

Virologische Analysen im Nationalen Referenzzentrum für Influenzaviren während der Influenzasaison 2023/2024

Die Influenzasaison 2023/2024 war eine Saison im Nachgang der Coronavirus Disease 2019-(COVID-19-)Pandemie. Wenngleich die Zirkulationsraten der meisten respiratorisch übertragbaren Viren wenig auffällig waren, zeigten sich doch zwei Besonderheiten: Zum einen ein sehr steiler Anstieg der Zirkulation von Influenzaviren A(H1N1)pdm09 Ende Dezember 2023, welcher durch die bundesweiten Ferien zum Jahreswechsel unterbrochen wurde, sich im Januar 2024 fortsetzte und ungewöhnlich früh Ende Januar seinen Gipfel erreichte (Kalenderwoche [KW] 5/2024). Zum anderen anderen die langgestreckte Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2-(SARS-CoV-2-)Welle vom Ende der Sommerferien bis zum Jahresende 2023 (KW 34/2023 bis KW 52/2023; siehe Abbildungen unter https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/NRZ/Influenza/zirkulierende/VirolAnalysen_2023_24.html).

Im Nationalen Referenzzentrum für Influenzaviren (NRZI) unterschied sich die Erfassung und Untersuchung der Saison 2023/2024 von den vorhergehenden Saisons durch den Aufbau eines Sentinels im stationären Bereich. Zusätzlich zu den 134 Arztpraxen, die am ambulanten Sentinel teilnehmen, sandten 15 Kliniken Abstrichproben aus dem stationären Bereich ein. Dies ermöglichte zum ersten Mal einen Vergleich der Zirkulationsmuster der respiratorischen Viren im ambulanten und stationären Bereich. Während der Grippewelle (KW 50/2023 bis KW 12/2024) wurden die virologischen Analysen alle 14 Tage unter https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/NRZ/Influenza/zirkulierende/VirolAnalysen_2023_24.html aktualisiert. Unter diesem Link kann auch die finale Auswertung mit den phylogenetischen Analysen der Influenzaviren und zum Zirkulationsverlauf der außerdem erfassten respiratorisch übertragbaren Viren abgerufen werden.

Der vorliegende Artikel beschäftigt sich mit der vergleichenden genetischen Analyse der Influenzaviren im ambulanten und stationären Sentinel in

der Saison 2023/2024 sowie mit antigenen Charakterisierungen in Bezug auf die Passgenauigkeit der Impfstämme und Resistenzprüfungen.

Methoden

Probenumfang und Untersuchungen

Von KW 40/2023 bis KW 35/2024 wurden insgesamt 10.203 Proben untersucht, davon 8.160 aus dem Sentinel im ambulanten Bereich (ARE-Sentinel), 1.727 Proben aus dem stationären Bereich (SARI-Sentinel), 292 Proben aus Auftragsuntersuchungen (NRZ-Aufträge zu Typisierungen und der Untersuchung schwerer Fälle) und 24 Proben aus Ringversuchen.

Die Untersuchungen erfolgten mit Reverser Transkriptase quantitativer Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion (RT-qPCR) auf folgende Erreger: Influenzaviren A(H1N1)pdm09, A(H3N2), B/Yamagata, B/Victoria, C (in Auftragsuntersuchungen zum Teil auch auf aviäre Viren wie z. B. H5N1), SARS-CoV-2, endemische Coronaviren (HKU1, NL63, OC43, 229E), Parainfluenzaviren (PIV) 1-4, Respiratorische Synzytialviren (RSV), Humanes Metapneumovirus (HMPV), Humane Rhinoviren (HRV), Adenoviren.¹ Die von Oh et al. (2022) beschriebene Methode¹ wurde inzwischen auf ein Onestep-Protokoll umgestellt, die Oligosequenzen wurden teilweise überarbeitet und der H3 Assay wurde ausgetauscht; eine Publikation zu den Aktualisierungen wird vorbereitet.

