

Symptomprofile, Erkrankungsraten und Sequenzierung der häufigsten Atemwegserreger auf Bevölkerungsebene

Ergebnisse aus der virologisch-mikrobiologischen Surveillance GrippeWeb-Plus 2023 – 2025

Einleitung

GrippeWeb ist ein webbasiertes, partizipatives Surveillance-System, bei dem wöchentlich mehr als 12.000 Meldungen zum Auftreten akuter Atemwegserkrankungen erfasst werden (Stand August 2025). Eltern können auch für ihre Kinder melden, so dass alle Altersgruppen abgedeckt werden. Mithilfe der erhobenen Symptome werden „akute respiratorische Erkrankungen“ (ARE) von grippeähnlichen Erkrankungen (Influenza-like Illness; ILI) unterschieden. ARE liegen vor bei Atemwegserkrankungen mit Fieber, Husten oder Halsschmerzen. Bei ILI ist Fieber erforderlich und zusätzlich müssen Husten oder Halsschmerzen angegeben sein (<https://www.rki.de/DE/Themen/Forschung-und-Forschungsdaten/Sentinels-Surveillance-Panel/GrippeWeb/grippeweb-node.html>).

Die Aussagekraft syndromischer Surveillance-Systeme kann durch die parallele Durchführung einer spezifisch auf die relevanten Erreger ausgerichteten virologisch-mikrobiologischen Surveillance gesteigert werden. Am Robert Koch-Institut (RKI) ist auf ambulanter Ebene seit über 20 Jahren im Rahmen des ARE-Praxis-Sentinels die syndromische mit der virologischen Surveillance verzahnt.^{1,2} Seit der Saison 2019/2020 wurde ergänzend zur ICD-10-Code-basierten Surveillance in Krankenhäusern ebenfalls eine virologische Surveillance von stationär behandelten ARE (Severe Acute Respiratory Illnesses; SARI) aufgebaut.³ Seit 2020 gibt es als Ergänzung zu GrippeWeb mit GrippeWeb-Plus eine vergleichbare virologisch-mikrobiologische Surveillance von Atemwegserkrankungen auf Bevölkerungsebene.^{2,4} Diese wurde ab dem Jahr 2023 weiter ausgebaut und ab 2024 mit einer Ganzgenomsequenzierung von Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2) und Influenzaviren ergänzt.

Mit Hilfe der GrippeWeb-Plus-Daten werden folgende Ziele angestrebt:

1. Beschreibung erregerspezifischer Symptom-spektren inklusive Erkrankungen, die keinen Arztbesuch erfordern
2. Berechnung sekundärer Erkrankungsraten im Haushaltsetting
3. Analyse der genetischen Nähe von Influenza- bzw. SARS-CoV-2-Stämmen unter Haushalts-angehörigen mithilfe der Gesamtgenomsequenzierung
4. Häufigkeit bestimmter Influenzaviruskladen auf Bevölkerungsebene im Vergleich zum ambulanten und stationären Bereich
5. Schätzung wöchentlicher erregerspezifischer ARE-Inzidenzen auf Bevölkerungsebene

Methoden

Beschreibung von GrippeWeb-Plus

Eine randomisierte Gruppe regelmäßig an GrippeWeb teilnehmender Personen wurde eingeladen, auch bei GrippeWeb-Plus teilzunehmen. Die Teilnehmenden wurden detailliert über den Ablauf sowie Maßnahmen zum Datenschutz aufgeklärt. Bei Interesse unterschrieben sie eine Einwilligungserklärung. Kinder wurden über ein teilnehmendes Elternteil eingeschlossen. Nach der Einwilligung erhielten Teilnehmende ein Starter-Kit mit einem Hinweisblatt zur Probeentnahme, Abstrichtupfer, Überbröhrchen (zum Schutz der Abstriche beim Versand) sowie Symptomfragebögen, die jedem Nasenabstrich beigelegt werden sollen, und vorfrankierte Versandkartons. Eine „Nullprobe“ zu Beginn diente der Testung des generellen Ablaufs. Die Ergebnisse der Nullproben – sofern diese ohne Vorliegen von Symptomen abgenommen wurden – werden nicht betrachtet. Die Auswertung erfolgt aus den Daten von Oktober 2023 bis April 2025. In diesem Zeit-

raum wurde die Anzahl der GrippeWeb-Plus-Teilnehmenden von etwa 550 auf 800 (480 Erwachsene, 320 Kinder) aus 480 Haushalten gesteigert.

Bei Auftreten jeglicher Art akuter Atemwegserkrankungen soll ein Abstrich aus dem vorderen Nasenbereich abgenommen und an das RKI geschickt werden. Im Labor für Hochpathogene Viren innerhalb des Zentrums für Biologische Gefahren und Spezielle Pathogene (ZBS1) wurden die Proben auf das Vorhandensein menschlicher Zellen (c-myc-Gen) und mittels eines Multiplex-Polymerasekettenreaktion-(PCR)-Tools auf 24 bakterielle bzw. virale Erreger getestet. Proben, die im Multiplex-PCR-Tool positiv für Influenza-A-Viren, aber gleichzeitig negativ für Influenza-A(H1N1)pdm09-Viren sind, werden als Influenza-A(H3N2)-Virus-positiv gewertet. Influenzavirus- bzw. SARS-CoV-2-positive Proben wurden über eine erregerspezifische in-house one-step Reverse Transkriptase-PCR (RT-PCR) analysiert. Uneindeutige Ergebnisse aus dem Multiplex-PCR-Tool wurden mittels erregerspezifischer PCR überprüft. Proben mit einer hohen SARS-CoV-2- oder Influenzaviruslast (cycle threshold-[Ct] Wert unter 30) wurden zudem seit 2024 vom Genomkompetenzzentrum am RKI (Organisationseinheit Methodenentwicklung, Forschungsinfrastruktur und Informationstechnologie; MF1) ganzgenomsequenziert und damit typisiert. Die bioinformatische Analyse erfolgte für SARS-CoV-2 mittels poreCov (MF1⁵) und für Influenza mittels Flupipe (MF1⁶) und mit Unterstützung des Nationalen Referenzzentrums für Influenzaviren (NRZI).

Für die Analyse wurden folgende Erregergruppen gebildet: humane Coronaviren (hCoV 229E, NL63, HKU1 und OC43), Parainfluenzaviren (PIV, Typ 1–4), Respiratorische Synzytialviren (RSV; A und B) sowie Influenzaviren (A(H1N1)pdm09, A(H3N2) und B). Zudem ist zu beachten, dass die Gruppe „Rhino-/Enteroviren“ mehr als 100 unterschiedliche Viren aus der Familie der Picornaviren umfasst.

Analysen

1) Erregerspezifische Symptomatik

Es wurden elf Symptome erfasst. Zu den respiratorischen Symptomen zählen Schnupfen, Husten und Halsschmerzen. Zu den systemischen Symptomen zählen Krankheitsgefühl, Müdigkeit, Kopf-

schmerzen, Fieber (allgemein bzw. Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$) und Gliederschmerzen. Ausgeschlossen wurden seltene Symptome (Minderung des Geruchs-/Geschmackssinns) sowie Symptome, die erst später in den Fragebogen aufgenommen wurden (Atemnot, Schüttelfrost). Erkrankte mit einer Mehrfachinfektion wurden aus der Symptomauswertung ebenfalls ausgeschlossen. Anhand dieser Angaben berechneten wir dann die durchschnittliche Symptomanzahl und wie häufig welche Symptome bei Erkrankten mit bestimmten Erregern vorkamen.

2) Sekundäre Erkrankungsrate im Haushaltssetting (SER_{HH})

Da bei GrippeWeb-Plus auch mehrere Personen aus einem Haushalt teilnehmen (z. B. Elternteil mit Kind), kann eine SER_{HH} berechnet werden. Weitere Personen im Haushalt, die nicht an GrippeWeb-Plus teilnehmen, werden hier nicht einbezogen. Die SER_{HH} wird berechnet als Anzahl der Haushaltskontaktpersonen mit einem bestimmten Erreger geteilt durch die Anzahl der Haushaltskontaktpersonen „at risk“. Wir bezogen in der Auswertung die Inkubationszeiten der einzelnen Erreger ein (s. Tab. 1). Wir nahmen an, dass keine präsymptomatischen Übertragungen stattfanden. Für die Dauer der Infektiosität nahmen wir fünf Tage für alle Erreger an. Unter Hinzuziehung der maximalen, erregerspezifischen Inkubationszeit akzeptierten wir für einen Folgefall einen spätesten Symptombeginn bis Tag fünf nach der maximalen Inkubationszeit (s. Tab. 1, Abb. 1). Zudem durfte die gleiche Person erst nach einer Sperrfrist von 28 Tagen wieder aufgrund der Infektion mit demselben viralen Erreger erkranken. Bei Infektionen mit bakteriellen Erregern konnten zu einer Sperrfrist keine klaren Angaben in der Literatur identifiziert werden, wurde aber bei *Mycoplasma pneumoniae* und *Chlamydophila pneumoniae* als eher kurzzeitig und bei *Bordetella pertussis* und *Legionella pneumophila* als eher längerfristig angesehen. Wir nahmen daher für *M. pneumoniae* und *C. pneumoniae* eine Sperrfrist von 60 Tagen an und für *B. pertussis* und *L. pneumophila* 180 Tage. Die SER_{HH} steht stellvertretend für die (Gesamt-)Haushaltserkrankungsrate nach Auftreten eines Primärfalles. Die SER_{HH} wurde für alle Erreger separat berechnet und anschließend für die Erregergruppe aufsummiert.

Erregergruppe	Minimale Inkubationszeit	Maximale Inkubationszeit	Dauer der Infektiosität	Spätester akzeptierter Symptombeginn für Folgefall im Haushalt
Bocaviren	NA	NA	NA	NA
Influenza-A/B-Virus ⁷	1	2	5	7
Rhino-/Enterovirus ⁸	2	3	5	8
hCoV ⁸	2	5	5	10
PIV ⁸	2	6	5	11
RSV ⁷	2	8	5	13
hMPV ⁸	3	9	5	14
<i>Legionella pneumophila</i> ⁷	2	10	5	15
SARS-CoV-2 ⁷	1	12	5	17
Adenovirus ⁸	2	14	5	19
MERS-CoV ⁹	2	14	5	19
<i>Bordetella pertussis</i> ⁷	6	20	5	25
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ⁸	7	28	5	33
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i> ⁷	7	28	5	33

Tab. 1 | Minimale und maximale Inkubationszeit, Dauer der Infektiosität und spätester akzeptierter Symptombeginn für Folgefall nach Auftreten von erstem Fall im Haushalt. Angaben zur Inkubationszeit stammen aus dem jeweiligen RKI-Ratgeber⁷ aus dem „Red Book“⁸ bzw. den „Informationen des RKI zu MERS-Coronavirus“⁹.

