



AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN
ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

49
2025

4. Dezember 2025

Epidemiologisches Bulletin

**Ermittlungsarbeit im Gesundheitsamt bei
Fällen von Legionärskrankheit | Etablierung
eines H5-Influenza-A-Virus-Tests**

Inhalt

Ermittlungsarbeit im Gesundheitsamt bei Fällen von Legionärskrankheit

4

Bei Fällen von Legionärskrankheit ermitteln Gesundheitsämter mögliche Infektionsquellen, zu denen Erkrankte im Zeitraum der wahrscheinlichen Ansteckung exponiert waren. Ein detaillierter Ablaufplan zur Bearbeitung solcher Fälle ist im Leitfaden für Gesundheitsämter auf der RKI-Website festgehalten. Viele Gesundheitsämter engagieren sich, damit sowohl bei Erkrankten als auch bei den möglichen Infektionsquellen weiterführende Laboruntersuchungen durchgeführt werden, die zu einem Nachweis der Infektionsquelle führen sollen.

Investigative work in public health departments in cases of Legionnaires' disease

In cases of Legionnaires' disease, public health departments investigate possible sources of infection to which patients were exposed during the period of likely infection. A detailed procedure for handling such cases is outlined in the guidelines for public health departments on the RKI website. Many public health departments are actively involved in ensuring that further laboratory tests are carried out on both patients and potential sources of infection, with the aim of identifying the source of infection.

(Article in German)

Koordinierte Etablierung eines H5-Influenza-A-Virus-Tests in akademischen Versorgungslaboren im deutschsprachigen Raum

8

Das aviäre Influenza-A-Virus (IAV) Subtyp H5N1 kann auch Säugetiere einschließlich Menschen infizieren. Die Diagnostik humaner Influenza-Fälle erfolgt oft ohne weitere Differenzierung, da dies ohne größere klinische Konsequenz bleibt. Ein möglicher Eintrag des H5-Subtyps würde daher nicht automatisch erkannt. In Zusammenarbeit dreier NRZ (Influenza, Coronaviren, aviäre Influenza) wurde ein spezifischer H5-RT-PCR Assay zusammen mit positiven Kontrollproben an 30 diagnostische Labore in Deutschland und Österreich verteilt mit dem Ziel einer Implementierung eines H5-IAV-Tests. Der Beitrag stellt die Möglichkeiten und Herausforderungen einer Testetablierung für die H5-IAV-Subtypisierung dar.

Establishment of an H5 influenza A virus test in academic medical laboratories in German-speaking countries

The avian influenza A virus (IAV) subtype H5N1 can infect mammals, including humans. Human influenza cases are often diagnosed without further differentiation, as this has no major clinical consequences. A possible entry of the H5 subtype would therefore not be automatically detected. In collaboration with three national reference laboratories (influenza, coronaviruses, avian influenza), a specific H5 RT-PCR assay together with positive control samples was distributed to 30 diagnostic laboratories in Germany and Austria with the aim of implementing an H5 IAV test. The article presents the possibilities and challenges of establishing a test for H5 IAV subtyping.

(Article in German)

Größerer Chikungunyafieber-Ausbruch auf Kuba	16
Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten: 48. Woche 2025	17
Monatsstatistik nichtnamentlicher Meldungen ausgewählter Infektionen: September 2025	20

Impressum

Herausgeber

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

Redaktion

Dr. med. Jamela Seedat
(Ltd. Redakteurin)
Dr. med. Maren Winkler
(Stellv. Redakteurin)

Redaktionsassistentz

Nadja Harendt

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 [Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



ISSN 2569-5266



Ermittlungsarbeit im Gesundheitsamt bei Fällen von Legionärskrankheit

Wenn die Infektionsquelle nicht gefunden werden kann – warum sich Ermittlungen trotzdem lohnen

Bei Fällen von Legionärskrankheit ermitteln Gesundheitsämter mögliche Infektionsquellen, zu denen der Patient/die Patientin im Zeitraum der wahrscheinlichen Ansteckung (2–10 Tage vor Erkrankungsbeginn) exponiert war. Ein detaillierter Ablaufplan zur Bearbeitung solcher Fälle ist im [Leitfaden für Gesundheitsämter auf den Seiten des Robert Koch-Instituts](#) festgehalten.

Viele Gesundheitsämter engagieren sich, damit sowohl bei der erkrankten Person als auch bei den möglichen Infektionsquellen weiterführende Laboruntersuchungen durchgeführt werden, die zu einem Nachweis der Infektionsquelle führen sollen. Diese ist u. a. dann mit hoher Wahrscheinlichkeit die verursachende Infektionsquelle, wenn sowohl aus Proben von der Wasserquelle als auch von der erkrankten Person auf molekularer Ebene (z. B. Sequenztyp [s. [Infobox](#)]) identische Stämme nachgewiesen werden können. Ein solcher Nachweis gelingt jedoch nur selten. Dennoch sind Ermittlungen keineswegs „umsonst“: Es ist für Gesundheitsämter wichtig zu wissen, dass die durchgeführten Ermittlungen von großem praktischem Nutzen sein können, insbesondere wenn die vorrangigen Ziele bei der Ermittlung von Fällen von Legionärskrankheit bedacht werden:

Das prioritäre Ziel ist die Erkennung von Infektionsquellen mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Legionärskrankheit. Hierdurch können – im Sinne einer effektiven Sekundärprävention – zukünftige Fälle vermieden werden. Von einem erhöhten Erkrankungsrisiko für zukünftige Fälle durch eine Wasserquelle ist auszugehen, wenn:

- ▶ die mögliche Infektionsquelle bereits mit Fällen von Legionärskrankheit assoziiert war (je mehr vorherige Fälle, desto höher ist das Risiko) und/oder

- ▶ bei ihr virulenzassoziierte – d. h. monoklonale Antikörper-(MAb)-3/1-positive – Legionellen in mindestens einer Wasserprobe nachgewiesen wurden (s. [Tab. 1](#) und [Infobox](#)).

Die Bedeutung eines erhöhten Risikos nach Auftreten eines früheren, mit derselben Infektionsquelle assoziierten Falles gilt generell, wurde aber besonders gut bei reiseassoziierten Fällen dokumentiert. So war das Risiko des Auftretens eines erneuten Falles in Reiseunterkünften, die zuvor schon einmal mit einem oder mehreren Fällen assoziiert waren, mehr als fünfmal so hoch wie bei Unterkünften, die noch nie im Zusammenhang mit Erkrankungsfällen aufgefallen waren.¹ Darüber hinaus wurde aus den Ergebnissen der von 2016–2020 in Berlin durchgeführten LeTriWa-Studie ([LeTriWa, Legionellen in der Trinkwasser-Installation](#)) deutlich, dass bei Trinkwasserinstallationen (TWI), in denen sich MAb 3/1-positive Stämme befinden, von einem signifikant erhöhten Risiko für das Auftreten von Erkrankungsfällen auszugehen ist.^{2–4} Außerdem wurden in etwa 75 % der TWI an mehreren Stellen MAb 3/1-positive Stämme gefunden, d. h. es sollte deshalb beim Nachweis eines MAb 3/1-positiven Stammes an beliebiger Stelle in der TWI die gesamte TWI als kontaminiert gelten und begutachtet werden.⁵

Weiter führt der Leitfaden aus, dass „bei solchen Infektionsquellen, ... – unabhängig von der gefundenen Legionellenkonzentration, die auch unterhalb des technischen Maßnahmenwertes von 100 KBE*/100 ml liegen kann – mindestens eine weitergehende Untersuchung veranlasst werden [sollte]. Es sollte das Ziel sein, die TWI so sicher zu machen, dass von ihr kein weiteres Risiko ausgeht. Vor diesem

* koloniebildende Einheiten

INFOBOX

Atemwegsproben

Bei Atemwegsproben unterscheidet man Proben vom oberen und unteren Atemwegstrakt. Proben aus dem oberen Atemwegstrakt sind z. B. Abstriche aus der Nase oder vom Rachen. Proben unterhalb des Kehlkopfes stammen aus dem unteren Atemwegstrakt. Dazu gehören ausgehustetes Sputum, Trachealsekret, Bronchialsekret und eine bronchoalveoläre Lavage (BAL). Bei letzterer wird bei einem/einer beatmeten Patienten oder Patientin etwas sterile Flüssigkeit in die Bronchien verabreicht und sofort wieder abgesaugt. Die BAL ist vom Material her die beste verfügbare Atemwegsprobe mit der höchsten Chance zur Identifizierung eines evtl. vorhandenen Erregers. In der weiteren Reihenfolge stehen Bronchialsekret, Trachealsekret, Sputum. Wichtig zu wissen ist, dass aus Atemwegsproben auch dann manchmal noch der Sequenztyp bestimmt werden kann, wenn die Probe einige Tage nach Beginn der Antibiotikatherapie entnommen wird.

