

ROBERT KOCH INSTITUT



**Bericht zur Epidemiologie  
der Influenza in Deutschland  
Saison 2014/15**

Arbeitsgemeinschaft Influenza





**Bericht zur Epidemiologie  
der Influenza in Deutschland  
Saison 2014/15**

Titelbild: Karte der Aktivität akuter respiratorischer  
Erkrankungen KW 12/2015,  
Arbeitsgemeinschaft Influenza  
(Robert Koch-Institut)

Elektronenmikroskopisches Bild Influenzaviren  
(Robert Koch-Institut)

Bericht zur Epidemiologie der Influenza  
in Deutschland Saison 2014/15  
Robert Koch-Institut, Berlin 2015

#### ISBN

978-3-89606-265-9

#### Herausgeber

Robert Koch-Institut  
Nordufer 20  
13353 Berlin  
[www.rki.de](http://www.rki.de)

#### Autoren

Silke Buda, Karla Köpke, Kerstin Prahm,  
Brunhilde Schweiger, Marianne Wedde, Susanne  
Duwe, Udo Buchholz, Matthias an der Heiden,  
Walter Haas

Die Autoren einzelner Beiträge sind im jeweili-  
gen Abschnitt bzw. Kapitel 7, 8 und 9 aufgeführt.

#### Bestellung

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

#### Online abrufbar

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

#### Satz

OTANI GmbH

#### Druck

DBM Druckhaus Berlin-Mitte GmbH

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>13</b>
2.1	Ziel der Influenzasurveillance .....	13
2.2	Geschichte und Struktur der AGI .....	14
2.3	Einbindung in internationale Netzwerke .....	14
<b>3</b>	<b>Begriffs- und methodische Erläuterungen</b> .....	<b>17</b>
<b>4</b>	<b>Datenquellen und erhobene Daten</b> .....	<b>21</b>
4.1	Syndromische Überwachung akuter respiratorischer Erkrankungen .....	21
4.2	Virologische Surveillance innerhalb des Sentinels der AGI ...	23
4.2.1	Daten des NRZ .....	23
4.2.2	Daten aus patientennaher virologischer Diagnostik .....	26
4.3	Daten der kooperierenden Landeslabore .....	26
4.4	Von den Gesundheitsämtern übermittelte Daten nach IfSG ...	26
<b>5</b>	<b>Influenza-Überwachung in der Saison 2014/15 im Vergleich mit früheren Saisons</b> .....	<b>31</b>
5.1	Ergebnisse der Surveillance (übermittelte Fälle gemäß IfSG) ..	31
5.2	Ergebnisse der Sentinel-Surveillance .....	32
5.2.1	Analyse der Konsultationsinzidenz und der geschätzten Zahl der Arztbesuche wegen akuter Atemwegserkrankungen in Deutschland nach Altersgruppen .	36
5.2.2	Analyse der Influenza-assoziierten Exzess-Konsultationen nach Altersgruppen .....	37
5.2.3	Influenza-assoziierte Arbeitsunfähigkeit/ Pflegebedürftigkeit nach Altersgruppen .....	39
5.2.4	Influenza-assoziierte Krankenhauseinweisungen nach Altersgruppen .....	40
5.3	Influenza-assoziierte Todesfallschätzungen .....	43
5.4	Internationale Situation in der Saison 2014/15 .....	45
<b>6</b>	<b>Weiterführende virologische Ergebnisse</b> .....	<b>47</b>
6.1	Isolierte Viren .....	47
6.2	Antigene Charakterisierung der Influenzaviren .....	51
6.2.1	Influenza A(H1N1)pdm09-Viren .....	51
6.2.2	Influenza A(H3N2)-Viren .....	51
6.2.3	Influenza B-Viren .....	52
6.3	Molekulare Charakterisierung der Influenzaviren .....	52
6.3.1	Molekulare Analyse von Influenza A(H1N1)pdm09-Viren ...	52
6.3.2	Molekulare Analyse von Influenza A(H3N2)-Viren .....	57
6.3.3	Molekulare Analyse von Influenza B-Viren .....	60
6.4	Untersuchungen zur antiviralen Resistenz .....	63

<b>7</b>	<b>Weitere Studien und Projekte des RKI zu Influenza</b> . . . . .	<b>65</b>
7.1	GrippeWeb – syndromische Surveillance akuter Atemwegs- erkrankungen auf Bevölkerungsebene . . . . .	65
7.2	SEED <sup>ARE</sup> : Ergebnisse zur fallbasierten Auswertung von akuten respiratorischen Erkrankungen . . . . .	69
7.2.1	Verteilung der Diagnosen für ARE . . . . .	69
7.2.2	Patienten mit ICD-10-Codes der Kategorie J09, J10 und J11 . . . . .	70
7.2.3	Arbeitsunfähigkeit von ARE-Patienten . . . . .	71
7.2.4	Krankenhauseinweisung von ARE-Patienten . . . . .	74
7.3	Schätzung der ILI-Konsultationsinzidenz in Deutschland auf der Grundlage der Daten des Sentinels zur elektronischen Erfassung von Diagnosecodes (SEED <sup>ARE</sup> ) . . . . .	78
7.3.1	Material und Methoden . . . . .	78
7.3.2	Ergebnisse . . . . .	80
7.3.3	Diskussion . . . . .	81
<b>8</b>	<b>Influenza-Impfung</b> . . . . .	<b>83</b>
8.1	Zusammensetzung des Impfstoffs . . . . .	83
8.2	Wirksamkeit der Impfung gegen saisonale Influenza (Impfeffektivität) . . . . .	83
8.3	Impfempfehlung für saisonale Influenza in der Saison 2015/16 . . . . .	86
8.4	Influenza-Impfquoten und -Impfverhalten von älteren Menschen und Personen mit chronischen Erkrankungen in den Saisons 2012/13 und 2013/14 . . . . .	86
<b>9</b>	<b>Influenza als Zoonose</b> . . . . .	<b>89</b>
9.1	Aviäre Influenza . . . . .	89
9.1.1	Influenzavirusinfektionen von Wildvögeln und Hausgeflügel . . . . .	89
9.1.2	Aviäre Influenzavirusinfektionen des Menschen . . . . .	91
9.2	Porcine Influenza . . . . .	94
9.2.1	Influenza bei Schweinen . . . . .	94
9.2.2	Humane Fälle mit Schweineinfluenzavirus-Infektion . . . . .	95
9.3	Fazit zu Influenza an der Schnittstelle zwischen Mensch und Tier (WHO) . . . . .	96
<b>10</b>	<b>Literaturhinweise</b> . . . . .	<b>99</b>
<b>11</b>	<b>Danksagung</b> . . . . .	<b>103</b>
<b>12</b>	<b>Anhang</b> . . . . .	<b>107</b>
12.1	Abbildungsverzeichnis . . . . .	107
12.2	Tabellenverzeichnis . . . . .	109

## Abkürzungsverzeichnis

<b>AGI</b>	Arbeitsgemeinschaft Influenza
<b>AIS</b>	Arztinformationssystem
<b>ARE</b>	Akute respiratorische Erkrankungen
<b>BZgA</b>	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
<b>ECDC</b>	European Centre for Disease Prevention and Control
<b>EISN</b>	European Influenza Surveillance Network
<b>FAO</b>	Food and Agriculture Organization of the United Nations (Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation der Vereinten Nationen)
<b>FLI</b>	Friedrich-Loeffler-Institut
<b>HA</b>	Hämagglutinin
<b>HHT</b>	Hämagglutinationshemmtest
<b>hMPV</b>	humanes Metapneumovirus
<b>ICD</b>	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
<b>IfSG</b>	Infektionsschutzgesetz
<b>ILI</b>	Influenza-like illness (Erkrankung mit Influenza-typischer Symptomatik)
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>KW</b>	Kalenderwoche
<b>LAGuS</b>	Landesamt für Gesundheit und Soziales Mecklenburg-Vorpommern
<b>LGA</b>	Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg
<b>LGL</b>	Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit
<b>LUA</b>	Landesuntersuchungsanstalt Sachsen
<b>LAV</b>	Landesamt für Verbraucherschutz Sachsen-Anhalt

---

<b>MW</b>	Meldewoche
<b>NRZ</b>	Nationales Referenzzentrum für Influenza
<b>OIE</b>	Office International des Epizooties (Weltorganisation für Tiergesundheit)
<b>PCR</b>	Polymerasekettenreaktion (polymerase chain reaction)
<b>RKI</b>	Robert Koch-Institut
<b>RSV</b>	Respiratorisches Synzytial-Virus
<b>SEED<sup>ARE</sup></b>	Sentinel zur elektronischen Erfassung von Diagnosecodes akuter respiratorischer Erkrankungen
<b>STIKO</b>	Ständige Impfkommission am RKI
<b>TLV</b>	Thüringer Landesamt für Verbraucherschutz
<b>WHO</b>	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
<b>WHO-CC</b>	WHO Collaborating Centres (WHO-Referenzlabore für Influenza)



# 1 Zusammenfassung

Die Ergebnisse der Influenza-Überwachung des Robert Koch-Instituts (RKI) in der Saison 2014/15 basieren hauptsächlich auf den Daten des Sentinelsystems der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) mit seiner syndromischen und virologischen Surveillance. Die syndromische Surveillance umfasst seit der Saison 2012/13 neben der klassischen Meldung von akuten Atemwegserkrankungen aggregiert in Altersgruppen auch die elektronische Erfassung von Diagnosecodes akuter respiratorischer Erkrankungen in Sentinelpraxen (SEED<sup>ARE</sup>). Die virologischen Daten zu Influenza werden ergänzt durch Ergebnisse von sechs mit der AGI kooperierenden Landeslaboren in Baden-Württemberg, Bayern, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt und in Thüringen. Weiterführende virologische Analysen zu den zirkulierenden Influenzaviren hat das Nationale Referenzzentrum für Influenza (NRZ) beigetragen. Die von den deutschen Gesundheitsämtern erhobenen Meldedaten zu Influenza-Erkrankungen aus dem gesamten Bundesgebiet wurden ebenso in die Einschätzung mit einbezogen wie die Ergebnisse aus dem Online-Portal GrippeWeb, bei dem die Bevölkerung selbst zu akuten Atemwegserkrankungen befragt wird.

Bereits in der 41. Kalenderwoche (KW) 2014 gelang der erste Influenzananachweis im Rahmen des Sentinels der AGI. Ab der 43. KW 2014 wurden kontinuierlich Influenzaviren nachgewiesen und ab der 2. KW 2015 lag der Anteil Influenza-positiver Proben (Positivenrate) kontinuierlich über 20 %. Die Grippewelle in der Saison 2014/15 begann in der 2. KW und endete mit der 16. KW 2015 Mitte April. Die Aktivität akuter Atemwegserkrankungen, gemessen im Praxisindex, überschritt bereits in der 50. KW 2014 den Grenzwert für die Hintergrund-Aktivität, fiel zum Jahreswechsel, um ab der 4. KW steil anzusteigen. In der 8. und 9. KW wurde der Höhepunkt der Grippewelle erreicht, mit Praxisindexwerten, die nur in den starken Saisons 1995/96, 2004/05 und zuletzt 2012/13 erreicht wurden.

Die Zahl der Arztbesuche während der Influenzawelle in der Saison 2014/15, die über das erwartete

Maß (ohne Influenza) hinausgingen (Exzess-Konsultationen), wurde auf 6,2 Millionen (95 %-Konfidenzintervall (KI) 5,5 – 6,7 Millionen) geschätzt. Influenza-assoziierte Arbeitsunfähigkeiten (bzw. Pflegebedürftigkeit oder die Notwendigkeit der Bettruhe bei Patienten, die keine Krankschreibung benötigen) wurden auf 3,7 Millionen (95 %-KI 3,4 – 4,1 Millionen) geschätzt. Die geschätzte Anzahl der grippebedingten zusätzlichen Krankenhauseinweisungen aus primärversorgenden Praxen betrug 31.000 (95 %-KI 26.000 – 35.000). Die Schätzwerte liegen damit nur wenig unter denen für die Saison 2012/13. Im Vergleich mit der Saison 2012/13 war die Influenza-Aktivität 2014/15 während des Höhepunktes der Grippewelle zwar stärker, die Grippewelle war aber um vier Wochen kürzer. In der Saison 2014/15 war die Altersgruppe ab 60 Jahre besonders von schweren Krankheitsverläufen betroffen.

Bei den im Rahmen des Sentinels untersuchten Patientenproben dominierten Influenza A(H3N2)-Viren die Influenzananachweise mit 62 %. Influenza A(H1N1)pdm09-Viren wurden in 15 % der positiven Proben identifiziert und Influenza B-Viren in 23 %. Geprägt war die Saison 2014/15 durch frühe Hinweise auf eine Gendrift der zirkulierenden Influenza A(H3N2)-Viren, die deshalb nicht gut von der entsprechenden Komponente im Influenzaimpfstoff abgedeckt waren. Die genetische wie die antigene Charakterisierung der zirkulierenden Influenzaviren unterstützen die Empfehlung der WHO bezüglich eines Wechsels der A(H3N2)- und der Influenza B-Impfstoffkomponenten für die Saison 2015/16. Auch hinsichtlich der Empfindlichkeit der Influenzaviren gegenüber Neuraminidasehemmern wurden umfangreiche Untersuchungen vom NRZ durchgeführt. Es wurden keine Resistenzen gegen diese antiviralen Arzneimittel gefunden.

Aus den Auswertungen aus GrippeWeb ging hervor, dass während der Grippewelle etwa jeder fünfte Patient mit einer akuten respiratorischen Erkrankung einen Arzt aufsuchte. Die im SEED<sup>ARE</sup>-Projekt erhobenen fallbasierten, auf ICD-10-Code basierenden Informationen z. B. zu

Grippediagnosen (J09–J11) erlaubten nicht nur eine zusätzliche detaillierte Analyse, sondern sind auch für eine ILI-Surveillance geeignet, wie sie in vielen europäischen Nachbarländern im ambulanten Bereich durchgeführt wird.

Im Kapitel Impfung wird über das Ergebnis einer Studie zu Influenza-Impfquoten und -Impfverhalten von älteren Menschen und Personen mit chronischen Erkrankungen in den Saisons 2012/13 und 2013/14 berichtet. Die Wirksamkeit der Influenza-Impfung in der Saison 2014/15 wurde wie in den Vorsaisons basierend auf Daten aus der virologischen Surveillance der AGI untersucht.

Für die Saison 2015/16 empfahl die Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine für zwei Komponenten abweichende Zusammensetzung des Impfstoffs gegen Influenza im Vergleich zur Saison 2014/15 für die nördliche Hemisphäre:

- ▶ Influenza A(H1N1)-Komponente, unverändert: ein A/California/7/2009 (H1N1)-ähnliches Virus;
- ▶ Influenza A(H3N2)-Komponente, neu: ein A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2)-ähnliches Virus
- ▶ Influenza B-Komponente, neu: ein B/Phuket/3073/2013-ähnliches Virus aus der Yamagata-Linie.

Im Bericht wird außerdem die Impfeempfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO) wiedergegeben.

Schließlich wird im Kapitel Influenza als Zoonose die aktuelle Situation bezüglich aviärer und porciner Influenza in ihren jeweiligen Tierspezies und bei humanen Erkrankungsfällen geschildert. Das Auftreten von humanen Erkrankungen mit aviärer Influenza A(H5N1) in Ägypten in 2014/15 und A(H7N9) in der Volksrepublik China in einer dritten Welle im Frühjahr 2015 findet dabei besondere Berücksichtigung.

## Executive Summary

Results of the influenza surveillance of the Robert Koch Institute (RKI) are primarily based on the analysis of: (1) reports of primary care physicians about patients with acute respiratory illnesses; (2) data from laboratory tests of respiratory samples taken from patients with influenza-like illness; (3) virological data from state laboratories of Baden-Wuerttemberg, Bavaria, Mecklenburg-Western Pomerania, Saxonia, Saxony-Anhalt and Thuringia; (4) mandatory reporting of laboratory confirmed influenza submitted by county health departments via state health departments to RKI; and (5) data from the internet platform »GrippeWeb« based on syndromic reporting from the general population about the personal occurrence of acute respiratory illnesses.

Among samples of the sentinel the first case was laboratory confirmed in calendar week (CW) 41/2014 with influenza A(H3N2). Laboratory confirmed influenza occurred in the subsequent weeks and the proportion of positive samples (positivity rate) rose above 20 % in CW 2/2015. This value of the positivity rate is used as threshold for the beginning and the end of the influenza season in Germany. The activity of acute respiratory diseases in the sentinel practices had surpassed the threshold of the background activity already in CW 50/2014 and reached its peak in CW 8 and 9/2015 at a very high intensity level. Comparable values were reached only in the severe seasons 1995/96, 2004/05 and 2012/13.

The number of estimated consultations during the influenza epidemic in excess of the expected without influenza (influenza-associated consultations) was 6 200 000 (95 % confidence interval (CI) 5 500 000 – 6 700 000). The estimated number of influenza-associated sick certificates (or certified need for care of patients, e.g. children, who do not need a sick certificate for leave of absence) was 3 700 000 (95 % CI 3 400 000 – 4 100 000) and the estimated number of influenza-associated hospitalizations was 31 000 (95 % CI 26 000 – 35 000). The estimates for all three indicators were only slightly below the estimates for the severe season 2012/13. Compared

to the season 2012/13 influenza activity was even higher at the peak, but the duration of the season was four weeks shorter than 2012/13. In 2014/15, the oldest age group ( $\geq 60$  years) was especially affected with severe disease.

The dominating virus subtype during the epidemic was A(H3N2) which was identified by the National Reference Center for Influenza (NIC) in 62 % of all influenza positive respiratory samples. A(H1N1)pdm09 with 15 % and B with 23 % followed suite.

During the 2014/15 season, all A(H3N2) viruses that were characterized were antigenically dissimilar to the vaccine virus A/Texas/50/2012 and were antigenically similar to A/Switzerland/9715293/2013, the virus selected for the 2015/16 northern hemisphere vaccines. Of all influenza viruses tested by the NIC none showed reduced sensitivity to oseltamivir and zanamivir.

Chapters from other (sub)systems or specific topics provide additional information. Results from the internet platform GrippeWeb revealed that about 1 in 5 patients with acute respiratory illness consulted a physician during the influenza epidemic. Data from the SEED<sup>ARE</sup> project using case-based, ICD-10-coded information directly from the electronic information system from a subset of the sentinel physicians showed that ILI-rates similar to those presented by sentinels in neighbouring countries may be produced to a similar degree when ICD-10-Codes J09 – J11 are used.

In the vaccine chapters results of a study investigating vaccination rates and attitude towards influenza vaccination in the elderly and other risk groups are presented. The effectiveness of the influenza vaccine was analyzed using data from the virological sentinel surveillance.

For the influenza season 2015/16 the World Health Organization (WHO) has changed its recommendation for two components of the vaccine (A(H3N2) and B):

- an A/California/7/2009 (H1N1)pdm09-like virus (unchanged)
- an A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2)-like virus (new)
- a B/Phuket/3073/2013-like virus (new).

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

Lastly, in a chapter on zoonotic influenza the present situation on avian and porcine influenza in animals and humans is described, including the increased occurrence of human illness with avian influenza A(H5N1) in Egypt in late 2014 and spring 2015, as well as human cases with A(H7N9) in the People's Republic of China in spring 2015 in a third wave following 2013 and 2014.

## Eckdaten zur Influenza

### Allgemeine Daten

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

### Weitere ausgewählte Daten

#### Meldungen gemäß IfSG (Datenstand bis zur 20. Meldewoche 2015):

Erkrankungen (gerundet):	70.000 klinisch-labordiagnostisch bestätigte Fälle
Hospitalisierungen (gerundet):	11.000 klinisch-labordiagnostisch bestätigte Fälle

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

Dauer der Influenzawelle:	2. KW 2015 bis 16. KW 2015
Exzess-Konsultationen:	6.200.000 (95 %-KI 5.500.000 – 6.700.000)
Exzess-Arbeitsunfähigkeiten bzw. Pflegebedürftigkeit bei Kindern und nicht Berufstätigen:	3.700.000 (95 %-KI 3.400.000 – 4.100.000)
Exzess-Hospitalisierungen:	31.000 (95 %-KI 26.000 – 35.000)



## 2 Einleitung

In diesem Bericht werden die Ergebnisse der Influenza-Überwachung in Deutschland für die Saison 2014/15, hauptsächlich basierend auf den Daten der Arbeitsgemeinschaft Influenza, zusammengefasst und bewertet. Seit der Saison 2012/13 werden die Daten zu akuten respiratorischen Erkrankungen aus dem Sentinel zur elektronischen Erfassung von Diagnosecodes akuter respiratorischer Erkrankungen (SEED<sup>ARE</sup>) als zusätzliche elektronische Datenerhebung in primärversorgenden Praxen in die Analysen und Auswertungen 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, sondern zusätzlich auch auf Adeno-, humane Metapneumo- 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, die nicht zu einem Arztbesuch führten. Die Meldedaten gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) sowie weitere Studienergebnisse und Projekte des RKI zu Influenza sollen einen möglichst umfassenden Überblick über die Instrumente und die damit zu generierenden Informationen zur Influenzasituation geben.

### 2.1 Ziel der Influenzasurveillance

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

Die Influenza ist als jährlich auftretende, alle

Altersgruppen betreffende, impfpräventable Erkrankung, die in schweren Saisons zu einer deutlichen Übersterblichkeit führt, von großer Bedeutung für die öffentliche Gesundheit.

Das Besondere an der Influenza ist zudem, dass

- ▶ genetisch und bezüglich ihrer antigenen Eigenschaften sehr verschiedene Influenzatyphen und -subtypen die Erkrankung verursachen und jede Saison durch eine spezifische Kombination mit unterschiedlichen Anteilen der zirkulierenden Typen charakterisiert ist. Weltweit zirkulieren Influenza A-Viren der Subtypen A(H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>) und A(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) sowie Influenza B-Viren der Linien Victoria und Yamagata, die die Grippeerkrankung auslösen.
- ▶ die Influenzaviren einer hohen Mutationsrate unterliegen und sich die zirkulierenden Varianten ständig verändern (Antigendrift).
- ▶ es durch das segmentierte Genom der Influenzaviren bei zeitgleicher Infektion einer Wirtszelle durch zwei verschiedene Viren zu einem Austausch ganzer Gensegmente und damit deutlich anderen Eigenschaften des Virus kommen kann (Reassortment). Wenn dieser Genaustausch die für die antigenetischen Eigenschaften verantwortlichen Oberflächenproteine Hämagglutinin oder Neuraminidase betrifft, können neue humanpathogene Influenzasubtypen entstehen.
- ▶ auch in Tierpopulationen, insbesondere bei Wasservögeln, aber auch in Schweinen und weiteren Säugetieren speziesspezifische Influenza A-Viren zirkulieren. Bei Kontakt mit infizierten Tieren kann es zu einzelnen zoonotischen Erkrankungen bei Menschen kommen. Adaptiert sich ein solcher virulenter Erreger aber an den Menschen (z. B. wie unter dem 3. Punkt beschrieben) und ist leicht von Mensch zu Mensch übertragbar, kann es wie in den Jahren 1918, 1957, 1968 und 2009 zu einer Influenzapandemie kommen.

Der Verlauf, 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.

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 (RSV), Adeno-, Rhino- und humane Metapneumoviren (hMPV) untersucht.

## 2.2 Geschichte und Struktur der AGI

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

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

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

In der Saison 2009/10 wurden die Aufgaben der AGI vollständig vom RKI übernommen, nachdem schon seit 2006 die Surveillance im Sommerhalbjahr (16. KW bis 39. KW) vom RKI durchgeführt worden war. Die Arbeitsgemeinschaft Influenza ist seitdem eine Gemeinschaft der

beteiligten primärversorgenden Sentinelpraxen und des RKI. Sie wird ausschließlich aus öffentlichen Mitteln finanziert. Seit Gründung der AGI entwickelte sich das deutsche Sentinelsystem – nicht zuletzt dank der Mitarbeit der freiwillig und unentgeltlich mitwirkenden Ärztinnen und Ärzte – zu einem Erhebungssystem, das im europäischen Rahmen einen Spitzenplatz einnimmt.

In der Vergangenheit hat sich gezeigt, dass die vom AGI-Surveillancesystem erhobenen Parameter zuverlässige Indikatoren für die aktuelle Verbreitung und Aktivität der Influenza sind. Das Beobachtungssystem erlaubt, regionale Influenza-Aktivitäten zu erkennen und so bereits frühzeitig vor dem Beginn der Welle auf Bevölkerungsebene auf eine beginnende Viruszirkulation aufmerksam zu machen.

## 2.3 Einbindung in internationale Netzwerke

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

Die Ergebnisse der deutschen Influenzaüberwachung durch die AGI werden ganzjährig wöchentlich vom RKI über die technische Datenplattform »The European Surveillance System« (TESSy) an EISN gesandt. Aus TESSy erfolgt auch die Weiterleitung der Daten an die WHO. Während der Wintersaison berichten EISN und die WHO-Region Europa in einem gemeinsamen Wochenbericht »Flu News Europe« über die Ergebnisse der Influenzaüberwachung in den Mitgliedsländern, während der Sommermonate werden Berichte in größeren Abständen veröffentlicht. Die



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

## **Internetseiten internationaler Influenzaüberwachung**

### **Gemeinsame Berichterstattung EISN und WHO Region Europa (Flu News Europe)**

<http://www.flunewseurope.org>

### **EISN**

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

### **WHO (Influenza updates)**

[http://www.who.int/influenza/surveillance\\_monitoring/updates/en](http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/en)



### 3 Begriffs- und methodische Erläuterungen

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

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

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

Die **Positivenrate** ist der Anteil der 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 wurden gebeten, systematisch Nasenabstriche bei Patienten mit spezifischer respiratorischer Symptomatik in verschiedenen Altersgruppen zu nehmen und einzusenden. Abstriche wurden bei Patienten durchgeführt, die eine Influenza-typische Symptomatik zeigten, d. h. plötzlicher Krankheitsbeginn, Fieber oder ein anderes systemisches Krankheitszeichen wie Kopf- oder

Gliederschmerzen sowie respiratorische Symptome wie Husten oder Halsschmerzen. Falls in einer Woche kein Patient mit der entsprechenden Symptomatik in der Praxis vorstellig war, sollten 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** wird der gesamte Zeitraum erhöhter Influenza-Aktivität bezeichnet. Nach Definition der AGI beginnt die Influenzawelle (Grippewelle), wenn die Grenze für das untere 95 %-Konfidenzintervall der geschätzten Influenza-Positivenrate in zwei aufeinanderfolgenden Kalenderwochen 10 % überschreitet mit der ersten Woche dieses Zeitraums. Die Welle endet, wenn die untere Grenze des Konfidenzintervalls der Positivenrate zwei Wochen hintereinander 10 % unterschreitet mit der Woche vor dem Rückgang unter 10 %. 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 Sentinelpraxen (Kinderärzte, Allgemeinmediziner, hausärztlich tätige Internisten) betreut wird, in Beziehung gesetzt und auf die Gesamtbevölkerung hochgerechnet. Die Konsultationsinzidenz für ARE ist schon auf dem Hintergrundniveau (d. h. außerhalb der Influenzawelle) sehr stark altersabhängig und wird angegeben als Anzahl der sich in den Arztpraxen vorstellenden Patienten mit ARE pro 100.000 Einwohner der jeweiligen Altersgruppe.

Der wöchentlich ermittelte **Praxisindex** stellt die über alle Praxen 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 Influenzazirkulation im Zeitraum von Kalenderwoche 40 bis 48 sowie auf Werten des Vorjahres in diesem Zeitraum, die gewichtet (mit abnehmenden Gewichten) bis zur Kalenderwoche 48 eingehen. Der über einen Wert von 115 hinausgehende Praxisindex zeigt eine erhöhte ARE-Aktivität an und wird eingeteilt in die Kategorien »geringfügig erhöht« (116–135), »moderat erhöht« (136–155), »deutlich erhöht« (156–180) und »stark erhöht« (über 180).

Bei den Abbildungen zum Praxisindex in Kapitel 5 ist zu beachten, dass die berechneten Werte methodisch in Zeiten mit mehreren Feiertagen wie Weihnachten und dem Jahreswechsel erhöht

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

Zur Schätzung der Exzess-Konsultationen wurde zunächst eine Basislinie der ARE-Aktivität berechnet. Dafür wurde eine Zeitreihenanalyse durchgeführt, die den langjährigen Verlauf einbezieht. Für die Analyse wurde ein negatives binomiales Regressionsmodell genutzt, das auch langfristige Veränderungen im ARE-Konsultationsverhalten berücksichtigt. Die ausführliche Beschreibung der Methode, die auf einem von Serfling et al. 1963 beschriebenen Regressionsmodell beruht, wurde in der Zeitschrift *PLoS One* (an der Heiden et al., 2013) veröffentlicht. Ein entsprechender Literaturhinweis findet sich auf der Internetseite der Arbeitsgemeinschaft Influenza in der Rubrik »Fachausdrücke«.

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

Influenza-assoziierten Arbeitsunfähigkeiten bzw. -Hospitalisierungen. Die sich ergebenden Schätzwerte sind insofern als konservativ zu bewerten, als das Risiko für eine Arbeitsunfähigkeit oder Hospitalisierung bei Influenza mit dieser Methode als genauso hoch angesehen wird, wie für jede andere registrierte akute Atemwegserkrankung. Bei den Exzess-Hospitalisierungen kann zudem über diese indirekte Methode nur der Anteil an Krankenhauseinweisungen geschätzt werden, 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 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. Für die nächste Saison 2015/16 wird diese Aktualisierung wahrscheinlich stärker als in den Vorjahren ins Gewicht fallen, da sich bei der Zahl der primärversorgenden Ärzte die Berechnungsgrundlage geändert hat und bei den Bevölkerungszahlen die Ergebnisse des Zensus von 2011 zu einem sichtbaren Sprung geführt haben, aber erst in diesem Jahr offiziell herausgegeben wurden. Davon unabhängig können zudem die für die vergangenen Saisons berechneten Exzess-Schätzungen im vorliegenden Bericht von den entsprechenden Zahlen aus den letzten Berichten abweichen, da für die Berechnung der Basislinie (s. u.) weitere aktuelle Daten hinzugekommen sind, die nach der benutzten Schätzmethode die retrospektiven Berechnungen beeinflussen. Eine Änderung in der Höhe der Exzess-Schätzungen kann sich außerdem ergeben, wenn das Berechnungsmodell zukünftig weiterentwickelt und/oder verändert wird. 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 Influenza-Erkrankungen. Für eine Exzess-Schätzung der Influenza-bedingten Todesfälle sind die in der AGI registrierten Todesfälle wegen ARE nicht geeignet, da dies zu seltene Ereignisse sind. Auch die gemäß IfSG an das RKI übermittelten Todesfälle bilden keine Grundlage für Hochrechnungen. Im Gegensatz zu anderen Erkrankungen wird Influenza auf dem Totenschein häufig nicht als Todesursache eingetragen, selbst wenn im Krankheitsverlauf eine Influenza laboridiagnostisch bestätigt wurde. Es ist die Erfahrung vieler Länder, dass sich Todesfälle, die der Influenza zuzuschreiben sind, in anderen Todesursachen, wie z. B. Diabetes mellitus, Pneumonie oder »Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems« verbergen können. Daher ist es international üblich, die der Influenza zugeschriebene Sterblichkeit mittels statistischer Verfahren zu schätzen, indem Gesamttodesfallzahlen oder Statistiken zu respiratorisch-bedingten Todesfällen herangezogen werden. Dabei wird typischerweise zuerst eine Hintergrundmortalität, die erwartete Mortalität ohne das Auftreten von Influenza geschätzt. Während hinreichend starker Influenzasaisons kann ein Mortalitätsanstieg beobachtet werden, der mehr oder weniger deutlich über die Hintergrundmortalität hinaus geht und der Influenza zugeschrieben wird. Die mittels statistischer Verfahren geschätzte Anzahl zusätzlicher Todesfälle wird als **Exzess-Mortalität** bezeichnet, das vom RKI bisher angewandte Verfahren wurde im Epidemiologischen Bulletin 10/2011 veröffentlicht.

Neben den Daten der syndromischen und virologischen Surveillance der Arbeitsgemeinschaft Influenza sind die Meldedaten gemäß **Infektionsschutzgesetz (IfSG)** die dritte Säule zur Charakterisierung des epidemiologischen Verlaufs der Influenza in Deutschland. In Deutschland ist der Labornachweis (direkter Nachweis des Erregers) gemäß § 7 Abs. 1 Satz 1 Nr. 25 IfSG meldepflichtig. In den meisten Fällen meldet das erste Labor, das den Nachweis erbringt, diesen namentlich an das Gesundheitsamt. Vom Gesundheitsamt werden weiterführende Informationen, z. B. zur Symptomatik, dem Impf- und dem Hospitalisationsstatus des Patienten, von diesem selbst oder dem behandelnden Arzt erhoben. Das Gesundheitsamt kann aufgrund der namentlichen Meldung geeignete Maßnahmen ergreifen, falls der Patient seine

Erkrankung im Rahmen einer Erkrankungshäufung erworben hat (z. B. in einem Senioren- oder Pflegeheim oder einem Krankenhaus) und zusammen mit der betroffenen Institution den Ausbruch stoppen und die Institution beim Management des Ausbruchs beratend unterstützen. Die Meldung wird dann gemäß § 11 IfSG über die jeweilige zuständige Landesbehörde an das RKI übermittelt. Führt ein Arzt patientennahe Diagnostik (Influenza-Schnelltest) durch, so ist er als »Labor« bei einem positiven Ergebnis ebenfalls zur Meldung an das Gesundheitsamt verpflichtet.

Da nur der direkte Erregernachweis bei Influenza meldepflichtig ist, wird einerseits die Zahl der wirklichen Influenzafälle deutlich unterschätzt, denn nur ein kleiner Teil der Patienten mit grippetypischen Symptomen wird laboriagnostisch untersucht. Die Zahl der laboriagnostischen Untersuchungen hängt aber andererseits nicht proportional von der Zahl der Patienten mit Grippesymptomen ab, sondern von den gesetzlichen Vorgaben (z. B. zusätzliche Meldeverordnung während der Pandemie), der Kostenerstattung für Influenzananalyse, weiteren laboriagnostischen 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 vorgekommen ist, ist das Immunsystem nicht vorbereitet und die Person daher auch nicht geschützt. Die Influenzapandemien des vergangenen Jahrhunderts gingen mit Erkrankungs- und

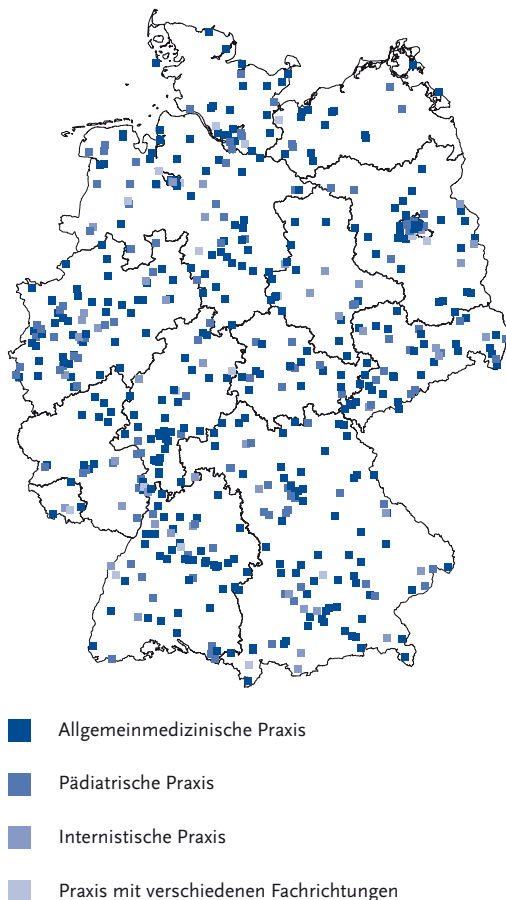
Sterberaten einher, die saisonale, auch schwere Influenzawellen übertrafen. Die Weltgesundheitsorganisation weist darauf hin, dass auch ein pandemisches Virus, das bei gesunden Menschen überwiegend vergleichsweise milde Symptome verursacht, durch die hohe Zahl von Erkrankten in einem begrenzten Zeitraum die Gesundheitssysteme eines Staates überlasten könne, insbesondere in Entwicklungsländern.

## 4 Datenquellen und erhobene Daten

### 4.1 Syndromische Überwachung akuter respiratorischer Erkrankungen

In der Saison 2014/15 nahmen 761 Ärztinnen und Ärzte aus 573 Sentinelpraxen an der syndromischen Überwachung von ARE teil, darunter 112 SEED<sup>ARE</sup>-Praxen (Abb. 1). Es haben sich etwa 6 %

Abb. 1: Regionale Verteilung der Sentinelpraxen (AGI und SEED<sup>ARE</sup>) in Deutschland, 2014/15



weniger Praxen am Sentinel beteiligt als in der Vorsaison (2013/14: 606). Trotz dieses Rückgangs hat sich auch in der Saison 2014/15 noch mehr als ein Prozent der primärversorgenden Ärztinnen und Ärzte in Deutschland an der syndromischen Surveillance der AGI beteiligt, womit eine Datengrundlage erreicht wird, die auch international als repräsentativ erachtet wird, um auf nationaler Ebene statistische Auswertungen durchführen zu können. Für eine gute regionale Abbildung der Aktivität akuter Atemwegserkrankungen sind allerdings mehr regelmäßig meldende Sentinelpraxen notwendig und wünschenswert.

Die einzelnen Fachrichtungen sind mit 64 % allgemeinmedizinischen (367/573), 9 % hausärztlich tätigen internistischen (50/573), 24 % (136/573) pädiatrischen Praxen und 3 % (20/573) Praxen mit mehreren dieser Fachrichtungen vertreten.

Seit Beginn der Saison 2012/13 ist die elektronische Datenerhebung im Rahmen von SEED<sup>ARE</sup> als Möglichkeit der Teilnahme an der syndromischen Surveillance der AGI vollständig implementiert. Vorteilhaft ist der geringe Zeitaufwand, da die Daten nicht zusätzlich erhoben, sondern aus den im Rahmen der Behandlung erhobenen Daten im Arzteinformationssystem (AIS) automatisch abgerufen und ans RKI gesandt werden können. Die Software, die ein vom Arzt autorisiertes Registrieren von Daten aus dem AIS gestattet, existiert für ALBIS, MEDISTAR, TURBOMED, COMPUMED M1 sowie DATA VITAL (vormals DAVID X). Die Schnittstelle ist publiziert und kann prinzipiell in allen AIS implementiert werden. Dieses AIS-Zusatzmodul erfasst fallbasiert anonymisierte Daten von Patienten, für die der Arzt eine ICD-10-Diagnose aus dem Bereich J00 bis 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 Grippe-schutzimpfung erhalten hatte, erfasst. Außerdem wird die Anzahl aller Patienten, die sich an einem Tag in der Praxis vorgestellt haben, nach Altersgruppen aufgezeichnet, um eine Bezugsgröße zur Berechnung der epidemiologischen Indikatoren zu haben. Die im SEED<sup>ARE</sup>-Projekt erhobenen Einzelfall-basierten Daten sind sehr viel umfangreicher als die im klassischen AGI-Sentinel. Deshalb wurden die Informationen für den Einschluss in die syndromische Surveillance der AGI entsprechend aggregiert. Detaillierte Auswertungen aus dem SEED<sup>ARE</sup>-System werden in den Kapiteln 7.2 und 7.3 beschrieben.

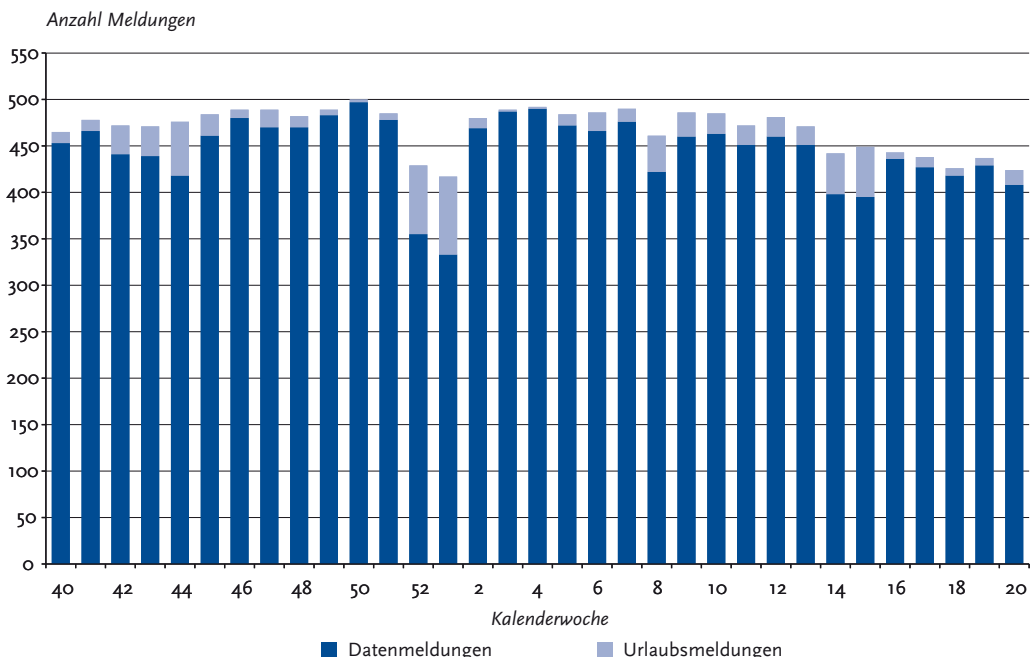
Bei der aggregierten Erhebung des klassischen AGI-Sentinel wurden die Anzahl der in den Praxen behandelten Patienten mit ARE, eingeteilt in sieben Altersgruppen (0 bis 1 Jahr, 2 bis 4 Jahre, 5 bis 14 Jahre, 15 bis 34 Jahre, 35 bis 49 Jahre, 50 bis 59 Jahre, 60 Jahre und älter), sowie die damit in Zusammenhang stehenden Arbeitsunfähigkeiten/Pflegebedürftigkeiten,

Krankenhauseinweisungen und Todesfälle wöchentlich gemeldet. Als Bezugswert gaben die Ärzte die Anzahl der gesamten Praxiskontakte pro Woche an. Um Vergleiche zu früheren Jahren anstellen zu können, wurden die Daten meist zu fünf Altersgruppen zusammengefasst (0 bis 4 Jahre, 5 bis 14 Jahre, 15 bis 34 Jahre, 35 bis 59 Jahre, 60 Jahre und älter).

Im vorliegenden Bericht werden die Daten vorwiegend für den Zeitraum vom 27. September 2014 (40. KW) bis zum 15. Mai 2015 (20. KW) dargestellt. Die »traditionelle« Wintersaison betrifft den Zeitraum von der 40. KW bis zur 15. KW, aber die ARE-Aktivität wird seit 2006 von der AGI ganzjährig überwacht.

Insgesamt wurden von der 40. KW 2014 bis zur 20. KW 2015 knapp 5,3 Millionen Patientenkontakte in den Sentinelpraxen registriert. Es wurden rund 451.000 ARE, 192.000 Fälle von ARE-bedingter Arbeitsunfähigkeit bzw. kurzzeitiger häuslicher Pflegebedürftigkeit, 1.548 ARE-bedingte Krankenhauseinweisungen und 40 ARE-

**Abb. 2: Anzahl der eingegangenen Meldungen aus Sentinelpraxen (inkl. SEED<sup>ARE</sup>) zu akuten respiratorischen Erkrankungen in der Saison 2014/15**





assoziierte Todesfälle (alle aus der Altersgruppe der über 59-Jährigen) gemeldet. Todesfälle wegen ARE wurden nicht im SEED<sup>ARE</sup>-Sentinel erfasst, sondern nur über das AGI-Meldesystem.

