

# Erkennung von Influenza- ausbrüchen und Rolle der virologischen Diagnostik

## Hintergrund

Für die Influenzaüberwachung in Deutschland hat sich seit Jahren ein System bewährt, das die verschiedenen Charakteristika der Erkrankung berücksichtigt. Die Influenza ist eine leicht von Mensch-zu-Mensch übertragbare Erkrankung mit sehr unterschiedlichen Krankheitsverläufen. Neben einem leichten, selbstlimitierenden Verlauf gibt es viele Fälle mit deutlicher Symptomatik und Arbeitsunfähigkeit, krankenhauspflichtiger Behandlung und solche mit schwersten respiratorischen und systemischen Komplikationen bis hin zum tödlichen Verlauf, dies je nach Virusvariante, Altersgruppe und weiteren Risikofaktoren.

Daher ist eine zeitnahe, engmaschige Influenzaüberwachung, deren Komponenten hier vorgestellt werden, von besonderer Bedeutung.

Im Verlauf einer Influenzawelle werden einzelne Ausbruchsgeschehen vor dem Hintergrund der großen Zahl an infizierten Personen kaum registriert. Influenzaausbrüche werden vor allem in Einrichtungen mit erhöhter Personendichte wie z. B. in Schulen, Kinderbetreuungseinrichtungen und Seniorenheimen beobachtet. In Bezug auf die saisonale Influenza werden im vorliegenden Beitrag Ausbruchssituationen, wie sie in den letzten Jahren in Deutschland beobachtet wurden, vorgestellt. Die Erfassung eines gehäuft auftretens von respiratorischen Infektionen ist nicht nur im Rahmen der saisonalen Influenza, sondern auch hin-

sichtlich potenzieller Ausbrüche durch „neue“ Influenzaviren sehr wichtig. Die A(H1N1)-Pandemie im Jahr 2009 hat gezeigt, wie schnell sich ein „neues“ Influenzavirus weltweit ausbreiten kann. Über Infektionen des Menschen mit aviären oder porcinen Influenzaviren wird immer wieder berichtet. Daher werden hier die Daten zu Übertragungen dieser Viren auf den Menschen zusammengefasst und die aktuelle Situation bewertet.

Ziel des vorliegenden Beitrags ist es aufzuzeigen, welche Bedeutung der Erfassung und Aufklärung von Influenzaausbrüchen zukommt, welche essenzielle Rolle die virologische Diagnostik dabei spielt und welche Möglichkeiten das Meldewesen zur Erfassung dieser Ausbrüche bietet.

## AGI – Sentinelsystem zur Influenzasurveillance in Deutschland

Mit der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) existiert in Deutschland ein seit Jahren etabliertes System zur bundesweiten Erfassung Influenza-bedingter Erkrankungen, mit dem die jahreszeitliche Aktivität der Influenza zeitnah berichtet und Daten zur Krankheitslast erhoben werden [1]. Die AGI besteht aus einer syndromischen und einer virologischen Komponente zur Beobachtung der Influenzaaktivität in einer repräsentativen Teilpopulation der Bevölkerung. Während die virologische Überwachung auf den Nachweis und die Charakterisierung der zirkulierenden Influenzaviren ausgerichtet ist, erfolgt in der syndromi-

schon Surveillance die Überwachung akuter Atemwegserkrankungen [2].

## Syndromische Surveillance

In der syndromischen Surveillance akuter Atemwegserkrankungen melden zwischen 500 und 700 primärversorgende Ärzte wöchentlich die Zahl ihrer Patienten mit akuten Atemwegserkrankungen (ARE; Falldefinition: akute Pharyngitis, Bronchitis oder Pneumonie mit oder ohne Fieber) in 7 Altersgruppen sowie die Zahl aller Praxiskontakte (seit 2006 ganzjährig). Mithilfe dieser klinischen Falldefinition können größere Erkrankungshäufungen in der Bevölkerung ganzjährig erkannt werden. Über die Erfassung des Alters der ARE-Patienten kann die Betroffenheit der verschiedenen Altersgruppen zeitnah verfolgt werden. Indizes für die Morbidität an ARE sind die Konsultationsinzidenz und der Praxisindex. Die Konsultationsinzidenz ist die berechnete wöchentliche Zahl an ARE-Erstkonsultationen, die bei einem Arzt zur Vorstellung kommen, bezogen auf die Bevölkerung.

Eine Erstkonsultation wegen ARE liegt vor, wenn mindestens 2 Wochen vor der Konsultation kein Arztbesuch wegen ARE erfolgt ist. Die beobachtete Anzahl der ARE-Konsultationen wird mit dem geschätzten Bevölkerungsanteil, der von den Sentinelpraxen (Kinderärzte, Allgemeinmediziner, Internisten) betreut wird, in Beziehung gesetzt und auf die Gesamtbevölkerung hochgerechnet. Die ARE-Konsultationsinzidenz ist schon auf dem

Hintergrundniveau (d. h. 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 Praxisindex stellt hingegen die über alle Praxen gemittelte relative Abweichung der beobachteten Zahl an ARE und der Zahl an ARE je 100 Praxiskontakte gegenüber einem für jede Sentinelpraxis ermittelten „Normalniveau“ dar. Unterschiede, die durch Praxis spezialisierung (Pädiater, Internisten, Allgemeinärzte), Praxisgröße etc. verursacht sind, werden dadurch relativiert, und die regionale Vergleichbarkeit wird unterstützt. Eine „normale“ ARE-Aktivität (Hintergrundaktivität) wird erfahrungsgemäß im Winterhalbjahr bei einem Praxisindex bei Werten bis zu 115 angenommen. Seine Berechnung basiert auf den influenzafreien Wochen im Zeitraum der Kalenderwoche 40–48 sowie entsprechenden Werten des Vorjahres in diesem Zeitraum, der gewichtet (mit abnehmender Gewichtung bis zur Kalenderwoche 48) eingeht. Die über diesen Hintergrundwert hinausgehende Aktivität 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 um Feiertage wie Weihnachten und den Jahreswechsel, aber auch z. B. während der Osterferien erhöht sind, ohne dass sich die Morbidität verändert hat. Dies resultiert vor allem aus den veränderten Praxisöffnungszeiten und der im Vergleich zu akut Erkrankten geringen Zahl an Patienten mit chronischen Krankheiten, die während dieser Zeit vorstellig werden.

Um die ARE-Aktivität der Influenza zuordnen zu können, wird mithilfe der virologischen Surveillance untersucht, zu welchem Zeitpunkt eine erhöhte ARE-Aktivität auf eine anhaltende und bedeutende Influenzaviruszirkulation zurückzuführen ist. Ist dies der Fall, wird über den Influenza-Wochenbericht verstärkt zur Impfung aufgerufen sowie auf spezifische Therapie und allgemeine infektionsverhütende Maßnahmen/Verhaltensweisen hingewiesen, und es werden beson-

ders betroffene Altersgruppen benannt. Außerdem kann für den entsprechenden Zeitraum die Krankheitslast durch Influenza im ambulanten Bereich mittels sog. Exzess-Schätzungen ermittelt werden. Exzess-Konsultationen sind die Anteile an ARE-Arztbesuchen, die der Influenza zugeordnet werden können.

### Virologische Surveillance akuter Atemwegserkrankungen

Das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Influenza führt im Rahmen des AGI-Sentinel eine ganzjährige virologische Surveillance durch, um auch während der Sommerzeit Influenzainfektionen und ggf. Ausbrüche erfassen zu können. Während der Sommersurveillance sind alle Sentinelärzte aufgefordert, bei Patienten mit Verdacht auf eine Influenza Proben zu entnehmen. Während der Wintersurveillance (Oktober bis April) ist das Probenaufkommen je nach Stärke der Influenzawelle sehr hoch, sodass das NRZ dann nur von einem Teil (ca. 20%) der Sentinelärzte aus der syndromischen Surveillance Proben erhält. Diese repräsentieren jede der 12 AGI-Regionen.

Aus Kapazitätsgründen kann keine virologische Untersuchung für alle in der syndromischen Surveillance erfassten Patienten erfolgen. Die Falldefinition zur Probenentnahme bezieht sich daher auf eine Influenza-ähnliche Symptomatik („influenza-like illness“, ILI). ILI ist definiert durch einen akuten Krankheitsbeginn, Fieber über 38°C oder Schüttelfrost und Husten oder Halsschmerzen. Als respiratorisches Material dienen in der Regel Nasenabstriche. Die Anzahl der Patienten pro Sentinelarzt ist vorgegeben. Jeder Arzt wird gebeten, maximal 6 Abstriche pro Woche einzusenden. Pädiater entnehmen Abstriche bei Patienten der Altersgruppen 0 bis 1, 2 bis 4 und 5 bis 14 Jahre, Allgemeinärzte und Internisten entnehmen Proben von Patienten der Altersgruppen 15 bis 34, 35 bis 59 und 60 Jahre und älter, um das gesamte Altersspektrum abbilden zu können. Abstrich- und Versandmaterial werden den Ärzten zur Verfügung gestellt. Die Sentinelärzte füllen bei Einsendung der Proben einen Patientenbegleitschein aus, auf dem neben demografischen Angaben die Symptomatik, Ri-

sikofaktoren/Vorerkrankungen sowie der Influenzaimpfstatus eingetragen werden.

