

Virologische Analysen im Nationalen Referenzzentrum für Influenzaviren während der Influenzasaison 2024/2025

Einleitung

Die virologische Sentinelsurveillance im Nationalen Referenzzentrum für Influenzaviren (NRZI) wurde seit ihrer Etablierung vor 30 Jahren immer wieder erweitert (sowohl in Bezug auf die Probenzahlen als auch auf die untersuchten Erreger) und entspricht den Empfehlungen der internationalen Gesundheitsbehörden wie dem Europäischen Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO).^{1,2} Sie basiert auf der Untersuchung von Patientenproben aus ausgewählten Praxen und Kliniken und ermöglicht es, respiratorische Erkrankungen ihren Erregern zuzuordnen und deren Zirkulationsmuster zu erkennen.

Respiratorische Viren zirkulieren ganzjährig in der Bevölkerung, wobei es jedoch in Bezug auf Virenspezies und Intensität der Viruszirkulation deutliche Unterschiede gibt. Während Humane Rhinoviren (HRV) ganzjährig zirkulieren, zeigen die meisten anderen respiratorischen Viren eine verstärkte Aktivität vom Herbst bis zum Frühjahr. Die stärkste Viruszirkulation entfalten nach wie vor Influenzaviren mit einem hohen Anteil positiver Proben pro Woche (Positivenrate) während der Influenzasaison, die üblicherweise Mitte des Winters ihren Höhepunkt erreicht. Bei dem Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2) bleibt abzuwarten, ob sich ein bestimmtes Zirkulationsmuster etablieren wird, jedoch entwickelte sich 2024 zum zweiten Mal in Folge eine langgestreckte Herbst-Sommer-Zirkulation mit Positivenraten um 20 %. Bei den Respiratorischen Synzytialviren (RSV) waren die Nachweisraten in der Saison 2024/25 geringer als in den drei vorangegangenen Saisons.

Die Zirkulationsmuster der Viren werden durch die Immunitätslage in der Bevölkerung beeinflusst sowie durch jahreszeitliche Faktoren, die auf die Immunabwehr einwirken. Die Immunitätslage hat auch Einfluss auf die Virusevolution. Da viele respi-

ratorische Viren als Krankheitserreger die Gesundheitslage in der Bevölkerung beeinflussen, hat ihre Überwachung eine große Bedeutung. Dabei ist es wichtig, nicht nur ihre Häufigkeit zu erfassen, sondern auch zu analysieren, wie sich die Viren in Bezug auf ihre genetische Komposition, ihre Antigenität und mögliche Resistenzen verändern, was Schlussfolgerungen zur Immunprophylaxe und antiviralen Therapie erlaubt. Die virologischen Analysen dienen somit der weiteren Charakterisierung der zirkulierenden Viren, wobei in diesem Artikel folgende Schwerpunkte abgehandelt werden: die genetische Analyse, die antigene Analyse und die Resistenzprüfung von Influenzaviren sowie die genetische Analyse von RSV.

Methoden

Probenumfang und Untersuchungen

Die Untersuchungen erfolgten mit Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion (qPCR oder One-step RT-qPCR) auf folgende Erreger: Influenzavirus A [Subtypen A(H1N1)pdm09, A(H3N2), in Auftragsuntersuchungen auch A(H5N1)], Influenzavirus B (Yamagata- und Victoria-Linie), Influenzavirus C, SARS-CoV-2, endemische Coronaviren (HKU1, NL63, OC43, 229E), Parainfluenzaviren (PIV) 1-4, RSV, Humane Metapneumoviren (HMPV), HRV und Adenoviren.³

Ausgewählte Influenza-positive Proben wurden mit Next Generation Sequencing (NGS) sequenziert, bezüglich der Passgenauigkeit der Impfstämme mittels Hämagglutinations-(HA-)Hemmtest charakterisiert und auf ihre Empfindlichkeit gegenüber antiviralen Wirkstoffen untersucht.⁴⁻⁷

Eine Auswahl an RSV-positiven Proben wurden mit der qPCR in die RSV-Gruppen A und B typisiert und mit NGS sequenziert.⁸

Ergebnisse und Diskussion

Zirkulation respiratorischer Viren in der Bevölkerung

Von Kalenderwoche (KW) 36/2024 bis KW 20/2025 wurden insgesamt 7.638 Proben untersucht, davon 5.786 aus dem Sentinel im ambulanten Bereich (ARE-Sentinel, ARE = akute respiratorische Erkrankungen), 1.658 Proben aus dem stationären Bereich (SARI-Sentinel, SARI = schwere akute respiratorische Infektionen) und 156 Proben aus Auftragsuntersuchungen (NRZI-Aufträge zu Typisierungen und der Untersuchung schwerer Fälle) sowie 38 Proben aus der Untersuchung zoonotischer Fragestellungen.

In Bezug auf die kumulativen Nachweisraten von Influenza-A- und -B-Viren war die Grippewelle 2024/25 die zweitstärkste nach 2017/18. Über sieben aufeinanderfolgende Wochen lagen die kumulativen Positivenraten über 50%.⁹ Die Grippewelle 2024/25 war durch eine weitgehend parallele Zirkulation von A(H1N1)pdm09- und B/Victoria-Viren bei schwacher Zirkulation von A(H3N2)-Viren gekennzeichnet, wobei der Gipfel der A(H1N1)pdm09-Zirkulation dem der B/Victoria-Zirkulation vorausging.¹⁰ Die A(H1N1)pdm09-Positivenraten auf dem Höhepunkt der Viruszirkulation 2024/25 waren in etwa nur halb so hoch wie während des Peaks der vorhergehenden Saison 2023/24, während die B/Victoria-Viren die bisher stärkste B-Welle in der Sentinelüberwachung des NRZI seit der starken B/Yamagata-Welle von 2017/18 verursacht haben. Die Grippewelle dauerte 16 Wochen (KW 51/2024 bis KW 14/2025), die RSV-Welle 13 Wochen (KW 3/2025 bis KW 15/2025).¹⁰

Dieses Zirkulationsmuster lässt sich aus der Immunitätslage der Bevölkerung der vorhergehenden Saisons erklären, die der Coronavirus Disease 2019-(COVID-19-)Pandemie folgten.⁹ Die Saison 2024/25 war die dritte Influenzasaison nach Aufhebung der Maßnahmen zur Reduzierung der Virustransmission während der COVID-19-Pandemie und die erste Saison, in welcher sich das Zirkulationsmuster der sonst für Influenzaviren üblichen Aktivität mit stärkerer Zirkulation Mitte Januar bis Ende März angepasst hatte.

