Influenzavirusnachweise des NRZ im Rahmen des Sentinels in den Saisons 2015/16 bis 2017/18. Die gestrichelte Linie gibt die Grenze der ARE-Hintergrund-Aktivität an. Die schwarzen, senkrechten Striche markieren den jeweiligen Jahreswechsel.

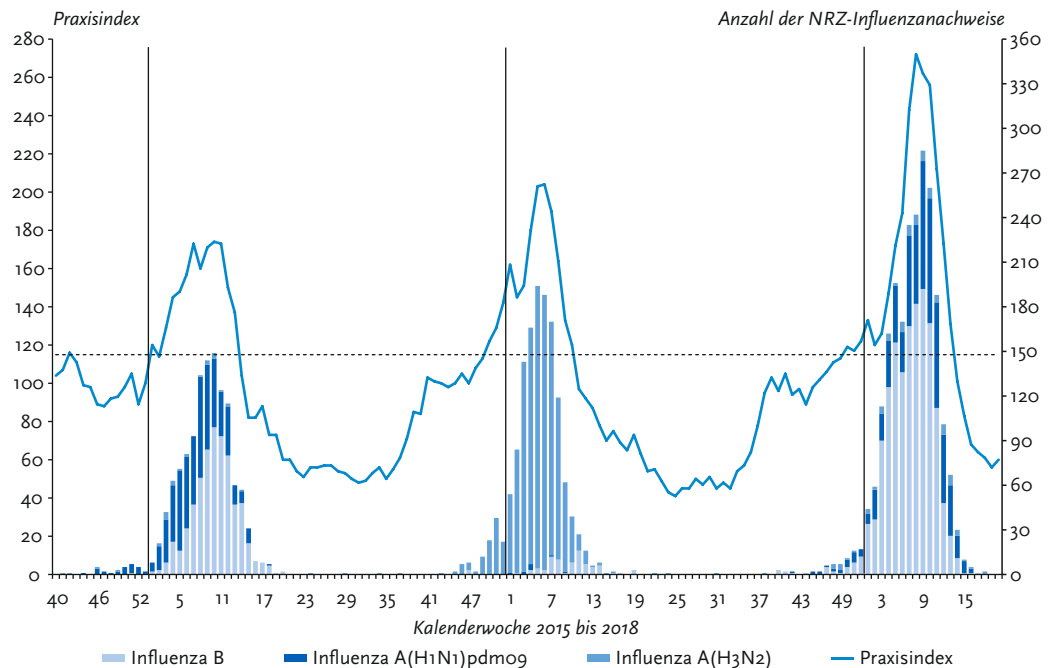


Abb. 8: Werte der ARE-Konsultationsinzidenz (gesamt) und Anzahl der Virusnachweise im NRZ (Influenza-, RS-, hMP-, Adeno- und Rhinoviren) im Rahmen des Sentinels in der Saison 2017/18.

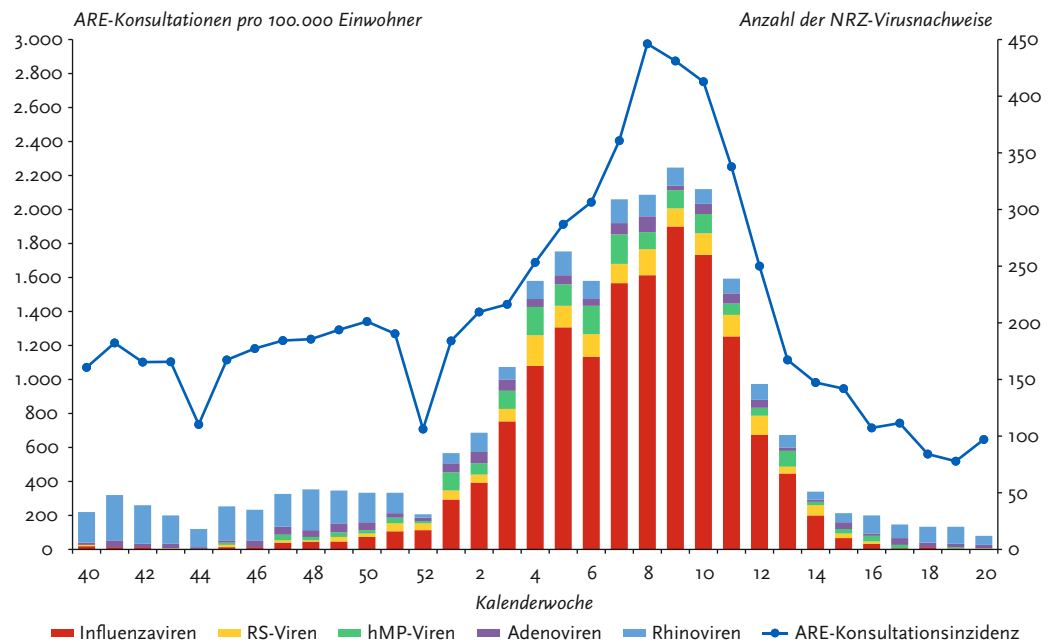


Abb. 9: Zeitlicher und regionaler Verlauf der ARE-Aktivität von der 5. bis zur 12. KW 2018 (v. l. n. r.).

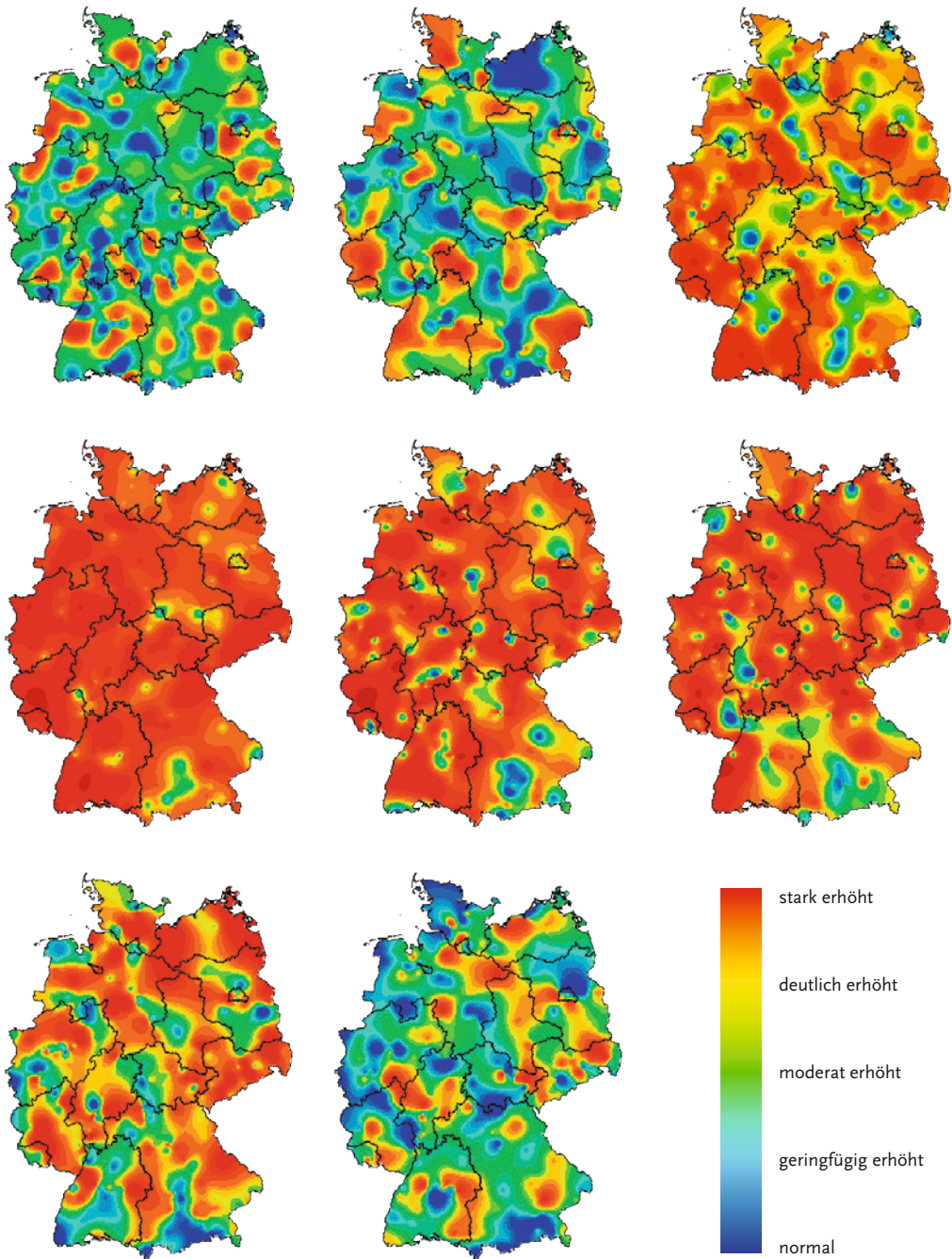
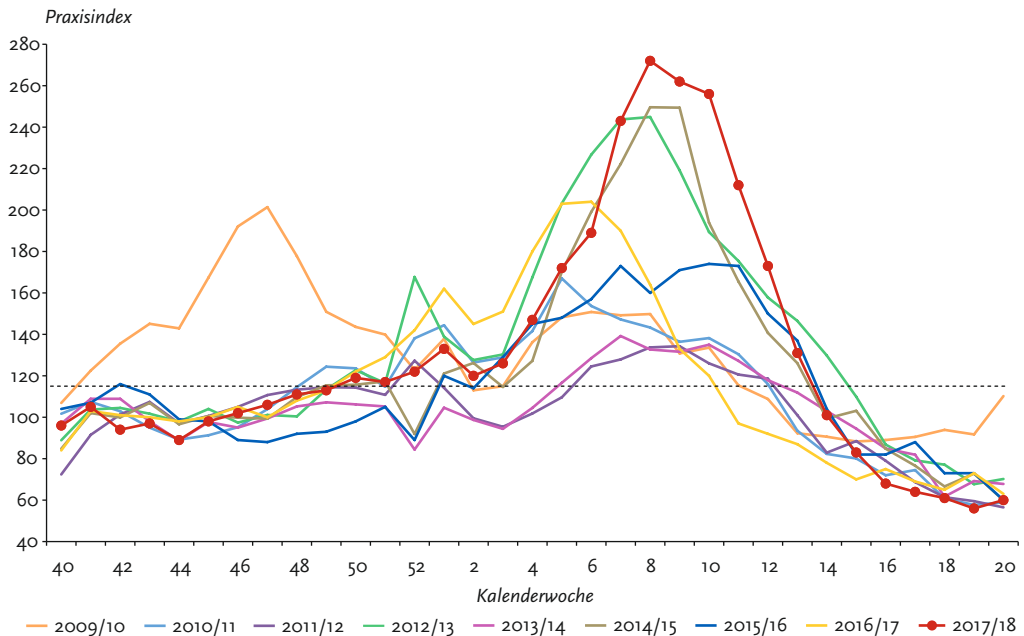


Abb. 10: Praxisindex im Vergleich für die Saisons 2009/10 bis 2017/18 (40. KW bis 20. KW des Folgejahres).



5.2.1 Analyse der Konsultationsinzidenz und der geschätzten Zahl der Arztbesuche wegen akuter Atemwegserkrankungen in Deutschland nach Altersgruppen

Die typische Altersverteilung der Konsultationen wegen akuter Atemwegsinfekte in den vergangenen Jahren wurde auch im Berichtszeitraum beobachtet: Säuglinge und Kleinkinder bis zu vier Jahren zeigten die höchste Konsultationsinzidenz aufgrund von ARE über den gesamten Zeitraum im Vergleich zu den anderen Altersgruppen, gefolgt von der Gruppe der Schulkinder (5 bis 14 Jahre). Auffällig sind in der Saison 2017/18 im Vergleich mit den beiden Vorsaisons die höhere Zahl der ARE-Arztbesuche in den Altersgruppen der 15- bis 34-Jährigen sowie der 35- bis 59-Jährigen pro 100.000 Einwohner in den jeweiligen Altersgruppen. In der 1. KW stieg die Konsultationsinzidenz insbesondere in der Altersgruppe der ab 60-Jährigen kurzfristig an. Dieses Phänomen wurde in den Vorjahren häufig beobachtet und scheint das geänderte Konsultationsverhalten über die Feiertage widerzuspiegeln. Viele

Arztbesuche, selbst wegen akuter Beschwerden, scheinen aufgeschoben zu werden, bis die Feiertage vorbei sind und die Hausarztpraxis wieder geöffnet hat. Im weiteren Verlauf stieg die Zahl der Arztbesuche wegen ARE in allen Altersgruppen zügig und kontinuierlich an. In der Altersgruppe der 0- bis 4-Jährigen wurden die höchsten Werte mit rund 8.500 Arztbesuchen wegen ARE pro 100.000 in der 8. KW erreicht. Eine Woche später, in der 9. KW, erreichten auch die Werte in der Altersgruppe der Schulkinder den Höhepunkt mit gut 3.700 ARE-Arztbesuchen pro 100.000 Kinder in dieser Altersgruppe. Auch die Altersgruppe der 15- bis 34-Jährigen erreichte in dieser Woche mit Werten von 3.100 die höchsten Werte. Noch höher, auf rund 3.200 Arztbesuche wegen ARE pro 100.000 Einwohner, stiegen die Werte in der Altersgruppe der 35- bis 59-Jährigen schon in der 8. KW 2018. Die Altersgruppe der ab 60-Jährigen erreichte mit fast 1.500 Arztbesuchen pro 100.000 Menschen in dieser Altersgruppe die höchsten Werte in der 10. KW 2018. Für alle Altersgruppen (gesamt) lag der Wert in der 8. KW 2018 mit rund 3.000 ARE-Arztbesuchen

pro 100.000 Einwohner am höchsten (Abb. 11). In der Vorsaison wurden auf dem Höhepunkt der Grippewelle in der 5. KW 2017 rund 2.400 Arztbesuche geschätzt, während in der starken Saison 2014/15 in der 9. KW 2015 Werte von knapp 2.800 ARE-Arztbesuchen pro 100.000 Einwohnern erreicht wurden. Genau wie bei den Werten des Praxisindex erreichten auch die Werte der Konsultationsinzidenz in der Saison 2017/18 während des Höhepunkts der Grippewelle Werte, die seit der Übernahme der wissenschaftlichen Federführung der AGI durch das RKI im Jahr 2001 und der damit verbundenen einheitlichen Datengrundlage nicht erreicht wurden.

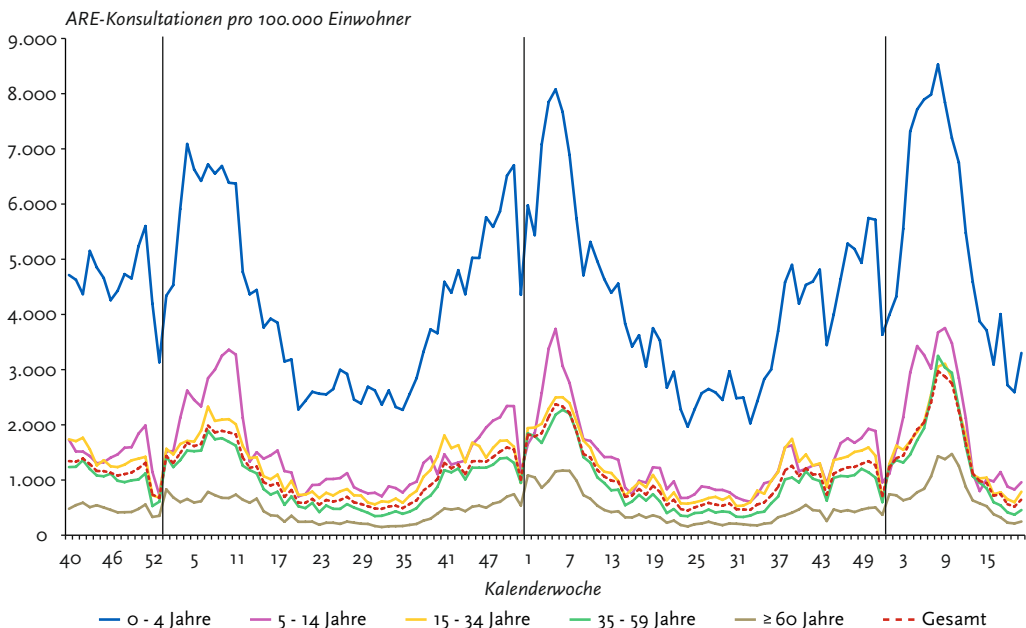
Die Konsultationsinzidenz zeigt die Häufigkeit von Arztbesuchen wegen ARE in einer Altersgruppe im Vergleich zu anderen Altersgruppen jeweils pro 100.000 Einwohner, sie spiegelt jedoch nicht die Gesamtzahl der geschätzten Arztbesuche wegen ARE in Deutschland wider. Umgerechnet auf die Bevölkerung in Deutschland waren in der 8. KW 2018 über 2,44 Millionen Personen wegen einer ARE beim Arzt, in den beiden Folgewochen

jeweils noch 2,36 und 2,26 Millionen. Vergleichbar hohe Werte wurden in der Vergangenheit nur in Spitzenwochen in der Saison 2002/03 mit 2,38 Millionen ARE-Arztbesuchen und in den Saisons 2004/05 und 2014/15 mit rund 2,25 Millionen ARE-Arztbesuchen geschätzt.

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 2017/18 wurde wie in der Vorsaison eine Schätzmethode angewandt, mit der auch jeweils zum aktuellen Datenstand 2018 die Werte für alle Vorsaisons neu berechnet wurden. Die Methode ist publiziert (an der Heiden und Buchholz, 2016) und ermöglicht eine Influenzavirustyp und -subtyp-spezifische Schätzung der Exzess-Konsultationen.

Abb. 11: Konsultationsinzidenz aufgrund akuter Atemwegserkrankungen in Deutschland in fünf Altersgruppen und gesamt nach Kalenderwoche, 40. KW 2015 bis 20. KW 2018.



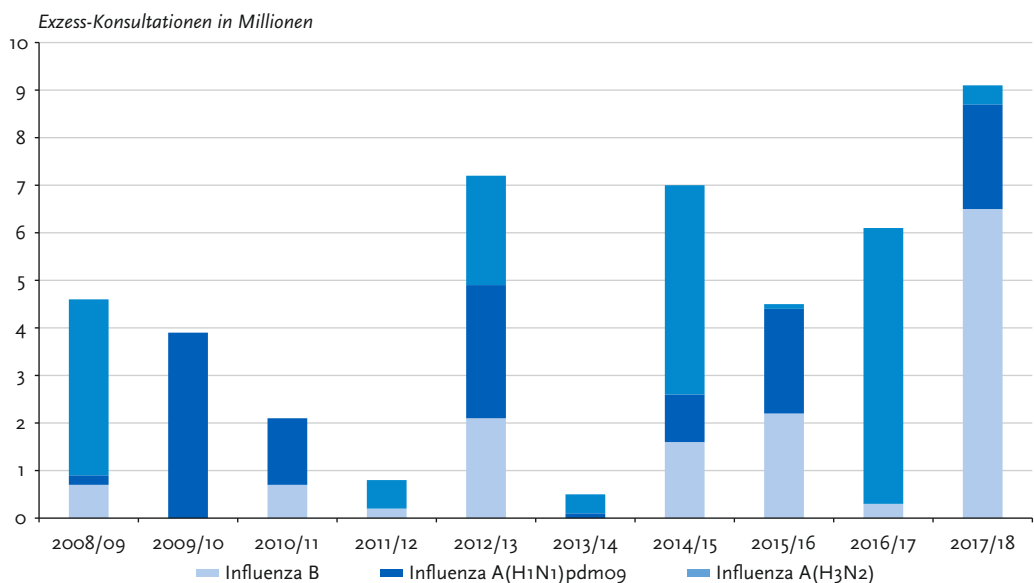
In Abbildung 12 werden die Influenza-bedingten Konsultationen (Exzess-Konsultationen) für die Saisons 2008/09 bis 2017/18 nach Influenzavirustyp und -subtyp gezeigt. Die Gesamtzahl der geschätzten Influenza-bedingten Arztbesuche in der Saison 2017/18 liegt bei rund 9 Millionen (95 %-KI 8 bis 10 Millionen) und damit etwa zwei Millionen höher als in den beiden zuvor stärksten Saisons 2012/13 und 2014/15. Rund 6,5 Millionen (95 %-KI 5,7 bis 7,2 Millionen) Arztbesuche in der Saison 2017/18 dürften auf eine Erkrankung mit Influenza B-Infektion zurückzuführen sein. Über 2,2 Millionen (95 %-KI 2,0 bis 2,4 Millionen) Influenza-bedingte Arztbesuche wurden einer Erkrankung mit Influenza A(H1N1)pdm09-Viren zugeschrieben und nur ein kleiner Teil der krankheitsbedingten Arztbesuche wurde für Influenza A(H3N2) geschätzt. In der Saison 2016/17 wurden dagegen die meisten der rund 6 Millionen geschätzten Arztbesuche einer Influenza A(H3N2)-Virusinfektion zugeschrieben.

Die meisten Exzess-Konsultationen wurden in dieser Saison mit 3,9 Millionen (95 %-KI

3,2 – 4,6 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 2017/18 2,0 Millionen (95 %-KI 1,5 – 2,4 Millionen) und für die Schulkinder (5 bis 14 Jahre) 1,1 Millionen (95 %-KI 0,9 – 1,2 Millionen) geschätzt. Für die Kleinkinder (0 bis 4 Jahre) wurden 800.000 (95 %-KI 700.000 – 900.000) Exzess-Konsultationen berechnet. Der Schätzwert für die Altersgruppe der ab 60-Jährigen übertraf mit 1,3 Millionen (95 %-KI 0,9 bis 1,7 Millionen) sogar noch den bis dahin höchsten Schätzwert der Vorsaison 2016/17 (Abb. 13). Zusammenfassend zeigen auch die nach Altersgruppen analysierten Werte, dass mit Ausnahme der Altersgruppe der Schulkinder in der Saison 2017/18 mehr Personen wegen Influenza zum Arzt gingen als in den Saisons zuvor (Schätzwerte seit 2001/02).

Die Schätzwerte der Exzess-Konsultationen je 100.000 Menschen für die einzelnen Altersgruppen zeigen für die Saison 2017/18 die höchsten Werte für die Altersgruppe der Säuglinge und

Abb. 12: Zahl der geschätzten Influenza-bedingten Arztbesuche in den Saisons 2008/09 bis 2017/18 nach Influenzavirustyp bzw. -subtypen in Millionen.



Kleinkinder bis 4 Jahre. Mit rund 22.100 (95 %-KI 19.700 bis 24.600) Exzess-Konsultationen pro 100.000 in dieser Altersgruppe lagen die Werte auf einem ähnlich hohen Niveau wie in der Saison 2012/13 und damit deutlich höher als in den Saisons 2014/15 und 2016/17. In der Altersgruppe der 0- bis 4-Jährigen wurden mit 12.200 (95 %-KI 10.600 bis 14.000) die meisten der Influenza-bedingten Arztbesuche einer Infektion mit Influenza A(H1N1)pdm09-Viren zugerechnet, Influenza B trug mit 8.900 (95 %-KI 7.700 bis 10.200) Arztbesuchen pro 100.000 Kleinkinder zu der Krankheitslast durch Influenza bei. In allen anderen Altersgruppen war die Inzidenz Influenza-bedingter Arztbesuche pro 100.000 Einwohner für den Influenzaty B höher als für Influenza A(H1N1)pdm09 (Tab. 1).

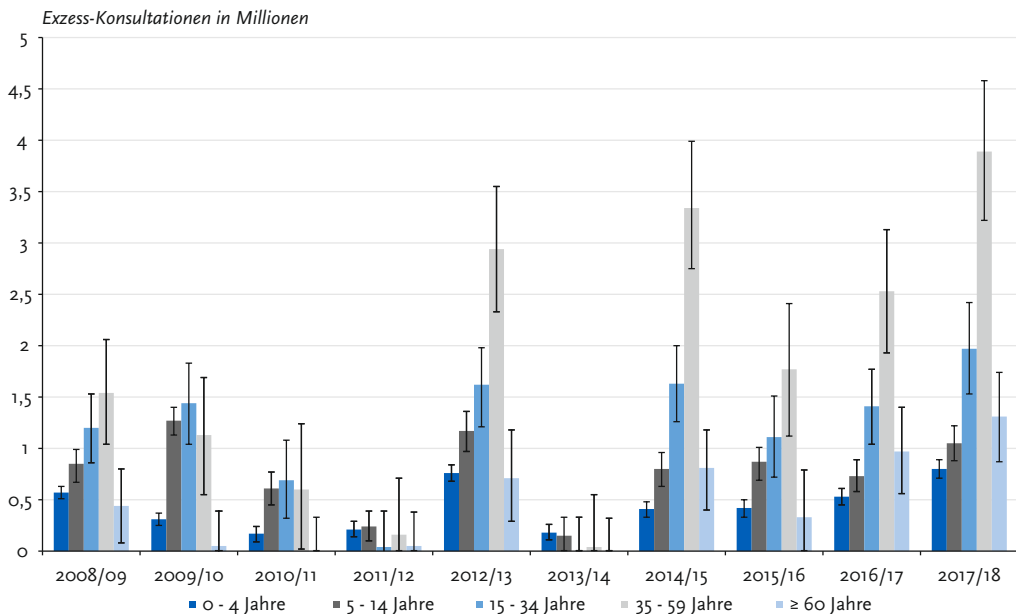
Im Vergleich mit früheren Saisons wurde in der Altersgruppe der Schulkinder in den Saisons 2004/05, 2009/10 (Pandemie) und 2012/13 eine höhere Inzidenz Influenza-bedingter Arztbesuche geschätzt. Demgegenüber wurden in der Altersgruppe der 15- bis 34-Jährigen in der Saison

2017/18 die höchsten Inzidenzwerte geschätzt, gefolgt von den Saisons 2012/13 und 2014/15. Auch in den Altersgruppen der 35- bis 59-Jährigen und bei den ab 60-Jährigen wurden in der Saison 2017/18 höhere Werte geschätzt als in den Vorsaisons. Während bei den 35- bis 59-Jährigen die Saisons 2014/15 und 2012/13 die nächstfolgenden Inzidenzwerte aufwiesen, war in der Altersgruppe ab 60 Jahre die Vorsaison 2016/17 diejenige, für die nach der Saison 2017/18 die höchsten Werte geschätzt wurden.

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,

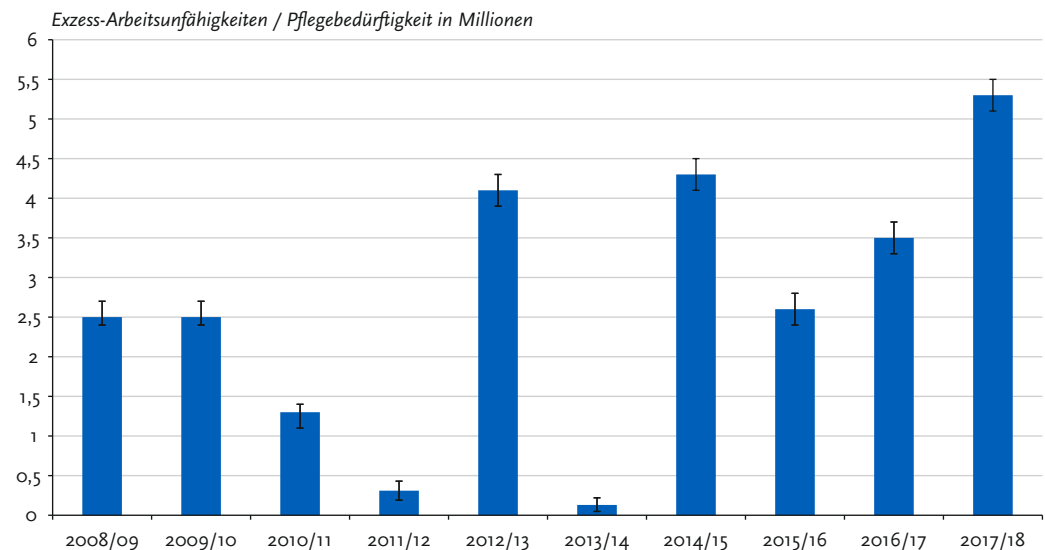
Abb. 13: Influenza-assoziierte Konsultationen nach fünf Altersgruppen in den Saisons 2008/09 bis 2017/18. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall.



Tab. 1: Geschätzte Influenza-bedingte Exzess-Konsultationen pro 100.000 Einwohner in fünf Altersgruppen für Influenza gesamt und die Influenza A-Subtypen A(H1N1)pdm09 und A(H3N2) sowie für Influenza B in der Saison 2017/18. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall.

Exzess-Konsultationen pro 100.000 Einwohner (95 % KI)				
Altersgruppe	Influenza gesamt	Influenza A(H1N1)pdm09	Influenza A(H3N2)	Influenza B
0 bis 4 Jahre	22.100 (19.700 – 24.600)	12.200 (10.600 – 14.000)	900 (700 – 1.300)	8.900 (7.000 – 10.200)
5 bis 14 Jahre	14.500 (12.200 – 16.800)	3.500 (2.900 – 4.300)	400 (300 – 600)	10.500 (8.900 – 12.300)
15 bis 34 Jahre	10.200 (7.900 – 12.500)	2.500 (1.900 – 3.100)	400 (300 – 600)	7.300 (5.600 – 9.000)
35 bis 59 Jahre	13.200 (10.900 – 15.500)	2.700 (2.200 – 3.300)	600 (400 – 800)	9.900 (8.200 – 11.700)
60 Jahre und älter	5.800 (3.900 – 7.700)	900 (600 – 1.300)	200 (100 – 300)	4.700 (3.100 – 6.300)

Abb. 14: Influenza-assoziierte Arbeitsunfähigkeiten bzw. Pflegebedürftigkeit für alle Altersgruppen in den Saisons 2008/09 bis 2017/18. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall.



aber relativ grober Anhaltspunkt für die Krankheitschwere im ambulanten Bereich.

In der Saison 2017/18 wurden insgesamt etwa 5,3 Millionen (95 %-KI 5,1 – 5,5 Millionen) Arbeitsunfähigkeiten bzw. Pflegebedürftigkeiten für alle Altersgruppen geschätzt (Abb. 14). Für die Altersgruppe der 0- bis 4-Jährigen wurden etwa 160.000 (95 %-KI 160.000 – 170.000) zusätzlich häuslich Pflegebedürftige geschätzt, 320.000 (95 %-KI 300.000 – 340.000) Schüler im Alter von 5 bis 14 Jahren fehlten schätzungsweise Influenza-bedingt während der Grippezelle in der Schule. In der Altersgruppe der 15- bis 34-Jährigen wurden für Deutschland etwa 1,5 Millionen (95 %-KI 1,4 – 1,6 Millionen) zusätzliche Arbeitsunfähigkeiten geschätzt, entsprechend für die Altersgruppe der 35- bis 59-Jährigen 2,9 Millionen (95 %-KI 2,8 – 3,1 Millionen) und für die ab 60-Jährigen 420.000 (95 %-KI 380.000 – 460.000). Für die Altersgruppe der arbeitenden Bevölkerung (15 bis 59 Jahre) ergaben die Schätzungen damit rund 4,4 Millionen Arbeitsunfähigkeiten. Die Werte zeigen ebenfalls, dass die Grippezelle stärker war als alle früheren Grippezellen (seit 2001/02).

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. 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, 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 Grippezelle. 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 2017/18 erstmals die Schätzwerte der AGI deutlich übertrafen (rund 60.000). Trotz erneut deutlich angestiegener Diagnostik in der Saison 2017/18 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 Grippezelle ko-zirkulierende Erreger verursacht worden sein, z. B. durch eine RSV-Zirkulation parallel zur Grippezelle. Deshalb kann dies auch in der Saison 2017/18 zu einer Überschätzung der Influenza-bedingten Krankenhauseinweisungen in dieser Altersgruppe in Relation zu den Schätzwerten der anderen Altersgruppen geführt haben.

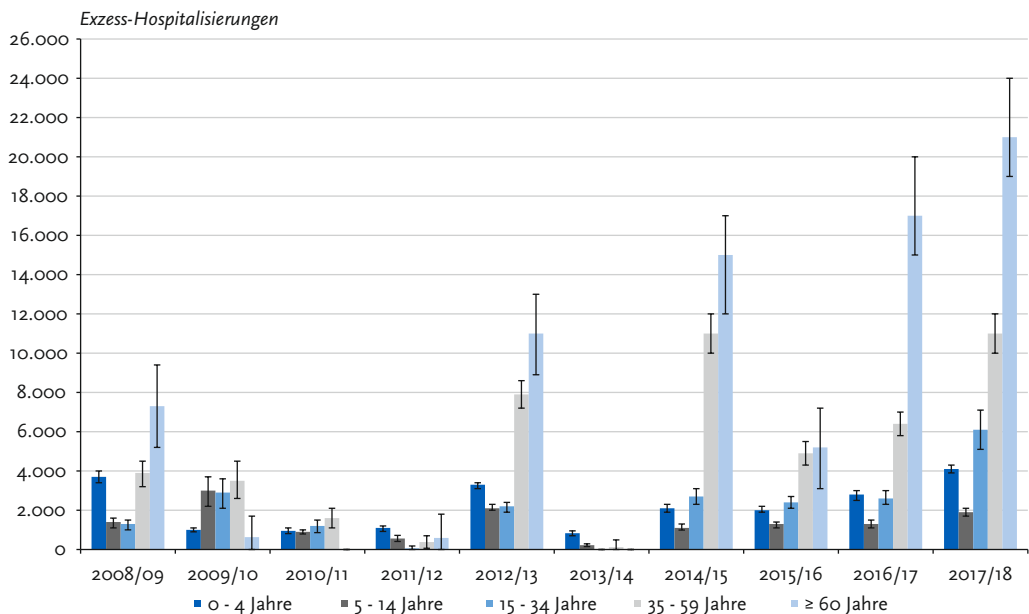
Es wurde geschätzt, dass 114 (95 %-KI 108 – 119) Kleinkinder pro 100.000 wegen Influenza hospitalisiert wurden. Für die Altersgruppe der Schulkinder (5 bis 14 Jahre) wurden 26 (95 %-KI 23 – 29) Kinder pro 100.000, für die Altersgruppe der 15- bis 34-Jährigen 32 (95 %-KI 26 – 37) pro 100.000 Personen in dieser Altersgruppe hospitalisiert. Für die 35- bis 59-Jährigen wurden 37 (34 – 41) pro 100.000 Erwachsene und für die ab 60-Jährigen 93 (95 %-KI 84 – 107) pro 100.000 ältere Einwohner geschätzt. In Bezug auf die verschiedenen Altersgruppen hatten die jüngste und die älteste Altersgruppe das höchste Risiko für schwere Krankheitsverläufe. Im Vergleich mit der Saison 2012/13 war das Risiko einer Influenza-bedingten Hospitalisierung in der Altersgruppe der 0- bis 4-Jährigen etwa gleich hoch wie in der Saison 2017/18. In der Altersgruppe der ab 60-Jährigen war die Saison 2017/18 nach 2016/17 erneut mit einem besonders hohen Risiko für eine Krankenhauseinweisung wegen Influenza verbunden.