MAB 3/1-positive Stämme

Monoklonale Antikörper (MAB) erkennen gezielt spezifische Antigene auf der Oberfläche von *Legionella pneumophila*. Sie werden gemäß dem sogenannten Dresdner Panel eingeteilt.⁶ MAB-(Sub-)Typen können sowohl aus Urin als auch aus einer Kultur bestimmt werden. Bei Diagnose einer Legionärskrankheit kann die Abnahme einer Patientenprobe (am besten Urin und Atemwegsprobe) zur Identifikation des MAB-Subtyps und ggf. des Sequenztyps (am Konsiliarlabor für Legionellen) auch dann noch zielführend sein, wenn eine Antibiotika-

therapie bereits begonnen wurde. Eine Übereinstimmung zweier Stämme bzgl. des MAB-Subtyps des Patienten bzw. der Patientin und aus einer potenziellen Infektionsquelle beweist jedoch nicht, dass es sich dabei auch tatsächlich um die ursächliche Infektionsquelle handelt, unterstützt aber eine solche Annahme. MAB 3/1-positive Stämme gelten als virulenzassoziiert und dafür gibt es eine epidemiologisch starke Evidenz: So gut wie alle Ausbrüche von Legionärskrankheit wurden von MAB 3/1-positiven Stämmen verursacht⁷ und es wurde auch für sporadische Fälle ambulant erworbener Legionärskrankheit gezeigt, dass sie signifikant mit der Anwesenheit MAB 3/1-positiver Stämme assoziiert sind.⁴ Daher gelten Gebäude, bei denen im Trinkwasser MAB 3/1-positive Stämme gefunden werden, als „Risikogebäude“. Zu den MAB 3/1-positiven Subtypen zählen Knoxville, Philadelphia, Allentown/France und Benidorm.

Sequenztyp

Bei Legionellen wurden sieben Allele definiert, deren An- bzw. Abwesenheit bei Legionellenstämmen dazu genutzt werden, bestimmte Sequenztypen (ST) zu differenzieren.⁸ Sie werden mittels einer Nummer benannt, z. B. ST1353. Sequenztypen sind hauptsächlich aus einer Legionellenkultur bestimmbar, selten auch mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Für beides muss eine gute Atemwegsprobe vorliegen. Sollte der gleiche Sequenztyp bei Patientin/Patient und möglicher Infektionsquelle gefunden werden, so ist die Wahrscheinlichkeit sehr hoch, dass ein Zusammenhang vorliegt.

Hintergrund ist die umfassende Untersuchung möglicher Infektionsquellen auf Legionellen und – sofern *Legionella pneumophila* Serogruppe 1 identifiziert werden konnte – die weiterführende MAB-Typisierung von zentraler Bedeutung, auch wenn beim Patienten bzw. bei der Patientin nur ein Urin-Antigentest durchgeführt wurde und somit kein Stammabgleich auf genomischer Ebene möglich ist.“

Die zweite Priorität hat die Identifizierung des MAB-Subtyps und – falls möglich – des Sequenztyps beim Patienten bzw. bei der Patientin (s. Tab. 1). Es

ist wichtig zu wissen, welche MAB-Subtypen bzw. welche Sequenztypen übergreifend in Deutschland eine Rolle spielen und welche MAB-Subtypen lokal/regional von besonderer Bedeutung sind. Darüber hinaus ist auch die Kenntnis des MAB-Typs oder des Sequenztyps beim einzelnen Patienten bzw. bei der einzelnen Patientin von Bedeutung, falls es in Zukunft weitere Fälle gibt, die mit derselben Infektionsquelle im Zusammenhang stehen. Dann würde der gleiche MAB- oder Sequenztyp die Annahme unterstützen, dass die Fälle demselben Geschehen zuzuordnen sind. Daher ist es wichtig, sofort nach Meldung eines Falles das Labor bzw. das Kranken-

Ziele	Probe von Patient/Patientin	Wasserprobe(n) von potenzieller Infektionsquelle	Handlungskonsequenz
Erste Priorität: Erkennung von potenziellen Infektionsquellen mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Legionärskrankheit	▶ Nicht notwendig zur Zielerreichung	▶ Kein Cluster* liegt vor: Wasserprobe notwendig ▶ Bei Cluster:* Wasserprobe unterstützend	▶ Weitergehende Untersuchung, Risikoabschätzung (Gefährdungsanalyse), ggf. Sanierung
Zweite Priorität: Identifizierung des MAb-Subtyps und – falls möglich – des Sequenztyps beim Patienten bzw. bei der Patientin	▶ Urin: MAb-Subtyp ▶ Atemwegsprobe: MAb-Subtyp, Sequenztyp	▶ Nicht notwendig zur Zielerreichung	▶ Ggf. Stammvergleich mit anderen Fallpatienten/-patientinnen
Dritte Priorität: Identifikation der Infektionsquelle	▶ Notwendig	▶ Notwendig	▶ Weitergehende Untersuchung, Risikoabschätzung (Gefährdungsanalyse), ggf. Sanierung

Tab. 1 | Ziele und Prioritäten bei der Ermittlung von Fällen mit Legionärskrankheit und für die Zielerreichung notwendiges Probenmaterial.

* Ein Cluster liegt vor, wenn mindestens zwei Fälle innerhalb von zwei Jahren mit derselben potenziellen Infektionsquelle assoziiert waren.
MAb = monoklonale Antikörper

haus zu kontaktieren, damit die Urinprobe der Fallperson zurückbehalten werden kann. Die noch vorhandene positive Urinprobe sollte vom Primärlabor zur Bestätigung an das Konsiliarlabor für Legionellen (KL) in Dresden gesendet werden. Aus dem Urin lässt sich zwar kein Sequenztyp bestimmen, jedoch ist – sofern genügend Antigen im Urin vorhanden ist – die Bestimmung des MAb-Subtyps möglich. Dafür ist die ursprüngliche, zur Diagnose führende Urinprobe am besten geeignet und sollte nach Möglichkeit immer an das KL geschickt werden. Ferner sollte so rasch wie möglich auch eine tiefe Atemwegsprobe genommen und an das KL geschickt werden (vorzugsweise eine bronchoalveoläre Lavage, die besser geeignet ist als Tracheal- oder Bronchialsekret, welches wiederum besser ist als Sputum; siehe Infobox). Im KL kann die Diagnose gesichert sowie der MAb-Typ und bestenfalls der Sequenztyp bestimmt werden. Sollte bereits eine Antibiose begonnen worden sein, sollte dennoch eine tiefe Atemwegsprobe abgenommen werden, da zusätzliche oder nochmalige Urin- bzw. Atemwegsproben bis zu mehrere Tage nach Beginn einer Antibiotikabehandlung aussagekräftig sein können (LeTriWa-Studie und Daten aus dem KL für Legionellen, nicht veröffentlicht).

Die dritte Priorität ist die Identifikation der Infektionsquelle. Diese erfolgt – wie oben bereits erwähnt – durch Stammabgleich aus einer klinischen Probe der Patientin/des Patienten mit einer vermuteten Wasserquelle. Aus verschiedenen Gründen gelingt

dies nur in einem Teil der Fälle, u. a. weil die Patientenprobe fehlt oder weil es nicht möglich ist, Wasserproben zu gewinnen. Manchmal kommen auch so viele Infektionsquellen in Frage, dass nicht alle beprobt werden können. Letztlich leitet sich jedoch dieselbe Konsequenz ab, die schon im ersten Ziel genannt wurde und alleine aus der Kenntnis des im Wasser vorliegenden Stammes resultiert: die technische Begutachtung und fachliche Einschätzung der potenziellen Infektionsquelle mit dem Ziel, evtl. bestehende Schwachstellen erkennen und beseitigen zu können, um so das Risiko für das Auftreten zukünftiger Fälle von Legionärskrankheit zu senken.

Literatur

- 1 Buchholz U, Brodhun B, Lehfeld AS (2024) Incidence of Legionnaires' Disease among Travelers Visiting Hotels in Germany, 2015–2019. *Emerging infectious diseases* 30(1):13–19
- 2 Buchholz U, Jahn HJ, Brodhun B et al. (2020) Source attribution of community-acquired cases of Legionnaires' disease—results from the German LeTriWa study; Berlin, 2016–2019. *PLoS One* 15:e0241724
- 3 Buchholz U, Lehfeld A-S, Jahn HJ et al. (2022) Infektionsquellensuche bei ambulant erworbenen Fällen von Legionärskrankheit – Ergebnisse der LeTriWa-Studie; Berlin, 2016–2020 – Teil 1 (Studienmethodik)
- 4 Lehfeld A-S, Buchholz U, Jahn H et al. (2022) Infektionsquellensuche bei ambulant erworbenen Fällen von Legionärskrankheit – Ergebnisse der LeTriWa-Studie; Berlin, 2016 – 2020 – Teil 2 (Ergebnisse und Diskussion). *Epid Bull* 2022;28:3-16
- 5 Reber F, Jahn HJ, Lewandowsky MM et al. (2023) Häusliche Trinkwasser-Installation von Fällen mit Legionärskrankheit: Effizient ermitteln – systemisch sanieren. *Epid Bull* 2023;40:3-14
- 6 Helbig JH, Jacobs E, Luck C (2012) Legionella pneumophila urinary antigen subtyping using monoclonal antibodies as a tool for epidemiological investigations. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 31(7):1673–1677
- 7 Lück C (2019) Legionellose Diagnostik – Update 2019. *Der Mikrobiologie* 29 (4):109–114
- 8 Gaia V, Fry NK, Afshar B et al. (2005) Consensus sequence-based scheme for epidemiological typing of clinical and environmental isolates of Legionella pneumophila. *J Clin Microbiol* 43(5):2047–2052

Autorinnen und Autoren

Dr. Udo Buchholz | Ann-Sophie Lehfeld |
Dr. Bonita Brodhun

Robert Koch-Institut, Abt. 3 Infektionsepidemiologie,
FG 36 Respiratorisch übertragbare Erkrankungen

Korrespondenz: BuchholzU@rki.de

Interessenkonflikt

Die Autorinnen und Autoren geben an, dass keine Interessenskonflikte bestehen.

