

7 Weitere Studien und Projekte des RKI zu Influenza

7.1 GrippeWeb und GrippeWeb-Plus Machbarkeitsstudie

Udo Buchholz, Joana Haußig, Kerstin Prahm, Andreas Nitsche, Angelina Targosz, Susanne Engelhart

7.1.1 GrippeWeb – syndromische Surveillance akuter Atemwegserkrankungen auf Bevölkerungsebene

Berichtszeitraum: 20. Kalenderwoche 2015 bis einschließlich 19. Kalenderwoche 2016

Als Ergänzung zu den Daten der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) startete im März 2011 ein Online-Überwachungsinstrument des RKI zur ganzjährigen Beobachtung akuter Atemwegsinfektionen unter dem Namen GrippeWeb (<https://grippeweb.rki.de>).

Während die AGI die Aktivität akuter Atemwegserkrankungen auf der Ebene der ärztlichen Versorgung erhebt, wendet sich GrippeWeb an die gesamte Bevölkerung. Personen mit einem Mindestalter von 14 Jahren können sich auf der Webseite registrieren und werden gebeten, Angaben zu Alter, Wohnort (Landkreis) und Vorerkrankungen zu machen. Durch die Beantwortung wöchentlich gestellter Fragen können die Teilnehmer direkt Informationen zur Häufigkeit und Ausbreitung akuter Atemwegserkrankungen in Deutschland beitragen. Zur Erinnerung erhalten registrierte Teilnehmer wöchentlich eine E-Mail, in der sie gebeten werden, online Auskunft zu geben, ob in der vergangenen Woche eine neue Atemwegserkrankung bei ihnen aufgetreten ist (oder nicht), welche Symptome gegebenenfalls aufgetreten sind, ob deshalb ein Arzt konsultiert wurde und ob die Erkrankung dazu führte, dass der sonst üblichen täglichen Beschäftigung nicht nachgegangen werden konnte (z. B. Arbeitsunfähigkeit bei Erwachsenen, Fernbleiben

von Kindergarten oder Schule bei Kindern). Dadurch, dass Eltern für ihre Kinder Meldungen abgeben können, wird auch die Altersgruppe der 0- bis 14-Jährigen erfasst. Den Teilnehmern wird zeitnah eine Rückmeldung gegeben: Zum einen werden alle Meldungen in Form aggregierter, wöchentlich publizierter Ergebnisse aufbereitet, wie beispielsweise die für die deutsche Bevölkerung geschätzte, wöchentliche Rate an neu aufgetretenen akuten Atemwegserkrankungen, zum anderen können die Teilnehmer im individuellen passwortgeschützten Bereich in einer Art Tagebuchfunktion ablesen, wann sie seit ihrer Registrierung eine Atemwegserkrankung hatten. Für GrippeWeb wurden folgende Falldefinitionen festgelegt:

- ▶ Die akute Atemwegserkrankung (ARE) ist definiert als eine neu aufgetretene Atemwegserkrankung mit Fieber ODER Husten ODER Halsschmerzen.
- ▶ Die akute grippeähnliche Erkrankung (ILI) ist definiert als eine neu aufgetretene Atemwegserkrankung mit Fieber UND Husten ODER Halsschmerzen.

Somit sind alle ILI in der Gruppe der ARE enthalten. Um Teilnehmer von der Analyse auszuschließen, die eine starke Tendenz dazu hatten, nur dann zu melden, wenn sie krank waren, wurden zwei Datensäuberungsschritte durchgeführt: Eingeschlossen wurden nur diejenigen Teilnehmer, die mindestens fünf Meldungen abgegeben hatten. In einem zweiten Schritt wurden die Meldungen von denjenigen Teilnehmern aus der Auswertung ausgeschlossen, bei denen weniger als zehn Meldungen vorlagen und der ARE-Anteil mindestens 50 % betrug.

