

## Virologische Analysen in der Influenzasaison 2019/20

Die hier vorgestellten Ergebnisse des Nationalen Referenzzentrums für Influenzaviren (NRZI) umfassen Daten zu innerhalb des Sentinels der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) isolierten Viren und von Viren, die im Rahmen von Ausbrüchen, der Untersuchung schwerer Erkrankungsfälle und von Typisierungsanfragen oder Projekten untersucht wurden sowie von Isolaten aus Einsendungen von Instituten und Gesundheitsämtern. Untersuchungen zur weiterführenden Charakterisierung von Respiratorischen Synzytial-Viren (RSV) und weiteren respiratorischen Viren wurden darüber hinaus bei einer Subpopulation der Sentinelproben vom Konsiliarlabor (KL) für RSV, Parainfluenzaviren (PIV) und Humane Metapneumoviren (HMPV) durchgeführt. Ab der 9. Kalenderwoche (KW) 2020 wurden Untersuchungen auf SARS-CoV-2 integriert.

In der Saison 2019/20 (KW 40/2019–KW20/2020) und der nachfolgenden Sommersurveillance (KW21/2020–KW 39/2020) wurden im NRZI insgesamt 4.637 Sentinelproben untersucht. In 2.290 (49 %) Proben wurden respiratorische Viren mittels *real-time* quantitativer PCR (qPCR) nachgewiesen.

Unter den 919 (40 % der respiratorischen Viren) nachgewiesenen Influenzaviren waren 375 (41 %) A(H1N1)pdm09- und 415 (45 %) A(H3N2)-Influenzaviren sowie 127 (14 %) B-Influenzaviren der Victoria-Linie und ein B-Influenzavirus der Yamagata-Linie sowie ein zoonotisches A/sw/H1<sub>av</sub>N1-Influenzavirus aus einer Übertragung von Schweinen.

Zusätzlich wurden 834 (36 % der respiratorischen Viren) Rhinoviren, 201 (9 %) RSV, 243 (11 %) HMPV, 189 (8 %) PIV-1, -2, -3 und -4 sowie 14 (0,6 %) SARS-CoV-2 nachgewiesen. In einigen Proben wurden Mehrfachinfektionen detektiert.

Weitere 119 Proben wurden im Projekt Surveillance schwerer akuter viraler respiratorischer Infektionen untersucht (SARI-Surveillance), 190 Proben im Projekt RSV sowie 104 Proben aus Auftragsuntersuchungen. 472 Influenzavirus-Isolate wurden von Laboren zur weiteren Charakterisierung an das

NRZI eingesandt. Eine Auswahl repräsentativer Influenzaviren wurde während der Saison zum Referenzlabor der Weltgesundheitsorganisation (WHO) nach London gesandt für vergleichende Untersuchungen im Rahmen der Mitwirkung an der weltweiten virologischen Influenzavirus-Surveillance.

Die Saison 2019/20 in Deutschland war durch eine parallele dominante Zirkulation von A(H1N1)pdm09- und A(H3N2)-Influenzaviren gekennzeichnet, die durch eine geringgradige Zirkulation von Influenza-B-Viren der Victoria-Linie begleitet wurde. Mit der Einführung von Schutzmaßnahmen zur Prävention der Ausbreitung von SARS-CoV-2 nahmen die Influenzavirusnachweise und die anderer respiratorischer Viren rapide ab (s. Abb. 1). Ab KW 15 wurden keine Influenzaviren mehr nachgewiesen. Lediglich im Juni kam es zum Nachweis eines zoonotischen Virus und im September zu zwei Nachweisen von saisonalen Influenzaviren.

### Anzucht und antigene Charakterisierung

In der Saison 2019/20 wurden 572 Influenzaviren in Zellkultur isoliert, darunter 246 (43 %) A(H3N2)-, 234 (41 %) A(H1N1)pdm09-, 89 (16 %) B/Victoria-Influenzaviren und ein B/Yamagata-Influenzavirus sowie ein H1N1-Influenzavirus aus einer zoonotischen Übertragung nach Exposition zu Schweinen. Weitere Influenzavirusisolate wurden von Instituten und Laboren zur Verfügung gestellt.

413 A(H1N1)pdm09-, 340 A(H3N2)-, 125 B/Victoria- und zwei B/Yamagata-Influenzaviren wurden mit Hilfe spezifischer Immunsereen (aus Frettchen) im Hämagglutinationshemmtest (HHT) hinsichtlich ihres antigenen Profils charakterisiert. Für die Etablierung der Immunsereen wurden Impfstämme und Referenzviren der WHO verwendet (Impfstämme der Saison, vergleichsweise auch andere Impfstämme und Referenzviren).

Die Untersuchungen dienen der Prüfung der Passfähigkeit der von der WHO empfohlenen Impf-