In dieser Saison wurden aus den Daten der AGI 45.000 (95 %-KI 42.000 – 47.000) Influenza-bedingte Hospitalisierungen geschätzt. Die meisten der zusätzlichen berechneten

Krankenhauseinweisungen ergaben sich in der Altersgruppe der ab 60-Jährigen mit rund 21.000 (95 %-KI 19.000 – 24.000), gefolgt von der nächstjüngeren Altersgruppe der 35- bis 59-Jährigen mit 11.000 (95 %-KI 10.000 – 12.000) und der Altersgruppe der 15- bis 34-Jährigen mit 6.100 (95 %-KI 5.100 – 7.100). Die Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder trug mit schätzungsweise 4.100 (95 %-KI 3.900 – 4.300) Hospitalisierungen zu den Krankenhauseinweisungen wegen Influenza bei. In der Altersgruppe der Schulkinder wurde mit 1.900 (95 %-KI 1.700 – 2.100) Influenza-bedingten Krankenhauseinweisungen der geringste Wert geschätzt. Im Vergleich mit früheren Saisons ergibt die Gesamtschätzung für die Saison 2017/18 deutlich höhere Werte als in den starken Saisons 2012/13, 2014/15 und 2016/17. Die Altersgruppe der 35- bis 59-Jährigen war in der aktuellen Saison ähnlich stark betroffen wie in der Saison 2014/15, während die Zahl der Hospitalisierungen in der jüngsten und in der ältesten Altersgruppe im Vergleich aller Saisons 2017/18 die höchsten Werte erreichte (Abb. 15).

Wenn die geschätzten Exzess-Hospitalisierungen zu den Exzess-Konsultationen in Bezug gesetzt werden, zeigt sich in der Saison 2017/18 wie in den Vorsaisons insbesondere in der Altersgruppe der ab 60-Jährigen ein erhöhtes Risiko wegen Influenza hospitalisiert zu werden. Auch für die Säuglinge und Kleinkinder bis zur Vollendung des vierten Lebensjahres wurde im Vergleich zu den Schulkindern und jungen Erwachsenen ein höheres Risiko geschätzt (Abb. 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 lag der Wert in der Saison 2017/18 bei 16 Krankenhauseinweisungen pro 1.000 Arztbesuche und damit auf gleicher Höhe wie in der Saison 2012/13, in der Influenza A(H₃N₂)-, Influenza A(H₁N₁)pdm09- und Influenza B-Viren zu fast gleichen Anteilen zirkulierten. Auffällig ist für die Saison 2017/18 ein höheres Hospitalisierungsrisiko wegen Influenza in der Altersgruppe der 15- bis 34-Jährigen, dass im Vergleich mit den

Abb. 15: Influenza-assoziierte Hospitalisierungen nach Altersgruppen in den Saisons 2008/09 bis 2017/18. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall.



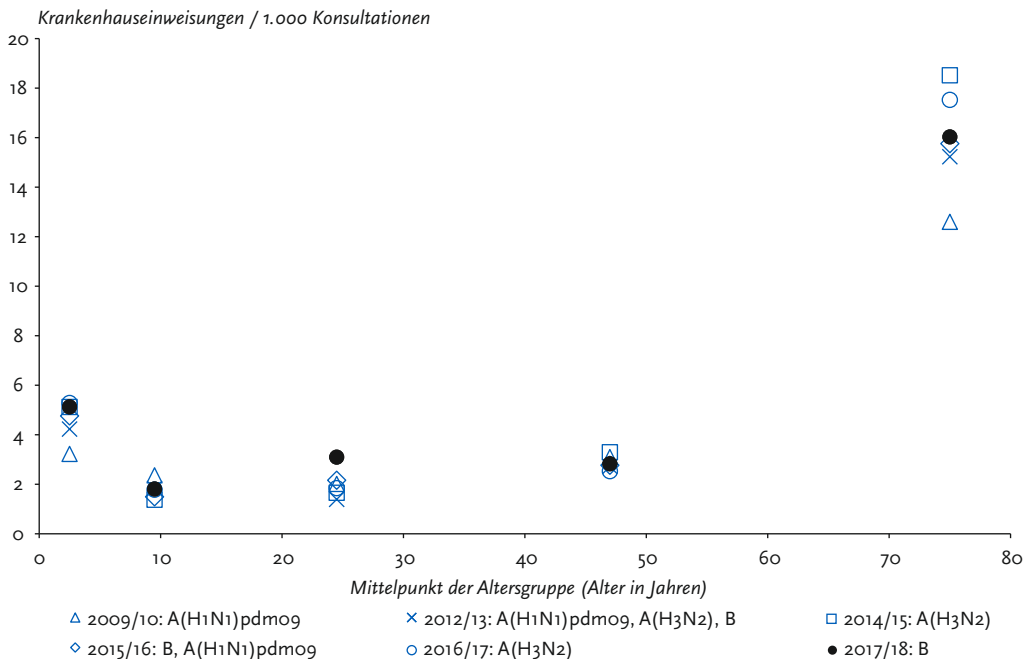
gezeigten Vorsaisons von 2 auf 3 Hospitalisierungen pro 1.000 Arztbesuche gestiegen ist.

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 und übermittelte Fälle gemäß IfSG)

Die Zahl der Influenza-assoziierten Todesfälle ist ebenfalls eine wichtige Größe für die Beurteilung der Krankheitslast durch schwer verlaufende Influenza-Erkrankungen. Für eine Exzess-Schätzung der Influenza-bedingten Todesfälle sind die in der AGI registrierten Todesfälle wegen ARE aber nicht geeignet, da Todesfälle sehr selten sind und in dem vergleichsweise kleinen Sentinel nicht repräsentativ erfasst werden können. Auch die gemäß IfSG an das RKI übermittelten Todesfälle bilden keine Grundlage für Hochrechnungen. Im Gegensatz zu anderen Erkrankungen wird Influenza auf dem Totenschein häufig nicht als Todesursache eingetragen, selbst wenn im Krankheitsverlauf eine Influenza labordiagnostisch bestätigt wurde und wesentlich zum Tod beigetragen hat (siehe auch Tab. 2). Es ist die Erfahrung vieler Länder, dass sich Todesfälle, die der Influenza zuzuschreiben sind,

Abb. 16: Zahl der geschätzten Exzess-Hospitalisierungen pro 1.000 Exzess-Konsultationen in fünf Altersgruppen (dargestellt als Mittelpunkt der Altersgruppe) in den Saisons 2009/10, 2012/13 und 2014/15 bis 2017/18. In der Legende ist für die jeweilige Saison zusätzlich der dominant zirkulierende Influenzavirustyp bzw. -subtyp aufgeführt.



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 Kriegsterbefälle 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 2017 vor. Für Berlin konnten in der Saison 2017/18 allerdings Daten zu Sterbefällen zeitnah analysiert werden. Die Ergebnisse werden in Kapitel 7.4 ausführlicher beschrieben.

In Tabelle 2 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 2 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 (z. B. in der pandemischen Saison 2009/10: 258 Todesfälle, Saison 2015/16: 237 Todesfälle, Tab. 2). Die Gesamtmortalität lag dann noch im für diesen Zeitraum erwarteten Bereich (ohne Influenzavirus-zirkulation). Außerdem sind die Anteile der Influenzavirustypen bzw. -subtypen, wie sie in den an das NRZ gesandten Proben nachgewiesen wurden, in Tabelle 2 enthalten.

In der Saison 2017/18 wurden 1.674 Todesfälle mit Influenzavirusinfektion gemäß IfSG an das RKI übermittelt. Verglichen mit der Saison 2016/17 sind dies mehr als doppelt so viele gemeldete Todesfälle mit Influenza-Infektion. 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 unabhängigen der Schwere der Grippewellen ansteigenden Zahl der übermittelten Todesfälle pro Jahr seit Inkrafttreten des IfSG im Jahr 2001.

Bei 1.129 Fällen wurde vom Gesundheitsamt angegeben, dass die Person an der Influenzaerkrankung bzw. deren Folgen verstorben ist. 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.

Von den 1.674 übermittelten Todesfällen waren 51 % männlich. Bezüglich der Altersverteilung wurden 1.460 (87 %) Todesfälle in der Altersgruppe ab 60 Jahre übermittelt, 835 (50 %) aller übermittelten Todesfälle waren 80 Jahre oder älter. In der Altersgruppe der 35- bis 59-Jährigen wurden 162 (10 %) Fälle übermittelt. Der Anteil liegt hier im Vergleich zur Saison 2017/18 um fast fünf Prozentpunkte höher. 18 (1 %) Todesfälle wurden in der Altersgruppe der 15- bis 34-Jährigen übermittelt, 13 in der Altersgruppe der 5- bis 14-Jährigen und 20 Todesfälle (1 %) in der jüngsten Altersgruppe (0- bis 4-Jährige).

Von den 1.674 Todesfällen mit einer Influenzavirusinfektion wurde in 1.222 Fällen (73 %) gemäß IfSG an das RKI übermittelt werden (z. B. in der pandemischen Saison 2009/10: 258 Todesfälle, Saison 2015/16: 237 Todesfälle, Tab. 2).

ein Influenza B-Virus nachgewiesen. 90 % der Fälle mit nachgewiesenen Influenza B-Viren waren 60 Jahre und älter (679 (56 %) mindestens 80 Jahre). Influenza A wurde in 340 Fällen labor-diagnostisch nachgewiesen. Davon waren 87 % mindestens 60 Jahre und ca. ein Drittel hochaltig (mindestens 80 Jahre). In den jüngeren Altersgruppen (0 bis 14 Jahre) wurden in zwei Drittel der Fälle Influenza A-Viren nachgewiesen. In den mittleren Altersgruppen (15 bis 59 Jahre) wurden

dagegen Influenza B-Viren (56 %) häufiger nachgewiesen und haben in 66 % der Fälle zum Tode beigetragen. Ein ähnliches Bild ist bei Personen ab 60 Jahren zu sehen. Auch hier dominierte Influenza B mit 76 % unter den Todesfällen.

Abbildung 17 zeigt die Altersverteilung nach Kalenderwoche des Todesdatums (Sterbewoche) (Datenstand: 29.05.2018).

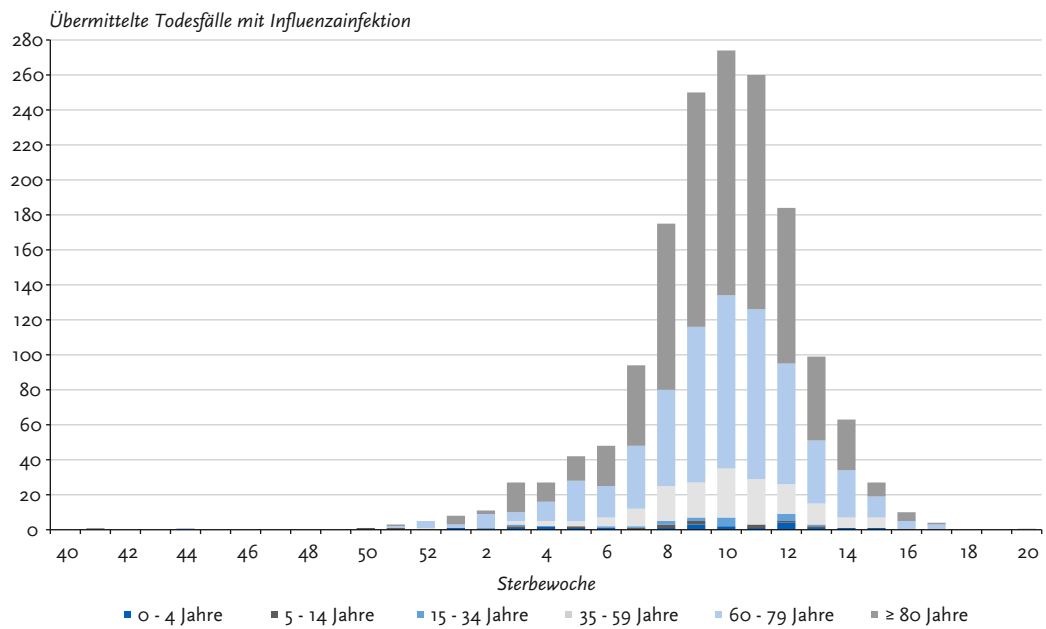
Tab. 2: Geschätzte Influenza-bedingte Todesfälle (Exzess-Mortalität während der Influenzawellen) sowie an das RKI übermittelte Todesfälle mit laborbestätigter Influenzainfektion gemäß Infektionsschutzgesetz, Saison 2001/02 bis Saison 2017/18. Zusätzlich ist die Verteilung der im AGI-Sentinel identifizierten Influenzavirustypen und -subtypen angegeben. Der Anteil des dominant in einer Saison zirkulierenden Influenzavirustyps bzw. -subtyps ist blau gekennzeichnet, bei Ko-Zirkulation eines zweiten Influenzavirustyps bzw. -subtyps von über 30 % ist die Angabe schwarz fett gedruckt.

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
2004/05	11.700	13	54	26	20
2005/06	0	5	20	10	70
2006/07	200	8	85	14	1
2007/08	900	7	1	51	48
2008/09	18.800	10	72	6	21
2009/10	0	258	0	100	0
2010/11	0	165	1	62	37
2011/12	2.400	14	75	1	24
2012/13	20.700	196	31	34	35
2013/14	0	23	61	30	9
2014/15	21.300	274	62	15	23
2015/16	0	237	2	43	55
2016/17	22.900	722	93	1	6
2017/18	n.v.	1.674	4	28	68

* 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

Abb. 17: Zahl der an das RKI übermittelten Todesfälle mit Influenzavirusinfektion in sechs Altersgruppen pro Woche, in der die Fälle verstarben (Sterbewoche) (n = 1.615 mit Altersangabe).



5.4 Internationale Situation in der Saison 2017/18

Die Grippewelle 2017/18 begann in Europa relativ früh, allerdings zwei Wochen später als in der Saison 2016/17. In der 48. KW 2017 überstieg die Influenza-Positivrate für die in den Mitgliedsländern getesteten Sentinelproben den europäischen Grenzwert von 10 % für den Beginn der Grippewelle. Am 20.12.2017 veröffentlichte das ECDC eine erste Risikoeinschätzung zur Saison. Darin hieß es, dass in Europa zunächst am häufigsten Influenza A(H3N2)- und Influenza B-Viren der Yamagata-Linie nachgewiesen wurden. Gegen Influenza A(H3N2) wurde eine gute vorbestehende Immunität in der Bevölkerung vermutet, da dieser Subtyp in der Vorsaison 2016/17 in ganz Europa am weitesten verbreitet war. Da im trivalenten Impfstoff der Saison 2017/18 ein B-Virus der Victoria-Linie enthalten war, wurde auf den möglicherweise reduzierten Schutz der Impfung gegen Influenza B-Viren der Yamagata-Linie und die

Bedeutung zusätzlicher Präventionsoptionen hingewiesen. Insgesamt dauerte die Phase deutlich erhöhter Influenza-Aktivität in Europa mit Positivenraten von 40 % und höher von der 52. KW 2017 bis zur 12. KW 2018. Diese massive Influenzaviruszirkulation hat zur Einschätzung einer schweren Saison in Europa beigetragen. In fast allen Ländern im europäischen Influenzanezwerk zirkulierten Influenza B-Viren der Yamagata-Linie dominant, allerdings war die Ko-Zirkulation von Influenza A-Viren von Land zu Land unterschiedlich. Im Vereinigten Königreich wurden im Vergleich zum deutschen Sentinel viel mehr Influenza A(H3N2)-Viren nachgewiesen. Eine mögliche Ursache könnten die vielen Flugverbindungen und damit Personenkontakte zu den USA sein. In Nordamerika zirkulierten, anders als in Europa, im zweiten Jahr in Folge Influenza A(H3N2)-Viren dominant und führten zu einer so starken Grippewelle, dass die Werte mancher Indikatoren die der Pandemie 2009 deutlich überschritten. Für die Pandemie 2009 waren in Nordamerika bezüglich der Arztbesuche mit Influenza-typischen

Symptomen (genau wie in England) deutlich höhere Werte erzielt worden als in den saisonalen Grippewellen davor und danach. Für Deutschland konnte dies nicht gezeigt werden. Wie in der Saison 2016/17 wurden, unabhängig davon, ob in einem Land vorwiegend Influenza B- oder Influenza A(H3N2)-Viren identifiziert wurden, besonders viele Erkrankte in den höheren Altersgruppen berichtet, auch schwere Krankheitsverläufe waren in dieser Altersgruppe am häufigsten. Im europäischen Projekt zum Monitoring von Mortalitätsdaten, EuroMOMO, wurden von Dezember 2017 bis zum März 2018 höhere Sterberaten ermittelt als in diesen Wochen im Mittel erwartet wurde, insbesondere in der Altersgruppe von Menschen ab 65 Jahren.

Obwohl in Europa mit Influenza B und den USA mit Influenza A(H3N2) unterschiedliche Viren dominant zirkulierten, waren in beiden Weltregionen insbesondere ältere Menschen von Erkrankungen betroffen und es wurden damit auch vermehrt schwere Krankheitsverläufe berichtet. In den USA gab es wie in der Saison 2016/17 mit rund 60 % aller Influenza-bedingten Krankenhauseinweisungen die meisten Hospitalisierungen in der Altersgruppe ab 65 Jahre. Von den erwachsenen Influenzapatienten mit schweren Krankheitsverläufen, die hospitalisiert werden mussten, hatten 92 % mindestens eine vorbestehende Grunderkrankung. Am häufigsten mit knapp 46 % wurden bei den Erwachsenen kardiovaskuläre Grunderkrankungen berichtet, gefolgt von Stoffwechselerkrankungen (43 %), starkem Übergewicht (37 %) und chronischen Lungenerkrankungen mit 30 %. Bei den hospitalisierten Kindern hatten 57 % mindestens eine vorbestehende Grunderkrankung. Am häufigsten (23 %) wurde Asthma angegeben, gefolgt von neurologischen Störungen (15 %) und starkem Übergewicht mit 10 %. Von den Frauen im Alter zwischen 15 und 44 Jahren, bei denen der Gestationsstatus bekannt war, waren 31 % schwanger.

6 Virologische Analysen in der Influenzasaison 2017/18

Marianne Wedde, Susanne Duwe, Barbara Biere,
Ralf Dürrwald

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.

6.1 Influenzavirusschnachweise

In der Saison 2017/18 (40. KW 2017 – 20. KW 2018) wurden im NRZ insgesamt 5.605 Sentinelproben untersucht. Unter den 2.242 bis zur 20. KW nachgewiesenen Influenzaviren waren 628 A(H1N1)pdm09- (28 %), 88 A(H3N2)- (4 %) und 1.526 Influenza B-Viren (68 %). Innerhalb der Gruppe der B-Viren wurden 1.509 B/Yamagata- (B/Yam) und 17 B/Victoria-Viren (B/Vic) identifiziert. Tab. 3 vermittelt einen Überblick über die Einsendungen im Sentinel der AGI Influenza. Weitere 183 Proben wurden im Rahmen von Ausbrüchen, der Untersuchung schwerer Fälle und von Einsendungen zur Typisierung und anderer Studien untersucht.

Tab. 3: Nachweis von Influenzaviren im virologischen Sentinel der AGI für die Saison 2017/18 (40. KW 2017 – 20. KW 2018; grau: Grippewelle nach AGI-Definition).

KW	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	1	2	3	4	5
Proben*	43	100	91	67	67	107	113	135	141	141	128	101	50	157	198	265	308	370
A(H1N1)pdm09	0	0	1	0	0	2	2	1	2	2	5	7	5	7	20	18	31	38
A(H3N2)	0	0	0	0	0	0	0	0	3	4	1	1	0	3	2	5	5	2
B/Yam	3	2	1	0	1	0	0	3	2	1	5	8	12	33	36	89	121	154
B/Vic	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	5	2

KW	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Proben*	357	397	396	418	389	319	207	148	91	92	73	47	36	33	20
A(H1N1)pdm09	27	61	53	86	84	71	46	34	15	8	3	0	0	0	0
A(H3N2)	7	7	7	7	7	5	7	7	4	1	1	0	2	0	0
B/Yam	136	166	180	188	169	112	47	26	11	1	1	1	0	0	0
B/Vic	0	1	2	4	0	0	1	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 2017/18 wurden im NRZ insgesamt 1.215 Influenzaviren isoliert: 488 A(H1N1)pdm09-, 72 A(H3N2)- und 662 Influenza B-Viren (649 B/Yam und 13 B/Vic). Tab. 4 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.

744 Influenzavirusisolate wurden von nachfolgend aufgeführten Laboratorien zur weiteren 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.

Tab. 4: Isolierte Influenzaviren im virologischen Sentinel der AGI für die Saison 2017/18 (40. KW 2017 – 20. KW 2018); grau: Grippewelle nach AGI-Definition).

KW	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	1	2	3	4	5
Anzahl*	0	0	1	0	1	2	1	6	6	6	10	13	14	31	51	87	87	99
A(H1N1)pdm09	0	0	0	0	0	2	1	1	2	2	4	7	3	6	16	66	27	33
A(H3N2)	0	0	0	0	1	0	0	1	2	3	1	1	0	2	2	5	4	1
B/Yam	0	0	1	0	0	0	0	4	2	1	5	5	11	25	32	15	53	63
B/Vic	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	2

KW	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Anzahl*	74	136	119	115	125	93	73	42	12	4	4	1	2	0	0
A(H1N1)pdm09	21	47	40	45	50	44	34	24	9	2	2	0	0	0	0
A(H3N2)	4	6	4	6	7	4	6	5	3	1	1	0	2	0	0
B/Yam	49	82	74	61	68	45	31	13	6	1	1	1	0	0	0
B/Vic	0	1	1	3	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0

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

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

Für die Etablierung der Immunsereen 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 Impflings (Alter, vorhergehende Antigenkontakte zu Influenzaviren, immunologische Reaktivität) von Bedeutung sind.

Insgesamt wurden 1.953 Influenzaviren untersucht (699 A(H1N1)pdm09, 75 A(H3N2), 1.161 B/Yam und 18 B/Vic). Von diesen konnten 681 A(H1N1)pdm09-, 30 A(H3N2)-, 1122 B/Yam- und 18 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. Die Mehrzahl der A(H3N2)-Viren war dadurch gekennzeichnet, dass sie zwar in Zellkultur angezüchtet werden konnten, aber keine Erythrozyten agglutinierten. Vergleichbare Daten wurden auch vom WHO-Zentrum in London berichtet. Daher wurde ein Neutralisationstest durchgeführt und/oder die Viren wurden mittels Pyrosequenzierung (PSQ) untersucht.

Eine Übersicht über die in der Saison 2017/18 im NRZ charakterisierten Influenzaviren ist in den Tabellen 5 bis 8 dargestellt.

Tab. 5: Gesamtzahl der typisierten/charakterisierten Influenzaviren aus Deutschland, Saison 2017/18.

KW	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	1	2	3	4	5
A(H1N1)pdm09	0	0	1	1	0	2	2	1	2	2	4	9	6	10	30	40	64	58
A(H3N2)	0	1	0	0	1	0	0	1	3	3	1	2	0	2	3	4	6	7
B	1	0	1	0	0	0	0	4	3	2	7	11	18	41	56	98	101	121
Σ	1	1	2	1	1	2	2	6	8	7	12	22	24	53	89	142	171	186

KW	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	Σ
A(H1N1)pdm09	41	79	67	65	78	52	43	27	9	4	1	1	0	0	0	699
A(H3N2)	11	9	4	2	8	2	0	3	2	0	0	0	0	0	0	75
B	83	128	120	102	120	78	39	25	16	2	1	1	0	0	0	1.179
Σ	135	216	191	169	206	132	82	55	27	6	2	2	0	0	0	1.953

Tab. 6: Gesamtzahl der charakterisierten Influenza A(H1N1)pdm09-Viren aus Deutschland, Saison 2017/18.

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	1																									149	
Bayern										1		1			1	1	3	1	2	3	4	3	4	9	4	3	1								41
Berlin															2	1	3	3	2	7	3	7	6	7	4	1	1								47
Brandenburg													1		1		1	2		1	1	1	3		3	2	1							17	
Bremen														1			1	1	2	2	1	4	2	1	2	2	1	1						21	
Hamburg																	1					1												2	
Hessen															1	1	2	2	1	6	5	3	6	4	4	1	2							38	
Mecklenburg-Vorpommern																				1			1	1										3	
Niedersachsen				1											1	3	5	11	5	6	13	20	10	17	9	3	2	1						107	
Nordrhein-Westfalen					1	1					1	3			1	2	3	3	5	5	6	4	6	6	4	5	1							63	
Rheinland-Pfalz									1	1	1			1		2	4	3	1	5	4	4	5	2	1	3	1							39	
Saarland												3						2		4	3	1	1	2	1									17	
Sachsen			1										1		6	6	4	11	2	6	6	9	11	8	6		2	1						80	
Sachsen-Anhalt					1												3	1	1		3	4	1	2	3	5	1							25	
Schleswig-Holstein																									1									2	
Thüringen											1			1	1	2	7	1	7	3	7	5	3	5	1	3	1							48	
Σ	0	0	1	1	0	2	2	1	2	2	4	9	6	10	30	40	64	58	41	79	67	65	78	52	43	27	9	4	1	1	0	0	0	699	

Tab. 7: Gesamtzahl der charakterisierten Influenza A(H3N2)-Viren aus Deutschland, Saison 2017/18.

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				1				2			1	2	3	3		2						1	1							18	
Bayern														1							1	1	1	1			1							6	
Berlin														1					2				1	1										5	
Brandenburg									1	1						1		8																11	
Bremen																																		0	
Hamburg																			1															1	
Hessen											1										1													2	
Mecklenburg-Vorpommern																																		0	
Niedersachsen									2								1		2	1		1												7	
Nordrhein-Westfalen									2							1	1	1	3	2		1			1									12	
Rheinland-Pfalz																																		0	
Saarland																		1								1								2	
Sachsen																		2	2		2													6	
Sachsen-Anhalt															1		1	1				2												5	
Schleswig-Holstein																																			0
Thüringen																																			0
Σ	0	1	0	0	1	0	0	1	3	3	1	2	0	2	3	4	6	7	11	9	4	2	8	2	0	3	2	0	0	0	0	0	0	75	

Tab. 8: Gesamtzahl der charakterisierten Influenza B-Viren aus Deutschland, Saison 2017/18.

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												3	3	11	16	19	24	21	12	18	10	7	8	8	2	4	3							169
Bayern							1				3		1	3	6	13	7	11	8	10	8	10	8	8	2	1	1							101
Berlin												1		1	1	6	6	4	5	9	6	10	6	3	2	2	1	1						62
Brandenburg													1	1	2	2	4	4	2	5	5	6	5	3	1	2								43
Bremen												2		2	1	1	2	2		3	5	3	2	1	1									25
Hamburg															3	1		2	2	2	3	1	2											16
Hessen											1		4	2	3	3	5	2	6	6	6	6	3	3	1	1								52
Mecklenburg-Vorpommern																1		4	1	3	4	1	2	1										17
Niedersachsen			1					1	1	1	3		4	7	19	17	22	10	13	11	6	13	12	2	1	1								146
Nordrhein-Westfalen	1						2	1				2	7	6	4	11	8	8	7	11	15	6	8	11	5	2								115
Rheinland-Pfalz										1			4	2	2	4	8	5	5	6	3	4	1	1	2									48
Saarland													1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	1	1										15
Sachsen							1	1	1	1	2	5	12	14	11	16	11	13	13	12	13	6	7	8	8	1								156
Sachsen-Anhalt										1		1	2	2	3	11	7	12	14	18	27	32	11	4	2									147
Schleswig-Holstein																2	2	1	1	4	1													9
Thüringen																2	2	4	5	2	15	10	6	4	3	1								58
Σ	1	0	1	0	0	0	0	4	3	2	7	11	18	41	56	98	101	121	83	128	120	102	120	78	39	25	16	2	1	1	0	0	0	1179

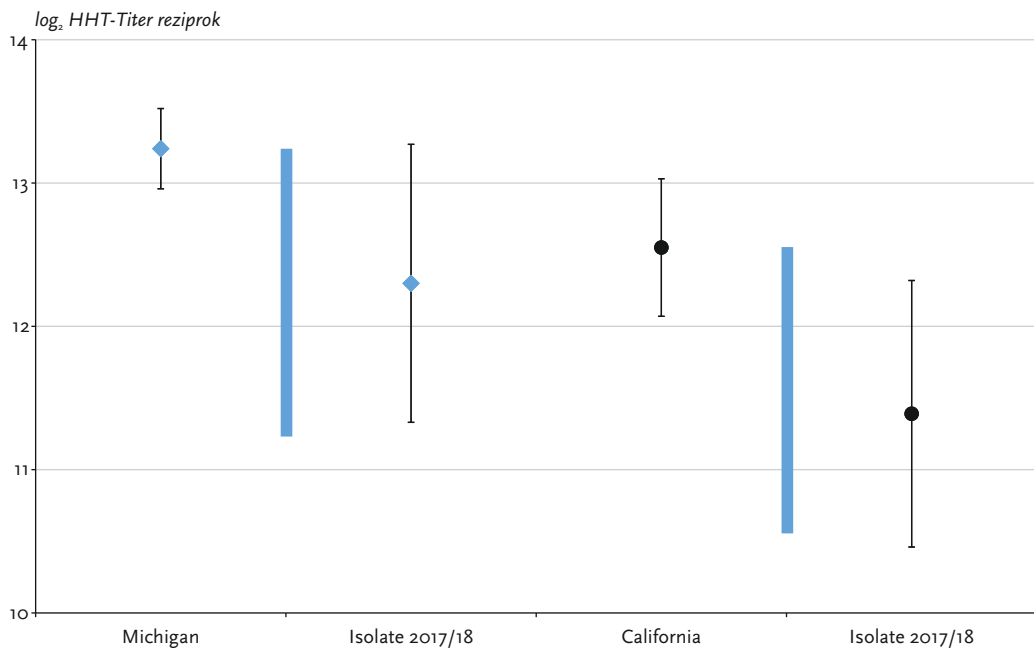
6.3.1 Influenza A(H1N1)pdm09-Viren

Influenza A(H1N1)pdm09-Viren wurden während der gesamten Saison 2017/18 nachgewiesen. Die Nachweisraten stiegen von 6 % in der 52. KW 2017 auf 23 % in der 13. KW 2018. Die A(H1N1)pdm09-Viren lösten mit der 13. KW 2018 die B/Yam-Viren als dominierende Viren ab. Ab der 14. KW 2018 fielen die Nachweisraten aller Influenzaviren und reflektierten das Ende der Grippeperiode. Die 681 charakterisierten A(H1N1)pdm09-Viren zeigten mit sehr wenigen Ausnahmen eine sehr gute Reaktivität mit dem Impfstamm A/Michigan/45/2015 (Abb. 18). Die hohe Reaktivität mit dem gegen den Impfstamm A/Michigan/45/2015 generierten Frettchenserum blieb über die gesamte Saison stabil (Abb. 18, Tab. 9). Weiterhin wurde auch Immunsersum gegen das Virus A/California/7/2009 in die Analysen einbezogen, welches bis zur Saison 2016/17 als Impfstamm eingesetzt worden war. Die Prüfung der Passfähigkeit der Impfstämme mit den aktuellen Virusisolaten erfolgt auf der Basis individueller Immunsere von

Frettchen. Die Antikörper dieser Frettchenserum sind gegen den jeweiligen Impfstamm gerichtet. Für die Bewertung ist nicht die Höhe des Titters, 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. 18 bis 21 als blauer Balken gekennzeichnet. Die Daten reflektieren eine hohe Eignung des Impfstamms Michigan/45/2015 für A(H1N1)pdm09-Viren während der gesamten Saison 2017/18.

Auf der Basis von serologischen Daten und phylogenetischen Analysen wurde der Impfstamm A/Michigan/45/2015 von der WHO für die Empfehlung zur Impfstoffzusammensetzung für die Saison 2018/19 auf der Nordhalbkugel beibehalten.

Abb. 18: Reaktivität der A(H1N1)pdm09-Isolate der Saison 2017/18 (Geometrisches Mittel von 681 untersuchten Isolaten mit Standardabweichung) im HHT gegen spezifische Immunsere von Frettchen generiert gegen die Impfstämme A/Michigan/45/2015 (blauer Rhombus) und A/California/7/2009 (schwarzer Kreis) im Vergleich zu den Impfviren Michigan und California. Blauer Balken: Bereich, in dem von einer guten Abdeckung der zirkulierenden Viren durch die für den Impfstoff genutzten Referenzviren ausgegangen werden kann (Match).