SARS-CoV-2 zeigte wie im Vorjahr eine längere Zirkulation in der zweiten Jahreshälfte 2024 mit Positivenraten von bis zu 20%, die einen Monat früher begann als im Jahr 2023 und einen Monat früher endete. Bei den endemischen Coronaviren zirkulierten NL63 und OC43 mit niedrigen Positivenraten (um 10% und darunter) im Herbst und Winter, wobei die NL63-Zirkulation früher endete als die von OC43.⁹ Die RSV-Welle war weniger ausgeprägt als in den Vorjahren. Bei den weiteren respiratorischen Viren waren keine ungewöhnlichen Zirkulationsmuster erkennbar.⁹

Molekulare Analyse von Influenzaviren

Um die genetisch analysierten Influenzaviren besser unterscheiden zu können, werden diese bestimmten Gruppen zugeordnet, die spezifische Mutationen im HA-Gen teilen. Diese werden als Kladen und Subkladen bezeichnet. In der Saison 2024/25 wurden 469 A(H1N1)pdm09-Influenzaviren sequenziert, diese stammten von Patientenproben aus der ARE-Surveillance (80%), SARI-Surveillance (13%) und Untersuchungsaufträgen des NRZI (7%). Die molekulare Analyse aller Viren ergab eine Dominanz der Nextclade-Subklade C.1.9.3 (70%), weiterhin zirkulierten Viren der Subkladen C.1.9 (11%), C.1.9.1 (8%) sowie D.3 (10%). Zu einem geringen Anteil wurden Viren der Subkladen C.1.9.2, D.1 und D.4 nachgewiesen (s. Tab. 1, Abb. 1A). Bei dem Vergleich des Anteils der Subkladen in den verschiedenen AGI-Großregionen Süden (BW, BY), Mitte/West (HE, NW, RP/SL), Norden/West (NI/HB, SH/HH) und Osten (BB, BE, MV, SN, ST, TH) war die Verteilung der Subkladen ähnlich, in allen Großregionen dominierte die Subklade C.1.9.3 (s. Abb. 1A), welche auch auf globaler Ebene überwog.¹¹ Darüber hinaus wurde der Anteil der Subkladen bei Virusinfektionen verbunden mit Pneumonien/schweren Verläufen (sV) mit dem Anteil der Subkladen bei Virusinfektionen ohne Pneumonien/sV verglichen (s. Abb. 1B).¹² Die Kategorie Pneumonien/sV bezieht sich auf i) Pneumonien in der ARE- und SARI-Surveillance (Aufnahmediagnose) oder ii) schwere Verläufe in Untersuchungsaufträgen des NRZI, die z. B. mit Behandlung auf einer Intensivstation oder einem fatalem Verlauf assoziiert sind. Bei Infektionen mit und ohne Pneumonien/sV dominierten C.1.9.3-Viren. Die Subklade C.1.9.2 wurde hingegen nur einmal im Rahmen der ARE-

Subklade	Mutationen oder Substitutionen	Klade	ARE +/- Pneu (n/n)	SARI +/- Pneu (n/n)	NRZI +/- sV (n/n)	Gesamt +/- Pneu/sV (n/n)
C.1.9	HA1:120A, HA1:169Q, nuc:992G	5a.2a	3/37	2/6	1/1	6/44
C.1.9.1	HA1:137S, nuc:1673T, nuc:959C	5a.2a	0/26	1/4	1/6	2/36
C.1.9.2	HA1:38D, HA2:153R	5a.2a	1/0	0/0	0/0	1/0
C.1.9.3	HA1:83P, HA2:183T	5a.2a	7/259	11/28	3/22	21/309
D.1	HA1:45K, nuc:1688A	5a.2a.1	0/1	0/0	0/0	0/1
D.3	HA1:120A, HA2:45V	5a.2a.1	1/37	3/5	0/1	4/43
D.4	HA1:120A, nuc:344T	5a.2a.1	0/2	0/0	0/0	0/2
Gesamtzahl +/- Pneu/sV			12/362	17/43	5/30	34/435
Gesamtzahl aller sequenzierten Viren dieses Subtyps			374	60	35	469

Tab. 1 | Hämagglutinin-(HA)-Kladen und -Subkladen von A(H1N1)pdm09-Influenzaviren (via Nextclade¹³)

ARE = akute respiratorische Erkrankungen im ambulanten Sentinel; SARI = schwere akute respiratorische Infektionen im stationären Sentinel; NRZI = Nationales Referenzzentrum für Influenzaviren (Untersuchungsaufträge); Pneu = Pneumonie; sV = schwerer Verlauf