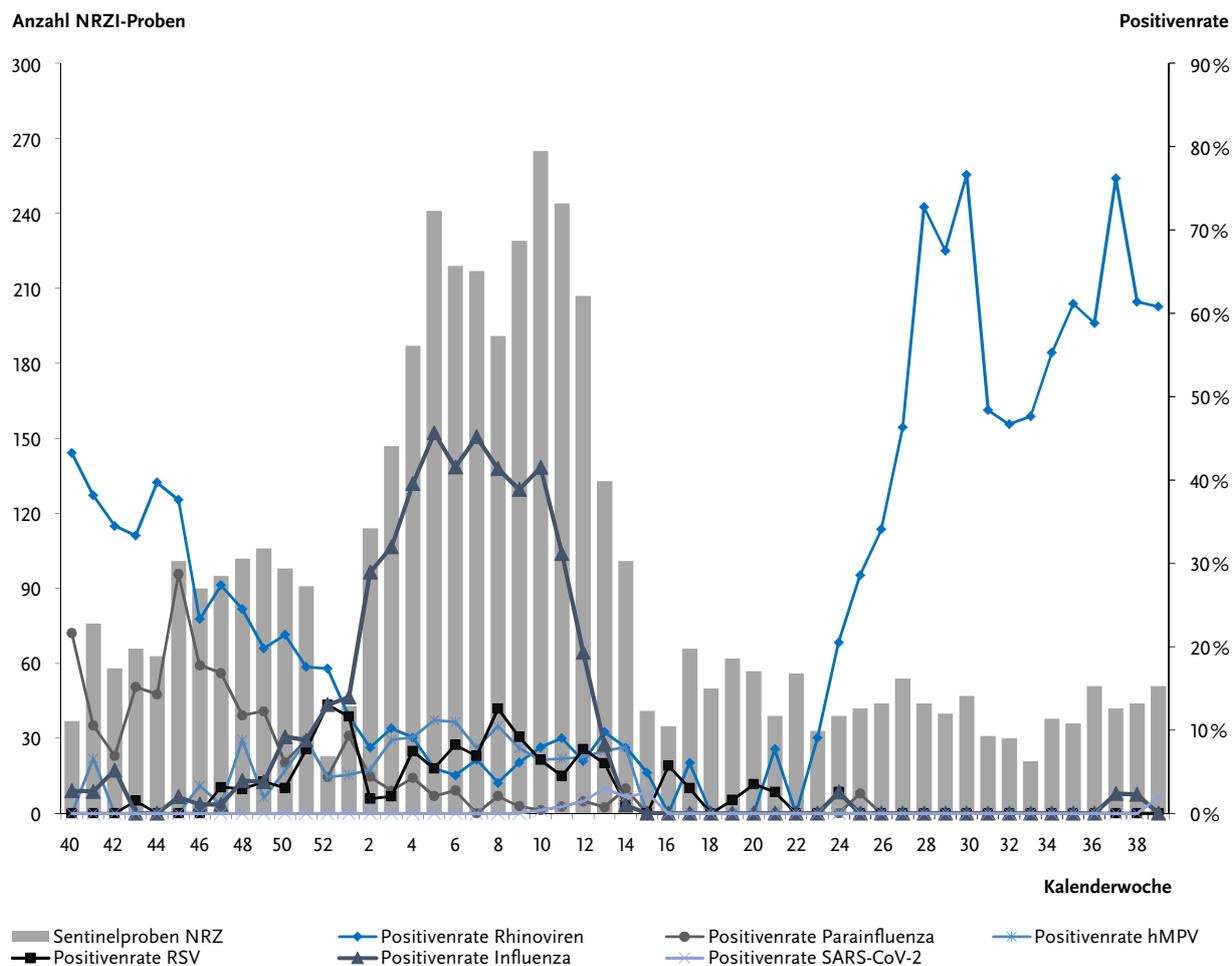


Abb. 1 | Anzahl untersuchter Proben und Nachweisraten respiratorischer Viren in Proben des Sentinels der Arbeitsgemeinschaft Influenza in der Saison 2019/20.

stoffe. Sie ermöglichen keine Aussagen zur Wirksamkeit der Impfstoffe, da für diese weitere Aspekte wie Antigengehalt in der Impfdosis, Adjuvans, Impfschema, die durch den jeweiligen Impfstamm induzierte Dauer der Immunität und Status des Impflings (Alter, vorhergehende Antigenkontakte zu Influenzaviren, immunologische Reaktivität) von Bedeutung sind.

In der **Saison 2019/20** reagierten alle untersuchten Influenzavirusisolate mit den entsprechenden Immunsereen, jedoch gab es Abweichungen in Bezug auf die Passgenauigkeit (s. Abb. 2). Diese waren besonders deutlich bei A(H1N1)pdm09-Influenzaviren, von denen ca. 1/3 um mehr als 2 log<sub>2</sub> schwächer reagierten als die homologen Impfstamm-Antisereen. Aufgrund der starken Immunogenität der A(H1N1)pdm09-Influenzaviren bei Menschen hatte dies keine starken Auswirkungen, weil diese Viren mit redu-

zierter Reaktivität immer noch im Bereich der Reaktivität der anderen, schwächer antigen reagierenden Influenzaviren lagen. Keine Abweichungen der Passgenauigkeit gab es bei A(H3N2)- und B/Yamagata-Influenzaviren und nur wenige bei B/Victoria-Influenzaviren. Eine verringerte Passgenauigkeit der Influenzaviren wird durch Mutationen in den antigenen Bindungsstellen verursacht. Viren mit Mutationen in den antigenen Bindungsstellen werden durch das Immunsystem geimpfter Personen nicht gut erkannt, was sich auf die Dauer der Immunität der Impfung auswirken kann. Die verringerte Passgenauigkeit der A(H1N1)pdm09-Viren ist auf die Mutation N156K in der Antigenomäne Sa des Hämagglutinins (HA) zurückzuführen, die der Influenzaviren der B/Victoria-Linie wird durch Aminosäureaustausche in den Positionen 128 und 133 (Antigenomäne 120-loop) und in der Position 233 (nahe der Rezeptorbindungsdomäne 240-loop) begünstigt.

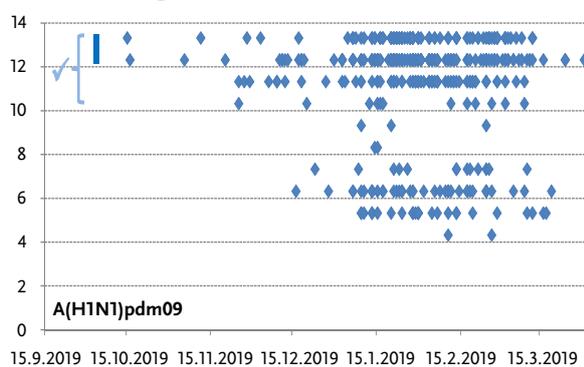
Insgesamt stimmen die Untersuchungen zur antigenen Charakterisierung der Influenzaviren der Saison 2019/20 gut mit den epidemiologischen Erhebungen zur Impfwirksamkeit überein, welche Punktschätzwerte für die klinische Wirksamkeit von 61 % für A(H1N1)pdm09-, 62 % für A(H3N2)- und 73 % für Influenza-B-Viren ergab.<sup>1</sup>

