



Abschlussbericht zum Projekt

Identifizierung von Risiko-, Begleit- und Folgeerkrankungen für
Influenza und ambulant erworbene Pneumonie in Deutschland auf
der Grundlage einer computergestützten Surveillance mittels ICD-10-
Diagnosecodes

5. Februar 2017

Berlin

2 Inhaltsverzeichnis

Inhalt

1 Titel und Verantwortliche	2
2 Inhaltsverzeichnis	3
3 Zusammenfassung	5
4 Einleitung	6
4.1 Hintergrund und Ziele	6
4.2 Projektstruktur	8
5 Erhebungsmethodik	10
5.1 Ausschreibung, Auftragsvergabe und Entwicklung des Daten-erhebungsinstruments	10
5.1.1 Datenmanagement und –aufbereitung am RKI	10
5.1.2 Datenschutz	11
5.2 Rekrutierung	11
5.3 Operationalisierung	12
6 Auswertungsmethodik	13
6.1 Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten und Diagnosen	13
6.1.1 Statistische Methoden	14
6.2 Systematische Literaturrecherche	15
7 Durchführung, Arbeits- und Zeitplan	16
7.1 Arbeits- und Zeitplan	16
7.1.1 Begründungen von Verzögerungen	17
7.1.2 Abweichungen vom Finanzierungsplan	17
8 Ergebnisse	18
8.1 Erfasste Diagnosen und Patienten	18
8.2 Analyse von in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren für eine Influenza- oder Pneumoniediagnose	20
8.2.1 Asthma bronchiale, Diabetes mellitus und ischämische Herzkrankheit	20

8.2.2 Weitere mit einer Influenza-Diagnose assoziierte ICD-10-Codes	23
8.3 Komplikationen nach einer Influenza-Erkrankung.....	28
8.3.1 Pneumonie als Folgediagnose von Influenza oder ARE-O-Erkrankung	28
8.3.2 Komplikationen nach Influenza A(H3N2): Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche	29
9 Diskussion.....	31
10 Gender Mainstreaming Aspekte	34
11 Schlussfolgerungen	34
12 Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit der Projektergebnisse.....	35
13 Verwertung der Projektergebnisse	35
14 Publikationsverzeichnis	35
Tabellen	36
Anlagen.....	36
Literatur.....	37

3 Zusammenfassung

Hintergrund und Ziele

In Deutschland gehören akute respiratorische Erkrankungen (ARE) zu den am häufigsten vergebenen Diagnosen bei Erwachsenen und Kindern im ambulanten Bereich. Unter den verschiedenen Erregern, die akute respiratorische Infektionen verursachen können, spielt das Influenzavirus eine bedeutende Rolle. Obwohl eine Influenzaerkrankung in den meisten Fällen ohne weitere Komplikationen ausheilt, kann sie, insbesondere bei älteren Menschen und bei Menschen mit chronischen Grundleiden, schwer verlaufen und zu Komplikationen, Hospitalisierung und Tod führen. Eine Pneumonie kann primär durch Influenzaviren ausgelöst werden, eine bakterielle Pneumonie zählt aber auch zu den wichtigen Komplikationen einer Influenza. Zu den bekannten Risikofaktoren für eine saisonale (sowie pandemische) Influenza zählen Grundleiden bzw. Zustände wie chronische respiratorische Erkrankungen, Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, Stoffwechsel- und neurologische Erkrankungen, starkes Übergewicht, chronische Erkrankungen der Leber und der Nieren, Erkrankungen des Immunsystems, sowie Schwangerschaft. Eine Verbesserung der zielgerichteten Prävention wird durch eine weitere Erforschung des Zusammenhangs von Influenza bzw. Pneumonie mit Vor- und Folgeerkrankungen erwartet sowie von weiteren Diagnosen. Ein Großteil der Studien wurde im stationären Bereich durchgeführt. Für den ambulanten Bereich hingegen existieren bislang nur wenige Studien zu den Fragestellungen, ob ein erhöhtes Risiko für eine behandlungsbedürftige Influenzaerkrankung oder Pneumonie aufgrund von Vorerkrankungen besteht sowie zu Komplikationen nach einer Influenzaerkrankung. Im Robert Koch-Institut wurde deshalb das Projekt „Identifizierung von Risiko-, Begleit- und Folgeerkrankungen für Influenza und ambulant erworbene Pneumonie in Deutschland auf der Grundlage einer computergestützten Surveillance mittels ICD-10-Diagnosecodes“ initiiert. Ziel der Studie war es, Risikofaktoren für Influenzaerkrankungen und Pneumonien sowie Komplikationen im zeitlichen Zusammenhang mit der Erkrankung zu untersuchen und neue Diagnosen zu identifizieren, die mit Influenza- oder Pneumoniediagnosen im ambulanten Bereich assoziiert sind.

Methodik

Zwischen Januar 2012 und April 2015 wurden mithilfe der im Auftrag des RKI entwickelten Software DET-RKI anonymisierte, fallbasierte Informationen aus der Praxissoftware von 89 Arztpraxen zu allen Patienten erfasst, bei denen eine Influenza, Pneumonie oder andere akute respiratorische Erkrankung (ARE) diagnostiziert wurde. Zu jedem Patienten wurden alle Diagnosen mit Datum retrospektiv sowie prospektiv (jeweils sechs Monate) übermittelt, sowie Angaben zu Alter, Geschlecht und Influenzaimpfung. Statistische Auswertungen und Analysen von aus der Literatur bekannten Risikofaktoren und Komplikationen erfolgten mittels deskriptiver und analytischer Methoden, wie logistische Regression. Eine systematische Literaturrecherche zu Komplikationen von Influenza A(H3N2) wurde zur Vorbereitung der Auswertungen durchgeführt, da bisher keine systematischen Übersichtsarbeiten zu diesem Influenza-Subtyp publiziert wurden.

Ergebnisse

Im Studienzeitraum wurden Daten zu 156.803 Patienten mit mindestens einer ARE-Diagnose (ICD-10-Code J00-J22, J44.0) erhoben. Insgesamt wurden 11.791 Influenza- und 10.983 Pneumonie-Diagnosen erfasst. Diese Diagnosen verteilten sich auf 10.046 bzw. 8.528 Patienten. 1,6% der

Influenza-Fälle hatten eine Pneumonie als Folgediagnose innerhalb von 30 Tagen nach einer Influenza. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung wurden chronische Erkrankungen (Asthma und Diabetes) im Patientenkollektiv signifikant häufiger diagnostiziert. Unsere Auswertungen zeigen für weitere ICD-10-Diagnosen, die vor der Erkrankung vergeben worden waren, eine z.T. mehr als 2-fach höhere Wahrscheinlichkeit für eine Influenza-Diagnose im Vergleich zu Fällen ohne diese Diagnosen. Insbesondere Patienten mit Diagnosen aus dem ICD-10-Kapitel Neubildungen, z.B. bösartige Neubildungen und Erkrankungen die zur Schwächung des Immunsystems führen können oder ernährungsbedingte Mangelzustände, wurden häufiger mit Influenza diagnostiziert. Fälle mit vollständiger Influenzaimpfung hatten eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine Influenza-Diagnose (OR = 0,7; P-Wert < 0,001).

In unserer systematischen Literaturrecherche konnten wir keine Belege für Subtyp-spezifische Unterschiede hinsichtlich der Risikofaktoren für einen schweren Verlauf finden.

Diskussion und Schlussfolgerung

Die in der Studie erhobenen Routinedaten aus deutschen Hausarztpraxen stellen eine solide Grundlage für die Untersuchung von Forschungsfragen bezüglich Risikofaktoren und Komplikationen der Influenza und Pneumonie sowie anderer akuter Atemwegserkrankungen im zeitlichen Verlauf dar. Insgesamt zeigen die geschätzten Prävalenzen aus unserem Studienkollektiv, dass Patienten mit Diagnosen für akute respiratorische Erkrankungen der oberen Atemwege, Influenza oder Pneumonie in Hinblick auf chronische Vorerkrankungen eine höhere Morbidität als die allgemeine Bevölkerung Deutschlands aufweisen. Neben Asthma und Diabetes waren einige weitere Grundkrankheiten in unseren Auswertungen signifikant mit einer Influenza-Diagnose assoziiert. Ob diese Erkrankungen tatsächlich einen Risikofaktor für eine Influenza-Erkrankung darstellen bzw. die Suszeptibilität für Infektion mit dem Influenzavirus erhöhen, muss in eigenen Studien prospektiv untersucht werden.

Der gefundene zeitliche Zusammenhang zwischen Influenza und einer nachfolgenden Pneumonie steht in guter Übereinstimmung mit Daten aus anderen Studien. Auch in unserer systematischen Literaturrecherche war Pneumonie die am häufigsten berichtete Komplikation bei Erwachsenen mit und ohne Vorerkrankungen, im primärärztlichen Bereich und im Krankenhaus, in Pflege- oder anderen Einrichtungen.

Unsere Daten zeigen die Bedeutung der Influenza für die Entwicklung der ambulant erworbenen Pneumonie und unterstreichen das präventive Potenzial von Impfungen sowie die Notwendigkeit von frühzeitigen Kontrolluntersuchungen, insbesondere bei Personen mit chronischen Grundkrankheiten.

4 Einleitung

4.1 Hintergrund und Ziele

In Deutschland gehören akute respiratorische Erkrankungen (ARE) zu den am häufigsten vergebenen Diagnosen bei Erwachsenen und Kindern im ambulanten Bereich [31, 46, 48, 49]. Unter den verschiedenen Erregern, die akute respiratorische Infektionen verursachen können, spielt das Influenzavirus eine bedeutende Rolle [58]. Influenza ist eine saisonale global auftretende

respiratorisch übertragbare Erkrankung welche jährlich eine hohe Morbidität und Mortalität in der Bevölkerung verursachen kann [57, 67, 68]. Laut Schätzungen der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) wurden in den letzten 10 Jahren zwischen etwa 1 und 8 Millionen Konsultationen in ambulanten Praxen pro Saison der Influenza zugeschrieben, was auch relevante ökonomische Folgen für das Gesundheitssystem hat [21, 68, 71]. Obwohl eine Influenzaerkrankung in den meisten Fällen ohne weitere Komplikationen ausheilt, kann sie, insbesondere bei älteren Menschen und bei Menschen mit chronischen Grundleiden, zu schweren Verläufen mit Komplikationen, Hospitalisierung und Tod führen [77, 95]. Eine Pneumonie kann primär durch Influenzaviren ausgelöst werden, eine bakterielle Pneumonie zählt aber auch zu den wichtigen Komplikationen einer Influenza [68, 69]. In Deutschland erkranken jährlich 400.000 bis 600.000 Menschen an einer ambulant erworbenen Pneumonie, von denen zwischen 30 % und 50 % hospitalisiert werden [35]. Zur Prävention der Influenza sowie einer Pneumonie empfiehlt die Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO) die Impfung gegen Influenza und gegen Pneumokokken [70, 72]. Menschen mit chronischen Grundkrankheiten stehen dabei im Mittelpunkt der Impfempfehlung [72].

Eine Verbesserung der zielgerichteten Prävention wird durch eine weitere Erforschung des Zusammenhangs von Influenza bzw. Pneumonie mit Vor- und Folgeerkrankungen erwartet. Es existieren zahlreiche Publikationen, die sich - verstärkt nach der Pandemie 2009, welche durch Influenza-A(H1N1)pdm09-Viren ausgelöst wurde - mit Fragen zu Risikofaktoren und möglichen Komplikationen von Influenzaerkrankungen beschäftigt haben [1, 4, 56, 57, 67, 93]. Zu den aus verschiedenen Studien und systematischen Übersichtsarbeiten belegten und bekannten Risikofaktoren für eine saisonale (sowie pandemische) Influenza zählen Grundleiden bzw. Zustände wie chronische respiratorische Erkrankungen, Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, Stoffwechsel- und neurologische Erkrankungen, starkes Übergewicht, chronische Erkrankungen der Leber und der Nieren, Erkrankungen des Immunsystems, sowie Schwangerschaft [14, 61, 65, 74, 75]. Die gleichen Risikoerkrankungen wurden auch bei Patienten mit ambulant erworbenen Pneumonien bzw. mit schwerem Verlauf einer Pneumonie-Erkrankung beschrieben [45, 90, 94] ; darüber hinaus wurden weitere Risikofaktoren für ambulant erworbene Pneumonie wie männliches Geschlecht, starkes Rauchen und Alkoholmissbrauch sowie vorangegangene Pneumonien oder andere respiratorische Infektionen berichtet.

Komplikationen nach einer Influenza-Erkrankung können verschiedene Organe und Organsysteme betreffen, wobei respiratorische Komplikationen, wie Bronchitis und Pneumonie, sowie Otitis Media (bei Kindern) häufiger auftreten im Vergleich zu kardiologischen oder neurologischen Komplikationen sowie Exazerbation von bestehenden Erkrankungen und Komplikationen welche mehrere Organsysteme betreffen [16, 17, 22, 55, 56, 67, 74, 91].

Ein Großteil der hier zitierten Studienergebnisse wurde im stationären Bereich gewonnen. Für den ambulanten Bereich hingegen existieren bislang nur wenige Studien zu den Fragestellungen, ob ein erhöhtes Risiko für eine behandlungsbedürftige Influenzaerkrankung oder Pneumonie aufgrund von Vorerkrankungen besteht sowie zu Komplikationen nach einer Influenzaerkrankung oder einer Pneumonie [7, 10, 56, 63, 81, 87]. Im Robert Koch-Institut wurde deshalb das Projekt „Identifizierung

von Risiko-, Begleit- und Folgeerkrankungen für Influenza und ambulant erworbene Pneumonie in Deutschland auf der Grundlage einer computergestützten Surveillance mittels ICD-10-Diagnosecodes“ initiiert. Bisher lag der Schwerpunkt in vergleichbaren Projekten im ambulanten Bereich auf Aspekten der Versorgungsforschung [10, 21, 42, 46].

Ziel der Studie war es, Risikofaktoren für Influenzaerkrankungen und Pneumonien sowie Komplikationen im zeitlichen Zusammenhang mit der Erkrankung zu untersuchen und neue Diagnosen zu identifizieren, die mit Influenza- oder Pneumoniediagnosen im ambulanten Bereich assoziiert sind.

4.2 Projektstruktur

Das Projekt gliedert sich in sechs Arbeitsbereiche, wie in Abbildung 1 dargestellt, wobei einzelne Arbeitsschritte aus verschiedenen Bereichen des Projektes auch parallel durchgeführt wurden, z.B. Rekrutierung von Arztpraxen, Datenerhebung und Vorbereitung des Datensatzes für die Auswertungen oder Beginn der Durchführung einer systematischen Literaturrecherche.

In der Vorbereitungsphase wurden die Vorarbeiten für die Ausschreibung der Software für die elektronische Datenübermittlung durchgeführt. Zusätzlich wurde die XML-Schnittstelle konzipiert und entwickelt. Die Vorarbeiten wurden durch die Fachgebiete 36 und 31 durchgeführt.

Weitere wichtige Schritte waren die bundesweite Ausschreibung und Erstellung der Software DET-RKI (Abbildung 1). In der Testphase fanden in Zusammenarbeit mit den Testarztpraxen umfangreiche Plausibilitäts- und Validitätsprüfungen der erfassten und übermittelten Daten statt (siehe Abschnitt 5.2.2), welche durch den Auftragnehmer und das Projektteam im RKI durchgeführt wurden. Die Rekrutierung von Arztpraxen und die Datenerhebung erfolgten über einen längeren Zeitraum parallel.