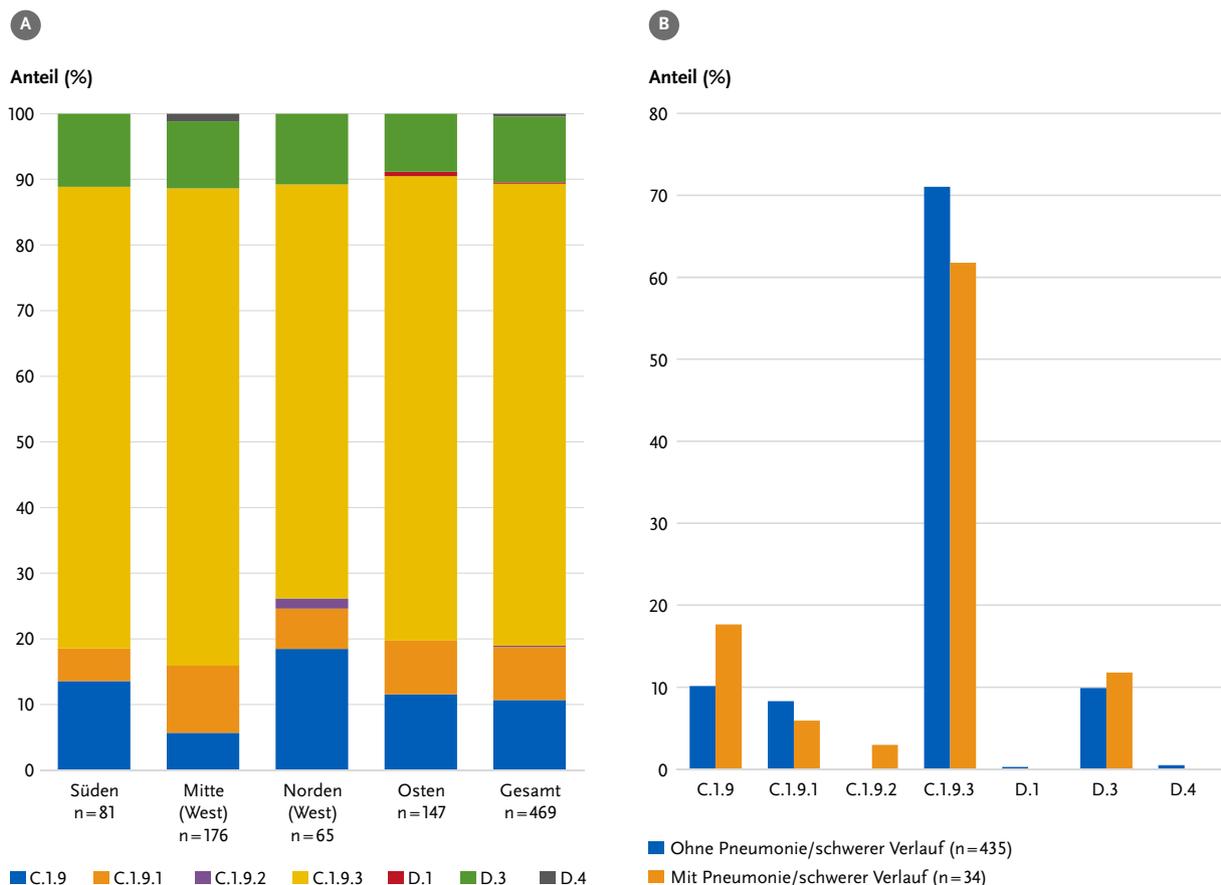


Abb. 1 | Anteil der Nextclade-Subkladen von A(H1N1)pdm09-Influenzaviren in der Saison 2024/25, die aus der ARE-Surveillance, SARI-Surveillance und anderen Untersuchungen (NRZI-Aufträge) stammten:

A) Anteil der Subkladen in den Großregionen Süden: BY, BW; Mitte (West): HE, NW, RP/SL; Norden (West): NI/HB, SH/HH und Osten: BB, BE, MV, SN, ST, TH sowie aus gesamt Deutschland.

B) Anteil der Subkladen bei Virusinfektionen mit (orange) und ohne (blau) Pneumonien oder weiteren schweren Verläufen.

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

Surveillance bei einem Patienten mit Pneumonie (in der Altersgruppe 35–59 Jahre, ohne Vorerkrankung, ungeimpft) nachgewiesen. Diese Subklade wurde am 18.1.2025 definiert und ist durch die Aminosäuresubstitutionen HA1:38D, HA2:153R charakterisiert.¹³ In Deutschland wurden C.1.9.2-Viren 2023/24 zu 11 % nachgewiesen, die Infektionen waren in neun von 76 Fällen mit Pneumonien assoziiert. Viren dieser Subklade zirkulierten global in der Saison 2023/24 bis zu 15 % und 2024/25 nur noch zu einem geringen Anteil.¹⁴

Weiterhin wurden in der Saison 2024/25 110 A(H3N2)-Influenzaviren im Rahmen der ARE-Surveillance (84 %), SARI-Surveillance (9 %) und Untersuchungsaufträgen des NRZI (7 %) sequenziert. Die molekulare Analyse aller Viren ergab eine Dominanz der Subklade J.2 (65 %), daneben zirkulierten Viren der Subklade J.2.2 (32 %) und zu einem geringen Anteil wurden Viren der Subkladen J.1.1 und J.2.1 nachgewiesen (s. Tab. 2, Abb. 2A). Bei dem Vergleich des Anteils der Subkladen in den verschiedenen Großregionen Süden, Mitte/West, Norden/West und Osten war die Verteilung der Subkladen ähnlich, in allen Großregionen überwog die Subklade J.2 (s. Abb. 2A), welche auch global dominierte.¹¹ Darüber hinaus wurde der Anteil der Subkladen bei Virusinfektionen mit und ohne Pneumonien/sV verglichen (s. Abb. 2B). Bei Infektionen mit und ohne Pneumonien/sV kamen J.2-Viren am häufigsten vor.

