



Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2016/17

Arbeitsgemeinschaft Influenza



**Bericht zur Epidemiologie
der Influenza in Deutschland
Saison 2016/17**

Inhalt

1	Zusammenfassung	7
2	Einleitung	15
2.1	Ziel der Influenzasurveillance	15
2.2	Geschichte und Struktur der Influenzaüberwachung in Deutschland	16
2.3	Einbindung in internationale Netzwerke	17
3	Begriffs- und methodische Erläuterungen	19
4	Datenquellen und erhobene Daten	23
4.1	Syndromische Überwachung akuter respiratorischer Erkrankungen	23
4.2	Virologische Surveillance der AGI	25
4.3	Daten der kooperierenden Landeslabore	28
4.4	Von den Gesundheitsämtern übermittelte Daten nach IfSG	28
5	Influenza-Überwachung in der Saison 2016/17 im Vergleich mit früheren Saisons	33
5.1	Ergebnisse der Surveillance (übermittelte Fälle gemäß IfSG) ...	33
5.2	Ergebnisse der Sentinel-Surveillance	34
5.3	Influenza-assoziierte Todesfallschätzungen	45
5.4	Internationale Situation in der Saison 2016/17	48
6	Weiterführende virologische Ergebnisse	49
6.1	Isolierte Viren	49
6.2	Antigene Charakterisierung der Influenzaviren	53
6.3	Molekulare Charakterisierung der Influenzaviren	55
6.4	Untersuchungen zur antiviralen Resistenz	67
7	Weitere Studien und Projekte des RKI zu Influenza	71
7.1	GrippeWeb – syndromische Surveillance akuter Atemwegserkrankungen auf Bevölkerungsebene	71
7.2	SEED ^{ARE} – Ergebnisse zur fallbasierten Auswertung von akuten respiratorischen Erkrankungen in der primärärztlichen, ambulanten Versorgung	75
7.3	ICOSARI – ICD-10-Code basierte Krankenhaussurveillance schwerer akuter respiratorischer Infektionen	81
7.4	Mortalitätssurveillance in Berlin	87
8	Influenzaimpfung	89
8.1	Zusammensetzung des Impfstoffs	89
8.2	Impfempfehlung für saisonale Influenza in der Saison 2017/18	89
8.3	Wirksamkeit der Impfung gegen saisonale Influenza (Impfeffektivität)	90

9	Influenza als Zoonose	93
9.1	Aviäre Influenza	93
9.2	Porcine Influenza	98
9.3	Fazit zu Influenza an der Schnittstelle zwischen Mensch und Tier	100
10	Literaturhinweise	103
12	Anhang	113
12.1	Abbildungsverzeichnis	113
12.2	Tabellenverzeichnis	117
	Impressum	120

Abkürzungen

AGI	Arbeitsgemeinschaft Influenza
AIS	Arztinformationssystem
ARE	Akute respiratorische Erkrankungen
BZgA	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EISN	European Influenza Surveillance Network
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations (Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation der Vereinten Nationen)
FLI	Friedrich-Loeffler-Institut
HA	Hämagglutinin
HHT	Hämagglutinationshemmtest
hMPV	humanes Metapneumovirus
IBS	Integrierte Bundesland-Surveillance
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ICOSARI	ICD-10-Code basierte Surveillance schwerer akuter respiratorischer Infektionskrankheiten des RKI
IfSG	Infektionsschutzgesetz
ILI	Influenza-like illness (Erkrankung mit Influenza-typischer Symptomatik)
KI	Konfidenzintervall
KW	Kalenderwoche
LAGuS	Landesamt für Gesundheit und Soziales Mecklenburg-Vorpommern
LAV	Landesamt für Verbraucherschutz Sachsen-Anhalt
LGA	Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg

LGL	Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit
LUA	Landesuntersuchungsanstalt Sachsen
MW	Meldewoche
NRZ	Nationales Referenzzentrum für Influenza
OIE	Office International des Epizooties (Weltorganisation für Tiergesundheit)
PCR	Polymerasekettenreaktion (polymerase chain reaction)
RKI	Robert Koch-Institut
RSV	Respiratorisches Synzytial-Virus
SARI	Schwere akute respiratorische Infektionskrankheit
SEED^{ARE}	Sentinel zur elektronischen Erfassung von Diagnosecodes akuter respiratorischer Erkrankungen
STIKO	Ständige Impfkommission am RKI
TLV	Thüringer Landesamt für Verbraucherschutz
TESSy	The European Surveillance System
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
WHO-CC	WHO Collaborating Centres (WHO-Referenzlabore für Influenza)

1 Zusammenfassung

Die Informationen zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland in der Saison 2016/17 basieren hauptsächlich auf der Analyse und Bewertung der Daten aus verschiedenen Systemen des Robert Koch-Instituts (RKI) zur Überwachung akuter Atemwegsinfektionen insgesamt und der Influenza im Speziellen. Das Sentinelsystem der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) mit seiner syndromischen Surveillance akuter respiratorischer Erkrankungen und der virologischen Surveillance respiratorischer Erreger ist weiterhin ein zentrales Instrument im Gesamtkonzept der Influenzaüberwachung in Deutschland. Die virologischen Daten der AGI zu Influenza werden ergänzt durch Ergebnisse von sechs mit der AGI kooperierenden Landeslabors in Baden-Württemberg, Bayern, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt und in Thüringen. Aus Mecklenburg-Vorpommern wurden wie bereits in der Vorsaison auch syndromische Daten aus Sentinelpraxen der landeseigenen Surveillance integriert. Weiterführende virologische Analysen zu den zirkulierenden Influenzaviren hat das Nationale Referenzzentrum für Influenza (NRZ) beigetragen. Die von den deutschen Gesundheitsämtern erhobenen Meldedaten zu Influenza-Erkrankungen aus dem gesamten Bundesgebiet wurden ebenso in die Einschätzung mit einbezogen wie die Ergebnisse aus dem Online-Portal GrippeWeb mit mittlerweile über 12.000 registrierten Teilnehmern, dem elektronischen Modul der AGI (SEED^{ARE}), dem Krankenhaussurveillance-System für schwere Atemwegsinfektionen (ICOSARI) und der zeitnahen Mortalitätsüberwachung mit Ergebnissen für Berlin.

In der 43. Kalenderwoche (KW) 2016 gelang der erste Influenzananachweis im Rahmen des Sentinels der AGI. Der Anteil Influenza-positiver Proben (Positivrate) stieg in dieser Saison bereits in der 51. KW 2016 deutlich auf 29 % an. Die Grippewelle in der Saison 2016/17 begann damit in der 51. KW 2016 und endete mit der 11. KW 2017 Mitte März, einen Monat früher als in der Vorsaison. Die Aktivität akuter Atemwegserkrankungen, gemessen am Praxisindex, erreichte zum

Höhepunkt der Grippewelle in der 5. und 6. KW 2017 Werte, die im Bereich stark erhöhter Aktivität lagen. Die Werte der starken Saisons 2012/13 und 2014/15 wurden allerdings nicht erreicht.

Die Zahl der Influenza-bedingten Arztbesuche in der Saison 2016/17 wurde auf rund 6 Millionen (95 %-Konfidenzintervall (KI) 5,1 – 6,8 Millionen) geschätzt. Influenza-assoziierte Arbeitsunfähigkeiten (bzw. Pflegebedürftigkeit oder die Notwendigkeit der Bettruhe bei Patienten, die keine Krankschreibung benötigen) wurden auf 3,4 Millionen (95 %-KI 3,2 – 3,5 Millionen) geschätzt. Die geschätzte Anzahl der Influenza-bedingten Krankenhauseinweisungen aus primärversorgenden Praxen betrug 30.000 (95 %-KI 27.000 – 32.000). Die Schätzwerte für die Influenza-bedingten Arztbesuche liegen damit unter den Werten der starken Saisons 2012/13 und 2014/15. Die Schätzung der Influenza-bedingten Krankenhauseinweisungen liegt aber im gleichen Bereich wie die Schätzungen für 2012/13 und 2014/15. Bei den Influenza-bedingten Arztbesuchen, noch deutlicher aber bei der geschätzten Zahl der Krankenhauseinweisungen, zeigte sich, dass in der Saison 2016/17 besonders ältere Menschen ab 60 Jahren von der Influenza betroffen waren.

Bei den im Rahmen des Sentinels untersuchten Patientenproben dominierten Influenza A(H3N2)-Viren von Beginn an die Grippewelle. Sie wurden insgesamt mit rund 93 % am häufigsten nachgewiesen. Influenza B-Viren wurden in 6 % der Influenza-positiven Proben detektiert. Influenza A(H1N1)pdm09-Viren wurden nur in wenigen Proben (< 1 %) nachgewiesen. Die molekulare Analyse der Influenza A(H3N2)-Viren im NRZ zeigte die starke Dynamik, mit der sich diese Viren verändern. Die Mehrzahl der Influenza A(H3N2)-Viren (76 %) gehörte der neuen Gruppe 3C.2a1 an, einer Untergruppe der durch den Impfstamm A/Hong Kong/4801/2014 repräsentierten Gruppe 3C.2a. Das NRZ beteiligte sich mit molekularen Analysen auch an der Aufklärung von Influenzaausbrüchen in Krankenhäusern durch die zuständigen Gesundheitsämter. In der aktuellen

Saison wurden Influenza B-Viren der Yamagata-Linie mit 82 % deutlich häufiger identifiziert als Influenza B-Viren der Victoria-Linie mit 18 %. Im Berichtszeitraum wurden insgesamt 40 % der im NRZ detektierten Influenzaviren und 26 % der eingesandten Virusisolate auf ihre Resistenzeigenschaften untersucht. Alle untersuchten Viren zeigten sich empfindlich gegenüber den Neuramidasehemmern Oseltamivir und Zanamivir.

Die Auswertungen der GrippeWeb-Daten zeigen den hohen Anteil an aktiven Teilnehmern, die sehr regelmäßig jede Woche die Fragen zu akuten Atemwegserkrankungen beantworten. Der frühe Beginn, schnelle Anstieg und auch zügige Rückgang der Raten von Erkrankungen mit grippety-pischen Symptomen (Influenza-like Illness, ILI) in der Saison 2016/17 wird im Vergleich mit einer „ILI-Saisonnormalen“ gezeigt. GrippeWeb kann inzwischen auf Daten aus sechs Saisons zurückblicken.

Die Verteilung der ICD-10-Diagnosecodes für akute Atemwegsinfektionen im ambulanten Bereich wird in der detaillierteren Analyse der SEED^{ARE}-Daten gezeigt. Die Zahl der Konsultationen, bei denen bestimmte Diagnosecodegruppen (akute Infektionen der oberen oder der unteren Atemwege) vergeben wurden, zeigt einen deutlichen saisonalen Verlauf. Während starker Grippewellen kann der Anteil an Grippepneumonie-Diagnosen auf bis zu 40 % aller Pneumonie-diagnosen pro Woche ansteigen.

Für die zeitnahe Bewertung schwerer Krankheitsverläufe konnten in der Saison 2016/17 wertvolle Informationen im Rahmen der syndromischen Krankenhaussurveillance für schwere akute respiratorische Infektionen (ICOSARI) gewonnen werden. Die Zahl der hospitalisierten SARI-Patienten in der Altersgruppe ab 60 Jahre war während der Saisons 2014/15 und 2016/17 viel höher als in der Saison 2015/16. In der aktuellen Saison hatten Personen ab 80 Jahren ein besonders hohes Hospitalisierungsrisko.

Das hohe Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf mit tödlichem Ausgang für ältere Personen in Saisons mit starker Zirkulation von Influenza A(H3N2)-Viren zeigt auch die Auswertung der Übersterblichkeit im Zeitraum der Grippewelle. Die in diesem Bericht gezeigten Daten für Berlin mit einer geschätzten Mortalität von

26 pro 100.000 Einwohner während der Grippewelle 2016/17 ergänzen die Bewertungsgrundlage, so dass diese Saison als schwer eingestuft werden kann.

Im Kapitel zur Influenzaimpfung wird auf die Empfehlung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für die einzelnen Impfstoffkomponenten, die Empfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO) zur Influenzaimpfung und die Schätzung der Wirksamkeit der Impfung in der Saison 2016/17 eingegangen.

Für die Saison 2017/18 hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine nur für die A(H1N1)pdm09-Komponente abweichende Zusammensetzung des trivalenten Impfstoffs gegen Influenza im Vergleich zur Saison 2016/17 für die nördliche Hemisphäre empfohlen:

- ▶ Influenza A(H1N1)-Komponente, neu: ein A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-ähnliches Virus;
- ▶ Influenza A(H3N2)-Komponente, unverändert: ein A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-ähnliches Virus
- ▶ Influenza B-Komponente unverändert: ein B/Brisbane/60/2008-ähnliches Virus (Victoria-Linie)

Für quadrivalente Impfstoffe, die eine zweite B-Variante enthalten, wurde zusätzlich zu den oben genannten ein B/Phuket/3073/2013-ähnliches Virus (Yamagata-Linie) empfohlen.

Wie in den Vorsaisons wurde die Wirksamkeit der Influenzaimpfung in der Saison 2016/17 basierend auf Daten aus der virologischen Surveillance der AGI untersucht. Die für Geschlecht, Altersgruppe, Vorliegen einer Grunderkrankung und Erkrankungswoche adjustierte Impfeffektivität gegen eine laborbestätigte Influenza A(H3N2) in der Saison 2016/17 betrug 21 % (95 %-KI -12 bis 44 %).

Schließlich wird im Kapitel Influenza als Zoonose die aktuelle Situation bezüglich aviärer und porciner Influenza in ihren jeweiligen Tierspezies und bei humanen Erkrankungsfällen geschildert: In Deutschland und vielen weiteren europäischen Ländern kam es in der Saison 2016/17

zu Ausbrüchen in Geflügelbeständen mit aviärer hoch pathogener Influenza A(H5N8), die ein bisher unbekanntes epidemisches Ausmaß annahmen.

Wie in den Vorjahren wurde in Deutschland aber kein humaner Fall mit zoonotischer Influenzavirusinfektion gemeldet und an das RKI übermittelt.

In China wurden in der Saison 2016/17 mindestens 750 humane Fälle mit aviärer Influenzavirusinfektion A(H7N9) berichtet, 33 % der Patienten verstarben. Damit wurden während dieser fünften Erkrankungswelle seit der Identifikation der ersten humanen Fälle in China im April 2012 mehr Fälle berichtet als in den vier Wellen davor.

Executive Summary

The information on the epidemiology of influenza for the 2016/17 season in Germany is based primarily on the analysis and assessment of data collected through the Robert Koch Institute's (RKI) various surveillance systems for monitoring respiratory infections, particularly influenza, in Germany. These include the national sentinel system of the »Influenza Working Group« (»Arbeitsgemeinschaft Influenza, AGI«), which comprises of syndromic surveillance of medically attended acute respiratory illnesses, as well as virological surveillance, and forms an important component of the national influenza surveillance in Germany. The virological data of the AGI are supplemented by data from the state laboratories of Baden-Wuerttemberg, Bavaria, Mecklenburg-Western Pomerania, Saxonia, Saxony-Anhalt, and Thuringia. Data from Mecklenburg-Western Pomerania, as in the previous season, also contain integrated syndromic surveillance data from the state's own sentinel system. Information on the results of virological analyses for circulating influenza virus strains was contributed by the National Reference Center for Influenza (NIC). The surveillance data utilized for this report further include the mandatory reports of all laboratory confirmed cases of influenza in Germany, which are submitted by the local health departments directly to RKI via their state health authorities. Lastly, data from the online, population-based syndromic surveillance system »GrippeWeb«, with its over 12,000 registered users, the electronic component of the AGI »SEED^{ARE}«, the hospital surveillance system for acute respiratory illnesses »ICOSARI«, and the seasonal mortality data for Berlin were also included in the analyses for this report.

In 2016, the first laboratory-confirmed case of influenza was reported through the sentinel system in the 43rd Calendar Week (CW). Thereafter, the proportion of laboratory samples that tested positive for influenza (positivity rate) increased markedly to 29 % in the 51st CW. Therefore, the 2016/17 influenza season began in the 51st CW of 2016 and ended in the 11th CW of 2017 (mid-March, 2017), one month earlier than for the previous influenza season. The seasonal peak for

acute respiratory illnesses reported in the sentinel practices was reached in the 5th and 6th CWs of 2017; however, these peak values were lower than those observed for the 2012/13 und 2014/15 seasonal peaks.

The total estimated number of influenza-attributable medically attended acute respiratory illnesses during the 2016/17 influenza season was approximately 6 Million (95 % confidence interval (CI) 5.1 – 6.8 Million). Influenza-associated absenteeism, as documented through official medical sick notes (including notes issued for caretakers of patients, such as children, who were themselves not issued a sick note), was estimated to be 3.4 Million (95 % CI 3.2 – 3.5 Million) and influenza-associated hospitalizations were estimated to be 30,000 (95 % CI 27,000 – 32,000). In comparison to the severe influenza seasons of 2012/13 and 2014/15, the estimated number of influenza-attributable medically attended acute respiratory illnesses in the 2016/17 season were lower, whereas the estimated number of influenza-associated hospitalizations were at a comparable level. Age-stratified data for both of these estimates also showed that the elderly population aged 60 years or over was especially impacted in the 2016/17 influenza season.

Data on laboratory-confirmed cases of influenza from the sentinel system showed that the influenza A(H3N2) virus was the dominant strain from the beginning of the influenza season and was identified in more than 93 % of the influenza-positive patient samples. In comparison, the influenza B virus was identified in only 6 % of the influenza-positive patient samples, whereas the influenza A(H1N1)pdm09-like virus was detected in a negligible number of samples (< 1 %). Molecular analysis of the A(H3N2) virus conducted by the NIC demonstrated the strong capacity of this virus to change and undergo antigenic drift – in 76 % of the influenza-positive cases, the A(H3N2) virus identified belonged to the new 3C.2a1 subclade under the 3C.2a clade, represented by the A/Hong Kong/4801/2014 vaccine virus. The NIC also conducts molecular analysis of influenza-positive

samples in order to support the management of influenza outbreaks in hospitals by local health authorities. For the 2016/17 season, the influenza B virus belonging to the Yamagata lineage was identified in 82 %, whereas the influenza B virus belonging to the Victoria lineage was identified in 18 %. At the time of the writing of this report, the NIC had also conducted resistance-testing for 40 % of influenza-positive sentinel samples and 26 % of the external virus isolates that were sent in. In all cases, the viruses were susceptible to the Neuraminidase inhibitors, Oseltamivir and Zanamivir.

Results from RKI's online, population-based syndromic surveillance system, GrippeWeb, demonstrated a high participation rate among users who regularly answered the weekly questions on the presence or absence of respiratory symptoms. The pattern of early start, swift rise, and fast decrease in the proportion of participants who reported having symptoms for influenza-like illness (ILI) in the 2016/17 season was compared to an "average" ILI-season. GrippeWeb data can provide insight into the influenza season for up to six previous seasons.

Analysis of the data from the electronic SEED^{ARE} system provided a detailed outlook on the distribution of ICD-10 diagnosis codes for acute respiratory infections in ambulatory care. The number of consultations corresponding to specific ICD-10 diagnosis codes for infections of the upper or lower respiratory tracts showed a clear seasonal trend. In particularly severe influenza seasons, the number of diagnoses for pneumonia caused by influenza can comprise of up to 40 % of all pneumonia diagnoses per week.

Information on the severity of influenza disease in the 2016/17 season was provided in realtime by the syndromic hospital-based sentinel system for acute infections, ICOSARI, which also uses case-based ICD-10 diagnosis codes. The number of patients aged 60 years or over who were hospitalized due to severe acute respiratory infections (SARI) in the 2014/15 and 2016/17 seasons was much higher in comparison to those in the previous season of 2015/16. Patients aged 80 years or over had an even higher risk of hospitalization in the current season in comparison with the 2014/15 season.

Analysis of the data on excess mortality during the 2016/17 influenza season also highlighted the high risk of severe disease with fatal outcome that is faced by the older population in seasons with a particularly high circulation of the A(H3N2) virus. The mortality data from Berlin presented in this report show that the estimated mortality for the 2016/17 influenza season in Berlin was 26 per 100 000 population, which, when combined with all the other data for this season, signifies that the 2016/17 influenza season can be categorized as severe.

The World Health Organization's (WHO) annual recommendations on influenza vaccines, the recommendations of the German Standing Committee on Vaccination (STIKO), and the assessment of the influenza vaccine effectiveness for the 2016/17 season are all presented in the chapter »Influenza Vaccination« in this report. In comparison to the influenza vaccine for the 2016/17 season, for the 2017/18 season, the WHO recommends changes only to the A(H1N1)pdm09 component, and recommends that trivalent vaccines for use in the northern hemisphere be composed of the following:

- ▶ an A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-like virus (new)
- ▶ an A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-like virus (unchanged)
- ▶ a B/Brisbane/60/2008-like virus (Victoria lineage; unchanged)

For the quadrivalent vaccine, the WHO recommends a B/Phuket/3073/2013-like virus (Yamagata lineage) in addition to the above three viral components.

As in the previous seasons, the effectiveness of the influenza vaccine for the 2016/17 season was assessed by analysing the virological surveillance data of the AGI. After adjusting for age, sex, underlying illness, and the reporting week, the effectiveness of the vaccine against laboratory-confirmed cases of A(H3N2) influenza for the 2016/17 season was 21 % (95 % CI -12 to 44 %).

Lastly, the report chapter on zoonotic influenza describes the current season's situation on avian and porcine influenza in their respective animal species, as well as in humans. In the 2016/17 season, Germany and many other European countries experienced outbreaks of highly pathogenic avian influenza A(H5N8) virus, reaching a new epidemiologic magnitude that has never been seen before. However, as in the previous seasons, there were no notifications of human cases of infection with zoonotic influenza virus in Germany.

In China, a minimum of 750 human cases of infection with the avian influenza A(H7N9) virus were reported in the 2016/17 season, with a fatality rate of 33 %. Therefore, in this 5th season since the first human case was reported in China in the year 2012, a higher number of human cases were reported than in the previous four seasons combined.

Eckdaten zur Influenza

Allgemeine Daten

Erreger:	Influenzaviren. In der menschlichen Bevölkerung zirkulieren während saisonaler Influenzawellen seit Jahrzehnten in jährlich unterschiedlichem Ausmaß die Influenza A-Subtypen H ₃ N ₂ und H ₁ N ₁ sowie Influenza B-Viren der Victoria- und der Yamagata-Linie. Seit der Saison 2009/10 zirkuliert ein von dem bis dahin vorkommenden H ₁ N ₁ -Virus deutlich unterschiedliches, neues H ₁ N ₁ -Virus (Influenza A(H ₁ N ₁)pdm09), das im Jahr 2009 die Influenzapandemie verursachte.
Infektionsweg:	In der Regel direkt über Tröpfcheninfektion; auch indirekt über kontaminierte Oberflächen und Hände auf Schleimhäute des Nasen-Rachenraums möglich
Inkubationszeit:	1 – 2 (bis 4) Tage
Ausscheidungsdauer:	3 – 5 (bis 7) Tage, bei Immunsupprimierten und schweren Erkrankungen evtl. länger
Symptomatik:	Fieber, Husten, Halsschmerzen, Rhinitis, Muskel-, Glieder- und Kopfschmerzen, allgemeines Krankheitsgefühl (Frösteln, Mattigkeit)

Weitere ausgewählte Daten

Meldungen gemäß IfSG von der 40. Meldewoche (MW) 2016 bis zur 20. MW 2017 (Datenstand 28.06.2017)

Erkrankungen (gerundet):	114.000 labordiagnostisch bestätigte Fälle
Hospitalisierungen (gerundet):	26.000 labordiagnostisch bestätigte Fälle

Schätzung der Krankheitslast basierend auf Daten der AGI:

Dauer der Influenzawelle:	51. KW 2016 bis 11. KW 2017
Exzess-Konsultationen:	5.950.000 (95 %-KI 5.140.000 – 6.840.000)
Exzess-Arbeitsunfähigkeiten bzw. Pflegebedürftigkeit bei Kindern und nicht Berufstätigen:	3.400.000 (95 %-KI 3.200.000 – 3.500.000)
Exzess-Hospitalisierungen:	30.000 (95 %-KI 27.000 – 32.000)

2 Einleitung

In diesem Bericht werden die Ergebnisse der Influenza-Überwachung in Deutschland für die Saison 2016/17, hauptsächlich basierend auf den Daten der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI), zusammengefasst und bewertet. Seit der Saison 2012/13 werden die Daten zu akuten respiratorischen Erkrankungen aus dem Sentinel zur elektronischen Erfassung von Diagnosecodes akuter respiratorischer Erkrankungen (SEED^{ARE}) als zusätzliche elektronische Datenerhebung in primärversorgenden Praxen in die Analysen und Auswertungen integriert. Seit Beginn der Saison 2013/14 werden alle Patientenproben, die im Rahmen der virologischen Surveillance an die AGI eingesandt wurden, nicht nur auf Influenza- und Respiratorische Synzytial-Viren (RSV), sondern zusätzlich auch auf humane Metapneumoviren (hMPV), Adeno- und Rhinoviren untersucht. Das internetbasierte Befragungstool für akute Atemwegserkrankungen (GrippeWeb) trägt seit der Saison 2010/11 wichtige zusätzliche Informationen zur Krankheitslast in der Bevölkerung bei. Dies betrifft insbesondere die Rate akuter Atemwegserkrankungen in der Bevölkerung mit oder ohne nachfolgendem Arztbesuch. Schwere Krankheitsverläufe konnten in der Saison 2016/17 erstmals zeitnah wöchentlich basierend auf Daten aus der syndromischen Krankenhausurveillance für schwere akute respiratorische Infektionen (ICO-SARI) bewertet werden. Meldedaten gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) sowie weitere Studiergebnisse des RKI zu Influenza sollen einen möglichst umfassenden Überblick über die Instrumente und die damit zu generierenden Informationen zur Influenzasituation geben.

2.1 Ziel der Influenzasurveillance

Das Ziel der Influenzasurveillance in Deutschland ist die zeitnahe ganzjährige Überwachung und Berichterstattung des Verlaufs und der Stärke der Aktivität akuter Atemwegserkrankungen. Im Mittelpunkt stehen die Bewertung der

Influenza-Aktivität und die spezifischen Merkmale der jeweils zirkulierenden Influenzaviren. Die Daten bilden u.a. die Grundlage für möglichst zielgerechte und evidenzbasierte Empfehlungen zur Prävention und Therapie der Influenza.

Die Influenza ist als jährlich auftretende, alle Altersgruppen betreffende, impfpräventable Erkrankung, die in schweren Saisons zu einer deutlichen Übersterblichkeit führt, von großer Bedeutung für die öffentliche Gesundheit.

Das Besondere an der Influenza ist zudem, dass

- ▶ genetisch und bezüglich ihrer antigenen Eigenschaften sehr verschiedene Influenzavirustypen und -subtypen die Erkrankung verursachen und jede Saison durch eine spezifische Kombination mit unterschiedlichen Anteilen der zirkulierenden Typen charakterisiert ist. Weltweit zirkulieren Influenza A-Viren der Subtypen A(H3N2) und A(H1N1)pdm09 sowie Influenza B-Viren der Linien Victoria und Yamagata, die die Grippeerkrankung auslösen.
- ▶ die Influenzaviren einer hohen Mutationsrate unterliegen und sich die zirkulierenden Varianten ständig verändern (Antigendrift).
- ▶ es durch das segmentierte Genom der Influenzaviren bei zeitgleicher Infektion einer Wirtszelle durch zwei verschiedene Viren zu einem Austausch ganzer Gensegmente und damit deutlich anderen Eigenschaften des Virus kommen kann (Reassortment). Wenn dieser Genaustausch die für die antigenen Eigenschaften verantwortlichen Oberflächenproteine Hämagglutinin oder Neuraminidase betrifft, können neue humanpathogene Influenzavirussubtypen entstehen.
- ▶ auch in Tierpopulationen, insbesondere bei Wasservögeln, aber auch in Schweinen und weiteren Säugetieren speziesspezifische Influenza A-Viren zirkulieren. Bei Kontakt mit infizierten Tieren kann es zu einzelnen zoonotischen Erkrankungen bei Menschen kommen. Adaptiert sich ein solcher virulenter Erreger aber an

den Menschen und ist leicht von Mensch zu Mensch übertragbar, kann es wie in den Jahren 1918, 1957, 1968 und 2009 zu einer Influenzapandemie kommen.

Der Verlauf, das epidemiologische Schwereprofil und die zirkulierenden Influenzaviren für zukünftige Saisons können nicht vorhergesagt werden. Da die jährlich angepasste Kombination der Impfstoffkomponenten ein Jahr vor der zu erwartenden Grippewelle festgelegt wird, muss sie nicht in jeder Saison zu den dann aktuell zirkulierenden Viren passen. Da außerdem Resistenzen gegen die zur Verfügung stehenden antiviralen Arzneimittel auftreten können, ist eine kontinuierliche zeitnahe Überwachung der Influenza von besonderer Bedeutung.

Durch die historischen Daten, die durch die kontinuierliche Surveillance zur Verfügung stehen, ergibt sich ein umfassenderes Bild der Epidemiologie der Influenza. Beim Auftreten neuer respiratorischer Erreger helfen diese Daten, das Geschehen richtig einzuschätzen. Auf die Bedeutung der Ergebnisse der Influenzaüberwachung wird deshalb auch im Nationalen Pandemieplan Teil I (Strukturen und Maßnahmen) und Teil II (Wissenschaftliche Grundlagen) eingegangen (<http://www.rki.de/pandemieplanung>).

Die syndromische Überwachung akuter Atemwegserkrankungen bietet zudem die Möglichkeit, auch die Krankheitslast weiterer viraler respiratorisch übertragener Erreger zu untersuchen, wenn diese in die virologische Surveillance eingeschlossen werden. Deshalb werden alle im Rahmen der AGI eingesandten Proben neben Influenza- auch auf Respiratorische Synzytial-Viren, Adeno-, Rhino- und humane Metapneumoviren untersucht.

2.2 Geschichte und Struktur der Influenzaüberwachung in Deutschland

Die Arbeitsgemeinschaft Influenza wurde 1992 von vier pharmazeutischen Unternehmen ins Leben gerufen, vom Deutschen Grünen Kreuz (DGK) etabliert und durchgeführt. Sie bildet seitdem das Rückgrat der Influenzaüberwachung in Deutschland.

Im Jahr 2001 übernahm – im Kontext der Umsetzung des damals in Kraft getretenen neuen Infektionsschutzgesetzes – das Robert Koch-Institut nach einer ausführlichen Evaluation die wissenschaftliche Federführung der AGI unter Beibehaltung der bisherigen Partner als Public Private Partnership. Das RKI erhielt keine externen finanziellen Zuwendungen.

In der Saison 2009/10 wurden die Aufgaben der AGI vollständig vom RKI übernommen, nachdem schon seit 2006 die Surveillance im Sommerhalbjahr (16. KW bis 39. KW) vom RKI durchgeführt worden war. Die Arbeitsgemeinschaft Influenza ist seitdem eine Gemeinschaft der beteiligten primärversorgenden Sentinelpraxen und des RKI. Sie wird ausschließlich aus öffentlichen Mitteln finanziert. Seit Gründung der AGI entwickelte sich das deutsche Sentinelsystem – nicht zuletzt dank der Mitarbeit der freiwillig und unentgeltlich mitwirkenden Ärztinnen und Ärzte – zu einem Erhebungssystem, das im europäischen Rahmen einen Spitzenplatz einnimmt.

Im Rahmen der gesetzlichen Meldepflicht gemäß Infektionsschutzgesetz verfügt das RKI seit 2001 über Influenza-Melddaten für die Influenzaüberwachung. Jeder Direktnachweis von Influenzaviren im Rahmen einer akuten Infektion muss an das zuständige Gesundheitsamt gemeldet werden und wird über die jeweilige Landesbehörde an das RKI übermittelt.

Seit 2011 wird mit dem Online-Tool GrippeWeb die Bevölkerung selbst wöchentlich nach akuten Atemwegserkrankungen befragt, so dass auch Erkrankungen registriert werden, die nicht zu einem Arztbesuch führen. Die Daten aus dem SEED^{ARE}-Modul tragen seit der Saison 2012/13 zur ARE-Surveillance der AGI bei. Seit der Saison 2016/17 wurde die wöchentliche Überwachung und Berichterstattung zu Influenza um die

Krankenhaussurveillance ICOSARI erweitert, aus der wertvolle Informationen zu schweren Krankheitsverläufen akuter respiratorischer Infektionen zur Verfügung standen.

Die Ergebnisse der Influenzaüberwachung werden von der 40. KW bis zur 20. KW des Folgejahres im Influenza-Wochenbericht und während des Sommers in Monatsberichten zusammengefasst. Die Berichte sind abrufbar auf der Internetseite der AGI unter <https://influenza.rki.de/Wochenberichte.aspx>.

2.3 Einbindung in internationale Netzwerke

Das AGI-System erfüllt die Kriterien, die vom European Influenza Surveillance Network (EISN) als Voraussetzung für eine Mitgliedschaft an nationale Influenza-Erhebungssysteme gestellt werden. Diese beinhalten die Überwachung der Aktivität syndromisch definierter Atemwegserkrankungen (Syndrom = Kombination typischer Symptome), gekoppelt an eine virologische Begleitdiagnostik, die stratifizierte Auswertung der Daten nach Altersgruppen und die Analyse des Einflusses der Influenza auf die Gesamtbevölkerung. Die AGI ist seit 1995 Mitglied im Netzwerk der europäischen Influenza-Überwachung. Seit September 2008 wird EISN vom europäischen Zentrum für Krankheitsprävention und -kontrolle (ECDC) betreut und finanziert.

Die Ergebnisse der deutschen Influenzaüberwachung durch die AGI werden ganzjährig wöchentlich vom RKI über die technische Datenplattform »The European Surveillance System« (TESSy) an EISN gesandt. Aus TESSy erfolgt auch die Weiterleitung der Daten an die WHO. Während der Wintersaison berichten EISN und die WHO-Region Europa in einem gemeinsamen Wochenbericht »Flu News Europe« über die Ergebnisse der Influenzaüberwachung in den Mitgliedsländern, während der Sommermonate werden Berichte in größeren Abständen veröffentlicht.

Die Ergebnisse für die globale Influenzaüberwachung fasst die WHO in Genf in Influenza Updates zusammen. Alle internationalen

Überwachungssysteme greifen damit für Deutschland auf die Daten der AGI zurück.

Internetseiten internationaler Influenzaüberwachung

- ▶ Gemeinsame Berichterstattung EISN und WHO Region Europa (Flu News Europe)
<http://www.flunewseurope.org>
- ▶ EISN
<https://ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/eisn>
- ▶ WHO (Influenza updates)
http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/en

3 Begriffs- und methodische Erläuterungen

Die vom Sentinelsystem der AGI verwendeten **AGI-Regionen** entsprechen den deutschen Bundesländern, mit Ausnahme der Bundesländer Berlin, Hamburg, Bremen und Saarland, die jeweils den sie umgebenden bzw. angrenzenden Bundesländern zugeordnet werden. Die entsprechenden AGI-Regionen umfassen also Schleswig-Holstein/Hamburg, Niedersachsen/Bremen, Brandenburg/Berlin und Rheinland-Pfalz/Saarland. Die AGI arbeitet mit zwölf AGI-Regionen.

Für die vier **AGI-Großregionen** werden Bayern und Baden-Württemberg als Region Süden, Rheinland-Pfalz/Saarland, Hessen und Nordrhein-Westfalen als Region Mitte (West), Niedersachsen/Bremen und Schleswig-Holstein/Hamburg als Region Norden (West) und Thüringen, Sachsen-Anhalt, Sachsen, Brandenburg/Berlin und Mecklenburg-Vorpommern als Region Osten zusammengefasst.

Grundlage für die Beobachtung der mit der Influenzawelle (s. u.) in Zusammenhang stehenden Morbidität in Deutschland ist das Auftreten von »Akuten Respiratorischen Erkrankungen« (ARE). Sie sind definiert als das klinische Syndrom »akute Pharyngitis, Bronchitis oder Pneumonie mit oder ohne Fieber«. Als ICD-10-Codes wurden nach Validierung im SEED^{ARE}-Modul die Diagnosecodes J00–J22, B34.9 und J44.0 als ARE-Syndrom festgelegt. Diese Überwachung der ARE wird daher auch »**syndromische Surveillance**« genannt.

Die **Positivenrate** ist der Anteil der Virusnachweise an allen von den Sentinelpraxen an das NRZ eingesandten Abstrichen bezüglich des jeweils untersuchten Virus (Influenza-, RS-, hMP-, Adeno- oder Rhinovirus). Die Positivenrate ist von Faktoren wie z. B. dem Zeitpunkt, der Art und Qualität der Abstrichentnahme in den Praxen, der Selektion der Patienten sowie des anatomischen Abstrichortes beeinflusst. Die Sentinelärztinnen und -ärzte werden gebeten, systematisch Nasenabstriche bei Patienten mit spezifischer respiratorischer Symptomatik in verschiedenen Altersgruppen zu nehmen und einzusenden. Abstriche werden bei Patienten durchgeführt,

die Fieber oder ein anderes systemisches Krankheitszeichen wie Kopf- oder Gliederschmerzen sowie respiratorische Symptome wie Husten oder Halsschmerzen haben. Falls in einer Woche kein Patient mit der entsprechenden Symptomatik die Praxis aufsucht, sollen die Praxen Patienten mit ARE-Symptomatik beproben. Die Überwachung der zirkulierenden Influenzaviren und der weiteren untersuchten viralen Erreger von Atemwegserkrankungen (RS-, hMP-, Adeno- oder Rhinoviren) mittels Proben aus einem repräsentativen Patientenkollektiv bildet die »**virologische Surveillance**« der AGI.

In den Zeitperioden zwischen den saisonalen Influenzawellen werden normalerweise nur **sporadisch** Influenzaviren nachgewiesen, obwohl auch dann einzelne Ausbrüche auftreten können. Wenn im Winter kontinuierlich, d. h. Woche für Woche Influenzaviren nachgewiesen werden, kann von einer **anhaltenden Viruszirkulation** ausgegangen werden. In der Anfangsphase sollte die Positivenrate (bei einer ausreichenden Anzahl an eingesandten Proben) ebenfalls einen ansteigenden Verlauf aufweisen.

Wenn eine anhaltende Viruszirkulation nachzuweisen ist, kann die **Influenza-Aktivität** anhand der epidemiologischen Indizes wie dem Praxisindex (s. u.) oder den Konsultationsinzidenzen (s. u.) verfolgt werden. Die kategoriale Bewertung der Influenza-Aktivität spiegelt die der Influenza zugeordnete Erkrankungshäufigkeit (Morbidität) unter allen ARE-Patienten wider.

Als **Influenzawelle (Grippewelle)** wird der gesamte Zeitraum erhöhter Influenza-Aktivität bezeichnet. Nach Definition der AGI beginnt die Influenzawelle, wenn die untere Grenze für das 95 %-Konfidenzintervall der geschätzten Influenza-Positivenrate in zwei aufeinanderfolgenden Kalenderwochen 10 % überschreitet mit der ersten Woche dieses Zeitraums. Die Welle endet, wenn die untere Grenze des Konfidenzintervalls der Positivenrate zwei Wochen hintereinander 10 % unterschreitet mit der Woche vor dem Rückgang unter 10 %. Diese virologische Definition kann durch die Bewertung zusätzlicher epidemiologischer

Kenngößen modifiziert werden. Die Influenzawelle schließt die Phase zunehmender Morbidität, der Kulmination und des Rückgangs der Erkrankungen ein.

Indizes für die Morbidität an ARE sind die **Konsultationsinzidenz** und der **Praxisindex**. Die Konsultationsinzidenz ist die geschätzte wöchentliche Anzahl von ARE-Erstkonsultationen, die bei einem Arzt zur Vorstellung kommen, bezogen auf die Bevölkerung. Eine Erstkonsultation wegen ARE liegt vor, wenn mindestens zwei Wochen vor der Konsultation kein Arztbesuch wegen ARE erfolgt ist. Die beobachtete Anzahl der ARE-Erstkonsultationen wird mit der geschätzten Bevölkerung, die von den Sentinelärzten und -ärztinnen (Pädiater, Allgemeinmediziner und hausärztlich tätige Internisten) betreut wird, in Beziehung gesetzt und auf die Gesamtbevölkerung hochgerechnet. Die Konsultationsinzidenz für ARE ist ganzjährig (d. h. auch außerhalb der Influenzawelle) sehr stark altersabhängig und wird angegeben als Anzahl der sich in den Arztpraxen vorstellenden Patienten mit ARE pro 100.000 Einwohner der jeweiligen Altersgruppe.

Der wöchentlich ermittelte **Praxisindex** stellt die über alle Praxen gemittelten relativen Abweichungen der beobachteten Anzahl von ARE und der Anzahl der ARE je 100 Praxiskontakte in Bezug auf das für jede Praxis ermittelte »Normalniveau« im Winterhalbjahr dar. Unterschiede, die durch Praxispezialisierung (Pädiater, hausärztlich tätige Internisten, Allgemeinärzte), Praxisgröße etc. verursacht sind, werden dadurch normiert und regionale Vergleiche unterstützt. Eine »normale« ARE-Aktivität (Hintergrundaktivität) wird erfahrungsgemäß beim Praxisindex im Winterhalbjahr bei Werten bis zu 115 angenommen. Die Berechnung des »Normalniveaus« basiert auf den Wochen ohne anhaltende Influenzaviruszirkulation im Zeitraum von Kalenderwoche 40 bis 48 sowie auf Werten des Vorjahres in diesem Zeitraum, die gewichtet (mit abnehmenden Gewichten) bis zur Kalenderwoche 48 eingehen. Der über einen Wert von 115 hinausgehende Praxisindex zeigt eine erhöhte ARE-Aktivität an und wird eingeteilt in die Kategorien »geringfügig erhöht« (116–135), »moderat erhöht« (136–155), »deutlich erhöht« (156–180) und »stark erhöht« (über 180).

Beim Praxisindex ist zu beachten, dass die berechneten Werte methodisch in Zeiten mit

mehreren Feiertagen wie Weihnachten und dem Jahreswechsel höher oder niedriger sein können, ohne dass sich die Morbidität verändert hat. Dies kommt vor allem durch die veränderten Praxis-Öffnungszeiten und ein verändertes Verhältnis von Patienten mit chronischen Krankheiten und geplanten Arztterminen und solchen mit akuten Atemwegserkrankungen zustande.

Die »**Exzess-Konsultationen**, »**Hospitalisierungen** und »**Arbeitsunfähigkeiten** werden für den Zeitraum erhöhter Influenza-Aktivität berechnet. Es sind die auf die Gesamtbevölkerung bezogenen Konsultationen, die über die sonst zu erwartenden Basiswerte der jahreszeitlich erwarteten ARE-Aktivität hinausgehen und die der Influenza zugeschrieben werden. Diese Werte werden als Influenzawellen-assoziiert oder kurz »Influenza-assoziiert« bzw. »Influenza-bedingt« bezeichnet.

Für die **Schätzung der Exzess-Konsultationen** wurden die Daten der ARE-Surveillance und die Ergebnisse der virologischen Influenzasurveillance der AGI kombiniert. Dazu wurde ein generalisiertes additives Regressionsmodell (GAM) für den Einfluss der Influenza auf den Verlauf der ARE-Konsultationen erstellt. Als Maß für die Influenza-Aktivität wurde die wöchentliche Zahl der Influenzananzeige im NRZ in das Modell einbezogen. In einem zweiten Schritt wurden die Influenza-assoziierten ARE-Konsultationen entsprechend der Verteilung der im NRZ nachgewiesenen Typen und Subtypen von Influenza aufgeteilt.

Eine ausführliche Beschreibung dieser in der Saison 2016/17 erstmals für den Saisonbericht angewandten Methode wurde in der Zeitschrift *Influenza and Other Respiratory Viruses* (an der Heiden und Buchholz, 2016) veröffentlicht. Ein entsprechender Literaturhinweis findet sich auf der Internetseite der Arbeitsgemeinschaft Influenza im Bereich »Fachausdrücke«.

Die **Exzess-Arbeitsunfähigkeiten** und die **Exzess-Hospitalisierungen** werden berechnet, indem der Anteil der Arbeitsunfähigkeiten bzw. Krankenhauseinweisungen an allen ARE-Konsultationen geschätzt wird. Für diese Schätzung werden nur Praxen in die Berechnung einbezogen, die überhaupt jemals mindestens eine Arbeitsunfähigkeit bzw. eine Hospitalisierung wegen ARE an die AGI berichtet haben, d. h. Informationen dieser Art überhaupt an das RKI melden. Für die

Schätzung der Arbeitsunfähigkeiten (AU) wurden in den letzten zehn Jahren dabei durchschnittlich 96 % aller Meldepraxen berücksichtigt, für die Schätzung der Hospitalisierungen durchschnittlich 75 %. Indem der jeweilige Anteil der AU bzw. Hospitalisierungen wegen ARE mit den geschätzten Exzess-Konsultationen multipliziert wird, erhält man die geschätzte Anzahl der Exzess- bzw. Influenza-assoziierten Arbeitsunfähigkeiten bzw. Hospitalisierungen. Die sich ergebenden Schätzwerte sind insofern als konservativ zu bewerten, als das Risiko für eine Arbeitsunfähigkeit oder Hospitalisierung bei Influenza mit dieser Methode als genauso hoch angesehen wird, wie für jede andere registrierte akute Atemwegserkrankung während der Grippewelle. Bei den Exzess-Hospitalisierungen kann zudem über diese indirekte Methode nur der Anteil an Krankenhauseinweisungen geschätzt werden, der vom Haus- oder Kinderarzt veranlasst wurde bzw. diesen Ärzten zeitnah zur Kenntnis kam und gemeldet wurde.

Die **retrospektive Änderung von Werten der ARE-Parameter** (des Praxisindex sowie der Konsultationsinzidenz) und der Exzess-Schätzungen hat verschiedene Gründe. Die Berechnungen nutzen die jeweils aktuell verfügbaren, offiziellen Zahlen der in der Primärversorgung tätigen Ärzte und der Bevölkerung in den verschiedenen Altersgruppen, die durch die Kassenärztliche Bundesvereinigung bzw. das Statistische Bundesamt bekannt gegeben werden. Diese Zahlen werden nur mit einem größeren Zeitverzug veröffentlicht, so dass retrospektive Berechnungen auf den in der Zwischenzeit veröffentlichten Zahlen für den jeweils betrachteten Zeitraum basieren. Eine Änderung in der Höhe der Exzess-Schätzungen hat sich außerdem ergeben, weil ein **neues Berechnungsmodell als Grundlage der Schätzungen** entwickelt und genutzt wurde. Die Zahlen für die zurückliegenden Saisons werden in jeder Saison erneut mit den jeweils aktuellen Algorithmen geschätzt.

Die Zahl der **Influenza-assoziierten Todesfälle** ist ebenfalls eine wichtige Größe für die Beurteilung der Krankheitslast durch schwer verlaufende Influenzaerkrankungen. Für eine Exzess-Schätzung der Influenza-bedingten Todesfälle sind die in der AGI registrierten Todesfälle wegen ARE nicht geeignet, da dies zu seltene Ereignisse sind. Auch die gemäß IfSG an das RKI übermittelten Todesfälle bilden keine Grundlage

für Hochrechnungen. Im Gegensatz zu anderen Erkrankungen wird Influenza auf dem Totenschein häufig nicht als Todesursache eingetragen, selbst wenn im Krankheitsverlauf eine Influenza labordiagnostisch bestätigt wurde. Es ist die Erfahrung vieler Länder, dass sich Todesfälle, die der Influenza zuzuschreiben sind, in anderen Todesursachen, wie z. B. Diabetes mellitus, Pneumonie oder Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems verbergen können. Daher ist es international üblich, die der Influenza zugeschriebene Sterblichkeit mittels statistischer Verfahren zu schätzen, indem Gesamttodesfallzahlen oder Statistiken zu respiratorisch bedingten Todesfällen herangezogen werden. Dabei wird typischerweise zuerst eine Hintergrundmortalität, die erwartete Mortalität ohne das Auftreten von Influenza für den jeweiligen Zeitraum (monatlich, wöchentlich), geschätzt. Während hinreichend starker Influenzawellen kann ein Mortalitätsanstieg beobachtet werden, der mehr oder weniger deutlich über die Hintergrundmortalität hinaus geht und der Influenza zugeschrieben wird. Die mittels statistischer Verfahren geschätzte Anzahl zusätzlicher Todesfälle wird als **Exzess-Mortalität** bezeichnet, das vom RKI bisher angewandte Verfahren wurde im Epidemiologischen Bulletin 10/2011 veröffentlicht.

Neben den Daten der syndromischen und virologischen Surveillance der Arbeitsgemeinschaft Influenza sind die Meldedaten gemäß **Infektionsschutzgesetz (IfSG)** eine weitere Säule zur Charakterisierung des epidemiologischen Verlaufs der Influenza in Deutschland. In Deutschland ist der Labornachweis (direkter Nachweis des Erregers) gemäß § 7 Abs. 1 Nr. 25 IfSG meldepflichtig. In den meisten Fällen meldet das erste Labor, das den Nachweis erbringt, diesen mit Namen und Anschrift des Patienten an das zuständige Gesundheitsamt. Vom Gesundheitsamt werden weiterführende Informationen, z. B. zur Symptomatik, dem Impf- und dem Hospitalisationsstatus des Patienten, von diesem selbst oder dem behandelnden Arzt erhoben. Das Gesundheitsamt kann aufgrund der namentlichen Meldung geeignete Maßnahmen ergreifen, falls der Patient seine Erkrankung im Rahmen einer Erkrankungshäufung erworben hat (z. B. in einem Senioren- oder Pflegeheim oder einem Krankenhaus) und zusammen mit der betroffenen Institution den Ausbruch eindämmen und die Institution

beim Management des Ausbruchs beratend unterstützen. Die Meldung wird dann gemäß § 11 IfSG über die jeweilige zuständige Landesbehörde an das RKI übermittelt. Führt ein Arzt eine patientennahe Diagnostik (Influenza-Schnelltest) durch, so ist er als »Labor« bei einem positiven Ergebnis ebenfalls zur Meldung an das Gesundheitsamt verpflichtet.

Da nur der direkte Erregernachweis bei Influenza meldepflichtig ist, wird einerseits die Zahl der wirklichen Influenzafälle deutlich unterschätzt, denn nur ein kleiner Teil der Patienten mit akuter respiratorischer Symptomatik wird labor diagnostisch untersucht. Die Zahl der labor diagnostischen Untersuchungen hängt aber andererseits nicht proportional von der Zahl der Patienten mit Grippe-symptomen ab, sondern von den gesetzlichen Vorgaben (z. B. zusätzliche Meldeverordnung während der Pandemie 2009), der Kostenerstattung für Influenzananalyse, weiteren labor diagnostischen Surveillancesystemen oder Studien (der Bundesländer, universitärer Einrichtungen, pharmazeutischer Unternehmen) und der öffentlichen Aufmerksamkeit für Influenza.

Eine **Epidemie** ist durch eine Häufigkeit von Erkrankungen gekennzeichnet, die über das erwartete Maß hinausgeht. Bei Influenza muss jedoch auch die Saisonalität in die Beurteilung einbezogen werden. Insofern kann dann von einer Influenza-Epidemie gesprochen werden, wenn die Influenza-Aktivität die üblichen, saisonalen Werte deutlich übersteigt. Dieser Begriff wird im englischsprachigen Ausland zum Teil aber auch synonym für eine Erkrankungswelle in der Saison gebraucht.

Eine **Pandemie** bezeichnet eine weltweite Epidemie. Eine Influenzapandemie wird durch ein neuartiges Influenzavirus verursacht, das in der Lage ist, Erkrankungen hervorzurufen und sich leicht von Mensch zu Mensch zu verbreiten. Da ein solcher Erreger zuvor nicht oder sehr lange nicht mehr in der menschlichen Bevölkerung zirkulierte, sind die Menschen daher auch nicht über die spezifischen Abwehrmechanismen des Immunsystems vor Erkrankung geschützt. Die Influenzapandemien des vergangenen Jahrhunderts gingen mit Erkrankungs- und Sterberaten einher, die saisonale, auch schwere Influenzawellen meist übertrafen. Die Weltgesundheitsorganisation weist darauf hin, dass auch ein pandemisches

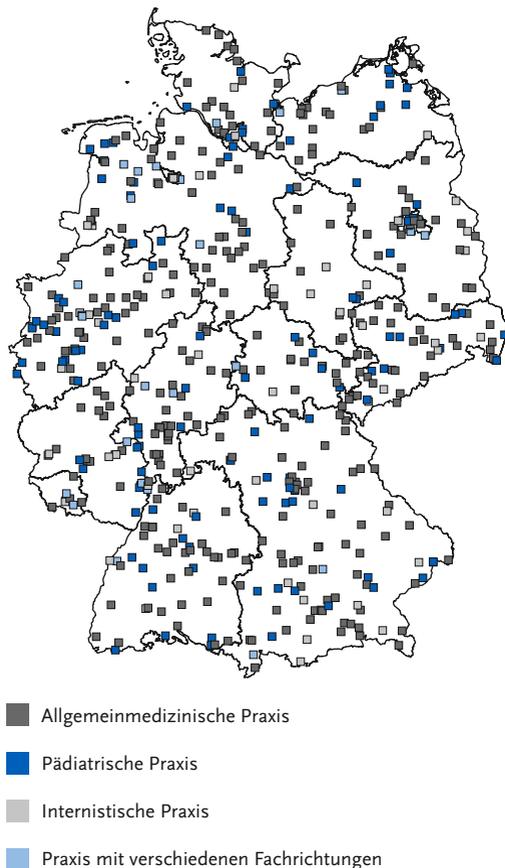
Virus, das bei gesunden Menschen überwiegend vergleichsweise milde Symptome verursacht, durch die hohe Zahl von Erkrankten in einem begrenzten Zeitraum die Gesundheitssysteme eines Staates überlasten könne, insbesondere in Entwicklungsländern.