Tab. 9: Antigene Analyse von Influenza A(H1N1)pdm09-Viren im HHT (randomisiert ausgewählte Viren)

Mt.*	A(H1N1)pdm09	Immunsерum	
		Michigan	California
	Impfstämme		
	A/California/7/2009	5.120	6.008°
	A/Michigan/45/2015	9.708°	5.120
	Virusisolate		
Okt.	A/Niedersachsen/188/2017	10.240	5.120
Nov.	A/Sachsen-Anhalt/101/2017	2.560	1.280
	A/Baden-Württemberg/253/2017	5.120	2.560
Dez.	A/Bayern/95/2017	2.560	1.280
	A/Thüringen/170/2017	5.120	2.560
Jan.	A/Bremen/1/2018	5.120	2.560
	A/Berlin/5/2018	10.240	5.120
	A/Brandenburg/4/2018	10.240	5.120
Feb.	A/Sachsen/22/2018	5.120	2.560
	A/Saarland/7/2018	10.240	5.120
	A/Nordrhein-Westfalen/41/2018	10.240	5.120
Mär.	A/Hessen/23/2018	10.240	5.120
	A/Niedersachsen/81/2018	10.240	5.120
	A/Nordrhein-Westfalen/62/2018	5.120	2.560
Apr.	A/Brandenburg/25/2018	10.240	5.120
	A/Rheinland-Pfalz/40/2018	2.560	1.280
	A/Sachsen/13086/2018	5.120	2.560

* Monat der Abstrichentnahme.

° Geometrisches Mittel aus 13 Untersuchungen.

Die Ergebnisse sind als reziproke Titer dargestellt. Höhere Titer beweisen eine größere Ähnlichkeit mit dem Impfstamm. < 20 Nachweisgrenze.

Tab. 10: Antigene Analyse von Influenza A(H3N2)-Viren im HHT (randomisiert ausgewählte Viren).

Mt.*	A(H3N2)	Immunsерum Hong Kong Singapore (3C.2a) (3C.2a1)	
	Impfstämme		
	A/Hong Kong/4801/2014	254°	160
	A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016	160	403°
	Virusisolate		
Nov.	A/Niedersachsen/189/2017	80	320
Jan.	A/Baden-Württemberg/52/2018	<20	40
	A/Sachsen-Anhalt/6/2018	160	320
	A/Baden-Württemberg/110/2017	80	320
	A/Saarland/1/2018	<20	80
Feb.	A/Sachsen/8/2018	80	320
	A/Niedersachsen/71/2018	20	40
	A/Sachsen/48/2018	40	80
	A/ Baden-Württemberg/131/2018	80	320
	A/ Baden-Württemberg/150/2018	160	160
Mär.	A/Bayern/31/2018	40	80
	A/Nordrhein-Westfalen/47/2018	40	160
	A/Bayern/39/2018	<20	80
Apr.	A/Bayern/47/2018	80	80

* Monat der Abstrichentnahme.

° Geometrisches Mittel aus 9 Untersuchungen.

Die Ergebnisse sind als reziproke Titer dargestellt. Höhere Titer beweisen eine größere Ähnlichkeit mit dem Impfstamm. < 20 Nachweisgrenze.

6.3.2 Influenza A(H3N2)-Viren

Influenza A(H3N2)-Viren stellten einen geringen Teil aller isolierten Influenzaviren dar. Nur wenige A(H3N2)-Viren konnten im HHT untersucht werden, weil die hämagglutinierende Aktivität der A(H3N2)-Viren seit der Saison 2012/13 abnimmt. Als Referenzseren dienten in Frettchen etablierte Immunseren gegen die Stämme A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 und A/Hong Kong/4801/2014. A/Hong Kong/4801/2014 war der A(H3N2)-Impfstamm in der Saison 2017/18. A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 wurde von der WHO als Impfstamm für die Saison 2018/19 empfohlen.

Mittels HHT wurden 30 A(H3N2)-Viren untersucht. Die Viren reagierten gut mit dem Immunserum gegen den Stamm A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (empfohlener Impfstamm für Influenzasaison 2018 südliche Hemisphäre

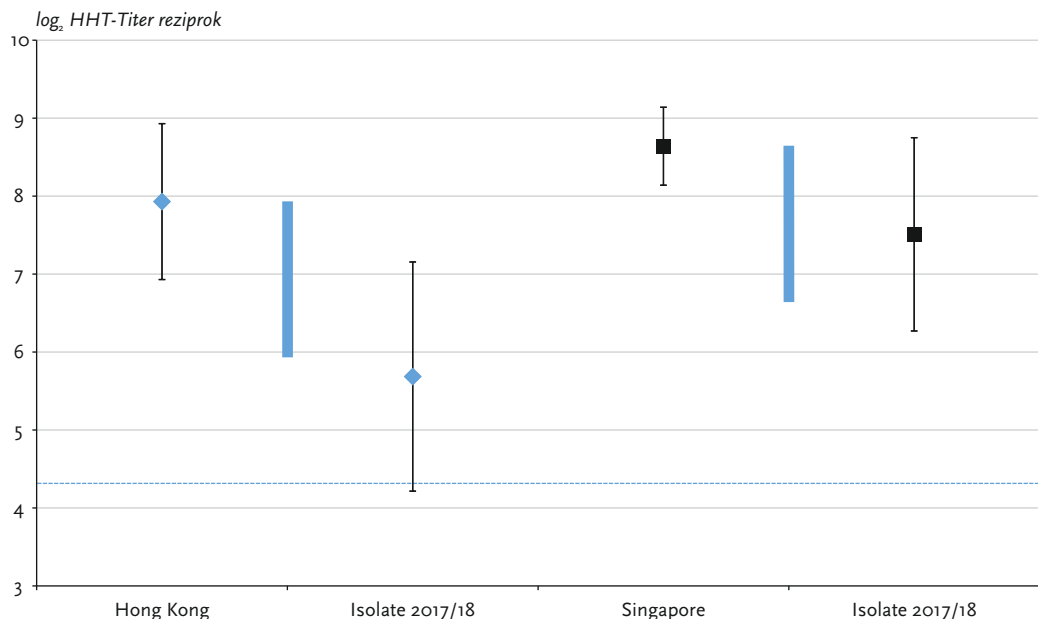
und Influenzasaison 2018/19 nördliche Hemisphäre). Die Titer gegen den Stamm A/Hong Kong/4801/2014 (Impfstamm Influenzasaison 2017/18 nördliche Hemisphäre) waren niedriger (Abb. 19, Tab. 10).

Ein großer Teil der untersuchten A(H3N2)-Isolate reagierte im HHT nicht gegen das mit dem Stamm A/Hong Kong/4801/2014 generierte Immunserum. Im Neutralisationstest konnte jedoch neutralisierende Aktivität nachgewiesen werden.

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 stellten 2016/17 6 % aller

Abb. 19: Reaktivität der A(H3N2)-Isolate der Saison 2017/18 (Geometrisches Mittel von 30 untersuchten Isolat mit Standardabweichung) im HHT gegen spezifische Immunseren von Frettchen generiert gegen die Impfstämme A/Hong Kong/4801/2014 (blauer Rhombus) und A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (schwarzes Viereck) im Vergleich zu den Impfstämmen; blaue gestrichelte Linie = Nachweisgrenze 1:20 ($\log_2$ 4,32). Blauer Balken: Bereich, in dem von einer guten Abdeckung der zirkulierenden Viren durch die für den Impfstoff genutzten Referenzviren ausgegangen werden kann (Match).



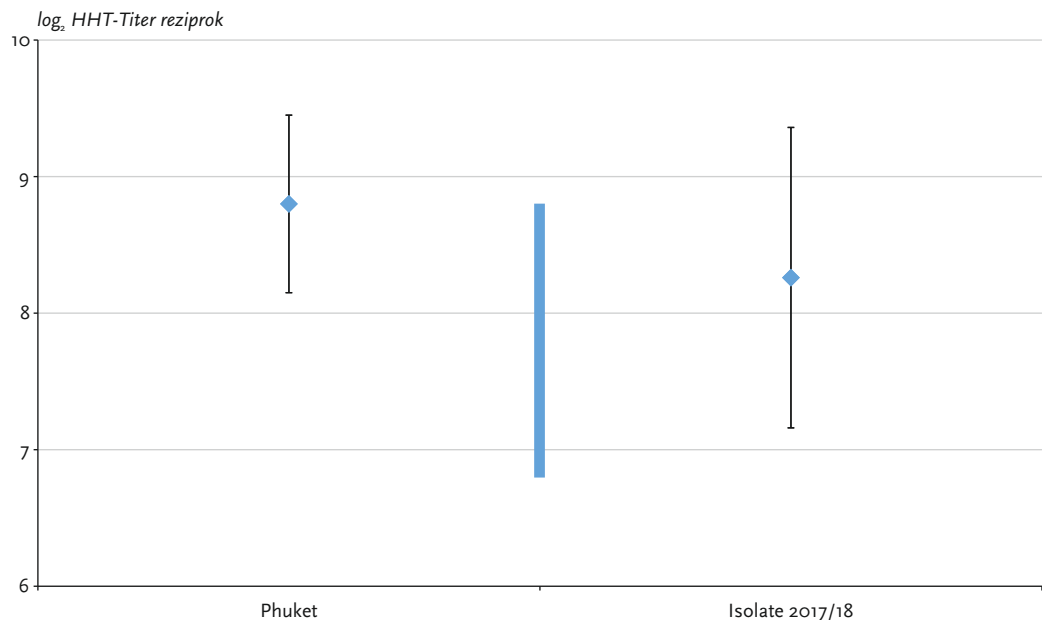
identifizierten Influenzaviren dar. Sie wurden in der Phase zwischen den beiden Saisons 2016/17 und 2017/18 (Sommersurveillance) vereinzelt nachgewiesen. In der Saison 2017/18 waren sie mit 68 % die dominierenden Influenzaviren.

Es zirkulierten überwiegend B/Yam-Viren, die in den trivalenten Impfstoffen für 2017/18 nicht enthalten waren, jedoch in den quadrivalenten Impfstoffen. Diese Viren reagierten sehr gut mit dem Immunserum gegen den im quadrivalenten Impfstoff (QIV) enthaltenen Impfstamm B/Phuket/3073/2013 (Abb. 20, Tab. 11). Die hohe Standardabweichung bei den 1.122 charakterisierten Isolaten ist darauf zurückzuführen, dass im Laufe der Saison B/Yam-Viren mit reduzierter Reaktivität gegenüber dem Immunserum des Impfstammes auftraten. Diese verminderte Reaktivität machte sich ab der 8. KW 2018 in geringeren Durchschnittswerten der ermittelten HHT-Titer bemerkbar, was auf eine zunehmende Zirkulation solcher Viren hinwies (Tab. 11). Bei diesen Viren konnte eine Häufung einiger Mutationen im

Hämagglutinin festgestellt werden, jedoch hatte keine davon ein Alleinstellungsmerkmal für die verminderte Reaktivität. Die Mutationen lagen nicht im Bereich der antigenen Bindungsstelle, aber in der Nähe der Rezeptorbindungsstelle. Da keine Mutationen im Bereich der antigenen Bindungsstelle des Hämagglutinins vorhanden waren, sind die festgestellten Veränderungen unkritisch. Entsprechend den Empfehlungen der WHO bleibt der Impfstamm B/Phuket/3073/2013 als B/Yam-Komponente im QIV enthalten. Tab. 11 vermittelt einen Eindruck über die Reaktivität einzelner, randomisiert ausgewählter B/Yam-Viren.

In der Saison 2017/18 wurden nur vereinzelt Influenza B-Viren der Victoria-Linie nachgewiesen. Die B/Vic-Viren reagierten nicht oder nur schwach mit dem Immunserum gegen den aktuellen B/Vic-Impfstamm B/Brisbane/60/2008, dafür aber gut mit dem B/Vic-Stamm B/Norway/2409/2017 (Abb. 21, Tab. 12). Entsprechend den WHO-Empfehlungen wird der Impfstamm B/Brisbane/60/2008 in der

Abb. 20: Reaktivität der B/Yam-Isolate der Saison 2017/18 (Geometrisches Mittel von 1122 untersuchten Isolaten mit Standardabweichung) im HHT gegen spezifische Immunseren von Frettschen generiert gegen den Impfstamm B/Phuket/3073/2013 im Vergleich zum Impfstamm. Blauer Balken: Bereich, in dem von einer guten Abdeckung der zirkulierenden Viren durch die für den Impfstoff genutzten Referenzviren ausgegangen werden kann (Match).



kommenden Saison durch den Impfstamm B/Colorado/06/2017 ersetzt (in trivalenten und quadrivalenten Impfstoffen), welcher in phylogenetischer Nähe zum B/Vic-Stamm B/Norway/2409/2017 liegt (Abb. 30).

Tab. 11: Antigene Analyse von Influenza B/Yam-Viren im HHT (randomisiert ausgewählte Viren).

Monat*	B-Impfstämme B/Yam-Virusisolate	Phuket (B/Yam)	Immunserum Brisbane (B/Vic)
Impfstämme			
	B/Phuket/3073/2013	453°	< 20
	B/Brisbane/60/2008	< 20	371°
Virusisolate			
November	B/Nordrhein-Westfalen/15/2017	320	20
	B/Bayern/23/2017	320	< 20
	B/Niedersachsen/54/2017	640	< 20
Dezember	B/Sachsen/13/2017	320	< 20
	B/Baden-Württemberg/10/2017	320	< 20
	B/Nordrhein-Westfalen/20/2017	320	< 20
Januar	B/Sachsen/7/2018	320	< 20
	B/Hessen/3/2018	320	< 20
	B/Thüringen/2/2018	640	< 20
Februar	B/Mecklenburg-Vorpommern/7/2018	1.280	< 20
	B/Niedersachsen/94/2018	80“	< 20
	B/Schleswig-Holstein/4/2018	640	< 20
März	B/Berlin/36/2018	80“	< 20
	B/Sachsen-Anhalt/97/2018	320	< 20
	B/Rheinland-Pfalz/39/2018	320	< 20
April	B/Hessen/51/2018	40“	< 20
	B/Bayern/39/2018	320	< 20
	B/Berlin/61/2018	320	< 20

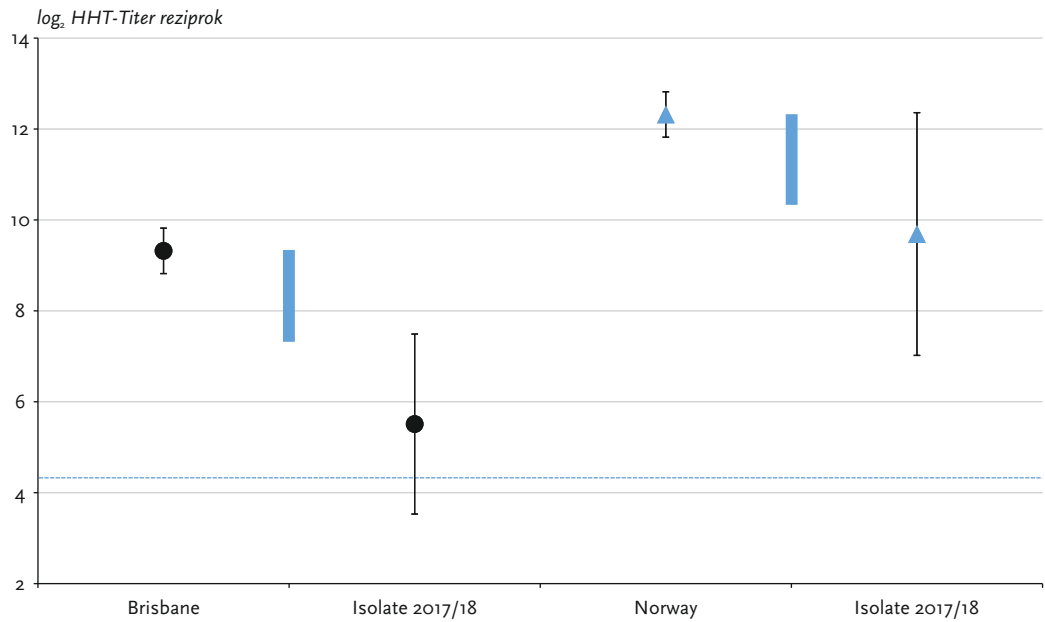
* Abstrichentnahme.

° Geometrisches Mittel aus 14 Untersuchungen.

“ Isolate mit drei- bis vierfacher Titerreduktion in der Reaktivität im Vergleich zum Impfstamm.

Die Ergebnisse sind als reziproke Titer dargestellt. Höhere Titer beweisen eine größere Ähnlichkeit mit dem Impfstamm. < 20 Nachweisgrenze.

Abb. 21: Reaktivität der B/Vic-Isolate der Saison 2017/18 (Geometrisches Mittel von 18 untersuchten Isolaten mit Standardabweichung) im HHT gegen spezifische Immunseren von Frettchen generiert gegen den Impfstamm B/Brisbane/60/2008 (schwarzer Kreis) und den Stamm B/Norway/2409/2017 (blaues Dreieck) im Vergleich zu den Impfstämmen; blaue gestrichelte Linie = Nachweisgrenze 1:20 ($\log_2 4,32$). Blauer Balken: Bereich, in dem von einer guten Abdeckung der zirkulierenden Viren durch die für den Impfstoff genutzten Referenzviren ausgegangen werden kann (Match).



Tab. 12: Antigene Analyse von Influenza B/Vic-Viren im HHT.

Monat*	B/Vic-Impf-/Referenzstamm B/Vic-Virusisolate	Immunserum Brisbane (B/Vic)	Immunserum Norway (B/Vic)	Immunserum Phuket (B/Yam)
Impf-/Referenzstamm				
	B/Brisbane/60/2008	320	n.u.	<20
	B/Norway/2409/2017	n.u.	5120	n.u.
	B/Phuket/3073/2013	<20	n.u.	640
Virusisolate				
Dezember	B/Sachsen/19/2017	320	<20	<20
Januar	B/Bayern/4/2018	160	n.u.	<20
	B/Bayern/14/2018	80	1.280	<20
	B/Sachsen-Anhalt/7/2018	320	<20	<20
	B/Niedersachsen/32/2018	20	320	<20
	B/Niedersachsen/33/2018	40	640	<20
	B/Niedersachsen/34/2018	<20	320	<20
	B/Niedersachsen/71/2018	80	5.120	<20
Februar	B/Nordrhein-Westfalen/33/2018	<20	640	<20
	B/Sachsen-Anhalt/38/2018	80	2.560	<20
	B/Baden-Württemberg/108/2018	<20	2.560	<20
	B/Niedersachsen/102/2018	<20	5.120	<20
	B/Hamburg/10/2018	40	2.560	<20
	B/Nordrhein-Westfalen/65/2018	20	5.120	<20
	B/Hessen/33/2018	20	5.120	<20
März	B/Berlin/40/2018	2.560	10.280	<20
	B/Baden-Württemberg/137/2018	<20	5.120	<20
	B/Niedersachsen/137/2018	<20	640	<20

* Abstrichentnahme. Die Ergebnisse sind als reziproke Titer dargestellt. Höhere Titer beweisen eine größere Ähnlichkeit mit dem Impfstamm. n.u. nicht untersucht. <20 Nachweisgrenze.

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 2017/18 auch Viren einbezogen, die für die vorhergehende Saison 2016/17 repräsentativ waren. In die Analyse wurden mit wenigen Ausnahmen nur Viren aufgenommen, bei denen beide Gene im HA und NA sequenziert werden konnten. Es wurden Sequenzen von Influenza A(H1N1)pdm09-Viren (n = 62, HA: Nukleotidposition (nt, Nummerierung vom ersten Nukleotid des Gens beginnend) 84 – nt1643, NA: nt117 – nt1295), A(H3N2)-Viren (n = 37, HA: nt78 – nt1703,

NA: nt41 – nt1315) und von Influenza B-Viren (B Yamagata, n = 80, HA-Yam: nt94 – nt1755, NA-Yam: nt54 – nt1421; B Victoria, n = 7, HA-Vic: nt79 – nt1749, NA-Vic: nt54 – nt1427) Viren untersucht, die Anzahl repräsentiert dabei die unterschiedlich starke Zirkulation der Viren in der Saison 2017/18. Bei den B/Yamagata-Viren wurden 69 von 80 Viren in den phylogenetischen Analysen der HA- und NA-Gene von Viren aus der aktuellen Saison dargestellt. Der überwiegende Anteil der charakterisierten Influenza A- und B-Viren stammte aus dem AGI-Sentinel. PCR-positive Sentinelproben wurden, bis auf wenige Ausnahmen, randomisiert für die Sequenzierung ausgewählt.

Die Ergebnisse der phylogenetischen Analysen sind in Phylogrammen nachfolgend dargestellt.

Erläuterung zur Beschriftung der Phylogramme (Abb. 22, 23, 25 – 28, 30)

Entsprechend ihres saisonalen Auftretens und ihrer Herkunft wurden die Sequenzen der Influenza A- und B-Viren in den Phylogrammen folgendermaßen markiert: aus dem Winter 2017/18-Non-Sentinel (schwarz) und Winter 2017/18-Sentinel (dunkelblau), Sommer 2018-Sentinel (hellblau) und aus dem Winter 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 Kitas (Ausbruch), von Impfdurchbrüchen nach Gabe von trivalentem (TIV) bzw. quadrivalentem (QIV) Impfstoff (2017/18) sowie Viren mit reduzierter Impfstamm-Reaktivität (reduz. ImpfstammR) gegen das jeweilige Vakzinivirus (2017/18) angezeigt (zum Teil auch in Kombination, blau kursiv). 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 2017/18 die identifizierten Subgruppen- bzw. Virus-spezifischen Substitutionen im HA und NA dargestellt, identische Sequenzen wurden entfernt. Die Referenzsequenzen der WHO sind schwarz/kursiv markiert und die Impfstämme, die im Impfstoff 2017/18 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.

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

Die phylogenetische Analyse der HA-Gene der Influenza A(H1N1)pdm09-Viren zeigt, dass in Deutschland in der Saison 2017/18 ausschließlich Viren der Gruppe 6B.1 nachgewiesen wurden. Ein Drittel aller Influenzanachweise waren in der aktuellen Saison auf diese Viren zurückzuführen (28 % aller identifizierten Viren im AGI-Sentinel bis zur 20. KW 2018). Auch auf internationaler Ebene wurden fast nur Viren der Gruppe 6B.1 detektiert, für die die Substitutionen S84N, S162N und I216T charakteristisch sind [1]. Alle 6B.1-Viren der aktuellen Saison hatten zusätzlich die Substitutionen S74R, S164T, I295V. Darüber hinaus zirkulierten Viren mit Aminosäureaustauschen in den Positionen T120A oder S183P oder V250A (relativ zum Impfstamm A/Michigan/45/2015). Zudem war die Substitution S183P in Kombination weiterer Substitutionen im HA bei den 6B.1-Viren auffällig (Abb. 22).

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 T72I, D416N oder V80M oder P93H (Abb. 23).

In die Analysen wurden, neben Viren von 51 Patienten aus dem AGI-Sentinel, auch Viren von drei geimpften Patienten (Impfdurchbrüche, darunter ein Patient mit bekannter Grunderkrankung), Viren mit reduzierter Reaktivität gegenüber dem Impfstamm A/Michigan/45/2015 aus drei Patientenproben sowie Viren von sechs Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf aus der aktuellen Saison aufgenommen, einschließlich eines Todesfalles im Verlauf eines Kita-Ausbruchs [2]. Etwa ein Drittel der im NRZ untersuchten Proben von schweren Erkrankungsfällen stammten von Kleinkindern (4 von 11, Tab. 13). Bei der Hälfte der Virusisolate von Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf konnte die Reaktivität gegenüber dem Impfstamm A/Michigan/45/2015 bestimmt werden und zwei von drei zeigten eine gute Reaktivität, bei einem Virus war die Reaktivität reduziert. Ein Patient mit schwer verlaufender A(H1N1)pdm09-Infektion war nicht geimpft, bei

den anderen Patienten war der Impfstatus nicht bekannt.

Die Analyse der HA-Gene zeigte, dass die Viren der definierten Gruppen (Impfdurchbrüche, Impfstamm-Reaktivität, schwere Verläufe) keine separaten genetischen Cluster bildeten und die Prävalenz der identifizierten HA-Varianten (T120A, S183P, V250A) unterschiedlich war (Abb. 24). In der Gruppe aller analysierten Viren, die sich zu 90 % aus dem Sentinel rekrutierten, wurde überwiegend die T120A-Variante (45 %; 28 von 62) detektiert, während bei den schweren Verläufen in drei von sechs Fällen die Substitution S183P identifiziert wurde, die in der Nähe der Antigen-domäne Sb sowie zusätzlich in der Nähe der Rezeptor-Bindungs-Stelle (190-helix) lokalisiert ist. Zusätzlich wurde diese Substitution bei einem von drei in die Analyse aufgenommenen Viren von geimpften Patienten identifiziert.

Whole-Genome-Sequencing (WGS) von Viren von sechs Patienten des Kita-Ausbruchs [2] einschließlich eines Todesfalls (HA-Variante T120A, N169S/HA2) ergab im NA (T72I, I365T, D416N) sowie in den Polymeraseuntereinheiten PA (I322T) und PB2 (A274T) Substitutionen relativ zu A/Michigan/45/2015 (Daten nicht gezeigt).

Abb. 22: Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von Influenza A(H1N1)pdm09-Viren. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind kursiv geschrieben, der Impfstamm (2017/18) ist zusätzlich grau unterlegt und schwarz umrahmt. Weitere Erläuterungen zu Farbmarkierungen und Abkürzungen siehe Text Seite 64 Kasten.

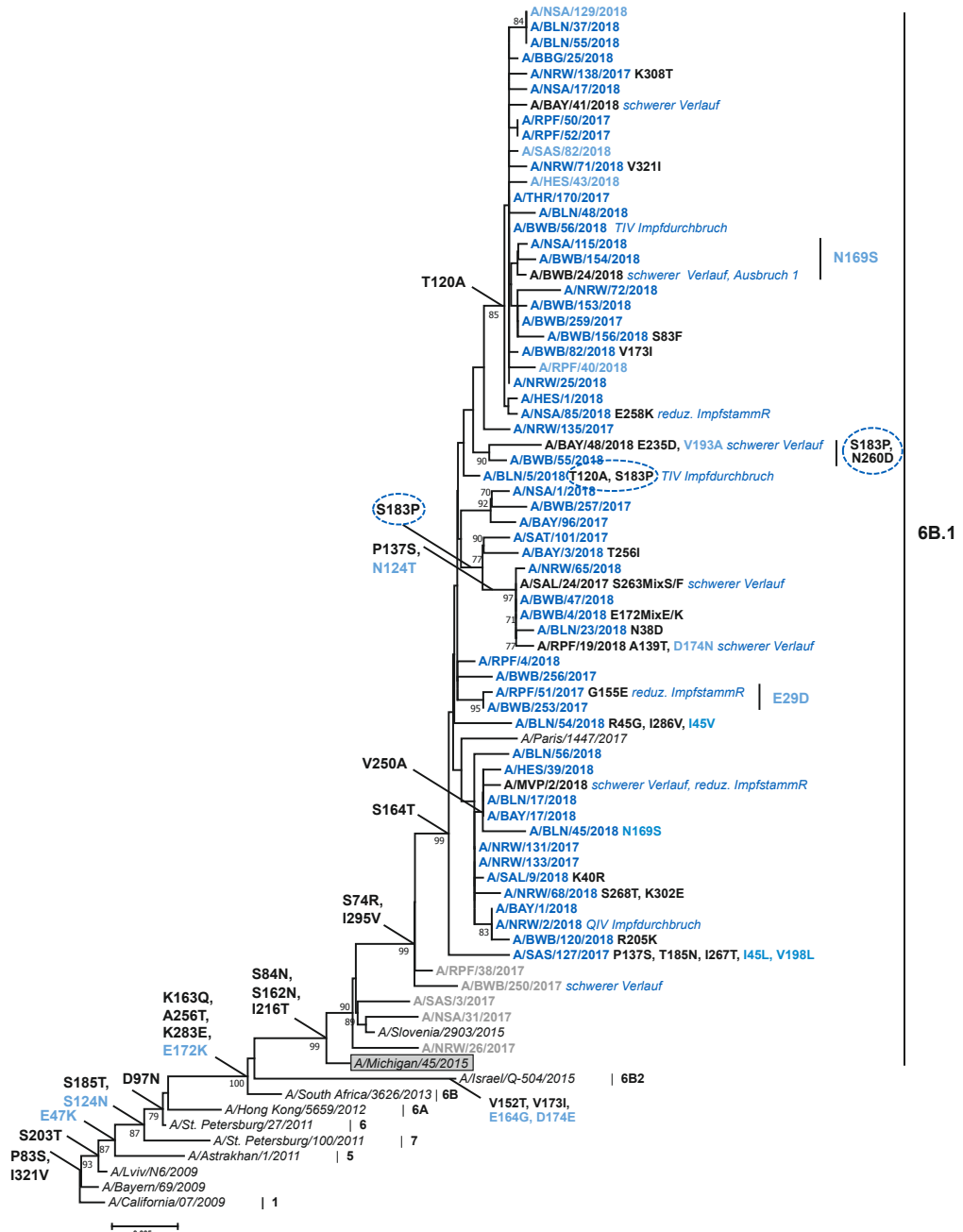


Abb. 23: Phylogenetische Analyse des Neuraminidasegens von A(H1N1)pdm09-Viren. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind kursiv geschrieben, der Impfstamm (2017/18) ist zusätzlich grau unterlegt und schwarz umrahmt. Weitere Erläuterungen zu Farbmarkierungen und Abkürzungen siehe Text Seite 64 Kasten.

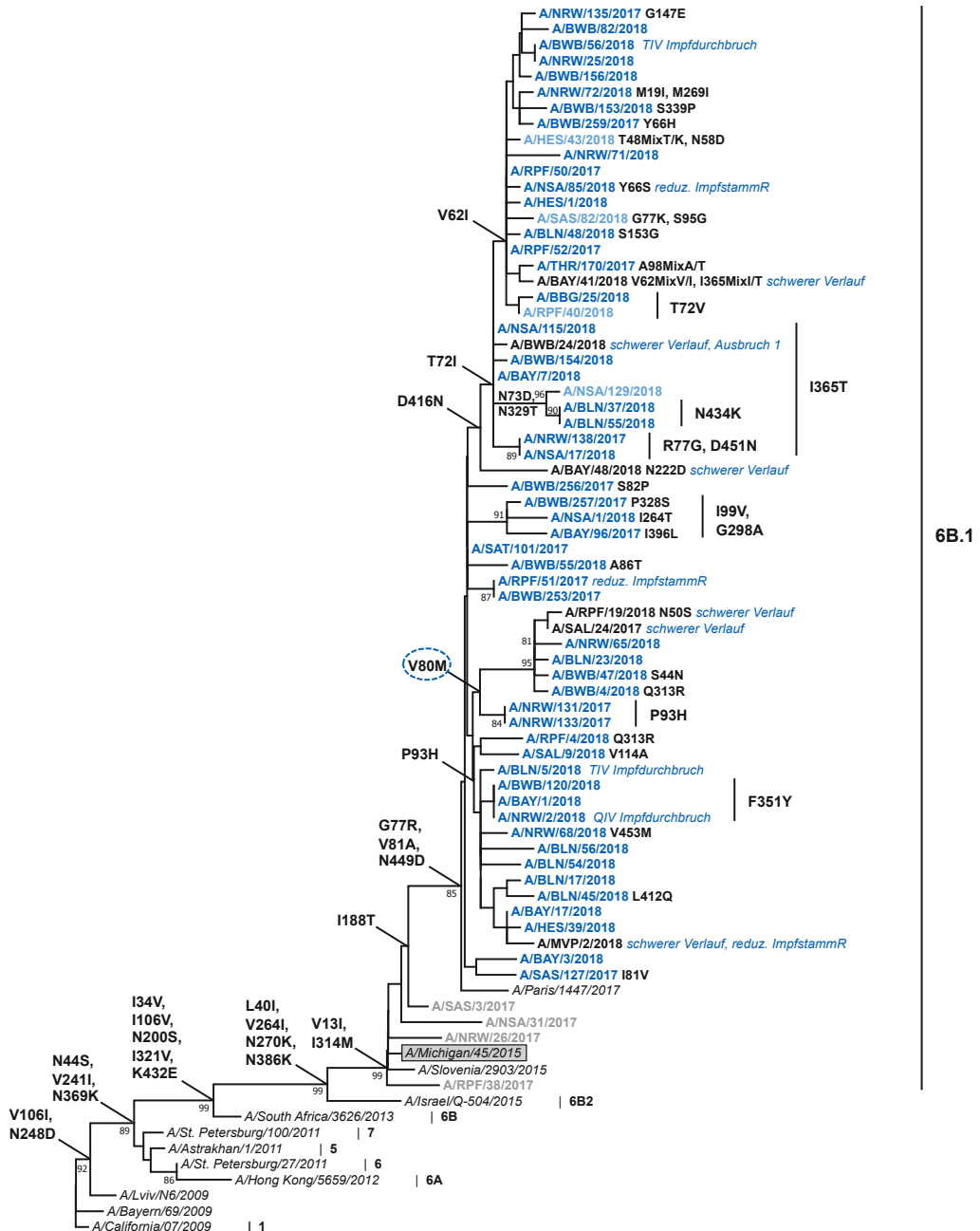
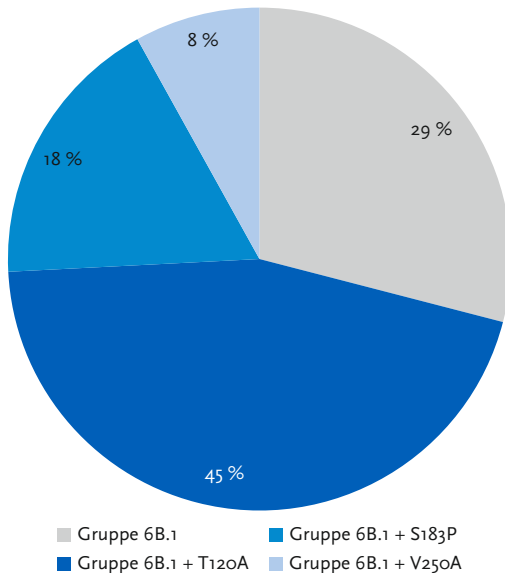


Abb. 24: Anteil der HA-Varianten (mit den Substitutionen T120A, S183P, V250A) bei den A(H1N1)pdm09-Viren der Gruppe 6B.1 in der Saison 2017/18. Dargestellt wurden nur Substitutionen im HA, die zu $\geq 5\%$ bei den 6B.1-Viren bestimmt wurden.