Ausgewählte Influenza-positive Proben wurden mit Next Generation Sequencing sequenziert (n = 912),² bezüglich der Passgenauigkeit der Impfstämme mittels Hämagglutinationshemmtest charakterisiert (n = 863)³ und auf Resistenzen untersucht (Amantadin und Rimantadin n = 382; Oseltamivir und Zanamivir phänotypisch n = 350, genotypisch n = 447, phänotypisch und genotypisch n = 120; genotypische Analyse auf Resistenzen gegen Baloxavir marbocil n = 871).⁴⁻⁷

Ergebnisse und Diskussion

Zirkulation respiratorischer Viren in der Bevölkerung

Die Zirkulationskurven der respiratorisch übertragbaren Viren im ambulanten und stationären Bereich unterschieden sich kaum (siehe [vorherigen Beitrag](#)). Aufgrund der höheren geografischen Auflösung und besseren Repräsentativität für das Geschehen in der Gesamtbevölkerung wird nachfolgend die Zirkulation der Viren anhand der Ergebnisse im ambulanten Sentinel beschrieben.

Rhinoviren zirkulierten ganzjährig mit wöchentlichen Positivenraten von 10–30 %, mit Ausnahme des Januar 2024, als deren Verbreitung durch die Konkurrenz zu Influenzaviren unterdrückt wurde.⁸ PIV wurden jeweils im späten Frühjahr und Sommer 2023 und 2024 häufiger detektiert, mit einem Höhepunkt jeweils im Mai, und entsprachen somit den bekannten Zirkulationsmustern.⁹ Adenoviren konnten ganzjährig mit geringen Positivenraten nachgewiesen werden. HMPV zirkulierten in der ersten Jahreshälfte und hatten im Mai 2024 Positivenraten über 15 %. Endemische Coronaviren waren hauptsächlich im Winter 2024 nachweisbar mit Positivenraten unter 10 % und damit vergleichbar zu Jahren vor der COVID-19-Pandemie.¹⁰ Die Saison 2023/2024 war bei den Influenzaviren durch eine frühzeitige und starke A(H1N1)pdm09-Welle charakterisiert (Beginn der Grippewelle KW 50/2023),

an die sich eine schwache Welle der Zirkulation von B/Victoria-Viren anschloss (Ende der Grippewelle KW 12/2024). Die RSV-Welle war weniger stark als in den letzten Saisons, begann in KW 47/2023 und endete in KW 10/2024. SARS-CoV-2 wurden von KW 34/2023 bis 52/2023 regelmäßig mit Positivenraten über 10 % im ARE-Praxis-Sentinel nachgewiesen; seit KW 1/2024 gingen die Positivenraten zurück und stiegen ab KW 25/2024 wieder an. Die SARS-CoV-2-Aktivität unterscheidet sich sowohl von den Positivenraten als auch vom zeitlichen Verlauf von der endemischer Coronaviren. Die Wellen der Zirkulation von Influenzaviren, von RSV und SARS-CoV-2 spiegelten sich auch im stationären Bereich wider. Darüber hinaus wurden auch HRV, PIV und HMPV bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten nachgewiesen.

Molekulare Analyse von Influenzaviren

Um die genetisch analysierten Influenzaviren besser unterscheiden zu können, werden diese bestimmten Gruppen zugeordnet, die spezifische Mutationen im Hämagglutinin-Gen teilen. Diese werden als Klade bezeichnet. Die molekulare Analyse ergab eine Dominanz der Nextclade-Subklade C.1.9, C.1.8 und C.1 der A(H1N1)pdm09-Influenzaviren (s. [Tab. 1](#)). Diese wurden sowohl im ARE- und SARI-Sentinel als auch in den Auftragsuntersuchungen am häufigsten nachgewiesen und waren am häufigsten mit Pneumonien assoziiert (s. [Abb. 1](#)). Somit trat keine

Subklade	Mutationen oder Substitutionen	Klade	ARE total	ARE Pneu	SARI total	SARI Pneu	NRZI total	NRZI SF
C.1	HA1:54Q, HA1:186T, HA1:189E, HA1:308R	5a.2a	98	5	13	2	19	2
C.1.1	HA1:137S, HA1:142R	5a.2a.1	0	0	2	1	0	0
C.1.7	HA2:206V, HA1:94N, nuc:905G	5a.2a	2	0	1	0	0	0
C.1.7.2	HA1:142R, SigPep:8I	5a.2a	6	0	0	0	1	0
C.1.8	HA1:120A, HA1:47I, nuc:992G	5a.2a	183	6	29	4	27	0
C.1.9	HA1:120A, HA1:169Q, nuc:992G	5a.2a	231	7	23	7	18	5
D	HA1:216A	5a.2a.1	12	0	1	0	1	0
D.1	HA1:45K	5a.2a.1	15	0	1	0	1	0
D.2	HA1:113K	5a.2a.1	14	0	1	0	1	0
D.3	HA1:120A, HA2:45V	5a.2a.1	13	0	2	0	2	0
D.4	HA1:120A, nuc:344T	5a.2a.1	2	0	0	0	0	0
			576	18	73	14	70	7