4 Datenquellen und erhobene Daten

4.1 Syndromische Überwachung akuter respiratorischer Erkrankungen

In der Saison 2016/17 nahmen 754 Ärztinnen und Ärzte aus 546 AGI-Sentinelpraxen an der syndromischen Überwachung von ARE teil, darunter 137 (25 %) Praxen, die über den elektronischen SEED^{ARE}-Meldeweg Daten an das RKI

Abb. 1: Regionale Verteilung der Sentinelpraxen (AGI und ARE-Surveillance des LAGuS) in Deutschland, 2016/17.



sandten. Im Vergleich zur Vorsaison haben sich insgesamt etwa gleich viele Praxen am Sentinel beteiligt (2015/16: 548). Durch teilweise große Berufsausübungsgemeinschaften lag die Anzahl der teilnehmenden Ärzteschaft sogar höher als in der Vorsaison (2015/16: 734). Somit hat sich auch in der Saison 2016/17 mehr als ein Prozent der primärversorgenden Ärztinnen und Ärzte in Deutschland an der syndromischen Surveillance der AGI beteiligt. Damit wird eine Datengrundlage erreicht, die auch international als repräsentativ erachtet wird, um auf nationaler Ebene statistische Auswertungen durchführen zu können. Für eine gute regionale Abbildung der Aktivität akuter Atemwegserkrankungen sind allerdings mehr regelmäßig meldende Sentinelpraxen notwendig und wünschenswert. Seit der Saison 2015/16 werden zusätzlich Daten der ARE-Surveillance des Landesamts für Gesundheit und Soziales Mecklenburg-Vorpommern (LAGuS) einbezogen, für die aktuelle Saison 2016/17 konnten die Daten von der 40. KW 2016 bis zur 14. KW 2017 mitberücksichtigt werden. Die Erhebung der syndromischen Daten erfolgt in Mecklenburg-Vorpommern analog zum Vorgehen in der AGI, sodass aus diesem Bundesland weitere elf Sentinelpraxen zur ARE-Überwachung beigetragen haben (Abb. 1).

Die einzelnen Fachrichtungen der AGI-Praxen sind mit 63 % allgemeinmedizinischen (346/546), 10 % hausärztlich tätigen internistischen (56/546), 22 % (118/546) pädiatrischen Praxen und 5 % (26/546) Praxen mit Ärztinnen und Ärzten aus mehreren dieser Fachrichtungen vertreten.

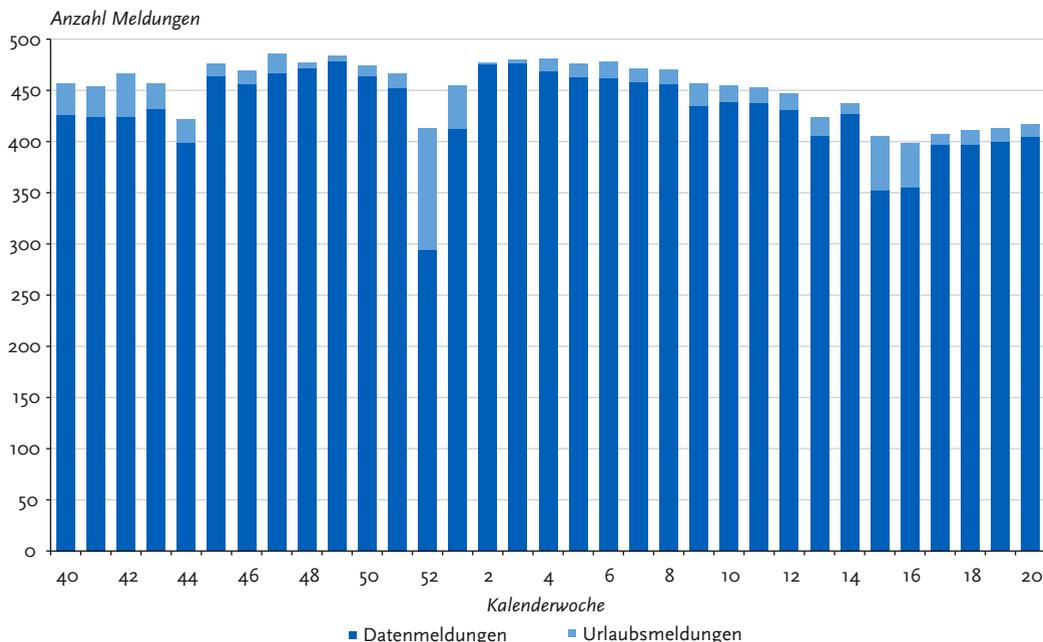
Die Anzahl der in den Praxen behandelten Patienten mit ARE, eingeteilt in sieben Altersgruppen (0 bis 1 Jahr, 2 bis 4 Jahre, 5 bis 14 Jahre, 15 bis 34 Jahre, 35 bis 49 Jahre, 50 bis 59 Jahre, 60 Jahre und älter) wird täglich registriert. Als Bezugswert geben die Ärzte die Anzahl der gesamten täglichen Praxiskontakte an. Diese Daten sowie die damit in Zusammenhang stehenden Arbeitsunfähigkeiten/Pflegebedürftigkeiten, Krankenhausweisungen und Todesfälle werden wöchentlich an das RKI gemeldet. Um Vergleiche zu früheren

Jahren durchführen zu können, werden die Daten meist zu fünf Altersgruppen zusammengefasst (0 bis 4 Jahre, 5 bis 14 Jahre, 15 bis 34 Jahre, 35 bis 59 Jahre, 60 Jahre und älter).

Seit Beginn der Saison 2012/13 ist die elektronische Datenerhebung im Rahmen von SEED^{ARE} als Teilnahme an der syndromischen Surveillance der AGI möglich. Vorteilhaft ist der geringe Zeitaufwand, da die Daten in den Praxen nicht zusätzlich erhoben werden müssen, sondern aus den im Rahmen der Diagnosestellung registrierten Daten im Arztinformationssystem (AIS) automatisch abgerufen und ans RKI gesandt werden können. Die Software, die ein vom Arzt autorisiertes Registrieren von Daten aus dem AIS gestattet, existiert für ALBIS, MEDISTAR, TURBOMED, MI PRO sowie DATA VITAL. Die Schnittstelle ist publiziert und kann prinzipiell in allen AIS implementiert werden. Dieses AIS-Zusatzmodul erfasst fallbasiert anonymisierte Daten von Patienten, für die der Arzt eine ICD-10-Diagnose aus dem Bereich J00 – J22, J44.0 bzw. B34.9 gestellt hat. Die anonymisierten

Datensätze erhalten zwar eine eindeutige Patienten-ID, eine Re-Identifizierung ist damit aber nicht mehr möglich. Für jeden Patienten werden Alter, Geschlecht, Konsultationsdatum und die erwähnten ICD-10-Codes erhoben. Zusätzlich werden Angaben, ob eine Arbeitsunfähigkeit vorlag, eine Krankenhauseinweisung erfolgte oder der Patient in der Praxis eine Gripeschutzimpfung erhalten hat, erfasst. Außerdem wird die Anzahl aller Patienten, die sich an einem Tag in der Praxis vorgestellt haben, nach Altersgruppen aufgezeichnet als Bezugsgröße (Praxiskontakte). Die über den elektronischen SEED^{ARE}-Meldeweg erhobenen, fallbasierten Daten sind sehr viel umfangreicher als die aggregierten Daten, die über den klassischen AGI-Meldeweg mit Faxformularen oder über die passwortgeschützte Online-Eingabe auf der AGI-Homepage berichtet werden. Deshalb werden die Informationen aus SEED^{ARE} für den Einschluss in die syndromische Surveillance der AGI entsprechend aggregiert. Zusätzlich zur Routineüberwachung in der syndromischen

Abb. 2: Anzahl der eingegangenen Meldungen aus AGI-Sentinelpraxen (inkl. der zusätzlichen Sentinelpraxen des LAGuS aus Mecklenburg-Vorpommern) zu akuten respiratorischen Erkrankungen in der Saison 2016/17.



Surveillance sind durch das SEED^{ARE}-Modul sehr viel detailliertere Auswertungen des ARE-Geschehens möglich (siehe auch Kap. 7.2).

Im vorliegenden Bericht werden die Daten vorwiegend für den Zeitraum vom 1. Oktober 2016 (40. KW) bis zum 19. Mai 2017 (20. KW) dargestellt. Insgesamt wurden von der 40. KW 2016 bis zur 20. KW 2017 ca. 5,5 Millionen Patientenkontakte in den Sentinelpraxen registriert. Es wurden rund 460.000 ARE, 193.000 Fälle von ARE-bedingter Arbeitsunfähigkeit bzw. häuslicher Pflegebedürftigkeit, 1.619 ARE-bedingte Krankenhauseinweisungen und 31 ARE-bedingte Todesfälle (94 % aus der Altersgruppe der über 59-Jährigen) berichtet, wobei über das SEED^{ARE}-Modul und damit aus 25 % aller Sentinelpraxen keine Todesfälle wegen ARE erfasst werden.

In der Saison 2016/17 setzten zwischen der 40. KW 2016 und der 20. KW 2017 durchschnittlich 452 (Spannweite: 398 bis 486) Praxen eine Meldung pro Woche ab (inklusive Urlaubsmeldungen). Dies entsprach im Durchschnitt ca. 165.000 Patientenkontakten pro Woche. Zwischen den Weihnachtsfeiertagen und dem Jahreswechsel wurden deutlich weniger Datenmeldungen abgegeben (Abb. 2). Die gemeldeten Patientenkontakte pro Praxis in der Wintersaison reichten von weniger als 50 Kontakten pro Woche in kleineren Arztpraxen bis zu über 4.300 Kontakten in großen Berufsausübungsgemeinschaften oder medizinischen Versorgungszentren (mit bis zu neun Ärzten). Im Durchschnitt wurden 384 Patienten pro Woche und Praxis behandelt, davon 32 mit einer ARE.

4.2 Virologische Surveillance der AGI

4.2.1 Daten des NRZ

Bei einer »integrierten Surveillance« wie sie die AGI durchführt, sind neben den Morbiditätsdaten die begleitenden virologischen Untersuchungen unverzichtbar. Der Nachweis, die Typisierung und Subtypisierung von Influenzaviren erfolgen mit Hilfe der Polymerasekettenreaktion (PCR) im Real Time-Format. Die Virusanzucht (Isolierung) stellt die Voraussetzung dar, um die antigenen

Eigenschaften der Influenzaviren zu studieren und eine phänotypische Resistenzanalyse durchzuführen. Zur molekularen Charakterisierung der Influenzaviren einschließlich genotypischer Resistenzuntersuchungen werden Sequenzanalysen vorgenommen.

Eine repräsentative Stichprobe der während der Saison isolierten Viren wird an das WHO-Referenzlabor in England gesandt. Aufgrund der dort und in den anderen »WHO Collaborating Centres« (WHO-CC) gewonnenen Charakterisierungsergebnisse der Isolate aus der ganzen Welt erfolgt die Auswahl der Impfstämme für die kommende Influenzasaison.

Um den Verlauf einer Influenzasaison umfassend analysieren zu können, ist eine kontinuierliche virologische Surveillance essentiell. Darüber hinaus kommt der virologischen Überwachung vor allem zu Beginn der Saison eine besondere Bedeutung zu: Erstens kann bei einem Anstieg der ARE-Indikatoren (z. B. Praxisindex, Konsultationsinzidenz) dieser nur dann als Influenza-bedingt interpretiert werden, wenn gleichzeitig eine kontinuierliche Influenzaviruszirkulation nachgewiesen werden kann; zweitens ist die Influenza-Positivenrate (Anteil der Abstriche mit positivem Ergebnis) ein früher Indikator für eine sich ankündigende Influenzawelle.

Die vom NRZ durchgeführte virologische Surveillance der verschiedenen Influenzavirustypen (A oder B), -subtypen (A(H3N2) bzw. A(H1N1)pdm09) und -varianten ergänzt die syndromische Surveillance. Etwa 20 % der Sentinelärzte und -ärztinnen in bundesweit möglichst geographisch repräsentativ verteilt liegenden Praxen wurden mit Materialien ausgestattet, um von Patienten Nasenabstriche abzunehmen und an das NRZ in Berlin zu senden. Die Praxen wurden gebeten, systematisch die ersten Patienten pro Woche mit einer akuten respiratorischen Symptomatik in verschiedenen Altersgruppen zu beproben. Abstriche sollten bei Patienten durchgeführt werden, die Fieber oder ein anderes systemisches Krankheitszeichen wie Kopf- oder Gliederschmerzen sowie respiratorische Symptome wie Husten oder Halsschmerzen hatten. Falls in der ersten Wochenhälfte (insbesondere vor und nach der Grippewelle) keine Patienten in einer Praxis vorgestellt wurden, die diese spezifischere Falldefinition erfüllten, sollten Patienten beprobt werden, die

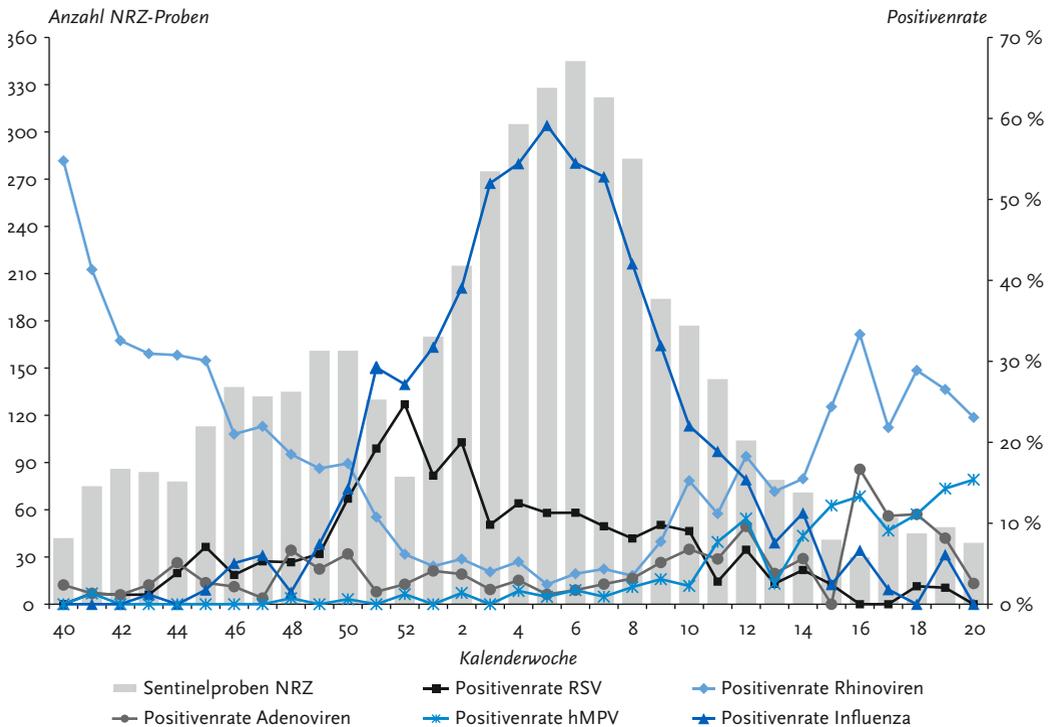
die ARE-Faldefinition erfüllen. Insgesamt sollten drei Proben pro Woche und Praxis an das NRZ versandt werden. Seit der Saison 2010/11 wird jede Sentinelprobe neben Influenza auch auf Respiratorische Synzytial-Viren untersucht, seit der Saison 2013/14 wurde das Erregerspektrum zusätzlich auf Adeno-, humane Metapneumo- und Rhinoviren erweitert.

Im Untersuchungszeitraum von der 40. KW 2016 bis zur 20. KW 2017 wurden insgesamt 4.686 Sentinelproben im NRZ untersucht (Abb. 3). Der Altersmedian der Patienten, von denen Proben an das NRZ eingesandt wurden, lag bei 28 Jahren. Bereits in der 43. KW 2016 wurden die ersten Influenzaviren A(H3N2) in einer Sentinelprobe identifiziert. Es wurden wöchentlich zwischen 30 (16. KW 2017) und 345 (6. KW 2017) Proben eingesandt, im Durchschnitt 142 Proben pro Woche. Bei 1.398 (30 %) Abstrichen wurden Influenzaviren mittels PCR nachgewiesen,

darunter 1.305-mal (93 %) A(H3N2), 9-mal (1 %) A(H1N1)pdm09 und 84-mal (6 %) Influenza B. Der höchste Wert der Positivenrate für Influenza wurde in der 5. KW 2017 mit 59 % erreicht. Der Altersmedian der Patienten mit Influenzanachweis lag insgesamt bei 29 Jahren (Vorsaison: 16 Jahre), allerdings gab es deutliche Unterschiede je nach nachgewiesenem Influenzatypt bzw. -subtyp. So lag der Altersmedian für Influenza A(H3N2) bei 29 Jahren, für Influenza A(H1N1)pdm09 bei 43 Jahren (bei insgesamt nur neun Nachweisen) und für Influenza B bei 40 Jahren.

Nach Influenza mit einer Positivenrate von 30 % über den gesamten Zeitraum von der 40. KW 2016 bis zur 20. KW 2017 wurden Rhinoviren mit 12 % (581 von 4.686 Proben) am zweithäufigsten nachgewiesen. Die höchsten Werte der Rhinovirus-Positivenrate wurden wie in der Vorsaison zu Beginn der Wintersaison in Wochen mit geringer Zirkulation der anderen respiratorischen

Abb. 3: Anzahl der eingesandten Sentinelproben und Positivenraten der fünf untersuchten viralen Atemwegserreger in der Saison 2016/17.



Viren erreicht (40. KW 2016 mit 55 %). Der Altersmedian Rhinovirus-positiver Patienten lag bei 19 Jahren.

Für RSV waren 428 (9 %) der 4.686 Sentinelproben positiv. Die Positivenrate für RSV erreichte ihre höchsten Werte mit 25 % in der 52. KW 2016. Der Altersmedian der Patienten mit RSV-Nachweis lag bei vier Jahren. In der Saison 2016/17 wurden neben der Altersgruppe der 0- bis 4-Jährigen auch viele ältere Patienten ab 60 Jahre RSV-positiv getestet, die den Altersmedian im Gegensatz zur Vorsaison 2015/16 (zwei Jahre) angehoben haben.

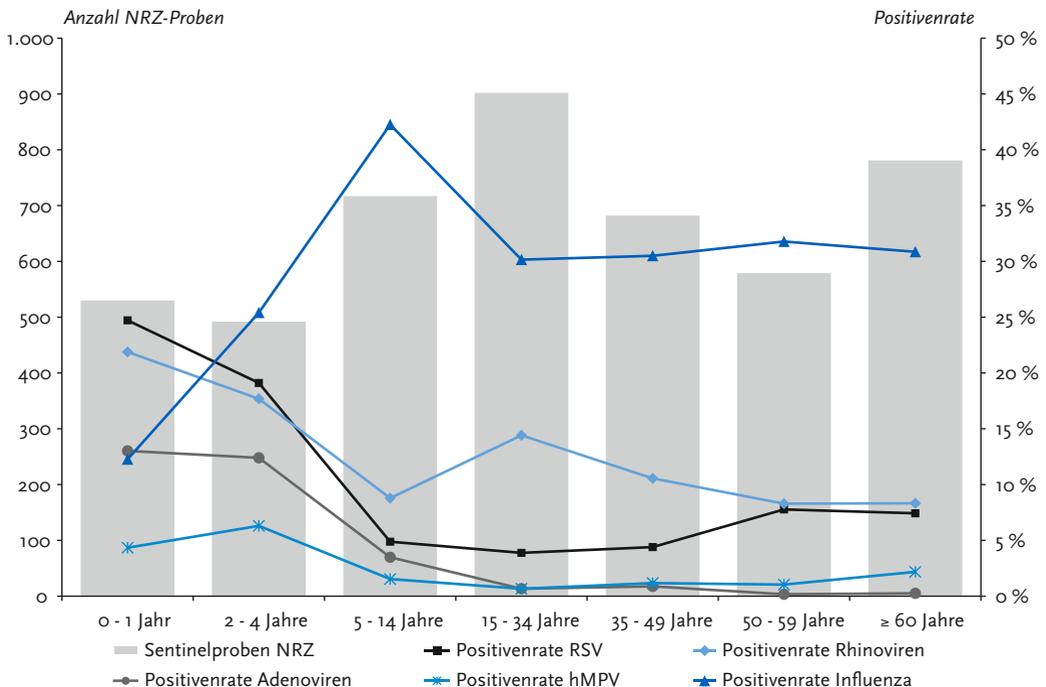
Adenoviren wurden in 170 (4 %) Sentinelproben nachgewiesen. Die Positivenrate erreichte in der 16. KW 2017 die höchsten Werte mit 17 %. Der Altersmedian lag bei zwei Jahren.

Humane Metapneumoviren wurden in 102 (2 %) Sentinelproben nachgewiesen. Die hMPV-Positivenrate erreichte ihren höchsten Wert (15 %) in der 20. KW 2017, der Altersmedian der

hMPV-positiven Patienten lag bei vier Jahren.

Mit dem untersuchten Erregerspektrum konnten in den Wochen mit erhöhter Aktivität der akuten Atemwegserkrankungen bis zu zwei Drittel der Erkrankungen durch die untersuchten Erreger erklärt werden, wobei Säuglinge und Kleinkinder bis zu einem Jahr am häufigsten von RSV- und Rhinovirusinfektionen betroffen waren, während in allen anderen Altersgruppen die Influenzavirusinfektionen im Vordergrund standen. Die Influenza-Positivenrate war in der Altersgruppe der 5- bis 14-Jährigen mit 42 % für den gesamten Zeitraum am höchsten, die vier Altersgruppen ab 15 Jahren hatten fast gleich hohe Werte zwischen 30 % und 32 %. Doppel- und Mehrfachinfektionen von Patienten mit respiratorischen Viren wurden mitberücksichtigt (Abb. 4).

Abb. 4: Anzahl der eingesandten Sentinelproben und Positivenraten der fünf untersuchten viralen Atemwegserreger in sieben Altersgruppen von der 40. KW 2016 bis zur 20. KW 2017.



4.2.2 Daten aus patientennaher virologischer Diagnostik

In der Saison 2016/17 wurden von 32 Sentinelpraxen aus neun AGI-Regionen Schnelltestergebnisse zurückgesandt. Die Schnelltests stellen eine Ergänzung der virologischen Surveillance des NRZ dar. Die Proben wurden aus der Nase entnommen; die Auswahl der Patienten entsprach dem Vorgehen wie unter 4.2.1 beschrieben. Die AGI erhielt 465 Ergebnisse von durchgeführten Influenza-Schnelltests. Darunter waren 113 (24 %) positive Ergebnisse: 106 (94 %) Nachweise für Influenza A-Viren und sieben (6 %) Nachweise für Influenza B-Viren. Der Altersmedian der Patienten, für die Schnelltestergebnisse vorlagen, lag bei 23 Jahren. Für Fälle mit Influenzanachweis lag der Altersmedian bei 16 Jahren. Für Fälle mit Influenza A-Virusnachweis lag er bei 16 Jahren und für Fälle mit Influenza B-Virusnachweis bei elf Jahren.

4.3 Daten der kooperierenden Landeslabore

Seit nunmehr neun Jahren ergänzen virologische Daten aus den Bundesländern Bayern, Mecklenburg-Vorpommern und Sachsen die virologische Surveillance der AGI (Integrierte Bundesland-Surveillance, IBS). Mit der Saison 2009/10 wurden auch virologische Daten aus Sachsen-Anhalt, ab 2010/11 aus Baden-Württemberg und ab der Saison 2011/12 aus Thüringen einbezogen. Die sechs kooperierenden Bundesländer sandten ihre Daten im wöchentlichen Rhythmus an die AGI. Die Daten wurden in die virologische Surveillance für die jeweiligen Bundesländer integriert und auf den AGI-Internetseiten der Bundesländer (für die jeweiligen AGI-Regionen) dargestellt. In den beteiligten Bundesländern konnte die AGI dadurch eine sehr gute geografische Auflösung für die virologische Surveillance erreichen. Abbildung 5 zeigt auf der linken Seite die Anzahl der Proben, die einerseits durch das NRZ oder durch Schnelltests in den Sentinelpraxen der AGI und andererseits durch die jeweiligen Landeslabore (das Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit Bayern (LGL), das Landesgesundheitsamt

Baden-Württemberg (LGA), das Landesamt für Gesundheit und Soziales Mecklenburg-Vorpommern (LAGuS), das Landesamt für Verbraucherschutz Sachsen-Anhalt (LAV), die Landesuntersuchungsanstalt Sachsen (LUA) und das Thüringer Landesamt für Verbraucherschutz (TLV)) untersucht wurden sowie die Positivenrate, berechnet aus allen drei Datenquellen, für die einzelnen Kalenderwochen. Die rechte Seite der Abbildung zeigt die Anzahl der Influenzavirusnachweise für diese Bundesländer im zeitlichen Verlauf. In den einzelnen Abbildungen wird die starke Dominanz der Influenza A-Viren in der Saison 2016/17 deutlich.

4.4 Von den Gesundheitsämtern übermittelte Daten nach IfSG

Nach dem am 1. Januar 2001 in Kraft getretenen Infektionsschutzgesetz müssen direkte Influenzavirusnachweise an das zuständige Gesundheitsamt gemeldet werden. Diese Meldungen nach § 7 Abs. 1 Nr. 25 werden entsprechend § 11 zunächst an die zuständige Landesbehörde und von dort an das RKI übermittelt. Die Übermittlungen beinhalten Informationen über das nachgewiesene Virus (Typ und Subtyp, falls dieser bestimmt wurde) und den Patienten (Landkreis des Wohnortes, Alter, Geschlecht, Symptome, Erkrankungsdatum und Impfstatus). Zur Meldung verpflichtet sind nicht nur Labore, sondern auch Ärzte, die Influenzaviren beispielsweise über Schnelltests nachweisen.

Erkrankungen, die labordiagnostisch nachgewiesen wurden und mit einer typischen Symptomatik einhergehen (klinisch-labordiagnostisch bestätigte Fälle) und Erkrankte mit typischer Symptomatik, die direkten Kontakt zu einem laborbestätigten Fall hatten (klinisch-epidemiologisch bestätigte Fälle) entsprechen der Referenzdefinition des RKI für Influenza (<http://www.rki.de/falldefinitionen>).

Da durch die kurzen Melde- und Übermittlungsfristen bei zeitnaher Berichterstattung in vielen Fällen das klinische Bild durch das zuständige Gesundheitsamt noch nicht vollständig abgeklärt war, wurden in dieser Saison wie bereits in

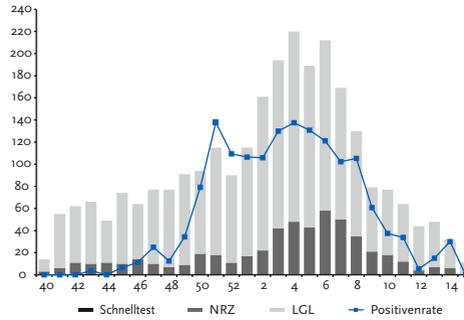
der Vorsaison auch viele laborbestätigte Fälle mit unbekannter oder nicht ermittelbarer Symptomatik übermittelt. Auf der AGI-Homepage wurden zudem alle laborbestätigten Influenzaerkrankungen, die gemäß IfSG an das RKI übermittelt wurden, am nächsten Tag angezeigt. Die wöchentliche Berichterstattung im Influenza-Wochenbericht bezog sich deshalb auf alle labordiagnostisch bestätigten Fälle mit erfüllttem klinischen Bild, aber auch auf laborbestätigte Fälle mit unbekanntem oder nicht ermittelbarem klinischen Bild. Diese laborbestätigten Fälle sind auch Grundlage der folgenden Auswertung.

Alle an das RKI übermittelten Fälle gemäß Referenzdefinition werden weiterhin regelmäßig im Epidemiologischen Bulletin des RKI veröffentlicht (<http://www.rki.de/epidbull>) und sind über die Onlineabfrage des RKI zu meldepflichtigen Erkrankungen (SurvStat) abrufbar (<https://survstat.rki.de>). In SurvStat können Erkrankungsfälle (eingeschränkt auf die Referenzdefinition oder alle Fälle) nach Zeit, Ort (Bundesländer, einzelne Landkreise) und Person (Geschlecht und verschiedene Altersgruppen) differenziert abgefragt werden. Auch die Gruppierung zweier Merkmale (z. B. Influenzafälle nach Geschlecht pro Landkreis) ist möglich.

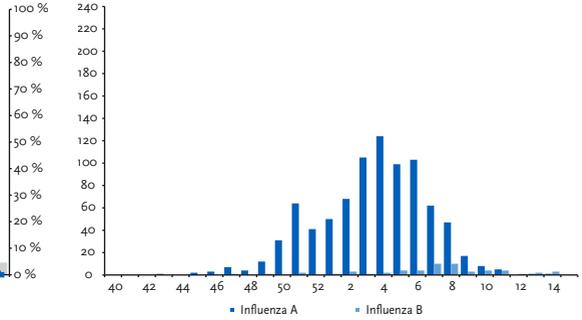
Im Infektionsepidemiologischen Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten werden jedes Jahr im Kapitel »Influenza« die entsprechenden Meldezahlen ausgewertet und beschrieben (<http://www.rki.de/jahrbuch>).

Abb. 5: Linke Seite: Anzahl der Proben, die im NRZ und den Landeslaboren untersucht wurden sowie der Schnelltestergebnisse aus Sentinelpraxen mit Positivenrate (PR). Rechte Seite: Anzahl der Influenzavirusnachweise für diese Bundesländer im zeitlichen Verlauf von der 40. KW 2016 bis zur 15. KW 2017. Bei zehn oder weniger Proben pro Woche wird keine Positivenrate dargestellt.

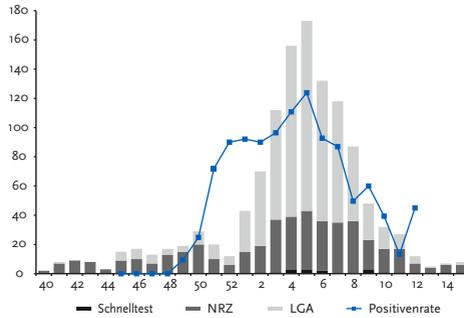
Bayern: Anzahl Proben



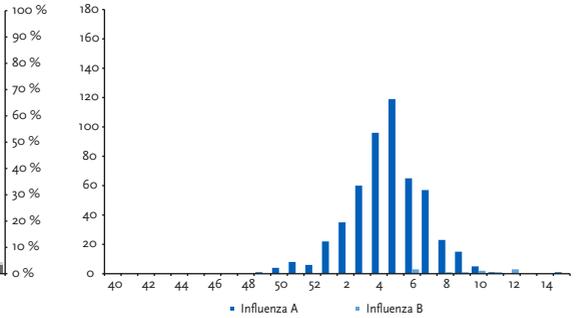
PR Bayern: Anzahl Nachweise



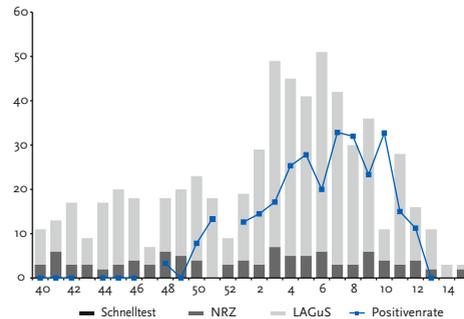
Baden-Württemberg: Anzahl Proben



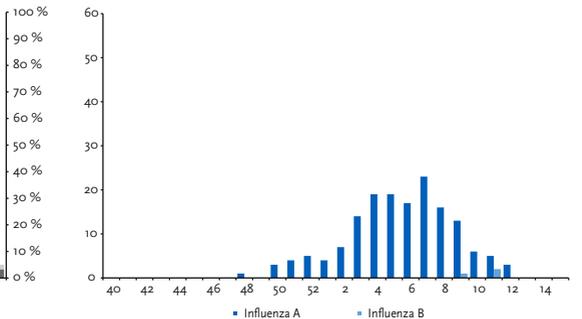
PR Baden-Württemberg: Anzahl Nachweise



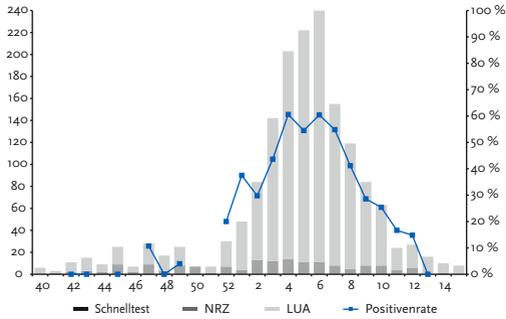
Mecklenburg-Vorpommern: Anzahl Proben



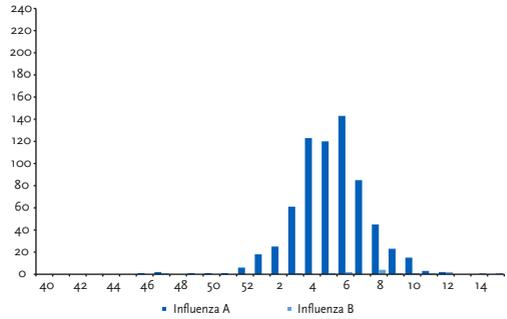
PR Mecklenburg-Vorpommern: Anzahl Nachweise



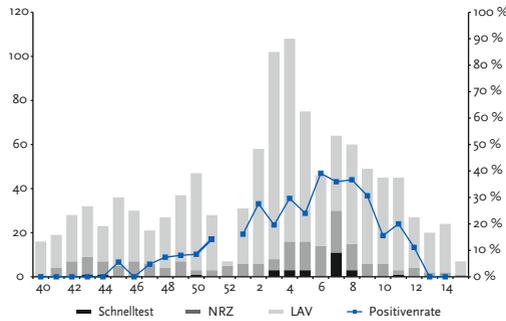
Sachsen: Anzahl Proben



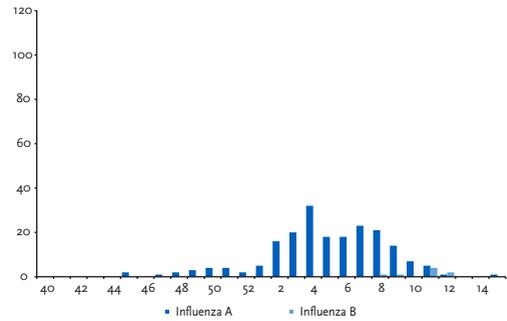
PR Sachsen: Anzahl Nachweise



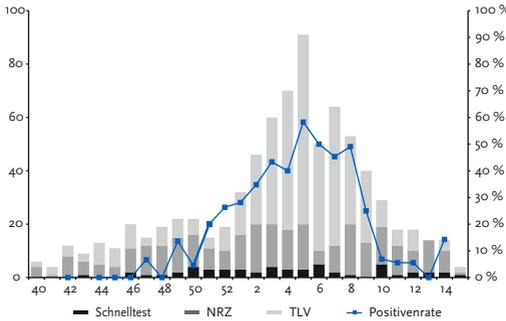
Sachsen-Anhalt: Anzahl Proben



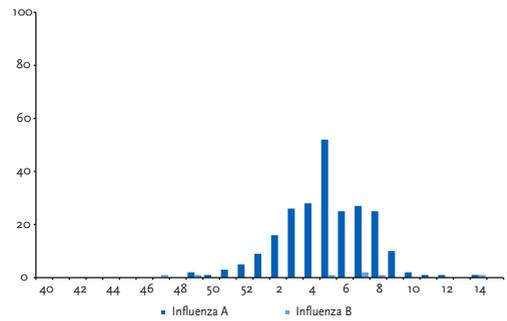
PR Sachsen-Anhalt: Anzahl Nachweise



Thüringen: Anzahl Proben



PR Thüringen: Anzahl Nachweise



5 Influenza-Überwachung in der Saison 2016/17 im Vergleich mit früheren Saisons

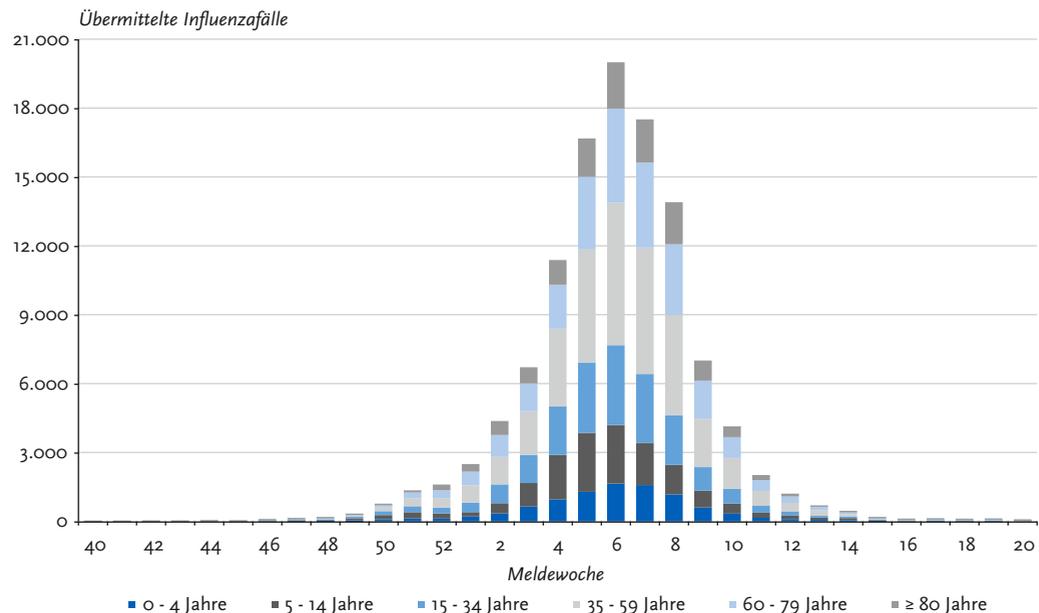
5.1 Ergebnisse der Surveillance (übermittelte Fälle gemäß IfSG)

Von der 40. Meldewoche (MW) 2016 bis zur 20. MW 2017 wurden kontinuierlich Influenza-Erkrankungen gemäß IfSG an das RKI übermittelt. Dabei war die Gesamtzahl der übermittelten, labordiagnostisch bestätigten Fälle mit rund 114.200 Fällen höher als in allen früheren Saisons seit Inkrafttreten des Infektionsschutzgesetzes in 2001 (Datenstand 28.06.2017). Eine Ausnahme bildet nur das Jahr 2009 mit der Influenzapandemie, als per Verordnung die Meldepflicht für Influenza deutlich erweitert war (Arztmeldepflicht). Die meisten labordiagnostisch bestätigten Fälle wurden für die 6. MW 2017 übermittelt. Von den labordiagnostisch bestätigten Influenzafällen mit Angabe zum nachgewiesenen Erreger

(n = 114.222) wurden 96.389 (84 %) als Influenza A (ohne Angabe zum Subtyp), 331 (0,3 %) als A(H1N1)pdm09-Subtyp, 5.556 (5 %) als Subtyp A(H3N2), 6.783 (6 %) als Influenza B und 5.163 (5 %) als nicht nach A oder B differenzierte Influenza übermittelt. Die Verteilung der in der Bevölkerung zirkulierenden Influenzavirustypen und -subtypen wird im AGI-Sentinel grundsätzlich besser repräsentiert, zumal im NRZ für Influenza jedes identifizierte Influenza A-Virus auch subtypisiert wird. Der ganz überwiegende Teil der Influenza A-Virusnachweise, die ohne Subtypangabe übermittelt wurden, können aber in der Saison 2016/17 dem Subtyp A(H3N2) zugerechnet werden.

Die meisten Fälle wurden in den Altersgruppen der 35- bis 59-Jährigen und der ab 60-Jährigen mit 30 % bzw. 31 % übermittelt. In der jüngsten Altersgruppe (0 bis 4 Jahre) wurde mit 9 % die

Abb. 6: Anzahl der an das RKI gemäß IfSG übermittelten Fälle von Influenza (labordiagnostisch bestätigt) nach Altersgruppen, 40. MW 2016 bis 20. MW 2017 (n = 114.068 mit Altersangabe).



niedrigste Zahl an Fällen übermittelt. Da in der Saison 2016/17 auffällig viele Fälle in der Altersgruppe ab 60 Jahre auch in die Altersgruppe der ab 80-Jährigen fielen, wird diese Altersgruppe in Abbildung 6 zusätzlich ausgewiesen. Interessant ist dazu auch der Vergleich der Altersstruktur bei den übermittelten Todesfällen mit Influenzainfektion, der unter 5.3 ausführlicher beschrieben wird.

Die Meldedaten nach IfSG sind nur sehr bedingt geeignet, anhand der Hospitalisierungsrate die Krankheitsschwere zu bestimmen, da die Rate mehr davon abhängt, ob im ambulanten oder im stationären Bereich Labordiagnostik zum Nachweis von Influenza durchgeführt wird. Im Vergleich zu den Saisons vor der Pandemie 2009 wurden nach der Pandemie insgesamt deutlich mehr labordiagnostische Untersuchungen von klinischen Verdachtsfällen im stationären Bereich initiiert.

Von den übermittelten labordiagnostisch bestätigten Influenzafällen war bei rund 26.000 Fällen (23 %) angegeben, dass sie hospitalisiert waren. Damit war der Anteil hospitalisierter Fälle vergleichbar mit dem Anteil in der sehr milden Saison 2013/14 mit 23 %, die Zahl der hospitalisierten Patienten war in der Saison 2013/14 mit rund 1.600 Fällen aber 16-mal niedriger.

Die höchste Hospitalisierungsrate mit 49 % (17.467 von 35.752 Fällen) wurde für Patienten in der Altersgruppe ab 60 Jahre angegeben, gefolgt von der Altersgruppe der 0- bis 4-Jährigen mit 20 % (1.968 von 9.718 Fällen).

In der Saison 2016/17 wurden 723 Todesfälle mit Influenza-Infektion an das RKI übermittelt, bei 448 Fällen wurde im elektronischen Übermittlungssystem SurvNet angegeben, dass die Person an der Influenzaerkrankung bzw. deren Folgen verstorben ist. Bei den 723 Todesfällen wurde bei 642 Fällen nicht subtypisierte Influenza A, bei 43 Fällen Influenza nicht differenziert nach A/B, bei 16 Fällen Influenza A(H3N2), bei zwei Fällen Influenza A(H1N1)pdm09 und bei 20 Fällen Influenza B als Erreger angegeben. 94 % der Todesfälle waren über 59 Jahre alt. In der Vorsaison 2015/16 lag der Anteil in dieser Altersgruppe bei 61 %. Weitere Ergebnisse sind unter 5.3 aufgeführt.

5.2 Ergebnisse der Sentinel-Surveillance

Im Rahmen der virologischen Surveillance des AGI-Sentinelns wurden erstmals in der 43. KW 2016 in einer Patientenprobe Influenzaviren vom Subtyp A(H3N2) nachgewiesen. Ab der 45. KW 2016 wurden kontinuierlich Influenzaviren nachgewiesen und ab der 51. KW 2016 kam es zu einer anhaltenden, deutlichen Zirkulation von Influenzaviren.

Anhand der virologischen Sentineldaten und in Kombination mit den Parametern für die Aktivität der akuten Atemwegserkrankungen wird die auf Bevölkerungsebene beobachtbare Grippewelle beschrieben. Deutschlandweit war ein Überschreiten der Hintergrund-Aktivität entsprechend einem Praxisindexwert von über 115 in der syndromischen Surveillance erstmals in der 50. KW 2016 zu beobachten. Der Beginn und das Ende der Grippewelle in Deutschland werden über die Werte der Influenza-Positivenrate definiert (siehe auch Kapitel 3). Die Grippewelle begann mit der 51. KW 2016 und endete mit der 11. KW 2017. Ein ähnlich früher Start der Grippewelle wurde zuletzt in der Saison 2012/13 beobachtet. Die Indikatoren der AGI zeigen den Höhepunkt der Grippewelle in der 5. und 6. KW an, anschließend kam es zu einem relativ raschen und kontinuierlichen Rückgang der Influenza-Aktivität bis zur 11. KW 2017. Auch die Zahl der Influenzameldungen erreichte ihren Höhepunkt in der 6. KW 2017. Von Beginn an zirkulierten Influenzaviren des Subtyps A(H3N2) dominant und wurden insgesamt mit gut 93 % am häufigsten im Sentinel nachgewiesen. Der Anteil an Influenza B-Viren stieg im Verlauf der Saison nur wenig an und stabilisierte sich schließlich bei 6 %, während Influenza A(H1N1)pdm09-Viren nur selten mit weniger als einem Prozent im Sentinel identifiziert wurden (Abb. 7).

Im Vergleich mit den beiden Vorsaisons erreichte der Praxisindex während des Höhepunkts der Grippewelle Werte, die zwischen denen der starken Saison 2014/15 und der moderateren Saison 2015/16 lagen (Abb. 7).

Abb. 7: Praxisindex und Influenzavirusnachweise des NRZ im Rahmen des Sentinels in den Saisons 2014/15 bis 2016/17. Die gestrichelte Linie gibt die Grenze der ARE-Hintergrund-Aktivität an. Die schwarzen, senkrechten Striche markieren den jeweiligen Jahreswechsel.

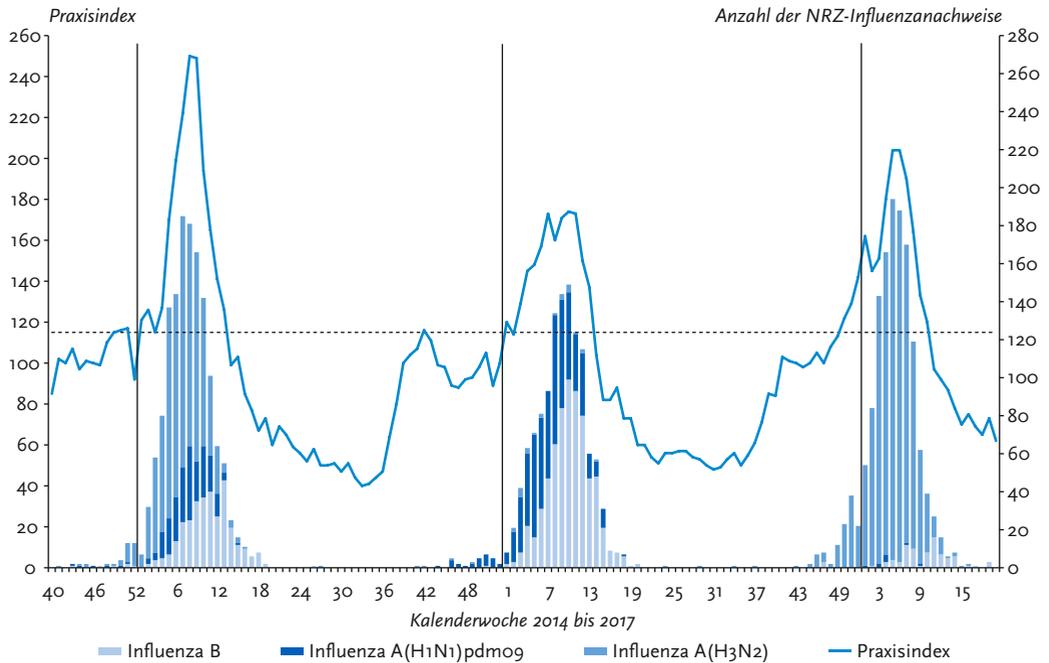


Abb. 8: Werte der ARE-Konsultationsinzidenz (gesamt) und Anzahl der Virusnachweise im NRZ (Influenza-, RS-, hMP-, Adeno- und Rhinoviren) im Rahmen des Sentinels in der Saison 2016/17.

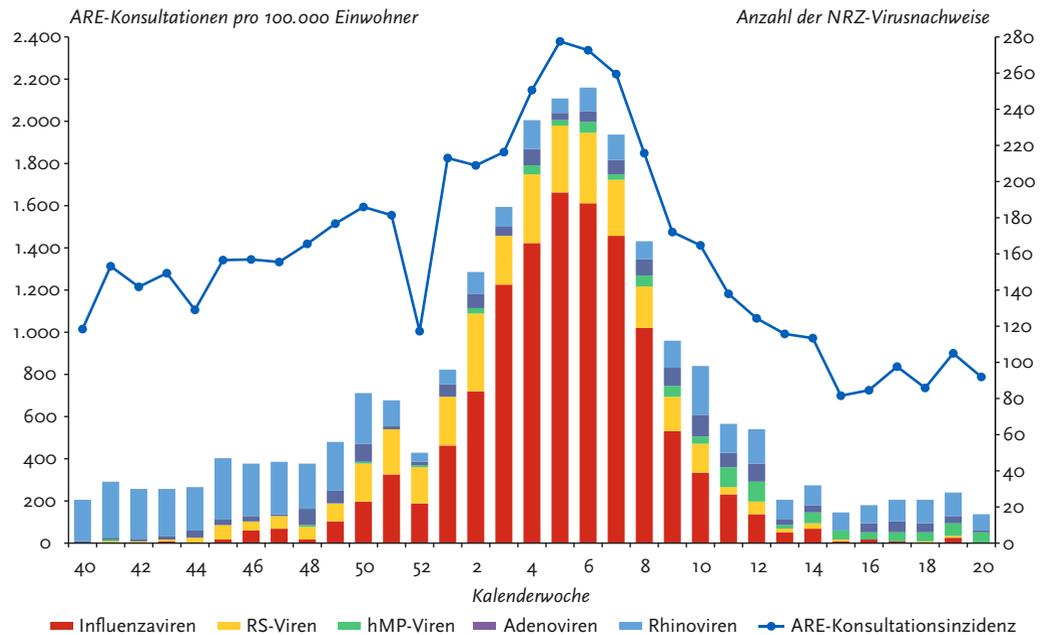
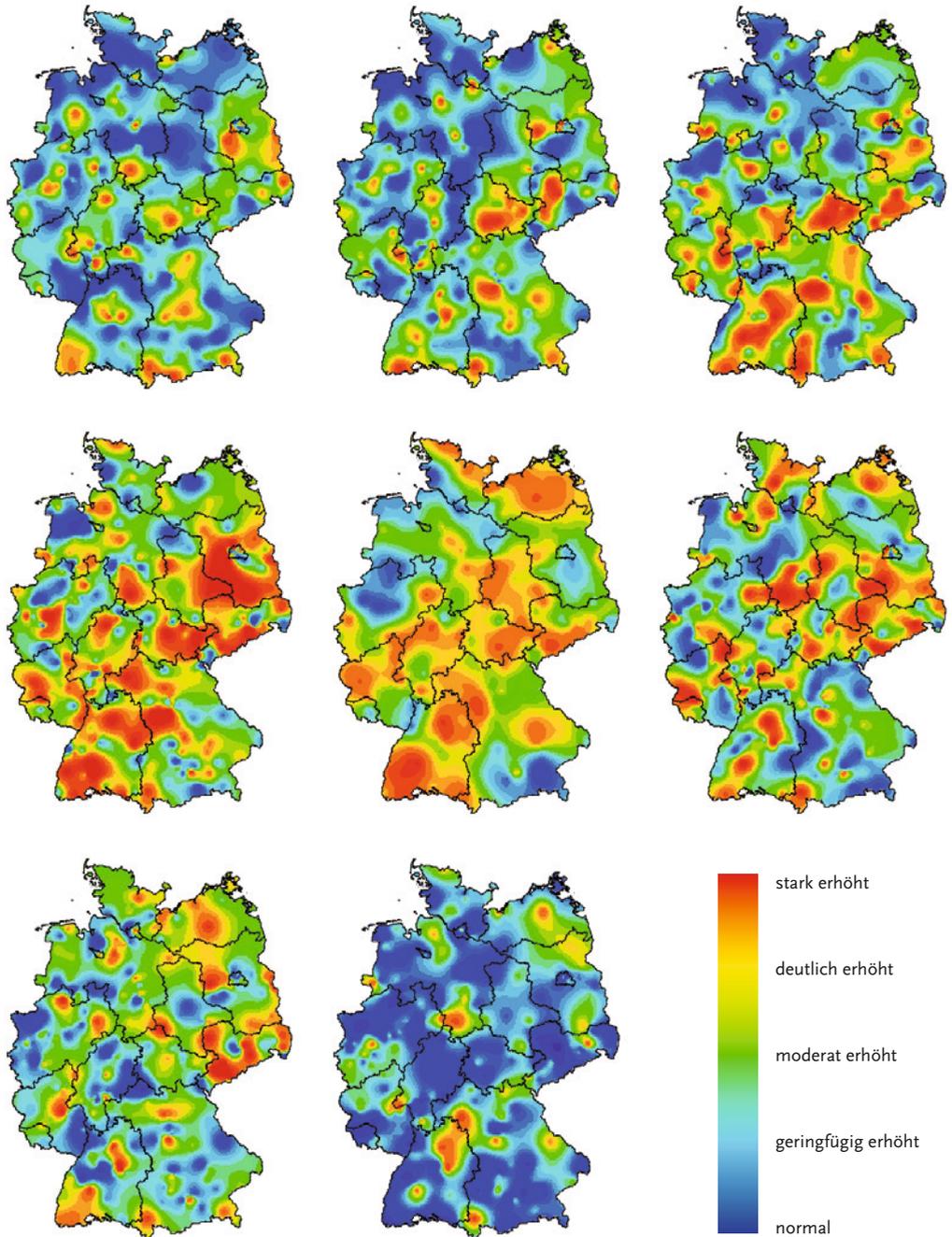


Abb. 9: Zeitlicher und regionaler Verlauf der ARE-Aktivität von der 2. KW bis zur 9. KW 2017 (v. l. n. r.).