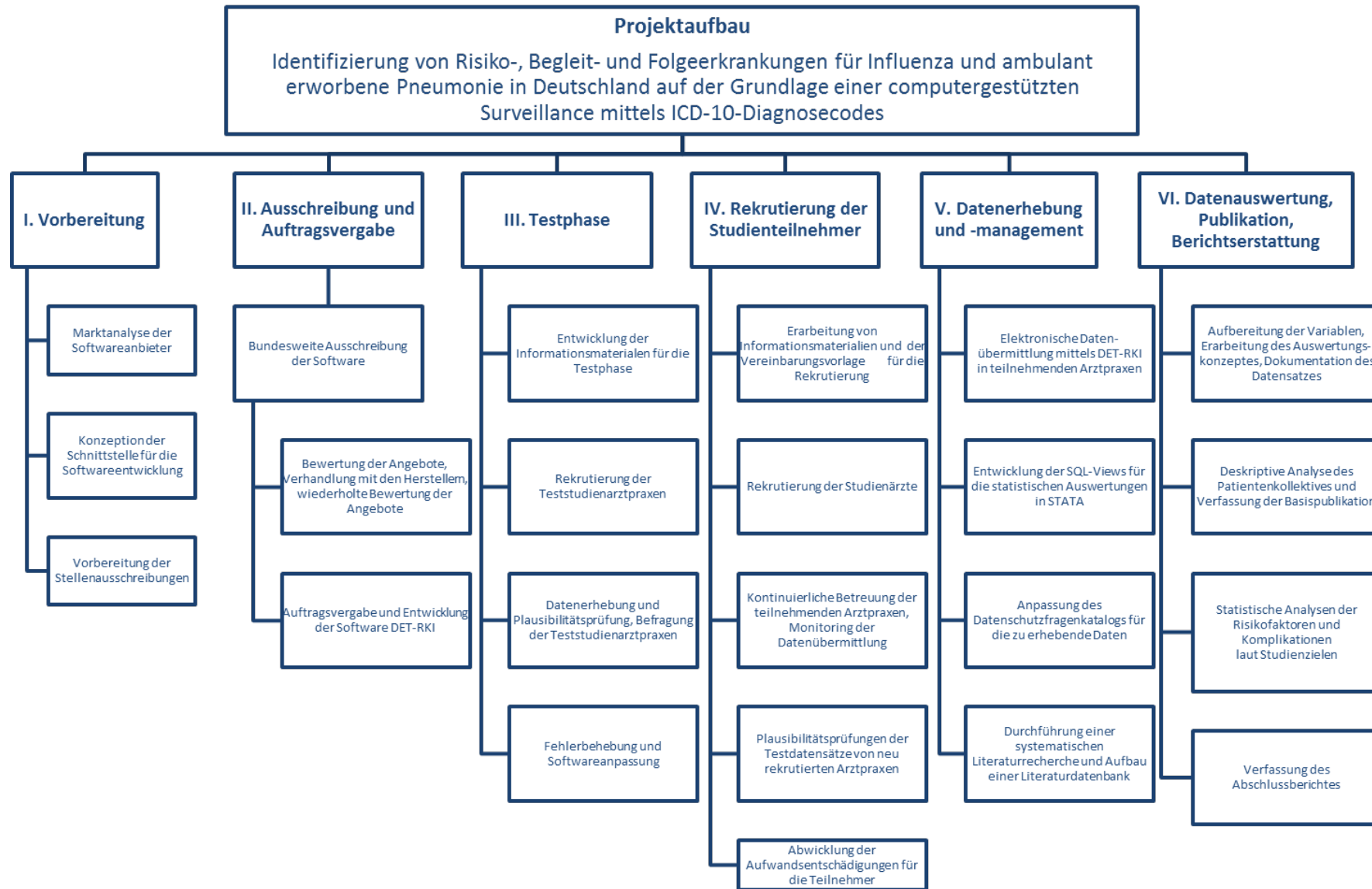


Abbildung 1 Projektstruktur

5 Erhebungsmethodik

5.1 Ausschreibung, Auftragsvergabe und Entwicklung des Datenerhebungsinstruments

Die ab Juli 2012 erfolgte bundesweite öffentliche Ausschreibung der Softwareerstellung war nicht erfolgreich, so dass nach einer umfangreichen Recherche potenzieller Anbieter und unterstützt durch das Rechtsreferat ein Verfahren zur freihändigen Vergabe gestartet wurde.

Der Auftrag über die Erstellung einer Software zur elektronischen Erfassung der für das Projekt notwendigen Daten wurde schließlich im November 2012 an das Institut für medizinische Information und InMed-Verlag vergeben, die einen elektronischen Impfassistenten „Impfdoc“ entwickelt hatten, der auf Daten aus Arztinformationssystemen aufbaut und für mehrere Arztinformationssysteme (AIS) mit hoher Marktabdeckung in Deutschland konzipiert wurde.

Die Software „Daten-Export-Tool des Robert Koch-Instituts“ (DET-RKI) setzt auf dem Impfassistenten „Impfdoc“ auf und dient der verschlüsselten Übermittlung anonymisierter Daten an das RKI. Zwei Voraussetzungen für die Nutzung der Software DET-RKI mussten von den an der Studie teilnehmenden Arztpraxen erfüllt sein: a) der Impfassistent „Impfdoc“ musste in den teilnehmenden Arztpraxen installiert und b) bereits mehr als 6 Monate vor Studienbeginn für alle Patienten der Praxis aktiviert sein. Durch die Speicherung der durch „Impfdoc“ erfassten Daten innerhalb der Software, konnte die Erfassung der Daten auch retrospektiv ab dem Zeitpunkt der Aktivierung erfolgen.

Informationsmaterialien und das Software-Tool „DET-RKI“ wurden den teilnehmenden Praxen über eine eigene Webseite zur Verfügung gestellt (<https://influenza.rki.de/InfluPneu.aspx>).

Die Anpassung der Software an die Umgebung der verschiedenen Arztinformationssysteme und Prüfung der korrekten Datenerfassung und Übermittlung gestaltete sich sehr zeitintensiv, so dass die Softwareabnahme im Juli 2014 erfolgen konnte. Erst nach der erfolgreichen Softwareabnahme durch das RKI konnte mit der Rekrutierung weiterer Studienpraxen durch den Auftragnehmer begonnen werden.

5.1.1 Datenmanagement und -aufbereitung am RKI

Für die Übermittlung der Daten über das DET-RKI-Tool im Rahmen des Projektes wurden die entsprechenden IT-Strukturen am RKI etabliert.

Der Datenfluss zwischen den teilgenommenen Arztpraxen und dem RKI kann der Anlage 9 entnommen werden.

Folgende Tabelle 1 enthält die wichtigsten Stichpunkte von der Datenerhebung und -übermittlung mit DET-RKI in den Arztpraxen bis zum internen Datenmanagement und -analyse im RKI.

Tabelle 1 Technische Beschreibung der Datenübermittlung

<p>Datenerhebung in teilnehmenden Studienpraxen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Erfolgt mit Softwarekomponente <i>DET-RKI</i> (.NET 3.5), extern im Rahmen einer Ausschreibung vom Institut für medizinische Information und InMed-Verlag entwickelt• Teilexport von fallbasierten Daten aus dem Arztinformationssystem AIS, zusätzlich über die Softwarekomponente Impfdoc, für eine definierte Zeitspanne nach definierten Kriterien• Aggregieren weiterer Exportdaten, z.B. Praxiskontakte• Anonymisierung der personenbezogenen Patientenstammdaten sowie Kürzung von ICD-10-Codes nach definierten Kriterien• Erstellung einer XML-Datei nach einem vom RKI vorgegebenen projektspezifischen XML-Schema• Signierung der XML-Datei mit dem privaten Schlüssel eines vom RKI gelieferten X509v3-Praxis-Zertifikats• Verschlüsselung der signierten Datei mit dem öffentlichen Schlüssel eines einmalig am RKI erstellten X509v3-SIP-Projekt-Zertifikats
<p>Dateneingang am RKI</p> <ul style="list-style-type: none">• über einen WebService (ASMX, .NET 4.5, IIS 7.5) in der DMZ werden Daten signiert und verschlüsselt an das RKI übermittelt• im Webservice finden die Entschlüsselung, die Signaturprüfung, die Validierung und die Speicherung der Daten sowie die Ausgabe einer Rückantwort an den Absender statt• alternativ besteht für Offline-Praxen die Möglichkeit, die signierten und verschlüsselten Daten über die AGI-Webseite (ASP.NET 4.5, IIS 7.5) manuell hochzuladen, die Webapplikation leitet die Transportdatei dann automatisch an den o.a. Webservice weiter, die Rückantwort vom Webservice wird an die Webseite zurückgereicht und angezeigt• bei der AGI-Webseite wird HTTPS immer über einen Redirect serverseitig erzwungen
<p>Datenverarbeitung im RKI</p> <ul style="list-style-type: none">• Daten werden automatisiert (mind. 1x täglich) in das interne RKI-Netz synchronisiert, wo sie in eine relationale SQL-Datenbankstruktur importiert werden• eine Intranet-Anwendung (ASP.NET 4.5, IIS 7.5) ermöglicht z.T. die Ansicht und Bearbeitung der importierten Daten• hausinternen Auswertungstools, z.B. Excel, Stata, SPSS, etc. wird der Datenzugriff über SQL-Views ermöglicht

5.1.2 Datenschutz

Das Konzept des Projektes wurde durch den Datenschutzbeauftragten des Robert Koch-Instituts und den Bundesbeauftragten für den Datenschutz und die Informationssicherheit geprüft und bestätigt. Dies gilt auch für notwendige Anpassungen der Datenerfassung 2012 und 2013.

Die schematische Darstellung der Übermittlung anonymisierter Patientendaten von den Arztpraxen zum RKI kann der Anlage 9 entnommen werden.

5.2 Rekrutierung

Die Rekrutierung der Arztpraxen wurde durch den Auftragnehmer zwischen August 2013 und Dezember 2014 durchgeführt. Trotz der unternommenen Rekrutierungsschritte stieg die Anzahl der Anmeldungen für die Studie nur sehr langsam. Die Hauptgründe für die Nicht-Teilnahme an der Studie, basierend auf den Berichten des Auftragnehmers, können in folgende Kategorien unterteilt werden: a) die Notwendigkeit der Installation fremder, vom AIS-Hersteller nicht autorisierten Software (DET-RKI); b) als aufwendig eingeschätzte Installation des Sicherheitszertifikates; c) zu

kurze Nutzungsdauer der Impfdoc-Software; d) Höhe der Aufwandsentschädigung. Die Rekrutierung erfolgte (hauptsächlich) über eine Aussendung der Informationsmaterialien über E-Mail oder Newsletter und telefonisch. Im RKI stand stets ein/e Ansprechpartner für alle Studienpraxen telefonisch und per E-Mail zur Verfügung.

Die jeweils erste Datenlieferung jeder Praxis wurde geprüft und die Praxis nur in die Studie aufgenommen, wenn die übermittelten Daten als plausibel eingeschätzt wurden. Die Datenübermittlung der Daten durch die rekrutierten Arztpraxen fand zu Beginn der Studie im wöchentlichen Rhythmus statt. Zu einem späteren Zeitpunkt in der Studie wurde der Rhythmus auf einmal pro Monat festgelegt, basierend auf den Rückmeldungen von Praxen. Bei der abschließenden Übermittlung der Daten in voller Granularität (fünf Stellen) der ICD-10-Codes wurden alle Daten aus dem gesamten Studienzeitraum in einer einmaligen Sendung durch jede Praxis übermittelt.

5.3 Operationalisierung

Bei der hier vorgestellten Studie handelt es sich um eine computergestützte prospektive Kohortenstudie unter Verwendung der fallbasierten, anonymisierten Diagnosedaten von Patienten aus der primärärztlichen Versorgung in Deutschland.

Mittels des oben beschriebenen Softwaretools DET-RKI wurden fallbasierte, anonymisierte Informationen für Patienten erfasst, bei denen im Studienzeitraum eine der folgende ICD-10-Diagnosen einer akuten respiratorischen Erkrankung (ARE) dokumentiert wurde („Triggercodes“):

- Influenza und Pneumonie: J09 bis J18
- Andere akute respiratorische Erkrankungen: J00-J06, J20-J22, und J44.0

Zu jedem dieser Patienten wurden alle Konsultationen mit dem Konsultationsdatum, den ICD-10-Diagnosecodes und den Diagnosezusätzen im Zeitraum 6 Monate vor und nach dem Tag der ARE-Diagnose übermittelt. Zusätzlich wurden Informationen zum Alter, Geschlecht und zur saisonalen Influenzaimpfung erfasst.

Die ICD-10-Diagnosecodes zu jedem Patienten nach der Falldefinition wurden aus den Kapiteln der ICD-10-Klassifikation in höchster Granularität (fünf Stellen) bezogen (Anlage 1).

Diese Kapitel umfassen die gesamte ICD-10-Klassifikation, mit der Ausnahme des Kapitels XX (V01-Y84, Äußere Ursachen von Morbidität und Mortalität) aus welchem keine ICD-10-Diagnosecodes durch die teilnehmenden Arztpraxen verwendet wurden.

Es wurden zusätzlich Diagnosecodes und Diagnosegruppen für ausgewählte chronische (und andere) Erkrankungen definiert und gebildet, um in der Literatur beschriebene Risikofaktoren für Influenza und/oder ambulant erworbene Pneumonie mit Ergebnissen der eigenen Analyse vergleichen zu können [15, 27, 66] (Anlage 2).

Um die Ergebnisse der eigenen Analysen einordnen zu können, wurden Daten aus den bevölkerungsbasierten Surveys DEGS [30, 33, 50] und KiGGS [41, 78] herangezogen.

6 Auswertungsmethodik

6.1 Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten und Diagnosen

Es wurden drei Fallgruppen gebildet, die wie folgt definiert wurden:

- Für die Analyse von Influenzadiagnosen wurden nur Fälle eingeschlossen, deren Diagnosestellung (J09-J11) innerhalb der virologisch definierten Influenzawellen erfolgte, um die Wahrscheinlichkeit eines Missklassifikations-Fehler zu verringern [19].
- Als Pneumoniefall wurden alle Patienten definiert, bei denen im gesamten Studienzeitraum mindestens einmal die Diagnose einer ambulant erworbenen Pneumonie (J12-J18) übermittelt worden war. Wenn beim gleichen Patienten eine Influenza- und Pneumonie-Diagnose gestellt wurde, erfolgte die Zuordnung zu beiden Patientengruppen.
- Patienten mit einer ARE der oberen Luftwege (ARE-O; leichte Atemwegsinfekte) wurden über die Diagnosecodes J00-J06 definiert, wenn diese außerhalb der Influenzawellen diagnostiziert worden waren (s.o.).
- Für alle o.g. Diagnosen wurde festgelegt, dass Codes, die innerhalb von 14 Tagen häufiger als einmal vergeben wurden, nur einmal – zum Zeitpunkt der ersten Erfassung – in die Analyse eingehen. In die Auswertungen wurden Diagnosen mit den Zusätzen „G“ (gesicherte Diagnose), „V“ (Verdachtsdiagnose) und „O“ (ohne Angaben) eingeschlossen. Diagnosen mit den Zusätzen „A“ (ausgeschlossene Diagnose) und „Z“ ((symptomloser) Zustand nach der betreffenden Diagnose) wurden ausgeschlossen.

Für alle Auswertungen wurden statistische Views in einem sog. „long format“ verwendet welche den longitudinalen Charakter der Daten am besten wiedergibt. Somit entsprach eine Beobachtungseinheit (=Zeile) des Datensatzes einer Konsultation und wurde mit folgenden Variablen bzw. Attributen beschrieben:

- Patienten-ID,
- Alter und Geschlecht des Patienten¹,
- Konsultationsdatum,
- ICD-10-Code (volle Granularität)
- ICD-10-Code-Diagnosezusatz,
- sowie weitere Attribute wie die Bezeichnung des Codes, die zugehörige Gruppe des Codes, der Dreisteller, die Kapitelnummer, und ob der Code ein „Triggercode“ (laut der Definition in der Studie) ist oder nicht.

Je nachdem ob der Patient eine oder mehrere Konsultationen im Studienzeitraum gehabt hat, kam er/sie einmal oder mehrfach im Datensatz vor. Dadurch ergaben sich insgesamt 4.405.001 Beobachtungseinheiten, bzw. Zeilen im Datensatz.

¹ Im Text wird für eine bessere Lesbarkeit die Form „Patient“ verwendet; gemeint sind jedoch alle Patienten und Patientinnen.

Alle Analysen wurden fallbasiert durchgeführt, mit der Ausnahme der Auswertung der Prävalenz von drei ausgewählten chronischen Erkrankungen, welche sich auf Patienten bezogen hat wie im folgenden Abschnitt definiert.

Berechnung der Prävalenz chronischer Erkrankungen bei Influenza- und Pneumoniepatienten

Für diese Auswertung wurden drei Grundkrankheiten ausgewählt, die als Risikofaktoren für einen schweren Erkrankungsverlauf oder Komplikationen einer Influenza beschrieben sind: Asthma, kodiert durch einen Code der Kategorien J45 (Asthma bronchiale) oder J46 (Status asthmaticus; inkl. akutes schweres Asthma bronchiale), Diabetes mellitus (E10 - E14) und ischämische Herzkrankheit (I20-I25). Die Prävalenz einer chronischen Erkrankung wurde berechnet als Anteil der Patienten mit wenigstens einem ICD-10-Diagnosecode der entsprechenden chronischen Erkrankung dividiert durch die Gesamtzahl der Patienten innerhalb des Studienzeitraums bezogen auf 100.000.

Pneumonie als Folgediagnose (Komplikation) von Influenza

Für die Auswertungen der Komplikationen und Untersuchung schwerer Verläufe nach einer Influenza- oder ARE-Erkrankung wurde Pneumonie als in der Literatur beschriebene häufigste Komplikation der Influenza untersucht. Pneumonie-Diagnosen, die innerhalb von 30 Tagen nach einer Influenza-Diagnose (in der Welle) oder einer ARE-O-Diagnose (außerhalb der Welle) dokumentiert wurden, werden in unseren Auswertungen als Folgediagnose bezeichnet.

6.1.1 Statistische Methoden

Die deskriptiven sowie weiteren statistischen Analysen erfolgten mithilfe von STATA, Version 14.1 und Microsoft Excel 2010.