6.4.2 Molekulare Analyse von Influenza A(H3N2)-Viren

In der Saison 2017/18 zirkulierten nur wenige Influenza A(H3N2)-Viren (4 % aller identifizierten Viren im AGI-Sentinel bis zur 20. KW 2018) in Deutschland. Die phylogenetische Analyse der HA-Gene zeigt, dass in der aktuellen Saison sowie in der Saison 2016/17 überwiegend Viren der Gruppe 3C.2a zirkulierten und vier unterschiedliche Subgruppen bzw. Vorläufer derselben (3C.2a1, 3C.2a2, 3C.2a3, 3C.2a4) identifiziert wurden. In der Saison 2016/17 gehörten diese Viren vor allem zur 3C.2a1-Subgruppe, während in der Saison 2017/18 vor allem 3C.2a2-Viren (77 %) nachgewiesen wurden, die durch die Substitutionen T131K, R142K, R261Q (relativ zu A/Hong Kong/4801/2014) charakterisiert sind. Darüber hinaus wurden drei Viren detektiert, die zur 3C.2a3-Subgruppe (N121K, S144K) und vier Viren, die zur 3C.2a1-Gruppe (N121K, N171K, I77V/HA2, G155E/HA2) gehörten. Letztere bildeten ein

Cluster mit Viren der Subsubgruppen 3C.2a1a (T135K, G150E/HA2) bzw. 3C.2a1b (K92R, H311Q) (Abb. 25).

Die Phylogenie der HA- und NA-Gene von A(H3N2)-Viren, die in der aktuellen Saison 2017/18 zirkulierten, ist nicht übereinstimmend und ein Teil der NA-Gene clusterte anders als die HA-Gene (Abb. 26). In die Analysen wurden neben Viren aus 24 Sentinelproben auch Viren von drei geimpften Patienten (darunter ein Patient mit bekannter Grunderkrankung), Viren mit reduzierter Reaktivität gegenüber dem Impfstamm A/Hong Kong/4801/2014 aus einer Patientenprobe und Viren von sieben Patienten aus einem Krankenhausausbuch (siehe Kapitel 6.4.4) aufgenommen. Die Viren von Impfdurchbrüchen bzw. mit reduzierter Impfstammreaktivität gehörten zur dominierenden 3C.2a2-Subgruppe und hatten zum Teil weitere Substitutionen im HA bzw. NA. Die Analyse der HA-Gene zeigte, dass die Viren aus dem Ausbruch genetisch übereinstimmend waren und ein Cluster bildeten, welches durch die Substitution P103S (Antigendomäne D) im HA charakterisiert ist. Darüber hinaus clusterten die Viren des Ausbruchs mit einem Virus aus einer Sentinelprobe, welche aus derselben Region zu einem früheren Zeitpunkt (etwa neun 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 bilden. Zwei der Viren des Ausbruchs waren nicht identisch und wiesen jeweils eine Substitution (R150C bzw. T157N) auf, welche im aktiven Zentrum der NAs lokalisiert ist.

Abb. 25: Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von A(H3N2)-Viren. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind kursiv geschrieben, der Impfstamm (2017/18) ist zusätzlich grau unterlegt und schwarz umrahmt. Weitere Erläuterungen zu Farbmarkierungen und Abkürzungen siehe Text Seite 64 Kasten.

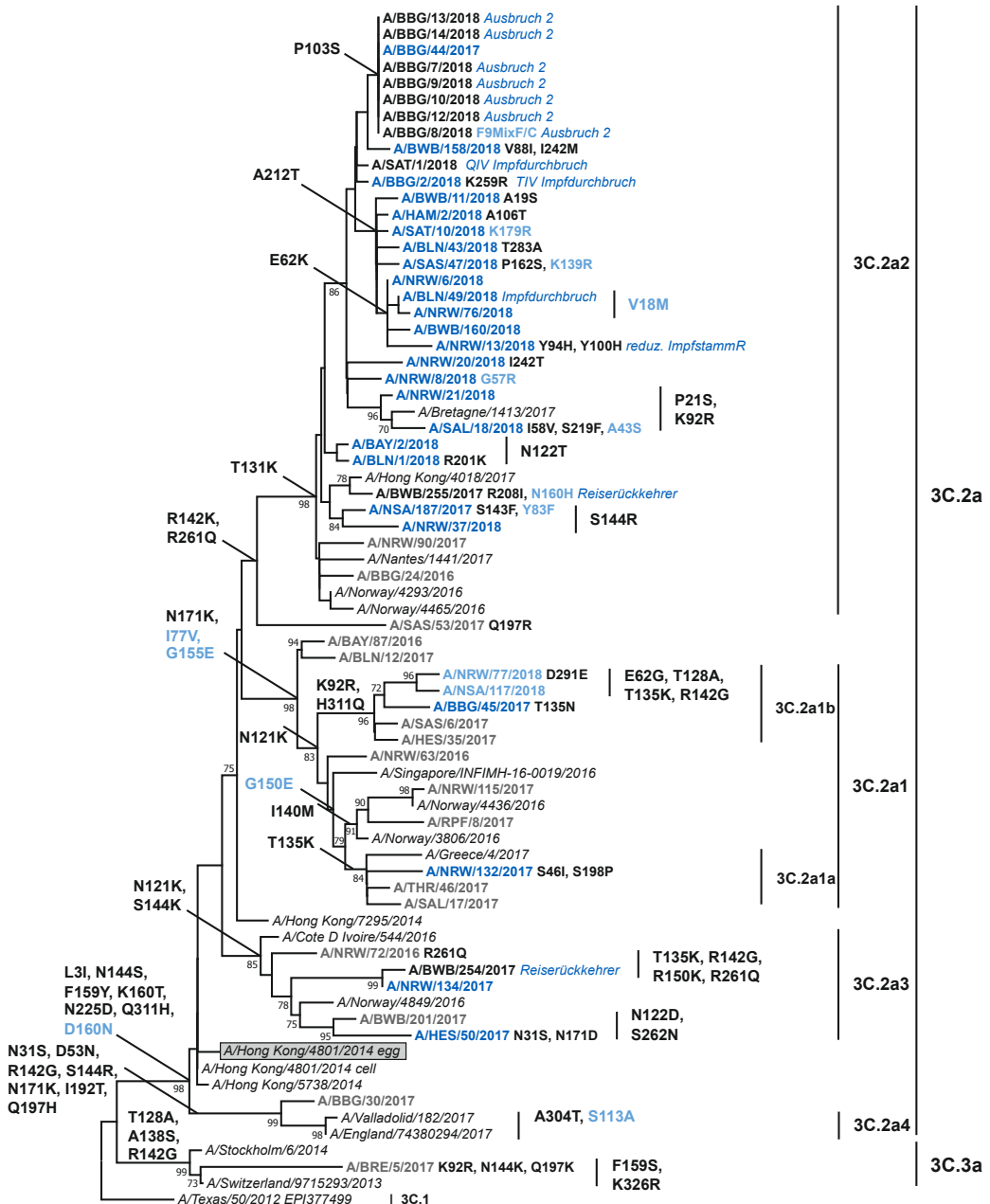
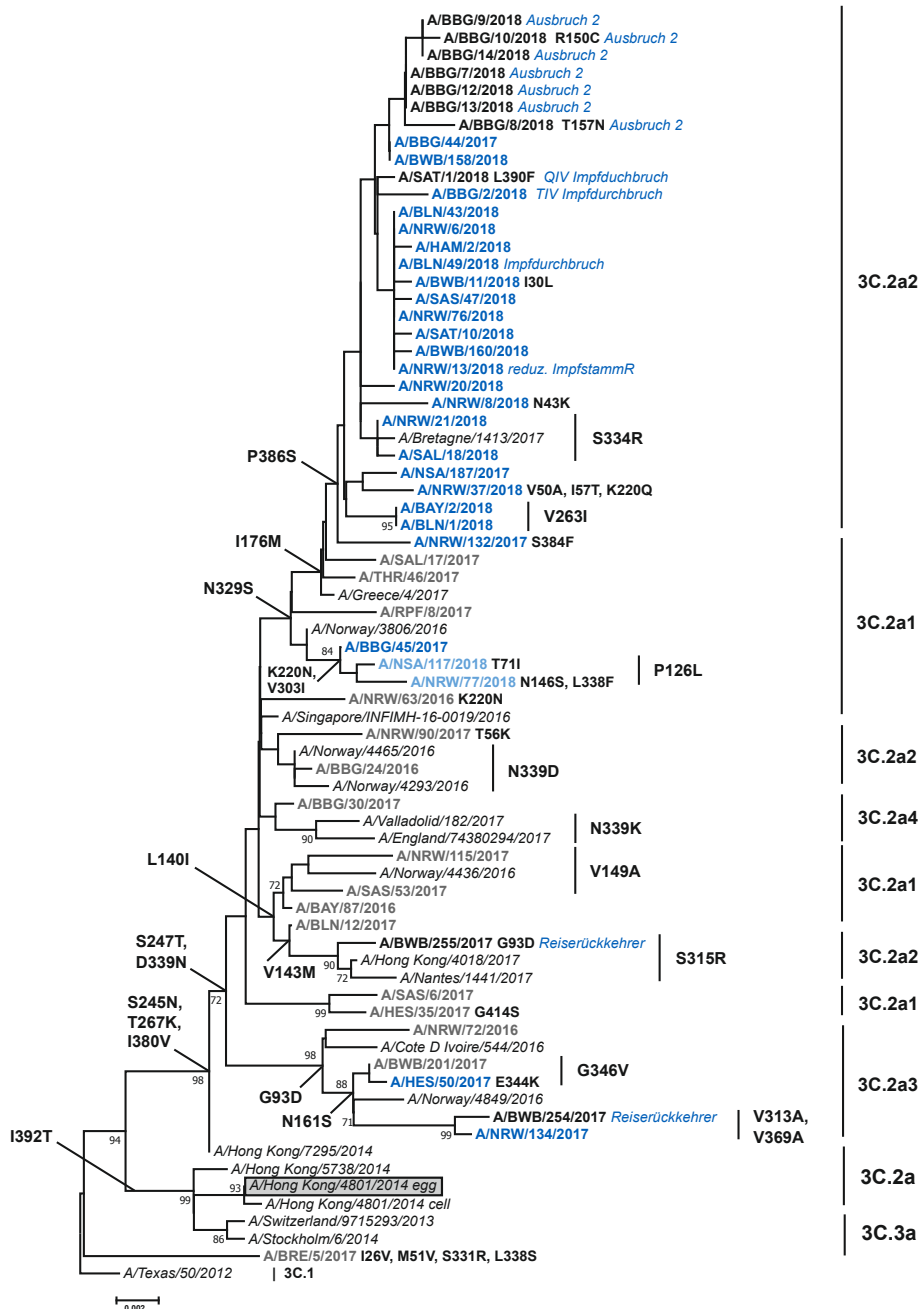


Abb. 26: Phylogenetische Analyse des Neuraminidasegens von A(H₃N₂)-Viren. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind kursiv geschrieben, der Impfstamm (2017/18) ist zusätzlich grau unterlegt und schwarz umrahmt. Weitere Erläuterungen zu Farbmarkierungen und Abkürzungen siehe Text Seite 64 Kasten.



6.4.3 Molekulare Analyse von Influenza B-Viren

In der aktuellen Saison 2017/18 dominierten in Deutschland Influenza B-Viren der Yamagata-Linie (etwa 68 % aller identifizierten Viren im AGI-Sentinel bis zur 20. KW 2018). Auch auf internationaler Ebene zeigten die Yamagata-Viren eine hohe Prävalenz. Die phylogenetische Analyse der HA-Gene zeigt, dass in den Saisons 2017/18 und 2016/17 ausschließlich Gruppe 3-Viren zirkulierten, für die die Substitutionen L172Q, M251V (relativ zu B/Phuket/3073/2013) charakteristisch sind. Weitere B/Yamagata-Viren wiesen zusätzlich die Substitution D232N (n = 8) oder D232A (n = 1) oder D232E (n = 1) auf; diese HA-Varianten bildeten nur zum Teil (6 von 8 der D232N-Viren) eine genetische Gruppe (Abb. 27).

Die Phylogenie der HA- und NA-Gene der Influenza B Yamagata-Viren ist weitgehend übereinstimmend. Im NA hatten die Viren aus der aktuellen Saison meist die Substitutionen D342N, K373Q, I49M, I171M, N342K und zum Teil zusätzlich R65H, S402P oder A395S (Abb. 28). Die Charakterisierung der in Deutschland zirkulierenden Influenza B-Viren der Yamagata-Linie zeigte eine gute Übereinstimmung mit den internationalen Analysedaten.

In die Analysen wurden, neben Viren aus 53 Sentinelproben, auch Viren von neun Patienten mit trivalenter Impfung (Impfdurchbrüche, davon sieben Patienten mit bekannter Grunderkrankung) und drei Viren von Patienten mit quadrivalenter Impfung (davon zwei Patienten mit bekannter Grunderkrankung) aufgenommen. Zusätzlich wurden Viren (aus neun Patientenproben) mit reduzierter Reaktivität gegenüber dem Impfstamm B/Phuket/3073/2013 (nur im QIV für die Saison 2017/18 enthalten) sowie Viren von acht Patienten mit schweren Krankheitsverläufen untersucht. Der überwiegende Anteil der im NRZ untersuchten Proben von schweren Erkrankungsfällen stammten von Kindern bis 14 Jahre (6 von 9, Tab. 13). Bei fünf von acht Virusisolaten von schweren Erkrankungsfällen konnte die Reaktivität gegenüber dem Impfstamm B/Phuket/3073/2013 bestimmt werden. Dabei zeigten vier von fünf Viren eine gute Reaktivität, bei einem Virus war die Reaktivität reduziert. Drei Patienten mit schwerem Influenza

B-Krankheitsverlauf waren nicht geimpft, bei den anderen fünf Patienten war der Impfstatus nicht angegeben.

Die Analyse der HA-Gene zeigte, dass die Viren der definierten Gruppen (Impfdurchbrüche, Impfstamm-Reaktivität, schwere Verläufe) keine separaten genetischen Cluster bildeten und die Prävalenz der Substitutionen D232A, D232E, D232N (lokalisiert in der Nähe des 240-loops der Rezeptor-Bindungs-Stelle) in den Virusgruppen unterschiedlich war. In der Gruppe aller analysierten Viren (n = 80), welche überwiegend aus dem AGI-Sentinel (89 %) stammten, dominierten die Gruppe 3-Viren (88 %) und die Gesamtheit der HA-232-Varianten hatte nur einen Anteil von 12 % (Abb. 29). Dagegen war die D232N-Variante in der Gruppe der Viren mit reduzierter Impfstamm-Reaktivität sowie Viren assoziiert mit Impfdurchbrüchen bei Patienten mit trivalenter Influenzaimpfung besonders häufig (4 von 9 bzw. 3 von 9). Darüber hinaus wurde die Substitution D232A in einem von drei Viren von QIV-Geimpften identifiziert und die Substitutionen D232E und D232N in je einem von acht Viren von Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf nachgewiesen. Im NA hatten die HA-D232N-Viren häufig die Substitution A395S (relativ zu B/Phuket/3073/2013).

Abb. 27: Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von Influenza B-Viren der Yamagata-Linie. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind kursiv geschrieben, der Impfstamm (2017/18, nur im quadrivalenten Impfstoff enthalten) ist zusätzlich grau unterlegt und schwarz umrahmt. Weitere Erläuterungen zu Farbmarkierungen und Abkürzungen siehe Text Seite 64 Kasten.

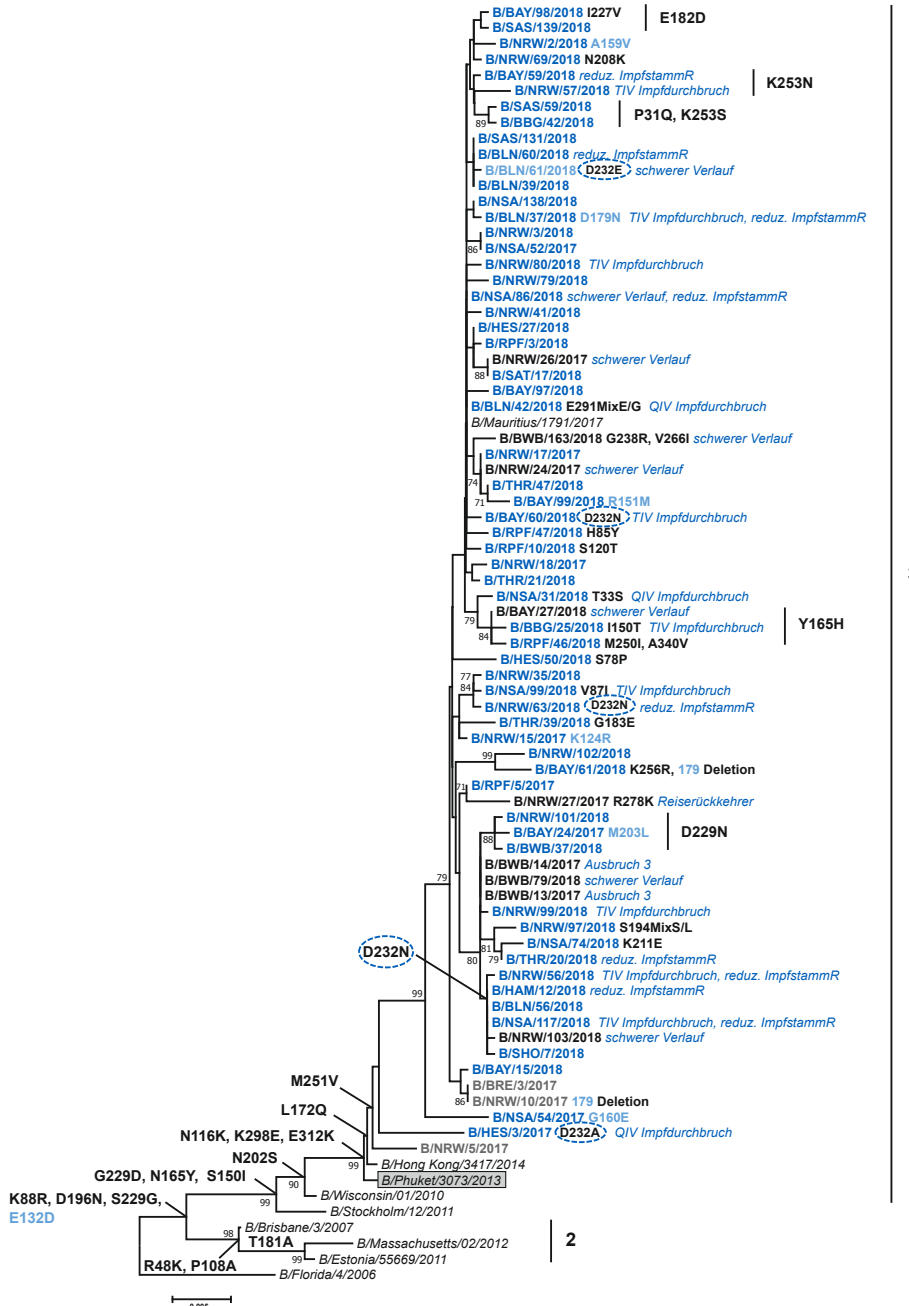


Abb. 28: Phylogenetische Analyse des Neuraminidasegens Influenza B-Viren der Yamagata-Linie. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind kursiv geschrieben, der Impfstamm (2017/18, nur im quadrivalenten Impfstoff enthalten) ist zusätzlich grau unterlegt und schwarz umrahmt. Weitere Erläuterungen zu Farbmarkierungen und Abkürzungen siehe Text Seite 64 Kasten.

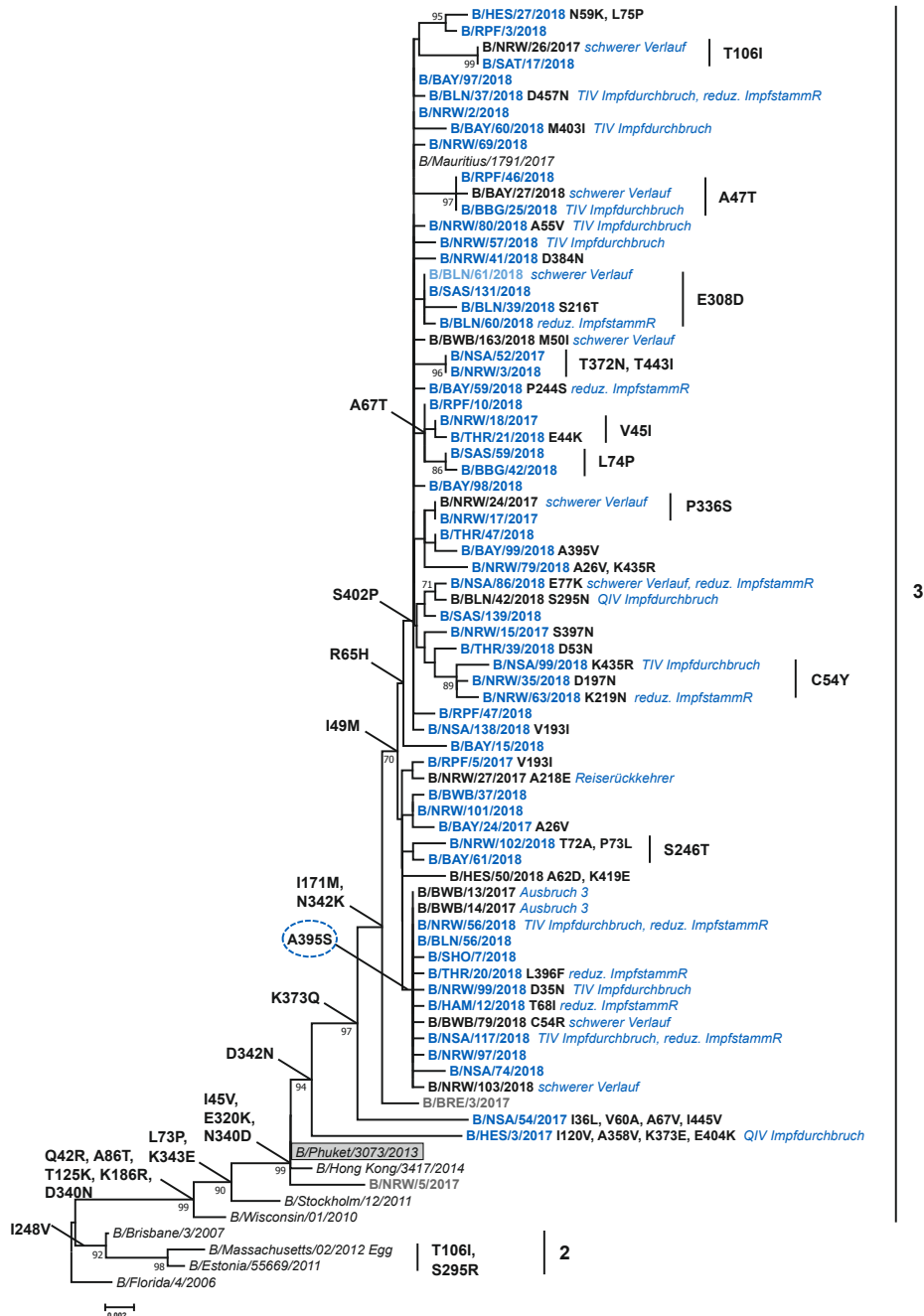
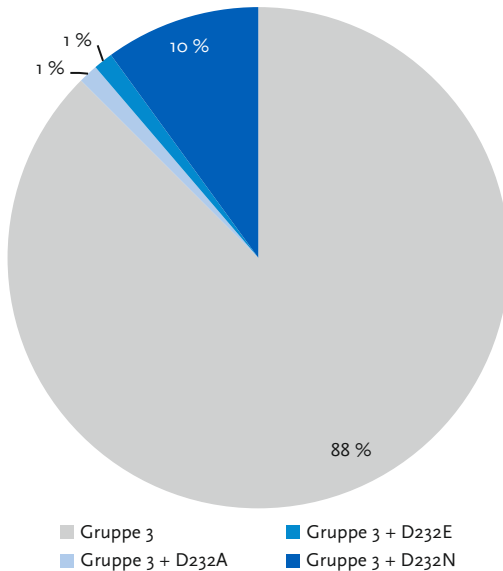


Abb. 29: Anteil der HA-Varianten (mit den Substitutionen D232A, D232E oder D232N) bei den B/Yamagata-Viren der Gruppe 3 in der Saison 2017/18.



In der aktuellen Saison zirkulierten in Deutschland nur sehr wenige Influenza B-Viren der Victoria-Linie (1 % aller nachgewiesenen B-Viren waren B/Victoria-Viren), diese gehörten alle zu der Gruppe der 1A-Viren, die durch die Substitutionen I117V, N129D, V146I im HA charakterisiert sind. Auch international zirkulierten B/Victoria-Viren zu einem weitaus geringeren Anteil als B/Yamagata-Viren. Die Mehrzahl der aktuell in Deutschland identifizierten B/Victoria-Viren der Gruppe 1A hatten die zusätzlichen Substitutionen D129G, I180V, R151K/HA2 (relativ zu B/Brisbane/60/2008). Darüber hinaus hatten die Viren überwiegend die Deletion 162 – 163 (86 %) im HA, die bei drei von sechs dieser Viren mit einer reduzierten Reaktivität gegenüber dem Impfstamm B/Brisbane/60/2008 assoziiert war. Die Substitution D129G und die Deletionen 162 – 163 sind in zwei Antigenomänen des HAs lokalisiert.

In die Analyse wurde, neben sechs Viren aus Sentinelproben, auch Viren von einem Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf aufgenommen. Die Analyse der HA-Gene ergab, dass dieses Virus nicht mit der Gruppe der 162 – 163 Deletion ein Cluster bildeten, sondern mit den 1A-Viren aus der Saison 2016/17. Die Phylogenie der HA- und NA-Gene der B Victoria-Viren ist weitgehend übereinstimmend (Abb. 30).

Abb. 30: Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins (oben) und des Neuraminidasens (unten) von Influenza B-Viren der Victoria-Linie. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind kursiv geschrieben, der Impfstamm (2017/18) ist zusätzlich grau unterlegt und schwarz umrahmt.



6.4.4 Aufklärung von Ausbrüchen und Untersuchung von schweren Erkrankungsfällen

Während der Saison 2017/18 hat das NRZ für Influenza an der Aufklärung von drei Influenzaausbrüchen mitgewirkt. Ein Ausbruch wurde in einer Kindertagesstätte und deren Umfeld untersucht. Dieser Ausbruch wurde durch A(H1N1)pdm09-Viren (Ausbruch 1) verursacht. Die Untersuchungsergebnisse wurden im Epidemiologischen Bulletin am 31.05.2018 veröffentlicht [2]. Zwei weitere Ausbrüche in Krankenhäusern wurden ebenfalls untersucht. Bei einem Ausbruch waren A(H3N2)-Viren (Ausbruch 2) ursächlich, bei dem anderen Ausbruch konnten B/Yamagata- (Ausbruch 3) und A(H3N2)-Viren nachgewiesen werden.

Unter den 21 Proben von schweren Erkrankungsfällen waren neun mit tödlichen Verläufen. Die Ergebnisse der PCR-Untersuchungen, Altersstruktur, Klinik, Krankheitsverlauf und vorbestehende Grunderkrankungen der Patienten (soweit bekannt) sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

6.5 Untersuchungen zur antiviralen Resistenz

6.5.1 Antivirale Wirkstoffe und Resistenzbestimmung

Derzeit sind zur Therapie und Prophylaxe von Influenzainfektionen in Deutschland verschreibungspflichtige Medikamente aus zwei Wirkstoffklassen zugelassen. Der M2-Ionenkanalinhibitor Amantadin gehört zur Gruppe der Adamantane und blockiert die Freisetzung viraler RNA in das Zytoplasma der Wirtszelle. Dieser Effekt wird bei therapeutischer Dosierung des Wirkstoffes nur bei Influenza A- jedoch nicht bei Influenza B-Viren erzielt. 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). Adamantane werden derzeit kaum noch eingesetzt, da eine therapeutische Wirksamkeit von

Tab. 13: Im NRZ untersuchte Proben von schweren Erkrankungsfällen (n = 21).

Laborergebnis	Altersgruppe	Klinischer Verlauf	Respiratorische Symptome und Befunde	Weitere Symptome und Befunde	Grunderkrankung	Behandlung
A(H1N1)pdm09 (n = 11)	0 – 4 (n = 4) 5 – 14 (n = 2) 15 – 34 (n = 1) 35 – 59 (n = 3) 60+ (n = 1)	verstorben (n = 5) schwer (n = 6)	ARDS, hämorrhagische Pneumonie, ILI	Erbrechen, HUS, Liquor Influenza-positiv, Meningitis, Myokardinfarkt, nekrotisierende Enzephalitis, Nierenversagen	neurologisch	ECMO
B/Yamagata (n = 9)	0 – 4 (n = 1) 5 – 14 (n = 5) 60+ (n = 3)	verstorben (n = 4) schwer (n = 5)	Ambulant erworbene Pneumonie, ARDS, ILI	Krampfen Myokarditis Rhabdomyolyse	respiratorisch	Beatmet ECMO Oseltamivir
B/Victoria (n = 1)	5 – 14 (n = 1)	schwer (n = 1)				

ARDS: Akutes Atemnotsyndrom, ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung, HUS: Hämolytisch-urämisches Syndrom, ILI: Influenza-like illness. In den Spalten 4 bis 7 wurden, soweit bekannt, alle (respiratorischen) Symptome, Befunde und weitere Angaben dargestellt, die einzeln oder in Kombination beschrieben wurden.

M2-Ionenkanalinhibitoren gegen die derzeit zirkulierenden Influenzaviren nicht zu erwarten ist. Gegen die zurzeit in Deutschland zirkulierenden Influenza A-Viren der Subtypen A(H₃N₂) und A(H1N1)pdm09 sowie gegen Influenza B-Viren stehen die vier Wirkstoffe Oseltamivir, Zanamivir, Peramivir und Laninamivir aus der Gruppe der Neuraminidase (NA)-Inhibitoren zur Verfügung, von denen jedoch nur Oseltamivir und Zanamivir von der Europäischen Arzneimittelagentur zur Prophylaxe und Therapie von Influenzainfektionen 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 [3, 4].

Resistenzen gegen antivirale Wirkstoffe entstehen durch Subtyp- und Inhibitor-spezifische Punktmutationen in den Genen der therapeutischen Zielproteine Neuraminidase (NA) 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) 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 [5, 6]. 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 (IC₅₀) der NA-Inhibitoren Oseltamivir, Zanamivir, Peramivir und Laninamivir. 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 ≥ 10 -fache (Influenza A) bzw. ≥ 5 -fache (Influenza B) Erhöhung der IC₅₀ von NA-Inhibitoren verglichen mit sensitiven Wildtypviren als Resistenznachweis [6]. Da neben dem Vorliegen einer mit Resistenz assoziierten Mutation verschiedene Faktoren zu einer Erhöhung der IC₅₀ 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 [5].

6.5.2 Resistenzsituation in Deutschland und Europa

In der Saison 2017/18 wurden insgesamt 638 Viren – ca. 27 % der vom NRZ detektierten Influenzaviren – auf ihre Resistenzeigenschaften gegenüber den NA-Inhibitoren Oseltamivir und Zanamivir analysiert (Tab. 14). Die Ermittlung der IC₅₀ von Oseltamivir und Zanamivir erfolgte von 515 Viren (64 A(H₃N₂)-, 156 A(H1N1)pdm09- und 295 Influenza B-Viren). Von 35 der A(H₃N₂)-, 65 der A(H1N1)pdm09- und 88 der Influenza B-Viren wurden genotypische Resistenzprofile erstellt. Insgesamt 65 Influenzaviren wurden sowohl genotypisch als auch phänotypisch untersucht. Mutationen, die mit einer Resistenz gegenüber NA-Hemmer assoziiert sind, wurden in einer der untersuchten Proben detektiert (Tab. 14). Bei dem Patienten handelte es sich um einen Mann der Altersgruppe 15 bis 34 Jahre aus Nordrhein-Westfalen mit moderater Influenzasymptomatik (Husten, Halsschmerzen, Muskel-Kopfschmerzen,

Schnupfen und Fieber bis 39°C). Der Patient war immunkompetent und hatte, abgesehen von der Influenzaerkrankung, keine weiteren Symptome und keine anderen Krankheiten. Der Patient wurde nicht mit NA-Inhibitoren therapiert. In der Probe, die 5 Tage nach Beginn der Erkrankung gewonnen wurde, konnten Influenza B-Viren der Yamagata-Linie nachgewiesen werden. Die Viren trugen die mit einer Resistenz gegen NA-Hemmer assoziierte Mutation NA-D198N (N2-Nummerierung) in ihrer Neuraminidase und zeigten sich in der Zellkultur als replikationsinkompetent. Die Prävalenz zirkulierender Influenzaviren mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber NA-Inhibitoren befindet sich sowohl in Deutschland als auch international auf gleichbleibend niedrigem Niveau. In den Influenzasaisons nach der Pandemie 2009 wurden von 2010/11 bis 2017/18 im Rahmen der Influenzasurveillance des NRZ insgesamt 1.888 Viren genotypisch zur Detektion molekularer Resistenzmarker durch Sanger- oder Pyrosequenzierung und 3.335 Virusisolate zur Ermittlung der IC₅₀ von Oseltamivir und Zanamivir untersucht; 478 Viren wurden sowohl genotypisch als auch phänotypisch analysiert. Dabei wurden in < 0,2 % der Proben (6/4.745) Viren mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber NA-Inhibitoren bzw. mit molekularen Resistenzmarkern in ihrer NA detektiert. Viren des Subtyps A(H1N1)pdm09 mit einer Oseltamivir-Resistenz aufgrund der Mutation NA-H275Y wurden in zwei Fällen nachgewiesen (2/1.612). Diese Mutation 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 einer Entstehung und Verbreitung Oseltamivir-resistenter Viren in den Saisons 2007/08 und 2008/09 [7, 8]. Resistente Influenza

B-Viren und Viren des Subtyps A(H3N2) zeigten im Vergleich zum sensitiven Wildtyp verminderte Wachstumseigenschaften.

