

Hintergrund

Das Niedersächsische Landesgesundheitsamt (NLGA) führt in Kooperation mit den niedersächsischen Landkreisen (LK), kreisfreien Städten (kf. Städte) und der Region Hannover seit 2004 eine Surveillance (Überwachung) von akuten Atemwegserkrankungen in Niedersachsen durch. Das Ziel dieser ARE-Surveillance (ARE für Akute Respiratorische Erkrankungen) besteht darin, zeitnah und flächendeckend sowohl den aktuellen Anteil erkrankter Personen mit ARE-Symptomatik festzustellen als auch die aktuell vorherrschenden viralen Erreger zu identifizieren. Durch die Kooperation mit Mecklenburg-Vorpommern und Sachsen-Anhalt kann eine überregionale Einordnung der niedersächsischen Surveillance-Daten vorgenommen werden. Dazu visualisiert eine gemeinsame Karte die regionale Verteilung der ARE-Aktivitäten über die Bundesländergrenzen hinweg. Durch die kleinräumigen Auswertungen sind auch die Gesundheitsämter auf der lokalen Ebene gegenüber der Öffentlichkeit und Presse auskunftsfähig. Ein besonderer Vorteil ergibt sich aus der nun seit vielen Jahren kontinuierlichen Datenerhebung. Abweichungen vom saisontypischen Verlauf sind deutlich erkennbar, wodurch eine Frühwarnfunktion z. B. bezüglich eines epidemischen Geschehens ermöglicht wird. Dabei sind auch andere Surveillance-Systeme zu berücksichtigen (z. B. Sentinelsystem der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) am Robert Koch-Institut (RKI) und das Meldesystem nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG)).

Methodik

Die Surveillance besteht aus zwei Modulen, der virologischen Surveillance und der Erfassung des ARE-Krankenstands in vorschulischen Kindertageseinrichtungen (Kitas).

Virologische Surveillance

Bei der virologischen Surveillance werden in Laboruntersuchungen relevante virale Erreger von ARE identifiziert. Dazu werden in 39 ausgewählten Arztpraxen (überwiegend Kinderärzte und Allgemeinmediziner) und in 4 Krankenhäusern in Niedersachsen (Abb. 1) bei Patienten, die Anzeichen einer Atemwegserkrankung haben, Rachenabstriche entnommen. Die Proben werden am NLGA auf Adeno-, Influenza-, Metapneumo-, Picorna- und Respiratory syncytial-Viren (RSV) getestet. Die Testungen erfolgen molekularbiologisch mittels PCR. Zudem wird durch Virusisolierung auf Zellkulturen eine weitere Differenzierung dieser Virusnachweise (Influenza-, Picornaviren) durchgeführt. Der Berichtszeitraum umfasst die 27. Kalenderwoche (KW) 2017 bis 26. KW 2018.

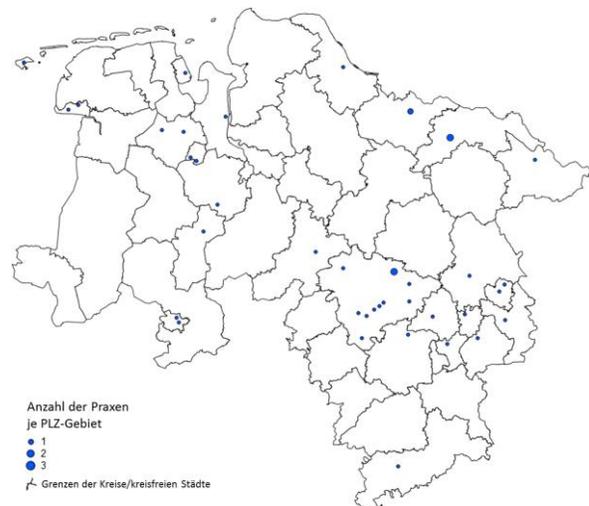


Abb. 1: Standorte der einsendenden Praxen in Niedersachsen nach PLZ

ARE-Krankenstandserfassung

Kitas sind für ein Frühwarnsystem sowie zur Verlaufsbeobachtung der jährlichen Influenza-Saison besonders gut geeignet, da Kinder durch ihre hohe Empfänglichkeit für Infektionen, eine längere Virusausscheidung und durch die engen Kontakte untereinander eine bedeutsame Rolle für die Übertragung von respiratorischen Infektionen spielen. Aus diesem Grund werden während der Surveillance-Saison (40. KW bis 20. KW) ARE-bedingte Krankenstände in Kitas erfasst.

In den 374 teilnehmenden Kitas (Abb. 2) aus 38 von 44 niedersächsischen LK, kf. Städten und der Region Hannover (LK und kf. Stadt Osnabrück werden zusammen gezählt) werden rund 31 000 Kinder betreut. Von allen ca. 204 000 Kindern zwischen 3 und 6 Jahren in Niedersachsen werden damit ungefähr 15 % mit der ARE-Surveillance erfasst (Bevölkerung 2016).

Für die Bestimmung des ARE-Krankenstandes erfolgt einmal wöchentlich eine Zählung der aktuell an ARE erkrankten Kinder (wegen ARE fehlende Kinder und Kinder, die trotz ARE-Symptomatik die Kita besuchen). Die von den teilnehmenden Kitas ermittelte Anzahl wird an die Gesundheitsämter übermittelt und von dort an das NLGA berichtet. Der prozentuale Anteil der an ARE erkrankten Kinder im Verhältnis zu allen in den teilnehmenden Kitas betreuten Kindern wird separat für jeden Landkreis bestimmt. Für die Einteilung in ARE-Aktivitätsstufen werden jährlich aus allen wochenweise erhobenen ARE-Krankenständen der vorhergehenden vier Saisons für jeden Landkreis Perzentile berechnet. Die Perzentilengrenzen für die fünf Aktivitätsstufen sind in Tabelle 1 dargestellt. Die Ergebnisse werden quantitativ und kartographisch ausgewertet und visualisiert.