Der Chi-Quadrat-Test wurde angewendet um zu prüfen, ob sich die altersgruppenspezifischen Prävalenzen zwischen den Patienten mit Influenza-, Pneumonie- und ARE-O-Diagnosen und der allgemeinen Bevölkerung statistisch signifikant unterscheiden. Zusätzlich wurden auch die altersgruppenspezifischen Prävalenzen zwischen den Patienten mit ARE-O- und Patienten mit Influenza-Diagnosen bzw. den Patienten mit ARE-O- und Patienten mit Pneumonie-Diagnosen verglichen. Es wurden insgesamt 125 statistische Tests durchgeführt. Dabei wurde beim multiplen Testen die Bonferroni-Korrektur angewendet, um das Signifikanzniveau von 0,05 für alle Testungen nicht zu überschreiten [9].

Um Einfluss der Vorerkrankungen auf die Influenza-Erkrankung besser zu identifizieren wurden die Zusammenhänge zwischen Influenza und die 3-stelligen ICD-10-Code-Diagnosen innerhalb von 6 Monaten bis zu 7 Tagen vor Influenza- oder ARE-O-Diagnose ausgewertet. Die 3-stelligen ICD-10-Codes von 14 ICD-10-Kapiteln (I, II, III, IV, V, VI, IX, X, XI, XIII, XIV, XV, XVI und XVII) wurden für die Datenauswertung eingeschlossen (Anlage 1). Die ICD-10-Codes J00-J11 wurden für Zielvariable „Influenza-Erkrankung“ (mit den Ausprägungen Ja/Nein) eingeordnet und daher nicht als unabhängige Variable „Vorerkrankungen/Vordiagnosen“ ausgewertet. Folgende schrittweise logistischen Regressionsanalysen wurden zur Identifizierung der Risikofaktoren für Influenza durchgeführt:

- 1) Die Zusammenhänge zwischen Influenza und jeder 3-stelligen ICD-10-Code-Diagnose wurden durch bivariate logistische Regressionsanalysen in jedem ICD-10-Kapitel ausgewertet.
- 2) Alle 3-stellige ICD-10-Code-Diagnosen, die in den bivariaten Analysen (1. Schritt) statistisch signifikant waren, wurden mit Variablen wie Alter, Geschlecht und Influenzaimpfung durch eine multivariate logistische Regressionsanalyse weiter in jedem ICD-10-Kapitel ausgewertet.
- 3) Es wurden die 3-stelligen ICD-10-Code-Diagnosen von allen ICD-10-Kapiteln, die im 2. Schritt statistisch signifikant waren, mit Variablen wie Alter, Geschlecht und Influenzaimpfung in einem kompletten multivariaten logistischen Regressionsmodell ausgewertet.

Die Odds Ratio (OR) wurde bei jeder logistischen Regressionsanalyse berechnet. Ein P-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

6.2 Systematische Literaturrecherche

Zu Beginn des Projektes wurde eine umfangreiche Literaturrecherche mit Etablierung einer Endnote-Datenbank mit der aktuellen Literatur zu den Projektthemen durchgeführt. Diese Datenbank wurde im Laufe des Projektes kontinuierlich fortgeschrieben, und die identifizierte Literatur wurde für die Planung der Auswertungen sowie die Diskussion der Ergebnisse verwendet. Da im Zuge der Literaturrecherche systematische Reviews für Erkrankungen mit Influenza A(H1N1)pdm09 und Influenza B identifiziert wurden, diese aber für Erkrankungen mit Influenza A(H3N2)-Viren fehlten, wurde dieses Thema in einer eigenen systematischen Literaturrecherche aufgearbeitet:

Auswahlkriterien

Es wurden Literaturquellen berücksichtigt, welche über Komplikationen bei mit Influenza A(H3N2)-infizierten Patienten berichtet haben. Für die Literaturrecherche wurden Studien aus entwickelten Ländern mit gut funktionierender Gesundheitsversorgung ausgewählt, definiert durch die Mitgliedschaft in der Organisation für Wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD). Diese Auswahl hatte zum Ziel, die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit Deutschland und anderen europäischen Ländern zu ermöglichen.

Es wurden nur Studien auf Englisch, Deutsch und Französisch eingeschlossen.

Das Ziel der Literaturübersicht wurde in vier Elemente der PICO(S)-Framework aufgeteilt (auf Englisch: „Population“, „Intervention“ bzw. Exposure, „Comparator“, „Outcome“, und optional „Settings“) [34]. Für die Elemente „Population“ und „Settings“ wurden keine Einschränkungen definiert. „Exposure“ wurde definiert als „Influenza A(H3N2)“ und der „Comparator“ als „Kein Exposure zu A(H3N2) oder Exposure zu einem anderen Influenzotyp/-subtyp“. Die Outcomes umfassten folgende Ereignisse: a) primäre Outcomes: Komplikationen oder Folgekrankheiten welche mit der Infektion von Influenza A(H3N2) assoziiert sind (klinisch und epidemiologisch diagnostiziert oder epidemiologisch zusammenhängend (Ausbruch) und/oder labordiagnostisch

bestätigt), b) sekundäre Outcomes: Exazerbation der bestehenden Grunderkrankungen aufgrund der Infektion mit Influenza A(H3N2).

Suchbegriffe für die Literatursuche und Auswahl der Studien

Die Suchstrategie wurde anhand der Fragestellungen und PICOS-Framework entwickelt. Es wurden dabei verschiedene Suchbegriffe und Synonyme für die Hauptbegriffe berücksichtigt (Tabelle 2). Die Suche wurde in Medline über PubMed und in EMBASE über DIMDI mit identischen Suchwortkombinationen und Boolescher Operatoren durchgeführt. Die Auswahl der Studien verlief mehrstufig. Zuerst wurden die Titel und Abstracts überprüft und Volltexte für die identifizierten Studien heruntergeladen oder bestellt. Das Management der Literaturstellen und Dokumentation der Auswahlsschritte erfolgte mittels des Literaturmanagement-Programms Endnote. Für die Datenextraktion zur systematischen Studienbeschreibung und Synthese der Ergebnisse wurde eine Excel-Tabelle entwickelt (Anlage 6).

Tabelle 2 Suchbegriffe nach PICO-Framework

Population	Exposures	Comparator	Outcome
No subgroups or exclusions	"Influenza A Virus, H3N2 Subtype"[Mesh] H3N2 Virus H3N2 Viruses Virus, H3N2 Viruses, H3N2 *H3N2* AH3N2 A/H3N2 A(H3N2) Influenza A Virus, H3N2 Subtype* flu H3N2	No exposure or an exposure other than influenza B	Complication* Sequelae Co-infection* Coinfection* concomitan* concurrent* Concomitant disease* Concurrent disease* Concurrent infection* Concomitant infection* Exacerbation Worsening Underlying Accompanying disease* Complicated feature* Secondary disease* Secondary infection* Condition Co-morbidit* Comorbidit*

7 Durchführung, Arbeits- und Zeitplan

7.1 Arbeits- und Zeitplan

Die Arbeitsschritte im Projekt wurden weitgehend gemäß der ursprünglichen Arbeitsplanung durchgeführt. Allerdings musste der Zeitplan für einzelne Arbeitsschritte im Laufe des Projektes angepasst werden. Der Arbeits- und Zeitplan in der Anlage 5 enthält alle wesentlichen Projekt-Aktivitäten mit der Angabe der Zeiträume für welche sie im Projektantrag geplant und in welchen

sie tatsächlich durchgeführt wurden. Zeitliche Verzögerung und inhaltliche Anpassungen können so nachvollzogen werden.

7.1.1 Begründungen von Verzögerungen

Die Zuweisung der Mittel zur Finanzierung des Projektes erfolgte erst nach dem ursprünglich geplanten Studienbeginn Ende September 2011, weshalb das bewilligte Personal erst verspätet eingestellt werden konnte. Im Ergebnis konnte die Stelle des Programmierers ab Januar 2012 besetzt werden, die Stelle des Wissenschaftlichen Mitarbeiters ab Juli 2012.

Weitere Verzögerungen ergaben sich durch die initial nicht erfolgreiche Ausschreibung der Software, während der Phase der Auftragsvergabe, die zeitlich aufwändige Testphase der Software DET-RKI und insbesondere die Rekrutierung der Studienarztpraxen. Erst im Verlauf der Testphase stellte sich heraus, dass eines der mit „Impfdoc“ genutzten und weit verbreiteten AIS (Turbomed) aufgrund abweichender Grundeinstellungen nicht für die Studie geeignet war, was die Rekrutierung von teilnehmenden Arztpraxen zusätzlich erschwerte.

Darüber hinaus musste die Software DET-RKI in Dezember 2014 angepasst und den Arztpraxen erneut in der aktualisierten Version zur Verfügung gestellt werden mit dem Ziel, alle bisher gesendeten Datensätze mit der aktualisierten Software nochmals an das RKI zu senden: Aus Gründen der Datensparsamkeit waren mit der Softwareschnittstelle zunächst nur drei Kapitel der ICD10-Codes (E: Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten, I: Krankheiten des Kreislaufsystems und J: Krankheiten des Atmungssystems) in voller Granularität erfasst worden. Die Zwischenauswertung in 2014 zeigte, dass aus allen Kapiteln (bis auf das Kapitel XX (V-Y)) ICD-10-Codes vergeben worden waren und dass nur durch eine Aufschlüsselung der Erkrankungsdiagnosen aller Kapitel relevante Diagnosen für die Zielstellung der Studie identifiziert werden können. Eine entsprechende Anpassung der Software (Erhöhung der Granularität der ICD-10-Codes für alle Kapitel) war bereits in der Ausschreibung berücksichtigt worden. Die 89 Studienpraxen, die bereits seit Monaten ihre Daten regelmäßig an das RKI übermittelt hatten, wurden erneut kontaktiert und um eine erneute Datenübermittlung für die gesamte Studiendauer gebeten.

Diese Verzögerungen führten zu einer zeitlichen Verschiebung in der Erreichung einzelner Meilensteine (M), wie die komplette Erhebung (M4) und Aufbereitung des Studiendatensatzes (M5) und damit auch die Datenauswertung für die Beantwortung der Studienfragestellungen (M6).

Erst nach der vollen Datenerhebung in Juni 2015 (M4) konnte der Datensatz für die Auswertungen aufbereitet (M5), getestet und beschrieben werden.

7.1.2 Abweichungen vom Finanzierungsplan

Die Abweichungen vom ursprünglichen Finanzierungsplan betrafen vor allem das Haushaltsjahr 2012, in dem das Personal für das Projekt eingestellt wurde und der Auftrag für die Softwareherstellung ausgeschrieben und vergeben wurde. Diese Abweichungen wurden bereits u.a. im zweiten Zwischenbericht (2012) erläutert. Eine weitere Abweichung vom Finanzierungsplan

betrifft die Vergütung der an der Studie teilnehmenden Arztpraxen. Im ursprünglichen Finanzierungsplan wurde es vorgesehen, dass 200 Arztpraxen über 3 Jahre jeweils mit 200 EUR jährlich vergütet werden. Die geplante Anzahl der Praxen wurde nicht erreicht, jedoch wurden die eingeplanten Mittel für die Aufwandsentschädigung für die Übermittlung des Gesamtdatensatzes in voller Granularität der ICD-10-Codes über den Zeitraum von 3,5 Jahre verwendet. Jede Praxis erhielt für diese zusätzliche Übermittlung eine Aufwandsentschädigung i.H.v. 200 EUR.

8 Ergebnisse

8.1 Erfasste Diagnosen und Patienten

Der im Rahmen der Studie erhobene Datensatz „Influenza und Pneumonie“ enthält anonymisierte ICD-10-basierte Patientendaten welche zwischen 01.01.2012 und 30.04.2015 in 89 Arztpraxen in Deutschland erhoben wurden. Unter den 89 teilnehmenden Arztpraxen waren 46% allgemeinmedizinische, 22% pädiatrische, 8% hausärztlich tätige internistische Arztpraxen und 24% Praxen mit Ärzten aus mehr als einer der drei genannten Fachrichtungen.

Im Studienzeitraum wurden Daten zu 156.803 Patienten mit mindestens einer ARE-Diagnose (ICD-10-Code J00-J22, J44.0) erhoben.

Zur Beschreibung der Studienpopulation und des methodischen Ansatzes wurde eine patientenbasierte Auswertung des Datensatzes vorgenommen [97]. Insgesamt wurden im Studienzeitraum 11.791 Influenza- und 10.983 Pneumonie-Diagnosen erfasst. Diese Diagnosen verteilten sich auf 10.046 bzw. 8.528 Patienten. 73 % (n=8.607) aller Influenza-Diagnosen wurden während der Influenzawellen vergeben (das entspricht 7.909 Influenza-Patienten). Für Pneumonie-Diagnosen lag der Anteil der Diagnosen innerhalb der Influenzawellen bei 43,8% (n=4.697). Die durchschnittliche Anzahl der Pneumonie-Diagnosen pro Woche betrug 108.5 innerhalb und 59.1 außerhalb der Influenzawellen.

Von allen Influenza-Diagnosen wurden 1.810 (15.4%) Diagnosen als ICD-10-Codes J09 (Grippe durch bestimmte nachgewiesene Influenzaviren) oder J10.-(Grippe durch sonstige nachgewiesene Influenzaviren) kodiert, davon 1.593 (88%) Diagnosen innerhalb der Influenzawellen.

Die Gesamtzahl der im Studienzeitraum vergebenen ARE-Diagnosen betrug 358.264. Die Gruppe von Patienten mit ARE-O-Diagnosen (J00-J06) umfasste 126.419 Patienten mit insgesamt 292.050 ARE-O-Diagnosen, davon 83.392 Patienten mit insgesamt 176.668 ARE-O-Diagnosen außerhalb der Influenzawellen (im Durchschnitt 2,2 ARE-O-Diagnosen pro Patient im Studienzeitraum).

51 % der erfassten Influenza- bzw. Pneumonie-Diagnosen und 48 % der ARE-O-Diagnosen wurden bei männlichen Patienten dokumentiert. Der Median des Alters lag bei 19 Jahren für Influenza-Diagnosen (6 Jahre bei Kindern bzw. 44 Jahre bei Erwachsenen), bei 32 Jahren für Pneumonie-Diagnosen (3 Jahre bei Kindern bzw. 67 Jahre bei Erwachsenen) und bei 11 Jahren für ARE-O-Diagnosen (4 Jahre bei Kindern bzw. 38 Jahre bei Erwachsenen) (Abbildung 2).