Im europäischen Vergleich zeigte sich eine vergleichbar niedrige Prävalenz NA-Inhibitor-resistenter Viren (0,2 % – 0,5 %) [9 – 11]. Neben der niedrigen Prävalenz zirkulierender Viren mit Resistenz gegen NA-Inhibitoren ist ein Rückgang der Prävalenz Adamantan-resistenter Influenza A-Viren zu beobachten [9].

Wenngleich zur Zeit die Prävalenzen antiviral-resistenter Influenzaviren erfreulich niedrig bzw. rückläufig sind, zeugt das unerwartete Auftreten Oseltamivir-resistenter Brisbane-like A(H1N1)-Viren im Jahr 2007 von der Notwendigkeit einer zeitnahen Untersuchung der zirkulierenden Influenzaviren auf ihre Empfindlichkeit gegenüber antiviralen Wirkstoffen.

Tab. 14: Resistenzsituation in Deutschland, Saison 2017/18 (Stand Juli 2018).

	Oseltamivir		Zanamivir	
	sensitiv (%)	Ns / N	sensitiv (%)	Ns / N
A(H1N1)pdm09	100	200 / 200	100	200 / 200
A(H3N2)	100	81 / 81	100	81 / 81
Influenza B	100	356 / 357	100	356 / 357

N: Anzahl der untersuchten Viren; Ns: Anzahl der suszeptiblen Viren

Referenzen

- [1] McCauley, J, Daniels, R, Lin, YP et al. Report prepared for the WHO annual consultation on the composition of influenza vaccine for the Northern Hemisphere 2018-2019. The Crick Worldwide Influenza Centre (WIC), WHO CC for Reference & Research on Influenza. (2018);
- [2] 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>.
- [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:Cdoo8965. Epub 2014/04/11. DOI: 10.1002/14651858.CDoo8965.pub4.
- [4] Schmidtke, M, Mertens, T, Gesellschaft für Virologie e.V. (GfV) Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V. (DVV) Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG). Brauchen wir die Grippemittel Tamiflu und Relenza? GMS Infectious Diseases. (2014); 2:Doco6; Epub 2014/08/25. DOI: 10.3205/ido00014.
- [5] Duwe, S. Influenza viruses - antiviral therapy and resistance. GMS Infectious Diseases. (2017); 5:Doco4; Epub 2017/04/25. DOI: 10.3205/ido00030.
- [6] World Health Organization. Meetings of the WHO working group on surveillance of influenza antiviral susceptibility – Geneva, November 2011 and June 2012. Relevé épidémiologique hebdomadaire / Section d'hygiène du Secrétariat de la Société des Nations = Weekly epidemiological record / Health Section of the Secretariat of the League of Nations. (2012); 87:39;369-380.
- [7] Ciancio, BC, Meerhoff, TJ, Kramarz, P et al. Oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) viruses detected in Europe during season 2007-8 had epidemiologic and clinical characteristics similar to co-circulating susceptible A(H1N1) viruses. Euro Surveill. (2009); 14:46;19412. DOI: <https://doi.org/10.2807/ese.14.46.19412-en>.
- [8] Rath, B, von Kleist, M, Tief, F et al. Virus load kinetics and resistance development during oseltamivir treatment in infants and children infected with Influenza A(H1N1) 2009 and Influenza B viruses. The Pediatric infectious disease journal. (2012); 31:9;899-905. DOI: 10.1097/INF.0b013e31825c7304.
- [9] 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.
- [10] Melidou, A, Broberg, E, European region influenza surveillance, n. 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. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.07.057.
- [11] Melidou, A, Broberg, E, European region influenza surveillance, n. 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. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.12.039.

7 Weitere Ergebnisse zur Influenzasaison 2017/18 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^{ARE}-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 Kerstin Prahm

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, wann sie seit ihrer Registrierung eine Atemwegserkrankung 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 Datenbereinigungsschritte durchgeführt: Eingeschlossen wurden nur diejenigen Teilnehmer, die mindestens fünf Meldungen abgegeben hatten. In einem zweiten Schritt wurden die Meldungen von denjenigen Teilnehmern aus der Auswertung ausgeschlossen, bei denen weniger als zehn Meldungen vorlagen und der ARE-Anteil mindestens 50 % betrug.

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

Berichtszeitraum 40. Kalenderwoche 2017 bis einschließlich 20. Kalenderwoche 2018

Die Zahl der bei GrippeWeb registrierten Personen stieg in der aktuellen Saison 2017/18 im Vergleich zur Vorsaison um weitere ca. 2.000 Registrierte an, in der 20. KW 2018 waren über 14.000 Teilnehmer registriert (Datenstand: 05.06.2018). Die Zahl der im Berichtszeitraum (40. KW 2017 bis 20. KW 2018) „aktiven“ Teilnehmer (mit mindestens einer Meldung) ist im Vergleich zum gleichen Vorjahreszeitraum um ca. 15 % gestiegen (von 6.581 auf 7.582). Im Durchschnitt ging von jedem aktiven Teilnehmer in 24 von 33 (73 %) möglichen Wochen eine Meldung ein, so dass die Regelmäßigkeit der Meldung als „hoch“ bewertet werden kann. Fast zwei Drittel ($n = 5.201$; 69 %) aller aktiven Teilnehmer haben sogar ≥ 90 % aller möglichen Wochenmeldungen abgegeben. Unter

den aktiven Teilnehmern waren 45 % ($n = 3.386$) männlich und 55 % ($n = 4.196$) weiblich, die Altersspannweite lag zwischen 0 und 93 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 ab 14 Jahren unterrepräsentiert. Erstere vermutlich wegen ihrer geringeren Affinität zum Internet, bei letzteren könnte ins Gewicht fallen, dass ab 14 Jahren nicht mehr die Eltern für die Kinder, 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 389 (97 %) der 401 Stadt- und Landkreise Deutschlands durch die 7.582 Teilnehmenden mit mindestens einer Meldung vertreten (Abb. 31). Auch wenn in den Ballungsräumen die Teilnehmerdichte höher war als in ländlichen Gegenden, ist das gesamte Bundesgebiet durch Teilnehmer gut abgedeckt. 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, aber auch in Niedersachsen, Hessen und Schleswig-Holstein 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 2017/18 ist in der Abbildung 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 2017 eine „ILI-Saisonnormale“ gebildet (blaue Linie, Abb. 33), bei der der höchste Wert in der 6. KW mit 2,8 % erreicht wird. In der Saison 2017/18 ist die Grippewelle gut sichtbar. Auch wenn nicht die Spitzenwerte der Saisons 2014/15 und 2016/17 erreicht wurden,

Abb. 31: Regionale Verteilung der GrippeWeb-Teilnehmenden mit mindestens einer Meldung innerhalb der Land- und Stadtkreise Deutschlands im Berichtszeitraum ($n = 7.582$). Die Positionen der Teilnehmer wurden in den Stadt-/Landkreisen zufällig gesetzt.

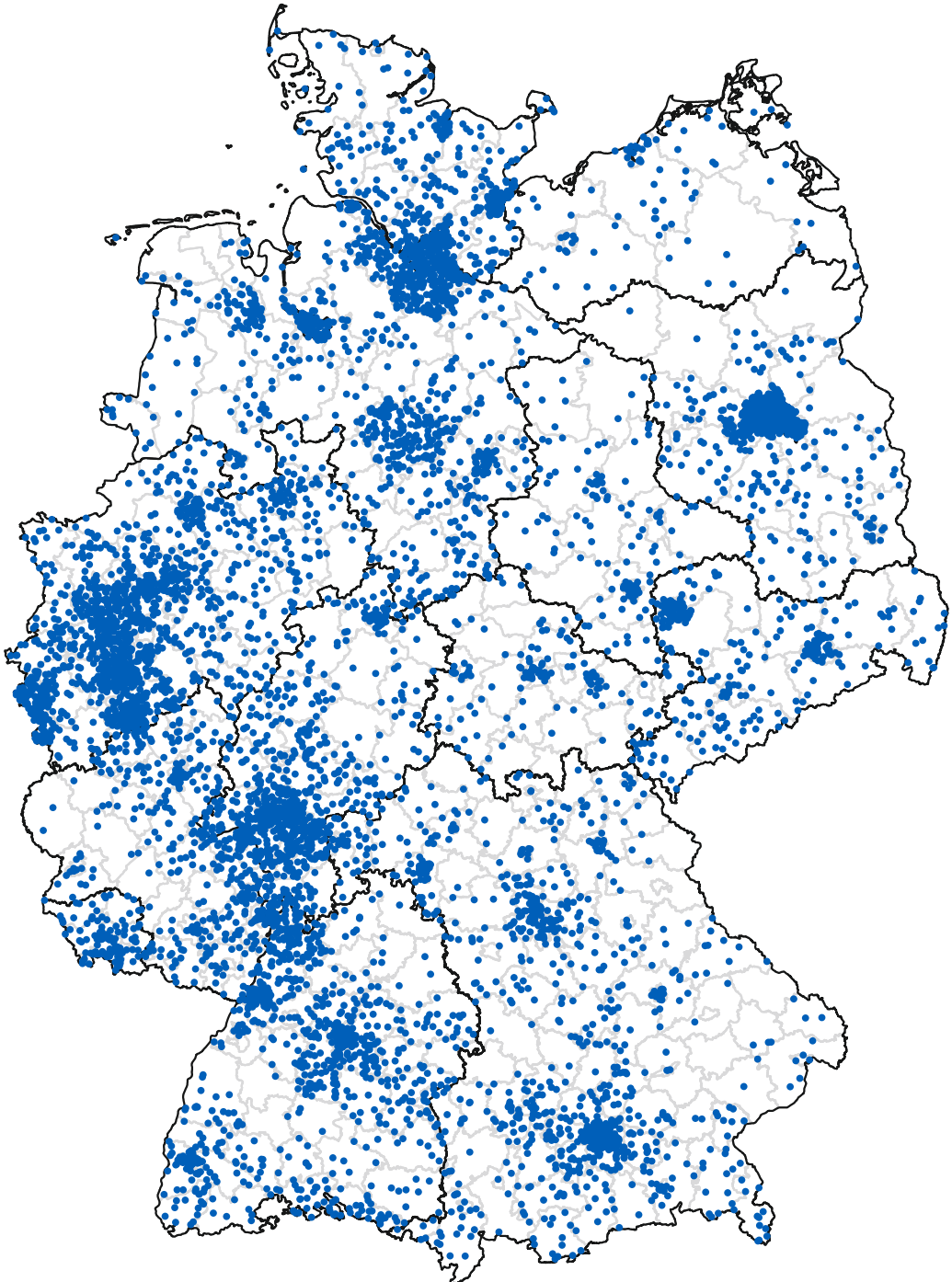


Abb. 32: Häufigkeitsverteilung der GrippeWeb-Teilnehmenden aus den einzelnen Bundesländern im Vergleich zur tatsächlichen Verteilung in der Gesamtbevölkerung.

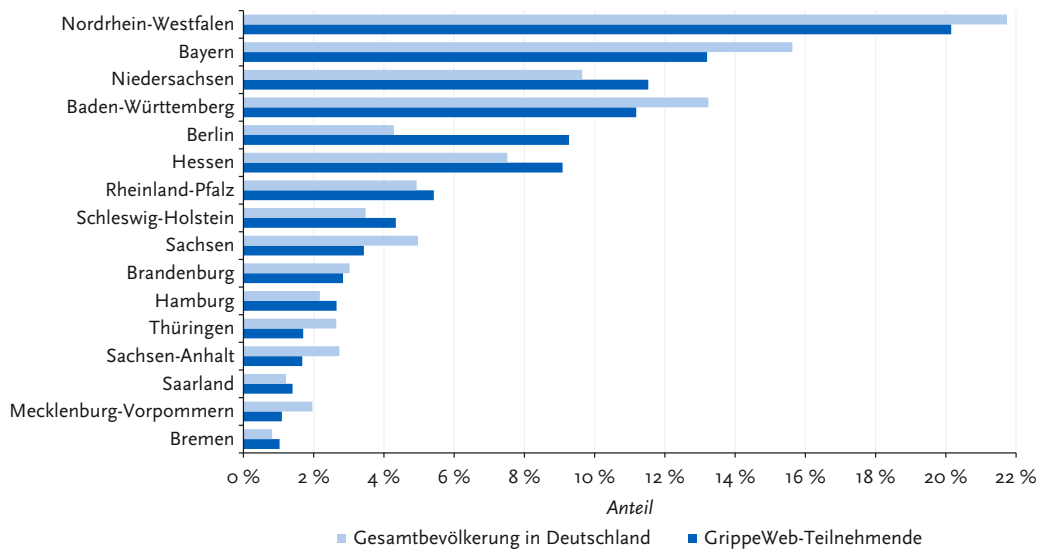
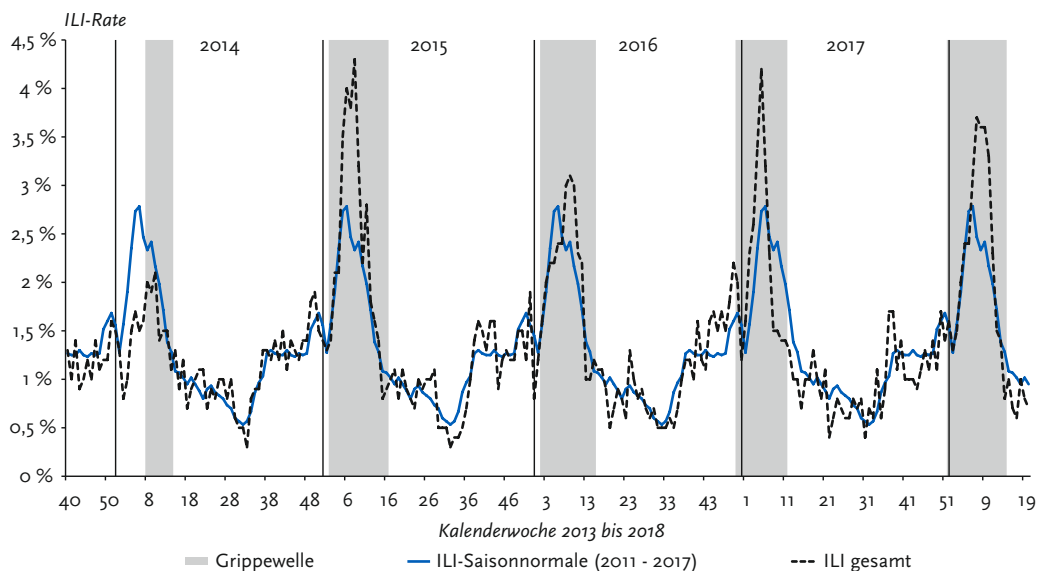


Abb. 33: Für die Bevölkerung in Deutschland geschätzte wöchentliche ILI-Rate von der 40. KW 2013 bis zur 20. KW 2018 (schwarze, gestrichelte Linie) sowie die „ILI-Saisonnormale“ der Jahre 2011 bis 2017 (blaue Linie). Die grau hinterlegten Bereiche geben den Zeitraum der jeweiligen Grippeperiode in Deutschland nach Definition der AGI an. Die schwarzen senkrechten Linien kennzeichnen die Jahreswechsel.

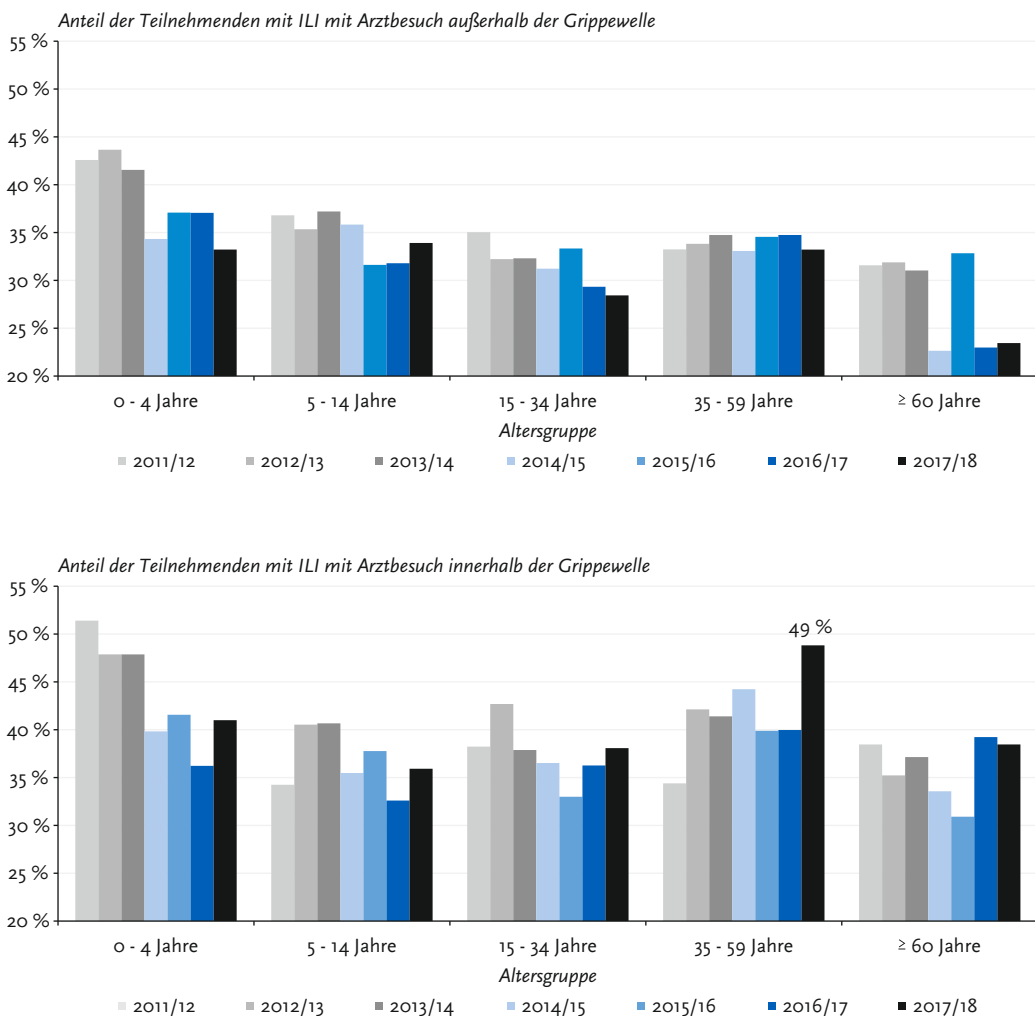


trug die dreiwöchige Hochphase mit Werten zwischen 3,6 % und 3,7 % zum insgesamt schweren Verlauf bei.

Innerhalb der Grippewelle der Saison 2017/18 haben etwa 37 % der Kinder mit ILI und 45 % der Erwachsenen mit ILI wegen ihrer Erkrankung einen Arzt oder eine Ärztin aufgesucht. Im Zeitraum außerhalb der Grippewelle lag dieser Arztbesuchsanteil – vor Allem in den Altersgruppen

der 35- bis 59-jährigen und der mindestens 60-jährigen deutlich niedriger (Abb. 34). Darüber hinaus fällt im Saison-übergreifenden Vergleich auf, dass in dieser Saison die 35- bis 59-jährigen mit ILI deutlich häufiger einen Arzt aufsuchten als in früheren Grippewellen (Abb. 34 unten). In den anderen Altersgruppen ist dieser Unterschied nicht zu beobachten. Die Ursache, warum die Patienten mit ILI in dieser Altersgruppe so häufig

Abb. 34: Anteil der GrippeWeb-Teilnehmenden in fünf Altersgruppen, die aufgrund einer ILI eine Arztpraxis aufsuchten in den Saisons 2011/12 bis 2017/18, dargestellt außerhalb (oben) bzw. innerhalb (unten) der jeweiligen Grippewelle in Deutschland nach Definition der AGI.



eine Arztpraxis aufsuchten, ist nicht bekannt. Eine Erklärungsmöglichkeit besteht darin, dass diese Altersgruppe möglicherweise länger als in anderen Grippewellen krank war. Dies könnte dazu geführt haben, dass proportional mehr Patienten als sonst von der Arbeit fern bleiben mussten und daher für eine Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung ärztlich vorstellig wurden. Da diese Altersgruppe aber mehr als ein Drittel der Gesamtbevölkerung ausmacht, könnte dies dazu beitragen, dass die Arztpraxen in dieser Saison durch die Grippewelle besonders belastet waren.

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 [4, 5]. Viele Teilnehmer haben den Wunsch geäußert, dass GrippeWeb auch als App zur Verfügung gestellt wird, was insbesondere auch der unterrepräsentierten Altersgruppe der Jugendlichen und jungen Erwachsenen entgegenkommen wird. 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] Friesema, IH, Koppeschaar, CE, Donker, GA et al. Internet-based monitoring of influenza-like illness in the general population: experience of five influenza seasons in The Netherlands. *Vaccine*. (2009); 27:45:6353-6357. Epub 2009/10/21.
- [2] Marquet, RL, Bartelds, AI, van Noort, SP et al. Internet-based monitoring of influenza-like illness (ILI) in the general population of the Netherlands during the 2003-2004 influenza season. *BMC public health*. (2006); 6:242. Epub 2006/10/05.
- [3] Tilston, NL, Eames, KT, Paolotti, D et al. Internet-based surveillance of Influenza-like-illness in the UK during the 2009 H1N1 influenza pandemic. *BMC public health*. (2010); 10:650. Epub 2010/10/29.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Koppeschaar, CE, Colizza, V, Guerrisi, C et al. Influenzanet: Citizens Among 10 Countries Collaborating to Monitor Influenza in Europe. *JMIR Public Health Surveill*. (2017); 3:3:e66.
- [7] Guerrisi, C, Turbelin, C, Blanchon, T et al. Participatory Syndromic Surveillance of Influenza in Europe. *J Infect Dis*. (2016); 214:suppl_4:S386-S392.

7.2 SEED^{ARE} – Ergebnisse zur fallbasierten Auswertung von akuten respiratorischen Erkrankungen in der primärärztlichen, ambulanten Versorgung

Silke Buda und Kerstin Prahm

Die Daten des Sentinels zur elektronischen Erfassung von Diagnosecodes (SEED) akuter respiratorischer Erkrankungen (ARE), SEED^{ARE}, 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^{ARE} ermöglicht im Vergleich zum klassischen Sentinel der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) zusätzliche alters- und geschlechtsbezogene 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 2017/18 im Vergleich mit einer bzw. drei Vorsaisons vorgestellt (Datenstand 31.07.2018). Von der 40. KW 2017 bis zur 20. KW 2018 beteiligten sich 168 Arztpraxen der Grundversorgung wenigstens zeitweise in der Saison 2017/18 am SEED^{ARE}-Modul. In der Saison 2016/17 (bis zur 39. KW 2017) haben sich 141 Praxen beteiligt, in der Saison 2015/16 waren es bis zur 39. KW 2016 noch 135 Praxen. Zum Teil konnten neue Praxen für das SEED^{ARE}-Modul gewonnen werden, es wechselten aber auch Praxen innerhalb der AGI von der klassischen Meldung der ARE-Fälle per Fax oder über die passwortgeschützte Onlineeingabe zur elektronischen Erfassung der ARE im Arztinformationssystem. Insgesamt wurden im Zeitraum von der 40. KW 2017 bis 20. KW 2018 in den 168 Praxen rund 2 Millionen Patientenkontakte

erfasst und 160.000 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 betrachtet, also auch wiederholte Arztkonsultationen während einer Erkrankungsperiode. Insgesamt 178.000 Arztkonsultationen wegen einer ARE wurden in der Saison 2017/18 erfasst. Die 35 pädiatrischen SEED^{ARE}-Praxen berichteten dabei mit insgesamt 83.000 (47 %) fast die Hälfte aller ARE-Konsultationen, im Mittel waren das rund 2.370 ARE-Konsultationen pro pädiatrische Praxis. Die in dieser Saison aktiven 81 allgemeinmedizinischen Praxen, 36 hausärztlich tätigen internistischen Praxen und 16 Praxen mit Ärztinnen und Ärzten beider zuletzt genannten Fachrichtungen meldeten mit rund 95.000 ARE-Konsultationen (53 %) im Durchschnitt 710 Konsultationen pro Praxis für den Berichtszeitraum.

Verteilung der ICD-10-Diagnosecodes für akute respiratorische Erkrankungen

Für den Vergleich der aktuellen Saison mit der Vorsaison wurden Daten aller SEED^{ARE}-Praxen von der 40. KW bis zur 20. KW des Folgejahrs ausgewertet. Wie in den Vorjahren wurde auch in den Saisons 2016/17 und 2017/18 der Diagnosecode J06 (akute Infektion der oberen Atemwege) am häufigsten vergeben (Tab. 15). In beiden Saisons war der Anteil dieser Diagnose in der Altersgruppe der Kinder (0 bis 14 Jahre) am höchsten und lag in beiden Saisons bei 46 %. In der Altersgruppe ab 60 Jahre wurden J06-Diagnosen in 28 % (2016/17) bzw. 30 % (2017/18) aller ARE-Diagnosen vergeben. Die Diagnosecodes für Influenza, J09 und J10 für laborbestätigte Influenzadiagnosen und J11 für klinische Influenzadiagnosen, wurden im Vergleich mit anderen Diagnosecodes nur selten kodiert. Im Vergleich der beiden Saisons wurden die Diagnosen allerdings in den drei ausgewählten Altersgruppen in der Saison 2017/18 viel häufiger vergeben als in der Vorsaison (Tab. 15). Der deutlich gestiegene Anteil an Grippediagnosen lässt sich gut mit der starken

Tab. 15: Prozentuale Verteilung aller in SEED^{ARE} erfassten Kategorien der ICD-10-Codes für akute respiratorische Erkrankungen für drei Altersgruppen im Vergleich der Saisons 2016/17 und 2017/18.

ICD-10-Code	Beschreibung ICD-10-Code	Saison 2016/17 (40. KW 2016 – 20. KW 2017)			Saison 2017/18 (40. KW 2017 – 20. KW 2018)		
		0 – 14 Jahre	15 – 59 Jahre	≥ 60 Jahre	0 – 14 Jahre	15 – 59 Jahre	≥ 60 Jahre
J00	Akute Rhinopharyngitis [Erkältungsschnupfen]	5,5 %	6,6 %	4,4 %	5,3 %	6,8 %	4,3 %
J01	Akute Sinusitis	0,6 %	7,9 %	5,8 %	0,7 %	6,4 %	4,7 %
J02	Akute Pharyngitis	7,0 %	7,0 %	3,5 %	6,3 %	6,0 %	3,2 %
J03	Akute Tonsillitis	5,6 %	5,0 %	1,3 %	5,0 %	4,8 %	1,2 %
J04	Akute Laryngitis und Tracheitis	2,8 %	2,2 %	2,6 %	3,1 %	2,0 %	2,3 %
J05	Akute obstruktive Laryngitis [Krupp] und Epiglottitis	0,8 %	0,0 %	0,0 %	0,6 %	0,0 %	0,0 %
J06	Akute Infektionen an mehreren oder nicht näher bezeichneten der oberen Atemwege Lokalisationen	45,6 %	40,8 %	27,8 %	45,6 %	42,2 %	29,9 %
J09	Grippe durch zoonotische oder pandemische nachgewiesene Influenzaviren	0,1 %	0,0 %	0,0 %	0,2 %	0,0 %	0,0 %
J10	Grippe durch saisonale nachgewiesene Influenzaviren	0,3 %	0,8 %	0,9 %	0,6 %	2,0 %	2,1 %
J11	Grippe, Viren nicht nachgewiesen	1,6 %	4,9 %	4,1 %	3,1 %	7,0 %	6,1 %
J12	Viruspneumonie, anderenorts nicht klassifiziert	0,1 %	0,0 %	0,1 %	0,1 %	0,0 %	0,0 %
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 %	0,2 %	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	2,3 %	1,4 %	10,0 %	2,2 %	1,6 %	10,6 %
J20	Akute Bronchitis	12,2 %	13,6 %	29,3 %	11,3 %	12,9 %	26,1 %
J21	Akute Bronchiolitis	0,3 %	0,1 %	0,2 %	0,2 %	0,1 %	0,2 %
J22	Akute Infektion der unteren Atemwege, nicht näher bezeichnet	1,9 %	1,2 %	3,0 %	1,3 %	0,9 %	2,0 %
J44.0	Chronische obstruktive Lungenkrankheit mit akuter Infektion der unteren Atemwege	0,0 %	0,2 %	1,9 %	0,0 %	0,2 %	1,8 %
B34.9	Virusinfektion, nicht näher bezeichnet Virämie o.n.A. Virämie	13,5 %	8,2 %	4,5 %	14,2 %	7,1 %	4,7 %

Influenzaviruszirkulation in der Saison 2017/18 erklären. Da dies auch für die Diagnosecodes einer laborbestätigten Influenzainfektion gilt (ICD10-Codes der Gruppe J10) kann auch von einem höheren diagnostischen Aufkommen in den Sentinelpraxen ausgegangen werden. Möglicherweise hat auch die Diskussion um den tri- bzw. quadrivalenten Impfstoff und die Kostenübernahme durch die Krankenkassen zu einem verstärkten Wunsch der Patienten geführt, sich den klinischen Influenzaverdacht des Hausarztes bzw. der Hausärztin durch eine Laboruntersuchung bestätigen oder ausschließen zu lassen. Bei den ICD10-Codes für akute Bronchitits (J20) sind die Unterschiede zwischen den Altersgruppen groß, im Vergleich der beiden Saisons eher geringer. Bei älteren Menschen (ab 60 Jahre) werden Bronchitiden deutlich häufiger diagnostiziert und machen etwa ein Drittel aller akuten Atemwegsdiagnosen aus. 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. 15).

Zeitlicher Verlauf der ARE-Erkrankungen nach verschiedenen Diagnosegruppen

Durch die Erfassung einzelner Diagnosecodes bei SEED^{ARE} 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 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-Praxen ausgewählt, die in allen vier Saisons Daten an das RKI gesandt haben (n = 96). Da eine Saison mehr als im Vorjahr betrachtet wurde, sank die Zahl der eingeschlossenen Praxen für diese

Auswertung, obwohl sich insgesamt immer mehr Praxen am SEED^{ARE}-Modul beteiligen. 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 591 Konsultationen in der 34. KW 2015 bis zu 4.045 Konsultationen in der 9. KW 2018. Die jeweiligen Höhepunkte der ARE-Aktivität wurden mit den Diagnosecodes J00 – J06 in den drei Vorsaisons (2014/15 bis 2016/17) zwei Wochen früher erreicht als mit der Gruppe der Influenzadiagnosecodes. Nur in der Saison 2017/18 lag der Höhepunkt sowohl für die Codes J00 – J06 wie auch für die Grippecodes J09 – J11 zeitgleich in der 9. KW 2018 (Abb. 35). Insbesondere 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 in der Vorsaison an (Abb. 35). Auch in der Gruppe der Pneumoniediagnosen (J12 – J18) gibt es deutliche saisonale Schwankungen, die sich allerdings in

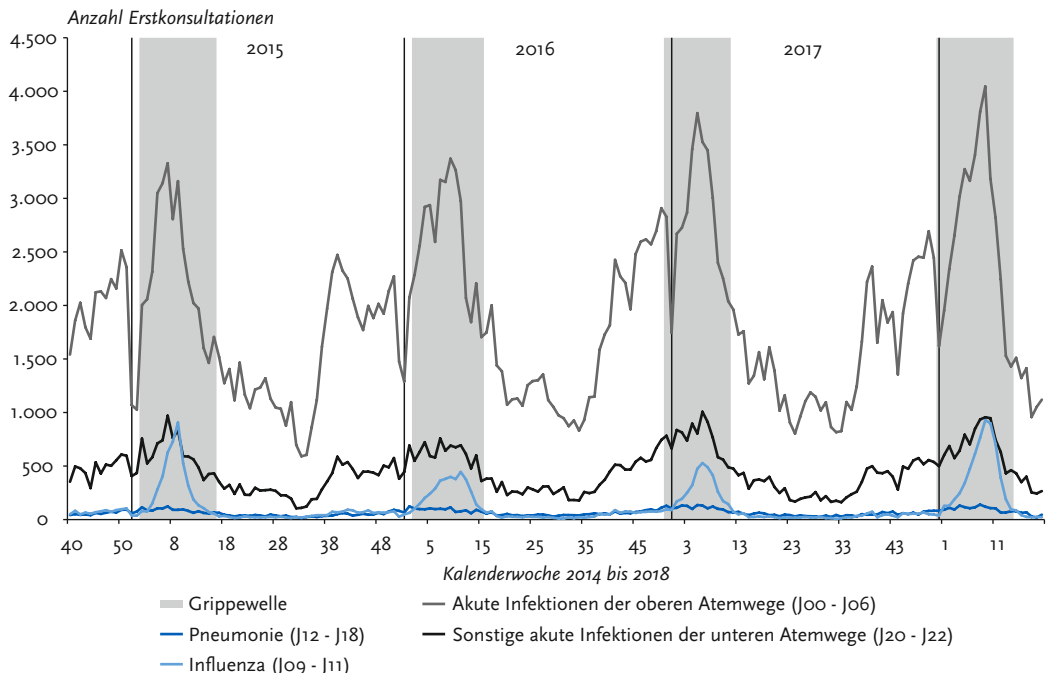
Abbildung 35 nicht darstellen, weil die Zahl der Pneumoniediagnosen in Relation zur Zahl der Konsultationen, bei denen die ICD-10-Codes aus den anderen Diagnosegruppen gewählt wurden, zu klein ist. In den Sommerwochen (33. KW 2015) sank die Zahl bei 96 Praxen auf 14 Pneumoniediagnosen pro Woche, in der 8. KW 2018 lag der Höhepunkt bei 140 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). Die beiden Saisons, in denen Influenza A(H3N2)-Viren dominant zirkulierten (2014/15 und 2016/17) führten insbesondere bei Personen ab 60 Jahren zu vermehrten Arztbesuchen während der Grippewellen. 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. In der aktuellen 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 Vorsaison 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

Abb. 35: Anzahl der Erstkonsultationen mit Diagnosecodes für die Diagnosegruppen J00 – J06 (Akute Infektionen der oberen Atemwege), J09 – J11 (Grippe), J12 – J18 (Pneumonie), J20 – J22 (Sonstige akute Infektionen der unteren Atemwege) pro Woche in den Saisons 2014/15 bis 2017/18. Die grauen Flächen zeigen den Zeitraum der Grippewellen in Deutschland nach Definition der AGI an, die senkrechten schwarzen Linien markieren die Jahreswechsel. Daten aus 96 SEED^{ARE}-Praxen, die in allen vier Saisons an das RKI berichtet haben.



