

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN
ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

# **22** 2022

2. Juni 2022

# **Epidemiologisches Bulletin**

Analysen des Nationalen Referenzzentrums für Influenzaviren während der COVID-19-Pandemie

### **Inhalt**

### Synopse virologischer Analysen im Nationalen Referenzzentrum für Influenzaviren während der COVID-19-Pandemie

3

Das Nationale Referenzzentrum für Influenzaviren gewinnt durch die fortlaufende Untersuchung von Proben aus den Sentinelpraxen der Arbeitsgemeinschaft Influenza einen umfassenden Überblick über die zirkulierenden respiratorischen Erreger in Deutschland. Dazu gehören neben SARS-CoV-2 und den Influenzaviren auch das Respiratorische Synzytialvirus, Parainfluenzaviren, humane Metapneumoviren, humane saisonale Coronaviren und humane Rhinoviren.

Die Analyseergebnisse von 15.660 Sentinelproben sowie weiteren Isolaten im Zeitraum von Kalenderwoche 5/2020 bis 21/2022 werden in diesem Bericht vorgestellt. Beschrieben werden außerdem die Zirkulation respiratorischer Erreger im Vergleich zu vorpandemischen Saisons, die molekulare Charakterisierung und phylogenetische Analysen, die Überprüfung der Passgenauigkeit der eingesetzten Influenzaimpfstoffe und die Resistenzprüfung von Influenzaviren.

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten: 21. Woche 2022

19

Monatsstatistik nichtnamentlicher Meldungen ausgewählter Infektionen: März 2022

22

### **Impressum**

#### Herausgeber

Robert Koch-Institut Nordufer 20, 13353 Berlin Telefon: 030 18754-0 E-Mail: EpiBull@rki.de

#### Redaktion

Dr. med. Maren Winkler Dr. med. Jamela Seedat (derzeit nicht im Dienst) Heide Monning (Vertretung)

### Redaktionsassistenz

Nadja Harendt Claudia Paape, Judith Petschelt (Vertretung)

#### Allgemeine Hinweise/Nachdruck

Die Ausgaben ab 1996 stehen im Internet zur Verfügung: www.rki.de/epidbull

Inhalte externer Beiträge spiegeln nicht notwendigerweise die Meinung des Robert Koch-Instituts wider.

Dieses Werk ist lizenziert unter einer <u>Creative Commons</u> Namensnennung 4.0 International <u>Lizenz</u>.



ISSN 2569-5266



# Synopse virologischer Analysen im Nationalen Referenzzentrum für Influenzaviren

### **Einleitung**

Die Coronavirus Disease 2019-(COVID-19-)Pandemie wurde retrospektiv bisher in acht Phasen eingeteilt.¹ Die ersten noch singulären Fälle traten in Deutschland in den Kalenderwochen (KW) 5 bis 9/2020 auf. Seitdem ist es zu fünf Wellen gekommen, zwischen denen zwei Sommerplateaus lagen. Dieser Bericht behandelt die Zeit von KW 5/2020 bis 21/2022. Ergänzend wurden Daten bis KW 40/2019 retrospektiv in einige Grafiken aufgenommen. Die virologischen Analysen der Influenzasaison 2019/20 wurden bereits publiziert.²

während der COVID-19-Pandemie

Durch die fortlaufende Untersuchung von Proben aus den Sentinelpraxen der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) konnte ein umfassender Überblick darüber gewonnen werden, welche respiratorischen Erreger jeweils in Deutschland zirkulieren. Neben Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2) und den Influenzaviren wurden auch das Respiratorische Synzytialvirus (RSV), Parainfluenzaviren (PIV-1 bis -4), humane Metapneumoviren (HMPV), humane saisonale Coronaviren (HKU1, OC43, 229E, NL63) sowie humane Rhinoviren (HRV) untersucht.

Für den aktuellen Überblick werden die Ergebnisse der virologischen Sentinelsurveillance täglich aktualisiert auf den Internetseiten der AGI des Robert Koch-Instituts (RKI) publiziert, jeweils zusammengefasst für alle Altersgruppen und für die Altersgruppe der o- bis 4-jährigen Kinder, da in dieser Altersgruppe das Auftreten der Erreger aus dem untersuchten Panel anders zu gewichten ist.<sup>3</sup> Zudem erfolgt die regelmäßige Berichterstattung in den wöchentlichen Berichten zu akuten Atemwegserkrankungen (ARE) und dem COVID-19-Wochenbericht des RKI.<sup>4,5</sup>

Die hier vorgestellten Ergebnisse des Nationalen Referenzzentrums für Influenzaviren (NRZI) umfassen Daten zu Viren, die im Rahmen des AGI-Sentinels detektiert wurden, zu Viren, die im Rahmen von Ausbrüchen, der Untersuchung schwerer akuter respiratorischer Infektionen (SARI), Typisierungsanfragen oder spezifischen Projekten analysiert wurden sowie zu Isolaten aus Einsendungen von Instituten und Gesundheitsämtern. Darüber hinaus führte das Konsiliarlabor (KL) für RSV, PIV und HMPV an ausgewählten Sentinelproben Untersuchungen zur weiterführenden Charakterisierung von RSV und anderen respiratorischen Viren durch.

Von KW 5/2020 bis 21/2022 wurden im NRZI insgesamt 15.660 Sentinelproben untersucht. Zusätzlich wurden 495 Proben im Projekt SARI-Surveillance analysiert, 381 Proben in Ringversuchen und 428 Proben im Zusammenhang spezieller Auftragsuntersuchungen. 27 Influenzavirusisolate wurden von Laboratorien zur weiteren Charakterisierung an das NRZI eingesandt.

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

### Methoden

qPCR. Die Nukleinsäuren wurden aus 200 μl der Originalprobe nach Lyse mit dem MagNa Pure 96 external Lysis Buffer in einem MagNa Pure 96 Extraktionsroboter aufgereinigt und in 50 μl eluiert. Die Virusnachweise erfolgten mit RT-qPCR, ab November 2021 mittels OneStep-RT-qPCR (Luna® Probe One-Step RT-qPCR Kit (No ROX) mit teils modifizierten Oligonukleotiden).6

Virusisolierung in MDCK-SIAT Zellen. Influenzaviren wurden durch Inokulation von MDCK-SIAT- Zellmonolayern (ECACC, Vereinigtes Königreich) mit 200  $\mu$ l steril gefilterter Tupfersuspension in Zellkulturmedien (MEM/HEPES, mit EAA, L-Glutamin, Gentamycin, Geneticin und 2  $\mu$ g/ml TPCK-Trypsin) isoliert.<sup>7,8</sup>

Antigene Charakterisierung. Die antigene Charakterisierung von Influenzaviren erfolgte im Hämagglutinationshemmtest (HHT) unter Nutzung spezifischer in Frettchen generierter Antiseren und Putenerythrozyten.

Ermittlung der Sensitivität von Influenzaviren gegen Neuraminidase-(NA-)Hemmer (Phänotypische Resistenzbestimmung). Die Empfindlichkeit von Influenzaviren gegenüber NA-Hemmern wurde in einem fluorometrischen NA-Hemmtest mit 2'-(4-Methylumbelliferyl)- $\alpha$ -d-N-acetylneuraminsäure (Munana; Biosynth AG, Staad, Schweiz) als Substrat gemessen. <sup>8,9</sup> Zur Ermittlung der Sensitivität der Influenzaviren gegenüber NA-Hemmern wurden die berechneten 50 % inhibitorischen Konzentrationen (IC<sub>50</sub>) im Vergleich zu Referenz-IC<sub>50</sub>-Werten nach WHO-Kriterien beurteilt (WHO, 2011–2012). <sup>10</sup>

Sequenzierung und Analyse von Influenza-Genom zum Auffinden von molekularen Resistenzmarkern. Zur Untersuchung von Influenza A-Viren auf molekulare Resistenzmarker, die mit einer verminderten Sensitivität gegenüber Rimantadin und Amantadin assoziiert sind, wurden RT-PCR-Amplifikate des M-Gens mit anschließender Pyrosequenzierungsanalyse (PSQ) (aa-Position 26, 27, 30, 31, 34) nach den Protokollen von Bright et al. 2005 und der WHO untersucht.<sup>11,12</sup>

Sequenzierung und phylogenetische Analyse. Die RNA von SARS-CoV-2 sowie von Influenza A- und B-Viren wurde aus PCR-positiven Patientenproben extrahiert, das virale Genom über virusspezifische PCRs amplifiziert und über Next Generation Sequencing (NGS) sequenziert.<sup>13–16</sup> Die phylogenetische Analyse des Vollgenoms von SARS-CoV-2 sowie des Hämagglutinin-(HA-)Gens von Influenza A- und B-Viren erfolgte mit Mega (NJ, K2, Bootstrap-Test mit 1000 Wiederholungen, Partial deletion – Site Coverage Cutoff 5 %).

### Repräsentativität des Sentinels und Zirkulation von SARS-CoV-2

Am virologischen Sentinel der AGI beteiligen sich 148 pädiatrische, internistische und allgemeinmedizinische Praxen, von denen ca. ein Drittel regelmäßig jede Woche Proben einsendet. Während der COVID-19-Pandemie erfolgte erstmalig eine flächendeckende Testzahlerfassung für Deutschland in Bezug auf SARS-CoV-2. Ein Vergleich der im virologi-

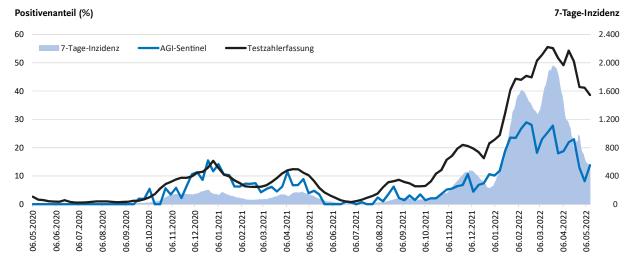


Abb. 1 | Vergleich der SARS-CoV-2-Positivenraten (Anteil positiver Nachweise an der Gesamtzahl untersuchter Proben) im Sentinel der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) mit der allgemeinen Testzahlerfassung für Deutschland und den 7-Tage-Inzidenzen (06.05.2020 bis 11.05.2022)

Epidemiologisches Bulletin | 22 | 2022 | 2. Juni 2022

#### Anteil in % von allen eingesandten Proben

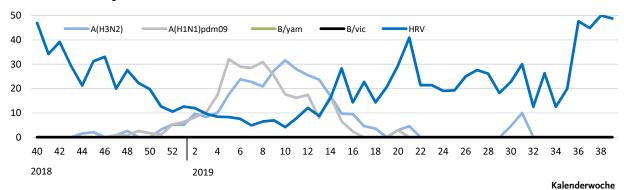


Abb. 2 | Nachweise von Influenzaviren (A(H3N2), A(H1N1)pdmo9, B/yam, B/vic) und Rhinoviren (HRV) im Sentinel der Arbeitsgemeinschaft Influenza (Kalenderwoche 40/2018 bis 39/2019)

#### Anteil in % von allen eingesandten Proben

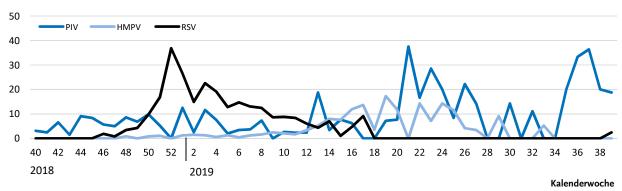


Abb. 3 | Nachweise von Parainfluenzaviren (PIV-1 bis -4), humanen Metapneumoviren (HMPV) und Respiratorischem Synzytialvirus (RSV) im Sentinel der Arbeitsgemeinschaft Influenza (Kalenderwoche 40/2018 bis 39/2019)

schen Sentinel nachgewiesenen SARS-CoV-2-Fälle mit der deutschlandweiten Testzahlerfassung in der Allgemeinbevölkerung zeigt, dass die im Sentinel erhobenen Daten in einer syndromisch definierten Stichprobe den deutschlandweiten Trend der SARS-CoV-2-Zirkulation sehr gut abbilden (s. Abb. 1).