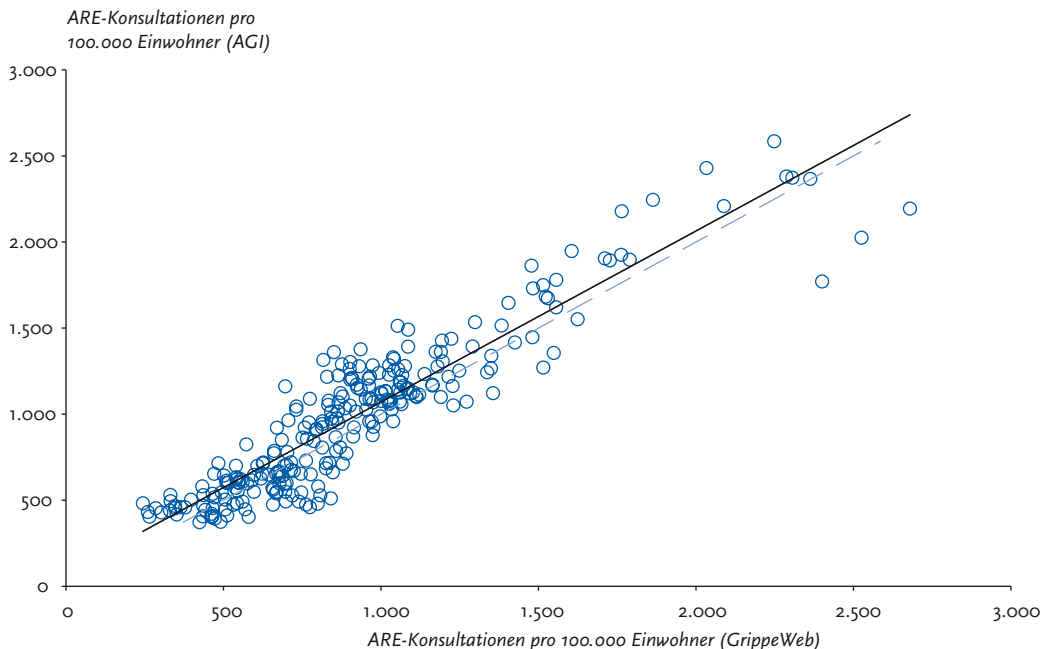
Erfahrungen mit ähnlichen Projekten in anderen Ländern wie England und den Niederlanden haben gezeigt, dass für die Qualität der erhobenen Informationen eine kontinuierliche Teilnahme essentiell ist [1–7]. Um einen zusätzlichen Anreiz für die regelmäßige Teilnahme zu schaffen, wurde

daher bei GrippeWeb ein Gewinnspiel integriert: Durch ein kumulatives Punktesystem steigen die Chancen auf einen der Preise (wie z. B. Laptops oder Espressomaschinen), je regelmäßiger die wöchentlichen Fragen bei GrippeWeb beantwortet werden. Eine Auswertung der wöchentlichen Meldungen der Teilnehmer, die am Gewinnspiel teilnehmen, hat ergeben, dass deren wöchentliche ARE-Raten sehr gut mit denen von GrippeWeb-Teilnehmern übereinstimmen, die sich nicht für das Gewinnspiel registriert haben [8]. Eine relevante Verzerrung der Angaben zu akuten Atemwegserkrankungen durch die Teilnahme ist somit unwahrscheinlich. Eine Auslosung der Gewinne findet einmal pro Quartal statt.