Tab. 1 | Hämagglutinin-(HA-)Klader und -Subklader (via Nextclade: <https://clades.nextstrain.org/>) von Influenza-A(H1N1)pdm09-Viren

ARE = akute respiratorische Erkrankungen im ambulanten Sentinel; SARI = schwere akute respiratorische Infektionen im stationären Sentinel; NRZI = Nationales Referenzzentrum für Influenzaviren; Pneu = Pneumonie; SF = schwere Fälle

Subklade in Bezug auf Pneumonien besonders hervor.

Die A(H3N2)-Influenzaviren wurden in der Saison 2023/2024 nur selten nachgewiesen. Es gab nur wenige Fälle im stationären Bereich (s. Tab. 2, Abb. 2).

An die starke A(H1N1)pdm09-Welle schloss sich eine moderate B/Victoria-Welle an. Bei den unter-

suchten Proben waren kaum Fälle mit Pneumonien oder SARI-Fälle mit Influenza-B-Virusinfektion vertreten (s. Tab. 3, Abb. 3).

Antigene Charakterisierung und Resistenzanalyse von Influenzaviren

Um die antigenetischen Eigenschaften der Influenzaviren zu analysieren, wurden Influenzavirusisolate im Hämagglutinationshemmtest auf ihre

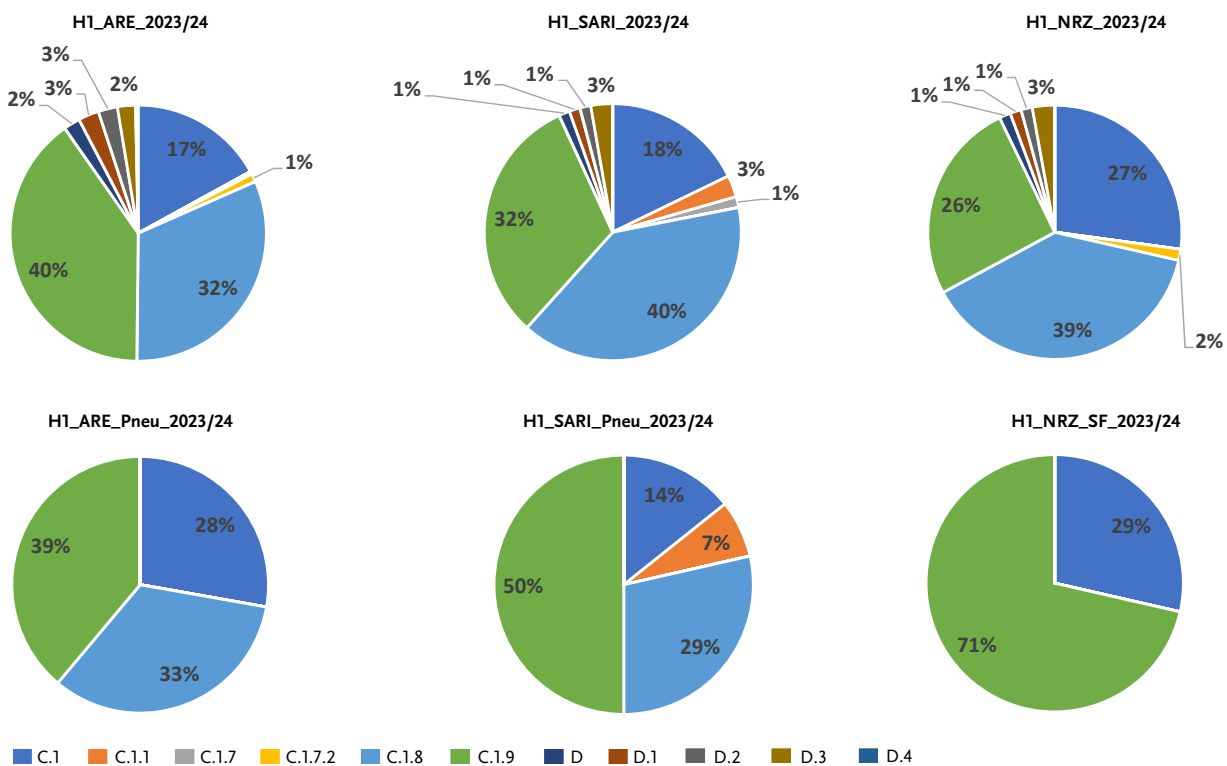


Abb. 1 | Anteil der Nextclade-Subkladen von A(H1N1)pdm09-Influenzaviren der Saison 2023/24 in der ARE-, SARI-Surveillance und anderen Untersuchungen (NRZI-Aufträge)