NA = Für Bocaviren sind die jeweiligen Zeiten nicht bekannt; hCoV = humane Coronaviren; PIV = Parainfluenzaviren; RSV = Respiratorische Synzytialviren; hMPV = humane Metapneumoviren; SARS-CoV-2 = Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; MERS-CoV = Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus

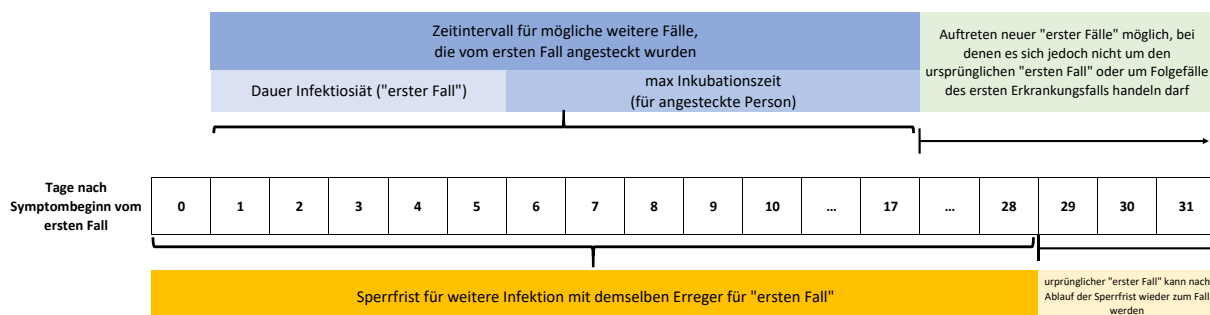


Abb. 1 | Schema zum akzeptierten Zeitintervall einer häuslichen Folgeerkrankung nach Erkrankung vom ersten in GrippeWeb-Plus registrierten Fall in einem Haushalt am Beispiel einer SARS-CoV-2-Infektion mit minimaler Inkubationszeit von einem Tag, angenommener Dauer der Infektiosität von fünf Tagen und maximaler Inkubationszeit von 12 Tagen (blauer Bereich). In diesem Beispiel können ab Tag 18 neue Erstfälle auftreten, die nicht der ursprüngliche Erstfall und nicht Folgefälle des ersten Erkrankungsfalles sind (grüner Bereich). Für den ersten Fall im Haushalt gilt die Sperrfrist von 28 Tagen bis zu einer labordiagnostisch bestätigten Neuerkrankung (gelber Bereich).

3) Ansteckung im Haushaltssetting

Mit Hilfe der Ganzgenomsequenzierung untersuchten wir, ob Influenzavirus- bzw. SARS-CoV-2-Infektionen innerhalb weniger Tage bei mehreren Haushaltsmitgliedern mit einer gegenseitigen Ansteckung vereinbar sind. Zudem verglichen wir die Stämme aus Proben von derselben Person, um mögliche Reinfektionen zu identifizieren.

4) Häufigkeit bestimmter Influenzazukladen

Wir verglichen die Häufigkeit der Influenzazukladen (Stämme) in der Bevölkerung (d. h. bei GrippeWeb-Plus) mit derjenigen aus Arztpraxen und Krankenhäusern. Letztere Informationen stammen aus der virologischen Surveillance des NRZI.^{2,10}

5) Erregerspezifische Inzidenz auf Bevölkerungsebene

Die Berechnung erfolgte in Anlehnung an die Methode von Goldstein¹¹ und wird wie im *Journal of Health Monitoring* beschrieben berechnet.¹² Da manche Teilnehmende dem gleichen Haushalt angehören und sich im Haushalt angesteckt haben könnten (siehe Abschnitt „Ansteckung im Haushaltssetting“), berechneten wir zuerst eine „haushaltsbereinigte“ Positivenrate für die Erreger: Nach jeder Erkrankung in einem Haushalt mit einem bestimmten Erreger „sperrten“ wir diesen Erreger für den Haushalt bis zum spätesten akzeptierten Symptombeginn für den Folgefall im Haushalt (d. h. individuell nach Erreger; s. Tab. 1). Wenn z. B. ein Haushaltsmitglied an Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) erkrankte und innerhalb des Intervalls bis zum akzeptierten Symptombeginn für einen Folgefall ein weiteres Haushaltsmitglied COVID-19 haben sollte, so geht der SARS-CoV-2-Befund bei dem weiteren Haushaltsmitglied NICHT in die Positivenrate und Inzidenz für SARS-CoV-2 ein. Diese Berechnung wurde für alle Erreger angewendet. Wie auch bei der Berechnung der SER_{HH} , wurde eine Sperrfrist für den nochmaligen Nachweis eines gleichen Erregers bei einer Person verwendet. Anschließend unterteilten wir – stratifiziert für Kinder und Erwachsene – die bereinigten Positivenraten in ILI- und non-ILI-spezifische Positivenraten ($ILI + non-ILI = ARE$) und multiplizierten diese jeweils mit der ILI- bzw. non-ILI-Inzidenz aus GrippeWeb. Danach addierten wir die ILI- und non-ILI-Werte zu einer Erreger-ARE-Inzidenz. Mittels dieser können u. a. zeitliche Verläufe von Inzidenzen durch Influenzaviren, SARS-CoV-2, RSV und Rhino-/Enteroviren beschrieben werden.

Die Unsicherheit der erzielten Schätzwerte bestimmten wir unter der Annahme, dass die Positivenraten aus der GrippeWeb-Plus-Erhebung das Risiko einer Infektion mit diesem Erreger innerhalb der entsprechenden Subgruppe (definiert durch die ILI-/non-ILI-Symptomatik und für Kinder/Erwachsene) der GrippeWeb-Population beschreiben. Technisch verwendeten wir ein Binomialmodell für die Wahrscheinlichkeit, dass die beobachtete Symptomatik als Folge einer Infektion mit einem bestimmten Erreger auftrat. Die Beobachtung von positiven (p) und negativen (n) Proben für diesen

Erreger führt dann zu einer Beta-verteilten Schätzung $Beta(p,n)$ dieses Risikos. Im ersten Schritt zogen wir daher jeweils 1.000 Realisierungen dieser Beta-Verteilung. Die Konfidenzintervalle wurden dann nach Summenbildung ($ARE = ILI + non-ILI$, Gesamtbevölkerung = Kinder + Erwachsene) als 2,5- und 97,5-Perzentile der entstandenen Verteilung gebildet. Schließlich wurden die Anzahlen mit Hilfe der inversen GrippeWeb-Gewichte (Anzahl Personen in der GrippeWeb-Stichprobe pro Größe der jeweiligen Bevölkerungsgruppe insgesamt in Deutschland) auf die deutsche Bevölkerung hochgerechnet.

Ergebnisse

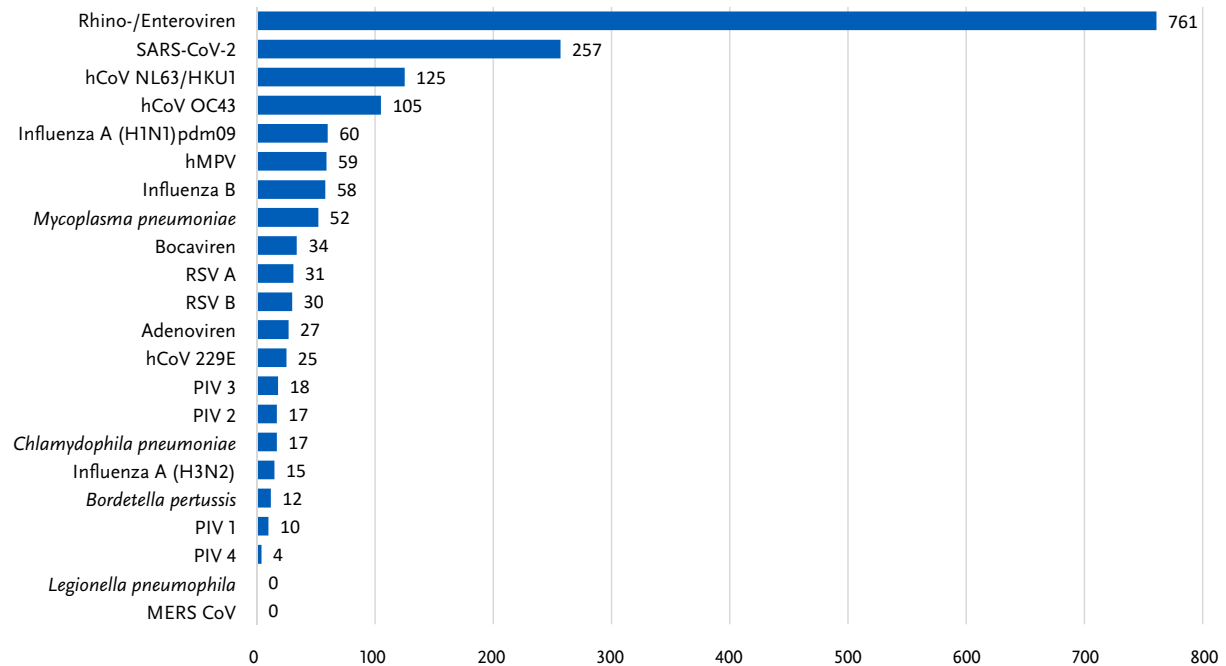
Von Oktober 2023 bis April 2025 sandten 608 GrippeWeb-Plus-Teilnehmende 2.082 Proben ein, davon waren 2.061 (99 %) auswertbar. 1.135 (55 %) Proben stammten von Erwachsenen (≥ 15 Jahre) und 926 (45 %) von Kindern (≤ 14 Jahre). Pro Monat wurden so etwa 60 Proben von Erwachsenen und rund 50 Proben von Kindern eingesandt. Im Durchschnitt wurden die Proben 1,8 Tage nach Symptombeginn abgenommen (Median: 1 Tag).