Die auf dem Postweg übersandten Abstrichmaterialien werden mit verschiedenen Real-Time-PCR-Systemen auf Influenza-A- und Influenza-B-Viren untersucht. Influenza-A-positive Proben werden mithilfe weiterer PCR-Assays subtypisiert. Die Ergebnisse werden dem einsendenden Arzt noch am Tag des Probeneingangs per Fax übermittelt. Die Daten aus dem virologischen Sentinel werden täglich auf den AGI-Server transferiert und stehen so zeitnah für eine vergleichende Analyse der virologischen und epidemiologischen Daten zur Verfügung. Alle eingehenden Proben werden auch kontinuierlich auf RSV (Respiratorische Synzytialviren) untersucht, um Informationen über die Aktivität eines der bedeutendsten respiratorischen Viren zu erhalten. Die Proben aus dem AGI-Sentinel durchlaufen auch die Virusanzucht. Dies ist ein langwieriges Verfahren und nicht dazu geeignet, die aktuelle epidemiologische Situation zu beschreiben oder dem einsendenden Arzt ein schnelles Ergebnis zu übermitteln. Die Isolate werden hinsichtlich ihres antigenen Profils untersucht und einer weiteren molekularen Analyse zugeführt. Eine umfassende Charakterisierung der zirkulierenden Viren wird vorwiegend im Rahmen der Aufgabenstellungen des NRZ für Influenza vorgenommen. Die Ergebnisse werden im Wochenbericht publiziert und gehen in die europäische und globale Influenzaüberwachung ein.

Die Positivenrate ist der Anteil der Influenzananzeige in allen von den Sentinelärzten an das NRZ eingesandten Abstrichen. Sie ist von verschiedenen Faktoren, wie z. B. vom Zeitpunkt, von der Art und Qualität der Abstrichnahme in den Praxen, von der Selektion der Patienten sowie vom anatomischen Abstrichort beeinflusst. Die Positivenrate gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Patient mit Influenza-typischer Symptomatik tatsächlich an Influenza erkrankt ist. In den Zeitperioden zwischen den saisonalen Influenzawellen werden normalerweise nur sporadisch Influenzaviren detektiert, obwohl auch dann einzelne Ausbrüche auftreten können. Wenn im Winter kontinuierlich, d. h. Woche für Woche, Influen-

zaviren nachgewiesen werden, kann von einer anhaltenden Viruszirkulation ausgegangen werden. In der Anfangsphase der Influenzawelle sollte die Positivenrate (bei einer ausreichenden Anzahl an eingesandten Proben) ebenfalls ansteigen.

## Untersuchungen zu ausgewählten Influenzaausbrüchen in Deutschland

Ausbrüche sind bei saisonal epidemisch auftretenden Erkrankungen schwer zu definieren. Influenzaausbrüche sind durch ein gehäuftes Auftreten von Erkrankungen gekennzeichnet, die entweder durch saisonale Influenzaviren in besonderen Bereichen wie Seniorenheimen und Krankenhäusern oder durch „neue“ Influenzaviren verursacht sein können. Neben dem Sentinelsystem der AGI, das bundesweit die aktuelle Influenzasituation erfasst und analysiert, steht mit der Meldepflicht für Influenza nach § 7.1 Nr. 24 Infektionsschutzgesetz (IfSG) ein weiteres Instrument zur Verfügung, mit dem Krankheitsausbrüche mit laborbestätigter Influenza und damit in einem epidemiologischen Zusammenhang stehende Fälle an das RKI übermittelt werden [3, 4].

Ausbrüche durch saisonale Influenza Eine steigende Positivenrate für Influenzavirusnachweise, der meist nach 1 bis 2 Wochen ein Anstieg der ARE-Aktivität folgt, weist auf den Beginn der Grippewelle hin. Als Grippewelle wird der gesamte Zeitraum einer erhöhten Influenza-Aktivität bezeichnet. Gemäß Definition der AGI beginnt die Grippewelle bundesweit, wenn die Grenze für das untere 95%-Konfidenzintervall der geschätzten Influenza-Positivenrate in 2 aufeinanderfolgenden Kalenderwochen 10% überschreitet mit der ersten Woche dieses Zeitraums. Kleinere Ausbrüche, die ein begrenztes lokales Geschehen kennzeichnen, werden sowohl zu Beginn als auch während oder zum Ende einer Welle registriert.

Ein durch Influenza bedingter Krankheitsausbruch ist für die an das RKI übermittelten Meldedaten definiert als Gruppe von Influenzafällen, für die im Laufe des Meldeprozesses ein epidemiologischer Zusammenhang dokumentiert wurde. Personen, die sich länger zusammen im

Bundesgesundheitsbl 2013 · 56:28–37 DOI 10.1007/s00103-012-1580-6  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

B. Schweiger · S. Buda

## Erkennung von Influenzaausbrüchen und Rolle der virologischen Diagnostik

### Zusammenfassung

Die Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) ist seit vielen Jahren das wichtigste Instrument zur Influenzaüberwachung in Deutschland. Sie besteht aus einer syndromischen und einer virologischen Komponente. Die Überwachung einer repräsentativen Stichprobe der Bevölkerung ermöglicht es, den Beginn und Verlauf der Influenzawelle zu beobachten sowie die Krankheitslast in der Bevölkerung zu analysieren und zeitnah darüber zu berichten. Kleinere, Influenzavirusbedingte Ausbrüche sind mit dem AGI-Sentinel jedoch nicht zu erfassen. Zum Erkennen und zur Untersuchung von Ausbrüchen dienen im Rahmen des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) übermittelte Daten, die die zweite Säule der Influenzasurveillance darstellen. Wege zum Erkennen von Ausbrüchen basieren entweder auf einem gemeldeten Influenzavirusnachweis und nachfolgenden Ermittlungen des Gesundheitsamtes oder auf der Meldung einer Häufung an respiratorischen Erkrankungen oder nosokomialen Infektionen und nachfolgenden Laboruntersuchungen. Die virologische Diagnostik spielt dabei eine

zentrale Rolle. Das galt nicht nur während der Frühphase der A(H1N1)-Pandemie 2009, denn generell ist eine frühzeitige Diagnostik essenziell für das Erkennen von Ausbrüchen. Es ist es wichtig, auch animale Influenzaviren, die wiederholt humane Infektionen verursacht haben, im Blick zu behalten. Dies betrifft vor allem die aviären Influenzaviren der Subtypen H5, H7 und H9 sowie porcine Influenzaviren, für die eine spezifische Diagnostik im Nationalen Referenzzentrum für Influenza (NRZ) etabliert ist. Das gehäufte Auftreten von respiratorischen Erkrankungen nicht nur während, sondern auch außerhalb der Saison, sollte immer Anlass für eine virologische Labordiagnostik sein. Auf Basis dieser Ergebnisse können umfangreiche Untersuchungen eingeleitet werden, um ein optimales Ausbruchsmanagement zu ermöglichen.

### Schlüsselwörter

Influenza · Influenzaüberwachung · Influenzaausbrüche · Virologische Diagnostik · Epidemiologie

## Detection of local influenza outbreaks and role of virological diagnostics

### Abstract

For many years, the Working Group on Influenza (AGI) has been the most important influenza surveillance system in Germany. An average sample of the population is covered by both syndromic and virological surveillance, which provides timely data regarding the onset and course of the influenza wave as well as its burden of disease. However, smaller influenza outbreaks cannot be detected by the AGI sentinel system. This is achieved by the information reported by the mandatory notification system (Protection Against Infection Act, IfSG), which serves as the second pillar of the national influenza surveillance. Approaches to recognize such outbreaks are based either on reported influenza virus detection and subsequent investigations by local health authorities or by notification of an accumulation of respiratory diseases or nosocomial infections and subsequent laboratory investigations. In this context, virological diagnostics plays an essential role. This has

been true particularly for the early phase of the 2009 pandemic, but generally timely diagnostics is essential for the identification of outbreaks. Regarding potential future outbreaks, it is also important to keep an eye on animal influenza viruses that have repeatedly infected humans. This mainly concerns avian influenza viruses of the subtypes H5, H7, and H9 as well as porcine influenza viruses for which a specific PCR has been established at the National Influenza Reference Centre. An increased incidence of respiratory infections, both during and outside the season, should always encourage virological laboratory diagnostics to be performed as a prerequisite of further extensive investigations and an optimal outbreak management.