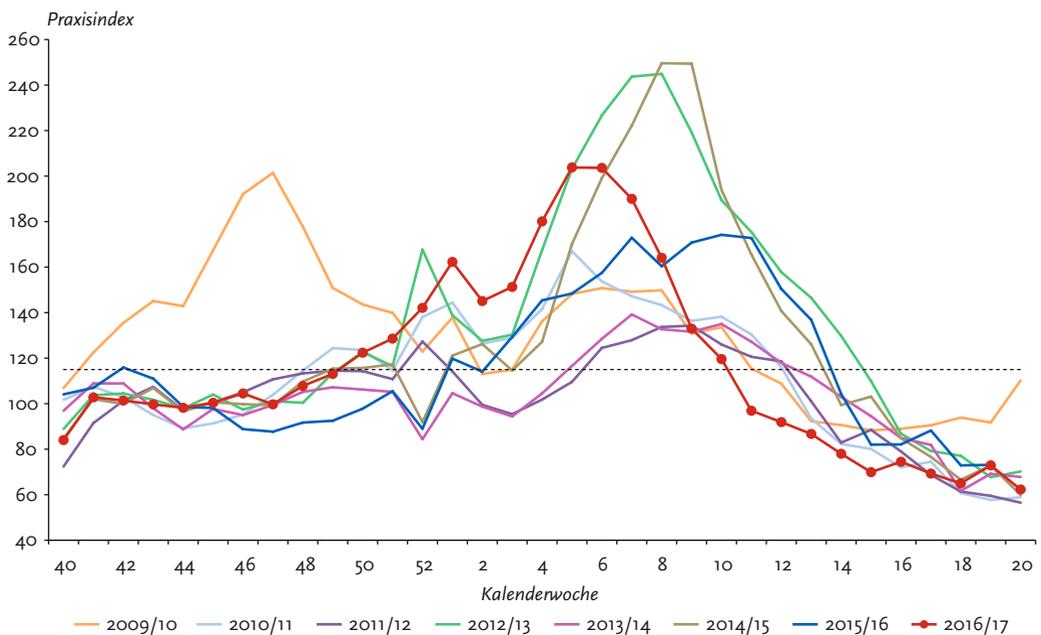
Die Erhöhung der ARE-Aktivität bereits vor Jahreswechsel war neben einer beginnenden Influenzaviruszirkulation auch auf eine deutliche Zirkulation von RS-Viren in dieser Saison zurückzuführen. Zunehmend verursachte dann allerdings eine immer stärkere Influenzaviruszirkulation die steigenden Werte der Konsultationsinzidenz. Ein deutlicher Rückgang der Werte der ARE-Konsultationsinzidenz wie in der 52. KW 2016 wird über den Jahreswechsel regelmäßig beobachtet und ist neben einer geringeren Infektionsrate in den Schulferien auch auf ein geändertes Konsultationsverhalten von ARE-Patienten in diesem Zeitraum zurückzuführen (Abb. 8).

Die Karten der Aktivität akuter Atemwegserkrankungen zeigen die regionale Erhöhung der ARE-Werte während der Grippewelle 2017 (Abb. 9). Im Gegensatz zur Saison 2015/16, in der die ARE-Aktivität sehr heterogen über Deutschland verteilt war mit weniger Aktivität im Süden Deutschlands und der Saison 2014/15, in der eine fast flächendeckende, schnelle Erhöhung der ARE-Werte in ganz Deutschland zu verzeichnen war, wurde in der Saison 2016/17 früh ein Anstieg

der Aktivität im Südwesten Deutschlands verzeichnet. Während des Höhepunkts der Grippewelle (5. und 6. KW 2017) konnte man ein breites Band der ARE-Aktivität vom Südwesten bis in den Nordosten Deutschlands erkennen. Allerdings kam es auch in weiteren Regionen zu lokal stärkeren Geschehen.

Im Vergleich der letzten Jahre wurden in der Saison 2016/17 Praxisindexwerte erreicht, die unter denen besonders starker Grippewellen wie in den Saisons 2012/13 und 2014/15 lagen. Der Vergleich der Praxisindexwerte mit sieben Vorsaisons zeigt zudem, dass sich die Saisons bezüglich der ARE-Aktivität in zwei Gruppen aufteilen lassen mit entweder sehr hoher oder wenig erhöhter Aktivität. Dies trifft entsprechend auch auf die Influenza-Aktivität zu, „durchschnittliche“ Grippewellen mit mittlerer Aktivität waren eher die Ausnahme als die Regel. Für die Saison 2015/16 konnte man aber bezüglich der Praxisindexwerte eine solche mittelschwere Grippewelle konstatieren. In der Grippewelle 2016/17 wurden höhere Praxisindexwerte erreicht als in der Vorsaison, aber keine ausgesprochenen Spitzenwerte.

Abb. 10: Praxisindex im Vergleich für die Saisons 2009/10 bis 2016/17 (40. KW bis 20. KW des Folgejahres).



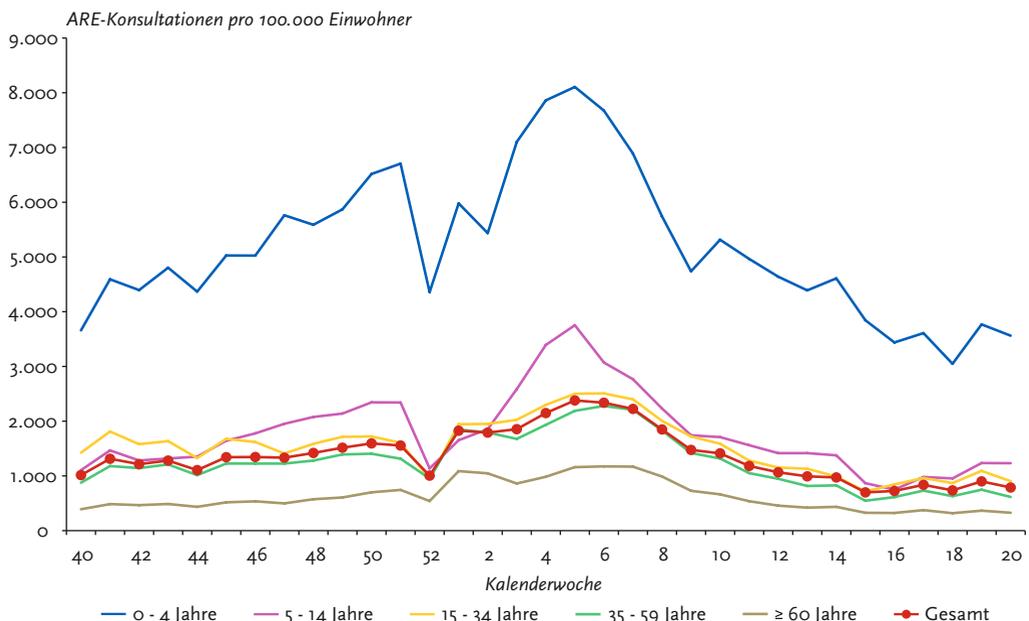
Im zeitlichen Verlauf lag nur die Erkrankungswelle während der Influenzapandemie 2009 deutlich vor dem Jahreswechsel (Abb. 10).

5.2.1 Analyse der Konsultationsinzidenz und der geschätzten Zahl der Arztbesuche wegen akuter Atemwegserkrankungen in Deutschland nach Altersgruppen

Die typische Altersverteilung der Konsultationen wegen akuter Atemwegsinfekte in den vergangenen Jahren wurde auch im Berichtszeitraum beobachtet: Säuglinge und Kleinkinder bis zu vier Jahren zeigten die höchste Konsultationsinzidenz aufgrund von ARE über den gesamten Zeitraum im Vergleich zu den anderen Altersgruppen, gefolgt von der Gruppe der Schulkinder (5 bis 14 Jahre). In der Altersgruppe der 15- bis 34-Jährigen überstieg die Zahl der Arztbesuche pro 100.000 Einwohner diejenige in der Altersgruppe der Schulkinder zu Beginn der Beobachtungsperiode im Oktober 2016. In der 1. KW 2017 stieg die Konsultationsinzidenz in allen Altersgruppen

kurzfristig an. Dieses Phänomen wurde in den Vorjahren häufig beobachtet und scheint das geänderte Konsultationsverhalten über die Feiertage widerzuspiegeln. Viele Arztbesuche, selbst wegen akuter Beschwerden, scheinen aufgeschoben zu werden, bis die Feiertage vorbei sind und die Haus- bzw. Kinderarztpraxis wieder geöffnet hat. Im weiteren Verlauf stieg die Zahl der Arztbesuche wegen ARE in den beiden jüngsten Altersgruppen zügig und kontinuierlich an. In der Altersgruppe der 0- bis 4-Jährigen wurden die höchsten Werte mit rund 8.100 Arztbesuchen wegen ARE pro 100.000 in der 5. KW erreicht. In dieser KW erreichten auch die Werte in der Altersgruppe der Schulkinder den Höhepunkt mit rund 3.700 ARE-Arztbesuchen pro 100.000 Kinder in dieser Altersgruppe. Während in der Altersgruppe der 15- bis 34-Jährigen die Werte in der 5. und 6. KW nahezu gleich hoch waren, lagen die Höchstwerte in den beiden ältesten Altersgruppen (35 bis 59 Jahre, 60 Jahre und älter) in der 6. KW 2017 bei 2.300 bzw. 1.200 Arztbesuchen wegen ARE pro 100.000 (Abb. 11). Für alle Altersgruppen (gesamt) lag der Wert in der 5. KW 2017 mit

Abb. 11: Konsultationsinzidenz aufgrund akuter Atemwegserkrankungen in Deutschland in fünf Altersgruppen und gesamt nach Kalenderwoche, Saison 2016/17.



rund 2.400 ARE-Arztbesuchen pro 100.000 Einwohner am höchsten. In der Vorsaison wurden auf dem Höhepunkt der Grippewelle in der 7. KW 2016 rund 2.000 Arztbesuche geschätzt, während in der Saison 2014/15 in der 9. KW 2015 Werte von knapp 2.800 ARE-Arztbesuchen pro 100.000 Einwohnern erreicht wurden.

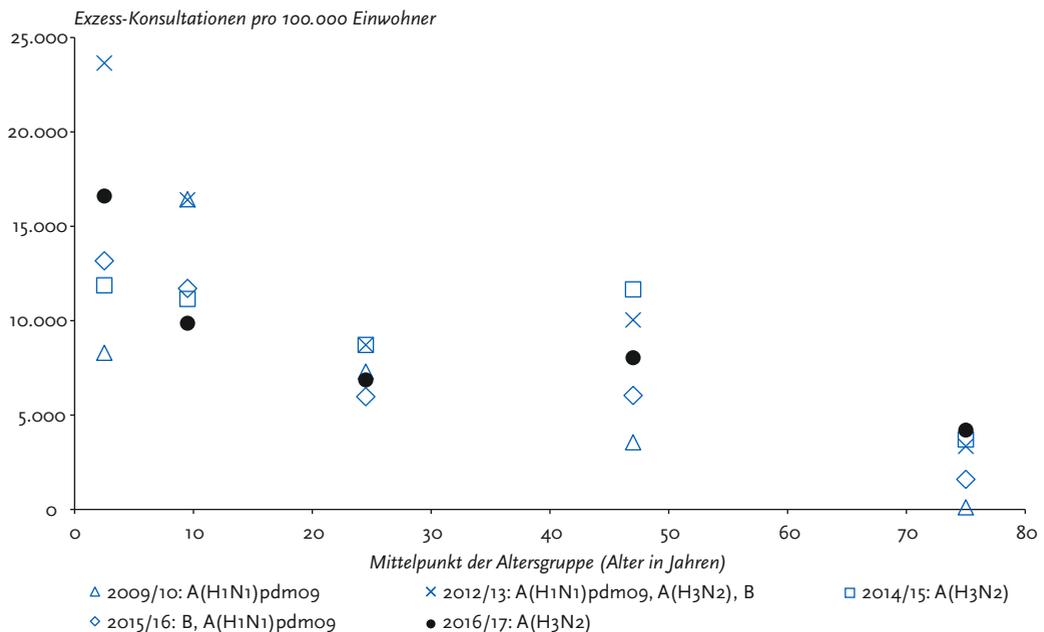
Die Konsultationsinzidenz zeigt die Häufigkeit von Arztbesuchen wegen ARE in einer Altersgruppe im Vergleich zu anderen Altersgruppen jeweils pro 100.000 Einwohner, sie spiegelt jedoch nicht die Gesamtzahl der geschätzten Arztbesuche wegen ARE in Deutschland wider. Umgerechnet auf die Bevölkerung in Deutschland waren in der Woche mit den höchsten Werten in der Saison 2014/15 mit 2,3 Millionen in der 9. KW 2015 rund 700.000 mehr Menschen wegen ARE beim Arzt als in der Saison 2015/16 mit rund 1,6 Millionen in der 7. KW 2016. In der Saison 2016/17 waren in der 5. KW 2017 rund 1,9 Millionen Menschen wegen einer ARE in ihrer Haus- bzw. Kinderarztpraxis.

5.2.2 Analyse der Influenza-assoziierten Konsultationen nach Altersgruppen

Ausgehend von der Konsultationsinzidenz für ARE wird die Konsultationsinzidenz für Influenza geschätzt (Exzess-Konsultationen oder Influenza-bedingte Konsultationen). Für die Analysen zum Bericht über die Saison 2016/17 wurde eine neue Schätzmethode angewandt, mit der auch die Vorsaisons neu berechnet wurden. Die Methode ist publiziert (an der Heiden und Buchholz, 2016) und ermöglicht eine Influenzaty- und subtypspezifische Schätzung der Exzess-Konsultationen. Da in der Saison 2016/17 Influenza A(H₃N₂)-Viren aber so dominant zirkulierten, wurde auf eine getrennte Darstellung hier im Bericht verzichtet.

In Abbildung 12 werden die Influenza-bedingten Konsultationen für die Saisons 2009/10, 2012/13 und 2014/15 bis 2016/17 zunächst bezogen auf jeweils 100.000 Einwohner der jeweiligen Altersgruppe kumulativ über alle Wochen

Abb. 12: Während der Influenzawellen 2009/10, 2012/13 und 2014/15 bis 2016/17 geschätzte Exzess-Konsultationen pro 100.000 Einwohner in fünf Altersgruppen (dargestellt als Mittelpunkt der Altersgruppe) in Deutschland. Angegeben ist jeweils der Punktschätzwert. In der Legende ist für die jeweilige Saison zusätzlich der dominant zirkulierende Influenzavirustyp bzw. -subtyp aufgeführt.



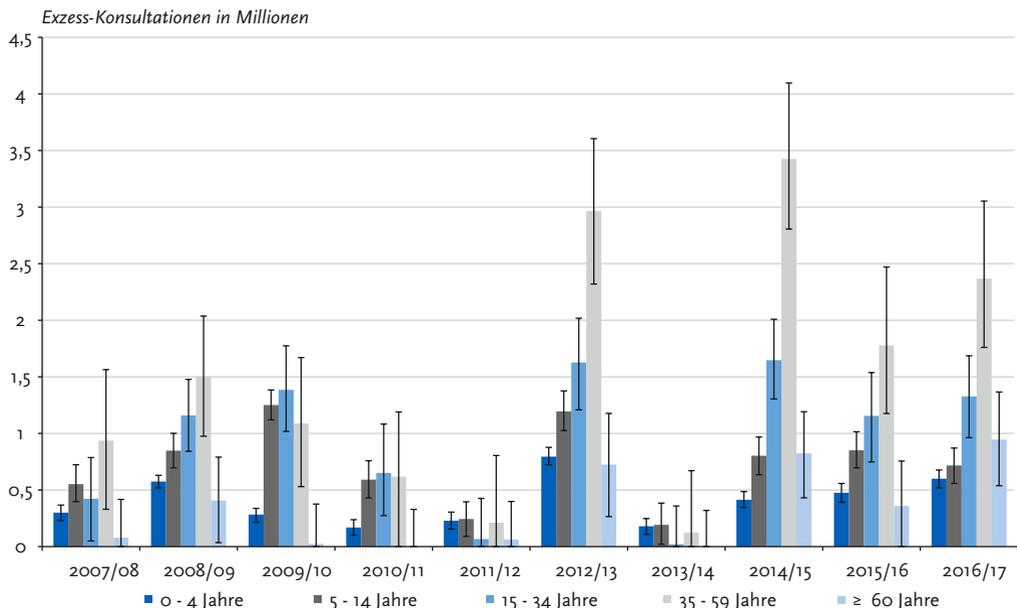
mit Influenza-Aktivität dargestellt. Dabei wird ersichtlich, wie hoch das »Risiko« für Influenza-assoziierte Arztbesuche in den einzelnen Altersgruppen war und wie sich das Risiko, an Influenza zu erkranken je nach Saison und dominant zirkulierenden Influenzaviren in den Altersgruppen unterschied.

Obwohl in der Saison 2016/17 besonders häufig Säuglinge und Kleinkinder (Altersgruppe 0 bis 4 Jahre) wegen Influenza beim Arzt vorgestellt wurden, ist die Schätzung mit knapp 16.000 Exzess-Konsultationen je 100.000 Kinder in dieser Altersgruppe im Vergleich zur Saison 2012/13 geringer ausgefallen, übertrifft aber die Werte der anderen drei Saisons. Die Anzahl der Exzess-Konsultationen in der Altersgruppe der Schulkinder (5 bis 14 Jahre) lag mit rund 9.900 je 100.000 Kindern niedriger als in den Vergleichssaisons. Noch niedriger war die geschätzte Anzahl von rund 6.900 Exzess-Konsultationen je 100.000 in der Altersgruppe der jungen Erwachsenen bis zu 34 Jahren. Mit 8.000 Exzess-Konsultationen je 100.000 war die Altersgruppe der 35- bis 59-Jährigen betroffen. Für die Altersgruppe

der ab 60-Jährigen wurden in dieser Saison 4.000 Konsultationen pro 100.000 Personen geschätzt und damit die höchste Zahl im Vergleich mit den anderen Saisons. Nur etwas niedriger, bei 3.700 Influenza-bedingten Arztbesuchen pro 100.000 Personen dieser Altersgruppe, fiel die Schätzung für die Saison 2014/15 aus. In der Vorsaison (2015/16) wurden nur 1.600 pro 100.000 in der Altersgruppe geschätzt, die niedrigsten Werte wurden für die Influenzapandemie in der Saison 2009/10 geschätzt.

Die Gesamtzahl der Exzess-Konsultationen in der saisonalen Influenzawelle 2016/17 wurde auf rund 6 Millionen (95 %-KI 5,1 – 6,8 Millionen) in Deutschland geschätzt. Dieser Wert liegt über der Schätzung der Exzess-Konsultationen für die Saison 2015/16 mit 4,6 Millionen, aber unter den Schätzwerten für die Saisons 2014/15 und 2012/13 mit 7,1 bzw. 7,3 Millionen. Die meisten Exzess-Konsultationen wurden in dieser Saison mit 2,4 Millionen (95 %-KI 1,8 – 3,0 Millionen) in der Altersgruppe der Erwachsenen von 35 bis 59 Jahren geschätzt. In der Saison 2014/15 war diese Altersgruppe ebenfalls am

Abb. 13: Influenza-assoziierte Konsultationen nach fünf Altersgruppen in den Saisons 2007/08 bis 2016/17. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall.



stärksten betroffen, allerdings wurden noch mehr Influenza-bedingte Arztbesuche (3,4 Millionen) geschätzt. In der Altersgruppe der jungen Erwachsenen (15 bis 34 Jahre) wurden für die Saison 2016/17 1,3 Millionen (95 %-KI 0,9 – 1,7 Millionen) und für die Schulkinder (5 bis 14 Jahre) 700.000 (95 %-KI 600.000 – 900.000) geschätzt. Für die Kleinkinder (0 bis 4 Jahre) wurden 600.000 (95 %-KI 500.000 – 700.000) Exzess-Konsultationen berechnet, mehr als in den beiden Vorsaisons, in der 500.000 (2015/16) bzw. 300.000 (2014/15) Arztbesuche geschätzt wurden. Der Schätzwert für die Altersgruppe der ab 60-Jährigen war mit über 900.000 (95 %-KI 500.000 – 1.400.000) der höchste Wert für diese Altersgruppe in den analysierten Saisons (Abb. 13).

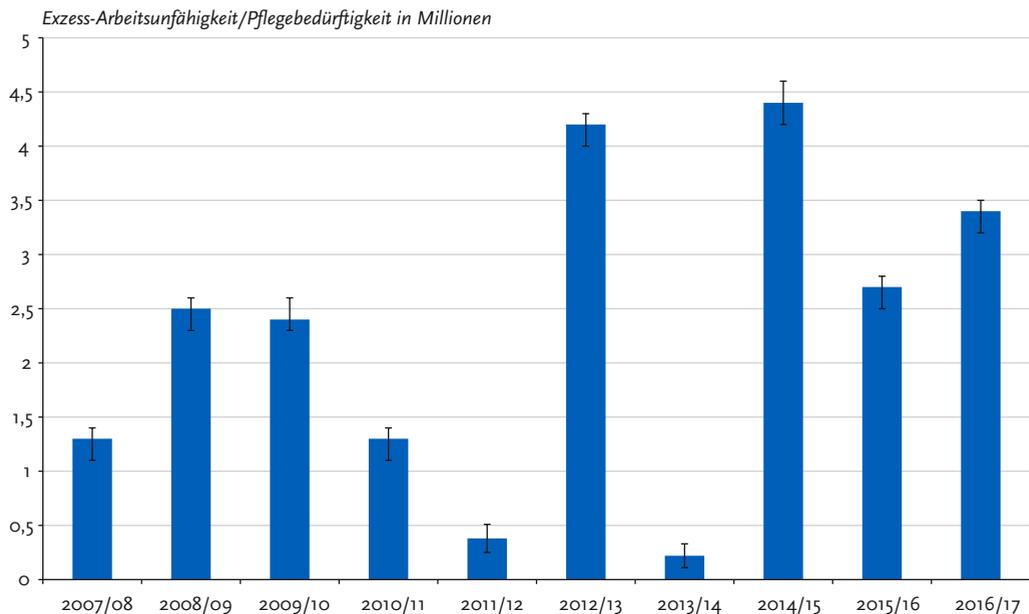
In der AGI werden die Praxen gebeten, auch dann eine Arbeitsunfähigkeit wegen ARE zu erfassen, wenn häusliche Pflege oder Bettruhe wegen der Schwere der Erkrankung erforderlich ist, aber keine Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung für den Patienten ausgestellt werden muss, da er eine solche

(z. B. für den Arbeitgeber) nicht benötigt.

Mit dieser Maßgabe werden schwerere Krankheitsverläufe in allen Altersgruppen erfasst, die aber noch keine Krankenhauseinweisung erfordern. Durch die wenig spezifischen Einschlusskriterien bei der Erfassung ist dies zwar ein informativer, aber relativ grober Anhaltspunkt für die Krankheitsschwere im ambulanten Bereich.

In der Saison 2016/17 wurden insgesamt etwa 3,4 Millionen (95 %-KI 3,2 – 3,5 Millionen) Arbeitsunfähigkeiten bzw. Pflegebedürftigkeiten für alle Altersgruppen geschätzt (Abb. 14). Für die Altersgruppe der 0- bis 4-Jährigen wurden etwa 110.000 (95 %-KI 110.000 – 120.000) zusätzlich häuslich Pflegebedürftige geschätzt, 220.000 (95 %-KI 200.000 – 240.000) Schüler im Alter von 5 bis 14 Jahren fehlten schätzungsweise Influenza-bedingt während der Influenzawelle in der Schule. In der Altersgruppe der 15- bis 34-Jährigen wurden für Deutschland etwa 980.000 (95 %-KI 890.000 – 1.100.000) zusätzliche Arbeitsunfähigkeiten geschätzt, entsprechend für die Altersgruppe der 35- bis 59-Jährigen 1.700.000 (95 %-KI 1.600.000 – 1.900.000) und für die

Abb. 14: Influenza-assoziierte Arbeitsunfähigkeit bzw. Pflegebedürftigkeit für alle Altersgruppen in den Saisons 2007/08 bis 2016/17. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall.



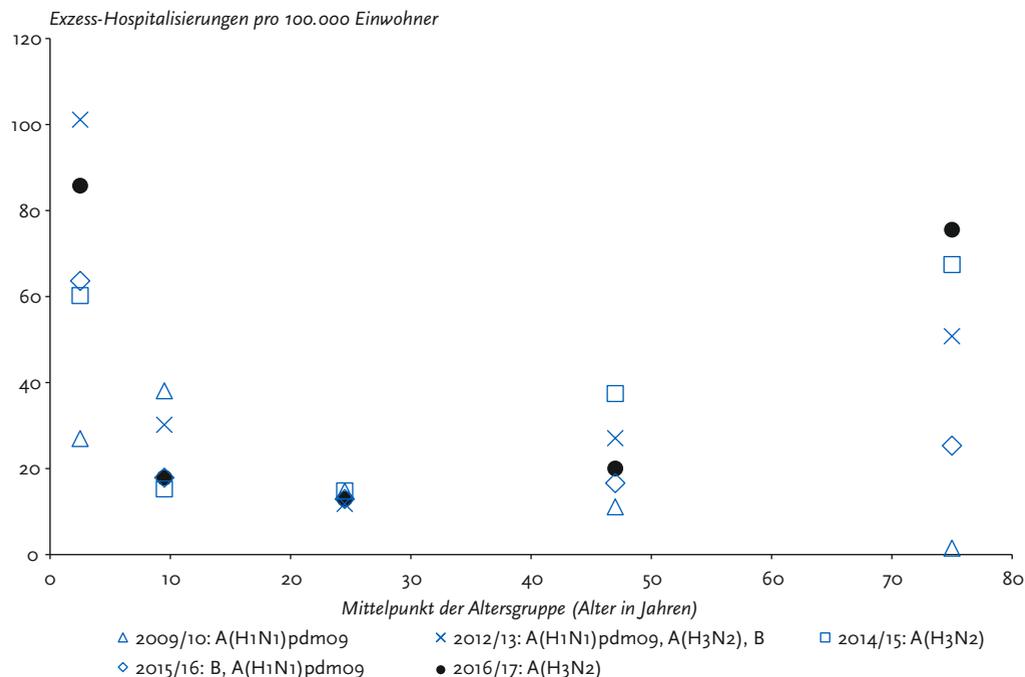
ab 60-Jährigen 300.000 (95 %-KI 260.000 – 340.000). Für die Altersgruppe der arbeitenden Bevölkerung (15 bis 59 Jahre) ergaben die Schätzungen etwa 2,7 Millionen Arbeitsunfähigkeiten. Die Werte zeigen ebenfalls, dass die Grippewelle im Vergleich mit der Vorsaison stärker war, aber nicht die Werte der Saisons 2014/15 oder 2012/13 erreicht.

5.2.4 Influenza-assoziierte Krankenhauseinweisungen nach Altersgruppen

Bei den durch ARE verursachten Krankenhauseinweisungen muss berücksichtigt werden, dass nicht alle Einweisungen durch den Hausarzt erfolgen, sondern gerade bei plötzlich auftretenden Symptomen auch Einweisungen durch einen gerufenen Notarzt oder die Rettungsstellen von

Kliniken erfolgen. Dass die Schätzungen der AGI für die Influenza-bedingten Krankenhauseinweisungen als konservativ betrachtet werden müssen, lässt sich auch an den Influenzafällen gemäß IfSG ablesen, die mit Angabe hospitalisiert übermittelt wurden und deren Zahl in einem vergleichbaren Größenrahmen liegt ($n = 26.000$). Trotz deutlich angestiegener Diagnostik in der Saison 2016/17 wird nicht im gesamten stationären Bereich routinemäßig auf Influenza getestet. Die wahre Zahl der hospitalisierten Influenzapatienten dürfte noch deutlich höher liegen. Andererseits können Krankenhauseinweisungen aber auch vor allem bei Kleinkindern durch andere in der Grippewelle ko-zirkulierende Erreger verursacht worden sein, insbesondere die starke RSV-Zirkulation parallel zum Beginn der Grippewelle kann in der Saison 2016/17 zu einer Überschätzung der Influenza-bedingten Krankenhauseinweisungen in dieser Altersgruppe in Relation zu

Abb. 15: Während der Influenzawellen 2009/10, 2012/13 und 2014/15 bis 2016/17 geschätzte altersspezifische Exzess-Hospitalisierungen pro 100.000 Einwohner in der jeweiligen Altersgruppe (dargestellt als Mittelpunkt der Altersgruppe) in Deutschland. Angegeben ist der Punktschätzwert. In der Legende ist für die jeweilige Saison zusätzlich der dominant zirkulierende Influenzavirustyp bzw. -subtyp aufgeführt.

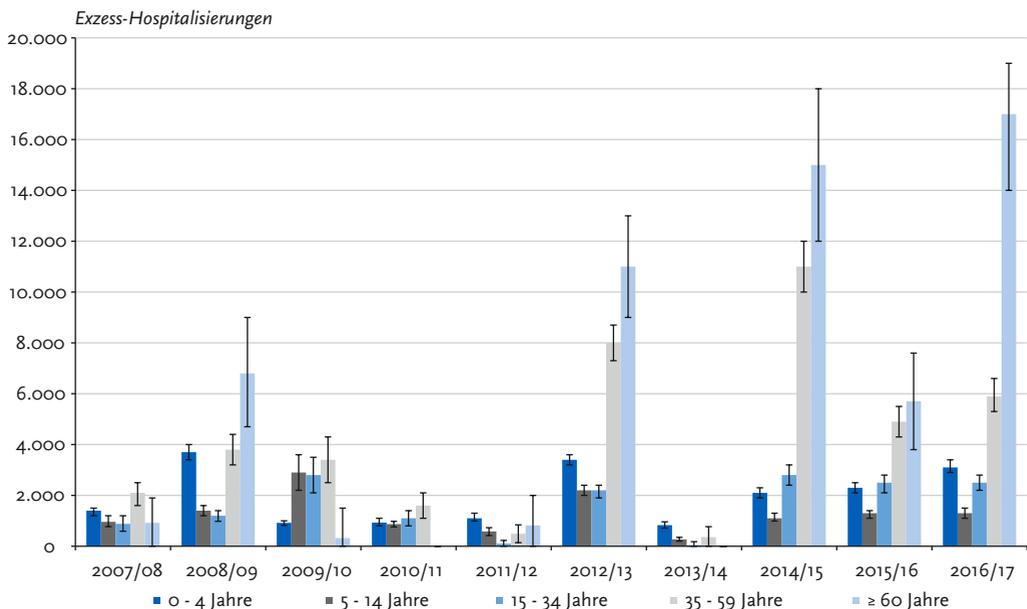


den Schätzwerten der anderen Altersgruppen geführt haben.

Es wurde geschätzt, dass 86 (95 %-KI 80 – 94) Kleinkinder pro 100.000 wegen Influenza hospitalisiert wurden. Für die Altersgruppe der Schulkinder (5 bis 14 Jahre) wurden 18 (95 %-KI 15 – 21) Kinder pro 100.000, für die Altersgruppe der 15- bis 34-Jährigen 13 (95 %-KI 7 – 15) pro 100.000 Personen in dieser Altersgruppe hospitalisiert. Für die 35- bis 59-Jährigen wurden 20 (18 – 22) pro 100.000 Erwachsene und für die ab 60-Jährigen 76 (95 %-KI 62 – 84) pro 100.000 ältere Einwohner geschätzt. In Bezug auf die verschiedenen Altersgruppen hatten die jüngste und die älteste Altersgruppe das höchste Risiko für schwere Krankheitsverläufe. Im Vergleich mit der Saison 2012/13 war das Risiko einer Influenza-bedingten Hospitalisierung in der Altersgruppe der 0- bis 4-Jährigen geringer, während in der Altersgruppe der ab 60-Jährigen in der Saison 2016/17 ein hohes Risiko einer Krankenhauseinweisung wegen Influenza bestand (Abb. 15).

In dieser Saison wurden aus den Daten der AGI 30.000 (95 %-KI 27.000 – 32.000) Influenza-bedingte Hospitalisierungen geschätzt. Die meisten der zusätzlichen berechneten Krankenhauseinweisungen ergaben sich in der Altersgruppe der ab 60-Jährigen mit rund 17.000 (95 %-KI 14.000 – 19.000), gefolgt von der nächstjüngeren Altersgruppe der 35- bis 59-Jährigen mit 5.900 (95 %-KI 5.300 – 6.600) und der Altersgruppe der 15- bis 34-Jährigen mit 2.500 (95 %-KI 2.200 – 2.800). Die Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder trug mit schätzungsweise 3.100 (95 %-KI 2.900 – 3.400) Hospitalisierungen zu den Krankenhauseinweisungen wegen Influenza bei. In der Altersgruppe der Schulkinder wurde mit 1.300 (95 %-KI 1.100 – 1.500) Influenza-bedingten Krankenhauseinweisungen der geringste Wert geschätzt. Im Vergleich mit früheren Saisons ergibt die Gesamtschätzung für die Saison 2016/17 ähnliche Werte wie in den Saisons 2014/15 und 2012/13. Allerdings war die Altersgruppe der 35- bis 59-Jährigen in der aktuellen Saison weniger betroffen als in den beiden genannten Saisons, während die Zahl der

Abb. 16: Influenza-assoziierte Hospitalisierungen nach Altersgruppen in den Saisons 2007/08 bis 2016/17. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall.



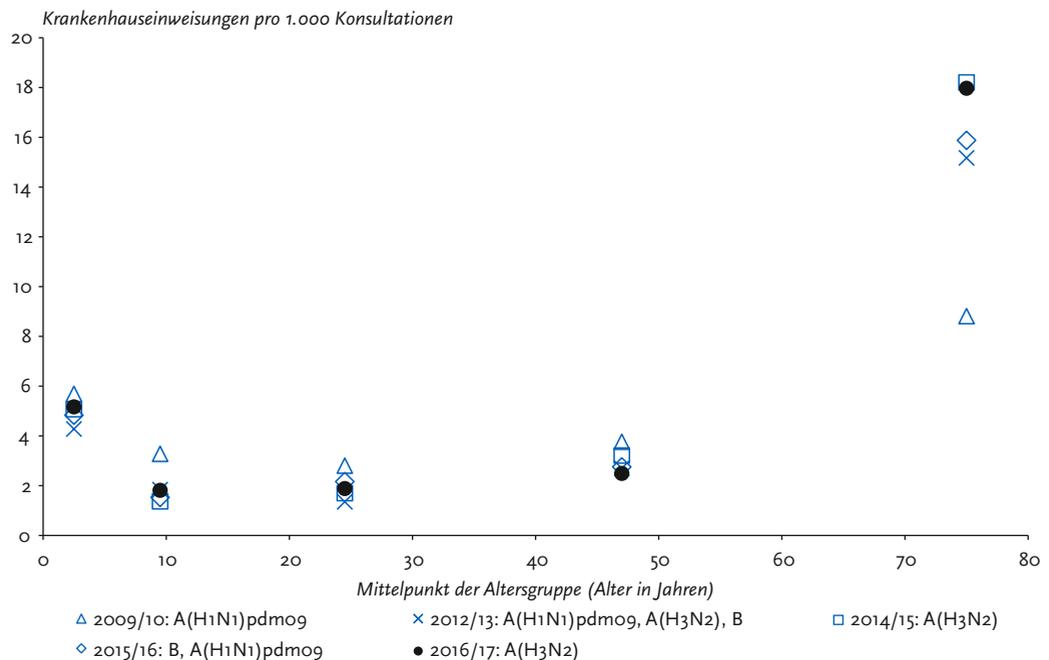
Hospitalisierungen in der ältesten Altersgruppe im Vergleich aller Saisons 2016/17 den höchsten Wert erreichte (Abb. 16).

Wenn die geschätzten Exzess-Hospitalisierungen zu den Exzess-Konsultationen in Bezug gesetzt werden, zeigt sich in der Saison 2016/17 wie in den Vorsaisons insbesondere in der Altersgruppe der ab 60-Jährigen ein erhöhtes Risiko wegen Influenza hospitalisiert zu werden. Auch für die Säuglinge und Kleinkinder bis zur Vollendung des vierten Lebensjahres wurde im Vergleich zu den Schulkindern und jungen Erwachsenen ein höheres Risiko geschätzt (Abb. 17). Die Altersverteilung bezüglich des »Hospitalisierungsrisikos« ist in starken Saisons und in sehr schwachen Saisons ganz ähnlich, wobei sich die absolute Zahl an Influenza-bedingten Arztbesuchen und Hospitalisierungen in den Saisons um den Faktor 10 unterscheiden kann. Für die älteste Altersgruppe lag der Wert in der Saison 2016/17 bei 18

Krankenhauseinweisungen pro 1.000 Arztbesuche und damit auf gleicher Höhe wie in der Saison 2014/15, in der ebenfalls Influenza A(H3N2)-Viren hauptsächlich zirkulierten.

Trotz aller Einschränkungen geben die Schätzungen zu Influenza-assozierten Krankenhauseinweisungen wichtige Hinweise auf die Krankheitsschwere und erlauben auch einen Vergleich mit früheren Saisons. Eine robustere Aussage zur Krankheitslast von schweren Influenza-bedingten Krankheitsverläufen und eine bessere Bewertung besonders betroffener Altersgruppen lässt sich jedoch nur mit einer Krankenhaus-Surveillance treffen (siehe auch Kapitel 7.3).

Abb. 17: Zahl der geschätzten Exzess-Hospitalisierungen pro 1.000 Exzess-Konsultationen in fünf Altersgruppen (dargestellt als Mittelpunkt der Altersgruppe) in den Saisons 2009/10, 2012/13 und 2014/15 bis 2016/17. In der Legende ist für die jeweilige Saison zusätzlich der dominant zirkulierende Influenzavirustyp bzw. -subtyp aufgeführt.



5.3 Influenza-assoziierte Todesfallschätzungen

Die Zahl der Influenza-assoziierten Todesfälle ist ebenfalls eine wichtige Größe für die Beurteilung der Krankheitslast durch schwer verlaufende Influenza-Erkrankungen. Für eine Exzess-Schätzung der Influenza-bedingten Todesfälle sind die in der AGI registrierten Todesfälle wegen ARE aber nicht geeignet, da Todesfälle sehr selten sind und in dem vergleichsweise kleinen Sentinel nicht repräsentativ erfasst werden können. Auch die gemäß IfSG an das RKI übermittelten Todesfälle bilden keine Grundlage für Hochrechnungen. Im Gegensatz zu anderen Erkrankungen wird Influenza auf dem Totenschein häufig nicht als Todesursache eingetragen, selbst wenn im Krankheitsverlauf eine Influenza labordiagnostisch bestätigt wurde und wesentlich zum Tod beigetragen hat. Es ist die Erfahrung vieler Länder, dass sich Todesfälle, die der Influenza zuzuschreiben sind, in anderen Todesursachen, wie z. B. Diabetes mellitus, Pneumonie oder »Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems« verbergen können. Daher ist es international üblich, die der Influenza zugeschriebene Sterblichkeit mittels statistischer Verfahren zu schätzen, indem Gesamttodesfallzahlen (Statistik der Sterbefälle ohne Totgeborene, nachträglich beurkundete Kriegssterbefälle und gerichtliche Todeserklärungen) herangezogen werden. Dabei wird typischerweise zuerst eine Hintergrundmortalität – die Mortalität in dem Zeitraum der Influenzawelle, die ohne eine Zirkulation von Influenzaviren zu erwarten wäre – geschätzt. Während hinreichend starker Influenzasaisons kann ein Mortalitätsanstieg beobachtet werden, der mehr oder weniger deutlich über die Hintergrundmortalität hinaus geht und der Influenza zugeschrieben wird. Dieser kann mittels statistischer Verfahren geschätzt werden und wird als Exzess-Mortalität bezeichnet. Die endgültigen Ergebnisse der monatlichen Statistik der Sterbefälle des Statistischen Bundesamtes lagen zum Zeitpunkt der Berichterstellung bis einschließlich 2015 vor. Für Berlin konnten in der Saison 2016/17 allerdings Daten zu Sterbefällen zeitnah analysiert werden. Die Ergebnisse werden in Kapitel 7.4 ausführlicher beschrieben.

In Tabelle 1 sind die Ergebnisse des Schätzverfahrens des RKI aufgeführt, das von Buchholz im Epidemiologischen Bulletin 03/2015 beschrieben wurde, wobei die Angaben zu Sterbefällen und Bevölkerungszahl auch für die zurückliegenden Jahre mit den aktuellen Zahlen des Statistischen Bundesamtes dazu abgeglichen wurden. Die Zahl der Exzess-Todesfälle wurde berechnet über die Abweichung der tatsächlich beobachteten Mortalität zur erwarteten Mortalität. Zieht man einen Unsicherheitsbereich ab, der einer Standardabweichung der Differenzen (Residuen) zwischen Modell und Beobachtungswerten der influenzafreien Monate entspricht, erhält man die „konservative“ (vorsichtigere) Schätzung. Die Aufstellung in Tabelle 1 zeigt die konservativen Werte. Wie die geschätzten Zahlen zeigen, schwankt die Anzahl der Exzess-Toten beträchtlich zwischen den einzelnen Saisons, je nach dominierendem zirkulierendem Influenzavirustyp bzw. -subtyp und dessen Pathogenität. Zu beachten ist weiterhin, dass auch in Jahren, in denen keine Influenza-assoziierte Mortalität (Exzess-Mortalität) geschätzt werden kann, laborbestätigte Influenzatodesfälle gemäß IfSG an das RKI übermittelt werden (z. B. in der pandemischen Saison 2009/10: 258 laborbestätigte Todesfälle, Saison 2010/11: 160 Todesfälle). Die Gesamtmortalität lag dann noch im für diesen Zeitraum erwarteten Bereich (ohne Influenzaviruzirkulation). Außerdem sind die Anteile der Influenzavirustypen bzw. -subtypen, wie sie in den an das NRZ gesandten Proben nachgewiesen wurden, in Tabelle 1 enthalten.

In der Saison 2016/17 wurden 723 Todesfälle mit Influenza-Infektion gemäß IfSG an das RKI übermittelt. Bei 448 Fällen wurde vom Gesundheitsamt angegeben, dass die Person an der Influenzaerkrankung bzw. deren Folgen verstorben ist. Die Entscheidung, ob ein Fall als an oder in Folge einer Influenzaerkrankung verstorben übermittelt wird, treffen die Gesundheitsämter aufgrund der ihnen vorliegenden Informationen. Das können Einschätzungen der betreuenden Ärzte des Falles sein oder z. B. Angaben auf dem Totenschein. Von den 723 übermittelten Todesfällen waren 52 % männlich. Bezüglich der Altersverteilung wurden 681 (94 %) Todesfälle in der Altersgruppe ab 60 Jahre übermittelt, 450 (62 %) aller übermittelten Todesfälle waren 80 Jahre oder älter. In der Altersgruppe der

Tab. 1: Geschätzte Influenza-bedingte Exzess-Todesfälle (Exzess-Mortalität) seit 1988/89. Der Anteil des dominant in einer Saison zirkulierenden Influenzavirustyps bzw. -subtyps ist blau gekennzeichnet, bei Ko-Zirkulation eines zweiten Influenzavirustyps bzw. -subtyps von über 30 % ist die Angabe schwarz fett gedruckt.

Anteile der Nachweise im NRZ in %*

Saison	Exzess-Todesfälle, (gerundete, konservative Werte)	Exzess-Mortalität pro 100.000 Einwohner	A(H3N2)	A(H1N1)**	B
1988/89	0	0	19	76	4
1989/90	15.100	19	82	0	18
1990/91	3.200	4	0	15	85
1991/92	3.100	4	69	31	0
1992/93	8.600	11	16	0	84
1993/94	2.400	3	100	0	0
1994/95	6.500	8	19	2	79
1995/96	25.000	31	55	42	3
1996/97	8.700	11	39	6	55
1997/98	3.900	5	92	7	1
1998/99	15.100	18	67	0	33
1999/00	12.700	15	99	1	0
2000/01	0	0	0	95	5
2001/02	0	0	46,6	0,4	53
2002/03	8.000	10	86	0	14
2003/04	0	0	99	0	1
2004/05	11.700	14	54	26	20
2005/06	0	0	20	10	70
2006/07	200	0	85	14	1
2007/08	900	1	1	51	48
2008/09	18.800	23	72	6	21
2009/10	0	0	0	100	0
2010/11***	0	0	1 (1)	62 (65)	37 (34)
2011/12	2.400	3	75 (75)	1 (1)	24 (24)
2012/13	20.700	26	31 (32)	34 (37)	35 (31)
2013/14	0	0	61 (58)	30 (32)	9 (10)
2014/15	21.300	26	62 (61)	15 (14)	23 (25)
2015/16	n. v.	n. v.	2 (2)	43 (46)	55 (51)
2016/17	n. v.	n. v.	93 (93)	1 (1)	6 (6)

* die Angaben bis zur Saison 2006/07 beziehen sich auf die im NRZ untersuchten Isolate, ab der Saison 2007/08 wird die Verteilung der im Rahmen des Sentinels mittels PCR nachgewiesenen Influenzavirustypen bzw. -subtypen dargestellt.

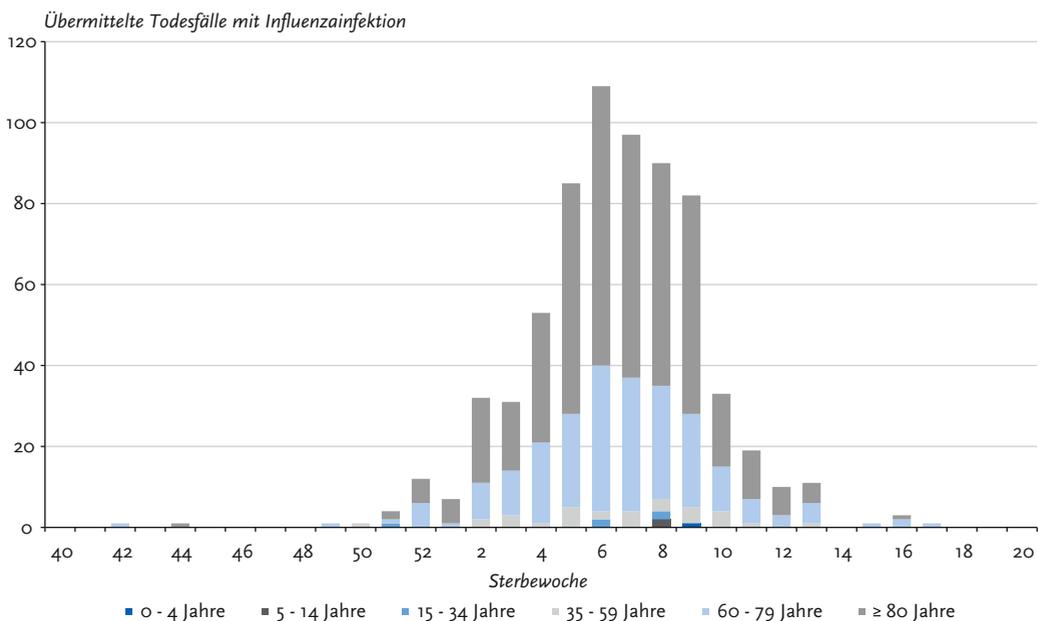
** seit der Saison 2009/10: A(H1N1)pdm09; in der Saison 2001/02: 0,3 % A(H1N2) und 0,1 % A(H1N1)

*** Ab Saison 2010/11 zeigen die Werte in Klammern die nach Altersgruppe, Positivenrate und Zahl der Influenza-assoziierten Konsultationen adjustierte Häufigkeitsverteilung der Influenzavirustypen und -subtypen.

n. v.: Daten sind noch nicht verfügbar

35- bis 59-Jährigen lagen 34 (5 %) der Fälle. Fünf (< 1 %) Todesfälle wurden in der Altersgruppe der 15- bis 34-Jährigen übermittelt, zwei in der Altersgruppe der 5- bis 14-Jährigen und ein Todesfall in der jüngsten Altersgruppe (0- bis 4-Jährige). Abbildung 18 zeigt die Altersverteilung nach Kalenderwoche des Todesdatums (Sterbewoche) (Datenstand: 31.07.2017).

Abb. 18: Zahl der an das RKI übermittelten Todesfälle mit Influenzainfektion in sechs Altersgruppen pro Woche, in der die Fälle verstarben (Sterbewoche), Saison 2016/17 (n = 684 mit Altersangabe).



5.4 Internationale Situation in der Saison 2016/17

Die Grippewelle 2016/17 begann in Europa früher als in den vergangenen Jahren. Bereits in der 46. KW 2016 überstieg die Influenza-Positivenrate für die in den Mitgliedsländern getesteten Proben den europäischen Grenzwert von 10 % für den Beginn der Grippewelle. Die Werte der klinischen Parameter für die Aktivität akuter respiratorischer Erkrankungen (ARE) und Grippe-typischer Erkrankungen (ILI) blieben aber bis zur 49. KW 2016 im Bereich der Hintergrund-Aktivität. Insgesamt dauerte die Phase erhöhter Influenza-Aktivität mit 27 Wochen in Europa länger als in der Vorsaisons mit 20 bis 22 Wochen. Der Höhepunkt der Influenza-Aktivität mit einer Influenzapositivenrate von über 50 % wurde in den Wochen 52/2016 bis 5/2017 beobachtet. Seit Beginn der Saison wurden fast nur Influenza A(H3N2)-Viren identifiziert, die in molekularen Analysen genetisch in die gleiche Gruppe wie der Impfstamm für A(H3N2) fielen, 3C.2a. Innerhalb dieser Gruppe gehörten wiederum die meisten charakterisierten A(H3N2)-Viren zu der Subgruppe 3C.2a1. Wie in den Vorsaisons, in denen Influenza A(H3N2)-Viren dominant zirkulierten, wurden auch in der Saison 2016/17 in vielen europäischen Ländern besonders viele Erkrankte in den höheren Altersgruppen gemeldet, auch schwere Krankheitsverläufe waren in dieser Altersgruppe am häufigsten. Im europäischen Projekt zum Monitoring von Mortalitätsdaten, EuroMOMO, wurde bereits in der 50. KW in Portugal ein Überschreiten der Grenzwerte beobachtet, das heißt, es starben mehr Menschen, als sonst für diesen Zeitraum erwartet wird. Diese Übersterblichkeit (Exzess-Mortalität) wurde kurz darauf auch in vielen anderen europäischen Ländern beobachtet, die zeitnah Mortalitätsdaten zur Verfügung stellen können und sich bei EuroMOMO beteiligen. Ein Großteil der Todesfälle konnte der Influenza zugeschrieben werden (siehe auch Kapitel 7.4). Insbesondere bei älteren Menschen ab 65 Jahre wurde ein Exzess beobachtet, in einigen Ländern aber auch in der Altersgruppe 15 bis 64 Jahre. Insgesamt erinnerte der Verlauf an die ebenfalls durch Influenza A(H3N2) dominierte Saison 2014/15, allerdings mit einem früheren Beginn. In Nordamerika war

die Saison auch durch die dominante Zirkulation von Influenza A(H3N2)-Viren gekennzeichnet, allerdings begann die Grippewelle nicht früher als in den Vorsaisons.

Wie auch in Europa wurden in den USA insbesondere bei älteren Menschen vermehrt schwere Krankheitsverläufe berichtet. Rund 60 % aller Influenza-bedingten Krankenhauseinweisungen gab es in der Altersgruppe ab 65 Jahre. Von den Influenzapatienten mit schweren Krankheitsverläufen, die hospitalisiert werden mussten, hatten 94 % mindestens eine vorbestehende Grunderkrankung. Am häufigsten mit knapp 52 % wurden bei den Erwachsenen kardiovaskuläre Grunderkrankungen berichtet, gefolgt von Stoffwechselerkrankungen (44 %), starkem Übergewicht (35 %) und chronischen Lungenerkrankungen mit 30 %. Bei den hospitalisierten Kindern hatten 56 % mindestens eine vorbestehende Grunderkrankung. Am häufigsten (26 %) wurde Asthma angegeben, gefolgt von neurologischen Störungen (23 %).

Im Gegensatz zu Europa, wo es bis zum Ende der erhöhten Influenza-Aktivität zu keiner nennenswerten Zirkulation von Influenza B kam, erhöhte sich in den USA der Anteil noch im Verlauf der Saison auf über 20 %. Die Wirksamkeit der Influenzaimpfung war eher moderat, dies wurde auch schon in früheren Saisons mit Influenza A(H3N2)-Zirkulation festgestellt. Detaillierte Ausführungen dazu sind im Kapitel 8 zu finden.

