



Epidemiologisches Bulletin

31. Mai 2018 / Nr. 22

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Todesfall eines Kindes im Rahmen eines Influenza-Ausbruchs in einem Kindergarten

Einleitung

Ein Kindergarten in Baden-Württemberg meldete zu Beginn des Jahres eine Häufung akuter Atemwegserkrankungen an das zuständige Gesundheitsamt. In der Kita betreuen sieben Mitarbeiter insgesamt 29 Kinder. In der dritten Kalenderwoche 2018 erkrankten 18 (62 %) Kinder an fieberhaften Atemwegsinfektionen. Die Zahl der Erkrankten erhöhte sich in der vierten Kalenderwoche auf 27: drei (43 %) Mitarbeiter der Kita sowie 24 (83 %) Kinder.

Die Kita informierte die Eltern per Aushang über die in der Einrichtung aufgetretenen „grippalen Infekte“. Infektionshygienische Standardmaßnahmen wie sorgfältige Händehygiene und Flächendesinfektionsmaßnahmen wurden intensiviert.

Sofort nach der Meldung eingeleitete Ermittlungen des Gesundheitsamtes ergaben bei den erkrankten Kindern und den erwachsenen Familienmitgliedern eine heterogene Symptomatik: von leichtem Husten ohne wesentliche gesundheitliche Beeinträchtigung bis zum schweren, hochfieberhaften Verlauf. Zudem erfuhr das Gesundheitsamt, dass das Geschwisterkind eines erkrankten Kita-Kindes, das selber noch nicht in der Kita betreut wurde, vor wenigen Tagen verstorben war. Das Kind hatte am Vorabend unspezifische Symptome eines beginnenden Infektes gezeigt und ein Antipyretikum erhalten. In der Gemeinde herrschte Verunsicherung, ob ein bisher unbekannter Erreger die Erkrankungswelle ausgelöst haben könnte.

Methode

In Absprache mit dem Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg und im Einvernehmen mit den Eltern wurde auf Anraten des Gesundheitsamtes eine Obduktion auf Grundlage des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) § 25 Abs. 4 angeordnet. Nach Rücksprache mit dem Nationalen Referenzzentrum (NRZ) für Influenza am Robert Koch-Institut (RKI) wurden vom verstorbenen Kind Abstriche aus Nase, Rachen sowie proximaler und distaler Trachea entnommen und zusammen mit Lungengewebe an das NRZ übersandt. Im gleichen Zeitraum entnahmen Mitarbeiter des Gesundheitsamtes bzw. die jeweils betreuenden Hausärzte Nasen- oder Rachenabstriche von erkrankten Kindern der Kita, von erwachsenen Familienmitgliedern sowie von erkrankten Mitarbeitern der Kita. Insgesamt wurden Proben von 13 Personen, die dazu ihr Einverständnis gegeben hatten, untersucht (s. Abb. 1, S. 206). Diese Stichprobe erfasste 25 % der in der Kita erkrankten Personen und einige Familienmitglieder.

Ergebnisse

Bis auf zwei negative Abstriche (eine erwachsene Person 15–34 Jahre, die zu Beginn der letzten Saison 2016/2017 geimpft worden war und eine Kontaktperson des verstorbenen Kindes 35–59 Jahre), wurde in allen übrigen Proben

Diese Woche 22/2018

[Todesfall eines Kindes im Rahmen eines Influenza-Ausbruchs in einem Kindergarten](#)

[Epikurs@RKI – Modul „Ausbrüche untersuchen“](#)

[Hinweis auf Veranstaltungen](#)

[Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten 19. Woche 2018](#)