### Keywords

Influenza · Influenza surveillance · Influenza outbreaks · Virological diagnostics · Epidemiology

gleichen Haushalt oder in Einrichtungen aufhalten, sind einem erhöhten Influenzainfektionsrisiko ausgesetzt. Ausbrüche werden daher vor allem in Schulen, Kinderbetreuungseinrichtungen, im familiären Umkreis und in Einrichtungen mit höherer Personendichte beobachtet. Nosokomiale Ausbrüche beinhalten häufig einen hohen Anteil an Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf, da dort besonders gefährdete Personen betroffen sein können.

Drei mögliche Wege, die zur Meldung und Übermittlung von Influenzaausbrüchen führen, sollen im Folgenden kurz geschildert werden:

1. Wenn einem Gesundheitsamt ein direkter Influenzaerregernachweis vom Labor gemäß § 7.1 (Nr. 24) IfSG gemeldet wird, holen seine Mitarbeiter weitere übermittlungspflichtige Angaben – z. B. zur Symptomatik und zum Impfstatus der Patienten – direkt oder vom behandelnden Arzt ein. Im Rahmen dieser Ermittlungen können dem Gesundheitsamt weitere symptomatische Fälle z. B. im Haushalt des Patienten bekannt werden. Diese Fälle werden dann als klinisch-epidemiologische Fälle zusammen mit dem laborbestätigten Fall als Häufung oder Ausbruch an die Landesstelle und von dort an das RKI übermittelt.
2. Häufungen an respiratorischen Erkrankungen mit zunächst unbekanntem Erreger werden, sobald dieser durch entsprechende labordiagnostische Untersuchungen identifiziert ist, dem entsprechenden Geschehen zugeordnet. Wenn es sich, wie beim Influenzavirus, um einen meldepflichtigen Erreger handelt, wird dieser Ausbruch an das RKI übermittelt. Bei dieser zweiten Variante ist es besonders wichtig, dass sich entsprechend sensibilisiertes und geschultes Pflegepersonal, z. B. eines Seniorenheims, rechtzeitig an das zuständige Gesundheitsamt wendet. Häufig wird jeder Bewohner eines Seniorenheims durch seinen eigenen Hausarzt betreut. Dieser diagnostiziert und therapiert die respiratorische Erkrankung des Patienten, ohne evtl. Kenntnis über weitere Erkrankungen im Seniorenheim zu erlangen. Wird nur eine klinische Diagnose ge-

stellt, könnten weiterführende labor-diagnostische Untersuchungen ausbleiben, die für eine frühzeitige Erkennung und das Management von Ausbrüchen sehr wichtig sind.

3. Gemäß § 6 (3) IfSG ist dem Gesundheitsamt das gehäufte Auftreten nosokomialer Infektionen, bei denen ein epidemischer Zusammenhang wahrscheinlich ist oder vermutet wird, als Ausbruch nichtnamentlich zu melden. Seit dem 04.08.2011 sind diese Ausbrüche nach § 11(2) IfSG auch übermittlungspflichtig. Neben der Influenza betrifft dies auch Krankheitsausbrüche durch Erreger respiratorischer Erkrankungen, die als Verursacher einer Einzelerkrankung nicht meldepflichtig sind (z. B. RSV). Auch bei der dritten geschilderten Variante sind Kenntnisse und Aufmerksamkeit des medizinischen Personals bzw. Pflegepersonals wichtig, damit das Gesundheitsamt frühzeitig über einen Ausbruch informiert wird und die betroffene Einrichtung bei der Suche nach der Infektionsquelle und der Eindämmung des Ausbruchs entsprechend beraten kann. Wie im zweiten Beispiel ist auch hier die Rolle einer frühzeitig eingeleiteten Labordiagnostik zu betonen.

Für die letzte saisonale Grippewelle in der Saison 2008/09 vor Beginn der Pandemie 2009 wurden 690 Ausbrüche mit 2609 Erkrankungen an das RKI übermittelt. Davon umfassten 610 jeweils weniger als 5 und 80 jeweils 5 oder mehr Erkrankungsfälle [5]. Die Ausbrüche mit weniger als 5 Erkrankungen wurden von den untersuchenden Gesundheitsämtern meist bei Familienmitgliedern innerhalb eines gemeinsamen Haushalts identifiziert, während Ausbrüche mit mehr Erkrankungsfällen eher Gemeinschaftseinrichtungen zuzuordnen waren.

Zu den betroffenen Einrichtungen zählten vor allem Pflegeeinrichtungen für ältere Menschen, aber es wurde auch über Ausbrüche auf Kreuzfahrtschiffen, im Rahmen sportlicher Aktivitäten oder von Gruppenreisen berichtet. Voraussetzung für das Erkennen und die Aufklärung von Ausbrüchen ist die Veranlassung einer gezielten Diagnostik, um dann weiterführende epidemiologische Untersuchungen

durchführen und geeignete Maßnahmen einleiten zu können. Die nachfolgend beschriebenen Ausbrüche sind Beispiele für eine übliche Influenzasaison. So erkrankten 1997 innerhalb von 2 Tagen 69% der Schüler einer deutschen Schülergruppe, die an einem Skikurs in Österreich teilnahm. Zwei Schüler wurden mit Pneumonie hospitalisiert, eine Erkrankung nahm einen fatalen Verlauf. Dieser Ausbruch zeigte, dass sich ein explosives Geschehen auch unter gesunden jungen Erwachsenen entwickeln und zu schweren Komplikationen führen kann [6].

Seniorenheime sind besonders prädisponiert für Influenzaausbrüche. Dies liegt sowohl an der besonderen räumlichen Situation in Heimen als auch an der Tatsache, dass dort Menschen leben, die aufgrund ihres Alters und chronischer Erkrankungen ein hohes Risiko für einen schweren Erkrankungsverlauf aufweisen. Ein Influenzaausbruch in einem Altenpflegeheim in Hessen im Jahr 2002 wurde durch A(H3N2)-Viren verursacht, die gemeinsam mit Typ-B-Viren während der Saison 2001/02 eine eher milde Influenzawelle verursachten. Während dieses Ausbruchs verstarben 15% der Heimbewohner. Die Untersuchungen wiesen auf eine weitgehende Durchseuchung der Heimbewohner, aber auch auf einen hohen Anteil an infizierten Mitarbeitern hin [7]. Im März 2003 erkrankten 63% der Bewohner eines Alten- und Pflegeheims in Mecklenburg-Vorpommern. Über die Hälfte der Erkrankten (66%) war gegen Influenza geimpft. Innerhalb von 6 Tagen starben 4 Heimbewohner (7%) nach akuten Erkrankungen unter dem klinischen Bild einer Pneumonie. Auch dieser Ausbruch wurde durch A(H3N2)-Viren verursacht, die Auslöser einer stärkeren Influenzawelle waren, als eine Saison zuvor [8]. Zwei Todesfälle und eine weitere Krankenhauseinweisung aufgrund progressiver respiratorischer Symptomatik wiesen Anfang April 2005 auf einen Influenzaausbruch in Brandenburg hin, für den ebenfalls A(H3N2)-Viren verantwortlich waren. Insgesamt wurden 14% der 152 Heimbewohner als an einer Influenza oder einer Influenza-ähnlichen Erkrankung erkrankt klassifiziert, die zu 79% geimpft waren [9].

Neben Bewohnern von Pflege- und Seniorenheimen tragen vor allem hospitalisierte Patienten mit einer Immunsuppression ein erhöhtes Risiko für einen schweren Influenzaverlauf. Im Februar 2008 verstarben 4 Patienten in Nordrhein-Westfalen im Rahmen eines Ausbruchs auf einer hämatologischen Station an einer Infektion mit dem saisonalen A(H1N1)-Virus. Serologische Daten lassen vermuten, dass das medizinische Personal ebenfalls infiziert war [10].

Influenzaausbrüche können auch durch eine besondere Manifestation und eine größere lokale Ausbreitung charakterisiert sein. Ein Beispiel dafür ist ein Myositisausbruch, der während der Saison 2007/08 beobachtet wurde. Akute Myositis bei Kindern ist ein seltenes Syndrom, das assoziiert mit viralen Infektionen, unter anderem mit dem Influenza-B-Virus, beschrieben wurde. Zur Analyse dieses Ausbruchs wurden retrospektive und prospektive Untersuchungen in allen Bundesländern durchgeführt, in die 219 Kinder mit einer Influenza-assoziierten akuten Myositis eingebunden waren. Das Auftreten dieser Fälle stand in einem zeitlichen Zusammenhang mit der während dieser Zeit ablaufenden Influenza-B-Welle. Nahezu alle (94%) laborbestätigten akuten Myositisfälle hatten eine Influenza-B-Infektion. Das mittlere Alter der Kinder lag bei 7 Jahren, 74% von ihnen waren männlich. Im Durchschnitt betrug die Zeit zwischen dem Auftreten von Fieber und der Myositissymptome 3 Tage [11].