6 Weiterführende virologische Ergebnisse

Die in diesem Kapitel vorgestellten Ergebnisse zur antigenen und genetischen Charakterisierung der zirkulierenden Influenzaviren wurden nicht im Rahmen der AGI erbracht, wobei die im Rahmen der AGI isolierten Viren in die Analyse eingehen. Diese Daten wurden vom Nationalen Referenzzentrum für Influenza (NRZ) zur Verfügung gestellt und tragen zu einer umfassenden Analyse der Influenzasaison 2016/17 bei.

6.1 Isolierte Viren

In Deutschland wurden während der Saison insgesamt 1.283 Influenzaviren im NRZ und verschiedenen Laboratorien isoliert und im NRZ bezüglich ihres Antigenprofils und/oder genetisch charakterisiert.

Influenzavirusisolate wurden von nachfolgend aufgeführten Laboratorien zur weiteren Charakterisierung an das NRZ eingesandt:

- ▶ 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

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

Eine Übersicht über die in der Saison 2016/17 im NRZ charakterisierten Influenzaviren ist in den Tabellen 2 bis 5 dargestellt.

Tab. 2: Gesamtzahl der charakterisierten Influenzaviren aus Deutschland, Saison 2016/17.

KW	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52
A(H1N1)pdm09	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A(H3N2)	0	0	0	1	0	2	5	7	4	19	33	42	28
B	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	1	0	0
Σ	0	0	0	1	0	2	5	9	4	20	34	42	28

KW	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	Σ	
A(H1N1)pdm09	1	0	2	4	1	0	4	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13
A(H3N2)	77	82	102	132	161	111	125	75	53	38	20	10	1	2	2	0	0	0	0	0	0	1132
B	0	1	1	3	7	9	13	21	2	15	24	11	13	10	1	1	1	0	1	0	0	138
Σ	78	83	105	139	169	120	142	96	56	53	44	21	14	12	3	1	1	0	1	0	0	1.283

Tab. 3: Gesamtzahl der charakterisierten Influenza A(H1N1)pdm09-Viren aus Deutschland, Saison 2016/17.

KW	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17-19	Σ		
Baden-Württemberg																				1												1	
Bayern																						1											1
Berlin																																	0
Brandenburg																																	0
Bremen																																	0
Hamburg																																	0
Hessen																																	0
Mecklenburg-Vorpommern																																	0
Niedersachsen												1	1																				2
Nordrhein-Westfalen													1		1																		2
Rheinland-Pfalz																1																	3
Saarland																																	0
Sachsen																	2																2
Sachsen-Anhalt																		1															1
Schleswig-Holstein																																	0
Thüringen																															1		1
Σ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	4	1	0	4	1	0	4	0	1	0	0	0	0	0	0	13	

Tab. 4: Gesamtzahl der charakterisierten Influenza A(H3N2)-Viren aus Deutschland, Saison 2016/17.

KW	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17-20	Σ
Baden-Württemberg									1	3	9	2	13	15	21	38	37	25	10	6	4							1			210
Bayern					1					6	6	4	9	3	6	10	7	8	7	4	1	1									73
Berlin							1		5	2	2	2	3	2	4	2	6	2	5	1	1										38
Brandenburg									1	1	2	2	5	2	1	1	5	4	3	2	1	1									31
Bremen			1								1	1	1	1	1	3	3	4	2	2	1										19
Hamburg									1	1	1			1	1	1	1	2	1	1											10
Hessen												2	3	4	4	3	3	1	1	4	1	2	1								30
Mecklenburg-Vorpommern								1			1	1	1	2	1	3	1	1	1	3											16
Niedersachsen							1		2	5	7	10	18	16	12	13	13	6	20	9	15	8	10	2							167
Nordrhein-Westfalen							4	4	1	5	7	6	4	8	6	12	4	11	4	13	4	4	3	2	4						106
Rheinland-Pfalz											2	4	2	1	5	3	7	1	1	1											27
Saarland										1	1	1	1	4	2	4	1	1	1	1											17
Sachsen						1		2	7	2	1	5	7	11	11	19	11	12	15	7	7	1									119
Sachsen-Anhalt									2	2	1	1	2	4	7	7	19	17	12	6	3	7	3	3				1			97
Schleswig-Holstein															1	2	3	3	2	1	3										15
Thüringen									1	2	2	5	11	12	18	34	20	23	18	6	1	2	1	1							157
Σ	0	0	0	1	0	2	5	7	4	19	33	42	28	77	82	102	132	161	111	125	75	53	38	20	10	1	2	2	0	0	1.132

Tab. 5: Gesamtzahl der charakterisierten Influenza B-Viren aus Deutschland, Saison 2016/17.

KW	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17-19	Σ
Baden-Württemberg																			2				2	1	3						8
Bayern																			3	4	11		2	1		1					22
Berlin															1					1						1					3
Brandenburg																							1								1
Bremen																			2					4	1						7
Hamburg																															0
Hessen																		1						1							2
Mecklenburg-Vorpommern																								1							1
Niedersachsen									1	1							1	3	3	1	4	1	8	8	2	12	6			1	52
Nordrhein-Westfalen																2			3	2		1	3	1	1				1	14	
Rheinland-Pfalz								1										1			1			1							4
Saarland																								2		1					3
Sachsen																1	1	1			2	1	1	1	1	1	1			11	
Sachsen-Anhalt																					1	1	2	2			1			7	
Schleswig-Holstein																															0
Thüringen																		1			2										3
Σ	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	1	0	0	0	1	3	7	9	13	21	2	15	24	11	13	10	1	1	1	138	

6.2 Antigene Charakterisierung der Influenzaviren

Alle im NRZ isolierten bzw. an das NRZ eingesandten Influenzaviren wurden mit Hilfe spezifischer Immunsereen im Hämagglutinationshemmtest (HHT) hinsichtlich ihres antigenen Profils charakterisiert, sofern ein ausreichend hoher Hämagglutinations (HA)-Titer vorlag. Dies betraf alle A(H1N1)pdm09- und Influenza B-Viren. Der größte Teil der A(H3N2)-Viren war jedoch dadurch gekennzeichnet, dass sie zwar in Zellkultur angezüchtet werden konnten, aber keine Erythrozyten agglutinierten. Daher konnte für ca. 75 % der Influenza A(H3N2)-Viren keine Antigencharakterisierung durchgeführt werden. Diese Viren wurden jedoch in die Sequenzanalysen einbezogen.

Tab. 6: Antigene Analyse von Influenza A (H1N1)pdm09-Viren im HHT.

Virusisolat	Immunsereum California	Immunsereum Michigan
Impfstamm		
A/California/7/2009	5120	5120
A/Michigan/45/2015	5120	5120
Virusisolate		
A/Baden-Württemberg/119/2017	2560	5120
A/Bayern/81/2017	2560	5120
A/Niedersachsen/101/2017	1280	2560
A/Nordrhein-Westfalen/12/2017	160	320
A/Nordrhein-Westfalen/26/2017	320	320
A/Rheinland-Pfalz/42/2017	320	1280
A/Sachsen/26/2017	1280	2560
A/Sachsen/41/2017	2560	5120
A/Sachsen-Anhalt/3/2017	2560	5120
A/Thüringen/130/2017	1280	2560

Die Ergebnisse sind als reziproke Titer dargestellt. Höhere Titer beweisen eine größere Ähnlichkeit mit dem jeweils untersuchten Stamm.

6.2.1 Influenza A(H1N1)pdm09-Viren

Influenza A(H1N1)pdm09-Viren spielten in der Saison 2016/17 keine Rolle, denn sie wurden nur ganz vereinzelt nachgewiesen. Die 13 A(H1N1)pdm09-Viren waren dem Impfstamm für diese Saison, dem A/California/7/2009, noch sehr ähnlich (Tab. 6). Drei dieser Isolate wiesen einen vierfach oder mehr als vierfach reduzierten Titer im Vergleich zum California-Impfstamm auf. Weiterhin wurde auch der Stamm A/Michigan/45/2015 in die Analysen einbezogen, da er als Impfstamm für die Südhalbkugel für die Saison 2017 empfohlen wurde. Die wenigen A(H1N1)pdm09-Viren, die während der Saison 2016/17 in Deutschland zirkulierten, reagierten vergleichbar oder besser mit dem Immunsereum gegen den Stamm A/Michigan/45/2015. WHO-Daten vom Februar 2017 wiesen für die Stämme A/California/7/2009 und A/Michigan/45/2015 eher vergleichbare Antigenprofile aus. Vor allem aufgrund von serologischen Daten wurde der Stamm A/Michigan/45/2015 als neue H1N1-Komponente im Impfstoff für die Saison 2017/18 auf der Nordhalbkugel empfohlen.

6.2.2 Influenza A(H3N2)-Viren

Influenza A(H3N2)-Viren stellten 88 % aller isolierten Influenzaviren dar. Etwa 25 % dieser Viren konnten im Hämagglutinationshemmtest untersucht werden. Als Referenzsereen dienten Immunsereen gegen die Stämme A/Schweiz/land/9715293/2013, A/Hong Kong/4801/2014 und A/Slovenia/3188/2015. Unsere A(H3N2)-Viren reagierten noch recht gut mit dem Immunsereum gegen den Stamm A/Schweiz/land/9715293/2013 und wiesen auch ein ähnliches Antigenprofil mit dem Stamm A/Hong Kong/4801/2014 auf, der im Impfstoff für die Saison 2016/17 enthalten war. Hong Kong-like Viren sind Vertreter der Gruppe der 3C.2a-Viren, die bereits in der Saison 2015/16 zirkulierten. Das Immunsereum gegen den Stamm A/Slovenia/3188/2015 haben wir in unsere Analysen integriert, da Slovenia-like Viren das in den letzten Monaten neu entstandene 3C.2a1-Clade repräsentieren. Die in Deutschland während 2016/17 zirkulierenden A(H3N2)-Viren reagierten in der Regel noch etwas besser mit dem Immunsereum

gegen dieses 3C.2a1-Virus (Tab. 7). Daten für das WHO-Impfstoffmeeting im Februar 2017 belegten überwiegend vergleichbare Antigenprofile für 3C.2a- und 3C.2a1-Viren. Die Empfehlung für den Impfstoff der Saison 2017/18 lautet, die A(H3N2)-Komponente unverändert zu belassen. Somit ist der Stamm A/Hong Kong/4801/2014 auch im Impfstoff für 2017/18 enthalten.

Tab. 7: Antigene Analyse von Influenza A(H3N2)-Viren im HHT.

Virusisolat	Immuns Serum Hong Kong	Immuns Serum Slovenia
Impfstämme		
A/Hong Kong/4801/2014	320	160
A/Slovenia/3188/2015*	320	640
Virusisolate		
A/Baden-Württemberg/144/2017	640	1280
A/Bayern/53/2017	320	1280
A/Berlin/30/2017	20	160
A/Brandenburg/25/2017	40	160
A/Bremen/24/2017	80	640
A/Hessen/44/2017	20	160
A/Mecklenburg-Vorpommern/5/2017	40	320
A/Niedersachsen/141/2017	80	320
A/Nordrhein-Westfalen/99/2017	160	1280
A/Rheinland-Pfalz/27/2017	40	160
A/Saarland/23/2017	80	320
A/Sachsen/98/2017	320	1280
A/Sachsen-Anhalt/14/2017	160	640
A/Schleswig-Holstein/7/2017	160	1280
A/Thüringen/60/2017	80	640

Die Ergebnisse sind als reziproke Titer dargestellt. Höhere Titer beweisen eine größere Ähnlichkeit mit dem jeweils untersuchten Stamm.

*Es wurde ein Surrogatvirus aus der Saison 2016/17 eingesetzt.

6.2.3 Influenza B-Viren

Influenza B-Viren werden in zwei Linien unterteilt, die B/Yamagata/16/88- und die B/Victoria/2/87-Linie. Beide Linien ko-zirkulieren auf der Nordhalbkugel seit der Saison 2001/02 mit unterschiedlicher saisonaler Prävalenz. Influenza B-Viren stellten 2016/17 nur 11 % aller isolierten Influenzaviren dar. Von den 138 Typ B-Viren entfallen 24 auf die Victoria-Linie, die im trivalenten Impfstoff für 2016/17 enthalten ist. Diese Viren reagierten noch gut bis sehr gut mit dem Immuns Serum gegen den Impfstamm B/Brisbane/60/2008 (Tab. 8). Die überwiegende Mehrzahl (82 %) der Typ B-Viren repräsentierte die Yamagata-Linie. Diese Typ B-Viren reagierten noch sehr gut mit dem Immuns Serum gegen den aktuell nur im tetravalenten Impfstoff enthaltenen Impfstamm B/Phuket/3073/2013 (Tab. 8). Was die Ko-Zirkulation der Influenza B-Linien anbelangt, zeigte die Analyse der im Rahmen des AGI-Sentinel identifizierten B-Viren ein nahezu vergleichbares Bild mit 15 % Viren der Victoria- und 85 % Viren der Yamagata-Linie. Im Vergleich dazu wurden auf europäischer Ebene B-Viren der Yamagata-Linie zu 55 % und Typ B-Viren der Victoria-Linie zu 45 % nachgewiesen. Im trivalenten Impfstoff für 2017/18 wird erneut der Stamm B/Brisbane/60/2008 enthalten sein, während im tetravalenten Impfstoff zusätzlich die Yamagata-Komponente mit dem Stamm B/Phuket/3073/2013 vertreten ist.

Tab. 8: Antigene Analyse von Influenza B-Viren im HHT.

Virusisolat	Immuns Serum Brisbane	Immuns Serum Phuket
Impfstämme		
B/Phuket/3073/2013	<10	320
B/Brisbane/60/2008	640	<10
Virusisolate Yamagata-Linie		
B/Baden-Württemberg/9/2017	<10	640
B/Bayern/22/2017	<10	1280
B/Berlin/1/2017	<10	320
B/Brandenburg/1/2017	<10	320
B/Bremen/7/2017	<10	1280
B/Hessen/2/2017	<10	320
B/Mecklenburg-Vorpommern/1/2017	<10	640
B/Niedersachsen/44/2017	<10	320
B/Nordrhein-Westfalen/10/2017	<10	320
B/Rheinland-Pfalz/3/2017	<10	640
B/Saarland/3/2017	<10	320
B/Sachsen/7/2017	<10	320
B/Sachsen-Anhalt/1/2017	<10	640
B/Thüringen/2/2017	<10	1280
Virusisolate Victoria-Linie		
B/Baden-Württemberg/2/2017	320	<10
B/Bayern/20/2017	320	<10
B/Bremen/4/2017	320	<10
B/Hessen/1/2017	160	<10
B/Niedersachsen/20/2017	160	<10
B/Nordrhein-Westfalen/12/2017	160	<10
B/Sachsen/1/2017	160	<10
B/Sachsen-Anhalt/4/2017	640	<10

Die Ergebnisse sind als reziproke Titer dargestellt. Höhere Titer beweisen eine größere Ähnlichkeit mit dem jeweils untersuchten Stamm.

6.3 Molekulare Charakterisierung der Influenzaviren

Um die Evolution der Hämagglutinin(HA)- und Neuraminidase (NA)-Gene der zirkulierenden Influenzaviren darzustellen, wurden in die phylogenetischen Analysen neben Viren der aktuellen Saison 2016/17 auch Viren einbezogen, die für die vorhergehenden Saisons repräsentativ sind (Abb. 19 – 20, 23 – 26). Es wurden Sequenzen von Influenza A(H1N1)pdm09- (HA: nt84 – nt1715, NA: nt57 – nt1370), A(H3N2)- (HA: nt78 – nt1703, NA: nt41 – nt1360) und von Influenza B- (HA-Yam: nt79 – nt1752, HA-Vic: nt79 – nt1788, NA-Yam/Vic: nt54 – nt1430) Viren untersucht. Entsprechend ihres saisonalen Auftretens wurden die NRZ-Sequenzen von A(H1N1)pdm09- und Influenza B-Viren in blau (2016/17), schwarz (2015/16), und grau (2014/15) markiert. Bei den A(H3N2)-Viren wurden NRZ-Sequenzen aus der Saison 2015/16 grau markiert und NRZ-Sequenzen aus der Saison 2016/17 wurden entsprechend ihrer Zuordnung zu Gruppen unterschiedlich farblich markiert. Viren aus dem Clade 3C.2a1 wurden in blau und Viren aus dem Clade 3C.2a in schwarz markiert. NRZ-Sequenzen von Viren aus dem Clade 3C.3a wurden hellblau markiert. HA- und NA-Sequenzen aus reassortierten Viren wurden zusätzlich schwarz umrahmt. Die Referenzsequenzen der WHO wurden schwarz/kursiv markiert und die aktuellen Impfstämme zusätzlich grau unterlegt und schwarz umrahmt. Substitutionen im HA1-Bereich des HA sind schwarz und im HA2-Bereich blau unterlegt. In der Regel wurden Substitutionen nur angegeben, die bei mindestens zwei Sequenzen detektiert wurden. Die Ergebnisse der molekularen Charakterisierung von Viren aus Ausbrüchen wurden unter dem Punkt 6.3.3 separat dargestellt. Bei der phylogenetischen Analyse der Viren aus Ausbrüchen wurden nur die Substitutionen angegeben, die für diese Viren bzw. Virusgruppe spezifisch waren. Für die Isolatnamen wurden folgende Abkürzungen verwendet: BWB: Baden-Württemberg, BAY: Bayern, BLN: Berlin, BBG: Brandenburg, BRE: Bremen, HAM: Hamburg, HES: Hessen, MVP: Mecklenburg-Vorpommern, NSA: Niedersachsen, NRW: Nordrhein-Westfalen, RPF: Rheinland-Pfalz, SAS: Sachsen, SAT: Sachsen-Anhalt, SAL: Saarland, SHO: Schleswig-Holstein, THR: Thüringen.

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

Die phylogenetische Analyse der A(H1N1)pdm09 HA-Sequenzen zeigt, dass seit der Saison 2013/14 ausschließlich Viren der Gruppe 6B zirkulierten, für die die Substitutionen K163Q und A256T (relativ zu A/California/7/2009) charakteristisch sind. Seit der Saison 2014/15 zirkulierte eine neue Gruppe von 6B-Viren, die zusätzlich die Substitution S84N (13 %) aufwies. In der Saison 2015/16 waren Viren dieser Gruppe nur zu 3 % vertreten. Der überwiegende Anteil (95 %) der Viren gehörte zur neuen Viren-Gruppe 6B.1, die zusätzlich zu S84N die Substitutionen S162N und I216T hatten. Die Aminosäuren 162 und 163 sind in der Antigenomäne Sa (entspricht der Antigenomäne B) lokalisiert. Neben den 6B- und den neuen 6B.1-Viren zirkulierten in der Saison 2015/16 zu einem geringen Anteil (2 %) auch Viren, die durch die Substitutionen V152T und V173I sowie D174E im HA2 charakterisierbar sind und als 6B.2-Viren bezeichnet werden. In der aktuellen Saison waren A(H1N1)pdm09-Viren auf europäischer Ebene nur zu 1 % vertreten. In Deutschland wurden ausschließlich 6B.1-Viren nachgewiesen (Abb. 19).

Die phylogenetische Analyse des NA-Gens von A(H1N1)pdm09-Viren zeigt im Vergleich zum HA-Gen keine bedeutenden Unterschiede (Daten nicht gezeigt). Viren, die dem Clade 6B zuzuordnen sind, wiesen im NA die Substitutionen I34V, I321V und K432E und z. T. L401/N386K auf (relativ zu A/California/7/2009). Seit der Saison 2014/15 zirkulierte eine neue Subgruppe von Viren, welche in der NA die Substitutionen V264I/N270K gemeinsam haben. In 2015/16 und in der aktuellen Saison dominierten Viren, die zusätzlich die Substitutionen V131/I1314M aufwiesen.

6.3.2 Molekulare Analyse von Influenza A(H3N2)-Viren

In Deutschland wurden seit der Saison 2013/14 ausschließlich A(H3N2)-Viren der Gruppen 3C.2 und 3C.3 identifiziert. In der Saison 2015/16 wurden in Deutschland nur wenige A(H3N2)-Viren nachgewiesen, welche zu den genetischen Gruppen 3C.2a- (56 %) und 3C.3a (44 %) gehörten.

3C.3a-Viren werden durch die Substitutionen A138S, F159S, N225D und z. T. K326R (relativ zu A/Texas/50/2012) charakterisiert und 3C.2a-Viren durch die Substitutionen L3I, N144S, F159Y, K160T, N225D, Q311H sowie D160N im HA2. Darüber hinaus zirkulierte in 2015/16 eine neue Subgruppe der 3C.2a-Viren, die zusätzlich die Substitutionen N171K, I77V/G155E im HA2 und z. T. N121K aufwiesen und als 3C.2a1-Viren bezeichnet werden. In der aktuellen Saison dominierten A(H3N2)-Viren in Deutschland und auf europäischer Ebene. Viren der neuen Gruppe 3C.2a1 waren am häufigsten vertreten und zirkulierten zu 76 % in Deutschland. 3C.2a-Viren, welche durch den aktuellen Impfstamm A/Hong Kong/4801/2014 repräsentiert werden, waren zu 24 % und 3C.3a-Viren nur vereinzelt nachweisbar (Abb. 20). In 2016/17 wurden im Verlauf der Saison neue Subgruppen in der Gruppe 3C.2a1 (n = 6) und 3C.2a (n = 2) identifiziert. Die neuen Subgruppen/Varianten wiesen charakteristische Aminosäuresubstitutionen auf, die überwiegend in den Antigenomänen D und A lokalisiert waren. Zusätzlich zeigte die dominierende 3C.2a1-Subgruppe (26 %, T135K-Variante) eine Substitution der Aminosäure 135, welche eine duale Funktion hat und in der Antigenomäne A und Rezeptor-Bindungsstelle (130-loop) lokalisiert ist. Diese Subgruppe zeigte auch die höchste Prävalenz in der Gruppe der Geimpften (36 %) (Abb. 21). Viren dieser Subgruppe wurden zum ersten Mal Anfang Dezember nachgewiesen und gehörten seit der zweiten Kalenderwoche zu den dominierenden Viren (Abb. 22).

Die Phylogenie der HA- und NA-Gene von A(H3N2)-Viren, die in der aktuellen Saison 2016/17 zirkulierten, ist überwiegend übereinstimmend (Abb. 23). Darüber hinaus wurden bei 3C.2a1-Viren und bei 3C.2a-Viren Reassortanten (schwarz umrahmt) identifiziert, bei denen die NA-Gene anders clusterten als die HA-Gene. Bei dem Hauptteil der 3C.2a1- und 3C.2a-Viren wurde die NA-Substitution D339N identifiziert.

Abb. 19: Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von Influenza A(H1N1)pdm09-Viren. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind kursiv geschrieben, der Impfstamm für 2016/17 ist zusätzlich grau unterlegt und schwarz umrahmt.

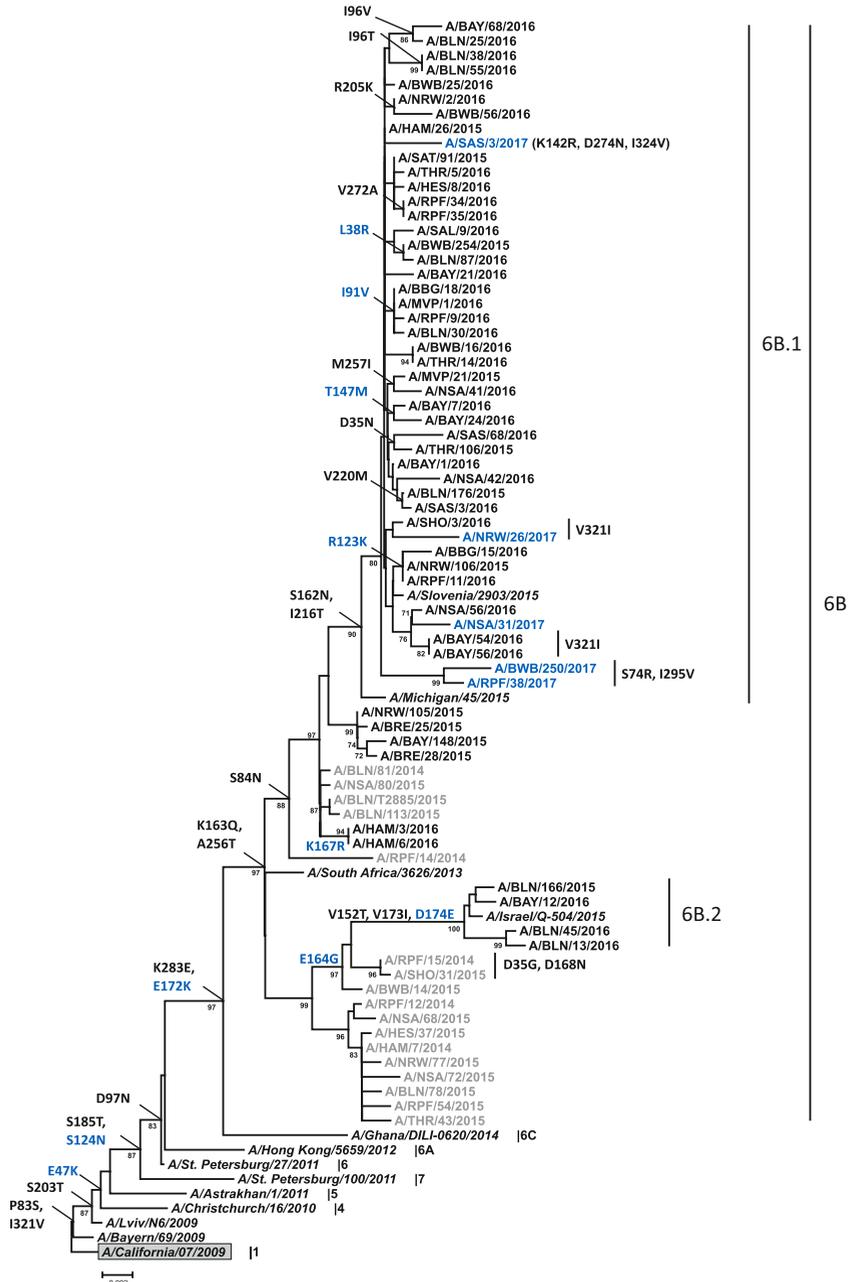


Abb. 20: Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von A(H₃N₂)-Viren. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind kursiv geschrieben, der Impfstamm (2016/17) ist zusätzlich grau unterlegt und schwarz umrahmt.

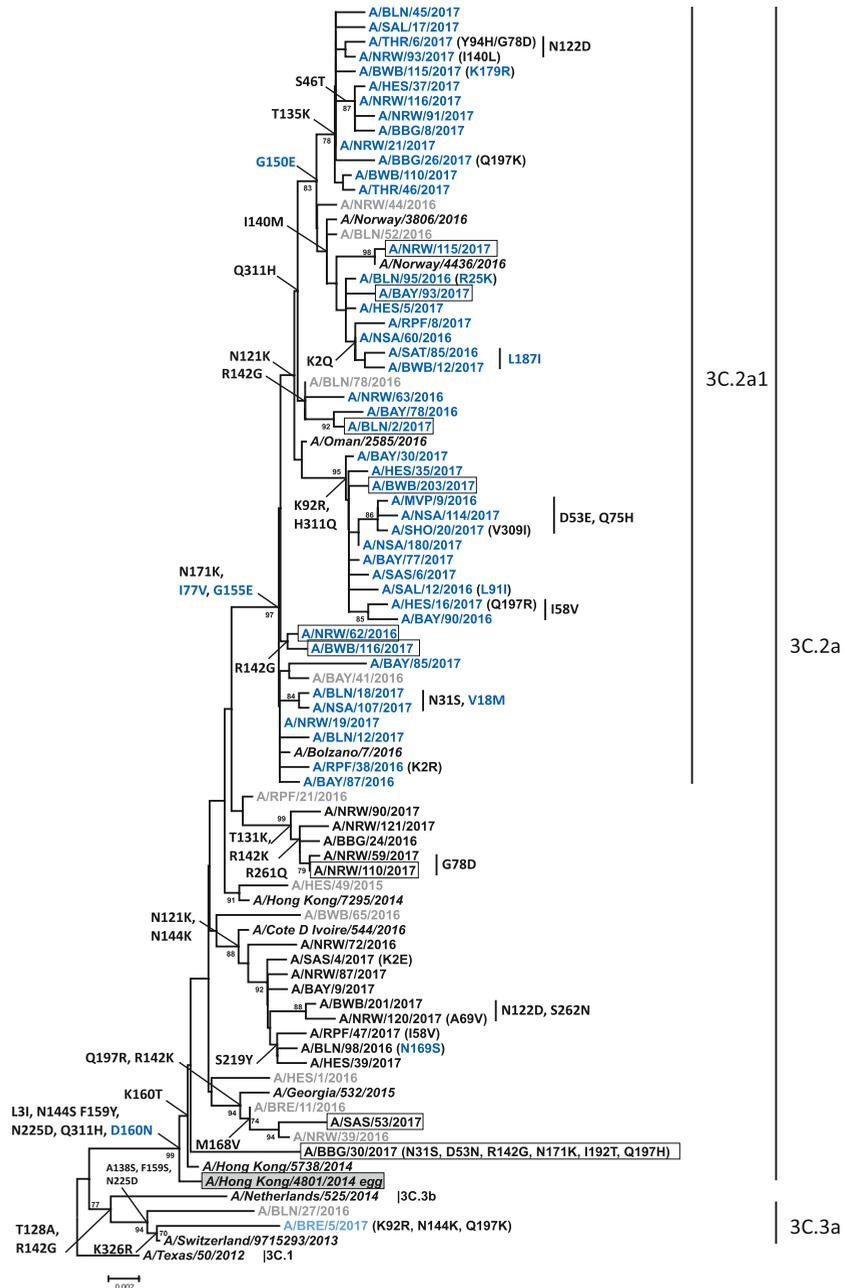


Abb. 21: Anteil der verschiedenen A(H₃N₂)-Subgruppen innerhalb der Gruppen 3C.2a1 (dunkel- bzw. hellblaue Säulen) und 3C.2a (schwarze bzw. graue Säulen) und die für jede Variante charakteristischen Aminosäuresubstitutionen (Gesamt 3C.2a1 und 3C.2a: n = 252, darunter Proben von geimpften Patienten: n = 28).
-A, -B, -C, -D, -E: Antigenomänen; RBS: Rezeptorbindungsstelle; *: Substitution im HA-2

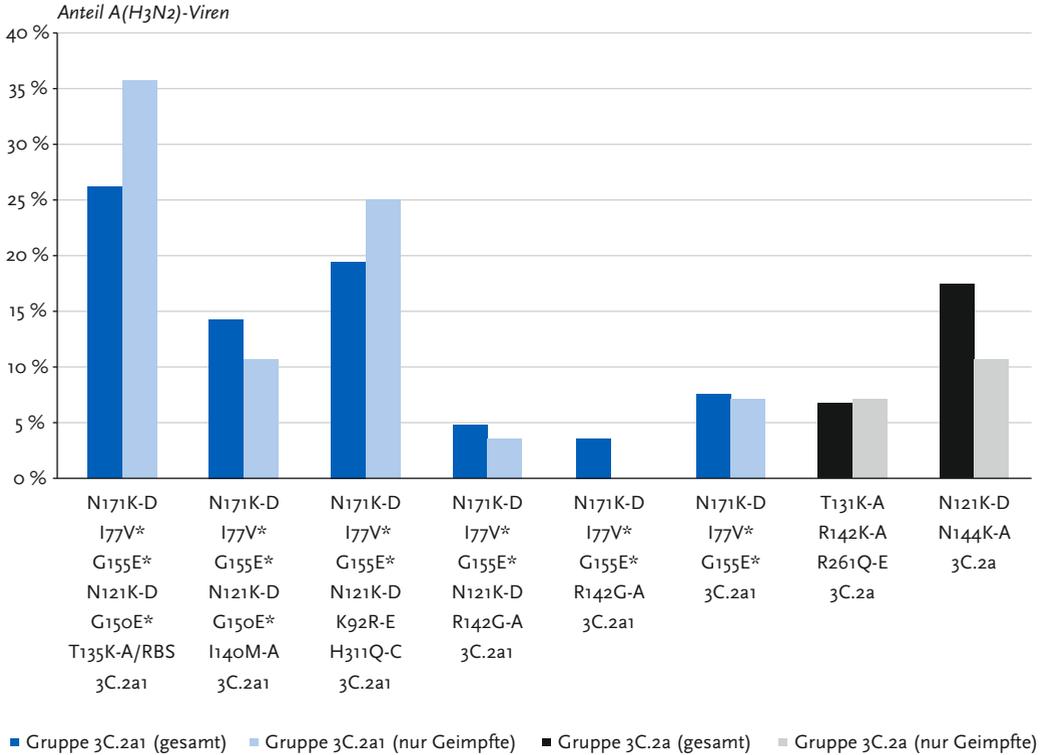


Abb. 22: Ko-Zirkulation der verschiedenen A(H3N2)- Subgruppen innerhalb der Gruppen 3C.2a1 und 3C.2a je Kalenderwoche.
 *: Substitution im HA-2

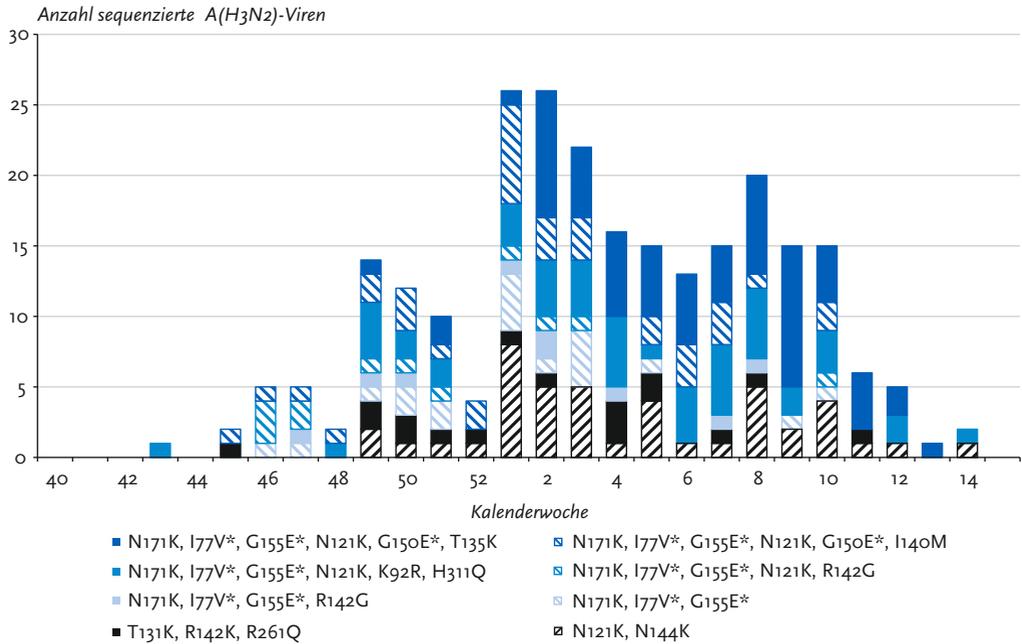
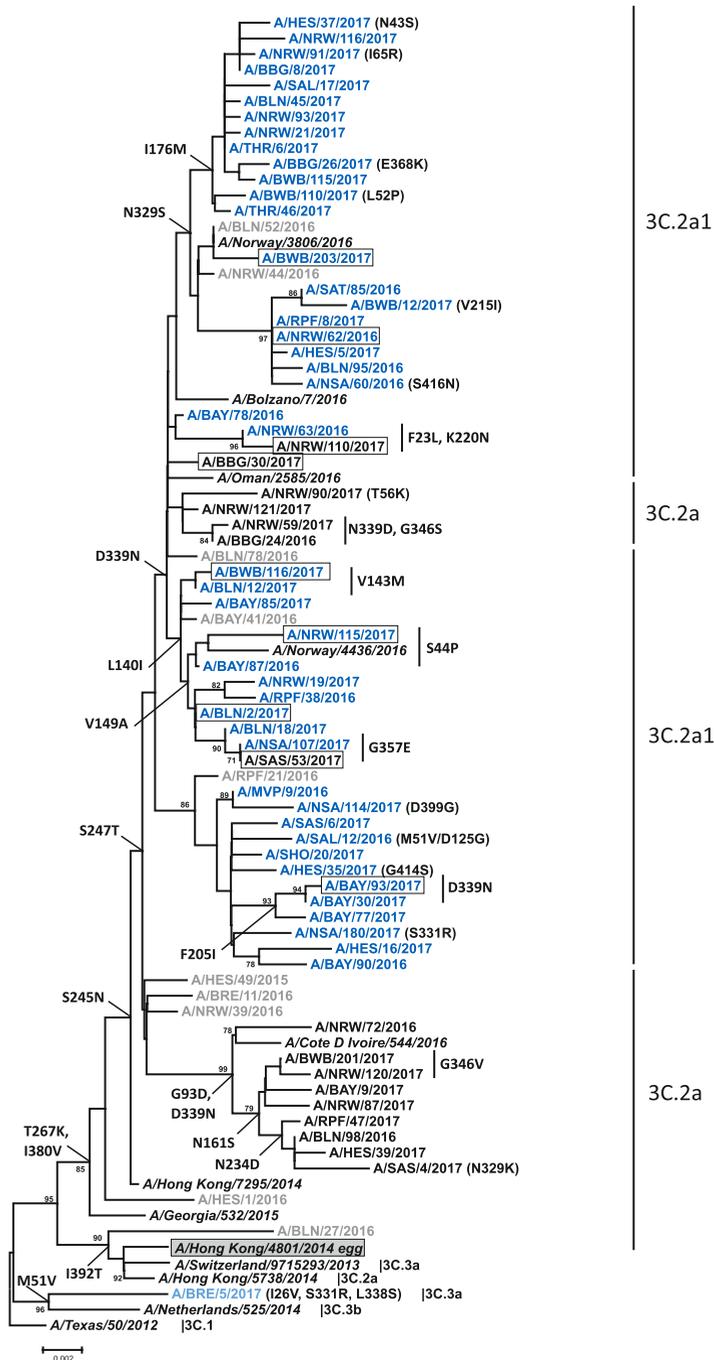


Abb. 23: Phylogenetische Analyse des Neuraminidasegens von A(H3N2)-Viren. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind kursiv geschrieben, der Impfstamm (2016/17) ist zusätzlich grau unterlegt und schwarz umrahmt.



6.3.3 Aufklärung von Ausbrüchen

Während der Saison 2016/17 hat das NRZ in Zusammenarbeit mit den zuständigen Gesundheitsämtern an der Aufklärung von vier Influenzaausbrüchen mitgewirkt. Alle vier Ausbrüche wurden durch Influenza A(H₃N₂)-Viren verursacht. Die im Rahmen dieser Ausbrüche isolierten H₃N₂-Viren sind den 3C2a1- und den 3C.2a-Viren zuzuordnen.

Ausbruch in einem Krankenhaus (Ausbruch 1)

Der Ausbruch begann am 12.02.2017 und endete mit der Isolation des letzten Erkrankten am 22.02.2017. Der Symptombeginn des ersten Patienten war am 12.02.2017, der des letzten am 14.02.2017. Die Erkrankungen konzentrierten sich auf einer Station. Hauptsymptomatik bei den Erkrankten war Fieber, Abgeschlagenheit und z. T. leichter Husten. Die Erkrankung verlief insgesamt sehr milde, Komplikationen oder Todesfälle gab es keine. Keiner von den Patienten war zum damaligen Zeitpunkt geimpft. Es wurde keine Therapie oder Prophylaxe mit Oseltamivir durchgeführt.

Insgesamt gab es sieben labordiagnostische Nachweise, welche zur Typisierung an das NRZ gesandt wurden. Die molekulare Analyse zeigte, dass vier Viren dem 3C.2a1-Clade zuzuordnen waren und drei Viren die Hong Kong/4801/2014-Variante (3C.2a) repräsentierten (Abb. 24). Die vier 3C.2a1-Viren sind in ihrem HA-Gen identisch, gehören zu einer kleinen Subgruppe, die durch eine zusätzliche Aminosäuresubstitution (S46T) charakterisiert ist. Die drei Hong Kong-like Viren sind in ihrem HA-Gen sehr ähnlich, trennen sich in einer kleinen Subgruppe mit den Substitutionen S62N und N122D von den anderen Viren in diesem Cluster ab. Darüber hinaus sind die Viren dieses Ausbruchs durch eine zusätzliche Aminosäuresubstitution (A69V) gekennzeichnet. Diese Daten zeigen, dass der Ausbruch nicht durch einen Indexpatienten allein verursacht wurde und es im Laufe des Ausbruchs zu einem zweiten Eintrag kam.

Ausbruch in einem Krankenhaus (Ausbruch 2)

Dieser Ausbruch ereignete sich in einem Krankenhaus, in dem mehrere Stationen betroffen waren. Auf einer Station (I) dauerte der Ausbruch vom 17.1.2017 bis 26.1.2017 und auf einer anderen

Station (II) vom 18.01.2017 bis 30.01.2017. Auf beiden Stationen erkrankten insgesamt 17 Patienten und fünf Mitarbeiter des medizinischen Personals. Hauptsymptomatik bei den Erkrankten war Fieber, Heiserkeit, Halsschmerzen und Husten. Nach zwei bis drei Tagen war das Fieber oft rückläufig. Todesfälle gab es keine. Von einer Station (II) wurde berichtet, dass alle Patienten mit Oseltamivir behandelt wurden.

Es wurden fünf PCR-positive Proben eingesandt, die von vier Stationen stammten und alle sequenziert werden konnten. Drei im Rahmen dieses Ausbruchs identifizierte Viren (Stationen III und IV) sind eng verwandt mit den H₃N₂-Viren des Ausbruchs 1 und auch im HA-Gen durch die zusätzliche Substitution S46T gekennzeichnet. Das HA-Gen dieser drei Viren ist jedoch nicht absolut identisch, wie die phylogenetische Analyse zeigt. Die anderen beiden im Rahmen dieses Ausbruchs identifizierten A(H₃N₂)-Viren (Stationen I und II) gehören ebenfalls zum Clade 3C.2a1, clustern aber ganz verschieden von den anderen drei Viren dieses Ausbruchs (Abb. 24). Diese Daten zeigen, dass der Ausbruch nicht durch einen Indexpatienten allein verursacht wurde und es im Laufe des Ausbruchs zu einem zweiten Eintrag kam.

Ausbruch in einem Diabetes-Zentrum (Ausbruch 3)

Der erste Influenza-Fall trat am 13.12.2016 auf. In dem Diabetes-Zentrum wurden zu dieser Zeit 135 Patienten stationär behandelt, von denen 15 erkrankten. Die Anzahl der Mitarbeiter beträgt 92, von denen sieben erkrankten. Der Ausbruch erstreckte sich über sieben Tage und der letzte Fall wurde am 19.12.2016 registriert. In diesem Zeitraum traten täglich neue Erkrankungen auf. Die Symptomatik war durch einen akuten Krankheitsbeginn, Fieber, Husten und Gliederschmerzen gekennzeichnet. Todesfälle gab es keine. Insgesamt handelte es sich um milde Krankheitsverläufe. Unter den Erkrankten waren sechs Personen geimpft. Allen Mitarbeitern wurde die Impfung angeboten. Keiner der Fälle wurde mit Oseltamivir behandelt.

Zur Abklärung des Ausbruchs wurden sechs Proben an das NRZ versandt, die alle sequenziert werden konnten. Das HA-Gen konnte vollständig analysiert werden und zeigte identische

Sequenzen für die Viren aller sechs untersuchten Patientenproben (Abb. 24). Alle Sequenzen sind durch eine Aminosäuresubstitution (R261Q) charakterisiert und bilden eine kleine Subgruppe innerhalb der 3C.2a1-Viren.

Ausbruch in einem Krankenhaus (Ausbruch 4)

Bei diesem Ausbruch waren drei Stationen mit etwa 70 belegten Betten betroffen. Mit der Vollpflege waren 45 Angestellte betraut. Vom Personal erkrankten wenige und es wurde zuletzt nur geimpft Personal eingesetzt.

Der Ausbruch begann am 23.12.2016 und endete am 02.01.2017, die Erkrankungen traten alle ein bis zwei Tage auf. Es erkrankten 36 der Patienten mit akutem Erkrankungsbeginn, Fieber und trockenem Husten. Oseltamivir wurde ab der zweiten Hälfte des Ausbruchs eingesetzt. Laut Angabe der Klinik war keiner der Patienten geimpft. Es traten keine Todesfälle auf.

Zur Abklärung des Ausbruchs wurden vier Proben an das NRZ versandt. Drei Proben waren aufgrund ihrer geringen Viruslast für weitere Analysen ungeeignet. Von einer Probe konnte das HA-Gen vollständig sequenziert werden. Dieses A(H3N2)-Virus war eng verwandt mit einer Subgruppe der Hong Kong-like Viren, die durch eine zusätzliche Aminosäuresubstitution (R261Q) gekennzeichnet ist. Das Virus aus diesem Ausbruch weist zusätzlich M133T im HA2 auf (Abb. 24).

6.3.4 Molekulare Analyse von Influenza B-Viren

In der aktuellen Saison 2016/17 zirkulierten überwiegend Influenza B-Viren der Yamagata-Linie (82 %). Diese Viren repräsentieren die Gruppe 3-Viren, die durch die Substitutionen S150I/N165Y/S229D (relativ zu A/Florida/4/2006) charakterisiert sind (Abb. 25). Die Substitutionen S150I/N165Y sind in zwei der vier Antigenomänen des Hämagglutinins lokalisiert. In der Saison 2014/15 dominierten Viren, die zusätzlich die Substitution M251V (71 %) aufwiesen. In der aktuellen Saison zirkulierte ausschließlich diese M251V-Subgruppe. Eine Ausnahme war das Influenzavirus B/NRW/1/2017. Dieses Virus hatte die Substitution M251I. Außerdem wurde in der M251V-Subgruppe ein Influenzavirus (B/NRW10/2017) mit der Deletion D180

im HA2 des Hämagglutinins identifiziert. Gruppe 3-Viren der Yamagata-Linie zirkulierten in der aktuellen Saison auch international. Die Charakterisierung der in Deutschland zirkulierenden Influenza B-Viren der Yamagata-Linie zeigte somit eine sehr gute Übereinstimmung mit den internationalen Analysedaten.

In der aktuellen Saison zirkulierten auch Influenza B-Viren der Victoria-Linie (18 %), die zur Gruppe 1A gehören. Die in Deutschland identifizierten 1A-Viren können durch die Substitutionen N129D/V146I (relativ zu B/Malaysia/2506/2004) charakterisiert werden. Die beiden Substitutionen sind in zwei der vier Antigenomänen des Hämagglutinins lokalisiert. Die phylogenetische Analyse zeigt, dass diese Viren zwei verschiedenen Subgruppen zugeordnet werden können (Abb. 26). In 2016/17 zirkulierte ausschließlich die Gruppe der Viren, die zusätzlich die Substitution I117V in der Antigenomäne des Hämagglutinins aufwiesen. Auch international repräsentierten alle Influenza B-Viren der Victoria-Linie von 2016/17 die Subgruppe mit der Substitution I117V. Darüber hinaus wurde in einigen Ländern eine Gruppe von Influenza B-Viren entdeckt, die zwei Aminosäure-Deletionen (K162, N163) hatte. Die in Deutschland isolierten Viren wiesen keine Deletion an diesen Positionen auf.

Die phylogenetische Analyse beider viraler Oberflächenproteine HA und NA der aktuell zirkulierenden Viren der Yamagata-Linie war übereinstimmend. Die NA-Gene sind der Gruppe 3 zuzuordnen (Daten nicht gezeigt).

Auch die Phylogenie der HA- und NA-Gene der aktuell zirkulierenden Victoria-Viren ist übereinstimmend und zeigt, dass die Viren, die eine I117V-Gruppe in der HA Phylogenie bilden, auch im NA-Gen einer separaten genetischen Gruppe zugeordnet werden können (Daten nicht gezeigt). Diese Viren tragen die charakteristische Substitution I20V.

Abb. 24: Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von A(H3N2)-Viren, die im Rahmen von Ausbruchuntersuchungen in medizinischen Versorgungseinrichtungen identifiziert wurden. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind kursiv geschrieben, der Impfstamm für 2016/17 ist zusätzlich grau unterlegt und schwarz umrahmt.

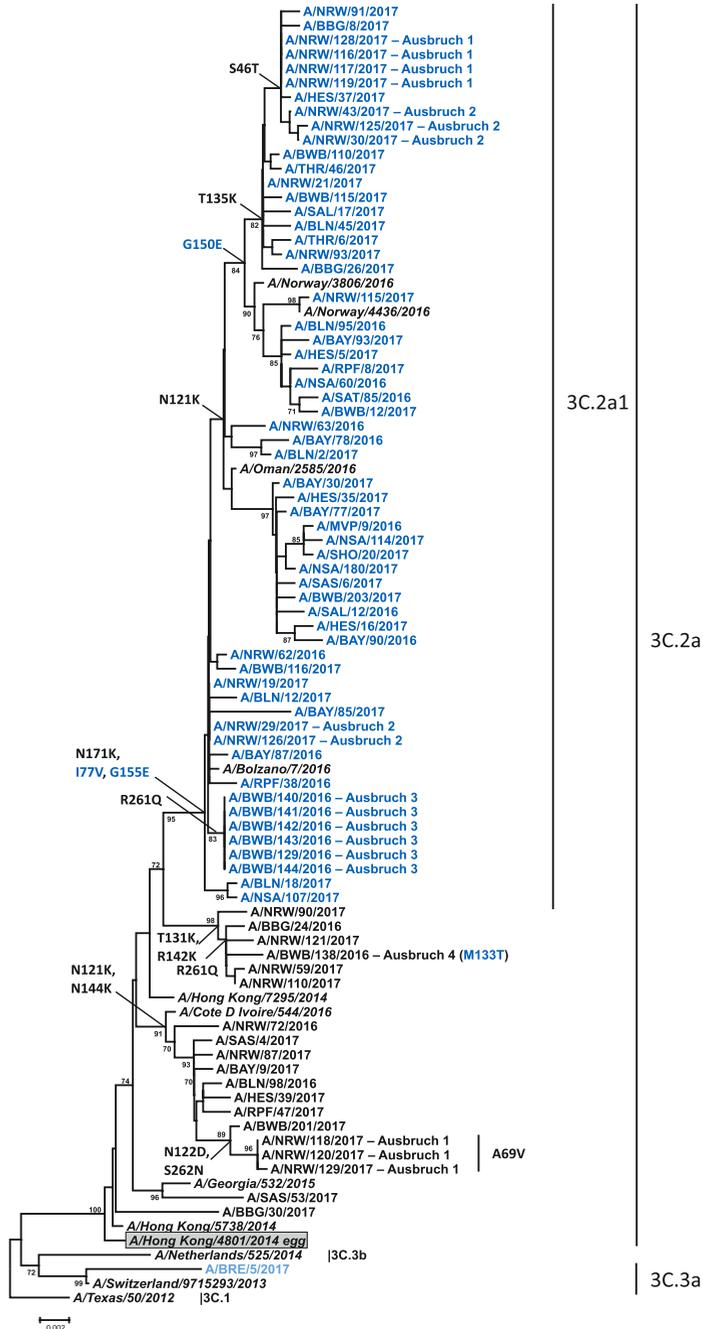


Abb. 25: Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von Influenza B-Viren der Yamagata-Linie. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind kursiv geschrieben, der Impfstamm (2016/17) im tetravalenten Impfstoff ist zusätzlich grau unterlegt und schwarz umrahmt.