Vorgeschlagene Zitierweise

Buchholz U, Lehfeld AS, Brodhun B: Ermittlungsarbeit im Gesundheitsamt bei Fällen von Legionärskrankheit: Wenn die Infektionsquelle nicht gefunden werden kann – warum sich Ermittlungen trotzdem lohnen

Epid Bull 2025;49:4-7 | DOI 10.25646/13548

Open access



[Creative Commons Namensnennung 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Koordinierte Etablierung eines H5-Influenza-A-Virus-Tests in akademischen Versorgungslaboren im deutschsprachigen Raum

Zusammenfassung

Das aviäre Influenza-A-Virus (IAV) vom Subtyp H5N1 kann auch Säugetiere einschließlich Menschen infizieren. Bemerkenswert ist die Verbreitung bei Milchkühen in den USA seit Frühjahr 2024, von der ein neues zoonotisches Übertragungsrisiko ausgeht. Die frühzeitige Erkennung von H5N1-Infektionsfällen beim Menschen ist eine entscheidende Komponente in Konzepten der Reaktionsfähigkeit auf Pandemien (*pandemic preparedness*). Standard für die Humandiagnostik ist die Probenentnahme aus dem Respirationstrakt per real-time-Polymerasekettenreaktion (RT-PCR). Kommerzielle Labortestsysteme sind für neu aufgetretene zoonotische Erreger oft noch nicht verfügbar, da die Entwicklung und Validierung Jahre in Anspruch nehmen können. Für solche Erreger liegt die Testentwicklung klassischerweise bei den zuständigen Referenzlaboren, die auch experimentelle Testsysteme vorhalten.

In Zusammenarbeit dreier Nationaler Referenzzentren (NRZ für Influenza, NRZ für Coronaviren und NRZ für aviäre Influenza) wurde ein spezifischer H5-RT-PCR-Assay zusammen mit positiven Kontrollproben an 30 diagnostische Labore in Deutschland und Österreich verteilt, die in der deutschsprachigen Gesellschaft für Virologie (GfV) organisiert sind. Ziel der durchgeführten Aktivität ist die Verteilung eines neuen Assays in einem Netzwerk von Laboren sowie dessen Etablierung und Performance zu untersuchen. Formalisierte Rückmeldungen belegen eine zeitnahe Etablierung in allen Laboren des Netzwerks.

Dieser Beitrag stellt die Möglichkeiten und Herausforderungen einer solchen Implementierung für die H5-Subtypisierung von IAV dar und unterstreicht die Bedeutung organisierter Labornetzwerke und Ressourcen in diesen, um auf neu auftretende Krankheitserreger zu reagieren.

Einleitung

Influenzaviren werden in die Typen A, B und C eingeteilt, wobei die saisonalen IAV und Influenza-B-Viren (IBV) für den Menschen von besonderer Bedeutung sind, da sie saisonale Epidemien auslösen können.¹ IAV besitzen auf ihrer Hülle die Glykoproteine Hämagglutinin (HA) und Neuraminidase (NA),¹ auf Grundlage derer die spezifischen Subtypen bzw. HN-Kombinationen benannt werden. Der IAV-Subtyp H5N1, der bei Vögeln zumeist eine hochansteckende Erkrankung auslöst, kann nachweislich auch Säugetiere einschließlich Menschen infizieren. Seit 2003 wurden fast 900 humane Infektionsfälle weltweit dokumentiert, von denen mehr als die Hälfte tödlich verliefen.¹ Seit 2021 ist mit der Verbreitung des H5N1-Subtyps der phylogenetischen Klade 2.3.4.4b ein deutlicher Anstieg gemeldeter Infektionen bei zahlreichen Vogelarten sowie bei Land- und Meeressäugtieren zu beobachten.² Solche *Spill-Over*-Infektionen von wilden Wasservögeln auf Geflügelpopulationen und Säugetieren oder vice versa vergrößern die betroffenen Tierpopulationen und schaffen eine breitere Replikationsbasis für diese Viren.³ In Verbindung mit der hohen Mutationsrate und der Fähigkeit des Virus zur Reassortierung, die *per se* die genetische Variabilität erhöht, entstehen kontinuierlich neue Stämme mit dem Potenzial, auf bessere Vermehrung in Säugetieren angepasst zu sein. Mutierte Viren stellen auch eine Herausforderung für die Labordiagnostik dar. RT-quantitative PCR (RT-qPCR) sind derzeit die Standardmethode für die IAV-Diagnostik. Das NRZ für aviäre Influenza setzt zur Diagnose und Typisierung aviärer IAV bei Tieren den „Riems Influenza A Typing Array“ (RITA) ein, welcher grundsätzlich auch für humane Proben geeignet ist. Dazu gehören eine generische, intern kontrollierte Duplex-RT-qPCR, die eine Region im Matrix-(M-)Gen nachweist und zusätzliche 31 separate TaqMan®-basierte RT-qPCR zur Unterscheidung von 14 HA- und neun NA-Subtypen.⁴

Die Diagnostik humaner IAV-Fälle basiert auf kommerziell verfügbaren Systemen, die häufig ebenfalls das virale M-Gen nachweisen. Eine weitere Differenzierung der Typen (d. h. der saisonal zirkulierenden Stämme H3N2 und H1N1pdm09) erfolgt oft nicht, da dies ohne größere klinische Konsequenz bleibt. Auch ein möglicher Eintrag des H5-Subtyps wird daher nicht automatisch erkannt. Um neben der Detektion von IAV auch eine zweifelsfreie Labordiagnose von humanen IAV-H5-Infektionen zu ermöglichen, haben die NRZ für Influenza, aviäre Influenza und Coronaviren eine gemeinsame Testimplementierung in humanmedizinischen Diagnostiklaboren durchgeführt.

Wir berichten hier über die Verteilung und rasche Etablierung des RITA H5-Subtypen-Assays zusammen mit positivem Kontrollmaterial (*in-vitro*-Transkripte: IVT-1, IVT-2) an Diagnostiklaboren in Deutschland und Österreich sowie dessen Evaluierung.

Material und Methoden

Teilnehmende Labore

Die Auswahl der Labore basierte auf Freiwilligkeit innerhalb des Arbeitskreises „Klinische Virologie“ der GfV, welche vor allem die Universitätskliniken mit virologischer Diagnostik versorgen.

Assay

Der hier verwendete IAV-H5-Assay wurde vom NRZ für aviäre Influenza entwickelt.^{4,5} Zwei Primer-/Sondensets, die jeweils am Anfang und Ende des IAV-H5-Genomsegments binden, gewährleisten die Detektion aller H5-Varianten. Das Einfügen von degenerierten Basen im PCR-Primer hilft dabei, die gesamte Diversität der H5-Sequenzen abzudecken. [Abbildung 1](#) zeigt eine Alinierung verschiedener, zufällig ausgewählter, IAV-H5-Varianten sowie die Primer- und Sondenbindungsstellen von Set 1 und 2. Das etablierte Protokoll nennt die Verwendung des Roche LC Multiplex RNA Virus Master Mix Kits,