Die Saison 2011/12 war durch Influenza-A(H3N2)-Viren dominiert. Auf Bevölkerungsebene ließ sich nach den AGI-Indizes für die ARE-Aktivität (Praxisindex und Konsultationsinzidenz) keine starke Krankheitslast in der Bevölkerung erkennen. Die AGI berichtete, dass von den 22 im Zusammenhang mit Influenza übermittelten Todesfällen 12 im Rahmen von Ausbrüchen auftraten.

Zwei Ausbrüche mit jeweils einem Todesfall und mit dem wahrscheinlichen Infektionsort Krankenhaus und 3 Krankheitsausbrüche mit 7, 2 und einem Todesfall in Altenheimen wurden dem RKI bis zum 17.04.2012 (Datenstand) übermittelt [12]. Insgesamt wurden von der 40. Meldewoche 2011 bis zur 15. Meldewoche

2012 bei knapp 10.000 erfassten Influenzaerkrankungen (gemäß Referenzdefinition) 1514 Fälle im Rahmen von 262 Ausbrüchen an das RKI übermittelt, darunter 60 Ausbrüche mit 5 oder mehr Erkrankungsfällen.

Influenzaausbrüche werden von den zuständigen Gesundheitsämtern untersucht und entsprechende Infektionsschutzmaßnahmen von ihnen je nach Größe und Art des Ausbruchs (z. B. Haushalt, Schule, Seniorenheim) eingeleitet. Eine postexpositionelle Anwendung antiviraler Arzneimittel wird z. B. dann empfohlen, wenn es in einem Krankenhaus oder Alten-/Pflegeheim zu einer Ausbruchssituation kommt. Unabhängig von einer bestehenden Impfung sollten sowohl das medizinische Personal als auch Patienten bzw. Heimbewohner postexpositionell gegen Influenza geschützt werden [13]. Vor dem Einsatz der Arzneimittel ist die Situation der antiviralen Resistenzen zu beachten. Aktuell zirkulierende Influenzaviren werden vom NRZ für Influenza kontinuierlich auf Resistenzen gegen antivirale Arzneimittel untersucht. Die Ergebnisse werden im Influenza-Wochenbericht zeitnah veröffentlicht.

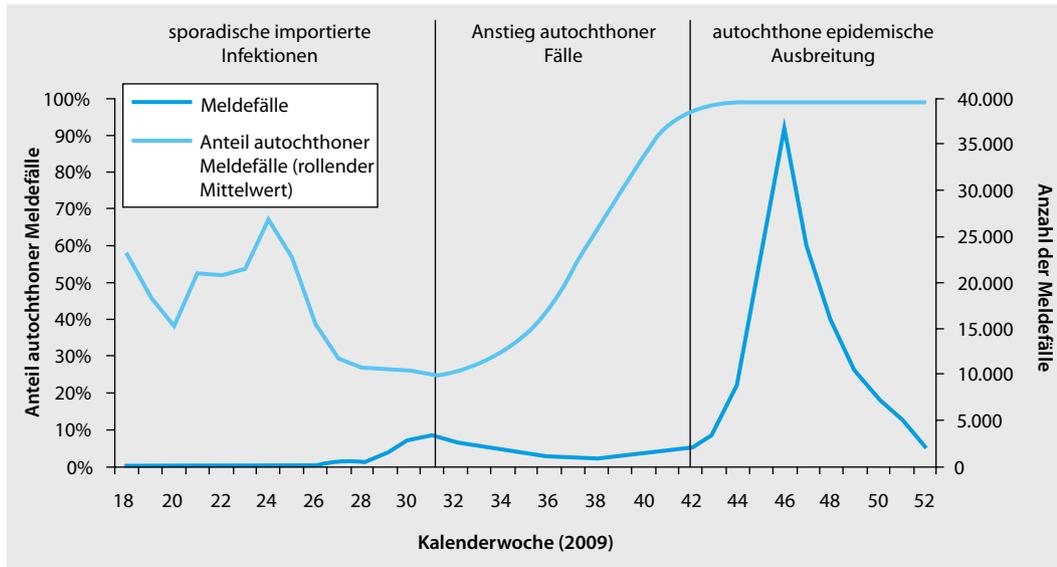
Zur Therapie und Prophylaxe der Influenza stehen 2 Wirkstoffklassen zur Verfügung. Amantadin und Rimantadin sind M2-Ionenkanalblocker, von denen aber nur Amantadin in Deutschland zugelassen ist. Neuraminidaseinhibitoren wie Oseltamivir oder Zanamivir werden jedoch bevorzugt eingesetzt, was auch in Übereinstimmung mit den virologischen Daten steht. Sowohl die zirkulierenden A(H3N2)- als auch A(H1N1)pdm09-Viren sind resistent gegen Amantadin, und Influenza-B-Viren sind generell unempfindlich gegenüber dieser Substanz. Die Zirkulation Oseltamivir-resistenter saisonaler H1N1-Viren wurde erstmals während der Saison 2007/08 beobachtet. Im Rahmen der Untersuchung eines Ausbruchsgeschehens wurde in Europa ein zeitnahes Monitoring der resistenten Viren sowohl auf virologischer als auch epidemiologischer Ebene durchgeführt [14]. Die Übertragbarkeit dieser Oseltamivir-resistenten H1N1-Viren wurde in Deutschland auch im Rahmen von Haushalt-Kontaktstudien untersucht [15, 16]. Mit der weltweiten Zirkulation der A(H1N1)pdm09-

Viren wurden die Oseltamivir-resistenten saisonalen H1N1-Viren verdrängt. Sowohl die Kinetik der Freisetzung dieser pandemischen H1N1-Viren als auch deren Übertragung wurden in Deutschland ebenfalls im Rahmen von Haushalt-Ausbruchsuntersuchungen studiert [17]. Bundesweite Analysen zeigten, dass sowohl eine genotypische als auch phänotypische Resistenz der A(H1N1)pdm09-Viren gegenüber Neuraminidaseinhibitoren nur für Oseltamivir registriert wurde, selten auftrat und in der Regel therapieassoziiert war [18].

## Pandemische Influenza

Ende April 2009 wurde in Deutschland die erste pandemische H1N1-Infektion registriert. In den folgenden Wochen wurden weitere sporadische Fälle beobachtet, die vorwiegend bei Rückreisenden aus Nordamerika auftraten. In der ersten Phase der Pandemie erfolgte ein sehr umfangreiches Kontaktmanagement. Alle Kontakte von bestätigten und wahrscheinlichen Fällen wurden von den lokalen Gesundheitsbehörden erfasst. Die Maßnahmen umfassten eine häusliche Quarantäne, tägliches Gesundheitsmonitoring und ggf. eine antivirale Therapie, sodass bis zur 28. KW 2009 nur Einzelfälle beobachtet wurden [19, 20]. Die ab April 2009 auch während des Sommers wöchentlich veröffentlichten AGI-Angaben trugen erheblich dazu bei, die Krankheitslast durch die pandemische Influenza einzuschätzen. Erst in der 42. Kalenderwoche war die pandemische Erkrankungswelle mit Übertragung und Verbreitung der Influenza in der Bevölkerung mit dem Überschreiten der Hintergrundaktivität messbar (■ **Abb. 1**).

Anders als bei früheren brisanten Ereignissen, wie z. B. bei den ersten humanen H5N1-Infektionen, wurden die ersten Sequenzen der pandemischen H1N1 (2009)-Viren, die Mitte April in Mexiko und den USA isoliert worden waren, schon nach wenigen Tagen in eine öffentliche Datenbank eingestellt. Sowohl das NRZ für Influenza als auch das virologische Institut der Universität Freiburg haben diese Daten genutzt, um eine PCR zum spezifischen Nachweis der für den Menschen neuen H1N1-Viren zu



**Abb. 1** ◀ Anzahl der gemeldeten Fälle an pandemischer Influenza A(H1N1) 2009 und Anteil der autochthonen Fälle an allen gemeldeten Fällen pandemischer Influenza (H1N1) 2009 (Quelle: Epidemiologisches Bulletin 2010, 21, 191–197)