Pneu = Pneumonie; SF = schwere Fälle; ARE = akute respiratorische Erkrankungen im ambulanten Sentinel; SARI = schwere akute respiratorische Infektionen im stationären Sentinel; NRZI = Nationales Referenzzentrum für Influenzaviren

Subklade	Mutationen oder Substitutionen	Klade	ARE total	ARE Pneu	SARI total	SARI Pneu	NRZI total	NRZI SF
J	HA1:140K	2a.3a.1	1	0	0	0	0	0
J.1	HA1:25V, HA2:18M	2a.3a.1	9	0	0	0	1	0
J.2	HA1:276E, HA1:122D	2a.3a.1	21	1	2	0	10	0
J.3	HA2:176I	2a.3a.1	1	0	0	0	0	0
J.4	HA1:173R, HA1:276E, SigPep:3T	2a.3a.1	0	0	0	0	2	0
			32	1	2	0	13	0

Tab. 2 | Hämagglutinin-(HA-)Kladen and Subkladen (via Nextclade: <https://clades.nextstrain.org/>) von Influenza-A(H3N2)-Viren

ARE = akute respiratorische Erkrankungen im ambulanten Sentinel; SARI = schwere akute respiratorische Infektionen im stationären Sentinel; NRZI = Nationales Referenzzentrum für Influenzaviren; Pneu = Pneumonie; SF = schwere Fälle

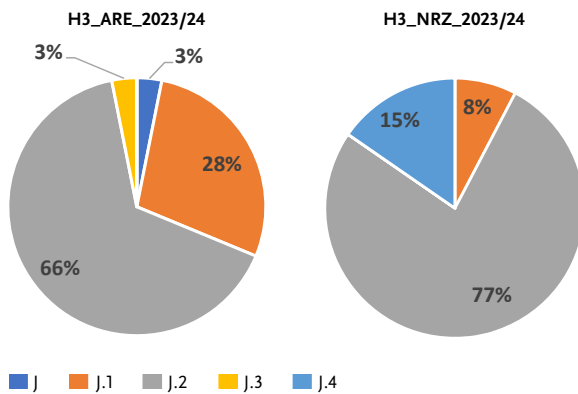


Abb. 2 | Anteil der Nextclade-Subkladen von A(H₃N₂)-Influzaviren der Saison 2023/2024 in der ARE-Surveillance (H₃_ARE) und bei Einsendungen an das NRZI (H₃_NRZ).

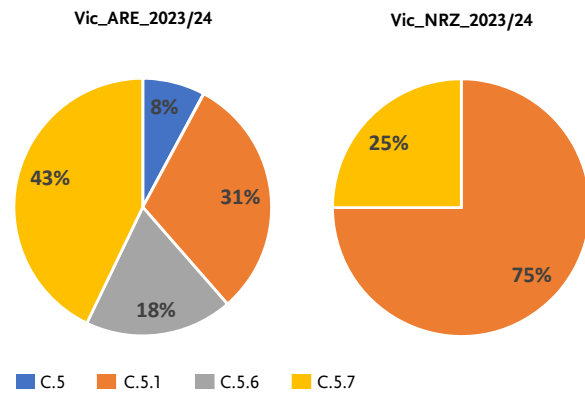


Abb. 3 | Anteil der Nextclade-Subkladen von B/Victoria-Influzaviren der Saison 2023/24 in der ARE-Surveillance (Vic_ARE) und bei Einsendungen an das NRZI (Vic_NRZ).