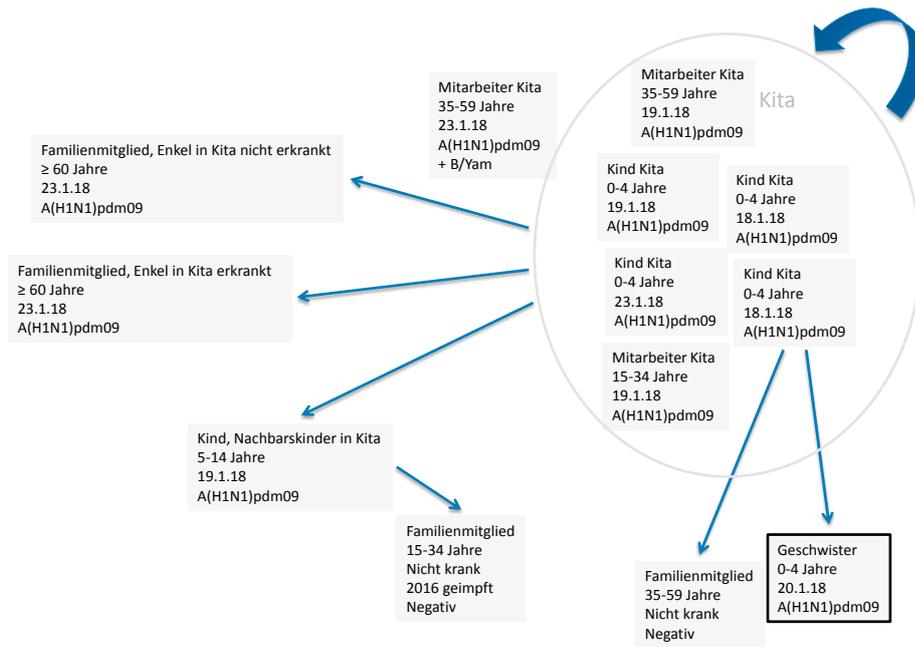


Abb. 1: Überblick über die innerhalb des Ausbruchs untersuchten Personen (Beziehung zum Geschehen, Altersgruppe, Beginn der Erkrankung, Influenzavirustyp)

(fünf Personen 0–4 Jahre, eine Person 5–14 Jahre, eine Person 15–34 Jahre, zwei Personen 35–59 Jahre, zwei Personen ≥ 60 Jahre, darunter drei Mitarbeiter der Kita) Influenza-A(H1N1)pdm09-Virus nachgewiesen (s. Abb. 1). Eine Erwachsene hatte eine Doppelinfection mit Influenza-A(H1N1)pdm09-Virus und Influenza-B-Virus (Yamagata-Linie). Auch in allen entnommenen Proben des verstorbenen Kindes wurde Influenza-A(H1N1)pdm09-Virus detektiert. Die Todesursache war, laut Obduktionsbericht, ein respiratorisches Versagen bei hämorrhagischer Pneumonie im Rahmen einer nachgewiesenen Influenza-A-Virus-

Infektion. Es fanden sich keine Vorerkrankungen bei dem altersgemäß entwickelten Kind.

Das komplette Genom von Viren aus acht Proben wurde mittels *whole genome sequencing* bestimmt (von zwei erkrankten Kindern, einer Mitarbeiterin der Kita, zwei Familienmitgliedern und aus Abstrichen der Nase und Trachea sowie Lungengewebe des verstorbenen Kindes). Die genetischen Analysen ergaben, abgesehen von Polymorphismen in Abhängigkeit von der Viruslast der Proben, keine Auffälligkeiten. Diese waren am stärksten ausgeprägt in den Proben des verstorbenen

