

Die virologische SARI-Surveillance – ein wichtiger Meilenstein im Gesamtkonzept der Surveillance-systeme zur Erfassung von akuten Atemwegsinfektionen

Eine ganzjährige, robuste und nachhaltige virologische Überwachung (Surveillance) von hospitalisierten Patientinnen und Patienten mit einer schweren akuten respiratorischen Infektion (SARI) stellt ein wesentliches Element bei der Bewertung der Krankheitsschwere von Atemwegserkrankungen und den daran ursächlich beteiligten Atemwegserregern dar. Nachfolgend berichten wir über die Wichtigkeit und den Aufbau einer virologischen SARI-Surveillance in Deutschland.

Erste Auswertungen zu epidemiologischen Kennzahlen und zur molekularbiologischen Charakterisierung ausgewählter Erreger aus der Saison 2023/24 werden in den folgenden Artikeln dieser Ausgabe dargestellt.

Bedeutung und Ziele der virologischen SARI-Surveillance

Während der Influenzapandemie von 2009 fehlten im Rahmen der globalen Influenzasurveillance zeitnahe Daten zur Bewertung der Schwere der Erkrankungswellen.^{1,2} Daraufhin hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfohlen, nicht nur die Krankheitshäufigkeit, sondern auch die Krankheitsschwere als wichtiges Kriterium zur Einordnung von zukünftigen Influenzapandemien und saisonalen Grippewellen zu erfassen.³ In den Empfehlungen für die Influenzasurveillance der WHO sowie des Europäischen Zentrums für Prävention und Kontrolle von Krankheiten (ECDC) ist eine virologische SARI-Surveillance seitdem ein zentraler Bestandteil.^{4,5}

Das Robert Koch-Institut (RKI) führt seit der Saison 2015/16 im Rahmen einer wissenschaftlichen Kooperation mit dem größten deutschen Klinikverbund zunächst eine epidemiologische, syndromische ICD-10-Code-basierte Krankenhaussurveillance schwerer akuter respiratorischer Infektionen (ICOSARI) im stationären Bereich durch. Auf Basis

von anonymisierten, fallbasierten Datensätzen aus ca. 70 Sentinelkliniken informiert die syndromische SARI-Surveillance über die aktuelle Krankheitsschwere und -häufigkeit sowie den saisonalen Verlauf von schweren akuten Atemwegserkrankungen in Deutschland.⁶⁻⁸

Ergänzend zur syndromischen SARI-Surveillance wird seit einigen Jahren eine virologische Surveillance zu schweren akuten Atemwegserkrankungen im stationären Bereich aufgebaut. Ziele der virologischen SARI-Surveillance sind gemäß den internationalen Empfehlungen von WHO und ECDC, die ursächlichen Krankheitserreger von Atemwegsinfektionen begleitend (i) zu bestimmen, (ii) genetisch und phänotypisch auf ihre Erregereigenschaften zu untersuchen und (iii) die Impfwirksamkeit für z. B. Influenza oder Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2) zu ermitteln. Im ambulanten Bereich besteht diese Kombination aus syndromischer und virologischer Sentinelsurveillance (ARE-Surveillance) bereits seit der Saison 1997/98.⁹

Die Daten aus der syndromischen und virologischen SARI-Surveillance sollen die Ergebnisse aus der ambulanten ARE-Surveillance und den weiteren Surveillance-systemen zukünftig dahingehend ergänzen, die Krankheitslast und -schwere in der Bevölkerung sowie die relativen Beiträge der unterschiedlichen Erreger zur Krankheitsschwere zuverlässig einzuschätzen.¹⁰

Pilotierungsphase

Für die Pilotierung der virologischen SARI-Surveillance wurde mit einem Klinikum aus der bestehenden syndromischen SARI-Surveillance (ICOSARI) zunächst das Studiendesign (Falldefinition unter Berücksichtigung von WHO-/ECDC-Vorgaben, Probenentnahme, Laboruntersuchung) und damit assoziierte Prozessabläufe (Patientenrekrutierung,

Probenversand, Ergebnisübermittlung) abgestimmt. Im nächsten Schritt wurden die Studienunterlagen (Probenbegleitschein, Patienteninformation und Einwilligungserklärung, Datenschutzfragenkatalog, Datenschutzfolgeabschätzung) erstellt sowie das zugehörige Ethikvotum eingeholt.