Subklade	Mutationen oder Substitutionen	Klade	ARE total	ARE Pneu	SARI total	SARI Pneu	NRZ total	NRZ SF
C	HA1:127T, HA1:144L, HA1:203R	V1A.3a.2	0	0	0	0	0	0
C.5	HA1:197E, nuc:351G	V1A.3a.2	11	0	0	0	0	0
C.5.1	HA1:183K, nuc:1377C	V1A.3a.2	43	1	2	1	3	0
C.5.6	HA1:129N, nuc:555T, nuc:435G	V1A.3a.2	26	0	0	0	0	0
C.5.7	HA1:128G, HA1:183K, nuc:195C	V1A.3a.2	60	1	0	0	1	0
			140	2	2	1	4	0

Tab. 3 | Hämagglutinin-(HA-)Kladen and Subkladen (via Nextclade: <https://clades.nextstrain.org/>) von Influenza B/Victoria Viren
ARE = akute respiratorische Erkrankungen im ambulanten Sentinel; SARI = schwere akute respiratorische Infektionen im stationären Sentinel; NRZI = Nationales Referenzzentrum für Influzaviren; Pneu = Pneumonie; SF = schwere Fälle

Reaktivität mit Antiseren getestet, die in Frettchen gegen die Impfstämme der Influzasaison 2023/2024 generiert wurden (A/Victoria/4897/2022 A(H1N1)pdm09, A/Darwin/9/2021 A(H3N2), B/Austria/1359417/2021 B/Victoria, B/Phuket/3073/2013 B/Yamagata, siehe auch https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/NRZ/Influzaviren/zirkulierende/Impfstoffzusammensetzung_2024_25.html). Aus dem Vergleich der Reaktivität der Virusisolate zum Titer des Impfstammvirus können Schlussfolgerungen gezogen werden, inwieweit die zirkulierenden Influzaviren antigenetisch vom Impfstammvirus abweichen. Dies ist allein auf der Basis genetischer Analysen nicht möglich. Alle A(H1N1)pdm09-Viren reagierten sehr gut mit dem entsprechenden Referenzserum. Da in der Saison 2023/2024 hauptsächlich A(H1N1)pdm09-Influzaviren der Klade A/Sydney/5/2021 zirkulierten, wurden die Viren auch gegen dieses Virus getestet. Die Viren reagierten entweder gleich stark oder größtenteils eine

log₂-Titerstufe höher als mit A/Victoria/4897/2022. Alle isolierten A(H3N2)-Viren wurden vom gegen den Impfstamm gerichteten Referenzserum (Impfstoffvirus A/Darwin/9/2021) im Hämagglutinationstest gut erkannt, jedoch reagierten die aktuellen Isolate deutlich schwächer als das Impfstoffvirus. Da A(H3N2)-Viren der Klade 2a.3a.1 in den Nachweisen dominierten, wurde von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für die nächste Saison ein Impfstoffvirus dieser Klade empfohlen, das A/Darwin/9/2021 ersetzen wird (<https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2024-2025-northern-hemisphere-influenza-season>). Die B/Victoria-Viren wurden vom Impfstammantiserum (B/Austria/1359417/2021) ebenfalls detektiert, reagierten aber größtenteils schwächer als das Impfstammvirus (für Details siehe https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/NRZ/Influzaviren/zirkulierende/VirolAnalysen_2023_24.html). Somit lag eine aus-

gesprochen gute Passgenauigkeit der A(H1N1)pdm09-Impfstämme in der Saison 2023/2024 vor. Obwohl der Impfstamm einer anderen Klade angehörte als die zirkulierenden Viren, gab es eine sehr hohe Kreuzreaktivität, die sich bis zum Ende der Saison 2023/2024 nicht veränderte. Bei den Influenza A(H3N2)- und B/Victoria-Viren reagierten die meisten Isolate schwächer als das homologe Impfstammvirus, dennoch gab es eine deutliche Reaktivität. Diese Daten sind so zu werten, dass die Passgenauigkeit dieser Impfstämme gut war, jedoch die geringere Reaktivität in einer geringfügig kürzeren Dauer der Immunität im Vergleich zu den A(H1N1)pdm09-Viren resultierte. Diese Analysen dienen der Untersuchung der Passgenauigkeit der Impfstämme; sie erlauben keine vollständigen Aussagen zur Wirksamkeit der Impfstoffe, da hier noch andere Faktoren berücksichtigt werden müssen (Abstand zur letzten Impfung, Zahl vorangegangener Antigenkontakte, Expositionsdosis, Alter u. a.). Weil diese Parameter in die Berechnung der Vaccine effectiveness (VE) nicht einbezogen werden können, ergeben sich häufig VE-Werte, die nicht den Daten der im Labor ermittelten Passgenauigkeit entsprechen. B/Yamagata-Viren wurden nicht detektiert. Die B/Yamagata-Viren wurden in den letzten Jahren auch auf internationaler Ebene nur vereinzelt nachgewiesen, meist im Zusammenhang mit der Anwendung von Lebendimpfstoff. Da man davon ausgeht, dass diese