### **Zirkulation respiratorischer Viren**

Das saisonale Zirkulationsmuster der respiratorischen Viren ist durch eine ganzjährig hohe Aktivität von HRV gekennzeichnet, welche in den Wintermonaten durch eine Interferenz mit Influenzaviren reduziert ist. Für Influenzaviren werden die höchsten Positivenraten von Ende Januar bis Mitte März erfasst (am Beispiel der Saison 2018/19 in Abbildung 2 dargestellt). RSV zirkulieren von November bis März mit Peak zum Jahresende, während HMPV

und PIV ganzjährig detektiert werden, mit höheren Aktivitätsmustern im Frühjahr und Sommer (s. Abb. 3). Die Sommeraktivität von PIV ist hauptsächlich auf PIV-3 zurückzuführen, PIV-1, -2 und -4 dagegen werden häufiger im Herbst und Winter detektiert. <sup>18</sup>

Die nicht-pharmazeutischen Interventionen (NPI) zur Eindämmung der COVID-19-Pandemie hatten Einfluss auf die Zirkulation aller respiratorischen Viren. Am stärksten war dies nach dem ersten Lockdown im Frühjahr 2020 erkennbar. Die Zirkulation der Erreger war zeitweise verringert bzw. ganz unterbrochen, was auch die Immunitätslage in der Bevölkerung beeinflusst haben könnte (weniger Kontakte zu den Erregern und damit geringere Immunität in der Population, insbesondere bei Kindern). Nach Lockerung der Schutzmaßnahmen zeigten

Epidemiologisches Bulletin 22 | 2022 | 2. Juni 2022

sich für viele Viren Testprävalenzen, die im Vergleich zu vorpandemischen Saisons erhöht und zeitlich verschoben waren. Beispielsweise wurden nach dem ersten Lockdown deutlich erhöhte Zirkulationslevel für HRV im Sommer 2020 erfasst.<sup>6</sup> Weitere Wellen erhöhter Zirkulation folgten erst im Jahr 2021: Zunächst im Frühjahr für das endemische Coronavirus NL63, dann im Sommer für PIV und im Herbst für RSV. Anfang 2022 zeigte sich eine erhöhte HMPV-Infektionswelle. Die Zirkulation von Influenzaviren war bisher während der gesamten Pandemie stark unterdrückt, zu einer Grippewelle kam es in beiden Pandemiewintern nicht: 2020/21 wurden keine Influenzaviren im Sentinel nachgewiesen, 2021/22 nur wenige. Erst Ende April/Anfang Mai 2022 stiegen die Influenzavirusnachweise.

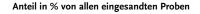
### Zirkulation von endemischen Coronaviren

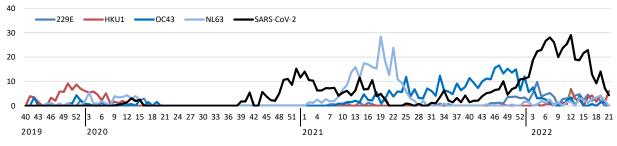
Im Winter 2019/20 zirkulierten alle endemischen Coronaviren, jedoch überwog Betacoronavirus HKU1.<sup>19</sup> Die Zirkulation aller Coronaviren war mit Einführung der Infektionsschutzmaßnahmen im März 2020 zurückgegangen. Im Frühjahr 2021 zeigte sich eine ungewöhnlich starke Zirkulation des endemischen Alphacoronavirus NL63, gefolgt von einer im Vergleich weit ausgedehnten Periode der Zirkulation des endemischem Betacoronavirus OC43. Ab KW 45/2021 wurde das endemische Alphacoronavirus 229E regelmäßig nachgewiesen, seit Februar 2022 auch wieder HKU1. Derzeit werden alle endemischen Coronaviren mit geringen Positivenraten im Sentinel detektiert (s. Abb. 4).

Die Sentineldaten ermöglichen einen guten Einblick in die Zirkulation endemischer Coronaviren auf Populationsebene. Der deutlich überhöhte Peak von NL63 im Frühjahr 2021 scheint ungewöhnlich, ebenso wie die langanhaltende Zirkulation von OC43 (s. Abb. 4).

### Molekulare Analyse von SARS-CoV-2

Das NRZI ist auch an dem vom RKI koordinierten Labornetzwerk für Integrierte Molekulare Surveillance von SARS-CoV-2 (IMS-SC2) beteiligt. In diesem Kontext erfolgen die molekulare Charakterisierung der SARS-CoV-2-Nachweise über NGS sowie die phylogenetische Analyse und Linienbestimmung der rekonstruierten SARS-CoV-2-Vollgenome.<sup>20</sup> Von Oktober 2020 bis Februar 2022 wurden 632 SARS-CoV-2-Vollgenome untersucht. Die untersuchten Viren stammten überwiegend aus dem AGI-Sentinel (n=615, davon neun Proben von Patientinnen und Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie). 17 Proben stammten aus der SARI-Surveillance, davon eine Probe aus einer Kinderklinik. Der Großteil (95%) der sequenzierten Viren gehörte zu 13 dominierenden SARS-CoV-2-Linien bzw. -Sublinien: B.1.177 in 7% aller sequenzierten Linien, B.1.177.86 (4%), B.1.160 (3%), B.1.258 (4%), B.1.221 (3%) sowie die besorgniserregenden Varianten (Variants of Concern, VOC) B.1.1.7 (Alpha, 19%), B.1.617.2 (Delta, 7%), AY.4 (Delta, 3%), AY.43 (Delta, 4%), AY.122 (Delta, 3%) und 26 vereinzelt nachgewiesene AY-Sublinien (Delta, insgesamt 8%), BA.1 (Omikron, 10%), BA.1.1 (Omikron, 16%), BA.2 (Omikron, 4%, s. Abb. 5).





Kalenderwoche

Abb. 4 | Nachweise von endemischen Coronaviren im Vergleich zu SARS-CoV-2 im Sentinel der Arbeitsgemeinschaft Influenza (Kalenderwoche 40/2019 bis 21/2022)

Epidemiologisches Bulletin 22 | 2022 | 2. Juni 2022

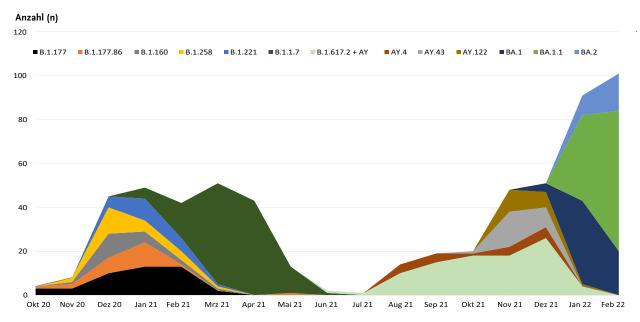


Abb. 5 | Anzahl der dominierenden Linien und Sublinien von SARS-CoV-2, welche von Oktober 2020 bis Februar 2022 im Rahmen des Sentinels der Arbeitsgemeinschaft Influenza und der Surveillance schwerer akuter respiratorischer Infektionen (SARI) nachgewiesen wurden. Als dominierende Linien und Sublinien werden Viren definiert, die in ≥3 % aller sequenzierten Viren nachgewiesen wurden. In der Delta-Gruppe B.1.617.2+AY (insgesamt 15%) sind die B.1.617.2-Linie (anteilig 7 %) und 26 vereinzelt nachgewiesene AY-Sublinien (anteilig 8 %) zusammengefasst dargestellt; auch bei den B.1.177-Viren (insgesamt 7%) wurden B.1.177 (anteilig 4 %) und ihre sechs minoritären Sublinien (anteilig 3 %) zusammengefasst.

Repräsentative Viren aus dem AGI-Sentinel (36 von 615, davon fünf Viren von Patientinnen und Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie) und der SARI-Surveillance (14 von 17) wurden phylogenetisch analysiert. Die Genomanalyse zeigt, dass Viren von schwer erkrankten Personen kein abgrenzbares Cluster bilden und diese Viren zu den VOC Alpha (n=5), Delta (n=4) und Omikron (n=2) sowie zu den Viruslinien B.1.258 (n=1), B.1.177 (n=2) und zur Sublinie B.1.177.86 (n=5) gehören (s. Abb. 6). Die B.1.177.86-Viren weisen im Vergleich zu den B.1.177-Viren zusätzlich die Trunkierung ORF7b:39\* auf.21 In vitro-Untersuchungen des akzessorischen Proteins ORF7b (43 Aminosäuren) von SARS-CoV-2 weisen darauf hin, dass das Protein an der Aktivierung der TNF-α-Sekretion beteiligt ist, welches die zelluläre Apoptose auslösen kann.22

Ein kleiner Teil (5%) der sequenzierten Viren gehörte Linien an, die nur vereinzelt nachgewiesen wurden: u. a. fünf B.1.351-Viren (Beta, VOC) sowie die unter Beobachtung stehenden Varianten (Variants of Interest, VOI) P.2 (Zeta, n=1) und A.27 (n=1). Hierbei stammten zwei Viren von Erkrankten mit einem schweren Verlauf (B.1.351 und ein B.1.36).<sup>21</sup>

### Zirkulation von Influenzaviren

Während des bisherigen Verlaufs der Pandemie wurden nur wenige Influenzaviren nachgewiesen (s. Abb. 7). Im Juni 2020 konnte in einer Sentinelprobe ein avian-like A(H1N1)-Influenzavirus aus einer zoonotischen Übertragung von Schweinen detektiert werden. In KW 16/2021 sowie KW 12/2022 wurden jeweils weitere Influenzaviren aus zoonotischen Übertragungen von Schweinen bei SentinelPatientinnen und -Patienten detektiert. Mittels Sequenzierung konnte nachgewiesen werden, dass es sich ebenfalls um avian-like A(H1N1)-Influenzaviren von Schweinen handelte. Es gab keine Mensch-zu-Mensch-Übertragungen dieser zoonotischen Viren.