Wir konnten 22 der 24 getesteten Erreger nachweisen, am häufigsten Rhino-/Enteroviren gefolgt von SARS-CoV-2, hCoV NL63/HKU1 und hCoV OC43. MERS-CoV und *L. pneumophila* konnten nicht nachgewiesen werden (s. Abb. 2A). 95 % der Erregernachweise betrafen virale Atemwegserreger. Der Anteil der Proben mit Erregernachweis (Gesamtpositivenrate) lag zwischen 60 % und 90 % und war bei Kindern etwas höher (s. Abb. 2B). Während Rhino-/Enteroviren häufiger bei Kindern (46 %) als bei Erwachsenen (30 %) nachgewiesen wurden, wurde SARS-CoV-2 häufiger bei Erwachsenen detektiert (17 % vs. 7 %). Bei den restlichen Erregern unterschieden sich die Anteile bei beiden Altersgruppen nicht mehr als drei Prozentpunkte. Es gab 1.346 Einfach-, 163 Doppel- und 15 Dreifachinfektionen.

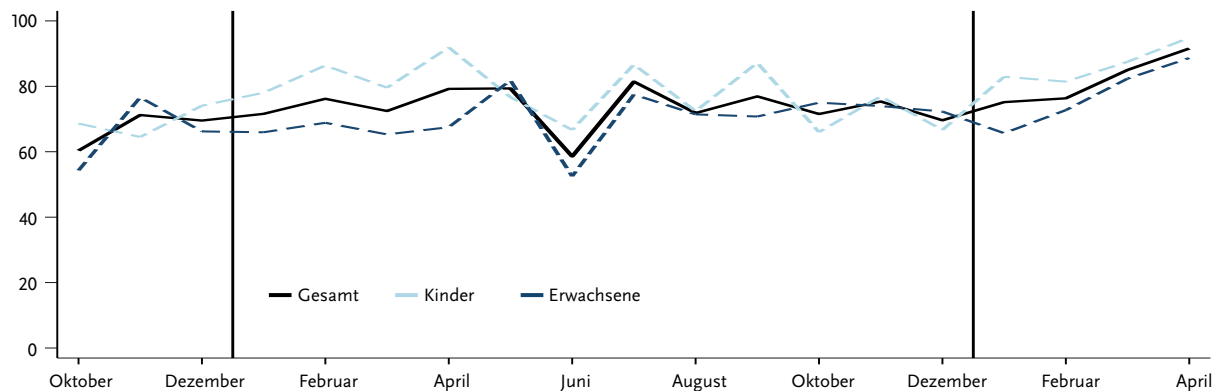
1) Erregerspezifische Symptomatik

In Abbildung 3 ist die Häufigkeit der Symptome für Erkrankungen mit Rhino-/Enteroviren, hCoV, SARS-CoV-2 und Influenzaviren dargestellt. Erkrankte mit **Influenza** haben mehr Symptome als Erkrankte mit den anderen untersuchten Atemwegserregern (5,2

Anzahl Erregernachweise



Positivenrate (%)



2023 bis 2025

Abb. 2 | (A) Anzahl Erregernachweise bei erkrankten GrippeWeb-Plus-Teilnehmenden in den Saisons 2023/24 und 2024/25 (Oktober 2023 bis April 2025). **(B)** Anteil der Erkrankten mit mindestens einem nachgewiesenen Erreger „Gesamt“ (Gesamt-positivenrate) und stratifiziert nach Kindern und Erwachsenen. Der senkrechte Strich markiert den jeweiligen Jahreswechsel.

SARS-CoV-2 = Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; hCoV = humane Coronaviren; hMPV = humane Metapneumoviren; RSV = Respiratorische Synzytialviren; PIV = Parainfluenzaviren; MERS-CoV = Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus

vs. 3,2–4,0). Häufiger sind vor allem systemische Symptome. Fieber ist bei an Influenza erkrankten Kindern (96 %) und Erwachsenen (82 %) deutlich häufiger als bei Erkrankten mit COVID-19 (Kinder 32 %, Erwachsene 43 %), Rhino-/Enterovirus- bzw. hCoV-Infektionen (jeweils etwa 15–30 %). Bei den respiratorischen Symptomen einer Influenza ist

Schnupfen (etwa 90 %) ähnlich häufig, Husten (etwa 80 %) deutlich häufiger und Halsschmerzen (etwa 50 %) nicht so häufig wie bei den anderen Erregern. Die Kombination „Husten ohne Halsschmerzen“ ist bei Influenza-A- (43 %) im Vergleich zu Influenza-B-Erkrankungen (23 %) und den ande-

		Gesamt				Erwachsene				Kinder			
		Influenza (n=105)	SARS-CoV-2 (n=220)	hCoV (n=203)	Rhino-/ Enteroviren (n=637)	Influenza (n=51)	SARS-CoV-2 (n=172)	hCoV (n=138)	Rhino-/ Enteroviren (n=303)	Influenza (n=54)	SARS-CoV-2 (n=48)	hCoV (n=65)	Rhino-/ Enteroviren (n=334)
respiratorisch	Schnupfen	89%	91%	94%	94%	94%	93%	92%	95%	83%	83%	97%	93%
	Husten	83%	68%	57%	57%	84%	68%	49%	51%	81%	69%	74%	63%
	Halsschmerzen	53%	66%	62%	67%	55%	67%	66%	82%	52%	65%	54%	53%
systemisch	Krankheitsgefühl	98%	81%	70%	59%	98%	86%	74%	71%	98%	65%	62%	49%
	Müdigkeit	83%	56%	39%	35%	86%	60%	38%	40%	79%	44%	42%	30%
	Kopfschmerzen	89%	58%	53%	43%	82%	62%	55%	52%	94%	46%	50%	34%
	Fieber (unabhängig von Temperatur)	90%	41%	18%	22%	82%	43%	14%	20%	96%	32%	26%	24%
	Fieber ≥ 38 Grad	70%	28%	9%	10%	61%	28%	4%	8%	80%	26%	20%	13%
	Gliederschmerzen	59%	44%	26%	16%	69%	51%	30%	23%	50%	19%	17%	11%
	ARE	99%	94%	82%	87%	98%	95%	79%	92%	100%	92%	89%	83%
ILI		78%	36%	17%	20%	71%	38%	14%	19%	85%	27%	23%	21%
Ø respiratorische Symptome		2,2	2,2	2,1	2,2	2,3	2,3	2,0	2,3	2,1	2,2	2,2	2,1
Ø systemische Symptome		4,1	2,8	2,0	1,7	4,1	3,0	2,1	2,0	4,1	2,0	2,0	1,5
Ø Symptome, Gesamt		5,2	4,0	3,4	3,2	5,3	4,2	3,4	3,5	5,1	3,3	3,4	3,0

Abb. 3 | Häufigkeit der Angabe von Symptomen bei ausgewählten Erregern, die bei Erkrankten im Rahmen von GrippeWeb-Plus in den Saisons 2023/24 und 2024/25 (Oktober 2023 bis April 2025) angegeben wurden. Ausgeschlossen wurden Mehrfachinfektionen.

SARS-CoV-2 = Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; hCoV = humane Coronaviren; ARE = akute respiratorische Erkrankungen; ILI = Influenza-like Illness (grippeähnliche Erkrankungen)

Sekundäre Erkrankungsrate im Haushaltssetting

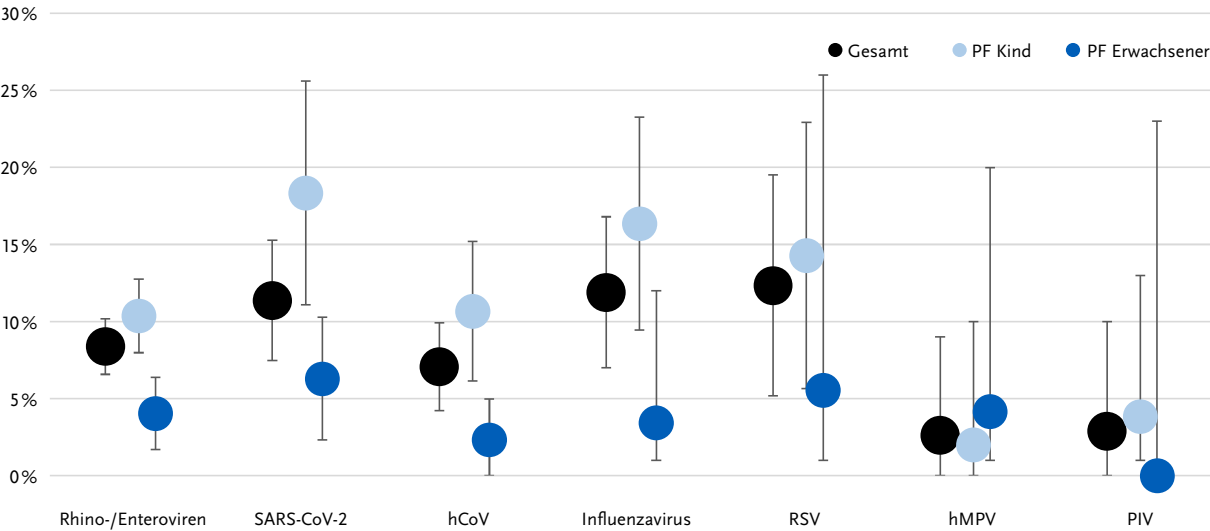


Abb. 4 | Sekundäre Erkrankungsrate im Haushaltssetting (SER_{HH}) bei den an GrippeWeb-Plus teilnehmenden Haushalten (mit mindestens zwei Teilnehmenden pro Haushalt; $N = 189$) für ausgewählte Erreger, zum einen für die Haushalte gesamt sowie zum anderen stratifiziert nach Haushalten, bei denen ein Kind der Primärfall (PF) war und Haushalten, bei denen ein Erwachsener der PF war für die Saison 2023/24 und 2024/25 (Oktober 2023 bis April 2025). Eingezeichnet ist das 95%-Konfidenzintervall.

SARS-CoV-2 = Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; hCoV = humane Coronaviren; RSV = Respiratorische Synzytialviren; hMPV = humane Metapneumoviren; PIV = Parainfluenzaviren

ren hier genannten Erregern (18–26 %) häufiger zu beobachten.