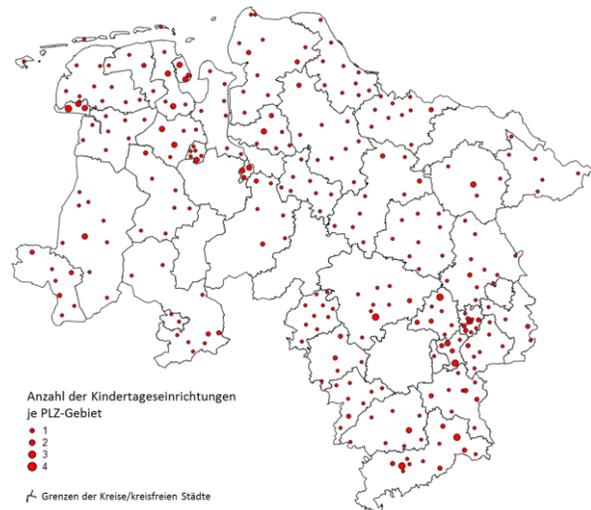


Abb. 2: Standorte der teilnehmenden Kindertageseinrichtungen in Niedersachsen nach PLZ

Tab. 1: Bewertungsschema zur Bestimmung der ARE-Aktivität

	ARE-Aktivität	Stufe
Unterhalb des 25. Perzentils	keine	0
25. Perzentil bis 50. Perzentil	gering	1
50. Perzentil bis 75. Perzentil	mittel	2
75. Perzentil bis 90. Perzentil	hoch	3
Über 90. Perzentil	sehr hoch	4

Ergebnisse

Virologische Surveillance

Im Zeitraum Juli 2017 (KW 27) bis Juni 2018 (KW 26) wurden insgesamt 4325 Rachenabstrichproben auf fünf Gruppen viraler Erreger von ARE untersucht (Adeno-, Influenza-, Metapneumo-, Picorna- und RS-Virus).

Influenzaviren

Die Influenza-Epidemie 2017 / 2018 zeigte eine ähnlich starke Ausprägung wie die vorhergehenden ebenfalls starken Saisons. Über die gesamte Saison konnte von 961 Influenza-positiv getesteten Abstrichen 35-mal (4 %) der Influenza-Subtyp A(H3N2), 276-mal (29 %) die pandemische Influenza A(H1N1)pdm09 und 642-mal (67 %) Influenza B nachgewiesen werden. Im gesamten Saisonverlauf 2017 / 2018 lag die höchste Influenza-Positivrate bei 55 % in der 8. KW. Der erste Influenzanachweis war in der 43. KW 2017 zu verzeichnen. Positivitäten > 5 % wurden von der 51. KW 2017 bis zur 15. KW 2018 beobachtet, danach traten nur noch sporadische Fälle auf (der letzte in der 19. KW). Influenza-B-Nachweise traten verstärkt bereits ab der 1. KW auf. Unter den Influenza-A-Nachweisen hatten die Influenza-A(H3N2)-Fälle lediglich einen Anteil von 11 %, Influenza-A(H1N1)-Nachweise einen Anteil von 89 % (Abb. 3). Über die Anzucht auf Zellkulturen gelang 531-mal die Isolierung von Influenzaviren (166-mal Influenza A, 365-mal Influenza B). Eine Auswahl dieser Isolate wurde dem Nationalen Referenzzentrum zur weiteren Charakterisierung übersandt.

Wie den Wochenberichten der Arbeitsgemeinschaft Influenza zu entnehmen war, entsprach die Mehrzahl der Influenza B-Isolate der Yamagata-Linie. Diese war im trivalenten Impfstoff nicht enthalten. Da die in der Saison 2017 / 2018 zirkulierenden Varianten von Influenza A(H1N1) sowie Influenza B der Yamagata-Linie eine gute Übereinstimmung mit den Referenzstämmen gezeigt haben, wurde die Impfstoffempfehlung in dieser Hinsicht nicht verändert. Demgegenüber wurden die Komponenten von Influenza A(H3N2) sowie von Influenza B (Victoria-Linie) ausgetauscht.

Für die Saison 2018 / 2019 wurden als Impfstoffkomponenten folgende Virusstämme empfohlen:

- 1 ein A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09 – like Stamm,
- 2 ein A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 – like Stamm,
- 3 ein B/Colorado/06/2017 – like Stamm (Victoria-Linie)
- 4 ein B/Phuket/3073/2013 – like Stamm (Yamagata-Linie) für quadrivalente Impfstoffe

Weitere Viren

Bei den weiteren nachgewiesenen Viren handelte es sich im Wesentlichen um Adeno-, Picorna- und RS-Viren (Tab. 2, Abb. 4). In geringerer Zahl konnten im gesamten Saisonverlauf 107-mal Metapneumoviren nachgewiesen werden. Picornavirusnachweise (Entero- und Rhinoviren) zeigten in der Saison 2017 / 2018 den erwarteten Verlauf mit einer Betonung im Sommer und Herbst 2017 sowie im Frühjahr 2018. Adenoviren waren wie schon in den vergangenen Jahren gleichmäßig und ohne besondere saisonale Häufung nachweisbar. Die RS-Virus-Aktivität zeigte einen zweigipfligen

Tab. 2: Überblick über die Virusnachweise der Saison 2017 / 2018 (27. KW 2017 – 26. KW 2018), Nachweise mittels Polymerasekettenreaktion (PCR)