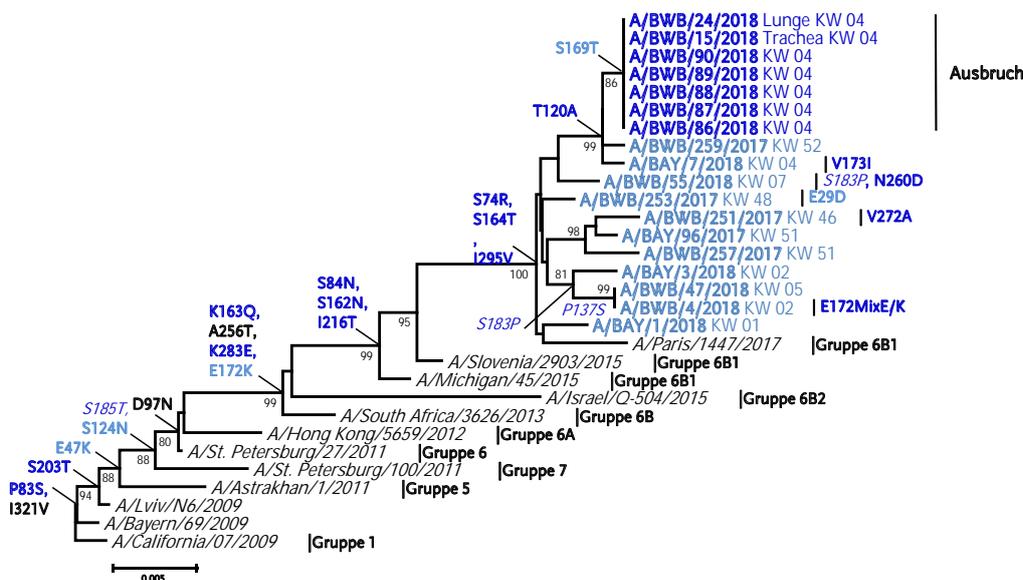


Abb. 2: Phylogenetische Analyse des Hämagglutinin-(HA-)Gens (84–1.682 nt, NJ, K2P) von Influenza-A(H1N1)pdm09-Viren, die in Baden-Württemberg (BWB) und Bayern (BAY) in der Saison 2017/18 (KW 46/17–7/18) zirkulierten. HA-Sequenzen von dem Kita-Ausbruch in BWB (blau), Sentinel-Proben (hellblau) und Referenzen der Weltgesundheitsorganisation (schwarz-kursiv) wurden zusätzlich auf Substitutionen relativ zu dem Referenzstamm A/California/7/2009 analysiert. Substitutionen im HA1 (schwarz), die in oder in der Nähe der Antigenomänen (blau) und zusätzlich im Bereich der *receptor-binding-site* (blau-kursiv) lokalisiert sind sowie Substitutionen im HA2 (hellblau) wurden identifiziert

Isolat	Antigenetische Analyse (HHT-Titer reziprok)		Resistenzanalyse (Beurteilung der Inhibition im phänotypischen Assay)	
	A/Michigan/45/2015	A/California/7/2009	Oseltamivir	Zanamivir
A/Michigan/45/2015 [#]	10.240	5.120	nu	nu
A/BWB/15/2018	5.120	2.560	NI	NI
A/BWB/16/2018	10.240	5.120	NI	NI
A/BWB/24/2018	1.280	640	NI	NI

Tab. 1: Ergebnisse der antigenetischen Untersuchung und der Resistenzanalyse der aus Proben des Ausbruchsgeschehens gewonnenen Influenza-A(H1N1)pdm09-Virusisolate

[#]A(H1N1)pdm09-Impfstamm Saison 2017/2018, nu: nicht untersucht, NI: normale Inhibition, HHT: Hämagglutinations-Hemmtest

Kindes, das in Lunge und Trachea den höchsten Virusgehalt hatte. Die Viren aus dem Ausbruch waren identisch, mit Ausnahme von Viren zweier Familienmitglieder (≥ 60 Jahre). Das Virus des einen Patienten ≥ 60 Jahre hatte im für die PA-Polymerase-Untereinheit* kodierenden Gen an Position 1353 einen Nukleotid austausch (c1353t), der aber zu keiner Änderung der Aminosäuresequenz führte. Bei der zweiten Person ≥ 60 Jahre ließ sich eine Mischpopulation von Viren nachweisen, die im PA-Gen (1483 I/V) und PB1-Gen* (756 Q/R) für unterschiedliche Aminosäuren kodierten. Alle Sequenzen wurden phylogenetisch analysiert (s. Abb. 2, S. 206).

In Zellkultur wurden Influenza-A(H1N1)pdm09-Viren isoliert und weiter charakterisiert. Die antigenetische Analyse ergab eine hohe Reaktivität mit dem gegen den Impfstamm A/Michigan/45/2015 gerichteten Immuns Serum, aber auch mit dem A(H1N1)pdm09-Impfstamm der vorhergehenden Saisons (A/California/7/2009).

In der Resistenzanalyse zeigte sich eine normale Inhibition durch die Neuraminidase-Inhibitoren (NAI) Oseltamivir und Zanamivir (s. Tab. 1); Mutationen, die mit einer Resistenz gegenüber NAI assoziiert sind, wurden nicht detektiert.