A			
Genbank accession numbers	Primer sense	Sonde (antisense)	Primer antisense
OP597612.1 H5N1	GATTTTAAAGGATTGTAGTGTAGC	GGCTCCTCGGAAACCCAATGTGCG	TGGTCTTACATAGTGGAGCG
AY518362.1 H5N1	GATTTTAAAGGATTGTAGTGTAGC	GGCTCCTCGGAAACCCAATGTGCG	TGGTCTTACATAGTGGAGAG
AF194991.1 H5N2	GATTTTAAAGGATTGTAGTGTAGC	GGCTCCTTGGAAATCCATGTGCG	TGGTCTTACATAGTGGAGAG
OL369954.1 H5N3	GATTTTAAAGGATTGTAGTGTAGC	GGCTCCTTGGAAATCCATGTGCG	TGGTCTTACATAGTGGAGAG
MT025068.1 H5N5	GATTTTAAAGGATTGTAGTGTAGC	GGCTCCTTGGAAACCCAATGTGCG	TGGTCTTACATAGTGGAGAG
KT762446.1 H5N6	GATTTTAAAGGATTGTAGTGTAGC	GGCTCCTTGGAAACCCAATGTGCG	TGGTCTTACATAGTGGAGAG
Vergleich Bindeseq. (5'→3')	GATTTTAAAGGATTGTAGTGTAGC * * *	GGCTCCTTGGAAACCCAATGTGCG * * *	TGGTCTTACATAGTGGAGAG TGGTCTTACATAGTGGAGAG * * **
B			
Genbank accession numbers	Primer sense	Sonde (sense)	Primer antisense
OP597612.1 H5N1	GTTCCCTAGCACTGGCAATCAT	CTGGTCTATCTTTATGGATGTGCTCC	CAGTGCAGAATTTGCATTTAGATT
AY518362.1 H5N1	GTTCCCTAGCACTGGCAATCAT	CTGGTCTATCTTTATGGATGTGCTCC	CAATGCAGAATTTGCATTTAGATT
AF194991.1 H5N2	GTTCCCTAGCACTGGCAATCAT	CTGGTCTATCTTTATGGATGTGCTCC	CAGTGCAGAATTTGCATTTAGATT
OL369954.1 H5N3	GTTCCCTAGCACTGGCAATCAT	CTGGTCTATCTTTATGGATGTGCTCC	CAGTGCAGAATTTGCATTTAGATT
MT025068.1 H5N5	GTTCCCTAGCACTGGCAATCAT	CTGGTCTATCTTTATGGATGTGCTCC	CAGTGCAGAATTTGCATTTAGATT
KT762446.1 H5N6	GTTCCCTAGCACTGGCAATCAT	CTGGTCTATCTTTATGGATGTGCTCC	CAATGCAGAATTTGCATTTAGATT
Vergleich Bindeseq. (5'→3')	GTTCCCTAGCACTGGCAATCAT *	CTGGTCTATCTTTATGGATGTGCTCC * * *	CAGTGCAGAATTTGCATTTAGATT CAGTGCAGAATTTGCATTTAGATT ****

Abb. 1 | Alinierung verschiedener Influenza-A-Virus-(IAV-)H5-Varianten und Primer- sowie Sondenbindungsstellen von Set 1 (A) und Set 2 (B). Genbank accession numbers verschiedener IAV-H5-Varianten sind genannt. Degenerierte Basen in den Sequenzen sind typographisch betont und unterstrichen; Sterne (*) weisen zusätzlich auf Diskrepanzen zwischen Virussequenz und Primer-/Sondenbindungsstellen hin.

PCR-Reaktion		PCR-Thermocyclerprofil		
Komponente	Volumen	Temperatur	Zeit	Zyklen
RNase-freies Wasser	9,9 µL	45°C	20 min	45 x
Roche 5x Reaktionspuffer	4,0 µL	95°C	5 min	
Primer-/Sondenmix	1 µL	95°C	15 sek	
Roche RT Enzym	0,1 µL	56°C*	20 sek	
Probe	5,0 µL	72°C	30 sek	

Tab. 1 | Zusammensetzung der PCR-Reaktion sowie Thermocyclerprofil.

Pro PCR-Reaktion werden 15 µL Mastermix verwendet; * = Messung der Fluoreszenz bei jedem 56°C Schritt

Kat. Nr. 06754155001 als PCR-Reagenz (s. Tab.1). Den teilnehmenden Laboren stand jedoch frei, dieses oder andere Kits zu verwenden. Letzteres bedingt möglicherweise die Anpassung der Mastermix-Zusammensetzung. Auch die Wahl des Cyclers zur PCR-Durchführung stand den teilnehmenden Laboren frei. Lediglich die Verwendung der zur Verfügung gestellten Primer und Sonden war vorgeschrieben.

Primerdesign und Assay-Durchführung

Die Primer und Sonden wurden wie publiziert verwendet.⁴ Alle Primer und Sonden wurden zentral synthetisiert und in ungeöffneten lyophilisierten Aliquots an die Labore verteilt.

Der Primer-/Sondenmix wird wie publiziert zusammengestellt und beinhaltet 7,5 pmol/µL für alle antisense Primer, 10 pmol/µL für alle sense Primer sowie 3 pmol/µL für alle Sonden.⁴ Die Konzentration des H5-HA1 sense Primers wurde auf 30 pmol/µL eingestellt.

Kontrollmaterial

Als Kontrollmaterial wurden IVT des IAV-H5-Segments hergestellt. Dazu wurden synthetisch hergestellte DNA-Fragmente (*gBlocks*) bei Thermo Fisher Scientific bestellt. IVT-1 stellt hierbei einen Sequenzabschnitt am 5' Ende des H5-Segments dar und enthält die Bindungsstellen für die Primer und Sonden des Sets 1. IVT-2 ist äquivalent zu einem Sequenzabschnitt am 3' Ende des H5-Segments und enthält die Bindungsstellen für die Primer und Sonden des Sets 2. Für die *in-vitro*-Transkription wurde das ME-GAScript® T7-Kit verwendet und entsprechend den Anweisungen des Herstellers durchgeführt. Die IVT wurden unter Verwendung des Qiagen RNeasy Kit – RNA CleanUp Protokolls gemäß den Anwei-

sungen des Herstellers gereinigt und abschließend mit dem Qubit RNA HS Kit photometrisch quantifiziert.

Ergebnisse

Primer und Sonden für die Detektion von IAV des Subtyps H5 wurden im Juli 2024 in Deutschland und Österreich verteilt. Es nahmen insgesamt 30 Labore (Deutschland: 28, Österreich: 2) an dieser Studie teil (s. Abb. 2). Einige Labore testeten mehrere Kits, Cycler und/oder Thermocycle-Profile. Für die Analyse der Daten wurde jedem Datensatz eine



Abb. 2 | Anzahl teilnehmender Labore (n = 30) nach Land und Bundesländern. Als Vorlage diente eine Karte von VectorStock.com.

spezifische Identifikationsnummer (ID) zugewiesen. Insgesamt wurden 38 Datensätze zurückgemeldet. Für die Rückmeldung war eine Frist von 30 Tagen vorgegeben. Die Rückmeldung der teilnehmenden Labore erfolgte innerhalb von fünf bis 56 Tagen (Median: 22 Tage), mit einer Nachreichung eines einzelnen Labors nach 180 Tagen. Technische Rückfragen während des Implementierungsprozesses wurden von zwei Laboren gestellt.

Zehn von 30 Laboren verwendeten das in dem Standard Operating Procedure (SOP) spezifizierte PCR-Kit (Roche LC Multiplex RNA Virus Master Mix Kit), andere adaptierten die Methodik auf äquivalente Reagenzien. Tabelle 2 im Anhang zeigt eine Übersicht aller verwendeten Kits und Cycler sowie die damit detektierten Cycle-threshold-(Ct-)Werte der unverdünnten IVT.

Neben der Testung der unverdünnten IVT-1 und IVT-2 haben die teilnehmenden Labore beide IVT seriell verdünnt und eine Endpunktbestimmung durchgeführt. In 34 Datensätzen wurde das unverdünnte IVT-1 und IVT-2 getestet. In vier Datensätzen wurden die unverdünnten IVT nicht getestet. Die Ct-Werte des unverdünnten IVT-1 lagen zwischen 18,2 und 34 (Mittelwert = $23,6 \pm 2,9$, s. Abb. 3A). Die Ct-Werte für das unverdünnte IVT-2 schwankten zwischen 16,3 und 25 (Mittelwert = $20,5 \pm 2,1$) (s. Abb. 3B). Ein Labor konnte das IVT-1 in keiner der Verdünnungen nachweisen. Alle teilnehmenden Laboratorien konnten IVT-2 in den Verdünnungen 1:10 bis 1:1.000 nachweisen. IVT-1 und IVT-2 wurden in einer Verdünnung von 1:100.000 von sechs bzw. 19 Laboren nachgewiesen (s. Tab. 3).