Erreger	Anzahl der Nachweise
Influenzavirus A	319
Influenzavirus B	642
Adenovirus	462
Picornavirus	730
RS-Virus	506
Metapneumovirus	107
Nachweise	2766
Gesamtproben	4325
Nachweise / Gesamtproben	64%

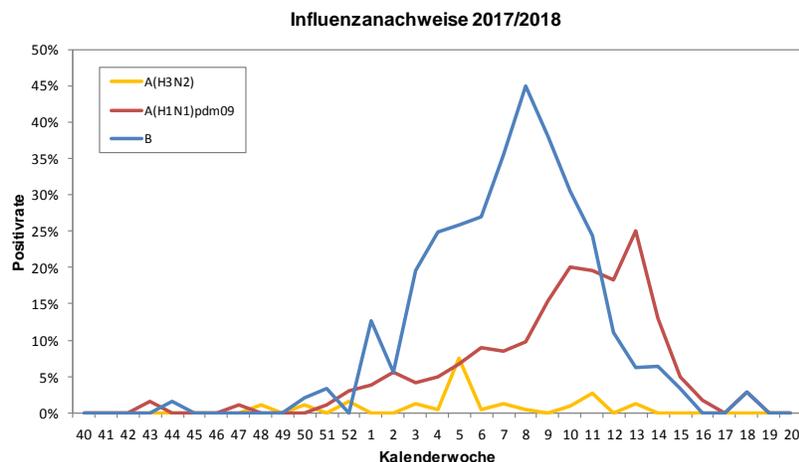


Abb. 3: Influenzanachweise differenziert nach (Sub-)Typ

Verlauf mit einer maximalen Positivrate von 25 % in der 4. KW und von ebenfalls 25 % in der 13. KW. Die durchschnittliche Positivrate war mit 11,7 % nicht ganz so hoch wie in der Saison 2016 / 2017 (15,2 %) aber immer noch deutlich höher als in den Saisons 2014 / 2015 mit 6,0 % und 2015 / 2016 mit 3,9 %. RS-Viren der Subgruppen B traten mit einem Anteil von 78 % an allen RSV-Nachweisen in weit stärkerem Maß auf als in der vorhergehenden Saison (29 %).

Über die Anzucht auf Zellkulturen, die stichprobenartig durchgeführt wurde, gelang 129-mal die Isolierung von Adenoviren.

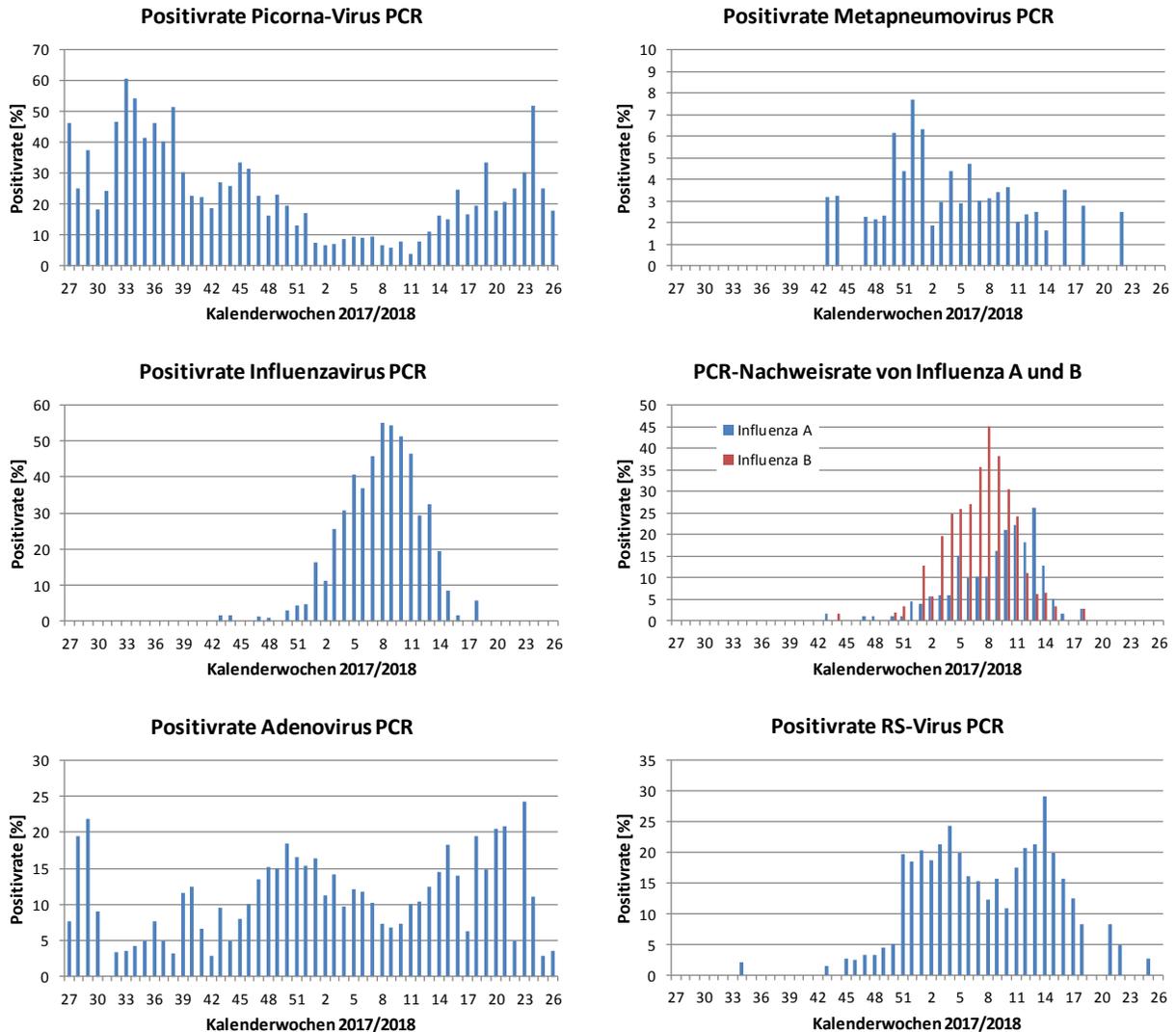


Abb. 4: Virusnachweise durch die PCR nach Kalenderwochen 2017 / 2018 (27. KW 2017 – 26. KW 2018)