Die Zahl der angemeldeten GrippeWeb-Teilnehmer stieg in der aktuellen Saison 2015/16 weiterhin an, in der 19. KW 2016 waren über 11.000 Teilnehmer registriert. Die Zahl der »aktiven« Teilnehmer (mit mindestens einer Meldung)

im Berichtszeitraum ($n = 6.725$) war ähnlich hoch wie im Vorjahr ($n = 6.895$). Im Durchschnitt ging von jedem aktiven Teilnehmer in 38 von 53 (72 %) möglichen Wochen eine Meldung pro Teilnehmer ein, so dass die Regelmäßigkeit der Meldung als »hoch« bewertet werden kann. Fast zwei Drittel ($n = 4.302$; 64 %) aller aktiven Teilnehmer haben sogar ≥ 90 % aller möglichen Wochenmeldungen abgegeben (Datenstand: 14.06.2016). Unter den aktiven Teilnehmern waren 45 % ($n = 2.990$) männlich und 55 % ($n = 3.735$) weiblich, die Altersspannweite lag zwischen 0 und 91 Jahren, der Median bei 43 Jahren. Im Vergleich mit der Altersstruktur der deutschen Bevölkerung sind die älteren Menschen und die Altersgruppe der Jugendlichen/jungen Erwachsenen ab 14 Jahren unterrepräsentiert, erstere vermutlich wegen ihrer geringeren Affinität zum Internet, bei letzteren könnte ins Gewicht fallen, dass ab 14 Jahren nicht mehr die Eltern für die Kinder, sondern diese ab diesem Alter selbst melden sollten und sich

Abb. 25: Korrelation der ARE-Konsultationsinzidenz von GrippeWeb und AGI (über drei Wochen geglättete Werte), von der 22. KW 2011 bis zur 19. KW 2016. Die Trendlinie der Wertepaare ist dargestellt als durchgezogene, schwarze Linie, eine theoretische Trendlinie bei angenommener Werteidentität der Systeme ist dargestellt durch die gestrichelte, blaue Linie.

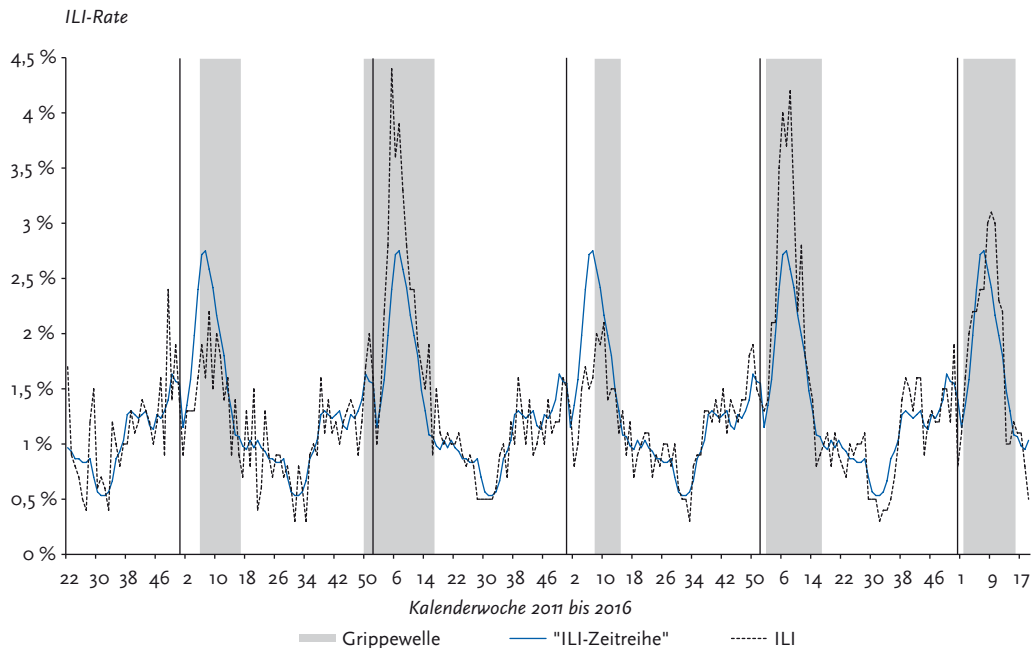


selbst anmelden müssten. Auf der anderen Seite ist die Altersgruppe der Kinder unter 14 Jahren bei GrippeWeb gut repräsentiert, weil ein Elternteil an ihrer Stelle die Meldungen abgeben kann. Geographisch gesehen, waren im Berichtszeitraum 386 (96 %) der 402 Stadt- und Landkreise Deutschlands durch mindestens einen aktiven Teilnehmer vertreten. Die Stadt- bzw. Landkreise mit den meisten GrippeWeb-Teilnehmern waren Berlin, Hamburg und München.