Neben Influenza-A-Viren wurden in der Saison 2024/25 569 Influenza-B/Victoria-Viren im Rahmen der ARE-Surveillance (94 %), SARI-Surveil-

lance (5 %) und Untersuchungsaufträgen des NRZI (1 %) sequenziert. Überwiegend zirkulierten Viren, die zur Subklade C.5.1 (57 %) gehörten, daneben zirkulierten Viren der Subklade C.5.6 (29 %) und C.5.7 (13 %) und zu einem geringen Anteil wurden Viren der Subkladen C.3 und C.5 nachgewiesen (s. Tab. 3, Abb. 3A). Eine ähnliche Verteilung der Subkladen wurde auch auf globaler Ebene berichtet.¹¹ Der Vergleich der Subkladen in den verschiedenen Großregionen Deutschlands ergab eine unterschiedliche Verteilung. Während in den Großregionen Mitte/West und Norden/West C.5.1-Viren dominierten und C.5.6-Viren zu einem geringeren Anteil (18 % bzw. 23 %) vertreten waren, war der Anteil der C.5.6-Viren im Süden (36 %) höher und im Osten (41 %) zirkulierten sie fast so häufig wie C.5.1-Viren (s. Abb. 3A). Weiterhin wurde der Anteil der Subkladen bei Virusinfektionen mit und ohne Pneumonien/sV verglichen (s. Abb. 3B). Die Analyse ergab bei Infektionen mit und ohne Pneumonien/sV eine Dominanz der Subklade C.5.1.

Antigene Charakterisierung von Influenzaviren

Es wurden Influenzavirus-Isolate im HA-Hemmtest auf ihre Reaktivität mit Antiseren getestet, die in Frettchen gegen die Impfstämme der Influenzasaison 2024/25 generiert worden waren. Aus dem Vergleich der Reaktivität der Virusisolate zum Titer des Impfstammvirus können Schlussfolgerungen gezogen werden, inwieweit die zirkulierenden Influenzaviren vom Impfstammvirus abweichen. Dies ist allein auf der Basis genetischer Analysen nicht möglich. Die A(H1N1)pdm09-Viren reagierten gut mit dem entsprechenden Referenzserum (Impfstoffvirus A/Victoria/4897/2022), jedoch gab es im

Subklade	Mutationen oder Substitutionen	Klade	ARE +/- Pneu (n/n)	SARI +/- Pneu (n/n)	NRZI +/- sV (n/n)	Gesamt +/- Pneu/sV (n/n)
J.1.1	HA1:145N, HA2:89I	2a.3a.1	0/2	0/0	0/0	0/2
J.2	HA1:276E, HA1:122D	2a.3a.1	4/54	2/5	1/6	7/65
J.2.1	HA1:79L, HA1:239S	2a.3a.1	0/1	0/0	0/0	0/1
J.2.2	HA1:124N	2a.3a.1	0/31	2/1	0/1	2/33
Gesamtzahl +/- Pneu/sV			4/88	4/6	1/7	9/101
Gesamtzahl aller sequenzierten Viren dieses Subtyps			92	10	8	110

Tab. 2 | Hämagglutinin-(HA-)Kladen and Subkladen (via Nextclade¹³) 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 (Untersuchungsaufträge); Pneu = Pneumonie; sV = schwerer Verlauf

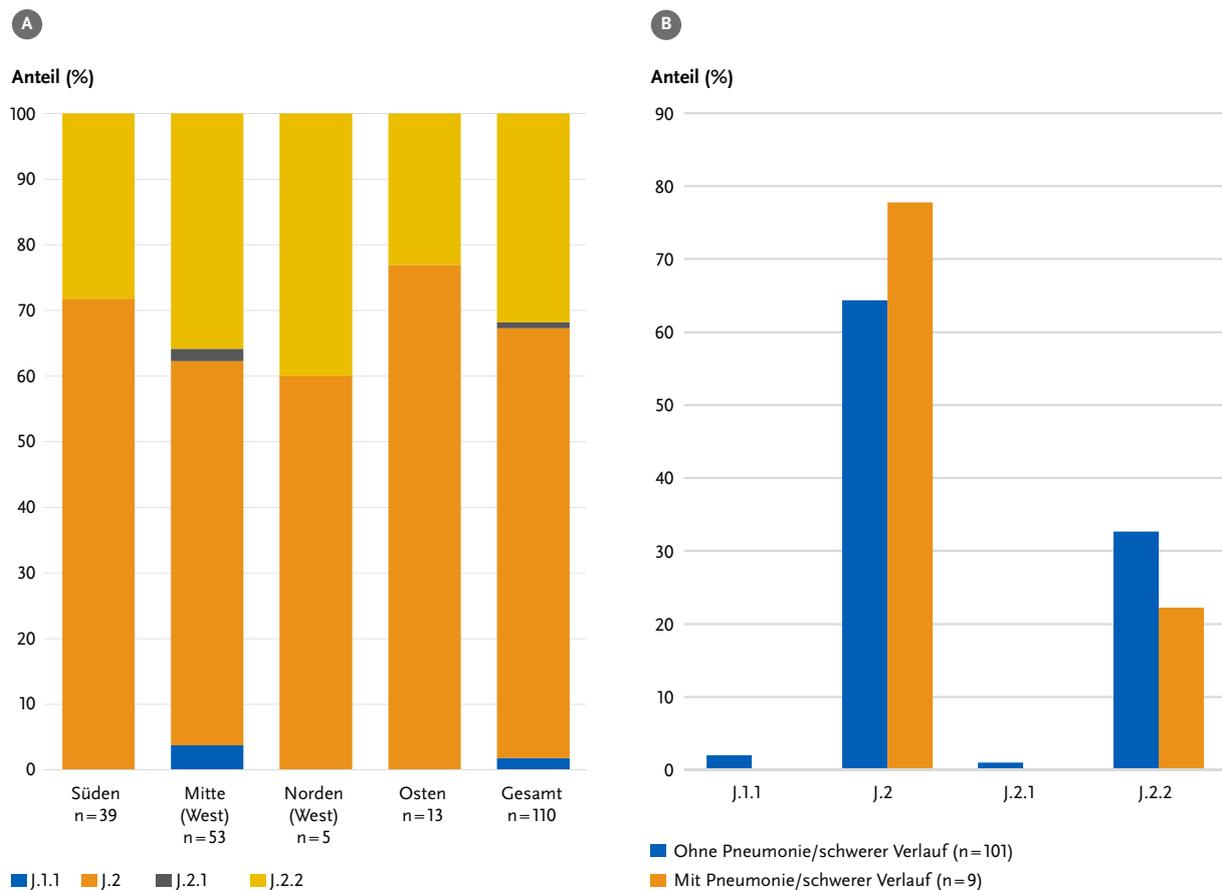


Abb. 2 | Anteil der Nextclade-Subkladen von A(H₃N₂)-Influenzaviren in der Saison 2024/25, die aus der ARE-Surveillance, SARI-Surveillance und anderen Untersuchungen (NRZI-Aufträge) stammten:

A) Anteil der Subkladen in den Großregionen Süden: BY, BW; Mitte (West): HE, NW, RP/SL; Norden (West): NI/HB, SH/HH und Osten: BB, BE, MV, SN, ST, TH sowie aus gesamt Deutschland.