Der Untersuchungszeitraum war durch eine starke Zirkulation von hochpathogenen A(H5Nx)-Influenzaviren in der Wildvogelpopulation gekennzeichnet, insbesondere während der Zeit der Zugvögelmigration. Es gab Einträge in Geflügelbestände, private Tierhaltungen sowie in Zoos. In diesem Zusammenhang wurden am NRZI drei Proben von Personen mit Kontakt zu infizierten Vögeln untersucht. Eine zoonotische Übertragung hochpathogener

Epidemiologisches Bulletin | 22 | 2022 | 2. Juni 2022

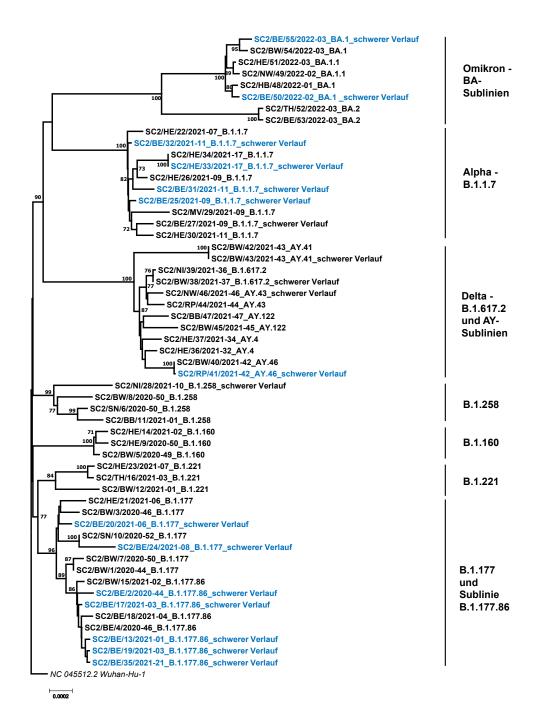


Abb. 6 | Phylogenetische Analyse des Vollgenoms (Mega: NJ, K2, Bootstrap-Test mit 1000 Wiederholungen, Site Coverage Cutoff 5 %) von SARS-CoV-2 aus dem Sentinel der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI, schwarz) und aus der Surveillance schwerer akuter respiratorischer Infektionen (SARI, blau). Die Virusgenome wurden aus Patientenproben gewonnen (Probenentnahme von Oktober 2020 – Februar 2022) und über Next Generation Sequencing (NGS) im Rahmen des Netzwerkes Integrierte Molekulare Surveillance von SARS-CoV-2 (IMS-SC2) sequenziert. Die im Untersuchungszeitraum dominierenden SARS-CoV-2-Linien und -Sublinien sind dargestellt. Hierfür wurden repräsentative Viren aus dem AGI-Sentinel ausgewählt. Darüber hinaus wurden alle Virusnachweise von Patientinnen und Patienten mit schwerem Verlauf abgebildet. Um die Viren von Personen mit schwerem Verlauf mit Viren von ambulanten Patientinnen und Patienten zu vergleichen, wurden Viren aus dem AGI-Sentinel ausgewählt, die eng mit den Viren von Personen mit schwerem Verlauf clustern. Die Virusnamen enthalten die Abkürzung für SARS-CoV-2 (SC2), den Entnahmeort (Abkürzung Bundesland), die Probennummer (1-55), das Entnahmedatum (Jahr-Kalenderwoche) sowie die Pangolin-Linie. 20,24 Aminosäuresubstitutionen, Deletionen, Insertionen und Trunkierungen relativ zum Referenzvirus Wuhan-Hu-1 (NC\_045512.2, kursiv, Root) wurden abgeleitet. 21

Epidemiologisches Bulletin | 22 | 2022 | 2. Juni 2022

A(H5Nx)-Influenzaviren konnte in jedem der drei Fälle ausgeschlossen werden.

In KW 37/2021 wurde das erste saisonale Virus der Saison 2021/22 nachgewiesen, das dem Subtyp A(H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>) angehörte. Viren dieses Subtyps wurden 2021 vereinzelt nachgewiesen und ab Jahresanfang 2022 häufiger (insgesamt 217 A(H3N2)-Viren aus dem Sentinel und 180 aus anderen Einsendungen). Außerdem fanden sich Viren der B/Victoria-Linie in drei Sentinelproben sowie in drei anderen Einsendungen und A(H1N1)pdmog-Viren in 13 Sentinelproben und acht weiteren Einsendungen. Insgesamt lag die Influenzavirusaktivität weit unter dem üblichen Niveau und stieg erst im April 2022 an (Vergleich mit Saison 2019/20 in Abbildung 7). Die zeitlich außerhalb der üblichen Grippewelle liegende Aktivität der Influenzaviren im April/Mai 2022 war hauptsächlich durch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen gekennzeichnet.

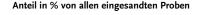
### Anzucht und antigene Charakterisierung von Influenzaviren

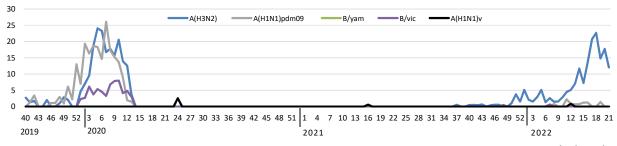
Insgesamt sind während der COVID-19-Pandemie (KW 5/2020 bis 21/2022) 311 Influenzaviren in Zellkulturen isoliert worden, darunter 297 A(H3N2)-, sieben A(H1N1)pdm09-Influenzaviren, vier B/Victoria-Viren sowie drei A(H1N1)-Influenzaviren aus zoonotischer Übertragung von Schweinen. Weitere Influenzavirusisolate wurden von Instituten und Laboren aus ganz Deutschland zur Verfügung gestellt. Um die Passgenauigkeit der in der Saison 2021/22 eingesetzten Impfstoffe für die in Deutschland zirkulierenden Influenzaviren zu

überprüfen, erfolgte eine antigene Charakterisierung. Hierbei wurden 270 A(H3N2)-Viren, sieben A(H1N1)pdm09-Viren und drei B/Victoria-Viren mit Hilfe spezifischer Immunseren (Frettchen) und Putenerythrozyten im HHT untersucht. Die Immunseren waren anhand der WHO-Impfstämme und -Referenzviren etabliert worden.

Diese Untersuchungen ermöglichen keine Aussagen zur klinischen Wirksamkeit der Impfstoffe. Für diese sind weitere Aspekte von wesentlicher Bedeutung wie z. B. der Antigengehalt der Impfdosis, das Impfschema, das verwendete Adjuvans, die durch das jeweilige Impfstoffvirus induzierte Dauer der Immunität sowie der Immunstatus des Impflings (der durch das Alter, die vorhergehenden Antigenkontakte zu Influenzaviren, die immunologische Reaktivität und den Zeitpunkt der Impfung beeinflusst wird).

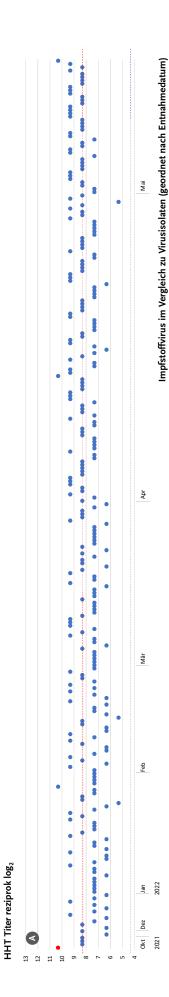
In der Saison 2021/22 reagierten alle untersuchten Influenza A-Virusisolate mit den entsprechenden Immunseren, jedoch gab es Abweichungen in Bezug auf die Passgenauigkeit (s. Abb. 8). Rund die Hälfte der A(H3N2)-Viren reagierte sehr gut mit dem Antiserum gegen das Impfstoffvirus, während die andere Hälfte zwar erkannt wurde, aber in ihrer Reaktivität um mehr als zwei Titerstufen vom homologen Impfstoffvirus abwich (s. Abb. 8A). Für die anderen Subtypen ist die Aussagekraft aufgrund der geringen Anzahl der für die Untersuchung zur Verfügung stehenden Viren gering. Die sieben A(H1N1) pdmo9-Viren wurden durch das vom Impfstoffvirus abgeleitete Antiserum detektiert, wichen jedoch um sechs (6 log<sub>2</sub>) Titerstufen vom homologen Impfstoffvirus ab (s. Abb. 8B). Die drei B/Victoria-

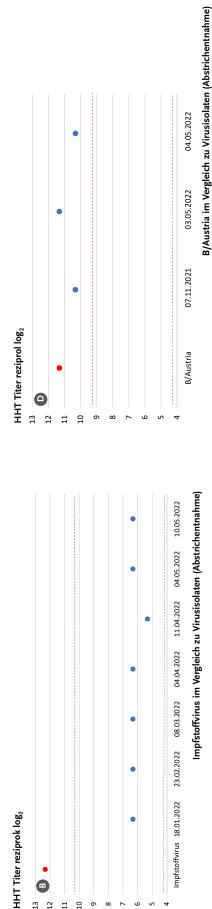




Kalenderwoche

Abb. 7 | Nachweise von Influenzaviren im Sentinel der Arbeitsgemeinschaft Influenza (Kalenderwoche 40/2019 bis 21/2022)





13 12 11 10 ∞

6

Reaktivität der isolierten Influenzaviren des jeweiligen Subtyps aufgelistet nach Entnahme gestrichelten Linie besteht sehr hohe Passgenauigkeit; blaue gestrichelte Linie: Nachweis-Abb. 8 | Passgenauigkeit der Impfstoffviren in der Influenzasaison 2021/22; (A) A(H3N2); grenze des Assays. Die eingesetzten Frettchen-Antiseren waren gegen folgende Impfviren 2021/22, (D) B/Victoria-Isolat im Vergleich zu B/Vic Austria (empfohlenes Impfstoffvirus gerichtet: A/Cambodia/e0826360/2020-like A(H3N2), A/Victoria/2570/2019 (H1N1)-like Frettchenserum gegen B/Austria/1359417/2021 (del162-164)-like der Victoria-Linie eingesetzt, da die Virusisolate der Victoria-Linie nicht mit dem Impfstoffvirus reagierten. chung von über mehr als zwei log2-Titerstufen; für Viren mit Titern oberhalb der roten der Saison 2022/23). Rote Punkte: Reaktivität gegen das Impfstoffvirus; blaue Punkte: datum des Abstrichs, aus dem das Virus isoliert wurde; rote gestrichelte Linie: Abwei-A(H1N1)pdmo9, B/Washington/o2/2019-like der Victoria-Linie. Zusätzlich wurde ein (B) A(H1N1)pdmog; (C) B/Victoria-Isolat im Vergleich zum Impfstoffvirus Saison HHT=Hämagglutinationshemmtest

04.05.2022 03.05.2022 07.11.2021 HHT Titer reziprok log<sub>2</sub> Impfstoffvirus 9 2 11 6 ∞ /

Impfstoffvirus im Vergleich zu Virusisolaten (Abstrichentnahme)

Viren reagierten nicht mit dem Antiserum gegen das B/Victoria-Impfstoffvirus der Saison 2021/22 (s. Abb. 8C), sie zeigten jedoch gute Reaktivität gegenüber einem anderen B/Victoria-Virus: B/Austria/1359417/2021 (del162-164)-like, das für die kommende Saison als Impfstoffvirus von der WHO vorgeschlagen wurde (s. Abb. 8D).