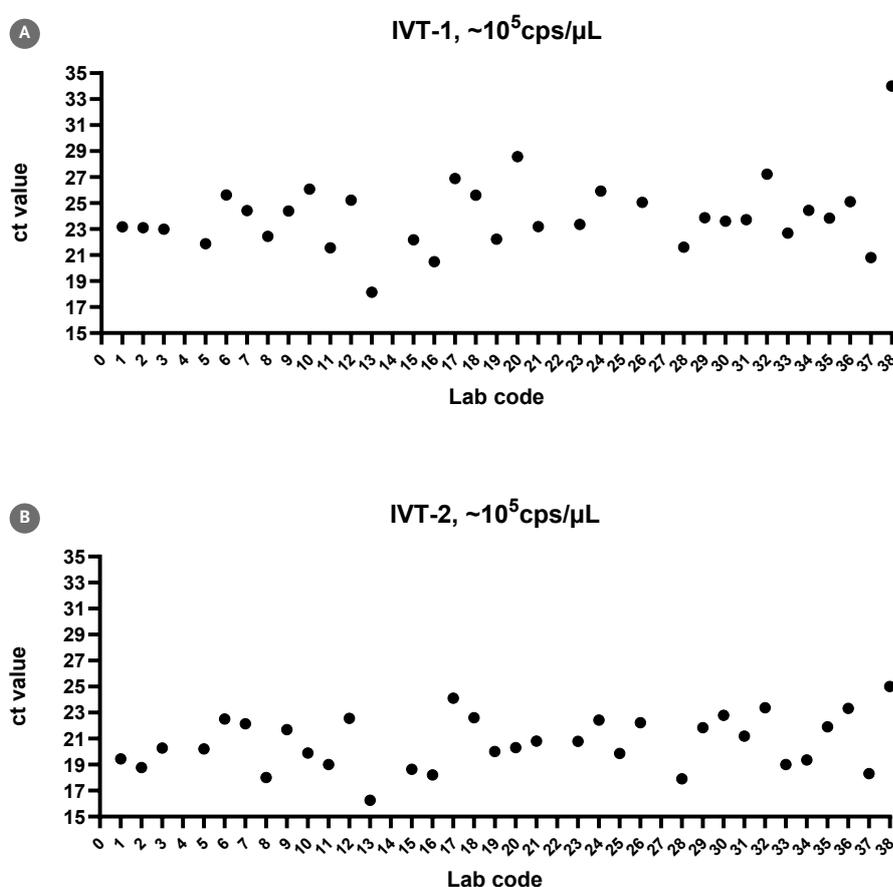


Abb. 3 | Detektierte Nachweisgrenze der teilnehmenden Labore. Detektierte Cycle-threshold-(Ct-)Werte von unverdünntem *in-vitro*-Transkript (IVT)-1 (A) und IVT-2 (B).

cps/ μ L = Transkriptkopien pro Mikroliter

IVT-1			IVT-2			Gesamtanzahl der Datensätze
Verdünnungsstufe	Detektiert		Verdünnungsstufe	Detektiert		
	Anzahl/Gesamt	%		Anzahl/Gesamt	%	
unverdünnt	33/34	97,1	unverdünnt	34/34	100	38
1:10	37/38	97,4	1:10	38/38	100	38
1:100	36/38	94,7	1:100	38/38	100	38
1:1.000	32/38	84,2	1:1.000	38/38	100	38
1:10.000	18/38	47,4	1:10.000	35/38	92,1	38
1:100.000	6/38	15,8	1:100.000	19/38	50	38

Tab. 3 | Anzahl der Datensätze, in denen das positive Kontrollmaterial (*in-vitro*-Transkripte IVT-1 oder IVT-2) in verschiedenen Verdünnungsstufen nachgewiesen wurde.

Diskussion

Die hier beschriebene veterinär- und human-diagnostisch übergreifende, flächendeckende Implementierung eines H5-IAV-Tests belegt die Reaktionsfähigkeit der drei beteiligten deutschen NRZ und dem Netzwerk akademischer Versorgungslabore im deutschsprachigen Raum. Insgesamt verlief die Implementierung reibungslos und war mit wenigen Rückfragen verbunden. Diese betrafen v. a. technische Details wie Anpassung auf andere PCR-Cycler und technische Charakteristika wie Fluoreszenzfarbstoffe und Quencher, der zur Verfügung gestellten Sonden. Rückfragen z. B. zur SOP gab es nicht. Die von den Laboren zurückgemeldeten Ct-Werte der Kontrollmaterialien wiesen nennenswerte Unterschiede auf, was unter anderem auf den Einsatz unterschiedlicher PCR-Kits und Thermocycler zurückzuführen sein dürfte. Der direkte Vergleich technisch identischer Kontrollproben zeigt, dass Ct-Werte bei laborbasiert formulierten Tests kein direkt vergleichbares quantitatives Maß darstellen. Während der COVID-19-Pandemie stellte das NRZ für Coronaviren daher quantifizierte Standardpräparationen über INSTAND bereit, die es Laboren ermöglichten, ihre Ct-Referenzbereiche anhand vorgegebener Proben zu kalibrieren, die die Bewertungsgrenzen einer Empfehlung des Robert Koch-Instituts zur PCR-basierten Bewertung der Infektiosität abbildeten.⁶

Um die Ergebnisse verschiedener Labore vergleichbar zu machen, sind daher Maße wie die Konzentration viraler RNA auf der Grundlage der Kalibration mit standardisierten Positivkontrollen unerlässlich. Dies unterstreicht den dringenden Bedarf

an Referenzmaterialien, die quantitative Aussagen ermöglichen und den Interlaborvergleich erlauben.⁷

Die beobachteten Schwankungen der Ct-Werte sowie die unterschiedlichen Verdünnungsstufen, bei denen noch ein positives PCR-Ergebnis erzielt wurde, deuten auf eine variable Nachweisgrenze in den beteiligten Laboren hin. Ziel der durchgeführten Aktivität war jedoch nicht die Bestimmung eines laborübergreifenden formalen Detektionslimits für den H5-Nachweis. Da der Assay nicht für ein initiales Screening auf IAV vorgesehen ist, sondern für die Subtypisierung von H5-Varianten bereits getesteter IAV-positiver Proben, ist eine besonders hohe Sensitivität hier auch von nachgeordneter Bedeutung. Dennoch lassen sich aus der Aktivität einige relevante Beobachtungen ableiten: Auffällig war, dass die Kontrollprobe IVT-1 trotz vergleichbarer Konzentration gegenüber IVT-2 von den Laboren deutlich schlechter detektiert wurde. Mögliche Ursachen hierfür sind Unterschiede in der Performance der beiden Primer-/Sondensets. Auch chargenabhängige Qualitätsunterschiede bei der Primer-Synthese könnten dies erklären. Fehlerhafte Oligonukleotid-Synthesen und sogar Kontaminationen mit positivem Material wurden zu Beginn der COVID-19-Pandemie beschrieben⁸ und stellten Hindernisse in der flächendeckenden Etablierung von Testsystemen für SARS-CoV-2 dar.⁹

Um derartige Faktoren zu minimieren, wurden im Rahmen unserer Aktivität Primer und Sonden zentral lyophilisiert bestellt und aus einer einzigen Synthese an alle Labore verteilt. Dadurch wurde sichergestellt, dass alle teilnehmenden Labore identisches

Ausgangsmaterial für die Oligonukleotide erhielten. Die Stärke einer solchen koordinierten Implementierung ist die Robustheit gegenüber solchen Störfaktoren, sodass Prozesse innerhalb der Labore im Teilnehmerkreis besser verglichen werden können.

Eine vergleichbare Aktivität wurde zwischen Mai und Juli 2024 von den NRZ für aviäre Influenza und Coronaviren im europäischen Kontext durchgeführt. Hier wurde neben dem H5-Assay auch ein Assay für das Screening auf IAV, mittels eines generischen IAV-Nachweises verteilt.^{4,5,10} An dieser Aktivität beteiligten sich 14 Expertenlabore aus 12 europäischen Ländern. Als Standard für den H5-Assay wurde hier nur IVT-2 verteilt. Eine Beurteilung der Daten aus beiden Aktivitäten zeigt eine vergleichbare Performance auf breiter europäischer Ebene sowie ähnliche Herausforderungen im Hinblick auf die Diversität der eingesetzten PCR-Reagenzien. Diese Beobachtung deckt sich mit Erfahrungen aus anderen Ringversuchen und Vergleichsstudien zur Verteilung von PCR-Tests.¹¹

Diese und vergleichbare Aktivitäten^{11–14} testen und demonstrieren die schnelle Verteilung und Etablierung eines neuen PCR-Assays im deutschen und europäischen Kontext. Der hier dargestellte Ansatz zeigt eine Strategie für die Versorgung von Diagnostiklaboren mit Tests und auch Kontrollmaterial auf, welche für die Detektion von neu auftretenden Pathogenen notwendig sind. Dies ist insbesondere dann von großer Bedeutung, wenn es sich um Pathogene handelt, für die noch keine kommerziell erhältlichen Tests verfügbar sind. Bei einem H5N1-Eintrag oder dem Auftreten neuer Pathogene können die Assays durch Aktivitäten wie die hier beschriebenen zur Verfügung gestellt und schnell eingesetzt werden. Hierdurch kann zum einen ein Viruseintrag zuverlässig identifiziert werden und zum anderen die Zeit, die für die Entwicklung eines neuen, standardisierten Tests notwendig ist, überbrückt werden.