B) Anteil der Subkladen bei Virusinfektionen mit (orange) und ohne (blau) Pneumonien oder weiteren schweren Verläufen.

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 +/- Pneu (n/n)	SARI +/- Pneu (n/n)	NRZI +/- sV (n/n)	Gesamt +/- Pneu/sV (n/n)
C.3	HA1:128K, HA1:154E, nuc:882G	V1A.3a.2	0/1	0/0	0/0	0/1
C.5	HA1:197E, nuc:351G	V1A.3a.2	0/2	0/0	0/0	0/2
C.5.1	HA1:183K, nuc:1377C	V1A.3a.2	8/295	6/15	2/1	16/311
C.5.6	HA1:129N, nuc:555T, nuc:435G	V1A.3a.2	4/154	0/7	0/1	4/162
C.5.7	HA1:128G, HA1:183K, nuc:195C	V1A.3a.2	1/69	1/2	0/0	2/71
Gesamtzahl +/- Pneu/sV			13/521	7/24	2/2	22/547
Gesamtzahl aller sequenzierten Viren dieses Subtyps			534	31	4	569

Tab. 3 | Hämagglutinin-(HA-)Kladen and Subkladen von Influenza-B/Victoria-Viren (via Nextclade¹³)

ARE = akute respiratorische Erkrankungen im ambulanten Sentinel; SARI = schwere akute respiratorische Infektionen im stationären Sentinel; NRZI = Nationales Referenzzentrum für Influenzaviren (Untersuchungsaufträge); Pneu = Pneumonie; sV = schwerer Verlauf

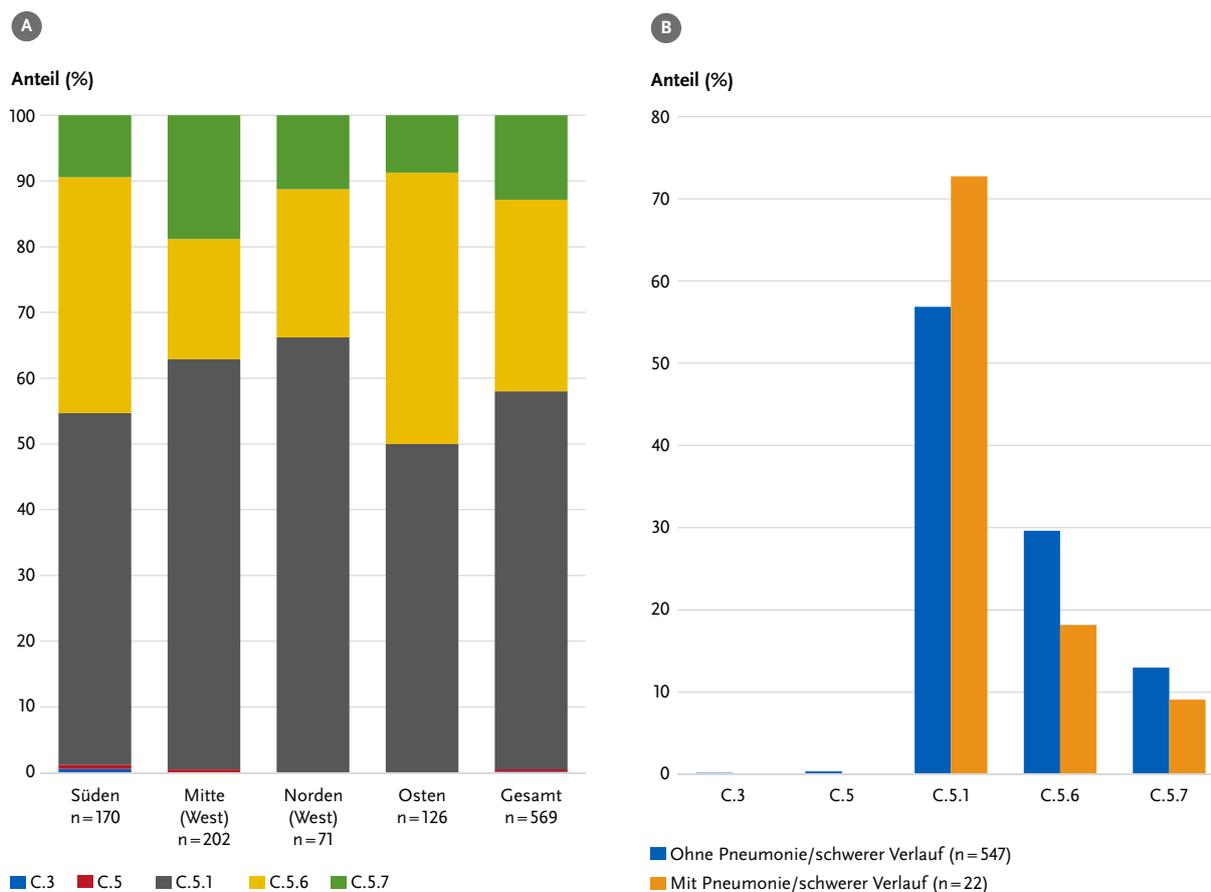


Abb. 3 | Anteil der Nextclade-Subkladen von B/Victoria Influenzaviren in der Saison 2024/25, die aus der ARE-Surveillance, SARI-Surveillance und anderen Untersuchungen (NRZI-Aufträge) stammten:

A) Anteil der Subkladen in den Großregionen Süden: BY, BW; Mitte (West): HE, NW, RP/SL; Norden (West): NI/HB, SH/HH und Osten: BB, BE, MV, SN, ST, TH sowie aus gesamt Deutschland.