Die Pilotierung der virologischen SARI-Surveillance erfolgte von Februar 2020 bis August 2021 im Helios Klinikum Emil von Behring am Standort Berlin. Die Zusammenarbeit mit diesem Klinikum konnte über die Coronavirus Disease 2019-(COVID-19-)Pandemie hinweg aufrechterhalten werden. Nach Abschluss der Pilotphase wurden die virologischen Ergebnisse in Bezug auf die in diesem Zeitraum zirkulierten Erreger Influenzaviren, Respiratorische Synzytial-Viren (RSV), humane Metapneumoviren (hMPV), Rhinoviren und SARS-CoV-2 im Vergleich zur ambulanten virologischen ARE-Surveillance bewertet. Im Zuge dessen wurden Anpassungen im Studiendesign identifiziert, die vor dem Hintergrund einer Erweiterung der virologischen SARI-Surveillance um zusätzliche Kliniken notwendig waren.

Vorbereitung der Erweiterung

Im Anschluss an die Pilotierung wurde einerseits die Zusammenarbeit mit dem Pilotklinikum fortgesetzt und andererseits seit 2022 der Einschluss weiterer Kliniken in das virologische SARI-Sentinel, basierend auf der regionalen Verteilung sowie der Anzahl der jährlich behandelten SARI-Patientinnen und -Patienten in unterschiedlichen Altersgruppen, angestrebt. Ziel war es, zunächst basierend auf fünf Großregionen in Deutschland mit annähernd gleicher Bevölkerungszahl und Klinikverteilung (s. Abb. 1A) für jede Region wenigstens zwei Kliniken mit akutstationärer Versorgung sowohl für Kinder (Pädiatrie) als auch Erwachsene (Internistische Station/Pneumologie) für die virologische SARI-Surveillance zu gewinnen. Entscheidend für den Einschluss der Kliniken war deren Bereitschaft zur Teilnahme (s. Abb. 1B).

Parallel zur Rekrutierung der Kliniken wurden die Studienunterlagen im Hinblick auf das angepasste Studiendesign überarbeitet und datenschutzrechtlich geprüft, ein aktualisiertes Ethikvotum eingeholt

A

Region	Bundesländer
Nordwest	Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Schleswig-Holstein
West	Nordrhein-Westfalen
Südwest	Baden-Württemberg, Hessen, Rheinland-Pfalz, Saarland
Südost	Bayern, Sachsen, Thüringen
Nordost	Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt

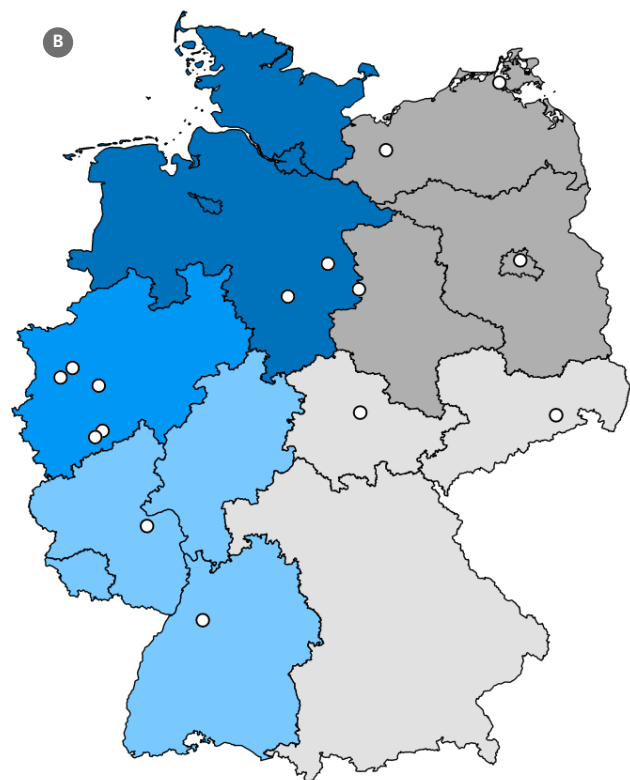


Abb. 1 | (A) Zusammensetzung der fünf Großregionen mit annähernd gleicher Bevölkerungszahl und Klinikverteilung (analog der Kriterien in ¹¹⁾) sowie (B) regionale Verteilung der an der virologischen SARI-Surveillance teilnehmenden Kliniken in Deutschland. Die Punkte markieren den Standort der Kliniken innerhalb der fünf Großregionen.

sowie im Anschluss gemeinsam mit den teilnehmenden Kliniken Ethikvoten bei den zuständigen Ethikkommissionen der einzelnen Bundesländer beantragt.

Darüber hinaus wurden die teilnehmenden Kliniken vor oder zu Beginn ihrer Teilnahme am jeweiligen Studienstandort von einer Studienassistentin aus dem Pilotklinikum in Bezug auf das Studiendesign und die Prozessabläufe geschult. Zusätzlich erfolgte zu Beginn der Saison 2023/24 in zwei On-

line-Seminaren ein Austausch zur Umsetzung des Studiendesigns zwischen den Kooperationspartnern der teilnehmenden Kliniken und Verantwortlichen am RKI.

Stufenweiser Ausbau der virologischen SARI-Surveillance

Der Ausbau der virologischen SARI-Surveillance erfolgte unter den erschwerten Bedingungen der COVID-19-Pandemie mit zeitlichen Verzögerungen. Während die angestrebte Erweiterung bereits zu Beginn der Saison 2022/23 geplant war, konnte der Großteil der teilnehmenden Kliniken nach Erhalt des lokalen Ethikvotums sukzessive bis Ende des Jahres 2023 eingebunden und die Zusammenarbeit im Rahmen der virologischen Surveillance zur Saison 2023/24 gestartet werden (s. Abb. 2).

Seit 2023 konnten somit 13 weitere Kliniken aus der bestehenden syndromischen SARI-Surveillance sowie eine Klinik außerhalb des Verbunds für die Teilnahme gewonnen werden. Die beteiligten Kliniken deckten alle fünf Großregionen ab und verteilten sich auf die acht Bundesländer Baden-Württemberg, Berlin, Mecklenburg-Vorpommern, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, Sachsen und Thüringen (s. Abb. 1). Von den insge-

samt 15 teilnehmenden Kliniken rekrutierten (mit Stand bis zur 20. Kalenderwoche 2024) sieben Kliniken ausschließlich Erwachsene, eine Klinik ausschließlich Kinder und sieben Kliniken sowohl Erwachsene als auch Kinder. Das bedeutet, seit der Saison 2023/24 können nunmehr in jeder Großregion ganzjährig (i) entsprechend der SARI-Falldefinition Patientinnen und Patienten jeglichen Alters mit einer akuten respiratorischen Erkrankung innerhalb der ersten 48 Stunden ihres stationären Aufenthaltes in die virologische Surveillance eingeschlossen und (ii) auf das Vorhandensein verschiedener viraler Atemwegserreger (Influenzaviren, SARS-CoV-2, RSV, hMPV, Rhinoviren, Parainfluenzaviren, Adenoviren, humane Coronaviren) untersucht werden.