## Molekulare Analysen

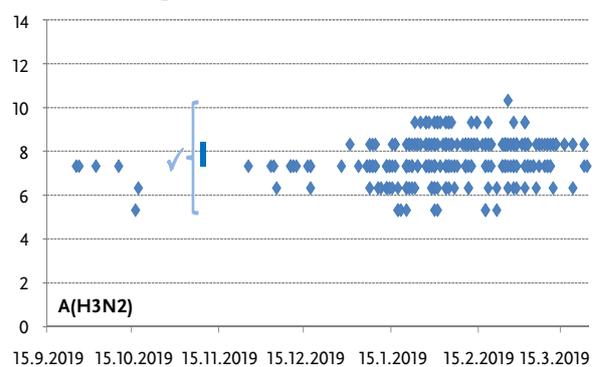
In der Saison 2019/20 wurde das Genom von 395 Influenzaviren sequenziert (überwiegend komplette Genome). Alle acht Segmente dieser Influenzaviren wurden phylogenetisch analysiert. Nachfolgend wird die Analyse des HA-Gens beschrieben, weil das Hämagglutinin das Hauptimmunogen ist. Es wurden 164 (42 %) A(H1N1)pdm09-, 169 (43 %) A(H3N2)-

Influenzaviren und 62 (16 %) Influenza-B-Viren sequenziert. Da fast ausschließlich Influenza-B-Viren der Victoria-Linie zirkulierten, wurden nur diese Viren phylogenetisch untersucht. Die Anzahl repräsentiert dabei die unterschiedlich starke Zirkulation der Viren in der Saison 2019/20. Der überwiegende Anteil der charakterisierten Influenza-A- und -B-Viren stammte aus dem AGI-Sentinel. PCR-positive Sentinelproben wurden, bis auf wenige Ausnahmen, randomisiert für die Sequenzierung ausgewählt. Die molekulare Charakterisierung der Viren erfolgte über *Next Generation Sequencing* (NGS, Vollgenom-Analyse). Die identifizierten Substitutionen und Aminosäurepolymorphismen (ab 10 % der minoritären Variante) wurden in den phylogenetischen Analysen erfasst. Die über NGS generierten Sequenzen sind unter [www.gisaid.org](http://www.gisaid.org) hinterlegt.

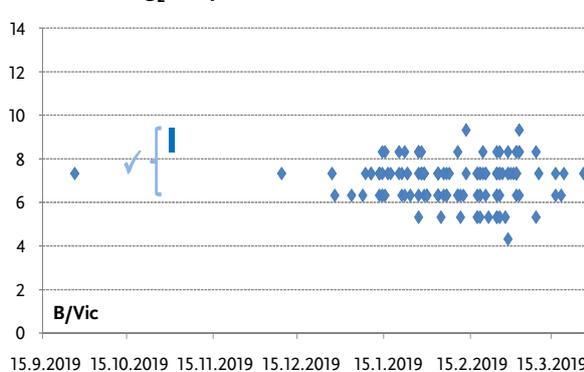
HHT Titer  $\log_2$  reziprok



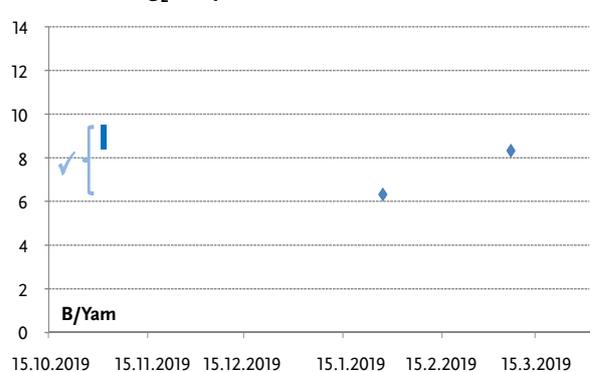
HHT Titer  $\log_2$  reziprok



HHT Titer  $\log_2$  reziprok



HHT Titer  $\log_2$  reziprok



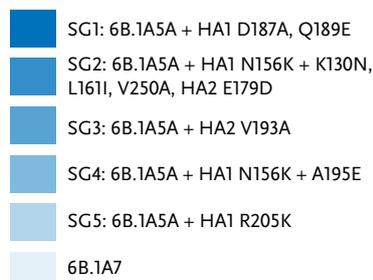
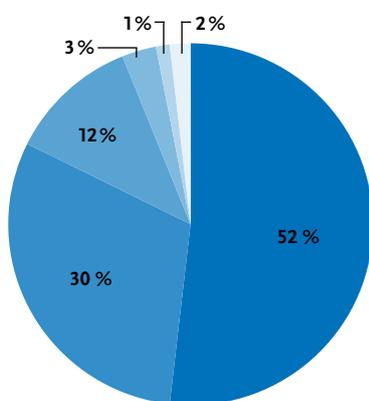
**Abb. 2** | Passgenauigkeit der Impfstämme in der Influenzasaison 2020/21 (Rhomben: isolierte Influenzaviren des jeweiligen Subtyps; dunkelblauer Balken: Reaktionsbreite des homologen Serums, hellblaue Klammer: optimale Passgenauigkeit = Reaktionsbreite homologes Serum und tolerierte Abweichung von  $2 \log_2$ ); bei allen Viren, die im Bereich der hellblauen Klammer liegen ist von einer sehr hohen Passgenauigkeit auszugehen; die eingesetzten Frettchen-Antiseren waren gegen folgende Impfviren gerichtet: A/Brisbane/2/2018 A(H1N1)pdm09, A/Kansas/14/2017, B/Colorado/6/2017 der Victoria-Linie (B/Vic) und B/Phuket/3073/2013 der Yamagata-Linie (B/Yam)