Für die Berechnung der wöchentlichen ARE- bzw. ILI-Raten werden die von GrippeWeb erhobenen Werte nach Altersgruppe und Geschlecht so gewichtet, dass eine Schätzung für die Bevölkerung in Deutschland vorgenommen werden kann [8]. Innerhalb der Grippewelle der Saison 2015/16 haben etwa 24 % der Kinder mit ARE und 19 % der Erwachsenen mit ARE wegen ihrer Erkrankung einen Arzt aufgesucht. Im Zeitraum außerhalb der Grippewelle lag dieser Arztbesuchsanteil etwas niedriger (Kinder: 17 %; Erwachsene: 14 %).

Über die Angabe des Arztbesuchs ist ein Vergleich mit der geschätzten wöchentlichen ARE-Konsultationsinzidenz der AGI möglich. Nach Berechnungen, die bereits für die Saison 2012/13 durchgeführt worden waren, hatte sich gezeigt, dass die aus GrippeWeb berechneten Kurven der ARE-Raten, aber noch besser die Rate an »ARE mit Arztbesuch« mit der von der AGI geschätzten ARE-Konsultationsinzidenz gut übereinstimmen [8]. Abbildung 25 zeigt die Analyse für die Saison 2015/16, wobei die von der AGI berechneten Konsultationsinzidenzen (Arztbesuche wegen ARE pro 100.000 Einwohner pro Woche) und die über die GrippeWeb-Daten berechneten Konsultationsinzidenzen von den jeweiligen Wochen als Wertepaar dargestellt sind. Es besteht nicht nur ein klarer linearer Zusammenhang ($R = 0,92$), sondern es ist auch so, dass die absoluten Werte für die jeweiligen Wochen fast identisch sind. Zum Vergleich wurde eine (gestrichelte) Linie eingezeichnet, die zeigt, welche (idealisierten)

Abb. 26: Für die deutsche Bevölkerung geschätzte wöchentliche ILI-Rate (schwarze, gestrichelte Linie) sowie die „Saisonnormale“ der Jahre 2011 bis 2015 (blaue Linie) von der 22. KW 2011 bis zur 19. KW 2016. Die grau hinterlegten Bereiche geben den Zeitraum der jeweiligen Grippewelle an.



Werte die Wertepaare einnehmen müssten, wenn sie identisch wären. Die beiden Geraden unterscheiden sich kaum. Zuletzt kann auch festgestellt werden, dass die Schwankungsbreite zwischen den Systemen sehr gering ist, d.h. die Punkte der Wertepaare liegen sehr eng an der berechneten Trendlinie, statistisch ausgedrückt durch das Bestimmtheitsmaß (R^2) von 85 %. Eine Häufung tritt bei den Werten zwischen 450 und 1.100 ARE-Konsultationen pro 100.000 Einwohner auf, die höheren Werte bilden die ARE-Konsultationen in den unterschiedlich starken Grippewellen ab.

Die Grippewelle der Saison 2015/16 stellt sich in den über GrippeWeb berechneten ILI-Raten (gestrichelte Linie, Abb. 26) nicht so deutlich dar wie in den Saisons 2014/15 bzw. 2012/13, sie war aber stärker als in den Saisons 2013/14 und 2011/12. Verdeutlicht werden diese Ausprägungen durch die Darstellung einer »Zeitreihe«, die vereinfachend gebildet wurde aus dem Median der über drei Wochen geglätteten Werte der ILI-Raten aus den Jahren 2011 bis 2015. Dadurch entsteht eine Art »Saisonnormale«, bei der der höchste Wert in der 7. KW mit 2,8 % erreicht wird. In der aktuellen Saison 2015/16 wurde dieser Wert nur leicht überschritten (9. KW 2016: 3,1 %). Somit bestätigt sich auch in GrippeWeb – in Übereinstimmung mit den Auswertungen der AGI – der Eindruck, dass die Grippewelle der Saison 2015/16 eine mittlere Stärke hatte.