In der Saison 2014/15 setzten zwischen der 40. KW 2014 und der 20. KW 2015 durchschnittlich 469 (Spannweite: 417 bis 500) Praxen eine Meldung pro Woche ab. Dies entsprach im Durchschnitt ca. 160.000 Patientenkontakten pro Woche. Zwischen den Weihnachtsfeiertagen und dem Jahreswechsel wurden deutlich weniger Meldungen abgegeben (Abb. 2).

Die gemeldeten Patientenkontakte pro Praxis in der Wintersaison reichten von weniger als 50 Kontakten pro Woche in kleineren Arztpraxen bis zu über 3.300 Kontakten in großen Gemeinschaftspraxen. Im Durchschnitt wurden 358 Patienten pro Woche und Praxis behandelt, davon 31 mit einer ARE (ohne Urlaubswochen).

## 4.2 Virologische Surveillance innerhalb des Sentinels der AGI

### 4.2.1 Daten des NRZ

Bei einer »integrierten Surveillance« wie sie die AGI durchführt, sind neben den Morbiditätsdaten die begleitenden virologischen Untersuchungen 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.

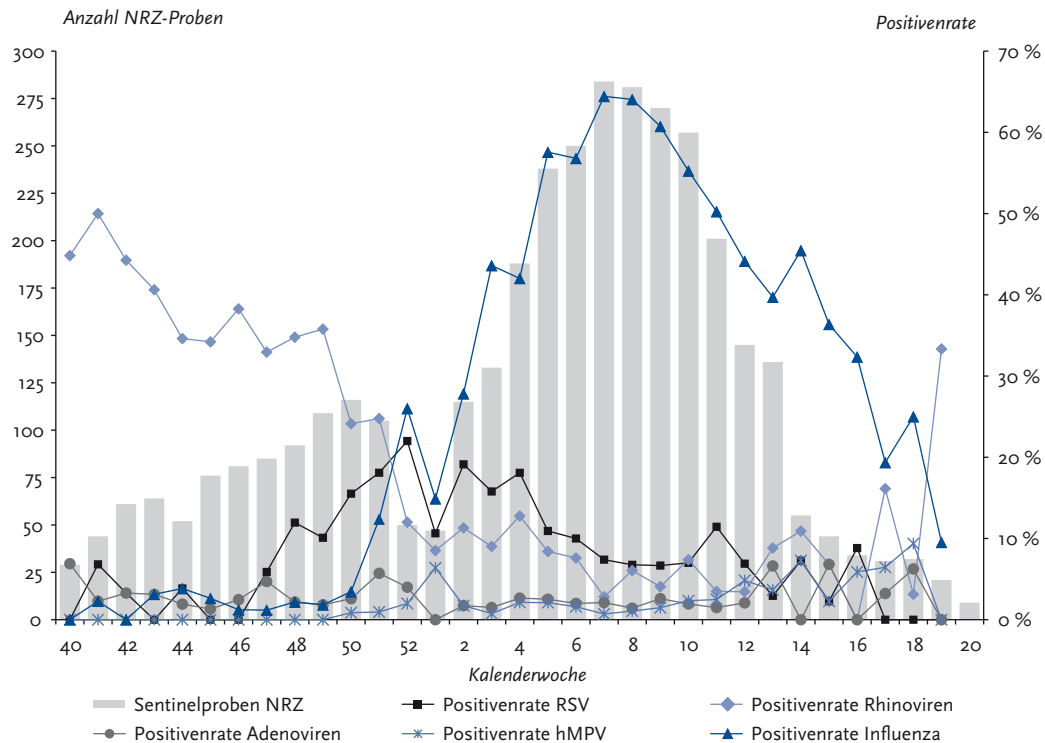
Eine repräsentative Stichprobe der während der Saison isolierten Viren wird an das WHO-Referenzlabor in England gesandt. Aufgrund der dort und in den anderen »WHO Collaborating Centres« gewonnenen Charakterisierungsergebnisse der Isolate aus der ganzen Welt erfolgt die Auswahl der Impfstämme für die kommende Influenzasaison.

Um den Verlauf einer Influenzasaison umfassend analysieren zu können, ist eine kontinuierliche virologische Surveillance essentiell. Darüber hinaus kommt der virologischen Überwachung vor allem zu Beginn der Saison eine besondere Bedeutung zu: Erstens kann bei einem Anstieg der ARE-Indikatoren (z. B. Praxisindex, Konsultationsinzidenz) dieser nur dann als Influenza-assoziiert interpretiert werden, wenn gleichzeitig eine kontinuierliche Viruszirkulation nachgewiesen werden kann; zweitens ist die Positivrate (Anteil der Abstriche mit positivem Ergebnis) ein früher Indikator für eine sich ankündigende Influenzawelle.

Die vom NRZ durchgeführte virologische Surveillance der verschiedenen Influenzavirustypen (A oder B), -subtypen (A(H3N2) bzw. A(H1N1)) und -varianten ergänzt die syndromische Surveillance. Etwa 20 % der Sentinelärzte und -ärztinnen in bundesweit möglichst geographisch repräsentativ verteilt liegenden Praxen wurden mit Materialien ausgestattet, um von Patienten Nasenabstriche abzunehmen und an das NRZ für Influenza in Berlin zu senden. Die Falldefinition für Patienten, bei denen ein Abstrich abgenommen werden sollte, umfasste die Influenza-typische Symptomatik (»influenza-like illness« (ILI)) gemäß WHO-Definition: Plötzlicher Krankheitsbeginn und [Fieber  $>38^{\circ}\text{C}$  oder Schüttelfrost] und [Husten oder Halsschmerzen]. Die Praxen wurden gebeten, systematisch die ersten Patienten pro Woche mit einer ILI in verschiedenen Altersgruppen zu beproben. Falls in der ersten Wochenhälfte (insbesondere vor und nach der Grippewelle) keine Patienten in einer Praxis vorstellig wurden, die die ILI-Falldefinition erfüllten, sollten Patienten beprobt werden, die die ARE-Falldefinition erfüllen. Insgesamt sollten nicht mehr als drei Proben pro Woche und Praxis an das NRZ versandt werden. Seit der Saison 2010/11 wird jede Sentinelprobe neben Influenza auch auf RS-Viren untersucht, seit der Saison 2013/14 wurde das Erregerspektrum zusätzlich auf Adeno-, humane Metapneumo- und Rhinoviren erweitert (Abb. 3).

Im Untersuchungszeitraum von der 40. KW 2014 bis zur 20. KW 2015 wurden insgesamt 3.735 Sentinelproben im NRZ untersucht. Bereits in der 41. KW 2014 wurden die ersten Influenzaviren A(H3N2) in einer Sentinelprobe identifiziert. Es wurden wöchentlich zwischen 9 (20. KW 2015)

Abb. 3: Anzahl der eingesandten Sentinelproben und Positivraten der fünf untersuchten viralen Atemwegserreger in der Saison 2014/15. Bei zehn oder weniger Proben pro Woche wird keine Positivraten dargestellt.



und 284 (7. KW 2015) Proben eingesandt, im Durchschnitt 113 Proben pro Woche. Bei 1.454 (39 %) Abstrichen wurden Influenzaviren mittels PCR nachgewiesen, darunter 911-mal (62 %) A(H3N2), 221-mal (15 %) A(H1N1)pdm09 und 331-mal (23 %) Influenza B (inklusive Doppelinfektionen). Der höchste Wert der Positivraten für Influenza wurde in der 7. und 8. KW 2015 mit 64 % erreicht. Der Altersmedian der Patienten mit Influenzanachweis lag insgesamt bei 24 Jahren, allerdings gab es deutliche Unterschiede je nach nachgewiesenem Influenztyp bzw. -subtyp. So lag der Altersmedian für Influenza A(H3N2) bei 18,5 Jahren, für Influenza für A(H1N1)pdm09 bei 23 Jahren und für Influenza B bei 37 Jahren.

Nach Influenza mit einer Positivraten von 39 % über den Zeitraum von der 40. KW 2014 bis zur 20. KW 2015 wurden Rhinoviren mit 14 % am zweithäufigsten nachgewiesen. Die höchsten Werte für Rhinoviren wurden wie in der Vorsaison zu Beginn der Wintersaison in Wochen mit geringer Zirkulation der anderen respiratorischen Viren erreicht (41. KW 2014 mit 50 %). Der Altersmedian Rhinovirus-positiver Patienten lag bei 16,5 Jahren.

Für RSV waren 336 der 3.735 (9 %) Sentinelproben positiv. Die Positivraten für RSV erreichte ihre höchsten Werte mit 22 % bereits in der 52. KW 2014. Der Altersmedian der Patienten mit RSV-Nachweis lag bei drei Jahren.

Humane Metapneumoviren wurden in 67

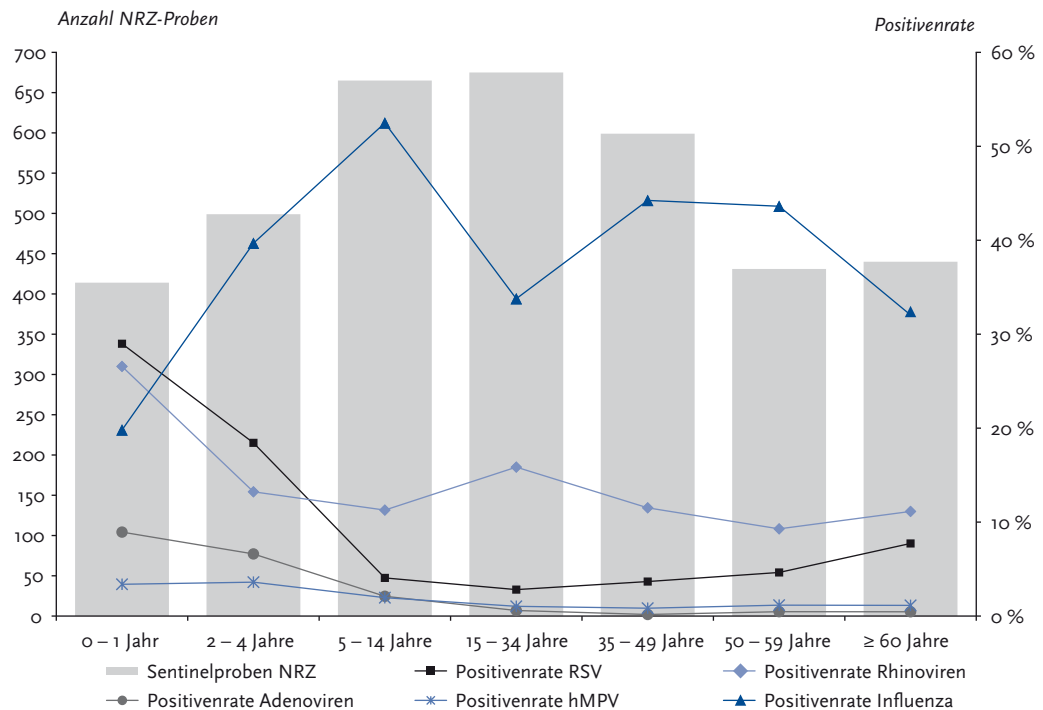
(2 %) Sentinelproben nachgewiesen. Die hMPV-Positivenrate erreichte ihren höchsten Wert (9 %) in der 18. KW 2015, der Altersmedian der hMPV-positiven Patienten lag bei fünf Jahren.

Adenoviren wurden in 93 (2,5 %) Sentinelproben nachgewiesen. Die Positivenrate erreichte in der 40. KW 2014 sowie in der 13. KW und 15. KW 2015 die höchsten Werte mit 7 %. Der Altersmedian lag bei zwei Jahren.

Mit dem untersuchten Erregerspektrum konnten in den Wochen mit erhöhter Aktivität der akuten Atemwegserkrankungen bis zu zwei Drittel der Erkrankungen durch die untersuchten Erreger erklärt werden, wobei Säuglinge und Kleinkinder insbesondere durch RSV- und Rhinovirusinfektionen betroffen waren, während in allen anderen Altersgruppen die Influenzavirusinfektionen in dieser Saison im Vordergrund

standen. Doppel- und Mehrfachinfektionen von Patienten mit respiratorischen Viren wurden berücksichtigt (Abb. 4).

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



#### 4.2.2 Daten aus patientennaher virologischer Diagnostik

In der Saison 2014/15 wurden aus insgesamt 38 Sentinelpraxen Schnelltestergebnisse zurückgesandt. Die Schnelltests stellen eine Ergänzung der virologischen Surveillance des NRZ dar. Die Proben wurden aus der Nase entnommen, die Auswahl der Patienten entsprach dem Vorgehen wie unter 4.2.1 beschrieben. Die AGI erhielt 576 Meldungen von durchgeführten Influenza-Schnelltests, darunter 180 positive Ergebnisse. Die Positivenrate aus allen Einsendungen betrug damit 31 %.

#### 4.3 Daten der kooperierenden Landeslabore

Seit nunmehr sieben Jahren ergänzen virologische Daten aus den Bundesländern Bayern, Mecklenburg-Vorpommern und Sachsen die virologische Surveillance der AGI. Mit der Saison 2009/10 wurden erstmals auch virologische Daten aus Sachsen-Anhalt, ab 2010/11 aus Baden-Württemberg und ab der Saison 2011/12 aus Thüringen einbezogen. Die sechs kooperierenden Bundesländer sandten ihre Daten im wöchentlichen Rhythmus an die AGI, wo sie in die Surveillance für die jeweiligen Bundesländer integriert und auf den AGI-Internetseiten der Bundesländer dargestellt wurden. In den beteiligten Bundesländern konnte die AGI dadurch eine sehr gute geografische Auflösung für die virologische Surveillance erreichen. Abbildung 5 zeigt auf der linken Seite die Anzahl der Proben, die einerseits durch das NRZ oder durch Schnelltests in den Sentinelpraxen der AGI und andererseits durch die jeweiligen 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 örtliche Gesundheitsamt gemeldet werden. Diese Meldungen nach § 7 Abs. 1 werden entsprechend § 11 zunächst an die zuständige Landesbehörde bzw. die zuständige oberste Landesgesundheitsbehörde und dann an das RKI übermittelt. Die Übermittlungen beinhalten Informationen über das nachgewiesene Virus (Typ und Subtyp, falls dieser bestimmt wurde) und den Patienten (Landkreis des Wohnortes, Alter, Geschlecht, Symptome, Erkrankungsdatum und Impfstatus). Zur Meldung verpflichtet sind nicht nur Laboratorien, sondern auch Ärzte, die Influenzaviren beispielsweise über Schnelltests nachweisen.

Erkrankungen, die labordiagnostisch nachgewiesen wurden und mit einer typischen Symptomatik einhergehen (klinisch-labordiagnostisch bestätigte Fälle) und Erkrankte mit typischer Symptomatik, die direkten Kontakt zu einem laborbestätigten Fall hatten (klinisch-epidemiologisch bestätigte Fälle) entsprechen der Referenzdefinition des RKI.

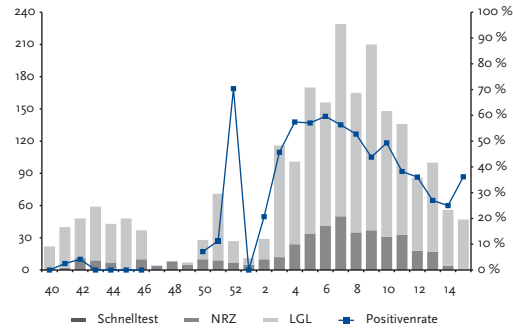
An das RKI übermittelte Influenzafälle werden zeitnah auf den Internetseiten der AGI und im Influenza-Wochenbericht veröffentlicht. Zusätzlich werden alle Fälle gemäß Referenzdefinition regelmäßig im Epidemiologischen Bulletin des RKI veröffentlicht (<http://www.rki.de> > [Infektionsschutz > Epidemiologisches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

Im Infektionsepidemiologischen Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten werden jedes Jahr im Kapitel »Influenza« die entsprechenden Meldedaten ausgewertet und beschrieben ([http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/jahrbuch\\_node.html](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/jahrbuch_node.html)).

Im Epidemiologischen Bulletin 28/2015 wurde zudem eine Auswertung der übermittelten Influenzafälle in der Saison 2014/15 mit besonderer Berücksichtigung von Influenza-Ausbruchsmeldungen in Pflegeeinrichtungen vorgestellt ([https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Epid-Bull/Archiv/2015/Ausgaben/28\\_15.pdf](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Epid-Bull/Archiv/2015/Ausgaben/28_15.pdf)).

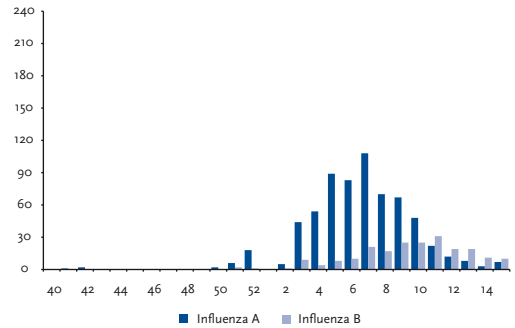
**Abb. 5:** Linke Seite: Anzahl der Proben, die im NRZ und den Landeslaboren untersucht wurden, sowie der Schnelltestergebnisse aus Sentinelpraxen mit Positivenrate (PR). Rechte Seite: Anzahl der Influenzavirusnachweise für diese Bundesländer im zeitlichen Verlauf von der 40. KW 2014 bis zur 15. KW 2015. Bei zehn oder weniger Proben pro Woche wird keine Positivenrate dargestellt.

Bayern: Anzahl Proben

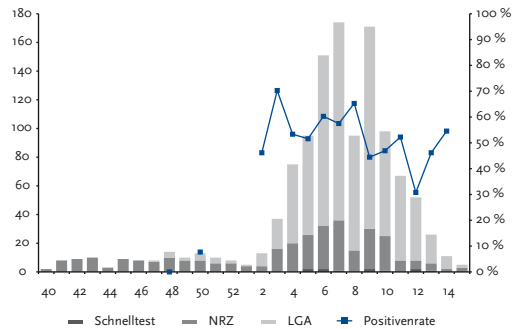


PR

Bayern: Anzahl Nachweise

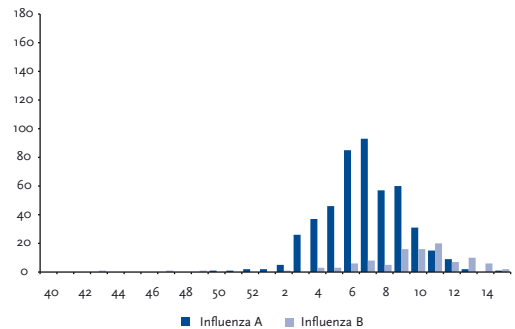


Baden-Württemberg: Anzahl Proben

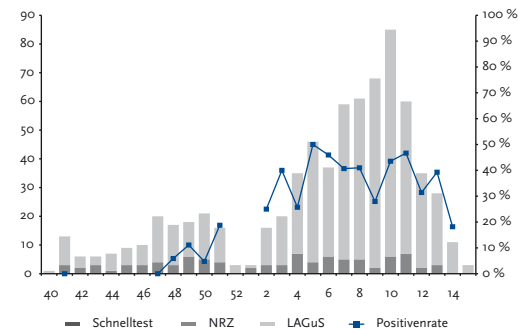


PR

Baden-Württemberg: Anzahl Nachweise

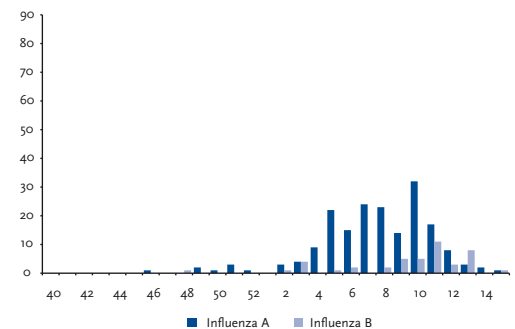


Mecklenburg-Vorpommern: Anzahl Proben

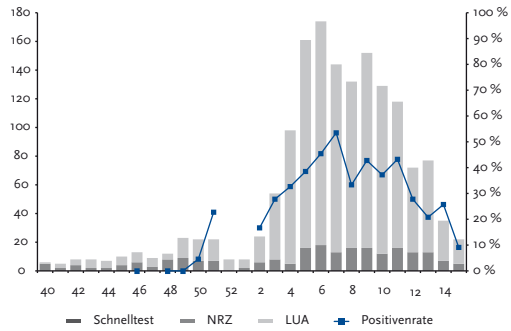


PR

Mecklenburg-Vorpommern: Anzahl Nachweise

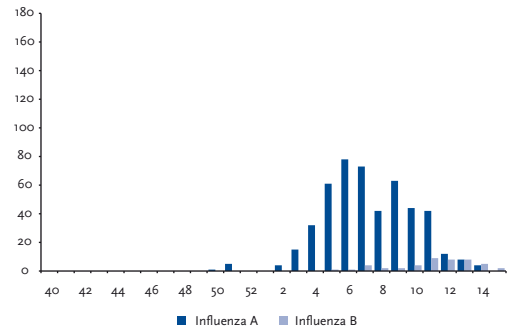


Sachsen: Anzahl Proben

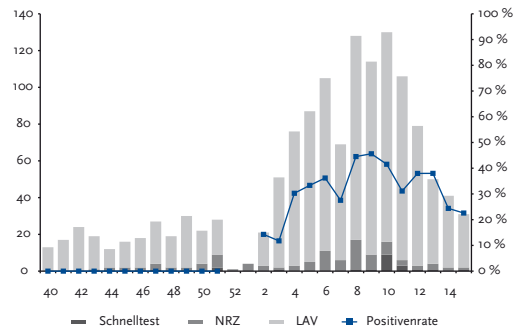


PR

Sachsen: Anzahl Nachweise

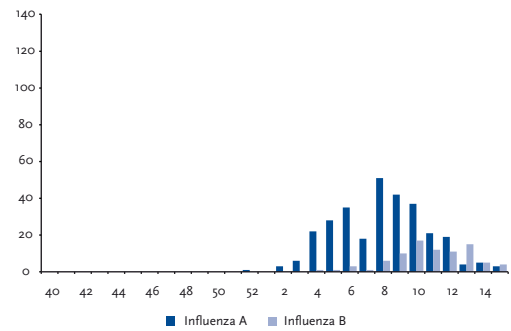


Sachsen-Anhalt: Anzahl Proben

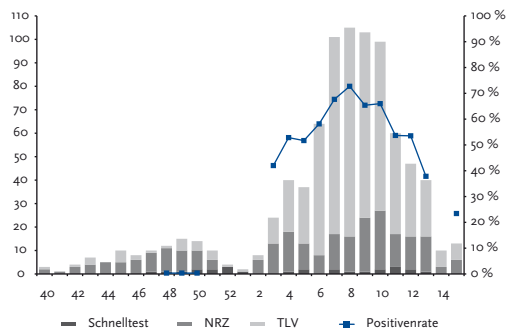


PR

Sachsen-Anhalt: Anzahl Nachweise

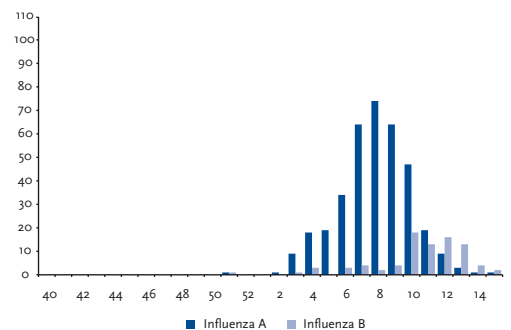


Thüringen: Anzahl Proben



PR

Thüringen: Anzahl Nachweise







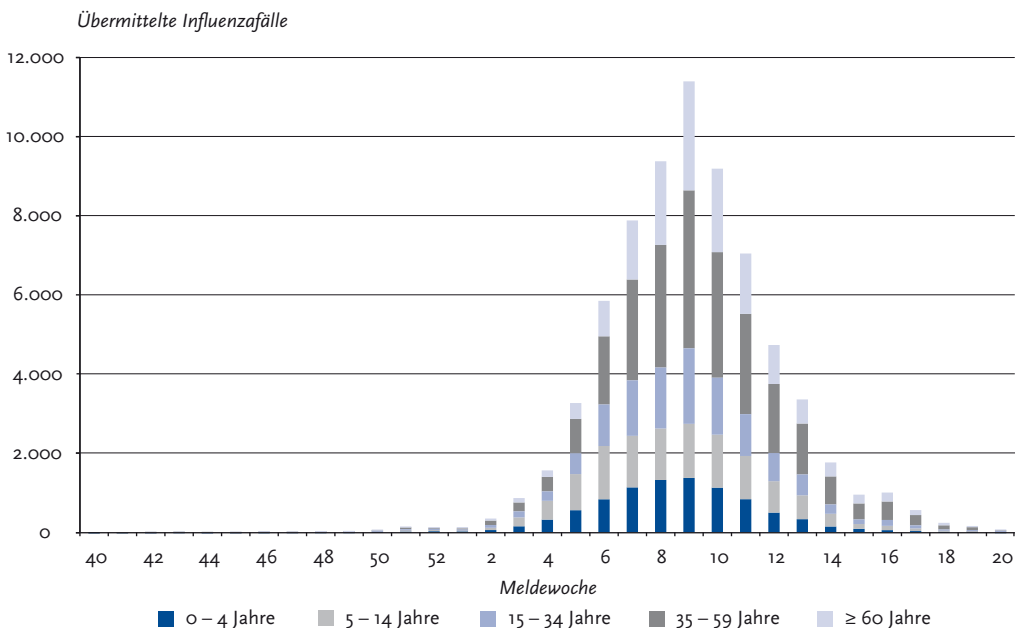
## 5 Influenza-Überwachung in der Saison 2014/15 im Vergleich mit früheren Saisons

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

Von der 40. Meldewoche (MW) 2014 bis zur 20. MW 2015 wurden kontinuierlich Influenza-Erkrankungen gemäß IfSG an das RKI übermittelt. Dabei lag die Gesamtzahl der übermittelten, klinisch-labordiagnostisch bestätigten Fälle mit 70.247 Fällen deutlich höher als im gleichen Zeitraum der Saison 2013/14 mit rund 6.200 Fällen und auch noch etwas höher als in der Saison 2012/13 mit rund 66.000 Fällen. Die meisten klinisch-labordiagnostisch bestätigten Fälle wurden für die 9. MW 2015 übermittelt, womit die meisten Meldungen auf dem bzw. kurz nach dem

Höhepunkt der Grippewelle in der 8. und 9. KW bei den Gesundheitsämtern eingingen. Von den klinisch-labordiagnostisch bestätigten Influenza-Fällen mit Angabe zum nachgewiesenen Erreger (n = 70.247) wurden 42.984 (61 %) als Influenza A (ohne Angabe des Subtyps), 3.921 (6 %) als A(H1N1)pdm09-Subtyp, 2.684 (4 %) als Subtyp A(H3N2), 3.441 (5 %) als nicht nach A oder B differenzierte Influenza und 17.217 (25 %) als Influenza B übermittelt. Die unterschiedliche Verteilung der identifizierten Influenza A-Subtypen im AGI-Sentinel und in den Meldedaten lässt sich u. a. darauf zurückführen, dass nach der Pandemie 2009 die PCR zur Subtypisierung für Influenza A(H1N1)pdm09 viel breiter etabliert bzw. in Multiplex-PCR integriert wurde als für A(H3N2).

Abb. 6: Anzahl der an das RKI gemäß IfSG übermittelten Fälle von Influenza (klinisch-labordiagnostisch bestätigt) nach Altersgruppen, 40. MW 2014 bis 20. MW 2015 (n = 70.216)



Die Verteilung der in der Bevölkerung zirkulierenden Influenzatyphen und -subtypen wird im AGI-Sentinel deshalb besser repräsentiert. Die meisten Fälle wurden in der Altersgruppe der 35- bis 59-Jährigen (34 %) übermittelt, gefolgt von der Altersgruppe 60 Jahre und älter mit 20 % (Abb. 6). In der Vorsaison hatte der Anteil der übermittelten Fälle in der ältesten Altersgruppe nur bei 14 % gelegen.

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 klinisch-labordiagnostisch bestätigten Influenzafällen war bei rund 11.000 Fällen (16 %) angegeben, dass sie hospitalisiert waren. Damit war der Anteil hospitalisierter Fälle vergleichbar mit dem in der Saison 2012/13 (mit ebenfalls 16 %). In der schwachen Vorsaison war der Anteil mit 22 % zwar höher, die Zahl der hospitalisierten Patienten mit etwa 1.400 aber sehr viel niedriger.

Die höchste Hospitalisierungsrate 2014/15 mit 40 % wurde für Patienten in der Altersgruppe 60 Jahre und älter angegeben, gefolgt von der Altersgruppe der 0- bis 4-Jährigen mit 17 %. Die Dauer des Krankenhausaufenthalts bei einer Influenzaerkrankung ist bei älteren Menschen durchschnittlich länger als bei Kindern.

In der Saison 2014/15 wurden 274 Todesfälle mit Influenza-Infektion an das RKI übermittelt, bei 169 Fällen wurde im elektronischen Übermittlungssystem SurvNet angegeben, dass die Person an der Influenzaerkrankung bzw. deren Folgen verstorben ist. Von den 274 Todesfällen waren 171 mit Erregerangabe Influenza A (ohne Subtyp), 31 mit Influenza A(H1N1)pdm09, neun mit Influenza A(H3N2), 22 mit nicht nach A oder B differenzierter Influenza und 32 Fälle mit Influenza B. Bei neun Fällen wurde die Influenzainfektion nicht weiter spezifiziert, meist waren diese Fälle im Rahmen von Influenzaausbrüchen übermittelt worden. Auf die Altersverteilung wird in Kap. 5.3 eingegangen (Datenstand: 15.07.2015).

## 5.2 Ergebnisse der Sentinel-Surveillance

Im Rahmen der virologischen Surveillance des AGI-Sentinel wurden erstmals in der 41. KW 2014 in einer Patientenprobe Influenzaviren, in diesem Fall der Subtyp A(H3N2), nachgewiesen. Ab der 43. KW 2014 wurden kontinuierlich Influenzaviren nachgewiesen und ab der 2. KW 2015 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. Die Grippewelle begann mit der 2. KW 2015 und endete mit der 16. KW 2015. Ihren Höhepunkt erreichte sie in der 8. und 9. KW 2015. Bereits zu Beginn und auch im Verlauf der Saison dominierten in den vom NRZ untersuchten Sentinelproben Influenza A(H3N2)-Viren (62 %), mit einer geringeren Ko-Zirkulation von Influenza A(H1N1)pdm09-Viren (15 %). Der Anteil an Influenza B-Viren stieg im Verlauf der Saison an und erreichte insgesamt 23 %. Im Vergleich mit den beiden Vorsaisons erreichte der Praxisindex während des Höhepunkts der Welle sogar höhere Werte als 2012/13, allerdings war der Zeitraum der Grippewelle in der Saison 2014/15 vier Wochen kürzer. Die Saison 2013/14 wurde zwar auch durch eine Influenza A(H3N2)-Viruszirkulation dominiert, begann aber später und verlief sehr viel unauffälliger (Abb. 7).

Abb. 7: Praxisindex und Influenzavirusnachweise des NRZ im Rahmen des Sentinels in den Saisons 2012/13 bis 2014/15. Die gestrichelte Linie gibt die Grenze der ARE-Hintergrund-Aktivität an. Die schwarzen, senkrechten Striche markieren den jeweiligen Jahreswechsel.

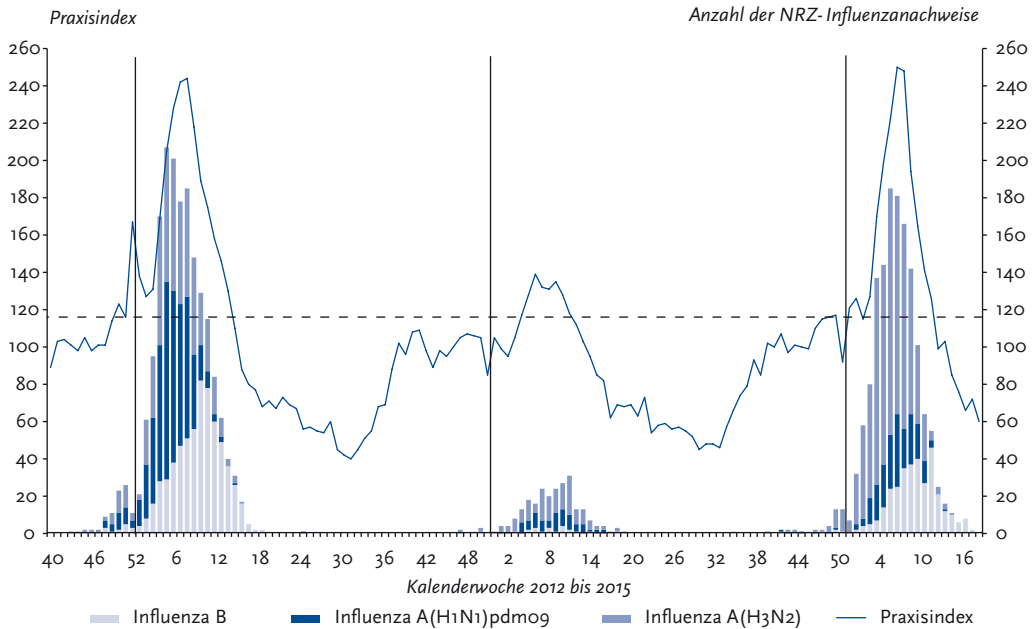


Abb. 8: Praxisindex und Virusnachweise des NRZ (Influenza-, RS-, hMP-, Adeno- und Rhinoviren) im Rahmen des Sentinels in der Saison 2014/15. Die gestrichelte Linie gibt die Grenze der ARE-Hintergrund-Aktivität an.

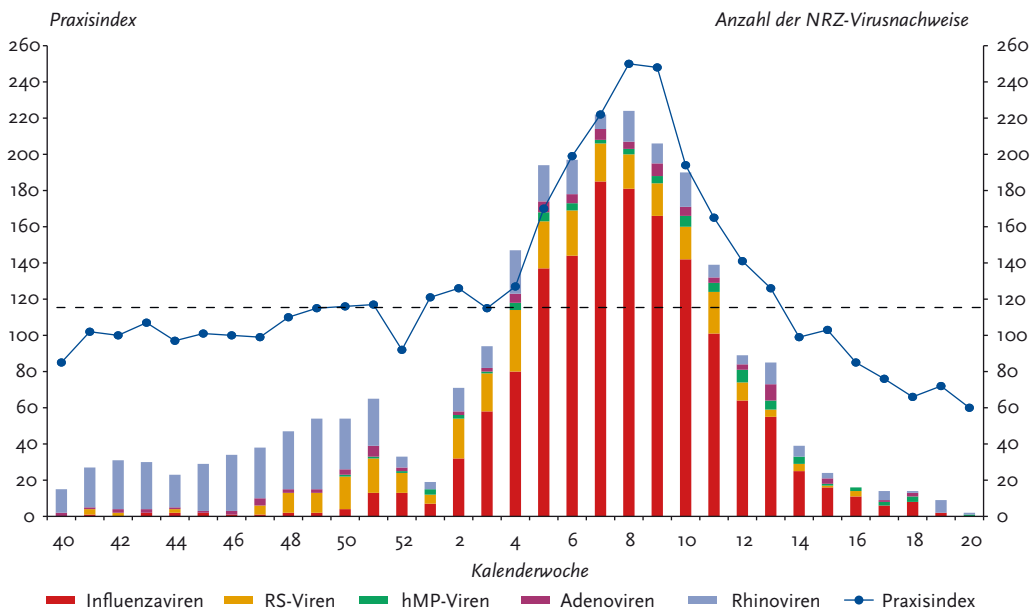
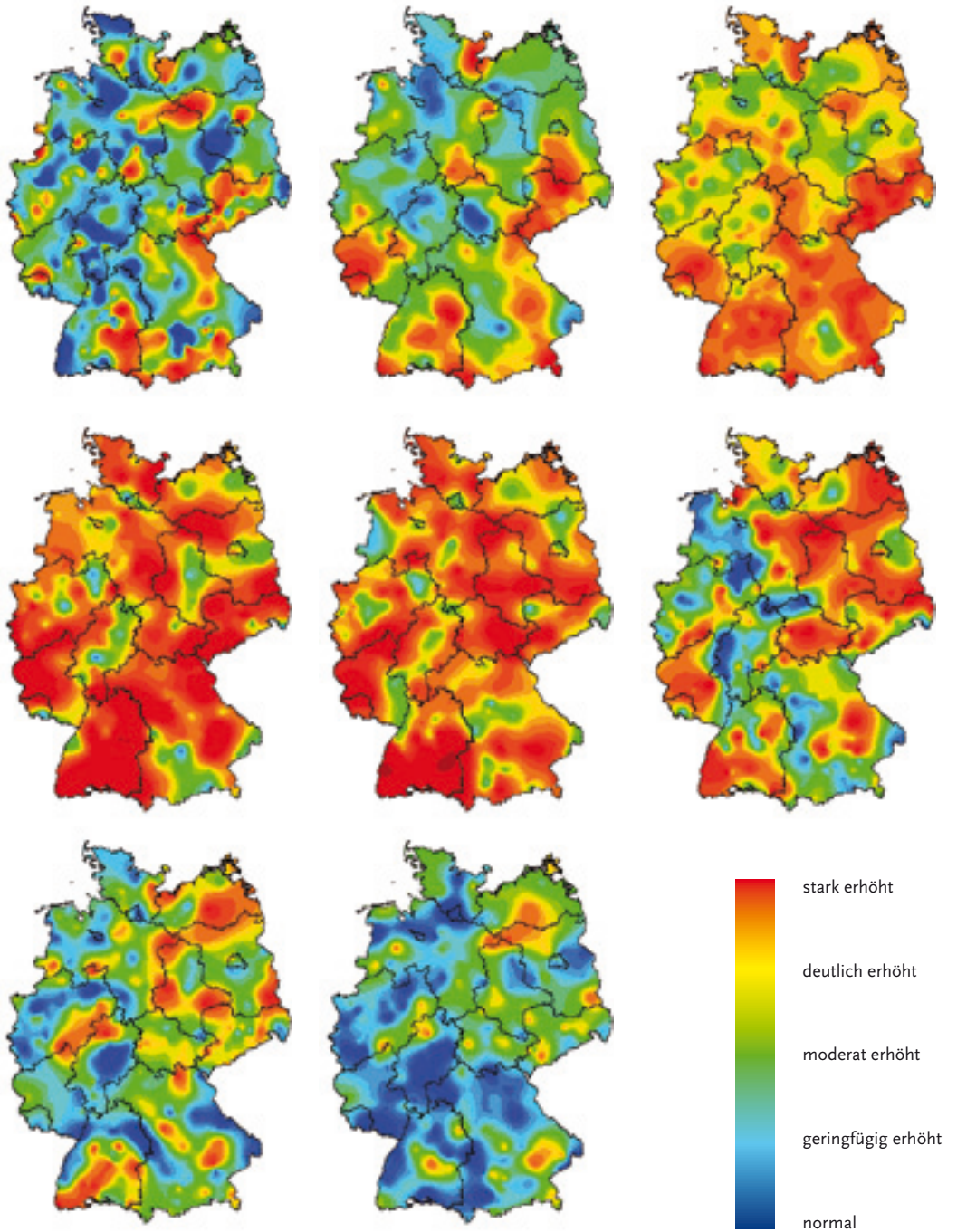


Abb. 9: Zeitlicher und regionaler Verlauf der ARE-Aktivität in den KW 5 bis 12/2015

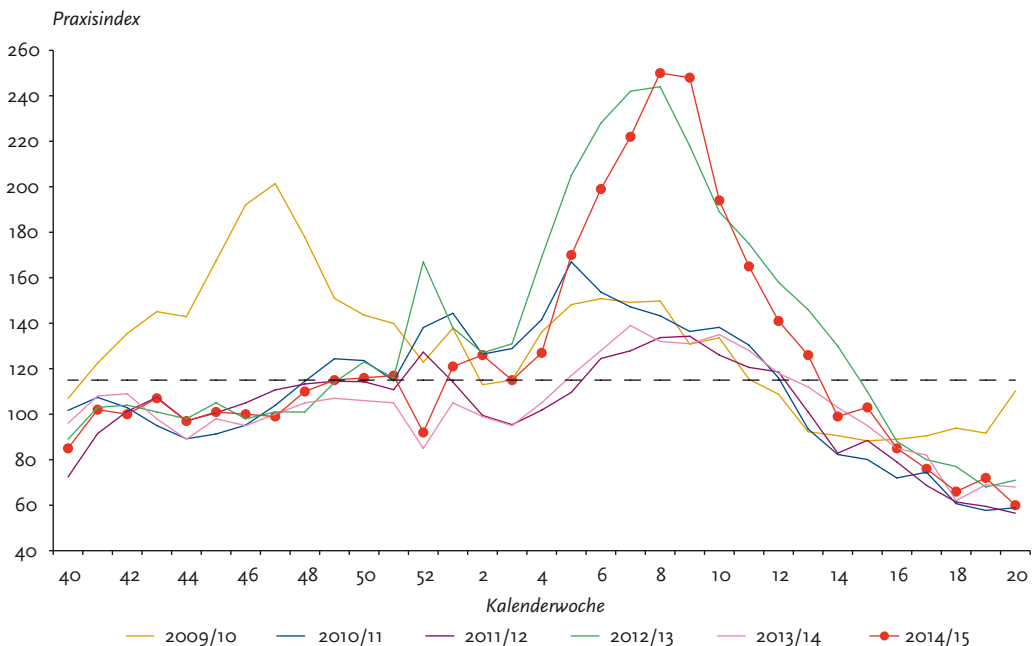


Deutschlandweit war ein Überschreiten der Hintergrund-Aktivität entsprechend einem Praxisindexwert von über 115 in der syndromischen Surveillance bereits in der 50. KW 2014 zu beobachten. Diese Erhöhung der ARE-Aktivität war neben einer beginnenden Influenzaviruszirkulation auch auf Rhino- und RS-Viren zurückzuführen. Nach dem Jahreswechsel dominierte dann allerdings eine immer stärkere Influenzaviruszirkulation die ARE-Aktivität über den gesamten Zeitraum erhöhter Aktivität (Abb. 8).

Die Karten der Aktivität akuter Atemwegserkrankungen zeigen die insgesamt stark erhöhten Werte in den Wochen um den Höhepunkt der Grippewelle (Abb. 9). Im Gegensatz zur Saison 2012/13, in der ein eher ungewöhnlicher Verlauf der Aktivität beginnend im Nordosten nach Westen zu beobachten war, stieg die ARE-Aktivität fast flächendeckend in ganz Deutschland sehr schnell an, um dann zuletzt im Nordosten abzufallen.

Im Vergleich der letzten 20 Jahre wurden nur in den Saisons 1995/96, 2004/05 und 2012/13 ähnlich hohe Praxisindexwerte wie 2014/15 erreicht. Der Vergleich der Praxisindexwerte in den letzten sechs Saisons zeigt zudem, dass sich die Saisons bezüglich der ARE-Aktivität in zwei Gruppen aufteilen mit entweder sehr hoher oder wenig erhöhter Aktivität. Dies trifft entsprechend auch auf die Influenza-Aktivität zu, „durchschnittliche“ Grippewellen mit mittlerer Aktivität waren eher die Ausnahme als die Regel. Nur die Erkrankungswelle während der Influenzapandemie 2009 lag vor dem Jahreswechsel (Abb. 10).