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

In der Saison 2020/21 wurden keine und in 2021/22 nur wenige A(H1N1)pdm09-Viren im AGI-Sentinel und anderen Einsendungen nachgewiesen. Für drei A(H1N1)pdmo9-Viren aus dem Sentinel und zwei Viren, die aus anderen Einsendungen stammten, erfolgte die Sequenzierung über NGS sowie die phylogenetische Analyse der HA-Gene (2 von 5 dargestellt, s. Abb. 9A). Alle fünf Viren gehören zur Clade 6B.1A.5a.1 (Referenzvirus A/Guangdong-Maonan/ SWL1536/2019) und weisen die Clade-spezifischen Substitutionen D187A, Q189E im HA1 auf (ECDC, 2021).25 Die 6B.1A.5a.1-Viren zirkulierten bereits in der Saison 2019/20 und wurden damals zu 52 % im Sentinel nachgewiesen.2 Das Impfstoffvirus der Saison 2021/22 gehört jedoch zur Clade 6B.1A.5a.2. Viren dieser Clade wurden in der Saison 2019/20 im Sentinel zu 30% nachgewiesen.2 In der aktuellen Saison wurden 6B.1A.5a.2-Viren auf globaler Ebene detektiert, aber nicht in Deutschland.26 Während in der Saison 2019/20 die 6B.1A.5a.2-Viren und weitere kozirkulierende Viren mit der Substitution N156K im HA1 eine reduzierte Reaktivität gegen das Impfstoffvirus A/Brisbane/02/2018 (6B.1A.1) aufwiesen, zeigen die aktuell zirkulierenden 6B.1A.5a.1-Viren eine reduzierte antigene Reaktivität gegen das Impfstoffvirus A/Victoria/2570/2019 (6B.1A.5a.2). Die Aminosäureaustausche N156K (6B.1A.5a.2) sind in der Antigendomäne Sa und die Aminosäureaustausche D187A, Q189E (6B.1A.5a.1) in der Antigendomäne Sb und in der Rezeptorbindungsdomäne (190-helix) im HA1 lokalisiert. Diese im globulären Kopf des HA und der Immunabwehr exponierten Aminosäuresubstitutionen können die Ursache dafür sein, dass die antigene Reaktivität gegenüber den jeweiligen Impfstoffviren bei den nachgewiesenen 6B.1A.5a.2- (2019/20) und 6B.1A.5a.1-Viren (2021/22) suboptimal war (vergl. Passfähigkeit Impfstoff in Abbildung 8B).2

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

In den Saisons 2020/21 (n=2) und 2021/22 (n=168) wurden 170 A(H3N2)-Viren sequenziert und die HA-Gene analysiert. Alle untersuchten Viren, von denen 40% aus dem Sentinel stammten, gehörten zur Clade 3C.2aib.2a.2 (Referenzvirus A/Bangladesh/4005/2020). Für die hier dargestellte phylogenetischen Analyse der HA-Gene wurden 28 A(H3N2)-Viren aus dem AGI-Sentinel und 28 A(H3N2)-Viren aus anderen Einsendungen ausgewählt. Die HA-Analyse zeigt, dass alle 56 A(H3N2)-Viren (2020/21 und 2021/22) die spezifischen Substitutionen der Clade 3C.2a1b.2a.2 (S159N, K160I, L164Q, V186D, D190N, F193S, Y195F) im HA1 aufweisen. Darüber hinaus zeigen die meisten A(H3N2)-Viren die Substitution H156S im HA1 (ein Virus H156Q), welche in der Antigendomäne B und nahe der Rezeptorbindungsdomäne lokalisiert ist. Zusätzlich haben diese Viren im HA1 häufig die Substitutionen D53G (61%), D53S (21%) oder D53N (11%), welche in der Antigendomäne C lokalisiert sind (s. Abb. 9B, Abb. 10). Auch bei den in der Saison 2021/22 nachgewiesenen A(H3N2)-Viren unterscheiden sich die zirkulierenden Viren (3C.2a1b.2a.2) und das Impfstoffvirus A/Cambodia/eo826360/ 2020 (3C.2a1b.2a.1) bezüglich der Clade. Die unterschiedliche Beteiligung einzelner Aminosäureaustausche an der Immunitätsausbildung kann die Ursache für die hohe Variabilität in der antigenen Reaktivität der zirkulierende A(H3N2) in der Saison 2021/22 sein (vergl. auch Abbildung 8A).

### Molekulare Analyse von Influenza B/Victoria-Viren

In den Saisons 2020/21 und 2021/22 wurden die Genome von je einem B/Victoria-Virus, welche aus anderen Einsendungen (nicht AGI-Sentinel) stammten, sequenziert. Die Analyse der HA-Gene zeigt, dass beide B/Victoria-Viren (Probenentnahme März 2021 und November 2021) zur Clade V1A.3a.2 (Referenzvirus B/Austria/1359417/2021) gehören mit den Clade-spezifischen Substitutionen A127T, P144L und K203R im HA1 (s. Abb. 9C). Somit unterscheiden sie sich vom Impfstoffvirus B/Washington/02/2019, das zur Clade V1A.3 gehört. Die zahlreichen Aminosäureaustausche in den Antigendomänen (A127T im 120-loop, P144L im 150-loop) und in der Antigen-

und Rezeptorbindungsdomäne (N197D, K203R in der 190-helix) im HA können die fehlende antigene Reaktivität der wenigen im HHT charakterisierten B/Victoria-Isolate erklären (vergl. Abb. 8C).

In der Saison 2021/22 wurden die in Deutschland identifizierten A(H1N1)pdm09-, A(H3N2)- und B/Victoria-Virusvarianten auch auf globaler Ebene nachgewiesen. In Übereinstimmung mit den hier vorgestellten Ergebnissen dominierten die A(H3N2)-Influenzaviren. <sup>26</sup> Die Influenzadaten des NRZI haben auch in der aktuellen Saison zur gepoolten Impfeffektivitätsschätzung von Influenza Monitoring Vaccine Effectiveness in Europe (I-MOVE) beigetragen. <sup>27</sup>

### Resistenzprüfung von Influenzaviren

Entsprechend der WHO-Vorgaben untersucht das NRZI zeitnah mindestens 20 % der nachgewiesenen Influenzaviren auf ihre Empfindlichkeit gegen antivirale Medikamente. Dazu wird mit Hilfe eines fluorometrischen in-house Enzym-Inhibitionstests die IC<sub>50</sub> der NA-Hemmer Oseltamivir und Zanamivir ermittelt. Zusätzlich werden zum Auffinden von

molekularen Resistenzmarkern die Genomsequenzen der therapeutischen Zielproteine NA, M2-Ionenkanal und der Cap-abhängigen Endonuklease (PA) analysiert. In der Saison 2021/22 (bis KW 18/ 2022) wurden insgesamt 143 Viren (137 A(H3N2)-, fünf A(H1N1)pdmo9-Viren und ein Influenza B/ Victoria-Virus) auf ihre Resistenzeigenschaften gegenüber Oseltamivir und Zanamivir untersucht. Eine Resistenz, die durch eine ≥10-fache (Influenza A) bzw. ≥5-fache (Influenza B) Erhöhung der IC<sub>50</sub> von NA-Hemmern definiert ist, sowie Mutationen, die mit einer Resistenz gegenüber NA-Hemmern assoziiert sind, wurden in den untersuchten Viren nicht detektiert. Die Auswertung der Genomanalyse von 74 Influenza A-Viren zeigte die mit einer Resistenz gegen Adamantane (Amantadin, Rimantadin) assoziierte Substitution M2-S31N in allen untersuchten Virusgenomen. Aufgrund des Polymorphismus S31N des M2-Ionenkanals haben die zirkulierenden Influenza A-Viren der Subtypen A(H1N1)pdmog und A(H3N2) eine natürliche Resistenz gegen die Wirkstoffklasse der Adamantane. Mit dem in der Europäischen Union von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) im Januar 2021 zugelassenen Wirkstoff Baloxavir marboxil steht ein

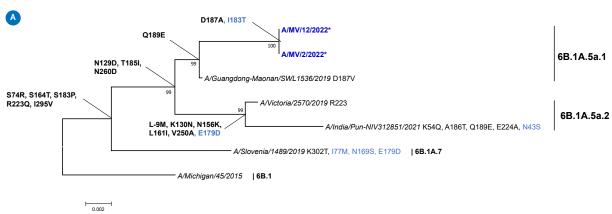


Abb. 9A | Phylogenetische Analyse des Hämagglutinin-(HA-)Gens (Mega: NJ, K2, Bootstrap-Test mit 1000 Wiederholungen, Site Coverage Cutoff 5 %) von (A) A(H1N1)pdmo9-, (B) A(H3N2)- und (C) B/Victoria-Viren aus 2020/21 (schwarz) und 2021/22 (blau). Die Virusgenome wurden aus Patientenproben vom Sentinel der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) und von anderen Einsendungen (\*) gewonnen, über Next Generation Sequencing (NGS) sequenziert und die Vollgenome unter www.gisaid.org hinterlegt. Influenzaviren von Patientinnen und Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie (schwerer Verlauf/SchwererV) und Influenzaviren von geimpften Patientinnen und Patienten (Impfdurchbruch/ImpfD) aus dem AGI-Sentinel sind abgebildet. Referenzviren entsprechend ECDC/Tessy sind kursiv markiert.<sup>25</sup> Die abgeleiteten Aminosäuresubstitutionen im HA1 (schwarz), HA2 (blau) und Deletionen (-) sind relativ zur untersten Referenz (Root) angegeben. Aminosäurenummerierungen <1 stellen Substitutionen im HA-Signalpeptid dar. Für die Virusnamen wurden folgende Abkürzungen verwendet: BW: Baden-Württemberg, BY: Bayern, BE: Berlin, BB: Brandenburg, HB: Bremen, HH: Hamburg, HE: Hessen, MV: Mecklenburg-Vorpommern, NI: Niedersachsen, NW: Nordrhein-Westfalen, RP: Rheinland-Pfalz, SL: Saarland, SN: Sachsen, ST: Sachsen-Anhalt, SH: Schleswig-Holstein, TH: Thüringen.<sup>24</sup>