SARS-CoV-2 führt bei Erwachsenen und Kindern etwa gleich häufig zu respiratorischen Symptomen, jedoch sind alle systemischen Symptome bei Erwachsenen häufiger. Im Vergleich zu den anderen Erregern haben Erwachsene nur bei COVID-19 häufiger Fieber als Kinder. Ansonsten nimmt COVID-19 bei Erwachsenen bezüglich der Symptommhäufigkeit, insbesondere bezüglich fieberhafter Erkrankungen und somit auch der ILI, eine Mittelstellung zwischen Influenza auf der einen und Infektionen mit hCoV und Rhino-/Enteroviren auf der anderen Seite ein. Bei Kindern ist die Schwere der COVID-19-Symptome mit der von hCoV- und Rhino-/Enterovirusinfektionen vergleichbar.

Die durch **hCoV** und **Rhino-/Enteroviren** verursachten Erkrankungen repräsentieren die klassischen „Erkältungskrankheiten“ mit Schnupfen an erster Stelle, aber ggf. auch anderen Symptomen einschließlich Fieber.

Von den **Symptomen** ausgehend kommt **Schnupfen** bei allen vier Erregern bzw. Erregergruppen mit 89–94 % etwa ähnlich häufig vor. **Halsschmerzen** sind bei durch Rhino-/Enteroviren, hCoV und SARS-CoV-2 verursachten Erkrankungen mit 62–67 % etwas häufiger als bei Influenza. Bei **Husten** ist es umgekehrt, er tritt bei Influenza mit 83 % häufiger auf als bei den drei anderen Erregern (57–68 %). **Systemische Symptome** sind vor allem bei Influenza, aber auch bei Erwachsenen mit COVID-19 häufig.

2) Sekundäre Erkrankungsrate im Haushaltssetting

Die SER_{HH} lag für die dargestellten Erreger zwischen 3 % und 12 % (s. Abb. 4). Bei Influenzaviren, RSV und SARS-CoV-2 (11–12 %) war der Punktschätzer etwas höher als bei Rhino-/Enteroviren und hCoV (7–8 %), jedoch nicht signifikant unterschiedlich. Humane Metapneumoviren (hMPV) und PIV hatten mit 3 % die niedrigsten Punktschätzer. Die SER_{HH} war – bis auf hMPV – immer höher, wenn ein Kind der Primärfall war. Wenn der Primärfall ein Kind war, war die SER_{HH} für SARS-CoV-2 mit etwa 18 % am höchsten und für hMPV mit etwa 2 % am niedrigsten.

3) Ansteckung im Haushaltssetting

Aus elf Haushalten konnten mindestens zwei **Influenza**-positive Proben analysiert werden:

- ▶ Bei vier Haushalten wurde dieselbe Subklade nachgewiesen und auch das Auftreten erster Symptome lag im Zeitfenster für potenzielle Folgefälle. Beides würde für eine Übertragung im Haushalt sprechen.
- ▶ Bei vier Haushalten stimmte die Subklade überein, der jeweilige Erkrankungsbeginn lag 8, 11, 13 bzw. 78 Tage auseinander und damit außerhalb des Zeitfensters für potenzielle Folgefälle (s. Tab. 1; 1–7 Tage bei Influenza), so dass sowohl eine Haushaltsübertragung über einen dazwischen liegenden, nicht dokumentierten weiteren Fall als auch eine unabhängige Infektion außerhalb des Haushalts möglich ist.
- ▶ Drei Haushalte hatten unterschiedliche Subkladen und zu große Zeitabstände zwischen den Erkrankungen, was gegen eine Haushaltsübertragung sprach.

Zudem wurden bei einer Person im Abstand von einem Jahr in einer Probe Influenza-A(H1N1)pdm09-Viren und in einer anderen Influenza-B-Viren nachgewiesen.

Weiterhin gab es 21 Haushalte, bei denen von mindestens zwei Personen **SARS-CoV-2**-positive Proben sequenziert werden konnten.

- ▶ Bei neun Haushalten wurde dieselbe Sublinie nachgewiesen und der jeweilige Erkrankungsbeginn der Personen lag im Zeitfenster für potenzielle Folgefälle. Beides würde für eine Übertragung im Haushalt sprechen.
- ▶ Bei vier Haushalten wurde dieselbe Sublinie nachgewiesen, jedoch betrug das Intervall vom Symptombeginn des ersten Falls zum zweiten bei drei Haushalten 0 Tage und bei einem Haushalt deutlich mehr als 17 Tage. Somit befanden sich die Intervalle nicht innerhalb des Zeitfensters für potenzielle Folgefälle (s. Tab. 1; 1–17 Tage bei SARS-CoV-2). Bei drei der vier Haushalte gab es weitere Haushaltsmitglieder, die nicht an GrippeWeb-Plus teilnehmen. Somit könnten sich die Personen an einer dritten Person außerhalb oder innerhalb des Haushalts angesteckt haben.

- Bei acht weiteren Haushalten wurden unterschiedliche Sublinien detektiert und auch die Zeitpunkte der jeweiligen Erkrankungsbeginne lagen zu weit auseinander, als dass hier eine Haushaltsübertragung in Frage kam.

Darüber hinaus gab es acht Personen mit je zwei sequenzierten SARS-CoV-2-positiven Proben, bei denen jeweils eine andere Sublinie detektiert wurde. Die Proben wurden bei den meisten im Abstand von etwa 7–12 Monaten genommen, bei einer Person betrug das Intervall 26 Tage. Bei dieser Person wurde bei der ersten Probe die Sublinie MC.4 und bei der zweiten Probe die Sublinie KP.3.1.1 nachgewiesen. Da diese sich zwar im Spikeprotein nur um eine Aminosäure unterscheiden, jedoch MC.4 normalerweise als Sublinie von KP.3.1.1 gilt und zusätzlich in beiden Proben eine hohe Viruslast (niedriger Ct-Wert) festgestellt wurde, spricht dies dafür, dass sich die Person nach etwa einem Monat ein weiteres Mal ansteckte. Die unterschiedlichen Sublinien deuten somit in allen acht Fällen auf eine Reinfektion hin.

4) Häufigkeit bestimmter Influenzazukladen

In der **Influenzasaison 2023/24** wurden bei GrippeWeb-Plus wie auch im ARE-Praxis-Sentinel vor

allem **Influenza-A(H1N1)pdm09**-Viren nachgewiesen. Die Verteilung der Subkladen (C.1, C.1.8 und C.1.9) entsprach in etwa derjenigen aus dem ARE-Praxis-Sentinel und dem SARI-Krankenhaus-Sentinel,¹³ auch wenn die Subklade C.1.8 von GrippeWeb-Plus (Bevölkerung) über das ARE-Praxis-Sentinel (ambulant) zum SARI-Krankenhaus-Sentinel leicht zunehmend, aber nicht statistisch signifikant häufiger nachgewiesen wurde (p-Wert für Trend = 0,07; s. Abb. 5).

In der **Influenzasaison 2024/25** wurden bei GrippeWeb-Plus häufiger **Influenza-B-Viren** als Influenza-A(H1N1)pdm09-Viren nachgewiesen (61 % vs. 24 %). Im ambulanten Bereich kamen beide Subtypen ähnlich häufig vor (49 % vs. 40 %), im stationären Bereich kehrte sich das Verhältnis sogar um (26 % vs. 62 %).¹⁴ Die Verteilung der Subkladen war für die Subtypen Influenza-A(H1N1)pdm09 und B ähnlich zu dem aus dem ARE-Praxis- und dem SARI-Krankenhaus-Sentinel.

Eine ähnliche Auswertung zur Verteilung der SARS-CoV-2-Sulinien auf Bevölkerungsebene im Vergleich zum ambulanten und stationären Bereich ist zurzeit in Arbeit.

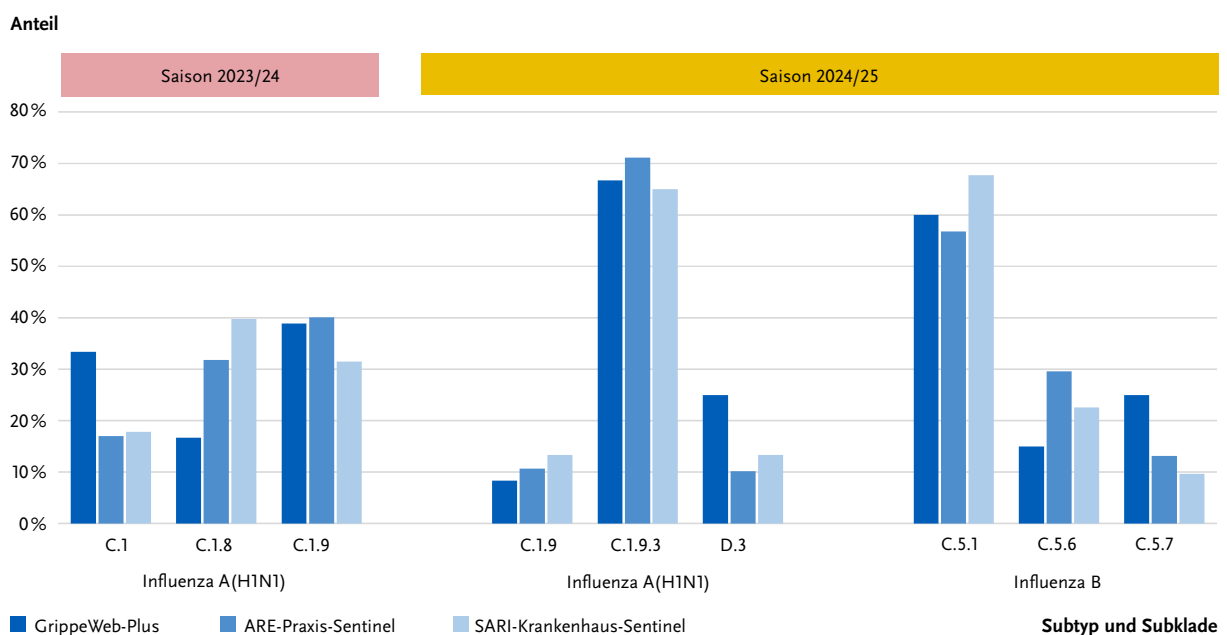


Abb. 5 | Anteil der am häufigsten sequenzierten Subkladen (Auswahl) an Proben mit Influenza-A(H1N1)pdm09- und -B-Viren bei GrippeWeb-Plus (für die Haushalte bereinigt), dem virologischen ARE-Praxis-Sentinel und dem SARI-Krankenhaus-Sentinel in der Saison 2023/24¹³ und 2024/25 (Oktober 2023 bis April 2025).