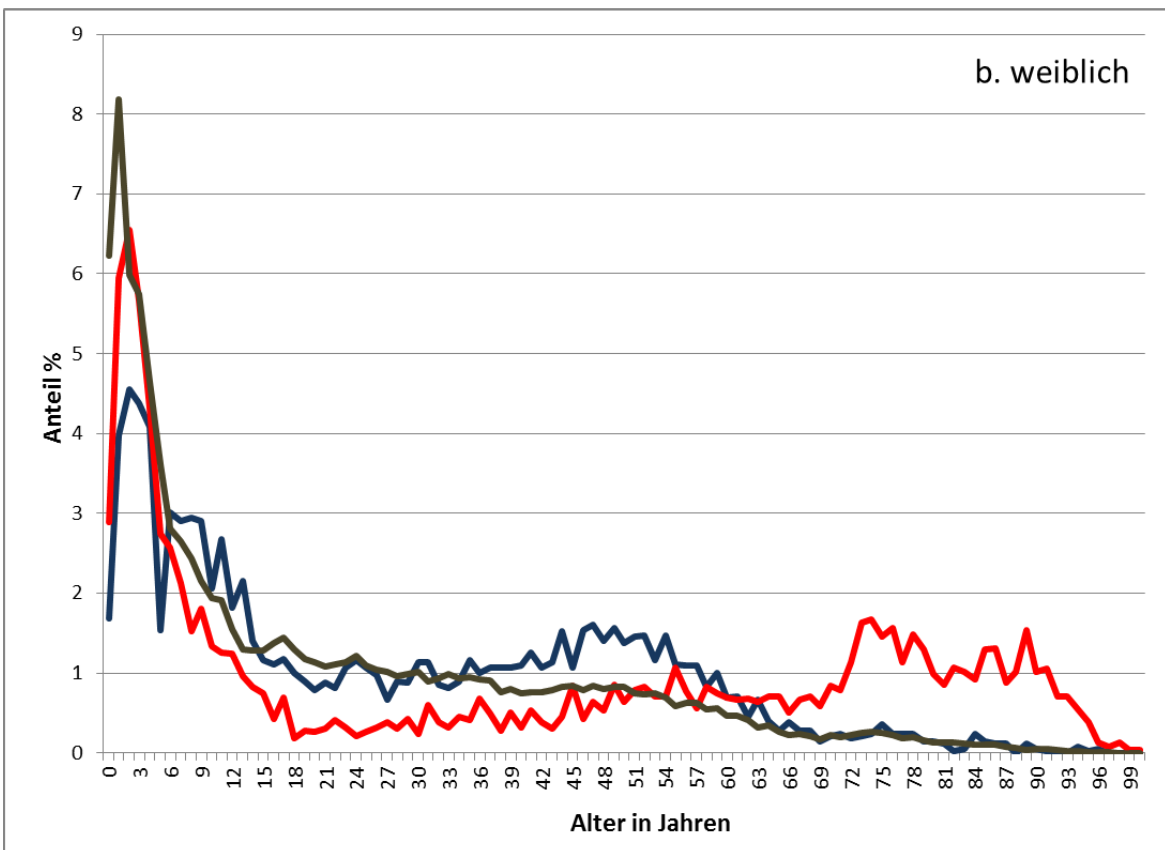
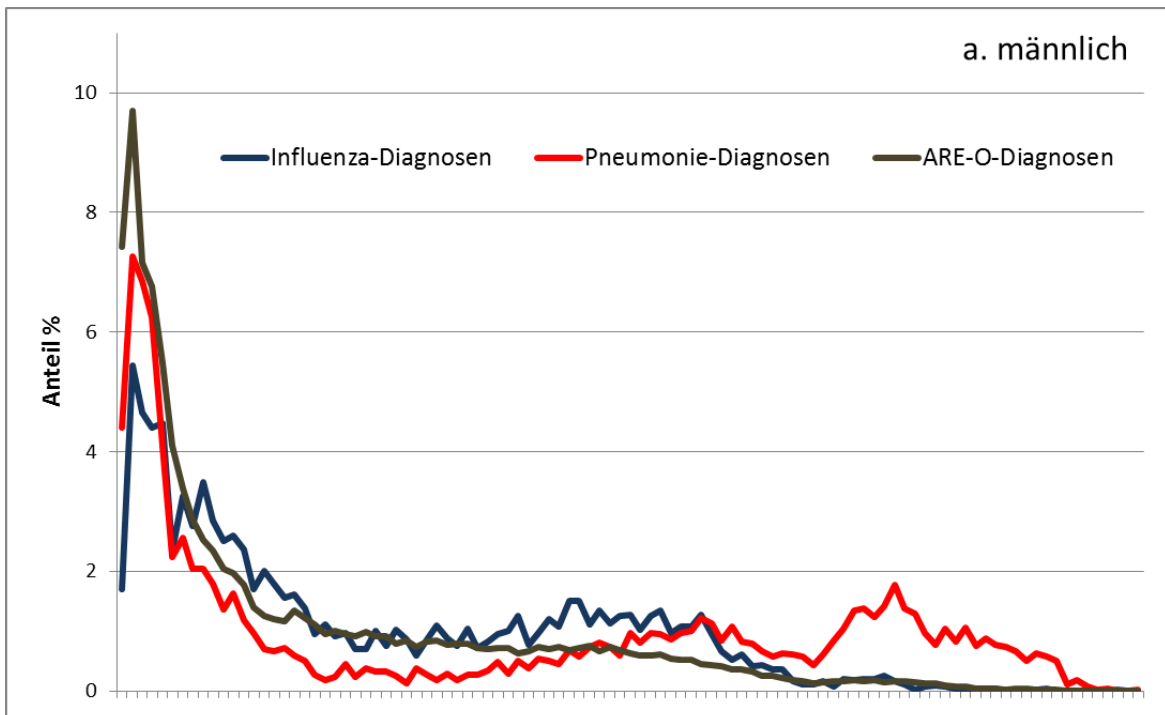


Abbildung 2 Verteilung von Influenza-, Pneumonie und ARE-O-Diagnosen nach Geschlecht und Alter (Influenza-Diagnosen (n(männlich)=4.387, n(weiblich)=4.220), Pneumonie-Diagnosen (n(männlich)=5.651, n(weiblich)=5.332) und ARE-O-Diagnosen (n(männlich)=39.438, n(weiblich)=43.954))

8.2 Analyse von in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren für eine Influenza- oder Pneumoniediagnose

8.2.1 Asthma bronchiale, Diabetes mellitus und ischämische Herzkrankheit

Die altersspezifische Prävalenz von Asthma bronchiale war in allen drei Patientengruppen bei Kindern ($p < 0,0004$) und in den gekennzeichneten Altersgruppen bei Erwachsenen ($p < 0,0004$) höher verglichen mit der Allgemeinbevölkerung, wobei Patienten mit Pneumonie-Diagnosen sich durch deutlich höhere Prävalenzen der chronischen Grundkrankheiten von den anderen Gruppen unterschieden (Abbildung 3, Abbildung 4).

Die Diagnose von Diabetes bei Kindern mit ARE-O-Diagnosen wurde signifikant häufiger in den Altersgruppen 11 bis 13 sowie 14 bis 17 Jahre vergeben, verglichen mit der allgemeinen Bevölkerung (Daten hier nicht gezeigt). Auch bei Erwachsenen wurde eine Diabetesdiagnose signifikant häufiger in der Gruppe der Patienten mit ARE-O-Diagnosen vergeben als in der allgemeinen Bevölkerung, mit der Ausnahme der Altersgruppe der 18- bis 39-jährigen [33].

Die Prävalenz einer ischämischen Herzkrankheit in der Gruppe von Patienten mit ARE-O-Diagnosen lag auf einem mit der allgemeinen Bevölkerung vergleichbaren Niveau (keine statistisch signifikanten Unterschiede).

Beim Vergleich der altersspezifischen Prävalenz von Diabetes und ischämischen Herzerkrankungen zwischen den Patientengruppen mit Influenza- und ARE-O-Diagnosen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden (Ergebnisse der Tests hier nicht gezeigt). Bei Patienten mit Influenza fand sich eine höhere Prävalenz von Asthma in den Altersgruppen 0-2 und 3-6 Jahre ($p < 0,0004$). Die Prävalenz für alle drei analysierten chronischen Erkrankungen war in der Gruppe von Patienten mit Pneumonie-Diagnosen im Vergleich zu Patienten mit ARE-O-Diagnosen signifikant höher in allen Altersgruppen, mit Ausnahme der Diabetes-Prävalenz bei Kindern und bei Erwachsenen in der Altersgruppe 40-49, und der Prävalenz ischämischer Herzkrankheiten in der Altersgruppe der 40- bis 49-jährigen.

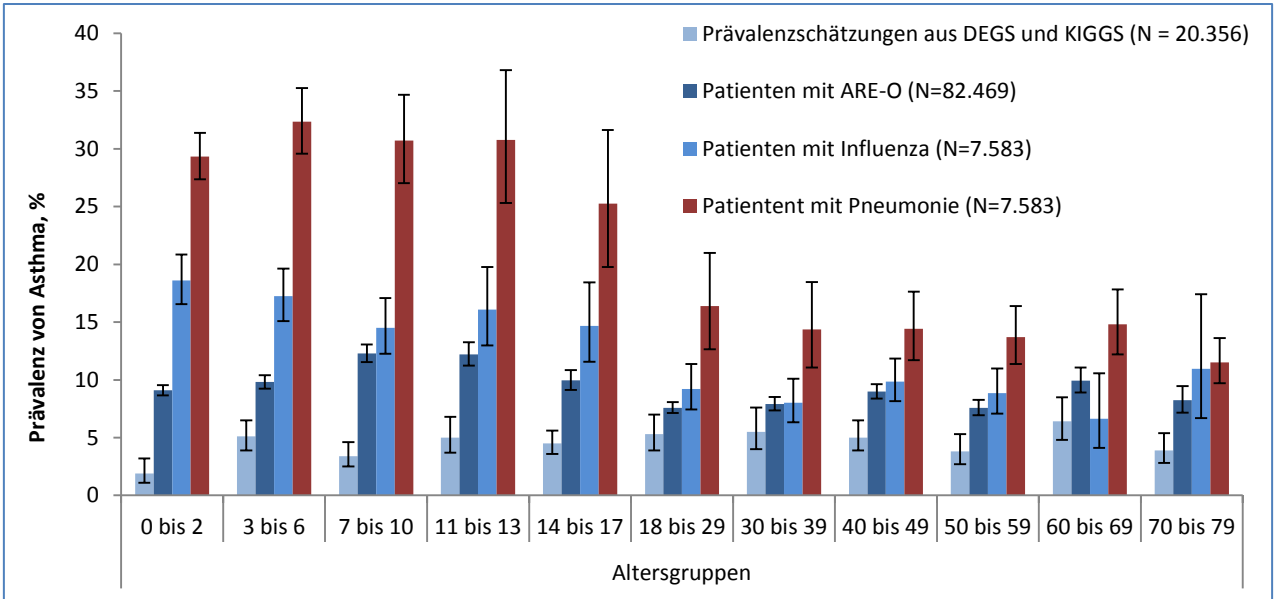


Abbildung 3 Altersspezifische Prävalenz von Asthma bei Patienten mit Influenza-Diagnosen, Pneumonie-Diagnosen und ARE-O-Diagnosen bei Erwachsenen und Kindern, im Vergleich zu Daten aus den bevölkerungsbasierten Surveys DEGS [44-46] und KiGGS [47, 48] (Prävalenz von Asthma in der allgemeinen Bevölkerung ist angegeben als 12-Monate-Prävalenz)

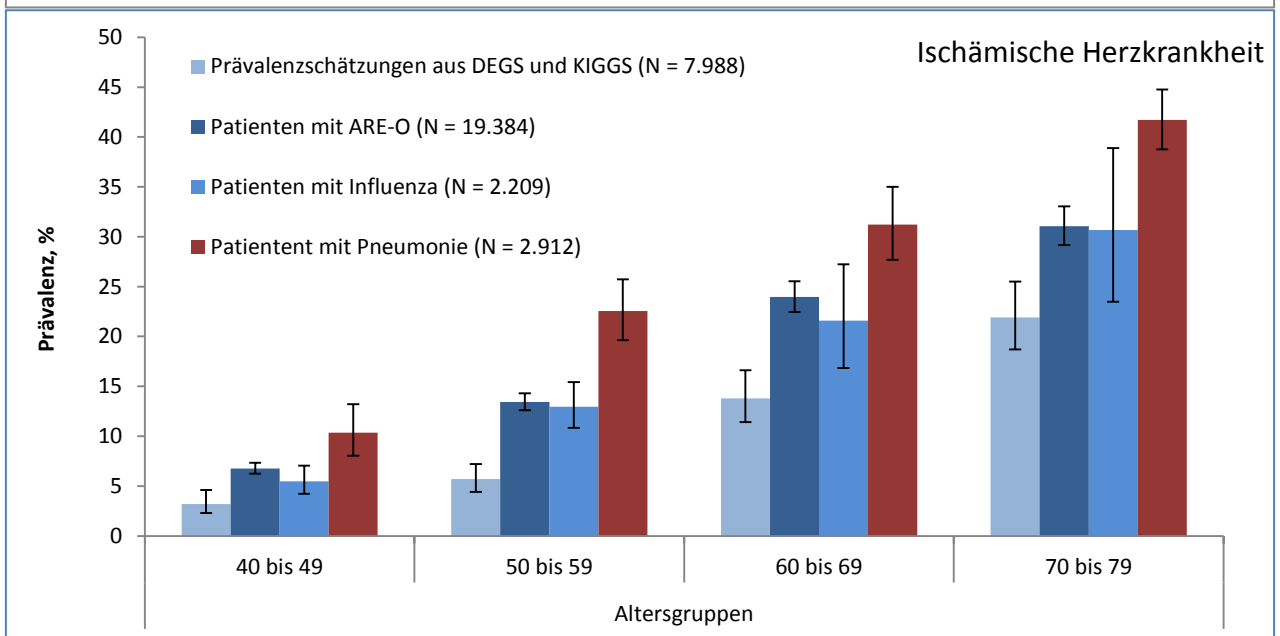
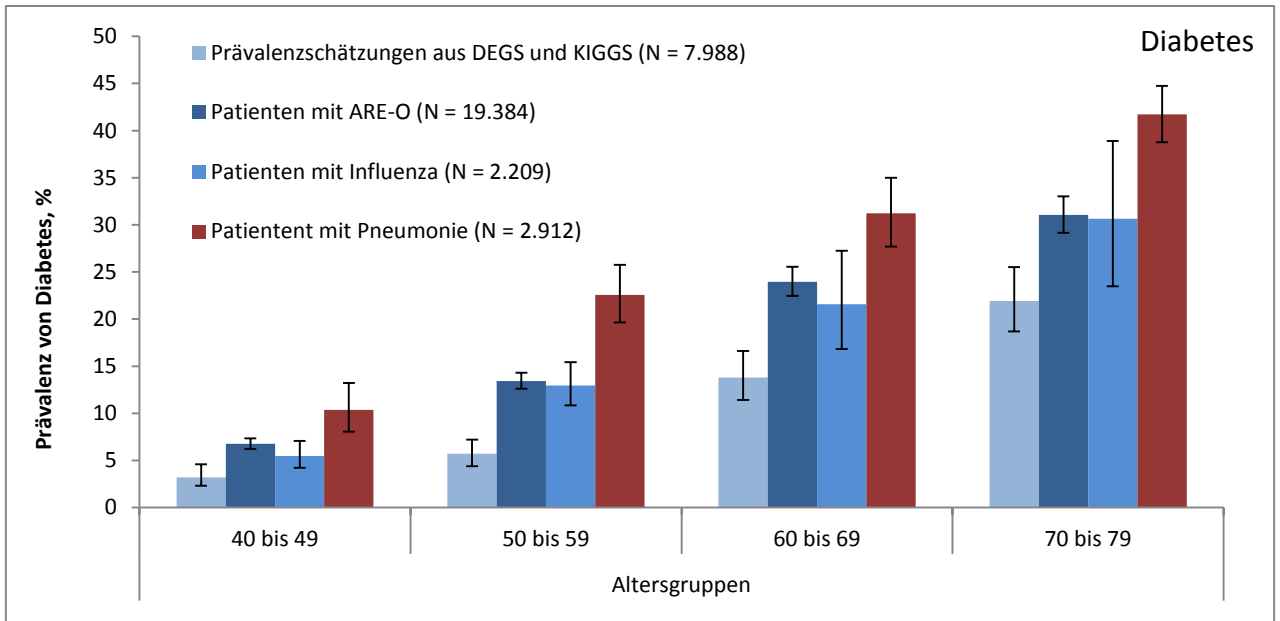


Abbildung 4 Altersspezifische Prävalenz von Diabetes und ischämischer Herzkrankheit bei Patienten mit Influenza-Diagnosen, Pneumonie-Diagnosen und ARE-O-Diagnosen bei Erwachsenen und Kindern, im Vergleich zu Daten aus den bevölkerungsbasierten Surveys DEGS [44-46] (Prävalenz von Diabetes und ischämischer Herzkrankheit in der allgemeinen Bevölkerung ist angegeben als Lebenszeitprävalenz)

8.2.2 Weitere mit einer Influenza-Diagnose assoziierte ICD-10-Codes

Die Auswertung basierte auf insgesamt 4.405.001 ICD-10-Code-Diagnosen, die im Studienzeitraum erfasst wurden. 12.040 Influenza-Fälle in den gemäß AGI definierten Influenzawellen und 179.594 ARE-O-Fälle außerhalb der Influenzawellen (Vergleichsgruppe) wurden in dieser Analyse untersucht. Insgesamt wurden 1.074 3-stellige ICD-10-Codes von den 14 ICD-10-Kapiteln durch bivariate logistische Regressionsanalysen ausgewertet, davon waren 179 3-stellige ICD-10-Codes statistisch signifikant. Im 2. Schritt der logistischen Regressionsanalysen waren 104 der 179 3-stelligen ICD-10-Codes statistisch signifikant. Die Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsanalyse im 3. Schritt mit den 104 3-stelligen ICD-10-Code-Vordiagnosen. Nach schrittweisen logistischen Regressionsanalysen bleiben Geschlecht, Alter, vollständige Influenzaimpfung und 75 3-stellige ICD-10-Code-Vordiagnosen assoziiert mit einer Influenza-Diagnose. Im Vergleich zu Frauen hatten Männer eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Influenza-Diagnose (OR = 1,2; P-Wert < 0,001). In der Altersgruppe der 0- bis 15-jährigen hatten Kinder mit zunehmendem Alter (Referenzgruppe 0- bis 1-jährige) eine höhere Wahrscheinlichkeit einer Influenza-Diagnose, bei den Erwachsenen ≥ 35 und < 65 Jahren war die Wahrscheinlichkeit am höchsten (OR = 7,9; P-Wert < 0,001). Fälle mit vollständiger Influenzaimpfung hatten eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine Influenza-Diagnose (OR = 0,7; P-Wert < 0,001). Fälle mit Diagnosen (zeitlich vor Influenza) einer Virussnfektion nicht näher bezeichneter Lokalisation (B34), Leukämie nicht näher bezeichneten Zelltyps (C95), Alimentärem Zinkmangel (E60), Jodmangelbedingten Schilddrüsenkrankheiten und verwandten Zuständen (E01), Psychologischen Faktoren oder Verhaltensfaktoren bei anderenorts klassifizierten Krankheiten (F54), Ösophagitis (K20), Sonstigen Krankheiten des Magens und des Duodenums (K31) oder Sonstiger angeborenen Fehlbildungen, anderenorts nicht klassifiziert (Q89) hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Influenza-Diagnose im Vergleich zu Fällen ohne diese Vordiagnosen (OR ≥ 2 und P-Wert < 0,001).