Als Bevölkerungs-basiertes System ist GrippeWeb auf die Mitwirkung seiner Teilnehmer angewiesen. Durch die treue Mitarbeit der registrierten und insbesondere der aktiven Teilnehmer ist es gelungen, die enorme Häufigkeit akuter Atemwegserkrankungen und den jahreszeitlichen Verlauf sowie viele weitere interessante Erkenntnisse zu dokumentieren. Wir hoffen, dass sich weitere Teilnehmer anmelden und uns so unterstützen, das System an sich und die Repräsentativität der Stichprobe im Speziellen weiter zu verbessern. Wir möchten uns bei allen bisherigen Teilnehmern herzlich bedanken und würden uns freuen, wenn wir bald auch Sie und Ihre Freunde und Bekannte bei <https://grippeweb.rki.de> begrüßen könnten.

7.1.2 GrippeWeb-Plus Machbarkeitsstudie

Eine Limitation bei GrippeWeb ist bisher, dass keine Informationen darüber vorliegen, welche Erreger im Atemwegstrakt der (erkrankten) Teilnehmer gefunden werden können und welche Erreger zu welcher Jahreszeit die meisten Atemwegserkrankungen verursachen. Deren Kenntnis ist jedoch notwendig, um z. B. Berechnungen der Krankheitslast von Erregern auf Bevölkerungsebene durchführen zu können. Dies könnte auf lange Sicht eine wichtige Rolle bei der Empfehlung zur Impfstoffentwicklung spielen. In Anlehnung an andere Studien, in denen sich erkrankte Personen selbst Proben aus dem Nasenrachenraum abgenommen hatten [9-14], entstand der Gedanke, ob ein ähnliches Konzept auch im Rahmen des GrippeWeb-Systems realisiert werden könnte.

In der Saison 2015/16 wurde eine Machbarkeitsstudie initiiert, die für einen Zeitraum von einem halben Jahr (Mitte Januar bis Mitte Juli 2016) und nur bei einer begrenzten Zahl von zufällig ausgelosten Teilnehmern durchgeführt wurde. Interessierten Teilnehmern wurde Informationsmaterial zugeschickt und die Möglichkeit gegeben, schriftlich in Ihre Mitarbeit bei der Studie einzuwilligen. Ziel dieser Studie war es, zu prüfen, ob sich Teilnehmer selbst Proben aus dem vorderen Nasenbereich abzunehmen bereit sind und ob sie dies auch korrekt durchführen können, sodass diese Proben aussagekräftige Ergebnisse über die sich dort befindenden Viren bzw. Bakterien liefern können. Für das halbe Jahr des Studienzeitraums wurde aufgrund der bisherigen GrippeWeb-Ergebnisse angenommen, dass bei einem Kind etwa zwei und bei einem Erwachsenen etwa 1,3 Erkrankungen mit Atemwegssymptomen auftreten. Daher erhielten die Studienteilnehmer pro Erwachsenen drei und pro Kind vier Probeabnahme-Stäbchen (vergleichbar einem Wattestäbchen) und zusätzlich eine einfache Anleitung zum Vorgehen bei der Abnahme. Die Teilnehmer wurden gebeten, zu Beginn der Studie eine Probe einzusenden, unabhängig davon, ob sie gerade erkrankt waren oder nicht, und im Laufe der Studie dann für jede weitere akute respiratorische Erkrankung eine weitere Probe zu entnehmen und einzuschicken, so lange der Vorrat an Abnahmestäbchen reichte. Entnommene Proben und ausgefüllte Fragebögen