Fazit und Ausblick

Die WHO hatte vor der COVID-19-Pandemie mit einer seit Jahrzehnten gut etablierten, in den meisten Ländern allerdings spezifisch an Influenza-like-illness (ILI) orientierten Falldefinition eine sehr gute Basis für eine Influenzasurveillance im ambulanten Bereich empfohlen. Für den stationären Bereich war die Falldefinition für SARI ebenfalls sehr an den typischen Symptomen zu Beginn einer Influenzaerkrankung orientiert, was zu einer eher

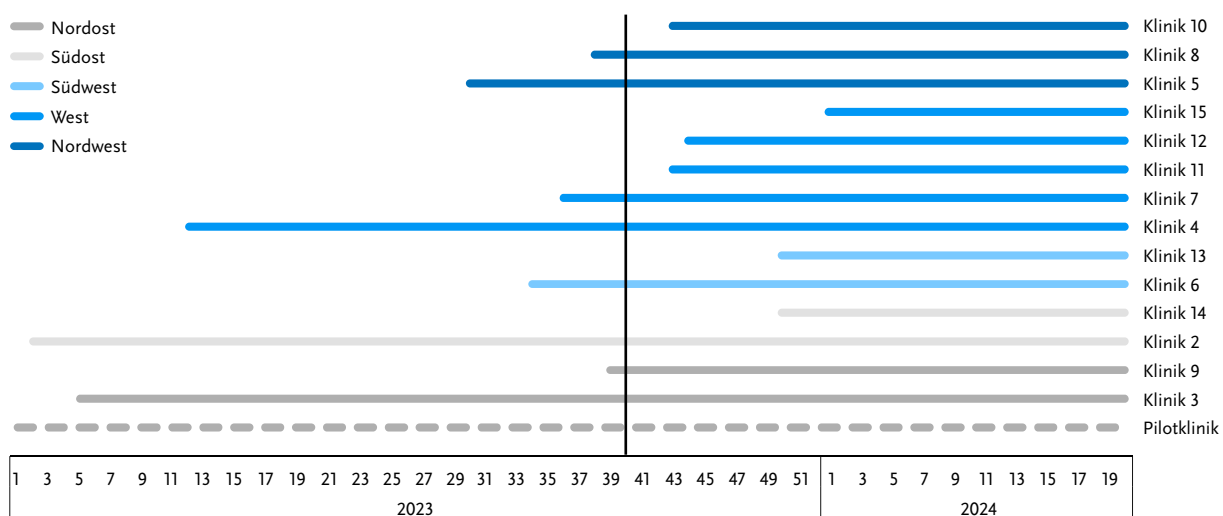


Abb. 2 | Stufenweiser Ausbau der virologischen SARI-Surveillance um weitere Sentinelkliniken im Zeitraum Kalenderwoche (KW) 1/2023 bis KW 20/2024. Die waagerechte grau gestrichelte Linie kennzeichnet die Pilotklinik in der Großregion Nordost, die seit 2020 kontinuierlich Proben für die virologische Untersuchung einsendet. Die weiteren waagerechten Linien zeigen, sortiert nach Großregion, den Beginn der Probeneinsendungen an den verschiedenen Klinikstandorten. Die schwarze senkrechte Linie markiert den Beginn der Saison 2023/24.

selektiven Auswahl von SARI-Patientinnen und -Patienten führte, da z. B. ältere Menschen häufig kein Fieber entwickeln. Auch für die Erfassung von SARI-Fällen mit RSV-Infektion war eine geringe Sensitivität der ursprünglichen SARI-Falldefinition ermittelt worden.¹² Die COVID-19-Pandemie zeigte die Notwendigkeit einer Anpassung der Falldefinition an eine generische Erfassung akuter respiratorischer Erkrankungen (ARE-Falldefinition) in beiden ursprünglich auf Influenza ausgerichteten Sentinelkonzepten (ambulant und stationär), um gleichzeitig und vor allem nachhaltig Influenza, SARS-CoV-2 und potenziell weitere respiratorische Erreger (wie RSV und neue Public-Health-relevante Viren) zu erfassen.