Tabelle 3 Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsanalyse zu Geschlecht, Alter, Influenzaimpfung und Vordiagnosen

	OR	P-Wert
Geschlecht		
Männer	1,2	0,000**
Altersgruppe		
< 1	1	
>= 1 und < 2	2,2	0,000**
>= 2 und < 3	2,9	0,000**
>= 3 und < 4	3,0	0,000**
>= 4 und < 5	3,7	0,000**
>= 5 und < 10	4,4	0,000**
>= 10 und < 15	6,1	0,000**
>= 15 und < 35	4,6	0,000**
>= 35 und < 65	7,9	0,000**
>= 65	5,3	0,000**
Influenzaimpfung Status		
nicht geimpft oder unvollständig geimpft	1	
vollständig geimpft	0,7	0,000**
ICD-10-Diagnosen mit nachfolgender Influenza assoziiert		
Kapitel I Bestimmte infektiöse und parasitäre Krankheiten		
B17 Sonstige akute Virushepatitis	5,2	0,003*
B98 Sonstige näher bezeichnete infektiöse Erreger als Ursache von Krankheiten, die in anderen Kapiteln klassifiziert sind	2,7	0,003*
B34 Viruskrankheit nicht näher bezeichneter Lokalisation	2,5	0,000**
A87 Virusmeningitis	2,1	0,107
A08 Virusbedingte und sonstige näher bezeichnete Darminfektionen	2,1	0,038*
B95 Streptokokken und Staphylokokken als Ursache von Krankheiten, die in anderen Kapiteln klassifiziert sind	2,0	0,013*
B96 Sonstige näher bezeichnete Bakterien als Ursache von Krankheiten, die in anderen Kapiteln klassifiziert sind	1,9	0,030*
B18 Chronische Virushepatitis	1,7	0,092
B36 Sonstige oberflächliche Mykosen	1,5	0,003*
A49 Bakterielle Infektion nicht näher bezeichneter Lokalisation	1,5	0,000**
B99 Sonstige und nicht näher bezeichnete Infektionskrankheiten	1,5	0,000**
A09 Sonstige und nicht näher bezeichnete Gastroenteritis und Kolitis infektiösen und nicht näher bezeichneten Ursprungs	0,9	0,000**
B09 Nicht näher bezeichnete Virusinfektion, die durch Haut- und Schleimhautläsionen gekennzeichnet ist	0,7	0,034*
Kapitel II Neubildungen		
D02 Carcinoma in situ des Mittelohres und des Atmungssystems	10,6	0,058

C74 Bösartige Neubildung der Nebenniere	7,7	0,003*
D27 Gutartige Neubildung des Ovars	5,7	0,036*
D38 Neubildung unsicheren oder unbekanntem Verhaltens des Mittelohres, der Atmungsorgane und der intrathorakalen Organe	5,7	0,006*
C83 Nicht follikuläres Lymphom	4,0	0,040*
C77 Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung der Lymphknoten	2,7	0,100
C95 Leukämie nicht näher bezeichneten Zelltyps	2,4	0,000**
D18 Hämangiom und Lymphangiom	0,7	0,017*
Kapitel III Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe sowie bestimmte Störungen mit Beteiligung des Immunsystems		
D75 Sonstige Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe	2,3	0,014*
D89 Sonstige Störungen mit Beteiligung des Immunsystems, anderenorts nicht klassifiziert	2,3	0,027*
D64 Sonstige Anämien	1,6	0,000**
D72 Sonstige Krankheiten der Leukozyten	1,2	0,272
D84 Sonstige Immundefekte	1,1	0,742
D50 Eisenmangelanämie	1,0	0,771
Kapitel IV Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten		
E60 Alimentärer Zinkmangel	15,9	0,000**
E44 Energie- und Eiweißmangelernährung mäßigen und leichten Grades	2,5	0,185
E46 Nicht näher bezeichnete Energie- und Eiweißmangelernährung	2,5	0,002*
E50 Vitamin-A-Mangel	2,5	0,087
E01 Jodmangelbedingte Schilddrüsenkrankheiten und verwandte Zustände	2,1	0,000**
E55 Vitamin-D-Mangel	1,3	0,140
E87 Sonstige Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes sowie des Säure-Basen-Gleichgewichts	1,1	0,766
E78 Störungen des Lipoproteinstoffwechsels und sonstige Lipidämien	1,0	0,877
E61 Mangel an sonstigen Spurenelementen	0,5	0,005*
E71 Störungen des Stoffwechsels verzweigter Aminosäuren und des Fettsäurestoffwechsels	0,3	0,002*
Kapitel V Psychische und Verhaltensstörungen		
F54 Psychologische Faktoren oder Verhaltensfaktoren bei anderenorts klassifizierten Krankheiten	3,1	0,000**
F63 Abnorme Gewohnheiten und Störungen der Impulskontrolle	2,6	0,021*
F68 Andere Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen	1,8	0,061
F03 Nicht näher bezeichnete Demenz	1,7	0,040*
F52 Sexuelle Funktionsstörungen, nicht verursacht durch eine organische Störung oder Krankheit	1,7	0,016*

F90 Hyperkinetische Störungen	1,2	0,043*
F32 Depressive Episode	1,1	0,101
F80 Umschriebene Entwicklungsstörungen des Sprechens und der Sprache	1,1	0,038*
F81 Umschriebene Entwicklungsstörungen schulischer Fertigkeiten	0,6	0,001*
F82 Umschriebene Entwicklungsstörung der motorischen Funktionen	0,5	0,000**
F83 Kombinierte umschriebene Entwicklungsstörungen	0,4	0,000**
Kapitel VI Krankheiten des Nervensystems		
G60 Hereditäre und idiopathische Neuropathie	3,4	0,011*
G61 Polyneuritis	2,7	0,059
G96 Sonstige Krankheiten des Zentralnervensystems	2,7	0,005*
G80 Infantile Zerebralparese	1,9	0,002*
Kapitel IX Krankheiten des Kreislaufsystems		
I46 Herzstillstand	10,9	0,014*
I72 Sonstiges Aneurysma und sonstige Dissektion	3,7	0,007*
I07 Rheumatische Trikuspidalklappenkrankheiten	2,0	0,023*
I47 Paroxysmale Tachykardie	1,6	0,004*
I89 Sonstige nichtinfektiöse Krankheiten der Lymphgefäße und Lymphknoten	1,5	0,015*
I95 Hypotonie	1,1	0,312
I99 Sonstige und nicht näher bezeichnete Krankheiten des Kreislaufsystems	0,4	0,000**
Kapitel X Krankheiten des Atmungssystems		
J13 Pneumonie durch Streptococcus pneumoniae	4,0	0,090
J21 Akute Bronchiolitis	1,8	0,000**
J98 Sonstige Krankheiten der Atemwege	1,6	0,000**
J20 Akute Bronchitis	1,5	0,000**
J41 Einfache und schleimig-eitrige chronische Bronchitis	1,4	0,050
J30 Vasomotorische und allergische Rhinopathie	1,1	0,006*
J42 Nicht näher bezeichnete chronische Bronchitis	0,7	0,030*
J35 Chronische Krankheiten der Gaumenmandeln und der Rachenmandel	0,6	0,000**
J22 Akute Infektion der unteren Atemwege, nicht näher bezeichnet	0,4	0,000**
J96 Respiratorische Insuffizienz, anderenorts nicht klassifiziert	0,3	0,002*
Kapitel XI Krankheiten des Verdauungssystems		
K20 Ösophagitis	2,3	0,000**
K31 Sonstige Krankheiten des Magens und des Duodenums	2,1	0,000**
K51 Colitis ulcerosa	1,8	0,004*
K92 Sonstige Krankheiten des Verdauungssystems	1,7	0,011*
K35 Akute Appendizitis	1,6	0,091

K29 Gastritis und Duodenitis	1,2	0,006*
K63 Sonstige Krankheiten des Darmes	1,1	0,428
K00 Störungen der Zahnentwicklung und des Zahndurchbruchs	0,9	0,517
K52 Sonstige nichtinfektiöse Gastroenteritis und Kolitis	0,8	0,006*
K30 Funktionelle Dyspepsie	0,2	0,000**
Kapitel XIII Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes		
M84 Veränderungen der Knochenkontinuität	3,2	0,016*
M86 Osteomyelitis	2,6	0,006*
M85 Sonstige Veränderungen der Knochendichte und -struktur	2,2	0,090
M94 Sonstige Knorpelkrankheiten	2,0	0,007*
M02 Reaktive Arthritiden	1,5	0,299
M24 Sonstige näher bezeichnete Gelenkschädigungen	1,4	0,251
M42 Osteochondrose der Wirbelsäule	1,2	0,084
M25 Sonstige Gelenkrankheiten, anderenorts nicht klassifiziert	0,5	0,000**
Kapitel XIV Krankheiten des Urogenitalsystems		
N71 Entzündliche Krankheit des Uterus, ausgenommen der Zervix	4,4	0,041*
N84 Polyp des weiblichen Genitaltraktes	3,4	0,011*
N03 Chronisches nephritisches Syndrom	2,8	0,087
N77 Vulvovaginale Ulzeration und Entzündung bei anderenorts klassifizierten Krankheiten	2,6	0,006*
N12 Tubulointerstitielle Nephritis, nicht als akut oder chronisch bezeichnet	2,3	0,001*
N10 Akute tubulointerstitielle Nephritis	1,6	0,100
N39 Sonstige Krankheiten des Harnsystems	1,1	0,213
N94 Schmerz und andere Zustände im Zusammenhang mit den weiblichen Genitalorganen und dem Menstruationszyklus	0,6	0,011*
N64 Sonstige Krankheiten der Mamma [Brustdrüse]	0,1	0,022*
Kapitel XV Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett		
O26 Betreuung der Mutter bei sonstigen Zuständen, die vorwiegend mit der Schwangerschaft verbunden sind	2,8	0,022*
O47 Frustrane Kontraktionen [Unnütze Wehen]	2,4	0,084
Kapitel XVI Bestimmte Zustände, die ihren Ursprung in der Perinatalperiode haben		
P14 Geburtsverletzung des peripheren Nervensystems	7,7	0,016*
P07 Störungen im Zusammenhang mit kurzer Schwangerschaftsdauer und niedrigem Geburtsgewicht, anderenorts nicht klassifiziert	0,5	0,006*
Kapitel XVII Angeborene Fehlbildungen, Deformitäten und Chromosomenanomalien		
Q97 Sonstige Anomalien der Gonosomen bei weiblichem Phänotyp,	14,0	0,003*

anderenorts nicht klassifiziert		
Q89 Sonstige angeborene Fehlbildungen, anderenorts nicht klassifiziert	4,5	0,000**
Q66 Angeborene Deformitäten der Füße		
Q65 Angeborene Deformitäten der Hüfte	0,6	0,043*

* P-Wert < 0,05 (statistisch signifikant); ** P-Wert < 0,001 (hochsignifikant)

8.3 Komplikationen nach einer Influenza-Erkrankung

8.3.1 Pneumonie als Folgediagnose von Influenza oder ARE-O-Erkrankung

Eine Pneumoniediagnose zeitlich nach einer Influenza-Diagnose wurde insgesamt in 297 Fällen vergeben. In 119 Fällen (40,1 %) erfolgte die Diagnosestellung innerhalb von zwei Wochen und in 138 Fällen (46,5%) innerhalb von 0 bis 30 Tagen nach einer Influenza-Diagnose (Abbildung 4). Von diesen wurden eine Pneumonie in 32,6% (n=45) am gleichen Tag und 73,9% (n=102) innerhalb der ersten Woche diagnostiziert. Insgesamt wurde in 1.6% aller Influenza-Fälle (n=8.607) eine Pneumonie als Folgediagnose innerhalb von 30 Tagen gestellt.

Eine Pneumonie-Diagnose bei ARE-O-Patienten wurde in 3.341 Fällen gestellt, davon 30,7% (n=1.026) innerhalb der ersten 0 bis 30 Tage. Insgesamt wurde in 0,35% aller ARE-O-Fälle (n=292.050) eine Pneumonie als Folgediagnose innerhalb von 30 Tagen gestellt.

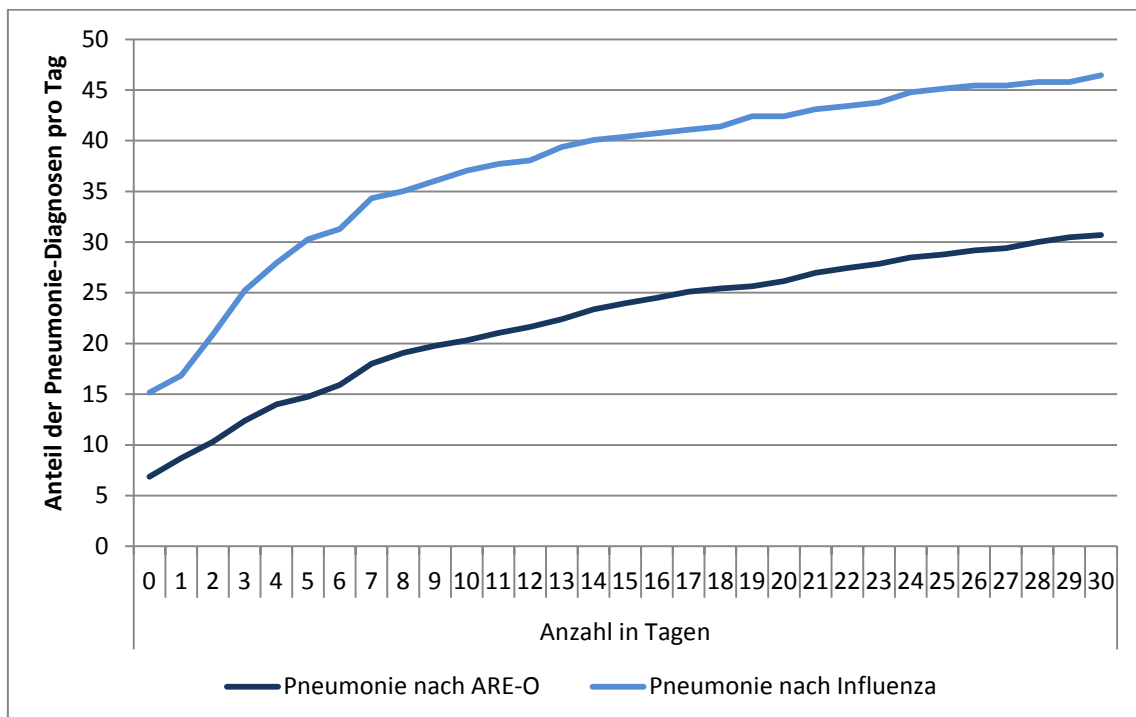


Abbildung 5 Kumulativer prozentualer Anteil von Pneumonie-Diagnosen die innerhalb von 30 Tagen nach einer Diagnose von Influenza oder ARE-O (n=138 und n=1.026) vergeben wurden, an allen Pneumonie-Diagnosen nach Influenza (n=297) oder ARE-O (3.341)

8.3.2 Komplikationen nach Influenza A(H3N2): Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche

Die durchgeführte Literatursuche hat insgesamt 710 Titel identifiziert. Davon wurden insgesamt 52 Artikel in Volltext für die qualitative Synthese ausgewählt. Der Auswahlprozess ist in der Abbildung 5 dargestellt. Die meisten Studien (19 (37%)) stammen aus den USA und Japan (8, 15 %). Sieben Studien (13%) wurden in Kanada und Australien durchgeführt, und die restlichen 18 Studien (35%) verteilen sich auf verschiedene westeuropäische Länder und Türkei. Eine detaillierte Tabelle mit Studiencharakteristiken ist diesem Bericht beigefügt (Anlage 8 Studiencharakteristika und Extraktion der Studienergebnisse (systematische Literaturrecherche). Die ausgewählten Studien wurden zwischen den Jahren 1977 und 2015 durchgeführt. Einer von 52 Artikeln war in der französischen Sprache veröffentlicht. Die Anzahl von Teilnehmern reichte von 1 in den meisten Fallberichten bis zu 14.423 Fällen in einer im primärärztlichen Bereich durchgeführten Studie [59].