B) Anteil der Subkladen bei Virusinfektionen mit (orange) und ohne (blau) Pneumonien oder weiteren schweren Verläufen.

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

März 2025 häufiger Reagenten außerhalb des Bereiches optimaler Passgenauigkeit.⁹ Alle isolierten A(H3N2)-Viren wurden vom gegen den Impfstamm gerichteten Referenzserum (Impfstoffvirus A/Thailand/8/2022) im HA-Hemmtest sehr gut erkannt. Die B/Victoria-Viren wurden vom Impfstamm-Antiserum (B/Austria/1359417/2021) ebenfalls detektiert, reagierten aber größtenteils schwächer als das Impfstammvirus. Das bedeutet, dass die zirkulierenden B/Victoria-Viren noch gut von gegen den Impfstamm gerichteten Antikörpern erkannt werden, jedoch mit einer kürzeren Dauer der Immunität nach Impfung zu rechnen ist.

Diese Analysen dienen der Untersuchung der Passgenauigkeit der Impfstämme; sie erlauben keine

Aussagen zur Wirksamkeit der Impfstoffe, da hier noch andere Faktoren berücksichtigt werden müssen (Abstand zur letzten Impfung, Zahl vorangegangener Antigenkontakte, Expositionsdosis, Alter u. a.). Dies bedeutet, dass neben der Passgenauigkeit der Impfstämme auch die Anwendung der Impfstoffe von großer Bedeutung für den Schutz der Bevölkerung ist.

Im Zusammenhang mit den Untersuchungen auf respiratorische Viren im NRZI werden auch die Impfungen auf den Probenbegleitscheinen erfasst. Dabei gab es folgende Verteilung für die Impfquoten in Bezug auf die Altersgruppen: 0–4 Jahre: 3,44 %, 5–15 Jahre: 7,21 %, 16–34 Jahre: 5,56 %, 35–60 Jahre: 19,07 %, >60 Jahre: 43,11 %, ohne Altersangabe

im Probenbegleitschein: 8,82 % (repräsentativ für 7.892 Patientinnen und Patienten der Saison 2024/25 einschließlich der Sommersurveillance).

Untersuchungen zur antiviralen Empfindlichkeit von Influenzaviren

Die untersuchten Influenzaviren zeigten sich überwiegend gegen die Neuraminidase-(NA-)Hemmer Oseltamivir und Zanamivir empfindlich: Von 1.170 untersuchten Influenzaviren waren 528 A(H1N1)pdm09-, 119 A(H3N2)- und 521 Influenza-B-Victoria-Viren sensitiv. Eine hohe Oseltamivir-Resistenz, aufgrund der N1-H275Y-Substitution wurde in zwei A(H1N1)pdm09-Isolaten nachgewiesen. In der vorhergehenden Saison 2023/24 zirkulierten vermehrt A(H1N1)pdm09-Viren, die eine NA-Substitution an Position 247 trugen (NA-S247N, 1,5 %).⁶ Diese ist bekannt dafür, die Empfindlichkeit der Viren gegenüber NA-Hemmern leicht zu reduzieren und die Resistenzeigenschaften der N1-H275Y Substitution zu verstärken.⁶ Auch in der Saison 2024/25 wurde eine verstärkte Zirkulation von A(H1N1)pdm09-Viren beobachtet, die diese Mutation trugen (NA-S247N, 1,8 %). Obwohl die Prävalenz von Substitutionen, die mit einer verminderten Empfindlichkeit gegen NA-Hemmer assoziiert sind, im Vergleich zu den vorherigen Saisons abermals gestiegen ist, blieb die Resistenzlage von Influenzaviren klinisch ohne Bedeutung.

Molekulare Resistenzmarker für den Polymerasehemmer Baloxavir marboxil wurden in den 862 mit NGS untersuchten Influenzaviren nicht detektiert.

Alle 576 untersuchten Influenza-A-Viren trugen eine Substitution M2-S31N im Ionenkanal M2. Aufgrund dieser Substitution besteht bei Influenza-A-Viren eine Amantadin-Resistenz, weshalb dieses Medikament seit 2006 nicht mehr eingesetzt wird.

Molekulare Charakterisierung von RSV

Untersuchungen des Konsiliarlabors für RSV, PIV und HMPV zeigen, dass RSV-Infektionen in der Saison 2024/25 vorrangig durch RSV-B (71 % bei 0–4-Jährigen) hervorgerufen wurden.

Aus Proben des ARE-Sentinels (n=158) sowie des SARI-Sentinels (n=68) wurden 226 RSV sequenziert und auf Basis der Vollgenomconsensus-

Linie	ARE (%)	SARI (%)	ARE + SARI (%)
RSV-A			
A.D.1	39	25	34
A.D.1.4	7	0	4
A.D.1.5	19	13	16
A.D.1.6	5	9	7
A.D.3	17	25	20
A.D.3.1	2	6	3
A.D.3.2	2	6	3
A.D.3.3	2	3	2
A.D.5.1	2	3	2
A.D.5.2	2	9	7
A.D.5.3	2	0	1
RSV-B			
B.D.4.1.1	21	31	24
B.D.4.1.3	0	6	1
B.D.E.1	61	50	58
B.D.E.1.1	11	11	11
B.D.E.1.2	7	3	6

Tab. 4 | Prozentualer Nachweis von RSV-Linien getrennt nach RSV-Gruppe A und B innerhalb der ARE- und SARI-Sentinels

ARE = akute respiratorische Erkrankungen im ambulanten Sentinel; SARI = schwere akute respiratorische Infektionen im stationären Sentinel; RSV = Respiratorische Synzytialviren

Sequenzen mit Nextclade genetisch analysiert. Davon gehörten 91 Viren zur RSV-Gruppe A, die sich vorrangig in den Linien A.D.1 (34 %), A.D.3 (20 %) und A.D.1.5 (16 %) einordnen lassen (s. Tab. 4). RSV-Gruppe-B-Viren (n=135) gehörten primär den Linien B.D.E.1 (58 %) und B.D.4.1.1 (24 %) an. Die in Deutschland nachgewiesenen Linien konnten auch in anderen Weltregionen nachgewiesen werden, aus denen RSV-Ganzgenomsequenzen publiziert sind (USA, Irland, Frankreich).