Linie nicht mehr zirkuliert, ist entsprechend der Meinung des WHO Influenza Vaccine Composition Advisory Committee die Mitführung einer B/Yamagata-Komponente in Influenza-Impfstoffen nicht mehr erforderlich. Die STIKO empfiehlt den Wechsel von quadrivalenten zu trivalenten Influenza-Impfstoffen; quadrivalente Impfstoffe können noch bis 2025/2026 verwendet werden (https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2024/Ausgaben/31_24.pdf?__blob=publicationFile).

Die Untersuchung der Empfindlichkeit zirkulierender Influenzaviren gegenüber antiviralen Medikamenten zeigte eine vollständige Resistenz der Influenza-A-Viren gegenüber Amantadin und Rimantadin (351 A(H1N1)pdm09-, 31 A(H3N2)-Viren wurden untersucht). Gegenüber den Neuraminidasehemmern Oseltamivir und Zanamivir blieben sowohl Influenza-A- als auch Influenza-B-Viren empfindlich (350 phänotypisch, 447 genotypisch, 120 genotypisch und phänotypisch untersucht). Darüber hinaus zeigte die genotypische Analyse von 871 Viren (684 A(H1N1)pdm09, 46 A(H3N2) und 141 B/Vic) keine Mutation, die mit einer Resistenz gegen Baloxavir marboxil, dem Inhibitor der Cap-abhängigen Polymerase, assoziiert ist. Die Resistenzlage hat sich somit gegenüber den Vorsaisons nicht verändert.

Literatur

- 1 Oh DY, Buda S, Biere B, Reiche J, Schlosser F, Duwe S, Wedde M, von Kleist M, Mielke M, Wolff T, Dürrwald R (2021): Trends in respiratory virus circulation following COVID-19-targeted nonpharmaceutical interventions in Germany, January – September 2020: Analysis of national surveillance data. *Lancet Reg. Health Eur.* 6: 100112. Epub Jun 7. doi: 10.1016/j.lanpe.2021.100112
- 2 Fu, Y.; Wedde, M.; Smola, S.; Oh, D. Y.; Pfuhl, T.; Rissland, J.; Zemlin, M.; Flockerzi, F. A.; Bohle, R. M.; Thürmer, A.; Duwe, S.; Biere, B.; Reiche, J.; Schweiger, B.; Mache, C.; Wolff, T.; Herrler, G.; Dürrwald, R., Different populations of A(H1N1)pdm09 viruses in a patient with hemolytic-uremic syndrome. *Int J Med Microbiol* 2024, 314, 151598. doi: 10.1016/j.ijmm.2024.151598.
- 3 Dürrwald R, Wedde M, Biere B, Oh DY, Heßler-Klee M, Geidel C, Volmer R, Hauri AM, Gerst K, Thürmer A, Appelt S, Reiche J, Duwe S, Buda S, Wolff T, Haas W (2020): Zoonotic infection with swine A/H1avN1 influenza virus in a child, Germany, June 2020. *Euro Surveill* 25 (42): 2001638. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.42.2001638
- 4 B. Rath u.a. Prospective surveillance of antiviral resistance in hospitalized infants less than 12 months of age with A(H3N2) influenza infection and treated with oseltamivir. *Antivir Ther.* 2017;22(6):515-522. doi: 10.3851/IMP3141. Epub 2017 Feb 16. PMID: 28205506