International gestaltete sich der Aufbau einer SARI-Sentinel surveillance für viele europäische Länder – einschließlich Deutschland – aufgrund zusätzlich bestehender gesetzlicher Vorgaben im Meldewesen gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) als extrem schwierig. Deutschland hatte jedoch von Anfang an mit seiner syndromischen und virologischen ambulanten ARE-Sentinel surveillance und entsprechenden Falldefinitionen den Blick über Influenzaviren hinaus auch auf RSV und andere virale Atemwegserreger gerichtet. Entsprechend dem Vorgehen im ambulanten Bereich sollte auch im stationären Bereich die syndromische Surveillance durch eine virologische Sentinel surveillance komplettiert werden. Dies ist mit dem Aufbau der virologischen SARI-Surveillance in vorrausschauender Weise gelungen.

Mit den teilnehmenden Kliniken konnte zur Saison 2023/24 eine virologische SARI-Surveillance in Deutschland aufgebaut werden, die aufgrund ihrer nachhaltigen, sensitiven SARI-Falldefinition auf eine Vielzahl respiratorischer Atemwegsviren angewendet werden kann, insbesondere auch für Erkrankungen mit einer hohen Krankheitslast wie Influenza, COVID-19 und RSV-Infektionen. Die auf Großregionen bezogene, ganzjährige Rekrutierung von Patientinnen und Patienten ermöglicht zusätzlich einen Überblick über saisonale und außergewöhnliche zeitliche Verläufe von Erkrankungen durch Atemwegsviren, wie sie zuletzt z. B. für Influenza und RSV-Infektionen berichtet wurden.^{8,13} Darüber hinaus können die bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten nachgewiesenen Erreger vergleichend mit denen der ambulanten virologischen ARE-Surveillance molekularbiologisch charakterisiert und im Hinblick auf ihre Pathogenität bewertet werden.

Die hier vorgestellte virologische SARI-Surveillance war von Anfang an von zeitlich befristet eingeworbenen Drittmitteln abhängig. Die nächsten wichtigen Schritte zur Aufrechterhaltung und Weiterentwicklung – zum Erreichen einer regionalen Auflösung und zur Überführung in den Routinebetrieb einschließlich Auswertungsroutinen zur Visualisierung der Datensätze – im Sinne einer robusten, nachhaltigen und bei Bedarf skalierbaren virologischen SARI-Surveillance können daher nur mit einer dauerhaften Finanzierung umgesetzt werden.

Literatur

- 1 Fineberg HV: Pandemic preparedness and response – lessons from the H1N1 influenza of 2009. *N Engl J Med* 2014;370(14):1335-42. DOI: 10.1056/NEJMra1208802
- 2 Schaade L, Reuß A, Haas W, Krause G: Pandemieplanung. Was haben wir aus der Pandemie (H1N1) 2009 gelernt? *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2010;12(53):1277-82. DOI: 10.1007/s00103-010-1162-4
- 3 WHO Global Influenza Programme (GIP). Pandemic influenza severity assessment (PISA). A WHO guide to assess the severity of influenza in seasonal epidemics and pandemics, second edition <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376841/9789240093881-eng.pdf> [Abgerufen am: 06.09.2024]
- 4 WHO Global Influenza Programme (GIP). Global epidemiological surveillance standards for influenza. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506601> [Abgerufen am: 04.09.2024]