Abb. 10: Praxisindex im Vergleich für die jeweiligen Wintersaisons 2009/10 bis 2014/15 (40. KW bis 20. KW des Folgejahres)



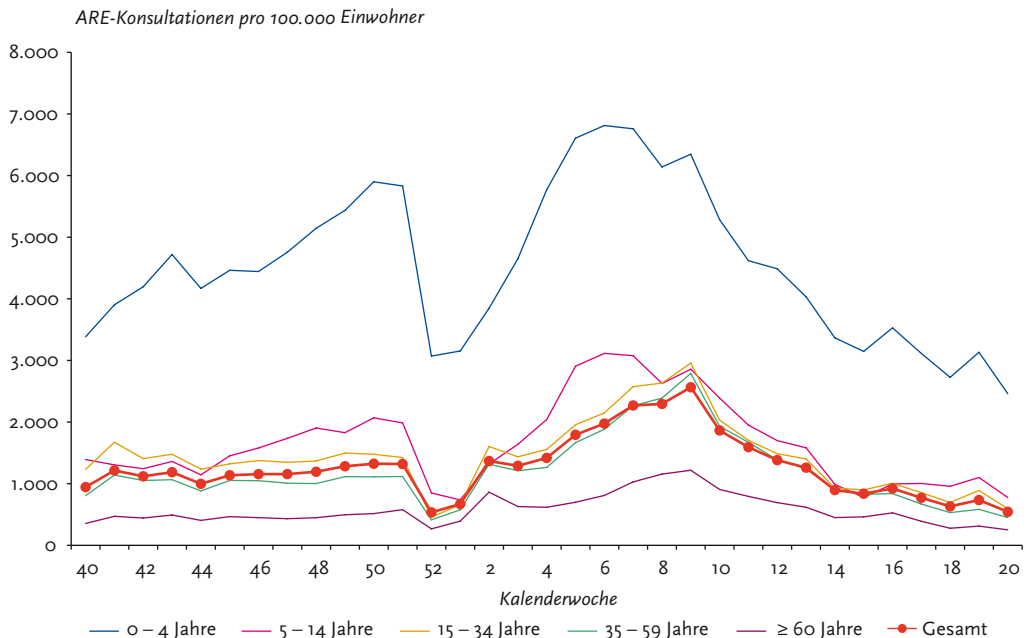
### 5.2.1 Analyse der Konsultationsinzidenz und der geschätzten Zahl der Arztbesuche wegen akuter Atemwegserkrankungen in Deutschland nach Altersgruppen

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. In der Altersgruppe der 15- bis 34-Jährigen überstieg die Zahl der Arztbesuche pro 100.000 diejenige in der Altersgruppe der Schulkinder zu Beginn der Wintersaison. Im weiteren Verlauf stieg die Zahl der Arztbesuche in allen Altersgruppen kontinuierlich an, um dann, wie in den Vorjahren, zu Weihnachten und über den Jahreswechsel deutlich abzufallen. Ab der 2. KW 2015 stieg die Zahl der Arztbesuche wegen ARE zunächst bei den Kleinkindern, dann auch bei den Schulkindern

und Erwachsenen wieder kontinuierlich an. In den Altersgruppen bis 14 Jahre wurden die höchsten Werte der Konsultationsinzidenz bereits in der 6. KW erreicht, während bei den Erwachsenen (Altersgruppen ab 15 Jahre) und damit auch gesamt die höchsten Werte in der 9. KW erreicht wurden (Abb. 11).

Die Konsultationsinzidenz zeigt die Häufigkeit von Arztbesuchen in einer Altersgruppe im Vergleich zu anderen Altersgruppen, sie spiegelt jedoch nicht die Gesamtzahl der geschätzten Arztbesuche in Deutschland wieder. Da die fünf AGI-Altersgruppen unterschiedlich viele Jahrgänge umfassen, ergibt sich ein anderes Bild, wenn man die ARE-Arztbesuche nicht auf 100.000 Personen in der jeweiligen Altersgruppe, sondern auf die Gesamtzahl der Personen in der jeweiligen Altersgruppe in Deutschland bezieht. Die Altersgruppe der 0- bis 4-Jährigen umfasst (gerundet) 3,4 Millionen, die Altersgruppe der 5- bis 14-Jährigen 7,2 Millionen, die Altersgruppe der 15- bis 34-Jährigen 18,8 Millionen, die Altersgruppe der 35- bis 59-Jährigen 29,5 Millionen und die

Abb. 11: Konsultationsinzidenz aufgrund akuter Atemwegserkrankungen in Deutschland in fünf Altersgruppen und gesamt nach Kalenderwoche, Saison 2014/15



Altersgruppe 60 Jahre und älter 21,9 Millionen Personen in Deutschland (Bevölkerungsstand 31.12.2013, statistisches Bundesamt). Werden die ARE-Arztbesuche aus den Sentinelpraxen geschätzt für alle primärversorgenden Praxen in Deutschland, zeigt sich, dass auf dem Höhepunkt der Grippewelle in der 9. KW 2015 über 800.000 Erwachsene aus der Altersgruppe der 35- bis 59-Jährigen ihren Hausarzt wegen einer akuten Atemwegserkrankung aufgesucht haben (Abb. 12). Insgesamt wurden für die 9. KW 2015 1,9 Millionen ARE-Arztbesuche geschätzt, im Zeitraum der Grippewelle (2. – 16. KW) insgesamt über 19 Millionen ARE-Arztbesuche. Die Zahlen für ARE-Arztbesuche während der Grippewellen in den Saisons 2012/13 und 2013/14 wurden auf 22 Millionen bzw. 6 Millionen geschätzt, diese Angaben sind im Epidemiologischen Bulletin 40/2014 veröffentlicht worden ([https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/40\\_14.pdf](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/40_14.pdf)).

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

Ausgehend von der Konsultationsinzidenz für ARE wird die Konsultationsinzidenz für Influenza geschätzt (Exzess-Konsultationen oder Influenza-bedingte Konsultationen). In Abbildung 13 werden die Influenza-bedingten Konsultationen für die Saison 2014/15 zunächst bezogen auf jeweils 100.000 Einwohner der jeweiligen Altersgruppe dargestellt. Dabei wird ersichtlich, wie hoch das »Risiko« für Influenza-assoziierte Arztbesuche in den einzelnen Altersgruppen war.

Obwohl auch in der Saison 2014/15 besonders häufig Säuglinge und Kleinkinder (Altersgruppe 0 bis 4 Jahre) wegen Influenza beim Arzt vorgestellt wurden, ist die Schätzung mit knapp 11.000 Exzess-Konsultationen je 100.000 Kinder in dieser Altersgruppe im Vergleich zur Saison 2012/13 geringer ausgefallen. Die Anzahl der Exzess-Konsultationen in der Altersgruppe der Schulkinder (5 bis 14 Jahre) war mit 9.200 je 100.000 niedriger als bei den jüngeren Kindern, aber noch

**Abb. 12: Arztbesuche aufgrund akuter Atemwegserkrankungen in Deutschland in fünf Altersgruppen nach Kalenderwoche, Saison 2014/15**



Abb. 13: Während der Influenzawelle 2014/15 geschätzte altersspezifische Exzess-Konsultationen pro 100.000 Einwohner in Deutschland. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall.

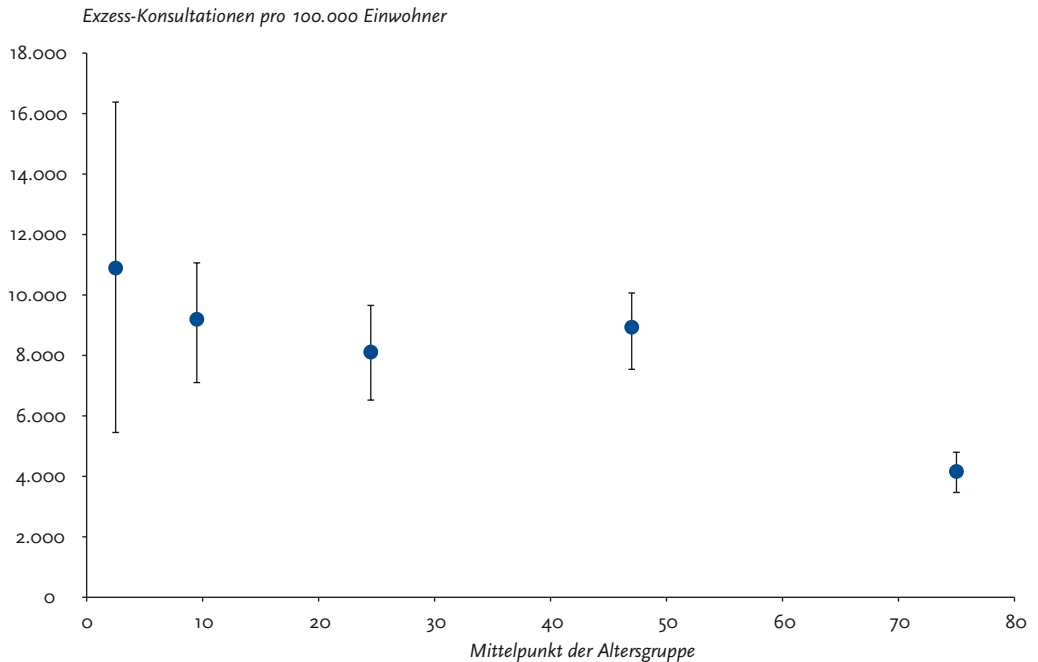
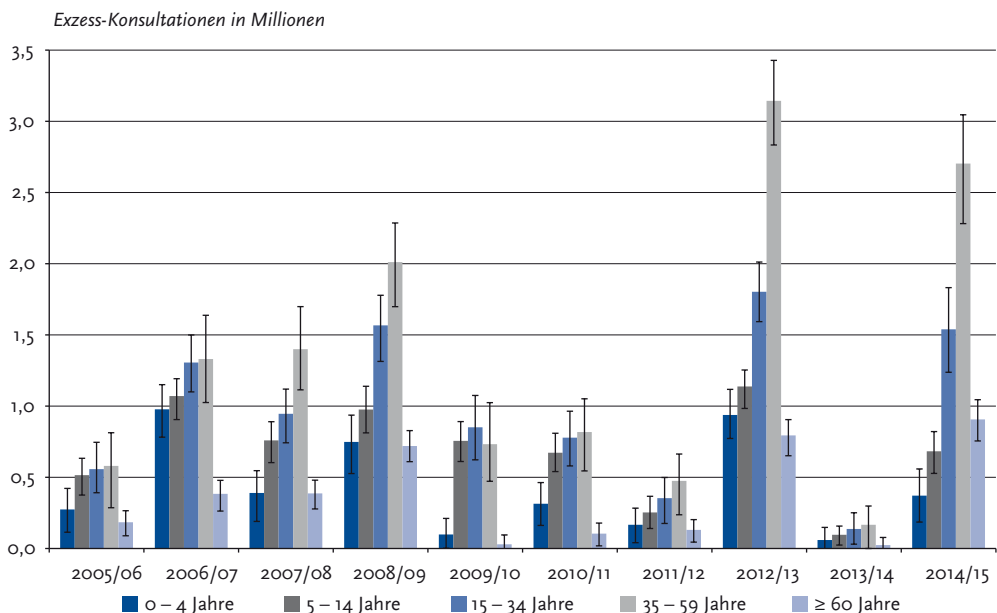


Abb. 14: Influenza-assoziierte Exzess-Konsultationen nach Altersgruppen in den Saisons 2005/06 bis 2014/15. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall.





höher als die geschätzte Anzahl von rund 8.100 Exzess-Konsultationen je 100.000 in der Altersgruppe der jungen Erwachsenen bis zu 34 Jahren. Mit 8.900 Exzess-Konsultationen je 100.000 war die Altersgruppe der 35- bis 59-Jährigen betroffen, für die Altersgruppe der ab 60-Jährigen wurden in dieser Saison immerhin noch 4.200 Konsultationen pro 100.000 Personen geschätzt.

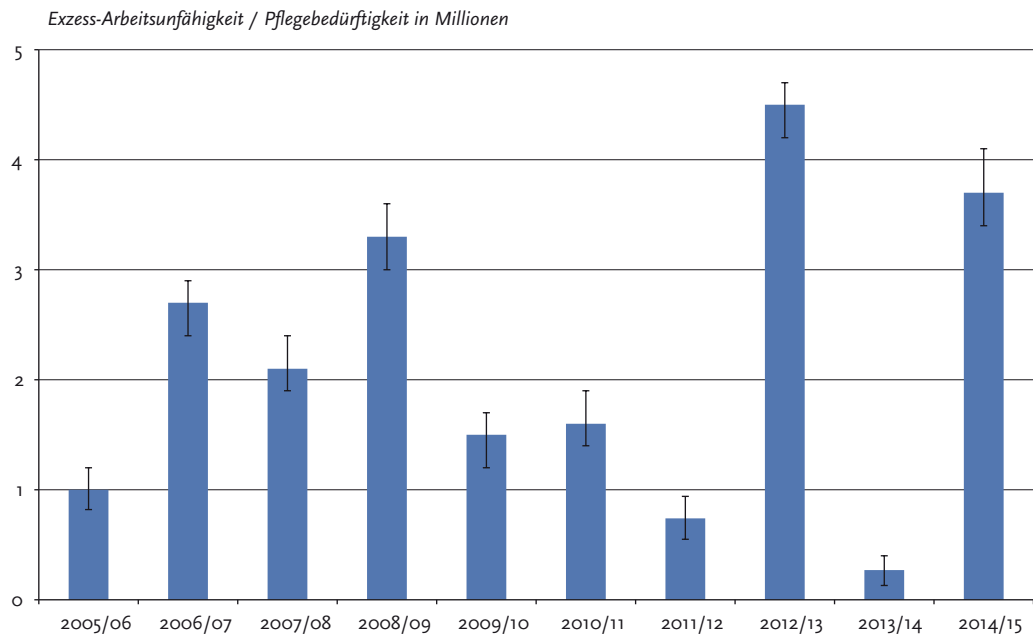
Die Gesamtzahl der Exzess-Konsultationen in der saisonalen Influenzawelle 2014/15 wurde auf rund 6,2 Millionen (5,5 – 6,7 Millionen) in Deutschland geschätzt. Dieser Wert liegt im Bereich der Schätzung der Exzess-Konsultationen für die Saison 2008/09 mit rund 6 Millionen und unter dem Schätzwert für die Saison 2012/13 mit 7,8 Millionen, die die bis dahin höchsten Werte der letzten 13 Saisons aufwies, die mit der hier angewandten Methode geschätzt wurden. Die meisten Exzess-Konsultationen wurden in dieser Saison mit 2,7 Millionen (2,2 – 3,0 Millionen) in der Altersgruppe der Erwachsenen von 35 bis 59 Jahren geschätzt. In der Saison 2012/13 war diese Altersgruppe ebenfalls am stärksten betroffen gewesen, allerdings wurden 3,1 Millionen

Influenza-bedingte Arztbesuche geschätzt. In der Altersgruppe der jungen Erwachsenen (15 bis 34 Jahre) wurden für die Saison 2014/15 1,5 Millionen (1,2 – 1,8 Millionen) und für die Schulkinder (5 bis 14 Jahre) 680.000 (520.000 – 820.000) geschätzt. Für die Kleinkinder (0 bis 4 Jahre) wurden 370.000 (180.000 – 560.000) Exzess-Konsultationen berechnet. Der Schätzwert für die Altersgruppe der ab 60-Jährigen war mit 900.000 (750.000 – 1.040.000) der höchste für diese Altersgruppe in Vergleich mit den Vorsaisons (Abb. 14).

### 5.2.3 Influenza-assoziierte Arbeitsunfähigkeit/ Pflegebedürftigkeit nach Altersgruppen

In der AGI werden die Praxen gebeten, auch dann eine Arbeitsunfähigkeit wegen ARE zu erfassen, wenn häusliche Pflege oder Bettruhe wegen der Schwere der Erkrankung erforderlich ist, aber keine Arbeitsfähigkeitsbescheinigung für den Patienten ausgestellt werden muss, da er eine solche (z. B. für den Arbeitgeber) nicht benötigt.

**Abb. 15: Influenza-assoziierte Arbeitsunfähigkeit bzw. Pflegebedürftigkeit für alle Altersgruppen in den Saisons 2005/06 bis 2014/15. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall.**



Mit dieser Maßgabe werden schwerere Krankheitsverläufe in allen Altersgruppen erfasst, die aber noch keine Krankenhauseinweisung erfordern. Durch die wenig spezifischen Einschlusskriterien bei der Erfassung ist dies zwar ein informativer, aber relativ grober Anhaltspunkt für die Krankheitschwere im ambulanten Bereich.

In der Saison 2014/15 wurden insgesamt etwa 3,7 Millionen (3,4 – 4,1 Millionen) Arbeitsunfähigkeiten bzw. Pflegebedürftigkeiten für alle Altersgruppen geschätzt (Abb. 15). Für die Altersgruppe der 0- bis 4-Jährigen wurden etwa 97.000 (48.000 – 150.000) zusätzlich häuslich Pflegebedürftige geschätzt, 250.000 (190.000 – 300.000) Schüler im Alter von 5 bis 14 Jahren fehlten schätzungsweise Influenza-bedingt während der Influenzawelle in der Schule. In der Altersgruppe der 15- bis 34-Jährigen wurden von der 2. KW bis zur 16. KW 2015 für Deutschland etwa 1.100.000 (910.000 – 1.400.000) zusätzliche Arbeitsunfähigkeiten geschätzt, entsprechend für die Altersgruppe der 35- bis 59-Jährigen 2.000.000 (1.700.000 – 2.300.000) und für die ab 60-Jährigen 300.000 (250.000 – 350.000). Für die Altersgruppe der arbeitenden Bevölkerung (15 bis 59 Jahre) ergaben die Schätzungen etwa 3,1 Millionen Arbeitsunfähigkeiten. Die Werte zeigen ebenfalls, wie stark die Grippewelle im Vergleich mit der Saison 2013/14 war. Die Werte der Saison 2012/13 mit 3,4 Millionen geschätzten Arbeitsunfähigkeiten bei den 15- bis 59-Jährigen aufgrund einer Influenzaerkrankung wurden allerdings nicht erreicht.

#### 5.2.4 Influenza-assoziierte Krankenhauseinweisungen nach Altersgruppen

Bei den durch ARE verursachten Krankenhauseinweisungen muss berücksichtigt werden, dass nicht alle Einweisungen durch den Hausarzt erfolgen, sondern gerade bei plötzlich auftretenden Symptomen auch Einweisungen durch einen gerufenen Notarzt oder die Rettungsstellen von Kliniken erfolgen. Auch ist die Wahrscheinlichkeit größer, dass bei einem seltenen Ereignis wie einer Krankenhauseinweisung wegen ARE die Einträge in den AGI-Meldebögen unvollständiger sind als bei den ARE-Meldungen. Insofern ist bei den geschätzten Krankenhauseinweisungen aus

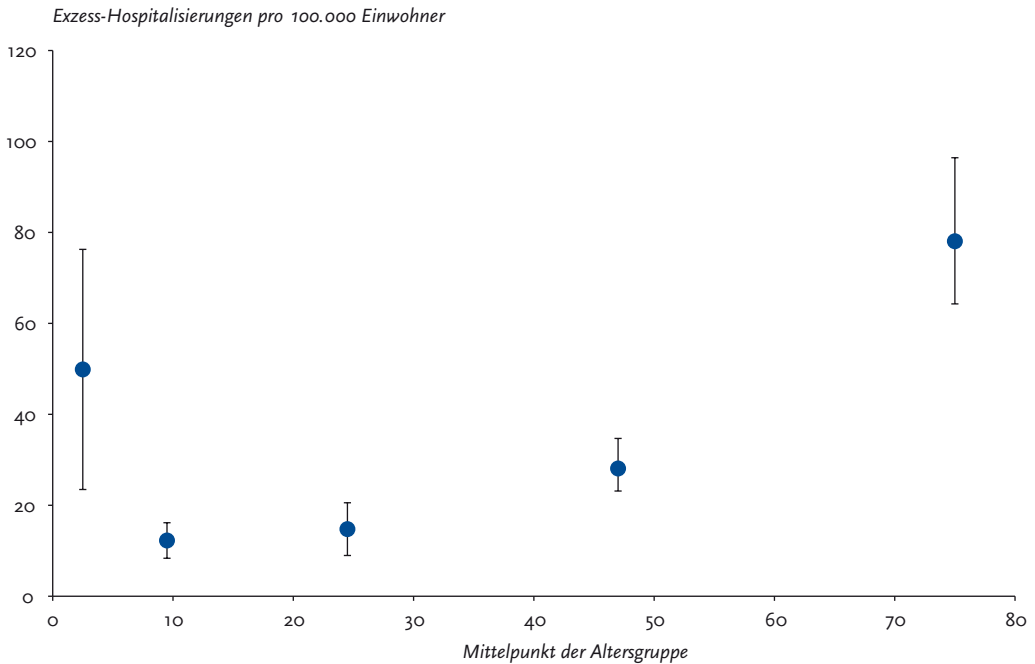
AGI-Daten von einer Unterschätzung auszugehen. Zusätzlich können Krankenhauseinweisungen aber auch vor allem bei Kleinkindern durch andere in der Grippewelle ko-zirkulierende Erreger verursacht worden sein, wie z. B. RS- oder humane Metapneumoviren, was zu einer Überschätzung insbesondere in dieser Altersgruppe führen könnte.

Es wurde geschätzt, dass 50 (23 – 76) pro 100.000 Kleinkinder wegen Influenza hospitalisiert wurden. Für die Altersgruppe der Schulkinder (5 bis 14 Jahre) wurden 12 (8 – 16) pro 100.000 Kinder, für die Altersgruppe der 15- bis 34-Jährigen 15 (9 – 21) pro 100.000 Erwachsene hospitalisiert. Für die 35- bis 59-Jährigen wurden 28 (21 – 33) pro 100.000 in dieser Altersgruppe und für die ab 60-Jährigen 78 (60 – 92) pro 100.000 Krankenhauseinweisungen geschätzt (Abb. 16). In Bezug auf die verschiedenen Altersgruppen hatten die jüngste und in dieser Saison besonders die älteste Altersgruppe ein höheres Risiko für schwere Krankheitsverläufe.

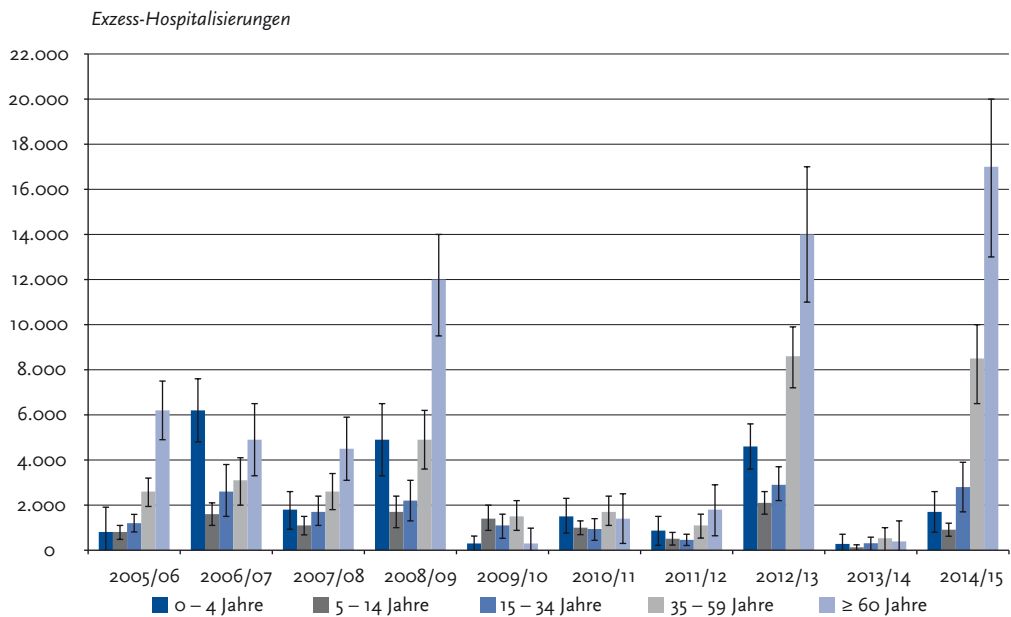
In dieser Saison wurden aus den Daten der AGI 31.000 (26.000 – 35.000) Influenza-bedingte Hospitalisierungen geschätzt. Die meisten der zusätzlichen berechneten Krankenhauseinweisungen ergaben sich in der Altersgruppe der ab 60-Jährigen mit rund 17.000 (13.000 – 20.000), gefolgt von der nächstjüngeren Altersgruppe der 35- bis 59-Jährigen mit 8.500 (6.500 – 10.000) und der Altersgruppe der 15- bis 34-Jährigen mit 2.800 (1.700 – 3.900). Die Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder trug mit schätzungsweise 1.700 (800 – 2.600) Hospitalisierungen zu den Krankenhauseinweisungen wegen Influenza bei. In der Altersgruppe der Schulkinder wurde mit 910 (620 – 1.200) Influenza-bedingten Krankenhauseinweisungen der geringste Wert geschätzt (Abb. 17). Im Vergleich mit früheren Saisons ergibt die Gesamtschätzung für die Saison 2014/15 fast den gleichen hohen Wert wie 2012/13. Dieser war der höchste Schätzwert in den zurückliegenden 10 Saisons gewesen. Für die älteste Altersgruppe wurde in der Saison 2014/15 der bisher höchste Wert an Influenza-bedingten Krankenhauseinweisungen geschätzt.

Wenn die geschätzten Exzess-Hospitalisierungen zu den Exzess-Konsultationen in Bezug gesetzt werden, zeigt sich in der Saison 2014/15 wie in den Vorsaisons insbesondere in der

**Abb. 16:** Während der Influenzawelle 2014/15 geschätzte altersspezifische Exzess-Hospitalisierungen pro 100.000 Einwohner in der jeweiligen Altersgruppe in Deutschland. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall.



**Abb. 17:** Influenza-assoziierte Hospitalisierungen nach Altersgruppen in den Saisons 2005/06 bis 2014/15. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall.

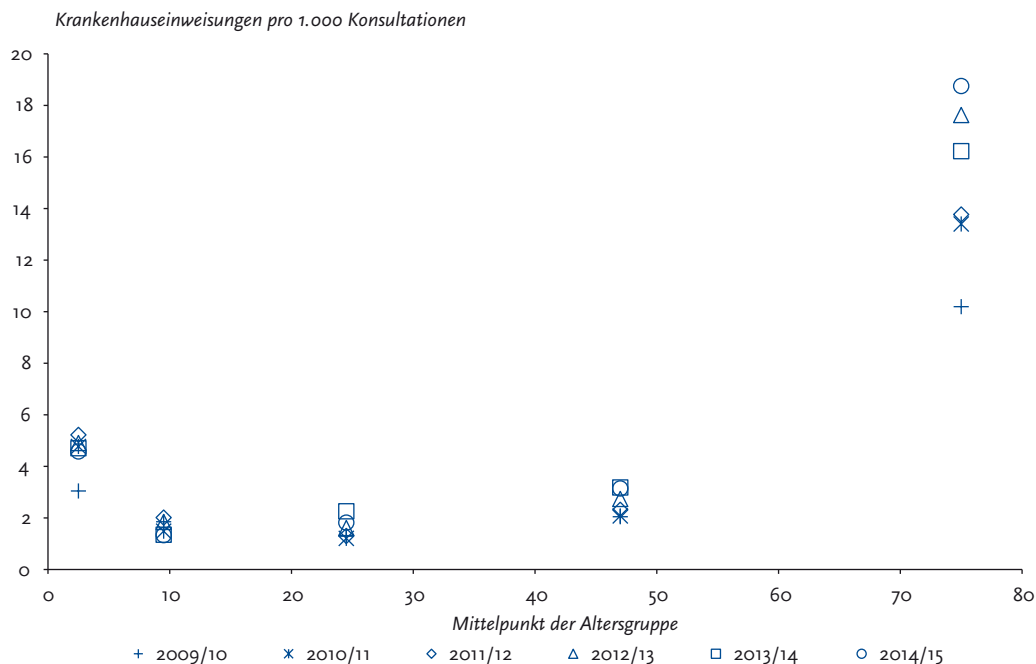


Altersgruppe der ab 60-Jährigen ein deutlich erhöhtes Risiko, wegen Influenza hospitalisiert zu werden. Auch für die Säuglinge und Kleinkinder bis zur Vollendung des vierten Lebensjahres wurde im Vergleich zu den Schulkindern und jungen Erwachsenen ein höheres Risiko geschätzt (Abb. 18). Die Altersverteilung bezüglich des Hospitalisierungs-„Risikos“ ist in starken (2012/13, 2014/15) wie in sehr schwachen (2013/14) 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 2014/15 bei 19 Krankenhauseinweisungen pro 1.000 Arztbesuche. Auch an diesem Verhältnis wird die besondere Betroffenheit älterer Menschen durch schwere Krankheitsverläufe in Influenza A(H3N2)-dominierten Saisons deutlich. Im Vergleich der einzelnen Saisons fällt auch auf, dass die jüngste und älteste Altersgruppe zwar in der Influenzapandemie 2009 ebenfalls das höchste Risiko für eine

Krankenhauseinweisung hatten, der Unterschied zu den „mittleren“ Altersgruppen war aber nicht so deutlich wie in den nachfolgenden saisonalen Grippewellen.

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

**Abb. 18:** Zahl der geschätzten Exzess-Hospitalisierungen pro 1.000 Exzess-Konsultationen in fünf Altersgruppen in den Saisons 2009/10 bis 2014/15



### 5.3 Influenza-assoziierte Todesfallschätzungen

Die Zahl der Influenza-assoziierten Todesfälle ist ebenfalls eine wichtige Größe für die Beurteilung der Krankheitslast durch schwer verlaufende Influenza-Erkrankungen. Für eine Exzess-Schätzung der Influenza-bedingten Todesfälle sind die in der AGI registrierten Todesfälle wegen ARE aber nicht geeignet, da Todesfälle sehr selten sind und in dem vergleichsweise kleinen Sentinel nicht repräsentativ erfasst werden können. Auch die gemäß IfSG an das RKI übermittelten Todesfälle bilden keine Grundlage für Hochrechnungen. Im Gegensatz zu anderen Erkrankungen wird Influenza auf dem Totenschein häufig nicht als Todesursache eingetragen, selbst wenn im Krankheitsverlauf eine Influenza laboridiagnostisch bestätigt wurde und wesentlich zum Tod beigetragen hat. Es ist die Erfahrung vieler Länder, dass sich Todesfälle, die der Influenza zuzuschreiben sind, in anderen Todesursachen, wie z. B. Diabetes mellitus, Pneumonie oder »Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems« verbergen können. Daher ist es international üblich, die der Influenza zugeschriebene Sterblichkeit mittels statistischer Verfahren zu schätzen, indem Gesamttodesfallzahlen (Todesursachenstatistik) herangezogen werden. Dabei wird typischerweise zuerst eine Hintergrundmortalität – die Mortalität in dem Zeitraum der Influenzawelle, die ohne eine Zirkulation von Influenzaviren zu erwarten wäre – geschätzt. Während hinreichend starker Influenzasaisons kann ein Mortalitätsanstieg beobachtet werden, der mehr oder weniger deutlich über die Hintergrundmortalität hinaus geht und der Influenza zugeschrieben wird. Dieser kann mittels statistischer Verfahren geschätzt werden und wird als Exzess-Mortalität bezeichnet. Die vorläufigen Ergebnisse der Todesursachenstatistik lagen zum Zeitpunkt der Berichterstellung (Juli 2015) bis einschließlich 2013 vor. In Tabelle 1 sind die Ergebnisse des Schätzverfahrens des RKI aufgeführt, wie es im Epidemiologischen Bulletin 03/2015 veröffentlicht wurde. Die Zahl der Exzess-Todesfälle wurde dort 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“ (vorsichtigere) Schätzung. Die Aufstellung in Tabelle 1 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 Exzess-Mortalität geschätzt werden kann, laborbestätigte Influenzafälle gemäß IfSG an das RKI übermittelt werden (z. B. in der Saison 2009/10: 258 laborbestätigte Todesfälle, Saison 2010/11: 160 Todesfälle). Die Gesamtmortalität lag dann noch im für diesen Zeitraum erwarteten Bereich (ohne Influenzazirkulation) bzw. innerhalb der Standardabweichung für die hier gezeigten konservativen Werte. Außerdem sind die Anteile der Influenzasubtypen, wie sie in den an das NRZ gesandten Proben nachgewiesen wurden, in Tabelle 1 enthalten.

In der Saison 2014/15 wurden 274 Todesfälle mit Influenza-Infektion gemäß IfSG an das RKI übermittelt. Bei 169 Fällen wurde 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 274 übermittelten Todesfällen waren 56 % männlich.

Bezüglich der Altersverteilung wurden 216 (79 %) Todesfälle in der Altersgruppe ab 60 Jahre übermittelt, gefolgt von 46 (17 %) in der Altersgruppe der 35- bis 59-Jährigen. Fünf, vier und zwei Todesfälle wurden in den Altersgruppen der 15- bis 34-Jährigen, der 5- bis 14-Jährigen und der jüngsten Altersgruppe (0- bis 4-Jährige) an das RKI übermittelt (Datenstand: 15. 07. 2015).

Tab. 1: Geschätzte Influenza-bedingte Exzess-Todesfälle (Exzess-Mortalität) seit 1988/89. Der Anteil des dominant in einer Saison zirkulierenden Typs bzw. Subtyps ist blau gekennzeichnet, bei Ko-Zirkulation eines zweiten Typs bzw. Subtyps von über 30 % ist die Angabe schwarz fett gedruckt.

Saison	Exzess-Todesfälle, (gerundete, konservative Werte)	Exzess-Mortalität pro 100.000 Einwohner	Anteile der Nachweise im NRZ in %*			
			A(H3N2)	A(H1N1)**	H1N2	B
1988/89	0	0	19	76	0	4
1989/90	15.000	19	82	0	0	18
1990/91	3.200	4	0	15	0	85
1991/92	3.000	4	69	31	0	0
1992/93	8.700	11	16	0	0	84
1993/94	2.400	3	100	0	0	0
1994/95	6.600	8	19	2	0	79
1995/96	24.900	30	55	42	0	3
1996/97	8.600	10	39	6	0	55
1997/98	3.900	5	92	7	0	1
1998/99	15.200	19	67	0	0	33
1999/00	12.700	15	99	1	0	0
2000/01	0	0	0	95	0	5
2001/02	0	0	46,6	0,1	0,3	53
2002/03	8.100	10	86	0	0	14
2003/04	0	0	99	0	0	1
2004/05	11.800	14	54	26	0	20
2005/06	0	0	20	10	0	70
2006/07	300	0	85	14	0	1
2007/08	800	1	1	51	0	48
2008/09	18.700	23	72	6	0	21
2009/10	0	0	0	100	0	0
2010/11***	0	0	1 (1)	62 (65)	0	37 (34)
2011/12	2.500	3	75 (75)	1 (1)	0	24 (24)
2012/13	20.600	25	31 (32)	34 (37)	0 (0)	35 (31)
2013/14	n. v.	n. v.	61 (58)	30 (32)	0 (0)	9 (10)
2014/15	n. v.	n. v.	62 (61)	15 (14)	0 (0)	23 (25)

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

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

n. v. Daten sind noch nicht verfügbar

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

## 5.4 Internationale Situation in der Saison 2014/15

Die Saison 2014/15 begann in den Ländern der gemäßigten Zone der Nordhalbkugel jahreszeitlich erwartungsgemäß Ende 2014 und die Influenza-Aktivität erreichte in den meisten Regionen ihren Höhepunkt im Januar 2015. Die Intensität 2014/15 war im Vergleich zur Vorsaison in Nordamerika und in Europa höher, in Ostasien, Nordafrika und dem mittleren Osten eher schwächer. Es zirkulierten Influenza A(H3N2)-Viren dominant. Die in der Saison 2014/15 beobachtete Morbidität und Mortalität war vergleichbar mit früheren Saisons, in denen Influenza A(H3N2)-Viren dominant zirkulierten: Ältere Personen waren bei Erkrankungen mit schweren Verläufen oder Todesfällen stärker betroffen als in Saisons, in denen Influenza A(H1N1)pdm09 dominierte. Die meisten der zirkulierenden A(H3N2)-Viren unterschieden sich von der A(H3N2)-Komponente des Impfstoffs für die Saison 2014/15. Dies hat wahrscheinlich zu den niedrigen Schätzwerten für die Effektivität der Impfung in 2014/15 beigetragen. Daten zur Impfeffektivität in Deutschland und in anderen Ländern der nördlichen Hemisphäre werden in Kapitel 8 beschrieben. Die zirkulierenden Influenzaviren waren empfindlich gegen antivirale Arzneimittel (Neuraminidasehemmer Oseltamivir / Zanamivir), nur neun von über 6.000 getesteten Viren in den USA, in Kanada, Europa und Japan zeigten eine reduzierte Empfindlichkeit.

In Europa zirkulierten Influenza A(H3N2)-Viren in den meisten Ländern dominant. Ausnahmen bildeten Slowenien, wo Influenza A(H1N1)pdm09 dominierte, sowie Georgien und die Ukraine, wo am häufigsten Influenza B nachgewiesen wurde. Das europäische Projekt zum Monitoring der Exzess-Mortalität (EuroMOMO) registrierte bei Personen ab 65 Jahren eine Exzess-Mortalität in elf der 14 Länder oder Landesteile, die Daten beitrugen (Dänemark, England, Frankreich, Irland, die Niederlande, Portugal, Schottland, Spanien, Schweden, die Schweiz und Wales). Deutschland konnte in der Saison 2014/15 leider keine Daten an EuroMOMO berichten.

In Nordamerika begann die Saison früher als in den letzten Saisons. Die Betroffenheit älterer Menschen bei schweren Krankheitsverläufen wird

durch die Zahl der Krankenhauseinweisungen in dieser Altersgruppe verdeutlicht: So erreichte die Hospitalisierungsrate bei laborbestätigten Influenzapatienten in den USA in der Altersgruppe der ab 65-Jährigen mit 296 Hospitalisierungen pro 100.000 Einwohner einen deutlich höheren Wert als in den vier Vorsaisons, in denen dieser Wert zwischen 37 und 185 lag. Die am häufigsten angegebenen Vorerkrankungen bei hospitalisierten, erwachsenen Influenzapatienten waren diejenigen des Herz-Kreislaufsystems, gefolgt von chronischen Lungenerkrankungen und Stoffwechselerkrankungen (wie Diabetes). 42 % der Kinder und Jugendlichen, die wegen Influenza hospitalisiert wurden, hatten keine vorbestehende Erkrankung, bei 27 % der Kinder wurde Asthma als Vorerkrankung angegeben.





## 6 Weiterführende virologische Ergebnisse

Die in diesem Kapitel vorgestellten Ergebnisse zur antigenen und genetischen Charakterisierung der zirkulierenden Influenzaviren wurden nicht im Rahmen der AGI erbracht, wobei die im Rahmen der AGI isolierten Viren in die Analyse eingehen. Diese Daten wurden vom NRZ Influenza zur Verfügung gestellt und tragen zu einer umfassenden Analyse der Influenzasaison 2014/15 bei.

### 6.1 Isolierte Viren

In Deutschland wurden während der Saison 2014/15 insgesamt 1.215 Influenzaviren im NRZ und verschiedenen Laboratorien isoliert und bezüglich ihres Antigenprofils und/oder genetisch charakterisiert.

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

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

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

Eine Übersicht über die in der Saison 2014/15 im NRZ charakterisierten Influenzaviren ist in den Tabellen 2 bis 5 dargestellt.

Tab. 2: Influenzaviren: Gesamtzahl der charakterisierten Isolate aus Deutschland, Saison 2014/15

KW	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52
A/H1N1(2009)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A/H3N2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
$\Sigma$	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

KW	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	$\Sigma$
A/H1N1(2009)	1	2	6	16	30	32	24	29	24	24	14	16	5	1	1	0	225
A/H3N2	4	27	53	59	77	77	67	79	60	62	22	19	6	4	1	0	617
B	0	1	5	4	14	17	34	36	37	40	50	31	54	21	18	11	373
$\Sigma$	5	30	64	79	121	126	125	144	121	126	86	66	65	26	20	11	1.215

Tab. 3: Influenza A(H1N1)pdm09-Viren: Gesamtzahl der charakterisierten Isolate aus Deutschland, Saison 2014/15

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	Σ
Baden-Württemberg															1		3	6	7	5	6	2	3							33
Bayern															1	1	1	7	2	5	1	1	1	1	1	2				23
Berlin														1		2	3	4	4	3	4	6	1	2	2	1				33
Brandenburg															1	1					1		2							5
Bremen																		1				2	1							4
Hamburg																	1			1										3
Hessen																1	1				2		1	1						6
Mecklenburg-Vorpommern																		1												1
Niedersachsen																1	1	3	3	1	2		2				1			14
Nordrhein-Westfalen																	2	3	4	2	1	1	1	2						16
Rheinland-Pfalz																					2	1			3	2				8
Saarland																					1									1
Sachsen																1	4	7		2	2	1	3	4	1	1				26
Sachsen-Anhalt																1	1	3	3	3	2	5	7	3	1	1				30
Schleswig-Holstein																			1		2	2	1		1					7
Thüringen																	2	1	2	2	4	1	3							15
Σ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	6	16	30	32	24	29	24	24	14	16	5	1	1	0	225

Tab. 4: Influenza A(H3N2)-Viren: Gesamtzahl der charakterisierten Isolate aus Deutschland, Saison 2014/15

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	Σ	
Baden-Württemberg														2	3	13	10	25	27	29	18	5	6	1							139
Bayern														1	3	11	13	13	8	6	3	4	2	1	1						66
Berlin														5	9	14	6	4	1	6	5	9	4	4	2						69
Brandenburg														1	1	2	2	6	1	1	3	4	3								24
Bremen														1	3			1	1	1	1	1	1								8
Hamburg														2	2	2	2	3		3				1							12
Hessen														1	1	4	2	2	3	3	2	3	3								16
Mecklenburg-Vorpommern																		1			1	3	2	2							9
Niedersachsen														5	4	2	4	2	4	1	3	5	1	1			1				33
Nordrhein-Westfalen														5	3	2	5	2	4	5	6	1	2	1							36
Rheinland-Pfalz														1	1	3	3	1	2	3	6	1	1	2							24
Saarland														1	1	1	1	3	3	3	4	3									19
Sachsen														2	4	4	4	5	3	3	4	5	5	1	2	1					43
Sachsen-Anhalt														2	3	3	2		10	9	5	1		2							37
Schleswig-Holstein																	2	1		3	2	2		3							14
Thüringen														1	4	7	4	7	7	12	10	10	1	3	1		1				68
Σ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	27	53	59	77	77	67	79	60	62	22	19	6	4	1	0	617	

Tab. 5: Influenza B-Viren: Gesamtzahl der charakterisierten Isolate aus Deutschland, Saison 2014/15

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	Σ
Baden-Württemberg																	1	5	4	11	6	10	8	6	5	3			1	60
Bayern																2	1	1	1	7	5	2	3	8	3	4	1		1	39
Berlin																2	1	2			2	5	2	9	4	9	3	5	1	45
Brandenburg																1	1	3	2	2	2	2	2	2	2	1	2	1		19
Bremen																														0
Hamburg																								1	1	2				4
Hessen																	1	3		2	1	1	3	2	1	3	2	1	1	15
Mecklenburg-Vorpommern																									3	1				4
Niedersachsen														1			4	5	3	5	1	1	4	1	1	1	1	2		29
Nordrhein-Westfalen																		3	2	3	2	3			3	4				20
Rheinland-Pfalz																				1	2	2	3	1	1		2			12
Saarland																				1	1	2		1	3	1				9
Sachsen																1	1	3	2		2	7	4	5	3	2	2			32
Sachsen-Anhalt																		1	3	5	6	3	2	9	3	4	5			41
Schleswig-Holstein																									2					2
Thüringen															1	1		2	3	3	7	7	3	4	9	1	1			42
Σ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	5	4	14	17	34	36	37	40	50	31	54	21	18	11	373

## 6.2 Antigene Charakterisierung der Influenzaviren

Alle im NRZ isolierten bzw. an das NRZ eingesandten Influenzaviren wurden mit Hilfe spezifischer Immunsereen im Hämagglutinationshemmtest (HHT) hinsichtlich ihres antigenen Profils charakterisiert, sofern ein ausreichend hoher Hämagglutinations (HA)-Titer vorlag. Dies betraf die Mehrzahl aller Influenzaviren. Ein Teil der Influenza A(H1N1)pdm09- als auch A(H3N2)-Viren war jedoch dadurch gekennzeichnet, dass sie zwar in Zellkultur angezüchtet werden konn-

ten, aber keine Erythrozyten agglutinierten. Auch wiederholte Passagierungen waren nur teilweise erfolgreich. Insgesamt lag die Zahl der im NRZ Influenza angezüchteten und dem NRZ zugesandten und dort passagierten Influenzaviren bei 1.609. Daher konnte für 36 % der Influenza A-Viren keine Antigencharakterisierung durchgeführt werden, ausgewählte Stämme wurden jedoch in die Sequenzanalysen einbezogen. Vergleichbare Daten wurden auch vom WHO-Zentrum in London für Influenzaviren aus anderen europäischen Ländern berichtet.