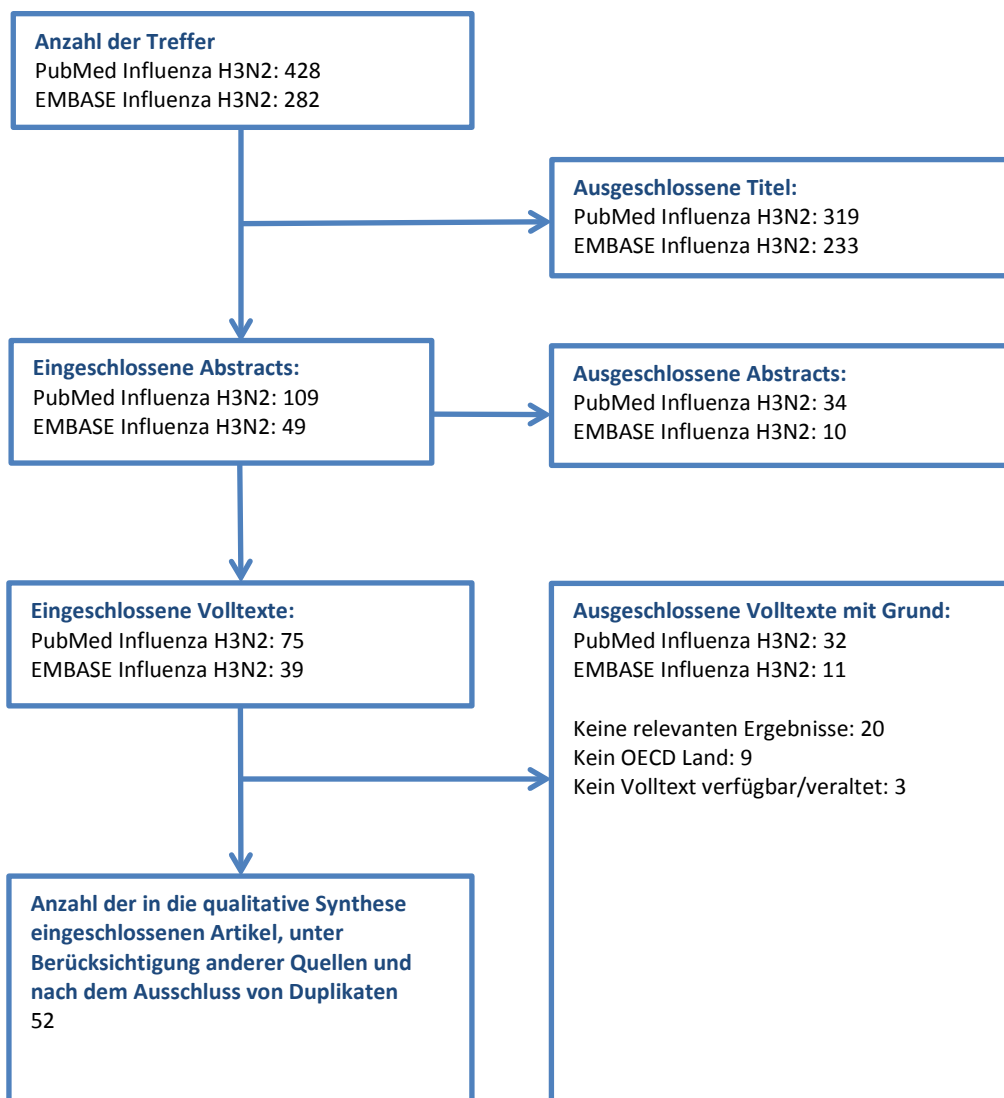


Abbildung 6 Flussdiagramm zur Studienauswahl nach der systematischen Literaturrecherche

Die meisten Studien (n=21, 40.4%) zählten zu Fallberichten (case reports oder case series). Eine Erkrankung durch Influenza A(H3N2) wurde labor-diagnostisch bei allen Patienten dieser Fallberichte gesichert, bzw. in wenigen Fällen nur für einen Teil der beschriebenen Patientenreihe. Bis auf eine Studie aus Australien [26], traten alle beschriebene Fälle von Influenza A(H3N2) während einer in jedem Land entsprechend definierter Influenza-Saison auf.

In Bezug auf Setting wurden 34 (65 %) Studien im Krankenhaus-Setting durchgeführt, acht Studien im primärärztlichen Bereich und 6 in diversen institutionellen Einrichtungen (v.a. Pflegeeinrichtungen). Insgesamt in 20 Studien wurde über Pneumonie nach einer Influenza A(H3N2)-Erkrankung berichtet.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Literaturrecherche

Eine Übersicht über einige in den ausgewählten Publikationen beschriebene Komplikationen ist in der Tabelle 5 enthalten.

Tabelle 4 Ausgewählte Komplikationen aus den Studien zu Influenza A(H3N2)

Art der Komplikationen	Studien
Respiratorische:	
Bronchitis	[13]
Pneumonie	[3, 20] [23] [25] [43] [11] [13] [40] [37] [26] [52] [54] [96][98] [73]
Chronische pulmonale Komplikationen	[51]
Neurologische:	
Enzephalopathie/ Enzephalitis	[29, 64, 89] [43] [44] [85]
Reye-Syndrom	[36]
Muskuloskeletale:	
Rhabdomyolyse	[18] [28] [82]
Kardiologische:	
Myokarditis	[62] [2] [73]
Andere Komplikationen:	
Parotitis	[6] [88]
Hämophagozytischer Lymphohistiozytose	[60] [86] [2]
Niereninsuffizienz	[2]
Meningokokkeninfektionen	[39] [73]

Insgesamt wurden in vier Studien Komplikationen bei Kindern mit saisonaler Influenza A(H3N2) und pandemischen Influenza A(H1N1)pdm09 bzw. einer saisonalen Influenza H1N1 und Influenza B verglichen. In der Studie von Khandaker et al. 2011 [43] wurde 167 Kinder mit H1N1 und 119 Kinder mit H3N2 während drei Influenza-Wellen prospektiv untersucht, und es wurden keine statistischen Unterschiede im Auftreten von Komplikationen festgestellt. Zusätzlich zu den Vergleichen zwischen verschiedenen Influenza-A-Subtypen hatten Silvennoinen et al. 2015 [84] auch Influenza B in den Kindern miteinbezogen. Bis auf einen höheren Anteil von Kindern mit A(H3N2) mit antibiotischer Behandlung (p=0.004) im Vergleich zu A(H1N1), konnten keine statistisch signifikante Unterschiede in den Komplikationen nach Influenza A (verschiedene Subtypen) und B identifiziert werden. In einer weiteren Studie in der ersten Saison nach der Pandemie 2009 in USA hatten Kinder mit A(H3N2) zwar eine deutlich höhere Hospitalisierungsrate verglichen mit Kindern mit A(H1N1)pdm09 und Influenza Typ B, jedoch von 141 Kindern mit

schwerer Influenza war der Anteil von Patienten mit Influenza A(H3N2) mit 24.1% am niedrigsten nach Influenza B und A(H1N1)pdm09 [12].

Dagegen hatten in der italienischen Studie von Esposito et al. 2011 [25] 34 von 486 Kindern mit der saisonalen Influenza-A(H3N2) eine Pneumonie entwickelt, und der Unterschied zu A(H1N1)pdm09-Influenza war statistisch hochsignifikant (kein Patient mit A(H1N1)pdm09 wurde mit einer Pneumonie diagnostiziert). Darüber hinaus hatten Patienten mit A(H3N2)-Infektion signifikant häufiger eine Aerosol-Therapie ($p < 0.01$) und Antibiotika ($p < 0.0001$) erhalten im Vergleich zu A(H1N1)pdm09 sowie saisonalen A(H1N1). Die Hospitalisierungsrate war für die Kinder mit A(H3N2) und A(H1N1)pdm09 ähnlich hoch. Auch in der Studie von Belongia et al. 2010 [8] hatten Patienten mit H3N2 einen deutlich höheren auf den begleitenden Symptomen basierenden Severity-Score im Vergleich zu den Patienten mit A(H1N1)pdm09; Pneumonie trat jedoch nur in 1.1% (95% CI, 0.3%-2.7%) Patienten mit A(H3N2) auf und in 4.0% (95% CI, 1.6%-8.1%) von Patienten mit A(H1N1)pdm09 ($p=0.03$).

Eine große Studie aus Frankreich (in 21 von 22 Regionen des Landes) berichtete von 14423 Fällen mit Influenza, davon 4483 A(H3N2), 4022 A(H1N1)pdm09, 945 saisonale A(H1N1), 778 B Victoria und 1257 B Yamagata [59]. Bezogen auf begleitende Symptomatik gab es nur leichte Unterschiede zwischen den verschiedenen Influenza-Subtypen/Typen, insgesamt jedoch bezogen auf Komplikationen wie Pharyngitis und Otitis media, sowie das gesamte Krankheitsbild waren Patienten A(H3N2) häufiger betroffen im Vergleich zu anderen Subgruppen.

In der Studie von Chaves et al. [12] wurden schwere Influenzafälle bei mit verschiedenen Influenza-A-Subtypen bzw. Influenza-Typen infizierten Erwachsenen verglichen. Im Gegensatz zu den Kindern bei welchen mehr schwere Fälle bei Influenza B beobachtet wurden, waren in diesem Fall mehr Erwachsene mit Influenza A(H3N2) (45.1%), verglichen mit A(H1N1)pdm09 (38%) und Influenza B (16.7%), ($p < 0.0001$), die eine schwere Erkrankungen hatten. Die zum schweren Verlauf am meisten beigetragene Vorerkrankungen waren chronische Lungenerkrankungen (13.5% vs. 4.5%; $P < 0.0001$), chronische Stoffwechselerkrankungen (7.8% vs. 2.5%; $P = 0.001$), oder neuromuskuläre Erkrankungen (11.3% vs. 3.2%; $P < 0.0001$), verglichen mit den Patienten ohne diese Erkrankungen.

9 Diskussion

Mit dem Softwaretool DET-RKI ist es uns innerhalb der Studienlaufzeit gelungen, ein valides Instrument zur Erfassung des zeitlichen Verlaufs von ICD-10 codierten Diagnosen bei Patienten mit Influenza und Pneumonie zu etablieren. Dies ermöglicht die Analyse einer großen Studienkohorte von Patienten im ambulanten Bereich zur Untersuchung von Risikofaktoren und Folgeerkrankungen mit Assoziation zu Influenza und Pneumonien.

Insgesamt zeigen die geschätzten Prävalenzen aus unserem Studienkollektiv, dass Patienten mit Diagnosen für akute respiratorische Erkrankungen der oberen Atemwege, Influenza oder Pneumonie in Hinblick auf chronische Vorerkrankungen eine höhere Morbidität als die allgemeine Bevölkerung Deutschlands aufweisen. In allen drei untersuchten Subgruppen von Patienten wurde eine Diagnose von Asthma bronchiale signifikant häufiger gestellt verglichen mit der allgemeinen

Bevölkerung. Dies bestätigt die Bedeutung von Asthma als Risikofaktor für Influenza oder schwere Verläufe nach Influenza wie in der Literatur beschrieben [4, 17, 56, 56]. Besonders hoch war in unserer Untersuchung die Prävalenz von Asthma in der Subgruppe von Patienten mit Pneumonie-, gefolgt von Patienten mit Influenza- bzw. ARE-O-Diagnosen. Auch Diabetes ist eine häufig beschriebene Komorbidität bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie [7, 38, 93] was sich ebenso in Daten unserer Studie widerspiegelt: die Prävalenz von Diabetes bei erwachsenen Patienten lag auf einem höheren Niveau als in der allgemeinen Bevölkerung in fast allen Altersgruppen und in jeder der untersuchten Patientengruppen. An dieser Stelle soll nochmal betont werden, dass die untersuchten drei chronischen Erkrankungen bei Patienten mit Pneumonie-Diagnosen nicht nur im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung deutlich häufiger diagnostiziert wurden, sondern auch im Vergleich zu Patienten mit ARE-O-Diagnosen. Für Patienten mit Influenza-Diagnosen waren diese Unterschiede zur allgemeinen Bevölkerung oder zu Patienten mit ARE-O nicht eindeutig nachweisbar bzw. nur für bestimmte Altersgruppen statistisch signifikant.

In den Auswertungen zu weiteren Kapiteln konnten jedoch Assoziationen zwischen einigen anderen außer der oben genannten Grundkrankheiten und einer Influenza-Diagnose identifiziert werden. Insbesondere Patienten mit Diagnosen aus dem ICD-10-Kapitel Neubildungen, z.B. Leukämie nicht näher bezeichneten Zelltyps, waren häufiger an Influenza erkrankt. Ob diese Erkrankungen tatsächlich einen Risikofaktor für eine Influenza-Erkrankung darstellen bzw. die Suszeptibilität für Infektion mit dem Influenzavirus erhöhen, muss in eigenen Studien prospektiv untersucht werden. Studien aus verschiedenen Ländern in Patienten mit onkologischen Erkrankungen haben gezeigt, dass Influenza zu einer hoher Morbidität und Mortalität bzw. zu einer höheren Komplikationsrate bei solchen Patienten führen kann [23, 47, 76, 96]. Es existieren jedoch nur wenige Studien welche sich mit der Suszeptibilität für Infektion mit dem Influenzavirus bei Patienten mit Immunschwäche beschäftigen, wie z.B. das Review zu diesem Thema bei HIV-Patienten von Sheth et al. 2011 [83]. Laut dieser Studie verstärkt eine HIV-Infektion zwar nicht signifikant die Anfälligkeit für eine Influenza-Infektion (die Evidenz ist auf wenige Studien beschränkt), jedoch sind die Schwere der Erkrankung sowie Dauer der Virusausscheidung deutlich erhöht.

Das Auftreten einer Pneumonie als Komplikation einer Influenza wird meist innerhalb eines Zeitfensters von 30 Tagen untersucht. In unserem Studienkollektiv traten 46% in diesem Zeitfenster auf. Bei ca. 2% von Influenza-Fällen wurde eine Pneumonie-Diagnose innerhalb von 30 Tagen dokumentiert; dies steht in guter Übereinstimmung mit Daten aus anderen Studien im ambulanten Bereich, die einen Anteil von Pneumonien von 0.38-3.2% zeigten [56, 63, 81]. In unserer Untersuchung wurde etwa 1/3 von diesen als eine Komplikation der Influenza zugerechneten Pneumonien am gleichen Tag mit der Influenza und 86% innerhalb der ersten 14 Tage danach diagnostiziert. Gleichzeitig belegen unsere Daten, dass ein Teil der Pneumonie-Diagnosen so spät vergeben wird, dass eine spezifische Therapie der Influenza oder frühe Therapie mit Antibiotika zur Verhinderung einer Pneumonie nicht mehr möglich ist. Pathogenetisch werden bei der Influenza eine kombinierte viral-bakterielle Pneumonie in etwa 30% der Fälle - und

eine Superinfektion nach etwa 14 Tagen unterschieden [92]. Ob das in unserer Studie beobachtete Drittel von zeitgleichen Diagnosen der kombinierten viral-bakteriellen Form entspricht oder für diesen Verlauf das Konsultationsverhalten in bestimmten Alters- oder Patientengruppen oder weitere Faktoren wie Vorerkrankungen, Alter, vorangegangene Pneumonie-Erkrankungen, Typ von Pneumonie-Erreger und ggf. der Influenza-Impfstatus eine Rolle spielen, müssen weiterführende Analysen zeigen.

Die im Rahmen der Studie durchgeführte Literaturrecherche zu Komplikationen nach Influenza A(H3N2) ergab keinen Unterschied hinsichtlich der Art und Rolle der chronischen Grundkrankheiten gegenüber andern Subtypen bzw. Influenza B. Die Ergebnisse bestätigten jedoch, dass Influenza-Subtyp A(H3N2) insgesamt eine schwere Erkrankung verursachen kann und selbst in Influenza-Saisons mit schwachen und moderaten Influenzawellen einzelne Patienten und Patientengruppen von schweren und z.T. lebensbedrohlichen Komplikationen betroffen sind. Auch in unserer systematischen Literaturrecherche war Pneumonie die am häufigsten berichtete Komplikation bei Erwachsenen mit und ohne Vorerkrankungen, im primärärztlichen Bereich und im Krankenhaus, in Pflege- oder anderen Einrichtungen.

Die Evidenz aus den von uns ausgewählten Studien und aus den Surveillancedaten deutet insgesamt stark darauf hin, dass A(H3N2) eine höhere Virulenz im Vergleich zu anderen saisonalen oder auch pandemischen Influenza-Typen/Subtypen hat und zu schweren Verläufen führen kann [52]. Das Review hat ebenso gezeigt, dass es ein Forschungsbedarf an Studien im primärärztlichen Bereich gibt, da die meisten Studien aus dem Krankenhausbereich stammten und daher nur die „Spitze des Eisbergs“, also tendenziell schwere Komplikationen erfasst haben. Um die Komplikationen von Influenza-Erkrankung vollständig beschreiben zu können, sind longitudinale Studien in hausärztlich tätigen Arztpraxen sehr wichtig.

Der im Projekt gewählte neuartige Ansatz birgt allerdings auch eine Reihe von Limitationen in der Interpretierbarkeit der Ergebnisse, die aufwändige Validierungsarbeiten und Vergleichsanalysen mit weiteren, externen Datenquellen erforderten.