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

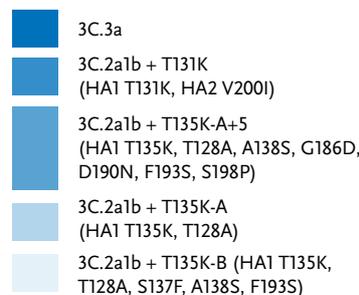
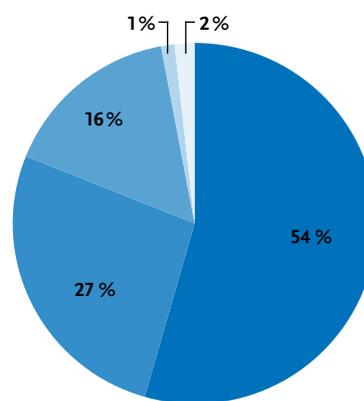
41 % aller identifizierten Influenzaviren im AGI-Sentinel waren A(H1N1)pdm09-Viren, von denen in Deutschland in der Saison 2019/20 überwiegend Influenzaviren der Gruppe 6B.1A5A nachgewiesen wurden. Auch auf internationaler Ebene wurden fast nur Viren der Gruppe 6B.1A5A (93%,<sup>2</sup> 98%<sup>3</sup>) detektiert. Darüber hinaus wurden innerhalb der 6B.1A5A-Gruppe neue Varianten identifiziert, die fünf Subgruppen bilden (SG1-5, Abb. 3). Weiterhin zirkulierten wenige 6B.1A7-Viren (s. Abb. 3).

### Schwere Verläufe und Impfdurchbrüche nach A(H1N1)pdm09-Influenzavirus-Infektion

Die Analyse der HA-Gene ergab, dass die Influenzaviren der definierten Gruppen der Impfdurchbrüche und schweren Verläufe keine separaten genetischen Cluster bilden, was für eine Beteiligung von Wirtsfaktoren an der Schwere der Erkrankung oder dem Entstehen von Impfdurchbrüchen spricht.



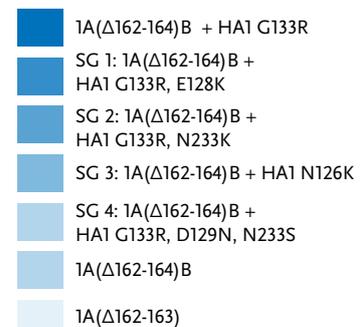
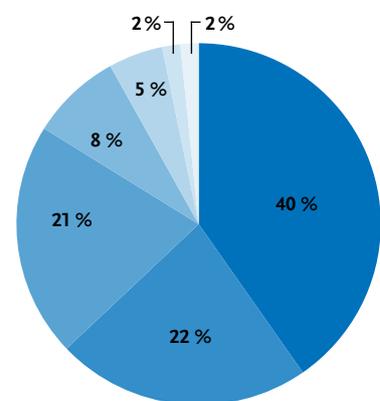
**Abb. 3** | Anteil der Hämagglutinin-(HA-)Varianten bei den A(H1N1)pdm09-Influenzaviren in der Saison 2019/20.



**Abb. 4** | Anteil der Hämagglutinin-(HA-)Varianten bei den A(H3N2)-Influenzaviren in der Saison 2019/20.

### A(H1N1)pdm09-Influenzaviren mit reduzierter Passgenauigkeit gegenüber dem Impfstamm

Während in der Gruppe aller analysierten Influenzaviren die 6B.1A5A SG 1 dominierte, wurden Viren mit reduzierter Reaktivität gegenüber dem Impfstoffstamm A/Brisbane/02/2018 (n=32) überwiegend in der 6B.1A5A SG 2 nachgewiesen. Darüber hinaus wurden in dieser Subgruppe zwei Viren mit guter Impfstammreaktivität detektiert, bei den übrigen Viren dieser Subgruppe (n=23) wurde die Impfstammreaktivität nicht überprüft. Weiterhin wurden Viren mit reduzierter Impfstammreaktivität in den Subgruppen 6B.1A5A SG 4 und 6B.1A5A SG 1 nachgewiesen. Allen Viren mit reduzierter Impfstammreaktivität ist gemeinsam, dass sie die Aminosäuresubstitution Asparagin (N) zu Lysin (K) an der Position 156 im HA1 aufweisen, welche in der Antigen-domäne Sa lokalisiert ist. Im Verlauf der Saison 2019/20 wurde ein Anstieg von Viren mit der Substitution N156K und reduzierter Impfstammreaktivität nachgewiesen, was auch auf globaler Ebene beobachtet wurde.



**Abb. 5** | Anteil der Hämagglutinin-(HA-)Varianten bei den Influenza-B-Viren der Victoria-Linie in der Saison 2019/20.

## Molekulare Analyse von Influenza-A(H3N2)-Viren

In der Saison 2019/20 zirkulierten Influenza-A(H3N2)-Viren zu einem großen Anteil in Deutschland (45 % aller identifizierten Viren im AGI-Sentinel). Dabei dominierten Viren der Gruppe 3C.3a. Auch auf globaler Ebene machten diese Viren einen hohen Anteil aus (33 %, <sup>2</sup> 58 %<sup>3</sup>). Darüber hinaus zirkulierten in Deutschland Viren der Gruppe 3C.2a1b in Subgruppen mit verschiedenen Mutationen (s. Abb. 4).

### Schwere Verläufe und Impfdurchbrüche nach Infektion mit A(H3N2)-Influenzaviren

Die Analyse der HA-Gene zeigte, dass die Viren der definierten Gruppen (Impfdurchbrüche und schwere Verläufe) keine separaten genetischen Cluster bilden, was für eine Beteiligung von Wirtsfaktoren an der Schwere der Erkrankung oder dem Entstehen von Impfdurchbrüchen spricht.