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

Virusisolat	Immunsereum A/California/7/2009
<b>Impfstamm</b>	
A/California/7/2009	640
<b>Virusisolate</b>	
A/Baden-Württemberg/137/2015	1.280
A/Bayern/114/2015	160
A/Berlin/150/2015	640
A/Brandenburg/38/2015	640
A/Hamburg/21/2015	320
A/Hessen/37/2015	1.280
A/Mecklenburg-Vorpommern/1/2015	320
A/Niedersachsen/80/2015	640
A/Nordrhein-Westfalen/82/2015	320
A/Rheinland-Pfalz/52/2015	640
A/Saarland/15/2015	1.280
A/Sachsen/78/2015	1.280
A/Sachsen-Anhalt/38/2015	640
A/Schleswig-Holstein/24/2015	2.560
A/Thüringen/86/2015	1.280

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

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

Influenza A(H1N1)pdm09-Viren stellten mit 225 Stämmen 18 % aller isolierten und charakterisierten Influenzaviren dar (Tab. 2, 3). Die Mehrzahl der A(H1N1)pdm09-Viren von 2014/15 war dem Impfstamm für diese Saison, dem A/California/7/2009, noch sehr ähnlich (Tab. 6). Nur ein kleiner Anteil der Isolate wies einen 4-fach (8 %) oder mehr als 4-fach (7 %) reduzierten Titer im Vergleich zum California-Impfstamm auf. Auf globaler Ebene zeigte sich ein ähnliches Bild. Es konnte keine Subgruppe identifiziert werden, die durch eine Antigendrift charakterisiert war. Daher wurde der Stamm A/California/7/2009 auch noch für eine weitere Saison als A(H1N1)-Komponente im Impfstoff empfohlen.

### 6.2.2 Influenza A(H3N2)-Viren

Influenza A(H3N2)-Viren stellten mit 617 Stämmen 51 % aller isolierten und charakterisierten Influenzaviren dar (Tab. 2, 4). Alle A(H3N2)-Viren aus 2014/15 reagierten nicht mehr gut mit dem Antiserum gegen den Stamm A/Texas/50/2012, dem aktuellen A(H3N2)-Impfstamm, und wiesen in der Regel einen Bereich von einer 8-fach- bis 16-fachen Titerdifferenz zum Stamm A/Texas/50/2012 auf. Alle A(H3N2)-Isolate reagierten hingegen sehr gut mit dem Immunsereum gegen den neuen Referenzstamm A/Switzerland/9715293/2013 (Tab. 7). Diese Ergebnisse belegen, dass die in Deutschland zirkulierenden A(H3N2)-Viren im Vergleich zu den A(H3N2)-Viren der vorherigen Saison 2013/14 durch eine signifikante

Antigendrift gekennzeichnet waren. Diese Daten unterstützen somit die Empfehlung der WHO, den Stamm A/Switzerland/9715293/2013 in dem Impfstoff für die Saison 2015/16 aufzunehmen.

### 6.2.3 Influenza B-Viren

Influenza B-Viren stellten mit 373 Stämmen 31 % aller isolierten und charakterisierten Influenzaviren dar (Tab. 2, 5). Neun Typ-B-Viren gehören zur Victoria-Linie, die im trivalenten Impfstoff nicht enthalten ist. Diese Viren reagierten noch gut bis sehr gut mit dem Immunsorum gegen den im

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

Virusisolat	Immunsorum Texas	Immunsorum Switzerland
<b>Impfstämme</b>		
A/Texas/50/2012	1.280	320
A/Switzerland/9715293/2013	160	1.280
<b>Virusisolate</b>		
A/Baden-Württemberg/124/2015	160	640
A/Bayern/119/2015	320	1.280
A/Berlin/162/2015	160	640
A/Brandenburg/40/2015	80	640
A/Hamburg/22/2015	160	640
A/Hessen/42/2015	160	640
A/Mecklenburg-Vorpommern/10/2015	80	320
A/Niedersachsen/66/2015	80	320
A/Nordrhein-Westfalen/54/2015	80	320
A/Rheinland-Pfalz/25/2015	160	640
A/Saarland/30/2015	80	320
A/Sachsen/81/2015	40	640
A/Sachsen-Anhalt/31/2015	160	1.280
A/Schleswig-Holstein/26/2015	80	320
A/Thüringen/93/2015	80	640

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

tetravalenten Impfstoff enthaltenen Impfstamm B/Brisbane/60/2008 (Tab. 8). Die überwiegende Mehrzahl (98 %) der Typ B-Viren repräsentierte die Yamagata-Linie. Viele dieser Viren waren durch eine 4-fache Titerreduktion im Vergleich zum aktuellen Yamagata-Linie-Impfstamm B/Massachusetts/2/2012 gekennzeichnet. Diese Typ B-Viren reagierten hingegen besser mit dem Immunsorum gegen den neuen Referenzstamm B/Phuket/3073/2013 (Tab. 8). Was die Ko-Zirkulation der beiden Influenza B-Viren anbelangt, zeigte die Analyse der im Rahmen des AGI-Sentinel identifizierten B-Viren ein vergleichbares Bild. In Europa und auf globaler Ebene dominierten ebenfalls Typ B-Viren der Yamagata-Linie, die eine engere Verwandtschaft mit dem Stamm B/Phuket/3073/2013 aufwiesen. Daher wurde der Stamm B/Phuket/3073/2013 als neue Impfstoffkomponente für die Yamagata-Linie für die Saison 2015/16 empfohlen.

## 6.3 Molekulare Charakterisierung der Influenzaviren

Um die Evolution der Hämagglutinin- (HA)- und Neuraminidase- (NA)-Gene der zirkulierenden Influenzaviren darzustellen, wurden in die phylogenetischen Analysen neben Viren der aktuellen Saison 2014/15 auch Viren einbezogen, die für die vorhergehenden Saisons repräsentativ sind.

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

Die phylogenetische Analyse der A(H1N1)pdm09 HA-Sequenzen zeigt, dass seit der Saison 2012/13 Viren der Gruppe 6 dominierten, für die die Substitution D97N (relativ zu A/California/7/2009) charakteristisch ist und die die genetischen Subgruppen 6A, 6B und 6C bildeten. In der Saison 2012/13 dominierten 6C-Viren (64 %), die zusätzlich die Substitution V234I aufwiesen. Neben dieser Variante zirkulierten Gruppe 6-Viren mit der Substitution K163T/V173I. In der aktuellen Saison 2014/15 und in der vorherigen Saison waren in Deutschland ausschließlich Viren der

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

Virusisolat	Immuns Serum Brisbane	Immuns Serum Massachusetts	Immuns Serum Phuket
<b>Impfstämme</b>			
B/Massachusetts/2/2012	<10	320	320
B/Phuket/3073/2013	<10	160	320
B/Brisbane/60/2008	640	<10	<10
<b>Virusisolate Yamagata-Linie</b>			
B/Baden-Württemberg/33/2015	<10	320	640
B/Bayern/35/2015	<10	160	160
B/Berlin/39/2015	<10	80	160
B/Brandenburg/18/2015	<10	320	640
B/Hamburg/1/2015	<10	80	320
B/Hessen/14/2015	<10	320	640
B/Mecklenburg-Vorpommern/4/2015	<10	80	160
B/Niedersachsen/19/2015	<10	160	640
B/Nordrhein-Westfalen/18/2015	<10	160	320
B/Rheinland-Pfalz/12/2015	<10	80	160
B/Saarland/8/2015	<10	160	320
B/Sachsen/20/2015	<10	80	320
B/Sachsen-Anhalt/20/2015	<10	320	640
B/Schleswig-Holstein/2/2015	<10	80	320
B/Thüringen/41/2015	<10	160	320
<b>Virusisolate Victoria-Linie</b>			
B/Baden-Württemberg/3/2015	320	<10	<10
B/Rheinland-Pfalz/1/2014	640	<10	<10
B/Baden-Württemberg/5/2015	160	<10	<10
B/Hamburg/4/2015	320	<10	<10
B/Baden-Württemberg/31/2015	640	<10	<10
B/Baden-Württemberg/37/2015	160	<10	<10
B/Berlin/48/2015	320	<10	<10
B/Hamburg/4/2015	320	<10	<10
B/Rheinland-Pfalz/1/2014	640	<10	<10

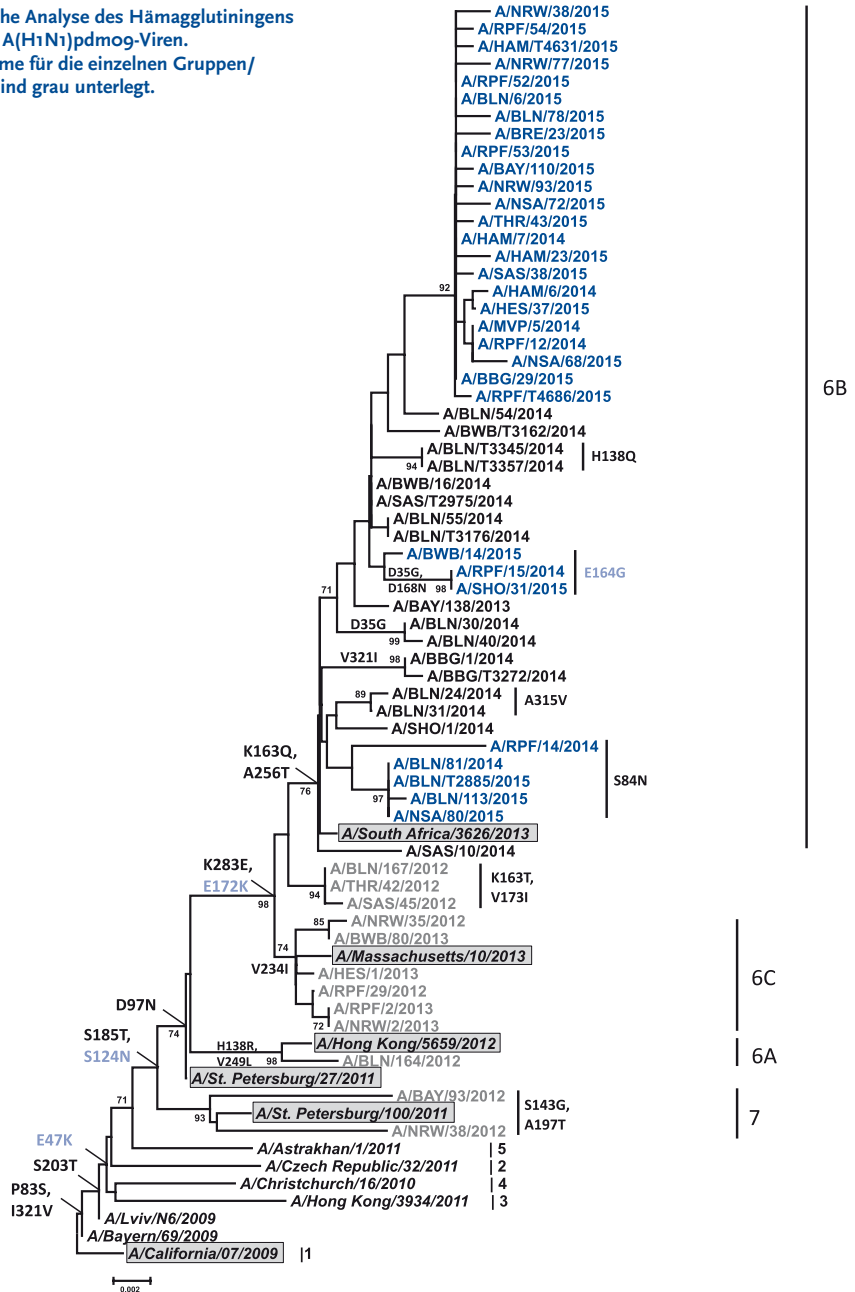
Die Ergebnisse sind als reziproke Titer dargestellt. Höhere Titer beweisen eine größere Ähnlichkeit mit dem jeweils untersuchten Stamm

Subgruppe 6B nachweisbar, die durch die Substitutionen K163Q/A256T gekennzeichnet sind (Abb. 19). Funktionell ist die Aminosäure 163 in der Antigenomäne Sa lokalisiert. Die A(H1N1)pdm09-Viren von 2014/15 bildeten drei separate Cluster, die dominierende Variante war aber nicht durch Aminosäuresubstitutionen charakterisiert. Auch in Europa wurden seit September 2014 ausschließlich Viren der Subgruppe 6B nachgewiesen. Außerhalb von Europa zirkulierten darüber hinaus Viren der Subgruppe 6C.

Die phylogenetische Analyse des NA-Gens weist keine bedeutenden Unterschiede im Vergleich zum HA-Gen auf. Wie bei der HA-Analyse ergab die Analyse der NA-Sequenzen, dass in der aktuellen Saison 2014/15 ausschließlich Viren der Subgruppe 6B zirkulierten, die durch die Substitutionen I34V, I321V, K432E und zusätzlich N386K sowie L40I charakterisiert wird (relativ zu A/California/7/2009, Abb. 20).



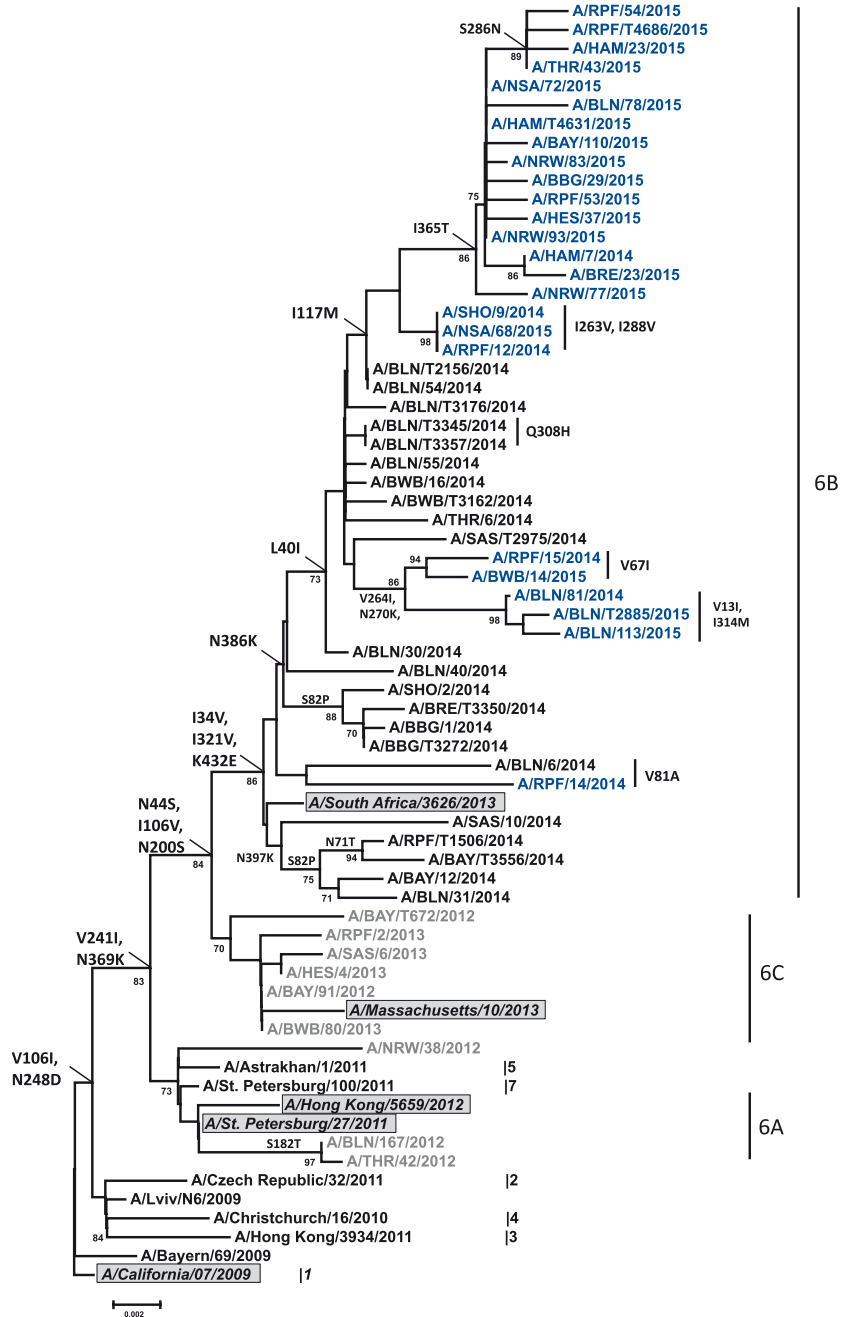
Abb. 19: Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von Influenza A(H1N1)pdm09-Viren. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind grau unterlegt.



Saisons: 2012/13 (grau), 2013/14 (schwarz), 2014/15 (blau)

Abkürzungen für Isolatnamen: BWB: Baden-Württemberg, BAY: Bayern, BLN: Berlin, BBG: Brandenburg, BRE: Bremen, HAM: Hamburg, HES: Hessen, MVP: Mecklenburg-Vorpommern, NSA: Niedersachsen, NRW: Nordrhein-Westfalen, RPF: Rheinland-Pfalz, SAS: Sachsen, SAT: Sachsen-Anhalt, SAL: Saarland, SHO: Schleswig-Holstein, THR: Thüringen  
Die Aminosäuresubstitutionen im HA2-Bereich sind blau markiert.

Abb. 20: Phylogenetische Analyse des Neuraminidasegens von Influenza A(H1N1)pdm09-Viren. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind grau unterlegt.



### 6.3.2 Molekulare Analyse von Influenza A(H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>)-Viren

In Deutschland dominierten seit 2011/12 Gruppe 3-Viren, die sich in drei ko-zirkulierende Varianten 3A, 3B und 3C differenzierten. Seit der Saison 2013/14 wurden ausschließlich Viren der Gruppen 3C.2 und 3C.3 identifiziert, die durch die Substitution N145S (relativ zu A/Perth/16/2009) charakterisiert sind. Zusätzlich wiesen 3C.2-Viren die Substitution D160N im HA2 und 3C.3-Viren die Substitutionen T128A und R142G auf. In der aktuellen Saison 2014/15 wurden neben 3C.3-Viren die Subgruppen 3C.2a (mit den genetischen Markern L3I, N144S F159Y, K160T, N225D, Q311H) und 3C.3b (mit den genetischen Markern K83R, R261Q) nachgewiesen. Funktionell sind die Aminosäuren 144 in der Antigenomäne A, 159 und 160 in B und die Aminosäuren 83 und 261 in der Antigenomäne E lokalisiert. In 2014/15 dominierten die 3C.2a-Viren und waren zu 67 % nachweisbar. Die ko-zirkulierenden 3C.3 und 3C.3b-Viren waren zu 18 % bzw. 15 % vertreten (Abb. 21). In Deutschland war unter den sequenzierten A(H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>)-Viren in der Saison 2014/15 nur ein 3C.3a-Virus nachweisbar. Charakteristisch für diese 3C.3a-Viren sind die Substitutionen A138S und F159S, N225D und K326R. Repräsentant dieser Gruppe ist der neue Impfstamm A/Schweiz/9715293/2013. In anderen europäischen Ländern ko-zirkulierten die 3C.3a-Viren mit 3C.2a, 3C.3b und 3C.3c-Viren in 2014/15, wobei auch in Europa die 3C.2a-Viren (57 %) dominierten.

Im Rahmen der molekularen Analyse der A(H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>)-Viren wurden drei Ausbrüche (eine Klinik in Baden-Württemberg, ein Klinikum und ein Altenheim in Bayern) untersucht. Die HA-Analyse ergab zwei Cluster (Kliniken in Heidelberg und Nürnberg) aus der Subgruppe der 3C.2a-Viren, die durch verschiedene Aminosäuresubstitutionen gekennzeichnet waren. Viren, die bei Personen aus dem Altenheim nachgewiesen wurden, gehörten zur Subgruppe der 3C.3-Viren.

Die Phylogenie der HA- und NA-Gene von aktuell zirkulierenden A(H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>)-Viren ist nicht übereinstimmend und zeigt, dass die NA-Sequenzen von Subgruppe 3C.3-Viren anders clustern als die korrespondierenden HA-Sequenzen. Die NA-Sequenzen bilden zwei genetische Gruppen, die die Substitution D93G (relativ zu A/Perth/16/2009)

gemeinsam haben und durch die Substitutionen Y155F, D251V und S315G unterschieden werden. In Deutschland zirkulierten in 2013/14 ausschließlich 3C.3-Viren, die durch diese zusätzlichen Substitutionen gekennzeichnet waren. Demgegenüber zirkulierten in der aktuellen Saison 2014/15 jetzt 3C.3 und 3C.3b-Viren mit NA-Genen, die zusätzliche Substitutionen (Y155F, D251V und S315G) trugen neben 3C.3 und 3C.3b-Viren, deren NA-Gene in der D93G-Gruppe clusterten. Darüber hinaus wurden eine Reassortante (A/RPF/51/2015) aus 3C.3 und vier Reassortanten aus der Gruppe 3C.3b identifiziert (A/BWB/22/2015, A/NRW/14/2015 und A/NSA/T4951/2015, A/THR/T4763/2015), deren NA-Segmente mit der 3C.2a-Gruppe clusterten. Der überwiegende Anteil der aktuell zirkulierenden Viren weist die Substitution N402D auf, die zum Verlust einer möglichen Glykosylierungsstelle führt (Abb. 22).

Abb. 21: Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von A(H3N2)-Viren. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind grau unterlegt.

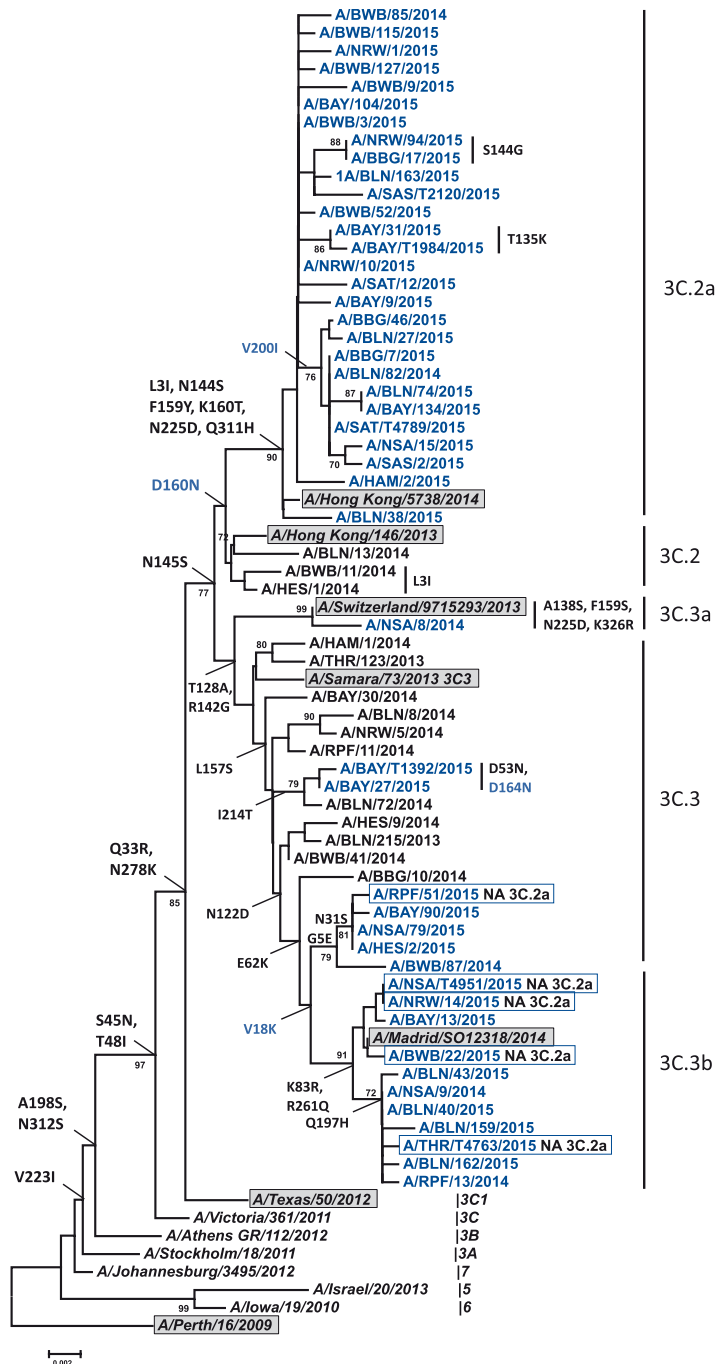
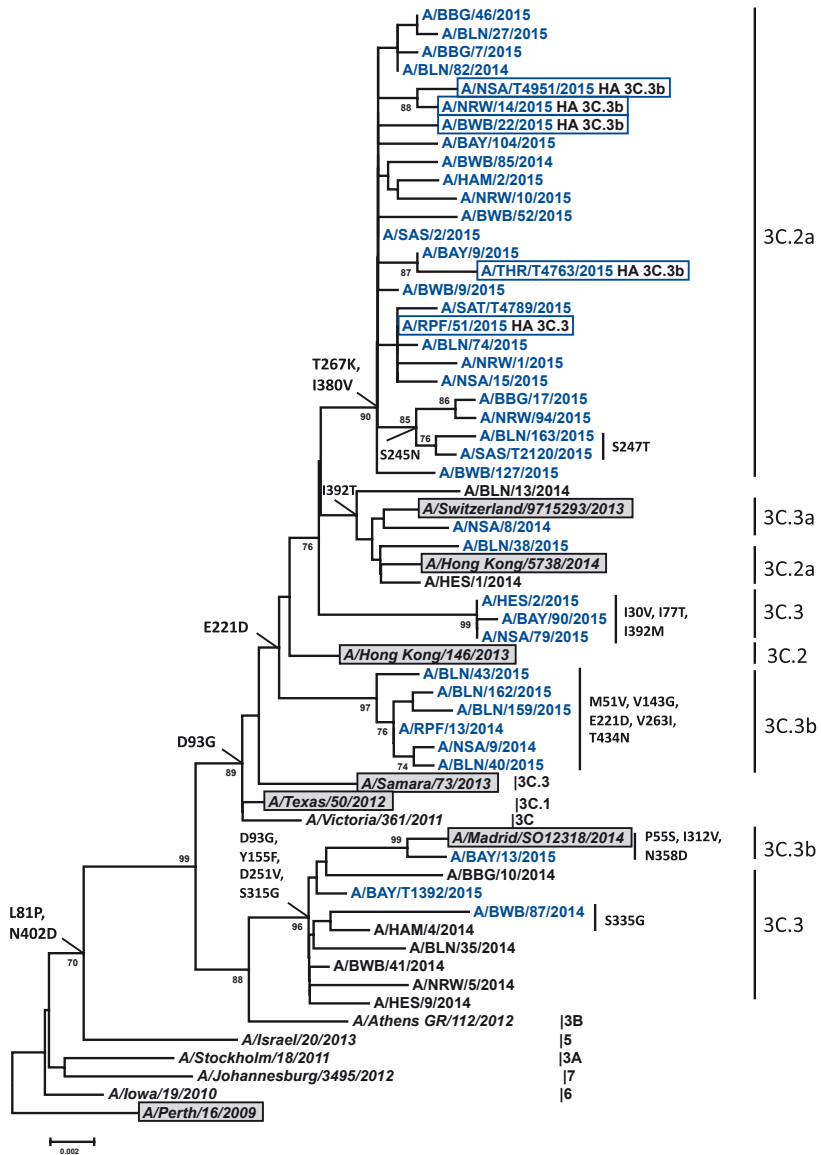


Abb. 22: Phylogenetische Analyse des Neuraminidasegens von A(H3N2)-Viren. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind grau unterlegt.



### 6.3.3 Molekulare Analyse von Influenza B-Viren

Influenza B-Viren werden in zwei Linien unterteilt, die B/Yamagata/16/88- und die B/Victoria/2/87-Linie. Beide Linien ko-zirkulieren auf der Nordhalbkugel seit der Saison 2001/02 mit unterschiedlicher saisonaler Prävalenz. Seit der Saison 2012/13 dominieren Viren der Yamagata-Linie. Diese Yamagata-Linie-Viren repräsentieren Gruppe 2- und 3-Viren, die durch die Substitutionen R48K/P108A bzw. S150I/N165Y/S229D (relativ zu A/Florida/4/2006) charakterisiert sind. Die Yamagata-Linie war im Impfstoff der Saison 2014/15 mit dem Stamm B/Massachusetts/02/2012 vertreten, der die Gruppe 2 repräsentiert (Abb. 23). In der aktuellen Saison 2014/15 wurden in Deutschland ausschließlich Gruppe 3-Viren nachgewiesen, die zwei verschiedenen Subgruppen zugeordnet werden können. Hier dominierten Gruppe 3-Viren, die zusätzlich die Substitution M251V (71 %) aufwiesen. Der neue Referenzstamm B/Phuket/3073/2013 ist eng verwandt mit den B-Viren, die mit 29 % der sequenzierten Viren die kleinere Gruppe bilden. International wurde in der aktuellen Saison neben Gruppe 3-Viren eine kleine Gruppe von 3a-Viren in Australien identifiziert, die in Bezug auf ihr antigenes Profil unterschiedlich zum überwiegenden Teil der Gruppe 3-Viren waren. Die Charakterisierung der in Deutschland zirkulierenden Influenza B-Viren der Yamagata-Linie zeigte somit eine sehr gute Übereinstimmung zwischen molekularen und antigenen Analysedaten.

Die phylogenetische Analyse beider viraler Oberflächenproteine HA und NA war übereinstimmend. Das NA-Gen der Typ B-Viren der Yamagata-Linie ist ebenfalls der Gruppe 3 zuzuordnen. Eine Ausnahme bildet das Isolat B/Hessen/15/2015. Bei diesem Virus handelt es sich um eine Reassortante mit einem HA-Gen der Yamagata- und einem NA-Gen der Subgruppe von Viren der Victoria-Linie. Das NA-Gen dieses Virus ist eng verwandt mit dem des Victoria-Linie Impfstammes B/Brisbane/60/2008. Influenza B-Viren der Victoria-Linie, die seit 2001/02 zirkulieren, sind fast ausschließlich Reassortanten mit einem HA-Gen der Victoria-Linie und einem NA-Gen der Yamagata-Linie (Abb. 24).

Abb. 23: Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von Influenza B-Viren der Yamagata-Linie. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen sind grau unterlegt.

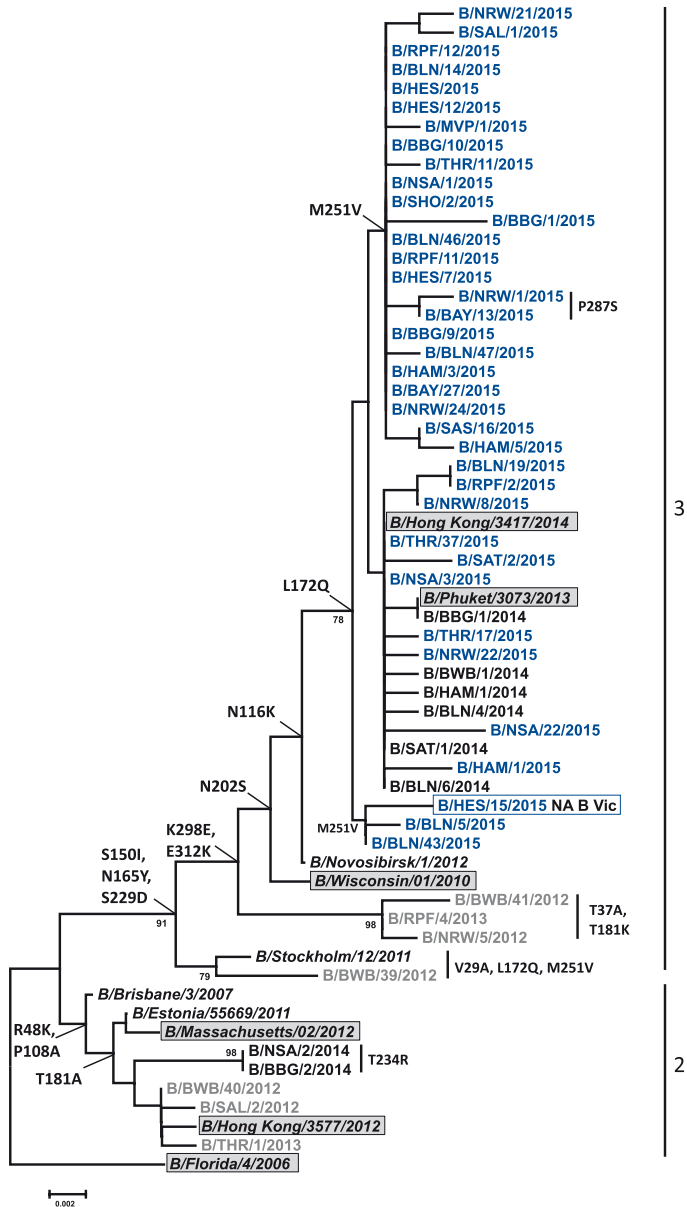
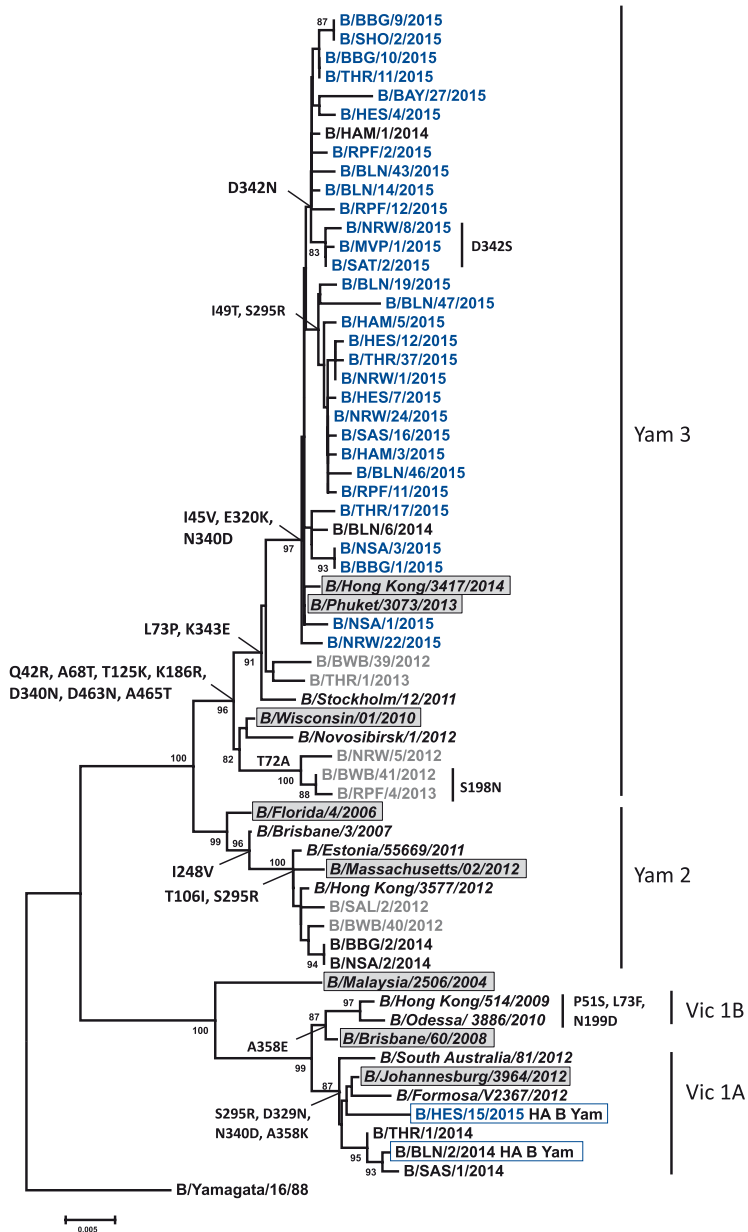


Abb. 24: Phylogenetische Analyse des Neuraminidasegens von Influenza B-Viren. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen sind grau unterlegt.





## 6.4 Untersuchungen zur antiviralen Resistenz

Zurzeit werden in Deutschland zur Therapie und Prophylaxe von Influenzavirusinfektionen nur die Wirkstoffe Oseltamivir und Zanamivir aus der Gruppe der Neuraminidasehemmer eingesetzt. Diese verhindern die Freisetzung neuer Viren aus infizierten Zellen, in dem sie selektiv die Neuraminidase (NA) von Influenza A- und B-Viren hemmen. Amantadin, ein Wirkstoff aus der Gruppe der Adamantane ist gegen die aktuell weltweit zirkulierenden A(H1N1)pdm09- und A(H3N2)-Viren aufgrund einer Mutation im M2-Ionenkanal nicht wirksam. Bei dieser Mutation handelt es sich um einen natürlichen Polymorphismus, der zu einer starken Resistenz der Viren gegen Amantadin führt, jedoch keinen weiteren Einfluss auf die Eigenschaften der Viren hat.

Die Empfindlichkeit der zirkulierenden Influenzaviren gegen antivirale Medikamente wird im NRZ mit Hilfe eines fluorometrischen in house NA-Inhibitionstests bzw. Sequenzierungsmethoden kontinuierlich untersucht. Im Berichtszeitraum zur Saison 2014/15 wurden dazu 734 Influenzaviren ausgewählt. Insgesamt wurden 163 Influenza A(H1N1)pdm09-, 348 A(H3N2)- und 223 Influenza B-Viren im NA-Inhibitionstest zur Ermittlung der 50 % inhibitorischen Konzentration (IC<sub>50</sub>) von Oseltamivir und Zanamivir untersucht. Die ermittelten Werte waren mit denen der sensitiven Kontroll-Viren vergleichbar. Auch im Vergleich zu den Werten vorheriger Saisons wurden keine höheren 50 % inhibitorischen Konzentrationen der Neuraminidasehemmer detektiert. Eine Zirkulation von resistenten Influenzaviren, wie sie z. B. in der Saison 2007/08 zu beobachten war, wurde auch in der Saison 2014/15 nicht nachgewiesen. Auch im internationalen Vergleich wurden Viren mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Oseltamivir und Zanamivir nur vereinzelt detektiert. Zumeist waren diese durch therapeutische Gabe von Oseltamivir im Laufe der Erkrankung des Patienten entstanden.

Aviäre Influenzaviren sind weltweit bei Nutzgeflügel und Wildvögeln verbreitet. Ihr pandemisches Potential wird kontinuierlich analysiert und Risikobewertungen werden erstellt (siehe auch Kap. 9). In diesem Zusammenhang stellt

sich generell die Frage nach der Sensibilität aviärer Viren gegenüber den verfügbaren antiviralen Substanzen. Im NRZ Influenza wurde daher im Rahmen einer Studie die Suszeptibilität der Neuraminidase von verschiedenen aviären Influenzaviren im Vergleich zu humanen Viren gegenüber Neuraminidaseinhibitoren analysiert. Dabei zeigten sich alle untersuchten Influenza A-Neuraminidasen der Subtypen N1-N9 empfindlich gegen die eingesetzten Neuraminidasehemmer Oseltamivir, Zanamivir und dem kürzlich in den USA zugelassenen Wirkstoff Peramivir.

Die Sensitivität gegenüber Peramivir war dabei bis zu 10-fach höher als gegenüber Oseltamivir oder Zanamivir. Eine natürliche Resistenz gegenüber Oseltamivir, Zanamivir oder Peramivir aufgrund von Polymorphismen der Neuraminidase wurde im Rahmen dieser Studie folglich nicht nachgewiesen. Es zeigte sich darüber hinaus, dass Influenza B-Viren generell weniger empfindlich gegen Neuraminidasehemmer sind als Influenza A-Viren.

Die Empfindlichkeit der in Deutschland zirkulierenden Influenzaviren gegenüber antiviralen Wirkstoffen wird mit den im NRZ Influenza etablierten Methoden zur genotypischen und phänotypischen Resistenzanalyse kontinuierlich und in großem Umfang untersucht. Die aktuelle Resistenzsituation wird regelmäßig in den Influenza-Wochenberichten der AGI publiziert. Zusätzlich werden alle Ergebnisse in die auf der Homepage des ECDC hinterlegten Resistenzdatenbank eingepflegt und fließen in die Berichterstattung des ECDC und der WHO ein (<https://influenza.rki.de>; <https://tessy.ecdc.europa.eu>). In der Saison 2014/15 stammten etwa 30 % der für Europa verfügbaren Resistenzdaten aus Deutschland. Im internationalen Vergleich mit diesen Ländern gehört das NRZ zu denjenigen Laboren, die ein intensives Surveillanceprogramm zur Erkennung übertragbarer antiviraler Resistenzen nicht nur für A(H1N1)pdm09-Viren, sondern auch für A(H3N2)- und Influenza B-Viren in großem Umfang realisieren.



## 7 Weitere Studien und Projekte des RKI zu Influenza

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

*Udo Buchholz und Kerstin Prahm*

**Berichtszeitraum: 20. Kalenderwoche 2014 bis einschließlich 19. Kalenderwoche 2015**

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

Während die AGI die Aktivität akuter Atemwegserkrankungen auf der Ebene der ärztlichen Versorgung erhebt, wendet sich GrippeWeb an die gesamte Bevölkerung. Personen mit einem Mindestalter von 14 Jahren können sich auf der Webseite registrieren und werden gebeten, Angaben zu Alter, Wohnort (Landkreis) und Vorerkrankungen zu machen. Durch die Beantwortung wöchentlich gestellter Fragen können die Teilnehmer direkt Informationen zur Häufigkeit und Ausbreitung akuter Atemwegserkrankungen in Deutschland beitragen. Zur Erinnerung erhalten registrierte Teilnehmer wöchentlich eine E-Mail, in der sie gebeten werden, online Auskunft zu geben, ob in der vergangenen Woche eine neue Atemwegserkrankung aufgetreten ist (oder nicht), welche Symptome gegebenenfalls aufgetreten sind, ob deshalb ein Arzt konsultiert wurde und ob die Erkrankung dazu führte, dass der sonst üblichen täglichen Beschäftigung nicht nachgegangen werden konnte (z. B. Arbeitsunfähigkeit bei Erwachsenen, Fernbleiben von Kindergarten oder Schule bei Kindern). Dadurch, dass Eltern für ihre Kinder Meldungen abgeben können, wird auch die Altersgruppe der 0- bis 14-Jährigen erfasst. Den Teilnehmern wird zeitnah eine Rückmeldung gegeben: Zum einen werden alle Meldungen in Form aggregierter, wöchentlich publizierter Ergebnisse

aufbereitet, wie beispielsweise die für die deutsche Bevölkerung geschätzte, wöchentliche Rate an neu aufgetretenen akuten Atemwegserkrankungen, zum anderen können die Teilnehmer in ihrem passwortgeschützten Bereich in einer Art Tagebuchfunktion ablesen, wann sie seit ihrer Registrierung eine Atemwegserkrankung hatten. Für GrippeWeb wurden folgende Falldefinitionen festgelegt:

- ▶ Die akute Atemwegserkrankung (ARE) ist definiert als eine neu aufgetretene Atemwegserkrankung mit Fieber ODER Husten ODER Halsschmerzen.
- ▶ Die akute grippeähnliche Erkrankung (ILI) ist definiert als eine neu aufgetretene Atemwegserkrankung mit Fieber UND Husten ODER Halsschmerzen.
- ▶ Als „ILI mit hohem Fieber“ sind alle ILI definiert, bei denen eine Temperatur von mehr als 39 °C gemessen bzw. angegeben wurde.