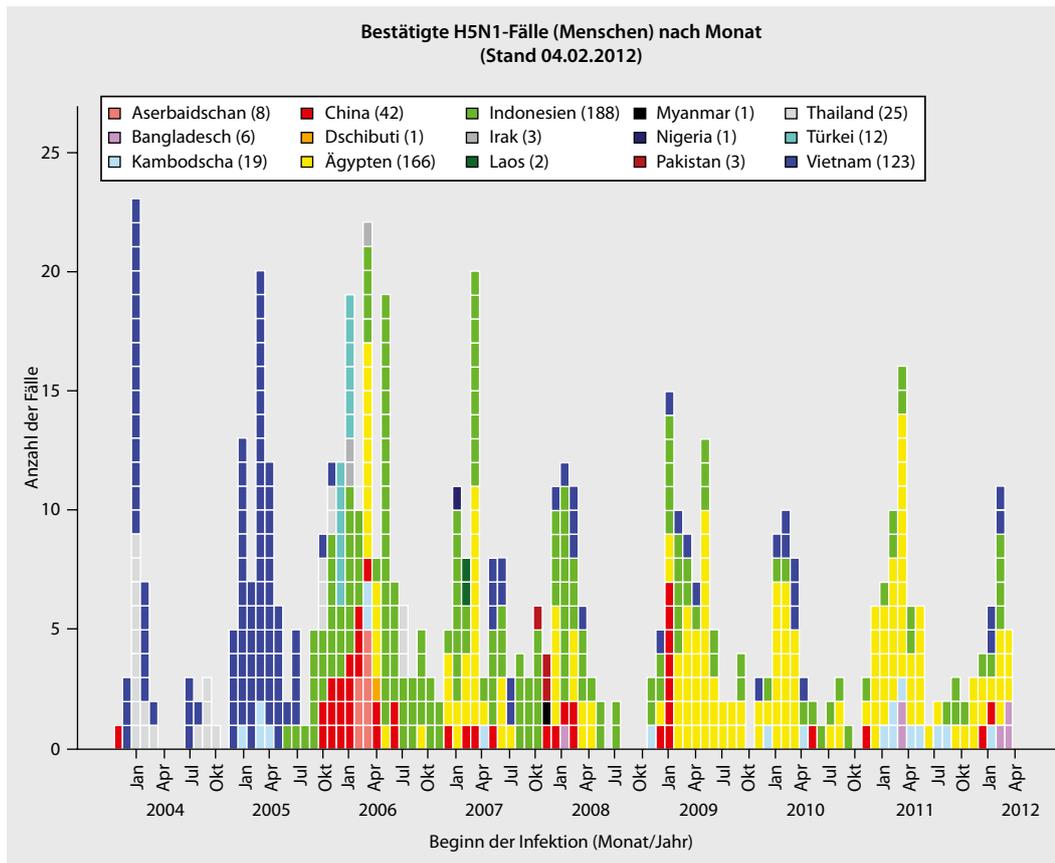
entwickeln. Beide Institutionen haben diese PCR nach nur wenigen Tagen allen interessierten Laboren zur Verfügung gestellt. Dies entspricht durchaus nicht dem üblichen Vorgehen bei der Entwicklung neuer Nachweisverfahren. Bevor eine Methode publiziert oder anderen Einrichtungen übergeben wird, ist eine umfangreiche Validierung erforderlich. Im Fall des Auftretens eines neuen Influenzavirus oder anderer Erreger mit hohem Ausbruchspotenzial bleibt dafür jedoch keine Zeit. So wurden die Sensitivität und Spezifität der PCR im Laufe der Saison unter Feldbedingungen analysiert. Die Validierungsdaten zeigten für beide Parameter sehr gute Ergebnisse [21]. Das NRZ für Influenza hat zusätzlich zur Hämagglutinin (HA)-A(H1N1)pdm09-PCR weitere Tests für einen spezifischen Nachweis diesen neuen Virus entwickelt. Hierzu zählen eine PCR für das Neuraminidase (NA)-Gen, Pyrosequenzierungs-Assays für kürzere Sequenzbereiche und eine nested-PCR für die schnelle Sequenzierung von Proben mit niedriger Viruslast. Diese Verfahren wurden vor allem während der Frühphase der Pandemie zur Bestätigung von PCR-Ergebnissen oder zur weiteren Analyse der A(H1N1)pdm09-Viren eingesetzt. Hervorzuheben ist, dass besonders während der Frühphase eines Ausbruchs oder der Pandemie eine enge Kooperation zwischen den Laboren mit dem NRZ für Influenza bestehen sollte. Eine rasche Patientendiagnostik ist wichtig, um auch zeitnah die epidemiologische Lage be-

urteilen zu können. Ebenso wichtig ist jedoch eine kontinuierliche Analyse der zirkulierenden Viren. Das NRZ für Influenza hat Pathogenitätsassays für die A(H1N1)pdm09-Viren entwickelt und im Verlauf der Pandemie eine große Anzahl von Viren auf eine mögliche Veränderung der Pathogenitätsfaktoren und auf das Auftreten von Reassortanten untersucht. Parallel dazu wurde die genetische und antigenetische Drift dieser Viren studiert.

Seit dem Auftreten der ersten Fälle sowie während des gesamten Zeitraums bis zum August 2009 waren die Anforderungen an das NRZ für Influenza, die virologischen Landeslabore, Universitätslabore sowie die privaten Labore enorm hoch. Viele Labore haben die A(H1N1)pdm09-spezifische HA-PCR recht schnell etabliert, sodass die Influenzadiagnostik in Deutschland sehr früh vielerorts und auf breiter Ebene durchgeführt werden konnte. Verschiedene europäische Länder haben hingegen sehr lang eine zentrale Diagnostik aufrechterhalten. Die Vorgehensweise in Deutschland zeigt, dass eine frühe Einbindung der Laboratorien verschiedener Institutionen sinnvoll ist und eine zeitnahe Diagnostik ermöglicht. Diese ist wiederum sehr wichtig für das Patientenmanagement, für Präventivmaßnahmen sowie für die Erfassung und Auswertung epidemiologischer Daten. Die zukünftige Pandemieplanung sollte eine bessere Planung der personellen Ressourcen beinhalten. Der auf viele Labore ausgeübte Druck, Ergebnisse nach kürzester Zeit

zu übermitteln, hat sehr viel Personal für Einzelanalysen gebunden. Daher ist zu prüfen, ob auch eine rationellere Labororganisation mit weniger PCR-Läufen pro Tag vertretbar ist.

Der Verlauf der A(H1N1)-Pandemie in Deutschland kann in verschiedene Phasen mit entsprechenden Empfehlungen und Maßnahmen zum Infektionsschutz eingeteilt werden [22]. Der epidemiologische Verlauf wurde anhand der übermittelten Erkrankungsfälle gemäß IfSG analysiert [23]. Aufgrund der geänderten gesetzlichen Grundlage zur Meldung von Influenzafällen während der Pandemie („Verordnung über die Meldepflicht bei Influenza, die durch das erstmals im April 2009 in Nordamerika aufgetretenen neue Virus hervorgerufen wird“ und Inkrafttreten der Internationalen Gesundheitsvorschriften) wurden nicht nur deutlich mehr Fälle, sondern auch mehr Ausbrüche mit epidemiologischem Zusammenhang an das RKI übermittelt. Für das Jahr 2009 waren es für die pandemische Influenza insgesamt 5886 Ausbrüche mit 26.772 Erkrankungsfällen, darunter viele Ausbrüche in Schulen [24]. Ausbrüche im Rahmen von Schülerreisegruppen ereigneten sich nicht nur während der Frühphase, sondern auch zu Beginn der pandemischen Erkrankungswelle. Im Oktober 2009 entwickelten alle Teilnehmer einer Gruppe HIV-infizierter Schüler eine Influenza-typische Symptomatik während eines 7-tägigen Aufenthalts in einem Jugendcamp. Der erste Ausbruchs-



**Abb. 2** ◀ Anzahl bestätigter humaner H5N1-Fälle pro Monat und betroffene Länder seit der Erfassung 2003. (Quelle: [http://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/Influenza\\_Summary\\_IRA\\_HA\\_interface\\_02April12.pdf](http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/Influenza_Summary_IRA_HA_interface_02April12.pdf))

fall, ein 16-jähriger Junge, musste mit sehr hohem Fieber hospitalisiert werden. In respiratorischen Proben von 11 Schülern wurden A(H1N1)pdm09-Viren mittels PCR nachgewiesen. Serologische Untersuchungen zeigten, dass alle 15 Schüler mit dem A(H1N1)pdm09-Virus infiziert waren. Auch hier lässt sich die hohe Infektionsrate durch den sehr engen Kontakt der Schüler während der Reise erklären [25].