### A(H3N2)-Influenzaviren mit reduzierter Passgenauigkeit gegenüber dem Impfstamm

Es wurden keine Influenzaviren mit reduzierter Passgenauigkeit gegenüber dem Impfstamm detektiert.

## Molekulare Analyse von Influenza-B-Viren

Während in der Saison 2019/20 Influenza-B-Viren der Victoria-Linie zu einem Anteil von 14 % (aller identifizierten Influenzaviren im AGI-Sentinel bis zur 13. KW 2020) in Deutschland zirkulierten, wurde nur ein B/Yamagata-Virus (B/Berlin/5/2020, Klade 3,<sup>3</sup>) über das AGI-Sentinel in einer Patientenprobe (5. KW/2020) nachgewiesen. Auch auf globaler Ebene zirkulierten vor allem B/Victoria-Viren, und B/Yamagata-Viren (Klade 3) wurden nur vereinzelt nachgewiesen.<sup>2,3</sup>

Unter den B/Victoria-Viren dominierte die Gruppe 1A( $\Delta$ 162-164)B + HA1 G133R. Darüber hinaus wurden innerhalb der 1A( $\Delta$ 162-164)B-Gruppe neue Varianten identifiziert, die vier Subgruppen bilden (SG1-4), welche auch auf globaler Ebene beobachtet wurden (s. Abb. 5). Weiterhin wurde ein 1A( $\Delta$ 162-163)-Virus nachgewiesen mit Aminosäureaustauschen in den Positionen D129G, I180V im HA1, R151K im HA2 und der Deletion der Aminosäuren 162–163 im HA1. Am Ende der Influenzawelle (KW 10-13/2020) wurden keine anderen als 1A( $\Delta$ 162-164)B-

Viren nachgewiesen. Zu den 1A( $\Delta$ 162-164)B + HA1 G133R-Viren gehört das Referenzvirus B/Washington/02/2019, das in der kommenden Saison 2020/21 als Impfstoffstamm eingesetzt wird.

### Schwere Verläufe und Impfdurchbrüche nach Infektion mit Influenza-B-Viren

Die Analyse der HA-Gene zeigt, dass die Viren der definierten Gruppen (Impfdurchbrüche, Impfstammreaktivität, schwere Verläufe) keine separaten genetischen Cluster bilden, was für eine Beteiligung von Wirtsfaktoren an der Schwere der Erkrankung oder dem Entstehen von Impfdurchbrüchen spricht.

### Influenza-B-Viren (Victoria-Linie) mit reduzierter Passgenauigkeit gegenüber dem Impfstamm

Bei den 1A( $\Delta$ 162-164)B-Viren wurden bei den dominierenden Varianten, welche die zusätzlichen Aminosäureaustausche G133R, E128K sowie N233K im HA1 aufwiesen, Viren mit reduzierter Impfstammreaktivität nachgewiesen. Die Positionen 128 und 133 liegen in einer von vier Antigenomänen (120-loop, HA1 116–137) und der Aminosäureaustausch in der Position 233 in der Nähe der Rezeptorbindungsdomäne (240-loop, HA1 237–242). Der Impfstamm der Saison 2019/20 hat diese Mutationen nicht; deswegen kann es sein, dass einzelne Viren schlechter mit dem spezifischen Antiserum reagieren, das gegen diesen Impfstamm gerichtet ist.

Weitere Details zur phylogenetischen Analyse von Influenzaviren der Saison 2019/20, zu Ausbruchsuntersuchungen und der Analyse Influenza-bedingter Pneumonien können unter folgendem Link abgerufen werden: [www.rki.de/nrz-influenza](http://www.rki.de/nrz-influenza) (siehe unter „Zirkulierende Viren“).

## Aufklärung von Ausbrüchen

Während der Saison 2019/20 hat das NRZI an der Aufklärung von drei Influenzaausbrüchen mitgewirkt, welche sich in einem Betrieb, in einem Krankenhaus und einer Pflegeeinrichtung ereigneten. Bei einem Ausbruch waren A(H3N2)-Influenzaviren (Ausbruch 1) ursächlich, bei den anderen Ausbrüchen konnten A(H1N1)pdm09- (Ausbruch 2) sowie A(H1N1)pdm09- und A(H3N2)-Influenzaviren (Ausbruch 3) nachgewiesen werden.

## Untersuchungen zur antiviralen Resistenz

Im NRZI werden im Rahmen des Influenza-Sentinals entsprechend der WHO-Empfehlung kontinuierlich und zeitnah mindestens 20 % der nachgewiesenen Influenzaviren auf ihre Empfindlichkeit gegen antivirale Wirkstoffe untersucht. Dazu gehören sowohl die Ermittlung der mittleren Hemmkonzentration ( $IC_{50}$ ) der Neuraminidase-Inhibitoren Oseltamivir, Zanamivir und Peramivir mit einem fluorometrischen *in house* Enzym-Inhibitionstests als auch die genetische Analyse der therapeutischen Zielproteine Neuraminidase (NA), M2-Ionenkanal und Cap-abhängige Endonuklease (PA) zum Auffinden molekularer Resistenzmarker. Die erhobenen Daten fließen in die Berichterstattung des Europäischen Zentrums für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC) und der WHO ein und werden zusätzlich während der Wintermonate in den Wochenberichten der AGI publiziert.

In der Saison 2019/20 wurden insgesamt 525 Influenza-A- und -B-Viren [42 % A(H1N1)pdm09-, 47 % A(H3N2)- und 11 Influenza B-Viren] auf ihre Resistenzeigenschaften gegenüber den NA-Inhibitoren Oseltamivir, Zanamivir und Peramivir analysiert (s. Tab. 1). Eine Resistenz gegen Neuraminidase-Inhibitoren, die in internationaler Übereinstimmung durch  $\geq 10$ -fache (Influenza A) bzw.  $\geq 5$ -fache (Influenza B) Erhöhung der  $IC_{50}$  von NA-Inhibitoren definiert ist, wurde in den untersuchten Viren nicht detektiert. Ein Virusisolat vom Subtyp A(H1N1)pdm09 zeigte jedoch eine 3- bzw. 7-fache Erhöhung der  $IC_{50}$  für Oseltamivir und Zanamivir. Hier konnte die mit verminderter Empfindlichkeit assoziierte Substitution NA-S247N detektiert werden. Diese Substitution verstärkt vor allem eine durch die Substitution NA-H275Y verursachte Resistenz ge-

gen Oseltamivir und Peramivir und führt außerdem zu leicht verminderter Empfindlichkeit gegenüber NA-Inhibitoren.