Epidemiologisches Bulletin 22 | 2022 2. Juni 2022

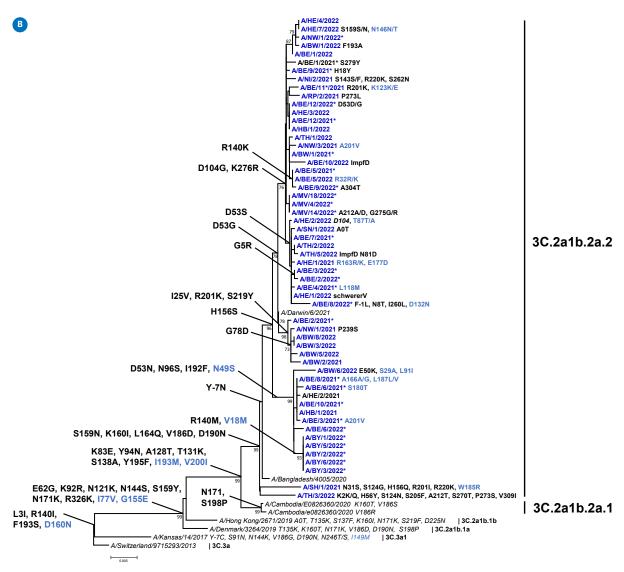


Abb. 9B | Phylogenetische Analyse des Hämagglutinin-(HA-)Gens (Mega: NJ, K2, Bootstrap-Test mit 1000 Wiederholungen, Site Coverage Cutoff 5 %) von (A) A(H1N1)pdmo9-, (B) A(H3N2)- und (C) B/Victoria-Viren aus 2020/21 (schwarz) und 2021/22 (blau). Die Virusgenome wurden aus Patientenproben vom Sentinel der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) und von anderen Einsendungen (\*) gewonnen, über Next Generation Sequencing (NGS) sequenziert und die Vollgenome unter www.gisaid.org hinterlegt. Influenzaviren von Patientinnen und Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie (schwerer Verlauf/SchwererV) und Influenzaviren von geimpften Patientinnen und Patienten (Impfdurchbruch/ImpfD) aus dem AGI-Sentinel sind abgebildet. Referenzviren entsprechend ECDC/Tessy sind kursiv markiert.<sup>25</sup> Die abgeleiteten Aminosäuresubstitutionen im HA1 (schwarz), HA2 (blau) und Deletionen (-) sind relativ zur untersten Referenz (Root) angegeben. Aminosäurenummerierungen <1 stellen Substitutionen im HA-Signalpeptid dar. Für die Virusnamen wurden folgende Abkürzungen verwendet: BW: Baden-Württemberg, BY: Bayern, BE: Berlin, BB: Brandenburg, HB: Bremen, HH: Hamburg, HE: Hessen, MV: Mecklenburg-Vorpommern, NI: Niedersachsen, NW: Nordrhein-Westfalen, RP: Rheinland-Pfalz, SL: Saarland, SN: Sachsen, ST: Sachsen-Anhalt, SH: Schleswig-Holstein, TH: Thüringen.<sup>24</sup>

Hemmer der Cap-abhängigen Endonuklease PA zur Verfügung, der einen der ersten Schritte im Replikationszyklus des Influenzavirus blockiert. In klinischen Studien wurden bei ca. 10 % der behandelten Patientinnen und Patienten PA-Inhibitorresistente Viren aufgrund von Substitutionen in der PA nachgewiesen.<sup>28</sup> Die Auswertung der Genomsequenzen von 63 A(H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>)-Viren aus der Saison 2021/22 zeig-

te keine Mutationen, die mit einer verminderten Empfindlichkeit der Viren gegenüber diesem neuen Wirkstoff assoziiert sind.

In Deutschland sowie international befindet sich die Prävalenz zirkulierender Influenzaviren mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber NA-Hemmern und dem PA-Inhibitor Baloxavir marboxil auf

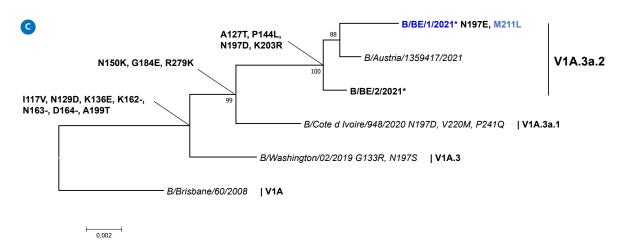
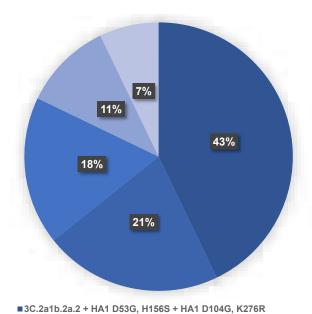


Abb. 9C | Phylogenetische Analyse des Hämagglutinin-(HA-)Gens (Mega: NJ, K2, Bootstrap-Test mit 1000 Wiederholungen, Site Coverage Cutoff 5 %) von (A) A(H1N1)pdmog-, (B) A(H3N2)- und (C) B/Victoria-Viren aus 2020/21 (schwarz) und 2021/22 (blau). Die Virusgenome wurden aus Patientenproben vom Sentinel der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) und von anderen Einsendungen (\*) gewonnen, über Next Generation Sequencing (NGS) sequenziert und die Vollgenome unter www.gisaid.org hinterlegt. Influenzaviren von Patientinnen und Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie (schwerer Verlauf/SchwererV) und Influenzaviren von geimpften Patientinnen und Patienten (Impfdurchbruch/ImpfD) aus dem AGI-Sentinel sind abgebildet. Referenzviren entsprechend ECDC/Tessy sind kursiv markiert.<sup>25</sup> Die abgeleiteten Aminosäuresubstitutionen im HA1 (schwarz), HA2 (blau) und Deletionen (-) sind relativ zur untersten Referenz (Root) angegeben. Aminosäurenummerierungen <1 stellen Substitutionen im HA-Signalpeptid dar. Für die Virusnamen wurden folgende Abkürzungen verwendet: BW: Baden-Württemberg, BY: Bayern, BE: Berlin, BB: Brandenburg, HB: Bremen, HH: Hamburg, HE: Hessen, MV: Mecklenburg-Vorpommern, NI: Niedersachsen, NW: Nordrhein-Westfalen, RP: Rheinland-Pfalz, SL: Saarland, SN: Sachsen, ST: Sachsen-Anhalt, SH: Schleswig-Holstein, TH: Thüringen.<sup>24</sup>



**Abb. 10** | Anteil der Hämagglutinin-(HA-)Varianten bei den A(H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>)-Influenzaviren in der Saison 2020/21 (n = 1) und 2021/22 (n = 27), welche im Rahmen des Sentinels der Arbeitsgemeinschaft Influenza nachgewiesen wurden.

■3C.2a1b.2a.2 + HA1 D53S, H156S + HA1 D104G, K276R

3C.2a1b.2a.2

■3C.2a1b.2a.2 + HA1 D53G, H156S + HA1 I25V, R201K, S219Y

3C.2a1b.2a.2 + HA1 D53N, H156S + HA1 N96S, I192F, HA2 N49S

gleichbleibend niedrigem Niveau. Es gibt zurzeit keine Hinweise auf eine vom therapeutischen Selektionsdruck unabhängige Entstehung oder auf eine Zirkulation von Influenzaviren, die gegen diese Wirkstoffe resistent sind.

### Untersuchungen von RSV, PIV und HMPV

Das Auftreten des neuartigen pandemischen SARS-CoV-2 im Jahr 2020 und die damit einhergehenden Infektionsschutzmaßnahmen zur Eindämmung von COVID-19 beeinflussten die Zirkulation weiterer respiratorischer Viren wie RSV, PIV oder HMPV. Diese wurden in der zweiten Hälfte des Kalenderjahres 2020 fast gar nicht nachgewiesen und kehrten erst mit Aufhebung einiger Infektionsschutzmaßnahmen im Frühjahr und Sommer 2021 schrittweise zurück (s. Abb. 11).

Konkret wurden im virologischen AGI-Sentinel während der Saison 2020/21 bis KW 9/2021 in keiner der untersuchten Proben RSV nachgewiesen (s. Abb. 11). Erste sporadische RSV-Nachweise erfolgten im Zeitraum von KW 9 bis 28/2021. Ab KW 30/2021

stiegen die RSV-Fälle im Sentinel kontinuierlich an und mit KW 35/2021 begann die RSV-Saison in Deutschland.29 Der Höhepunkt der RSV-Saison wurde in KW 41/2021 erreicht, das Ende in KW 50/ 2021.30 Damit lag die RSV-Saison erstmals außerhalb des sonst üblichen Zeitfensters von November bis März (KW 45 bis 12).31 Darüber hinaus wies die Altersgruppe der o bis 4 Jahre alten Patientinnen und Patienten im Zeitraum der erhöhten RSV-Aktivität (KW 35 bis 50/2021) mit 40% (519/ 1.287) eine Positivenrate auf, die deutlich über dem Gesamtdurchschnitt der untersuchten Personen aller Altersgruppen (23%, 708/3.143) lag. In der Altersgruppe der 5- bis 14-Jährigen war der Anteil von RSV-positiv Getesteten im Zeitraum erhöhter RSV-Aktivität mit 5% doppelt so hoch wie in den beiden Vorsaisons. Dies kann auf den Ausfall der Viruszirkulation im Winter 2020/21 zurückzuführen sein und auf die durch die geringere Exposition verminderte Immunitätslage in diesen Altersgruppen. Die weiterführende genetische Charakterisierung von RSV zeigte, dass in der Altersgruppe der o bis 4 Jahre alten Patientinnen und Patienten 73 % der Viren der RSV-Gruppe A angehörten, welche bereits in der Saison 2019/20 vorrangig zirkulierten.