zu Symptomen wurden von den Teilnehmern an ein Labor im RKI geschickt, das die Probe auf eine bestimmte Anzahl von möglichen Krankheitserregern der oberen und unteren Atemwege testete. Dazu gehörten Influenzavirus A, Influenzavirus A(H1N1)pdm09, Influenzavirus B, Parainfluenzavirus-1, Parainfluenzavirus-2, Parainfluenzavirus-3, Parainfluenzavirus-4, RSV-A, RSV-B, humanes Metapneumovirus, Rhinovirus/Enterovirus, Bocavirus, Adenovirus, Coronavirus NL63/HKU1, Coronavirus 229E, Coronavirus OC43, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella pneumophila* und *Bordetella pertussis*. Die Identifizierung eines Influenzavirus A(H3N2) wurde dann angenommen, wenn der Test auf Influenza A positiv, aber auf Influenza A(H1N1)pdm09 negativ war.

Die Studie wurde der Ethikkommission der Charité und der Bundesbeauftragten für den Datenschutz und die Informationsfreiheit vorgelegt und von diesen bewilligt.

Insgesamt erklärten 73 Erwachsene und 30 Kinder und Jugendliche ihre prinzipielle Teilnahmebereitschaft. Von diesen schickten alle, mit Ausnahme eines Kindes, mindestens eine Probe ein. Es wurden vom 22.01.2016 bis zum 15.07.2016 insgesamt 224 Proben eingesendet, darunter 58 Proben von Teilnehmern ohne Symptome (»Nullproben«), 150 Proben von Teilnehmern mit Symptomen und 16 Proben von Teilnehmern ohne Angaben zu Symptomen. Nach Ausschluss von Proben mit unplausiblen Angaben (z. B. Symptombeginn acht Wochen vor Probennahme) verblieben von den 150 eingesandten Proben von Teilnehmern mit Symptomen noch 148 für die Analyse (von insgesamt 222 Proben).

Von den 148 Proben, die während einer Krankheitsepisode abgenommen wurden, waren bei 145 auch eine Erkrankung für dieselbe Woche über GrippeWeb gemeldet worden, bei einer Probe war eine Erkrankung in der Woche danach und bei zwei Proben in der Woche vorher eingetragen. Von symptomatischen Kindern mit mindestens einer Probe gingen im Schnitt 2,4 Proben in dem halben Jahr ein, von Erwachsenen 1,4. Dies entsprach gut der vorher vermuteten Zahl an ARE.

Bei 106 (72 %) Proben von Teilnehmern mit Symptomen und acht (14 %) Proben von asymptomatischen Teilnehmern konnte mindestens ein Erreger nachgewiesen werden. In allen 222 Proben gab es 142 Erregernachweise (Mehrfachinfektionen möglich). Es wurden 14 der getesteten 20 Erreger mindestens einmal nachgewiesen, wobei Rhino-/Enteroviren mit 42 % (n = 59) am häufigsten nachgewiesen wurden (Tab. 9). Coronaviren wurden in 23 % (n = 33) der Proben nachgewiesen. Es wurden keine Bakterien nachgewiesen.

In Abbildung 27 wird für die Grippewelle (2. KW – 15. KW 2016; linker Teil der Abbildung) und für die Wochen außerhalb der Grippewelle (rechter Teil der Abbildung) gezeigt, bei welcher Art von Erkrankung zu welchem Anteil überhaupt ein Erreger bzw. ob Influenzaviren nachgewiesen wurden.