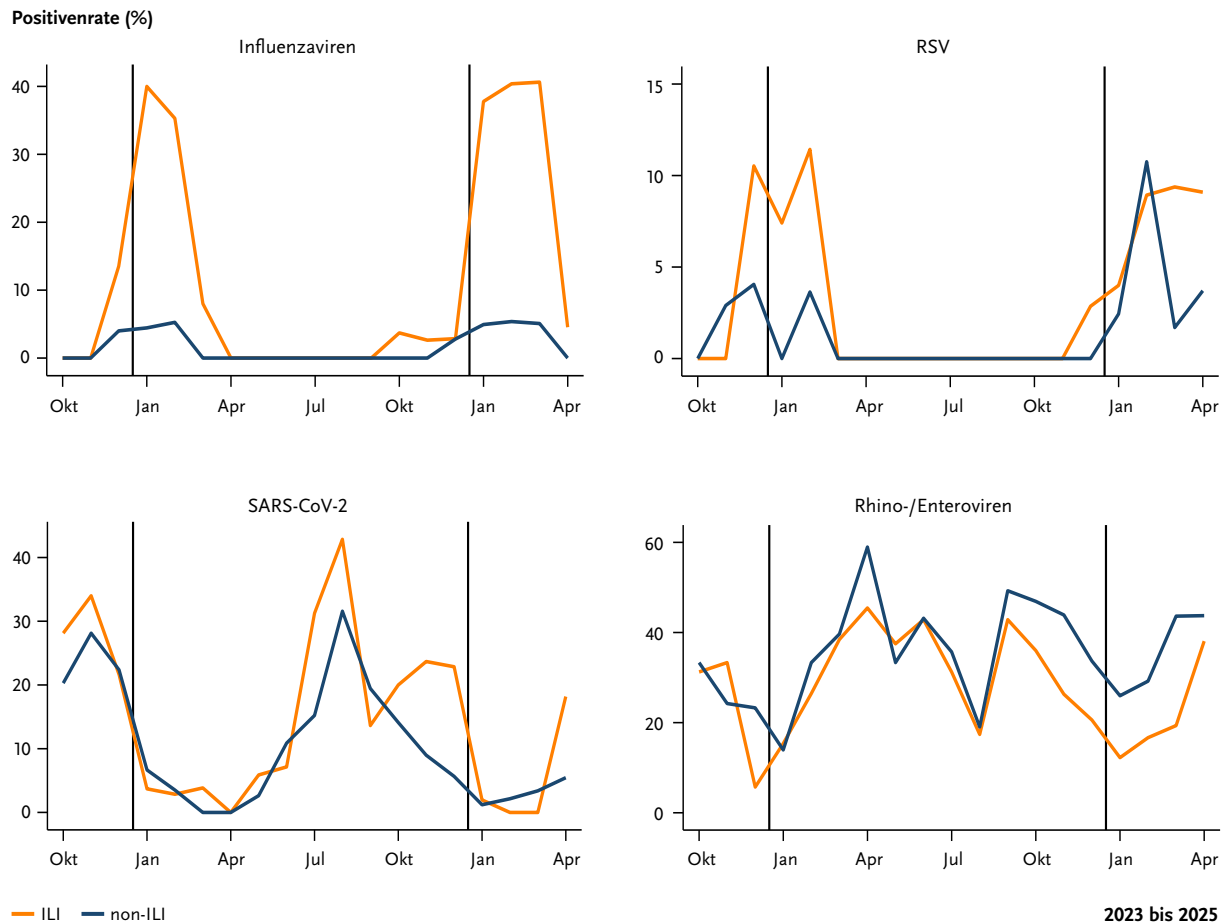


Abb. 6 | Positivenraten für Influenzaviren, RSV, SARS-CoV-2 und Rhino-/Enteroviren stratifiziert nach ILI- und non-ILI-Erkrankungen in der Saison 2023/24 und 2024/25 (Oktober 2023 bis April 2025). Der senkrechte Strich markiert den jeweiligen Jahreswechsel. SARS-CoV-2 = Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; RSV = Respiratorische Synzytialviren

5) Erregerspezifische Inzidenz auf Bevölkerungsebene

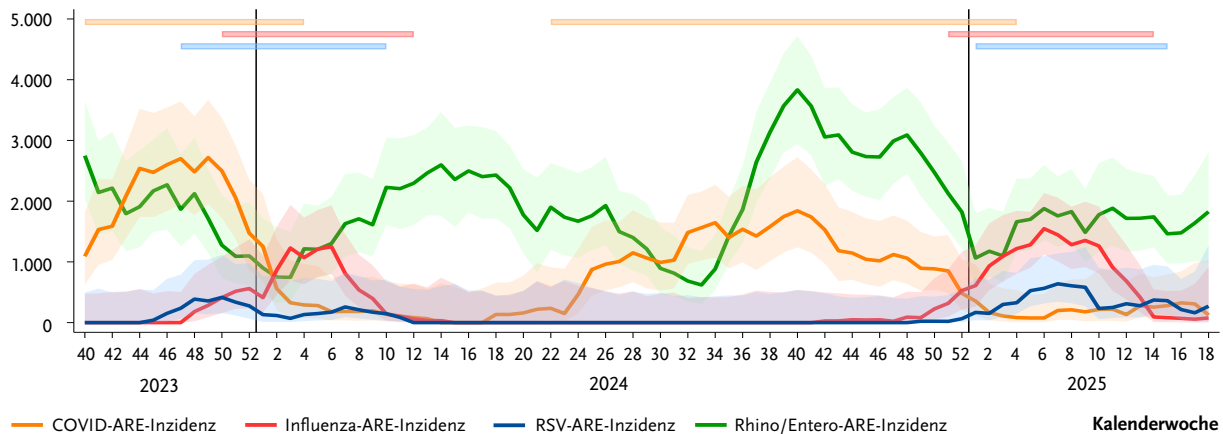
Die Positivenraten für ILI und non-ILI differieren stärker bei Nachweisen mit Influenzaviren und RSV als bei Nachweisen mit SARS-CoV-2 und Rhino-/Enteroviren (s. Abb. 6). Daher ist es sinnvoll, die erregerspezifische Inzidenz zunächst stratifiziert für ILI und non-ILI-Erkrankungen separat zu berechnen und diese dann zu addieren.

Die geschätzten bevölkerungsbezogenen Erregereinzenzen zeigen, dass sich vor dem Jahreswechsel 2023/24 eine starke COVID-19-Welle aufbaute, die gegen Ende des Jahres 2023 mit der RSV- und beginnenden Influenzawelle überlappte (s. Abb. 7A/B). Insgesamt fielen die Influenza- und RSV-Wellen geringer aus als die COVID-19-Welle. Ab Mitte des Jahres 2024 baute sich eine weitere COVID-19-Welle

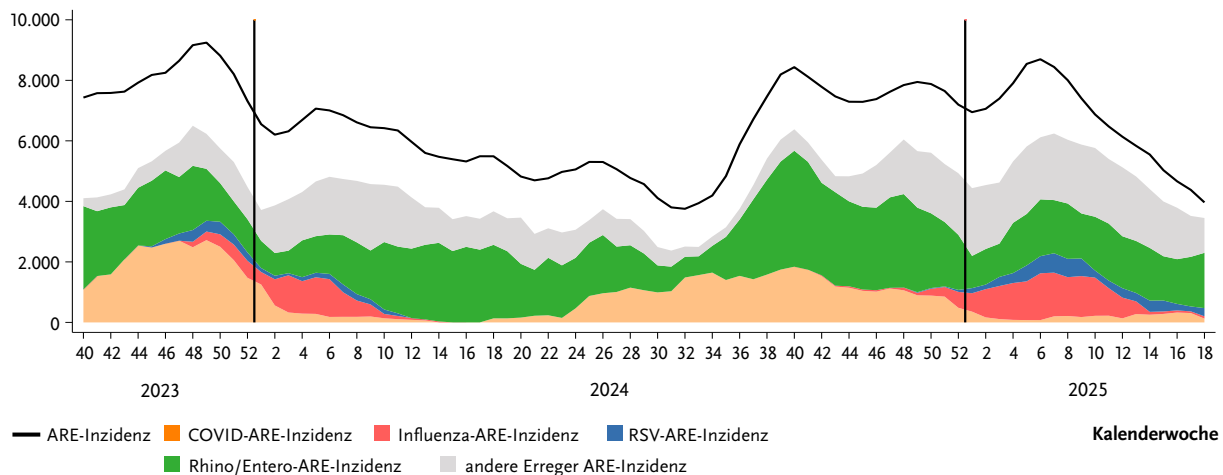
auf, die sich bis zum Jahresende 2024 erstreckte. Zum Jahreswechsel 2024/25 konnten wieder eine RSV- und Influenzawelle beobachtet werden, bei gleichzeitig geringer COVID-19-Aktivität. Mit Blick auf alle akuten Atemwegserkrankungen nahmen Rhino-/Enteroviren überwiegend den größten Anteil ein.

In Abbildung 7C ist die geschätzte kumulative erregerspezifische Inzidenz für die einzelnen Erregernwellen dargestellt. Kinder wiesen deutlich höhere Inzidenzen bei beiden Influenza- und RSV-Wellen auf, während Erwachsene bei COVID-19 ähnlich hohe oder sogar höhere Inzidenzen hatten. Die über den gesamten Zeitraum berechnete kumulative Rhino-/Enterovirusinzidenz betrug bei Kindern rund 367.000 und bei Erwachsenen rund 124.000, entsprechend ca. 2,3 Rhino-/Enterovirusinfektionen

Fälle pro 100.000 Einw.



Fälle pro 100.000 Einw.