ARE-Aktivität

Die ARE-Aktivität war in der Saison 2017 / 2018 schon vor den Weihnachtsferien deutlich erhöht. Länger als in den vorhergehenden Jahren, nämlich von der 4. bis zur 12. KW, war die ARE-Aktivität hoch (mindestens 60 % der LK berichteten eine hohe oder sehr hohe ARE-Aktivität). Nach einem Höhepunkt in der 9. KW war ab der 10. KW ein deutlich rückläufiger Trend zu beobachten. In der 9. KW berichteten 89 % der LK eine sehr hohe ARE-Aktivität. Somit lagen die Spitzenwerte deutlich höher als in den vorangegangenen Saisons 2014 / 2015 und 2015 / 2016 und 2016 / 2017, die bereits starke ARE-Saisons waren. In schwachen ARE-Saisons, z.B. 2013 / 2014 berichteten maximal 25 % der LK eine sehr hohe ARE-Aktivität.

In Abbildung 6 sind exemplarisch die ARE-Aktivitätskarten einiger ausgewählter Kalenderwochen dargestellt. Im November 2017 waren vorübergehend die im südlichen Niedersachsen liegenden LK besonders betroffen, später stieg dann die ARE-Aktivität in ganz Niedersachsen sehr hoch.

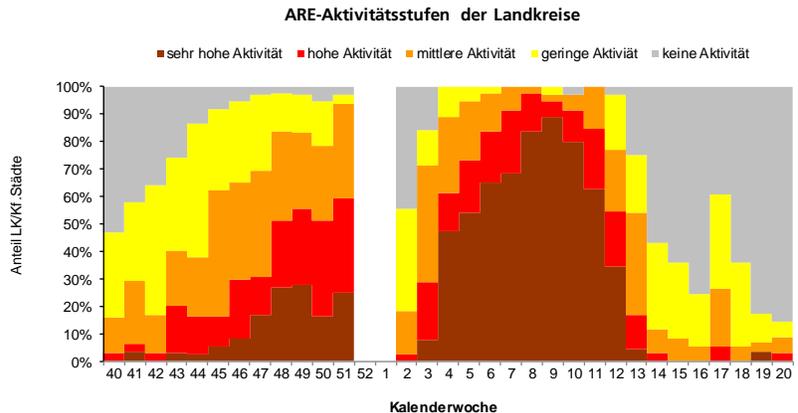


Abb. 5: ARE-Aktivität im zeitlichen Verlauf, Saison 2017 / 2018, Anteil an den teilnehmenden niedersächsischen LK / kf. Städten in Prozent. Weiße Bereiche symbolisieren das ferien- und feiertagsbedingte Aussetzen der Surveillance.

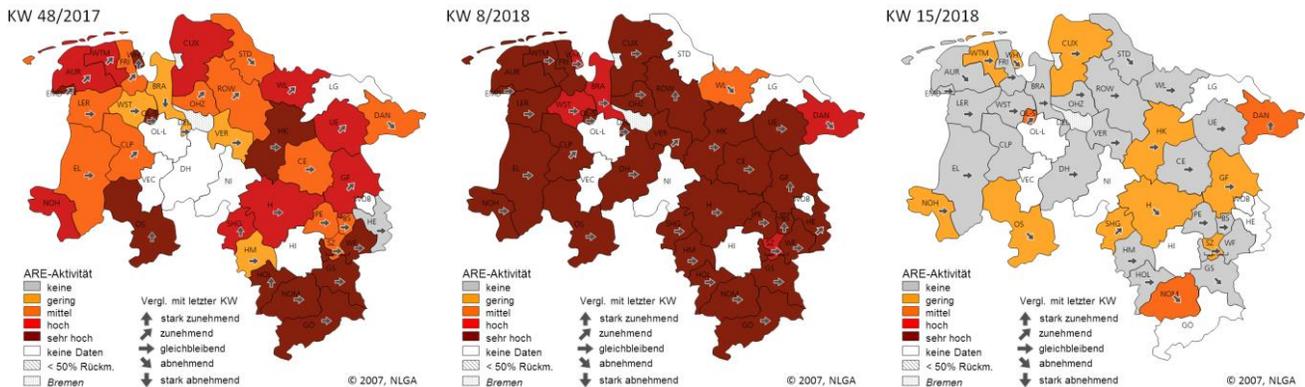


Abb. 6: Verlauf der ARE-Aktivität nach Angaben zum ARE-bedingten Krankenstand in den Kindertageseinrichtungen für ausgewählte Kalenderwochen 2017 und 2018 in Niedersachsen

Zahlen aus dem IfSG-Meldewesen

Zwischen der 40. KW 2017 und der 20. KW 2018 wurden insgesamt 17.748 laborbestätigte Influenzafälle (Vorjahr 5113) gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) an das NLGA übermittelt. Darin sind auch die im Rahmen der virologischen Surveillance identifizierten Fälle enthalten. In 98 % der übermittelten Fälle erfolgte eine Differenzierung des Influenza-Typs. Der Anteil von Influenza B an allen differenzierten Viren betrug 72 % (Vorjahr 7 %). Von den subtypisierten Influenza A-Nachweisen entfielen 94 % auf Influenza A(H1N1)pdm09 und 6 % auf Influenza A(H3N2). Es wurden 104 durch Laboruntersuchungen bestätigte Influenza-Todesfälle übermittelt (Vorjahr 35) (Stand 22.06.2018).