In der Saison 2020/21 (KW 40/2020 bis 39/2021) war auch die Zirkulation von HMPV reduziert (s. Abb. 11). Nach ersten HMPV-Nachweisen in KW 14 und 27/2021 wurde das Virus ab KW 33/2021 häufiger in Sentinelproben detektiert und mit Beginn des Jahres 2022 (ab KW 1) nahm die Zahl der HMPV-Nachweise stetig zu. Im Zeitraum der erhöhten HMPV-Aktivität (KW 2 bis 15/2022) lag die Positivenrate von HMPV zwischen 9 und 29 %. Die erhöhte HMPV-Aktivität trat in einem zu den Vor-

#### Anteil in % von allen eingesandten Proben

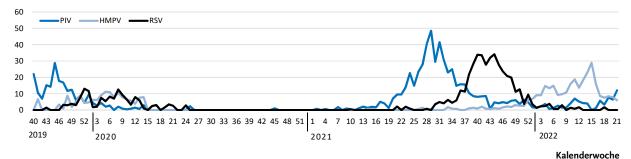
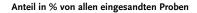


Abb. 11 | Nachweise von Parainfluenzaviren (PIV), humanen Metapneumoviren (HMPV) und Respiratorischen Syncytialviren (RSV) in Proben des Sentinels der Arbeitsgemeinschaft Influenza (Kalenderwoche 40/2019 bis 21/2022)



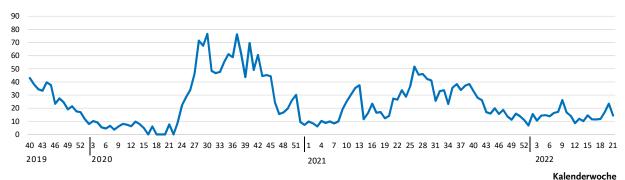


Abb. 12 | Nachweise von humanen Rhinoviren in Proben des Sentinels der Arbeitsgemeinschaft Influenza (Kalenderwoche 40/2019 bis 21/2022)

saisons vergleichbaren Zeitraum auf. Die HMPV-Positivenrate war im Jahr 2022 höher als in den meisten Vorsaisons. Erste Differenzierungen von HMPV-positiven Proben in der Gruppe der o bis 4 Jahre alten Patientinnen und Patienten in der noch laufenden HMPV-Saison zeigen, dass Gruppe Aund B-Viren zu gleichen Anteilen kozirkulieren.

Das zeitliche Auftreten der PIV-Typen folgt einem saisonalen Muster mit stärkerer Zirkulation im Herbst und Winter, wobei PIV-3 ganzjährig nachgewiesen wird und auch im Sommer zirkuliert.18 Obgleich alle PIV-Typen in einer Saison kozirkulieren, treten PIV-1 und -4 sowie PIV-2 und -3 abwechselnd alle zwei Jahre häufiger auf (z. B. wurden PIV-1 und -4 häufiger in den Jahren 2015/16 und 2017/18 nachgewiesen, PIV-2 und -3 häufiger 2016/17 und 2018/19).18 Unter dem Einfluss der Infektionsschutzmaßnahmen kam es bis KW 9/2021 nur sehr sporadisch zu PIV-Nachweisen. Erst ab KW 10/2021 wurden PIV wieder regelmäßig in den Sentinelproben detektiert (s. Abb. 11). Hierbei stammten die meisten identifizierten PIV-positiven Proben aus der Altersgruppe o bis 5 Jahre; in 96% dieser Proben fand sich PIV-3 und in 4% PIV-4. Seit Beginn der aktuellen Saison 2021/22 in KW 40/2021 sind vermehrt PIV-4 nachgewiesen worden. Von KW 40/ 2021 bis 12/2022 wurden in der Altersgruppe der < 5-Jährigen in 108 Fällen PIV detektiert, davon 80% PIV-4, 16% PIV-3 und 4% PIV-2.

### Untersuchungen zu Rhinoviren

HRV waren die respiratorischen Viren, die nach dem ersten Lockdown im Frühjahr 2020 zuerst wieder auftraten. Sie zirkulierten im Frühjahr und Sommer 2020 verstärkt und sind seitdem kontinuierlich nachgewiesen worden (s. Abb.12).

### **Fazit**

Virologische Untersuchungen in syndromisch definierten Stichproben tragen wesentlich zum Verständnis der Zirkulationsmuster respiratorischer Erreger bei. Die Nachweise einzelner zoonotischer Übertragungen von Influenzaviren im Sentinel zeigen, dass Sentinelsysteme auch als Frühwarnsysteme geeignet sind, insbesondere wenn die Sensitivität des Sentinels durch größere Stichprobenunter-

Parameter	Schlussfolgerungen
Repräsentativität	Sowohl das AGI-Sentinel als auch das IMS-SC2-Netzwerk bilden sehr gut den nationalen Trend der Zirkulation von SARS-CoV-2 und seiner Varianten sowie anderer respiratorischer Viren ab und sind daher ein wichtiges Instrument zur Surveillance respiratorischer Viren.
Schutzmaßnahmen	Die Schutzmaßnahmen zur Eindämmung von SARS-CoV-2 hatten auch Einfluss auf die Zirkulation anderer respiratorischer Viren, insbesondere bei Influenzaviren war dieser Effekt sehr nachhaltig. Diese Erkenntnisse können zukünftig zur Intervention bei schweren Grippewellen genutzt werden.
Charakterisierung von Viren	Die Kombination von antigener und molekularer Charakterisierung von Influenzaviren sowie syndromischer Surveillance ist sehr gut zur Einschätzung der Passfähigkeit der Influenzaimpfstoffe und der Impfwirksamkeit geeignet. Diese Techniken lassen sich in modifizierter Form künftig auch auf andere Erreger wie RSV, SARS-CoV-2 und weitere Viren übertragen. Eine Ausdehnung des Sentinels auf den stationären Bereich ist dabei wichtig, weil sich Impfwirksamkeiten am besten anhand der Prävention der Schwere respiratorischer Erkrankungen messen lassen.
Resistenzprüfung von Viren	Die Prüfung auf Resistenzen von Influenzaviren gegen antivirale Mittel im Sentinel ist ein bewährtes Tool zur Einschät- zung der Resistenzsituation im nationalen und internationalen Maßstab, das sich auch an andere Erreger adaptieren lässt.
Untersuchungs- spektrum	Eine syndromische Surveillance in Kombination mit virologischen Untersuchungen auf der Basis eines breiten Spektrums an Erregern von Atemwegserkrankungen im ambulanten und stationären Bereich ist wichtig, um den Einfluss respiratorischer Viren auf das Infektionsgeschehen in der Bevölkerung zu überwachen und Schlussfolgerungen für die mit den jeweiligen Erregern assoziierte Krankheitsschwere zu ziehen.

Tab. 1 | Schlussfolgerungen aus den Analysen

suchungen erhöht wird. Ein weiterer Ausbau der Sentinelsurveillance (syndromisch und virologisch), insbesondere auch im stationären Bereich, kann zur verfeinerten Überwachung des Infektionsgeschehens in der Bevölkerung, zur Einschätzung der Schwere respiratorischer Erkrankungen und zur besseren Beurteilung der Impfwirksamkeit beitragen (s. Tab. 1).

### Literatur

1 J. Schilling u.a. Zweite Aktualisierung der "Retrospektiven Phaseneinteilung der COVID-19-Pandemie in Deutschland". Epid Bull 2022;10:3-5 DOI: 10.25646/9787

**22** | 2022

- 2 M. Wedde u.a. Virologische Analysen in der Influenzasaison 2019/20. Epid Bull 2020;45: 7-15. DOI: 10.25646/7199
- 3 https://influenza.rki.de/Diagrams.aspx?agiRegion=0
- 4 https://edoc.rki.de/handle/176904/39
- 5 https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\_Coronavirus/Situationsberichte/Gesamt.html
- 6 D.-Y. Oh u.a. Trends in respiratory virus circulation following COVID-19-targeted nonpharmaceutical interventions in Germany, January - September 2020: Analysis of national surveillance data. Lancet Reg. Health Eur. 6: 100112, 2021. Epub Jun 7. DOI: 10.1016/j.lanepe.2021.100112
- 7 M. Matrosovich u.a. Overexpression of the -2,6-Sialyltransferase in MDCK Cells Increases Influenza Virus Sensitivity to Neuraminidase Inhibitors. Journal of Virology 2003; 77: 8418-25.
- 8 B. Rath u.a. Prospective surveillance of antiviral resistance in hospitalized infants less than 12 months of age with A(H3N2) influenza infection and treated with oseltamivir. Antivir Ther. 2017;22(6):515-522. DOI: 10.3851/IMP3141. Epub 2017 Feb 16. PMID: 28205506
- 9 S. Duwe S u.a. A new and rapid genotypic assay for the detection of neuraminidase inhibitor resistant influenza A viruses of subtype H1N1, H3N2, and H5N1. Journal of Virological Methods 2008; 153: 134-41
- 10 WHO. Meetings of the WHO working group on surveillance of influenza antiviral susceptibility-Geneva, November 2011 and June 2012. available at: http://www.who.int/wer/2012/wer8739.pdf. (date last accessed 2020-10-14)
- 11 R. A. Bright u.a. Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern Lancet. 2005 Oct 1;366(9492):1175-81. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67338-2. Epub 2005 Sep 22. PMID: 16198766
- 12 WHO, 2009. Influenza A(H1N1) M2 detailed pyrosequencing protocol for antiviral susceptibility testing. Available at: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/M2 DetailedPyrosequencing 20090513.pdf (accessed 14.10.2020)
- 13 B. Zhou u.a. Single-reaction genomic amplification accelerates sequencing and vaccine production for classical and Swine origin human influenza a