Fazit und Ausblick

Die virologischen Analysen reflektieren, dass das Infektionsgeschehen im Untersuchungszeitraum von bestimmten genetischen Kladen der jeweiligen Viren dominiert wurde, die sich sowohl im ambulanten und stationären Bereich als auch regional nur geringfügig unterschieden. Die Impfstämme der Influenzaimpfstoffe deckten die in der Saison 2024/25 zirkulierenden Viren ab. Die Impfwirksamkeit in während der Saison durchgeführten Schätzungen (Vaccine Effectiveness, VE) lag bei 31 % im ambulanten Bereich und 69 % im stationären Be-

reich, wobei die VE gegenüber Influenza B höher war als gegenüber Influenza A.¹⁵ Die VE bemisst den Anwendungserfolg der Impfungen. Zwar ist die Wirksamkeit des Impfstoffs Teil der Anwendung, aber weil der Anwendungserfolg durch zahlreiche andere Einflussfaktoren (Impfquoten, Nähe der Impfung zur Infektion, Stärke der initialen Virusexposition, Schweregrad der Erkrankung) beeinflusst wird, lässt die VE keine direkten Schlussfolgerungen auf die Wirksamkeit des Impfstoffs selbst zu. Die Impfquoten waren gering, insbesondere bei den jüngeren Altersgruppen, was die niedrige VE trotz hoher Passgenauigkeit der Impfstoffe erklärt. Die Resistenzlage gegenüber Influenzaviren ist überschaubar.

Die restriktiven Maßnahmen während der COVID-19-Pandemie hatten einen großen Einfluss auf die Zirkulation respiratorischer Viren, die dadurch größtenteils unterbrochen wurde. Daraus resultierte eine geringere Immunitätslage in der Bevölkerung und dies vor allem bei Kindern, die wiederum mit einer veränderten Zirkulation einzelner Viren nach der Aufhebung der restriktiven Maßnahmen assoziiert war. Dies zeigte sich besonders bei RSV und den

Influenzaviren. Es gab hier nach Lockerung der Restriktionen Anfang 2022 sehr starke Infektionsschübe bei Kindern und eine zeitliche Verlagerung der Infektionswellen in den Jahren 2022 und 2023/24, die zum Teil zu Überschneidungen und durch die damit verbundenen hohen Erkrankungsraten aufgrund stärkerer Exposition zu einer Überlastung der Kinderarztpraxen und -stationen führten.^{16,17} Mit der Einführung neuer Prophylaxeoptionen für RSV ergeben sich neue Möglichkeiten, die Schwere solcher Wellen zu beeinflussen. Bei den Influenzaviren zeigte sich, dass die Viren bei geringer Basisimmunität von Kindern früher und schneller die jüngeren Altersgruppen infizieren und durch die daraus entstehende Immunität die Infektionsketten durchbrechen können.¹⁸ Erst mit der Saison 2024/25 wurde wieder das übliche Übertragungsmuster erreicht und alle Altersgruppen waren in starkem Maße betroffen. Aus den Zirkulationsmustern der Influenzaviren lässt sich auf die große Rolle der Immunität in der Bevölkerung schließen, insbesondere auch auf das Potenzial einer umfassenden Immunprophylaxe bei den jüngeren Bevölkerungsgruppen.¹⁸

Literatur

- 1 Copenhagen: WHO and Stockholm: ECDC. Operational considerations for respiratory virus surveillance in Europe. Public Health Guidance 2022; <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/operational-considerations-respiratory-virus-surveillance-europe>. Accessed August, 07, 2025.
- 2 WHO. Implementing the integrated sentinel surveillance of influenza and other respiratory viruses of epidemic and pandemic potential by the Global Influenza Surveillance and Response System: standards and operational guidance. 2024; <https://www.who.int/publications/item/9789240101432>. Accessed August, 07, 2025.
- 3 Oh DY, Buda S, Biere B, et al. Trends in respiratory virus circulation following COVID-19-targeted non-pharmaceutical interventions in Germany, January – September 2020: Analysis of national surveillance data. *Lancet Reg Health Eur.* 2021;6:100112.
- 4 Fu Y, Wedde M, Smola S, et al. Different populations of A(H1N1)pdm09 viruses in a patient with hemolytic-uremic syndrome. *Int J Med Microbiol.* 2024;314:151598.
- 5 Dürrwald R, Wedde M, Biere B, et al. Zoonotic infection with swine A/H1(av)N1 influenza virus in