### Übertragung „neuer“ Influzaviren auf den Menschen und die Gefahr von Ausbrüchen

#### Erkrankungen durch aviäre Influzaviren

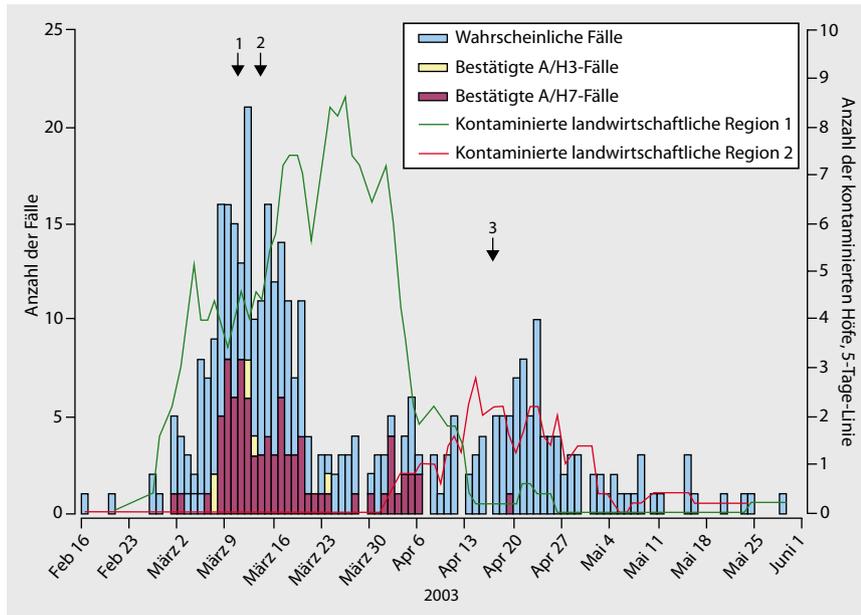
Aviäre Influzaviren, die immer wieder vereinzelt humane Erkrankungen verursachen, sind fast ausschließlich die für Geflügel hochpathogenen Influzaviren A(H5N1)-Viren. Weiterhin waren noch Influzaviren der Subtypen H7 und H9 für humane Infektionen verantwort-

lich, die bisher jedoch sehr selten auftraten. Aufgrund ihres Infektionspotenzials für den Menschen werden aviäre Influzaviren dieser 3 Subtypen als mögliche Pandemieauslöser angesehen. Im Rahmen der globalen Pandemievorbereitung werden Impfstoffe derzeit für verschiedene Influzaviren A(H5N1)-Varianten und für den Subtyp A(H9N2) hergestellt. Im Folgenden wird eine kurze Zusammenfassung der wichtigsten Daten zu humanen Erkrankungen mit aviären Influzaviren gegeben.

Eine direkte Übertragung hochpathogener Influzaviren des Subtyps H5N1 [“high pathogenic avian influenza A“(H5N1), HPAI A(H5N1)] auf den Menschen wurde erstmals 1997 in Hongkong beobachtet. Insgesamt erkrankten 18 Menschen im Rahmen eines HPAI A(H5N1)-Ausbruchs in der Geflügelpopulation [26]. Seit 2003 wird kontinuierlich über HPAI A(H5N1)-Ausbrüche vor allem bei Geflügel, aber auch bei Wildvögeln in Südostasien berichtet. 2005 breitete sich das HPAI A(H5N1)-Virus über Asien, Europa und Afrika aus und

wurde in 60 Ländern nachgewiesen [27]. Humane Erkrankungen traten vor allem dort auf, wo HPAI A(H5N1)-Viren endemisch sind. Der WHO wurden seit 2003 von 15 Ländern 603 laborbestätigte humane H5N1-Infektionen, darunter 356 Todesfälle (Abb. 2), gemeldet [28]. In der Regel handelte es sich um Einzelerkrankungen. Es gibt jedoch immer wieder Berichte über 2 und mehr Erkrankungsfälle innerhalb einer Familie (Familiencluster). In den meisten Fällen wurde eine gemeinsame Infektionsquelle bei diesen Clustern festgestellt (enger Kontakt zu erkranktem oder totem Geflügel). Von Januar 2004 bis Juli 2005 wurden 15 Familiencluster in Vietnam, Thailand, Kambodscha und Indonesien identifiziert; bei 3 Clustern gilt eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung als wahrscheinlich [29]. Während des Jahres 2009 wurden 3 Cluster mit je 2 infizierten Familienmitgliedern dokumentiert, und im Dezember 2011 erkrankten 4 Mitglieder einer Familie in Ägypten [30, 31].

Diese Daten belegen, dass Cluster von HPAI A(H5N1)-Infektionen seit 2004 kontinuierlich auftreten und intensive



**Abb. 3** ▲ Wahrscheinliche und bestätigte Fälle humaner Konjunktivitis und Influenza-ähnlicher Erkrankungen, die mit der saisonalen Influenza A(H3N2) und dem hochpathogenen A(H7N7)-Ausbruch in der Geflügelpopulation 2003 in den Niederlanden assoziiert waren, sowie die durchschnittliche Anzahl der betroffenen Geflügelfarmen. Pfeil 1 Start aktive Fallsuche, Pfeil 2 Start Osetamivir-Prophylaxe, Pfeil 3 Todesfall infolge einer H7N7-Infektion. (Quelle: [36])

Analysen vor allem hier von großer Bedeutung sind. Cluster oder kleine Ausbrüche könnten ein erster Hinweis darauf sein, dass dieses aviäre Virus Mutationen trägt, die eine effizientere Mensch-zu-Mensch-Übertragung ermöglichen. Virologische Untersuchungen müssen schnell klären, ob es sich um A(H5N1)-Infektionen handelt. Diese Viren sind rasch und umfassend zu charakterisieren, um neue Varianten identifizieren zu können. In diesem Zusammenhang ist auch zu betonen, dass breit eingesetzte Nachweisverfahren wie die PCR kontinuierlich den aktuellen Sequenzdaten anzupassen sind. Derzeit zirkulierende A(H5N1)-Viren werden in 2 große Gruppen und diese wiederum in verschiedene Subgruppen (Clades) unterteilt. Waren es 2005 Clade-2.2-Viren, die sich über verschiedene Kontinente ausgebreitet haben, so gibt es in jüngster Zeit immer mehr Berichte über Infektionen mit Clade-2.3.2.- bzw. Clade-2.3.2.1-Viren [32], die auch bereits bei Geflügel und Wildvögeln in Osteuropa nachgewiesen wurden [33, 34]. Neben den virologischen sind zeitnah ebenfalls epidemiologische Untersuchungen und Analysen durchzuführen und es ist zu klären, ob Infektionen nur innerhalb der Familie auftreten oder bereits in de-

ren Umfeld nachweisbar sind und präventive Maßnahmen eingeleitet werden sollten [35].

Humane Erkrankungen durch aviäre Influenza A-Viren des Subtyps H7 werden sehr selten berichtet. Eine Ausnahme ist ein Ausbruch, der sich im Rahmen der durch HPAI A(H7N7)-Viren ausgelösten Geflügelpest im Jahr 2003 in den Niederlanden ereignete. Infektionen des Menschen mit dem A(H7N7)-Virus wurden von Anfang März bis April 2003 beobachtet (■ **Abb. 3**). Eine typische Influenzasymptomatik war bei den mit HPAI A(H7N7)-infizierten Personen eher selten, überwiegend wurde eine Konjunktivitis diagnostiziert. Schätzungen zufolge war bei etwa 4500 Personen eine Exposition gegenüber HPAI A(H7N7)-infiziertem Geflügel gegeben. Insgesamt wurden im Rahmen dieses Ausbruchs 553 Personen untersucht und 89 Fälle (7,8%) virologisch und/oder serologisch bestätigt. Nur eine Infektion nahm einen fatalen Verlauf [36, 37].

Im April 1999 bestätigte die WHO erstmals die Infektion eines Menschen mit einem Influenza-A(H9N2)-Virus. Die Infektionen zweier Kinder aus Hongkong verliefen mild und waren durch eine Influenza-typische Symptomatik gekenn-

zeichnet [38]. Eine retrospektiv durchgeführte serologische Studie ergab keinen Hinweis auf eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung [39]. Weitere vereinzelte Infektionen mit Influenza A(H9N2) ereigneten sich 2003, 2007, 2008 und 2009 ebenfalls in der Region Hongkong/China [40, 41]. A(H9N2)-Viren sind endemisch in der Geflügelpopulation in verschiedenen Regionen Asiens und im Mittleren Osten verbreitet. Somit besteht permanent die Gefahr für A(H9N2)-Infektionen des Menschen und eine bessere Adaptation des Virus an ihn [40].

Die permanente Evolution der Influenzaviren macht es erforderlich, einmal etablierte PCR-Assays kontinuierlich mit den aktuell zirkulierenden Viren bzw. Varianten abzugleichen. Das NRZ für Influenza nimmt im Rahmen der diesbezüglichen Qualitätssicherung mindestens an 2 internationalen Ringversuchen jährlich teil. Diese beinhalten sowohl den spezifischen Nachweis saisonaler als auch für den Menschen bedeutender aviärer Influenzaviren. Da hochpathogene A(H5N1)-Viren vor einigen Jahren auch Ausbrüche bei Wildgeflügel in Deutschland verursachten, wurde der Nachweis dieser A(H5N1)-Viren in den nationalen Influenza-Ringversuch aufgenommen. Sollte der Verdacht auf eine importierte A(H5N1)-Infektion bestehen, so ist in jedem Fall das NRZ für Influenza zu informieren, um eine weiterführende Diagnostik einzuleiten.