Bewertung

Kombination der Module

Geht man davon aus, dass sowohl die erhobenen Krankenstandsdaten als auch die Ergebnisse der virologischen Surveillance für die jeweilige Zielpopulation eine hinreichende Repräsentativität aufweisen, obwohl die Zielpopulationen nicht exakt übereinstimmen, kann man die Ergebnisse beider Module sinnvoll miteinander kombinieren. Abbildung 8 visualisiert diese Kombination für die letzten drei ARE-Saisons.

Saisonvergleich mit den Vorjahren

Da die ARE-Surveillance in Niedersachsen nun schon über 14 Saisons in dieser Form durchgeführt wurde, können die Ergebnisse der Vorjahre gut zum Vergleich heran gezogen und somit Besonderheiten bzw. Abweichungen vom typischen saisonalen Verlauf erkannt werden.

ARE-Krankenstand

Allen bisher erfassten Saisons ist gemeinsam, dass der über alle LK und kf. Städte gemittelte ARE-Krankenstand ab der 45. KW anstieg und nach den Weihnachtsferien zunächst gering war, in den folgenden Wochen erneut anstieg und ein Maximum zwischen der 3. und 11. KW erreichte (Abb. 7). Spätestens nach den Osterferien (jährlich wechselnd zwischen der 11. und 16. KW) stellten sich dann die als Hintergrundaktivität anzusehenden ARE-Krankenstandswerte ein. Ausnahme war die Saison 2015 / 2016, bei der der ARE-Krankenstand von der 13. KW bis zur 17. KW vor dem erwarteten Abfall noch einmal auf über 10 % anstieg. Die aktuelle Saison 2017 / 2018 war durch die höchsten bisher ermittelten ARE-Krankenstände gekennzeichnet. Der ARE-Krankenstand überschritt in der 9. KW sogar 20 %. Der bis dahin höchste ARE-Krankenstand lag bei 19 % in der 8. KW 2013.

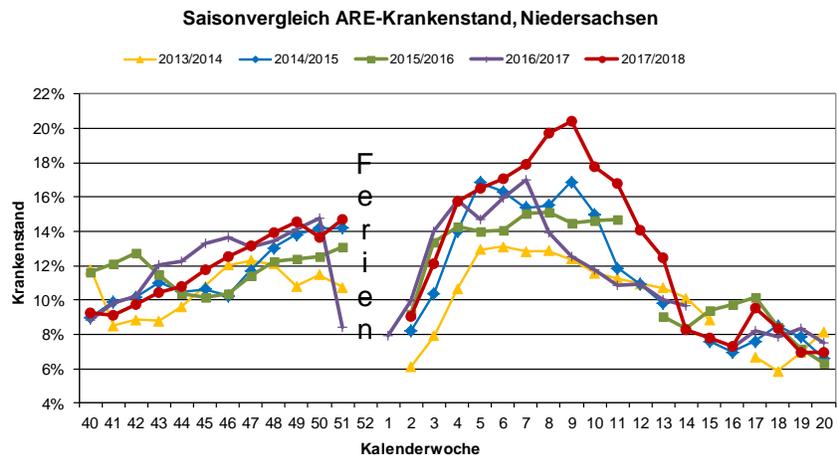


Abb. 7: ARE-Krankenstand der letzten fünf ARE-Saisons aller teilnehmenden Kitas in Niedersachsen, (40. KW – 20. KW)

Virologische Surveillance

Betrachtet man den ARE-Krankenstand in Verbindung mit den nachgewiesenen Viren aus der virologischen Surveillance (Abb. 8) im Saisonvergleich, ist zu erkennen, dass in der aktuellen Saison 2017 / 2018 und in der Saison 2016 / 2017, im Vergleich zu den vorhergehenden Saisons 2015 / 2016 und 2014 / 2015 (nicht dargestellt) der Anteil der in der Surveillance identifizierten Viren insgesamt hoch war (farbiger Anteil der Grafiken, Abb. 8). Da in der Saison 2017 / 2018 auch der ARE-Krankenstand Spitzenwerte zeigte, und die Influenza-Positivrate (bis zu 55 %) einen hohen Wert erreichte, ist festzustellen, dass es sich um die vierte starke Influenza-Saison in Folge gehandelt hat, die die Stärke der vorhergehenden Saisons sogar übertraf.

Sie war gekennzeichnet durch extrem hohe Krankenstände in Verbindung mit einer hohen Positivrate sowohl für Influenza-Viren als auch für RS-Viren (orange in Abb. 8).