Weiteres Vorgehen

Die Eltern des verstorbenen Kindes wurden intensiv durch das Gesundheitsamt betreut. Den Personen, bei denen das Gesundheitsamt Abstriche entnommen hatte, wurde das Ergebnis der Untersuchungen mitgeteilt. Sie wurden im jeweiligen Einzelfall beraten. Die Hausärzte und die Kinderärzte im Landkreis wurden informiert. Es fand eine telefonische Einzelberatung besorgter Bürger aus der Gemeinde durch das Gesundheitsamt statt. Auf eine Pressemitteilung wurde auf Landkreisebene verzichtet, da aufgrund des singulären Ereignisses auf das verstorbene Kind hätte geschlossen werden können. In Pressemitteilungen

des Landesgesundheitsamtes wurde der Todesfall als einer von zwei Grippetodesfällen der Grippesaison 2017/2018 bei Kindern in Baden-Württemberg thematisiert.

Eine Schließung der Kita erfolgte nicht. Die Eltern wurden jedoch sensibilisiert, kranke Kinder zuhause zu lassen und die Genesung abzuwarten. Auf die mögliche Impfung und auf Hygienemaßnahmen wurde hingewiesen.

Diskussion

Ein Influenza-Ausbruchsgeschehen durch Influenza-A(H1N1)pdm09-Virus mit individuell unterschiedlicher Symptomatik in einer Kita und deren sozialer Umgebung wurde analysiert. Die Mehrheit der involvierten Personen war nicht gegen Influenza immunisiert. Die antigenetische Analyse der isolierten Viren ergab, dass dieser Influenzavirus-Subtyp durch den trivalenten saisonalen Influenza-Impfstoff abgedeckt war.¹ Auch gegen Immuns Serum des A(H1N1)pdm09-Impfstamms der vorhergehenden Saison zeigten die Virusisolate Reaktivität. Eine der beiden Personen, die weder erkrankten noch einen positiven Virusnachweis hatten, war in der Saison 2016/2017 geimpft worden. Bei einer Person konnten keine Angaben zur Impfung erhoben werden, alle anderen Erkrankten waren in der Saison 2017/2018 ungeimpft. Die Impfeffektivität des Influenza-Impfstoffs der Saison 2017/2018 lag basierend auf vorläufigen Schätzungen im multivariablen adjustierten Modell für die Altersgruppe bis 14 Jahre bei 61% (95%-KI: -24%–88%).¹

Das Influenza-A(H1N1)pdm09-Virus wurde erstmals im Jahr 2009 (Influenza-Pandemie) nachgewiesen und zirkuliert seitdem saisonal weltweit. Bei Kindern wurden in der Saison 2017/2018 mehr Influenza-A(H1N1)pdm09-Viren als bei Erwachsenen detektiert. Bei Grippewellen, in denen Influenza-A(H1N1)pdm09-Viren dominierten, war bislang zu beobachten, dass es auch bei jüngeren

*Influenza A Viren besitzen drei virale Polymerase-Untereinheiten PB1, PB2 und PA, die für die Replikation des Virus essenziell sind.

Erwachsenen und Kindern zu schweren Erkrankungen und Todesfällen gekommen ist, insbesondere beim Vorliegen von Grundkrankheiten.² Wilking et al. berichteten nach der A(H1N1)-Pandemie 2009, dass die Altersgruppe mit den meisten Sterbefällen Kinder umfasste, die jünger als ein Jahr alt waren.³ Shang et al. konnten zeigen, dass die Hälfte der Kinder, die an einer Influenza verstorben waren, keine Vorerkrankungen hatte und der Tod nach einer kürzeren Krankheitsdauer als bei den Kindern mit Vorerkrankungen eintrat.⁴ Insgesamt aber sind schwere Verläufe bei jungen Menschen selten.

Die Variation der Symptome bei den Erkrankten von leichtem Husten bis hin zu respiratorischem Versagen infolge Pneumonie bei diesem Influenza-Ausbruch mit genetisch, innerhalb des Kerngeschehens, unverändertem Virus zeigt, dass die Influenza auf individueller Ebene unterschiedliche Verläufe nehmen kann, die nicht vorhersagbar sind. Die schnelle Ausbreitung des Virus und der mögliche perakute Prozess im Einzelfall unterstreichen, dass die Impfung die wichtigste Maßnahme zur Prävention bleibt.

Die Unterstützung des öffentlichen Gesundheitsdienstes (ÖGD) bei Ausbrüchen gehört zum Aufgabenkatalog des NRZ für Influenza, das dafür jederzeit gern zur Verfügung steht.