Somit sind alle ILI mit hohem Fieber in allen ILI enthalten, und alle ILI sind 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 für die Analyse zwei Datensäuberungsschritte durchgeführt: Eingeschlossen wurden nur diejenigen Teilnehmer, die mindestens fünf Meldungen abgegeben hatten und es wurden diejenigen Teilnehmer 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 [1–7]. Um einen zusätzlichen Anreiz für die regelmäßige Teilnahme zu schaffen, wurde daher bei GrippeWeb ein Gewinnspiel integriert: Durch ein kumulatives Punktesystem steigen die Chancen auf einen der Preise (wie z. B. Espressomaschinen und Tablet-PCs), je regelmäßiger die wöchentlichen Fragen bei GrippeWeb beantwortet

werden. Eine Auswertung der wöchentlichen Meldungen der Teilnehmer, die am Gewinnspiel teilnehmen, hat ergeben, dass deren wöchentliche ARE-Raten sehr gut mit denen von GrippeWeb-Teilnehmern übereinstimmen, die sich nicht für das Gewinnspiel registriert haben [8]. Eine relevante Verzerrung der Angaben zu akuten Atemwegserkrankungen durch die Teilnahme am Gewinnspiel ist somit unwahrscheinlich.

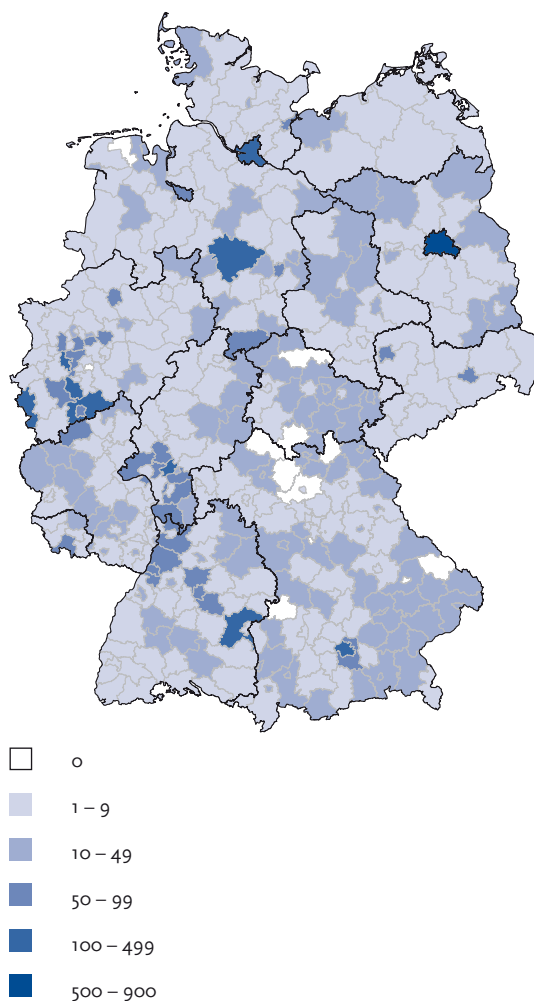
Die Zahl der GrippeWeb-Teilnehmer stieg vor allem im Rahmen der stärkeren Grippewelle in der aktuellen Saison 2014/15 noch einmal deutlich an, in der 19. KW 2015 waren über 10.000 Teilnehmer registriert. Davon haben sich im Berichtszeitraum 6.895 Teilnehmer mit mindestens einer in die Auswertung einbezogenen Meldung bei GrippeWeb beteiligt. Von diesen waren 3.071 (45 %) männlich und 3.824 (55 %) weiblich, das Alter lag zwischen 0 und 90 (Median = 43) Jahren. Im Vergleich mit der Altersstruktur der deutschen Bevölkerung sind die älteren Menschen und die Altersgruppe der Jugendlichen / jungen Erwachsenen ab 14 Jahren unterrepräsentiert, erstere vermutlich wegen ihrer geringeren Affinität zum Internet, bei letzteren könnte ins Gewicht fallen, dass ab 14 Jahren nicht mehr die Eltern für die Kinder melden können. Auf der anderen Seite ist die Altersgruppe der Kinder unter 14 Jahren bei GrippeWeb gut repräsentiert, weil ein Elternteil an ihrer Stelle die Meldungen abgeben kann.

Geographisch waren in der 19. KW 2015 in zwischen 390 (97 %) der 402 Stadt- und Landkreise Deutschlands durch mindestens einen registrierten Teilnehmer vertreten (Abb. 25). Die proportionale Verteilung der deutschen Bevölkerung nach Bundesland ähnelte derjenigen von GrippeWeb relativ gut, es waren allerdings die GrippeWeb-Teilnehmer der Bundesländer Berlin und Hessen um mindestens 2 Prozentpunkte über-, und Bayern, Baden-Württemberg und Sachsen um mindestens 2 Prozentpunkte unterrepräsentiert. Außer in Berlin mit fünf Prozentpunkten beträgt die Differenz in keinem Bundesland mehr als drei Prozentpunkte. Zu Beginn von GrippeWeb wohnten besonders viele Teilnehmer in Berlin. Vor drei Jahren betrug der Anteil der Teilnehmer, die Berlin als Wohnort angegeben hatten, noch 14 % gegenüber einem Bevölkerungsanteil in Deutschland von nur 4 %. Inzwischen haben sich zunehmend Personen außerhalb von Berlin

registriert, so dass der Anteil der in Berlin wohnenden GrippeWeb-Teilnehmer nur noch 9 % beträgt.

Für die Berechnung der wöchentlichen ARE- bzw. ILI-Raten werden die von GrippeWeb erhobenen Werte nach Altersgruppe und Geschlecht so gewichtet, dass eine Schätzung für die Bevölkerung in Deutschland vorgenommen werden kann [8]. Der Anteil der registrierten GrippeWeb-Teilnehmer, die regelmäßig wöchentlich melden, ist hoch. Etwa zwei Drittel der Teilnehmer mit mindestens einer abgegebenen Wochenmel-

Abb. 25: Registrierte GrippeWeb-Teilnehmer nach Stadt- und Landkreisen in der 19. KW 2015



derung in 2014/15 haben in mindestens 80 % der möglichen Wochen seit ihrer Anmeldung eine Meldung bei GrippeWeb abgegeben (Datenstand 12.05.2015).

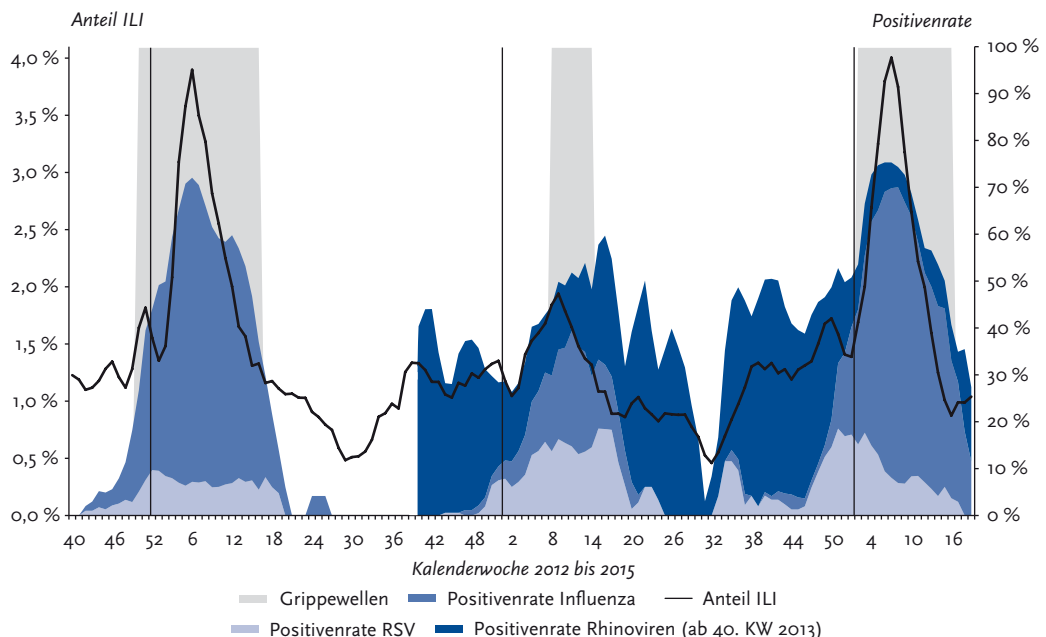
Innerhalb der Grippewelle der Saison 2014/15 haben etwa 22 % der Kinder mit ARE und 21 % der Erwachsenen mit ARE wegen ihrer Erkrankung einen Arzt aufgesucht. Im Zeitraum außerhalb der Grippewelle lag dieser Arztbesuchsanteil etwas niedriger (Kinder: 17 %; Erwachsene: 15 %). Über die Angabe des Arztbesuchs ist ein Vergleich mit den geschätzten ARE-Konsultationsinzidenzen der Arbeitsgemeinschaft Influenza möglich. Nach Berechnungen, die für die Saison 2012/13 durchgeführt worden waren, hatte sich gezeigt, dass die aus GrippeWeb berechneten Kurven der ARE-Raten, aber noch besser die Rate an »ARE mit Arztbesuch« mit der von der AGI geschätzten Konsultationsinzidenz übereinstimmen [8].

Die Influenzawelle der Saison 2014/15 stellt sich in den über GrippeWeb berechneten ILI-Raten so deutlich dar wie in der vorletzten Saison (Abb. 26). Bei genauerer Betrachtung ist

besonders in den Saisons 2012/13 und 2014/15 eine beginnende Schulter vor dem Jahreswechsel (ab ca. 47. KW) erkennbar. In der Saison 2012/13 scheint diese mit einer früh beginnenden Influenzawelle assoziiert zu sein, in der Saison 2014/15 jedoch eher mit einer RSV-Welle, die etwas früher als die Influenzawelle begann. In allen drei Saisons überlappte der größte Teil der RSV-Welle mit der Influenzawelle. Interessant ist weiterhin, dass sich die seit der 40. KW 2013 in der virologische Surveillance einbezogenen Rhinoviren geradezu mit RSV und Influenza auszuschließen scheinen und somit möglicherweise mit den ILI-Plateaus im Herbst 2013, Sommer 2014 und Herbst 2014 zeitlich kongruieren (Abb. 26).

Die altersspezifische prozentuale Aufteilung der ILI in drei Kategorien entsprechend der angegebenen Körpertemperatur ist in Abbildung 27 dargestellt, getrennt nach dem Zeitraum außerhalb der Grippewellen (linke Seite) und während der Grippewellen (rechte Seite). Dabei ist zum einen erkennbar, dass der Anteil der ILI mit hohem Fieber ( $> 39^{\circ}\text{C}$ ) bei den Kindern und Jugendlichen

**Abb. 26:** Für die deutsche Bevölkerung geschätzte wöchentliche Rate an ILI (grippeähnliche Erkrankungen) (linke y-Achse). Die einzelnen Werte werden jeweils als dreiwöchiger Mittelwert dargestellt. Die Flächen stellen die Positivenrate der Influenzavirus-, RSV- (jeweils für den gesamten Zeitraum) und Rhinovirusnachweise (ab 40. KW 2013) in der virologischen Surveillance der AGI im zeitlichen Verlauf von der 40. KW 2012 bis zur 19. KW 2015 dar. Die schwarzen, senkrechten Striche markieren den jeweiligen Jahreswechsel. Die grau hinterlegten Bereiche geben die Zeit während der jeweiligen Grippewelle an.

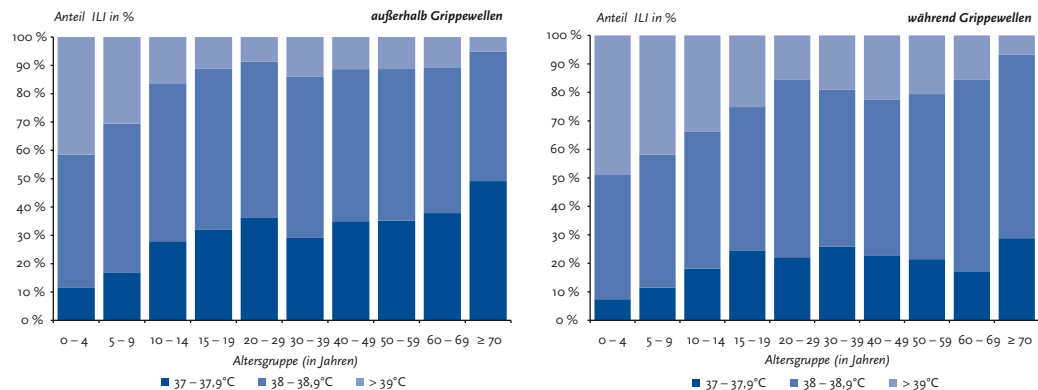


höher ist als bei den älteren Altersgruppen, unabhängig von den beiden betrachteten Zeiträumen. Zum zweiten vergrößert sich der Anteil der hoch- bzw. mittelhoch fieberhaften ILI (Fieber ab 38 °C) in allen Altersgruppen während der Grippeperioden.

Als Bevölkerungs-basiertes System ist GrippeWeb auf die Mitwirkung seiner Teilnehmer angewiesen. Durch die treue Mitarbeit der registrierten Teilnehmer ist es gelungen, die enorme Häufigkeit und den jahreszeitlichen Verlauf akuter Atemwegserkrankungen inklusive der grippeähnlichen Erkrankungen sowie viele weitere

interessante Erkenntnisse zu dokumentieren. Wir hoffen, dass sich weitere Teilnehmer anmelden und uns so unterstützen, das System an sich und die Repräsentativität der Stichprobe im Speziellen weiter zu verbessern. Wir möchten uns bei allen bisherigen Teilnehmern herzlich bedanken und würden uns freuen, wenn wir bald auch Sie und Ihre Freunde und Bekannte bei <https://grippe-web.rki.de> begrüßen könnten.

**Abb. 27: Prozentuale Aufteilung der ILI in drei Kategorien entsprechend der angegebenen Körpertemperatur und nach Altersgruppe. Es wurden alle Daten seit Beginn von GrippeWeb im Jahr 2011 einbezogen. Linke Seite: ILI außerhalb der Grippeperioden. Rechte Seite: ILI während der Grippeperioden.**



## Referenzen

- [1] Friesema, IH, Koppeschaar, CE, Donker, GA et al. Internet-based monitoring of influenza-like illness in the general population: experience of five influenza seasons in The Netherlands. *Vaccine*. (2009); 27:45:6353-6357. Epub 2009/10/21.
- [2] Marquet, RL, Bartelds, AI, van Noort, SP et al. Internet-based monitoring of influenza-like illness (ILI) in the general population of the Netherlands during the 2003-2004 influenza season. *BMC public health*. (2006); 6:242. Epub 2006/10/05.
- [3] Tilston, NL, Eames, KT, Paolotti, D et al. Internet-based surveillance of Influenza-like-illness in the UK during the 2009 H1N1 influenza pandemic. *BMC public health*. (2010); 10:650. Epub 2010/10/29.
- [4] van Noort, SP, Muehlen, M, Rebelo de Andrade, H et al. Grippenet: an internet-based system to monitor influenza-like illness uniformly across Europe. *Euro Surveill*. (2007); 12:7:E5-6. Epub 2007/11/10.
- [5] Brooks-Pollock, E, Tilston, N, Edmunds, WJ et al. Using an online survey of healthcare-seeking behaviour to estimate the magnitude and severity of the 2009 H1N1 influenza epidemic in England. *BMC infectious diseases*. (2011); 11:68. Epub 2011/03/18.
- [6] Dalton, C, Durrheim, D, Fejsa, J et al. Flutracking: a weekly Australian community online survey of influenza-like illness in 2006, 2007 and 2008. *Communicable diseases intelligence quarterly report*. (2009); 33:316-322. Epub 2010/01/02.
- [7] Hulth, A, Rydevik, G. Web query-based surveillance in Sweden during the influenza A(H1N1)2009 pandemic, April 2009 to February 2010. *Euro Surveill*. (2011); 16:18; Epub 2011/05/19.
- [8] Bayer, C, Remschmidt, C, an der Heiden, M et al. Internet-based syndromic monitoring of acute respiratory illness in the general population of Germany, weeks 35/2011 to 34/2012. *Euro Surveill*. (2014); 19:4; Epub 2014/02/11.

## 7.2 SEED<sup>ARE</sup>: Ergebnisse zur fallbasierten Auswertung von akuten respiratorischen Erkrankungen

Karla Köpke

Die Daten des Sentinels zur elektronischen Erfassung von Diagnosecodes (SEED) akuter respiratorischer Erkrankungen (ARE), SEED<sup>ARE</sup> [1], gehen seit 2012 kontinuierlich in die Schätzung der epidemiologischen Parameter für die wöchentliche und jährliche Berichterstattung der AGI ein [2]. Sie sind somit Teil der Ergebnisse des Kapitels 5 des vorliegenden Berichts zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland. Die fallbasierte Erfassung von Daten in SEED<sup>ARE</sup> ermöglicht im Vergleich zum klassischen Sentinel der 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 zu erheben und auszuwerten. Im Folgenden werden Ergebnisse der Datenanalyse für den Zeitraum von der 16. Kalenderwoche (KW) 2014 bis zur 16. KW 2015, der letzten Woche der diesjährigen Influenzawelle, vorgestellt. 115 Arztpraxen der Grundversorgung beteiligten sich wenigstens zeitweise mit 34.645 Tagesmeldungen am Sentinel. Damit konnten die Daten von 180 Ärztinnen und Ärzten (im Folgenden als Ärzte bezeichnet), darunter 99 (55 %) Allgemeinmediziner und 49 (27 %) Pädiater, ausgewertet werden. Es waren Praxen aus allen Bundesländern vertreten, wobei ein Fünftel aller Meldungen aus Bayern und zwischen je 10 % bis 13 % aus Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen und Hessen kamen. Die Praxen verzeichneten im Auswertungszeitraum 1,95 Millionen Patientenkontakte und mehr als 142.000 Konsultationen im Zusammenhang mit ARE-Diagnosen mit fast 131.000 erfassten ARE für fast 88.000 Patientinnen und Patienten (im Folgenden als Patienten bezeichnet). Die absolute Anzahl der erfassten ARE erhöhte sich im Vergleich zum vorherigen Berichtszeitraum, der eine Kalenderwoche weniger umfasste, in diesem Berichtszeitraum um etwa 7.000. Insbesondere

wurde in der Altersgruppe der Berufstätigen eine Zunahme der Fallzahlen beobachtet. In diesem Berichtszeitraum traten etwa 41 % aller erfassten ARE im Alter zwischen 15 und 64 Jahren auf, in der vergangenen Saison fielen nur etwa 37 % in diese Altersgruppe. 69 Kinder mit einer kodierten ARE, bis auf eines im Alter unter 7 Jahren und darunter 72 % Jungen, konsultierten in der Saison 2014/15 zwischen 9- und 12-mal in einem Mindestabstand von 14 Tagen zwischen den Konsultationen ihren Arzt im Zusammenhang mit einer ARE. In den pädiatrischen Praxen wurden 42 % aller im Sentinel erfassten Patienten mit ARE behandelt und sogar 49 % aller ARE im Sentinel kodiert. Der Median des Alters der ARE-Patienten betrug in den pädiatrischen Praxen 4 Jahre, in den allgemeinmedizinischen Praxen 39 Jahre und in den hausärztlich tätigen internistischen Praxen 40 Jahre. In den internistischen Praxen, die 13 % aller Sentinelpraxen stellten, wurden nur 5 % der ARE-Patienten erfasst.

### 7.2.1 Verteilung der Diagnosen für ARE

Aufgrund der stärkeren Influenzaviruszirkulation in diesem Berichtszeitraum erfassten die Sentinelpraxen deutlich mehr Patienten mit laborbestätigter Grippe als im vergangenen Zeitraum. Deshalb war es sinnvoll, die beiden Kategorien J09 und J10, die eine Influenza mit nachgewiesenen Grippeviren kodieren, separat von der Kategorie J11 auszuwerten, durch die eine Influenza ohne nachgewiesene Viren kodiert wird. Wenn ein Arzt während einer Konsultation mehrere ICD-10-Codes für ARE für einen Patienten vergeben hatte, so wurden alle diese Diagnosen von der Software gleichrangig erfasst. Der Anteil der erfassten J09- bis J11-Diagnosen an allen ARE-Diagnosen war deutlich höher als im letzten Berichtszeitraum. Er stieg von 0,4 % auf 2,4 % in pädiatrischen und von 4,5 % auf 7,1 % in allgemeinmedizinischen Praxen. Im Berichtszeitraum hatte in den Praxen auch der Anteil von Diagnosecodes für die akuten respiratorischen Erkrankungen der oberen Luftwege (J06) um 1,7 % zugenommen. Es kann vermutet werden, dass ein Teil dieser zusätzlichen J06-Diagnosen durch unspezifisch verlaufende Influenzaerkrankungen verursacht wurden. Einen Vergleich der Anteile der einzelnen Kategorien an

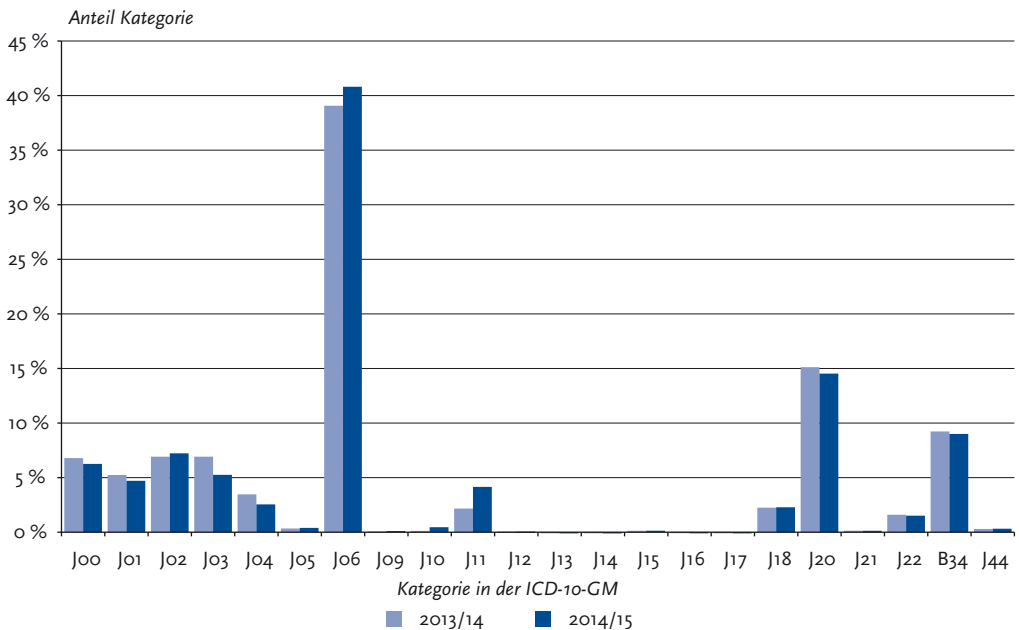
den erfassten ARE mit denen des vorherigen Berichtszeitraums 2013/14 zeigt die Abbildung 28.

### 7.2.2 Patienten mit ICD-10-Codes der Kategorie J09, J10 und J11

Da die Daten von SEED<sup>ARE</sup> insbesondere zur Influenzaüberwachung in der Bevölkerung dienen sollen, werden im Folgenden die Patienten mit den ICD-10-Codes aus den Kategorien J09, J10 und J11 gesondert analysiert. In diese Auswertung gingen 6.492 Patienten aus 99 Praxen ein, davon wurden 378 Patienten mit mehr als einer Erkrankung im Berichtszeitraum erfasst. ICD-10-Codes der Kategorien J09 und J10 wurden nur in 52 Praxen für 766 Patienten erfasst, davon erhielten 94 Patienten eine J09-Diagnose für Grippeerkrankungen mit einem Nachweis der inzwischen saisonal auftretenden A(H1N1)pdm09-Viren. Die Klassifizierungsrichtlinien für 2016 werden für die ICD-10-Kodierung bezüglich der J09- und J10-Codes eine Änderung enthalten [3]. Nach Validierung der erfassten Da-

ten aus den Praxen bezüglich der Diagnosen der Kategorie J09 und J10 wurden die Daten aus vier Praxen nicht in die Analyse der Patienten mit nachgewiesener Influenzaviruserkrankung eingeschlossen. Die folgende Analyse stützt sich auf 632 Patienten mit nachgewiesenen Influenzaviren aus 48 Sentinelpraxen. Entsprechend den erfassten Diagnosecodes waren im Sentinel 15 % aller Influenzaerkrankungen durch A(H1N1)-Viren verursacht (J09), der Rest durch die in dieser Saison dominierenden Influenza A(H3N2)- bzw. B-Viren (J10). Der Median des Alters der Patienten mit J09- bzw. J10-Code lag bei 31 und für Patienten mit J11-Code bei 29 Jahren, wohingegen 13 Jahre für Patienten mit allen erfassten ARE ermittelt wurde. Bei den Kindern wurden sowohl bei denen mit einer Grippekodierung (J09 bis J11) als auch bei solchen mit einer laborbestätigten Grippe (J09 und J10) im Verhältnis mehr Jungen als Mädchen erfasst. Mit zunehmendem Alter glich sich das Geschlechterverhältnis an und mit etwa dem 5. Lebensjahrzehnt überwogen die weiblichen Patienten mit Grippeidiagnose. Bei Grippe-

**Abb. 28:** Vergleich der prozentualen Verteilung aller in SEED<sup>ARE</sup> erfassten Kategorien der Systematik der ICD-10-GM für akute respiratorische Erkrankungen zwischen dem Berichtszeitraum 2013/14 und 2014/15. Die erfassten Subkategorien J44.0 sowie B34.9 werden durch die entsprechenden Kategorien bezeichnet.





patienten mit Virusnachweis bildeten Frauen erst in höherem Alter die Mehrheit, aber nicht in dem Ausmaß, wie es der Demographie Deutschlands entspräche.

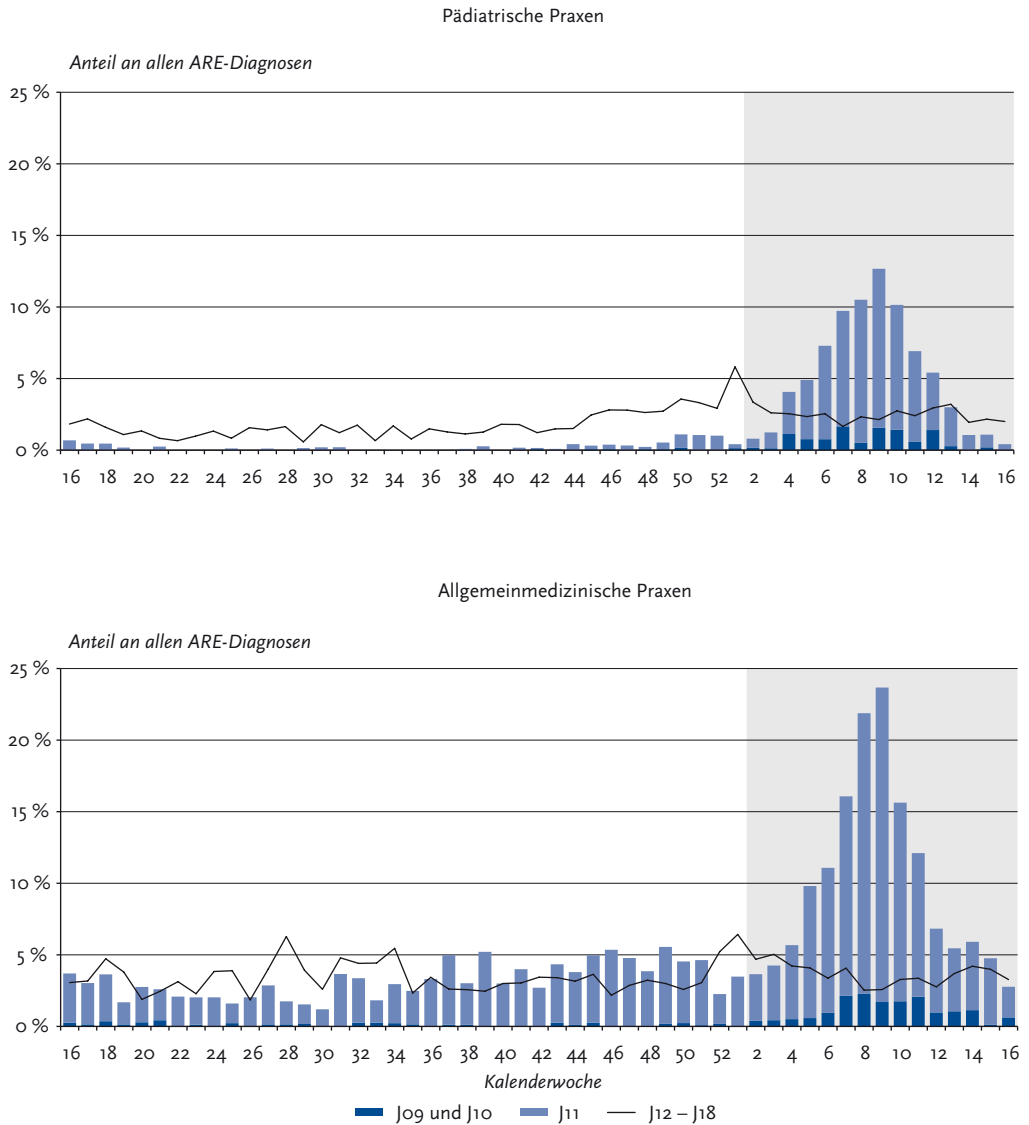
Die Abbildung 29 stellt den zeitlichen Verlauf der Anzahl der Patienten mit ICD-10-Codes aus der Kategorie J09 und J10 getrennt für die allgemeinmedizinischen und pädiatrischen Praxen dar. 96,5 % dieser Diagnosen wurden während der Influenzawelle erfasst. Die Influenzawelle ist auch bei den Patienten mit J11-Diagnose, die den überwiegenden Anteil der Grippe-Fälle bildeten, deutlich ausgeprägt. Bemerkenswert ist der Unterschied bei der Kodierung zwischen Allgemeinmedizinern und Pädiatern. Während in einigen allgemeinmedizinischen Praxen der Diagnosecode J11 auch außerhalb der Zeiträume relevanter Influenzaviruszirkulation genutzt wurde, gebrauchten Pädiater diesen Code außerhalb der Influenzawelle nur selten. Neben den Grippe-diagnosen zeigt die Abbildung auch die erfassten Pneumoniediagnosen (J12 bis J18), die fast das gleiche prozentuale Niveau an allen ARE-Diagnosen wie im vorherigen Berichtszeitraum erreichten. In diesem Berichtszeitraum fiel eine Häufung des Anteils von Pneumoniediagnosen im Sommer zwischen der 28. und 34. KW und zum Jahreswechsel in allgemeinmedizinischen Praxen auf. Im Herbst bis zum Beginn der Influenzawelle war der Anteil von kodierten Pneumonien in pädiatrischen Praxen etwas höher als im restlichen Berichtszeitraum. Für 98 (1,5 %) Grippepatienten (J09–J11), davon 26 (4,1 %) Grippepatienten mit Virusnachweis, wurde zusätzlich ein ICD-10-Code für Pneumonie erfasst. Das betraf zwar alle Altersgruppen, dennoch lag der Median des Alters für die betreffenden Grippepatienten bei 42 Jahren und für die Grippepatienten mit Virusnachweis bei 43,5 Jahren und war damit um mehr als zehn Jahre höher als bei den jeweiligen Patienten ohne zusätzliche Pneumoniediagnose. 78 % der kodierten Grippeerkrankungen mit einer zusätzlichen Pneumoniediagnose und 88 % der entsprechenden Grippefälle mit Virusnachweis lagen in der Influenzawelle mit einer Häufung von 30 (30 % aller Fälle in der 6. KW) bzw. neun (35 % aller Fälle in der 7. KW) Fällen in der 6. und 7. KW. In 783 (12 %) Fällen einer kodierten Grippe (J09 bis J11) bzw. fünf (19 %) einer J09- bzw. J10-Diagnose wurde zusätzlich eine J06-Diagnose

erfasst. Durchschnittlich waren diese Patienten mit einem Median von zwölf bzw. zehn Jahren deutlich jünger als alle Grippepatienten. Diese Beobachtungen bekräftigen, dass schwerere Verläufe der Influenza mit zunehmendem Alter häufiger auftraten.

### 7.2.3 Arbeitsunfähigkeit von ARE-Patienten

Die Abbildung 30 stellt die Arbeitsunfähigkeit von Patienten mit ARE-Diagnose im Zeitraum der Influenzawelle von der 2. KW bis zur 16. KW 2015 dar. Untersucht wurden 20- bis 64-Jährige in fünf Altersgruppen, die noch in der Ausbildung oder berufstätig sein konnten. Während der Weihnachtszeit und der Jahreswende war wie in anderen Jahren ein deutlicher Rückgang der Krankschreibungen zu beobachten. Die Verteilung der Anteile der verschiedenen Diagnosen, die zur Arbeitsunfähigkeit führten, entsprach im Wesentlichen der beobachteten Verteilung aller Diagnosen mit Ausnahme der Kategorien J01 („akute Sinusitis“) und J11 („Grippe, Viren nicht nachgewiesen“), die wie im vergangenen Berichtszeitraum deutlich häufiger mit einer Arbeitsunfähigkeit verbunden waren. Während der Influenzawelle lag der Anteil der Arbeitsunfähigkeit bezogen auf alle erfassten ARE insgesamt höher als im Zeitraum ohne relevante Influenzaviruszirkulation. Der höchste Anteil an Krankschreibungen mit ARE-Diagnose wurde wie auch im vorherigen Berichtszeitraum in der Altersgruppe der 20- bis 29-Jährigen beobachtet. Er betrug 70 % im Zeitraum außerhalb der Grippewelle und 75 % innerhalb der Welle. Die Patienten in dieser Altersgruppe mit einem ICD-10-Code für Grippe erhielten in fast 82 % der Fälle eine Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung während der Grippewelle und in fast 79 % der Fälle außerhalb dieses Zeitraums. Der Anteil der Krankschreibungen mit einer kodierten ARE lag für die drei Altersgruppen, die die 30- bis 59-Jährigen einschließen, insgesamt zwischen 61 % und 67 %. Der Anteil der Arbeitsunfähigkeit mit einer ARE-Diagnose während der Grippewelle stieg im Vergleich zum Zeitraum außerhalb der Welle in diesen drei Gruppen um 9 %, 10 % und 16 % und damit stärker als in der vorherigen Saison. Betrachtet man nur die Patienten mit einer Grippe-Diagnose, so erhielten zwischen 81 %

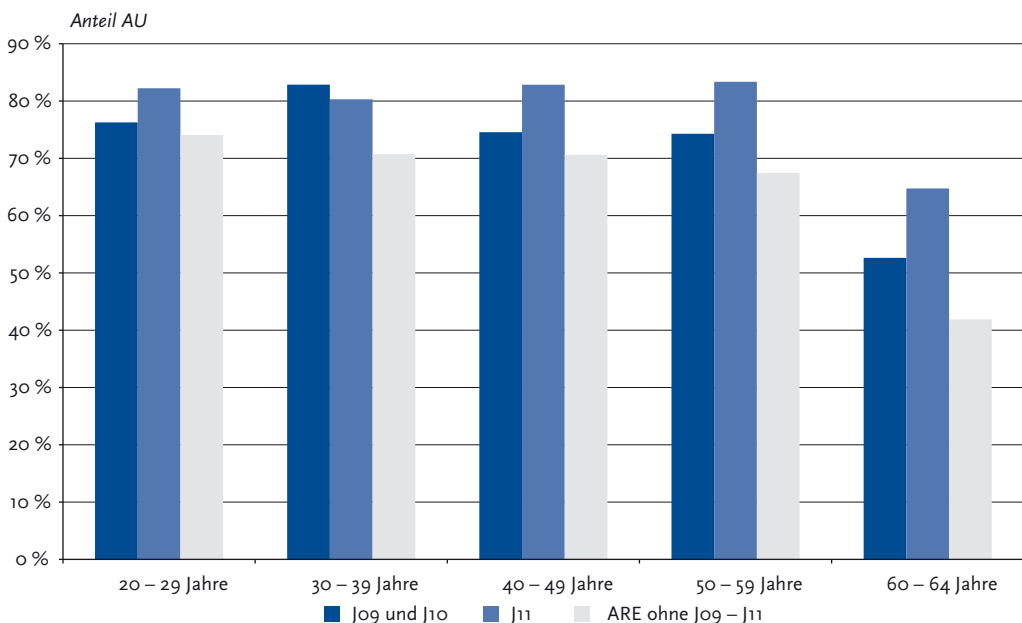
Abb. 29: Wöchentliche Verteilung der Anteile von kodierter Grippe mit nachgewiesenen Viren (J09 und J10) und ohne Virusnachweis (J11) sowie des Anteils kodierter Pneumonien (J12 bis J18) bezogen auf alle erfassten ARE-Diagnosen in pädiatrischen und allgemeinmedizinischen SEED<sup>ARE</sup>-Praxen im Berichtszeitraum 2014/15. Die saisonale Influenzawelle ist grau hinterlegt.



und 82 % der Patienten in den genannten drei Altersgruppen eine Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung während der Influenzawelle bzw. zwischen 58 % und 73 % im Zeitraum außerhalb der Influenzawelle. Differenziert man bei den Grippediagnosen zwischen J09 und J10 einerseits und J11 andererseits, so liegt der Anteil der Arbeitsunfähigkeit bei J11-Diagnosen bis auf die Altersgruppe der 30- bis 39-Jährigen über der der J09- und J10-Diagnosen. Dieser Umstand deutet darauf hin, dass sich hinter einem großen Anteil der J11-Diagnosen durch Influenzaviren verursachte Erkrankungen verbergen können. Mit zunehmendem Alter nahm der Anteil der ausgestellten Arbeitsunfähigkeitsbescheinigungen ab, aber der Unterschied des Anteils der Arbeitsunfähigkeit mit kodierter ARE zwischen dem Zeitraum der Influenzawelle und dem ohne relevante Influenzaviruszirkulation erhöhte sich auch in diesem Berichtszeitraum mit dem Alter der Patienten bis einschließlich der Altersgruppe der 50- bis 59-Jährigen. In der Altersgruppe der 60- bis 64-Jährigen

wurde nur noch in 32 % der erfassten ARE eine Krankschreibung im Zeitraum außerhalb der Grippewelle vorgenommen, weil in dieser Altersgruppe ein vergleichsweise geringer Anteil noch berufstätig war und folglich keine Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung für den Arbeitgeber benötigte. Der Anteil an ausgestellten Arbeitsunfähigkeitsbescheinigungen mit einer ARE-Diagnose erhöhte sich auf 45 % während der Grippewelle und auf 63 % in dieser Zeit, wenn der Patient mit einer Grippediagnose erfasst worden war. Insgesamt stieg der durchschnittliche Anteil einer ARE-Diagnose mit einer Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung im Vergleich zum vergangenen Berichtszeitraum für Patienten zwischen 15 und 64 Jahren von 58,8 % auf 61,6 %. Während der Grippewelle stieg der Anteil dieser Patienten von 64,2 % auf 66,1 %. Gemeinsam mit der anteilmäßigen Erhöhung der Patientenzahlen wegen ARE im erwerbsfähigen Alter führte die Influenza in diesem Berichtszeitraum im Sentinel zu einer deutlich höheren Anzahl von arbeitsunfähigen

**Abb. 30:** Vergleich der Anteile von allen Diagnosen für ARE, den Grippediagnosen mit nachgewiesenen Viren (J09 und J10) bzw. ohne Virusnachweis (J11) mit Arbeitsunfähigkeit (AU) an allen entsprechenden Diagnosen während des Zeitraums der Grippewelle von der 2. KW bis zur 16. KW 2015 im SEED<sup>ARE</sup>-Sentinel für die Altersgruppen von 20 bis 64 Jahre.



Patienten als im letzten Berichtszeitraum. Wie in den vorherigen Saisons wurde auch in der diesjährigen Influenzawelle ein Anstieg des Anteils von Patienten mit einem ICD-10-Code für ARE und festgestellter Arbeitsunfähigkeit in der Grippe- welle im Vergleich zum Zeitraum außerhalb der Welle beobachtet, der in diesem Berichtszeitraum ausgeprägter als im letzten war und damit auf einen schwereren Verlauf der Influenza in der Altersgruppe der Berufstätigen deutet.

#### 7.2.4 Krankenhauseinweisung von ARE-Patienten

Im Berichtszeitraum 2014/15 wurde im SEED<sup>ARE</sup>-Sentinel für 939 Patienten mit einer kodierten ARE (1,1 %) eine Krankenhauseinweisung durch die Sentinelpraxen vorgenommen. Von diesen waren zwölf Patienten im Untersuchungszeitraum zweimal hospitalisiert. 18 % aller erfassten Krankenhauseinweisungen betrafen Säuglinge und Kleinkinder bis zum zweiten Geburtstag. 1,5 % der Kinder in den ersten beiden Lebensjahren mit diagnostizierter ARE wurden von den Sentinelärzten in ein Krankenhaus eingewiesen, davon waren 58 % Jungen. Die Senioren über 65 Jahre hatten eine noch deutlich höhere Wahrscheinlichkeit für eine Einweisung: Für 3,9 % aller Patienten, für die wenigstens einmal eine ARE diagnostiziert wurde, erfolgte im Berichtszeitraum eine Krankenhauseinweisung. Die Anzahl der Konsultationen mit einer ARE-Diagnose war für diese Altersgruppe allerdings niedrig im Vergleich zu den jüngeren Erwachsenen. Es kann vermutet werden, dass Senioren oft erst bei schwerem Verlauf einer

ARE einen Arzt konsultierten, weil nur 5,7 % aller erfassten ARE Patienten über 65 Jahre betrafen.

Wie im vergangenen Berichtszeitraum waren neben den Einweisungen mit J06-Diagnosen vor allem solche mit Pneumonie- und Bronchitis-Diagnosen im SEED<sup>ARE</sup>-Sentinel häufig. Grippediagnosen mit Virusnachweis waren absolut zwar selten, aber nach den Pneumoniediagnosen führten sie im Verhältnis zur Anzahl der behandelten Patienten deutlich häufiger als andere kodierte ARE zu einer Hospitalisierung (Tab. 9). Tabelle 9 zeigt auch, dass das durchschnittliche Alter der hospitalisierten Patienten bei allen Erkrankungen mit den untersuchten ICD-10-Codes über dem aller behandelten Patienten mit den entsprechenden Codes lag. Besonders hoch ist der Median des Alters der hospitalisierten Patienten mit kodierter Pneumonie, obwohl im Sentinel ein Viertel dieser Patienten 5 Jahre und jünger war. Dagegen waren 30 % der von den Sentinelärzten eingewiesenen Pneumoniepatienten über 78 Jahre alt. Die Krankenhauseinweisungen über eine Notfallversorgung sind in diesen Zahlen nicht berücksichtigt [4].