- viruses. J Virol. 2009 Oct;83(19):10309-13. DOI: 10.1128/JVI.01109-09. Epub 2009 Jul 15. PMID: 19605485; PMCID: PMC2748056.
- 14 B. Zhou u.a. Universal influenza B virus genomic amplification facilitates sequencing, diagnostics, and reverse genetics. J Clin Microbiol. 2014 May; 52(5):1330-7. DOI: 10.1128/JCM.03265-13. Epub 2014 Feb 5. PMID: 24501036; PMCID: PMC3993638.
- 15 J. Quick u.a. Multiplex PCR method for MinION and Illumina sequencing of Zika and other virus genomes directly from clinical samples. Nat Protoc. 12, 1261-1276
- 16 D.-Y. Oh u.a. Advancing Precision Vaccinology by Molecular and Genomic Surveillance of SARS-CoV-2 in Germany, 2021. Clin. Inf. Dis. 2022, accepted
- 17 https://influenza.rki.de/saisonbericht.aspx
- 18 D.-Y. Oh u.a. Virological surveillance and molecular characterization of human parainfluenzavirus infection in children with acute respiratory illness: Germany, 2015-2019. Microorganisms 9 (7): 1508, 2021. Epub Jul 14. DOI: 10.3390/ microorganisms9071508. https://doi.org/10.3390/ microorganisms9071508
- 19 B. Biere u.a. Surveillance of endemic human Coronaviruses in Germany, 2019/2020. Lancet Reg Health Eur 11: 100262, 2021. Epub Nov 4. DOI: 10.1016/j.lanepe.2021.100262
- 20 Pangolin COVID-19 Lineage Assigner. Available at: https://pangolin.cog-uk.io/ Described in: Rambaut, A., Holmes, E.C., O'Toole, Á. et al. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. Nat Microbiol 5, 1403-1407 (2020)
- 21 RKI, Zirkulierende Influenzaviren. Available at: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/NRZ/ Influenza/zirkulierende/zirkulierende\_node.html; jsessionid=24B0F08306C2223E2F5AA33FCE1880BF. internet082
- 22 R. Yang u.a. SARS-CoV-2 accessory Protein ORF7b Mediates Tumor Necrosis Factor-α-Induced Apoptosis in Cells. Front. Microbiol. 12:654709, 2021. DOI: 10.3389/fmicb.2021.654709
- 23 R. Dürrwald u.a. Zoonotic infection with swine A/HlavN1 influenza virus in a child, Germany, June 2020. Euro Surveill 25 (42): 2001638, 2020. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.42.2001638
- 24 BMBF, Glossar, BegriffeA-Z. Available at: https:// www.datenportal.bmbf.de/portal/de/G122.html
- 25 European Centre for Disease Prevention and Control. Influenza virus characterisation, summary Europe, November 2021. Stockholm: ECDC; 2020. Available at: https://www.ecdc.europa.eu/sites/

- default/files/documents/Influenza-characterisation-report-Nov-2021.pdf
- 26 https://www.crick.ac.uk/sites/default/files/2022-04/ Crick\_NH2022-23 %20VCM%20report.pdf
- 27 https://flunewseurope.org/Vaccine
- 28 S. C. Duwe u.a. Prophylaxis and treatment of influenza: options, antiviral susceptibility, and existing recommendations. GMS Infect Dis. 2021 Apr 30;9:Doc02. DOI: 10.3205/id000071. PMID: 34113534; PMCID: PMC8165743
- 29 FG17 Konsiliarlabor für RSV, PIV und HMPV; FG36 Respiratorisch übertragbare Erkrankungen (2021): Zur aktuellen Situation von RSV in der Saison 2020/21. Epid Bull 2021 (38): 41. (23. Sept. 2021)
- 30 FG17 Konsiliarlabor für RSV, PIV und HMPV; FG36 Respiratorisch übertragbare Erkrankungen (2021): Einschätzung der aktuellen Situation zur RSV-Aktivität. Epid Bull 2021 (36): 23. (9. Sept. 2021)
- 31 W. Cai u.a. Determination of respiratory syncytial virus epidemic seasons by using 95 % confidence interval of positivity rates, 2011 2021, Germany. Influenza and other respiratory viruses. 2022; DOI: 10.1111/irv.12996

### **Autorinnen und Autoren**

- a) Dr. Ralf Dürrwald | a) Dr. Marianne Wedde |
  a) Dr. Susanne Duwe | a) Dr. Barbara Biere | a) Dr. Janine
  Reiche | a) Dr. Sophie Köndgen | a) Julia Patricia Ramos
  Calderón | a) Dr. Matthias Budt | b) Dr. Oliver Drechsel |
  b) Dr. Stephan Fuchs | b) Berit Haldemann | c) Felix
  Hartkopf | b) Dr. Martin Hölzer | b) Dr. Matthew Huska |
  b) Sandra Kaiser | d) Dr. Kathrin Keeren | a) Dr. Stefan
  Kröger | b) Dr. Sofia Paraskevopoulou | c) Dr. Aleksandar
  Radonic | f) Bernd Reinhardt | c) Dr. Torsten Semmler |
  c) Dr. Andrea Thürmer | b) Dr. Kathrin Trappe | b) Katja
  Winter | g) Prof. Dr. Martin Mielke | a) Dr. Silke Buda |
  a) Dr. Djin-Ye Oh | a) PD Dr. Thorsten Wolff
- a) Robert Koch-Institut, Abt. 1 Infektionskrankheiten, FG 17 Influenzaviren und weitere Viren des Respirationstraktes
- <sup>b)</sup> Robert Koch-Institut, Abt. MFI Methodenentwicklung, Forschungsinfrastruktur und Informationstechnologie, MF1 Bioinformatik und Systembiologie
- c) Robert Koch-Institut, Abt. MFI Methodenentwicklung, Forschungsinfrastruktur und Informationstechnologie, MF2 Genomsequenzierung und genomische Epidemiologie
- d) Robert Koch-Institut, Abt. 1 Infektionskrankheiten, FG 15 Virale Gastroenteritis- und Hepatitiserreger und Enteroviren, Geschäftsstelle der Nationalen Kommission zur Polioeradikation
- e) Robert Koch-Institut, Abt. 3 Infektionsepidemiologie, FG36 Respiratorisch übertragbare Erkrankungen

- Robert Koch-Institut, Abt. MFI Methodenentwicklung, Forschungsinfrastruktur und Informationstechnologie, IT Informationstechnologie, IT4 Development
- gl Robert Koch-Institut, Abt. 1 Infektionskrankheiten

Korrespondenz: duerrwaldr@rki.de

### Vorgeschlagene Zitierweise

Dürrwald R, Wedde M, Duwe S, Biere B, Reiche J, Köndgen S, Ramos Calderón JP, Budt M, Drechsel O, Fuchs S, Haldemann B, Hartkopf F, Hölzer M, Huska M, Kaiser S, Keeren K, Kröger S, Paraskevopoulou S, Radonic A, Reinhardt B, Semmler T, Thürmer A, Trappe K, Winter K, Mielke M, Buda S, Oh DY, Wolff T: Synopse virologischer Analysen im Nationalen Referenzzentrum für Influenzaviren während der COVID-19-Pandemie

Epid Bull 2022;22:3-18 | DOI 10.25646/10118

#### Interessenkonflikt

Die Autorinnen und Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### **Danksagung**

Wir bedanken uns bei allen Sentinelpraxen, dem Helios Klinikum Emil von Behring, Berlin, und dem Diakonie Krankenhaus, Bad Kreuznach, für die Einsendung von Proben. Wir danken folgenden Instituten für die Einsendung von Influenzavirusisolaten: Labor Krause und Kollegen, Kiel, Labor Berlin, Berlin, Institut für Virologie, Universitätsklinikum Ulm, Institut für Mikrobiologie und Hygiene, Universität Freiburg, Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg, Stuttgart, Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, Hannover. Wir danken den Autoren von GISAID für die Sequenzen, die für vergleichende Analysen genutzt wurden. Prof. Dr. Timm Harder und Prof. Dr. Martin Beer vom Friedrich-Loeffler-Institut, Greifswald -Insel Riems, danken wir für die Etablierung von Immunseren in Frettchen. Weiterhin bedanken wir uns bei Mareen Adam, Annemarie Brose, Kristina Rae Fabian, Heike Fischer, Susi Hafemann, Anabel Hales, Youngsun Ham, Gudrun Heins, Ute Hopf-Guevara, Carmen Karstädt-Schulze, Petra Kurzendörfer, Katja-Irena Madaj, Jeanette Milde, Bettina Mischke, Tanja Pilz, Anneliese Schindel, Louisa Schmidt, Christine Spingies, Mariella Szafraniec, Nathalie Tollard, Andreas Sachse, Ute Preuß und Kerstin Prahm, Robert Koch Institut, Berlin, Germany für die Assistenz bei den Laboruntersuchungen, die Koordination des Sentinels und der Wochenberichte sowie für die Genomsequenzierung sowie bei Dr. Sébastien Calvignac-Spencer für die fachliche Beratung.

### Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

21. Woche 2022 (Datenstand: 1. Juni 2022)

### Ausgewählte gastrointestinale Infektionen

	Campylobacter- Enteritis			Salmonellose			EHI	EC-Ente	eritis		oroviru troente	-	-	s- eritis	
	2022 2021		2022 20		2021	2022		2021	2022		2021	20	)22	2021	
	21.	1.–21.	1.–21.	21.	1.–21.	1.–21.	21.	1.–21.	1.–21.	21.	1.–21.	1.–21.	21.	1.–21.	1.–21.
Baden- Württemberg	51	1.145	1.048	6	258	219	2	57	46	45	1.659	233	40	786	118
Bayern	56	1.598	1.695	7	319	266	2	69	58	82	3.257	242	88	1.539	216
Berlin	17	637	584	2	103	80	0	16	27	23	966	110	26	776	108
Brandenburg	26	464	482	2	87	69	1	19	8	48	1.114	246	77	1.085	104
Bremen	5	83	85	2	17	13	0	2	2	5	88	14	7	65	12
Hamburg	3	343	304	0	50	52	1	7	5	1	408	63	31	473	39
Hessen	30	946	780	2	213	140	0	18	16	31	1.368	95	21	640	141
Mecklenburg- Vorpommern	18	325	439	0	39	66	0	16	9	20	745	88	27	430	196
Niedersachsen	33	1.008	1.220	5	188	295	4	51	47	28	1.651	163	23	576	172
Nordrhein- Westfalen	131	3.092	2.717	23	387	602	5	103	79	116	4.907	327	216	2.367	449
Rheinland-Pfalz	31	751	687	3	127	151	1	28	20	27	1.536	95	36	555	55
Saarland	4	231	211	1	36	44	0	5	5	8	303	27	7	118	20
Sachsen	34	1.243	1.379	2	220	173	1	45	23	84	2.596	496	148	1.978	176
Sachsen-Anhalt	11	447	408	3	123	80	1	18	17	43	1.622	616	48	510	63
Schleswig- Holstein	12	426	471	3	29	58	1	28	14	10	577	42	6	299	57
Thüringen	23	526	549	9	178	109	2	11	10	30	886	178	49	495	82
Deutschland	485	13.265	13.059	70	2.374	2.417	21	493	386	601	23.683	3.035	850	12.692	2.008