- 5 Copenhagen: WHO and Stockholm: ECDC. Operational considerations for respiratory virus surveillance in Europe. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Operational-considerations-respiratory-virus-surveillance-euro-2022.pdf> [Abgerufen am: 06.09.2024]
- 6 Robert Koch-Institut. SARI-Krankenhaus-Sentinel. <https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Sentinel/SARI-KH-Sentinel/node.html> [Abgerufen am: 06.09.2024]
- 7 Buda S, Tolksdorf K, Schuler E, Kuhlen R, Haas W: Establishing an ICD-10 code based SARI-surveillance in Germany - description of the system and first results from five recent influenza seasons. BMC Public Health 2017;17(1):612. DOI: 10.1186/s12889-017-4515-1
- 8 Cai W, Kondgen S, Tolksdorf K, Durrwald R, Schuler E, Biere B, et al.: Atypical age distribution and high disease severity in children with RSV infections during two irregular epidemic seasons throughout the COVID-19 pandemic, Germany, 2021 to 2023. Euro Surveill 2024;29(13). DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2024.29.13.2300465
- 9 Robert Koch-Institut. ARE-Praxis-Sentinel. <https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Sentinel/ARE-Praxis-Sentinel/node.html> [Abgerufen am: 06.09.2024]
- 10 Goerlitz L, Tolksdorf K, Buchholz U, Prahm K, Preuß U, An der Heiden M, et al.: [Monitoring of COVID-19 by extending existing surveillance for acute respiratory infections]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2021;64(4):395-402. DOI: 10.1007/s00103-021-03303-2
- 11 Robert Koch-Institut. Antibiotika Resistenz Surveillance, Reichweite- Repräsentativität. <https://amr.rki.de/Content/ARS/Reach.aspx> [Abgerufen am: 06.09.2024]
- 12 Davis W, Duque J, Huang QS, Olson N, Grant CC, Newbern EC, et al.: Sensitivity and specificity of surveillance case definitions in detection of influenza and respiratory syncytial virus among hospitalized patients, New Zealand, 2012–2016. J Infect 2022;84(2):216-26. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.12.012
- 13 Buchholz U, Lehfeld A-S, Tolksdorf K, Cai W, Reiche J, Biere B, et al.: Atemwegsinfektionen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland während der COVID-19-Pandemie. Journal of Health Monitoring 2023;8(2):21-39. DOI: 10.25646/11366

Autorinnen und Autoren

- ^{a)} Dr. Janine Reiche | ^{b)} Prof. Dr. Torsten Bauer |
^{b)} Dr. David Krieger | ^{c)} Dr. Annette Günther |
^{d)} Kristin Tolksdorf | ^{d)} Dr. Silke Buda |
^{a)} Dr. Ralf Dürrwald
- ^{a)} Robert Koch-Institut, Abt. 1 Infektionskrankheiten, FG 17 Influenzaviren und weitere Viren des Respirationstraktes, Nationales Referenzzentrum für Influenzaviren
^{b)} Berlin Lung Institut, Lungenklinik Heckeshorn, Helios Klinikum Emil von Behring GmbH
^{c)} Helios Klinikum Emil von Behring GmbH, Kinderklinik Heckeshorn
^{d)} Robert Koch-Institut, Abt. 3 Infektionsepidemiologie, FG 36 Respiratorisch übertragbare Erkrankungen

Korrespondenz: BudaS@rki.de
DuerrwaldR@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Reiche J, Bauer T, Krieger D, Günther A, Tolksdorf K, Buda S, Dürrwald R: Die virologische SARI-Surveillance – ein wichtiger Meilenstein im Gesamtkonzept der Surveillance-systeme zur Erfassung von akuten Atemwegsinfektionen

Epid Bull 2024;38:3-7 | DOI 10.25646/12781

Interessenkonflikt

Alle Autorinnen und Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Danksagung

Wir bedanken uns bei allen teilnehmenden Kliniken für die gute Zusammenarbeit und die regelmäßige Einsendung von Proben. Außerdem bedanken wir uns besonders bei Patricia Pflugmacher und Jessica Gallisch vom Helios Klinikum Emil von Behring sowie bei Louisa Schmidt vom RKI für die herausragende Unterstützung beim Aufbau sowie der Erweiterung der virologischen SARI-Surveillance.

Erklärung über die Finanzierung

Der Aufbau der virologischen SARI-Surveillance wurde durch das RKI und das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) [M2b 911227] sowie durch das ECDC im Rahmen der Vaccine Effectiveness, Burden and Impact Studies [VEBISLOT1SC3, VEBISLOT1SC5] gefördert.