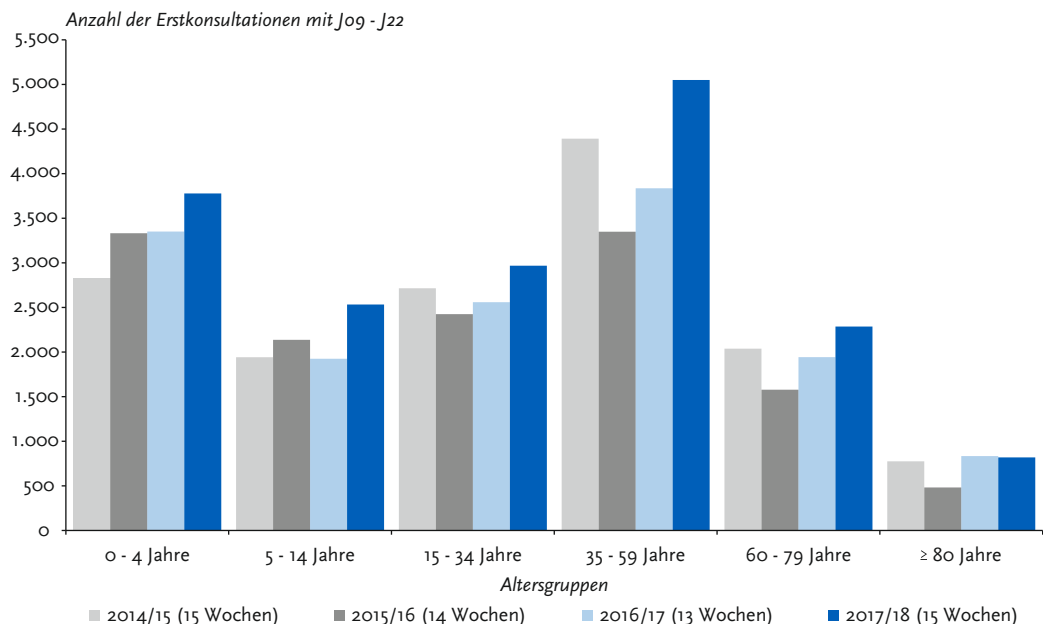
der Saisons im ambulanten Bereich erlaubt die Einschätzung, dass die meisten Altersgruppen in der aktuellen Saison nicht nur von schweren, zur Krankenhauseinweisung führenden Atemwegsinfektionen betroffen waren, sondern auch vermehrt mit deutlicher Atemwegssymptomatik die Hausarztpraxis aufgesucht haben.

Informationen aus dem SEED^{ARE}-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^{ARE}-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 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). Im Vergleich der schweren Saisons 2014/15 und 2017/18 lag der Anteil der hospitalisierten ARE-Fälle in der Altersgruppe der ab 80-Jährigen mit 4,5 % bzw. 4,6 % auf gleichem Niveau, während sich der Anteil der hospitalisierten SARI-Fälle mit 5,9 % in der Saison 2017/18 höher war als 2014/15 (5,3 %). In der Altersgruppe der 0- bis 4-Jährigen war hingegen der Anteil der

Abb. 36: Anzahl der Erstkonsultationen mit Diagnosecodes J09 – J22 während der Grippewellen in den Saisons 2014/15 bis 2017/18 in sechs Altersgruppen. Daten aus 96 SEED^{ARE}-Praxen, die in allen vier Saisons an das RKI berichtet haben.



hospitalisierten SARI-Fälle in der Saison 2016/17 mit 2 % etwas höher als in der Saison 2017/18 mit 1,8 %. Möglicherweise hat die starke RSV-Zirkulation in der Saison 2016/17 mit 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^{ARE}-Modul für eine Pneumonesurveillance im ambulanten Bereich

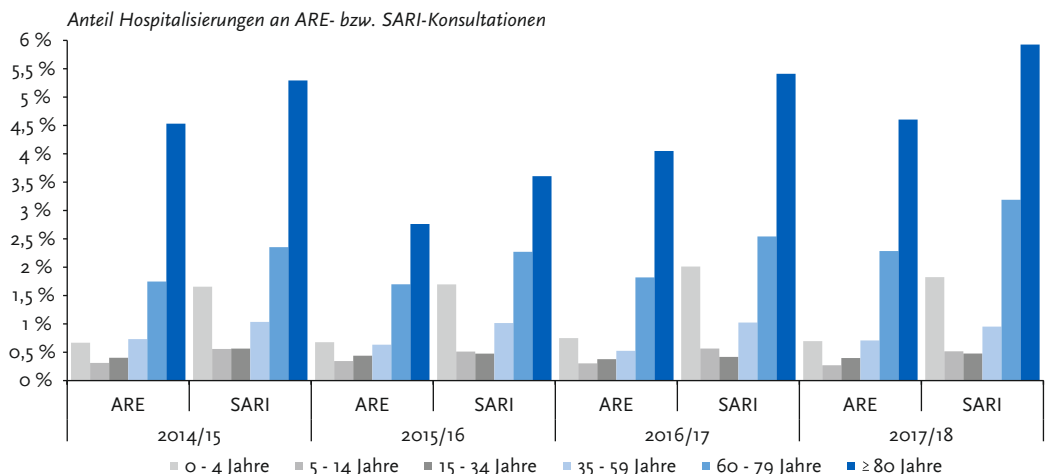
Mit den fallbasierten und nach einzelnen Diagnosen aufschlüsselbaren Informationen des SEED^{ARE}-Moduls kann neben dem Fokus einer Influenzasurveillance auch eine Überwachung von ambulant erworbenen Pneumonien erfolgen. Für den Vergleich über die vier Saisons wurden wiederum Daten aus den 96 SEED^{ARE}-Praxen 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 unbekannten Zahl von Fällen kann die Kodierung auch ausschließlich auf der klinischen Diagnose des Hausarztes beruhen. Wichtig bei einer Beurteilung der Daten für eine Pneumonesurveillance ist das Einbeziehen der klinisch diagnostizierten 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 sind die Arztkonsultationen aufgeführt, die zu einer Pneumoniediagnose führten, getrennt nach Grippe mit Pneumonie (J10.0, J11.0) und Pneumonidiagnosen der Gruppe J12 – J18. Während der Grippeperioden kann der Anteil der Grippepneumonien an allen Pneumonidiagnosen bis zu 40 % (Saison 2014/15, 2015/16) betragen. In den Saisons 2016/17 und 2017/18 erreichten die Grippepneumonie-Diagnosen einen Anteil von maximal 30 % an allen Pneumonidiagnosen. Der Anteil der Grippepneumonie-Diagnosen an allen Grippediagnosen betrug rund 7 %. 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 Grippeperiode die meisten Pneumoniediagnosen (J12 – J18) vergeben.

Fazit

Das SEED^{ARE}-Modul der AGI hat sich für die Sentinelpraxen als ein mit geringem Arbeitsaufwand verbundener, digitaler, medienbruchfreier Berichtsweg erwiesen. Darüber hinaus schafft

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 Grippeperioden in den Saisons 2014/15 bis 2017/18 in sechs Altersgruppen. Daten aus 96 SEED^{ARE}-Praxen, die in allen vier Saisons an das RKI berichtet haben.



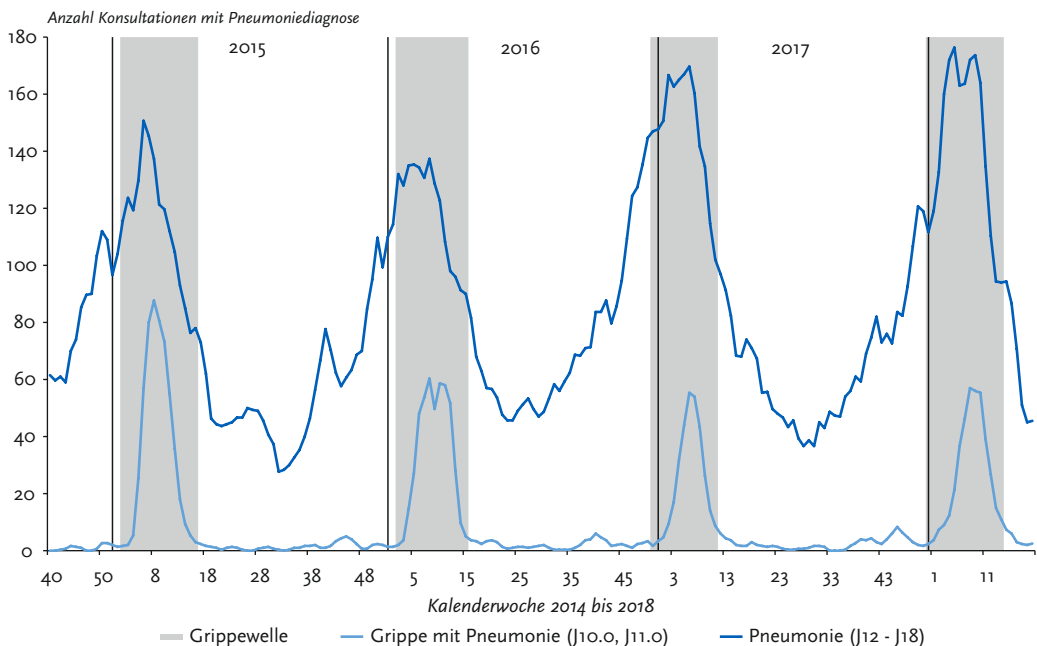
die fallbasierte, anonyme Erfassung der Daten direkt aus dem Arztinformationssystem auch einen deutlichen Mehrwert für die Überwachung akuter Atemwegserkrankungen im ambulanten Bereich in Deutschland hinsichtlich der Datenqualität und der Analysemöglichkeiten. Wie bereits während der Influenzapandemie 2009, so könnte das System auch im Fall einer zukünftigen Influenzapandemie verlässliche Daten liefern, wenn sich mehr primärversorgende Praxen engagieren [5]. Der Anteil der über das SEED^{ARE}-Modul meldenden Praxen in der AGI steigt zwar kontinuierlich an, aber in Anbetracht der vielen tausend Praxen, die technisch die Möglichkeit zur Teilnahme an SEED^{ARE} haben, ist die aktive und kontinuierliche Beteiligung leider weiterhin viel zu gering, um zumindest national robuste Situationseinschätzungen zu Influenza nur mit SEED^{ARE}-Praxen vorzunehmen und den Mehrwert dieses syndromischen Systems optimal nutzen zu können.

Bund und Länder weisen deshalb auch im aktuellen Nationalen Pandemieplan Teil I, Strukturen und Maßnahmen, darauf hin, dass das SEED^{ARE}-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^{ARE}) 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.

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 2014/15 bis 2017/18. Die grauen Flächen zeigen den Zeitraum der Grippewellen in Deutschland nach Definition der AGI an, die senkrechten schwarzen Linien markieren die Jahreswechsel. Daten aus 96 SEED^{ARE}-Praxen, die über den gesamten Zeitraum an das RKI berichtet haben. Die Werte wurden jeweils über drei Wochen gemittelt.



- [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.gmkonline.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 Krankenhaus-surveillance schwerer akuter respiratorischer Infektionen

Kristin Tolksdorf, 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 Vor-saisons und zu anderen Ländern einzuschätzen. Im folgenden Beitrag soll insbesondere die Altersverteilung der Fälle sowie die Häufigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung bei SARI-Fällen 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 des Robert Koch-Instituts veröffentlicht.

Die anonymisierten Datensätze aus dem Sentinel enthalten die ICD-10-codierten 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 – J22 (Influenza sowie akute respiratorische Erkrankungen der unteren Atemwege) ausgewählt.

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

2017/18 zusätzlich auch die vorherigen Saisons 2014/15, 2015/16 und 2016/17 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. Eine Klinik ist seit 2016 kein Akutversorger mehr. Drei weitere 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 78 Kliniken haben ihre Standorte in 13 von 16 Bundesländern. Sie repräsentieren seit 2014 ca. 6 % der hospitalisierten Patienten in Deutschland [3, 4].

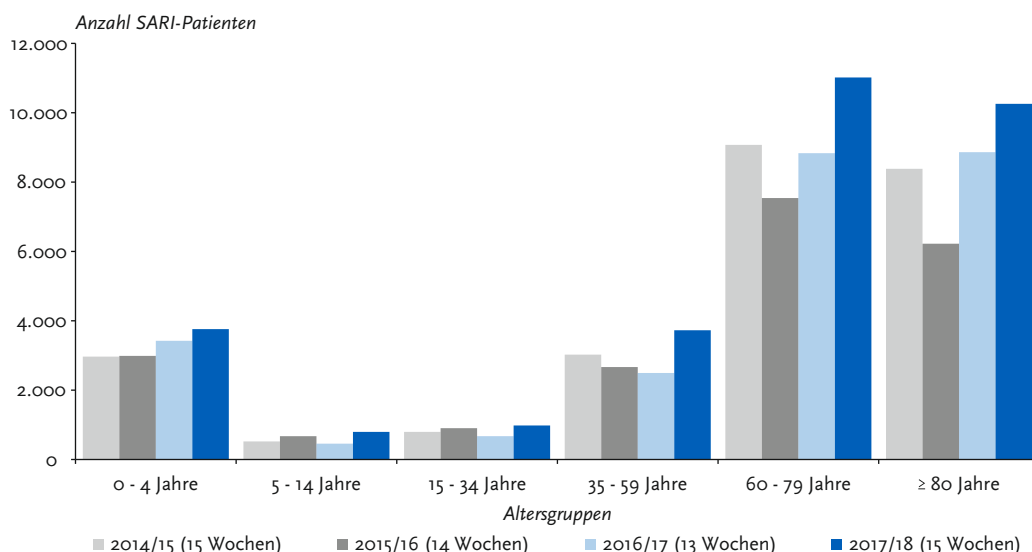
Für die Bewertung der Saison 2017/18 im Vergleich zu den drei Vorsaisons wurden Daten aus den 78 Sentinel-Krankenhäusern genutzt, für die wöchentliche Daten aus allen vier vergangenen Saisons zur Verfügung stehen. In der zeitlichen Darstellung von Fallzahlen wurden SARI-Fälle zu der Kalenderwoche gezählt, in der sie in das Krankenhaus aufgenommen wurden bzw. in

der ihr stationärer Aufenthalt begonnen hatte (Aufnahmedatum).

In der Saison 2017/18 (40. KW 2017 bis 20. KW 2018) wurden insgesamt 734.339 Patienten (Mehrfachhospitalisierungen enthalten) behandelt (Stand: 18.06.2018). Davon wurden 49.768 Patienten (7 %) mit einer Influenzadiagnose oder einer Diagnose einer akuten respiratorischen Infektion der unteren Atemwege (ICD-10-Codes J09 – J22) in der Haupt- oder in einer Nebendiagnose entlassen. Bei 25.487 der SARI-Patienten (51 %) wurde einer dieser ICD-10-Codes in der Hauptdiagnose codiert [5].

Für eine Darstellung der Altersverteilung unter den SARI-Fällen wurden 6 Altersgruppen gebildet. Anstelle der sonst üblichen 5 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 der über 59-Jährigen nochmals unterteilt 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

Abb. 39: Anzahl SARI-Patienten (J09 – J22 in Haupt- oder Nebendiagnose) nach Altersgruppen in den Grippewellen 2014/15 bis 2017/18; Daten von 78 Sentinel-Kliniken.



differenziertere Betrachtung gerade auch im Saisonvergleich sinnvoll ist.

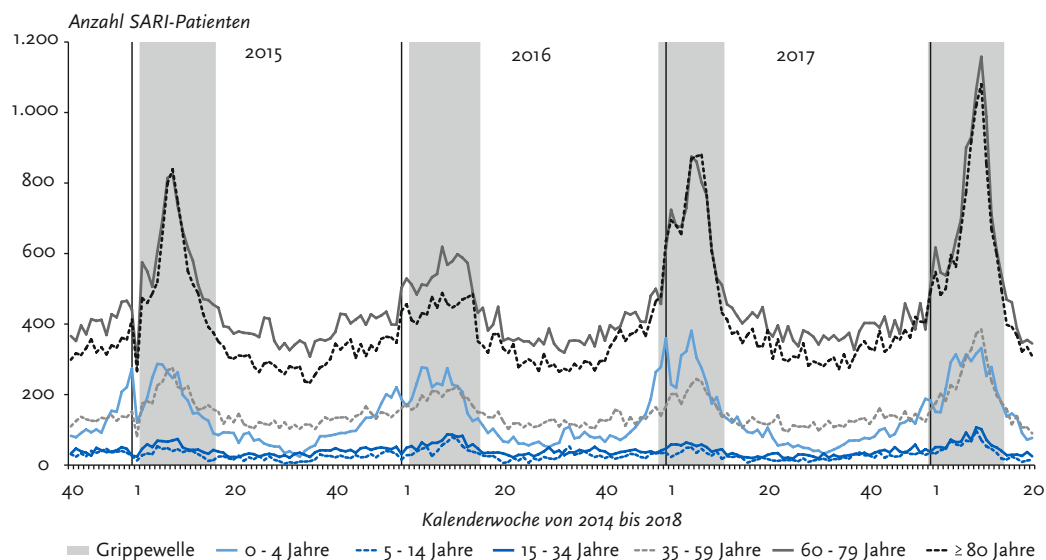
Die Anzahl der SARI-Fälle aus unterschiedlichen Altersgruppen in den vier vergangenen Grippewellen (2. bis 16. KW 2015; 2. bis 15. KW 2016; 51. KW 2016 bis 11. KW 2017; 52. KW 2017 bis 14. KW 2018) ist in Abbildung 39 dargestellt. In der Grippewelle der Saison 2017/18 gab es in allen Altersgruppen mehr SARI-Fälle, als in den drei vorhergehenden Grippewellen im Sentinel beobachtet wurden. Insbesondere die Altersgruppen 35 bis 59 Jahre sowie 60 bis 79 Jahre waren außergewöhnlich stark betroffen. In der Grippewelle 2017/18 wurden insgesamt 23 % bzw. 21 % mehr SARI-Fälle aus diesen Altersgruppen im Sentinel hospitalisiert als in der Grippewelle 2014/15, die mit 15 Wochen ebenfalls recht lang andauerte (Abb. 39). Für die jüngste und die älteste Altersgruppe (0 bis 4 Jahre, 80 Jahre und älter) war die Grippewelle 2016/17 ungewöhnlich schwer. Dennoch wurden in der Grippewelle 2017/18 nochmals 10 % bzw. 16 % mehr SARI-Fälle gezählt als in der vorherigen Saison. Die Altersgruppen 5 bis 14 Jahre sowie 15 bis 34 Jahre waren besonders in der Grippewelle 2015/16 betroffen. In der vergangenen Grippewelle 2017/18 wurden 18 % bzw.

9 % mehr Fälle aus diesen Altersgruppen mit einer SARI hospitalisiert als während der Welle 2015/16.

In der Grippewelle 2017/18 stellten die Altersgruppen 60 bis 79 Jahre sowie 80 Jahre und älter wie in den Vorsaisons den größten Anteil an Hospitalisierungen mit einer SARI in der Haupt- oder Nebendiagnose im Sentinel. Die Zahl der SARI-Fälle lag in der Altersgruppe 60 bis 79 Jahre etwas über der Fallzahl der über 80-jährigen (11.017 bzw. 10.257). Im Gegensatz dazu kamen in der vorherigen Grippewelle 2016/17 aus den beiden ältesten Altersgruppen annähernd gleich viele Fälle (8.834 bzw. 8.863).

Die hohe Fallzahl während der Grippewelle 2017/18 kann zum Teil auch durch die vergleichsweise lange Dauer der Grippewelle von 15 Wochen erklärt werden. Allerdings lässt sich anhand der Anzahl der wöchentlichen SARI-Fälle (Abb. 40) gut nachvollziehen, dass es insbesondere in den älteren Altersgruppen ab 35 Jahre während des Höhepunkts der Grippewelle außergewöhnlich viele Hospitalisierungen mit einer SARI gab. In allen Altersgruppen außer bei der Gruppe der 0- bis 4-jährigen wurden höhere wöchentliche

Abb. 40: Anzahl SARI-Patienten (J09 – J22 in Haupt- oder Nebendiagnose) nach Altersgruppen je Kalenderwoche in den Saisons 2014/15 bis 2017/18; Daten von 78 Sentinel-Kliniken.



Fallzahlen im Sentinel beobachtet als in den drei vorherigen Saisons.

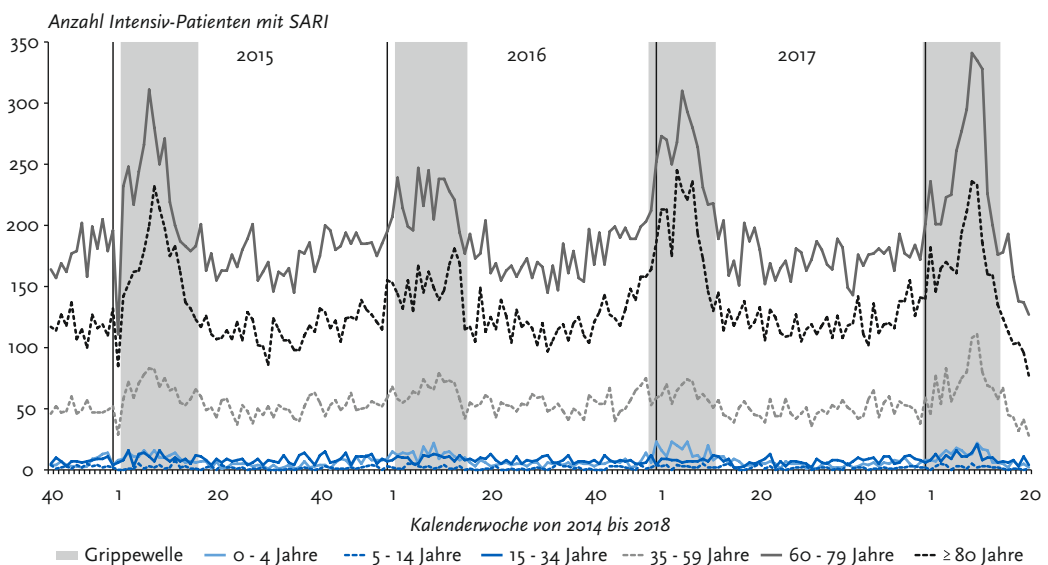
Bei einem besonders schweren Verlauf einer SARI oder bei einer Verschlimmerung einer bestehenden Vorerkrankung, die während der Hospitalisierung mit einer SARI im Vordergrund stehen kann, ist gegebenenfalls eine intensivmedizinische Behandlung notwendig [6]. Generell ist ein Aufenthalt auf der Intensivstation bei einer Hospitalisierung mit einer SARI in der Haupt- oder Nebendiagnose stark altersabhängig [7]. Im Zeitraum von der 40. KW 2014 bis zur 20. KW 2018 wurden in den 78 Sentinel-Krankenhäusern 76.371 SARI-Fälle intensivmedizinisch behandelt. Nur bei 5 % der SARI-Fälle unter 5 Jahren und bei nur 6 % der SARI-Fälle in der Altersgruppe 5 bis 14 Jahre war eine intensivmedizinische Behandlung notwendig. Dagegen wurden 20 % der SARI-Fälle aus der Altersgruppe 15 bis 34 Jahre zeitweise auf der Intensivstation behandelt. Bei mehr als einem Drittel der SARI-Fälle (37 %, 42 % bzw. 33 %) aus den Altersgruppen 35 bis 59 Jahre, 60 bis 79 Jahre sowie 80 Jahre und älter war ein Aufenthalt auf der Intensivstation notwendig.

Die wöchentliche Anzahl der SARI-Fälle

(nach Aufnahmedatum im Krankenhaus), bei denen während ihrer Hospitalisierung eine intensivmedizinische Behandlung stattfand, ist nach Altersgruppen in Abbildung 41 dargestellt. Dabei wird deutlich, dass im gesamten zeitlichen Verlauf intensivmedizinisch behandelte SARI-Patienten am häufigsten der Altersgruppe 60 bis 79 Jahre angehören. SARI-Patienten aus der Altersgruppe 80 Jahre und älter werden dagegen weniger häufig auf der Intensivstation behandelt, obwohl in dieser Altersgruppe insbesondere während der Grippewelle ähnlich hohe Fallzahlen auftreten wie in der Altersgruppe 60 bis 79 Jahre. In den Altersgruppen unter 35 Jahre (0 bis 4 Jahre, 5 bis 14 Jahre, 15 bis 34 Jahre) werden kaum SARI-Fälle auf der Intensivstation behandelt. Obwohl in der Altersgruppe 0 bis 4 Jahre in jeder Saison ähnlich viele SARI-Fälle auftreten wie in der Altersgruppe 35 bis 59 Jahre (Abb. 39, Abb. 40, Tab. 16), ist eine intensivmedizinische Behandlung von SARI-Fällen bei den Kleinkindern deutlich seltener.

In der Saison 2017/18 gab es während des Höhepunkts der Grippewelle in den Altersgruppen 35 bis 59 Jahre sowie 60 bis 79 Jahre mehr SARI-Patienten mit Aufenthalt auf der Intensivstation als in den drei vorherigen Grippewellen.

Abb. 41: Anzahl SARI-Patienten (J09 – J22 in Haupt- oder Nebendiagnose) mit einem Aufenthalt auf der Intensivstation nach Altersgruppen je Kalenderwoche in den Saisons 2014/15 bis 2017/18; Daten von 78 Sentinel-Kliniken.



Dagegen gab es in der Altersgruppe 80 Jahre und älter keine höhere Zahl an intensivpflichtigen SARI-Patienten im Sentinel als in den Grippewellen der Vorjahre.

Insgesamt wurden in den vier letzten Saisons jeweils von der 40. KW bis einschließlich 20. KW des Folgejahres 183.329 SARI-Fälle aus den 78 Kliniken gemeldet. In diesem Zeitraum wurden 101.039 (55 %) SARI-Fälle in den Wochen der Grippewellen hospitalisiert (Tab. 16). In der Saison 2017/18 traten die bisher meisten SARI-Fälle auf. Von 49.768 Fällen sind 30.538 (61 %) während der Grippewelle hospitalisiert worden.

Obwohl die vorhergehenden Saisons für die verschiedenen Altersgruppen unterschiedlich schwer verliefen, traten in der Grippewelle 2017/18 in allen Altersgruppen mehr SARI-Fälle auf als in den drei vorherigen Grippewellen (Tab. 16, grau hinterlegt). Auch die Zahl der SARI-Fälle in der gesamten Saison (40. KW bis 20. KW) war 2017/18 in fast allen Altersgruppen höher als in den Saisons zuvor. Aus der Altersgruppe 15 bis 34 Jahre wurden in der Saison 2015/16 mehr SARI-Fälle im Sentinel hospitalisiert als in 2017/18 (Tab. 16, blau hinterlegt).

Die Ergebnisse des Saisonvergleichs aus dem stationären Bereich zeigen die besondere Betroffenheit aller Altersgruppen in der Saison 2017/18. Besonders in den Altersgruppen 35 bis 59 Jahre sowie 60 bis 79 Jahre traten deutlich mehr SARI-Fälle auf als in den drei Vorsaisons. In diesen beiden Altersgruppen wurden darüber hinaus zum Höhepunkt der Grippewelle mehr SARI-Fälle intensivmedizinisch behandelt als in den Vorsaisons.

Die Grippewelle 2017/18 dauerte nicht nur mit 15 Wochen relativ lange an, es waren auch zum Höhepunkt der Grippewelle besonders viele Patienten pro Woche wegen einer SARI hospitalisiert. Diese ungewöhnlich hohe Belastung ist auch aus den Daten der ambulanten Influenza-Surveillance ersichtlich. Die besonders hohen Fallzahlen in der Altersgruppe 35 bis 59 Jahre wurden ebenfalls im ambulanten Bereich beobachtet (siehe auch Kap. 5.2.2 sowie Kap. 7.2). In der Grippewelle der Vorsaison 2016/17 traten in der Altersgruppe 80 Jahre und älter die meisten SARI-Fälle auf. Im Gegensatz dazu gab es in Saison 2017/18 in der

Altersgruppe 60 bis 79 Jahre die meisten SARI-Fälle. Diese Einschätzung wäre anhand der ambulanten Daten allein so nicht möglich gewesen, da dort die älteren Altersgruppen über die ARE-Diagnosen nicht so gut erfasst werden.

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); 17:612.
- [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.
- [3] 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>.
- [4] Statistisches Bundesamt. Grunddaten der Krankenhäuser 2014. Fachserie 12/Reihe 611. (2015). Abrufbar unter: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/GrunddatenKrankenhaeuser2120611147004.pdf?__blob=publicationFile
- [5] Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Deutsche Codierrichtlinien. (2016) Abrufbar unter: <http://www.g-drg.de/content/view/full/6034?campaign=drgr7&kwd=kodrEndA4>
- [6] The relevance of respiratory viral infections in the exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease – A systematic review. *J Clin Virol*. (2014); 61(2):181-188
- [7] 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 Infect Dis* (2015)

Tab. 16: Anzahl SARI-Patienten (J09 – J22 in Haupt- oder Nebendiagnose) insgesamt und nach Altersgruppen in den Saisons 2014/15, 2015/16, 2016/17 und 2017/18 (jeweils 40. KW bis 20. KW des Folgejahres) sowie innerhalb der nach AGI-Kriterien definierten Grippewellen der jeweiligen Saison, Daten von 78 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	Gesamt
SARI-Fälle innerhalb der Saison (40. KW – 20. KW)	43.688	43.275	46.598	49.768	183.329
SARI-Fälle in der Grippewelle	24.764	20.992	24.745	30.538	101.039
Anteil SARI-Fälle in Grippewelle (%)	57 %	49 %	53 %	61 %	55 %
0 bis 4 Jahre	2014/15	2015/16	2016/17	2017/18	Gesamt
SARI-Fälle innerhalb der Saison (40. KW – 20. KW)	5.225	5.576	5.694	5.781	22.276
SARI-Fälle in der Grippewelle	2.967	2.988	3.423	3.760	13.138
Anteil SARI-Fälle in Grippewelle (%)	57 %	54 %	60 %	65 %	59 %
5 bis 14 Jahre	2014/15	2015/16	2016/17	2017/18	Gesamt
SARI-Fälle innerhalb der Saison (40. KW – 20. KW)	1.067	1.176	904	1.239	4.386
SARI-Fälle in der Grippewelle	521	672	457	796	2.446
Anteil SARI-Fälle in Grippewelle (%)	49 %	57 %	51 %	64 %	56 %
15 bis 34 Jahre	2014/15	2015/16	2016/17	2017/18	Gesamt
SARI-Fälle innerhalb der Saison (40. KW – 20. KW)	1.452	1.747	1.312	1.644	6.155
SARI-Fälle in der Grippewelle	796	903	673	981	3.353
Anteil SARI-Fälle in Grippewelle (%)	55 %	52 %	51 %	60 %	54 %
35 bis 59 Jahre	2014/15	2015/16	2016/17	2017/18	Gesamt
SARI-Fälle innerhalb der Saison (40. KW – 20. KW)	5.346	5.535	5.113	6.080	22.074
SARI-Fälle in der Grippewelle	3.024	2.666	2.495	3.727	11.912
Anteil SARI-Fälle in Grippewelle (%)	57 %	48 %	49 %	61 %	54 %
60 bis 79 Jahre	2014/15	2015/16	2016/17	2017/18	Gesamt
SARI-Fälle innerhalb der Saison (40. KW – 20. KW)	16.266	15.972	17.272	18.253	67.763
SARI-Fälle in der Grippewelle	9.073	7.540	8.834	11.017	36.464
Anteil SARI-Fälle in Grippewelle (%)	56 %	47 %	51 %	60 %	54 %
80 Jahre und älter	2014/15	2015/16	2016/17	2017/18	Gesamt
SARI-Fälle innerhalb der Saison (40. KW – 20. KW)	14.332	13.269	16.303	16.771	60.675
SARI-Fälle in der Grippewelle	8.383	6.223	8.863	10.257	33.726
Anteil SARI-Fälle in Grippewelle (%)	58 %	47 %	54 %	61 %	56 %

7.4 Mortalitätssurveillance in Berlin

Matthias an der Heiden, Linus Grabenhenrich 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 %-Prädiktionsintervalls, 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) teil [3, 4], welches Gesamtsterbefalldaten wochengenau erhebt und kontinuierlich auswertet. Derzeit existiert eine solche zeitnahe Mortalitätssurveillance in Deutschland nur für Berlin und Hessen.