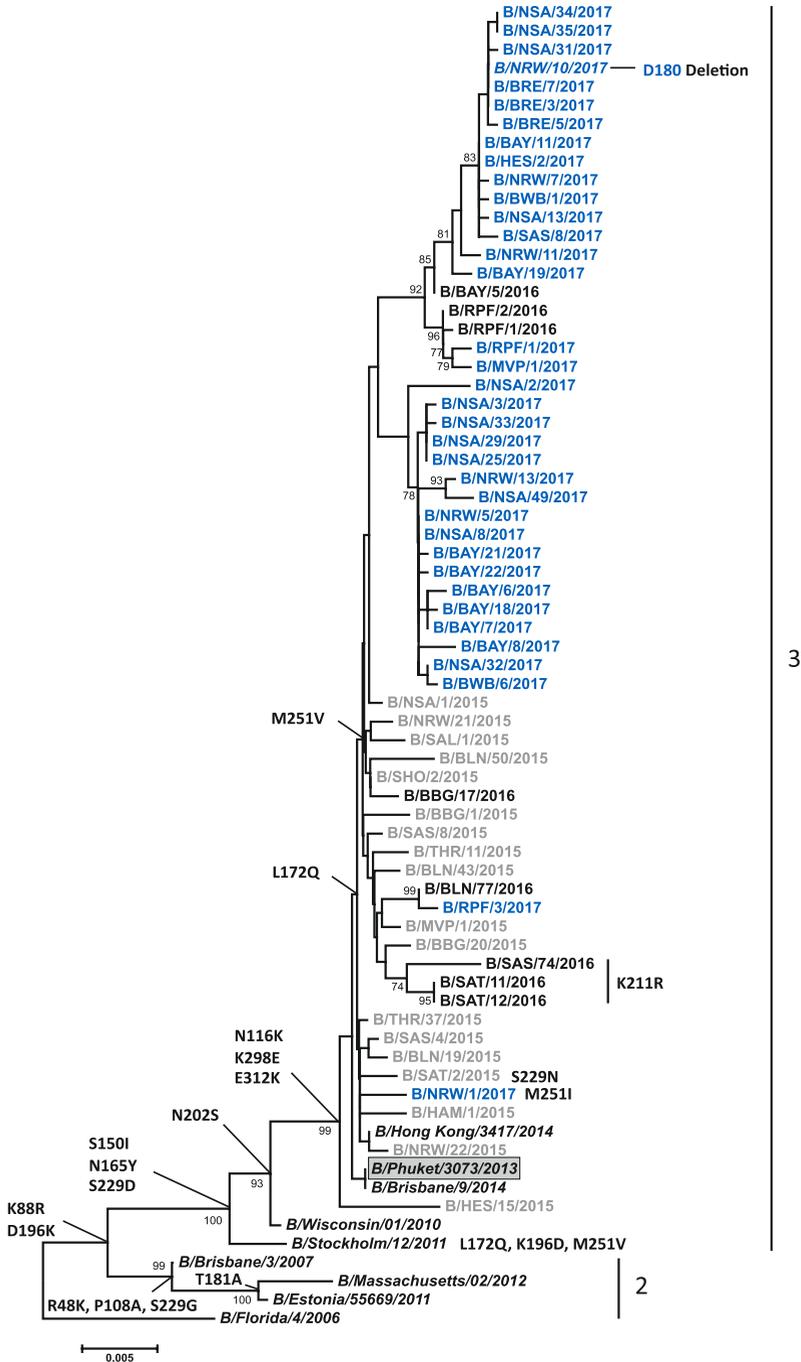
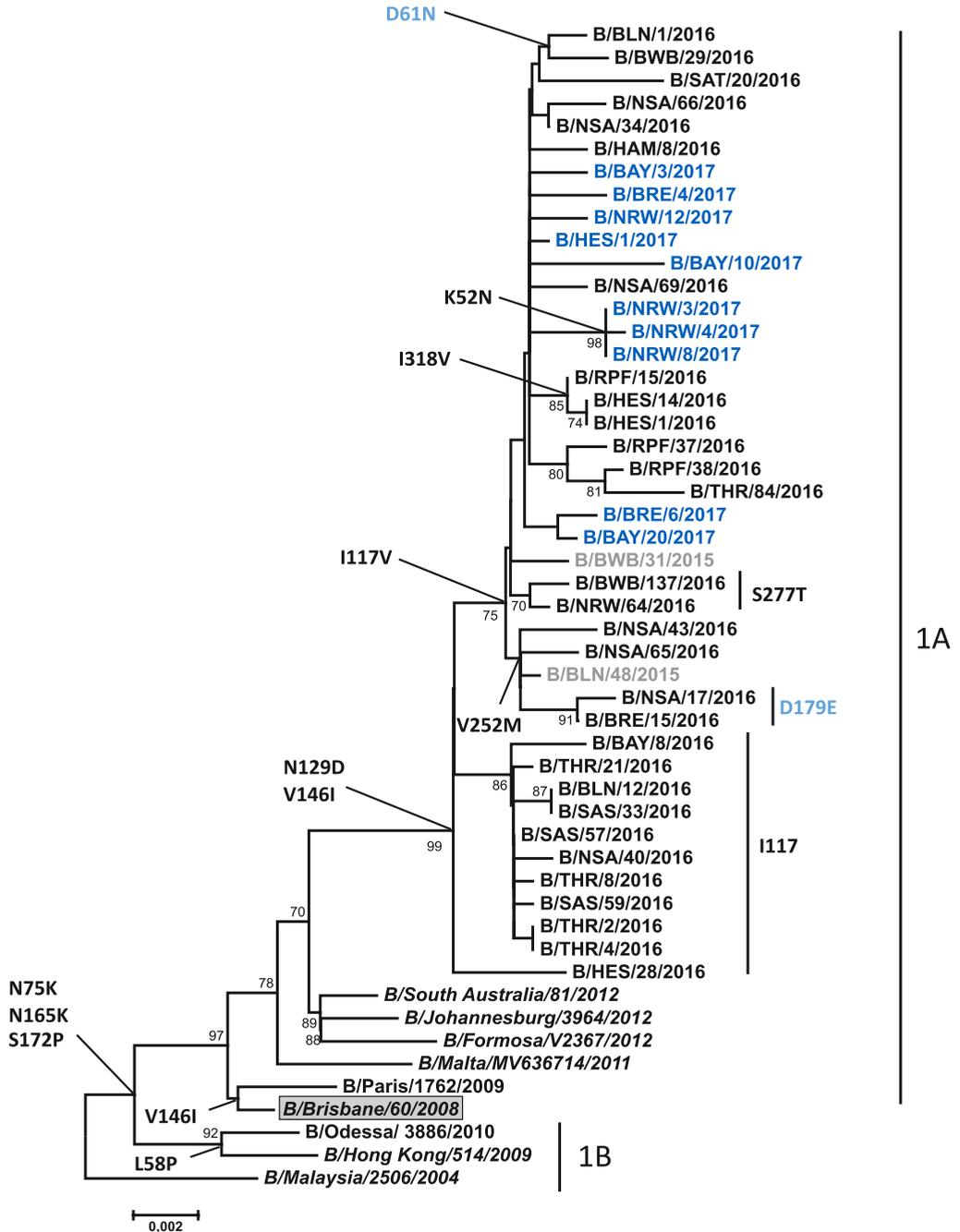


Abb. 26: Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von Influenza B-Viren der Victoria-Linie. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind kursiv geschrieben, der Impfstamm (2016/17) ist zusätzlich grau unterlegt und schwarz umrahmt.



6.4 Untersuchungen zur antiviralen Resistenz

Gegen die zurzeit in Deutschland zirkulierenden Influenza A-Viren der Subtypen A(H₃N₂), A(H₁N₁)pdm09 und Influenza B-Viren sind nur die Wirkstoffe aus der Gruppe der Neuraminidase (NA)-Hemmer wirksam. Sie hemmen selektiv die Neuraminidase von Influenza A- und B-Viren, wodurch die Freisetzung neuer Viren aus infizierten Zellen verhindert wird. Aus dieser Wirkstoffklasse sind seit 2002 von der Europäischen Arzneimittelagentur EMA die Wirkstoffe Oseltamivir und Zanamivir zur Prophylaxe und Therapie von Influenzainfektionen zugelassen. Arzneimittel mit dem Wirkstoff Amantadin aus der Gruppe der M₂-Ionenkanalinhibitoren blockieren die Freisetzung viraler RNA in das Zytoplasma der Wirtszelle. Dieser Effekt wird bei therapeutischer Dosierung jedoch nur bei Influenza A-Viren erzielt, nicht jedoch bei Influenza B-Viren. Influenza A-Viren der Subtypen A(H₁N₁)pdm09 und A(H₃N₂) zeigen aufgrund eines Polymorphismus an Aminosäure-Position 31 des M₂-Ionenkanals eine natürliche Resistenz gegen diese Wirkstoffklasse (M₂-S31N). Eine therapeutische Wirksamkeit von M₂-Ionenkanalinhibitoren gegen die derzeit zirkulierenden Influenzaviren ist deshalb nicht zu erwarten.

Zur genotypischen Resistenzbestimmung wurden im NRZ Systeme etabliert und validiert, die basierend auf der Pyrosequenztechnik und klassischer Sequenzierung nach Sanger, die Detektion von Mutationen ermöglichen, die mit einer in vitro Empfindlichkeit gegenüber antiviralen Wirkstoffen assoziiert sind. Die phänotypische Resistenzanalyse ermittelt die 50 %-inhibitorische

Konzentration (IC₅₀) und gilt als Goldstandard. Im NRZ wurde ein in-house-Assay zur fluorometrischen Detektion der NA-Inhibition durch NA-Hemmer etabliert. Die Systeme zur genotypischen und phänotypischen Resistenzbestimmung werden kontinuierlich an die aktuell zirkulierenden Virusvarianten angepasst und gegebenenfalls erweitert. Die Leistungsfähigkeit der etablierten Methoden wurde durch die erfolgreiche Teilnahme an einem internationalen Ringversuch und einem nationalen Laborvergleich bestätigt (WHO FLU EQAP 2016; Institut für Mikrobiologie und Hygiene Regensburg).

Die Untersuchung der zirkulierenden Influenzaviren auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Oseltamivir und Zanamivir erfolgt im NRZ zeitnah und im Rahmen des Influenzasentinelns. In der Saison 2016/17 wurden 40 % der vom NRZ detektierten Influenzaviren auf ihre Resistenzeigenschaften gegenüber den NA-Hemmern Oseltamivir und Zanamivir analysiert. Zusätzlich dazu wurden 26 % der an das NRZ eingesandten Virusisolate untersucht. In der Saison 2016/17 wurden insgesamt 689 Viren auf ihre Resistenzeigenschaften getestet (Tab. 9). Die Analyse von 477 Viren (398 A(H₃N₂), neun A(H₁N₁)pdm09 und 70 Influenza B) erfolgte durch Ermittlung der IC₅₀ von Oseltamivir und Zanamivir im phänotypischen Assay. Von 305 der A(H₃N₂)-, sechs der A(H₁N₁)pdm09-Viren und 19 Influenza B-Viren wurden genotypische Resistenzprofile erstellt. Insgesamt wurden 118 Influenzaviren sowohl genotypisch als auch phänotypisch untersucht. Eine verminderte Empfindlichkeit oder Mutationen, die mit einer Resistenz gegenüber NA-Hemmern assoziiert sind, wurden in den untersuchten Proben nicht detektiert.

Tab. 9: Resistenzsituation in Deutschland, Saison 2016/17 (Stand Mai 2017).

	Oseltamivir		Zanamivir	
	sensitiv (%)	Ns / N	sensitiv (%)	Ns / N
A(H1N1)pdm09	100	13 / 13	100	13 / 13
A(H3N2)	100	604 / 604	100	604 / 604
Influenza B	100	72 / 72	100	72 / 72

N: Anzahl der untersuchten Viren; Ns: Anzahl der suszeptiblen Viren

Im Rahmen einer Studie wurden hoch- und niedrigpathogene aviäre Viren auf ihre Sensibilität gegenüber antiviralen Substanzen untersucht. Die Influenza A-NAAs der Subtypen N1 – N9 zeigten sich empfindlich gegenüber den Wirkstoffen Oseltamivir, Zanamivir, Peramivir und Laninamivir, wobei sich Peramivir als der stärkste Inhibitor für alle NA-Subtypen erwies (Abb. 27).

Untersuchungen Oseltamivir-resistenter A(H3N2)- und A(H1N1)pdm09-Viren mit weiteren NA-Hemmern zeigten Kreuzresistenzen zu Zanamivir, Peramivir und Laninamivir, verursacht durch die NA-K292R Mutation bei A(H3N2)-Viren. Die bei A(H1N1)pdm09 am häufigsten auftretende Mutation H275Y verursachte hingegen nur eine Kreuzresistenz gegen Peramivir. Die Viren zeigten sich weiterhin empfindlich gegen Zanamivir und Laninamivir (Abb. 28).

Abb. 27: Empfindlichkeit von Influenza A-Viren mit Neuraminidasen der Subtypen N1 – N9. FluA Gruppe-1: N1, N4, N5, N8; FluA Gruppe-2: N2, N3, N6, N7, N9.

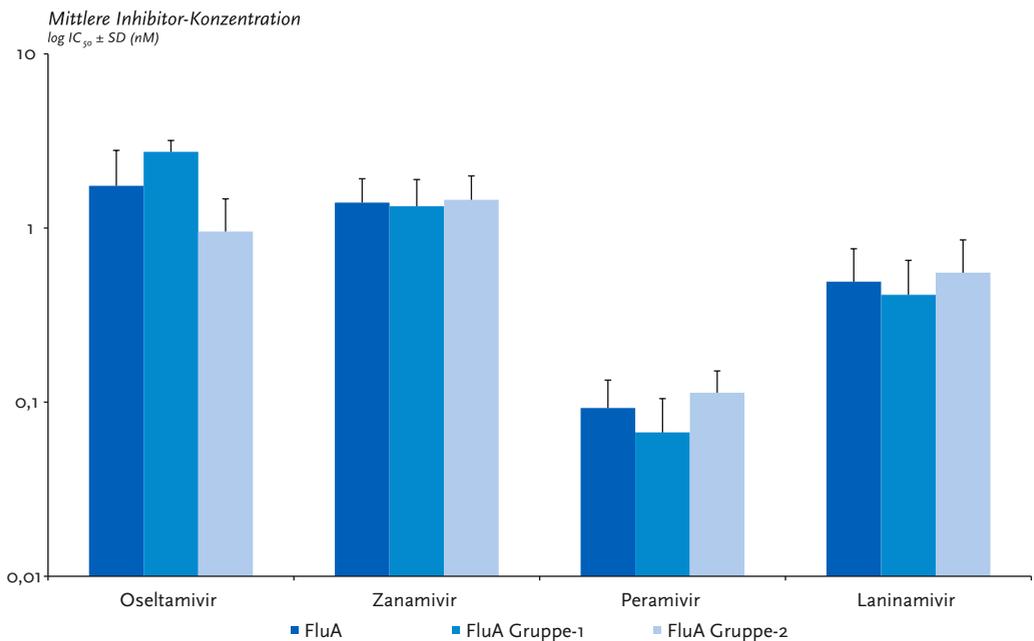
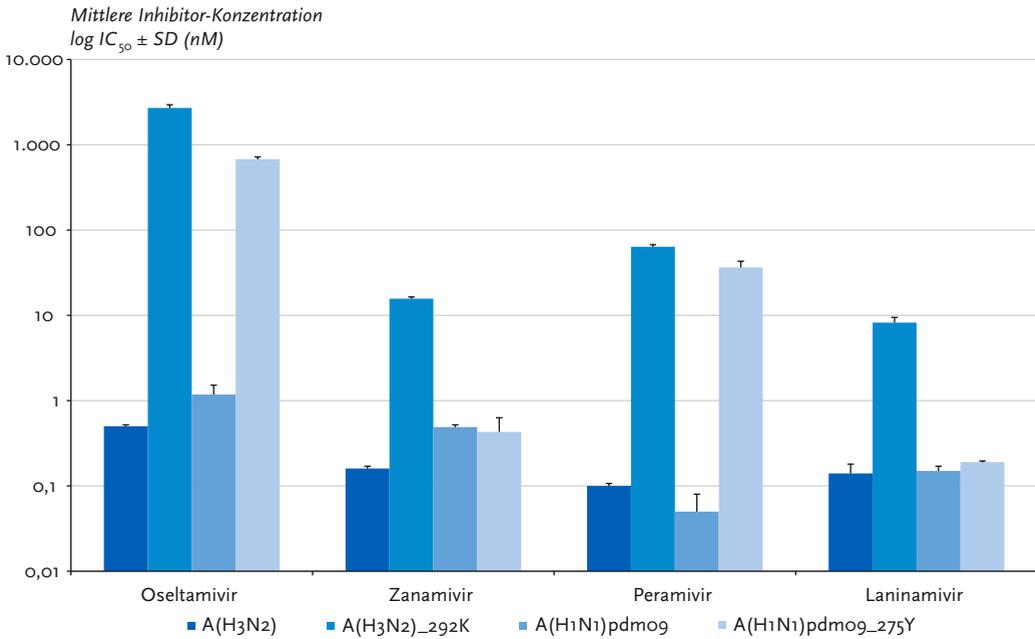


Abb. 28: Kreuzresistenzen bei Oseltamivir-resistenten Influenza A-Viren. Eine verminderte Empfindlichkeit der NAs gegenüber den jeweiligen Inhibitoren ist gekennzeichnet durch eine Erhöhung der 50 %-inhibitorischen Konzentration (IC_{50}). A(H₃N₂)_{292K}: starke Oseltamivir-Resistenz mit Kreuzresistenzen gegen Zanamivir, Peramivir, Laninamivir A(H₁N₁)_{pdm09_275Y}: starke Oseltamivir-Resistenz mit Kreuzresistenz gegen Peramivir



7 Weitere Studien und Projekte des RKI zu Influenza

7.1 GrippeWeb – syndromische Surveillance akuter Atemwegserkrankungen auf Bevölkerungsebene

Udo Buchholz und Kerstin Prahm

Als Ergänzung zu den Daten der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) startete im März 2011 ein Online-Überwachungsinstrument des RKI zur ganzjährigen Beobachtung akuter Atemwegsinfektionen unter dem Namen GrippeWeb (<https://grippeweb.rki.de>). Während die AGI die Aktivität akuter Atemwegserkrankungen auf der Ebene der ärztlichen Versorgung erhebt, wendet sich GrippeWeb an die gesamte Bevölkerung in Deutschland. Personen mit einem Mindestalter von 14 Jahren können sich auf der Webseite registrieren und werden gebeten, Angaben zu Alter, Wohnort (Landkreis) und Vorerkrankungen zu machen. Durch die Beantwortung wöchentlich gestellter Fragen können die Teilnehmer direkt Informationen zur Häufigkeit und Ausbreitung akuter Atemwegserkrankungen in Deutschland beitragen. Zur Erinnerung erhalten registrierte Teilnehmer wöchentlich eine E-Mail, in der sie gebeten werden, online Auskunft zu geben, ob in der vergangenen Woche eine neue Atemwegserkrankung bei ihnen aufgetreten ist (oder nicht), welche Symptome gegebenenfalls aufgetreten sind, ob deshalb ein Arzt konsultiert wurde und ob die Erkrankung dazu führte, dass der sonst üblichen täglichen Beschäftigung nicht nachgegangen werden konnte (z. B. Arbeitsunfähigkeit bei Erwachsenen, Fernbleiben von Kindergarten oder Schule bei Kindern). Dadurch, dass Eltern für ihre Kinder Meldungen abgeben können, wird auch die Altersgruppe der 0- bis 13-Jährigen erfasst. Den Teilnehmern wird zeitnah eine Rückmeldung gegeben: Zum einen werden alle Meldungen in Form aggregierter, wöchentlich publizierter Ergebnisse aufbereitet, wie beispielsweise die für die Bevölkerung

in Deutschland geschätzte, wöchentliche Rate an neu aufgetretenen akuten Atemwegserkrankungen, zum anderen können die Teilnehmer im individuellen passwortgeschützten Bereich in einer Art Tagebuchfunktion ablesen, wann sie seit ihrer Registrierung eine Atemwegserkrankung hatten. Für GrippeWeb wurden folgende Falldefinitionen festgelegt:

- ▶ Die akute Atemwegserkrankung (ARE) ist definiert als eine neu aufgetretene Atemwegserkrankung mit Fieber ODER Husten ODER Halsschmerzen.
- ▶ Die akute grippeähnliche Erkrankung (ILI) ist definiert als eine neu aufgetretene Atemwegserkrankung mit Fieber UND (Husten ODER Halsschmerzen).

Somit sind alle ILI in der Gruppe der ARE enthalten. Um Teilnehmer von der Analyse auszuschließen, die eine starke Tendenz dazu hatten, nur dann zu melden, wenn sie krank waren, wurden zwei Datenbereinigungsschritte durchgeführt: Eingeschlossen wurden nur diejenigen Teilnehmer, die mindestens fünf Meldungen abgegeben hatten. In einem zweiten Schritt wurden die Meldungen von denjenigen Teilnehmern aus der Auswertung ausgeschlossen, bei denen weniger als zehn Meldungen vorlagen und der ARE-Anteil mindestens 50 % betrug.

Erfahrungen mit ähnlichen Projekten in anderen Ländern wie England und den Niederlanden haben gezeigt, dass für die Qualität der erhobenen Informationen eine kontinuierliche Teilnahme essentiell ist [1–3]. Um einen zusätzlichen Anreiz für die regelmäßige Teilnahme zu schaffen, wurde daher bei GrippeWeb ein Gewinnspiel integriert: Durch ein kumulatives Punktesystem steigen die Chancen auf einen der Preise (wie z. B. 2-in-1-Tablets oder Action-Kameras), je regelmäßiger die wöchentlichen Fragen bei GrippeWeb beantwortet werden. Eine Auswertung der wöchentlichen Meldungen der Teilnehmer, die am Gewinnspiel teilnehmen, hat ergeben, dass deren wöchentliche ARE-Raten sehr gut mit denen von

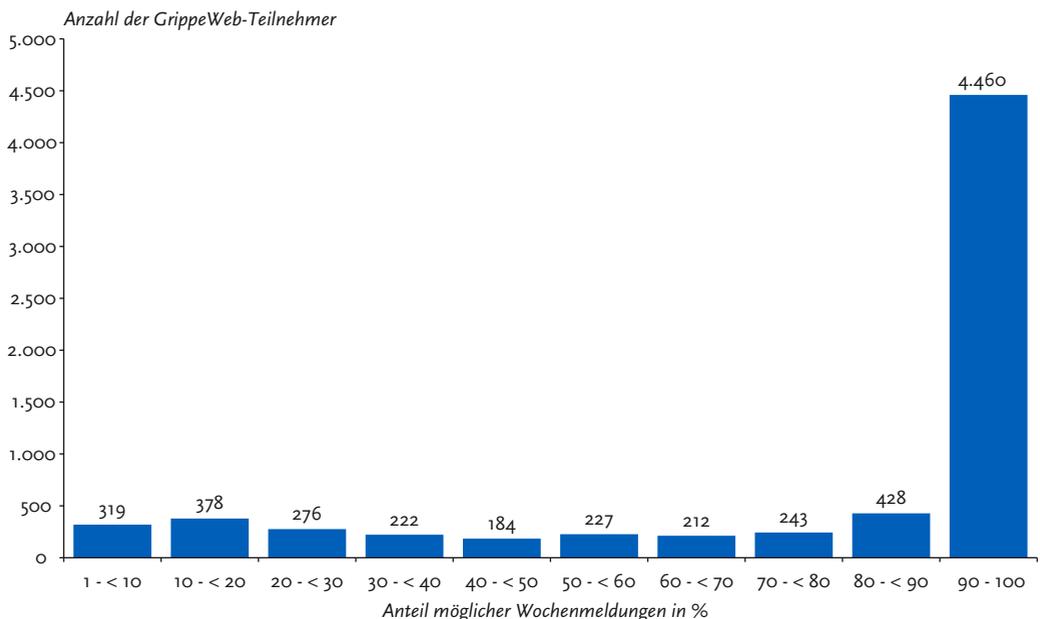
GrippeWeb-Teilnehmern übereinstimmen, die sich nicht für das Gewinnspiel registriert haben [4]. Eine relevante Verzerrung der Angaben zu akuten Atemwegserkrankungen durch die Teilnahme ist somit unwahrscheinlich. Eine Auslosung der Gewinne findet einmal pro Quartal statt.

Berichtszeitraum: 20. Kalenderwoche 2016 bis einschließlich 19. Kalenderwoche 2017

Die Zahl der angemeldeten GrippeWeb-Teilnehmer stieg in der aktuellen Saison 2016/17 weiterhin an, in der 19. KW 2017 waren über 12.000 Teilnehmer registriert. Die Zahl der „aktiven“ Teilnehmer (mit mindestens einer Meldung) im Berichtszeitraum ($n = 6.949$) war ähnlich hoch wie im Vorjahr ($n = 6.725$). Im Durchschnitt ging von jedem aktiven Teilnehmer in 36 von 52 (69 %) möglichen Wochen eine Meldung ein, so dass die Regelmäßigkeit der Meldung als „hoch“ bewertet werden kann. Fast zwei Drittel ($n = 4.460$; 64 %) aller aktiven Teilnehmer haben sogar ≥ 90 % aller möglichen Wochenmeldungen abgegeben

(Abb. 29; Datenstand: 27.06.2017). Unter den aktiven Teilnehmern waren 45 % ($n = 3.124$) männlich und 55 % ($n = 3.825$) weiblich, die Altersspannweite lag zwischen 0 und 92 Jahren, der Median bei 44 Jahren. Im Vergleich mit der Altersstruktur der deutschen Bevölkerung sind die älteren Menschen sowie die Altersgruppe der Jugendlichen/jungen Erwachsenen ab 14 Jahren unterrepräsentiert, erstere vermutlich wegen ihrer geringeren Affinität zum Internet, bei letzteren könnte ins Gewicht fallen, dass ab 14 Jahren nicht mehr die Eltern für die Kinder, sondern diese ab diesem Alter selbst melden sollten und sich selbst anmelden müssten. Auf der anderen Seite ist die Altersgruppe der Kinder unter 14 Jahren bei GrippeWeb gut repräsentiert, weil ein Elternteil an ihrer Stelle die Meldungen abgeben kann. Geographisch gesehen, waren im Berichtszeitraum 387 (96 %) der 402 Stadt- und Landkreise Deutschlands durch mindestens einen aktiven Teilnehmer vertreten. Die Stadt- bzw. Landkreise mit den meisten GrippeWeb-Teilnehmern waren Berlin,

Abb. 29: Meldetreue der Teilnehmer: Aktive Teilnehmer hatten – je nach Registrierungszeitpunkt bei GrippeWeb – die Möglichkeit, zwischen 1 % und 100 % der Wochen zwischen der 20. KW 2016 und der 19. KW 2017 eine Meldung abzugeben. Der Anteil der möglichen Wochenmeldungen wurde auf der x-Achse in zehn Gruppen eingeteilt. Die Anzahl der Teilnehmer in einer dieser Gruppen ist auf der y-Achse dargestellt ($n = 6.949$).



Hamburg, München, die Region Hannover und Köln.

Für die Berechnung der wöchentlichen ARE- bzw. ILI-Raten werden die von GrippeWeb erhobenen Werte nach Altersgruppe und Geschlecht so gewichtet, dass eine Schätzung für die Bevölkerung in Deutschland vorgenommen werden kann [4]. Innerhalb der Grippewelle der Saison 2016/17 haben etwa 34 % der Kinder mit ILI und 39 % der Erwachsenen mit ILI wegen ihrer Erkrankung einen Arzt aufgesucht. Im Zeitraum außerhalb der Grippewelle lag dieser Arztbesuchsanteil auf einem ähnlichem Niveau (Kinder und Erwachsene jeweils 34 %).

Die ILI-Raten der Grippewelle der Saison 2016/17 ist im Vergleich mit den Vorsaisons in der Abbildung 30 dargestellt. Aus dem Median der über drei Wochen geglätteten Werte der ILI-Raten aus den Jahren 2011 bis 2016 wurde eine „ILI-Saisonnormale“ gebildet (blaue Linie, Abb. 30), bei der der höchste Wert in der 8./9. KW mit 2,8 % erreicht wird. In der Saison 2016/17 ist die Grippewelle gut sichtbar und erreichte

ähnliche Spitzenwerte wie in den Saisons 2012/13 und 2014/15. Seit der Saison 2011/12 hat sich ein zweijährlicher Rhythmus mit einer zuerst schwachen und dann starken Grippewelle etabliert. Wie schon im Kapitel 5.2 beschrieben, begann die Grippewelle in der Saison 2016/17 relativ früh, bildete sich aber – anders als in den beiden Saisons 2012/13 und 2014/15 – rasch wieder zurück (siehe Pfeil in Abb. 31). Dies könnte damit zu tun haben, dass die sonst häufig in der zweiten Hälfte der Influenzawelle zu beobachtende Influenza B-Viruszirkulation in der Saison 2016/17 weitestgehend ausgeblieben ist.

Als bevölkerungsbasiertes System ist GrippeWeb auf die Mitwirkung seiner Teilnehmer angewiesen. Durch die treue Mitarbeit der aktiven Teilnehmer ist es gelungen, die enorme Häufigkeit akuter Atemwegserkrankungen und den jahreszeitlichen Verlauf sowie viele weitere Erkenntnisse zu generieren, die in Veröffentlichungen dokumentiert wurden [4, 5]. Viele Teilnehmer haben den Wunsch geäußert, GrippeWeb auch als App

Abb. 30: Für die Bevölkerung in Deutschland geschätzte wöchentliche ILI-Rate von der 22. KW 2011 bis zur 19. KW 2017 (schwarze, gestrichelte Linie) sowie die „ILI-Saisonnormale“ der Jahre 2011 bis 2016 (blaue Linie). Die grau hinterlegten Bereiche geben den Zeitraum der jeweiligen Grippewelle in Deutschland nach Definition der AGI an.

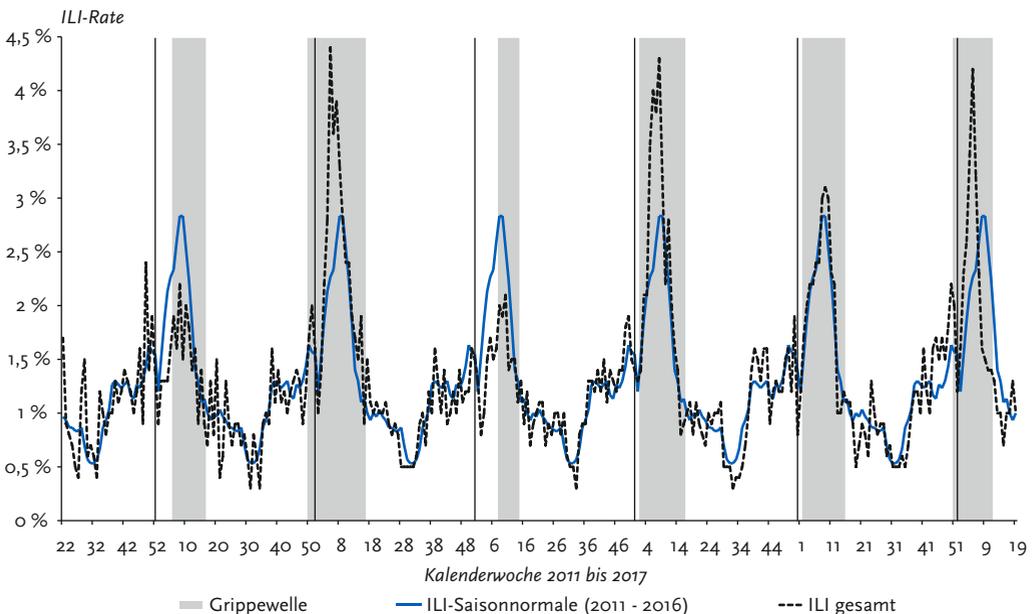
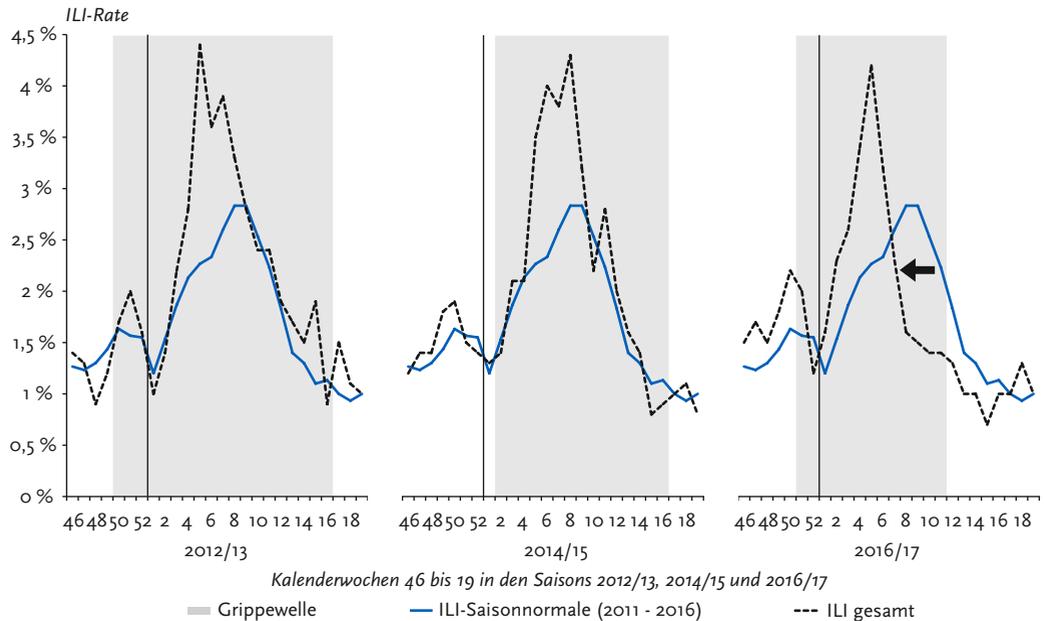


Abb. 31: Die drei „starken“ Influenzasaisons in den Jahren 2011 – 2017 (2012/13, 2014/15 und 2016/17). Dargestellt ist die für die Bevölkerung in Deutschland geschätzte wöchentliche ILI-Rate (schwarze, gestrichelte Linie) sowie die „ILI-Saisonnormale“, geschätzt aus den Daten der Jahre 2011 bis 2016 (blaue Linie), jeweils von der 46. KW bis zur 19. KW des Folgejahres. Die grau hinterlegten Bereiche geben den Zeitraum der jeweiligen Grippewelle in Deutschland nach Definition der AGI an. Der schwarze Pfeil zeigt den frühen Rückgang der ILI-Rate nach Erreichen des Gipfels in der Saison 2016/17 an.



zur Verfügung zu stellen, was insbesondere auch der unterrepräsentierten Altersgruppe der Jugendlichen und jungen Erwachsenen entgegenkommen könnte. Wir hoffen, dass sich weitere Teilnehmer anmelden und uns so unterstützen, das System an sich und die Repräsentativität der Stichprobe im Speziellen weiter zu verbessern. Wir möchten uns bei allen bisherigen Teilnehmern herzlich bedanken und würden uns freuen, wenn wir bald auch Sie und Ihre Freunde und Bekannte bei <https://grippeweb.rki.de> begrüßen könnten.

Referenzen

- [1] Friesema, IH, Koppeschaar, CE, Donker, GA et al. Internet-based monitoring of influenza-like illness in the general population: experience of five influenza seasons in The Netherlands. *Vaccine*. (2009); 27:45:6353-6357. Epub 2009/10/21. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.05.042.
- [2] Marquet, RL, Bartelds, AI, van Noort, SP et al. Internet-based monitoring of influenza-like illness (ILI) in the general population of the Netherlands during the 2003-2004 influenza season. *BMC public health*. (2006); 6:242. Epub 2006/10/05. DOI: 10.1186/1471-2458-6-242.
- [3] Tilston, NL, Eames, KT, Paolotti, D et al. Internet-based surveillance of Influenza-like-illness in the UK during the 2009 H1N1 influenza pandemic. *BMC public health*. (2010); 10:650. Epub 2010/10/29. DOI: 10.1186/1471-2458-10-650.
- [4] Bayer, C, Remschmidt, C, an der Heiden, M et al. Internet-based syndromic monitoring of acute respiratory illness in the general population of Germany, weeks 35/2011 to 34/2012. *Euro Surveill*. (2014); 19:4; Epub 2014/02/11.
- [5] Buchholz, U, Gau, P, Buda, S et al. GrippeWeb als wichtiges Instrument in der Vorbereitung und Bewältigung einer zukünftigen Pandemie. *Epidemiologisches Bulletin*. (2017); 27:239-247. DOI: 10.17886/EpiBull-2017-03.

7.2 SEED^{ARE} – Ergebnisse zur fallbasierten Auswertung von akuten respiratorischen Erkrankungen in der primärärztlichen, ambulanten Versorgung

Silke Buda und Kerstin Prahm

Die Daten des Sentinels zur elektronischen Erfassung von Diagnosecodes (SEED) akuter respiratorischer Erkrankungen (ARE), SEED^{ARE}, gehen seit 2012 kontinuierlich in die Schätzung der epidemiologischen Parameter für die wöchentliche und jährliche Berichterstattung der AGI ein. Sie sind somit Teil der Ergebnisse der Kapitel 4 und 5. Die fallbasierte Erfassung von Daten in SEED^{ARE} ermöglicht im Vergleich zum klassischen Sentinel der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) zusätzliche alters- und geschlechtsbezogene Informationen zur klinischen Diagnose der ARE sowie zur Schwere der Erkrankung durch Angaben zur Ausstellung einer Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung bzw. Krankenhauseinweisung für die Patienten [1]. Zusätzliche Auswertungen einzelner Diagnosecodes bzw. Diagnosecodegruppen sind ebenfalls möglich, so dass auch z. B. nur ICD-10-Codes für Grippe oder für ambulant erworbene Pneumonien bewertet werden können [2].

Im Folgenden werden die Ergebnisse der vertieften Datenanalyse aus der aktuellen Saison 2016/17 im Vergleich mit einer bzw. zwei Vorsaisons vorgestellt (Datenstand 31.07.2017). Von der 40. KW 2016 bis zur 20. KW 2017 beteiligten sich 140 Arztpraxen der Grundversorgung wenigstens zeitweise in der Saison 2016/17 am SEED^{ARE}-Modul. In der Saison 2015/16 (bis zur 39. KW 2016) haben sich 135 Praxen beteiligt, in der Saison 2014/15 waren es bis zur 39. KW 2015 noch 113 Praxen. Zum Teil konnten neue Praxen für das SEED^{ARE}-Modul gewonnen werden, es wechselten aber auch Praxen innerhalb der AGI von der klassischen Meldung der ARE-Fälle per Fax oder über die passwortgeschützte Onlineeingabe zur elektronischen Erfassung der ARE im Arzteinformationssystem. Insgesamt

wurden im Zeitraum von der 40. KW 2016 bis 20. KW 2017 in den 140 Praxen rund 1,7 Millionen Patientenkontakte erfasst und 146.000 ARE-Erstkonsultationen. Die ARE-Erstkonsultationen, bei denen nur der erste Arztbesuch wegen einer akuten Atemwegsinfektion innerhalb von 14 Tagen gezählt wird, fließen in die Berechnungen der Konsultationsinzidenz für die Routine-Surveillance der AGI ein (siehe Kapitel 5). In der folgenden Beschreibung und für die Verteilung der Diagnosen innerhalb der ICD-10-Codes für akute Atemwegserkrankungen wurden alle ARE-Konsultationen betrachtet, also auch wiederholte Arztkonsultationen während einer Erkrankungs-episode. Insgesamt 161.000 Arztkonsultationen wegen einer ARE wurden in der Saison 2016/17 erfasst. Die 33 pädiatrischen SEED-Praxen berichteten dabei mit insgesamt 79.000 (49 %) fast die Hälfte aller ARE-Konsultationen, im Mittel waren das rund 2.400 ARE-Konsultationen pro pädiatrische Praxis. Die in dieser Saison aktiven 72 allgemeinmedizinischen Praxen, 22 hausärztlich tätigen internistischen Praxen und 13 Praxen mit Ärztinnen und Ärzten beider zuletzt genannten Fachrichtungen meldeten mit rund 83.000 ARE-Konsultationen (51 %) im Durchschnitt 770 Konsultationen pro Praxis für den Berichtszeitraum.

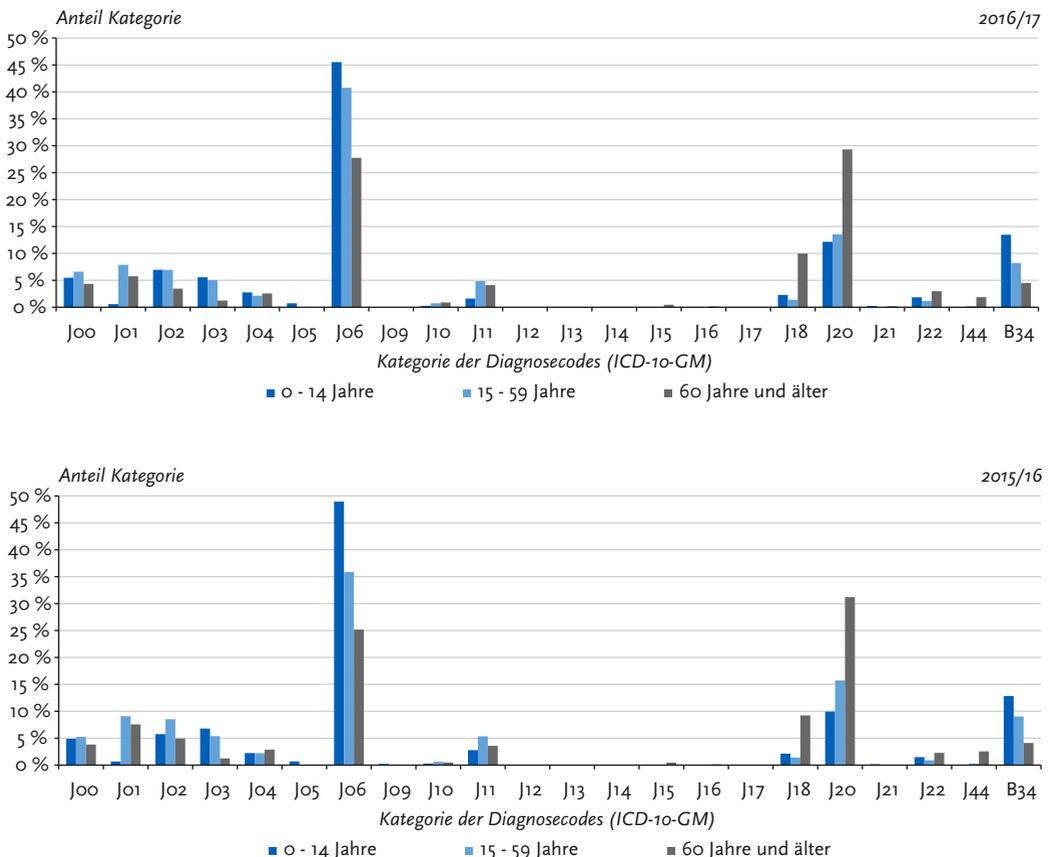
Verteilung der ICD-10-Diagnosecodes für akute respiratorische Erkrankungen

Für den Vergleich der aktuellen Saison mit der Vorsaison wurden Daten aller SEED-Praxen von der 40. KW bis zur 20. KW des Folgejahrs ausgewertet. Wie in den Vorjahren wurde auch in den Saisons 2016/17 und 2015/16 der Diagnosecode J06 (akute Infektion der oberen Atemwege) am häufigsten vergeben (Abb. 32). In beiden Saisons war der Anteil dieser Diagnose in der Altersgruppe der Kinder (0 bis 14 Jahre) am höchsten und lag in der Saison 2016/17 mit 46 % nur unwesentlich unter dem Wert der Vorsaison mit 49 %. In der Altersgruppe ab 60 Jahre wurden J06-Diagnosen in 28 % (2016/17) bzw. 25 % (2015/16) aller ARE-Diagnosen vergeben. Die Diagnosecodes für Influenza, J09 und J10 für laborbestätigte Influenzadiagnosen und J11 für klinische Influenzadiagnosen, wurden im Vergleich mit anderen Diagnosecodes nur selten kodiert. Im Vergleich der beiden Saisons wurden die Diagnosen innerhalb der Diagnosegruppen J09 – J11 zwischen den drei

ausgewählten Altersgruppen allerdings in der Saison 2016/17 mit 5,1 % häufiger in der Altersgruppe ab 60 Jahre vergeben als in der Vorsaison (4,1 %). In der Altersgruppe der 0- bis 14-Jährigen wurden die Diagnosecodes in der Saison 2016/17 mit 1,9 % dagegen anteilig weniger genutzt als in der Vorsaison mit 3,3 %. Diese Unterschiede zwischen den Saisons und den Altersgruppen lassen sich gut mit der dominanten Zirkulation von Influenza A(H3N2)-Viren in der aktuellen Saison mit besonderem Erkrankungsrisiko älterer Menschen und der starken Zirkulation von Influenza B-Viren in der Vorsaison und der typischen Erkrankungshäufung bei Schulkindern in Einklang

bringen. Bei den ICD-10-Codes für akute Bronchitis (J20) sind die Unterschiede zwischen den Altersgruppen groß, im Vergleich der beiden Saisons eher geringer. Bei älteren Menschen (ab 60 Jahre) werden Bronchitiden deutlich häufiger diagnostiziert und machen etwa ein Drittel aller akuten Atemwegsdiagnosen aus. In der aktuellen Saison wurde die Diagnose in der Altersgruppe der Kinder (0 bis 14 Jahre) nur etwas seltener vergeben als in der Altersgruppe der 15- bis 59-Jährigen, während in der Vorsaison die Erwachsenen (15 bis 59 Jahre) mit 16 % häufiger mit Bronchitis diagnostiziert wurden als die Kinder mit knapp 10 %. Die Pneumoniediagnosen in der Kategorie

Abb. 32: Vergleich der prozentualen Verteilung aller in SEED^{ARE} erfassten Kategorien der Systematik der ICD-10-GM für akute respiratorische Erkrankungen in den Saisons 2016/17 und 2015/16 für drei Altersgruppen (0 bis 14 Jahre, 15 bis 59 Jahre und ab 60 Jahre). Die erfassten ICD-10-Codes J44.0 sowie B34.9 werden durch die entsprechenden Kategorien bezeichnet.



J18 (Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet) wurden in beiden Saisons insbesondere in der Altersgruppe ab 60 Jahre vergeben, in der aktuellen Saison mit 10 % geringfügig häufiger als in der Vorsaison mit 9 % aller Diagnosecodes in dieser Altersgruppe (Abb. 32).

Zeitlicher Verlauf der ARE-Erkrankungen nach verschiedenen Diagnosegruppen

Durch die Erfassung einzelner Diagnosecodes bei SEED^{ARE} gibt es die Möglichkeit, diese nach der klinischen Schwere, wie sie sich dem behandelnden Haus- bzw. Kinderarzt darstellt, zu differenzieren. Für unkomplizierte ARE, die eher den Bereich der Erkältungskrankheiten abdecken, wurden die Diagnosecodes J00 – J06 gruppiert, die insgesamt akute Infektionen der oberen Atemwege umfassen. Influenzadiagnosen werden unter den Diagnosecodes J09 – J11 zusammengefasst, Pneumonien (exkl. Grippe(broncho)pneumonie) werden mit J12 – J18 kodiert. Die Diagnosecodes für Bronchitis (J20), Bronchiolitis (J21) und nicht näher bezeichnete akute Infektionen der unteren Atemwege (J22) werden als sonstige akute Infektionen der unteren Atemwege (J20 – J22) zusammengefasst. Für die Betrachtung des zeitlichen Verlaufs dieser Diagnosegruppen wurden nur SEED-Praxen ausgewählt, die in allen drei Saisons Daten an das RKI gesandt haben (n = 103). In allen vier Diagnosegruppen ist die erwartete Saisonalität akuter Atemwegserkrankungen mit mehr Fällen im Winterhalbjahr als im Sommer zu erkennen. Am häufigsten werden akute Infektionen der oberen Atemwege kodiert mit einer Bandbreite von 650 Konsultationen in der 33. KW 2015 bis zu 4.200 Konsultationen in den 5. KW 2017. Die jeweiligen Höhepunkte der ARE-Aktivität wurden mit den Diagnosecodes (J00 – J06) in den drei Saisons ein (2016/17) bzw. zwei (2014/15 und 2015/16) Wochen früher erreicht als mit der Gruppe der Influenzadiagnosecodes. Insbesondere in der Saison 2015/16, in der zunächst Influenza A(H1N1)pdm09-Viren dominierten und sich im Verlauf der Grippewelle dann der Anteil der Influenza B-Nachweise stetig erhöhte, wurde die „Influenza B-Welle“ mit den Grippediagnosecodes besser erfasst als die anfängliche Influenza-Aktivität durch A(H1N1)pdm09. Möglicherweise ist das auf die etwas weniger „typische“ (im Sinne von ausgeprägte, mit hohem

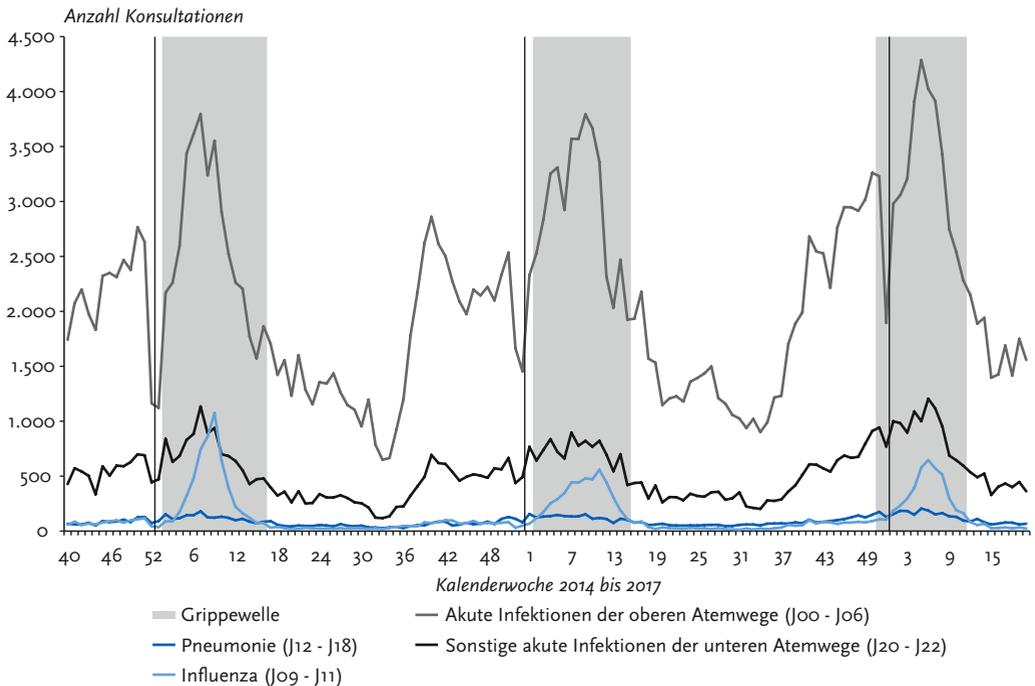
Fieber einhergehende) Grippesymptomatik bei Influenza A(H1N1)pdm09-Infektionen zurückzuführen [3], obwohl bei Erkrankung gerade auch in jüngeren Altersgruppen ein höheres Risiko eines schweren Krankheitsverlaufs besteht als bei Erkrankung mit Influenza A(H3N2)-Viren [4].

Sowohl bei den eher unspezifischen Diagnosecodes für akute Infektionen der oberen Atemwege (J00 – J06) als auch bei den unteren Atemwegen (J20 – J22) fällt gleich zu Beginn der Saison 2015/16 in der 40. KW 2015 eine deutliche Erhöhung der ARE-Aktivität auf, die beispielsweise nicht auf eine außergewöhnlich frühe Influenza-Aktivität zurückzuführen war, sondern möglicherweise eher durch eine vermehrte Zirkulation von Rhinoviren verursacht wurde. Auch in der Gruppe der Pneumoniediagnosen (J12 – J18) gibt es deutliche saisonale Schwankungen, die sich allerdings in Abbildung 33 nicht darstellen, weil die Zahl der Pneumoniediagnosen in Relation zur Zahl der Konsultationen, bei denen die ICD-10-Codes aus den anderen Diagnosegruppen kodiert wurden, zu klein ist. In den Sommerwochen (KW 21 bis 39) lag die Zahl durchschnittlich bei 40 bzw. 57 Arztbesuchen pro Woche (Sommer 2015 und 2016), in der klassischen Überwachungsperiode von der 40. KW bis zur 20. KW des Folgejahres waren es durchschnittlich 100, 99 und 118 Arztbesuche pro Woche, bei denen eine Pneumoniediagnose gestellt wurde.

Zeitlicher Verlauf von ARE-Erkrankungen mit deutlicher Symptomatik (J09 – J22) nach Altersgruppen

Wenn man die große Zahl der Arztbesuche, die mit einer Diagnose einer akuten Infektion der oberen Atemwege kodiert werden, ausschließt, lassen sich für die verbleibenden Diagnosegruppen (J09 – J22: Grippe und Pneumonie sowie sonstige Infektionen der unteren Atemwege) deutliche Unterschiede in den Altersgruppen im Vergleich der letzten drei Saisons erkennen (Abb. 34). Die beiden Saisons, in denen Influenza A(H3N2)-Viren dominant zirkulierten, führten insbesondere bei Personen ab 60 Jahren zu vermehrten Arztbesuchen während der Grippewellen. Während in der Saison 2014/15 neben den A(H3N2)-Viren mit 62 % auch Influenza B-Viren mit 23 % und Influenza A(H1N1)pdm09-Viren mit 15 % nachgewiesen wurden, betrug der

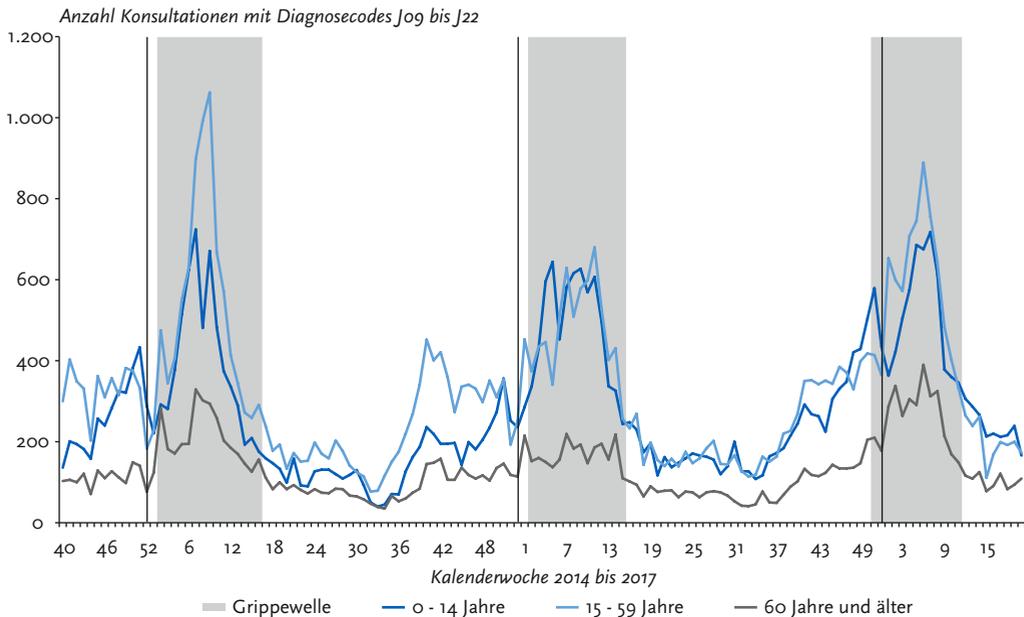
Abb. 33: Anzahl der Diagnosecodes für die Diagnosegruppen J00 – J06 (Akute Infektionen der oberen Atemwege), J09 – J11 (Grippe), J12 – J18 (Pneumonie), J20 – J22 (Sonstige akute Infektionen der unteren Atemwege) pro Woche in den Saisons 2014/15 bis 2016/17. Die grau hinterlegten Bereiche zeigen den Zeitraum der Grippewellen in Deutschland nach Definition der AGI an, die senkrechten schwarzen Linien markieren die Jahreswechsel. Daten aus 103 SEED^{ARE}-Praxen, die in allen drei Saisons an das RKI berichtet haben.