Die im ambulanten Bereich aufgezeichneten ICD-10-Diagnosen können nur begrenzt validiert werden [24, 53, 80]. Die Validität von kodierten Diagnosen hängt vom Kodierungsverhalten ab, was wiederum von der Erfahrung des/r kodierenden Arztes/Ärztin, von der Charakteristik des Krankheitsbilds des einzelnen Patienten und nicht zuletzt von externen Faktoren wie Leistungsabrechnung oder Algorithmen in der Praxissoftware beeinflusst wird [79]. Da eine Influenza-Erkrankung in vielen Fällen die gleichen Symptome wie viele andere akute Atemwegsinfektionen verursacht, ist eine Unterscheidung zwischen der Diagnose einer „echten“ Influenza und einem anderen Atemwegsinfekt ohne labordiagnostische Sicherung nicht sicher möglich und hängt von einer Reihe weiterer Faktoren ab [10, 56, 69]. Auch die Diagnose einer ambulant erworbenen Pneumonie wird nicht immer radiologisch gesichert, da dies nicht Bestandteil der Diagnosecodes J12-J18 ist. Dies gilt auch für die Diagnosen mit dem Zusatz „G“ (gesicherte Diagnose). Obwohl in der aktuellen S3 Leitlinie eine radiologische Untersuchung empfohlen wird,

wird dort auch auf die begrenzte Sensitivität, Spezifität und Zuverlässigkeit des Infiltratnachweises in der Röntgenaufnahme hingewiesen.

Eine höhere Prävalenz von chronischen Erkrankungen in unserem Studienkollektiv kann auch darauf hindeuten, dass Patienten mit chronischen respiratorischen Erkrankungen und mit zunehmenden Alter generell häufiger ihren Arzt wegen ihres Grundleidens aufsuchen und dadurch auch ARE durch den Hausarzt erfasst werden, derentwegen die Patienten nicht zum Arzt gegangen wären [32]. Andererseits könnten solche Patienten wegen einer ARE häufiger ihren Arzt konsultieren, um schwere Verläufe der Erkrankung (z.B. Asthma-Exazerbation) rechtzeitig vorzubeugen. Eine Limitation in der Analyse der Assoziation von Ko-Morbiditäten mit einer Influenzadiagnose ist das Problem, dass Faktoren, die das Risiko einer Exposition erhöhen, nicht erfasst werden und somit auch nicht dafür kontrolliert werden können.

Die wichtigste Limitation besteht in der Zusammensetzung der Studienkohorte aufgrund der begrenzten Anzahl von teilnehmenden Studienpraxen und der Auswahl von ARE als Einschlusskriterium von Patienten in die Studie. Letztere bedingt die beobachtete höhere Morbidität im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Durch die Definition der Gruppe von Patienten mit ARE-O-Diagnosen wurde jedoch eine große, interne Referenzgruppe etabliert, die das Spektrum von Erkrankungen im ambulanten Sektor widerspiegelt und die Untersuchung von spezifischen Risikofaktoren und Folgeerkrankungen von Influenza und Pneumonie erlaubt. Ein Nachteil dieses Ansatzes liegt in der Tatsache, dass in Bezug auf die untersuchten chronischen Erkrankungen, Patienten mit Influenza und ARE-O sich ähnlich verhalten, was für vergleichende Analysen einem konservativen Ansatz entspricht. Ein wesentlicher Vorteil besteht jedoch darin, dass auch Diagnosen Erkrankungen untersucht werden können, für welche keine bevölkerungsrepräsentativen Zahlen oder Studienergebnisse verfügbar sind [5].

10 Gender Mainstreaming Aspekte

In allen durchgeführten Auswertungen wurden Geschlechterunterschiede mitberücksichtigt.

11 Schlussfolgerungen

Die in der Studie erhobenen Routinedaten aus deutschen Hausarztpraxen stellen eine solide Grundlage für die Untersuchung von Forschungsfragen bezüglich Risikofaktoren einer Influenza- und Pneumonieerkrankung sowie anderer akuter Atemwegserkrankungen im zeitlichen Verlauf dar. Unsere Daten zeigen die Bedeutung der Influenza für die Entwicklung der ambulant erworbenen Pneumonie und belegen das präventive Potenzial von Impfungen sowie die Notwendigkeit von frühzeitigen Kontrolluntersuchungen, insbesondere bei Personen mit chronischen Grundkrankheiten. Die neu identifizierten Diagnosecodes bei Patienten mit nachfolgender Influenzadiagnose liefern wichtige Forschungsansätze für Präventions- und Therapieoptionen bei bestimmten Grundkrankheiten.

12 Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit der Projektergebnisse

Verbreitung der Projektergebnisse findet (wie bisher) überwiegend in Form von Beiträgen auf nationalen und internationalen Tagungen und Konferenzen statt und in Form von wissenschaftlichen (deutsch- oder englischsprachigen) Publikationen, damit die Fachöffentlichkeit erreicht werden kann. Zusätzlich werden Ergebnisse und Erfahrungen aus dem Projekt institutsintern zur Hypothesengenerierung und Studienplanung genutzt. Die teilgenommenen Arztpraxen werden über die Veröffentlichung der Studienergebnisse informiert.

Trotz der Problemen mit der Rekrutierung zählt die Zusammenarbeit mit den Arztpraxen in unserem Projekt zu positiven Erfahrungen dar. Die an den Studien teilgenommenen Arztpraxen zeigten eine hohe Motivation und Engagement bei der Teilnahme und hatten eine positive Einstellung und Interesse gegenüber dem wissenschaftlichen Vorhaben des Robert Koch-Instituts.

13 Verwertung der Projektergebnisse

1. Bestätigung bekannter Risikofaktoren für Influenza- und Pneumonie und damit Erweiterung der Datenbasis aus dem ambulanten Bereich in Deutschland für die STIKO und medizinische Fachgesellschaften zur Entwicklung/Aktualisierung klinischer Empfehlungen und Leitlinien.
2. Neu identifizierte Risikofaktoren (ICD-10-Diagnosen) mit höherer Wahrscheinlichkeit einer nachfolgenden Influenzadiagnose bieten konkrete Anhaltspunkte für weitere epidemiologische und klinische Forschungsprojekte (Hypothesengenerierung)
3. Validierter und mit externen Daten abgeglicherer Datensatz steht für weitere Analysen zur Verfügung und soll z.B. für die Untersuchung von Risikofaktoren einer RSV-Diagnose genutzt werden

14 Publikationsverzeichnis

1. Vorstellung eines Posters auf der ESCAIDE 2014 in Stockholm, Schweden (November 2014): A novel automated data extraction and transmission tool for identification of influenza- and pneumonia-associated diseases based on ICD-10 data from German primary care practices (Anlage 3)
2. Vorstellung eines Posters auf der DGEpi 2015 in Potsdam, Deutschland (Oktober 2015): „Influenza und ambulant erworbene Pneumonie in hausärztlich tätigen Arztpraxen in Deutschland.“
3. Zanuzdana, A., Köpke, K. & Haas, W. Bundesgesundheitsbl (2016) 59: 1492. doi:10.1007/s00103-016-2442-4 (Anlage 9)

Tabellen

Tabelle 1 Technische Beschreibung der Datenübermittlung.....	11
Tabelle 2 Suchbegriffe nach PICO-Framework.....	16
Tabelle 3 Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsanalyse zu Geschlecht, Alter, Influenzaimpfung und Vordiagnosen	24
Tabelle 4 Ausgewählte Komplikationen aus den Studien zu Influenza A(H3N2).....	30

Abbildungen

Abbildung 1 Projektstruktur	9
Abbildung 2 Verteilung von Influenza-, Pneumonie und ARE-O-Diagnosen nach Geschlecht und Alter (Influenza-Diagnosen n(männlich)=4.387, n(weiblich)=4.220), Pneumonie-Diagnosen (n(männlich)=5.651, n(weiblich)=5.332) und ARE-O-Diagnosen (n(männlich)=39.438, n(weiblich)=43.954)	19
Abbildung 3 Altersspezifische Prävalenz von Asthma bei Patienten mit Influenza-Diagnosen, Pneumonie-Diagnosen und ARE-O-Diagnosen bei Erwachsenen und Kindern, im Vergleich zu Daten aus den bevölkerungsbasierten Surveys DEGS [44-46] und KiGGS [47, 48] (Prävalenz von Asthma in der allgemeinen Bevölkerung ist angegeben als 12-Monate-Prävalenz)	21
Abbildung 4 Altersspezifische Prävalenz von Diabetes und ischämischer Herzkrankheit bei Patienten mit Influenza-Diagnosen, Pneumonie-Diagnosen und ARE-O-Diagnosen bei Erwachsenen und Kindern, im Vergleich zu Daten aus den bevölkerungsbasierten Surveys DEGS [44-46] (Prävalenz von Diabetes und ischämischer Herzkrankheit in der allgemeinen Bevölkerung ist angegeben als Lebenszeitprävalenz).....	22
Abbildung 5 Kumulativer prozentualer Anteil von Pneumonie-Diagnosen die innerhalb von 30 Tagen nach einer Diagnose von Influenza oder ARE-O (n=138 und n=1.026) vergeben wurden, an allen Pneumonie-Diagnosen nach Influenza (n=297) oder ARE-O (3.341).....	28
Abbildung 6 Flussdiagramm zur Studienauswahl nach der systematischen Literaturrecherche.....	29

Anlagen

Anlage 1 Übersicht über die Kapitel der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (Version 2014)	
Anlage 2 Diagnosecodes oder Diagnosegruppen für chronische (und andere) Erkrankungen (Komorbiditäten)	
Anlage 3 Poster (vorgestellt bei ESCAIDE 2014) (pdf)	
Anlage 4 Vereinbarungsvorlage für die Teilnahme an der Studie	
Anlage 5 Arbeits- und Zeitplan	
Anlage 6 Studiencharakteristika und Extraktion der Studienergebnisse (systematische Literaturrecherche)	
Anlage 7 Veröffentlichung im Bundesgesundheitsblatt (pdf)	
Anlage 8 Handbuch für die Software DET-RKI	

Literatur

1. Altmann M, Fiebig L, Buda S, Kries R von, Dehnert M, Haas W (2012) Unchanged severity of influenza A(H1N1)pdm09 infection in children during first postpandemic season. *Emerging infectious diseases* 18(11):1755–1762. doi:10.3201/eid1811.120719
2. Ando M, Miyazaki E, Hiroshige S, Ashihara Y, Okubo T, Ueo M, Fukami T, Sugisaki K, Tsuda T, Ohishi K, Yoshitake S, Noguchi T, Kumamoto T (2006) Virus associated hemophagocytic syndrome accompanied by acute respiratory failure caused by influenza A (H3N2). *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 45(20):1183–1186
3. Andreoletti L, Cousson J, Carquin J, Brodard V, Leon A, Champs C de (2005) [A case of influenza A community-acquired pneumonia in an elderly subject hospitalised in intensive care unit]. *Annales de biologie clinique* 63(6):647–651
4. Antonova E, Rycroft C, Ambrose C, Heikkinen T, Principi N (2012) Burden of paediatric influenza in Western Europe. a systematic review. *BMC Public Health* 12(1):968
5. Aschengrau A, Seage G (2014) Cohort studies. In: Aschengrau A, Seage G (Hrsg) *Essentials of epidemiology in public health*, 3. Aufl. Jones & Bartlett Learning, S 205–232
6. Bastien N, Bowness D, Burton L, Bontovics E, Winter AL, Tipples G, Minielly D, Gregg B, Cramer C, Schincariol C, Li Y (2009) Parotitis in a child infected with triple-reassortant influenza A virus in Canada in 2007. *Journal of clinical microbiology* 47(6):1896–1898. doi:10.1128/jcm.01684-08
7. Baum H von, Schweiger B, Welte T, Marre R, Suttorp N, Pletz MW, Ewig S (2011) How deadly is seasonal influenza-associated pneumonia? The German Competence Network for Community-Acquired Pneumonia. *The European respiratory journal* 37(5):1151–1157. doi:10.1183/09031936.00037410
8. Belongia EA, Irving SA, Waring SC, Coleman LA, Meece JK, Vandermause M, Lindstrom S, Kempf D, Shay DK (2010) Clinical characteristics and 30-day outcomes for influenza A 2009 (H1N1), 2008-2009 (H1N1), and 2007-2008 (H3N2) infections. *JAMA* 304(10):1091–1098. doi:10.1001/jama.2010.1277
9. Bender R, Lange S, Ziegler A (2002) Multiples Testen. *Dtsch med Wochenschr* 127(Suppl. Statistik):T 4-T 7. doi:10.1055/s-2002-32816
10. Böhlen F (2010) Influenza-Patienten in der Hausarztpraxis. Möglichkeiten der Deskription und Analyse im Rahmen des CONTENT-Projekts. In: Laux G, Kühlein T, Gutscher A, Szecsenyi J (Hrsg) *Versorgungsforschung in der Hausarztpraxis. Ergebnisse aus dem CONTENT-Projekt 2006-2009*. Urban & Vogel GmbH, München, S 27–33
11. Centers for Disease C, Prevention (2012) Severe coinfection with seasonal influenza A (H3N2) virus and *Staphylococcus aureus*--Maryland, February-March 2012. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 61(16):289–291

12. Chaves SS, Aragon D, Bennett N, Cooper T, D'Mello T, Farley M, Fowler B, Hancock E, Kirley PD, Lynfield R, Ryan P, Schaffner W, Sharangpani R, Tengelsen L, Thomas A, Thurston D, Williams J, Yousey-Hindes K, Zansky S, Finelli L (2013) Patients Hospitalized With Laboratory-Confirmed Influenza During the 2010-2011 Influenza Season. Exploring Disease Severity by Virus Type and Subtype. *The Journal of infectious diseases*. doi:10.1093/infdis/jit316
13. Connolly AM, Salmon RL, Lervy B, Williams DH (1993) What are the complications of influenza and can they be prevented? Experience from the 1989 epidemic of H3N2 influenza A in general practice. *BMJ (Clinical research ed.)* 306(6890):1452-1454
14. Cox NJ, Subbarao K (1999) Influenza. *Lancet* 354(9186):1277-1282. doi:10.1016/s0140-6736(99)01241-6
15. Cromer D, van Hoek AJ, Jit M, Edmunds WJ, Fleming D, Miller E (2014) The burden of influenza in England by age and clinical risk group. a statistical analysis to inform vaccine policy. *The Journal of infection* 68(4):363-371. doi:10.1016/j.jinf.2013.11.013
16. Davis LE (2010) Neurologic and muscular complications of the 2009 influenza A (H1N1) pandemic. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 10(6):476-483. doi:10.1007/s11910-010-0135-1
17. Dawood FS, Kamimoto L, D'Mello TA, Reingold A, Gershman K, Meek J, Arnold KE, Farley M, Ryan P, Lynfield R, Morin C, Baumbach J, Zansky S, Bennett N, Thomas A, Schaffner W, Kirschke D, Finelli L (2011) Children with asthma hospitalized with seasonal or pandemic influenza, 2003-2009. *Pediatrics* 128(1):e27-32. doi:10.1542/peds.2010-3343
18. Denewet N, Caillet J, Lemaire P, Blaj M, Kennes B (2012) Unusual features of the epidemic H3N2 influenza in 2012. Severe lymphopenia and rhabdomyolysis. *European Geriatric Medicine* 3(S1):77. doi:10.1016/j.eurger.2012.07.148
19. der Heiden MA, Kopke K, Buda S, Buchholz U, Haas W (2013) Estimates of excess medically attended acute respiratory infections in periods of seasonal and pandemic influenza in Germany from 2001/02 to 2010/11. *PLoS One* 8(7):e64593. doi:10.1371/journal.pone.0064593
20. Doi M, Takao S, Kaneko K, Karakawa S, Ishihara S, Awaya Y, Kuwabara M, Ishioka S, Yamakido M (2001) Two cases of severe bronchopneumonia due to influenza A (H3N2) virus. detection of influenza virus gene using reverse transcription polymerase chain reaction. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 40(1):61-67
21. Ehlken B, Anastassopoulou A, Hain J, Schroder C, Wahle K (2015) Cost for physician-diagnosed influenza and influenza-like illnesses on primary care level in Germany - results of a database analysis from May 2010 to April 2012. *BMC Public Health* 15(1):578. doi:10.1186/s12889-015-1885-0
22. Ekstrand JJ (2012) Neurologic Complications of Influenza. *Seminars in Pediatric Neurology* 19(3):96-100
23. Elting LS, Whimbey E, Lo W, Couch R, Andreeff M, Bodey GP (1995) Epidemiology of influenza A virus infection in patients with acute or chronic leukemia. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 3(3):198-202