Die Auswertung der Genomanalyse von 322 Influenza-A-Viren zeigte die mit einer Resistenz gegen Adamantane (Amantadin, Rimantadin) assoziierte Substitution M2-S31N in allen untersuchten Influenza-A-Viren (s. Tab. 1). Der in der Saison 2017 in Australien beobachtete Rückgang der Prävalenz Adamantan-resistenter Influenza-A-Viren konnte damit auch in der Saison 2019/20 für die in Deutschland zirkulierenden Influenzaviren nicht bestätigt werden.

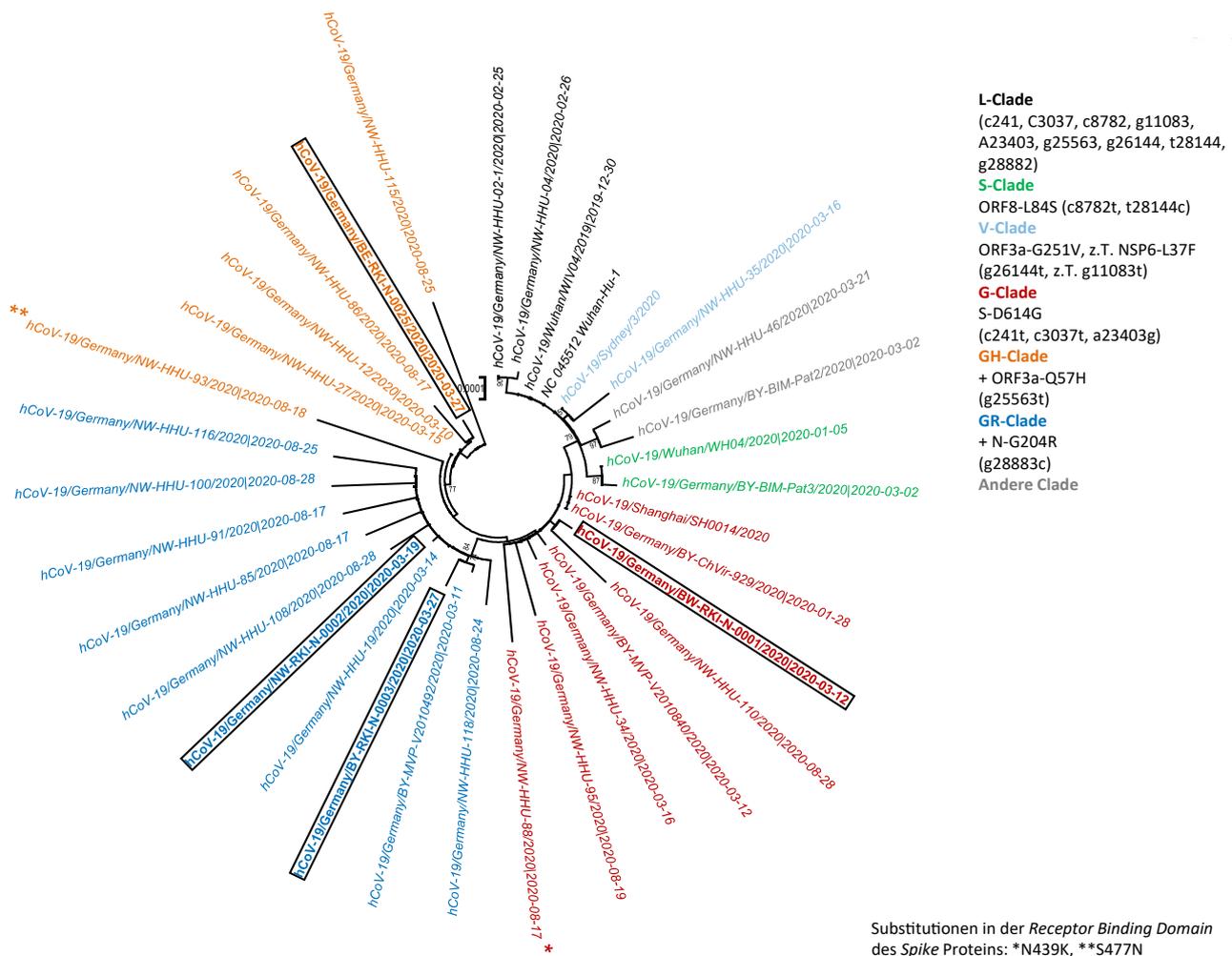
Mit dem in Deutschland noch nicht zugelassenen Wirkstoff Baloxavir marboxil steht ein Hemmer der Cap-abhängigen Endonuklease PA (PA-Inhibitor, PAI) zur Verfügung, der einen der ersten Schritte im Replikationszyklus des Influenzavirus blockiert. In klinischen Studien zeigten sich bei ca. 10 % der behandelten Patienten PAI-resistente Viren, die die Substitution PA-I38T aufwiesen. Die Auswertung von 351 Genomsequenzen von Influenzaviren der Saison 2019/20 zeigte in einem A(H3N2)-Influenzavirus die Substitution PA-I38M, die ebenfalls mit einer verminderten Empfindlichkeit der Viren gegenüber diesem neuen Wirkstoff assoziiert ist (s. Tab. 1).