Anteil der Influenza A(H3N2)-Viren in der Saison 2016/17 über 90 % (siehe auch Tab. 1 in Kapitel 5). In der Altersgruppe 60 Jahre und älter wurde die höchste Zahl der Arztbesuche mit Diagnosecodes J09 – J22 in der aktuellen Saison verzeichnet. Im Kapitel 7.3 (ICOSARI) werden hospitalisierte Patienten mit Entlassdiagnose aus dieser ICD-10-Gruppe (J09 – J22) näher beschrieben, auch dort fällt die hohe Zahl älterer Patienten in der Saison 2016/17 auf. Die Betrachtung der Betroffenheit nach Altersgruppen im Vergleich der Saisons im ambulanten Bereich erlaubt die Einschätzung, dass ältere Personen in der aktuellen Saison nicht nur von schweren, zur Krankenhauseinweisung führenden Atemwegsinfektionen betroffen waren, sondern auch vermehrt mit deutlicher Atemwegssymptomatik die Hausarztpraxis aufgesucht haben.

In der Altersgruppe der 15- bis 59-Jährigen wurden im Vergleich der Saisons während der Grippewelle 2014/15 mehr Personen von ihrem Hausarzt mit einer Diagnose aus der Gruppe J09 – J22 kodiert als in der Saison 2016/17. In der Altersgruppe der Kinder waren die Unterschiede zwischen den drei Saisons nicht so ausgeprägt wie bei den Erwachsenen, wobei ein erster Höhepunkt bei der Zahl der Arztbesuche in dieser Altersgruppe in der 51. KW 2016 ganz zu Beginn der Grippewelle mit einer starken RSV-Aktivität in dieser Zeit zusammenfällt (siehe auch Kapitel 4.2.1 Daten des NRZ).

Abb. 34: Zahl der Arztbesuche pro Woche, bei denen ein ICD-10-Diagnosecode aus der Diagnosegruppe J09 – J22 (Grippe und Pneumonie, sowie sonstige Infektionen der unteren Atemwege) vergeben wurde, in den Saisons 2014/15 bis 2016/17. Die grau hinterlegten Bereiche zeigen den Zeitraum der Grippewellen in Deutschland nach Definition der AGI an, die senkrechten schwarzen Linien markieren die Jahreswechsel. Daten aus 103 SEED^{ARE}-Praxen, die über den gesamten Zeitraum an das RKI berichtet haben.

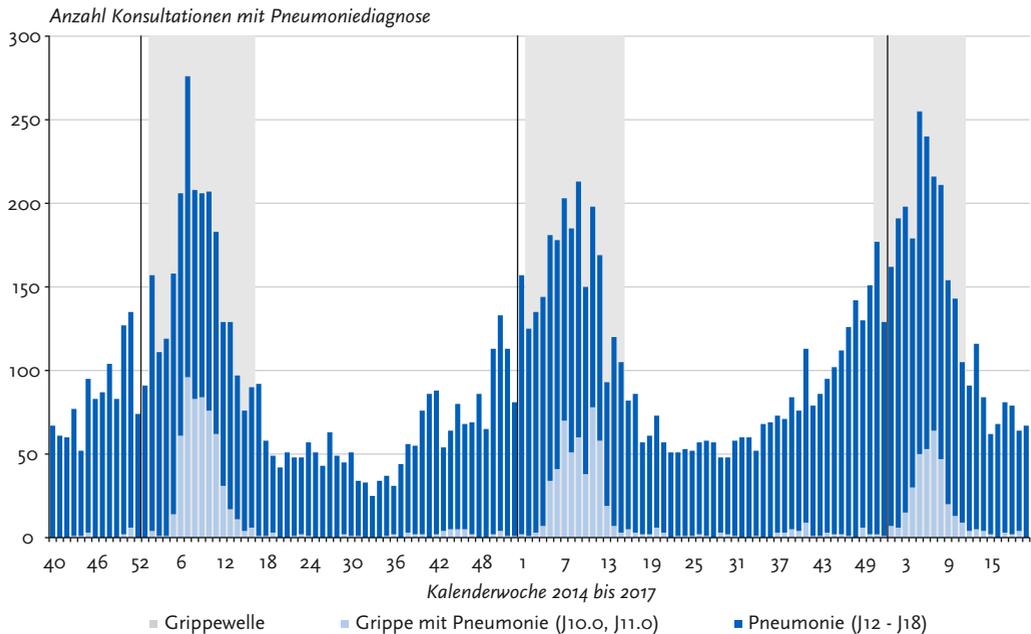


Informationen aus dem SEED^{ARE}-Modul für eine Pneumoniesurveillance im ambulanten Bereich

Mit den fallbasierten und nach einzelnen Diagnosen aufschlüsselbaren Informationen des SEED^{ARE}-Moduls der Arbeitsgemeinschaft Influenza kann neben dem Fokus einer Influenzasurveillance auch eine Überwachung von ambulant erworbenen Pneumonien erfolgen. Für den Vergleich über die drei Saisons wurden wiederum Daten aus den 103 SEED^{ARE}-Praxen verwendet, die in allen drei Saisons an das RKI meldeten. Über die Diagnosecodes hinaus erhält das RKI keine weiteren Informationen, ob eine Pneumonie beispielsweise radiologisch gesichert wurde, in vielen Fällen kann die Kodierung der Diagnosecodes auch ausschließlich auf der klinischen Diagnose des Hausarztes beruhen. Wichtig bei einer Beurteilung der Daten für eine Pneumoniesurveillance ist das Einbeziehen der klinisch diagnostizierten Pneumonien, die sich in der Gruppe der

Diagnosecodes für Influenza wiederfinden (J10.0: Grippe mit Pneumonie, saisonale Influenzaviren nachgewiesen; J11.0: Grippe mit Pneumonie, Viren nicht nachgewiesen). In Abbildung 35 sind die Arztkonsultationen aufgeführt, die zu einer Pneumoniediagnose führten, getrennt nach Grippe mit Pneumonie (J10.0, J11.0) und Pneumoniediagnosen der Gruppe J12 – J18. Während der Grippewellen kann der Anteil der Grippepneumonien an allen Pneumoniediagnosen bis zu 40 % (Saison 2014/15, 2015/16) betragen. In der Saison 2016/17 erreichten die Grippepneumonie-Diagnosen einen Anteil von maximal 30 % an allen Pneumoniediagnosen. Der Anteil der Grippepneumonie-Diagnosen an allen Grippediagnosen betrug durchschnittlich 5 %, unter den Pneumoniediagnosen der Diagnosegruppe J12 – J18 wurden Diagnosecodes der Kategorie J18 mit durchschnittlich 86 % am häufigsten verwendet.

Abb. 35: Zahl der Arztbesuche pro Woche, bei denen eine Diagnose für eine Grippepneumonie (ICD-10-Codes J10.o, J11.o) oder eine Pneumonie aus der Gruppe J12 – J18 vergeben wurde in den Saisons 2014/15 bis 2016/17. Die grau hinterlegten Bereiche zeigen den Zeitraum der Grippewellen in Deutschland nach Definition der AGI an, die senkrechten schwarzen Linien markieren die Jahreswechsel. Daten aus 103 SEED^{ARE}-Praxen, die über den gesamten Zeitraum an das RKI berichtet haben.



Fazit

Das SEED^{ARE}-Modul der AGI hat sich für die Sentinelpraxen als ein mit geringem Arbeitsaufwand verbundener, digitaler, medienbruchfreier Berichtsweg erwiesen. Darüber hinaus schafft die fallbasierte, anonyme Erfassung der Daten direkt aus dem Arzteinformationssystem auch einen deutlichen Mehrwert für die Überwachung akuter Atemwegserkrankungen im ambulanten Bereich in Deutschland hinsichtlich der Datenqualität und der Analysemöglichkeiten. Wie bereits während der Influenzapandemie 2009, so könnte das System auch im Fall einer zukünftigen Influenzapandemie verlässliche Daten liefern, wenn sich mehr primärversorgende Praxen engagieren [5].

Bund und Länder weisen deshalb auch im aktuellen Nationalen Pandemieplan Teil I, Strukturen und Maßnahmen, darauf hin, dass das SEED^{ARE}-Modul zukünftig weiter ausgebaut werden soll [6]. Alle primärversorgenden Praxen in

Deutschland sind aufgerufen, sich nach Möglichkeit an der ARE-Überwachung zu beteiligen [7].

Referenzen

- [1] Köpke, K, Prahm, K, Buda, S et al. Evaluation einer ICD-10-basierten elektronischen Surveillance akuter respiratorischer Erkrankungen (SEED^{ARE}) in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. (2016); 59:11;1484-1491. Epub 2016/10/26. DOI: 10.1007/s00103-016-2454-0.
- [2] Buda, S, Köpke, K, Prahm, K et al. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2014/15. Robert Koch-Institut. Abrufbar unter <https://influenza.rki.de/Saisonbericht.aspx>. (2015); Kapitel 7.2.
- [3] Hayward, AC, Fragaszy, EB, Bermingham, A et al. Comparative community burden and severity of seasonal and pandemic influenza: results of the Flu Watch cohort study. Lancet Respir Med. (2014); 2:6;445-454. Epub 2014/04/11. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70034-7.

- [4] Buchholz, U, Buda, S, Goldmann, A et al. Monitoring schwerer Lungenerkrankungen durch Influenza-Infektionen in den Saisons 2012/2013 bis 2014/15 - Bericht vom ARDS-Netzwerk. Epidemiologisches Bulletin. (2017); 8:75-80. DOI: DOI 10.17886/EpiBull-2017-008.
- [5] Haas, W. Neue Grippe: Die Primärversorger sind gefragt. Deutsches Ärzteblatt. (2009); 109:19;A-918.
- [6] Gesundheitsministerkonferenz der Länder. Nationaler Pandemieplan Teil I - Strukturen und Maßnahmen. Abrufbar unter https://www.gmkonline.de/documents/Pandemieplan_Teil-I.pdf (2017). DOI: 10.17886/rkipubl-2017-005.
- [7] Arbeitsgemeinschaft Influenza. Informationen für Praxen, die sich an der Sentinelsurveillance beteiligen möchten. Abrufbar unter <https://influenza.rki.de/Sentinelpraxis.aspx>.

7.3 ICOSARI – ICD-10-Code basierte Krankenhaussurveillance schwerer akuter respiratorischer Infektionen

Kristin Tolsdorf, Ekkehard Schuler (HELIOS Kliniken GmbH) und Silke Buda

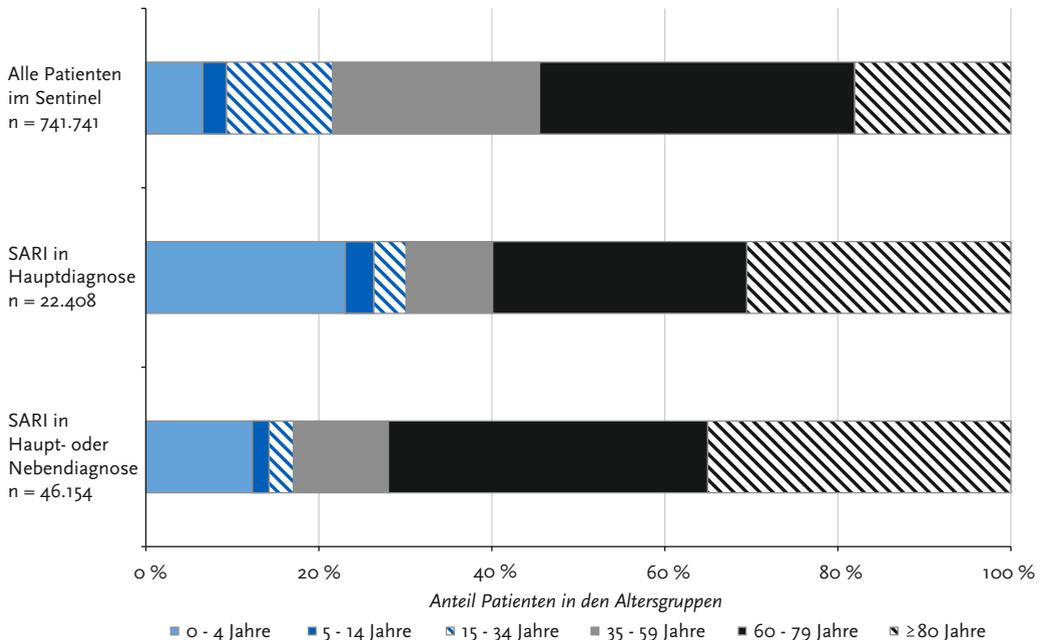
Das Robert Koch-Institut hat im Rahmen einer wissenschaftlichen Kooperation mit der HELIOS Kliniken GmbH ein kontinuierliches syndromisches Sentinel-Krankenhaussurveillance-System für schwere akute respiratorische Infektionskrankheiten (SARI) entwickelt, das auf der Auswertung anonymer, fallbasierter Daten von ICD-10-Codes und wenigen zusätzlichen Prozeduren (z. B. Beatmung) basiert (ICOSARI-Projekt) [1]. Ziel des Projektes ist es, den zeitlichen Verlauf saisonaler Influenzawellen im akutstationären Bereich zeitnah abzubilden und die Krankheitslast durch Influenza und Pneumonie im stationären Bereich saisonal im Vergleich mit Vorsaisons und zu anderen Ländern einzuschätzen. Im folgenden Beitrag soll insbesondere die Altersverteilung der Fälle im zeitlichen Verlauf betrachtet werden.

Seit Beginn der Influenzasaison 2015/16 in der 40. KW 2015 werden wöchentlich Daten von Fällen mit respiratorischen Erkrankungsdiagnosen an das RKI gesendet. Seit der 3. KW 2017 werden die Ergebnisse aus der Krankenhaussurveillance zum Verlauf der Fallzahlen in den Altersgruppen im Influenza-Wochenbericht der AGI veröffentlicht.

Die anonymisierten Datensätze aus dem Sentinel enthalten die ICD-10-codierten Entlassungsdiagnosen aller Patienten, die mit einer respiratorischen Erkrankung stationär in einer der teilnehmenden Kliniken hospitalisiert waren. Zur Einschätzung der Krankheitslast schwerer akuter respiratorischer Erkrankungen wurden die ICD-10-Codes J09 bis J22 (Influenza sowie akute respiratorische Erkrankungen der unteren Atemwege) ausgewählt.

Da zudem historische Daten aus dem Klinikkonzern zugehörigen Krankenhäusern zur Verfügung stehen, wurden zum Vergleich auch die

Abb. 36: Altersverteilung aller im Sentinel stationär aufgenommenen Patienten, aller SARI-Patienten mit Hauptdiagnose aus J09 – J22 sowie aller SARI-Patienten mit Haupt- oder Nebendiagnose aus J09 – J22 im Zeitraum 40. KW 2016 bis 20. KW 2017, Daten von 78 Sentinel-Kliniken.



beiden vergangenen Saisons 2014/15 und 2015/16 betrachtet. Im Jahr 2014 waren 83 Kliniken am Sentinel beteiligt. Zwei dieser Kliniken wurden im Jahr 2017 zusammengelegt und wurden daher auch retrospektiv als eine gemeinsame Klinik betrachtet. Eine Klinik ist seit 2016 kein Akutversorger mehr. Drei weitere Kliniken haben im Zeitraum 40. KW 2014 bis 20. KW 2017 in einigen Wochen (insbesondere über den Jahreswechsel hinweg) keine Patienten aufgenommen und wurden aus der Saisonauswertung ausgeschlossen, um eine kontinuierliche Datenbasis zu erhalten. Die verbleibenden 78 Kliniken haben ihre Standorte in 13 von 16 Bundesländern. Sie repräsentierten in 2014 mit 1.127.022 entlassenen Patienten ca. 6 % der hospitalisierten Patienten in Deutschland [2, 3].

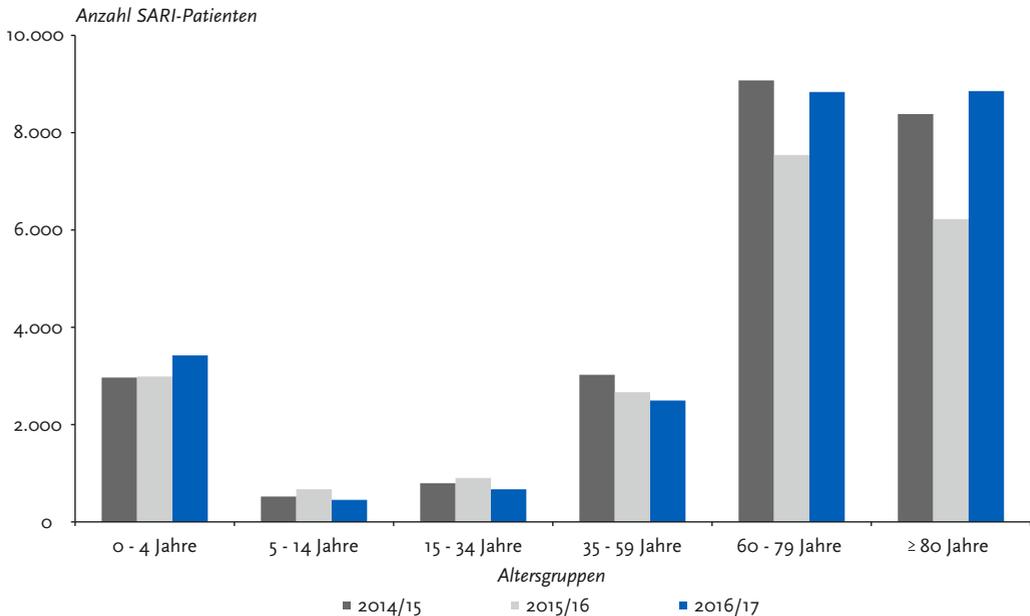
Für die Bewertung der Saison 2016/17 im Vergleich zu den beiden Vorsaisons wurden Daten aus den 78 Sentinel-Krankenhäusern genutzt, für

die wöchentliche Daten aller drei vergangenen Saisons zur Verfügung stehen.

In der Saison 2016/17 (40. KW 2016 bis 20. KW 2017) wurden insgesamt 741.741 Patienten (Mehrfachhospitalisierungen enthalten) behandelt (Stand: 12. Juni 2017). Davon wurden 46.154 Patienten (6,2 %) mit einer Influenzadiagnose oder einer Diagnose einer akuten respiratorischen Infektion der unteren Atemwege (ICD-10-Codes J09 bis J22) in der Haupt- oder in einer Nebendiagnose entlassen. Es hatten 22.408 der SARI-Patienten einen dieser Diagnosecodes in der Hauptdiagnose [4].

In Abbildung 36 ist die Altersverteilung der stationär aufgenommenen Patienten sowie der SARI-Patienten aus der Saison 2016/17 dargestellt. Anstelle der sonst üblichen fünf Altersgruppen (0 bis 4 Jahre, 5 bis 14 Jahre, 15 bis 34 Jahre, 35 bis 59 Jahre sowie 60 Jahre und älter) wurde die Altersgruppe der über 59-Jährigen nochmals unterteilt in

Abb. 37: Anzahl SARI-Patienten (J09 – J22 in Haupt- oder Nebendiagnose) nach Altersgruppen in den Grippewellen 2014/15, 2015/16 und 2016/17, Daten von 78 Sentinel-Kliniken.



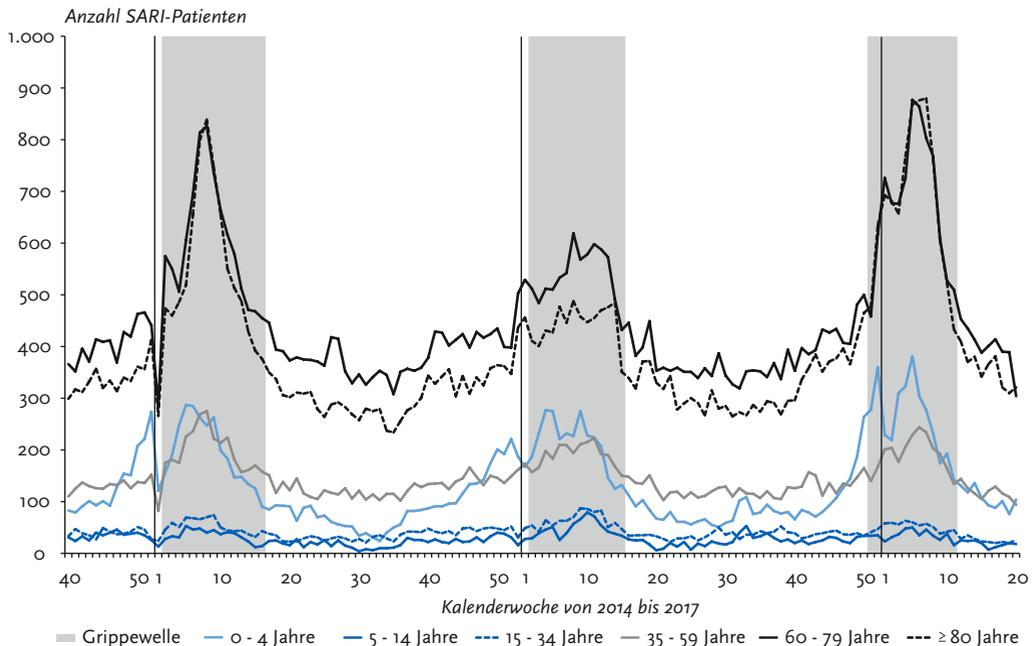
60 bis 79 Jahre und 80 Jahre und älter. Gerade im stationären Bereich ist in diesem Alterssegment die Zahl der Fälle mit Influenza oder einer akuten respiratorischen Erkrankung der unteren Atemwege besonders hoch, so dass eine differenziertere Betrachtung gerade auch im Saisonvergleich sinnvoll ist.

Die Altersgruppe der 60- bis 79-Jährigen stellt in der Saison 2016/17 den größten Anteil an Hospitalisierungen insgesamt im Sentinel (36 %, Abb. 36) dar, gefolgt von den Altersgruppe der 35- bis 59-Jährigen (24 %) und der ab 80-Jährigen (18 %). Dagegen ist bei den SARI-Patienten mit einem entsprechenden Diagnosecode in der Hauptdiagnose insbesondere der Anteil der ab 80-Jährigen deutlich höher (31 %) und entspricht in etwa dem Anteil der 60- bis 79-Jährigen (29 %). Auch die unter 5-Jährigen haben einen hohen Anteil (23 %) an den in der Hauptdiagnose identifizierten SARI-Patienten. Insbesondere bei älteren Patienten mit einer schweren akuten respiratorischen Atemwegserkrankung kann die Verschlimmerung einer bestehenden Vorerkrankung mehr im

Vordergrund stehen und somit eher als die SARI-Erkrankung in der Hauptdiagnose codiert werden [5]. Bezieht man daher zusätzlich zur Hauptdiagnose auch die Nebendiagnosen ein, um SARI-Patienten (ICD-10-Codes J09 bis J22) zu identifizieren, so stellen die beiden Altersgruppen 60 bis 79 Jahre sowie 80 Jahre und älter sogar 72 % der SARI-Patienten (37 % und 35 %) dar.

Die Betroffenheit der unterschiedlichen Altersgruppen in den drei vergangenen Grippewellen (2. KW 2015 bis 16. KW 2015; 2. KW 2016 bis 15. KW 2016; 51. KW 2016 bis 11. KW 2017) ist in Abbildung 37 dargestellt. In der Grippewelle der Saison 2016/17 waren im Sentinel besonders die Altersgruppen der 60- bis 79-Jährigen und der ab 80-Jährigen sehr stark betroffen mit noch etwas mehr Fällen als in der Saison 2014/15. Aus beiden Altersgruppen zusammen wurden in der Grippewelle 2016/17 insgesamt 17.691 SARI-Fälle in Sentinel-Kliniken hospitalisiert, in der Grippewelle 2014/15 waren es 17.456 (siehe auch Tabelle 10). In der Altersgruppe der 0- bis 4-jährigen wurden

Abb. 38: Anzahl SARI-Patienten (J09 – J22 in Haupt- oder Nebendiagnose) nach Altersgruppen je Kalenderwoche in den Saisons 2014/15, 2015/16 und 2016/17, Daten von 78 Sentinel-Kliniken. Die grau hinterlegten Bereiche zeigen den Zeitraum der Grippewellen in Deutschland nach Definition der AGI an, die senkrechten schwarzen Linien markieren die Jahreswechsel.



deutlich mehr SARI-Fälle als in den beiden vorhergehenden Grippewellen beobachtet. Dagegen waren die Altersgruppen zwischen 5 und 59 Jahren weniger stark betroffen als zuvor.

Die höhere Anzahl an SARI-Fällen der Saison 2016/17 insbesondere der jüngsten und der beiden ältesten Altersgruppen lässt sich auch gut anhand der Verlaufskurven (Abb. 38) nachvollziehen. Während die wöchentliche Zahl der SARI-Fälle bei den über 79-Jährigen außerhalb der Grippewellen sowie in der Grippewelle 2015/16 durchgehend niedriger war als die Zahl der 60- bis 79-jährigen SARI-Fälle, so näherte sich die Fallzahl der ab 80-jährigen SARI-Fälle in den Saisons 2014/15 und 2016/17 der Fallzahl der 60- bis 79-Jährigen an bzw. übertraf sie in Saison 2016/17 sogar mehrfach. Das verdeutlicht die außergewöhnlich starke Betroffenheit der über 80-Jährigen in dieser Saison.

Die SARI-Fallzahlen in den Altersgruppen

der 0- bis 4-Jährigen und der 35- bis 59-Jährigen lagen auf einem ähnlich hohen Niveau. Bei den Kindern war jedoch die Saisonalität stärker ausgeprägt, so dass in dieser Altersgruppe insbesondere kurz vor und während der Grippewelle die wöchentliche Fallzahl deutlich erhöht war. In der Altersgruppe der 35- bis 59-Jährigen ließ sich ein solch starker Anstieg der SARI-Fallzahlen nur in der Grippewelle 2014/15 beobachten.

Die wöchentlichen Fallzahlen in den Altersgruppen der 5- bis 14-Jährigen und der 15- bis 34-Jährigen lagen während des betrachteten Zeitraums durchgängig auf einem deutlich niedrigeren Niveau und stiegen nur während der Grippewelle 2015/16 auf einen Wert von mehr als 50 SARI-Fälle pro Woche an.

Insgesamt wurden in den drei letzten Saisons jeweils von der 40. KW bis einschließlich 20. KW des Folgejahres 133.117 SARI-Fälle aus den 78 Kliniken gemeldet. In diesem Zeitraum wurden

Tab. 10: Anzahl SARI-Patienten (J09 – J22 in Haupt- oder Nebendiagnose) insgesamt und nach Altersgruppen in den Saisons 2014/15, 2015/16 und 2016/17 (jeweils 40. KW bis 20. KW des Folgejahres) sowie innerhalb der nach AGI-Kriterien definierten Grippewellen der jeweiligen Saison, Daten von 78 Sentinel-Kliniken; blau hinterlegt: Saison (40. KW bis 20. KW) mit höchster SARI-Fallzahl in der jeweiligen Altersgruppe; grau hinterlegt: Grippewelle (nach AGI-Definition) mit höchster SARI-Fallzahl in der jeweiligen Altersgruppe.

Alle Altersgruppen	2014/15	2015/16	2016/17	Gesamt
SARI-Fälle innerhalb der Saison (40. KW – 20. KW)	43.688	43.275	46.154	133.117
SARI-Fälle in der Grippewelle	24.764	20.992	24.732	70.488
Anteil SARI-Fälle in Grippewelle (%)	57%	49%	54%	53%
0 bis 4 Jahre	2014/15	2015/16	2016/17	Gesamt
SARI-Fälle innerhalb der Saison (40. KW – 20. KW)	5.225	5.576	5.678	16.479
SARI-Fälle in der Grippewelle	2.967	2.988	3.422	9.377
Anteil SARI-Fälle in Grippewelle (%)	57%	54%	60%	57%
5 bis 14 Jahre	2014/15	2015/16	2016/17	Gesamt
SARI-Fälle innerhalb der Saison (40. KW – 20. KW)	1.067	1.176	901	3.144
SARI-Fälle in der Grippewelle	521	672	453	1.646
Anteil SARI-Fälle in Grippewelle (%)	49%	57%	50%	52%
15 bis 34 Jahre	2014/15	2015/16	2016/17	Gesamt
SARI-Fälle innerhalb der Saison (40. KW – 20. KW)	1.452	1.747	1.303	4.502
SARI-Fälle in der Grippewelle	796	903	671	2.370
Anteil SARI-Fälle in Grippewelle (%)	55%	52%	51%	53%
35 bis 59 Jahre	2014/15	2015/16	2016/17	Gesamt
SARI-Fälle innerhalb der Saison (40. KW – 20. KW)	5.346	5.535	5.060	15.941
SARI-Fälle in der Grippewelle	3.024	2.666	2.495	8.185
Anteil SARI-Fälle in Grippewelle (%)	57%	48%	49%	51%
60 bis 79 Jahre	2014/15	2015/16	2016/17	Gesamt
SARI-Fälle innerhalb der Saison (40. KW – 20. KW)	16.266	15.972	17.038	49.276
SARI-Fälle in der Grippewelle	9.073	7.540	8.836	25.449
Anteil SARI-Fälle in Grippewelle (%)	56%	47%	52%	52%
80 Jahre und älter	2014/15	2015/16	2016/17	Gesamt
SARI-Fälle innerhalb der Saison (40. KW – 20. KW)	14.332	13.269	16.174	43.775
SARI-Fälle in der Grippewelle	8.383	6.223	8.855	23.461
Anteil SARI-Fälle in Grippewelle (%)	58%	47%	55%	54%

70.488 (53 %) SARI-Fälle in den Wochen der Grippewellen hospitalisiert (Tab. 10). Besonders viele SARI-Fälle traten in der Grippewelle 2014/15 auf (Tab. 10, grau hinterlegt), annähernd so viele SARI-Patienten wurden auch in der Grippewelle 2016/17 im Sentinel beobachtet. Von 43.688 SARI-Fällen in der Saison 2014/15 waren 24.764 (57 %) während der Grippewelle hospitalisiert worden. Die Zahl der SARI-Fälle war während der Saison 2016/17 mit 46.154 sogar noch höher (Tab. 10, blau hinterlegt), 24.732 (54 %) davon wurden während der Grippewelle hospitalisiert. In der Saison 2015/16 war die Zahl mit 43.275 SARI-Fällen etwas niedriger und der Anteil der während der Grippewelle in den beteiligten Kliniken aufgetretenen SARI-Fälle lag bei 49 % (20.992 Fälle).

In den vergangenen Saisons waren die Altersgruppen der 60- bis 79-Jährigen sowie der ab 80-Jährigen mit 49.276 SARI-Fällen (37 % der Gesamtfallzahl) bzw. 43.775 SARI-Fällen (35 %) insgesamt am weitest stärksten betroffen (Tab. 10). In diesen Altersgruppen traten besonders in den Grippewellen 2014/15 und 2016/17 viele SARI-Fälle auf. Für die Altersgruppe der 60- bis 79-Jährigen wurden in der Grippewelle 2014/15 die meisten Fälle beobachtet, für die Altersgruppe der ab 80-Jährigen dagegen in der Saison 2016/17. Auch für die Altersgruppe der 0- bis 4-Jährigen war die Saison 2016/17 besonders schwer, hier traten 3.422 der 5.678 SARI-Fälle (60 %) innerhalb der Grippewelle auf. Im Vergleich der drei Grippewellen traten bei den Altersgruppen der älteren Kinder und der jungen Erwachsenen (5 bis 14 Jahre und 15 bis 34 Jahre) die meisten SARI-Fälle in der Grippewelle 2015/16 auf (Tab. 10, grau hinterlegt). Für die Altersgruppe der 35 bis 59 Jahre war dagegen die Grippewelle 2014/15 schwerer und führte in den 78 betrachteten Kliniken zu höheren SARI-Fallzahlen (Tab. 10, grau hinterlegt).

Die Ergebnisse des Saisonvergleichs aus dem stationären Bereich zeigen die besondere Betroffenheit der beiden ältesten Altersgruppen, insbesondere der ab 80-Jährigen in der Saison 2016/17. Diese Einschätzung wäre anhand der ambulanten Daten allein so nicht möglich gewesen, da dort die älteren Altersgruppen über die ARE-Diagnosen nicht so gut erfasst werden. Wie die Saison 2014/15 war auch die Saison 2016/17 bestimmt

durch die Zirkulation von Influenza A(H3N2)-Viren [6]. Dieser Subtyp hat insbesondere bei älteren Menschen zu schweren Erkrankungen und Todesfällen geführt [7]. Die starke Betroffenheit der jüngsten Altersgruppe in der letzten Saison deckt sich mit den Ergebnissen aus der ambulanten Influenza-Surveillance.

Referenzen

- [1] Buda, S, Tolksdorf, K, Schuler, E et al. Establishing an ICD-10 code based SARI-surveillance in Germany - description of the system and first results from five recent influenza seasons. BMC public health. (2017); 17:1;612. Epub 2017/07/02. DOI: 10.1186/s12889-017-4515-1.
- [2] Buda, S, Prahm, K, Preuß, U et al. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2015/16. Robert Koch-Institut. Abrufbar unter <https://influenza.rki.de/Saisonbericht.aspx>. (2016). DOI: 10.17886/rkipubl-2016-010.
- [3] Statistisches Bundesamt. Grunddaten der Krankenhäuser 2014. Fachserie 12/Reihe 611. Abrufbar unter https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/GrunddatenKrankenhaeuser2120611147004.pdf?__blob=publicationFile. (2015).
- [4] Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Deutsche Kodierrichtlinien. Abrufbar unter <http://www.g-drg.de/content/view/full/6034?campaign=drgr17&kwid=kodrEndA4>. (2016).
- [5] Zwaans, WA, Mallia, P, van Winden, ME et al. The relevance of respiratory viral infections in the exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease-a systematic review. Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology. (2014); 61:2;181-188. Epub 2014/07/30. DOI: 10.1016/j.jcv.2014.06.025.
- [6] Buda, S, Köpke, K, Prahm, K et al. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2014/15. Robert Koch-Institut. Abrufbar unter <https://influenza.rki.de/Saisonbericht.aspx>. (2015).
- [7] Molbak, K, Espenhain, L, Nielsen, J et al. Excess mortality among the elderly in European countries, December 2014 to February 2015. Euro Surveill. (2015); 20:11; Epub 2015/03/27.

7.4 Mortalitätssurveillance in Berlin

Matthias an der Heiden, Ute Rexroth und Udo Buchholz

Hintergrund

Die Influenza führt während der Grippewelle häufig zu einer über das zu erwartende Maß hinausgehende Mortalität in der Gesamtzahl aller Todesfälle (jeglicher Ursache), welche als Übersterblichkeit oder Exzess-Mortalität bezeichnet wird [1, 2]. Die Exzess-Mortalität berechnet sich aus der Differenz der Anzahl tatsächlich registrierter und erwarteter Todesfälle. Der Schwellenwert (Vertrauensbereich), ab dem man von einer signifikanten Erhöhung der Mortalität ausgeht, liegt bei zwei Standardabweichungen über der zu erwartenden Anzahl von Todesfällen (oberes 95 %-Prädiktionsintervall).

Sofern zeitnah ein Minimum an Variablen (Alter, Geschlecht, Todeszeitpunkt, Wohnort) zu aktuellen Sterbefällen erhoben werden kann, ist eine zeitnahe Überwachung und Berechnung der Exzess-Sterbefälle möglich. Auf europäischer Ebene nehmen eine Vielzahl an Ländern an

dem Projekt EuroMOMO (www.euromomo.eu) teil [3, 4], welches Gesamtsterbefalldaten erhebt und kontinuierlich auswertet. Derzeit existiert eine solche zeitnahe Mortalitätssurveillance in Deutschland nur für Berlin.

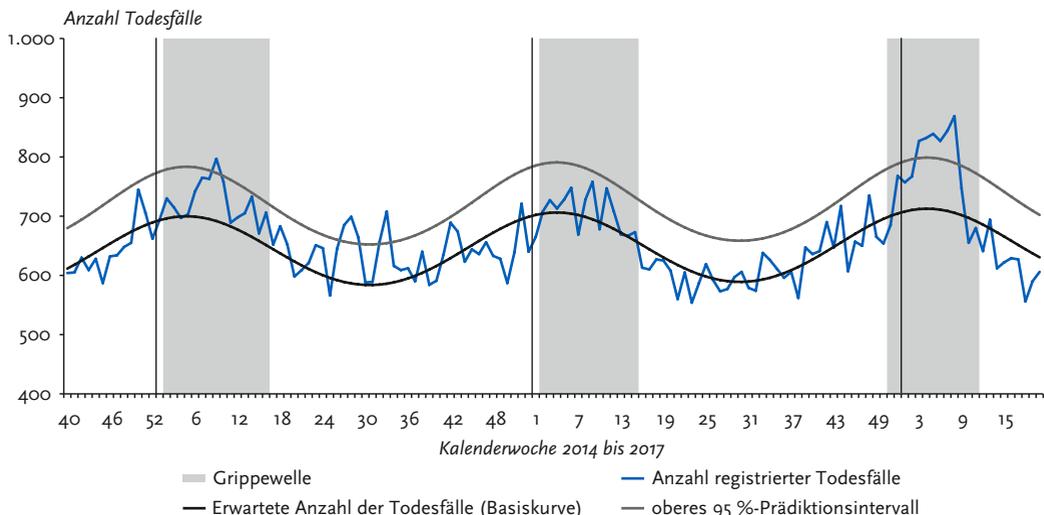
Mortalitätssurveillance in Berlin

Das RKI hat mit den Sterbedaten aus Berlin eine zeitnahe Mortalitätssurveillance für dieses Bundesland etabliert und ist auch aktiver Partner im EuroMOMO-Projekt.

In Abbildung 39 sind die Mortalitätsdaten für Berlin in den Kalenderwochen (KW) 40/2014 bis 20/2017 dargestellt. Der Beobachtungszeitraum umfasst somit drei Grippewellen, die in der Abbildung jeweils in grau hinterlegt dargestellt sind.

In der Saison 2016/17 lag die beobachtete Anzahl der registrierten Todesfälle in Berlin pro Woche deutlich über der erwarteten Anzahl und auch deutlich über dem Schwellenwert (doppelte Standardabweichung der zu erwartenden Todesfälle). Es wurde somit in Berlin während der Grippewelle 2016/17 eine erhöhte Exzess-Mortalität beobachtet. Dies entspricht Beobachtungen aus den europäischen Nachbarländern, die ebenfalls eine erhöhte Sterblichkeit registriert haben, die zum großen Teil der Influenza zugeschrieben wurde.

Abb. 39: Mortalitätssurveillance in Berlin für alle Altersgruppen von der 40. KW 2014 bis 20. KW 2017 (Datenstand: 26. KW 2017).



Tab. 11: Anzahl der Exzess-Todesfälle und der Exzess-Mortalität (Todesfälle pro 100.000 Einwohner) in Berlin in den Influenza Saisons 2014/15, 2015/16 und 2016/17. Die Anzahl der Exzess-Todesfälle wird für die Zeit während der Grippewelle als die Differenz aus der Anzahl tatsächlich übermittelter und erwarteter Todesfälle berechnet.

Saison	Geschätzte Anzahl der Exzess-Todesfälle in Berlin (mit Vertrauensintervall)	Exzess-Mortalität in Berlin pro 100.000 Einwohner
2014/15	600	17,3
(2. KW bis 16. KW 2015)	(95 %-KI: 330 bis 980)	(95 %-KI: 9,5 bis 28,2)
2015/16	250	7,1
(2. KW bis 15. KW 2016)	(95 %-KI: -50 bis 560)	(95 %-KI: -1,5 bis 15,7)
2016/17	920	26,2
(51. KW 2016 bis 11. KW 2017)	(95 %-KI: 610 bis 1250)	(95 %-KI: 17,5 bis 34,8)

Die Übersterblichkeit wurde hauptsächlich in der Altersgruppe ab 65 Jahre beobachtet, in einigen Ländern wurde zusätzlich auch in der Altersgruppe der 15- bis 64-Jährigen eine Übersterblichkeit berichtet [5].

Die Exzess-Mortalität in Berlin lag während des gesamten Winters 2015/16 nicht über dem Schwellenwert und kann somit als nicht signifikant bewertet werden. In der Saison 2014/15 überschritt die Anzahl der beobachteten Sterbefälle kurz den Schwellenwert.

Tabelle 11 enthält geschätzte Zahlenwerte für die Exzess-Mortalität. Wie aus Tabelle 11 ersichtlich, lagen in der Saison 2016/17 in Berlin sowohl die Anzahl der Exzess-Todesfälle als auch die geschätzte Exzess-Mortalität (Todesfälle pro 100.000 Einwohner) während der Grippewelle deutlich über den Werten der Vorsaisons 2014/15 bzw. 2015/16. Wie die Ergebnisse der Surveillance in Kapitel 5 zeigen, erkrankten in der Saison besonders viele Personen in der Altersgruppe ab 60 Jahren (siehe auch Kap. 5, Abb. 13). Bei Erkrankung ist das Risiko eines schweren Krankheitsverlaufs bzw. das Risiko zu versterben bei älteren und insbesondere hochaltrigen Menschen am größten (siehe auch Kapitel 5, Abb. 16 und Abb. 18). Im Gegensatz zur Saison 2016/17 war in der Saison 2015/16 die Altersgruppe ab 60 Jahren nicht so stark von Influenzaerkrankungen betroffen.

Daher stimmt hier das Ergebnis sehr gut mit der über andere Indikatoren gemessenen Influenza-Aktivität in den verschiedenen Altersgruppen überein.

Referenzen

- [1] Buchholz, U. Aktualisierung der der Influenza zugeschriebenen Mortalität, bis einschließlich der Saison 2012/13. *Epidemiologisches Bulletin.* (2015); 3:17-20.
- [2] Serfling, RE. Methods for current statistical analysis of excess pneumonia-influenza deaths. *Public health reports (Washington, DC : 1896).* (1963); 78:6:494-506. Epub 1963/06/01.
- [3] Kanieff, M, Rago, G, Minelli, G et al. The potential for a concerted system for the rapid monitoring of excess mortality throughout Europe. *Euro Surveill.* (2010); 15:43; Epub 2010/11/23.
- [4] Mazick, A, Gergonne, B, Nielsen, J et al. Excess mortality among the elderly in 12 European countries, February and March 2012. *Euro Surveill.* (2012); 17:14; Epub 2012/04/21.
- [5] Vestergaard, LS, Nielsen, J, Krause, TG et al. Excess all-cause and influenza-attributable mortality in Europe, December 2016 to February 2017. *Euro Surveill.* (2017); 22:14; Epub 2017/04/21. DOI: 10.2807/1560-7917.es.2017.22.14.30506.

8 Influenzaimpfung

8.1 Zusammensetzung des Impfstoffs

In der Saison 2016/17 waren entsprechend der Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) folgende Varianten im Influenzaimpfstoff enthalten [1]:

- Influenza A(H1N1)-Komponente: ein A/California/7/2009 (H1N1)-ähnliches Virus
- Influenza A(H3N2)-Komponente: ein A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-ähnliches Virus
- Influenza B-Komponente: ein B/Brisbane/60/2008-ähnliches Virus (Victoria-Linie)

Für quadrivalente Impfstoffe, die eine zweite B-Variante enthalten, wurde zusätzlich zu den oben genannten ein B/Phuket/3073/2013-ähnliches Virus (Yamagata-Linie) empfohlen.

Für die Saison 2017/18 hat die WHO im Vergleich zur Saison 2016/17 eine Aktualisierung der H1N1-Komponente empfohlen [2]. Dementsprechend werden folgende Komponenten im Influenzaimpfstoff für die Saison 2017/18 empfohlen:

- Influenza A(H1N1)-Komponente: ein A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-ähnliches Virus
- Influenza A(H3N2)-Komponente: ein A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-ähnliches Virus
- Influenza B-Komponente: ein B/Brisbane/60/2008-ähnliches Virus (Victoria-Linie)

Für quadrivalente Impfstoffe, die eine zweite B-Variante enthalten, wird zusätzlich zu den oben genannten ein B/Phuket/3073/2013-ähnliches Virus (Yamagata-Linie) empfohlen.

Referenzen

- [1] World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2016-17 northern hemisphere influenza season. Abrufbar unter: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2016_17_north/en.
- [2] World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2017-18 northern hemisphere influenza season. Abrufbar unter: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2017_18_north/en.

8.2 Impfpfhlung für saisonale Influenza in der Saison 2017/18

Für Empfehlungen zur Impfung gegen die saisonale Influenza in Deutschland ist die Ständige Impfkommision (STIKO) zuständig.

Die Empfehlungen der STIKO werden in der Regel einmal jährlich im Epidemiologischen Bulletin des RKI und auf den Internetseiten des RKI veröffentlicht.

Die aktuellen Empfehlungen der STIKO wurden im Epidemiologischen Bulletin 34/2017 veröffentlicht [1]. Als Neuerung für die Saison 2017/18 zieht die STIKO die bisherige Empfehlung für die bevorzugte Verwendung von nasalem Lebendimpfstoff (live attenuated influenza vaccine, LAIV) in der Altersgruppe 2 bis 6 Jahre zurück. Die wissenschaftliche Begründung ist im Epidemiologischen Bulletin 35/2017 publiziert [1].

Antworten auf häufig gestellte Fragen zur Influenzaimpfung sind auf den Internetseiten des RKI zu finden [2]. Alle wichtigen Informationen können auch über die STIKO-App abgerufen werden. Die Empfehlungen der Ständigen Impfkommision am Robert Koch-Institut gibt es jetzt in Form einer App. Die kostenlose STIKO@rki-App für Android (ab Version 5.1) und auch für iOS (Version 8.2) wurde für die impfende Ärzteschaft entwickelt, um sie bei Fragen zum Impfen im Praxisalltag zu unterstützen [3].

Referenzen

- [1] Epidemiologisches Bulletin. Alle Ausgaben online abrufbar unter: <http://www.rki.de/epidbull>.
- [2] Saisonale Influenzaimpfung: Häufig gestellte Fragen und Antworten. Abrufbar unter: http://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/Influenza/faq_ges.html.
- [3] STIKO@rki-App. Mehr Informationen sowie App sind abrufbar unter: <http://www.rki.de/stiko-app>.

8.3 Wirksamkeit der Impfung gegen saisonale Influenza (Impfeffektivität)

Annicka Reuß, Ute Preuß, Marianne Wedde und Brunhilde Schweiger

Da sich Influenzaviren kontinuierlich verändern, spricht die Weltgesundheitsorganisation jährlich eine Empfehlung für die Zusammensetzung des jeweils aktuellen Impfstoffes aus. Es ist daher notwendig, die Wirksamkeit der Impfung gegen saisonale Influenza (Impfeffektivität) jährlich neu zu bestimmen [1, 2]. Für die Saison 2016/17 wurde, wie in den Vorjahren, in einer test-negativen Fall-Kontroll-Studie untersucht, wie wirksam die saisonale Influenzaimpfung gegen eine laborbestätigte Influenzaerkrankung schützte. Die Impfeffektivität wurde für eine laborbestätigte Influenza des in der Saison dominierenden Subtyps A(H3N2) bestimmt.

Es wurden die Untersuchungsergebnisse von Patientenproben aus der virologischen Surveillance der AGI ausgewertet. Zur Studienpopulation gehörten ambulant behandelte Patienten, die zwischen der 43. KW 2016 und 23. KW 2017 eine AGI-Sentinelpraxis aufsuchten und bei denen aufgrund einer ILI-Symptomatik innerhalb von acht Tagen ein Nasen- oder Rachenabstrich genommen wurde. Als Fall wurde ein Patient gewertet, bei dem ein Nachweis von Influenza A(H3N2)-Viren mittels PCR erfolgt war. Zur Kontrollgruppe zählten Patienten, die negativ auf Influenza getestet wurden. Es wurde angenommen, dass der Impfschutz durch eine Impfung binnen 14 Tagen gegeben war. Personen, die innerhalb von

14 Tagen nach der Impfung erkrankt waren, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Die Impfeffektivität gegen Influenza A(H3N2) wurde anhand einer logistischen Regressionsanalyse und der Formel [Effektivität = 1 – Odds Ratio] berechnet. Bei der Berechnung der Impfeffektivität wurden die Variablen Geschlecht, Altersgruppe, Vorliegen einer Grunderkrankung und Erkrankungswoche einbezogen.

Insgesamt wurden 2.675 ILI-Patienten, die zwischen der 43. KW 2016 und 23. KW 2017 erkrankten und auf Influenza getestet wurden, in der Analyse berücksichtigt. Bei 994 (38 %) Patienten lag eine Influenza-A(H3N2)-Infektion vor (Fälle) und bei 1.612 (62 %) Patienten wurden keine Influenzaviren nachgewiesen (Kontrollen).

Der Altersmedian der Fälle betrug 25 Jahre (Interquartilsbereich: 9 bis 52 Jahre) und der Altersmedian der Kontrollen 12 Jahre (Interquartilsbereich: 2 bis 42 Jahre; $p < 0,001$). 93 von 955 (10 %) Fällen und 129 von 1.545 (8 %) Kontrollen waren geimpft.

Die für Geschlecht, Altersgruppe, Vorliegen einer Grunderkrankung und Erkrankungswoche adjustierte Impfeffektivität gegen eine laborbestätigte Influenza A(H3N2) in der Saison 2016/17 betrug 21 % (95 %-KI: -12 bis 44 %). Unterschiede in der Impfeffektivität zwischen verschiedenen Altersgruppen deuteten sich an, waren aber statistisch nicht signifikant: 40 % (95 %-KI: -35 bis 73 %) in der Altersgruppe unter 15 Jahren, 33 % (95 %-KI: -15 bis 61 %) in der Altersgruppe von 15 bis 59 Jahren und -8 % (95 %-KI: -91 bis 39 %) in der Altersgruppe ab 60 Jahren.

Die Effektivität der saisonalen Influenzaimpfung gegen eine laborbestätigte Influenzaerkrankung kann in Abhängigkeit von Typ bzw. Subtyp und den untersuchten Saisons unterschiedlich ausfallen (Tab. 12).

Die Wirksamkeit der saisonalen Influenzaimpfung gegen eine laborbestätigte A(H3N2)-Influenzaerkrankung scheint in der Saison 2016/17 niedrig zu sein. Dies wurde auch in früheren Saisons beobachtet, insbesondere in der Saison 2012/13 und 2014/15 – und zwar unabhängig davon ob die antigenen Eigenschaften der untersuchten Viren dem jeweiligen Impfstamm ähnlich waren.

Tab. 12: Die Effektivität der saisonalen Influenzaimpfung gegen eine laborbestätigte Influenzaerkrankung, Saison 2011/12 bis Saison 2015/16 [3 – 7].

(Sub-)Typ	A(H1N1)pdm09	A(H3N2)	B
2011/12	wenige Nachweise	49 % (95 %-KI: 17 bis 69 %)	wenige Nachweise
2012/13	58 % (95 %-KI: 23 bis 77 %)	26 % (95 %-KI: -22 bis 55 %)	25 % (95 %-KI: -23 bis 55 %)
2013/14	55 % (95 %-KI: -97 bis 90 %)	-66 % (95 %-KI: -187 bis 17 %)	52 % (95 %-KI: -287 bis 94 %)
2014/15	40 % (95 %-KI: -15 bis 69 %)	29 % (95 %-KI: -2 bis 51 %)	3 % (95 %-KI: -68 bis 45 %)
2015/16	14 % (95 %-KI: -35 bis 45 %)	wenige Nachweise	11 % (95 %-KI: -38 bis 43 %)

Auch auf europäischer Ebene dominierte der Subtyp A(H3N2) in der Saison 2016/17 und der Großteil der genetisch charakterisierten A(H3N2)-Viren gehörte zum 3C.2a1 Subclade (69 %) [8]; 31 % gehörten zum 3C.2a Clade. Antigene Analysen zeigten, dass die untersuchten A(H3N2)-Viren den Impfstämmen im trivalenten Impfstoff der Saison 2016/17 ähnlich waren (siehe Kapitel 6.3.2).