### Erkrankungen durch porcine Influenzaviren

Infektionen des Menschen mit porcinen Influenzaviren, d. h. mit Influenzaviren, die in der Schweinepopulation endemisch sind, wurden weltweit beschrieben. Bis zum Jahr 2007 wurden 37 humane Transmissionen dokumentiert [42]. Hinzu kommen 13 weitere Fälle, die 1976 in einer Kaserne in den USA im Rahmen eines Ausbruchs von Schweineinfluenza nachgewiesen wurden [43]. Aus den USA liegen von November 2005 bis April 2012 Berichte über 36 humane Infektionen vor, die durch porcine Influenzaviren verursacht wurden. In 70% der Fälle war eine direkte oder indirekte Exposition zu Schweinen gegeben. Keine dieser

Erkrankungen verlief tödlich [44]. Auch in Deutschland und Spanien wurden in den letzten Jahren Infektionen des Menschen mit porcinen Influenzaviren nachgewiesen [45, 46]. Im Vergleich zu den relativ selten beschriebenen humanen Infektionen durch in der Schweinepopulation zirkulierende Viren waren die ersten Ausbrüche von Schweineinfluenza im April 2009 in Mexiko und im Süden der USA ein unerwartetes Ereignis. Diese A(H1N1)pdm09-Viren wurden als triple-Reassortante identifiziert, die in der Schweinepopulation nicht zirkulierte [47].

Seit Juli 2011 wird immer wieder aus den USA über humane Infektionen mit einem porcinen A(H3N2)v-Influenzavirus berichtet, das ebenfalls nicht weit verbreitet in der Schweinepopulation zirkuliert, sondern dort nur ganz vereinzelt nachgewiesen wurde. Dieses Virus ist, außer im Matrix(M)-Gen, identisch mit einem triple-reassortierten A(H3N2)-Virus, das seit 1998 bei Schweinen in den USA endemisch ist. Es besitzt Gene, die sowohl die klassische A(H1N1)- als auch die eurasische A(H1N1)-Linie repräsentieren. Die Oberflächengene (HA, NA) und eines der Polymerasegene (PB1) stammen von humanen A(H3N2)-Viren ab [48]. Dieses A(H3N2)v-Virus hat erneut reassortiert und besitzt nun das M-Gen des A(H1N1)pdm09-Virus. Vom 17.08. bis 23.12.2011 wurde über 12 humane Infektionen mit diesem Virus berichtet [49], davon 11 bei Kindern unter 10 Jahren. Der erste Fall 2012 ereignete sich im April in Utah [50], gefolgt von mehr als 300 Infektionen im Sommer 2012. Bei den mit A(H3N2)v-infizierten Personen handelt es sich fast nur um Kinder, die überwiegend gegenüber Schweinen exponiert waren. Erste serologische Daten zeigen, dass bei Kindern kein und bei Erwachsenen nur ein geringer Schutz vor einer A(H3N2)v-Infektion durch den aktuellen Impfstoff zu erwarten ist [51]. Daher wurde auch bereits ein Impfstoffkandidat hergestellt. Ein Impfstoff soll demnächst in klinischen Studien getestet werden.

Diese fortgesetzten humanen Infektionen mit dem Influenza-A(H3N2)v-Virus lassen weitere Infektionen befürchten. Bis jetzt scheint es nur in einer Kindereinrichtung zu einer begrenzten Mensch-zu-Mensch-Übertragung gekommen zu sein

[52]. Es ist unbekannt, ob das Virus das Potenzial für eine effiziente Infektion des Menschen besitzt. Studien zur Pathogenität und Transmission haben bisher keine höhere Virulenz des A(H3N2)v-Virus im Vergleich zu porcinen A(H3N2) triple-Reassortanten gezeigt [53]. Die H1N1-Pandemie (2009) hat jedoch bewiesen, wie schnell sich ein porcines Influenzavirus an den Menschen adaptieren und über den Globus ausbreiten kann. Daher werden in den USA auch sehr umfangreiche Umgebungsuntersuchungen bei A(H3N2)v-Fällen vorgenommen. Das NRZ für Influenza hat sich schon im vergangenen Jahr auf eine mögliche importierte A(H3N2)v-Infektion vorbereitet und eine spezifische PCR zum Nachweis dieses Virus entwickelt. Sollte sich die epidemiologische Lage in den USA ändern und das Virus auch in Europa identifiziert werden, so wird das NRZ für Influenza anderen Laboren sowohl die PCR als auch eine geeignete Positivkontrolle zur Verfügung stellen. Das Auftreten importierter A(H3N2)v-Infektionen und eine mögliche parallele Zirkulation saisonaler Influenzaviren würde eine breite Influenzavirusdiagnostik erfordern. Epidemiologische Untersuchungen müssen dann zeitnah eingeleitet und Präventionsmaßnahmen initiiert werden, um ein optimales Ausbruchmanagement zu ermöglichen.

## Fazit

**Die AGI überwacht mit der syndromischen und virologischen Surveillance ganzjährig die Influenzasituation in Deutschland. Da die Sentinelpraxen der AGI eine repräsentative Stichprobe der primärversorgenden Ärzteschaft darstellen, können die Gesamtsituation und die Krankheitslast im ambulanten Bereich aus diesen Daten gut eingeschätzt werden. Die AGI ist aber aufgrund des Stichprobencharakters keine Vollerfassung und damit auch kein sensitives Instrument zur Ausbruchserkennung. Aus diesem Grund ist für das Erkennen und das Management von Ausbrüchen die Influenzameldepflicht die zweite wichtige Säule der Influenzüberwachung in Deutschland. Die Kenntnis von Influenzaausbrüchen – insbesondere in Einrich-**

**tungen mit vulnerablen Personengruppen (Seniorenheimen, Krankenhäusern) – ermöglicht es dem zuständigen Gesundheitsamt vor Ort, der jeweiligen Situation angepasst zu beraten und geeignete Maßnahmen zu empfehlen oder einzuleiten.**

**Zum gezielten Erkennen von Influenzaausbrüchen ist bei gehäuftem Auftreten von ARE-Erkrankungsfällen in einem bestimmten Umfeld, wie z. B. in Pflegeeinrichtungen, Krankenhäusern und Schulen, möglichst frühzeitig eine Diagnostik auf respiratorische Erreger erforderlich. Das NRZ für Influenza sollte so früh wie möglich in die Ausbruchsuntersuchungen einbezogen werden. Dies betrifft entweder schon die primäre Diagnostik oder die Bereitstellung von Probenmaterial für eine Virusanzucht und umfassende Charakterisierung der identifizierten Viren. Besonders außerhalb der saisonalen Grippewelle sind die weitergehende Abklärung von Ausbrüchen und die Charakterisierung von Influenzaviren (insbesondere bei schweren Krankheitsverläufen oder Todesfällen) wichtig.**

## Korrespondenzadresse

### Dr. B. Schweiger

Fachgebiet Influenza und respiratorische Infektionen,  
Robert Koch-Institut  
Nordufer 20, 13353 Berlin  
SchweigerB@rki.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt für sich und seinen Koautor an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Robert Koch-Institut, Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI). <http://www.influenza.rki.de/>
2. Robert Koch-Institut (2011) Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2010/11. Robert Koch-Institut, Berlin 2011. ISBN 978-3-89606-241-3
3. Krause G (2007) Meldepflicht für Infektionskrankheiten. Dtsch Arztebl 104(41):A 2811–2820
4. Robert Koch-Institut (2003) Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2010. S 36
5. Robert Koch-Institut (2009) Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2009. S 111–124
6. Lyytikäinen O, Hoffmann E, Timm H et al (1998) Influenza A outbreak among adolescents in a ski hostel. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 17:128–130