Insgesamt befindet sich die Prävalenz zirkulierender Influenzaviren mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber NA-Inhibitoren und dem PAI Baloxavir marboxil sowohl in Deutschland als auch international auf gleichbleibend niedrigem Niveau. Derzeit gibt es keine Hinweise auf therapiebedingte Selektionierung oder therapieunabhängige Entstehung und Zirkulation von Influenzaviren, die gegen

Virus	Neuraminidase-Inhibitoren (NAI)			M2-Ionenkanal-Inhibitoren (M2I)	Cap-abhängige Endonuklease-Inhibitoren (PAI)
	Oseltamivir Ns/N	Zanamivir Ns/N	Peramivir Ns/N	Amantadin Ns/N	Baloxavir marboxil Ns/N
A(H1N1)pdm09	222/222	222/222	222/222	0/167	130/130
A(H3N2)	248/248	248/248	248/248	0/155	166*/167
Influenza-B	55/55	55/55	55/55	entfällt	54/54

Ns: Anzahl der empfindlichen Viren, N: Anzahl der getesteten Viren, \*: Substitution: PA-I38M

Tab. 1 | Resistenzsituation in Deutschland, Saison 2019–2020.



**Abb. 6 |** Phylogenetische Analyse von SARS-CoV-2, die in Sentinelproben der AGI nachgewiesen wurden (schwarz umrahmt). Der betrachtete Genomabschnitt umfasst nahezu die volle SARS-CoV-2-Genomlänge Nukleotidpositionen 266 – nt29674. Referenzsequenzen (kursiv) wurden in die Analyse miteinbezogen und sind farblich gemäß ihrer GISAID-Kladen-Zugehörigkeit gekennzeichnet (GISAID = Global Initiative on Sharing All Influenza Data).

diese Wirkstoffe resistent sind. Eine natürliche Resistenz gegen die Wirkstoffklasse der Adamantane aufgrund eines Polymorphismus an Aminosäure-Position 31 des M2-Ionenkanals wurde auch in dieser Saison in allen untersuchten Influenza-A-Viren der Subtypen A(H1N1)pdm09 und A(H3N2) nachgewiesen.

### Zoonotische Influenzaviren

Bei einer Probe aus dem AGI-Sentinel wurde ein zoonotisches Virus nachgewiesen. Ein A/sw/H1<sub>av</sub>N1-Influenzavirus von Schweinen wurde nach direkter Exposition auf ein Kind übertragen. Das Kind erholte sich nach dreitägiger Krankheit. Weitere Transmissionen fanden nicht statt.<sup>4</sup> Dies war der sechste Nachweis einer zoonotischen Übertragung von

Influenzaviren der Schweine auf Menschen im NRZI. In den Jahren 2007, 2010, 2011 wurden Infektionen bei drei Patienten mit A/sw/H1<sub>av</sub>N1-Viren sowie bei einem Patienten mit A/sw/H3N2- und einem weiteren Patienten mit A/sw/H1<sub>hu</sub>N2-Virus detektiert. Zwei dieser Infektionen erfolgten ebenfalls bei Kindern und eine bei einem immunsupprimierten Patienten nach Knochenmarktransplantation.<sup>5</sup> Die Kinder hatten eine ähnliche Exposition mit direktem Kontakt zu Schweinen wie bei der oben geschilderten aktuellen Transmission.

### Untersuchungen zu weiteren respiratorischen Viren

Im virologischen Sentinel der AGI waren 4 % (201) der 4.637 Proben positiv für RSV. Im Vergleich war

die Positivenrate bei den 0–4 Jahre alten Patienten mit 19 % (120/645) wesentlich höher. Die weiterführende genetische Charakterisierung zeigte, dass in dieser Altersgruppe 90% der Viren der RSV-Gruppe A angehörten.

**HMPV** wurden in 243 Sentinelproben nachgewiesen. In Proben der 0–4 Jahre alten Patienten war die Positivenrate mit 12 % (83/683) höher als in allen Altersgruppen (5 %) und es wurden zu 69 % HMPV-Gruppe-A-Viren identifiziert.

Untersuchungen auf die vier humanen **PIV** der Typen 1 bis 4 wurden in der Saison 2020/21 neu in das Portfolio des Sentinels aufgenommen. Für humane PIV waren 189 (4 %) der Sentinelproben positiv. In Bezug auf die Altersgruppe der 0–4 Jahre alten Patienten war die Positivenrate mit 13 % (88/677) höher als in den Proben des gesamten virologischen Sentinels. Sowohl in der Altersgruppe der 0–4 Jahre alten Patienten als auch im gesamten Sentinel wurden vorrangig PIV-1 (72 %) und PIV-3 (14 %–17 %) in den Proben nachgewiesen.

Die virologische Surveillance wurde am 24.2.2020 um **SARS-CoV-2** erweitert. Seit der 9. KW 2020 wurden insgesamt 14 SARS-CoV-2-positive Proben im Sentinel der AGI detektiert, weiterhin drei SARS-CoV-2 positive Proben im Projekt schwere akute respiratorische Infektionen. Für ausgewählte Viren wurde die Gesamtgenomsequenz erstellt und einer phylogenetischen Analyse unterzogen, die Referenzviren aus anderen Regionen miteinbezog (s. Abb. 6). Gemäß der *Global Initiative on Sharing All Influenza Data* (GISAID) Nomenklatur<sup>6</sup> fallen diese Viren in drei genetische Kläden: G, GR und GH. Die für das *Spike* Protein kodierende Genomregion ist von besonderem Interesse, da durch Impfstoffe induzierte neutralisierende Antikörper an dieses Protein binden.<sup>7</sup> In der funktionell relevanten *Receptor Binding Domain* (RBD, Rezeptorbindende Domäne) sind Substitutionen beschrieben, von denen zwei auch in den hier dargestellten deutschen Isolaten auftraten (s. Abb. 6).