Zur Wirksamkeit der saisonalen Impfung kann auf alleiniger Basis der deutschen Ergebnisse nur eingeschränkt eine belastbare Aussage getroffen werden. Die Schätzungen aus den bisher publizierten Ergebnissen anderer Länder für die Saison 2016/17 zeigten jedoch ebenfalls eine suboptimale Impfeffektivität gegen den Subtyp A(H3N2). So wurde während der Saison in Spanien eine Impfeffektivität von 15 % (95 %-KI: -11 bis 35 %) berichtet [9]. Das europäische Netzwerk I-MOVE (Influenza Monitoring Vaccine Effectiveness in Europe), in dessen Berechnungen Daten aus zwölf europäischen Ländern (auch Deutschland) einfließen, schätzte Mitte Februar 2017 die Impfeffektivität gegen A(H3N2) auf 38 % (95 %-KI: 21 bis 51 %) [10]. In Kanada wurde über eine erste Impfeffektivitätsschätzung von 42 % (95 %-KI: 18 bis 59 %) gegen eine Erkrankung durch A(H3N2) berichtet [11] und die finale Schätzung der USA lag bei 34 % (95 %-KI: 24 bis 42 %) [12].

Bei einer niedrigen Impfeffektivität ist eine große Studienpopulation notwendig, um eine zuverlässige Schätzung der Impfeffektivität ermöglichen. Die niedrige Impfeffektivität der Saison 2016/17 erschwerte solch eine zuverlässige Schätzung, vor allem in den einzelnen Altersgruppen.

Referenzen

- [1] Valenciano, M, Kissling, E, Reuss, A et al. Vaccine effectiveness in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care patients in a season of co-circulation of influenza A(H1N1)pdm09, B and drifted A(H3N2), I-MOVE Multicentre Case-Control Study, Europe 2014/15. Euro Surveill. (2016); 21:7;pii=30139. Epub 2016/03/01. DOI: 10.2807/1560-7917.es.2016.21.7.30139.
- [2] Kissling, E, Nunes, B, Robertson, C et al. I-MOVE multicentre case-control study 2010/11 to 2014/15: Is there within-season waning of influenza type/subtype vaccine effectiveness with increasing time since vaccination? Euro Surveill. (2016); 21:16; Epub 2016/04/29. DOI: 10.2807/1560-7917.es.2016.21.16.30201.
- [3] Buda, S, Köpke, K, Luchtenberg, M et al. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2011/12. Robert Koch-Institut. Abrufbar unter <https://influenza.rki.de/Saisonbericht.aspx>. (2012).
- [4] Buda, S, Köpke, K, Prahm, K et al. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2012/13. Robert Koch-Institut. Abrufbar unter <https://influenza.rki.de/Saisonbericht.aspx>. (2013).
- [5] Buda, S, Köpke, K, Prahm, K et al. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2013/14. Robert Koch-Institut. Abrufbar unter <https://influenza.rki.de/Saisonbericht.aspx>. (2014).
- [6] Buda, S, Köpke, K, Prahm, K et al. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2014/15. Robert Koch-Institut. Abrufbar unter <https://influenza.rki.de/Saisonbericht.aspx>. (2015).
- [7] Buda, S, Prahm, K, Preuß, U et al. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2015/16. Robert Koch-Institut. Abrufbar unter <https://influenza.rki.de/Saisonbericht.aspx>. (2016). DOI: 10.17886/rkipubl-2016-010.
- [8] European Centre for Disease Prevention and Control. Risk assessment of seasonal influenza, EU/EEA, 2016–2017; Update, 25 January 2017. Abrufbar unter: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Risk-assessment-seasonal-influenza-2016-2017-update.pdf> (2017).

- [9] Castilla, J, Navascues, A, Casado, I et al. Combined effectiveness of prior and current season influenza vaccination in northern Spain: 2016/17 mid-season analysis. *Euro Surveill.* (2017); 22:7; Epub 2017/02/24. DOI: 10.2807/1560-7917.es.2017.22.7.30465.
- [10] Kissling, E, Rony, M. Early 2016/17 vaccine effectiveness estimates against influenza A(H3N2): I-MOVE multicentre case control studies at primary care and hospital levels in Europe. *Euro Surveill.* (2017); 22:7; Epub 2017/02/24. DOI: 10.2807/1560-7917.es.2017.22.7.30464.
- [11] Skowronski, DM, Chambers, C, Sabaiduc, S et al. Interim estimates of 2016/17 vaccine effectiveness against influenza A(H3N2), Canada, January 2017. *Euro Surveill.* (2017); 22:6; Epub 2017/02/17. DOI: 10.2807/1560-7917.es.2017.22.6.30460.
- [12] Blanton, L, Alabi, N, Mustquim, D et al. Update: Influenza Activity in the United States During the 2016–17 Season and Composition of the 2017–18 Influenza Vaccine. *MMWR Morbidity and mortality weekly report.* (2017); 66:25;668-676. Epub 30.06.2017.

9 Influenza als Zoonose

Silke Buda, Franz J. Conraths (Friedrich-Loeffler-Institut) und Timm Harder (Friedrich-Loeffler-Institut)

Humane Erkrankungsfälle nach Infektion mit Influenzaviren, die bei Tieren endemisch zirkulieren, sind vielfach in der Literatur beschrieben. Erfolgt die Übertragung direkt oder indirekt vom Tier auf den Menschen, ist die Influenza insofern auch als Zoonose zu bezeichnen. Spezies-spezifische Influenzaviren zirkulieren weltweit in Populationen von Vögeln (Hauptreservoir für Influenza A-Viren), Schweinen und Pferden. In bestimmten Regionen sind auch Hunde (Südostasien, USA) und Katzen (Südostasien) von endemischen Influenzavirusinfektionen betroffen. Humane symptomatische Infektionen durch Virusübertragungen von Vögeln (Subtypen H5, H6, H7, H9, H10) und Schweinen (Subtypen H1, H3) auf den Menschen sind beschrieben. Bei zoonotischen Infektionen besteht potentiell immer die Gefahr, dass sich diese für das humane Immunsystem in der Regel unbekanntem Influenzaviren an den Menschen adaptieren und fortgesetzt von Mensch zu Mensch übertragbar werden. Damit haben solche Viren grundsätzlich ein pandemisches Potential und müssen besonders aufmerksam im Rahmen der Influenzasurveillance sowohl auf der veterinär- als auch auf der humanmedizinischen Seite überwacht werden. Bestätigte zoonotische Infektionen müssen gemäß den internationalen Gesundheitsvorschriften (IGV) an die WHO gemeldet werden; das RKI ist als nationale Behörde für die Meldung infektiologischer IGV-Tatbestände an die WHO zuständig. In Deutschland wurde durch die Erweiterung der Meldepflicht gemäß § 6 IfSG (Arztmeldepflicht) von humanen Verdachts-, Erkrankungs- und Todesfällen mit aviärer Influenzainfektion auf alle zoonotischen Influenzainfektionen im Jahr 2016 die gesetzliche Grundlage zur Meldung an das jeweils zuständige Gesundheitsamt geschaffen. Die Übermittlung von Informationen erfolgt über die Landesbehörden an das RKI als Tatbestand gemäß § 12 IfSG.

Zu aviären oder porcinen Influenza A-Viren,

die bereits zu zoonotischen Übertragungen mit humanen Erkrankungen geführt haben und von der WHO als besonders relevant eingestuft werden, veröffentlicht die WHO halbjährlich eine Empfehlung von möglichen Kandidat-Impfstämmen. In diesen Empfehlungen wird jeweils ausführlich auf das Auftreten von humanen Infektionen und die jeweils wichtigsten zirkulierenden Virus-Varianten eingegangen [1].

9.1 Aviäre Influenza

9.1.1 Influenzavirusinfektionen von Wildvögeln und Hausgeflügel

Wildlebende Wasservögel stellen das natürliche Wirtsreservoir aller derzeit bei Vögeln beschriebenen Subtypen (16 HA, 9 NA) der Influenza A-Viren dar. Zwei weitere Influenza A-ähnliche Orthomyxoviren, die zunächst als A(H17N10) und A(H18N11) charakterisiert wurden, konnten in Fledermäusen in Mittel- und Südamerika nachgewiesen werden [2]. Hinweise auf das Vorkommen von Influenza A-Viren in Fledermäusen in Europa wurden jedoch bislang nicht gefunden [3]. In ihren Reservoirwirtspezies induzieren Influenzaviren in der Regel asymptomatisch verlaufende, jedoch hochproduktive Infektionen, die auch auf das Hausgeflügel übergehen können. Im Hausgeflügel können milde Erkrankungsformen resultieren, die sich vornehmlich als Leistungseinbußen zeigen (Rückgang der Legeleistung bzw. der Gewichtszunahme). Eine besondere Konstellation kann sich aus Infektionen von Hühnervögeln (Huhn, Pute, Fasan etc.) mit Viren der Subtypen H5 und H7 ergeben. Diese Subtypen können im Zuge rascher Replikation in den genannten Haushühnervogelspezies zu hochpathogenen Varianten mutieren. Solche hochpathogenen aviären Influenzaviren (HPAIV) sind die Erreger der klassischen Geflügelpest, einer akut und mit hoher Kontagiosität verlaufenden Infektion, die eine

sehr hohe Letalität im Geflügel bedingt und daher weltweit tierseuchenrechtlich bekämpft wird.

Aufgrund des segmentierten Genoms von Influenzaviren kann es bei Infektion einer Zelle mit zwei unterschiedlichen Influenzaviren zum Austausch der Gensegmente und der nachfolgenden Bildung neuer Influenzaviren kommen (Reassortanten). Besonders viele solcher Reassortierungen zwischen verschiedenen Influenza A-Virussubtypen gab es in Asien, wo extensiv gehaltenes Wassergeflügel (wie Enten oder Gänse) häufig Kontakt zu Wildwasservögeln hat. So haben sich aus einem 1996 erstmals in Südchina nachgewiesenen hochpathogenen aviären Influenza A(H₅N₁)-Virus viele weitere HPAIV H₅-Sub- und Genotypen der so genannten goose/Guangdong (gs/GD) Linie gebildet, die nach gemeinsamen Merkmalen des Hämagglutininproteins weiter in unterschiedliche Gruppen (Kladen) aufgeteilt werden. Manche Kladen haben sich überregional im Geflügel etabliert (endemischer Infektionsstatus), ohne dass es gelungen wäre, die Verbreitung erfolgreich zu bekämpfen.

Trotz erheblicher Anstrengungen der betroffenen Länder bleiben seit etwa 2003 weite Teile Südostasiens sowie Ägypten anhaltend von endemischen Infektionen mit dem HPAIV H₅ der gs/GD Linie betroffen [4, 5]. Einschleppungen verschiedener Kladen dieser Linie in Wildvogelpopulationen sowie vereinzelte Ausbrüche in Hausgeflügelbeständen wurden in den Jahren 2006 und 2007 sowie 2010 und auch 2014/15 in Deutschland oder anderen europäischen Ländern nachgewiesen. Im vergangenen Herbst 2016 kam es zu einer neuerlichen Einschleppung eines gs/GD nach Europa. Es handelte sich in diesem Fall um Viren der Klade 2.3.4.4b, Subtypen A(H₅N₈) sowie A(H₅N₅). In der Folgezeit entwickelte sich die bis dato schwerste HPAI-Epidemie bei Wildvögeln und in Geflügelbeständen, die je in Europa registriert wurde [6].

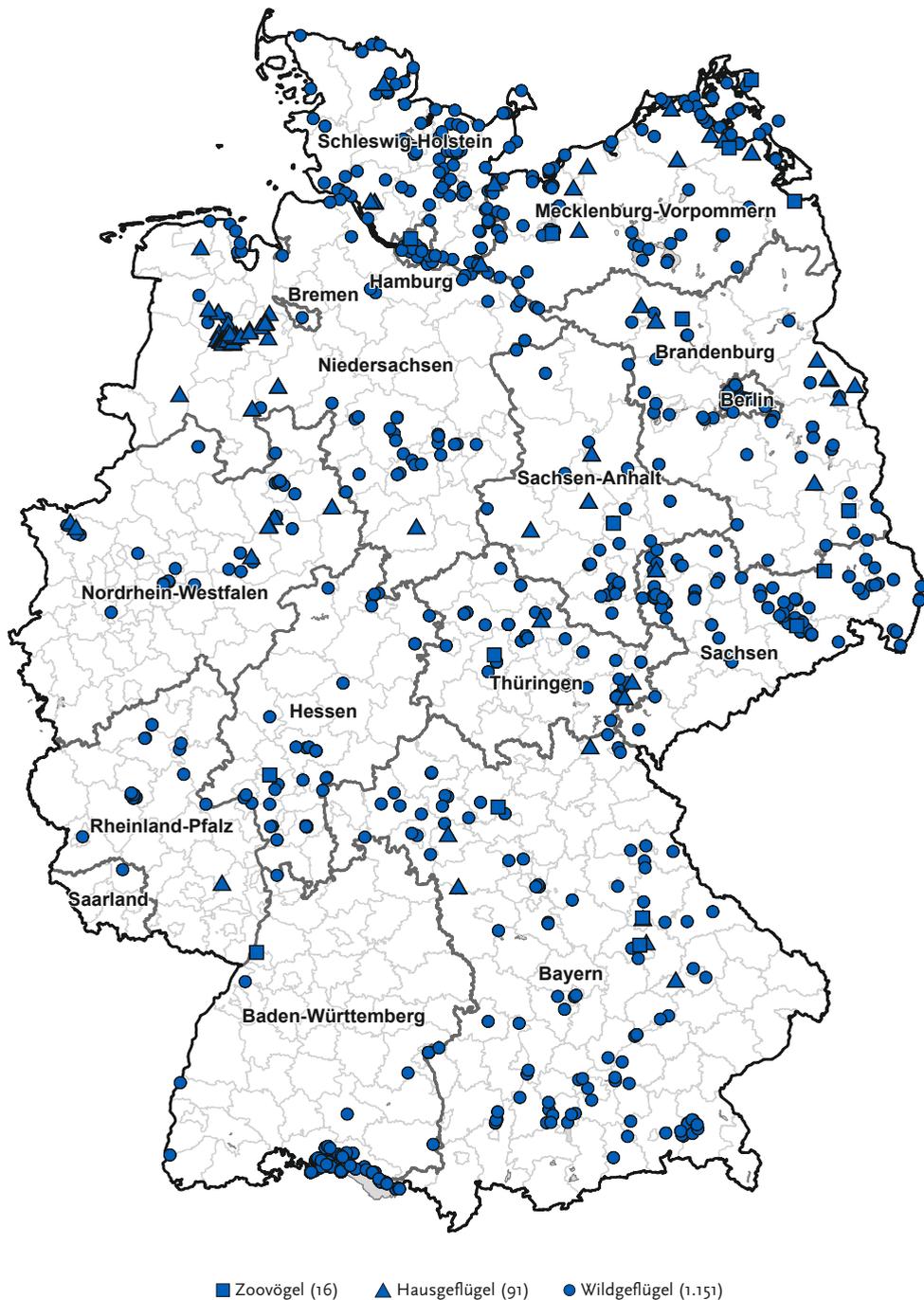
Die folgenden Hintergrundinformationen zum aktuellen Geschehen im Herbst, Winter und Frühjahr 2016/17 sind der Risikobewertung des Friedrich-Loeffler-Instituts (FLI) vom 17.05.2017 entnommen [7]. Zur Entstehung der HPAI A(H₅)-Viren der Klade 2.3.4.4: Nach Reassortierung mit verschiedenen niedrig- und hochpathogenen Influenzaviren entstanden in China seit 2010 neue HPAIV H₅-Subtypen innerhalb der Klade 2.3.4.4

in Kombination mit verschiedenen Neuraminidasen (N₂, N₅, N₆, N₈), die sich in Ostasien im Geflügel und in Wildvögeln weit verbreiteten. In Asien zirkulieren HPAI A(H₅N₆)-Viren dieser Klade mittlerweile stärker als A(H₅)-Viren anderer Kladen; Viren dieses Subtyps innerhalb der Klade 2.3.4.4c haben auch zoonotisches Potential und führten zu 16 nachgewiesenen menschlichen Infektionen in China [8, 9]. HPAI A(H₅N₈) der Klade 2.3.4.4a wurde im Winter 2014/15 in Europa, Kanada und dem Nordosten der USA erstmals nachgewiesen. Die Viren (sowie A(H₅N₂)-Viren der gleichen H-Klade) verbreiteten sich rasant in Geflügelbeständen in den USA und Kanada. Das Geschehen kam aber bis Mitte 2015 zum Erliegen. Im Herbst 2016 meldete Ungarn erneut einen Nachweis von HPAIV A(H₅N₈). Im Laufe der nächsten Wochen und Monate breiteten sich Viren dieses Subtyps in Deutschland und vielen europäischen Ländern aus. Positiven Befunden bei Wildvögeln folgten bald auch Geflügelpest-Ausbrüche bei gehaltenen Vögeln. Das Geschehen im Winter und Frühjahr 2016/17 entwickelte sich zu einer Dimension bisher nicht bekannten Ausmaßes. In Deutschland wurden bis Mitte Mai 2017 ca. 1.150 Fälle von HPAI A(H₅N₈) bzw. A(H₅N₅) bei Wildvögeln und 107 Ausbrüche bei gehaltenen Vögeln festgestellt (Geflügelhaltungen und 15 Zoos/Tierparks) (Abb. 40).

Insgesamt waren 29 europäische Staaten betroffen. Neben HPAIV A(H₅N₈) wurden auch HPAIV A(H₅N₅)-Reassortanten dieser H₅-Klade und in Griechenland HPAIV A(H₅N₆) nachgewiesen. In seiner Risikobewertung vom 17.05.2017 hat das FLI detailliert verschiedene Eintragungsszenarien von HPAIV A(H₅) in Hausgeflügelbestände in Deutschland untersucht [7]. Zusammenfassend wird das Risiko für Einschleppung und Verbreitung von HPAIV (H₅) nach Deutschland in Hausgeflügelbestände durch legalen/illegalen Handel oder durch Personen und Fahrzeugverkehr als mäßig bewertet, das Risiko eines Eintrags durch Wildvögel wird – abhängig vom Gebiet – als niedrig bis mäßig bewertet. Das FLI stellt umfangreiche Informationen zur Geflügelpest im Allgemeinen und zur Einhaltung und Erhöhung der Biosicherheit für Geflügelhalter auf seinen Internetseiten zur Verfügung [10].

Selten kommen in Europa auch autochthone

Abb. 40: Regionale Verteilung der Befunde von HPAI A(H5) in Wildvögeln bzw. bei gehaltenen Vögeln in Deutschland. Fälle vom 08.11.2016 bis 01.06.2017. Quelle: Friedrich-Loeffler-Institut.



HPAI-Ausbrüche vor, so 2013 in Italien, wo sechs industrielle Geflügelbestände von A(H7N7) HPAIV Infektionen betroffen waren. Im Zuge dieser Ausbrüche kam es in drei Fällen auch zu humanen Infektionen mit diesem Virus, die jedoch klinisch milde verliefen [11]. Im Vereinigten Königreich gab es 2014 und 2015 ebenfalls einen Nachweis von HPAI A(H7N7) in einem einzelnen Hühnerbestand. Auch Deutschland war im Juli 2015 von einem HPAI A(H7N7)-Ausbruch in einem Legehennenbestand betroffen; direkte epidemiologische Zusammenhänge zwischen den Ausbrüchen im Vereinigten Königreich und Deutschland bestanden nicht, es handelte sich bei dem Ausbruch in Deutschland mit hoher Wahrscheinlichkeit um eine Mutation von einem lokal zirkulierenden NPAI A(H7N7)-Virus zu HPAI A(H7N7)-Virus. Kurze Zeit vor dem HPAI-Ausbruch war in einer benachbarten Haltung NPAI nachgewiesen worden. In der Haltung mit dem HPAI A(H7N7)-Ausbruch wurde auch das NPAI A(H7N7) gefunden. Zwischen November 2015 und Juli 2016 wurden in Frankreich insgesamt 79 Fälle von HPAIV H₅ europäischen Ursprungs überwiegend in Entenbeständen festgestellt. Es wurden verschiedene Viren isoliert, darunter niedrigpathogene aviäre Influenzaviren (NPAIV) und HPAIV der Subtypen A(H₅N₁), A(H₅N₂) und A(H₅N₉). Die letzten Ausbrüche wurden im Juli 2016 in den Departments Dordogne (Hühnerbestand) und Aveyron (Entenbestand) festgestellt [12]. Während des HPAI A(H₅N₈)-Seuchenzuges 2016/17 war Frankreich erneut stark betroffen. Insbesondere im Südwesten des Landes gibt es viele Haltungen von Wassergeflügel für die Stopfleberproduktion (Enten, Gänse). Frankreich meldete 450 Ausbrüche, wobei sich die Infektionsgeschehen mit HPAI A(H₅N₈) sowie den autochthonen HPAIV aus dem Jahre 2015 teilweise überlagerten.

Im April 2013 wurde in China bei Hühnern, Enten und zum Verzehr bestimmten Tauben sowie in Umgebungsproben von Geflügelmärkten ein neues aviäres und für Geflügel niedrigpathogenes Influenza A(H₇N₉)-Virus identifiziert (NPAIV A(H₇N₉)), nachdem dieses Virus zunächst erstmals bei drei schwer erkrankten Menschen in Shanghai und der Provinz Anhui nachgewiesen worden war. Die A(H₇N₉)-Viren zirkulieren

weiterhin in Geflügelbeständen in China und haben sich in der Saison 2016/17 deutlich weiterverbreitet. Die chinesischen Veterinärbehörden meldeten bis Ende Juli 2017 mindestens 2.500 positive Befunde in Umweltproben (auf Geflügelmärkten) bzw. bei Vögeln, und zwar bei Hühnern, Tauben, Enten und einem Wildvogel (Sperling). Der Anteil der Proben, die bei direkten virologischen bzw. indirekten serologischen Untersuchungen durch die chinesischen Agrarbehörden positiv befundet wurden, liegt weiterhin unter 1 % der untersuchten Proben, stieg aber in der aktuellen Saison gegenüber den Vergleichszeiträumen in den Vorjahren signifikant an [13]. In der Saison 2016/17 wurde zudem erstmals für Geflügel hochpathogenes HPAI A(H₇N₉) zunächst in der chinesischen Provinz Guangdong nachgewiesen. Mit Datenstand 26.07.2017 berichtet die FAO über 48 Befunde von HPAI A(H₇N₉) in China: 23 Proben von Lebendgeflügelmärkten in vier chinesischen Provinzen (Guangdong, Fujian, Hunan, Guangxi) und acht Befunde aus Geflügelhaltungen in acht Provinzen (Guangxi, Hebei, Henan, Hunan, Shaanxi, Tianjin, Innere Mongolei und Heilongjiang) [14].

Das FLI bewertete 2013 das Risiko der Einschleppung von aviärem Influenzavirus des Subtyps A(H₇N₉) in Geflügelbestände in Deutschland durch illegale Einfuhr aus Drittländern, die von A(H₇N₉) betroffen sind, als hoch (im Sinne eines Worst Case Szenario bei hohem Unsicherheitsgrad), das Risiko einer legalen Einfuhr aus Drittländern oder legales innergemeinschaftliches Verbringen als vernachlässigbar und das Risiko durch Personen- oder Fahrzeugverkehr oder durch Wildvögel als gering [15].

9.1.2 Aviäre Influenzavirusinfektionen des Menschen

Menschliche Infektionen mit aviären Influenzaviren setzen eine Exposition gegenüber erregerehaltigem Material voraus. Der Umgang mit virusinfiziertem Hausgeflügel oder Kontakt mit erregerehaltigen Ausscheidungen von Vögeln stellen solche Möglichkeiten dar. Eine Reihe serologischer Untersuchungen, die insbesondere an Risikogruppen wie Geflügelhaltern, Entenjägern oder Beschäftigten in Schlachtbetrieben vorgenommen

wurden, scheinen häufiger vorkommende, aber offenbar asymptomatisch verlaufende menschliche Infektionen mit aviären Influenzaviren verschiedener Subtypen zu belegen [16]. Aufgrund komplexer serologischer Kreuzreaktivitäten der verschiedenen Influenzavirussubtypen untereinander sind diese Befunde jedoch schwer zu interpretieren [5]. Der Nachweis einer floriden Infektion durch die Detektion des Virus selbst wurde in keiner dieser Studien geführt. Für eine zoonotische Influenzainfektion scheint eine deutlich höhere Infektionsdosis oder eine besonders starke Exposition (enger, lang andauernder Kontakt) notwendig zu sein, da aviäre Influenzaviren nicht gut an Menschen als Wirte bzw. deren Schleimhautzellen im oberen Atemwegstrakt angepasst sind.

Die HPAI A(H5N8)-Viren, die in der aktuellen Saison 2016/17 zu den massiven Ausbrüchen in Geflügelbeständen in Deutschland und vielen weiteren europäischen Ländern sowie zu zahlreichen Infektionen bei Wildvögeln führten, haben weltweit bisher keinen humanen Fall verursacht.

Virologisch belegte menschliche Infektionen mit aviären Influenzaviren summieren sich seit 1959 auf über 2.300 dokumentierte Fälle [17–20]. Die Mehrzahl dieser Fälle, über 1.500, ist auf LPAIV A(H7N9)-Infektionen in China seit 2013 zurückzuführen. Wie bei der saisonalen humanen Influenza gibt es bei den zoonotischen Infektionen saisonale Erkrankungshäufungen in den Winter- und Frühlingsmonaten, die bei LPAI A(H7N9) zu bisher fünf Erkrankungswellen geführt haben (Saisons 2012/13 bis 2016/17). Von den 1.548 bestätigten Fällen wurden 1.519 von den Gesundheitsbehörden der Volksrepublik China gemeldet, fünf Fälle von Taiwan, 21 Fälle von den Behörden der Sonderverwaltungszone Hongkong, ein Fall eines chinesischen Reisenden von Malaysia in der Saison 2013/14 und zwei Personen nach einer Chinareise von den kanadischen Gesundheitsbehörden in der Saison 2014/15. Die Letalität liegt insgesamt bei 36 % und schwankte in den fünf Erkrankungswellen zwischen 32 % und 44 % [13].

In der Saison 2016/17 kam es im Zuge der fünften Infektionswelle zur bisher größten Erkrankungshäufung mit mindestens 750 durch dieses Virus verursachten humanen Fällen. 245 (33 %) der Erkrankten verstarben. Der Grund für die starke Zunahme der Zahl humaner Fälle in

der aktuellen Saison scheint eine deutlich stärkere Verbreitung des Virus im Geflügel in China, vor allem bei Hühnern, zu sein. Im Verlauf der Saison wurde zunächst in einer, nachfolgend in weiteren chinesischen Provinzen auch eine für Geflügel hochpathogene Variante des A(H7N9)-Virus gefunden (siehe auch H7N9 im Abschnitt 9.1.1.). Bis Anfang Juli wurden 25 humane Fälle mit HPAIV A(H7N9)-Infektion in China bestätigt [13]. Obwohl einzelne Übertragungen von Mensch-zu-Mensch bei engem Kontakt nicht ausgeschlossen werden konnten, gibt es bisher keine Belege, dass aviäre Influenzaviren A(H7N9) die Fähigkeit für eine andauernde, fortgesetzte Übertragung von Mensch-zu-Mensch erlangt haben [18].

Die seit 2003 bestätigten Fälle mit HPAI A(H5N1)-Virusinfektion summieren sich auf 859 Fälle, 453 (53 %) davon verliefen tödlich [18, 21]. Seit 2014 wurden zusätzlich 16 humane Fälle mit HPAI A(H5N6) bestätigt. Alle Fälle traten in der Volksrepublik China auf, die meisten (sechs Fälle) in der Provinz Guangdong [9].

Seit Januar 2017 berichteten die Gesundheitsbehörden in Honkong außerdem drei humane Fälle mit aviärer Influenza A(H9N2)-Infektion aus drei unterschiedlichen chinesischen Provinzen. Zwei Kinder waren unter einem Jahr alt, der dritte Fall war ein 32-jähriger Mann aus Peking [9]. Humane Erkrankungen nach Influenza A(H9N2)-Infektion wurden auch in der Vergangenheit sporadisch, u. a. aus Ägypten und Bangladesch, gemeldet. Häufig wurde die Erkrankung bei kleinen Kindern diagnostiziert, die meisten Erkrankungsverläufe waren mild und selbstlimitierend. Alle Fälle waren auf Infektionen mit der G1-Linie des A(H9N2) zurückzuführen; die Viren dieser Linie haben infolge einer Mutation ein erweitertes Wirtsspektrum.

In Deutschland wurden in der Saison 2016/17, wie in den Vorjahren, keine Fälle von aviärer Influenza beim Menschen an das RKI übermittelt. Expositionsmöglichkeiten von Menschen gegenüber aviären Influenzaviren mit zoonotischem Potential sind stets bei der tierseuchenrechtlich anzuordnenden Räumung von Geflügelbeständen, die mit aviären Viren der Subtypen H5 oder H7 infiziert sind, zu berücksichtigen. Dies gilt insbesondere bei hochpathogenen Varianten, den Erregern der Klassischen Geflügelpest. Hier gelten

entsprechende Arbeitsschutzvorschriften. Das RKI stellt zudem Empfehlungen zur Prävention bei Personen mit erhöhtem Expositionsrisiko durch (hochpathogene) aviäre Influenza A/H5 im Internet zur Verfügung [22]. Im Zuge der Ausbrüche von HPAI A(H5)-Infektionen bei Wildvögeln und Geflügelbeständen in Deutschland in den Jahren 2006 und 2007 wurden jedoch keine menschlichen Infektionen registriert [23]. Auch im Verlauf der Saison 2016/17 wurden keine Verdachts-, Erkrankungs- oder Todesfälle an Gesundheitsämter gemeldet und an das RKI übermittelt.

Das Risiko von nach Europa importierten humanen Fällen wird von den europäischen Gesundheitsbehörden als gering eingestuft, kann aber nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden. Auch ein erneutes oder vermehrtes Auftreten weiterer Fälle in China ist bei der Saisonalität der Influenza zukünftig möglich [18, 24].

Für Menschen aus Deutschland (bzw. Europa) besteht zurzeit am ehesten ein Risiko, sich mit aviärer Influenza zu infizieren, wenn sie sich in China, Indonesien oder Ägypten aufhalten und dort z. B. Geflügelmärkte besuchen. Eine Infektionsgefahr durch tierische Produkte (z. B. Geflügelfleisch) scheint hingegen bei Beachtung der entsprechenden Hygieneregeln bei der Zubereitung und dem ausschließlichen Verzehr von durchgegartem Produkten auch in den genannten Ländern nicht zu bestehen [25]. Die Hinweise des Auswärtigen Amtes zu Reisen in Länder mit aviärer Influenza sollten unbedingt beachtet werden. Das RKI stellt Falldefinitionen, Empfehlungen zum Umgang mit Verdachtsfällen und Hintergrundinformationen auf seinen Internetseiten der Fachöffentlichkeit zur Verfügung (<http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/A/AviaereInfluenza/AviaereInfluenza.html>).

Im Rahmen der gesetzlichen Meldepflicht ist zu beachten, dass nicht nur bestätigte Fälle von aviärer Influenza an das zuständige Gesundheitsamt zu melden sind, sondern bereits der Verdacht einer Erkrankung oder des Todes eines Menschen, wenn eine Influenza-typische Symptomatik und ein epidemiologischer Zusammenhang, wie der Kontakt zu infizierten Vögeln oder der Aufenthalt in einem Risikogebiet, vorliegen. Die gesetzliche Pflicht zur namentlichen Meldung (§ 6 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 IfSG) an das Gesundheitsamt umfasst bei der aviären Influenza

den Krankheitsverdacht, die Erkrankung sowie den Tod eines Menschen an aviärer Influenza. Ein Krankheitsverdacht muss hierbei durch das klinische Bild und durch einen wahrscheinlichen epidemiologischen Zusammenhang, z. B. den Kontakt zu mit aviären Influenza-Viren infizierten Vögeln, begründet sein. Die seit 2007 gültige Meldepflicht für aviäre Influenza wurde im Mai 2016 im Rahmen der »Verordnung zur Anpassung der Meldepflichten nach dem Infektionsschutzgesetz an die epidemische Lage« in § 1 (1) erweitert auf alle zoonotischen Influenzainfektionen [26]. Darüber hinaus gilt die Labormeldepflicht für den direkten Nachweis von Influenzaviren (§ 7 Abs. 1 Nr. 25 IfSG).

9.2 Porcine Influenza

9.2.1 Influenza bei Schweinen

Die in Schweinen nachgewiesenen Influenza A-Viren gehören zu den gleichen Subtypen, die auch bei Menschen zirkulieren. In Schweinen können Influenzainfektionen ebenfalls eine Atemwegssymptomatik verursachen, von denen besonders jüngere Tiere betroffen sind. Bei einem hochfieberhaften Verlauf der Infektionen kommt es bei tragenden Sauen nicht selten zu Aborten. Da Schweine in ihrem Atmungsstrakt Schleimhautzellen mit Rezeptoren sowohl für aviäre als auch für humane Influenzaviren besitzen, sind Möglichkeiten für Doppelinfektionen durch Influenzaviren verschiedener Spezies gegeben. Dabei kann es zu einem Reassortment – dem Austausch von Gensegmenten bei gleichzeitiger Infektion einer Wirtszelle mit verschiedenen Influenzaviren – kommen und Virusnachkommen mit neuen genetischen und biologischen Eigenschaften können daraus hervorgehen.

Influenzaviren der Subtypen H1 und H3 sind weltweit in Schweinen endemisch, allerdings zirkulieren in Amerika und Europa/Asien unterschiedliche Linien, die aus unterschiedlichen Ursprungsviren, oftmals humaner Herkunft, hervorgegangen sind und verschiedene Reassortments durchlaufen haben: In Amerika zirkulieren Influenza A(H1N1)-Viren in Schweinen endemisch

seit den 1930er Jahren. Sie stammen von den humanen Influenza A(H1N1)-Viren ab, die 1918/19 die als Spanische Grippe bekannte Influenzapanemie ausgelöst haben. Da sie sich seit Jahrzehnten nur in Schweinebeständen verbreiten, sind sie phylogenetisch deutlich von aktuellen humanen Influenzaviren des Subtypes H1 entfernt. In Amerika zirkuliert außerdem seit 1998 ein Influenza A(H3N2)-Virus, dessen Erbgut Gensegmente von porcinen, aviären und humanen Influenzaviren enthält (Triple-Reassortante). Das in Europa seit Mitte der 1980er Jahre zirkulierende porcine Influenzavirus des Subtyps A(H3N2) ist dagegen eine Reassortante mit den Genen für Hämagglutinin (H3) und Neuraminidase (N2) aus humanen Influenzaviren, die 1968 die Influenza-Pandemie ausgelöst haben und einem in Europa seit 1979 vorkommenden porcinen Influenzavirus A(H1N1) mit rein aviären Genen (Infektion von Schweinen aus der Wildvogelpopulation). Weiterhin existiert eine A(H1N2)-Reassortante, die 1994 im Vereinigten Königreich identifiziert wurde, mit einem Hämagglutinin aus humanen A(H1N1)-Viren, einem Neuraminidasegen von A(H3N2)-Schweineviren und den internen aviären Genen der damals zirkulierenden A(H1N1)-Schweineinfluenzaviren [27]. In China zirkulieren daneben Influenzaviren des Subtyps A(H9N2) in der Schweinepopulation; offenbar kam es in den letzten Jahren mehrfach zu Übertragungen dieses aviären Subtyps aus infiziertem Hausgeflügel auf Schweine [28].

Während und nach der Influenzapanemie 2009 wurden weltweit Schweinebestände durch Menschen mit dem pandemischen Influenzavirus A(H1N1)pdm09 infiziert und weitere Reassortanten zwischen den endemisch zirkulierenden porcinen Influenzaviren entstanden, die sich zum Teil weiter in den Schweinepopulationen ausbreiten [29, 30]. In den Schweinepopulationen der USA zirkulierten Varianten der A(H3N2)-Triple-Reassortante, die das M-Gen des pandemischen A(H1N1)pdm09-Virus enthalten und seit 2010 zu einer erheblichen Zahl von humanen Infektionen führten [31].

9.2.2 Humane Fälle mit Schweineinfluenzavirus-Infektion

Um auch in der Benennung deutlich zu machen, dass ein Mensch mit einem porcinen Virus infiziert wurde, werden die Schweineinfluenzaviren aus menschlichen Proben nach einer gemeinsamen Regelung von WHO, FAO und OIE seit Dezember 2011 mit dem Kürzel »v« für Variante gekennzeichnet [32]. Vereinzelt humane Infektionen mit Influenzaviren, die in Schweinen endemisch zirkulieren, wurden in verschiedenen Ländern weltweit beobachtet. Zwischen 1958 und 2005 wurden 37 humane Fälle bei Zivilpersonen beschrieben, davon 19 in den USA, sechs in der (ehemaligen) Tschechoslowakei, vier in den Niederlanden, drei in Russland, drei in der Schweiz und jeweils ein Fall in Kanada und Hongkong [33]. Die beiden letztgenannten Fälle und zwei Fälle aus den Niederlanden waren mit Influenza A(H3N2)v infiziert, alle anderen mit A(H1N1)v.

Darüber hinaus kam es 1976 in den USA in einer Kaserne in Fort Dix unter Soldaten mit fortgesetzten Mensch-zu-Mensch-Übertragungen zu 13 humanen Infektionen (darunter ein Todesfall) mit Schweineinfluenzavirus A(H1N1)v. Das durchschnittliche Alter der vorher gesunden Männer lag bei 18 Jahren. Epidemiologische Untersuchungen lassen vermuten, dass im Zuge dieses Ausbruchs bis zu 230 Soldaten infiziert wurden. Eine Exposition gegenüber Schweinen als mögliche Infektionsquelle konnte nicht nachgewiesen werden [33].

Von Dezember 2005 bis August 2017 wurden in den USA 420 Fälle von humanen Erkrankungen nach Infektion mit Schweineinfluenzaviren berichtet. Die 420 Fälle unterteilen sich in 20 Fälle mit Schweineinfluenzaviren A(H1N1)v, 390 Fälle mit A(H3N2)v und zehn Fälle mit A(H1N2)v. Bei einem großen Teil der Patienten in den USA wurde eine direkte Exposition zu Schweinen festgestellt, bei mindestens zwei Fällen wurde aufgrund epidemiologischer Daten eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung vermutet. In weiteren Fällen konnte eine Expositionsquelle nicht schlüssig ermittelt werden [34].

Auch in Deutschland hatte das NRZ vor der Influenzapanemie 2009 bei zwei Patienten aus Niedersachsen eine Infektion mit Schweineinfluenzaviren identifiziert, einmal mit A(H1N1)v- und

einmal mit A(H₃N₂)v-Viren. Im Fall der A(H₁N₁)v-Infektion war der Krankheitsverlauf mild, weitere Erkrankungen in der Familie traten nicht auf [35]. Während und nach der Influenzapandemie 2009 konnte das NRZ drei weitere humane Infektionen mit Schweineinflenzaviren bestätigen, die bekanntermaßen in Deutschland zirkulieren, zweimal mit A(H₁N₁)v-Viren und einmal mit porciner Influenza A(H₁N₂)v [35].

Im Gegensatz zu Europa wurden in den USA in 2011 zwölf Fälle, in 2012 309 Fälle, in 2013 19 Fälle, in 2014 und in 2015 jeweils drei humane Fälle, in 2016 18 Fälle und in 2017 bis Ende August 18 Fälle mit porcinen A(H₃N₂)v-Viren identifiziert, bei denen die Viren das M-Gen des humanen Influenza A(H₁N₁)pdm09-Virus enthielten [36]. Dieses erneute Reassortment nach der Pandemie 2009 von porcinen und humanen Inflenzaviren ist möglicherweise für die leichtere Übertragbarkeit dieser Viren auf den Menschen verantwortlich. Viele der Patienten hatten Kontakt zu Schweinen, häufig auf in den USA insbesondere in den Sommer- und Herbstmonaten stattfindenden Landwirtschaftsmessen. Auch eine begrenzte Mensch-zu-Mensch-Übertragung bei einigen Fällen konnte durch die Ermittlungen vor Ort bestätigt werden. Die Krankheitsschwere war bei den Patienten mit einer saisonalen humanen Influenzaerkrankung vergleichbar. Bisher durchgeführte serologische Studien deuten darauf hin, dass bei Erwachsenen im Gegensatz zu Kindern eine vorbestehende Immunität gegen diese Viren vorhanden sein kann, weil deren Immunsystem Kontakt mit den humanen A(H₃N₂)-Viren hatte, die 1998 in die Schweinebestände eingetragen wurden [37].

9.3 Fazit zu Influenza an der Schnittstelle zwischen Mensch und Tier

Auch im Zeitraum 2016 bis August 2017 traten humane Infektionen mit aviären oder porcinen Inflenzaviren auf. Sie konnten zumeist auf eine Exposition zu infizierten Tieren zurückgeführt werden. Es gibt weiterhin keine Belege für eine anhaltende Mensch-zu-Mensch-Übertragung

mit diesen zoonotischen Inflenzaviren. Solange die Inflenzaviren in Tierbeständen zirkulieren, kann es bei entsprechender Exposition weiterhin zu sporadischen humanen Infektionen kommen.

Die WHO hat zur Einschätzung zoonotischer Inflenzaviren, die humane Erkrankungen ausgelöst haben, ein Bewertungsinstrument (TIPRA) entwickelt, um mögliche Folgen für den Fall einer Anpassung dieser Viren an den Menschen abschätzen zu können [38]. Das TIPRA-Instrument ist einem bereits etablierten Tool der US CDC, IRAT, sehr ähnlich. Auch die US CDC nutzen ihr Instrument, um einerseits die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines an den Menschen angepassten zoonotischen Virus (emerging) und andererseits mögliche Folgen (impact) abzuschätzen und veröffentlichen die Ergebnisse dieser Risikoeinschätzungen regelmäßig. Für die in diesem Kapitel beschriebenen aviären Inflenzaviren A(H₇N₉) in China wird zurzeit insgesamt ein moderates bis hohes Risiko eingeschätzt. Alle anderen in IRAT bewerteten Viren erreichen in der Gesamteinschätzung niedrigere Werte [39].

Die WHO betont die Bedeutung einer kontinuierlichen Überwachung von Influenza an der Schnittstelle zwischen Mensch und Tier und nennt drei wichtige Punkte: Eine gute virologische Surveillance im Veterinär- und Humanbereich ist notwendig mit spezifischer molekularbiologischer und genetischer Charakterisierung der Inflenzaviren. Ärztinnen und Ärzte sollten sich der Möglichkeit von sporadischen Infektionen mit nicht-humanen Inflenzaviren bewusst sein und insbesondere bei Häufungen von Atemwegserkrankungen bei z. B. beruflich exponierten Personen und bei Auftreten außerhalb der regional üblichen Influenzasaison diese explizit befragen, bei Verdacht labordiagnostisch abklären und gegebenenfalls den Gesundheitsbehörden melden. Im Fall einer zoonotischen Erkrankung liefern epidemiologische und virologische Untersuchungen wichtige Informationen, um das Risiko weiterer Infektionen einzuschätzen und diese verhindern zu können. Jede humane Erkrankung, die durch ein Influenza A-Virus verursacht ist, welches potentiell zu einer Pandemie führen könnte, muss gemäß den Internationalen Gesundheitsvorschriften (IGV) an die WHO gemeldet werden [24]. In Deutschland wurde durch die Erweiterung der Meldepflicht gemäß § 6 IfSG (Arztmeldepflicht)

von humanen Verdachts-, Erkrankungs- und Todesfällen mit aviärer Influenzainfektion auf alle zoonotischen Influenzainfektionen die entsprechende gesetzliche Grundlage geschaffen [26].

Referenzen

- [1] World Health Organization. Antigenic and genetic characteristics of zoonotic influenza viruses and candidate vaccine viruses developed for potential use in human vaccines. Abrufbar unter http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/characteristics_virus_vaccines/en. (2017).
- [2] Wu, Y, Wu, Y, Tefsen, B et al. Bat-derived influenza-like viruses H17N10 and H18N11. *Trends in microbiology*. (2014); 22:4;183-191. Epub 2014/03/04.
- [3] Fereidouni, S, Kwansnitschka, L, Balkema Buschmann, A et al. No Virological Evidence for an Influenza A - like Virus in European Bats. *Zoonoses and public health*. (2014); Epub 2014/05/20.
- [4] Guan, Y, Smith, GJ. The emergence and diversification of panzootic H5N1 influenza viruses. *Virus research*. (2013); 178:1;35-43. Epub 2013/06/06.
- [5] Kuiken, T, Fouchier, R, Rimmelzwaan, G et al. Pigs, poultry, and pandemic influenza: how zoonotic pathogens threaten human health. *Advances in experimental medicine and biology*. (2011); 719:59-66. Epub 2011/11/30.
- [6] Pohlmann, A, Starick, E, Harder, T et al. Outbreaks among Wild Birds and Domestic Poultry Caused by Reassorted Influenza A(H5N8) Clade 2.3.4.4 Viruses, Germany, 2016. *Emerging infectious diseases*. (2017); 23:4;633-636. Epub 2017/01/06.
- [7] Friedrich-Loeffler-Institut. Qualitative Risikobewertung zu Einschleppung und Vorkommen von hochpathogenem aviären Influenzavirus H5 in Hausgeflügelhaltungen in Deutschland. Risikobewertung des Friedrich-Loeffler-Instituts vom 17.05.2017. (2017); 1-65.
- [8] Zhang, Y, Chen, M, Huang, Y et al. Human infections with novel reassortant H5N6 avian influenza viruses in China. *Emerging microbes & infections*. (2017); 6:6:e50. Epub 2017/06/08.
- [9] Hong Kong Centre for Health Protection. Avian Influenza Reports 2017. Abrufbar unter http://www.chp.gov.hk/en/guideline_year/29/134/332.html. (2017).
- [10] Friedrich-Loeffler-Institut. Aviäre Influenza (AI). Abrufbar unter: <https://www.fli.de/de/aktuelles/tierseuchengeschehen/aviaere-influenza-ai-gefluegelpest/>.
- [11] Bonfanti, L, Monne, I, Tamba, M et al. Highly pathogenic H7N7 avian influenza in Italy. *The Veterinary record*. (2014); 174:15;382. Epub 2014/03/25.
- [12] Briand, FX, Schmitz, A, Ogor, K et al. Emerging highly pathogenic H5 avian influenza viruses in France during winter 2015/16: phylogenetic analyses and markers for zoonotic potential. *Euro Surveill*. (2017); 22:9; Epub 2017/03/10.
- [13] European Centre for Disease Prevention and Control. Influenza A(H7N9) virus in China - implications for public health; Update, 03 July 2017. Abrufbar unter: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/2017-07-03-RR-A-Disease-China_H7N9_o.pdf.
- [14] Food and Agriculture Organization of the United Nations. Animal production and health, H7N9 situation update, 26 July 2017. Abrufbar unter: http://www.fao.org/ag/againfo/programmes/en/empres/H7N9/Situation_update.html.
- [15] Friedrich-Loeffler-Institut. Bewertung des Risikos der Einschleppung von aviärem Influenzavirus des Subtyps H7N9 [Influenza A(H7N9) Virus] in Geflügelbestände in der Bundesrepublik Deutschland. Qualitative Bewertung des Friedrich-Loeffler-Instituts zu H7N9 vom 30.04.2013. (2013); 1-24.
- [16] Wang, TT, Parides, MK, Palese, P. Seroevidence for H5N1 influenza infections in humans: meta-analysis. *Science (New York, NY)*. (2012); 335:6075;1463. Epub 2012/03/01.
- [17] Capua, I, Alexander, DJ. Avian influenza and human health. *Acta Trop*. (2002); 83:1;1-6. Epub 2002/06/14.
- [18] World Health Organization. Influenza at the human-animal interface. Summary and assessment as of 15 June 2017. Monthly Risk Assessment Summary Abrufbar unter http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/HAI_Risk_Assessment/en. (2017).
- [19] Freidl, GS, Meijer, A, de Bruin, E et al. Influenza at the animal-human interface: a review of the literature for virological evidence of human infection with swine or avian influenza viruses other than A(H5N1). *Euro Surveill*. (2014); 19:18; Epub 2014/05/17.
- [20] Kalthoff, D, Globig, A, Beer, M. (Highly pathogenic) avian influenza as a zoonotic agent. *Veterinary microbiology*. (2010); 140:3-4;237-245. Epub 2009/09/29.
- [21] Fiebig, L, Soyka, J, Buda, S et al. Avian influenza A(H5N1) in humans: new insights from a line list of World Health Organization confirmed cases, September 2006 to August 2010. *Euro Surveill*. (2011); 16:32; Epub 2011/08/30.
- [22] Robert Koch-Institut. Empfehlungen des Robert Koch-Instituts zur Prävention bei Personen mit erhöhtem Expositionsrisiko durch (hochpathogene) aviäre Influenza A/H5 (Stand 02.03.2006). Abrufbar unter: http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/A/AviaereInfluenza/Empfehlungen_1.pdf.
- [23] Cai, W, Schweiger, B, Buchholz, U et al. Protective measures and H5N1-seroprevalence among personnel tasked with bird collection during an outbreak of avian influenza A/H5N1 in wild birds, Ruegen, Germany, 2006. *BMC infectious diseases*. (2009); 9:170. Epub 2009/10/20.
- [24] World Health Organization. Human cases of influenza at the human-animal interface, January 2014-April 2015. Releve epidemiologique hebdomadaire / Section d'hygiene du Secretariat de la Societe des Nations = Weekly epidemiological record / Health Section of the Secretariat of the League of Nations. (2015); 90:28;349-364. Epub 2015/07/10.

- [25] Harder, TC, Buda, S, Hengel, H et al. Poultry food products--a source of avian influenza virus transmission to humans? *Clinical microbiology and infection* : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. (2016); 22:2:141-146. Epub 2015/12/22.
- [26] Robert Koch-Institut. IfSG-Meldepflicht-Anpassungsverordnung: Zur Umsetzung der neuen Meldepflichten. *Epidemiologisches Bulletin*. (2016); 2016:16; Epub 25.04.2016.
- [27] Brockwell-Staats, C, Webster, RG, Webby, RJ. Diversity of influenza viruses in swine and the emergence of a novel human pandemic influenza A (H1N1). *Influenza Other Respir Viruses*. (2009); 3:5:207-213. Epub 2009/09/22.
- [28] Yu, H, Zhou, YJ, Li, GX et al. Genetic diversity of H9N2 influenza viruses from pigs in China: a potential threat to human health? *Veterinary microbiology*. (2011); 149:1-2:254-261. Epub 2010/12/01.
- [29] Harder, TC, Grosse Beilage, E, Lange, E et al. Expanded cocirculation of stable subtypes, emerging lineages, and new sporadic reassortants of porcine influenza viruses in swine populations in Northwest Germany. *Journal of virology*. (2013); 87:19:10460-10476. Epub 2013/07/05.
- [30] Starick, E, Lange, E, Grund, C et al. Reassortants of pandemic influenza A virus H1N1/2009 and endemic porcine HxN2 viruses emerge in swine populations in Germany. *The Journal of general virology*. (2012); 93:Pt 8:1658-1663. Epub 2012/05/25.
- [31] Lindstrom, S, Garten, R, Balish, A et al. Human infections with novel reassortant influenza A(H3N2) v viruses, United States, 2011. *Emerging infectious diseases*. (2012); 18:5:834-837. Epub 2012/04/21.
- [32] World Health Organization. Standardization of terminology for the variant A(H3N2) virus recently infecting humans. Joint announcement of FAO, OIE and WHO, 23 December 2011. Abrufbar unter: http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/terminology_ah3n2v/en.
- [33] Myers, KP, Olsen, CW, Gray, GC. Cases of swine influenza in humans: a review of the literature. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. (2007); 44:8:1084-1088. Epub 2007/03/17.
- [34] Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Reported infections with variant Influenza viruses in the United States since 2005. Abgerufen am 21.08.2017 unter: <http://www.cdc.gov/flu/swineflu/variant-cases-us.htm>.
- [35] Robert Koch-Institut. Humane Fälle mit Infektion durch Schweineinfluenzaviren. *Epidemiologisches Bulletin*. (2011); 2011:39:357-359.
- [36] Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Information on Influenza A(H3N2) Variant Viruses. Abgerufen am 21.08.2016 unter: <http://www.cdc.gov/flu/swineflu/h3n2v-cases.htm>.
- [37] Blümel, B, Schweiger, B, Dehnert, M et al. Age-related prevalence of cross-reactive antibodies against influenza A(H3N2) variant virus, Germany, 2003 to 2010. *Euro Surveill*. (2015); 20:32:16-24. Epub 2015/08/21.
- [38] World Health Organization. Influenza at the human-animal interface. Tool for Influenza Pandemic Risk Assessment (TIPRA) Abrufbar unter http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/tipra/en. (2017).
- [39] Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Summary of Influenza Risk Assessment Tool (IRAT) Results. Abrufbar unter: <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/monitoring/irat-virus-summaries.htm>.