In den allgemeinmedizinischen Praxen waren 24,5 % und in pädiatrischen Praxen 15,1 % aller Krankenhauseinweisungen mit einer Pneumoniediagnose (J12 bis J18) verbunden, damit gab es keine nennenswerte Veränderung zum vorherigen Berichtszeitraum. Dagegen war bei den Hospitalisierungen mit Grippediagnosen eine Erhöhung von 3,2 % auf 7,4 % in allgemeinmedizinischen und von 0,4 % auf 1,8 % in den pädiatrischen Praxen zu beobachten. Der Anteil von Krankenhauseinweisungen mit Bronchitis- und Bronchiolitisdiagnosen (J20 und J21) erhöhte

Tab. 9: Anzahl und Anteil der Hospitalisierungen mit ausgewählten ICD-10-Diagnosecodes an allen Erkrankungen mit den entsprechenden Codes sowie Median des Alters dieser Patienten im Berichtszeitraum. Mehrfachdiagnosen wurden gleichgewichtet berücksichtigt.

ICD-10-Codes	Anzahl der Erkrankungen	Anzahl der Hospitalisierungen	Anteil der Hospitalisierungen	Alter aller Patienten (Median)	Alter der hospitalisierten Patienten (Median)
J06	62.767	357	0,57	8	14
J09 und J10	693	14	2,19	31	36
J11	6.338	50	0,79	29	50
J12 bis J18	3.607	237	6,57	42	64
J20 und J21	22.169	266	1,2	32	36,5

sich nur in den allgemeinmedizinischen Praxen um 2,5 % auf 22,6 %. In den pädiatrischen Praxen erhöhte sich in diesem Berichtszeitraum außerdem der Anteil von Hospitalisierungen mit ICD-10-Codes der Kategorie J06 („Akute Infektionen an mehreren oder nicht näher bezeichneten Lokalisationen der oberen Atemwege“) um 4 % und mit J05 („Krupp und Epiglottitis“) von 0,3 % auf 0,8 % sowie mit J22 („Akute Infektion der unteren Atemwege, nicht näher bezeichnet“) von 0,2 % auf 1,6 %, während der Anteil von J03 („Akute Tonsillitis“) deutlich von 6,6 % auf 3,2 % fiel. Auch in den allgemeinmedizinischen Praxen verringerte sich der Anteil von J03-Diagnosen bei Hospitalisierungen von 5,9 % auf 2,8 %. Der Anteil mit J01-Diagnosen („Akute Sinusitis“) fiel von

5,7 % auf 3,7 % und mit J04-Diagnosen („Akute Laryngitis und Tracheitis“) von 3,4 % auf 2,1 %. Der im vergangenen Berichtszeitraum im Verhältnis zu allen erfassten Diagnosen im Sentinel beobachtete Anteil (3,85 %) von Krankenhauseinweisungen mit der Diagnose J44.0 („Chronische obstruktive Lungenkrankheit mit akuter Infektion der unteren Atemwege“) verminderte sich wieder in den allgemeinmedizinischen Praxen auf 1,9 %. Während der Influenzawelle wurden in den Sentinelpraxen 49 Krankenhauseinweisungen mit kodierter Grippe, davon 13 mit nachgewiesenen Grippeviren, erfasst. Drei nachgewiesene Grippefälle aus verschiedenen Altersgruppen waren mit einer zusätzlichen Pneumonie verbunden. Dieses traf auch auf zwei Grippefälle ohne Virusnachweis

**Abb. 31: Vergleich des Anteils der ICD-10-Codes zwischen allen ARE-Patienten und den hospitalisierten ARE-Patienten in pädiatrischen bzw. allgemeinmedizinischen Sentinelpraxen im Berichtszeitraum 2014/15 (einschließlich Mehrfachdiagnosen)**

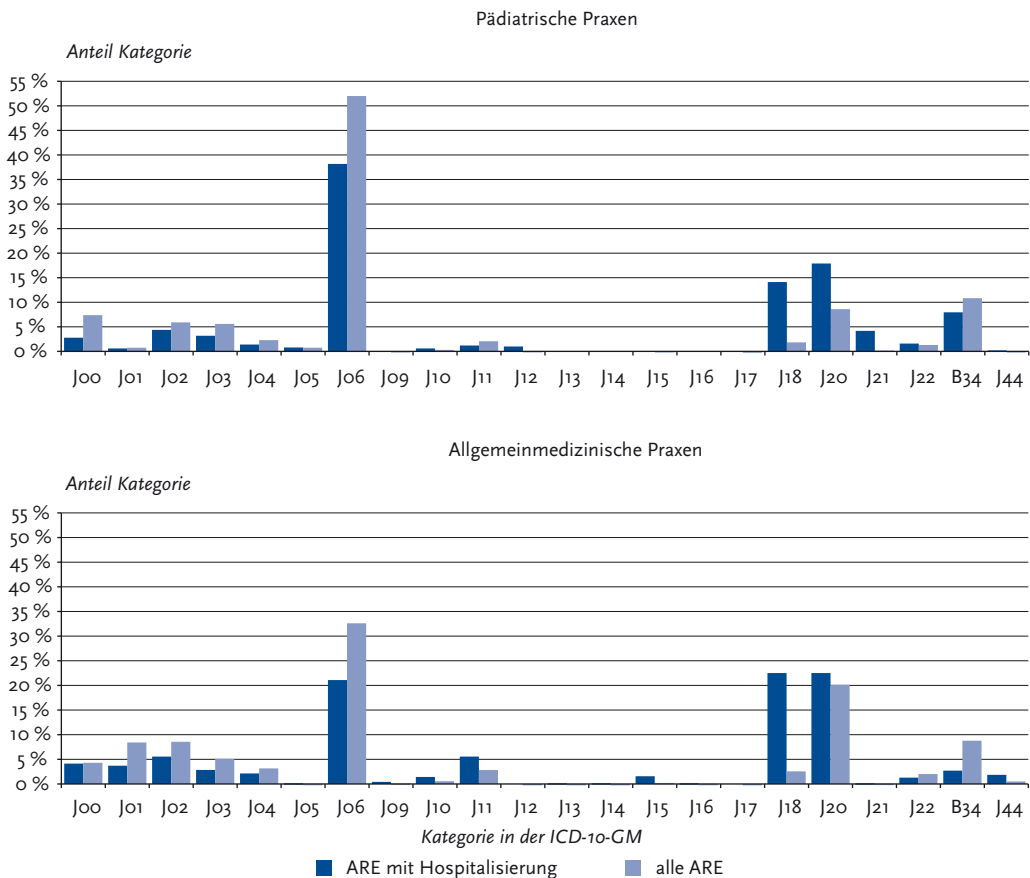


Abb. 32: Zeitlicher Verlauf der Anzahl von kodierter ARE mit einer Krankenhauseinweisung durch SEED<sup>ARE</sup>-Praxen im Berichtszeitraum 2014/15, wobei Einweisungen mit Diagnosen für eine Grippe mit nachgewiesenen Influenzaviren (J09 und J10), für eine vermutete Grippe ohne Nachweis der Viren (J11), für Pneumonie (J12 bis J18) oder Bronchitis/Bronchiolitis (J20 bis J21) spezifisch gekennzeichnet sind. Bei mehreren Diagnosen während einer Konsultation wurde nur eine Diagnose gezählt. Eine J09- oder J10-Diagnose wurde höher gewichtet als eine J11-Diagnose, diese höher als die Pneumoniediagnose und diese wiederum höher als die Diagnose einer Bronchitis bzw. Bronchiolitis. Der grau unterlegte Bereich markiert die saisonale Influenzawelle.

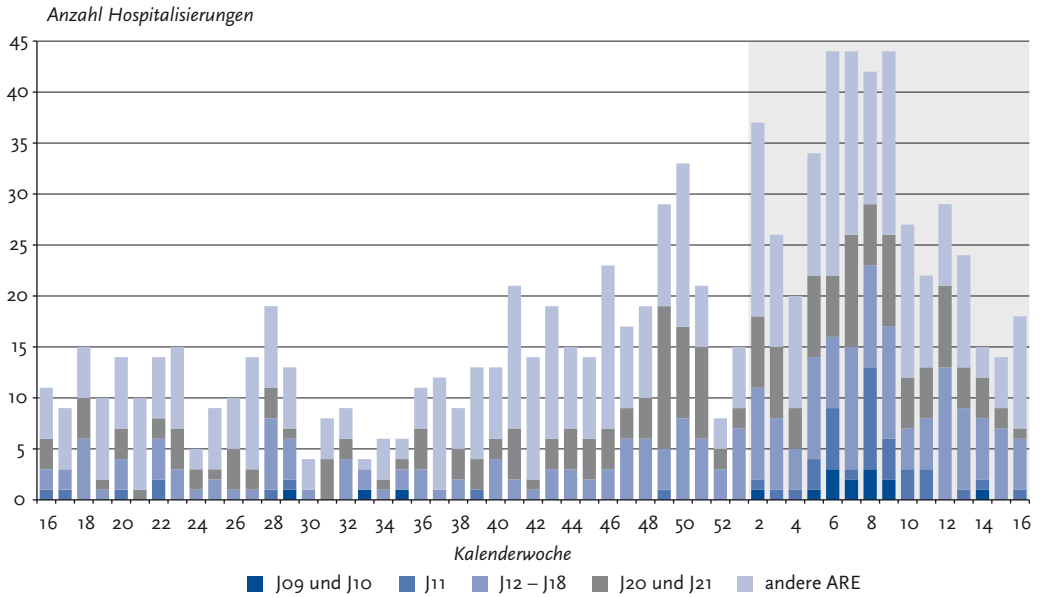
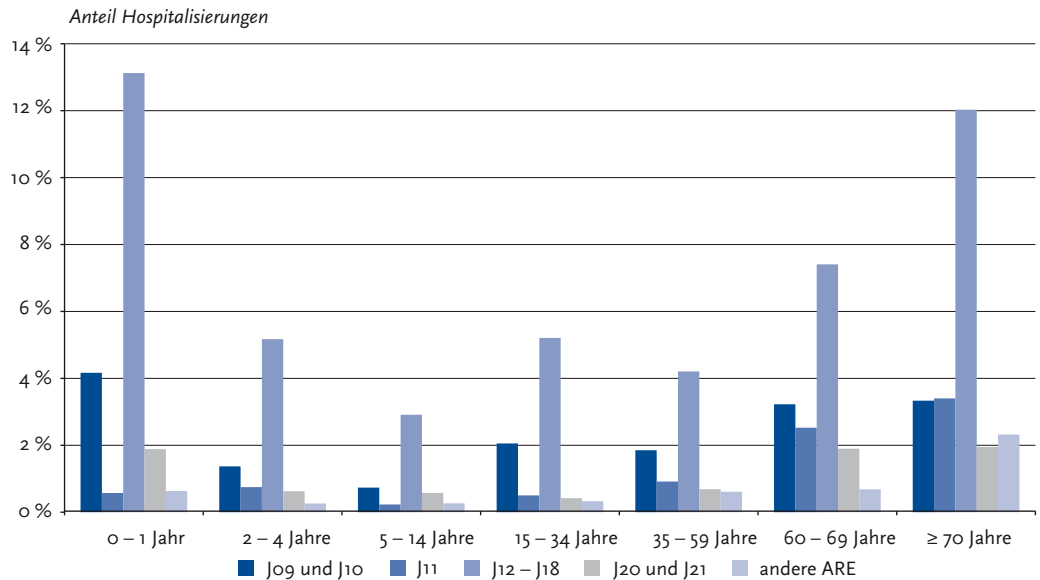


Abb. 33: Anteil der Hospitalisierungen an der Anzahl der erfassten Erkrankungen jeweils für Patienten mit erfassten Diagnosecodes für Grippe mit nachgewiesenen Influenzaviren (J09 und J10), Grippe ohne nachgewiesene Viren (J11), Pneumonie (J12 - J18), Bronchitis-/Bronchiolitis (J20 und J21) bzw. allen anderen Diagnosen für ARE (J00 - J06, J22, J44.0, B34.9) während der Influenzawelle von der 2. bis zur 16. KW 2015.



aus der jüngsten und der ältesten Altersgruppe zu. Zusätzlich wurden 118 Hospitalisierungen mit kodierter Pneumonie ohne eine zusätzlich kodierte Grippe beobachtet. Damit waren 38 % aller Hospitalisierungen wegen ARE während der Grippewelle mit einer Grippe- oder einer Pneumoniediagnose verbunden. Der Anteil der Hospitalisierungen mit Pneumoniediagnosen an allen Krankenhauseinweisungen stieg von 22 % in den Zeiten außerhalb der Influenzawelle auf 28 % innerhalb der Welle. Die Abbildung 32 zeigt die wöchentliche Anzahl der Krankenhauseinweisungen mit einer ARE-Diagnose und weist diejenigen mit einer Grippediagnose mit nachgewiesenen Influenzaviren (J09 und J10), mit einer Grippediagnose ohne Influenzavirennachweis (J11) sowie mit einer Pneumonie- (J12 bis J18) oder Bronchitis-/Bronchiolitisdiagnose (J20 und J21) gesondert aus.

Die unterschiedliche Krankenhauseinweisungsrate bei Erkrankungen mit spezifischen ARE-Diagnosecodes in den verschiedenen Altersgruppen während der Influenzawelle zeigt die Abbildung 33.

## Referenzen

- [1] Köpke, K. Influenzaüberwachung: Surveillance der Krankheitslast. Deutsches Ärzteblatt. (2009); 106;5;A-176.
- [2] Buda, S, Köpke, K, Prahm, K et al. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2013/14. Abrufbar unter <https://influenza.rki.de/Saisonbericht.aspx>.
- [3] DIMDI Aktuell Klassifikationen: ICD-10-GM 2016: Vorabfassung abrufbar unter [http://www.dimdi.de/static/de/klassi/aktuelles/news\\_0144.html](http://www.dimdi.de/static/de/klassi/aktuelles/news_0144.html) (abgefragt am 05.08.2015).
- [4] Statistisches Bundesamt. Zahl der Woche vom 18.02.2014. Abrufbar unter [https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/zdw/2014/PD14\\_008\\_p002.html](https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/zdw/2014/PD14_008_p002.html) (abgefragt am 13.07.2015).

## 7.3 Schätzung der ILI-Konsultationsinzidenz in Deutschland auf der Grundlage der Daten des Sentinels zur elektronischen Erfassung von Diagnosecodes (SEED<sup>ARE</sup>)

Karla Köpke

Die ständige genetische Veränderung von Influenzaviren birgt ein hohes Potential für eine Pandemie. Deshalb beobachtet und analysiert die WHO weltweit das Influenzageschehen auf der Basis von Ergebnissen der nationalen Surveillance-systeme. Wöchentlich werden die Ergebnisse der Influenzasurveillance an Beobachtungssysteme wie das European Influenza Surveillance Network (EISN) und das Influenzanezwerk der WHO weitergeleitet. In Deutschland wird diese Aufgabe von der Arbeitsgemeinschaft Influenza [1] am Robert Koch-Institut (RKI) übernommen. Damit die Daten verschiedener Länder vergleichbar sind und gemeinsam ausgewertet werden können, empfiehlt die WHO globale Standards für die Influenzasurveillance [2].

Historisch wurde in Deutschland eine syndromische Influenzasurveillance etabliert, die die Anzahl akuter respiratorischer Erkrankungen in teilnehmenden Sentinelpraxen der hausärztlichen Versorgung erfasst [3]. Seit 2007 wurde parallel das Sentinel zur elektronischen Erfassung von ICD-10-Diagnosecodes (SEED<sup>ARE</sup>) im Rahmen der AGI aufgebaut, das nicht nur eine einfache, standardisierte Erfassung sondern auch eine schnelle, elektronische Übertragung und Auswertung gestattet [4]. Seit der Saison 2012/13 fließen die über SEED<sup>ARE</sup> erhobenen Daten direkt in die ARE-Surveillance der AGI ein (siehe Kap. 4 und 5). Das System bietet über die erfassten Grippe-spezifischen ICD-10-Codes mit den Kategorien J09, J10 und J11 aber zusätzlich die Möglichkeit, die influenzaähnlichen Erkrankungen (ILI: influenza-like illness) spezifisch zu erfassen, wie es von der WHO bei Systemen empfohlen wird, die mit ICD-10-Codes arbeiten [2]. Im Folgenden soll die Schätzung der ILI-Konsultationsinzidenz für Deutschland ab der 16. Kalenderwoche (KW) 2009 bis zur 15. KW 2015 vorgestellt werden.

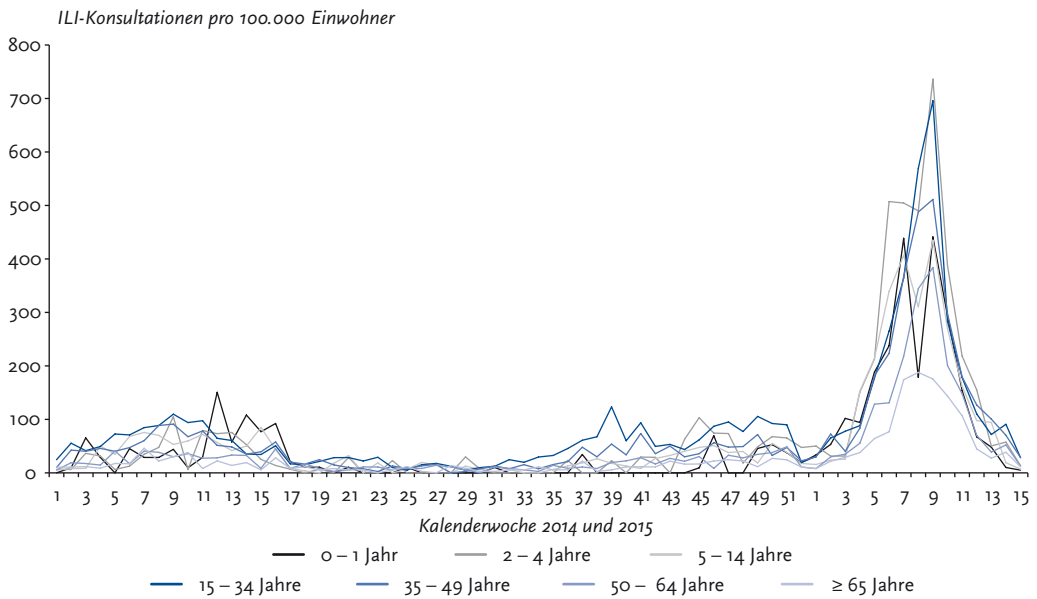
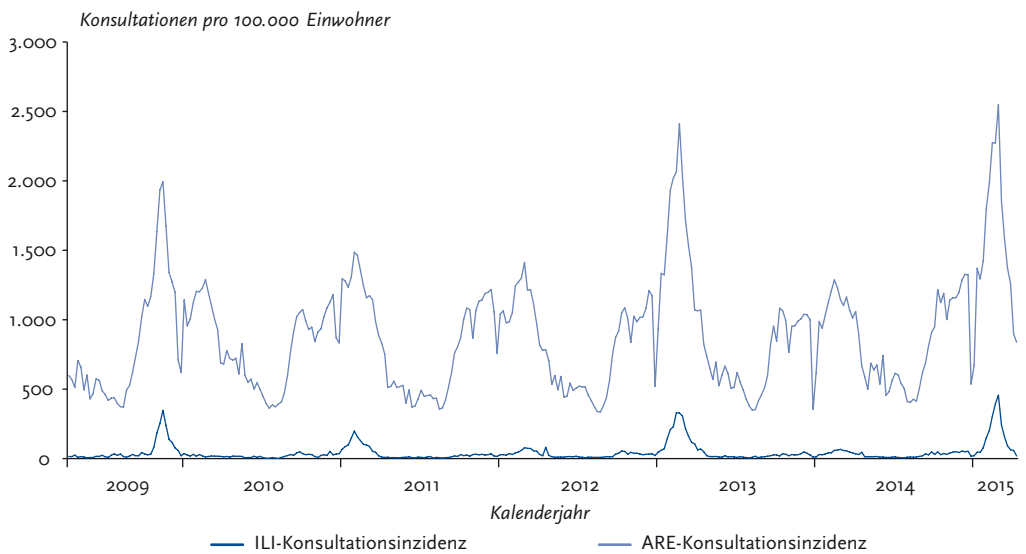
Anschließend werden die Ergebnisse für Deutschland mit den von EISN bereitgestellten Daten für benachbarte Länder verglichen [5].

### 7.3.1 Material und Methoden

Aus SEED<sup>ARE</sup> liegen für die Schätzungen ausreichende, valide Daten seit der 16. KW 2009 vor. Die Daten beruhen auf den Meldungen von hausärztlich tätigen Praxen des Sentinels, deren Anzahl von 65 im Jahr 2009 auf 115 Praxen im Jahr 2015 gestiegen ist. Momentan beteiligen sich 180 Ärztinnen und Ärzte (im Folgenden nur als Ärzte bezeichnet), darunter 99 Allgemeinmediziner und 49 Pädiater. Die Praxen sind über ganz Deutschland verteilt. Die ILI-Falldefinition wird gemäß WHO durch die Kategorien J09, J10 und J11 der ICD-10-Klassifikation abgedeckt [2]. Die wöchentliche ILI-Konsultationsinzidenz wird in Anlehnung an die Algorithmen zur Berechnung der ARE-Konsultationsinzidenz der AGI geschätzt [6], wobei anstatt der ARE-Fälle die übermittelten Fälle mit Diagnosen der Kategorien J09, J10 und J11 in die Berechnungen eingehen. Die ILI-Konsultationsinzidenz wird für die folgenden sieben Altersgruppen geschätzt: 0 bis 1 Jahr, 2 bis 4 Jahre, 5 bis 14 Jahre, 15 bis 34 Jahre, 35 bis 49 Jahre, 50 bis 64 Jahre sowie 65 Jahre und älter. Die ILI-Konsultationsinzidenz für alle Altersgruppen in Deutschland (gesamt) wird aus der Summe der entsprechend der Altersstruktur der Bevölkerung Deutschlands gewichteten ILI-Konsultationsinzidenzen für die sieben Altersgruppen berechnet.

Der wöchentliche Verlauf der geschätzten ILI-Konsultationsinzidenz für Deutschland wurde einerseits mit der Konsultationsinzidenz, die auf der Basis von Erhebungen der ARE für Deutschland berechnet wurde (Stand vom 28.07.2015), und andererseits mit den Verläufen für ILI-Inzidenzen, die von EISN [5] für die Nachbarländer Belgien, Dänemark, die Niederlande, Polen und die Tschechische Republik veröffentlicht wurden, verglichen. Der Zusammenhang zwischen jeweils zwei Verläufen wurde bivariat mittels Spearmans Rangkorrelationskoeffizient  $r$  geprüft (STATA/SE 13.1 für Windows). Als Signifikanzniveau wurde 0,05 gewählt, mittels einer Bonferroni-Korrektur wurde das multiple Testen berücksichtigt.



**Abb. 34:** ILI-Konsultationsinzidenz für sieben Altersgruppen in Deutschland von der 1. KW 2014 bis zur 15. KW 2015**Abb. 35:** Vergleich der ILI-Konsultationsinzidenz (gesamt) mit der ARE-Konsultationsinzidenz (gesamt) in Deutschland von der 16. KW 2009 bis zur 15. KW 2015

### 7.3.2 Ergebnisse

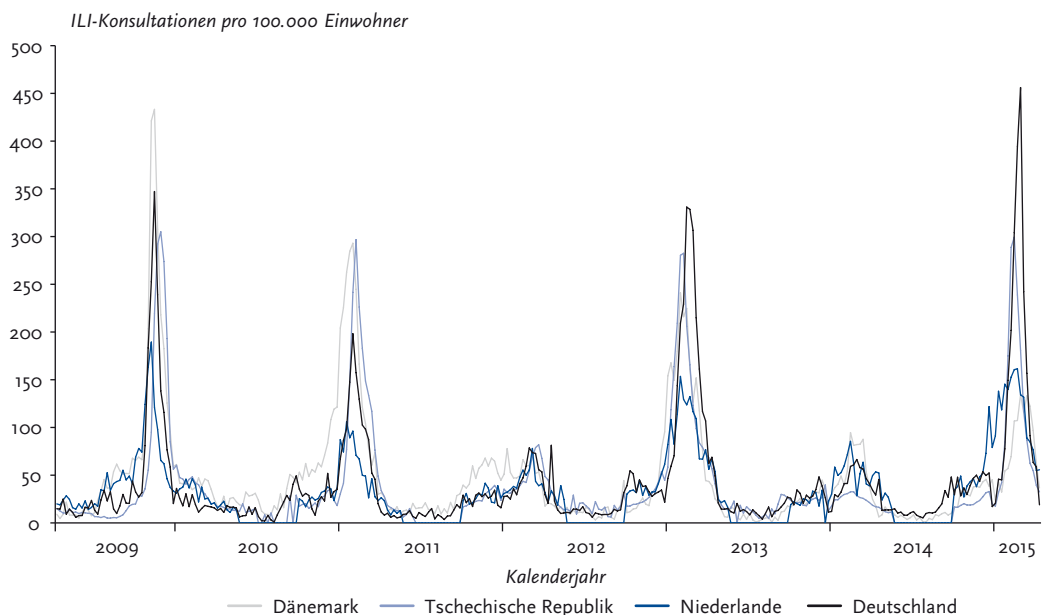
Den wöchentlichen Verlauf der geschätzten ILI-Konsultationsinzidenz für die sieben Altersgruppen von der 1. KW 2014 bis zur 15. KW 2015 zeigt die Abbildung 34, die neben den Ergebnissen für die schwache Influenzawelle 2013/14 von der 8. bis 14. KW 2014 auch die der starken Influenzawelle 2014/15 von der 2. KW bis zur 15. KW 2015 darstellt. Während die Werte der

ARE-Konsultationsinzidenz für Säuglinge und Kleinkinder bis 4 Jahre immer deutlich höher als für die anderen Altersgruppen waren [3] (siehe auch Kap. 5), gab es keine ausgeprägten Unterschiede zwischen den ILI-Konsultationsinzidenzen für die Kleinkinder und denen anderer Altersgruppen. In der Pandemie 2009 übertraf die ILI-Konsultationsinzidenz der 5- bis 14-jährigen sichtbar die aller anderen Altersgruppen. In der Saison 2014/15 waren die ILI-Konsultationsinzi-

**Tab. 10:** Bivariate Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten für die wöchentlichen ILI-Konsultationskoeffizienten von Deutschland und den benachbarten Ländern Belgien, den Niederlanden, Dänemark, Polen und der Tschechischen Republik im Zeitraum von der 16. KW 2009 bis zur 15. KW 2015 (basierend auf Daten für 217 Wochen, die für alle fünf Nachbarländer vorlagen).

	Niederlande	Belgien	Dänemark	Polen	Tschechische Republik	Deutschland
Niederlande	1,0000					
Belgien	0,7515	1,0000				
Dänemark	0,6761	0,8402	1,0000			
Polen	0,6092	0,3873	0,3750	1,0000		
Tschechien	0,6478	0,6834	0,7219	0,5642	1,0000	
Deutschland	0,7592	0,7027	0,6797	0,6619	0,7347	1,0000

**Abb. 36:** Vergleich der ILI-Konsultationsinzidenz (gesamt) für Deutschland mit der ILI-Konsultationsinzidenz der Niederlande, Dänemark und der Tschechischen Republik von der 16. KW 2009 bis zur 15. KW 2015



denzen für die Altersgruppe der 2- bis 4-Jährigen am höchsten, gleich gefolgt von denen der jungen Erwachsenen von 15 bis 34 Jahre. Der bei der ARE-Konsultationsinzidenz beobachtete Trend, dass mit zunehmendem Alter die Inzidenzwerte abnehmen, deutet sich in den meisten der sechs untersuchten Influenzawellen auch in der Gruppe der Erwachsenen bei der ILI-Konsultationsinzidenz an, aber die ILI-Konsultationsinzidenzen für einige Altersgruppen der Kinder lagen teilweise auch unter denen von Erwachsenen. Insgesamt sind die Unterschiede der ILI-Konsultationsinzidenzen zwischen den Altersgruppen merklich geringer als bei den ARE-Konsultationsinzidenzen.

In der Abbildung 35 wird die für Deutschland geschätzte ILI-Konsultationsinzidenz für die gesamte Bevölkerung mit der ARE-Konsultationsinzidenz, die von der AGI traditionell für die Bevölkerung geschätzt wurde, verglichen. Der Korrelationskoeffizient zwischen beiden Inzidenzen beträgt 0,8546 ( $n = 313$  Wochenmeldungen), der Zusammenhang ist statistisch hoch signifikant.

Der zeitliche Verlauf der ILI-Konsultationsinzidenz für Deutschland korreliert jeweils mit den ILI-Inzidenzen der benachbarten Länder (Abb. 36), dabei liegen die Korrelationskoeffizienten zwischen 0,6619 und 0,7592 (Tab. 10). Die paarweisen Korrelationskoeffizienten zwischen den ILI-Inzidenzen der mit Deutschland benachbarten Länder untereinander nehmen Werte zwischen 0,3750 und 0,8402 an. Alle Zusammenhänge sind statistisch signifikant.

### 7.3.3 Diskussion

Die geschätzte ILI-Konsultationsinzidenz aus den in SEED<sup>ARE</sup> erfassten Fällen mit den ICD-10-Codes der Kategorien J09, J10 und J11 entspricht hinsichtlich des Verlaufs und der Höhe derjenigen der deutschen Nachbarländer Dänemark, den Niederlanden und der Tschechischen Republik, so dass diese Schätzungen als Indikator für die ILI-Inzidenz in Deutschland geeignet erscheinen. Damit können für Deutschland neben den Konsultationsinzidenzen für ARE auch diejenigen für ILI im ambulanten Bereich abgebildet werden.

Die bivariaten Korrelationskoeffizienten zwischen den untersuchten Nachbarländern und

Deutschland liegen zwischen 0,66 und 0,76, wohingegen sie zwischen den Ländern untereinander zwischen 0,38 und 0,84 liegen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass durch die durchschnittlich größere geografische Entfernung zwischen den Nachbarländern untereinander als zwischen den Nachbarländern und Deutschland auch größere Unterschiede in der wöchentlichen Stärke der Influenzaviruszirkulation bestanden haben können. Zwischen den beiden benachbarten Ländern Belgien und den Niederlanden beträgt der Korrelationskoeffizient 0,75 und zwischen Polen und Tschechien 0,56. Die von Belgien und Polen gemeldeten Inzidenzen liegen in ihren absoluten Werten höher als die von den Niederlanden, Dänemark, der Tschechischen Republik und Deutschland. Insgesamt variieren die Werte europäischer Länder sehr stark, was auf länderspezifische Unterschiede in der Erfassung der ILI, einem unterschiedlichen Konsultationsverhalten und unterschiedlichen Gesundheitssystemen insgesamt zurückzuführen ist [7]. Für die Beobachtung der Influenzaaktivität sind vor allem die relativen Veränderungen der Inzidenzen der einzelnen Länder im zeitlichen Verlauf aufschlussreich, das Niveau der Werte spielt eine untergeordnete Rolle und könnte für Vergleiche der Länder untereinander über zu erarbeitende Wichtungsfaktoren angepasst werden. Einige Länder wie Belgien und die Tschechische Republik melden bereits sowohl ARE- als auch ILI-Inzidenzen an das europäische Influenzanezwerk. Auch für diese Länder ist eine große Differenz zwischen ARE- und ILI-Inzidenzen zu verzeichnen, die in der Größenordnung der deutschen Werte liegt [8].

Das Verhältnis der Werte zwischen ARE- und ILI-Raten, die aus dem auf Bevölkerungsebene basierten Erhebungssystem GrippeWeb [9] in Deutschland bestimmt werden, ist deutlich kleiner [10] als das aus den berechneten ARE- und ILI-Konsultationsinzidenzen auf Praxisebene. Vermutlich nutzen Ärzte die Diagnosecodes sehr viel selektiver und kodieren bei einer akuten respiratorischen Erkrankung mit Fieber und zusätzlich Husten oder Halsschmerzen (GrippeWeb-Falldefinition für ILI) auch beispielsweise Bronchitis mit dem ICD-10-Code J20 oder J02 als akute Pharyngitis. Darauf weist auch das deutlich größere Verhältnis von ARE- zu ILI-Konsultationsinzidenz im Vergleich zum Verhältnis aus ARE- und ILI-Rate

bei GrippeWeb außerhalb der Influenzawellen hin.

Als Limitation der ILI-Surveillance durch SEED<sup>ARE</sup> muss zurzeit noch die zu geringe Zahl der beteiligten Praxen genannt werden. Die räumliche Verteilung der Sentinelpraxen hat ihren Schwerpunkt im Süden und Westen Deutschlands und die Anzahl der meldenden Ärzte in SEED<sup>ARE</sup> liegt mit 0,3 % unter der von der WHO für eine Influenzasurveillance empfohlenen Mindestanzahl von 1 % aller hausärztlich tätigen Ärzte. Momentan bilden die Sentinelpraxen aus SEED<sup>ARE</sup> noch keine repräsentative Stichprobe der hausärztlich tätigen Praxen in Deutschland.

Um die Güte der Schätzungen für die ILI-Konsultationsinzidenz in Deutschland zu erhöhen, ist die Mitarbeit weiterer hausärztlich tätiger Praxen, die eine entsprechende Praxissoftware installiert haben, dringend erforderlich und herzlich willkommen [11].

## Referenzen

- [1] Arbeitsgemeinschaft Influenza. Homepage der Arbeitsgemeinschaft Influenza, abrufbar unter: <https://influenza.rki.de/Arbeitsgemeinschaft.aspx>.
- [2] World Health Organization. A manual for estimating disease burden associated with seasonal influenza. Abrufbar unter: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/178801/1/9789241549301\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/178801/1/9789241549301_eng.pdf).
- [3] Buda, S, Köpke, K, Prahm, K et al. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2013/14. Abrufbar unter <https://influenza.rki.de/Saisonbericht.aspx>.
- [4] Köpke, K. Influenzaüberwachung: Surveillance der Krankheitslast. Deutsches Ärzteblatt. (2009); 106:5;A-176.
- [5] European Centre for Disease Prevention and Control. EISN Epidemiological data, abrufbar unter [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal\\_influenza/epidemiological\\_data/Pages/influenza\\_activity\\_EU\\_EEA\\_activity\\_maps.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal_influenza/epidemiological_data/Pages/influenza_activity_EU_EEA_activity_maps.aspx).
- [6] an der Heiden, MA, Köpke, K, Buda, S et al. Estimates of excess medically attended acute respiratory infections in periods of seasonal and pandemic influenza in Germany from 2001/02 to 2010/11. PLoS one. (2013); 8:7:e64593. Epub 2013/07/23.
- [7] Aguilera, JF, Paget, WJ, Mosnier, A et al. Heterogeneous case definitions used for the surveillance of influenza in Europe. European journal of epidemiology. (2003); 18:8:751-754. Epub 2003/09/17.
- [8] Kyncl, J, Paget, WJ, Havlickova, M et al. Harmonisation of the acute respiratory infection reporting system in the Czech Republic with the European community networks. Euro Surveill. (2005); 10:3:30-33. Epub 2005/04/14.
- [9] GrippeWeb. GrippeWeb Homepage. Abrufbar unter: <https://grippeweb.rki.de>.
- [10] GrippeWeb. GrippeWeb-Wochenberichte. Abrufbar unter <https://grippeweb.rki.de/Materials.aspx>.
- [11] Arbeitsgemeinschaft Influenza. Informationen für Praxen, die sich an der Sentinelsurveillance beteiligen möchten. Abrufbar unter <https://influenza.rki.de/Sentinelpraxis.aspx>.

## 8 Influenza-Impfung

### 8.1 Zusammensetzung des Impfstoffs

In der Saison 2014/15 waren entsprechend der Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) folgende Varianten im Influenzaimpfstoff enthalten [1]:

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

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

Aufgrund der in der Saison 2014/15 unzureichenden Übereinstimmung der A(H3N2) Impfstoffkomponente mit den hauptsächlich zirkulierenden A(H3N2)-Viren empfiehlt die WHO für die Saison 2015/16 eine veränderte Zusammensetzung des Impfstoffes [2]. Dabei empfiehlt die WHO auch, die B-Komponente zu wechseln, da die neue B-Komponente besser mit den in der Saison 2014/15 hauptsächlich zirkulierenden Influenza B-Viren reagiert hat:

- ▶ Influenza A(H1N1)-Komponente: ein A/California/7/2009 (H1N1)-ähnliches Virus
- ▶ Influenza A(H3N2)-Komponente: ein A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2)-ähnliches Virus
- ▶ Influenza B-Komponente: ein B/Phuket/3073/2013-ähnliches Virus (Yamagata-Linie)

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

### Referenzen

- [1] World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2014-2015 northern hemisphere influenza season. Abrufbar unter: [http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2014-15\\_north/en](http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2014-15_north/en)
- [2] World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2015-16 northern hemisphere influenza season. Abrufbar unter: [http://www.who.int/entity/influenza/vaccines/virus/recommendations/2015-16\\_north/en](http://www.who.int/entity/influenza/vaccines/virus/recommendations/2015-16_north/en)

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

*Annicka Reuß und Udo Buchholz*

Da sich Influenzaviren kontinuierlich verändern, spricht die Weltgesundheitsorganisation jährlich eine Empfehlung für die Zusammensetzung des jeweils aktuellen Impfstoffes aus. Es ist daher notwendig, die Wirksamkeit der Impfung gegen saisonale Influenza (Impfeffektivität) jährlich neu zu bestimmen [1, 2]. Für die Saison 2014/15 wurde, wie in den Vorjahren, in einer so genannten »Test-negativen Fall-Kontroll-Studie« untersucht, wie wirksam die saisonale Influenza-Impfung gegen eine laborbestätigte Influenzaerkrankung schützte. Die Impfeffektivität wurde für jegliche Influenzaviren sowie einzeln für die Subtypen Influenza A(H1N1)pdm09, A(H3N2) bzw. den Typ B bestimmt.

Es wurden die Untersuchungsergebnisse von Patientenproben aus der virologischen Surveillance der AGI ausgewertet. Die Daten aus der integrierten Bundeslandsurveillance (IBS) wurden aufgrund ihrer hohen Heterogenität nicht mit in die Analyse eingeschlossen. Zur Studienpopulation gehörten ambulante Patienten, die zwischen der 41. KW 2014 und 19. KW 2015 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 Influenza A(H1N1)pdm09, A(H3N2) oder Influenza B mittels PCR erfolgt war. Zur Kontrollgruppe zählten Patienten, die negativ auf Influenza getestet wurden. Es wurde angenommen, dass 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 insgesamt, Influenza A(H1N1)pdm09, A(H3N2) bzw. Influenza B wurde jeweils anhand einer logistischen Regressionsanalyse und der Formel [Effektivität = 1 – Odds Ratio] berechnet.

Insgesamt wurden 2.252 ILI-Patienten, die zwischen der 41. KW 2014 und 19. KW 2015 erkrankten und auf Influenza getestet wurden, in der Analyse berücksichtigt. Bei 1.065 (47 %) Patienten lag eine Influenza-Infektion vor (Fälle) und bei 1.187 (53 %) Patienten wurden keine Influenzaviren nachgewiesen (Kontrollen). Von den Fällen hatten 160 (15 %) eine Infektion mit Influenza A(H1N1)pdm09, 664 (62 %) eine Infektion mit Influenza A(H3N2), und 228 (21 %) eine Infektion mit Influenza B. Zusätzlich trat bei zehn (1 %) Fällen eine Ko-Infektion mit zwei Influenzaviren auf (sechs Fälle mit einer Ko-Infektion von A(H3N2) und B sowie vier Fälle mit einer Ko-Infektion von A(H3N2) und A(H1N1)pdm09). Bei drei (1 %) Fällen lag keine Information zum Influenzasubtyp bzw. -typ vor. Der Altersmedian der Fälle betrug 21 Jahre (Interquartilsbereich: 6 bis 47 Jahre) und der Altersmedian der Kontrollen 14 Jahre (Interquartilsbereich: 3 bis 41 Jahre;  $p=0,0001$ ). 103 von 1.065 (9,6 %) Fällen und 119 von 1.187 (10,0 %) Kontrollen waren geimpft.

Bei der Berechnung der Impfeffektivität wurden die Variablen Alter, Saisonwoche, Grunderkrankungen und Impfzielgruppe untersucht. Unterschiede in der Impfeffektivität gegen eine laborbestätigte Influenza-Erkrankung (unabhängig vom (Sub-)Typ) zwischen verschiedenen Altersgruppen deuteten sich an, waren aber statistisch nicht signifikant: 23 % (95 %-KI: -31 bis 54 %) in der Altersgruppe unter 15 Jahre, 17 % (95 %-KI: -39 bis 51 %) in der Altersgruppe von 15 bis 59 Jahren und 44 % (95 %-KI: -8 bis 71 %) in der Altersgruppe über 60 Jahren. Aufgrund dieser nicht signifikanten Unterschiede wurde nachfolgend für Alter adjustiert.

Die für Altersgruppe und Erkrankungswoche adjustierte Impfeffektivität gegen eine laborbestätigte Influenza (ohne Berücksichtigung des (Sub-)Typs) in der Saison 2014/15 betrug 27 % (95 %-KI: -1 bis 47 %). Für die einzelnen (Sub-)Typen lag die für Altersgruppe und Erkrankungswoche (für A(H1N1)pdm09 zusätzlich für Grunderkrankungen und Impfzielgruppe) adjustierte Impfeffektivität gegen eine laborbestätigte Influenza A(H1N1)pdm09-Erkrankung bei 40 % (95 %-KI: -15 bis 69 %), gegen eine laborbestätigte Influenza A(H3N2)-Erkrankung bei 29 % (95 %-KI: -2 bis 51 %) und gegen eine laborbestätigte Influenza B-Erkrankung bei 3 % (95 %-KI: -68 bis 45 %).

Die Effektivität der saisonalen Influenza-Impfung gegen eine laborbestätigte Influenzaerkrankung kann in Abhängigkeit von Typ bzw. Subtyp und den untersuchten Saisons unterschiedlich ausfallen. So wurde in den vorherigen Saisons 2013/14 bzw. 2012/13 in Deutschland für A(H1N1)pdm09 eine Effektivität von 55 % (95 %-KI: -97 bis 90 %) bzw. 58 % (95 %-KI: 23 bis 77 %), für A(H3N2) eine Effektivität von -66 % (95 %-KI:

**Tab. 11:** Publierte Schätzungen zur vorläufigen Influenzaimpfeffektivität („mid-season estimates“), Test-negative Fall-Kontroll-Studien, Saison 2014/15 (Stand: 14.07.2015)

Land	Anzahl der Studienteilnehmer	Impfeffektivität gegen Influenza	Impfeffektivität gegen A(H3N2)
UK [5]	1.341	3 % (95 %-KI: -45 bis 36 %)	-2 % (95 %-KI: -56 bis 33 %)
USA [6]	2.321	23 % (95 %-KI: 8 bis 36 %)	22 % (95 %-KI: 5 bis 35 %)
Kanada [7]	861	-1 % (95 %-KI: -40 bis 28 %)	-8 % (95 %-KI: -50 bis 23 %)

-187 bis 17 %) bzw. 26 % (95 %-KI: -22 bis 55 %) und für Influenza B eine Effektivität von 52 % (95 %-KI: -287 bis 94 %) bzw. 25 % (95 %-KI: -23 bis 55 %) geschätzt [3, 4].

Die beobachtete niedrige Impfeffektivität gegen eine laborbestätigte A(H3N2)-Erkrankung stimmt überein mit der Tatsache, dass die untersuchten A(H3N2)-Viren in der vergangenen Saison eine genetische Drift aufwiesen und daher nicht mit dem Impfstamm übereinstimmten. Dies zeigte auch die antigene Charakterisierung. A(H3N2)-Viren wurden bei der Mehrzahl der Fälle (62 %) nachgewiesen.