Literatur

- 1 WHO, Influenza: A(H5N1). <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/influenza-h5n1>. Last review 27th Nov. 2024.
- 2 Plaza PI, Gamarra-Toledo V, Euguí JR, Lambertucci SA. Recent Changes in Patterns of Mammal Infection with Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N1) Virus Worldwide. *Emerg Infect Dis*. 2024 Mar;30(3):444-452. doi: 10.3201/eid3003.231098.
- 3 Richard J Webby, Timothy M Uyeki, An Update on Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N1) Virus, Clade 2.3.4.4b, *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 230, Issue 3, 15 September 2024, Pages 533–542, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiae379>.
- 4 Hassan, K.E.; Ahrens, A.K.; Ali, A.; El-Kady, M.F.; Hafez, H.M.; Mettenleiter, T.C.; Beer, M.; Harder, T. Improved Subtyping of Avian Influenza Viruses Using an RT-qPCR-Based Low Density Array: 'Riems Influenza a Typing Array', Version 2 (RITA-2). *Viruses* 2022, 14, 415. <https://doi.org/10.3390/v14020415>.
- 5 Hoffmann B, Hoffmann D, Henritzi D, Beer M, Harder TC. Riems influenza a typing array (RITA): An RT-qPCR-based low density array for subtyping avian and mammalian influenza a viruses. *Sci Rep*. 2016 Jun 3;6:27211. doi: 10.1038/srep27211.
- 6 RKI 2023. Hinweise zur Testung von Patientinnen und Patienten auf SARS-CoV-2. <https://www.rki.de/DE/Themen/Infektionskrankheiten/Infektionskrankheiten-A-Z/C/COVID-19/Diagnostik-Hinweise.html>.
- 7 Kammel M, Grunert HP, Zimmermann A, Martin A, Lindig V, Samuleit S, Dühring U, Adams-Bagusche M, Sander D, Zeichhardt H, Drosten C, Corman VM, Ciesek S, Rabenau HF, Obermeier M, Ehret R, Kaiser R, Huggett J, O'Sullivan D, Vallone PM, Cleveland MH, Falak S, Kummrow A, Valiente E, Macdonald R, Milavec M, Goseberg S, Kappler S, Weiss N, Vierbaum L, Kaiser P, Schellenberg I, Zeichhardt H. From crisis to routine – Standardization of SARS-CoV-2 genome detection by enhanced EQA schemes in a scientific pandemic network. *Int*

- J Med Microbiol. 2025 Jun;319:151656. doi: 10.1016/j.ijmm.2025.151656.
- 8 Lee JS, Goldstein JM, Moon JL, Herzegh O, Bagarozzi DA Jr, Oberste MS, Hughes H, Bedi K, Gerard D, Cameron B, Benton C, Chida A, Ahmad A, Petway DJ Jr, Tang X, Sulaiman N, Teklu D, Batra D, Howard D, Sheth M, Kuhnert W, Bialek SR, Hutson CL, Pohl J, Carroll DS. Analysis of the initial lot of the CDC 2019-Novel Coronavirus (2019-nCoV) real-time RT-PCR diagnostic panel. PLoS One. 2021 Dec 15;16(12):e0260487. doi: 10.1371/journal.pone.0260487.
 - 9 Wernike K, Keller M, Conraths FJ, Mettenleiter TC, Groschup MH, Beer M. Pitfalls in SARS-CoV-2 PCR diagnostics. Transbound Emerg Dis. 2021 Mar;68(2):253-257. doi: 10.1111/tbed.13684. Epub 2020 Jul 5. PMID: 32536002; PMCID: PMC7323359.
 - 10 Spackman E, Senne DA, Myers TJ, Bulaga LL, Garber LP, Perdue ML, Lohman K, Daum LT, Suarez DL. Development of a real-time reverse transcriptase PCR assay for type A influenza virus and the avian H5 and H7 hemagglutinin subtypes. J Clin Microbiol. 2002 Sep;40(9):3256-60. doi: 10.1128/JCM.40.9.3256-3260.2002.
 - 11 Heimsch KC, Bleicker T, Best TD, Presser LD, Molenkamp R, Jääskeläinen AJ, Milewska A, Šmahelová J, Baronti C, Pappa S, Tabain I, Cordeiro R, Marsili G, Huik K, Pinho Dos Reis V, Barzon L, Maes P, Drosten C, Corman VM. Coordinated implementation of a conventional PCR assay to detect all Ebola and Marburg virus species in a European laboratory network. J Clin Virol. 2025 May 28;178:105808. doi: 10.1016/j.jcv.2025.105808.
 - 12 Heimsch KC, Stanoeva KR, Mögling R, Kraus A, Broberg EK, Drexler JF, Reusken CBEM, Meijer A, Drosten C, Corman VM. External quality assessment of molecular detection and variant typing of SARS-CoV-2 in European expert laboratories in 2023. J Clin Microbiol. 2025 Apr 9;63(4):e0153824. doi: 10.1128/jcm.01538-24.
 - 13 Mögling R, Fischer C, Stanoeva KR, Melidou A, Almeida Campos AC, Drosten C, Biere B, Meijer A, Kraus A, Reusken CBEM, Drexler JF. Sensitivity of Detection and Variant Typing of SARS-CoV-2 in European Laboratories. J Clin Microbiol. 2022 Dec 21;60(12):e0126122. doi: 10.1128/jcm.01261-22.
 - 14 Fischer C, Mögling R, Melidou A, Kühne A, Oliveira-Filho EF, Wolff T, Reiche J, Broberg E, Drosten C, Meijer A, Leitmeyer K, Drexler JF, Reusken CBEM. Variable Sensitivity of SARS-CoV-2 Molecular Detection in European Expert Laboratories: External Quality Assessment, June and July 2020. J Clin Microbiol. 2021 Feb 18;59(3):e02676-20. doi: 10.1128/JCM.02676-20.

Autoren

- ^{a)} Dr. Kim Christin Heimsch | ^{a)} Tobias Bleicker |
^{b)} GfV Laborleiter-Arbeitsgruppe | ^{c,d)} Dr. Ralf Dürrwald |
^{c,d)} PD Dr. Thorsten Wolff | ^{e)} Prof. Dr. Martin Beer |
^{e)} Prof. Dr. Timm Harder | ^{a,f,g)} Dr. Victor Max Corman |
^{a,f,g,h)} Prof. Dr. Christian Drosten
- ^{a)} Institut für Virologie, Nationales Referenzzentrum für Coronaviren und DZIF-assoziiierter Partnerstandort Charité, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland
- ^{b)} Mitglieder der GfV-Laborleiter-Arbeitsgruppe:
Uni Leipzig – Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie, Uniklinik Aachen – Labordiagnostisches Zentrum Uniklinik RWTH Aachen, Universitätsklinikum Regensburg – Institut für Klinische Mikrobiologie und Hygiene, Uni Marburg -Institut für Virologie, Uni Innsbruck – Institut für Virologie, Universitätsklinikum Münster – Institut für Virologie, Universitätsklinikum Tübingen – Institut für Medizinische Virologie, Universität Würzburg – Institut für Virologie und Immunbiologie, Universitätsmedizin Frankfurt – Institut für Medizinische Virologie, Medizinische Hochschule Hannover – Institut für Virologie, Universitätsklinikum Bonn – Institut für Virologie, Universitätsklinikum Erlangen – Virologisches Institut, Universitätsklinikum des Saarlandes – Institut für Virologie, Universitätsklinikum Freiburg – Institut für Virologie, Labor Krause MVZ GmbH Kiel, Medizinische Universität Wien – Zentrum für Virologie, Universitätsmedizin Mainz – Institut für Virologie, Medizinisches Infektiologiezentrum Berlin – Medizinisches Labor MVZmib AG, Uniklinikum Ulm – Institut für Virologie, Max von Pettenkofer-Institut – Klinische Virologie, Uniklinikum Köln – Institut für Virologie, TU München – Institut für Virologie, Städtisches Klinikum Karlsruhe gGmbH – ZLMT, Abt. für Mikrobiologie, Universitätsklinikum Heidelberg – Zentrum für Infektiologie, Virologie, Universitätsmedizin Oldenburg – Universitätsinstitut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie, Thüringer Landesamt für Verbraucherschutz – Virologie, Universitätsklinikum Düsseldorf – Institut für Virologie, LADR Zentrallabor Dr. Kramer und Kollegen – Molekularbiologie
- ^{c)} Unit 17, Influenzaviren und weitere Viren des Respirationstraktes, Nationales Referenzzentrum für Influenzaviren, Robert Koch Institut, Berlin, Deutschland
- ^{d)} Unit 17, Influenzaviren und weitere Viren des Respirationstraktes, Konsiliarlabor für RSV, PIV und HMPV, Robert Koch Institut, Berlin, Germany

^{e)} Institut für Virusdiagnostik, Friedrich-Loeffler-Institut, Suedufer 10, 17493, Greifswald-Insel Riems, Germany

^{f)} German Center for Infection Research, associated partner Charité, Berlin, Germany

^{g)} Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH, Berlin, Germany

^{h)} Nationales Netzwerk Universitätsmedizin, Infrastruktur NUM-SAR

Korrespondenz: Victor.Corman@charite.de,
Christian.Drosten@charite.de

Autorenbeiträge

KCH: Formale Analyse, Methodik, Projektadministration, Validierung, Visualisierung, Schreiben – Originalentwurf, Schreiben – Überarbeitung & Redaktion; TB: Methodik, Validierung; Laborleiter-Arbeitsgruppe: Methodik, Validierung; RD: Schreiben – Überarbeitung & Redaktion; TW: Schreiben – Überarbeitung & Redaktion; MB: Schreiben – Überarbeitung & Redaktion; TH: Schreiben – Überarbeitung & Redaktion; CD & VC: Konzeptualisierung, Fördermittelakquise, Projektadministration, Ressourcen, Supervision, Schreiben – Überarbeitung & Redaktion

Interessenkonflikt

Die Autorinnen und Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Vorgeschlagene Zitierweise

Heimsch KC, Bleicker T, GfV Laborleiter-Arbeitsgruppe, Dürrwald R, Wolff T, Beer M, Harder T, Corman VM, Drosten C: Koordinierte Etablierung eines H5-Influenza-A-Virus-Tests in akademischen Versorgungslaboren im deutschsprachigen Raum

Epid Bull 2025;49:8-15 | DOI 10.25646/13577

Finanzierung

Die Arbeiten der Referenzlabore und diese Studie wurde gefördert durch das Bundesministerium für Gesundheit und das Bundesministerium für Landwirtschaft, Ernährung und Heimat sowie durch das europäische Programm DURABLE (Health Emergency Preparedness and Response) (101102733).