Geschätzte kumulative Inzidenz

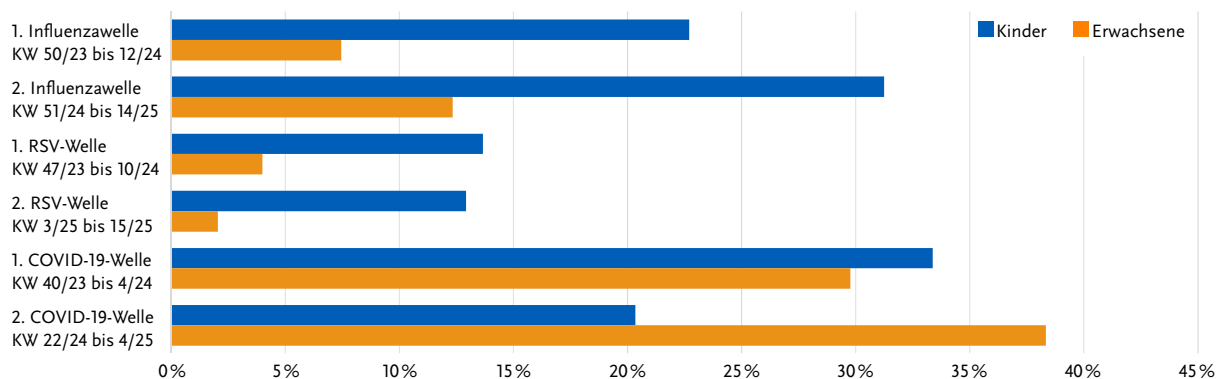


Abb. 7 | (A) Geschätzte erregerspezifische Inzidenz von Erkrankten mit Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), Influenza, Respiratorische Synzytialviren (RSV), Rhino-/Enteroviren auf Bevölkerungsebene, d. h. unabhängig von einem Arztbesuch. Eingezeichnet ist zudem das 95%-Konfidenzintervall. Die waagerechten Balken am oberen Bildrand markieren den Zeitraum der Erkrankungswellen des jeweiligen Erregers (orange: COVID-19, rot: Influenza, blau: RSV). Für Influenza und RSV-Erkrankungen wurde die Wellendefinition des RKI verwendet. (B) Geschätzte Inzidenz akuter Atemwegserkrankungen (ARE) sowie der jeweilige Anteil der verschiedenen Erreger (Auswahl), der den ARE zuzuschreiben ist (Flächen). (A) und (B) Dargestellt ist ein über fünf Wochen geglätteter Wert. Der senkrechte Strich markiert den jeweiligen Jahreswechsel. (C) Geschätzte kumulative Erreger-ARE-Inzidenz für die einzelnen Erregerwellen stratifiziert nach Kindern und Erwachsenen.

bei Kindern und 0,8 bei Erwachsenen pro Jahr. Die Influenzawelle 2024/25 verlief sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen stärker als die Welle 2023/24, während die RSV-Wellen etwa gleich stark waren.

Diskussion

Das virologisch-mikrobiologische System Grippe-Web-Plus ermöglicht eine Reihe zusätzlicher Auswertungen, insbesondere auch im Verbund mit den GrippeWeb-Daten. Dazu gehören die Beschreibung der erregerspezifischen Symptomatik, die Schätzung der sekundären Erkrankungsrate im Haushaltssetting, die genetische Nähe von Erregerstämmen unter Haushaltsangehörigen, die Häufigkeitsverteilung von Sublinien bzw. Subkladen im Vergleich zu derjenigen im ambulanten bzw. stationären Bereich und die Schätzung der erregerspezifischen Inzidenz auf Bevölkerungsebene.

Die Gesamtpositivenrate ist unter Nutzung des Multiplex-PCR-Tools mit 60 % bis 90 % hoch. Die verbliebenen Erkrankungen ohne Erregernachweis können durch nicht getestete Erreger (z. B. Streptokokken der Gruppe A oder *M. catharralis*) oder durch die Verwendung einer Probe aus dem vorderen Nasenbereich bedingt sein. Es gibt Hinweise, dass verschiedene Erreger, wie z. B. SARS-CoV-2, Rhinoviren, RSV und hMPV, häufiger in Sputum als in den oberen Atemwegen identifiziert werden können.^{15–18} Generell ist jedoch nicht jeder Erregernachweis zwangsläufig ursächlich für die Erkrankung.^{19,20}

Rhino-/Enteroviren waren die mit Abstand am häufigsten nachgewiesenen Erreger und waren – ähnlich wie bei hCoV – eher mit leichteren Atemwegserkrankungen assoziiert (s. Abb. 3). An Influenza Erkrankte zeigten häufiger systemische Symptome, insbesondere Fieber. Dagegen kamen Halsschmerzen seltener vor, aber immer noch bei der Hälfte der Fälle. Ähnliche Beobachtungen wurden von Geismar et al. beschrieben.²¹ COVID-19 nahm bei Erwachsenen bezüglich der Häufigkeit systemischer Symptome eine Mittelstellung zwischen Influenza und Erkrankungen durch hCoV bzw. Rhino-/Enteroviren ein. Bei Kindern verlief COVID-19 in unserer Auswertung ähnlich wie die durch hCoV oder Rhino-/Enteroviren hervorgerufenen (leichteren) Erkältungskrankheiten. Seit 2020

nahmen sowohl Schnupfen als auch Halsschmerzen bei COVID-19 zu,^{22,23} waren aber noch nicht so häufig wie zum Zeitpunkt dieser Studie. Fieber trat während der COVID-19-Pandemie bei Kindern mit COVID-19 häufiger oder ähnlich häufig auf wie bei Erwachsenen, aktuell ist dies aber seltener der Fall. Daher wirken sich höhere COVID-19-Inzidenzen bei Erwachsenen auch stärker auf die ILI-Raten in GrippeWeb aus als z. B. höhere Rhino-/Enterovirus-Inzidenzen, da Fieber Voraussetzung für die Erfüllung der ILI-Falldefinition ist. Hohe ILI-Inzidenzen bedeuten daher nicht zwangsläufig viele Influenzafälle. Darüber hinaus darf auf individueller Ebene – trotz der gezeigten Unterschiede – nicht allein aufgrund bestimmter Symptomkonstellationen auf einen ursächlichen Erreger geschlossen werden.

Der Vergleich der Symptommhäufigkeit aus Grippe-Web-Plus mit anderen Studien ist schwierig, da häufig Erreger oder Symptome variieren und viele Publikationen Meldedaten nutzen bzw. im klinischen Setting entstanden sind. Diese methodischen Unterschiede erlauben keine direkten Vergleiche. Am geeignetsten ist eine Veröffentlichung von Geismar et al.,²¹ in der Symptommhäufigkeiten aus Haushaltsstudien berechnet wurden (COVID-19: Daten aus 2020–2022; Influenza/Rhinoviren/hCoV: Daten aus 2006–2011). Insgesamt ist eine ähnliche Symptommhäufigkeit vor allem bei Influenza (Ausnahme: Halsschmerzen) gegeben. Bei den durch hCoV bzw. Rhinoviren hervorgerufenen Erkrankungen berichtet Geismar tendenziell über höhere Symptommhäufigkeiten.²¹ Die bei COVID-19 höhere Fiebertate von 41 % in unserer Studie nähert sich den von Geismar berichteten 19 % an, wenn wir dieselbe Fieberdefinition verwenden (gemessene $\geq 38^{\circ}\text{C}$; 28 %). Es gibt eine Übereinstimmung in der Beurteilung, dass sich aktuellere SARS-CoV-2-Varianten zunehmend wie typische „Erkältungsviren“ manifestieren.

Der Vorteil der Beschreibung der Symptommhäufigkeit in GrippeWeb-Plus im Vergleich zu den Meldedaten ist, dass die Symptomangaben vor der Labor Diagnostik erfolgen und damit weniger durch Vorurteilen (Halo-Effekt-Bias) beeinflusst sind. Zudem werden auch Personen einbezogen, die keine ärztliche Praxis aufsuchen, deren Symptommhäufigkeit sich von ambulanten Patientinnen und

Patienten unterscheiden kann. Ein weiterer Vorteil von GrippeWeb-Plus ist die stetig wachsende Datengrundlage, die künftig eine immer genauere, auch nach Alter oder Geschlecht differenzierte Beschreibung erregerspezifischer Erkrankungen ermöglicht.

Erkrankungsraten unter Haushaltskontakten haben die Einschränkung, dass häufig nicht alle Haushaltsmitglieder über GrippeWeb-Plus erfasst werden. Das muss *per se* die Ergebnisse nicht verzerren. Zwar könnten zusätzliche Familienmitglieder weitere Infektionsquellen darstellen, Erfahrungen aus der COVID-19-Pandemie zeigen jedoch, dass der Infektionsdruck durch den Primärfall im Haushalt so hoch ist, dass dies vermutlich wenig Einfluss hat.²⁴ Unabhängig davon ist es natürlich möglich, dass nicht alle Erkrankungen aufgrund fehlender Probeneinsendungen bei GrippeWeb-Plus erfasst sind. Daher sind die ermittelten Werte als Mindestschätzung zu verstehen, die eine grobe Einschätzung zur Übertragbarkeit des Erregers liefern. Bei den hier gezeigten Ergebnissen ist zum einen auffällig, dass die SER_{HH} von COVID-19 deutlich niedriger ist als in den ersten pandemischen Jahren (2020–2022) geschätzt wurde. Die SER_{HH} betrug in Metaanalysen 15,5 % (Wildtyp), 36,4 % (Alpha-Variante), 29,7 % (Delta-Variante) und 42,7 % (frühe Omikron-Varianten).²⁵ Studien mit Daten ab 2023 sind rar²⁶ und wir konnten keine identifizieren, die im Jahr 2024 durchgeführt wurde. Möglicherweise hat die Übertragbarkeit bzw. Suszeptibilität (Empfänglichkeit) infolge der häufigen Antigenkontakte ([wiederholte] Impfungen und Infektionen) inzwischen stark abgenommen. Die Analysen zeigen ebenfalls, dass die SER_{HH} bei quasi allen bei GrippeWeb-Plus untersuchten Erregern höher ist, wenn ein Kind der Primärfall ist. Die höhere Infektiosität von Kindern gegenüber Erwachsenen wurde für Influenza auch von anderen Autorinnen und Autoren gefunden.^{27–29} Für Influenza wurde gezeigt, dass die höhere Infektiosität von Kindern vor allem dann gegeben ist, wenn der Primärfall auch Fieber hat, während eine höhere Sheddingrate (d. h. Ausmaß der Virusausscheidung) von geringerer Bedeutung ist.²⁹ Im Pandemiefall wäre die Rekrutierung ganzer Haushalte für Haushaltsstudien vorzuziehen. Dennoch könnten auch GrippeWeb-Plus-Teilnehmende als zusätzliche Evidenz dienen, um die SER_{HH} zu bestimmen.