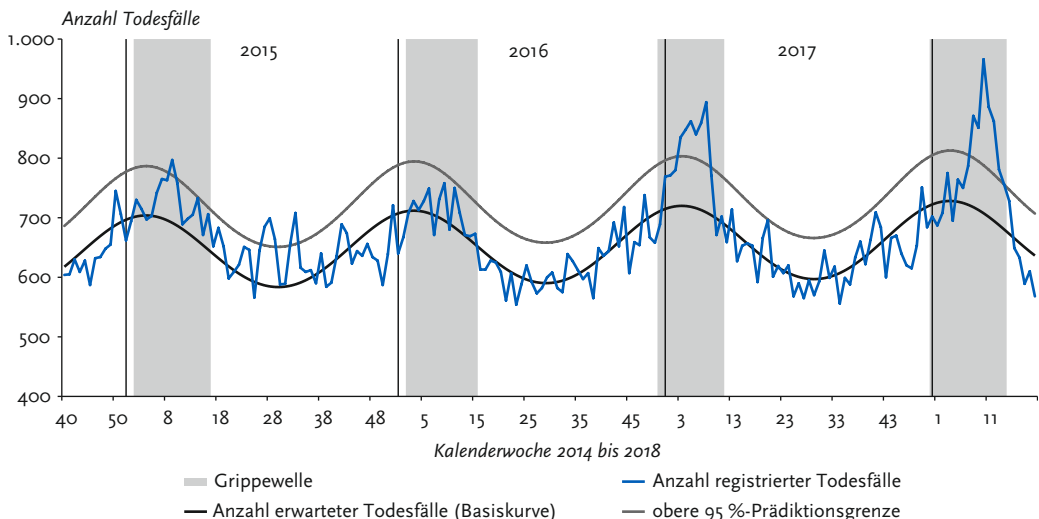
Mortalitätssurveillance in Berlin

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

Im Winter 2017/18 lag die beobachtete Anzahl der wöchentlich registrierten Todesfälle in Berlin deutlich über der erwarteten Anzahl und sieben Wochen lang oberhalb des 95 %-Prädiktionsintervalls. Es wurde somit in Berlin während der Grippewelle 2017/18 wie bereits in der Vorsaison [5] eine erhöhte Mortalität beobachtet (Abb. 42). Auch in Hessen und den meisten europäischen Ländern wurde eine deutliche Übersterblichkeit im Winter 2017/18 geschätzt (www.euromomo.eu). Die Übersterblichkeit wurde hauptsächlich in der Altersgruppe ab 65 Jahre beobachtet, in einigen Ländern auch in der Altersgruppe der 15- bis 64-Jährigen.

Für Berlin wurden für die Saison 2017/18 etwa 1.100 Exzess-Todesfälle geschätzt, was einer Exzess-Mortalität von 32 pro 100.000 Einwohner entspricht (Tabelle 17).

Abb. 42: Gesamtzahl von Todesfällen aller Altersgruppen in Berlin, wöchentlich von der 40. KW 2014 bis zur 20. KW 2018 (Datenstand: 28. KW 2018).



Tab. 17: Exzess-Todesfälle und Exzess-Mortalität (Todesfälle pro 100.000 Einwohner) in Berlin in den Grippewellen 2014/15 bis 2017/18. 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 der Unsicherheit der erwarteten Todesfälle (Basiskurve).

Saison	Zeitraum der Grippewelle	Geschätzte Anzahl der Exzess-Todesfälle in Berlin (mit Vertrauensintervall)	Exzess-Mortalität in Berlin pro 100.000 Einwohner (mit Vertrauensintervall)
2014/15	2. bis 16. KW 2015	600 (450 – 750)	17,3 (12,9 – 21,6)
2015/16	2. bis 15. KW 2016	250 (100 – 390)	7,0 (3,0 – 11,0)
2016/17	51. KW 2016 bis 11. KW 2017	1.040 (900 – 1.180)	29,5 (25,6 – 33,3)
2017/18	52. KW 2017 bis 14. KW 2018	1.130 (970 – 1.290)	32,2 (27,7 – 36,7)

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] Kanieff, 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.

8 Influenzaimpfung

8.1 Zusammensetzung des Impfstoffs

In der Saison 2017/18 waren entsprechend der Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) folgende Varianten im Influenzaimpfstoff enthalten [1]:

- Influenza A(H1N1)-Komponente: ein A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-ähnliches Virus
- Influenza A(H3N2)-Komponente: ein A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-ähnliches Virus
- Influenza B-Komponente: ein B/Brisbane/60/2008-ähnliches Virus (Victoria-Linie)

Für quadrivalente Impfstoffe, die eine zweite B-Variante enthalten, wurde zusätzlich zu den oben genannten ein B/Phuket/3073/2013-ähnliches Virus (Yamagata-Linie) empfohlen.

Für die Saison 2018/19 hat die WHO im Vergleich zur Saison 2017/18 eine Aktualisierung der A(H3N2)- und der B-Komponente empfohlen [2]. Dementsprechend werden folgende Komponenten im Influenzaimpfstoff für die Saison 2018/19 empfohlen:

- Influenza A(H1N1)-Komponente: ein A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-ähnliches Virus
- Influenza A(H3N2)-Komponente: ein A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)-ähnliches Virus
- Influenza B-Komponente: ein B/Colorado/06/2017-ähnliches Virus (Victoria-Linie)

Für quadrivalente Impfstoffe, die eine zweite B-Variante enthalten, wird zusätzlich zu den oben genannten ein B/Phuket/3073/2013-ähnliches Virus (Yamagata-Linie) empfohlen.

Referenzen

- [1] World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2017-18 northern hemisphere influenza season. Abrufbar unter: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2017_18_north/en.
- [2] 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.

8.2 Impfpflicht 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 hat die STIKO ihre Influenzaimpfempfehlung präzisiert und empfiehlt für die Impfung gegen saisonale Influenza einen quadrivalenten Influenzaimpfstoff mit aktueller, von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfohlener Antigenkombination. Die Empfehlung gilt für alle Personen, für die die saisonale Influenzaimpfung von der STIKO empfohlen wird. Die wissenschaftliche Begründung der Empfehlung ist im Epidemiologischen Bulletin 2/2018 publiziert [1].

Antworten auf häufig gestellte Fragen zur Influenzaimpfung sind auf den Internetseiten des RKI zu finden [2]. 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 [3].

Referenzen

- [1] Epidemiologisches Bulletin. Alle Ausgaben online abrufbar unter: <http://www.rki.de/epidbull>.
- [2] Saisonale Influenzaimpfung: Häufig gestellte Fragen und Antworten. Abrufbar unter: http://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/Influenza/faq_ges.html.
- [3] 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. Diese Empfehlung basiert auf Analysen der zum Anfang bis zur Mitte der letzten Influenzasaison nachgewiesenen Viren. Aufgrund der Variabilität der Influenzaviren kann sich in der relativ langen Vorlaufzeit für die Vorbereitung der Impfstoffproduktion die epidemiologische Situation ändern. Insbesondere lässt sich die Dynamik unterschiedlicher Linien wie bei den B-Viren nicht sicher vorhersagen. Daher 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 2017/18 wurde, wie in den Vorjahren, in einer Testnegativen Fall-Kontroll-Studie untersucht, wie wirksam die saisonale Influenzaimpfung gegen eine laborbestätigte Influenzaerkrankung schützte. Die Impfeffektivität wurde für laborbestätigte Influenza allgemein, für das in der Saison dominant zirkulierende Influenza B-Virus der Yamagata-Linie und für den Subtyp A(H1N1)pdm09 bestimmt.

Es wurden die Untersuchungsergebnisse von Patientenproben aus der virologischen Surveillance der AGI ausgewertet. Zur Studienpopulation gehörten ambulant behandelte Patienten, die zwischen der 40. KW 2017 und 18. KW 2018 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 3.477 ILI-Patienten, die zwischen der 40. KW 2017 und 18. KW 2018 erkrankten und auf Influenza getestet wurden, in der Analyse berücksichtigt. Bei 1.664 (48 %) Patienten lag eine Influenzavirusinfektion vor (Fälle). Von diesen Fällen hatten 1.093 Fälle eine Influenza B-Virusinfektion, 487 Fälle hatten eine Influenza A(H1N1)pdm09-Virusinfektion und 66 Fälle hatten eine Influenza A(H3N2)-Virusinfektion. Die restlichen 18 Fälle hatten unterschiedliche Doppel- bzw. Dreifachinfektionen. Bei 1.813 Patienten wurden keine Influenzaviren nachgewiesen (Kontrollen).

Der Altersmedian der Fälle betrug 28 Jahre (Interquartilsbereich: 7 bis 51 Jahre) und der Altersmedian der Kontrollen 20 Jahre (Interquartilsbereich: 3 bis 46 Jahre; $p < 0,001$). 115 von 1.596 (7 %) Fällen und 141 von 1.752 (12 %) Kontrollen waren geimpft.

Die für Geschlecht, Altersgruppe, Vorliegen einer Grunderkrankung und Erkrankungswoche adjustierte Impfeffektivität gegen eine laborbestätigte Influenza in der Saison 2017/18 betrug 15 % (95 %-KI -15 bis 37 %). Unterschiede in der Impfeffektivität in verschiedenen Altersgruppen deuteten sich an, waren aber statistisch nicht

signifikant: 44 % (95 %-KI -4 bis 70 %) in der Altersgruppe unter 15 Jahren, 26 % (95 %-KI -19 bis 55 %) in der Altersgruppe von 15 bis 59 Jahren und -28 % (95 %-KI -108 bis 22 %) in der Altersgruppe ab 60 Jahren.

Die für Geschlecht, Altersgruppe, Vorliegen einer Grunderkrankung und Erkrankungswoche adjustierte Impfeffektivität gegen eine laborbestätigte Influenza B-Virusinfektion in der Saison 2017/18 betrug 1 % (95 %-KI -36 bis 28 %). Auch für diese größte Untergruppe waren die Punktschätzer für die Wirksamkeit bei Kindern am höchsten und nahmen dann in den älteren Altersgruppen ab. Die Konfidenzintervalle überschneiden sich allerdings zum großen Teil, so dass auch hier keine statistisch signifikanten Unterschiede belegbar sind, sondern sich nur ein allgemeiner Trend zu einer niedrigeren Wirksamkeit der Impfung im höheren Alter ablesen lässt. Die Schätzungen ergaben 27 % (95 %-KI -45 bis 63 %) in der Altersgruppe unter 15 Jahren, 12 % (95 %-KI -46 bis 47 %) in der Altersgruppe von 15 bis 59 Jahren und -34 % (95 %-KI -126 bis 21 %) in der Altersgruppe ab 60 Jahren.

Die für Geschlecht, Altersgruppe, Vorliegen einer Grunderkrankung und Erkrankungswoche adjustierte Impfeffektivität gegen eine laborbestätigte Influenza A(H1N1)pdm09-Virusinfektion in der Saison 2017/18 betrug 48 % (95 %-KI 11 bis 70 %).

Für die einzelnen Altersgruppen wurden folgende Werte geschätzt: 65 % (95 %-KI 6 bis 87 %) in der Altersgruppe unter 15 Jahren, 72 % (95 %-KI 7 bis 92 %) in der Altersgruppe von 15 bis 59 Jahren und -14 % (95 %-KI -164 bis 51 %) in der Altersgruppe ab 60 Jahren.

Die Schätzungen zur Wirksamkeit der saisonalen Influenzaimpfung gegen eine laborbestätigte Influenzaerkrankung in Deutschland für 2017/18 und die Vorsaisons ab 2012/13 sind in Tabelle 18 zusammengefasst.

Die Wirksamkeit der saisonalen Influenzaimpfung gegen eine laborbestätigte Influenzaerkrankung war in der Saison 2017/18 niedrig. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die dominant zirkulierenden Influenza B-Viren der Yamagata-Linie nicht im trivalenten Impfstoff für die Saison 2017/18 enthalten waren (Tab. 19). In einer vorläufigen Schätzung der Impfwirksamkeit vor dem Höhepunkt der Grippewelle waren die Schätzwerte noch höher gewesen [2]. Auch das europäische Netzwerk I-MOVE (Influenza Monitoring Vaccine Effectiveness in Europe), in dessen Berechnungen Daten aus neun europäischen Ländern (auch Deutschland) eingeflossen sind, schätzte in einer vorläufigen Analyse Mitte Februar 2018 die Impfeffektivität gegen Influenza B (alle Altersgruppen) auf 39 % (95 %-KI 19 bis 54 %) [3].

Tab. 18: Schätzung der Wirksamkeit der saisonalen Influenzaimpfung gegen eine laborbestätigte Influenzaerkrankung, Saison 2012/13 bis 2017/18 [2].

(Sub-)Typ	A(H1N1)pdm09 (95 %-KI)	A(H3N2) (95 %-KI)	B (95 %-KI)
2012/13	58 % (23 bis 77 %)	26 % (-22 bis 55 %)	25 % (-23 bis 55 %)
2013/14	55 % (-97 bis 90 %)	-66 % (-187 bis 17 %)	52 % (-287 bis 94 %)
2014/15	40 % (-15 bis 69 %)	29 % (-2 bis 51 %)	3 % (-68 bis 45 %)
2015/16	14 % (-35 bis 45 %)	wenige Nachweise	11 % (-38 bis 43 %)
2016/17	wenige Nachweise	21 % (-12 bis 44 %)	wenige Nachweise
2017/18	48 % (11 bis 70 %)	wenige Nachweise	1 % (-36 bis 28 %)

Die nachfolgende massive Zirkulation der Influenza B-Viren in Deutschland ab Ende Februar 2018 hat eine besonders starke Grippewelle verursacht. Das kann dazu geführt haben, dass die zunächst ermittelte partielle Kreuzprotektivität durch die im trivalenten Impfstoff enthaltene B-Komponente aus der Victoria-Linie nicht mehr ausreichte, weil der Kreuzschutz diesem Infektionsdruck bei vielen geimpften Personen nicht mehr standgehalten hat. Als zusätzlicher Faktor könnte eine Rolle gespielt haben, dass die Dauer des Schutzes nach einer Impfung bei nicht passenden Impfstämmen kürzer ist als bei passenden Impfstämmen. Zudem ging die Anzahl der im NRZ geprüften B-Viren der Yamagata-Linie mit hoher Reaktivität des gegen den Impfstamm gerichteten Immunsersums ab der 8. KW 2018 zurück.

Für die Saison 2018/19 hat die STIKO ihre Influenzaimpfungsempfehlung präzisiert und empfiehlt für die Impfung gegen saisonale Influenza einen quadrivalenten Influenzaimpfstoff mit aktueller, von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfohlenen Antigenkombination (siehe Kap. 8.2).

In Tabelle 19 ist die Verteilung der Influenza A-Subtypen und der Influenza B-Linien sowie die im trivalenten Impfstoff enthaltene B-Linie in den Saisons 2012/13 bis 2017/18 aufgeführt. Obwohl in der Saison 2014/15 die passende Influenza B-Linie (Yamagata) im trivalenten Impfstoff enthalten war, wurde eine sehr niedrige Impfwirksamkeit gegen Influenza B geschätzt (Tab. 18). Die überwiegende Mehrzahl (98 %) der Typ B-Viren

repräsentierte in der Saison 2014/15 zwar die Yamagata-Linie. Viele dieser Viren waren jedoch durch eine 4-fache Titerreduktion im Vergleich zum Yamagata-Linien-Impfstamm (B/Massachusetts/2/2012) der Saison 2014/15 gekennzeichnet. Die Typ B-Viren reagierten hingegen besser mit dem Immuns Serum gegen den Referenzstamm B/Phuket/3073/2013, der dann auch für die Saison 2015/16 von der WHO empfohlen wurde. Seit der Saison 2015/16 ist dies der Referenzstamm für Influenzaviren der Yamagata-Linie, und auch die in der Saison 2017/18 zirkulierenden Influenza B-Viren reagierten noch gut mit dem Immuns Serum (siehe auch Kapitel 6.3).

Die Wirksamkeit der Impfung gegen die mit rund 28 % aller Influenzaviren nachgewiesenen Influenza A(H1N1)pdm09-Viren in der Saison 2017/18 war höher als gegen Influenza B-Viren. Die Analysen des NRZ für Influenza zeigten eine hohe Eignung des Impfstamms Michigan/45/2015 für A(H1N1)pdm09-Viren während der gesamten Saison 2017/18. Auf der Basis von serologischen Daten und phylogenetischen Analysen wurde der Impfstamm A/Michigan/45/2015 von der WHO für die Empfehlung zur Impfstoffzusammensetzung für die Saison 2018/19 auf der Nordhalbkugel deshalb beibehalten. 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.

Tab. 19: Verteilung der Influenza A-Subtypen und Influenza B-Linien in den Saisons 2012/13 bis 2017/18 in Deutschland, die im Rahmen des AGI-Sentinelns vom NRZ identifiziert wurden.

Saison	Anteil A(H1N1)pdm09 in %	Anteil A(H3N2) in %	Anteil B in %	Anteil Victoria-Linie an allen B in %	Anteil Yamagata-Linie an allen B in %	B-Linie im TIV*
2012/13	34	31	35	10	90	Yamagata
2013/14	30	61	9	20	80	Yamagata*
2014/15	15	62	23	2	98	Yamagata
2015/16	43	2	55	96	4	Yamagata*
2016/17	1	93	6	18	82	Victoria
2017/18	28	4	68	1	99	Victoria

* TIV: trivalente, inaktivierte Influenzavakzine; Saisons, in denen 25 oder mehr Prozent einer Influenza B-Linie zirkulierte, die nicht im TIV enthalten war, sind grau hervorgehoben;

* Austausch des Impfstamms in der B-Yamagata-Komponente im TIV.

Zur Wirksamkeit der saisonalen Impfung kann auf Basis der deutschen Ergebnisse nur eingeschränkt eine belastbare Aussage getroffen werden, da bei einer niedrigen bis moderaten Impfeffektivität eine sehr große Studienpopulation notwendig ist, um eine zuverlässige (d.h. statistisch signifikante) Schätzung der Impfeffektivität zu ermöglichen.

Die Schätzungen aus den bisher publizierten Ergebnissen anderer Länder für die Saison 2017/18 zeigten ebenfalls eine reduzierte Impfeffektivität gegen Influenza B-Viren der Yamagata-Linie insbesondere bei älteren Personen. In England wurde über eine Impfeffektivitätsschätzung von 24 % (95 %-KI 1 bis 43 %) gegen eine Erkrankung durch Influenza B berichtet. Dabei wurde für Kinder von 2 bis 17 Jahren, die mit quadrivalentem Lebendimpfstoff geimpft wurden, eine Wirksamkeit von 61 % (95 %-KI 8 bis 83 %) geschätzt. Für eine Influenza A(H1N1)pdm09-Virusinfektion lag die Impfeffektivitätsschätzung über alle Altersgruppen bei 66 % (95 %-KI 33 bis 83 %). Für eine Influenza A(H3N2)-Virusinfektion lag die Impfeffektivitätsschätzung im Vereinigten Königreich, wo 2017/18 dieser Subtyp deutlich häufiger nachgewiesen wurde als in Deutschland, bei -16 % (95 %-KI -59 bis 15 %) über alle Altersgruppen. Für Kinder konnte, genau wie für die älteren Altersgruppen, keine Impfwirksamkeit gegen Influenza A(H3N2) belegt werden [4].

Im Gegensatz zu Europa erlebten die USA in der Saison 2017/18 eine sehr schwere Grippewelle, die durch Influenza A(H3N2)-Viren verursacht wurde. Die vorläufige Schätzung der Wirksamkeit der Influenzaimpfung in den USA lag bei 34 % (95 %-KI 24 bis 42 %). Die Impfwirksamkeit gegen Influenza A(H3N2) wurde auf 25 % (95 %-KI 13 bis 36 %), gegen Influenza A(H1N1)pdm09 auf 67 % (95 %-KI 54 bis 76 %) und gegen eine laborbestätigte Influenzaerkrankung mit Influenza B-Virusinfektion auf 42 % (95 %-KI 25 bis 56 %) geschätzt [5].

Referenzen

- [1] World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2017-18 northern hemisphere influenza season. Abrufbar unter http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2017_18_north/en.
- [2] Buda, S, Preuß, U, Biere, B et al. Vorläufige Ergebnisse zur Wirksamkeit der saisonalen Influenzaimpfung bei ambulant behandelten Patienten in der Saison 2017/18 in Deutschland. *Epid Bull* 2018;6:69 – 70 | DOI 10.17886/EpiBull-2018-007.
- [3] Rondy, M, Kissling, E, Emborg, HD et al. Interim 2017/18 influenza seasonal vaccine effectiveness: combined results from five European studies. *Euro Surveill.* (2018); 23:9; Epub 2018/03/08.
- [4] Public Health England. Influenza vaccine effectiveness (VE) in adults and children in primary care in the United Kingdom: provisional end-of-season results 2017-18(2018). Abrufbar unter: <https://www.gov.uk/government/publications/influenza-vaccine-effectiveness-seasonal-estimates>
- [5] Flannery B, Chung JR, Belongia EA, et al. Interim Estimates of 2017–18 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness — United States, February 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:180–185. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6706a2>.

9 Influenza als Zoonose

Eugenia Romo Ventura, Franz J. Conraths (Friedrich-Loeffler-Institut), Timm Harder (Friedrich-Loeffler-Institut) und Silke Buda

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) von endemischen Influenzavirusinfektionen betroffen.

Humane symptomatische Infektionen durch Virusübertragungen von Vögeln (Subtypen H5, H6, H7, H9, H10) und Schweinen (Subtypen H1, H3) auf den Menschen sind beschrieben. Bei zoonotischen Infektionen besteht potentiell immer die Gefahr, dass sich diese für das humane Immunsystem in der Regel unbekannten 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 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 H5 und H7 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 nachgewiesenem 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 das es gelungen wäre, die Verbreitung erfolgreich zu bekämpfen.

Trotz erheblicher Anstrengungen der betroffenen Länder bleiben seit etwa 2003 weite Teile Südostasiens sowie Ägypten anhaltend von endemischen Infektionen mit dem HPAIV H5 der gs/GD-Linie betroffen [4, 5]. 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 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 [6]. 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 [7, 8]. HPAI A(H5N8) der Kladen 2.3.4.4a und 2.3.4.4b besitzen dagegen kaum zoonotisches Potential [9]. 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. Lediglich zwei Nachweise bei Wildvögeln in Deutschland wurden in der zweiten Jahreshälfte 2017 registriert. Seitdem scheint das Auftreten dieses Subtyps innerhalb Europas auf Mastentenhaltungen in Bulgarien und einige Fälle in Geflügelhaltungen in Norditalien beschränkt geblieben zu sein. Im Norden und Nordwesten Europas wurde dagegen mit Beginn 2018 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 Geflügelkleinhaltungen, eine auf einer Hallig und die andere in der Nähe von Wismar, 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 [10]. 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 [10]. Glücklicherweise scheint die Inzidenz dieser Infektionen seit Anfang 2018 ebenfalls stark rückläufig zu sein.

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 [11].

9.1.2 Aviäre Influenzavirusinfektionen des Menschen

Menschliche Infektionen mit aviären Influenzaviren setzen eine Exposition gegenüber erregershaltigem Material voraus. Der Umgang mit virusinfiziertem Hausgeflügel oder Kontakt mit erregershaltigen 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 [12]. Aufgrund komplexer serologischer Kreuzreaktivitäten der verschiedenen Influenzavirussubtypen untereinander sind diese Befunde jedoch schwer zu interpretieren [5]. Der Nachweis einer floriden Infektion durch die Detektion des Virus selbst wurde in keiner dieser Studien

geführt. 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 [13–16]. 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 LPAI 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. Im Gegensatz zu den fünf vergangenen Saisons, gab es in der Saison 2017/18 keine merkliche Erhöhung der Fallzahl. Nur drei Fälle wurden im Zeitraum von Oktober 2017 bis August 2018 an die WHO berichtet. Wie bereits unter Punkt 9.1.1 erwähnt, wird ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfkampagne der Chinesischen Veterinärbehörden bei Geflügel im Herbst 2017 vermutet.

Von den 1.567 bestätigten Fällen mit LPAI A(H7N9)-Virusinfektion wurden 1.536 von den Gesundheitsbehörden der Volksrepublik China gemeldet, fünf Fälle von Taiwan, 21 Fälle von den Behörden der Sonderverwaltungszone Hongkong, ein Fall eines chinesischen Reisenden von Malaysia in der Saison 2013/14 und zwei Personen nach einer Chinareise von den kanadischen Gesundheitsbehörden in der Saison 2014/15 und zwei Personen in der der Sonderverwaltungszone Macao, von denen einer ebenfalls aus der Volksrepublik China importiert wurde. Die Letalität liegt insgesamt bei 36 % und schwankte in den fünf Erkrankungswellen zwischen 32 % und 44 % [13].

Die seit 2003 bestätigten Fälle mit HPAI A(H5N1)-Virusinfektion summieren sich auf 860 Fälle, 453 (53 %) davon verliefen tödlich [17, 18]. Seit 2014 wurden zusätzlich 19 humane Fälle mit HPAI A(H5N6) bestätigt. Alle Fälle traten in der Volksrepublik China auf, die meisten

(sieben Fälle) in der Provinz Guangdong [7]. Seit September 2017 berichteten die Gesundheitsbehörden in China außerdem von vier humanen Fällen mit aviärer Influenza A(H9N2)-Virusinfektion. Drei der Fälle waren Kinder im Alter zwischen 2 Monaten und 9 Jahren, bei mindestens zwei Fällen konnte keine Exposition zu lebendem Geflügel ermittelt werden. 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 selbstlimitierend. 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.

Schließlich haben die Gesundheitsbehörden in China am 14. Februar 2018 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 wie die bisherigen aviären Influenzaviren nicht die Fähigkeit zu einer fortgesetzten Übertragung auf Menschen; es wurden keine weiteren Fälle gemeldet [19].

In Deutschland wurden in der Saison 2017/18, 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 [20]. Im Zuge der Ausbrüche von HPAI A(H5)-Infektionen bei Wildvögeln und Geflügelbeständen in Deutschland seit 2006 wurden jedoch keine menschlichen Infektionen registriert [21, 22]. Auch im Verlauf der Saison 2017/18 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 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 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 [23]. 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 [24]. 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 Atmungsstrakt 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 Influenzapandemie 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). 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 und einem in Europa seit 1979 vorkommenden porcinen Influenzavirus A(H1N1) mit rein aviären Genen (Infektion von Schweinen aus der Wildvogelpopulation). Weiterhin existiert eine A(H1N2)-Reassortante, die 1994 im Vereinigten Königreich identifiziert wurde, mit einem Hämagglutininen aus humanen A(H1N1)-Viren, einem Neuraminidasegen von A(H3N2)-Schweineviren und den internen aviären Genen der damals zirkulierenden A(H1N1)-Schweineinfluenzaviren [27]. 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 [25].

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 [26, 27]. 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 [28]. 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 et al., in preparation). Weiterhin gelangte ein humanes A(H3N2)-Virus aus der Saison 2004/05 in die Schweinepopulation in Dänemark; dieses Virus scheint sich seit 2017/18 auch in Schweinen in Norddeutschland und den Niederlanden auszubreiten [29].

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 [30]. 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 [31]. 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 [31].

Von Dezember 2005 bis Juli 2018 wurden in den USA 468 Fälle von humanen Erkrankungen nach Infektion mit Schweineinfluenzaviren berichtet. Die 468 Fälle unterteilen sich in 21 Fälle mit Schweineinfluenzaviren A(H₁N₁)v, 434 Fälle mit A(H₃N₂)v und 13 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 [32].

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 [33]. 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(H₁N₂)v [33].

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 [34]. 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)v-Viren hatte, die 1998 in die Schweinebestände eingetragen wurden [35].

9.3 Fazit zu Influenza an der Schnittstelle zwischen Mensch und Tier

Auch im Zeitraum von 2017 bis zum Juli 2018 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.

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 [36]. 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 [37].

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 [24].

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.
- [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.
- [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.
- [4] Guan, Y, Smith, GJ. The emergence and diversification of panzootic H5N1 influenza viruses. Virus research. (2013); 178:1:35-43. Epub 2013/06/06.
- [5] Kuiken, T, Fouchier, R, Rimmelzwaan, G et al. Pigs, poultry, and pandemic influenza: how zoonotic pathogens threaten human health. Advances in experimental medicine and biology. (2011); 719:59-66. Epub 2011/11/30.
- [6] 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.
- [7] Hong Kong Centre for Health Protection. Avian Influenza Reports 2018. Abrufbar unter http://www.chp.gov.hk/en/guideline_year/29/134/332.html.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Friedrich-Loeffler-Institut. Bewertung des Risikos der Einschleppung von aviärem Influenzavirus des Subtyps H7N9 [Influenza A(H7N9) Virus] in Geflügelbestände in der Bundesrepublik Deutschland. Qualitative Bewertung des Friedrich-Loeffler-Instituts zu H7N9 vom 30.04.2013. (2013); 1-24.
- [12] 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.

- [13] Capua, I, Alexander, DJ. Avian influenza and human health. *Acta Trop.* (2002); 83:1-6. Epub 2002/06/14.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] World Health Organization. Influenza at the human-animal interface. Summary and assessment, 29 May to 20 July 2018. Monthly Risk Assessment Summary. Abrufbar unter http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/HAI_Risk_Assessment/en.
- [17] Fiebig, L, Soyka, J, Buda, S et al. Avian influenza A(H5N1) in humans: new insights from a line list of World Health Organization confirmed cases, September 2006 to August 2010. *Euro Surveill.* (2011); 16:32; Epub 2011/08/30.
- [18] World Health Organization. Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A(H5N1) reported to WHO (2018). Abrufbar unter http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/H5N1_cumulative_table_archives/en.
- [19] 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>.
- [20] 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: http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/A/AviareInfluenza/Empfehlungen_1.pdf.
- [21] 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.
- [22] 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, Rügen, Germany, 2006. *BMC infectious diseases.* (2009); 9:170. Epub 2009/10/20.
- [23] 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.
- [24] Robert Koch-Institut. IfSG-Meldepflicht-Anpassungsverordnung: Zur Umsetzung der neuen Meldepflichten. *Epidemiologisches Bulletin.* (2016); 2016:16; Epub 25.04.2016.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] Krog, JS, Hjulsgaard, CK, Larsen, MA et al. Triple-reassortant influenza A virus with H3 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.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Reported infections with variant Influenza viruses in the United States since 2005. Abgerufen am 14.08.2018 unter: <http://www.cdc.gov/flu/swineflu/variant-cases-us.htm>.
- [33] Robert Koch-Institut. Humane Fälle mit Infektion durch Schweineinfluenzaviren. *Epidemiologisches Bulletin.* (2011); 2011:39:357-359.
- [34] Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Case Count: Detected U.S. Human Infections with H3N2v by State since August 2011. Abgerufen am 14.08.2018 unter: <https://www.cdc.gov/flu/swineflu/h3n2v-case-count.htm>.
- [35] 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.
- [36] World Health Organization. Tool for Influenza Pandemic Risk Assessment (TIPRA). 2018. Abrufbar unter http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/tipra/en.
- [37] 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

- Adlhoch, C, Snacken, R, Melidou, A et al. Dominant influenza A(H₃N₂) and B/Yamagata virus circulation in EU/EEA, 2016/17 and 2017/18 seasons, respectively. *Euro Surveill.* (2018); 23:13; Epub 2018/04/05. DOI: 10.2807/1560-7917.es.2018.23.13.18-00146.
- 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. 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, 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
- Biere, B, Bauer, B, Schweiger, B. Differentiation of influenza B virus lineages Yamagata and Victoria by real-time PCR. *J Clin Microbiol.* (2010); 48:4;1425-1427.
- Biere, B, Schweiger, B, 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. *Euro Surveill.* (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, Prahm, K, Preuß, U et al. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2016/17. Robert Koch-Institut. Abrufbar unter <https://influenza.rki.de/Saisonbericht.aspx>. (2017). DOI: 10.17886/rkipubl-2017-009.
- Buda, S, Preuß, U, Biere, B et al. Vorläufige Ergebnisse zur Wirksamkeit der saisonalen Influenzaimpfung bei ambulant behandelten Patienten in der Saison 2017/18 in Deutschland(2018). DOI: 10.17886/EpiBull-2018-007.
- 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 (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, 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.
- Mall, S, Buchholz, U, Tibussek, D et al. A large outbreak of influenza B-associated benign acute childhood myositis in Germany, 2007/2008. *The Pediatric infectious disease journal.* (2011); 30:8;e142-146. Epub 2011/07/15. DOI: 10.1097/INF.0b013e318217e356.
- McCauley, J, Daniels, R, Lin, YP et al. Report prepared for the WHO annual consultation on the composition of influenza vaccine for the Northern Hemisphere 2018-2019. The Crick Worldwide Influenza Centre (WIC), WHO CC for Reference & Research on Influenza. (2018);
- 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/I/Influenza/Pandemieplanung/Downloads/Pandemieplan_Teil_II_gesamt.pdf?__blob=publicationFile (2016). DOI: 10.17886/rkipubl-2016-004.5.
- Rondy, M, Kissling, E, Emborg, HD et al. Interim 2017/18 influenza seasonal vaccine effectiveness: combined results from five European studies. *Euro Surveill.* (2018); 23:9; Epub 2018/03/08. DOI: 10.2807/1560-7917.es.2018.23.9.18-00086.
- 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 GLA-MOR 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, Wahlsch, 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 Jonathan Lefèvre, Elida Hajdari 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, die mit der Arbeitsgemeinschaft Influenza zusammenarbeiten.