7. Robert Koch-Institut (2002) Influenza-Ausbruch in einem Altenpflegeheim – Ergebnisse einer retrospektiven Untersuchung. *Epidemiol Bull* 38:323–325
8. Robert Koch-Institut (2003) Zu einer Influenza-Häufung in einem Alten- und Pflegeheim in Mecklenburg-Vorpommern. *Epidemiol Bull* 17:133
9. Robert Koch-Institut (2005) Influenza-Ausbruch in einem Seniorenheim in Brandenburg: zur Effektivität der Schutzimpfung. *Epidemiol Bull* 12:99–101
10. Grund S, Roggendorf M, Schweiger B (2010) Outbreak of influenza virus A/H1N1 in a hospital ward for immunocompromised patients. *Arch Virol* 155(11):1797–1802
11. Mall S, Buchholz U, Tibussek D et al (2011) A large outbreak of influenza B-associated benign acute childhood myositis in Germany, 2007/2008. *Pediatr Infect Dis J* 30(8):e142–e146
12. Robert Koch-Institut (2012) Influenza-Wochenbericht, Kalenderwoche 15 (7.4.–13.4.2012). [http://www.influenza.rki.de/Wochenberichte/2011\\_2012-15](http://www.influenza.rki.de/Wochenberichte/2011_2012-15)
13. Robert Koch-Institut (2012) Ratgeber für Ärzte: Influenza (Saisonale Influenza, Influenza A(H1N1) 2009, Aviäre Influenza). <http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merklaetter/Ratgeber>
14. Ciancio BC, Meerhoff TJ, Bonmarin I et al (2009) Oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) viruses detected in Europe during season 2007–8 had epidemiologic and clinical characteristics similar to co-circulating susceptible A(H1N1) viruses. *Euro Surveill* 14(46):19412
15. Duwe S, Heider A, Braun C et al (2009) Person-to-person transmission of oseltamivir-resistant influenza A/H1N1 viruses in two households; Germany 2008/08. *J Clin Virol* 46(3):295–297
16. Buchholz U, Brockmann S, Duwe S et al (2010) Household transmissibility and other characteristics of seasonal oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) viruses, Germany, 2007–8. *Euro Surveill* 15(6):19483
17. Süß T, Buchholz U, Dupke S et al (2010) Shedding and transmission of novel influenza virus A/H1N1 infection in households – Germany, 2009. *Am J Epidemiol* 171:1157–1164
18. Duwe SC, Wedde M, Birkner P, Schweiger B (2011) Genotypic and phenotypic resistance of pandemic A/H1N1 influenza viruses circulating in Germany. *Antiviral Res* 89:115–118
19. Novel influenza A(H1N1) investigation team (2009) Description of the early stage of pandemic (H1N1) 2009 in Germany, 27 April–16 June 2009. *Euro Surveill* 14(31):19295
20. Gilsdorf A, Poggensee G (2009) Influenza A(H1N1) v in Germany: the first 10.000 cases. *Euro Surveill* 14(34):19318
21. Schulze M, Nitsche A, Schweiger B, Biere B (2010) Diagnostic approach for the differentiation of the pandemic influenza A(H1N1)v virus from recent human influenza viruses by real-time PCR. *Plos One* 5(4):e9966 ff
22. Robert Koch-Institut (2010) Rückblick: Epidemiologie und Infektionsschutz im zeitlichen Verlauf der Influenzapandemie (H1N1) 2009. *Epidemiol Bull* 21:191–201
23. Buda S, Köpke K, Haas W (2010) Epidemiologischer Steckbrief der pandemischen Influenza (H1N1) 2009 basierend auf Einzelfallmeldungen nach Infektionsschutzgesetz. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitschutz* 12:1223–1230
24. Robert Koch-Institut (2010) Pandemische Influenza (H1N1) 2009. In: *Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2009*. S 122
25. Feiterna-Sperling C, Edelmann A, Nickel R et al (2010) Pandemic influenza A(H1N1) outbreak among 15 school-aged HIV-1-infected children. *Clin Infect Dis* 51:90–94
26. Chan PKS (2002) Outbreak of avian influenza A (H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clin Infect Dis* 34:58–64
27. Peiris MJS, Jong MD de, Guan Y (2007) Avian influenza virus (H5N1): a threat to human health. *Clin Microbiol Rev* 20(2):243–267
28. World Health Organization (2012) Cumulative number of confirmed human cases for avian influenza A (H5N1) reported to WHO, 02.05.2012. WHO, Genf. [http://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/EN\\_GIP\\_20120502Cumulative-NumberH5N1cases.pdf](http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/EN_GIP_20120502Cumulative-NumberH5N1cases.pdf)
29. Olsen SJ, Ungchusak K, Sovann L et al (2005) Family clustering of avian influenza A (H5N1). *Emerg Infect Dis* 11(11):1799–1801
30. World Health Organization (2010) Update on human cases of highly pathogenic avian influenza A(H5N1) infection. *Wkly Epidemiol Rec* 85–56
31. World Health Organization (2012) Influenza at the human-animal interface. Human infections with avian influenza H5N1 virus and associated animal health events. Summary and assessment as of 9 January 2012. WHO, Genf. [http://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/Influenza\\_Summary\\_JRA\\_HA\\_interface\\_09January12.pdf](http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/Influenza_Summary_JRA_HA_interface_09January12.pdf)
32. Nagarajan S, Tosh C, Smidth DK et al (2012) Avian influenza (H5N1) virus of clade 2.3.2 in domestic poultry in India. *Plos ONE* 7:e31844
33. Lvov DK, Shchelkanov MY, Prilipov AG et al (2010) Evolution of highly pathogenic avian influenza H5N1 virus in natural ecosystems of northern Eurasia (2005–08). *Avian Dis* 54(Suppl 1):483–495
34. Reid SM, Shell WM, Barboi G et al (2011) First reported incursion of highly pathogenic notifiable avian influenza A H5N1 viruses from clade 2.3.2 into European poultry. *Transbound Emerg Dis* 58:76–78
35. Fiebig L, Soyka J, Buda S et al (2011) 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* 16(32) pii:19941
36. Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M et al (2004) Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands. *Lancet* 363:587–593
37. Fouchier RAM, Schneeberger PM, Rozendaal FW et al (2004) Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101(5):1356–1361
38. Peiris M, Yuen KY, Leung CW et al (1999) Human infection with influenza H9N2. *Lancet* 354:916–917
39. Uyeki TM, Chong YH, Katz JM et al (2002) Lack of evidence for human-to-human transmission of avian influenza A (H9N2) viruses in Hong Kong, China, 1999. *Emerg Infect Dis* 8:154–159
40. Butt KM, Smith GJD, Chen H et al (2005) Human infection with an avian H9N2 influenza A virus in Hong Kong in 2003. *J Clin Microbiol* 43(11):5760–5767
41. World Health Organization (2010) Antigenic and genetic characteristics of influenza A(H5N1) and influenza A(H9N2) viruses and candidate vaccine viruses developed for potential use in human vaccines. WHO, Genf, 18.02.2010. [http://www.who.int/influenza/resources/documents/201002\\_H5\\_H9\\_VaccineVirusUpdate.pdf](http://www.who.int/influenza/resources/documents/201002_H5_H9_VaccineVirusUpdate.pdf)
42. Myers KP, Olsen CW, Gray GC (2007) Cases of swine influenza in humans: a review of the literature. *Clin Infect Dis* 44(8):1084–1088
43. Hinshaw VA, Bean WJ Jr, Webster RG, Easterday BC (1978) The prevalence of influenza viruses in swine and the antigenic and genetic relatedness of influenza viruses from man and swine. *Virology* 84(1):51–62
44. Centers for Disease Control and Prevention (2012) Reported human infections with variant influenza viruses in the United States since 2005. CDC, Atlanta, U.S.A. <http://www.cdc.gov/flu/swineflu/variant-cases-us.htm> (Zugegriffen: 02.05.2012)
45. Robert Koch-Institut (2011) Humane Fälle mit Infektion durch Schweine-Influenzaviren. *Epidemiol Bull* 39:357–359
46. Sancho AB, Teres OM, Cuenca SM et al (2009) Human case of swine influenza A (H1N1), Aragon, Spain, November 2008. *Euro Surveill* 14(7):19120
47. Garten RJ, Davis CT, Russel CA et al (2009) Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science* 325(5937):197–201
48. Karasin AJ, Schutten MM, Cooper LA et al (2000) Genetic characterization of H3N2 influenza viruses isolated from pigs in North America, 1997–1999: evidence for wholly human and reassortant virus genotypes. *Virus Res* 68(1):71–85
49. Centers for Disease Control and Prevention (2012) Update: Influenza A (H3N2)v transmission and guidelines – five states, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60(51–52):1741–1744
50. Centers for Disease Control and Prevention (2012) First H3N2 variant virus infection reported for 2012. CDC, Atlanta, U.S.A. <http://www.cdc.gov/flu/spotlights/h3n2v-variant-utah.htm>
51. Centers for Disease Control and Prevention (2012) Antibodies cross-reactive to influenza A (H3N2) variant virus and impact of 2010–11 seasonal influenza vaccine on cross-reactive antibodies–United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61(14):237–241
52. Centers for Disease Control and Prevention (2011) Limited human-to-human transmission of novel influenza A (H3N2) virus–Iowa, November 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60(47):1615–1617
53. Kitikoon P, Vincent AL, Gaugher PC et al (2012) Pathogenicity and transmission in pigs of the novel A(H3N2)v influenza virus isolated from humans and characterization of swine H3N2 viruses isolated in 2010–2011. *J Virol* 86(12):6804–6814