10 Literaturhinweise

- Adlhoch, C, Brown, IH, Angelova, SG et al. Highly pathogenic avian influenza A(H5N8) outbreaks: protection and management of exposed people in Europe, 2014/15 and 2016. *Euro Surveill.* (2016); 21:49; Epub 2016/12/17. DOI: 10.2807/1560-7917.es.2016.21.49.30419.
- Alt, K. Maßnahmen zum Management von Ausbrüchen durch respiratorische Erreger in Pflegeeinrichtungen. *Epidemiologisches Bulletin.* (2013); 2013;39:395-399.
- Alt, K. Erfahrungen mit dem Management von Influenza-Ausbrüchen in Alten- und Pflegeheimen. *Epidemiologisches Bulletin.* (2014); 2014:28;241-246.
- an der Heiden, M, Buchholz, U. Estimation of influenza-attributable medically attended acute respiratory illness by influenza type/subtype and age, Germany, 2001/02-2014/15. *Influenza Other Respir Viruses.* (2017); 11:2;110-121. Epub 2016/10/19. DOI: 10.1111/irv.12434.
- an der Heiden, MA, Köpke, K, Buda, S et al. Estimates of excess medically attended acute respiratory infections in periods of seasonal and pandemic influenza in Germany from 2001/02 to 2010/11. *PloS one.* (2013); 8:7:e64593. Epub 2013/07/23. DOI: 10.1371/journal.pone.0064593.
- Bayer, C, Remschmidt, C, an der Heiden, M et al. Internet-based syndromic monitoring of acute respiratory illness in the general population of Germany, weeks 35/2011 to 34/2012. *Euro Surveill.* (2014); 19:4; Epub 2014/02/11
- Biere, B, Bauer, B, Schweiger, B. Differentiation of influenza B virus lineages Yamagata and Victoria by real-time PCR. *JClinMicrobiol.* (2010); 48:4:1425-1427.
- Biere, B, Schweiger, B, Nitsche, A. Influenza A H1N1 diagnostics: the first, the fastest, and the most reliable. *Lancet InfectDis.* (2009); 9:12;721-722.
- Bödeker, B, Remschmidt, C, Schmich, P et al. Why are older adults and individuals with underlying chronic diseases in Germany not vaccinated against flu? A population-based study. *BMC public health.* (2015); 15:618. Epub 2015/07/08. DOI: 10.1186/s12889-015-1970-4.
- Buchholz, U. Aktualisierung der der Influenza zugeschriebenen Mortalität, bis einschließlich der Saison 2012/13. *Epidemiologisches Bulletin.* (2015); 3;17-20.
- Buchholz, U, Brockmann, S, Duwe, S et al. Household transmissibility and other characteristics of seasonal oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) viruses, Germany, 2007-8. *EuroSurveill.* (2010); 15:6;19483.
- Buchholz, U, Buda, S, Reuss, A et al. Todesfälle durch Influenzapandemien in Deutschland 1918 bis 2009. Schätzwerte auf Basis der Literatur und ergänzende eigene Berechnungen. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz.* (2016); 59:4;523-536. Epub 2016/03/18. DOI: 10.1007/s00103-016-2324-9.
- Buchholz, U, Gau, P, Buda, S et al. GrippeWeb als wichtiges Instrument in der Vorbereitung und Bewältigung einer zukünftigen Pandemie. *Epidemiologisches Bulletin.* (2017); 27;239-247. DOI: 10.17886/EpiBull-2017-03.
- Buda, S. Influenzameldungen gemäß IfSG in der Saison 2014/2015 unter besonderer Berücksichtigung von Ausbruchsgeschehen in Altenheimen/Pflegeeinrichtungen. *Epidemiologisches Bulletin.* (2015); 28;261-265.
- Buda, S, Buchholz, U, Haas, W. Aviäre Influenza A(H7N9): Das Gefährdungspotenzial ist gering, aber nicht gleich null. *Dtsch Arztebl.* (2013); 110:19;924-925.
- Buda, S, Haas, W, Baillet, A et al. Humane Fälle mit Infektion durch Schweineinfluenzaviren. *Epidemiologisches Bulletin.* (2011); 39;357-359. Epub 04.10.2011.

- Buda, S, Haas, W, Buchholz, U. Epidemiologie der Influenza bei Kindern in Deutschland. Pädiatrische Praxis. (2008); 72.
- Buda, S, Köpke, K, Prahm, K et al. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2014/15. Robert Koch-Institut. Abrufbar unter <https://influenza.rki.de/Saisonbericht.aspx>. (2015).
- Buda, S, Prahm, K, Preuß, U et al. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2015/16. Robert Koch-Institut. Abrufbar unter <https://influenza.rki.de/Saisonbericht.aspx>. (2016). DOI: 10.17886/rkipubl-2016-010.
- Buda, S, Schweiger, B. Die Arbeitsgemeinschaft Influenza als zentrales Instrument im Gesamtkonzept der Influenzüberwachung in Deutschland. Epidemiologisches Bulletin. (2014); 40.
- Buda, S, Tolksdorf, K, Schuler, E et al. Establishing an ICD-10 code based SARI-surveillance in Germany - description of the system and first results from five recent influenza seasons. BMC public health. (2017); 17:1;612. Epub 2017/07/02. DOI: 10.1186/s12889-017-4515-1.
- Duwe, S. Influenza viruses - antiviral therapy and resistance. GMS Infect Dis. (2017); 5:Doco4. DOI: 10.3205/id00003
- Duwe, S, Schweiger, B. A new and rapid genotypic assay for the detection of neuraminidase inhibitor resistant influenza A viruses of subtype H1N1, H3N2, and H5N1. JVirol-Methods. (2008); 153:2;134-141.
- Duwe, S, Wedde, M, Birkner, P et al. Genotypic and phenotypic resistance of pandemic A/H1N1 influenza viruses circulating in Germany. Antiviral Res. (2011); 89:1;115-118.
- Hahn, M, Schnitzler, P, Schweiger, B et al. Efficacy of single versus boost vaccination against influenza virus in patients with multiple myeloma. Haematologica. (2015); 100:7;e285-288. Epub 2015/03/31. DOI: 10.3324/haematol.2014.116772.
- Hanitsch, LG, Lobel, M, Mieves, JF et al. Cellular and humoral influenza-specific immune response upon vaccination in patients with common variable immunodeficiency and unclassified antibody deficiency. Vaccine. (2016); 34:21;2417-2423. Epub 2016/04/08. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.03.091.
- Harder, TC, Buda, S, Hengel, H et al. Poultry food products--a source of avian influenza virus transmission to humans? Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. (2016); 22:2;141-146. Epub 2015/12/22. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.11.015.
- Heider, A, Mochalova, L, Harder, T et al. Alterations in hemagglutinin receptor-binding specificity accompany the emergence of highly pathogenic avian influenza viruses. Journal of virology. (2015); 89:10;5395-5405. Epub 2015/03/06. DOI: 10.1128/jvi.03304-14.
- Höffken, G, Kern, P, Buchholz, U et al. Informationen und Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. zum Ausbruch der Influenza A(H7N9)-Virus-Infektion beim Menschen. Pneumologie. (2013); 67:11;599-604. Epub 2013/10/25. DOI: 10.1055/s-0033-1344807.
- Jurchott, K, Schulz, AR, Bozzetti, C et al. Highly Predictive Model for a Protective Immune Response to the A(H1N1)pdm2009 Influenza Strain after Seasonal Vaccination. PloS one. (2016); 11:3;e0150812. Epub 2016/03/10. DOI: 10.1371/journal.pone.0150812.
- Karsch, K, Chen, X, Miera, O et al. Pharmacokinetics of Oral and Intravenous Oseltamivir Treatment of Severe Influenza B Virus Infection Requiring Organ Replacement Therapy. European journal of drug metabolism and pharmacokinetics. (2016); Epub 2016/03/21. DOI: 10.1007/s13318-016-0330-9.

- Kissling, E, Nunes, B, Robertson, C et al. I-MOVE multicentre case-control study 2010/11 to 2014/15: Is there within-season waning of influenza type/subtype vaccine effectiveness with increasing time since vaccination? *Euro Surveill.* (2016); 21:16; Epub 2016/04/29. DOI: 10.2807/1560-7917.es.2016.21.16.30201.
- Kissling, E, Rondy, M. Early 2016/17 vaccine effectiveness estimates against influenza A(H3N2): I-MOVE multicentre case control studies at primary care and hospital levels in Europe. *Euro Surveill.* (2017); 22:7; Epub 2017/02/24. DOI: 10.2807/1560-7917.es.2017.22.7.30464.
- Köpke, K, Prahm, K, Buda, S et al. Evaluation einer ICD-10-basierten elektronischen Surveillance akuter respiratorischer Erkrankungen (SEED^{ARE}) in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz.* (2016); 59:11;1484-1491. Epub 2016/10/26. DOI: 10.1007/s00103-016-2454-0.
- Gesundheitsministerkonferenz der Länder. Nationaler Pandemieplan Teil I - Strukturen und Maßnahmen. Abrufbar unter https://www.gmkonline.de/documents/Pandemieplan_Teil-I.pdf. (2017). DOI: 10.17886/rkipubl-2017-005.
- Lehners, N, Tabatabai, J, Prifert, C et al. Long-Term Shedding of Influenza Virus, Parainfluenza Virus, Respiratory Syncytial Virus and Nosocomial Epidemiology in Patients with Hematological Disorders. *PloS one.* (2016); 11:2:e0148258. Epub 2016/02/13. DOI: 10.1371/journal.pone.0148258.
- Lehnert, R, Pletz, M, Reuss, A et al. Antiviral Medications in Seasonal and Pandemic Influenza. *Dtsch Arztebl Int.* (2016); 113:47;799-807. Epub 2017/01/04. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0799.
- Mall, S, Buchholz, U, Tibussek, D et al. A large outbreak of influenza B-associated benign acute childhood myositis in Germany, 2007/2008. *The Pediatric infectious disease journal.* (2011); 30:8;e142-146. Epub 2011/07/15. DOI: 10.1097/INF.0b013e318217e356.
- Melidou, A, Broberg, E. Predominance of influenza A(H3N2) virus genetic subclade 3C.2a1 during an early 2016/17 influenza season in Europe – Contribution of surveillance data from World Health Organization (WHO) European Region to the WHO vaccine composition consultation for northern hemisphere 2017/18. *Vaccine.* DOI: doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.057.
- Molbak, K, Espenhain, L, Nielsen, J et al. Excess mortality among the elderly in European countries, December 2014 to February 2015. *Euro Surveill.* (2015); 20:11; Epub 2015/03/27.
- Muthuri, SG, Venkatesan, S, Myles, PR et al. Impact of neuraminidase inhibitors on influenza A(H1N1)pdm09-related pneumonia: an individual participant data meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses.* (2016); 10:3;192-204. Epub 2015/11/26. DOI: 10.1111/irv.12363.
- Rath, B, Chen, X, Spies, V et al. Prospective surveillance of antiviral resistance in hospitalized infants less than 12 months of age with A(H3N2) influenza infection and treated with oseltamivir. *Antiviral therapy.* (2017); Epub 2017/02/17. DOI: 10.3851/imp3141.
- Rath, B, Conrad, T, Myles, P et al. Influenza and other respiratory viruses: standardizing disease severity in surveillance and clinical trials. Expert review of anti-infective therapy. (2017); 15:6;545-568. Epub 2017/03/10. DOI: 10.1080/14787210.2017.1295847.
- Reiche, J, Böttcher, S, Diedrich, S et al. Low-level Circulation of Enterovirus D68-Associated Acute Respiratory Infections, Germany, 2014. *Emerging infectious diseases.* (2015); 21:5;837-841. Epub 2015/04/22. DOI: 10.3201/eid2105.141900.
- Remschmidt, C, Haas, W, Reuß, A et al. Impfstoffkonzepte in der Pandemieplanung – Wichtige Aspekte aus dem Nationalen Pandemieplan Teil II. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* (2016); 59:5;679-686. DOI: 10.1007/s00103-016-2343-6.

- Remschmidt, C, Harder, T, Wichmann, O et al. Hintergrundpapier der STIKO: Evaluation der bestehenden Influenzaimpfempfehlung für Indikationsgruppen und für Senioren (Standardimpfung ab 60 Jahren). Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. (2016); 59:12;1606-1622. Epub 2016/11/07. DOI: 10.1007/s00103-016-2467-8.
- Reuß, A, Preuß, U, Buda, S et al. Vorläufige Ergebnisse zur Wirksamkeit der saisonalen Influenza-Impfung bei ambulant behandelten Patienten in der Saison 2016/17 in Deutschland. Epidemiologisches Bulletin. (2017); 6;61-62. Epub 09.02.2017. DOI: 10.17886/EpiBull-2017-007.
- Rexroth, U, Buda, S. Praxismanagement und Arbeitsschutz während der Influenza-Pandemie 2009/2010. Eine Umfrage unter 1150 Ärzten der Arbeitsgemeinschaft Influenza am Robert Koch-Institut. Gesundheitswesen. (2014); 76:10;670-675. Epub 2013/10/30. DOI: 10.1055/s-0033-1355402.
- Robert Koch Institut. Nationaler Pandemieplan Teil II - Wissenschaftliche Grundlagen. Abrufbar unter https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/I/Influenza/Pandemieplanung/Downloads/Pandemieplan_Teil_II_gesamt.pdf. (2016). DOI: 10.17886/rkipubl-2016-004.5.
- Schweiger, B, Buda, S. Erkennung von Influenzaausbrüchen und Rolle der virologischen Diagnostik. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. (2013); 56:1;28-37.
- Seeber, L, Conrad, T, Hoppe, C et al. Educating parents about the vaccination status of their children: A user-centered mobile application. Preventive medicine reports. (2017); 5:241-250. Epub 2017/01/28. DOI: 10.1016/j.pmedr.2017.01.002.
- Simonsen, L, Spreeuwenberg, P, Lustig, R et al. Global mortality estimates for the 2009 Influenza Pandemic from the GLaMOR project: a modeling study. PLoS Med. (2013); 10:11:e1001558. Epub 2013/12/05. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001558.
- Statistisches Bundesamt. Grunddaten der Krankenhäuser 2014. Fachserie 12/Reihe 611. Abrufbar unter <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/GrunddatenKrankenhaeuser2120611147004.pdf>. (2015).
- Tief, F, Hoppe, C, Seeber, L et al. An inception cohort study assessing the role of pneumococcal and other bacterial pathogens in children with influenza and ILI and a clinical decision model for stringent antibiotic use. Antiviral therapy. (2016); Epub 2016/02/13. DOI: 10.3851/imp3034.
- Uphoff, H, Buchholz, U, Lang, A et al. Zur Schätzung der Konsultationsinzidenz akuter respiratorischer Erkrankungen aus Praxisdaten. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. (2004); 47:3;279-287.
- Valenciano, M, Kissling, E, Reuss, A et al. Vaccine effectiveness in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care patients in a season of co-circulation of influenza A(H1N1)pdm09, B and drifted A(H3N2), I-MOVE Multicentre Case-Control Study, Europe 2014/15. Euro Surveill. (2016); 21:7;pii=30139. Epub 2016/03/01. DOI: 10.2807/1560-7917.es.2016.21.7.30139.
- Venkatesan, S, Myles, PR, Leonardi-Bee, J et al. Impact of Outpatient Neuraminidase Inhibitor Treatment in Patients Infected With Influenza A(H1N1)pdm09 at High Risk of Hospitalization: An Individual Participant Data Metaanalysis. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. (2017); 64:10;1328-1334. Epub 2017/02/16. DOI: 10.1093/cid/cix127.
- Wedde, M, Wahlisch, S, Wolff, T et al. Predominance of HA-222D/G polymorphism in influenza A(H1N1)pdm09 viruses associated with fatal and severe outcomes recently circulating in Germany. PLoS one. (2013); 8:2:e57059. Epub 2013/03/02. DOI: 10.1371/journal.pone.0057059.

- Weidemann, F, Renschmidt, C, Buda, S et al. Is the impact of childhood influenza vaccination less than expected: a transmission modelling study. *BMC infectious diseases*. (2017); 17:1;258. Epub 2017/04/13. DOI: 10.1186/s12879-017-2344-6.
- Zanuzdana, A, Köpke, K, Haas, W. Influenza und ambulant erworbene Pneumonie in hausärztlich tätigen Arztpraxen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. (2016); 59:11;1492-1502. Epub 2016/10/26. DOI: 10.1007/s00103-016-2442-4.
- Zwaans, WA, Mallia, P, van Winden, ME et al. The relevance of respiratory viral infections in the exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease-a systematic review. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. (2014); 61:2;181-188. Epub 2014/07/30. DOI: 10.1016/j.jcv.2014.06.025.

11 Danksagung

Die Autoren möchten sich herzlich für die Unterstützung im RKI bei den Kolleginnen und Kollegen im Fachgebiet für respiratorisch übertragbare Erkrankungen bedanken, besonders bei Benjamin Jentzsch, Jonathan Lefèbre und Lukas Schubert. Aus dem Fachgebiet Datenmanagement haben uns insbesondere Michael Herzhoff, Oliver Thomas und Sven Schröder sehr geholfen.

Der Dank gilt zudem den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Landesgesundheitsämter, der Landeshygieneinstitute, der Landesuntersuchungsämter und der Gesundheitsämter, die mit der Arbeitsgemeinschaft Influenza zusammenarbeiten.

Das RKI bedankt sich besonders bei den Ärztinnen und Ärzten sowie dem Personal in den Sentinelpraxen, die mit ihrer freiwilligen und unentgeltlichen Mitarbeit die Arbeitsgemeinschaft Influenza und deren epidemiologische Beobachtungen erst ermöglichen.

Die nachfolgend genannten Ärztinnen und Ärzte der Arbeitsgemeinschaft Influenza haben in der Saison 2016/17 aktiv zur Überwachung der akuten Atemwegserkrankungen in Deutschland beigetragen und der Namenspublikation zugestimmt:

Achenbach, Ulrike * Ahrens, Anne * Albrecht, Daniela * Albrecht, Jörg * Anders, Sabine * Apfeld, Hans-Jörg * Arnold, Raimund * Awater, Gerd * Bächler, Friedrich * Bär, Reinhard * Baramsky, Udo * Bargfrede, Renate * Barmwater, Uve * Barthel, Susanne * Bastian, Ronald * Bauer, Christian * Bauer, Nancy * Bauer, Ulrich * Baur, Josef * Beck, Ingrid * Beck-Niel, Regina * Becker, Christian * Becker, Markus R. * Becker, Martin * Bellstedt, Antje * Bellut, Claudia * Belut, Klaus * Benning, Christian * Bergmann, Marco * Bergmann, Per * Bernardeau, Susanne * Bernau, Ruben * Bertholl, Martina * Bertomeu, Andreas M. * Betz, Arend * Biedendieck, Carl-Hans * Bienert, Dominique * Bieringer, Dietrich * Bieringer, Gabriele * Bierler, Matthias * Bindi, Manuela * Birkner, Katharina *

Blecher-Steines, Frank * Bleich, Kirsten * Bleicher, Hugo * Block, Tim * Blum-Karsch, Brigitte * Blümel-Eiber, Waltraud * Blumenbach, Karen * Boeckel, Ina * Bolte, Kerstin * Bömer, Dirk * Borgemeister, Markus * Brandner, Josef * Brechler, Oliver * Breit, Stefan E. * Brinkmann, Michael * Brinkmann, Sabine * Brosi, Wolfgang * Brückner, Christoph * Brückner, Herbert * Buchholz-Wimmer, Gundula * Buggisch, Peter * Bürfent, Inge * Burkhardt, Birgit * Buyny, Olaf * Christmann, J. Peter * Clodius, Thomas * Czajaharder, Christine * Daube, Rainer * de Boor, Julia * Deecke, Ruth * Deinhart, Martin * Dickmanns-Bedic, Andrea * Dinkel, Martin * Distel, Dietrich * Ditscheid, Franz * Dittschar, Volker * Döbig, Christian * Domke, Hans-Jürgen * Dörwaldt, Sven-Ole * Drabe, Matthias * Drews, Holmer * Dubowy, Joachim * Dücker, Thomas * Dünnebier, Rosemarie * Duong, Khanh-Tho * Durstewitz, Andreas * Ebersperger, Helmut * Ebert-Matijevic, Franziska * Edelhäuser, Martin * Egen, Viktor * Ehrenberg, Frank * Ehrenberg, Gerlinde * Eisinger, Hellmuth * Eitmann, Heinrich * Engel, Rüdiger * Epperlein, Silke * Erhard, Paul * Ertl, Margarete * Eschenburg, Dirk * Eschenburg, Ulrike * Eßler, Marianne * Etti, Johanna * Eule, Rosita * Even, Werner * Faber, Sabine * Fallenberg, Bernd * Fasse, Manfred * Feldmann, Elke * Feuerstein, Dirk * Fieber, Annelie * Fiebrich, Marcel * Fink, Thomas * Flämig, Monika * Flasinski, Thomas * Flemming, Jörg * Förster, Isabella * Fösel, Stephan * Franck, Claus * Franke-Wirsching, Marianne * Franssen, Nicola * Frede, Michael * Freiwald-Tries, Monika * Friedrich, Karl-Heinz * Fritz, Wolfgang * Fröbel, Annet * Fröhling, Günter * Fronmüller, Andreas * Fronmüller, Monika * Gäfgen, Katharina * Gahnz, Gunter * Gall, Ralph * Gärtner, Dieter * Gaßmann, Volker * Gebhard, Günter * Geenen, Volker * Gehling, Susanne * Geisemeyer, Ulrich * Gerecke, Steffen * Gerlach, Jan * Gerlach, Silvia * Gertimholte, Hubert * Gidion, Ulrich * Giese, Kerstin * Girg, Rudolf * Gitter, Kirsten * Glatzner, Udo * Glutting, Burkhardt * Gnieß, Andreas * Goldbecker, Christoph * Goltermann, Reiner *

Göser, Angelika * Gospodinov, Béatrice * Gottschalk, Anke * Graebe, Karl-Joachim * Graubner, Justus * Griesheimer-Soeder, Marianne * Grimming, Hans Volker * Groenhagen, Björn * Grosch, Roland * Groß, Felix * Grotz, Elmar * Guérin, Marc * Gumrich, Sabine * Günther, Kirstin * Gutwinski, Matthis * Haack, Gudrun * Haase, Torsten * Habermehl, Dietlind * Habermehl, Pirmin * Haferkorn, Luzie * Hagitte, Joachim * Hahn, Sybille * Hain, Andreas * Hammerath, Jutta * Handwerker, Georg * Harries, Anja * Härtel, Gitta * Härtel, Theo * Härter, Markus * Hartig, Matthias * Härtle, Marcus * Hartmann, Norbert * Hartmann, Sigrun * Hartung, Christian * Harzer, Bernd * Haslbauer, Jörg * Hauer, Ulrich * Hausen, Dirk * Heffler, Karin * Heffler, Volker * Hegemann, Paul * Hehr, Bernd * Heidorn, Fridtjof * Heidrich, Lutz * Heidsieck, Anne * Heim, Lothar * Heimann, Stefan * Heibold, Susanne * Heinen, Karin * Heinek, Thomas * Heinze, Jörg * Helbing, Holger * Hellenkamp, Frank * Hellwig, Sibylle * Hempel, Heidemarie * Henn, Angela * Herrmann, Marion * Herrmann, Norbert * Herschel, Sina * Hertz, Elisabeth * Hertzberg, Holger * Hesper, Olaf * Heßler-Klee, Martina * Hewelt, Torsten * Hiller, Christa * Hobirk-Kerth, Barbara * Höfer, Ulrich * Hoins, Lutz * Holzinger, Hartmut * Horelt-Ernou, Alexia * Horn, Matthias * Hösl, Peter * Hößl, Margit * Hübel-Hufsky, Doreen * Huber, Beate * Hübner, Holger * Huschenbeck, Jens * Hyzy, Petra * Icken, Eibe * Iliescu-Steiner, Ruxandra * Imig, Antje * Ingelmann, Juliane * Jacke-Pfeffer, Kornelie * Jacobs, Irene * Jacobsen, Birgit * Jährig, Volker * Janssen, Gisela * Janssen, Stefan * Japing, Insa * Jentzsch, Dagmar * Jeschke, Christoph * Jessen, Arne * Jessen, Heiko * Jobst, Andrea * Jörg, Sibille * Jost-Pluschke, Annette * Jung, Hans-Georg * Kaitschick, Jan * Kamm-Kohl, Vanadis * Kämpfer, Gabriele * Kämpfer, Reinhard * Kaps, Annette * Katzenbach, Sven * Kaufmann-Keller, Angelika * Kayser, Martin * Keck, Bernhard * Keller, Kerstin * Keller, Reiner * Kessler, Astrid * Kettner, Wolfgang * Kipp, Erika * Klaus, Peter * Klein, Frank * Klein, Reinhold * Kleinschmidt, Anette * Klemm, Mehrsad * Kleppe, Michael * Kneißl, Frederike * Kneißl, Reinhard * Knies, Stefan * Kofler, Bernhard * Kofler, Johann * Köhler, Wolfgang * Kölle, Ursula * Komarek-Altenbuchner, Beate * Korte, Werner *

Kowalewsky, Gabriele * Kranzbühler, Wolfgang * Kreimendahl, Maria * Krekeler, Ariane * Kreuzer, Gabriele * Krückels, Barbara * Krüger, Sabine * Krüger, Siegrid * Kruse, Lothar * Krüth, Patricia * Kuben, Marc * Kühn, Dietmar * Kühnen, Christiane * Kunze, Steffi * Kupfer, Claudia * Kutzsche, Tina * Lahn, Christina * Lampert, Martina * Lampert, Matthias * Lange, Angela * Lange, Jost * Lange, Torsten * Lange, Uta * Laubner, Peer * Leffringhausen, Sascha * Lehmann, Josef * Leidl, Hans-Jürgen * Leitzig, Rainer * Leniger, Matthias * Leniger, Stefan * Leonhardt-Harbeck, Sandra * Lichtenstern, Hans * Liebendorfer, Joachim * Lier, Petra * Lohn, Tonia * Löhne, Rudolf * Lorenz, Henrik * Lorenz, Manfred * Ludwig, Monika * Lummert-Brünger, Uta * Lutz, Barbara * Lutz, Rainer * Lütz, Petra * Mahler, Frank * Maier, Gerd-Ulrich * Maier, Peter * Mandery, Gabriele * Mands, Christina * Mansfeld, Bernd * Martinez-Gadow, Isabella * Matena-Pöschke, Sabine * Matthes, Erika * Matulla, Christian * Matulla, Petra * Matzke, Wiebke * Maurer, Lothar * Maxisch, Gernot * Mayer, Manfred * Mayrl, Bruno * Mehner, Sybille * Meier, Werner * Meier-Heinrich, Anne * Meigen, Matthias * Meixner, Katja * Mentel, Claudia * Menzel, Lutz M. * Mertens, Regina * Mészáros-Funke, Rita * Meyer, Klaus G. * Meyer-Kornes, Waltraud * Meyerrose, Jana * Michalski, J. * Michalski, U. * Michel, Albrecht * Michel, Thomas * Mildener, Walter * Mirgel, Manfred * Mönninghoff, Peter * Mörsdorf, Joachim * Mühlfellner, Bettina * Mühlmann, Ute * Müller, Elsa * Müller, Meike * Müller-Bardorff, Hanns M. * Mündler, Andrea * Mündler, Michael * Naumburger, Andreas * Neidel, Volker * Neis, Stephan * Nelkenstock, Rainer * Neundorfer, Benedikt * Nickl, Josef * Niel, Josef * Nitsch, Jürgen * Nolte, Monique * Obenaus, Rudolf * Oberdorfer, Jutta * Odenwaller, Ulrike * Orzschig, Erika * Osswald, Hartmut * Ost, Silvia * Ott, Gerd * Otto, André * Otto, Christian-Ludwig * Parpart, Matthias * Pätzold, Michael * Paulsen, Gerret * Pauly, Antje * Pels, Matthias * Peters, Angelika * Petersen, Jörg * Petersenn, Katrina * Petri, Andreas * Petrich, Uwe * Pfeiffer, Andreas * Pfluger, Helmut * Piechotta, Ralf * Piepenbrock, Hans * Pieplow, Holger * Pipprich, Brigitte * Pizzulli, Antje * Pizzulli, Antonio * Plettenberg, Andreas * Plümer, André * Poggemann, Beate * Polchau, Heimo * Pontz, Andreas *

Potthoff, Ludger * Pralle, Karlheinz * Predikant, Marion * Preußer, Bernd * Protz, Hubertus * Puschner-Walch, Maria-Anna * Quehl, Klaus * Raddatz, Eva-Maria * Radestock, Ulrike * Radlinger, Klaus * Raff, Wolfgang * Ranke, Doris * Rantzsch, Elisabeth * Rasche, Berit * Rauen, Irene * Rauen, Peter * Raupach, Burkhard * Rebling, Monika * Regge, Alexander * Regge, Silke * Reich, Reinhold * Reimold, Ulrike * Rein, Thomas * Reinicke, Gabriele * Reiß, Annelie * Renner, Karl * Rethfeldt, Heike * Reuter, Dirk * Richter, Margit * Richter, Marion * Rieger, Stephanie * Rodewyk, Bernd * Roger, Wolfram * Rohen, Wolfram * Röhrich, Elisabeth-Ulrike * Rollinger, Irmina * Romacker, Johannes * Rösch, Manfred * Rosenhahn, Antje * Rosenkranz, Catrin * Roser-Seibt, Judith * Rösler, Hilmar * Röthel, Tom * Ruhnau, Christian * Rump, Volker * Rust, Michael * Rütering, Frank * Sacker, Renate * Sanden-Böttcher, Stefanie * Sattler, Reinhard * Saxler, Esther * Schaaf, Ute * Schacker, Gerold * Schätzl, Roland J. * Schebitz, Gert * Scheele, Hartmut * Scheit, Matthias * Schenke, Carolus * Scherl, Sylvia * Scherrers, Hermann-Josef * Schiefer, Carsten * Schiel, Christiane * Schilling, Gerd * Schinke, Lutz * Schittenhelm, Christian * Schlechtingen, Johannes * Schmid, Elmar * Schmidt, Andor * Schmidt, Martin * Schmidt-Sibeth, Nikolaus * Schmitt, Anne * Schmitt, Friedhelm * Schneider, Iris * Schönberger, Günther * Schöniger, Mario * Schöpfer, Helmut * Schraut, Sabine * Schreindl-Wambach, Kornelia * Schröder, Eckhard * Schröter, Luise * Schroth, Angelika * Schubart, Uwe * Schuberth, Karl * Schultens, Alexander * Schultens-Kaltheuner, Ursula * Schultheiß, Marc * Schulz, Dirk * Schulz, Monika * Schulze, Heike * Schulze, J. * Schulze-Wilms, Andreas * Schumann, Barbara * Schumann, Gisela * Schupfner, Walter * Schuster, Gudrun * Schuster, Philip * Schuster, Uwe * Schweigart, Anton * Schwenke, Reto * Schwibs, Ramona * Selbach, Bettina * Sextro, Wolfgang * Seybold, Gerlinde * Seybold, Jörg * Seybold, Tim * Siebenbürger, Cornelia * Siebenbürger, Ulrich * Siebert, Jürgen * Sippel, Willi * Smolka, Heinrich * Sohlbach, Bernd * Sommer, Jörg-Ingolf * Sommer, Rainer * Sontheimer, Hemantee * Sperlich, Michael * Sperling, Anke * Spiller, Herbert * Spreemann, Carmina * Stanko, Katerina * Starke, Anne * Stauber-Stern, Regine * Stehle, Frank * Stein,

Luca Daniel * Steinhauer, Michael * Steinmüller, Mirko * Stephan, Günter * Sterling, Elke * Stern, Rainer * Stern, Rosemarie * Stiefler-Fritsch, Susanne * Stiletto, Markus * Stock, Michael * Stockhammer, Hans Michael * Stoehr, Albrecht * Stoltz, Michael * Stöfel, Sebastian * Strecker, Cornelia * Strickfaden, Martin * Striepeke, Klaus * Strunk-Prötzig, P. * Stürmer, Klaus W.P. * Stütze, Kjell * Svensson, Ulrike * Tafese, Tatjana * Thiel, Änne * Thumm-Söhle, Carola * Tiedgen, Martin * Tischer, Karl-Wilhelm * Tischner, Hartmut * Trapp, Helmut * Triffterer, Christian * Trilck, Melanie * Tröster, Sabine * Tschersich, Hans-Dieter * Tugendheim, Hans-Kaspar * Tugendheim, Simon * Umpfenbach, H. Ulrich * Ungethüm, Antje * Veh-Hözllein, Michael * Velde-Gestrich, Gisela * Vescio, Claudio * Vettori, Erich * Vieten, Dagmar * Vinzelberg, Gabi * Voges, Stefan * von Breymann, Renata * von Dalwigk, Alexander * von Dalwigk, Elke * von dem Bussche, Elmar * von Massow, Hans-Werner * von Möllendorff, Christian * Wächtler, Thomas * Wagenknecht, Bernhard * Wagner, Konstanze * Walaschewski, Barbara * Walther, Martin * Wambach, Veit * Wartha, Reinhard * Wassermann, Leonhard * Weber, Ragnar * Weckert, Oliver * Weerda, Heiko * Wegenaer, Martin * Wehner, Martin * Weigel, Ute * Weisbarth, Thomas * Weitzel, Petra * Welsch, Nicole * Welter, Michael * Wenck, Matthias * Wendel, Eckhard * Werner, Thomas * Weselek, Andreas * Weßing, Christiane * Westhof, Stephanie * Westkemper, Sonja * Wettich-Boufarra, Susanne * Wiedemann, Frank * Wiegand, Sibylle * Wienkoop, Gabriele * Wildenauer, Cosmas * Wildenauer, Wolfgang Ph. R. * Wimmer, Konrad * Wimmer, Wolfgang * Winckler, Sebastian * Winter, Martin * Winter, Ute * Wirth, Thilo * Wittrock, Hermann * Wohlfart, Anton * Wolf-Walch, Ulrike * Wolkewitz, Jürgen * Wortmann, Mechthild * Wühl, Gerhard * Wulff, Jochen * Wunderlich, Holm * Wunderlich, Silvia * Zauper, Torsten * Zedler, Siegmart * Zeeb, Konrad * Zerner, Arne * Zielke, Michael * Zimmermann, Rudi * zur Hörst, Elmar

12 Anhang

12.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Regionale Verteilung der Sentinelpraxen (AGI und ARE-Surveillance des LAGuS) in Deutschland, 2016/17.	23
Abb. 2:	Anzahl der eingegangenen Meldungen aus AGI-Sentinelpraxen (inkl. der zusätzlichen Sentinelpraxen des LAGuS aus Mecklenburg-Vorpommern) zu akuten respiratorischen Erkrankungen in der Saison 2016/17.	24
Abb. 3:	Anzahl der eingesandten Sentinelproben und Positivenraten der fünf untersuchten viralen Atemwegserreger in der Saison 2016/17.	26
Abb. 4:	Anzahl der eingesandten Sentinelproben und Positivenraten der fünf untersuchten viralen Atemwegserreger in sieben Altersgruppen von der 40. KW 2016 bis zur 20. KW 2017.	27
Abb. 5:	Linke Seite: Anzahl der Proben, die im NRZ und den Landeslaboren untersucht wurden sowie der Schnelltestergebnisse aus Sentinelpraxen mit Positivenrate (PR). Rechte Seite: Anzahl der Influenzavirusnachweise für diese Bundesländer im zeitlichen Verlauf von der 40. KW 2016 bis zur 15. KW 2017. Bei zehn oder weniger Proben pro Woche wird keine Positivenrate dargestellt.	30
Abb. 6:	Anzahl der an das RKI gemäß IfSG übermittelten Fälle von Influenza (labordiagnostisch bestätigt) nach Altersgruppen, 40. MW 2016 bis 20. MW 2017 (n = 114.068 mit Altersangabe).	33
Abb. 7:	Praxisindex und Influenzavirusnachweise des NRZ im Rahmen des Sentinels in den Saisons 2014/15 bis 2016/17. Die gestrichelte Linie gibt die Grenze der ARE-Hintergrund-Aktivität an. Die schwarzen, senkrechten Striche markieren den jeweiligen Jahreswechsel.	35
Abb. 8:	Werte der ARE-Konsultationsinzidenz (gesamt) und Anzahl der Virusnachweise im NRZ (Influenza-, RS-, hMP-, Adeno- und Rhinoviren) im Rahmen des Sentinels in der Saison 2016/17.	35
Abb. 9:	Zeitlicher und regionaler Verlauf der ARE-Aktivität von der 2. KW bis zur 9. KW 2017 (v. l. n. r.).	36
Abb. 10:	Praxisindex im Vergleich für die Saisons 2009/10 bis 2016/17 (40. KW bis 20. KW des Folgejahres).	37
Abb. 11:	Konsultationsinzidenz aufgrund akuter Atemwegserkrankungen in Deutschland in fünf Altersgruppen und gesamt nach Kalenderwoche, Saison 2016/17.	38
Abb. 12:	Während der Influenzawellen 2009/10, 2012/13 und 2014/15 bis 2016/17 geschätzte Exzess-Konsultationen pro 100.000 Einwohner in fünf Altersgruppen (dargestellt als Mittelpunkt der Altersgruppe) in Deutschland. Angegeben ist jeweils der Punktschätzwert. In der Legende ist für die jeweilige Saison zusätzlich der dominant zirkulierende Influenzavirustyp bzw. -subtyp aufgeführt.	39

Abb. 13:	Influenza-assoziierte Konsultationen nach fünf Altersgruppen in den Saisons 2007/08 bis 2016/17. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall.	40
Abb. 14:	Influenza-assoziierte Arbeitsunfähigkeit bzw. Pflegebedürftigkeit für alle Altersgruppen in den Saisons 2007/08 bis 2016/17. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall.	41
Abb. 15:	Während der Influenzawellen 2009/10, 2012/13 und 2014/15 bis 2016/17 geschätzte altersspezifische Exzess-Hospitalisierungen pro 100.000 Einwohner in der jeweiligen Altersgruppe (dargestellt als Mittelpunkt der Altersgruppe) in Deutschland. Angegeben ist der Punktschätzwert. In der Legende ist für die jeweilige Saison zusätzlich der dominant zirkulierende Influenzavirustyp bzw. -subtyp aufgeführt.	42
Abb. 16:	Influenza-assoziierte Hospitalisierungen nach Altersgruppen in den Saisons 2007/08 bis 2016/17. Angegeben ist der Schätzwert mit dem berechneten 95 %-Konfidenzintervall.	43
Abb. 17:	Zahl der geschätzten Exzess-Hospitalisierungen pro 1.000 Exzess-Konsultationen in fünf Altersgruppen (dargestellt als Mittelpunkt der Altersgruppe) in den Saisons 2009/10, 2012/13 und 2014/15 bis 2016/17. In der Legende ist für die jeweilige Saison zusätzlich der dominant zirkulierende Influenzavirustyp bzw. -subtyp aufgeführt.	44
Abb. 18:	Zahl der an das RKI übermittelten Todesfälle mit Influenzainfektion in sechs Altersgruppen pro Woche, in der die Fälle verstarben (Sterbewoche), Saison 2016/17 (n = 684 mit Altersangabe).	47
Abb. 19:	Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von Influenza A(H1N1) pdm09-Viren. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind kursiv geschrieben, der Impfstamm für 2016/17 ist zusätzlich grau unterlegt und schwarz umrahmt.	57
Abb. 20:	Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von A(H3N2)-Viren. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind kursiv geschrieben, der Impfstamm (2016/17) ist zusätzlich grau unterlegt und schwarz umrahmt.	58
Abb. 21:	Anteil der verschiedenen A(H3N2)-Subgruppen innerhalb der Gruppen 3C.2a1 (dunkel- bzw. hellblaue Säulen) und 3C.2a (schwarze bzw. graue Säulen) und die für jede Variante charakteristischen Aminosäuresubstitutionen (Gesamt 3C.2a1 und 3C.2a: n = 252, darunter Proben von geimpften Patienten: n = 28). -A, -B, -C, -D, -E: Antigenomänen; RBS: Rezeptorbindungsstelle; *: Substitution im HA-2	59
Abb. 22:	Ko-Zirkulation der verschiedenen A(H3N2)- Subgruppen innerhalb der Gruppen 3C.2a1 und 3C.2a je Kalenderwoche. *: Substitution im HA-2.	60
Abb. 23:	Phylogenetische Analyse des Neuraminidasogens von A(H3N2)-Viren. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind kursiv geschrieben, der Impfstamm (2016/17) ist zusätzlich grau unterlegt und schwarz umrahmt.	61
Abb. 24:	Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von A(H3N2)-Viren, die im Rahmen von Ausbruchsuntersuchungen in medizinischen Versorgungseinrichtungen identifiziert wurden. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind kursiv geschrieben, der Impfstamm für 2016/17 ist zusätzlich grau unterlegt und schwarz umrahmt.	64

- Abb. 25: Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von Influenza B-Viren der Yamagata-Linie. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind kursiv geschrieben, der Impfstamm (2016/17) im tetravalenten Impfstoff ist zusätzlich grau unterlegt und schwarz umrahmt. 65
- Abb. 26: Phylogenetische Analyse des Hämagglutinins von Influenza B-Viren der Victoria-Linie. Referenzstämme für die einzelnen Gruppen/Subgruppen sind kursiv geschrieben, der Impfstamm (2016/17) ist zusätzlich grau unterlegt und schwarz umrahmt. 66
- Abb. 27: Empfindlichkeit von Influenza A-Viren mit Neuraminidasen der Subtypen N1 – N9. FluA Gruppe-1: N1, N4, N5, N8; FluA Gruppe-2: N2, N3, N6, N7, N9. 68
- Abb. 28: Kreuzresistenzen bei Oseltamivir-resistenten Influenza A-Viren. Eine verminderte Empfindlichkeit der NAs gegenüber den jeweiligen Inhibitoren ist gekennzeichnet durch eine Erhöhung der 50 %-inhibitorischen Konzentration (IC₅₀). A(H3N2)_{292K}: starke Oseltamivir-Resistenz mit Kreuzresistenzen gegen Zanamivir, Peramivir, Laninamivir A(H1N1)_{pdmo9_275Y}: starke Oseltamivir-Resistenz mit Kreuzresistenz gegen Peramivir . . . 69
- Abb. 29: Meldetreue der Teilnehmer: Aktive Teilnehmer hatten – je nach Registrierungszeitpunkt bei GrippeWeb – die Möglichkeit, zwischen 1 % und 100 % der Wochen zwischen der 20. KW 2016 und der 19. KW 2017 eine Meldung abzugeben. Der Anteil der möglichen Wochenmeldungen wurde auf der x-Achse in zehn Gruppen eingeteilt. Die Anzahl der Teilnehmer in dieser Gruppen ist auf der y-Achse dargestellt (n = 6.949). . . . 72
- Abb. 30: Für die Bevölkerung in Deutschland geschätzte wöchentliche ILI-Rate von der 22. KW 2011 bis zur 19. KW 2017 (schwarze, gestrichelte Linie) sowie die „ILI-Saisonnormale“ der Jahre 2011 bis 2016 (blaue Linie). Die grau hinterlegten Bereiche geben den Zeitraum der jeweiligen Grippewelle in Deutschland nach Definition der AGI an. 73
- Abb. 31: Die drei „starken“ Influenzasaisons in den Jahren 2011 – 2017 (2012/13, 2014/15 und 2016/17). Dargestellt ist die für die Bevölkerung in Deutschland geschätzte wöchentliche ILI-Rate (schwarze, gestrichelte Linie) sowie die „ILI-Saisonnormale“, geschätzt aus den Daten der Jahre 2011 bis 2016 (blaue Linie), jeweils von der 46. KW bis zur 19. KW des Folgejahres. Die grau hinterlegten Bereiche geben den Zeitraum der jeweiligen Grippewelle in Deutschland nach Definition der AGI an. Der schwarze Pfeil zeigt den frühen Rückgang der ILI-Rate nach Erreichen des Gipfels in der Saison 2016/17 an. 74
- Abb. 32: Vergleich der prozentualen Verteilung aller in SEED^{ARE} erfassten Kategorien der Systematik der ICD-10-GM für akute respiratorische Erkrankungen in den Saisons 2016/17 und 2015/16 für drei Altersgruppen (0 bis 14 Jahre, 15 bis 59 Jahre und ab 60 Jahre). Die erfassten ICD-10-Codes J44.0 sowie B34.9 werden durch die entsprechenden Kategorien bezeichnet. 76
- Abb. 33: Anzahl der Diagnosecodes für die Diagnosegruppen J00 – J06 (Akute Infektionen der oberen Atemwege), J09 – J11 (Grippe), J12 – 18 (Pneumonie), J20 – J22 (Sonstige akute Infektionen der unteren Atemwege) pro Woche in den Saisons 2014/15 bis 2016/17. Die grau hinterlegten Bereiche den Zeitraum der Grippewellen in Deutschland nach Definition der AGI an, die senkrechten schwarzen Linien markieren die Jahreswechsel. Daten aus 103 SEED^{ARE}-Praxen, die in allen drei Saisons an das RKI berichtet haben. 78

Abb. 34:	Zahl der Arztbesuche pro Woche, bei denen ein ICD-10-Diagnosecode aus der Diagnosegruppe J09 – J22 (Grippe und Pneumonie, sowie sonstige Infektionen der unteren Atemwege) vergeben wurde, in den Saisons 2014/15 bis 2016/17. Die grau hinterlegten Bereiche zeigen den Zeitraum der Grippewellen in Deutschland nach Definition der AGI an, die senkrechten schwarzen Linien markieren die Jahreswechsel. Daten aus 103 SEED ^{ARE} -Praxen, die über den gesamten Zeitraum an das RKI berichtet haben.	79
Abb. 35:	Zahl der Arztbesuche pro Woche, bei denen eine Diagnose für eine Grippepneumonie (ICD-10-Codes J10.0, J11.0) oder eine Pneumonie aus der Gruppe J12 – J18 vergeben wurde in den Saisons 2014/15 bis 2016/17. Die grau hinterlegten Bereiche zeigen den Zeitraum der Grippewellen in Deutschland nach Definition der AGI an, die senkrechten schwarzen Linien markieren die Jahreswechsel. Daten aus 103 SEED ^{ARE} -Praxen, die über den gesamten Zeitraum an das RKI berichtet haben.	80
Abb. 36:	Altersverteilung aller im Sentinel stationär aufgenommenen Patienten, aller SARI-Patienten mit Hauptdiagnose aus J09 – J22 sowie aller SARI-Patienten mit Haupt- oder Nebendiagnose aus J09 – J22 im Zeitraum 40. KW 2016 bis 20. KW 2017, Daten von 78 Sentinel-Kliniken.	82
Abb. 37:	Anzahl SARI-Patienten (J09 – J22 in Haupt- oder Nebendiagnose) nach Altersgruppen in den Grippewellen 2014/15, 2015/16 und 2016/17, Daten von 78 Sentinel-Kliniken.	83
Abb. 38:	Anzahl SARI-Patienten (J09 – J22 in Haupt- oder Nebendiagnose) nach Altersgruppen je Kalenderwoche in den Saisons 2014/15, 2015/16 und 2016/17, Daten von 78 Sentinel-Kliniken. Die grau hinterlegten Bereiche zeigen den Zeitraum der Grippewellen in Deutschland nach Definition der AGI an, die senkrechten schwarzen Linien markieren die Jahreswechsel.	84
Abb. 39:	Mortalitätssurveillance in Berlin für alle Altersgruppen von der 40. KW 2014 bis 20. KW 2017 (Datenstand: 26. KW 2017).	87
Abb. 40:	Regionale Verteilung der Befunde von HPAI A(H5) in Wildvögeln bzw. bei gehaltenen Vögeln in Deutschland. Fälle vom 08.11.2016 bis 01.06.2017. Quelle: Friedrich-Loeffler-Institut.	95

12.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Geschätzte Influenza-bedingte Exzess-Todesfälle (Exzess-Mortalität) seit 1988/89. Der Anteil des dominant in einer Saison zirkulierenden Influenzavirustyps bzw. -subtyps ist blau gekennzeichnet, bei Ko-Zirkulation eines zweiten Influenzavirustyps bzw. -subtyps von über 30 % ist die Angabe schwarz fett gedruckt.	46
Tab. 2:	Gesamtzahl der charakterisierten Influenzaviren aus Deutschland, Saison 2016/17.	49
Tab. 3:	Gesamtzahl der charakterisierten Influenza A(H1N1)pdm09-Viren aus Deutschland, Saison 2016/17.	50
Tab. 4:	Gesamtzahl der charakterisierten Influenza A(H3N2)-Viren aus Deutschland, Saison 2016/17.	51
Tab. 5:	Gesamtzahl der charakterisierten Influenza B-Viren aus Deutschland, Saison 2016/17.	52
Tab. 6:	Antigene Analyse von Influenza A (H1N1)pdm09-Viren im HHT.	53
Tab. 7:	Antigene Analyse von Influenza A(H3N2)-Viren im HHT.	54
Tab. 8:	Antigene Analyse von Influenza B-Viren im HHT.	55
Tab. 9:	Resistenzsituation in Deutschland, Saison 2016/17 (Stand Mai 2017).	67
Tab. 10:	Anzahl SARI-Patienten (J09 – J22 in Haupt- oder Nebendiagnose) insgesamt und nach Altersgruppen in den Saisons 2014/15, 2015/16 und 2016/17 (jeweils 40. KW bis 20. KW des Folgejahres) sowie innerhalb der nach AGI-Kriterien definierten Grippewellen der jeweiligen Saison, Daten von 78 Sentinel-Kliniken; blau hinterlegt: Saison (40. KW bis 20. KW) mit höchster SARI-Fallzahl in der jeweiligen Altersgruppe; grau hinterlegt: Grippewelle (nach AGI-Definition) mit höchster SARI-Fallzahl in der jeweiligen Altersgruppe.	85
Tab. 11:	Anzahl der Exzess-Todesfälle und der Exzess-Mortalität (Todesfälle pro 100.000 Einwohner) in Berlin in den Influenza Saisons 2014/15, 2015/16 und 2016/17. Die Anzahl der Exzess-Todesfälle wird für die Zeit während der Grippewelle als die Differenz aus der Anzahl tatsächlich übermittelter und erwarteter Todesfälle berechnet.	88
Tab. 12:	Die Effektivität der saisonalen Influenzaimpfung gegen eine laborbestätigte Influenzaerkrankung, Saison 2011/12 bis Saison 2015/16 [3 – 7].	91

Impressum

Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland, Saison 2016/17
Robert Koch-Institut, 2017

Herausgeber

Robert Koch-Institut
Nordufer 20
13353 Berlin
Internet: www.rki.de
E-Mail: zentrale@rki.de
Twitter: [@rki_de](https://twitter.com/rki_de)

Redaktion

Silke Buda (verantwortlich) und Kerstin Prahm, Fachgebiet für respiratorisch übertragbare Erkrankungen, Abteilung für Infektionsepidemiologie

Autoren

Silke Buda, Kerstin Prahm, Ute Preuß, Pauline Gau, Brunhilde Schweiger, Barbara Biere, Marianne Wedde, Susanne Duwe, Alla Heider, Udo Buchholz, Matthias an der Heiden, Walter Haas
Die Autoren einzelner Beiträge sind im jeweiligen Abschnitt bzw. Kapitel 7, 8 und 9 aufgeführt.

Titelfoto

Karte der Aktivität akuter respiratorischer Erkrankungen KW 7/2017, Arbeitsgemeinschaft Influenza (Robert Koch-Institut)

Satz

OTANI GmbH, www.otani.de

Druck

DBM Druckhaus Berlin-Mitte GmbH

Bezugsquelle

Der Bericht ist online abrufbar: <https://influenza.rki.de/Saisonbericht.aspx>. Er kann gegen Einsendung eines rückadressierten und mit 1,45 EUR frankierten Umschlags angefordert werden bei:
Robert Koch-Institut, Abteilung für Infektionsepidemiologie, Kennwort „Influenza-Bericht“,
Postfach 65 02 61, 13302 Berlin

Vorgeschlagene Zitierweise

Robert Koch-Institut. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland, Saison 2016/17, Berlin 2017

ISBN

978-3-89606-290-1
DOI: 10.17886/rkipubl-2017-009

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://d-nb.info/1011233142> abrufbar.



Das Robert Koch-Institut ist ein Bundesinstitut im
Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

Im Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland werden jedes Jahr die Ergebnisse der Influenzüberwachung des RKI zusammengefasst. Zentraler Bestandteil für die Bewertung sind die Ergebnisse der syndromischen Surveillance akuter respiratorischer Erkrankungen und der virologischen Surveillance der Arbeitsgemeinschaft Influenza. In der Gesamtschau war die Grippesaison 2016/17 schwer. Die Schätzwerte für Influenza-bedingte Arztbesuche lagen zwar unter denen der ebenfalls schweren Saisons 2012/13 und 2014/15, aber insbesondere die Zahl älterer Menschen, die wegen einer Influenzaerkrankung hospitalisiert wurden, war höher als in den Vorsaisons. Zusätzliche Auswertungen der am RKI etablierten Krankenhaus-surveillance für schwere akute respiratorische Infektionen und die Schätzung der Übersterblichkeit während der Grippewelle in Berlin bestätigen die epidemiologische Einschätzung.