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

Die nachfolgend genannten Ärztinnen und Ärzte der Arbeitsgemeinschaft Influenza haben in der Saison 2017/18 aktiv zur Überwachung der akuten Atemwegserkrankungen in Deutschland beigetragen und der Namenspublikation zugestimmt:

Achenbach, Ulrike * Ahrens, Anne * Albrecht, Daniela * Albrecht, Jörg * Anders, Sabine * Apfeld, Hans-Jörg * Arnold, Raimund * Aulehner, Richard * Aulehner-Forlenza, Christina * Awater, Gerd * Bächler, Friedrich * Bähr, Wolfgang * Bär, Reinhard * Baramsky, Udo * Bargfrede, Renate * Barmwater, Uve * Barthel, Susanne * Bastian, Ronald * Bauer, Christian * Bauer, Nancy * Bauer, Ulrich * Baur, Josef * Beck, Ingrid * Beck-Niel, Regina * Becker, Christian * Becker, Markus R. * Becker, Martin * Behr, Hagen * Bellstedt, Antje * Bellut, Claudia * Bellut, Klaus * Benning, Christian * Berger, Ulrike * Bergmann, Marco * Bergmann, Per * Bernardeau, Susanne * Bertholl, Martina * Bertomeu, Andreas M. * Betz, Arend * Biedendieck, Carl-Hans * Bieringer, Dietrich * Biring, Gabriele * Bierler, Matthias * Bindi,

Manuela * Birkner, Katharina * Blecher-Steines, Frank * Bleich, Kirsten * Bleicher, Hugo * Block, Tim * Blum-Karsch, Brigitte * Blümel-Eiber, Waltraud * Blumenbach, Karen * Blumental, Sina * Bohle, Matthias * Bolte, Kerstin * Bömer, Dirk * Borchardt, Nadine * Borgemeister, Markus * Brandner, Josef * Brechler, Oliver * Breit, Stefan E. * Brinkmann, Michael * Brinkmann, Sabine * Brosi, Wolfgang * Brückner, Christoph * Brückner, Herbert * Buchholz-Wimmer, Gundula * Buggisch, Peter * Burkhardt, Birgit * Christmann, J. Peter * Clodius, Thomas * Czaja-Harder, Christine * Daube, Rainer * de Boor, Julia * Deecke, Ruth * Deinhart, Martin * Deppe, Christian * Dickmanns-Bedic, Andrea * Dinkel, Martin * Distel, Dietrich * Ditscheid, Franz * Dittschar, Volker * Döbig, Christian * Dörwaldt, Sven-Ole * Drabe, Matthias * Drews, Holmer * Dubowy, Joachim * Dücker, Thomas * Dünnebier, Rosemarie * Duong, Khanh-Tho * Durstewitz, Andreas * Eben-sperger, Helmut * Eberl, Erhard * Ebert-Matijevic, Franziska * Egen, Viktor * Eitmann, Heinrich * Elbern, Elisabeth * Engel, Rüdiger * Epperlein, Silke * Erhard, Paul * Ertl, Margarete * Eschenburg, Dirk * Eschenburg, Ulrike * Eßer, Marianne * Etti, Johanna * Eule, Rosita * Faber, Sabine * Falenberg, Bernd * Fasse, Manfred * Feldmann, Elke * Feuerstein, Dirk * Fiebrich, Marcel * Fink, Thomas * Fischer-Mrosek, Stefanie * Flämig, Monika * Flasinski, Thomas * Flemming, Jörg * Förster, Isabella * Fösel, Stephan * Franck, Claus * Frank, Matthias * Franke, Sibille * Franke-Wirsching, Marianne * Franssen, Nicola * Frede, Michael * Freiwald-Tries, Monika * Fritz, Wolfgang * Fröbel, Annegret * Fröhling, Günter * Fronmüller, Andreas * Fronmüller, Monika * Fuchs, Claudia * Gäfgen, Katharina * Gahnz, Gunter * Gall, Ralph * Gärtner, Dieter * Gaßmann, Volker * Gebhard, Günter * Geenen, Volker * Gehling, Susanne * Geisemeyer, Ulrich * Gerecke, Steffen * Gerlach, Jan * Gerlach, Silvia * Gidion, Ulrich * Giese, Kerstin * Girg, Rudolf * Girschick, Christine * Gitter, Kirsten * Glatzner, Udo * Gnieß, Andreas * Goldbecker, Christoph * Goltermann, Reiner * 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 * Günther, Kirstin * Günther, Margit * Gutwinski, Matthias * Haack, Gudrun * Haase, Torsten * Habermehl, Dietlind * Habermehl, Pirmin * Haenelt, Monika * Haferkorn, Luzie * Hagitte, Joachim * Hahn, Sybille * Hain, Andreas * Halim-Biesterfeldt, Maike * Hammerath, Jutta * Handwerker, Georg * Hany, Franz * Härtel, Gitta * Härtel, Theo * Hartig, Matthias * Hartmann, Norbert * Hartmann, Sigrun * Hartung, Christian * Hartung, Elisabeth * Harzer, Bernd * Haslbauer, Jörg * Hauer, Ulrich * Hausen, Dirk * Hegemann, Paul * Hehr, Bernd * Hehr, Reinhard * Heidorn, Fridtjof * Heidrich, Lutz * Heidsieck, Anne * Heim, Lothar * Heimann, Stefan * Heimbald, Susanne * Heinen, Karin * Heinik, Thomas * Heinze, Jörg * Helbing, Holger * Hellenkamp, Frank * Hellwig, Sibylle * Hempel, Heidemarie * Henn, Angela * Hermann, Beate * Herrmann, Marion * Herschel, Sina * Hertz, Elisabeth * Hertzberg, Holger * Hesper, Olaf * Heßler-Klee, Martina * Hetzer, Stephan * Hewelt, Torsten * Hiller, Christa * Hobirk-Kerth, Barbara * Höfer, Ulrich * Hoins, Lutz * Holzinger, Hartmut * Hommel, Dietmar * Horelt-Ernou, Alexia * Horn, Mathias * Hösl, Peter * Hößl, Margit * Hübel-Hufsky, Doreen * Hübner, Holger * Huschenbeck, Jens * Hyzy, Petra * Iblher, Barbara * Iblher, Hanns * Icken, Eibe * Iliescu-Steiner, Ruxandra * Imig, Antje * Ingelmann, Juliane * Jacke-Pfeffer, Kornelie * Jacobs, Irene * Jacobsen, Birgit * Janssen, Gisela * Janssen, Stefan * Japing, Insa * Jentzsch, Dagmar * Jeschke, Christoph * Jessen, Arne * Jessen, Heiko * Jobst, Andrea * Jörg, Sibille * Jost-Pluschke, Annette * Jüch, Corinna-Johanna * Jung, Hans-Georg * Kaitschick, Jan * Kamm-Kohl, Vanadis * Kaps, Annette * Kasperek, Ingo * Katzenbach, Sven * Kaufmann-Keller, Angelika * Kayser, Martin * Keck, Bernhard * Keller, Kerstin * Kessler, Astrid * Kettner, Wolfgang * Keuerleber, Nicole * Killich, Ludger * Kipp, Erika * Klaus, Peter * Klein, Frank * Klein, Reinhold * Klein, Sebastian * Klemm, Mehrsad * Kleppe, Michael * Kneißl, Frederike * Kneißl, Reinhard * Kniggendorf, Hartwig * Kofler, Bernhard * Kofler, Johann * Kölle, Ursula * Komarek-Altenbuchner, Beate * Korte, Werner * Kowalewsky,

Gabriele * Kranzbühler, Wolfgang * Kreimendahl, Maria * Krekeler, Ariane * Kretzer, Gabriele * 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 * Kutzsche, Tina * Ladstätter, Cornelia * Lahn, Christina * Lange, Angela * Lange, Jost * Lange, Torsten * Lange, Uta * Lasch, Claudia * Laubner, Peer * Leeuw, Bettina * Leffringhausen, Sascha * Lehmann, Josef * Leitl, Hans-Jürgen * Leitzig, Rainer * Leniger, Matthias * Leniger, Stefan * Leonhardt-Harbeck, Sandra * Lichtenstern, Hans * Liebendörfer, Joachim * Lier, Petra * Lippelt, Lars * Lohn, Tonia * Löhne, Rudolf * Lorenz, Henrik * Lorenz, Manfred * Ludwig, Monika * Lummert-Brünger, Uta * Lutz, Barbara * Lutz, Rainer * Lützt, Petra * Mahler, Frank * Maier, Gerd-Ulrich * Maier, Peter * Mandery, Gabriele * Mands, Christina * Mansfeld, Bernd * Martinez-Gadow, Isabella * Matena-Pöschke, Sabine * Matthes, Erika * Matulla, Christian * Matulla, Petra * Matzke, Wiebke * Maurer, Lothar * Maxisch, Gernot * Mayer, Manfred * Mehner, Sybille * Meier, Werner * Meier-Heinrich, Anne * Meigen, Matthias * Meixner, Katja * Mentel, Claudia * Menzel, Lutz M. * Mertens, Regina * Mészáros-Funke, Rita * Meyer, Klaus G. * Meyer-Kornes, Waltraud * Meyerrose, Jana * Michalski, J. * Michalski, U. * Michel, Albrecht * Michel, Thomas * Mildenerberger, Walter * Mirgel, Manfred * Molsen, Gerd * Mönninghoff, Peter * Mörsdorf, Joachim * Moysich, Axel * Mühlfellner, Bettina * Mühlmann, Ute * Müller, Elsa * Müller, Meike * Mündler, Andrea * Mündler, Michael * Naumburger, Andreas * Neidel, Volker * Neis, Stephan * Nelkenstock, Rainer * Neundorfer, Benedikt * Nickl, Josef * Niel, Josef * Nitsch, Jürgen * Nolte, Monique * Obenaus, Rudolf * Oberndorfer, Jutta * Odenwaller, Ulrike * Ohle, Eberhard * Orzschig, Erika * Ost, Silvia * Ostmann, Sabine * Ott, Gerd * Otto, André * Otto, Christian-Ludwig * Parasher, Kirn * Parpart, Matthias * Pätzold, Michael * Paulsen, Gerret * Pels, Matthias * Perpeet-Kasper, Susanne * Peters, Angelika * Petersen, Jörg * Petersenn, Katrina * Petri, Andreas * Petruch, Uwe * Pfeifer, Andreas * Pfeiffer, Andreas * Pfluger, Helmut * Piechotta, Ralf * Piepenbrock, Hans * Pieplow, Holger * Pipprich, Brigitte * Pizzulli, Antje * Pizzulli,

Antonio * Plettenberg, Andreas * Poggemann, Beate * Polchau, Heimo * Pontz, Andreas * Potthoff, Ludger * Pralle, Karlheinz * Preußner, Bernd * Protz, Hubertus * Quehl, Klaus * Raddatz, Eva-Maria * Radestock, Ulrike * 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 * Reimold, Ulrike * Rein, Thomas * Reinicke, Gabriele * Renner, Karl * Rethfeldt, Heike * Reuter, Dirk * Richter, Margit * Richter, Marion * Rieger, Stephanie * Rodewyk, Bernd * Roger, Wolfram * Rohen, Wolfram * Rohlfing, Hartmut * Röhrich, Elisabeth-Ulrike * Rolinger, Irmina * Romacker, Johannes * Rösch, Manfred * Rosenhahn, Antje * Roser-Seibt, Judith * Rösler, Hilmar * Röthel, Tom * Ruhnau, Christian * Rump, Volker * Rust, Michael * Rütering, Frank * Sacker, Renate * Samorej, Elena * Sanden-Böttcher, Stefanie * Sattler, Reinhard * Saxler, Esther * Schacker, Gerold * Schäfer, Sven Torsten * Schätzl, Roland J. * Schebitz, Gert * Scheele, Hartmut * Scheit, Matthias * Schenke, Carolus * Scherl, Sylvia * Scherrers, Hermann-Josef * Schiel, Christiane * Schiestl, Georg * Schinke, Lutz * Schirmer-Zimmermann, Heidemarie * Schittenhelm, Christian * Schlechtingen, Johannes * Schmid, Elmar * Schmidt, Andor * Schmidt, Martin * Schmidt-Sibeth, Nikolaus * Schmitt, Anne * Schmitten, Friedhelm * Schneider, Iris * Schönberger, Günther * Schöniger, Mario * Schöpfer, Helmut * Schraut, Sabine * Schreindl-Wambach, Kornelia * Schröder, Eckhard * Schröter, Luise * Schroth, Angelika * Schubart, Uwe * Schubert, Karl * Schultens, Alexander * Schultens-Kaltheuner, Ursula * Schultheiß, Marc * Schulz, Dirk * Schulz, Monika * Schulze, Heike * Schulze, Jens * Schulze-Wilms, Andreas * Schumann, Barbara * Schumann, Gisela * Schuster, Gudrun * Schuster, Philip * Schuster, Uwe * Schütt, Rolf * Schweigart, Anton * Schwenke, Reto * Schwibs, Ramona * Seidel, Thomas * Selbach, Bettina * Sextro, Wolfgang * Seybold, Gerlinde * Seybold, Jörg * Seybold, Tim * Sgoll, Stefan * Siebenbürger, Cornelia * Siebenbürger, Ulrich * Sippel, Willi * Smolka, Heinrich * Sohlbach, Bernd * Sommer, Jörg-Ingolf * Sommer, Rainer * Sontheimer, Hemantee * Sperlich, Michael * Sperling, Anke * Spiller, Herbert *

Spreemann, Carmina * Stanko, Katerina * Starke, Anne * Stehle, Frank * Stein, Luca Daniel * Steinhauer, Michael * Steinmüller, Mirko * Sterling, Elke * Stern, Rosemarie * Stiefler-Fritsch, Susanne * Stiletto, Markus * Stock, Michael * Stockhammer, Hans Michael * Stoeck, Albrecht * Stoltz, Michael * Stößel, Sebastian * Strecker, Cornelia * Strickfaden, Martin * Striepeke, Klaus * Strunk-Prötzig, P. * Stürmer, Klaus W.P. * Stütze, Kjell * Svensson, Ulrike * Tafese, Tatjana * Tegtmeyer-Metzdorf, Harald * Telichko, Tatjana * Thiel, Anne * Thumm-Söhle, Carola * Tiedgen, Martin * Tischer, Karl-Wilhelm * Tischner, Hartmut * Trapp, Helmut * Triffterer, Christian * 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 Breyermann, 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 * Weitzel, Petra * Welsch, Nicole * Welter, Michael * Wendel, Eckhard * Werner, Thomas * Weselek, Andreas * Weßing, Christiane * Westhof, Stephanie * Wettich-Bouffarra, Susanne * Wiedemann, Frank * Wiegand, Sibylle * Wienkoop, Gabriele * Wildenauer, Cosmas * Wimmer, Konrad * Wimmer, Wolfgang * Winckler, Sebastian * Winter, Martin * Winter, Ute * Wirth, Thilo * Wittrock, Hermann * Wohlfart, Anton * Wolf-Walch, Ulrike * Wortmann, Mechthild * Wührl, Gerhard * Wulff, Jochen * Wunderlich, Holm * Wunderlich, Silvia * Zauper, Torsten * Zedler, Siegmund * Zeeb, Konrad * Zerner, Arne * Zielke, Michael * Zimmermann, Rudi * Zix, Susanne * zur Hörst, Elmar

12 Anhang

12.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Regionale Verteilung der Sentinelpraxen (AGI und ARE-Surveillance des LAGuS) in Deutschland, 2017/18.	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 2017/18.	25
Abb. 3:	Anzahl der eingesandten Sentinelproben und Positivenraten der fünf untersuchten viralen Atemwegserreger in der Saison 2017/18.	26
Abb. 4:	Anzahl der eingesandten Sentinelproben und Positivenraten der fünf untersuchten viralen Atemwegserreger in sieben Altersgruppen von der 40. KW 2017 bis zur 20. KW 2018.	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 2017 bis zur 15. KW 2018. 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 2017 bis 20. MW 2018 (n = 332.873 mit Altersangabe).	33
Abb. 7:	Praxisindex und Influenzavirusnachweise des NRZ im Rahmen des Sentinels in den Saisons 2015/16 bis 2017/18. 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 2017/18.	36
Abb. 9:	Zeitlicher und regionaler Verlauf der ARE-Aktivität von der 5. bis zur 12. KW 2018 (v. l. n. r.).	37
Abb. 10:	Praxisindex im Vergleich für die Saisons 2009/10 bis 2017/18 (40. KW bis 20. KW des Folgejahres).	38
Abb. 11:	Konsultationsinzidenz aufgrund akuter Atemwegserkrankungen in Deutschland in fünf Altersgruppen und gesamt nach Kalenderwoche, 40. KW 2015 bis 20. KW 2018.	39
Abb. 12:	Zahl der geschätzten Influenza-bedingten Arztbesuche in den Saisons 2008/09 bis 2017/18 nach Influenzavirustyp bzw. -subtypen in Millionen.	40
Abb. 13:	Influenza-assozierte Konsultationen nach fünf Altersgruppen in den Saisons 2008/09 bis 2017/18. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall.	41
Abb. 14:	Influenza-assozierte Arbeitsunfähigkeiten bzw. Pflegebedürftigkeit für alle Altersgruppen in den Saisons 2008/09 bis 2017/18. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall.	42

Abb. 15:	Influenza-assoziierte Hospitalisierungen nach Altersgruppen in den Saisons 2008/09 bis 2017/18. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall.	44
Abb. 16:	Zahl der geschätzten Exzess-Hospitalisierungen pro 1.000 Exzess-Konsultationen in fünf Altersgruppen (dargestellt als Mittelpunkt der Altersgruppe) in den Saisons 2009/10, 2012/13 und 2014/15 bis 2017/18. In der Legende ist für die jeweilige Saison zusätzlich der dominant zirkulierende Influenzavirustyp bzw. -subtyp aufgeführt.	45
Abb. 17:	Zahl der an das RKI übermittelten Todesfälle mit Influenzavirusinfektion in sechs Altersgruppen pro Woche, in der die Fälle verstarben (Sterbewoche) ($n = 1.615$ mit Altersangabe).	48
Abb. 18:	Reaktivität der A(H1N1)pdm09-Isolate der Saison 2017/18 (Geometrisches Mittel von 681 untersuchten Isolaten mit Standardabweichung) im HHT gegen spezifische Immunseren von Frettchen generiert gegen die Impfstämme A/Michigan/45/2015 (blauer Rhombus) und A/California/7/2009 (schwarzer Kreis) im Vergleich zu den Impfviren Michigan und California. Blauer Balken: Bereich, in dem von einer guten Abdeckung der zirkulierenden Viren durch die für den Impfstoff genutzten Referenzviren ausgegangen werden kann (Match).	57
Abb. 19:	Reaktivität der A(H3N2)-Isolate der Saison 2017/18 (Geometrisches Mittel von 30 untersuchten Isolaten mit Standardabweichung) im HHT gegen spezifische Immunseren von Frettchen generiert gegen die Impfstämme A/Hong Kong/4801/2014 (blauer Rhombus) und A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (schwarzes Viereck) im Vergleich zu den Impfstämmen; blaue gestrichelte Linie = Nachweisgrenze 1:20 ($\log_2 4,32$). Blauer Balken: Bereich, in dem von einer guten Abdeckung der zirkulierenden Viren durch die für den Impfstoff genutzten Referenzviren ausgegangen werden kann (Match).	59
Abb. 20:	Reaktivität der B/Yam-Isolate der Saison 2017/18 (Geometrisches Mittel von 1122 untersuchten Isolaten mit Standardabweichung) im HHT gegen spezifische Immunseren von Frettchen generiert gegen den Impfstamm B/Phuket/3073/2013 im Vergleich zum Impfstamm. Blauer Balken: Bereich, in dem von einer guten Abdeckung der zirkulierenden Viren durch die für den Impfstoff genutzten Referenzviren ausgegangen werden kann (Match).	60
Abb. 21:	Reaktivität der B/Vic-Isolate der Saison 2017/18 (Geometrisches Mittel von 18 untersuchten Isolaten mit Standardabweichung) im HHT gegen spezifische Immunseren von Frettchen generiert gegen den Impfstamm B/Brisbane/60/2008 (schwarzer Kreis) und den Stamm B/Norway/2409/2017 (blaues Dreieck) im Vergleich zu den Impfstämmen; blaue gestrichelte Linie = Nachweisgrenze 1:20 ($\log_2 4,32$). Blauer Balken: Bereich, in dem von einer guten Abdeckung der zirkulierenden Viren durch die für den Impfstoff genutzten Referenzviren ausgegangen werden kann (Match).	62
Abb. 22:	Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von Influenza A(H1N1)pdm09-Viren. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind kursiv geschrieben, der Impfstamm (2017/18) ist zusätzlich grau unterlegt und schwarz umrahmt. Weitere Erläuterungen zu Farbmarkierungen und Abkürzungen siehe Text Seite 64 Kasten.	66

Abb. 23:	Phylogenetische Analyse des Neuraminidasegens von A(H1N1)pdm09-Viren. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind kursiv geschrieben, der Impfstamm (2017/18) ist zusätzlich grau unterlegt und schwarz umrahmt. Weitere Erläuterungen zu Farbmarkierungen und Abkürzungen siehe Text Seite 64 Kasten.	67
Abb. 24:	Anteil der HA-Varianten (mit den Substitutionen T120A, S183P, V250A) bei den A(H1N1)pdm09-Viren der Gruppe 6B.1 in der Saison 2017/18. Dargestellt wurden nur Substitutionen im HA, die zu $\geq 5\%$ bei den 6B.1-Viren bestimmt wurden.	68
Abb. 25:	Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von A(H3N2)-Viren. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind kursiv geschrieben, der Impfstamm (2017/18) ist zusätzlich grau unterlegt und schwarz umrahmt. Weitere Erläuterungen zu Farbmarkierungen und Abkürzungen siehe Text Seite 64 Kasten.	69
Abb. 26:	Phylogenetische Analyse des Neuraminidasegens von A(H3N2)-Viren. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind kursiv geschrieben, der Impfstamm (2017/18) ist zusätzlich grau unterlegt und schwarz umrahmt. Weitere Erläuterungen zu Farbmarkierungen und Abkürzungen siehe Text Seite 64 Kasten.	70
Abb. 27:	Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von Influenza B-Viren der Yamagata-Linie. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind kursiv geschrieben, der Impfstamm (2017/18, nur im quadrivalenten Impfstoff enthalten) ist zusätzlich grau unterlegt und schwarz umrahmt. Weitere Erläuterungen zu Farbmarkierungen und Abkürzungen siehe Text Seite 64 Kasten.	72
Abb. 28:	Phylogenetische Analyse des Neuraminidasegens Influenza B-Viren der Yamagata-Linie. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind kursiv geschrieben, der Impfstamm (2017/18, nur im quadrivalenten Impfstoff enthalten) ist zusätzlich grau unterlegt und schwarz umrahmt. Weitere Erläuterungen zu Farbmarkierungen und Abkürzungen siehe Text Seite 64 Kasten.	73
Abb. 29:	Anteil der HA-Varianten (mit den Substitutionen D232A, D232E oder D232N) bei den B/Yamagata-Viren der Gruppe 3 in der Saison 2017/18.	74
Abb. 30:	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 (2017/18) ist zusätzlich grau unterlegt und schwarz umrahmt.	75
Abb. 31:	Regionale Verteilung der GrippeWeb-Teilnehmenden mit mindestens einer Meldung innerhalb der Land- und Stadtkreise Deutschlands im Berichtszeitraum (n = 7.582). Die Positionen der Teilnehmer wurden in den Stadt-/Landkreisen zufällig gesetzt.	83
Abb. 32:	Häufigkeitsverteilung der GrippeWeb-Teilnehmenden aus den einzelnen Bundesländern im Vergleich zur tatsächlichen Verteilung in der Gesamtbevölkerung.	84

Abb. 33:	Für die Bevölkerung in Deutschland geschätzte wöchentliche ILI-Rate von der 40. KW 2013 bis zur 20. KW 2018 (schwarze, gestrichelte Linie) sowie die „ILI-Saisonnormale“ der Jahre 2011 bis 2017 (blaue Linie). Die grau hinterlegten Bereiche geben den Zeitraum der jeweiligen Grippewelle in Deutschland nach Definition der AGI an. Die schwarzen senkrechten Linien kennzeichnen die Jahreswechsel.	84
Abb. 34:	Anteil der GrippeWeb-Teilnehmenden in fünf Altersgruppen, die aufgrund einer ILI eine Arztpraxis aufsuchten in den Saisons 2011/12 bis 2017/18, dargestellt außerhalb (oben) bzw. innerhalb (unten) der jeweiligen Grippewelle in Deutschland nach Definition der AGI.	85
Abb. 35:	Anzahl der Erstkonsultationen mit Diagnosecodes für die Diagnosegruppen J00 – J06 (Akute Infektionen der oberen Atemwege), J09 – J11 (Grippe), J12 – 18 (Pneumonie), J20 – J22 (Sonstige akute Infektionen der unteren Atemwege) pro Woche in den Saisons 2014/15 bis 2017/18. Die grauen Flächen zeigen den Zeitraum der Grippewellen in Deutschland nach Definition der AGI an, die senkrechten schwarzen Linien markieren die Jahreswechsel. Daten aus 96 SEED ^{ARE} -Praxen, die in allen vier Saisons an das RKI berichtet haben.	90
Abb. 36:	Anzahl der Erstkonsultationen mit Diagnosecodes J09 – J22 während der Grippewellen in den Saisons 2014/15 bis 2017/18 in sechs Altersgruppen. Daten aus 96 SEED ^{ARE} -Praxen, die in allen vier Saisons an das RKI berichtet haben.	91
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 2014/15 bis 2017/18 in sechs Altersgruppen. Daten aus 96 SEED ^{ARE} -Praxen, die in allen vier Saisons an das RKI berichtet haben.	92
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 2014/15 bis 2017/18. Die grauen Flächen zeigen den Zeitraum der Grippewellen in Deutschland nach Definition der AGI an, die senkrechten schwarzen Linien markieren die Jahreswechsel. Daten aus 96 SEED ^{ARE} -Praxen, die über den gesamten Zeitraum an das RKI berichtet haben. Die Werte wurden jeweils über drei Wochen gemittelt.	93
Abb. 39:	Anzahl SARI-Patienten (J09 – J22 in Haupt- oder Nebendiagnose) nach Altersgruppen in den Grippewellen 2014/15 bis 2017/18; Daten von 78 Sentinel-Kliniken.	95
Abb. 40:	Anzahl SARI-Patienten (J09 – J22 in Haupt- oder Nebendiagnose) nach Altersgruppen je Kalenderwoche in den Saisons 2014/15 bis 2017/18; Daten von 78 Sentinel-Kliniken.	96
Abb. 41:	Anzahl SARI-Patienten (J09 – J22 in Haupt- oder Nebendiagnose) mit einem Aufenthalt auf der Intensivstation nach Altersgruppen je Kalenderwoche in den Saisons 2014/15 bis 2017/18; Daten von 78 Sentinel-Kliniken.	97
Abb. 42:	Gesamtzahl von Todesfällen aller Altersgruppen in Berlin, wöchentlich von der 40. KW 2014 bis zur 20. KW 2018 (Datenstand: 28. KW 2018).	100

12.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Geschätzte Influenza-bedingte Exzess-Konsultationen pro 100.000 Einwohner in fünf Altersgruppen für Influenza gesamt und die Influenza A-Subtypen A(H1N1)pdm09 und A(H3N2) sowie für Influenza B in der Saison 2017/18. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall.	42
Tab. 2:	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 2017/18. Zusätzlich ist die Verteilung der im AGI-Sentinel identifizierten Influenzavirustypen und -subtypen angegeben. Der Anteil des dominant in einer Saison zirkulierenden Influenzavirustyps bzw. -subtyps ist blau gekennzeichnet, bei Ko-Zirkulation eines zweiten Influenzavirustyps bzw. -subtyps von über 30 % ist die Angabe schwarz fett gedruckt.	47
Tab. 3:	Nachweis von Influenzaviren im virologischen Sentinel der AGI für die Saison 2017/18 (40. KW 2017 – 20. KW 2018; grau: Grippewelle nach AGI-Definition).	51
Tab. 4:	Isolierte Influenzaviren im virologischen Sentinel der AGI für die Saison 2017/18 (40. KW 2017 – 20. KW 2018); grau: Grippewelle nach AGI-Definition).	52
Tab. 5:	Gesamtzahl der typisierten/charakterisierten Influenzaviren aus Deutschland, Saison 2017/18.	53
Tab. 6:	Gesamtzahl der charakterisierten Influenza A(H1N1)pdm09-Viren aus Deutschland, Saison 2017/18.	54
Tab. 7:	Gesamtzahl der charakterisierten Influenza A(H3N2)-Viren aus Deutschland, Saison 2017/18.	55
Tab. 8:	Gesamtzahl der charakterisierten Influenza B-Viren aus Deutschland, Saison 2017/18.	56
Tab. 9:	Antigene Analyse von Influenza A(H1N1)pdm09-Viren im HHT (randomisiert ausgewählte Viren)	58
Tab. 10:	Antigene Analyse von Influenza A(H3N2)-Viren im HHT (randomisiert ausgewählte Viren).	58
Tab. 11:	Antigene Analyse von Influenza B/Yam-Viren im HHT (randomisiert ausgewählte Viren).	61
Tab. 12:	Antigene Analyse von Influenza B/Vic-Viren im HHT.	63
Tab. 13:	Im NRZ untersuchte Proben von schweren Erkrankungsfällen (n = 21).	76
Tab. 14:	Resistenzsituation in Deutschland, Saison 2017/18 (Stand Juli 2018).	78
Tab. 15:	Prozentuale Verteilung aller in SEED ^{ARE} erfassten Kategorien der ICD-10-Codes für akute respiratorische Erkrankungen für drei Altersgruppen im Vergleich der Saisons 2016/17 und 2017/18.	88

Tab. 16:	Anzahl SARI-Patienten (J09 – J22 in Haupt- oder Nebendiagnose) insgesamt und nach Altersgruppen in den Saisons 2014/15, 2015/16, 2016/17 und 2017/18 (jeweils 40. KW bis 20. KW des Folgejahres) sowie innerhalb der nach AGI-Kriterien definierten Grippewellen der jeweiligen Saison, Daten von 78 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.	99
Tab. 17:	Exzess-Todesfälle und Exzess-Mortalität (Todesfälle pro 100.000 Einwohner) in Berlin in den Grippewellen 2014/15 bis 2017/18. 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 der Unsicherheit der erwarteten Todesfälle (Basiskurve).....	101
Tab. 18:	Schätzung der Wirksamkeit der saisonalen Influenzaimpfung gegen eine laborbestätigte Influenzaerkrankung, Saison 2012/13 bis 2017/18 [2].	105
Tab. 19:	Verteilung der Influenza A-Subtypen und Influenza B-Linien in den Saisons 2012/13 bis 2017/18 in Deutschland, die im Rahmen des AGI-Sentinels vom NRZ identifiziert wurden.	106

Impressum

Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland, Saison 2017/18
Robert Koch-Institut, 2018

Herausgeber

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

Redaktion

Silke Buda (verantwortlich) und Kerstin Prahm, Fachgebiet für respiratorisch übertragbare Erkrankungen, Abteilung für Infektionsepidemiologie

Autoren

Silke Buda, Kerstin Prahm, Ralf Dürrwald, Barbara Biere, Julia Schilling, Udo Buchholz, Matthias an der Heiden, Walter Haas
Die Autoren einzelner Beiträge sind im jeweiligen Abschnitt bzw. Kapitel 6 bis 9 aufgeführt.

Titelfoto

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

Satz

OTANI GmbH, www.otani.de

Druck

DBM Druckhaus Berlin-Mitte GmbH

Bezugsquelle

Der Bericht ist online abrufbar: <https://influenza.rki.de/Saisonbericht.aspx>. Er kann gegen Einsendung eines rückadressierten und mit 1,45 EUR frankierten Umschlags angefordert werden bei:
Robert Koch-Institut, Abteilung für Infektionsepidemiologie, Kennwort „Influenza-Bericht“,
Postfach 65 02 61, 13302 Berlin

Vorgeschlagene Zitierweise

Robert Koch-Institut. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland, Saison 2017/18, Berlin 2018

ISBN

978-3-89606-293-2
DOI: 10.17886/rkipubl-2018-003

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 Influenzüberwachung 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 2017/18 sehr schwer. Die Schätzwerte für Influenza-bedingte Arztbesuche lagen noch deutlich über denen der schweren Saisons 2012/13 und 2014/15. Die Zahl von Patienten, die wegen einer Influenzaerkrankung hospitalisiert wurden, war höher als in den Vorsaisons. Zusätzliche Auswertungen der am RKI etablierten Krankenhaus-Surveillance für schwere akute respiratorische Infektionen und die Schätzung der Übersterblichkeit während der Grippewelle in Berlin bestätigen die epidemiologische Einschätzung.