Open access



[Creative Commons Namensnennung 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Größerer Chikungunya-Fieber-Ausbruch auf Kuba

Kuba verzeichnet aktuell einen größeren Ausbruch arboviraler Infektionen, möglicherweise verstärkt durch die Einwirkung von Hurricane Melissa, der Ende Oktober auf Kuba traf. Das kubanische [Gesundheitsministerium](#) und die Pan-Amerikanische Gesundheitsorganisation [PAHO](#) verweisen vor allem auf hohe Chikungunya-Fallzahlen, nachdem in den letzten 5 Jahren keine Fälle im Land registriert worden waren. Trotz intensiver Vektorbekämpfungsmaßnahmen besteht weiterhin ein erhöhtes Expositionsrisiko.

In Deutschland wurden im Jahr 2025 bislang (Datenstand 2.12.2025) 171 importierte Chikungunya-Fälle an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelt; 33 Fälle stehen im Zusammenhang mit Reisen nach Kuba – vor allem im November und im Dezember, in denen auf Kuba infizierte Fälle > 90 % der Meldungen ausmachen. In den 4 Vorjahren (2021–2024) wurden keine Chikungunya-Fälle mit Reisebezug Kuba gemeldet, in den Jahren 2014, 2016 und 2020 jeweils nur 1 Einzelfall.

Im Gegensatz zum deutlichen Anstieg der Chikungunya-Fälle liegt die Zahl der nach Deutschland importierten Dengue-Fälle aus Kuba im Jahr 2025 mit 29 Fällen im Bereich des Medians der 10 Vorjahre (n=27 Fälle, ausgenommen die COVID-19-Pandemiejahre 2020/2021).

Die Monate Oktober bis März stellen in Deutschland die Hauptreisezeit nach Kuba dar. Die Reiseaktivität könnte jedoch seit November 2025 durch die Auswirkungen des Hurricanes reduziert sein.

Es besteht seit Oktober 2025 ein gegenüber den Vorjahren deutlich erhöhtes Risiko für Chikungunya-Fieber bei Reisen nach Kuba. Bei Rückkehrenden aus Kuba mit Symptomen wie Fieber, ausgeprägten Gelenkschmerzen, Myalgien oder Exanthem sollte neben Dengue auch an Chikungunya-Fieber gedacht werden.

In der Europäischen Union sind 2 Impfstoffe gegen Chikungunya zugelassen; die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt die Impfung seit Juli 2025 für Personen ab 12 Jahren, die u. a. in Gebiete mit aktuellem Ausbruchsgeschehen (wie z. B. aktuell auf Kuba) reisen. Momentan besteht ein Lieferengpass des Impfstoffs [Vimkunya](#) bis voraussichtlich 29.12.2025.

Reisende können ihr Infektionsrisiko durch konsequenten, ganztägigen Mückenschutz reduzieren (bedeckende Kleidung, Repellenzien, Schlafen unter Bettnetzen).

Hinweise zu externen Anbietern für reisemedizinische Beratung sind auf der Seite www.rki.de/reise zugänglich, das RKI selbst führt keine individuelle reisemedizinische Beratung durch. Die Impfeempfehlungen und wissenschaftlichen Begründungen der STIKO sind auf der Seite www.stiko.de zugänglich.

Robert Koch-Institut | Abt. 3 Infektionsepidemiologie | FG 35 Gastrointestinale Infektionen, Zoonosen und tropische Infektionen

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

48. Woche 2025 (Datenstand: 3. Dezember 2025)

Ausgewählte gastrointestinale Infektionen

	Campylobacter-Enteritis			Salmonellose			EHEC-Enteritis			Norovirus-Gastroenteritis			Rotavirus-Gastroenteritis		
	2025		2024	2025		2024	2025		2024	2025		2024	2025		2024
	48.	1.–48.	1.–48.	48.	1.–48.	1.–48.	48.	1.–48.	1.–48.	48.	1.–48.	1.–48.	48.	1.–48.	1.–48.
Baden-Württemberg	48	3.896	3.979	12	1.221	1.428	14	426	338	72	5.498	4.204	11	2.075	1.429
Bayern	78	6.427	5.834	21	1.747	1.749	9	536	329	94	8.464	9.319	27	3.942	2.360
Berlin	30	2.083	1.665	5	363	611	1	266	136	63	2.920	3.662	5	1.551	1.136
Brandenburg	29	1.690	1.447	5	297	414	3	192	117	74	3.236	3.795	12	2.386	1.283
Bremen	11	367	308	0	49	61	0	66	19	9	453	344	2	164	97
Hamburg	4	1.174	1.050	0	191	217	1	169	87	13	1.629	1.963	2	816	658
Hessen	44	3.191	3.094	8	808	918	7	509	339	35	4.617	3.510	29	1.966	1.329
Mecklenburg-Vorpommern	16	1.378	1.183	3	241	273	1	295	122	46	2.114	2.280	8	1.433	588
Niedersachsen	52	3.837	4.065	7	773	1.031	9	875	687	62	5.962	5.752	16	3.933	1.450
Nordrhein-Westfalen	111	10.947	10.229	23	1.950	2.206	24	1.403	1.086	229	15.662	14.330	29	6.139	3.774
Rheinland-Pfalz	26	2.764	2.713	15	554	634	3	296	244	39	4.049	3.296	19	2.009	912
Saarland	10	811	696	2	120	144	0	85	22	25	979	728	0	784	247
Sachsen	52	3.446	3.332	3	619	727	4	297	271	96	6.369	6.982	68	3.060	2.036
Sachsen-Anhalt	34	1.473	1.287	7	342	443	3	158	161	71	3.627	3.958	29	2.279	768
Schleswig-Holstein	25	1.446	1.366	7	224	259	7	292	182	32	2.044	2.164	9	909	544
Thüringen	25	1.534	1.540	6	565	745	4	199	113	54	3.392	3.532	19	1.987	1.590
Deutschland	595	46.464	43.788	124	10.064	11.860	90	6.064	4.253	1.014	71.015	69.819	285	35.433	20.201

Ausgewählte Virushepatitiden und respiratorisch übertragene Krankheiten

	Hepatitis A			Hepatitis B			Hepatitis C			Tuberkulose			Influenza		
	2025		2024	2025		2024	2025		2024	2025		2024	2025		2024
	48.	1.–48.	1.–48.	48.	1.–48.	1.–48.	48.	1.–48.	1.–48.	48.	1.–48.	1.–48.	48.	1.–48.	1.–48.
Baden-Württemberg	2	111	98	36	1.890	2.369	23	994	1.133	4	489	551	177	34.118	24.252
Bayern	1	160	134	49	2.904	3.785	28	1.313	1.516	9	499	565	586	73.893	46.264
Berlin	2	55	63	15	1.178	1.333	11	499	535	9	309	295	112	15.851	5.992
Brandenburg	2	35	31	4	258	403	3	145	150	4	108	117	76	18.433	7.161
Bremen	1	9	10	8	262	321	2	84	159	0	61	55	16	1.228	797
Hamburg	1	38	32	13	1.051	1.349	8	237	312	1	149	200	72	10.241	4.202
Hessen	2	83	84	8	1.070	1.669	12	526	668	5	399	493	144	21.328	11.938
Mecklenburg-Vorpommern	2	24	14	3	125	233	2	83	131	0	46	57	52	13.486	6.654
Niedersachsen	1	93	78	31	1.650	1.799	9	655	739	4	275	271	103	28.931	12.622
Nordrhein-Westfalen	5	239	214	61	3.732	4.626	28	1.742	2.213	19	782	887	327	64.938	29.575
Rheinland-Pfalz	2	82	41	10	871	1.340	5	345	384	1	190	162	123	17.248	10.316
Saarland	0	16	16	7	208	312	3	137	188	0	44	50	26	3.276	1.620
Sachsen	0	40	27	4	333	444	2	213	227	2	139	150	301	44.171	20.787
Sachsen-Anhalt	0	14	33	9	328	347	2	115	151	2	71	89	175	26.527	12.313
Schleswig-Holstein	0	24	25	5	450	668	2	278	370	2	82	116	40	10.780	4.466
Thüringen	0	26	21	5	172	234	1	116	121	2	71	84	107	18.101	8.500
Deutschland	21	1.049	921	268	16.482	21.232	141	7.482	8.997	64	3.714	4.142	2.437	402.550	207.459