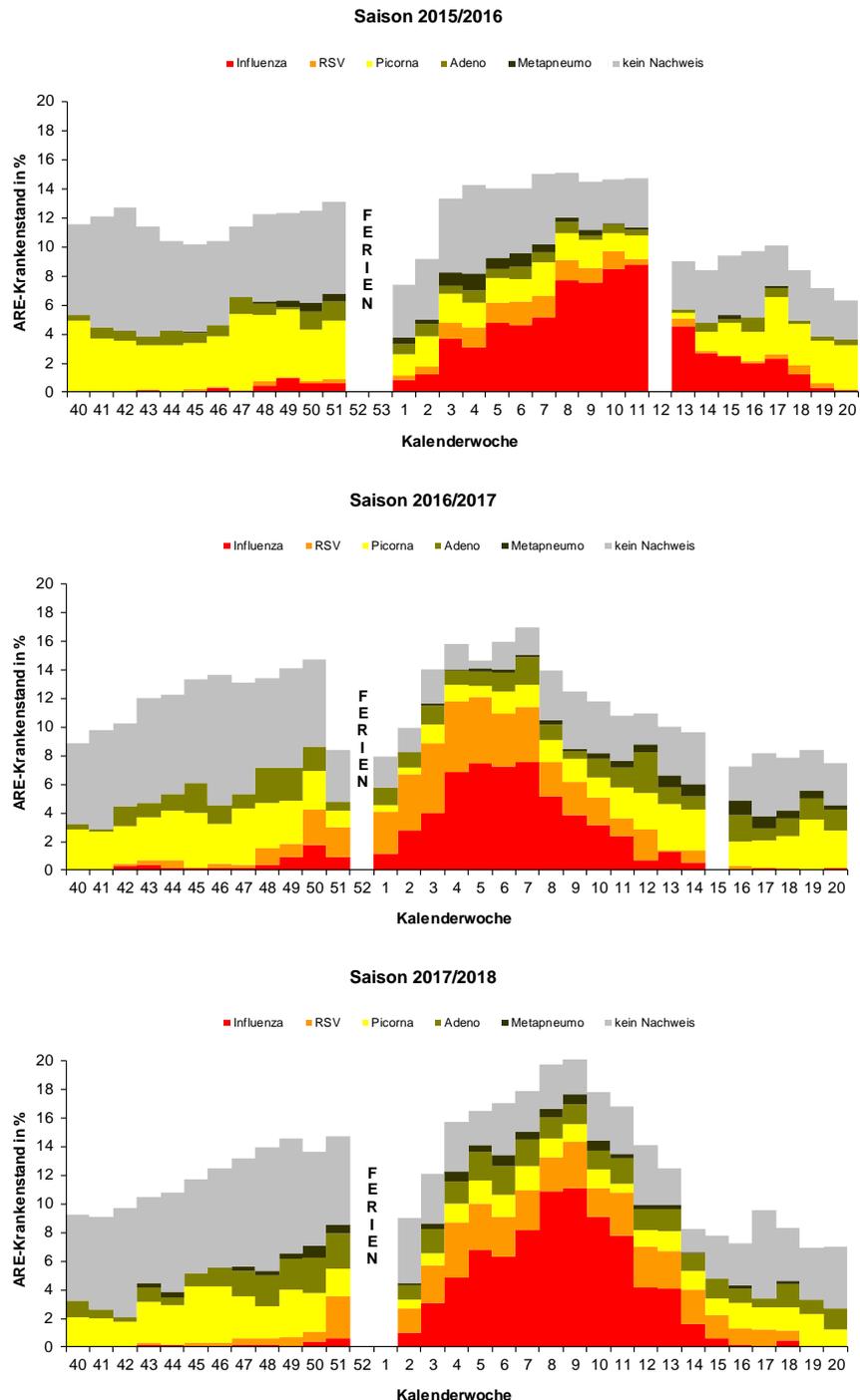


Abb. 8: ARE-Krankenstand (Säulenhöhe), Anteile der einzelnen Erreger aus den Daten des virologischen Moduls (durch Einfärbung der Säulen visualisiert), Niedersachsen 2015 / 2016, 2016 / 2017 und 2017 / 2018

Die Zeitpunkte von Beginn und Ende der epidemischen Phase (hier definiert als Influenza-Positivrate > 20 %), Zeiträume mit einem ARE-Krankenstand über 14 %, sowie die maximale Positivrate der beobachteten Saisons sind in Abbildung 9 dargestellt.

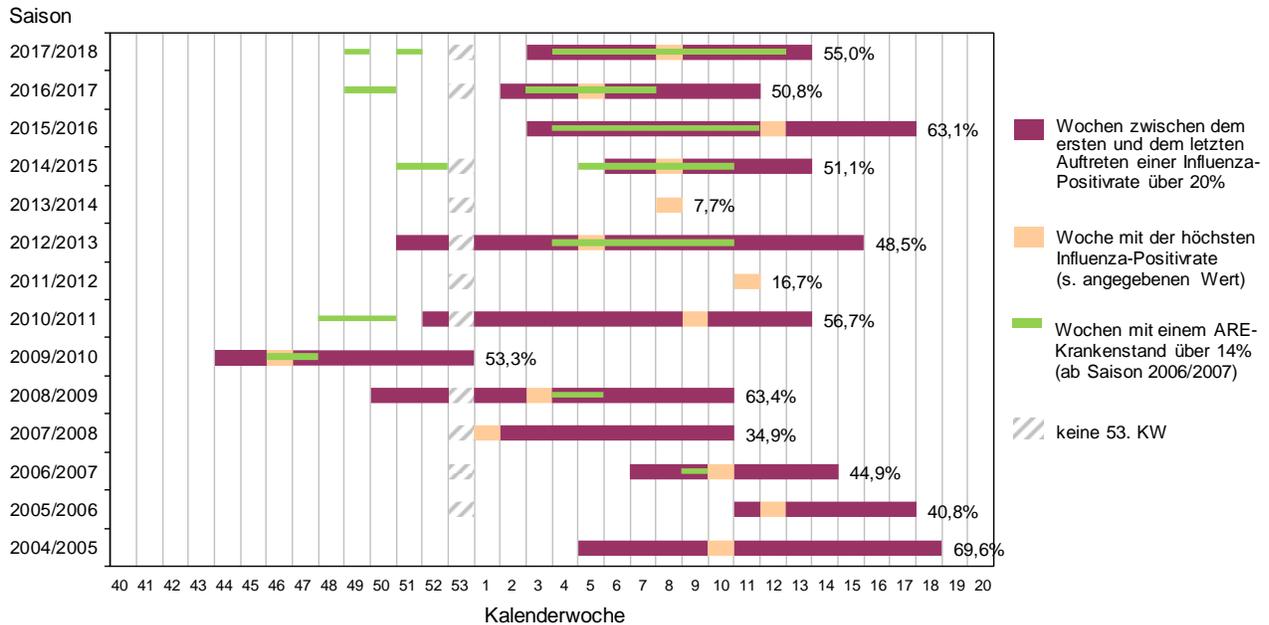


Abb. 9: Dauer der epidemischen Phase (Influenzapositivrate >20 %), maximale Influenzapositivrate, Zeiträume mit hohem ARE-Krankenstand (>14 %), 2004-2018