Während der Grippewelle wurden bei Proben von asymptomatischen Teilnehmern (»Nullproben«) in 14 % (n = 8) der Proben ein Erreger nachgewiesen und bei Teilnehmern, die nur Schnupfen hatten, wurde bei 53 % (n = 8) der Proben ein Erreger nachgewiesen, wobei es sich in keinem Fall um Influenza handelte. Bei Teilnehmern mit akuter respiratorischer Erkrankung ohne Fieber (ARE ohne Fieber) wurde in 69 % (n = 41) und bei denen mit akuter respiratorischer Erkrankung mit Fieber (ILI) in 78 % (n = 29) ein Erreger nachgewiesen. Influenzaviren wurden nur bei akuter respiratorischer Erkrankung nachgewiesen, wobei bei 14 (82 %) der 17 Influenzalanachweise Fieber als Symptom genannt wurde. Influenzavirus A (zehn positive Proben) wurde häufiger nachgewiesen als Influenzavirus B (sieben positive Proben).

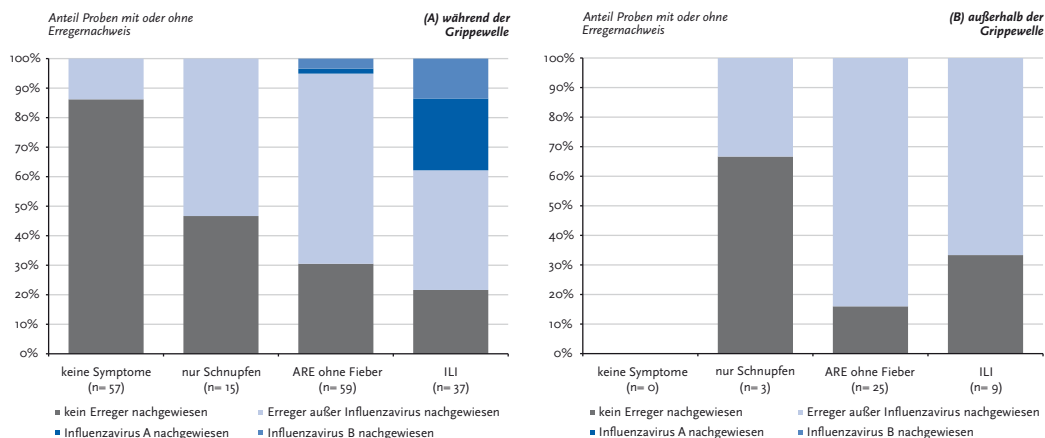
Nach der Grippewelle wurde bei Teilnehmern, die nur Schnupfen hatten, in 33 % (n = 1), bei denen mit akuter respiratorischer Erkrankung ohne Fieber (ARE ohne Fieber) in 84 % (n = 21) und bei denen mit akuter respiratorischer Erkrankung mit Fieber (ILI) in 67 % (n = 6) ein Erreger nachgewiesen. Nach der Grippewelle wurden in keiner Probe Influenzaviren nachgewiesen.

Tab. 9: Häufigkeitstabelle nach Erregernachweis unter allen eingegangenen Proben (n = 222). Auch ein Nachweis von mehr als einem Erreger pro eingesandte Probe ist möglich.

Erreger	Anzahl	Prozent
Rhinovirus/Enterovirus	59	42
Coronavirus NL63/HKU1	25	18
Bocavirus	15	11
Influenzavirus A(H1N1)pdm09	10	7,0
Influenzavirus B	7	4,9
Coronavirus 229E	5	3,5
RS-Virus A	5	3,5
humanes Metapneumovirus	5	3,5
Coronavirus OC43	3	2,1
Adenovirus	2	1,4
RS-Virus B	2	1,4
Parainfluenzavirus 1	2	1,4
Parainfluenzavirus 2	1	0,7
Parainfluenzavirus 3	1	0,7
Parainfluenzavirus 4	0	0,0
Influenzavirus A(H3N2)	0	0,0
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0	0,0
<i>Legionella pneumophila</i>	0	0,0
<i>Bordetella pertussis</i>	0	0,0
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	0	0,0
Total	142	100

Die Probenabnahme wurde von den Teilnehmern zu 78 % als unproblematisch und zu 14 % als unangenehm beschrieben (8 % der Teilnehmer machten dazu keine Angaben).