Als „Proof of Concept“ haben wir zudem gezeigt, dass Sequenzierungsergebnisse bei Influenzaviren und SARS-CoV-2 herangezogen werden können, um Haushaltsübertragungen zu überprüfen, auch wenn sie keinen Beweis erbringen. Bei vier von elf Mehrfacherkrankungen durch Influenzaviren und bei neun von 21 COVID-19-Mehrfacherkrankungen in Haushaltssettings spricht der Nachweis derselben Subklade bzw. Sublinie sowie die zeitliche Nähe der Erkrankungen für eine Haushaltsübertragung. Bei drei weiteren Haushalten mit identischem Erkrankungsbeginn könnte es ebenfalls zu einer Übertragung von SARS-CoV-2 im Haushalt gekommen sein, da bei SARS-CoV-2 präsymptomatisches Shedding nicht selten vorkommt und in Einzelfällen sogar eine Übertragung trotz gleichem Erkrankungsbeginn belegt werden konnte.³⁰ Interessant war auch die Auswertung der Sequenzierungsergebnisse bei acht Personen mit je zwei sequenzierten SARS-CoV-2-positiven Proben. Bei allen gab es Hinweise auf eine Reinfektion. Während sieben der acht Reinfektionen 7–12 Monate nach der früheren Infektion auftraten, war das Zeitintervall bei dem achten Fall mit 26 Tagen sehr kurz, in der Literatur als so genannte „Early Reinfektion“ bezeichnet. Die erste Infektion mit der Sublinie MC.4 konnte die zweite Infektion mit der eng verwandten Sublinie KP.3.1.1 nach nur vier Wochen offenbar nicht verhindern. Solche frühen Reinfektionen können zwischen prä-Omikron- und Omikron-Stämmen oder zwischen einer Omikron BA.1- und BA.2-Infektion auftreten.^{31,32} Es wurde aber auch über frühe Reinfektionen zwischen zwei Omikron-Sublinien oder gar zwischen zwei Stämmen derselben Sublinie berichtet, unabhängig vom Impfstatus oder der medizinischen Vorgeschichte.³³

Die Gesamtgenomsequenzierung erlaubt den Vergleich der Subkladen- bzw. Sublinienverteilung innerhalb der Bevölkerung sowie in der ambulanten bzw. stationären Versorgung und kann insbesondere im Pandemiefall helfen, neue Erreger hinsichtlich ihrer Schwere einzuschätzen.³⁴ Es könnte z. B. sein, dass eine bestimmte Influenzasubklade unter Erkrankten auf Intensivstation viel häufiger anzutreffen ist als unter Erkrankten in der Bevölkerung oder unter Nachweisen von Influenzaviren aus dem Abwasser. Für die Berechnung der Anteile in der Bevölkerung haben wir nun für SARS-CoV-2 und

Influenzaviren die Prozesswege für die Sequenzierung etabliert. Die bisherigen Ergebnisse zeigen zwar für die Subklade C.1.8 (Influenza A(H1N1)pdm09 in Saison 2023/2024 einen Trend, dieser ist jedoch nicht statistisch signifikant, d.h. es sind keine wesentlichen Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der Subkladen auf Bevölkerungsebene im Vergleich zum ambulanten und stationären Bereich zu erkennen. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass es auch zu regionalen bzw. zeitlichen Unterschieden kommen kann, die aber nur mit einer größeren Fallzahl genauer analysiert werden könnten.

Zuletzt haben wir die Möglichkeit der Schätzung der erregerspezifischen bevölkerungsbezogenen Inzidenz von Atemwegserkrankungen aufgezeigt. Während und nach der COVID-19-Pandemie wurde versucht, die tatsächliche Anzahl von SARS-CoV-2-Infektionen oder -Erkrankungen mit Hilfe von Modellierungen,^{35–37} der Infektionssterblichkeit^{35,36} oder aus Abwasserdaten^{36,38} zu schätzen. Vorteile unserer Methode sind, dass sie leicht auf andere Erreger anpassbar ist, mehrere Erreger gleichzeitig ausgewertet werden können und differenziertere Auswertungen, z. B. nach Alter, möglich sind. Über die kumulative Inzidenz lassen sich verschiedene Wellen (auch altersstratifiziert) miteinander vergleichen. In der Ergebnisbewertung war auffällig, dass Erwachsene nur bei COVID-19 ähnlich hohe oder sogar höhere kumulative Inzidenzen hatten als Kinder. Während der Influenzawellen waren Erwachsene weniger stark betroffen (s. Abb. 7C). Die RSV-Welle 2023/24 betraf vor allem Säuglinge und Kleinkinder bis vier Jahre³⁹ und hatte nur einen relativ geringen Einfluss auf die Gesamt-ARE-Inzidenz.

Die erregerspezifische Inzidenz erlaubt zudem die Berechnung der Letalität, definiert als Anteil der Verstorbenen unter allen Erkrankten. Dieser Parameter ist wichtig für die Einstufung der „Gefährlichkeit“ (Virulenz) eines Erregers und unterscheidet sich von der Fall-Verstorbenen-Rate (welche sich nur auf die Zahl der gemeldeten Personen bezieht) und der Infektions-Verstorbenen-Rate (welche sich auf die Zahl aller Infizierten bezieht). Abhängig von der Immunität in der Bevölkerung können sich beide Größen über die Zeit ändern. Somit hat die

Schätzung der Letalität auch für eine zukünftige Pandemie eine große Bedeutung.

Zu den Limitationen von GrippeWeb-Plus gehört, dass die Ergebnisse bezüglich der Präzision (erkennbar am breiten Konfidenzintervall der erregerspezifischen Inzidenzen) nur orientierende Aussagekraft haben. Zudem gehen bei der Berechnung der SER_{HH} verschiedene Annahmen ein, die nicht notwendigerweise zutreffen müssen, wie z. B. dass der erste uns bekannte Fall (Indexfall) auch der tatsächlich erste Fall (Primärfall) ist. Stattdessen könnte auch ein nicht an GrippeWeb-Plus teilnehmendes Haushaltsmitglied die Erkrankung in den Haushalt eingeführt haben. Zudem nehmen wir an, dass die Erkrankungsrate bei den bei GrippeWeb-Plus teilnehmenden Haushaltsmitgliedern derjenigen im Gesamthaushalt entsprechen. Weiterhin könnte die Symptommhäufigkeit etwas unterschätzt sein. Da die Symptomerhebung sehr zeitnah nach dem Erkrankungsbeginn erfolgt (Median von Erkrankungsbeginn bis Probenahme = 1 Tag) könnten Symptome, die sich erst im Laufe der Erkrankung entwickeln, möglicherweise nicht erfasst sein.

Schlussfolgerungen

GrippeWeb-Plus ist eine vielseitige und leistungsstarke Ergänzung von GrippeWeb und kann auch in zukünftigen Pandemien zeitnah wichtige Daten beitragen. Dazu gehören vor allem die erregerspezifische Häufigkeit von Symptomen, die Häufigkeitsverteilung bestimmter Stämme, Varianten oder (Sub-)Kladen im Vergleich zu ambulanten oder stationären Patientinnen und Patienten sowie die Schätzung der tatsächlichen momentanen Krankheitslast auf Bevölkerungsebene. Entscheidend ist hier vor allem die Vergleichsmöglichkeit mit üblichen saisonalen ARE-Geschehen im gleichen Setting, um die pandemische Situation dann besser einordnen zu können. Für präzisere, etwa altersspezifische Aussagen müsste die Anzahl der beitragenden Personen bei GrippeWeb-Plus deutlich erhöht werden.

Literatur

- 1 Manuguerra JC, Mosnier A, Paget WJ, Eiss. Monitoring of influenza in the EISS European network member countries from October 2000 to April 2001. *Euro Surveill.* 2001;6(9):127–35.
- 2 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.
- 3 Erdwiens A, Hackmann C, Tolksdorf K, Stroetmann I, Reiche J, Schmidt L, et al. Virologische SARI-Surveillance – epidemiologische Auswertungen der Saison 2023/24. *Epid Bull* 2024;38:8-15.
- 4 Haussig JM, Targosz A, Engelhart S, Herzhoff M, Prahm K, Buda S, et al. Feasibility study for the use of self-collected nasal swabs to identify pathogens among participants of a population-based surveillance system for acute respiratory infections (GrippeWeb-Plus)-Germany, 2016. *Influenza Other Respir Viruses.* 2019;13(4):319–30.
- 5 Brandt C, Krautwurst S, Spott R, Lohde M, Jundzill M, Marquet M, et al. poreCov-An Easy to Use, Fast, and Robust Workflow for SARS-CoV-2 Genome Reconstruction via Nanopore Sequencing. *Frontiers in Genetics.* 2021;Volume 12 - 2021.
- 6 Viroinformatics, Genome Competence Centre (MF1), Robert Koch Institute, Winter K, Fuchs S, Lataretu M, et al. (2024). FluPipe (v1.0.2). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.13684955>.
- 7 Robert Koch Institut. RKI-Ratgeber; available at: <https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/RKI-Ratgeber/rki-ratgeber-node.html>; accessed on: 17.01.2025.
- 8 Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett E, Lynfield R, Sawyer MH. Red Book 2024 : Report of the Committee on Infectious Diseases: American Academy of Pediatrics; 2024.
- 9 Robert Koch-Institut. Informationen des RKI zu MERS-Coronavirus. Verfügbar unter: <https://www.rki.de/DE/Themen/Infektionskrankheiten/Infektionskrankheiten-A-Z/M/MERS/MERS-CoV.html> (abgerufen am: 16.08.2025).
- 10 Wedde M, Reiche J, Duwe S, Biere B, Köndgen S, Paraskevopoulou S, et al. Virologische Analysen im Nationalen Referenzzentrum für Influenzaviren während der Influenzasaison. *Epid Bull* 2024;24:16-38.
- 11 Goldstein E, Viboud C, Charu V, Lipsitch M. Improving the estimation of influenza-related mortality over a seasonal baseline. *Epidemiology.* 2012;23(6):829–38.
- 12 Buchholz U, Lehfeld AS, Tolksdorf K, Cai W, Reiche J, Biere B, et al. Respiratory infections in children and adolescents in Germany during the COVID-19 pandemic. *J Health Monit.* 2023;8(2):20–38.
- 13 Wedde M, Reiche J, Duwe S, Biere B, Köndgen S, Paraskevopoulou S, et al. Virologische Analysen im Nationalen Referenzzentrum für Influenzaviren während der Influenzasaison 2023/24. *Epid Bull* 2024;38:16-21; DOI 10.25646/12793.
- 14 Erdwiens A, Hackmann C, Preuß U, Reiche J, Biere B, Duwe S, et al. Virologische ARE- und SARI-Surveillance – Zirkulation von Atemwegsviren in der Saison 2024/25. *Epid Bull* 2025;35:29-40.
- 15 Mohammadi A, Esmaeilzadeh E, Li Y, Bosch RJ, Li JZ. SARS-CoV-2 detection in different respiratory sites: A systematic review and meta-analysis. *EBioMedicine.* 2020;59:102903.
- 16 Kim KJ, Yun SG, Cho Y, Nam MH, Lee CK. Usefulness of Combining Sputum and Nasopharyngeal Samples for Viral Detection by Reverse Transcriptase PCR in Adults Hospitalized with Acute Respiratory Illness. *Microbiol Spectr.* 2022;10(6):e0277522.
- 17 Onwuchekwa C, Moreo LM, Menon S, Machado B, Curcio D, Kalina W, et al. Underascertainment of Respiratory Syncytial Virus Infection in Adults Due to Diagnostic Testing Limitations: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *J Infect Dis.* 2023;228(2):173–84.
- 18 Yajima T, Takahashi H, Kimura N, Sato K, Jingu D, Ubukata S, et al. Comparison of sputum specimens and nasopharyngeal swab specimens for diagnosis of acute human metapneumovirus-related lower respiratory tract infections in adults. *J Clin Virol.* 2022;154:105238.
- 19 van Gageldonk-Lafeber AB, Heijnen ML, Bartelds AI, Peters MF, van der Plas SM, Wilbrink B. A case-control study of acute respiratory tract infection in general practice patients in The Netherlands. *Clin Infect Dis.* 2005;41(4):490–7.
- 20 Spuesens EB, Fraaij PL, Visser EG, Hoogenboezem T, Hop WC, van Adrichem LN, et al. Carriage of *Mycoplasma pneumoniae* in the upper respiratory tract of symptomatic and asymptomatic children:

- an observational study. *PLoS Med.* 2013;10(5):e1001444.
- 21 Geismar C, Nguyen V, Fragaszy E, Shrotri M, Navaratnam AMD, Beale S, et al. Symptom profiles of community cases infected by influenza, RSV, rhinovirus, seasonal coronavirus, and SARS-CoV-2 variants of concern. *Sci Rep.* 2023;13(1):12511.
- 22 Lehfeld A-S, Buda S, Haas W, Hauer B, Schulze-Wundling K, Buchholz U. Änderung des COVID-Symptomprofils während der Coronapandemie – Analyse der deutschen Meldedaten. *Deutsches Ärzteblatt.* 2023;120(24):420–1.
- 23 Vihta KD, Pouwels KB, Peto TE, Pritchard E, House T, Studley R, et al. Omicron-associated changes in SARS-CoV-2 symptoms in the United Kingdom. *Clin Infect Dis.* 2022;76(3):e133–41.
- 24 Buchholz U, Schulze K, An der Heiden M. Household clusters reveal household- and variant-specific properties of SARS-CoV-2. *Epidemiology and infection.* 2022:1–9.
- 25 Madewell ZJ, Yang Y, Longini IM, Jr., Halloran ME, Dean NE. Household Secondary Attack Rates of SARS-CoV-2 by Variant and Vaccination Status: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2022;5(4):e229317.
- 26 Godoy P, Martinez-Baz I, Parron I, Garcia-Cenoz M, Ferras J, Carol M, et al. Vaccinated COVID-19 Index Cases Are Less Likely to Transmit SARS-CoV-2 to Their Household Contacts: A Cohort Study. *Vaccines (Basel).* 2024;12(3).
- 27 Viboud C, Boelle PY, Cauchemez S, Lavenu A, Valleron AJ, Flahault A, et al. Risk factors of influenza transmission in households. *Br J Gen Pract.* 2004;54(506):684–9.
- 28 Nishiura H, Oshitani H. Household transmission of influenza (H1N1-2009) in Japan: age-specificity and reduction of household transmission risk by zanamivir treatment. *J Int Med Res.* 2011;39(2):619–28.
- 29 Zhang C, Fang VJ, Chan KH, Leung GM, Ip DKM, Peiris JSM, et al. Interplay Between Viral Shedding, Age, and Symptoms in Individual Infectiousness of Influenza Cases in Households. *J Infect Dis.* 2025;231(2):462–70.
- 30 Bohmer MM, Buchholz U, Corman VM, Hoch M, Katz K, Marosevic DV, et al. Investigation of a COVID-19 outbreak in Germany resulting from a single travel-associated primary case: a case series. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(8):920–8.
- 31 Seid AG, Yirko T, Sayeed S, Plipat N. Infection with SARS-CoV-2 Omicron Variant 24 Days after Non-Omicron Infection, Pennsylvania, USA. *Emerg Infect Dis.* 2022;28(9):1911–3.
- 32 Nevejan L, Cuypers L, Laenen L, Van Loo L, Vermeulen F, Wollants E, et al. Early SARS-CoV-2 Reinfections within 60 Days and Implications for Retesting Policies. *Emerg Infect Dis.* 2022;28(8):1729–31.
- 33 Rodriguez-Grande C, Estevez A, Palomino-Cabrera R, Molero-Salinas A, Penas-Utrilla D, Herranz M, et al. Early SARS-CoV-2 Reinfections Involving the Same or Different Genomic Lineages, Spain. *Emerg Infect Dis.* 2023;29(6):1154–61.
- 34 Sievers C, Zacher B, Ullrich A, Huska M, Fuchs S, Buda S, et al. SARS-CoV-2 Omicron variants BA.1 and BA.2 both show similarly reduced disease severity of COVID-19 compared to Delta, Germany, 2021 to 2022. *Euro Surveill.* 2022;27(22).
- 35 Giattino C. How epidemiological models of COVID-19 help us estimate the true number of infections. Zugegriffen am: 28.07.2024. Verfügbar unter: <https://ourworldindata.org/covid-models>. 2020.
- 36 Rauch W, Schenk H, Rauch N, Harders M, Oberacher H, Insam H, et al. Estimating actual SARS-CoV-2 infections from secondary data. *Sci Rep.* 2024;14(1):6732.
- 37 Reese H, Iuliano AD, Patel NN, Garg S, Kim L, Silk BJ, et al. Estimated Incidence of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Illness and Hospitalization-United States, February-September 2020. *Clin Infect Dis.* 2021;72(12):e1010–e7.
- 38 McManus O, Christiansen LE, Nauta M, Krogsgaard LW, Bahrenscheer NS, von Kappelgaard L, et al. Predicting COVID-19 Incidence Using Wastewater Surveillance Data, Denmark, October 2021-June 2022. *Emerg Infect Dis.* 2023;29(8):1589–97.
- 39 Cai W, Tolksdorf K, Reiche J, Haas W, Diercke M, Buda S. Epidemiologische Situation der RSV-Infektionen auf Basis der Meldedaten für die erste Saison 2023/24 nach Einführung der RSV-Meldepflicht in Deutschland. *Epid Bull* 2023;37:3-14.

Autorinnen und Autoren

- ^{a)} Ann-Sophie Lehfeld | ^{a)} Dr. Udo Buchholz |
^{a)} Kerstin Prahm | ^{a)} Ute Preuß | ^{a)} Dr. Romy Kerber |
^{a)} Dr. Silke Buda | ^{a)} Prof. Walter Haas | ^{b)} Melanie Hoffmeister | ^{b)} Caroline Eberle | ^{b)} Prof. Andreas Nitsche | ^{c)} Dr. Marianne Wedde | ^{c)} Dr. Ralf Dürrwald |
^{d)} Dr. Inga Eichhorn | ^{d)} Dr. Thomas Krannich |
^{d)} Dimitri Ternovoj | ^{d)} Dr. Sofia Paraskevopoulou |
^{d)} Dr. Somayyeh Sedaghatjoo | ^{d)} Marie Lataretu |
^{d)} Dr. Stephan Fuchs | ^{e)} Dr. Matthias an der Heiden |
^{a)} Lilian Ellerich | ^{b)} Dr. Janine Michel
- ^{a)} Robert Koch-Institut, Abteilung für Infektions-epidemiologie, FG36 Respiratorisch übertragbare Erkrankungen
- ^{b)} Robert Koch-Institut, Zentrum für Biologische Gefahren und Spezielle Pathogene, ZBS1 Hoch-pathogene Viren
- ^{c)} Robert Koch-Institut, Abteilung für Infektionskrankheiten, FG 17 Influenzaviren und weitere Viren des Respirationstraktes
- ^{d)} Robert Koch-Institut, Methodenentwicklung, Forschungsinfrastruktur und Informationstechnologie, MF1 Genom-Kompetenzzentrum
- ^{e)} Robert Koch-Institut, Abteilung für Infektions-epidemiologie, FG 34 HIV/AIDS und andere sexuell oder durch Blut übertragbare Infektionen

Korrespondenz: lehfelda@rki.de

Interessenkonflikt

Die Autorinnen und Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Vorgeschlagene Zitierweise

Lehfeld AS, Buchholz U, Prahm K, Preuß U, Kerber R, Buda S, Haas W, Hoffmeister M, Eberle C, Nitsche A, Wedde M, Dürrwald R, Eichhorn I, Krannich T, Ternovoj D, Paraskevopoulou S, Sedaghatjoo S, Lataretu M, Fuchs S, an der Heiden M, Ellerich L, Michel J: Symptomprofile, Erkrankungsraten und Sequenzierung der häufigsten Atemwegserreger auf Bevölkerungsebene

Epid Bull 2025;35:14-29 | 10.25646/13390

Danksagung

Wir bedanken uns bei allen Teilnehmenden bei GrippeWeb und GrippeWeb-Plus für ihre Unterstützung sowie bei Frau Enge für die Beratung im Datenschutz und bei Frau Heldt für die Unterstützung bei der Literatursuche (beide RKI). Wir bedanken uns zudem beim technischen Personal, das an der gene-

tischen Charakterisierung von Influenzaviren beteiligt war, insbesondere Heike Fischer und Maria Smallfield sowie Katja Ranke, Niels Henschel und Carolin Auerswald für die Durchführung der Vollgenomsequenzierungen. Schließlich möchten wir uns auch bei dem ZBS1 Diagnostikteam für die technische Assistenz bedanken.

Finanzierung

GrippeWeb-Plus wurde für die Jahre 2024 und 2025 im Rahmen der Durchführung von Sonderforschungsprojekten vom RKI finanziell unterstützt.

Open access



Creative Commons Namensnennung 4.0 International