Es ist zu erkennen, dass die Woche mit der jeweils höchsten Influenza-Positivrate (Peak) stark variiert. Auch die Dauer vom Beginn der epidemischen Phase bis zum Peak ist sehr variabel. In einigen Saisons überschritt der ARE-Krankenstand schon vor Beginn der Weihnachtsferien die 14%-Marke (2017 / 2018, 2016 / 2017, 2014 / 2015, 2010 / 2011 und bei der Pandemie in 2009 / 2010). In diesen Jahren folgte eine starke Grippezeit. Allerdings ist nicht jede starke Grippezeit durch einen frühzeitig hohen ARE-Krankenstand gekennzeichnet (z.B. 2015 / 2016 und 2012 / 2013). Somit bleiben Vorhersagen zum Verlauf einer Grippezeit auch unter Berücksichtigung der langjährigen Surveillancedaten mit großen Unsicherheiten behaftet.

Eine hohe Infektionsrate mit einem Virus hinterlässt in der Regel eine hohe variantenspezifische Bevölkerungsimmunität.

In diesem Zusammenhang ist eine Betrachtung der in den jeweiligen Saisons aufgetretenen Subtyp-Varianten von Interesse (Abb. 10).

Die in der Saison 2017 / 2018 vorherrschende Influenza B und der Influenza A-Subtyp H1N1pdm09 traten in der vorhergehenden Saison 2016 / 2017 kaum auf, während A(H3N2) in der Saison 2016 / 2017 häufig nachgewiesen wurde und in der aktuellen Saison keine Rolle spielte.

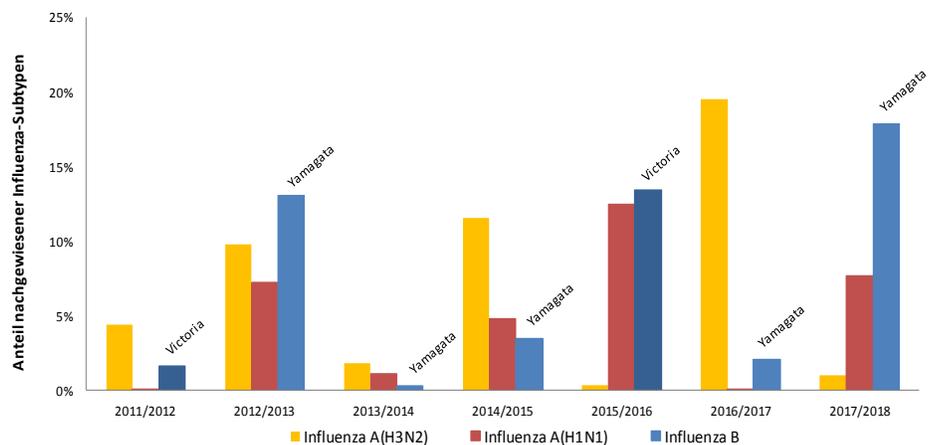


Abb. 10: Anteil der auf den jeweiligen Influenztyp positiv getesteten Abstriche von allen im Rahmen der ARE-Surveillance untersuchten Abstrichen KW 40 bis KW 20 der jeweiligen Saison. Die vorherrschende Influenza B-Linie (mindestens 80 % der subtypisierten Influenza B-Nachweise) ist aus den Daten der Arbeitsgemeinschaft Influenza des Robert Koch-Instituts entnommen.

Das Auftreten von vier starken Influenzasaisons hintereinander kann also u. a. darauf zurückgeführt werden, dass andere Subtyp-Varianten vorherrschten, gegen die im jeweiligen Vorjahr keine natürliche Immunisierung erfolgte.

Influenzaimpfung

Wie bereits in den beiden vorhergehenden Saisons traf die im hauptsächlich eingesetzten trivalenten Influenza-Impfstoff enthaltene Influenza B-Komponente nicht die in der Saison vorrangig zirkulierende B-Linie. In der Saison 2017 / 2018 zirkulierte ein Influenza B-Stamm der Yamagata-Linie. Im Gegensatz zu der vorhergehenden Saison dominierten die Influenza B- Erkrankungen die Grippewelle.

Mit den Daten der virologischen Surveillance kann die Impfeffektivität der aktuellen Influenzaimpfstoffe geschätzt werden. Dabei werden in einer sogenannten Test-negativen Fall-Kontroll-Studie laborbestätigte Influenza-Fälle mit Influenza-negativen ARE-Patienten verglichen (ECDC Protocol). Die Berechnungen der Impfeffektivität erfolgen gemeinsam mit dem Landesamt für Verbraucherschutz Sachsen-Anhalt, wo eine methodisch äquivalente ARE-Surveillance etabliert ist. In der Saison 2017 / 18 konnte für den quadrivalenten Impfstoff erwartungsgemäß eine gute Schutzwirkung gegen Influenza B-Infektionen ermittelt werden. Hier lag die geschätzte Impfeffektivität bei signifikanten 75 % (95 %-Konfidenzintervall 22 % - 92 %). Für den trivalenten Impfstoff ergab sich aus den Daten eine schwach signifikante Impfeffektivität von 42 % (4 % - 64 %). Tabelle 3 gibt einen Überblick zur Gesamt-Impfeffektivität der in den letzten Jahren verwendeten Impfstoffe gegen Influenza bei Kindern von 2 - 17 Jahren in Niedersachsen und Sachsen-Anhalt. Für die kommende Saison hat die Ständige Impfkommission des RKI nun den quadrivalenten Impfstoff vorrangig empfohlen.