Zur Wirksamkeit der saisonalen Impfung kann auf alleiniger Basis der deutschen Ergebnisse nur eingeschränkt eine belastbare Aussage getroffen werden. Dies ist vor allem dadurch bedingt, dass der Anteil der geimpften Personen sowohl bei Fällen als auch bei Kontrollen sehr niedrig ist, so dass die Punktschätzer der Impfeffektivität nur mit großer Unsicherheit angegeben werden können. Zudem sind die Fallzahlen insbesondere in der Gruppe der über 60-Jährigen gering, so dass die Interpretation der Ergebnisse einschränkt ist.

Die Schätzungen für Deutschland (Impfeffektivität von 27 %, 95 %-KI: -1 bis 47 %) für die Saison 2014/15 sind vergleichbar mit den bisher publizierten Ergebnissen anderer Länder mit dem gleichen Studienansatz [5, 6, 7]. So wurde früh in der Saison 2014/15 im Vereinigten Königreich (UK), in den USA und in Kanada eine Impfeffektivität von 3 %, 23 % bzw. -1 % gegen eine laborbestätigte Influenzaerkrankung errechnet (Tab. 11). Influenza B-Viren und A(H1N1)pdm09-Viren sind in der vergangenen Saison in UK und Nordamerika bis zum Zeitpunkt der Publikationen kaum zirkuliert, daher liegen aus den genannten drei Ländern keine Vergleichswerte vor.

## Referenzen

- [1] Kissling, E, Valenciano, M, Buchholz, U et al. Influenza vaccine effectiveness estimates in Europe in a season with three influenza type/subtypes circulating: the I-MOVE multicentre case-control study, influenza season 2012/13. *Euro Surveill.* (2014); 19:6; Epub 2014/02/22.
- [2] Valenciano, M, Kissling, E, Reuss, A et al. The European I-MOVE Multicentre 2013-2014 Case-Control Study. Homogeneous moderate influenza vaccine effectiveness against A(H1N1)pdm09 and heterogeneous results by country against A(H3N2). *Vaccine.* (2015); 33:24;2813-2822. Epub 2015/05/06.
- [3] Buda, S, Köpke, K, Prahm, K et al. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2013/14. Robert Koch-Institut. Abrufbar unter <https://influenza.rki.de/Saisonbericht.aspx>.
- [4] Buda, S, Köpke, K, Prahm, K et al. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2012/13. Robert Koch-Institut. Abrufbar unter <https://influenza.rki.de/Saisonbericht.aspx>.
- [5] Pebody, RG, Warburton, F, Ellis, J et al. Low effectiveness of seasonal influenza vaccine in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: 2014/15 mid-season results. *Euro Surveill.* (2015); 20:5;21025.
- [6] Flannery, B, Clippard, J, Zimmerman, RK et al. Early estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness - United States, January 2015. *MMWR Morbidity and mortality weekly report.* (2015); 64:1;10-15.
- [7] Skowronski, DM, Chambers, C, Sabaiduc, S et al. Interim estimates of 2014/15 vaccine effectiveness against influenza A(H3N2) from Canada's Sentinel Physician Surveillance Network, January 2015. *Euro Surveill.* (2015); 20:4; Epub 2015/02/07.

### 8.3 Impfpfempfehlung für saisonale Influenza in der Saison 2015/16

*Cornelius Remschmidt*

Die Influenzaimpfpfempfehlung der Ständigen Impfkommision (STIKO) wurde im Vergleich zum Vorjahr nicht verändert. Die STIKO empfielt weiterhin die jährliche Impfung gegen die saisonale Influenza für alle Personen ab 60 Jahre, für Personen jeden Alters mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens (wie z. B. chronische Krankheiten der Atmungsorgane, Herz- oder Kreislaufkrankheiten, Leber- oder Nierenkrankheiten, Diabetes mellitus oder andere Stoffwechselkrankheiten, chronische neurologische Grundkrankheiten, wie z. B. Multiple Sklerose mit durch Infektionen getriggerten Schüben, angeborene oder erworbene Immundefizienz oder HIV-Infektion) sowie für Bewohner von Alters- oder Pflegeheimen [1]. Zusätzlich wird die saisonale Influenza-Impfung auch allen gesunden Schwangeren ab dem 2. Trimenon und Schwangeren mit einer chronischen Grundkrankheit ab dem 1. Trimenon empfohlen. Außerdem sollten Personen mit erhöhter beruflicher Gefährdung (z. B. medizinisches Personal) und Personen, die als mögliche Infektionsquelle für von ihnen betreute Risikopersonen fungieren können, gegen saisonale Influenza geimpft werden. Um eine Doppelinfektion mit aviärer Influenza zu vermeiden, sollten ferner Personen mit direktem Kontakt zu Geflügel und Wildvögeln eine Influenza-Impfung erhalten.

Die STIKO empfielt zur Impfung gegen Influenza die Anwendung eines »Impfstoffes mit aktueller von der WHO empfohlener Antigenkombination«. Während es bei Kindern von 7 bis 17 Jahren und bei Erwachsenen keine impfstoffspezifische Empfehlung gibt, empfielt die STIKO, Kinder im Alter von 2 bis 6 Jahren, bei denen eine Influenza-Impfung indiziert ist, bevorzugt mit dem Lebendimpfstoff zu impfen, sofern keine Kontraindikation vorliegt. Grund für diese präferentielle Empfehlung ist, dass die vorliegende Evidenz auf eine bessere Wirksamkeit des Lebendgegenüber den Totimpfstoffen hinweist [2]. Die Indikationsgruppen für die Influenza-Impfung bleiben in dieser Altersgruppe unverändert –

es handelt sich weiterhin nicht um eine Empfehlung zur generellen Impfung auch gesunder Kinder. Weitere Informationen sind abrufbar unter: [www.rki.de/impfen](http://www.rki.de/impfen) sowie [www.stiko.de](http://www.stiko.de).

#### Referenzen

- [1] STIKO. Mitteilung der Ständigen Impfkommision am Robert Koch-Institut (RKI): Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: August 2015. Epidemiologisches Bulletin. (2015); 2015;34:327-362.
- [2] STIKO. Mitteilung der Ständigen Impfkommision am Robert Koch Institut (RKI): Wissenschaftliche Begründung für die Änderung der Empfehlung zur Impfung gegen Influenza. Epidemiologisches Bulletin. (2013); 2013:36-37:365-370.

### 8.4 Influenza-Impfquoten und -Impfverhalten von älteren Menschen und Personen mit chronischen Erkrankungen in den Saisons 2012/13 und 2013/14

*Birte Bödeker*

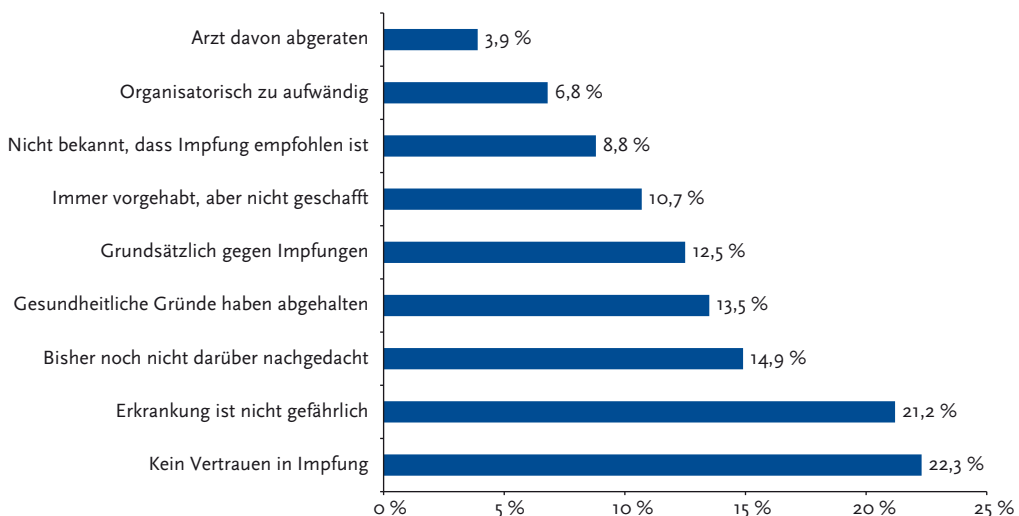
Ältere Menschen und Personen mit chronischen Erkrankungen haben ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Influenza-Krankheitsverläufe [1–3]. Daher empfielt die Ständige Impfkommision diesen Risikogruppen die jährliche Influenza-Impfung [4]. Zur Steigerung der Impfquoten in diesen Bevölkerungsgruppen führen das RKI und die BZgA jährlich die gemeinsame Impfkampagne »Wir kommen der Grippe zuvor« durch. Um Ärzte bei der Information ihrer Patienten zu unterstützen, werden umfangreiche zielgruppenspezifische Informationsmaterialien zur Verfügung gestellt ([www.impfen-info.de](http://www.impfen-info.de)). Die Datenlage zu Influenza-Impfquoten und zum Influenza-Impfverhalten bei älteren und chronisch kranken Menschen ist insgesamt limitiert. Um die Impfprävention in diesen Risikogruppen zu verbessern, ist ein genaueres Verständnis des



Influenza-Impfverhaltens jedoch sehr wichtig. In der Zeit von März bis Juni 2014 wurde daher durch das RKI eine bundesweite computergestützte telefonische Befragung (CATI) in der Gesamtbevölkerung durchgeführt. Den Stichprobenrahmen bildete die deutschsprachige, erwachsene Wohnbevölkerung in Privathaushalten, die entweder über einen Festnetz- und/oder einen Mobilfunkanschluss verfügen. Die Ergebnisse wurden bereits publiziert [5]. Untersucht wurden insbesondere die Influenza-Impfquoten für 2012/13 und 2013/14, Einstellungen und Wissen zur Influenza-Impfung und zur Erkrankung sowie weitere Faktoren, die die Impfentscheidung von älteren und chronisch kranken Menschen beeinflussen. Insgesamt wurden 1.519 Telefoninterviews durchgeführt. Die Influenza-Impfquote lag bei Personen  $\geq 60$  Jahren in 2012/13 bei 50,0 % und in 2013/14 bei 49,4 %; bei Chronikern im Alter von 18-59 Jahren waren 24,1 % bzw. 22,6 % geimpft [5]. Die am häufigsten aufgeführten Gründe gegen eine Influenza-Impfung von Personen, die  $\geq 60$  Jahre und/oder chronisch krank waren, waren Misstrauen in die Impfung (22,3 %) und die Wahrnehmung, dass die Erkrankung nicht gefährlich sei (21,2 %) (Abb. 37). Darüber hinaus konnten erhebliche Wissenslücken identifiziert

werden. So glaubten zum Beispiel etwa die Hälfte der Risikopersonen ( $\geq 60$  Jahre und/oder chronisch krank), dass die Influenza-Impfung eine Erkrankung verursachen kann [5]. Sowohl für Personen  $\geq 60$  Jahren als auch für chronisch kranke Menschen zwischen 18 und 59 Jahren war der Impfstatus positiv assoziiert mit dem weiblichen Geschlecht, der wahrgenommenen erhöhten Erkrankungsschwere und der besseren Impfwirksamkeit; der Impfstatus war negativ assoziiert mit der wahrgenommenen erhöhten Wahrscheinlichkeit bzw. Schwere möglicher Impfnebenwirkungen. Bei älteren Menschen waren zusätzliche beeinflussende Faktoren des Impfstatus das Alter, vorliegende chronische Erkrankungen und der Hinweis auf die Impfung im Rahmen eines Arztbesuches innerhalb der letzten sechs Monate [5]. Aufgrund der insgesamt noch zu geringen Influenza-Impfquoten bei älteren und chronisch kranken Menschen zeigt sich weiterhin großer Handlungsbedarf. Das für die Saison 2014/15 von der Europäischen Union geforderte Ziel einer Influenza-Impfquote von 75 % bei älteren Menschen wird noch nicht erreicht. Die Ergebnisse zeigen, dass insbesondere persönliche Risikoeinschätzungen zur Erkrankung und Impfung eine wichtige Rolle im Entscheidungsprozess für oder gegen die

**Abb. 37: Genannte Gründe gegen die Influenza-Impfung von 586 ungeimpften Personen, die  $\geq 60$  Jahre alt und/oder chronisch krank waren [5].**



Influenza-Impfung spielen. Die im Rahmen der Studie gewonnenen Ergebnisse sollen als empirische Basis für die Entwicklung und Umsetzung lokaler und bundesweiter zielgruppenspezifischer Kommunikationsmaßnahmen genutzt werden, um die Impfbereitschaft zu erhöhen. Sowohl ältere und chronisch kranke Menschen als auch die Ärzteschaft müssen verstärkt über den Nutzen der Influenza-Impfung informiert werden.

## Referenzen

- [1] Mertz, D, Kim, TH, Johnstone, J et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. (2013); 347:f5061. Epub 2013/08/27.
- [2] Uyeki, TM. Preventing and controlling influenza with available interventions. *The New England journal of medicine*. (2014); 370:9:789-791. Epub 2014/01/24.
- [3] 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.
- [4] STIKO. Mitteilung der Ständigen Impfkommision am Robert Koch-Institut (RKI): Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: August 2014. *Epidemiologisches Bulletin*. (2014); 2014;34:305-340.
- [5] Bödeker, B, Remschmidt, C, Schmich, P et al. Why are older adults and individuals with underlying chronic diseases in Germany not vaccinated against flu? A population-based study. *BMC public health*. (2015); 15:618. Epub 2015/07/08.

## 9 Influenza als Zoonose

*Silke Buda und Timm Harder  
(Friedrich-Loeffler-Institut)*

Humane Erkrankungsfälle nach Infektion mit Influenzaviren, die in Tieren endemisch zirkulieren, sind vielfach in der Literatur beschrieben. Erfolgt die Übertragung direkt oder indirekt vom Tier auf den Menschen, ist die Influenza auch als Zoonose zu bezeichnen. Spezies-spezifische Influenzaviren zirkulieren weltweit in Populationen von Vögeln (Hauptreservoir für Influenza A-Viren), Schweinen und Pferden. In bestimmten Regionen sind auch Hunde (Südostasien, USA) und Katzen (Südostasien) von endemischen Influenzavirusinfektionen betroffen. Humane symptomatische Infektionen durch Virusübertragungen von Vögeln (Subtypen H5, H6, H7, H9, H10) und Schweinen (Subtypen H1, H3) auf den Menschen sind beschrieben. Bei zoonotischen Infektionen besteht potentiell immer die Gefahr, dass sich diese für das humane Immunsystem in der Regel unbekanntes Influenzaviren an den Menschen adaptieren und fortgesetzt von Mensch zu Mensch übertragbar werden. Damit haben solche Viren immer ein pandemisches Potential und müssen besonders aufmerksam im Rahmen der Influenzasurveillance sowohl auf Veterinär- als auch auf Humanseite überwacht werden. Bestätigte zoonotische Infektionen müssen gemäß den internationalen Gesundheitsvorschriften an die WHO gemeldet werden. Zu aviären oder porcinen Influenza A-Viren, die bereits zu zoonotischen Übertragungen mit humanen Erkrankungen geführt haben und von der WHO als besonders relevant eingestuft werden, veröffentlicht die WHO halbjährlich eine Empfehlung von möglichen Kandidat-Impfstämmen. In diesen Empfehlungen wird jeweils ausführlich auf das Auftreten von humanen Infektionen und die jeweils wichtigsten zirkulierenden Virus-Varianten eingegangen [1].

### 9.1 Aviäre Influenza

#### 9.1.1 Influenzavirusinfektionen von Wildvögeln und Hausgeflügel

Die wildlebende Wasservogelpopulation stellt das natürliche Wirtsreservoir aller derzeit bei Vögeln beschriebenen Subtypen (16 HA, 9 NA) der Influenza A-Viren dar. Zwei weitere Influenza-A-ähnliche Orthomyxoviren, die zunächst als H17N10 und H18N11 charakterisiert wurden, konnten in Fledermäusen in Mittel- und Südamerika nachgewiesen werden [2]. Hinweise für 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 bei intensiv gehaltenem Geflügel 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 hoch pathogenen Varianten mutieren. Solche hoch pathogenen aviären Influenzaviren (HPAIV) sind die Erreger der klassischen Geflügelpest, einer akut und mit hoher Kontagiosität verlaufenden Infektion, die eine sehr hohe Letalität im Geflügel bedingt und daher weltweit tierseuchenrechtlich kontrolliert wird. Trotz erheblicher Anstrengungen der betroffenen Länder bleiben seit etwa 2003 weite Teile Südasiens sowie Ägypten anhaltend von endemischen Infektionen mit dem HPAIV des Subtyps A(H5N1) betroffen [4, 5]. Einschleppungen dieses Virus in Wildvogelpopulationen sowie vereinzelte Ausbrüche in Hausgeflügelbeständen wurden in den Jahren 2006 und 2007 in Deutschland und anderen europäischen Ländern

sowie 2010 und auch 2015 in Rumänien und Bulgarien nachgewiesen.

Im Januar 2014 wurde ein neues hoch pathogenes aviäres Influenzavirus des Subtyps A(H5N8) in Hühner- und Entenbeständen Südkoreas nachgewiesen. Im November 2014 gelangte es nach Europa und Japan, und kurz darauf tauchte es auch in Nordamerika auf. An der Westküste Kanadas verursachte eine neue HPAIV H5 Reassortante Geflügelpestausbürche bei Hühnern und Puten. Im Januar 2015 begann eine Serie von A(H5N2)-Ausbrüchen, die anhält und bisher 13 Bundesstaaten in den USA und zwei in Kanada betrifft. Bisher wurden in Nordamerika insgesamt mehr als 200 Geflügelpestausbürche und über 45 Millionen Tierverluste gemeldet. Infektionen wurden auch bei mehr als 70 Wasservögeln bekannt [6]. Das Hämagglutinin dieser HPAI A(H5N8)- und A(H5N2)-Viren gehört der Clade 2.3.4.4 an und damit einem anderen Stamm als den z. B. in Ägypten zirkulierenden HPAI A(H5N1)-Viren [1, 7, 8].

In Deutschland verursachte das HPAIV A(H5N8) fünf Geflügelpestausbürche bei Hausgeflügel und einen im Zoo Rostock, es wurde in Europa allerdings nur vereinzelt in Wildvögeln nachgewiesen. Eine stärkere Beteiligung der Wildvogelpopulation wurde aus Korea, Japan und den USA berichtet. Seit April 2015 werden außerdem vermehrt Geflügelpestausbürche durch HPAIV A(H5N1) aus Afrika und Asien gemeldet. Der letzte HPAIV A(H5N1)-Fall bei Geflügel in Europa ereignete sich im Januar 2015 in Bulgarien. Zum selben Zeitpunkt meldete Ägypten 460 HPAIV A(H5N1)-Neuausbrüche. Auch in Westafrika wurden 124 Ausbrüche bei Geflügel v. a. in Burkina Faso und Nigeria angezeigt. In seiner Risikobewertung betrachtet das Friedrich-Loeffler-Institut (FLI) detailliert verschiedene Eintragungsszenarien von HPAIV A(H5N8), A(H5N1) oder anderen H5-Subtypen nach Deutschland und das damit verbundene Risiko des Auftretens von Geflügelpestausbürchen in deutschen Geflügelbeständen [10]. Das Übertragungs- und Pathogenitätspotential der HPAI A(H5N8)- und A(H5N2)-Viren wurde in Säugetiermodellen und humanen Zellkulturen getestet. Dabei konnte keine Übertragung zwischen Frettchen gezeigt werden, die Pathogenität in Mäusen war geringer als bei HPAI A(H5N1)-Viren [11].

Selten kommen in Europa auch autochtho-

ne HPAI Ausbrüche vor, so 2013 in Italien, wo sechs industrielle Geflügelbestände von HPAIV A(H7N7)-Infektionen betroffen waren. Im Zuge dieser Ausbrüche kam es in drei Fällen auch zu humanen Infektionen mit diesem Virus, die jedoch klinisch milde verliefen [4]. Im Vereinigten Königreich gab es 2014 und 2015 ebenfalls einen Nachweis von HPAI A(H7N7) in einem einzelnen Hühnerbestand, und auch Deutschland war im Juli 2015 von einem HPAI A(H7N7) Ausbruch in einem Legehennenbestand betroffen; direkte epidemiologische Zusammenhänge zwischen diesen Ausbrüchen bestanden nicht. Sporadische Infektionen mit niedrig pathogenen aviären Influenzaviren (NPAIV) der Subtypen H5 und H7 werden dagegen regelmäßig bei Geflügel in Europa nachgewiesen, wobei auch deutsche Geflügelhaltungen betroffen waren. Vermutete Eintragsquelle dieser Infektionen sind Wildvogelbestände, in denen NPAIV dieser Subtypen konstant nachweisbar sind. Freilandgeflügelbestände sind stärker durch Einträge von Influenza A-Viren aus dem Wildvogelbereich bedroht. Allerdings kann es auch zu sekundären Infektionen innerhalb der Geflügelpopulation kommen, wobei die Infektionen sich von Bestand zu Bestand ausbreiten. Diese Gefahr besteht insbesondere dann, wenn aufgrund milder klinischer Symptomatik die Infektion nicht rechtzeitig erkannt wird [12]. Zur Abschätzung des Basisrisikos solcher klinisch unerkannt bleibenden Infektionen wird ein europaweites serologisches Monitoring von Geflügelbeständen durchgeführt [13]. Infektionen von Geflügel mit NPAIV der Subtypen H5 und H7 sind anzeigepflichtig und werden tierseuchenrechtlich durch Tilgung der betroffenen Bestände gemäßregelt [14]. Daneben traten seit 2012 vermehrt Infektionen mit aviären Influenzaviren des Subtyps A(H9N2) in Putenbeständen in Deutschland auf; diese Form der aviären Influenza unterliegt weder der Anzeige- noch der Meldepflicht, obwohl sie u. a. in Abhängigkeit vom Alter der Puten zu wirtschaftlich erheblichen Schäden führen kann. Die in Deutschland nachgewiesenen Influenza A(H9N2)-Viren sind allerdings von den in Südostasien zirkulierenden Stämmen, die ein gesteigertes zoonotisches Potential besitzen, deutlich verschieden.

In der Risikobewertung des FLI vom 3.06.2015 wurde das Risiko einer Einschleppung von HPAI-Viren nach Deutschland bei illegaler

Einfuhr von Geflügel und Geflügelprodukten aus Drittländern als „wahrscheinlich“ eingestuft, bei legaler Einfuhr aus Drittländern, innergemeinschaftlichem Verbringen oder durch Personen- und Fahrzeugverkehr dagegen als gering [10]. Das Risiko einer Einschleppung über Wildvögel wird als gering bis mäßig eingestuft.

Akzidentelle Übertragungen aviärer Influenzaviren auch auf Säugetiere kommen nach entsprechender Exposition vereinzelt vor. In seltenen Fällen können sich aus solchen Zufallsinfektionen eigenständig in der neuen Wirtsspezies zirkulierende Influenzaviruslinien herausbilden. Gut belegte Beispiele hierfür sind einige der bei Schweinen, Pferden, Hunden und Meeressäugtieren angetroffenen Influenza A-Virussubtypen, die aviären Ursprungs sind [15]. Hier sind auch Influenza A-Virusinfektionen des Subtyps A(H10N7) bei Seehunden (*Phoca vitulina*) in der Ost- und Nordsee zu nennen, die bei den Tieren schwere Pneumonien auslösten und gehäuft Todesfälle bedingten [16]. Der Mensch stellt diesbezüglich keine Ausnahme dar und kann ebenfalls von sporadischen Infektionen mit aviären Influenzaviren betroffen sein [17].

Im April 2013 wurde in der Volksrepublik China bei Hühnern, Enten und zum Verzehr bestimmten Tauben sowie in Umgebungsproben von Geflügelmärkten ein neues aviäres, niedrig pathogenes Influenza A(H7N9)-Virus identifiziert, nachdem dieses Virus zunächst erstmals bei drei schwer erkrankten Menschen in Shanghai und der Provinz Anhui nachgewiesen worden war. Die A(H7N9)-Viren zirkulieren weiterhin in China und haben bis zum Juli 2015 zu mehr als 670 menschlichen Infektionen geführt. Trotz erheblicher Surveillanceaktivitäten in der chinesischen Geflügelpopulation konnten nur sehr sporadisch A(H7N9) infizierte Einzeltiere (Enten, Hühner) oder viruspositive Umweltproben aus Lebendgeflügelmärkten detektiert werden. Für das Geflügel ist A(H7N9) niedrig pathogen und ruft in infizierten Geflügelbeständen daher keine klinisch fassbaren Erscheinungen hervor. Dies steht im krassen Gegensatz zu den stark erhöhten Sterblichkeitsraten, die in Geflügel beobachtet werden, das mit HPAIV A(H5N1) infiziert ist. Eine Syndromsurveillance, die eine schnelle Identifizierung verdächtiger Geflügelbestände ermöglichen würde, ist daher in Bezug auf A(H7N9) nicht möglich.

Das Friedrich-Loeffler-Institut bewertete das Risiko der Einschleppung von aviärem Influenzavirus des Subtyps A(H7N9) in Geflügelbestände in Deutschland durch illegale Einfuhr aus Drittländern, die von 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 [18].

### 9.1.2 Aviäre Influenzavirusinfektionen des Menschen

Menschliche Infektionen mit aviären Influenzaviren setzen eine Exposition gegenüber erregertauglichem Material voraus. Der Umgang mit virusinfiziertem Hausgeflügel oder Kontakt mit erregertauglichen Ausscheidungen von Vögeln (insbesondere über den Kot) stellen solche Möglichkeiten dar. Eine Reihe serologischer Untersuchungen, die insbesondere an Risikogruppen wie Geflügelhaltern, Entenjägern oder Beschäftigten in Schlachtbetrieben vorgenommen wurden, scheinen häufiger vorkommende, aber offenbar asymptomatisch verlaufende menschliche Infektionen mit aviären Influenzaviren verschiedener Subtypen zu belegen [19]. Aufgrund komplexer serologischer Kreuzreaktivitäten der verschiedenen Influenzavirussubtypen untereinander sind diese Befunde jedoch schwer zu interpretieren [15]. Der Nachweis einer floriden Infektion durch die Detektion des Virus selbst wurde in keiner dieser Studien geführt.

Virologisch belegte menschliche Infektionen mit aviären Influenzaviren summieren sich seit 1959 auf über 1.500 dokumentierte Fälle [20–22]. Die Mehrzahl dieser Fälle stammt aus der Zeit nach 2003 und ist auf das HPAI A(H5N1) Virus zurückzuführen (844 Fälle, 449 (51 %) davon tödlich) [21, 23]. Die übrigen Fälle sind im Wesentlichen auf Infektionen mit Viren der Subtypen H7 zurückzuführen. Im Zusammenhang mit HPAI Ausbrüchen des Subtyps A(H7N7) in Geflügel in den Niederlanden 2003 gab es Hinweise auf eine Häufung von Infektionen (n = 89), wobei ein Fall tödlich endete und auch Hinweise auf Mensch-zu-Mensch Übertragungen gewonnen wurden

[22, 24]. Seit Frühjahr 2013 sind 677 humane Fälle mit einem aviären Influenza A(H7N9)-Virus gemeldet worden, darunter 275 (41 %) Todesfälle (Stand 17.06.2015). Von diesen Fällen wurden 657 von den Gesundheitsbehörden der Volksrepublik China gemeldet, vier Fälle von Taiwan, dreizehn Fälle von den Behörden der Sonderverwaltungszone Hongkong, ein Fall eines chinesischen Reisenden von Malaysia und zwei Personen nach einer Chinareise von den kanadischen Gesundheitsbehörden.

In Deutschland wurden in der Saison 2014/15, 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 hoch pathogenen Varianten, den Erregern der klassischen Geflügelpest. Hier gelten entsprechende Arbeitsschutzvorschriften. Im Zuge der Ausbrüche von HPAI A(H5N1) Infektionen bei Wildvögeln und Geflügelbeständen in Deutschland in den Jahren 2006 und 2007 wurden jedoch keine menschlichen Infektionen registriert [25].

### **Humane Fälle mit Influenza A(H5N1)-Infektion in 2014 und 2015: Anstieg der Fallzahl in Ägypten**

Die Zahl der Fälle mit A(H5N1) im Jahr 2015 (Datenstand Juli 2015) überstieg die Zahl der jährlich seit 2003 an die WHO berichteten Fälle deutlich, was insbesondere auf einen starken Anstieg der Fallzahl in Ägypten zurückzuführen war. Von 2014 bis April 2015 waren 191 A(H5N1)-Fälle an die WHO gemeldet worden, darunter 169 allein aus Ägypten. Obwohl wie in den Vorjahren in Ägypten wie in anderen Ländern die meisten Fälle bei Personen unter 40 Jahren identifiziert wurden (Altersmedian 18 Jahre), waren zwischen 2014 und 2015 doch vermehrt Fälle auch aus der Altersgruppe der 40- bis 60-Jährigen erkrankt (Altersmedian der 191 untersuchten Fälle: 22 Jahre). Bei den in 2014 und bisher in 2015 gemeldeten Fällen betrug die Letalität 32 % (Ägypten: 30 %), während die Letalität bei den Fällen von

2003 bis 2013 bei 60 % (Ägypten: 36 %) lag. 98 % (187/191) der Fälle wurden im Krankenhaus behandelt, insbesondere in Ägypten (99 %). Die Zeitspanne vom Erkrankungsbeginn zur Krankenhauseinweisung betrug im Median vier Tage und fast ein Drittel der Fälle (27 %) wurde innerhalb der ersten 48 Stunden nach Erkrankungsbeginn hospitalisiert. Bei allen Fällen, die zwischen 2003 und 2013 gemeldet wurden, war eine schnelle Krankenhauseinweisung nach Symptombeginn mit einer höheren Überlebensrate assoziiert (Odds Ratio (OR): 6,0; 95 %-KI 4,0 – 9,0). Bei den Fällen zwischen 2003 und 2013 konnte eine positive Assoziation zwischen antiviraler Behandlung und Überleben gezeigt werden (OR: 2,0; 95 %-KI 1,3 – 3,0). Bei den aktuell berichteten Fällen aus Ägypten konnte dies nicht gezeigt werden, da praktisch alle Fälle (94 %) antiviral behandelt wurden. Bei 176 der 191 Fälle, für die eine Exposition ermittelt werden konnte, wurde der Kontakt mit Geflügel als wahrscheinliche Infektionsquelle identifiziert. Bei 23 % (40/176) wurde explizit der Kontakt im Rahmen einer privaten Kleingeflügelhaltung (Hinterhofhaltung) erfasst. Nur wenige Fälle gaben eine mögliche Exposition auf einem Geflügelmarkt an (5 %). Insgesamt wurden bei den 191 Fällen sechs Häufungen untersucht, vier in Ägypten, eine in Indonesien und eine in Kambodscha. Meist waren es jeweils zwei Fälle mit epidemiologischem Zusammenhang. Obwohl eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung in diesen Häufungen nicht ausgeschlossen werden kann, ist eine gemeinsame Exposition (am gleichen Geflügel) wahrscheinlicher. Bezüglich einer möglichen Veränderung der A(H5N1)-Viren in Ägypten kristallisierte sich seit Mitte 2014 ein spezifischer A(H5N1)-Stamm im Clade 2.2.1 aus, der zu einer neuen Untergruppe 2.2.1.2 zusammengefasst wurde [26]. Diese Variante dominierte zunehmend bei den Nachweisen im Geflügel und wurde auch bei den humanen Fällen identifiziert. Bisher gibt es keine Belege, dass diese genetische Variante mit geänderten Eigenschaften des Virus (z. B. hinsichtlich einer höheren Transmissibilität) einhergeht. Im Verlauf der intensivierten Surveillance in Ägypten, die durch den Anstieg der Fälle mit A(H5N1) ausgelöst wurde, wurden zwischen Februar und April 2015 auch drei Fälle mit einer A(H9N2)-Infektion bei Kindern unter zehn Jahren identifiziert. Als mögliche Infektionsquelle

wird der direkte oder indirekte Kontakt mit infiziertem Geflügel angenommen. Im Geflügel zirkulieren A(H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>)-Viren in Ägypten mindestens seit 2011, eine seroepidemiologische Studie unter exponierten Personen ergab einen Anteil von 5 – 7,5 % Serokonversionen. Die hier aufgeführten Informationen sind alle dem Bericht der WHO zu humanen Fällen mit zoonotischer Influenza vom Juli 2015 entnommen [27].

### **Humane Fälle mit Influenza A(H7N9)-Infektion: Dritte Erkrankungswelle im ersten Quartal 2015 in China**

Seit dem Frühjahr 2013 wurden humane Erkrankungen durch Influenzaviren aviären Ursprungs ganz überwiegend durch A(H7N9)-Viren verursacht. Es handelte sich um ein neues Virus, das bis 2013 weder in Tieren noch in Menschen identifiziert worden war. Nach genetischen Analysen wies das Virus einzelne Mutationen auf, die eine leichtere Übertragbarkeit von Vögeln auf den Menschen vermuten lassen. Bislang haben sich alle Fälle in den betroffenen Regionen Chinas (bzw. in Hongkong) infiziert. Nach einer ersten Häufung im Frühjahr 2013 (1. Welle mit 135 Fällen) kam es hauptsächlich im ersten Quartal 2014 zu einem erneuten deutlichen Anstieg der Fallzahl (2. Welle mit 320 Fällen) und im ersten Quartal 2015 zu einer dritten Welle mit 207 Fällen. Im Gegensatz zu der Verteilung von Fällen mit HPAIV A(H5N1) waren die Erkrankten überwiegend älter (Altersmedian 57 Jahre) und männlichen Geschlechts. Die Letalität ist von der ersten und zweiten Welle mit 34 % auf 25 % in der dritten Welle gesunken. Bei höherem Alter ist das Risiko, zu versterben, größer (OR: 2,03; 95 %-KI 1,01 – 4,11). Eine begrenzte Mensch-zu-Mensch Übertragung konnte in den bisher untersuchten Häufungen nicht ausgeschlossen werden, zu einer fortgesetzten Übertragung zwischen Menschen ist es bisher aber nicht gekommen. Epidemiologische Untersuchungen der Fälle und ihrer Kontaktpersonen aus der dritten Welle im Frühjahr 2015 ergaben bei 88 % der Fälle, dass die Patienten vor Erkrankungsbeginn Kontakt mit Vögeln bzw. Geflügel hatten oder Geflügelmärkte besuchten, so dass eine Infektion dort als die wahrscheinlichste Infektionsquelle gilt [28].

Die WHO-Risikoeinschätzung bezüglich aviärer Influenza blieb auch nach der dritten Erkrankungswelle durch Influenza A(H7N9) unverändert: Zwar konnte der Import von mit Influenza A(H7N9) infiziertem Geflügel aus China nach Hongkong gezeigt werden, es gibt aber bisher keine Hinweise für eine Verbreitung von Influenza A(H7N9) im internationalen Handel. Wegen des gehäufteten Auftretens von humanen Erkrankungen mit aviären Influenza A(H7N9)-Viren seit 2013 wird die deutlich intensivere Surveillance aviärer Influenza in China und den benachbarten Ländern sowohl im veterinär- als auch im humanmedizinischen Bereich fortgeführt. Es wurde deshalb auch mit dem Nachweis weiterer sporadischer humaner Fälle (möglicherweise auch mit anderen aviären Influenzavirus-Subtypen) gerechnet. Tatsächlich wurden im Mai und im Dezember 2014 und im Januar 2015 insgesamt drei humane Fälle mit einer HPAI A(H5N6)-Virusinfektion gemeldet, alle drei Patienten erkrankten schwer, zwei verstarben. Alle drei Fälle hatten Kontakt zu Geflügel oder Wildvögeln. Das Hämagglutinin dieser Viren gehört zum Clade 2.3.4.4, dem gleichen Clade wie das der HPAI A(H5N8)- und A(H5N2)-Viren, die in 2015 Ausbrüche im Geflügel in Europa, Asien und Nordamerika verursachten. Letztere Viren (H5N8 und H5N2) scheinen jedoch kein ausgeprägtes zoonotisches Potential zu besitzen, und menschliche Infektionen wurden bislang nicht berichtet. Im Gegensatz zu den schwer erkrankten Patienten mit A(H5N6) wurden außerdem Ende 2014 in China in zwei unterschiedlichen Provinzen zwei humane Fälle mit einer aviären Influenza A(H9N2)-Infektion identifiziert, beide hatten nur eine milde Symptomatik [27].

Das Risiko von nach Europa importierten humanen Fällen wird von den europäischen Gesundheitsbehörden als gering eingestuft, kann aber nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden. Auch ein erneutes oder vermehrtes Auftreten weiterer Fälle in China ist bei der Saisonalität der Influenza möglich [21, 27].

Für Bürger in Deutschland (bzw. Europa) besteht zurzeit am ehesten ein Risiko, sich mit aviärer Influenza zu infizieren, wenn sie sich in China, Indonesien oder Ägypten aufhalten und dort z. B. Geflügelmärkte besuchen. Die Hinweise des Auswärtigen Amtes zu Reisen in Länder mit aviärer Influenza sollten unbedingt beachtet werden.

Das RKI stellt Falldefinitionen, Empfehlungen zum Umgang mit Verdachtsfällen und Hintergrundinformationen auf seinen Internetseiten der Fachöffentlichkeit zur Verfügung (<http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/A/AviaereInfluenza/AviaereInfluenza.html>).

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

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

## 9.2 Porcine Influenza

### 9.2.1 Influenza bei Schweinen

Die in Schweinen nachgewiesenen Influenza A-Viren gehören zu den gleichen Subtypen, die auch bei Menschen zirkulieren. In Schweinen können Influenzainfektionen ebenfalls eine Atemwegsymptomatik verursachen. Bei einem hochfieberhaften Verlauf der Infektionen kommt es bei tragenden Sauen nicht selten zu Aborten. Da Schweine in ihrem Atmungstrakt Schleimhautzellen mit Rezeptoren sowohl für aviäre als auch für humane Influenzaviren besitzen, sind Möglichkeiten für Doppelinfektionen durch Influenzaviren verschiedener Spezies gegeben. Dabei

kann es zu einem Reassortment – dem Austausch von Gensegmenten bei gleichzeitiger Infektion einer Wirtszelle mit verschiedenen Influenzaviren – kommen und Virusnachkommen mit neuen genetischen und biologischen Eigenschaften können daraus hervorgehen.

Influenzaviren sind weltweit in Schweinen endemisch, allerdings zirkulieren in Amerika und Europa/Asien unterschiedliche Linien, die aus unterschiedlichen Ursprungsviren, oftmals humaner Herkunft, hervorgegangen sind und verschiedene Reassortments durchlaufen haben: In Amerika zirkulieren Influenza A(H1N1)-Viren in Schweinen endemisch seit den 1930er Jahren. Sie stammen von den humanen Influenza A(H1N1)-Viren ab, die 1918/19 die als Spanische Grippe bekannte Influenzapandemie ausgelöst haben. Da sie sich seit Jahrzehnten nur in Schweinebeständen verbreiten, sind sie phylogenetisch deutlich von aktuellen humanen Influenzaviren entfernt. In Amerika zirkuliert außerdem seit 1998 ein Influenza A(H3N2)-Virus, dessen Erbgut Gensegmente von 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 Hongkong Influenza-Pandemie ausgelöst haben, und einem in Europa seit 1979 vorkommenden porcinen Influenzavirus A(H1N1) mit rein aviären Genen (Infektion von Schweinen aus der Wildvogelpopulation). Weiterhin existiert eine A(H1N2) Reassortante, die 1994 im Vereinigten Königreich identifiziert wurde, mit einem Hämagglutiningen aus humanen A(H1N1)-Viren, einem Neuraminidasegen von A(H3N2)-Schweineviren und den internen »aviären« Genen der damals zirkulierenden A(H1N1)-Schweineinfluenzaviren [29]. In China zirkulieren daneben Influenzaviren des Subtyps A(H9N2) in der Schweinepopulation; offenbar kam es in den letzten Jahren mehrfach zu Übertragungen dieses aviären Subtyps aus infiziertem Hausgeflügel auf Schweine [30].

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 [31, 32]. In den Schweinepopulationen der USA zirkulieren Varianten der A(H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>)-Triple-Reassortante, die das M-Gen des pandemischen A(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>)pdm09-Virus enthalten und die seit 2010 zu einer erheblichen Zahl von humanen Infektionen führten [33].

### 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 [34]. 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 [35]. Die beiden letztgenannten Fälle und zwei Fälle aus den Niederlanden waren mit Influenza A(H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>)v infiziert, alle anderen mit A(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>)v.

Zusätzlich kam es 1976 in den USA in einer Kaserne in Fort Dix unter Soldaten mit fortgesetzten Mensch-zu-Mensch-Übertragungen zu 13 humanen Infektionen (darunter ein Todesfall) mit Schweineinfluenzavirus A(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>)v. Das durchschnittliche Alter der vorher gesunden Männer lag bei 18 Jahren. Epidemiologische Untersuchungen lassen vermuten, dass im Zuge dieses Ausbruchs bis zu 230 Soldaten infiziert wurden. Eine Exposition zu Schweinen als mögliche Infektionsquelle konnte nicht nachgewiesen werden [35].

Von Dezember 2005 bis Juli 2015 wurden in den USA 375 Fälle von humanen Erkrankungen nach Infektion mit Schweineinfluenzaviren berichtet (inklusive der Reassortanten mit A(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>)pdm09-Viren, diese werden im Folgenden näher beschrieben). Die 375 Fälle unterteilen sich in 18 Fälle mit Schweineinfluenzaviren A(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>)v, 352 Fälle mit A(H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>)v und fünf Fälle mit

A(H<sub>1</sub>N<sub>2</sub>)v. Bei einem Teil der Patienten wurde eine direkte Exposition zu Schweinen festgestellt, bei mindestens zwei Fällen wurde aufgrund epidemiologischer Daten eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung vermutet. In weiteren Fällen konnte eine Expositionsquelle nicht schlüssig ermittelt werden [36].

Auch in Deutschland hatte das NRZ für Influenza vor der Influenzapandemie 2009 bei zwei Patienten aus Niedersachsen eine Infektion mit Schweineinfluenzaviren identifiziert, einmal mit A(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>)v- und einmal mit A(H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>)v-Viren. Im Fall der A(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>)v-Infektion war der Krankheitsverlauf mild, weitere Erkrankungen in der Familie traten nicht auf [37].

Während und nach der Influenzapandemie 2009 konnte das NRZ für Influenza drei weitere humane Infektionen mit Schweineinfluenzaviren bestätigen, die bekanntermaßen in deutschen Schweinebeständen zirkulieren – zweimal mit A(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>)v-Viren und einmal mit porciner Influenza A(H<sub>1</sub>N<sub>2</sub>)v [37].

Im Gegensatz zu Europa wurden in den USA in 2011 zwölf Fälle, in 2012 309 Fälle, in 2013 19 Fälle, in 2014 drei humane Infektionen und in 2015 bis Mitte Juli ein Fall mit porcinen A(H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>)v-Viren identifiziert, bei denen die Viren das M-Gen des humanen Influenza A(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>)pdm09-Virus enthielten [38]. 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 1998 aus humanen A(H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>)-Viren in die Schweinebestände eingetragenen Viren hatte. Im Oktober 2014 erkrankte eine Person in Minnesota eine Woche nach Kontakt mit Schweinen. Es wurde eine Influenza A(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>)v-Infektion

bestätigt, die Person erholte sich vollständig. Eine zweite Person erkrankte im US-Bundestaat Ohio im April 2015 nach Influenza A(H1N1)v-Infektion, trotz Hospitalisierung verstarb der Mann. Er hatte zwar auf einer Farm gearbeitet, es konnte allerdings kein direkter Kontakt mit Schweinen ermittelt werden. Weitere Fälle im Umfeld dieser beiden bestätigten A(H1N1)v-Fälle wurden bei den veranlassten Untersuchungen nicht identifiziert [27].