Ausgewählte impfpräventable Krankheiten

	Masern			Mumps			Röteln			Keuchhusten			Windpocken		
	2025		2024	2025		2024	2025		2024	2025		2024	2025		2024
	48.	1.–48.	1.–48.	48.	1.–48.	1.–48.	48.	1.–48.	1.–48.	48.	1.–48.	1.–48.	48.	1.–48.	1.–48.
Baden-Württemberg	1	48	67	0	15	36	0	1	1	13	789	4.304	60	3.022	2.826
Bayern	1	44	69	0	57	64	0	0	4	7	1.120	4.779	113	5.173	3.981
Berlin	0	12	94	0	17	19	0	0	1	1	179	846	19	911	1.037
Brandenburg	0	4	4	0	11	6	0	0	1	5	282	1.318	13	599	580
Bremen	0	1	2	0	2	5	0	0	0	0	20	81	3	137	157
Hamburg	0	3	16	0	5	15	0	0	1	0	143	441	8	596	460
Hessen	0	19	40	0	22	27	0	1	0	3	355	935	19	874	873
Mecklenburg-Vorpommern	0	1	0	0	0	0	0	0	0	4	185	262	7	240	208
Niedersachsen	0	19	50	1	32	29	0	0	0	6	349	1.304	24	1.268	1.177
Nordrhein-Westfalen	0	42	243	2	95	106	0	1	1	22	891	3.752	58	3.544	3.171
Rheinland-Pfalz	0	18	9	1	17	25	0	0	2	11	343	920	13	741	525
Saarland	0	1	10	0	1	4	0	0	0	0	141	341	3	117	104
Sachsen	0	11	21	0	18	9	0	0	0	7	781	1.677	33	1.702	1.721
Sachsen-Anhalt	0	3	1	1	4	3	0	0	0	8	608	991	3	231	213
Schleswig-Holstein	0	0	3	1	10	16	0	0	0	0	139	492	12	482	469
Thüringen	0	1	7	0	3	8	0	0	0	9	542	1.369	27	414	357
Deutschland	2	227	636	6	309	372	0	3	11	96	6.867	23.812	415	20.051	17.859

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

	<i>Acinetobacter</i> ¹			Enterobacterales ¹			<i>Clostridioides difficile</i> ²			MRSA ³			COVID-19 ⁴		
	2025		2024	2025		2024	2025		2024	2025		2024	2025		2024
	48.	1.–48.	1.–48.	48.	1.–48.	1.–48.	48.	1.–48.	1.–48.	48.	1.–48.	1.–48.	48.	1.–48.	1.–48.
Baden-Württemberg	4	88	101	31	1.204	1.071	2	94	93	0	92	95	673	11.157	23.391
Bayern	1	88	115	20	1.090	1.247	5	248	211	1	117	123	672	18.791	43.940
Berlin	1	66	101	11	689	665	0	44	45	1	56	67	342	5.760	8.505
Brandenburg	1	14	23	3	202	222	1	96	72	0	30	26	305	4.360	7.150
Bremen	0	3	1	0	25	43	0	17	9	0	0	3	29	528	1.211
Hamburg	0	22	27	4	405	416	0	39	36	0	47	38	139	2.783	5.082
Hessen	0	71	75	18	1.086	1.138	0	88	113	0	93	99	427	7.335	15.868
Mecklenburg-Vorpommern	0	10	12	11	117	179	1	54	27	0	22	16	373	3.182	7.078
Niedersachsen	0	45	69	18	757	770	2	156	167	0	95	110	553	7.057	18.123
Nordrhein-Westfalen	1	176	158	29	2.326	2.138	24	624	557	6	265	296	1.212	20.574	44.935
Rheinland-Pfalz	0	21	19	9	438	398	0	90	70	0	31	24	379	5.554	10.275
Saarland	0	8	3	0	55	51	0	25	15	0	10	16	51	1.550	2.751
Sachsen	2	15	19	1	298	288	4	314	267	1	62	69	856	9.415	18.932
Sachsen-Anhalt	0	20	10	0	186	196	2	85	83	1	42	47	550	4.850	11.641
Schleswig-Holstein	1	38	24	2	237	257	1	55	45	1	22	25	248	3.751	7.825
Thüringen	0	16	13	6	173	126	3	51	51	0	28	44	267	2.952	6.621
Deutschland	11	701	770	163	9.288	9.205	45	2.080	1.861	11	1.012	1.098	7.076	109.599	233.328

1 Infektion und Kolonisation

(bei Nachweis einer Carbenemase-Determinante oder verminderter Empfindlichkeit gegenüber Carbenemen nach jeweils geltender Falldefinition, s. www.rki.de/falldefinitionen)2 *Clostridioides-difficile*-Erkrankung, schwere Verlaufsform3 Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*, invasive Infektion

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

Weitere ausgewählte meldepflichtige Infektionskrankheiten

Krankheit	2025		2024
	48.	1.–48.	1.–48.
Adenovirus-Konjunktivitis	0	296	320
Bornavirus-Erkrankung	0	4	3
Botulismus	0	9	9
Brucellose	0	37	50
Candida auris, invasive Infektion	0	14	20
Chikungunyavirus-Erkrankung	5	169	47
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit	1	125	120
Denguefieber	5	806	1.652
Diphtherie	0	44	53
Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)	2	674	676
Giardiasis	37	2.795	2.650
Haemophilus influenzae, invasive Infektion	31	1.431	1.559
Hantavirus-Erkrankung	5	277	411
Hepatitis D	0	8	112
Hepatitis E	72	4.885	4.449
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	0	171	59
Kryptosporidiose	43	2.664	3.137
Legionellose	33	2.111	2.093
Lepra	0	2	1
Leptospirose	0	166	302
Listeriose	10	564	632
Malaria	9	831	882
Meningokokken, invasive Infektion	0	278	312
Mpox	9	483	223
Nicht-Cholera-Vibrien-Erkrankung	0	3	5
Ornithose	0	17	35
Paratyphus	0	47	51
Pneumokokken, invasive Infektion	142	9.653	7.682
Q-Fieber	0	70	90
RSV-Infektion (Respiratorisches Synzytial-Virus)	273	66.583	43.698
Shigellose	74	3.086	2.072
Trichinellose	0	2	3
Tularämie	0	171	186
Typhus abdominalis	1	83	74
West-Nil-Fieber*	0	12	47
Yersiniose	50	3.497	2.858
Zikavirus-Erkrankung	0	15	33

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).

* reiseassoziierte und autochthone WNV-Fälle

Monatsstatistik nichtnamentlicher Meldungen ausgewählter Infektionen gemäß § 7 (3) IfSG nach Bundesländern

Berichtsmonat: September 2025 (Datenstand: 1. Dezember 2025)

	Syphilis*			HIV-Infektion			Echinokokkose			Toxoplasm., konn.		
	2025		2024	2025		2024	2025		2024	2025		2024
	Sept	Januar – Sept		Sept	Januar – Sept		Sept	Januar – Sept		Sept	Januar – Sept	
Baden-Württemberg	–	–	–	20	295	303	1	26	33	0	0	0
Bayern	–	–	–	51	407	457	2	27	34	0	0	3
Berlin	–	–	–	21	186	217	1	8	11	0	0	0
Brandenburg	–	–	–	3	48	63	1	2	5	0	1	0
Bremen	–	–	–	2	46	56	0	2	1	0	0	0
Hamburg	–	–	–	15	162	161	0	2	9	0	0	0
Hessen	–	–	–	16	145	145	1	12	12	0	0	1
Mecklenburg-Vorpommern	–	–	–	2	41	46	0	1	0	0	0	0
Niedersachsen	–	–	–	29	230	219	0	2	8	0	0	0
Nordrhein-Westfalen	–	–	–	40	391	419	3	17	19	0	0	2
Rheinland-Pfalz	–	–	–	8	66	106	0	3	5	0	0	1
Saarland	–	–	–	0	21	21	1	1	0	0	0	0
Sachsen	–	–	–	12	115	90	0	6	8	0	1	2
Sachsen-Anhalt	–	–	–	4	41	66	0	1	1	0	0	0
Schleswig-Holstein	–	–	–	12	75	92	0	3	3	0	0	0
Thüringen	–	–	–	4	40	42	0	0	1	0	0	0
Deutschland	–	–	–	239	2.309	2.503	10	113	150	0	2	9

(Hinweise zu dieser Statistik s. Epid Bull 41/2001: 311-314)

* Derzeit stehen keine aktualisierten Daten zur Syphilis zur Verfügung.