Weitere Daten zur Impfeffektivität unter https://verbraucherschutz.sachsen-anhalt.de/fileadmin/Bibliothek/Politik_und_Verwaltung/MS/LAV_Verbraucherschutz/hygiene/influenza/Effektivitaet_der_Influenzaimpfstoffe_2017-18.pdf

Tab. 3: Übersicht Influenza-Impfeffektivität, Daten aus ARE-Surveillance Niedersachsen und Sachsen-Anhalt, Test-negative Fall-Kontroll-Studie, Altersgruppe 2-17 Jahre, signifikante Werte fett gedruckt.

Saison	Impfeffektivität gesamt*	Konfidenzintervall
2012/2013	51%	32,5%-64,0%
2013/2014	-4%	-82,9%-40,5%
2014/2015	22%	-4,7%-42,3%
2015/2016	49%	25,7%-65,5%
2016/2017	56%	33,3%-70,9%
2017/2018	54%	30,3%-69,5%

*Punktschätzer adjustiert für Alter, Geschlecht, Erkrankungsmonat

ARE-Surveillance in anderen Bundesländern

Die benachbarten Bundesländer Mecklenburg-Vorpommern und Sachsen-Anhalt führen bezüglich der Bestimmung des ARE-Krankenstands eine vergleichbare Surveillance wie Niedersachsen durch. So können die ARE-Aktivitäten seit Januar 2012 in einer gemeinsamen Karte dargestellt werden. Die Karte wird während der Saison wöchentlich aktualisiert und findet sich unter www.are-uebersicht.de.

Abbildung 11 zeigt beispielhaft die Karte für ausgewählte KWen. (Brandenburg erhebt derzeit nur Krankenstandsdaten und ermittelt daraus einen durchschnittlichen Krankenstand über alle LK und kf. Städte, berechnet jedoch keine ARE-Aktivitäten auf Ebene der einzelnen LK und kf. Städte).

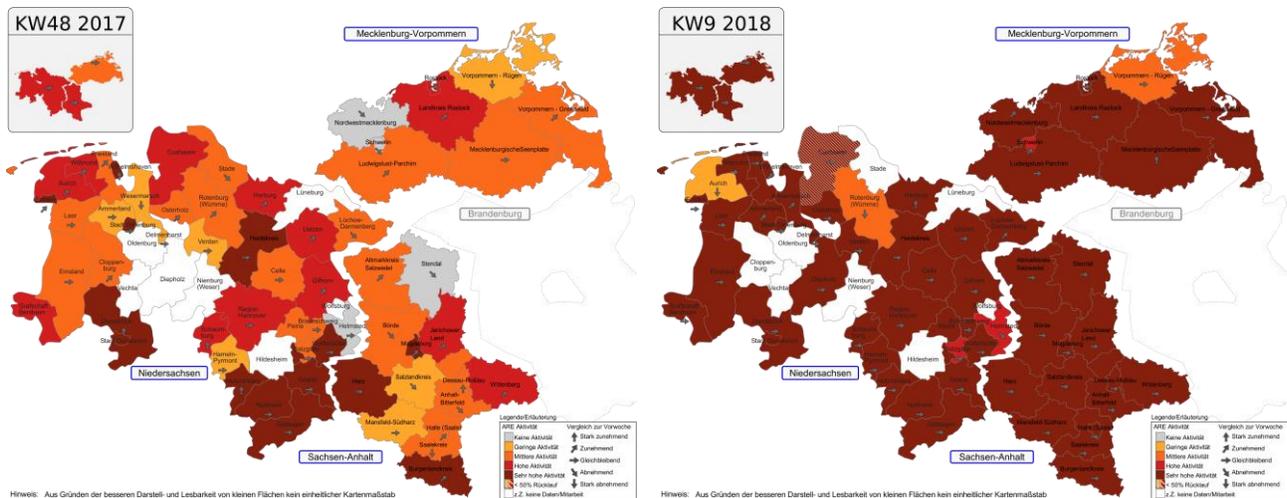


Abb. 11: Kartografische Darstellung der teilnehmenden Bundesländer exemplarisch.

Fazit

Die Influenza-Saison 2017 / 2018 war eine Saison mit starker Influenzaaktivität. Die ARE-Aktivität war höher als in den vorhergehenden, ebenfalls starken Saisons. Der ARE-Krankenstand erreichte Spitzenwerte von über 20 %. Besonders häufig trat Influenza B auf. Die vorherrschende Linie (Yamagata) war nur durch den quadrivalenten, nicht aber durch den in Niedersachsen vorwiegend eingesetzten trivalenten Influenza-Impfstoff abgedeckt. In der vorhergehenden Saison waren sowohl Influenza B-Viren als auch die in dieser Saison ebenfalls zirkulierenden Influenza A(H1N1)pdm 09 kaum nachgewiesen worden, sodass gegen diese Erreger keine natürliche Immunität aus der Vorsaison vorhanden war.

Ansprechpartner am Niedersächsischen Landesgesundheitsamt, Roesebeckstr. 4 – 6, 30449 Hannover

Arbeitsbereich Virologie (Tel.: 0511 / 4505 201)

Dr. A. Baillot,

Dr. M. Monazhian

Internet: www.are-surveillance.nlga.niedersachsen.de

Infektionsepidemiologie

Dr. D. Ziehm (Tel.: 0511 / 4505 -141),

Dr. J. Dreesman (Tel.: 0511 / 4505 -200)