Mit den Maßnahmen zur Reduzierung der weiteren SARS-Cov-2-Ausbreitung im Frühjahr gingen die Nachweise respiratorischer Viren drastisch zurück. In KW18/2020 und KW22/2020 wurde kein respi-

ratorisches Virus nachgewiesen, in den dazwischenliegenden Wochen nur vereinzelt RSV und Rhinoviren und in KW24/2020 und 25/2020 vereinzelt RSV und PIV. Nach der Lockerung der Maßnahmen nahm die Zirkulation der Rhinoviren ab KW23/2020 zu. Mit Ausnahme von drei Influenzavirusnachweisen (ein zoonotisches A/sw/H1<sub>av</sub>N1 Influenzavirus im Juni und zwei saisonale Influenzaviren im September: A(H3N2) und B/Victoria-Linie) wurden in der gesamten Zeit seit KW26/2020 keine anderen der oben erwähnten respiratorischen Viren nachgewiesen (kein RSV, kein PIV und kein HMPV).

---

## Literatur

- 1 Buda S, Preuß U, Wedde M, Dürrwald R: Wirksamkeit der saisonalen Influenzaimpfung bei ambulant behandelten Patienten in der Saison 2019/20 in Deutschland. *Epid Bull* 2020; 45:3–6 | DOI [10.25646/7159](https://doi.org/10.25646/7159)
- 2 McCauley J, Daniels R, Lin YP, Harvey R, Galiano M, Xiang Z, Whittaker L, Halai C, Cross K, Rattigan A, Ermetal B, Lilley A, Dai M, Bennett M, Hussain S. Report prepared for the WHO annual consultation on the composition of influenza vaccine for the Northern Hemisphere 2020-2021. 24th–27th February 2020 (<https://www.crick.ac.uk/sites/default/files/2020-03/Crick%20WIC%20Report%20Feb%202020.pdf>)
- 3 McCauley J, Daniels R, Lin YP, Harvey R, Galiano M, Xiang Z, Ermetal B, Rattigan A, Cross K, Whittaker L, Lilley A, Dai M, Bennett M, Halai C, Hussain S. Report prepared for the WHO annual consultation on the composition of influenza vaccine for the Southern Hemisphere 2021. 24th–27th February 2020 ([https://www.crick.ac.uk/sites/default/files/2020-10/Crick\\_SH2021%20report\\_Full%20seasonal.pdf](https://www.crick.ac.uk/sites/default/files/2020-10/Crick_SH2021%20report_Full%20seasonal.pdf))
- 4 Dürrwald R, Wedde M, Biere B, Oh D-Y, 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. Zoonotic infection with swine A/H1<sub>av</sub>N1 influenza virus in a child, Germany, June 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(42):pii=2001638
- 5 Buda S, Haas W, Baillot A, Beyrer K, Monazahian M, Pulz M, Benzler J, Harder T, Schweiger B (2011) Humane Fälle mit Infektion durch Schweineinfluenzaviren. *Epid Bull* 2011,39:357–359
- 6 Alm, E., Broberg, E.K., Connor, T., Hodcroft, E.B., Komissarov, A.B., Maurer-Stroh, S., Melidou, A., Neher, R.A., O’Toole, A., Pereyaslov, D., The WHO European Region sequencing laboratories and GISAID EpiCoV group1 (2020). Geographical and temporal distribution of SARS-CoV-2 clades in the WHO European Region, January to June 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(32):pii=2001410
- 7 Liu, L., Wang, P., Nair, M.S., Yu, J., Rapp, M., Wang, Q., Luo, Y., Chan, J.F., Sahi, V., Figueroa, A., et al. (2020). Potent neutralizing antibodies against multiple epitopes on SARS-CoV-2 spike. *Nature* 584, 450–456

---

## Autorinnen und Autoren

Dr. Marianne Wedde, Dr. Susanne Duwe, Dr. Barbara Biere, Dr. Sophie Köndgen, Dr. Janine Reiche, Dr. Djin-Ye Oh, Dr. Ralf Dürrwald

Robert Koch-Institut, Abt. 1 Infektionskrankheiten, FG 17 Influenzaviren und weitere Viren des Respirationstraktes

**Korrespondenz:** [DuerrwaldR@rki.de](mailto:DuerrwaldR@rki.de)

---

## Empfohlene Zitierweise

Wedde M, Duwe S, Biere B, Köndgen S, Reiche J, Oh DY, Dürrwald R: Virologische Analysen in der Influenzasaison 2019/20

*Epid Bull* 2020; 45:7–15 | DOI [10.25646/7199](https://doi.org/10.25646/7199)

---

## Interessenkonflikt

Die Autorinnen und Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

---

## Danksagung

Wir bedanken uns bei allen Sentinelpraxen, dem Helios Klinikum Emil von Behring, Berlin und dem Diakonie Krankenhaus, Bad Kreuznach für die Einsendung von Proben. Wir danken folgenden Instituten für die Einsendung von Influenzavirusisolaten: Institut für Virologie, Universitätsklinikum Ulm, Institut für Mikrobiologie und Hygiene, Universität Freiburg, Labor Enders, Stuttgart, Landesuntersuchungsanstalt für das Gesundheits- und Veterinärwesen Sachsen, Dresden, Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg, Stuttgart, Landesamt für Verbraucherschutz Sachsen-Anhalt, Magdeburg, Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, Hannover, Thüringer Landesamt für Verbraucherschutz, Bad Langensalza. Wir danken den Autoren von GISAID für die Sequenzen, die für vergleichende Analysen genutzt wurden. Weiterhin bedanken wir uns bei Mareen Adam, Heike Fischer, Susi Hafemann, Ute Hopf-Guevara, Carmen Karstädt-Schulze, Katja-Irena Madaj, Jeanette Milde, Bettina Mischke, Christine Spingies, Anneliese Schindel, Kathrin Seidel, Nathalie Tollard, Robert Koch Institute, Berlin, Germany für Assistenz bei den Laboruntersuchungen. Frau Ute Preuß, Abt. 3 Infektionsepidemiologie, FG 36 Respiratorisch übertragbare Erkrankungen, Robert Koch-Institut danken wir für die Erstellung der Abb. 1.