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

Auch im Zeitraum 2014 bis Juli 2015 traten humane Infektionen mit aviären oder porcinen Influenzaviren eher selten auf und 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. In 2014 und 2015 war zum einen die hohe Zahl an humanen Erkrankungen mit HPAI A(H5N1)-Infektionen in Ägypten bemerkenswert. Zum anderen wurden erstmals humane Erkrankungen mit HPAI A(H5N6)-Viren identifiziert. In China wurde im Frühjahr 2015 eine dritte Welle humaner Erkrankungen mit Influenza A(H7N9)-Infektion registriert. Es wurden weniger Fälle bestätigt als im Frühjahr 2014, aber mehr als in der ersten Welle in 2013. 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 verursacht durch ein Influenza A-Virus, das potentiell zu einer Pandemie führen könnte, muss gemäß den Internationalen Gesundheitsvorschriften (IGV) an die WHO gemeldet werden [27].

#### 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/candidates\\_reagents/home/en](http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/candidates_reagents/home/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] Bonfanti, L, Monne, I, Tamba, M et al. Highly pathogenic H7N7 avian influenza in Italy. *The Veterinary record*. (2014); 174:15;382. Epub 2014/03/25.
- [5] Guan, Y, Smith, GJ. The emergence and diversification of panzootic H5N1 influenza viruses. *Virus research*. (2013); 178:1;35-43. Epub 2013/06/06.
- [6] Friedrich-Loeffler-Institut. Klassische Geflügelpest. Erreger: Aviäres Influenzavirus vom Subtyp H5N8. Stand: 03. Juni 2015. Friedrich-Loeffler-Institut vom 3062015. (2015).
- [7] Hall, JS, Dusek, RJ, Spackman, E. Rapidly Expanding Range of Highly Pathogenic Avian Influenza Viruses. *Emerging infectious diseases*. (2015); 21:7;1251-1252. Epub 2015/06/17.
- [8] Harder, T, Maurer-Stroh, S, Pohlmann, A et al. Influenza A(H5N8) Virus Similar to Strain in Korea Causing Highly Pathogenic Avian Influenza in Germany. *Emerging infectious diseases*. (2015); 21:5;860-863. Epub 2015/04/22.
- [9] de Vries, E, Guo, H, Dai, M et al. Rapid Emergence of Highly Pathogenic Avian Influenza Subtypes from a Subtype H5N1 Hemagglutinin Variant. *Emerging infectious diseases*. (2015); 21:5;842-846. Epub 2015/04/22.

- [10] Friedrich-Loeffler-Institut. Qualitative Risikobewertung zu Einschleppung und Vorkommen von hochpathogenem aviären Influenzavirus in Hausgeflügelhaltungen der Bundesrepublik Deutschland, Stand 03.06.2015. Risikobewertung des Friedrich-Loeffler-Instituts vom 03.06.2015. (2015); 1-55.
- [11] Pulit-Penalosa, JA, Sun, X, Creager, HM et al. Pathogenesis and transmission of novel HPAI H5N2 and H5N8 avian influenza viruses in ferrets and mice. *Journal of virology*. (2015); Epub 2015/08/01.
- [12] Probst, C, Gethmann, JM, Petermann, HJ et al. Low pathogenic avian influenza H7N7 in domestic poultry in Germany in 2011. *The Veterinary record*. (2012); 171:24:624. Epub 2012/11/13.
- [13] European Commission. Surveillance for avian influenza. Abrufbar unter: [http://ec.europa.eu/food/animal/diseases/controlmeasures/avian/eu\\_resp\\_surveillance\\_en.htm](http://ec.europa.eu/food/animal/diseases/controlmeasures/avian/eu_resp_surveillance_en.htm).
- [14] World Animal Health Information Database (WAHID) Interface. OIE weekly disease information. Abrufbar unter: <http://web.oie.int/wahis/public.php>.
- [15] 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.
- [16] Zohari, S, Neimanis, A, Harkonen, T et al. Avian influenza A(H10N7) virus involvement in mass mortality of harbour seals (*Phoca vitulina*) in Sweden, March through October 2014. *Euro Surveill*. (2014); 19:46; Epub 2014/11/27.
- [17] Malik Peiris, JS. Avian influenza viruses in humans. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*. (2009); 28:1:161-173. Epub 2009/07/22.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] Capua, I, Alexander, DJ. Avian influenza and human health. *Acta Trop*. (2002); 83:1:1-6. Epub 2002/06/14.
- [21] World Health Organization. Influenza at the human-animal interface. Summary and assessment as of 17 July 2015. *Monthly Risk Assessment Summary*. (2015).
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] Koopmans, M, Wilbrink, B, Conyn, M et al. Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands. *Lancet*. (2004); 363:9409:587-593. Epub 2004/02/28.
- [25] Cai, W, Schweiger, B, Buchholz, U et al. Protective measures and H5N1-seroprevalence among personnel tasked with bird collection during an outbreak of avian influenza A/H5N1 in wild birds, Ruegen, Germany, 2006. *BMC infectious diseases*. (2009); 9:170. Epub 2009/10/20.
- [26] Arafa, AS, Naguib, MM, Luttermann, C et al. Emergence of a novel cluster of influenza A(H5N1) virus clade 2.2.1.2 with putative human health impact in Egypt, 2014/15. *Euro Surveill*. (2015); 20:13:2-8. Epub 2015/04/11.
- [27] World Health Organization. Human cases of influenza at the human-animal interface, January 2014-April 2015. *Releve epidemiologique hebdomadaire / Section d'hygiene du Secretariat de la Societe des Nations = Weekly epidemiological record / Health Section of the Secretariat of the League of Nations*. (2015); 90:28:349-364. Epub 2015/07/10.
- [28] Li, Q, Zhou, L, Zhou, M et al. Epidemiology of human infections with avian influenza A(H7N9) virus in China. *The New England journal of medicine*. (2014); 370:6:520-532. Epub 2013/04/26.
- [29] Brockwell-Staats, C, Webster, RG, Webby, RJ. Diversity of influenza viruses in swine and the emergence of a novel human pandemic influenza A (H1N1). *Influenza Other Respir Viruses*. (2009); 3:5:207-213. Epub 2009/09/22.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] 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.

- [34] World Health Organization. Standardization of terminology for the variant A(H3N2) virus recently infecting humans. Joint announcement of FAO, OIE and WHO, 23 December 2011. Abrufbar unter: [http://www.who.int/influenza/gisrs\\_laboratory/terminology\\_ah3n2v/en](http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/terminology_ah3n2v/en).
- [35] 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.
- [36] Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Reported infections with variant Influenza viruses in the United States since 2005. Abgerufen am 3.08.2015 unter: <http://www.cdc.gov/flu/swineflu/variant-cases-us.htm>.
- [37] Robert Koch-Institut. Humane Fälle mit Infektion durch Schweineinfluenzaviren. *Epidemiologisches Bulletin.* (2011); 2011;39;357-359. Abrufbar unter [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2011/Ausgaben/39\\_11.pdf](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2011/Ausgaben/39_11.pdf)
- [38] Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Information on Influenza A(H3N2) Variant Viruses. Abgerufen am 3.8.2015 unter: <http://www.cdc.gov/flu/swineflu/h3n2v-cases.htm>.

## 10 Literaturhinweise

- Alt, K. Maßnahmen zum Management von Ausbrüchen durch respiratorische Erreger in Pflegeeinrichtungen. *Epidemiologisches Bulletin*. (2013); 2013:39:395-399.
- Alt, K. Erfahrungen mit dem Management von Influenza-Ausbrüchen in Alten- und Pflegeheimen. *Epidemiologisches Bulletin*. (2014); 2014:28:241-246.
- Altmann, M, Fiebig, L, Buda, S et al. Unchanged severity of influenza A(H1N1)pdm09 infection in children during first postpandemic season. *Emerging infectious diseases*. (2012); 18:11:1755-1762. Epub 2012/10/25.
- Altmann, M, Fiebig, L, Soyka, J et al. Severe cases of pandemic (H1N1) 2009 in children, Germany. *Emerging infectious diseases*. (2011); 17:2:186-192.
- An der Heiden, MA, Köpke, K, Buda, S et al. Estimates of excess medically attended acute respiratory infections in periods of seasonal and pandemic influenza in Germany from 2001/02 to 2010/11. *PloS one*. (2013); 8:7:e64593. Epub 2013/07/23.
- Bayer, C, Renschmidt, C, an der Heiden, M et al. Internet-based syndromic monitoring of acute respiratory illness in the general population of Germany, weeks 35/2011 to 34/2012. *Euro Surveill*. (2014); 19:4; Epub 2014/02/11.
- Biere, B, Bauer, B, Schweiger, B. Differentiation of influenza B virus lineages Yamagata and Victoria by real-time PCR. *JClinMicrobiol*. (2010); 48:4:1425-1427.
- Biere, B, Schweiger, B. Molekulare Analyse humaner Influenzaviren. Zirkulation von neuen Varianten seit 1995/96. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. (2008); 51:9:1050-1060.
- Biere, B, Schweiger, B, Nitsche, A. Influenza A H1N1 diagnostics: the first, the fastest, and the most reliable. *Lancet InfectDis*. (2009); 9:12:721-722.
- Bödeker, B, Renschmidt, C, Muters, S et al. Impfquoten unter Erwachsenen in Deutschland für die Impfungen gegen saisonale Influenza, Tetanus und Pertussis. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. (2015); 58:2:174-181. Epub 2014/12/03.
- Bödeker, B, Renschmidt, C, Schmich, P et al. Why are older adults and individuals with underlying chronic diseases in Germany not vaccinated against flu? A population-based study. *BMC public health*. (2015); 15:618. Epub 2015/07/08.
- Broberg, E, Snacken, R, Adlhoch, C et al. Start of the 2014/15 influenza season in Europe: drifted influenza A(H3N2) viruses circulate as dominant subtype. *Euro Surveill*. (2015); 20:4;pii=21023. Epub 2015/02/07.
- Buchholz, U. Syndromische Surveillance akuter Atemwegserkrankungen unter direkter Mitarbeit der Allgemeinbevölkerung: Ein Bericht zum ersten Jahr des Bestehens von GrippeWeb. *Epidemiologisches Bulletin*. (2012); 2012:40:401-404.
- Buchholz, U. Aktualisierung der der Influenza zugeschriebenen Mortalität, bis einschließlich der Saison 2012/13. *Epidemiologisches Bulletin*. (2015); 2015:3:17-20.
- Buchholz, U, Brockmann, S, Duwe, S et al. Household transmissibility and other characteristics of seasonal oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) viruses, Germany, 2007-8. *EuroSurveill*. (2010); 15:6:19483.
- Buda, S. Influenzameldungen gemäß IfSG in der Saison 2014/2015 unter besonderer Berücksichtigung von Ausbruchsgeschehen in Altenheimen/Pflegeeinrichtungen. *Epidemiologisches Bulletin*. (2015); 2015:28:261-265.

- Buda, S, Buchholz, U, Haas, W. Aviäre Influenza A(H7N9): Das Gefährdungspotenzial ist gering, aber nicht gleich null. *Dtsch Archztebl.* (2013); 110:19;924-925.
- Buda, S, Haas, W, Buchholz, U. Epidemiologie der Influenza bei Kindern in Deutschland. *Pädiatrische Praxis.* (2008); 72.
- Buda, S, Köpke, K, Haas, W. Epidemiologischer Steckbrief der pandemischen Influenza (H1N1) 2009 basierend auf Einzelfallmeldungen nach Infektionsschutzgesetz. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz.* (2010); 53:12;1223-1230. Epub 2010/12/17.
- Buda, S, Schweiger, B. Die Arbeitsgemeinschaft Influenza als zentrales Instrument im Gesamtkonzept der Infuenzaüberwachung in Deutschland. *Epidemiologisches Bulletin.* (2014); 2014:40;391-396
- Chen, X, Pouran Yousef, K, Duwe, S et al. Quantitative influenza follow-up testing (QIFT)--a novel biomarker for the monitoring of disease activity at the point-of-care. *PloS one.* (2014); 9:3;e92500. Epub 2014/03/25.
- Duwe, S, Schweiger, B. A new and rapid genotypic assay for the detection of neuraminidase inhibitor resistant influenza A viruses of subtype H1N1, H3N2, and H5N1. *J Virol Methods.* (2008); 153:2;134-141.
- Duwe, S, Wedde, M, Birkner, P et al. Genotypic and phenotypic resistance of pandemic A/H1N1 influenza viruses circulating in Germany. *Antiviral Res.* (2011); 89:1;115-118.
- Goldmann, A, Weber-Carstens, S, Buchholz, U. Bericht vom ARDS-Netzwerk zum Monitoring schwerer Lungenerkrankungen durch Influenza in der Saison 2012/2013. *Epidemiologisches Bulletin.* (2014); 2014:13;103-106.
- Hahn, M, Schnitzler, P, Schweiger, B et al. Efficacy of single versus boost vaccination against influenza virus in patients with multiple myeloma. *Haematologica.* (2015); 100:7;e285-288. Epub 2015/03/31.
- Harder, T, Maurer-Stroh, S, Pohlmann, A et al. Influenza A(H5N8) Virus Similar to Strain in Korea Causing Highly Pathogenic Avian Influenza in Germany. *Emerging infectious diseases.* (2015); 21:5;860-863. Epub 2015/04/22.
- Hegermann-Lindencrone, M, D, G, Meerhoff, T et al. Performance of the European region influenza surveillance network: alignment with global standards. *Public Health Panorama.* (2015); 1:1;79-80.
- 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.
- 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.
- 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.
- Kissling, E, Valenciano, M, Buchholz, U et al. Influenza vaccine effectiveness estimates in Europe in a season with three influenza type/subtypes circulating: the I-MOVE multicentre case-control study, influenza season 2012/13. *Euro Surveill.* (2014); 19:6; Epub 2014/02/22.
- Köpke, K. Influenzaüberwachung: Surveillance der Krankheitslast. *Deutsches Ärzteblatt.* (2009); 106:5;A-176.
- Mertens, T. Influenza: Prophylaxe und Therapie. Für Neuraminidasehemmer gibt es noch keinen Ersatz. *Deutsches Ärzteblatt.* (2015); 112:27-28;A 464.
- Reiche, J, Jacobsen, S, Neubauer, K et al. Human metapneumovirus: insights from a ten-year molecular and epidemiological analysis in Germany. *PloS one.* (2014); 9:2:e88342. Epub 2014/02/08.
- Remschmidt, C, Wichmann, O, Harder, T. Vaccines for the prevention of seasonal influenza in patients with diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* (2015); 13:53. Epub 2015/04/11.

- Reuß, A. Aktualisierung des wissenschaftlichen Teils des Nationalen Pandemieplans. *Epidemiologisches Bulletin.* (2014); 2014:49.
- Reuss, A, Dehnert, M, Buda, S et al. Differential use of antivirals for treatment of patients with influenza A(H1N1)pdm09 in Germany. *Influenza Other Respir Viruses.* (2013); 7:6;1427-1432. Epub 2013/08/21.
- Rexroth, U, Buda, S. Praxismanagement und Arbeitsschutz während der Influenza-Pandemie 2009/2010. Eine Umfrage unter 1150 Ärzten der Arbeitsgemeinschaft Influenza am Robert Koch-Institut. *Gesundheitswesen.* (2014); 76:10;670-675. Epub 2013/10/30.
- Schweiger, B. Molekulare Charakterisierung humaner Influenzaviren: Ein Rückblick auf die vergangenen 10 Jahre. *Berl Munch-Tierarztl Wochenschr.* (2006); 119:3-4;167-178.
- Schweiger, B, Buda, S. Erkennung von Influenzaausbrüchen und Rolle der virologischen Diagnostik. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz.* (2013); 56:1;28-37.
- Simonsen, L, Spreeuwenberg, P, Lustig, R et al. Global mortality estimates for the 2009 Influenza Pandemic from the GLaMOR project: a modeling study. *PLoS Med.* (2013); 10:11:e1001558. Epub 2013/12/05.
- STIKO. Mitteilung der Ständigen Impfkommision am Robert Koch-Institut (RKI): Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: August 2015. *Epidemiologisches Bulletin.* (2015); 2015:34;327-362.
- Suess, T, Buchholz, U, Dupke, S et al. Shedding and transmission of novel influenza virus A/H1N1 infection in households - Germany, 2009. *AmJEpidemiol.* (2010); 171:11;1157-1164.
- Tuttle, R, Weick, A, Schwarz, WS et al. Evaluation of novel second-generation RSV and influenza rapid tests at the point of care. *Diagn Microbiol Infect Dis.* (2015); 81:3;171-176. Epub 2015/01/15.
- Uphoff, H, Buchholz, U, Lang, A et al. Zur Schätzung der Konsultationsinzidenz akuter respiratorischer Erkrankungen aus Praxisdaten. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz.* (2004); 47:3;279-287.
- Uphoff, H, Stalleicken, I, Bartelds, A et al. Are influenza surveillance data useful for mapping presentations? *Virus Res.* (2004); 103:1-2;35-46.
- Wedde, M, Wahlisch, S, Wolff, T et al. Predominance of HA-222D/G polymorphism in influenza A(H1N1)pdm09 viruses associated with fatal and severe outcomes recently circulating in Germany. *PloS one.* (2013); 8:2:e57059. Epub 2013/03/02.
- Wilking, H, Buda, S, von der Lippe, E et al. Mortality of 2009 pandemic influenza A(H1N1) in Germany. *EuroSurveill.* (2010); 15:49;19741.
- World Health Organization. Human cases of influenza at the human-animal interface, January 2014-April 2015. *Releve epidemiologique hebdomadaire / Section d'hygiene du Secretariat de la Societe des Nations = Weekly epidemiological record / Health Section of the Secretariat of the League of Nations.* (2015); 90:28;349-364. Epub 2015/07/10.
- World Health Organization. Review of the 2014-2015 influenza season in the northern hemisphere. *Releve epidemiologique hebdomadaire / Section d'hygiene du Secretariat de la Societe des Nations = Weekly epidemiological record / Health Section of the Secretariat of the League of Nations.* (2015); 90:23;281-296.
- Zucs, P, Buchholz, U, Haas, W et al. Influenza associated excess mortality in Germany, 1985-2001. *EmergThemesEpidemiol.* (2005); 2:6.





## 11 Danksagung

Die Autoren möchten sich herzlich für die Unterstützung im RKI bedanken bei Ute Preuß, Franziska Schwarz, Benjamin Jentzsch, Dominik Jentzsch, Mandy Hoffmann und dem Influenzateam des Fachgebiets Datenmanagement, insbesondere Michael Herzhoff.

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

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

### **Die nachfolgend genannten Ärztinnen und Ärzte der Arbeitsgemeinschaft Influenza haben in der Saison 2014/15 aktiv zur Influenza-Überwachung in Deutschland beigetragen:**

Achenbach, Ulrike · Albrecht, Daniela · Albrecht, Jörg · Anders, Sabine · Apfeld, Hans-Jörg · Arnold, Raimund · Awater, Gerd · Bächler, Friedrich · Bär, Reinhard · Baramsky, Udo · Bargfrede, Renate · Barmwater, Uve · Barthel, Susanne · Bastian, Ronald · Bauer, Christian · Bauer, Ulrich · Baur, Josef · Beck-Niel, Regina · Becker, Christian · Becker, Markus R. · Becker, Martin · Bellstedt, Antje · Bellut, Claudia · Bellut, Klaus · Bergmann, Marco · Bergmann, Per · Bernardau, Susanne · Bernau, Gunther · Bernau, Ruben · Berner-Rohn, Grit · Bernert, Jürgen · Bertoll, Martina · Biedendieck, Carl-Hans · Bieringer, Dietrich · Bieringer, Gabriele · Bierler, Matthias · Bindi, Manuela · Blecher-Steines, Frank · Bleicher, Hugo · Blümel-Eiber, Waltraud · Blumenbach, Karen · Boeckel, Ina · Boitz, Helga · Bolte, Kerstin · Bömer, Dirk · Bönig, Georg · Borchartd, Nadine · Brandner, Josef · Brechler, Oliver · Breidenbach, Bernd · Breit,

Stefan E. · Brinkmann, Michael · Brinkmann, Sabine · Brosi, Wolfgang · Buchholz-Wimmer, Gundula · Buggisch, Peter · Bürfent, Inge · Burkhardt, Birgit · Buyny, Olaf · Cario, Wolf-Rainer · Christmann, J. Peter · Clodius, Thomas · Cochius, Heidrun · Czaja-Harder, Christine · Daube, Rainer · de Boor, Julia · Deinhart, Martin · Dickmanns-Bedic, Andrea · Dinkel, Martin · Dinkelacker, Rudolf · Distel, Dietrich · Ditscheid, Andrea · Ditscheid, Franz · Dittschar, Volker · Döbig, Christian · Domke, Hans-Jürgen · Drews, Holmer · Dreyer, Klaus · Dubowy, Joachim · Dücker, Thomas · Dünnebier, Rosemarie · Duong, Khanh-Tho · Durstewitz, Andreas · Ebersperger, Helmut · Ebert-Matijevic, Franziska · Egen, Viktor · Ehrenberg, Gerlinde · Eilenberg, Monika · Eisinger, Hellmuth · Eitmann, Heinrich · Engel, Rüdiger · Epperlein, Silke · Erhard, Götz · Ertl, Margarete · Eschenburg, Dirk · Eschenburg, Ulrike · Eßer, Marianne · Etti, Johanna · Eule, Rosita · Even, Werner · Faber, Sabine · Fallenberg, Bernd · Fasse, Manfred · Feuerstein, Dirk · Fieber, Annelie · Fink, Thomas · Flämig, Monika · Flemming, Jörg · Floßdorf, Willi · Förster, Isabella · Fösel, Stephan · Franke-Wirsching, Marianne · Franssen, Nicola · Frede, Michael · Freiwald-Tries, Monika · Friedrich, Karl-Heinz · Fröbel, Annegret · Fröhling, Günter · Frommeld, Dietmar · Gäckle, Fritz · Gäfgen, Katharina · Gahnz, Gunter · Gall, Ralph · Gärtner, Dieter · Gaßmann, Volker · Gebhard, Günter · Geenen, Volker · Gehling, Susanne · Geisemeyer, Ulrich · Georgii, Martina · Gerecke, Steffen · Gerlach, Jan · Gerlach, Silvia · Gertimholte, Hubert · Gidion, Ulrich · Giese, Kerstin · Girg, Rudolf · Gitter, Kirsten · Glatzner, Udo · Glutting, Burkhardt · Gnieß, Andreas · Goltermann, Reiner · Göser, Angelika · Graebe, Karl-Joachim · Grätz, Hans Peter · Graubner, Justus · Grethe, Hanno · Griesheimer-Soeder, Marianne · Grimminger, Hans Volker · Grosch, Roland · Groß, Felix · Grotz, Elmar · Günther, Gerd-Andres · Günther, Kirstin · Gutwinski, Matthis · Haack, Gudrun · Haase, Torsten · Habermehl, Dietlind · Habermehl, Pirmin · Haenelt,

Monika · Haferkorn, Luzie · Hain, Andreas · Hammerath, Jutta · Handwerker, Georg · Harries, Anja · Härtel, Gitta · Härtel, Theo · Hartig, Matthias · Hartmann, Norbert · Hartmann, Sigrun · Hartung, Christian · Harzer, Bernd · Haslbauer, Jörg · Hauer, Ulrich · Hausen, Dirk · Hefffler, Karin · Hefffler, Volker · Hegai, Lilli · Hehr, Bernd · Heidingsfelder, Ralph · Heidorn, Fridtjof · Heidrich, Lutz · Heidsieck, Anne · Heim, Lothar · Heimann, Stefan · Heibold, Susanne · Heinen, Karin · Heinik, Thomas · Heinze, Jörg · Helbing, Holger · Hellenkamp, Frank · Hellwig, Sibylle · Hempel, Heidemarie · Henn, Angela · Herrmann, Marion · Herrmann, Norbert · Herschel, Sina · Hertz, Elisabeth · Hertzberg, Holger · Hesper, Olaf · Heßler-Klee, Martina · Hildebrand-Korbjuhn, Petra · Hiller, Christa · Hobirk-Kerth, Barbara · Höfer, Ulrich · Hoins, Lutz · Holzinger, Hartmut · Hösler, Peter · Hößl, Margit · Hübel-Hufsky, Doreen · Huber, Beate · Hübner, Holger · Huschenbeck, Jens · Husung, Ingrid · Huth, Matthias · Hyzy, Petra · Icken, Eibe · Ilescu-Steiner, Ruxandra · Ingelmann, Juliane · Jach, Wilm-Dieter · Jacke-Pfeffer, Kornelie · Jacobs, Irene · Jahn, Klaus-Ludwig · Jährig, Volker · Janssen, Gisela · Japing, Insa · Jentzsch, Dagmar · Jeschke, Christoph · Jessen, Arne · Jessen, Heiko · Jost-Pluschke, Annette · Jung, Hans-Georg · Kaitschick, Jan · Kamm-Kohl, Vanadis · Kämpfer, Gabriele · Kämpfer, Reinhard · Kaps, Annette · Katzenbach, Sven · Kaufmann-Keller, Angelika · Kayser, Martin · Keck, Bernhard · Keller, Reiner · Kessler, Astrid · Kettner, Wolfgang · Kimmerle, Hermann · Kindler, Klaus · Kipp, Erika · Klaus, Peter · Klein, Frank · Klein, Reinhold · Kleinschmidt, Anette · Klemm, Mehrsad · Kleppe, Michael · Knapp, Anne · Knapp, Gunther · Kneißl, Frederike · Kneißl, Reinhard · Knies, Stefan · Knips, Barbara-Susanne · Koenen, Hubertus · Kofler, Bernhard · Kofler, Johann · Kohler, Wolfgang · Kölle, Ursula · Kosmalski, Karin · Kraft, Uwe · Kranzbühler, Wolfgang · Kreimendahl, Maria · Krekeler, Ariane · Kreutzer, Gabriele · Krückels, Barbara · Krüger, Sabine · Krüger, Siegrid · Kruse, Lothar · Kuben, Marc · Kubutat, Astrid · Kühnen, Christiane · Kulawik, Gina · Kunze, Steffi · Kupfer, Claudia · Kutzsche, Tina · Lampert, Martina · Lampert, Matthias · Lange, Angela · Lange, Jost · Lange, Torsten · Lange, Uta · Laube, Elke · Laubner, Peer · Leffringhausen, Sascha · Lehmann, Josef · Lehmann, Peter · Leitl, Hans-Jürgen · Leitzig, Rainer · Leniger, Matthias · Leniger, Stefan · Leonhardt-Harbeck, Sandra · Li-Meißen, Anlan · Lichtenstern, Hans · Liebendörfer, Joachim · Liebisch, Ulrike · Lier, Petra · Linderer, Marieluise · Lohbeck, Rainer · Lohn, Tonia · Löhne, Rudolf · Lorenz, Manfred · Löser, Jürgen · Ludwig, Monika · Lugauer, Siegfried · Lummert-Brünger, Uta · Lütgert, Frank · Lutz, Barbara · Lutz, Rainer · Lütz, 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 · Mayrl, Bruno · Mehner, Sybille · Meier, Werner · Meier-Heinrich, Anne · Meigen, Matthias · Meixner, Katja · Mentel, Claudia · Menzel, Kurt · Menzel, Lutz M. · Mészáros-Funke, Rita · Meyer, Klaus G. · Meyer, Stefan · Meyer, Werner · Meyer-Kornes, Waltraud · Micansky, Edith · Micansky, Wolfgang · Michalski, J. · Michalski, U. · Michel, Albrecht · Michel, Thomas · Michels, Gerd · Mirgel, Manfred · Molsen, Gerd · Mönninghoff, Peter · Mörsdorf, Joachim · Mosler, Giesela · Mühlfellner, Bettina · Mühlmann, Ute · Müller, Elsa · Müller-Bardorff, Hanns M. · Münch-Herrmann, Heinz · Mündler, Andrea · Mündler, Michael · Naumburger, Andreas · Neidel, Volker · Neis, Stephan · Neundorfer, Benedikt · Nickl, Josef · Niel, Josef · Nitsch, Jürgen · Obenaus, Rudolf · Oberndorfer, Jutta · Odenwäler, Ulrike · Ohle, Eberhard · Orzschig, Erika · Osswald, Hartmut · Ost, Silvia · Ott, Gerd · Otto, André · Pätzold, Michael · Paulsen, Gerret · Pauly, Antje · Pauly, Nicole · Pels, Matthias · Peters, Angelika · Peters, Annette · Petersen, Jörg · Petersenn, Katrina · Petri, Andreas · Petruch, Uwe · Pflaum, Petra · Pfluger, Helmut · Piepenbrock, Hans · Pieplow, Holger · Pipprich, Brigitte · Pizzulli, Antje · Pizzulli, Antonio · Plettenberg, Andreas · Plümer, André · Poggemann, Beate · Polchau, Heimo · Pontz, Andreas · Pósfay, Alexander · Potthoff, Ludger · Pralle, Karlheinz · Predikant, Marion · Preußner, Bernd · Protz, Hubertus · Quehl, Klaus · Raddatz, Eva-Maria · Radestock, Ulrike · Radlinger, Klaus · Raff, Wolfgang · Ragwitz, Marion · Ranke,

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

Hans Michael · Stoehr, Albrecht · Stoltz, Michael · Strickfaden, Martin · Sturm, Raphael · Stürmer, Klaus W.P. · Stützle, Christian · Svensson, Ulrike · Tafese, Tatjana · Taube, Klaus-Jürgen · Tegtmeyer-Metzdorf, Harald · Tempelfeld, Thorsten · Thamm, Maria Elisabeth · Thiel, Anne · Thrum, Karin · Thumm-Söhle, Carola · Tiedemann, Ines · Tiedgen, Martin · Tischler, Karl-Wilhelm · Tischner, Hartmut · Trapp, Helmut · Trilck, Melanie · Tröster, Sabine · Tschersich, Hans-Dieter · Umpfenbach, H. Ulrich · Ungehüm, Antje · Urban, Larissa · Veh-Hölzlein, Michael · Velde-Gestrich, Gisela · Vescio, Claudio · Vettori, Erich · Vinzelberg, Gabi · Voges, Stefan · Vohl-Zuber, Gabriele · von Breymann, Renata · von Dalwigk, Alexander · von Dalwigk, Elke · von Köckritz, Christina · von Kries, Ute · von Massow, Hans-Werner · von Molitor, Cornelius · von Molitor, Doris · Wächtler, Hannelore · Wächtler, Thomas · Wagenknecht, Bernhard · Wagner, Konstanze · Walaschewski, Barbara · Walther, Martin · Wambach, Veit · Wartha, Reinhard · Wassermann, Leonhard · Weber, Adalbert · Weerda, Heiko · Wegenaer, Martin · Wehner, Martin · Weigel, Ute · Weingarten, Axel · Weisbarth, Thomas · Weitzel, Petra · Welsch, Nicole · Wenck, Matthias · Wendel, Eckhard · Werner, Thomas · Westhof, Stephanie · Westkemper, Sonja · Wettich-Boufarrá, Susanne · Wevers, Peter · Wiedemann, Frank · Wiegand, Sibylle · Wiemann, Josef · Wienkoop, Gabriele · Wildenauer, Wolfgang Ph. R. · Willms, Gregor · Wimmer, Konrad · Wimmer, Wolfgang · Winter, Martin · Winter, Rudolf · Winter, Ute · Wirth, Thilo · Wittrock, Hermann · Wohlfart, Anton · Wolf-Walch, Ulrike · Wolkewitz, Jürgen · Wortmann, Mechthild · Wührl, Gerhard · Wulff, Jochen · Wunderlich, Holm · Wunderlich, Silvia · Zauper, Torsten · Zedler, Siegmund · Zeeb, Konrad · Zelinka, Erich · Zerner, Arne · Zielke, Michael · Zimmer, Rolf · Zimmermann, Lothar · Zimmermann, Rudi · Zöfel, Bernd · zur Hörst, Elmar



## 12 Anhang

### 12.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Regionale Verteilung der Sentinelpraxen (AGI und SEED <sup>ARE</sup> ) in Deutschland, 2014/15	21
Abb. 2:	Anzahl der eingegangenen Meldungen aus Sentinelpraxen (inkl. SEED <sup>ARE</sup> ) zu akuten respiratorischen Erkrankungen in der Saison 2014/15	22
Abb. 3:	Anzahl der eingesandten Sentinelproben und Positivenraten der fünf untersuchten viralen Atemwegserreger in der Saison 2014/15. Bei zehn oder weniger Proben pro Woche wird keine Positivenrate dargestellt.	24
Abb. 4:	Anzahl der eingesandten Sentinelproben und Positivenraten der fünf untersuchten viralen Atemwegserreger in sieben Altersgruppen	25
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 2014 bis zur 15. KW 2015. Bei zehn oder weniger Proben pro Woche wird keine Positivenrate dargestellt.	28
Abb. 6:	Anzahl der an das RKI gemäß IfSG übermittelten Fälle von Influenza (klinisch-labordiagnostisch bestätigt) nach Altersgruppen, 40. MW 2014 bis 20. MW 2015 (n = 70.216)	31
Abb. 7:	Praxisindex und Influenzavirusnachweise des NRZ im Rahmen des Sentinels in den Saisons 2012/13 bis 2014/15. Die gestrichelte Linie gibt die Grenze der ARE-Hintergrund-Aktivität an. Die schwarzen, senkrechten Striche markieren den jeweiligen Jahreswechsel.	33
Abb. 8:	Praxisindex und Virusnachweise des NRZ (Influenza-, RS-, hMP-, Adeno- und Rhinoviren) im Rahmen des Sentinels in der Saison 2014/15. Die gestrichelte Linie gibt die Grenze der ARE-Hintergrund-Aktivität an.	33
Abb. 9:	Zeitlicher und regionaler Verlauf der ARE-Aktivität in den KW 5 bis 12/2015	34
Abb. 10:	Praxisindex im Vergleich für die jeweiligen Wintersaisons 2009/10 bis 2014/15 (40. KW bis 20. KW des Folgejahres)	35
Abb. 11:	Konsultationsinzidenz aufgrund akuter Atemwegserkrankungen in Deutschland in fünf Altersgruppen und gesamt nach Kalenderwoche, Saison 2014/15	36
Abb. 12:	Arztbesuche aufgrund akuter Atemwegserkrankungen in Deutschland in fünf Altersgruppen nach Kalenderwoche, Saison 2014/15	37
Abb. 13:	Während der Influenzawelle 2014/15 geschätzte altersspezifische Exzess-Konsultationen pro 100.000 Einwohner in Deutschland. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall.	38
Abb. 14:	Influenza-assozierte Exzess-Konsultationen nach Altersgruppen in den Saisons 2005/06 bis 2014/15. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall.	38
Abb. 15:	Influenza-assozierte Arbeitsunfähigkeit bzw. Pflegebedürftigkeit für alle Altersgruppen in den Saisons 2005/06 bis 2014/15. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall.	39

Abb. 16:	Während der Influenzawelle 2014/15 geschätzte altersspezifische Exzess-Hospitalisierungen pro 100.000 Einwohner in der jeweiligen Altersgruppe in Deutschland. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall. ....	41
Abb. 17:	Influenza-assoziierte Hospitalisierungen nach Altersgruppen in den Saisons 2005/06 bis 2014/15. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall. ....	41
Abb. 18:	Zahl der geschätzten Exzess-Hospitalisierungen pro 1.000 Exzess-Konsultationen in fünf Altersgruppen in den Saisons 2009/10 bis 2014/15 .....	42
Abb. 19:	Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von Influenza A(H1N1) pdm09-Viren. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind grau unterlegt. ....	55
Abb. 20:	Phylogenetische Analyse des Neuraminidasegens von Influenza A(H1N1) pdm09-Viren. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind grau unterlegt. ....	56
Abb. 21:	Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von A(H3N2)-Viren. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind grau unterlegt. ....	58
Abb. 22:	Phylogenetische Analyse des Neuraminidasegens von A(H3N2)-Viren. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind grau unterlegt. ....	59
Abb. 23:	Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von Influenza B-Viren der Yamagata-Linie. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen sind grau unterlegt. ....	61
Abb. 24:	Phylogenetische Analyse des Neuraminidasegens von Influenza B-Viren. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen sind grau unterlegt. ....	62
Abb. 25:	Registrierte GrippeWeb-Teilnehmer nach Stadt- und Landkreisen in der 19. KW 2015 .....	66
Abb. 26:	Für die deutsche Bevölkerung geschätzte wöchentliche Rate an ILI (grippeähnliche Erkrankungen) (linke y-Achse). Die einzelnen Werte werden jeweils als dreiwöchiger Mittelwert dargestellt. Die Flächen stellen die Positivenrate der Influenzavirus-, RSV- (jeweils für den gesamten Zeitraum) und Rhinovirusnachweise (ab 40. KW 2013) in der virologischen Surveillance der AGI im zeitlichen Verlauf von der 40. KW 2012 bis zur 19. KW 2015 dar. Die schwarzen, senkrechten Striche markieren den jeweiligen Jahreswechsel. Die grau hinterlegten Bereiche geben die Zeit während der jeweiligen Grippewelle an. ....	67
Abb. 27:	Prozentuale Aufteilung der ILI in drei Kategorien entsprechend der angegebenen Körpertemperatur und nach Altersgruppe. Es wurden alle Daten seit Beginn von GrippeWeb im Jahr 2011 einbezogen. Linke Seite: ILI außerhalb der Grippewellen. Rechte Seite: ILI während der Grippewellen. ....	68
Abb. 28:	Vergleich der prozentualen Verteilung aller in SEED <sup>ARE</sup> erfassten Kategorien der Systematik der ICD-10-GM für akute respiratorische Erkrankungen zwischen dem Berichtszeitraum 2013/14 und 2014/15. Die erfassten Subkategorien J44.0 sowie B34.9 werden durch die entsprechenden Kategorien bezeichnet. ....	70
Abb. 29:	Wöchentliche Verteilung der Anteile von kodierter Grippe mit nachgewiesenen Viren (J09 und J10) und ohne Virusnachweis (J11) sowie des Anteils kodierter Pneumonien (J12 bis J18) bezogen auf alle erfassten ARE-Diagnosen in pädiatrischen und allgemeinmedizinischen SEED <sup>ARE</sup> -Praxen im Berichtszeitraum 2014/15. Die saisonale Influenzawelle ist grau hinterlegt. ....	72

Abb. 30:	Vergleich der Anteile von allen Diagnosen für ARE, den Grippediagnosen mit nachgewiesenen Viren (J09 und J10) bzw. ohne Virusnachweis (J11) mit Arbeitsunfähigkeit (AU) an allen entsprechenden Diagnosen während des Zeitraums der Grippewelle von der 2. KW bis zur 16. KW 2015 im SEED <sup>ARE</sup> -Sentinel für die Altersgruppen von 20 bis 64 Jahre. ....	73
Abb. 31:	Vergleich des Anteils der ICD-10-Codes zwischen allen ARE-Patienten und den hospitalisierten ARE-Patienten in pädiatrischen bzw. allgemeinmedizinischen Sentinelpraxen im Berichtszeitraum 2014/15 (einschließlich Mehrfachdiagnosen) ....	75
Abb. 32:	Zeitlicher Verlauf der Anzahl von kodierter ARE mit einer Krankenhauseinweisung durch SEED <sup>ARE</sup> -Praxen im Berichtszeitraum 2014/15, wobei Einweisungen mit Diagnosen für eine Grippe mit nachgewiesenen Influenzaviren (J09 und J10), für eine vermutete Grippe ohne Nachweis der Viren (J11), für Pneumonie (J12 bis J18) oder Bronchitis/Bronchiolitis (J20 bis J21) spezifisch gekennzeichnet sind. Bei mehreren Diagnosen während einer Konsultation wurde nur eine Diagnose gezählt. Eine J09- oder J10-Diagnose wurde höher gewichtet als eine J11-Diagnose, diese höher als die Pneumoniediagnose und diese wiederum höher als die Diagnose einer Bronchitis bzw. Bronchiolitis. Der grau unterlegte Bereich markiert die saisonale Influenzawelle. ....	76
Abb. 33:	Anteil der Hospitalisierungen an der Anzahl der erfassten Erkrankungen jeweils für Patienten mit erfassten Diagnosecodes für Grippe mit nachgewiesenen Influenzaviren (J09 und J10), Grippe ohne nachgewiesene Viren (J11), Pneumonie (J12 – J18), Bronchitis-/Bronchiolitis (J20 und J21) bzw. allen anderen Diagnosen für ARE (J00 – J06, J22, J44.0, B34.9) während der Influenzawelle von der 2. bis zur 16. KW 2015. ....	76
Abb. 34:	ILI-Konsultationsinzidenz für sieben Altersgruppen in Deutschland von der 1. KW 2014 bis zur 15. KW 2015. ....	79
Abb. 35:	Vergleich der ILI-Konsultationsinzidenz (gesamt) mit der ARE-Konsultationsinzidenz (gesamt) in Deutschland von der 16. KW 2009 bis zur 15. KW 2015. ....	79
Abb. 36:	Vergleich der ILI-Konsultationsinzidenz (gesamt) für Deutschland mit der ILI-Konsultationsinzidenz der Niederlande, Dänemark und der Tschechischen Republik von der 16. KW 2009 bis zur 15. KW 2015. ....	80
Abb. 37:	Genannte Gründe gegen die Influenza-Impfung von 586 ungeimpften Personen, die $\geq 60$ Jahre alt und/oder chronisch krank waren [5]. ....	87

## 12.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Geschätzte Influenza-bedingte Exzess-Todesfälle (Exzess-Mortalität) seit 1988/89. Der Anteil des dominant in einer Saison zirkulierenden Typs bzw. Subtyps ist blau gekennzeichnet, bei Ko-Zirkulation eines zweiten Typs bzw. Subtyps von über 30 % ist die Angabe schwarz fett gedruckt. . . . .	44
Tab. 2:	Influenzaviren: Gesamtzahl der charakterisierten Isolate aus Deutschland, Saison 2014/15. . . . .	47
Tab. 3:	Influenza A(H1N1)pdm09-Viren: Gesamtzahl der charakterisierten Isolate aus Deutschland, Saison 2014/15. . . . .	48
Tab. 4:	Influenza A(H3N2)-Viren: Gesamtzahl der charakterisierten Isolate aus Deutschland, Saison 2014/15 . . . . .	49
Tab. 5:	Influenza B-Viren: Gesamtzahl der charakterisierten Isolate aus Deutschland, Saison 2014/15 . . . . .	50
Tab. 6:	Antigene Analyse von Influenza A(H1N1)pdm09-Viren im HHT. . . . .	51
Tab. 7:	Antigene Analyse von Influenza A(H3N2)-Viren im HHT . . . . .	52
Tab. 8:	Antigene Analyse von Influenza B-Viren im HHT . . . . .	53
Tab. 9:	Anzahl und Anteil der Hospitalisierungen mit ausgewählten ICD-10-Diagnosecodes an allen Erkrankungen mit den entsprechenden Codes sowie Median des Alters dieser Patienten im Berichtszeitraum. Mehrfachdiagnosen wurden gleichgewichtet berücksichtigt. . . . .	74
Tab. 10:	Bivariate Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten für die wöchentlichen ILI-Konsultationskoeffizienten von Deutschland und den benachbarten Ländern Belgien, den Niederlanden, Dänemark, Polen und der Tschechischen Republik im Zeitraum von der 16. KW 2009 bis zur 15. KW 2015 (basierend auf Daten für 217 Wochen, die für alle fünf Nachbarländer vorlagen). . . . .	80
Tab. 11:	Publizierte Schätzungen zur vorläufigen Influenzaimpfeffektivität („mid-season estimates“), Test-negative Fall-Kontroll-Studien, Saison 2014/15 (Stand: 14.07.2015) . . . . .	84









© Robert Koch-Institut  
ISBN 978-3-89606-265-9

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