- a child, Germany, June 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(42).
- 6 Duwe SC, Milde J, Heider A, Wedde M, Schweiger B, Dürrwald R. Increase of Synergistic Secondary Antiviral Mutations in the Evolution of A(H1N1)pdm09 Influenza Virus Neuraminidases. *Viruses.* 2024;16(7).
 - 7 Oh DY, Milde J, Ham Y, et al. Preparing for the Next Influenza Season: Monitoring the Emergence and Spread of Antiviral Resistance. *Infect Drug Resist.* 2023;16:949–959.
 - 8 Köndgen S, Oh DY, Thurmer A, et al. A robust, scalable, and cost-efficient approach to whole genome sequencing of RSV directly from clinical samples. *J Clin Microbiol.* 2024;62(3):e0111123.
 - 9 RKI. Virologische Analysen im Nationalen Referenzzentrum für Influenzaviren Saison 2024/25. 2025; https://www.rki.de/DE/Themen/Forschung-und-Forschungsdaten/Nationale-Referenzzentren-und-Konsiliarlabore/Influenza/zirkulierende/VirolAnalysen_2024_25.html?nn=16891928. Accessed August, 07, 2025.
 - 10 Tolksdorf K. KS, Prahm K., Preuß U., Dürrwald R. et al. ARE-Wochenberichte. 2025; <https://influenza.rki.de/Wochenberichte.aspx>. Accessed August, 07, 2025.
 - 11 Lewis N., Harvey R., Galiano M., Byrne A., Zheng Xiang M, al. e. Report prepared for the WHO Consultation on the Composition of Influenza Virus Vaccines for the Northern Hemisphere 2025-26. 2025. https://www.crick.ac.uk/sites/default/files/2025-03/WHOCC_London_Seasonal_VCM_NH2024-25.pdf. Accessed August, 07, 2025
 - 12 Efsa Panel on Animal Health, Animal Welfare, ECDC, et al. Preparedness, prevention and control related to zoonotic avian influenza. *EFSA J.* 2025;23(1):e9191.
 - 13 Aksamentov I, Roemer, C., Hodcroft, E. B., & Neher, R. A., . Nextclade: clade assignment, mutation calling and quality control for viral genomes. 2021; <https://clades.nextstrain.org>. Accessed 07, August, 2025.
 - 14 Jennifer Chang JL, John Huddleston, Richard Neher and Trevor Bedford. Real-time tracking of influenza A/H1N1pdm evolution. 2024–2025; <https://nextstrain.org/seasonal-flu/h1n1pdm/ha/2y>. Accessed 07, August, 2025.
 - 15 Erdwiens A, Hackmann C, Wedde M, et al. Interim Estimates of 2024-2025 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness in Germany-Data From Primary Care and Hospital Sentinel Surveillance. *Influenza Other Respir Viruses.* 2025;19(5):e70115.
 - 16 Cai W, Köndgen S, Tolksdorf K, et al. Authors' response: Atypical age distribution and high disease severity in children with RSV infections during two irregular epidemic seasons throughout the COVID-19 pandemic. *Euro Surveill.* 2024;29(20).
 - 17 Cai W, Köndgen S, Tolksdorf K, 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).
 - 18 Duwe S, Oh DY, Wedde M, et al. Atypical Influenza A(H3N2) Activity Patterns in Germany, 2021–2023, and Characterization of Newly Emerged Virus Clades. *Journal of Medical Virology*, 2025; 97:e70530 <https://doi.org/10.1002/jmv.70530>.
-
- ### Autorinnen und Autoren
- ^{a)} Dr. Marianne Wedde | ^{a)} Dr. Susanne Duwe |
^{a)} Dr. Janine Reiche | ^{a)} Dr. Barbara Biere |
^{a)} Dr. Sophie Köndgen | ^{b)} Marie Lataretu |
^{b)} Dr. Sofia Paraskevopoulou | ^{c)} Dr. Silke Buda |
^{a)} Dr. Djin-Ye Oh | ^{a)} PD Dr. Thorsten Wolff |
^{a)} Dr. Ralf Dürrwald
- ^{a)} Robert Koch-Institut, Abt. 1 Infektionskrankheiten, FG 17 Influenzaviren und weitere Viren des Respirationstraktes, Nationales Referenzzentrum für Influenzaviren und Konsiliarlabor für RSV, PIV und HMPV
^{b)} Robert Koch-Institut, Abt. MFI, Methodenentwicklung, Forschungsinfrastruktur und Informationstechnologie, MFI Bioinformatik und Systembiologie
^{c)} Robert Koch-Institut, Abt. 3 Infektionsepidemiologie
- Korrespondenz:** DuerrwaldR@rki.de
-
- ### Interessenkonflikt
- Die Autorinnen und Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.
-
- ### Vorgeschlagene Zitierweise
- Wedde M, Duwe S, Reiche J, Biere B, Köndgen S, Lataretu M, Paraskevopoulou S, Buda S, Oh DY, Wolff T, Dürrwald R: Virologische Analysen im Nationalen Referenzzentrum für Influenzaviren während der Influenzasaison 2024/2025
Epid Bull 2025;35:4-13 | 10.25646/13365

Danksagung

Wir bedanken uns bei allen teilnehmenden Arztpraxen und Kliniken, beim Thüringer LLV, Bad Langensalza, beim LUA für das Gesundheits- und Veterinärwesen, Dresden, beim Institut für Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum Freiburg, beim NLGA Hannover und beim Landesamt für Verbraucherschutz, Magdeburg für die Einsendung von Proben und Virusisolaten.

Unser besonderer Dank gilt dem Team des NRZI, Robert Koch-Institut (RKI), für die Assistenz bei den Laboruntersuchungen sowie den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Fachgebiets 36 des RKI für die sehr gute Zusammenarbeit. Wir danken der Sequencing Core Facility und dem Viroinformatik-Team des Genomkompetenzzentrums (MFI) des RKI für den Librarypräparations- und Sequenzierservice und die bioinformatischen Analysen.

Prof. Dr. Timm Harder, Friedrich-Loeffler-Institut, Insel Riems, danken wir für die Etablierung von Frettchenantiseren.

Weiterhin möchten wir den Autorinnen und Autoren von GISAID danken wir für die Sequenzen, die für vergleichende Analysen genutzt wurden.

Finanzielle Unterstützung

Die Untersuchungen wurden durch die vom RKI und BMG geförderten Projekte IMS-NRZ/KL (D81959) und IMS-RKI (D82015, Teilprojekt C1.1, 9PP M2b TP27 Virologische SARI – 911227) sowie durch die vom ECDC geförderten Projekte VEBISLOT5SC5, VEBISLOT5SC6, VEBISLOT1SC8 unterstützt.

Open access



[Creative Commons Namensnennung 4.0 International](#)