### Ausgewählte Virushepatitiden und respiratorisch übertragene Krankheiten

	Н	epatitis	Α	Н	epatitis	В	Н	epatitis	С	Tu	berkulo	se		za	
	2022		2021	2022		2021	20	22	2021	2022		2021 202		)22	2021
	21.	1.–21.	1.–21.	21.	1.–21.	1.–21.	21.	1.–21.	1.–21.	21.	1.–21.	1.–21.	21.	1.–21.	1.–21.
Baden- Württemberg	1	35	21	39	842	556	22	415	357	7	186	226	26	1.122	32
Bayern	3	34	41	38	1.002	561	30	380	352	11	209	229	118	2.638	46
Berlin	0	16	6	13	340	159	12	147	89	2	129	117	46	763	8
Brandenburg	1	10	9	0	97	35	3	44	24	4	48	34	86	779	20
Bremen	0	1	1	6	53	41	4	28	14	1	30	14	2	73	2
Hamburg	0	5	4	11	217	149	3	63	46	3	59	73	35	466	9
Hessen	1	15	18	27	573	277	10	179	142	11	165	175	14	542	14
Mecklenburg- Vorpommern	0	6	9	2	48	15	1	22	14	2	13	12	104	1.028	6
Niedersachsen	0	17	21	10	359	227	8	201	122	9	122	108	45	668	19
Nordrhein- Westfalen	3	68	73	72	1.380	783	46	741	475	12	351	368	105	1.335	45
Rheinland-Pfalz	2	12	12	23	383	128	8	140	100	0	43	73	19	405	16
Saarland	0	4	5	0	50	25	0	11	21	1	13	25	3	141	1
Sachsen	0	6	7	5	155	90	6	98	72	3	52	60	245	3.743	32
Sachsen-Anhalt	0	6	5	5	74	23	0	40	20	2	33	23	45	934	35
Schleswig- Holstein	0	8	5	12	150	87	8	116	68	1	45	48	19	347	2
Thüringen	0	4	6	0	63	41	4	34	14	1	19	31	10	375	16
Deutschland	11	247	243	263	5.786	3.197	165	2.659	1.930	70	1.517	1.616	922	15.359	303

 $\label{ligemeiner} \textbf{Allgemeiner Hinweis:} \ Das \ Zentrum \ für \ tuberkulosekranke \ und \ -gefährdete \ Menschen \ in Berlin verwendet veraltete Softwareversionen, die nicht gemäß \ den aktuellen Falldefinitionen des RKI gemäß \ 11 \ Abs. 2 \ If SG \ bewerten \ und \ übermitteln.$ 

### Ausgewählte impfpräventable Krankheiten

	Masern				Mumps			Röteln		Kei	ıchhus	ten	Wi	en	
	20	22	2021	2022 2021		20	22	2021	20	22	2021	20	22	2021	
	21.	1.–21.	1.–21.	21.	1.–21.	1.–21.	21.	1.–21.	1.–21.	21.	1.–21.	1.–21.	21.	1.–21.	1.–21.
Baden- Württemberg	0	1	0	0	4	0	0	0	0	1	34	26	51	638	402
Bayern	1	3	0	0	7	6	0	1	1	1	111	83	59	819	467
Berlin	1	3	0	1	5	4	0	0	0	0	6	5	11	151	159
Brandenburg	0	1	0	0	1	3	0	0	0	0	7	8	10	96	54
Bremen	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3	41	23
Hamburg	0	0	2	0	1	2	0	0	0	0	6	5	1	66	57
Hessen	0	1	0	1	8	7	0	0	0	0	33	27	12	185	131
Mecklenburg- Vorpommern	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	1	4	39	29
Niedersachsen	0	0	0	0	8	3	0	0	0	0	11	14	15	264	167
Nordrhein- Westfalen	0	1	1	0	6	3	0	0	1	2	41	56	51	653	346
Rheinland-Pfalz	0	0	0	0	0	3	0	0	0	1	22	21	3	112	122
Saarland	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	5	1	9	20
Sachsen	0	0	0	0	3	3	0	0	0	0	13	12	18	259	168
Sachsen-Anhalt	0	0	0	0	3	0	0	0	0	1	10	15	3	32	35
Schleswig- Holstein	0	1	0	0	5	2	0	0	0	1	6	3	3	58	57
Thüringen	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	25	17	9	57	25
Deutschland	2	11	3	2	54	36	0	1	2	9	336	298	254	3.479	2.262

### Erreger mit Antibiotikaresistenz und Clostridioides-difficile-Erkrankung und COVID-19

	Ac	inetobo	acter¹	Enterobacterales <sup>1</sup>			Clostridioides difficile <sup>2</sup>				MRSA	3	COVID-19⁴			
	2022 2021		2022 2		2021	2	2022 2021		2022		2021		022	2021		
	21.	1.–21.	1.–21.	21.	1.–21.	1.–21.	21.	1.–21.	1.–21.	21.	1.–21.	1.–21.	21.	1.–21.	1.–21.	
Baden-																
Württemberg	1	15	13	11	158	138	1	25	32	0	25	28	21.405	2.639.585	247.517	
Bayern	2	33	23	9	185	175	4	63	65	2	41	52	29.173	3.550.399	304.395	
Berlin	4	33	22	11	193	124	0	12	16	0	21	19	8.177	713.895	78.224	
Brandenburg	0	15	1	3	45	22	0	16	29	1	11	14	3.343	543.768	61.889	
Bremen	0	1	1	1	12	9	0	4	3	1	7	7	1.843	150.842	13.318	
Hamburg	0	9	14	0	36	30	1	8	9	0	5	9	5.433	438.900	38.053	
Hessen	3	29	17	6	242	170	3	26	26	0	18	23	18.595	1.369.229	145.928	
Mecklenburg-		_	_	_						_						
Vorpommern	1	1	2	1	12	12	0	24	20	1	14	17	2.615	384.161	31.317	
Niedersachsen	0	16	11	9	145	111	0	37	56	0	48	53	23.591	1.913.633	146.787	
Nordrhein- Westfalen	0	49	28	11	466	446	4	128	194	3	112	152	42.066	3.874.862	401.953	
Rheinland-Pfalz	1	20	1	3	67	43	0	35	22	0	7	15	8.133	867.825	77.880	
Saarland	0	0	0	1	6	8	1	2	4	0	3	5	1.706	239.767	20.419	
Sachsen	0	7	2	4	93	84	1	49	47	1	23	30	4.675	850.979	142.231	
Sachsen-Anhalt	1	2	1	1	47	39	1	33	42	1	19	23	2.356	488.913	65.607	
Schleswig-Holstein	0	3	5	3	38	45	0	6	6	0	7	15	10.693	611.487	37.371	
Thüringen	0	3	0	1	11	10	0	10	13	0	16	11	1.644 417.735		82.828	
Deutschland	13	236	141	75	1.756	1.466	16	478	584	10	377	473	185.448	19.055.980	1.895.717	

<sup>1</sup> Infektion und Kolonisation

<sup>(</sup>Acinetobacter spp. mit Nachweis einer Carbapenemase-Determinante oder mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Carbapenemen)

Clostridioides-difficile-Erkankung, schwere Verlaufsform

Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus, invasive Infektion

Coronavirus-Krankheit-2019 (SARS-CoV-2)

### Weitere ausgewählte meldepflichtige Infektionskrankheiten

	20	2022		
Krankheit	21.	1.–21.	1.–21.	
	0	20	15	
Botulismus	0	1	1	
Brucellose	0	0	3	
Chikungunyavirus-Erkrankung	0	0	0	
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit	0	30	56	
Denguefieber	0	50	9	
Diphtherie	0	0	8	
Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)	0	8	48	
Giardiasis	20	529	458	
Haemophilus influenzae, invasive Infektion	0	200	82	
Hantavirus-Erkrankung	2	24	929	
Hepatitis D	0	18	23	
Hepatitis E	38	1.362	1.185	
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	0	17	11	
Kryptosporidiose	25	610	314	
Legionellose	11	340	353	
Lepra	0	0	0	
Leptospirose	0	35	34	
Listeriose	11	242	207	
Meningokokken, invasive Erkrankung	0	32	23	
Ornithose	0	1	5	
Paratyphus	0	6	3	
Q-Fieber	0	22	34	
Shigellose	0	97	29	
Trichinellose	0	0	0	
Tularämie	0	17	28	
Typhus abdominalis	0	17	9	
Yersiniose	27	760	764	
Zikavirus-Erkrankung	0	1	0	

In der wöchentlich veröffentlichten aktuellen Statistik werden die gemäß IfSG an das RKI übermittelten Daten zu meldepflichtigen Infektionskrankheiten veröffentlicht. Es werden nur Fälle dargestellt, die in der ausgewiesenen Meldewoche im Gesundheitsamt eingegangen sind, dem RKI bis zum angegebenen Datenstand übermittelt wurden und die Referenzdefinition erfüllen (s. www.rki.de/falldefinitionen).

## Monatsstatistik nichtnamentlicher Meldungen ausgewählter Infektionen

gemäß § 7 (3) IfSG nach Bundesländern

Berichtsmonat: März 2022 (Datenstand: 1. Juni 2022)

	Syphilis			HIV-Infektion				Malari	a	Ec	hinokok	kose	Toxo	konn.	
	2022 2021		2022 2021		2	2022 2021		2022 2021		2021	2022		2021		
	März	Januar	– März	März	Januar	– März	März	Januar	– März	März	Januar	– März	März	Januar -	- März
Baden- Württemberg	53	150	125	32	64	64	9	23	8	3	11	8	0	0	0
Bayern	61	275	248	48	97	70	2	17	7	1	6	8	0	0	2
Berlin	76	326	322	22	57	65	9	21	4	2	2	1	0	0	0
Brandenburg	5	16	24	3	7	17	1	3	2	0	0	0	0	0	0
Bremen	2	14	12	3	10	10	0	4	0	0	0	0	0	0	0
Hamburg	17	83	119	11	39	35	2	11	2	0	1	4	0	0	0
Hessen	30	111	142	13	37	48	7	20	2	0	1	5	0	0	0
Mecklenburg- Vorpommern	2	12	30	2	12	7	0	0	0	0	0	2	0	0	0
Niedersachsen	30	97	92	19	49	48	3	5	6	1	3	2	0	0	1
Nordrhein- Westfalen	82	308	367	39	119	141	9	49	25	3	6	11	0	0	0
Rheinland-Pfalz	11	44	45	11	23	16	1	8	4	1	2	0	0	0	0
Saarland	5	15	12	3	7	4	0	2	0	0	0	0	0	0	0
Sachsen	18	81	114	5	22	16	0	2	4	2	3	0	0	0	0
Sachsen- Anhalt	3	19	35	4	8	9	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Schleswig- Holstein	7	21	45	8	16	12	0	2	0	0	0	0	0	0	0
Thüringen	12	38	25	3	6	14	0	0	1	1	1	1	0	0	0
Deutschland	419	1.621	1.763	226	573	576	43	167	66	14	36	42	0	0	8

(Hinweise zu dieser Statistik s. Epid. Bull. 41/01: 311-314)