Abb. 27: Anteil der Proben mit Erregernachweis nach Art der Erkrankung während (A) und außerhalb (B) der Grippewelle.



Referenzen

- [1] Friesema, IH, Koppeschaar, CE, Donker, GA et al. Internet-based monitoring of influenza-like illness in the general population: experience of five influenza seasons in The Netherlands. *Vaccine*. (2009); 27:45:6353-6357. Epub 2009/10/21.
- [2] Marquet, RL, Bartelds, AI, van Noort, SP et al. Internet-based monitoring of influenza-like illness (ILI) in the general population of the Netherlands during the 2003-2004 influenza season. *BMC public health*. (2006); 6:242. Epub 2006/10/05.
- [3] Tilston, NL, Eames, KT, Paolotti, D et al. Internet-based surveillance of Influenza-like-illness in the UK during the 2009 H1N1 influenza pandemic. *BMC public health*. (2010); 10:650. Epub 2010/10/29.
- [4] van Noort, SP, Muehlen, M, Rebelo de Andrade, H et al. Grippenet: an internet-based system to monitor influenza-like illness uniformly across Europe. *Euro Surveill*. (2007); 12:7;E5-6. Epub 2007/11/10.
- [5] Brooks-Pollock, E, Tilston, N, Edmunds, WJ et al. Using an online survey of healthcare-seeking behaviour to estimate the magnitude and severity of the 2009 H1N1v influenza epidemic in England. *BMC infectious diseases*. (2011); 11:68. Epub 2011/03/18.
- [6] Dalton, C, Durrheim, D, Fejsa, J et al. Flutracking: a weekly Australian community online survey of influenza-like illness in 2006, 2007 and 2008. *Communicable diseases intelligence quarterly report*. (2009); 33;3:316-322. Epub 2010/01/02.
- [7] Hulth, A, Rydevik, G. Web query-based surveillance in Sweden during the influenza A(H1N1)2009 pandemic, April 2009 to February 2010. *Euro Surveill*. (2011); 16:18; Epub 2011/05/19.
- [8] Bayer, C, Remschmidt, C, an der Heiden, M et al. Internet-based syndromic monitoring of acute respiratory illness in the general population of Germany, weeks 35/2011 to 34/2012. *Euro Surveill*. (2014); 19:4; Epub 2014/02/11.
- [9] Akmatov, MK, Krebs, S, Preusse, M et al. E-mail-based symptomatic surveillance combined with self-collection of nasal swabs: a new tool for acute respiratory infection epidemiology. *Int J Infect Dis*. (2011); 15:11:e799-803. Epub 2011/08/20.
- [10] Plymoth, A, Rotzen-Ostlund, M, Zweyberg-Wirgart, B et al. Self-sampling for analysis of respiratory viruses in a large-scale epidemiological study in Sweden. *Euro Surveill*. (2015); 20:11; Epub 2015/03/27.
- [11] Elliot, AJ, Bermingham, A, Charlett, A et al. Self-sampling for community respiratory illness: a new tool for national virological surveillance. *Euro Surveill*. (2015); 20:10;21058. Epub 2015/03/20.
- [12] de Lange, MM, Meijer, A, Friesema, IH et al. Comparison of five influenza surveillance systems during the 2009 pandemic and their association with media attention. *BMC public health*. (2013); 13:881. Epub 2013/09/26.
- [13] Lackenby, A, Elliot, AJ, Powers, C et al. Virological self-sampling to monitor influenza antiviral susceptibility in a community cohort. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. (2013); 68:10:2324-2331. Epub 2013/06/14.
- [14] Cooper, DL, Smith, GE, Chinemana, F et al. Linking syndromic surveillance with virological self-sampling. *Epidemiology and infection*. (2008); 136:2;222-224. Epub 2007/03/31.