Literatur

1. Buda S, Preuß U, Biere B, Wedde M, Dürrwald R: Vorläufige Ergebnisse zur Wirksamkeit der saisonalen Influenzaimpfung bei ambulant behandelten Patienten in der Saison 2017/18 in Deutschland, *Epid Bull* 2018;6:69–70 | DOI 10.17886/EpiBull-2018-007
2. Altmann M, Fiebig L, Buda S, von Kries R, Dehnert M, Haas W: Unchanged Severity of Influenza A(H1N1)pdm09 Infection in Children during First Postpandemic Season. *Emerging Infectious Diseases*. 2012;18(11):1755–1762. doi:10.3201/eid1811.120719
3. Wilking H, Buda S, von der Lippe E, et al.: Mortality of 2009 pandemic influenza A(H1N1) in Germany. *Euro Surveill*. 2010;15(49):pii=19741. <https://doi.org/10.2807/ese.15.49.19741-en>
4. Shang M, Blanton L, Brammer L, et al.: Influenza-Associated Pediatric Deaths in the United States, 2010–2016. *Pediatrics* 2018;141(4):e20172918

■ *Dr. Monika Spannenkrebs | **Dr. Ralf Dürrwald | *Dr. Sigrun Klessinger | *Dr. Silva Ramani-Schulzki | *Dr. Katja Kohlsdorf | *Jürgen Schick | *Isabelle Mildenerger | **Dr. Barbara Biere | **Dr. Susanne Duwe | **Dr. Marianne Wedde | ***Dr. Günter Pfaff

* Gesundheitsamt Biberach | ** Robert Koch-Institut | *** Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg

Korrespondenz: mspannenkrebs@gmx.de; duerrwaldr@rki.de

■ Vorgeschlagene Zitierweise:

Spannenkrebs M, Dürrwald R, Klessinger S, Ramani-Schulzki S, Kohlsdorf K, Schick J, Mildenerger I, Biere B, Duwe S, Wedde M, Pfaff G: Todesfall eines Kindes im Rahmen eines Influenza-Ausbruchs in einem Kindergarten. *Epid Bull* 2018;22:205–208 | DOI 10.17886/EpiBull-2018-028

Nationales Referenzzentrum für Influenza

Institution: Robert Koch-Institut
Fachgebiet 17 – Influenzaviren und weitere Viren
des Respirationstraktes
Seestraße 10
13353 Berlin

Homepage: www.rki.de/nrz-influenza

Leitung: Dr. Ralf Dürrwald (kommissarischer Leiter)

Telefon: +49 (0)30 18754–2456

Telefax: +49 (0)30 18754–2699

E-Mail: DuerrwaldR@rki.de
NRZ-Influenza@rki.de

Leistungsangebot

- ▶ Beratung zu Fragen der Diagnostik, der Immunität, der Prophylaxe und Therapie sowie zur Bewertung der epidemischen Potenz von Varianten und zur Einschätzung der epidemiologischen Situation

- ▶ Beratung der virologischen Laboratorien bei der Diagnostik von Influenzavirus-Infektionen
- ▶ Antigene Charakterisierung von Influenzaviren mit Hilfe eines Panels spezifischer Immunsereen
- ▶ Molekulare Charakterisierung von Influenzaviren (Identifizierung spezifischer Mutationen, phylogenetische Analyse, Variantencharakterisierung)
- ▶ Phenotypische und genotypische Resistenzanalyse
- ▶ Genomnachweis (PCR) und Virusanzucht bei Influenza-Verdachtsfällen im Rahmen der bundesweiten Influenza-Surveillance
- ▶ Unterstützung bei der Aufklärung von Ausbrüchen
- ▶ Führen einer Sammlung von Influenzavirus-Referenzstämmen und von Influenzavirus-Isolaten aus Deutschland, Abgabe von Virusstämmen und diagnostischen Referenzseren auf Anfrage

Hinweis

Bei Einsendungen zur Aufklärung von Ausbrüchen, zur Influenzadiagnostik in Zusammenhang mit schweren Verläufen und für Resistenzanalysen bitten wir, das NRZ Influenza zuvor zu kontaktieren, um Probenmaterial und Versand im Detail zu besprechen.