- 5 S. Duwe S u.a. A new and rapid genotypic assay for the detection of neuraminidase inhibitor resistant influenza A viruses of subtype H1N1, H3N2, and H5N1. *Journal of Virological Methods* 2008; 153: 134-41
- 6 WHO. Meetings of the WHO working group on surveillance of influenza antiviral susceptibility – Geneva, November 2011 and June 2012. available at: <https://iris.who.int/handle/10665/241965> (date last accessed 2020-10-14)
- 7 Duwe SC, Schmidt B, Gärtner BC, Timm J, Adams O, Fickenscher H, Schmidtke M. Prophylaxis and treatment of influenza: options, antiviral susceptibility, and existing recommendations. *GMS Infect Dis.* 2021 Apr 30;9:Doc02. doi: 10.3205/id000071. PMID: 34113534; PMCID: PMC8165743
- 8 Piret J, Boivin G. Viral Interference between Respiratory Viruses. *Emerg Infect Dis.* 2022 Feb;28(2):273-281. doi: 10.3201/eid2802.211727. PMID: 35075991; PMCID: PMC8798701. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8798701/>
- 9 Oh DY, Biere B, Grenz M, Wolff T, Schweiger B, Dürrwald R, Reiche J (2021): Virological surveillance and molecular characterization of human parainfluenzavirus infection in children with acute respiratory illness: Germany, 2015–2019. *Microorganisms* 9 (7): 1508. Epub Jul 14. doi: 10.3390/microorganisms9071508. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9071508>
- 10 Biere B, Oh DY, Wolff T, Dürrwald R (2021): Surveillance of endemic human Coronaviruses in Germany, 2019/2020. *Lancet Reg Health Eur* 11: 100262. Epub Nov 4. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100262 .

Autorinnen und Autoren

^{a)} Marianne Wedde | ^{a)} Janine Reiche | ^{a)} Susanne Duwe | ^{a)} Barbara Biere | ^{a)} Sophie Köndgen | ^{b)} Sofia Paraskevopoulou | ^{c)} Silke Buda | ^{a)} Djin-Ye Oh | ^{a)} Thorsten Wolff | ^{a)} Ralf Dürrwald

^{a)} Robert Koch-Institut, Abt. 1 Infektionskrankheiten, FG 17 Influenzaviren und weitere Viren des Respirationstraktes

^{b)} Robert Koch-Institut, Abt. MFI, Methodenentwicklung, Forschungsinfrastruktur und Informationstechnologie, MFI Bioinformatik und Systembiologie

^{c)} Robert Koch-Institut, Abt. 3 Infektionsepidemiologie, FG 36 Respiratorisch übertragbare Erkrankungen

Korrespondenz: DuerrwaldR@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Wedde M, Reiche J, Duwe S, Biere B, Köndgen S, Paraskevopoulou S, Buda S, Oh DY, Wolff T, Dürrwald R: Virologische Analysen im Nationalen Referenzzentrum für Influenzaviren während der Influenzasaison 2023/2024

Epid Bull 2024;38:16-21 | DOI 10.25646/12793

Interessenkonflikt

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

Danksagung

Wir bedanken uns bei allen teilnehmenden Arztpraxen und Kliniken für die gute Zusammenarbeit im Rahmen der ARE- und SARI-Sentinel-surveillance sowie für die Einsendung von Proben. Wir danken folgenden Instituten für die Einsendung von Influenzavirusisolationen: Labor Krause und Kollegen, Kiel; Labor Berlin, Berlin; Institut für Virologie, Universitätsklinikum Ulm; Institut für Mikrobiologie und Hygiene, Universität Freiburg; Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg, Stuttgart; Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, Hannover. Wir danken den Autorinnen und Autoren von GISAID für die Sequenzen, die für vergleichende Analysen genutzt wurden. Weiterhin bedanken wir uns bei Mareen Adam, Kristina Rae

Fabian, Heike Fischer, Susi Hafemann, Anabel Hales, Youngsun Ham, Ute Hopf-Guevara, Carmen Karstädt-Schulze, Petra Kurzendörfer, Katja-Irena Madaj, Jeanette Milde, Bettina Mischke, Anneliese Schindel, Maria Smallfield, Christine Spingies, Nathalie Tollard, Robert Koch Institut, Berlin für die Assistenz bei den Laboruntersuchungen. Wir danken der Sequencing Core Facility des Genomkompetenzzentrums (MF1) des Robert Koch-Instituts für den hervorragenden Librarypräparations- und Sequenzierservice.

Wir danken für die Förderung der Arbeiten durch das Bundesministerium für Gesundheit (Projekte IMS-NRZ/KL [D81959] und IMS-RKI [D82015, Teilprojekt C1.1]).