24. Erler A, Beyer M, Muth C, Gerlach FM, Brennecke R (2009) Garbage in – Garbage out? Validität von Abrechnungsdiagnosen in hausärztlichen Praxen. *Gesundheitswesen* 71:823–831
25. Esposito S, Molteni CG, Daleno C, Valzano A, Fossali E, Da Dalt L, Cecinati V, Bruzzese E, Giacchino R, Giaquinto C, Lackenby A, Principi N (2011) Clinical and socioeconomic impact of different types and subtypes of seasonal influenza viruses in children during influenza seasons 2007/2008 and 2008/2009. *BMC infectious diseases* 11:271. doi:10.1186/1471-2334-11-271
26. Ferson MJ, Morgan K, Robertson PW, Hampson AW, Carter I, Rawlinson WD (2004) Concurrent summer influenza and pertussis outbreaks in a nursing home in Sydney, Australia. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America* 25(11):962–966. doi:10.1086/502327
27. Fleming DM, Elliot AJ (2006) Estimating the risk population in relation to influenza vaccination policy. *Vaccine* 24(20):4378–4385. doi:10.1016/j.vaccine.2006.02.053
28. Foulkes W, Rees J, Sewry C (1990) Influenza A and rhabdomyolysis. *The Journal of infection* 21(3):303–304
29. Fujimoto S, Kobayashi M, Uemura O, Iwasa M, Ando T, Katoh T, Nakamura C, Maki N, Togari H, Wada Y (1998) PCR on cerebrospinal fluid to show influenza-associated acute encephalopathy or encephalitis. *Lancet* 352(9131):873–875. doi:10.1016/s0140-6736(98)12449-2
30. Gößwald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA (2013) Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt* 5/6(56):650–655
31. Grobe T, Bitzer E, Schwartz F (2013) BARMER GEK Arztreport 2013. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse 18
32. Hauswaldt J, Hummers-Pradier E, Junius-Walker U (2012) Leistungsansprüche von chronisch Kranken, Multimorbiden und Häufignutzern. *Dtsch Arztebl International* 109(47):814–820. doi:10.3238/arztebl.2012.0814
33. Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C (2013) Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt* 56:668–677
34. Higgins JPT, Green S (2011) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration
35. Hoffken G, Lorenz J, Kern W, Welte T, Bauer T, Dalhoff K, Dietrich E, Ewig S, Gastmeier P, Grabein B, Halle E, Kolditz M, Marre R, Sitter H (2009) [Epidemiology, diagnosis, antimicrobial therapy and management of community-acquired pneumonia and lower respiratory tract infections in adults. Guidelines of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy, the German Respiratory Society, the German Society for Infectiology and the Competence Network CAPNETZ Germany]. *Pneumologie* 63(10):e1-68. doi:10.1055/s-0029-1215037
36. Hukin J, Junker AK, Thomas EE, Farrell K (1993) Reye syndrome associated with subclinical varicella zoster virus and influenza A infection. *Pediatric neurology* 9(2):134–136

37. Ishiguro T, Takayanagi N, Kanauchi T, Uozumi R, Kawate E, Takaku Y, Kagiya N, Shimizu Y, Hoshi T, Morita S, Sugita Y (2016) Clinical and Radiographic Comparison of Influenza Virus-associated Pneumonia among Three Viral Subtypes. *Intern Med* 55(7):731–737. doi:10.2169/internalmedicine.55.5227
38. Jackson ML, Neuzil KM, Thompson WW, Shay DK, Yu O, Hanson CA, Jackson LA (2004) The burden of community-acquired pneumonia in seniors. results of a population-based study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 39(11):1642–1650. doi:10.1086/425615
39. Jacobs JH, Viboud C, Tchetgen ET, Schwartz J, Steiner C, Simonsen L, Lipsitch M (2014) The association of meningococcal disease with influenza in the United States, 1989-2009. *PLoS One* 9(9):e107486. doi:10.1371/journal.pone.0107486
40. Jordan JG, Pritchard S, Nicholson G, Winston T, Gumke M, Rubino H, Watkins S, Heberlein-Larson LA, Likos A (2015) Pneumonia Associated with an Influenza A H3 Outbreak at a Skilled Nursing Facility--Florida, 2014. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 64(35):985–986. doi:10.15585/mmwr.mm6435a7
41. Kamtsiuris P, Atzpodien K, Ellert U, Schlack R, Schlaud M (2007) Prävalenz von somatischen Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 5/6(50):686–700
42. Kersting M, Gierschmann A, Hauswaldt J, Hummers-Pradier E (2010) Routinedaten aus hausärztlichen Arztinformationssystemen – Export, Analyse und Aufbereitung für die Versorgungsforschung. *Gesundheitswesen* 72:323–331
43. Khandaker G, Lester-Smith D, Zurynski Y, Elliott EJ, Booy R (2011) Pandemic (H1N1) 2009 and seasonal influenza A (H3N2) in Children's Hospital, Australia. *Emerging infectious diseases* 17(10):1960–1962. doi:10.3201/eid1710.101670
44. Kitano K, Furuta K, Kanai S, Takei Y-I (2016) Fatal Encephalopathy Associated with Influenza in a Health Care Professional. *Intern Med* 55(5):533–536. doi:10.2169/internalmedicine.55.5615
45. Kohlhammer Y, Schwartz M, Raspe H, Schafer T (2005) Risk factors for community acquired pneumonia (CAP). A systematic review. *Dtsch Med Wochenschr* 130(8):381–386. doi:10.1055/s-2005-863061
46. Kühlein T, Laux G, Gutscher A, Szecsenyi J (2008) Kontinuierliche Morbiditätsregistrierung in der Hausarztpraxis. vom Beratungsanlass zum Beratungsergebnis. Urban & Vogel GmbH, München
47. Kunisaki KM, Janoff EN Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *The Lancet Infectious Diseases* 9(8):493–504. doi:10.1016/S1473-3099(09)70175-6
48. Landeszentrum Gesundheit Nordrhein-Westfalen (2003) Die häufigsten Diagnosen in der Kinderarztpraxis nach Geschlecht, Nordrhein-Westfalen, 2003. <https://www.lzg.nrw.de/00indi/0data/03/html/0302100052003.html>. Zugegriffen: 22. Oktober 2015

49. Landeszentrum Gesundheit Nordrhein-Westfalen (2012) Die häufigsten Diagnosen in der allgemeinärztlichen Praxis nach Geschlecht, Nordrhein-Westfalen, 2012. <https://www.lzg.nrw.de/00indi/0data/03/html/0301900052012.html>. Zugegriffen: 22. Oktober 2015
50. Langen U, Schmitz R, Steppuhn H (2013) Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt* 5/6(56):698–706
51. Laraya-Cuasay LR, DeForest A, Huff D, Lischner H, Huang NN (1977) Chronic pulmonary complications of early influenza virus infection in children. *The American review of respiratory disease* 116(4):617–625
52. Lenglet AD, Hernando V, Rodrigo P, Larrauri A, Donado JD, Mateo S de (2007) Impact of flu on hospital admissions during 4 flu seasons in Spain, 2000-2004. *BMC public health* 7:197. doi:10.1186/1471-2458-7-197
53. Lusignan S de, van Weel C (2006) The use of routinely collected computer data for research in primary care. opportunities and challenges. *Family practice* 23(2):253–263. doi:10.1093/fampra/cmi106
54. Lyytikäinen O, Hoffmann E, Timm H, Schweiger B, Witte W, Vieth U, Ammon A, Petersen LR (1998) Influenza A outbreak among adolescents in a ski hostel. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 17(2):128–130
55. Mauskopf J, Klesse M, Lee S, Herrera-Taracena G (2013) The burden of influenza complications in different high-risk groups. a targeted literature review. *Journal of medical economics* 16(2):264–277. doi:10.3111/13696998.2012.752376
56. Meier CR, Napalkov PN, Wegmuller Y, Jefferson T, Jick H (2000) Population-based study on incidence, risk factors, clinical complications and drug utilisation associated with influenza in the United Kingdom. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 19(11):834–842
57. Mertz D, Kim TH, Johnstone J, Lam PP, Science M, Kuster SP, Fadel SA, Tran D, Fernandez E, Bhatnagar N, Loeb M (2013) Populations at risk for severe or complicated influenza illness. systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)* 347:f5061. doi:10.1136/bmj.f5061
58. Monto AS (2002) Epidemiology of viral respiratory infections. *The American journal of medicine* 112 Suppl 6A:4s-12s
59. Mosnier A, Cains S, Daviaud I, Nauleau E, Bui TT, Debost E, Bedouret B, Agius G, van der Werf S, Lina B, Cohen JM (2015) Clinical Characteristics Are Similar across Type A and B Influenza Virus Infections. *PLoS One* 10(9):e0136186. doi:10.1371/journal.pone.0136186
60. Mou SS, Nakagawa TA, Riemer EC, McLean TW, Hines MH, Shetty AK (2006) Hemophagocytic lymphohistiocytosis complicating influenza A infection. *Pediatrics* 118(1):e216-9. doi:10.1542/peds.2005-1861
61. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M (2003) Influenza. *Lancet* 362(9397):1733–1745. doi:10.1016/s0140-6736(03)14854-4

62. Nolte KB, Alakija P, Oty G, Shaw MW, Subbarao K, Guarner J, Shieh WJ, Dawson JE, Morken T, Cox NJ, Zaki SR (2000) Influenza A virus infection complicated by fatal myocarditis. *The American journal of forensic medicine and pathology* 21(4):375–379
63. Nordstrom BL, Sung I, Suter P, Szeke P (2005) Risk of pneumonia and other complications of influenza-like illness in patients treated with oseltamivir. *Curr Med Res Opin* 21(5):761–768. doi:10.1185/030079905x46214
64. Ohru T, Takahashi H, Ebihara S, Matsui T, Nakayama K, Sasaki H (2000) Influenza A virus infection and pulmonary microthromboembolism. *The Tohoku journal of experimental medicine* 192(1):81–86
65. Punpanich W, Chotpitayasunondh T (2012) A review on the clinical spectrum and natural history of human influenza. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. doi:10.1016/j.ijid.2012.05.1025
66. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Luthi JC, Saunders LD, Beck CA, Feasby TE, Ghali WA (2005) Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Medical care* 43(11):1130–1139
67. Reed C, Chaves SS, Perez A, D'Mello T, Daily Kirley P, Aragon D, Meek JI, Farley MM, Ryan P, Lynfield R, Morin CA, Hancock EB, Bennett NM, Zansky SM, Thomas A, Lindegren ML, Schaffner W, Finelli L (2014) Complications among adults hospitalized with influenza. a comparison of seasonal influenza and the 2009 H1N1 pandemic. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 59(2):166–174. doi:10.1093/cid/ciu285
68. Robert Koch-Institut Arbeitsgemeinschaft Influenza. Saisonberichte. <https://influenza.rki.de/Saisonbericht>. Zugegriffen: 13. Mai 2015
69. Robert Koch-Institut Arbeitsgemeinschaft Influenza. SEEDare-Berichte. <https://influenza.rki.de/Materials.aspx>. Zugegriffen: 13. Mai 2015
70. Robert Koch-Institut Mitteilung der Ständigen Impfkommision am Robert Koch-Institut (RKI) Wissenschaftliche Begründung für die Aktualisierung der Empfehlungen zur Indikationsimpfung gegen Pneumokokken für Risikogruppen. *Epidemiologisches Bulletin* 2016(37)
71. Robert Koch-Institut (2014) Die Arbeitsgemeinschaft Influenza als zentrales Instrument im Gesamtkonzept der Influenzüberwachung in Deutschland. *Epidemiologisches Bulletin* 40
72. Robert Koch-Institut (2015) Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand. August 2015. *Epidemiologisches Bulletin* 34:327–362
73. Rogers VL, Sheffield JS, Roberts SW, McIntire DD, Luby JP, Trevino S, Wendel, G. D., Jr. (2010) Presentation of seasonal influenza A in pregnancy. 2003-2004 influenza season. *Obstetrics and gynecology* 115(5):924–929. doi:10.1097/AOG.0b013e3181da0c5e
74. Rothberg MB, Haessler SD (2010) Complications of seasonal and pandemic influenza. *Critical Care Medicine* 38(SUPPL. 4):e91-e97. doi:10.1097/CCM.0b013e3181c92eeb
75. Ruf BR, Szucs T (2009) Reducing the burden of influenza-associated complications with antiviral therapy. *Infection* 37(3):186–196. doi:10.1007/s15010-009-8241-1

76. Santis P de, Della Marca G, Di Lella G, Cavallaro F (2012) Neurological picture. Sub-acute hydrocephalus in a patient with influenza A (H3N2) virus-related cerebellitis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 83(11):1091–1092. doi:10.1136/jnnp-2012-302932
77. Schaberg T (2009) Klinische Präsentation der Influenza beim Erwachsenen. In: Haas W (Hrsg) *Influenza. Prävention, Diagnostik, Therapie und öffentliche Gesundheit*. Elsevier GmbH, München, S 155–166
78. Schmitz R, Thamm M, Ellert U, Kalcklösch M, Schlaud M, Group KS (2014) Verbreitung häufiger Allergien bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse der KiGGS-Studie – Erste Folgebefragung (KiGGS Welle 1). *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 7(57):771–778
79. Schubert I, Ihle P, Köster I (2010) Interne Validierung von Diagnosen in GKV-Routinedaten. Konzeption mit Beispielen und Falldefinition. *Gesundheitswesen* 72:316–322
80. Schubert I, Ihle P, Köster I, Küpper-Nybelen J, Rentzsch M, Stallmann C, Swart E, Winkler C (2014) Datengutachten für das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Daten für die Versorgungsforschung. Zugang und Nutzungsmöglichkeiten. PMV forschungsgruppe an der KJP, Universität zu Köln, Köln
81. Sessa A, Costa B, Bamfi F, Bettoncelli G, D'Ambrosio G (2001) The incidence, natural history and associated outcomes of influenza-like illness and clinical influenza in Italy. *Family practice* 18(6):629–634
82. Sevketoglu E, Kural B, Beskardes AE, Hatipoglu S (2011) Exertional rhabdomyolysis after influenza A (H3N2) infection in a basketball player boy. *Annals of tropical paediatrics* 31(1):93–96. doi:10.1179/1465328110y.0000000005
83. Sheth AN, Althoff KN, Brooks JT (2011) Influenza susceptibility, severity, and shedding in HIV-infected adults: a review of the literature. *Clin Infect Dis* 52(2):219–227. doi:10.1093/cid/ciq110
84. Silvennoinen H, Huusko T, Vuorinen T, Heikkinen T (2015) Comparative Burden of Influenza A/H1N1, A/H3N2 and B Infections in Children Treated as Outpatients. *Pediatr Infect Dis J* 34(10):1081–1085. doi:10.1097/INF.0000000000000814
85. Sulkava R, Rissanen A, Pyhala R (1981) Post-influenzal encephalitis during the influenza A outbreak in 1979/1980. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 44(2):161–163
86. Suzuki S, Tanaka A, Fukuda Y, Miyata Y, Murata Y, Kishino-Oki Y, Homma T, Ohnishi T, Sagara H (2016) Successful Treatment of Seasonal Influenza A (H3N2) infection-related Hemophagocytic Lymphocytosis in an Elderly Man. *Kansenshogaku Zasshi* 90(1):77–82
87. Tessmer A, Welte T, Schmidt-Ott R, Eberle S, Barten G, Suttorp N, Schaberg T (2011) Influenza vaccination is associated with reduced severity of community-acquired pneumonia. *The European respiratory journal* 38(1):147–153. doi:10.1183/09031936.00133510
88. Thompson CI, Ellis J, Galiano M, Ramsay M, Brown KE, Zambon M (2015) Detection of influenza A(H3N2) virus in children with suspected mumps during winter 2014/15 in England. *Euro Surveill* 20(31)

89. Togashi T, Matsuzono Y, Narita M (2000) Epidemiology of influenza-associated encephalitis-encephalopathy in Hokkaido, the northernmost island of Japan. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society* 42(2):192–196
90. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F (2013) Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax* 68(11):1057–1065. doi:10.1136/thoraxjnl-2013-204282
91. Tsai JP, Baker AJ (2013) Influenza-associated neurological complications. *Neurocritical care* 18(1):118–130. doi:10.1007/s12028-012-9796-8
92. van der Sluijs, Koenraad F., van der Poll T, Lutter R, Juffermans NP, Schultz MJ (2010) Bench-to-bedside review. Bacterial pneumonia with influenza - pathogenesis and clinical implications. *Critical Care* 14(2):219. doi:10.1186/cc8893
93. van Kerkhove MD, Vandemaele KA, Shinde V et al (2011) Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection. a global pooled analysis. *PLoS medicine* 8(7):e1001053. doi:10.1371/journal.pmed.1001053
94. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodriguez-Blanco T, Raga-Luria X, Gomez-Bertomeu F (2009) Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults. a population-based study. *Respir Med* 103(2):309–316. doi:10.1016/j.rmed.2008.08.006
95. Widdowson M, Monto A (2013) Epidemiology of influenza. In: Webster R, Monto A, Braciale T, Lamb R (Hrsg) *Textbook of influenza*, 2. Aufl. John Wiley & Sons, Ltd, Oxford, UK, S 250–265
96. Yousuf HM, Englund J, Couch R, Rolston K, Luna M, Goodrich J, Lewis V, Mirza NQ, Andreeff M, Koller C, Elting L, Bodey GP, Whimbey E (1997) Influenza among hospitalized adults with leukemia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 24(6):1095–1099
97. Zanuzdana A, Köpke K, Haas W (2016) Influenza and community acquired pneumonia in German primary care. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 59(11):1492–1502. doi:10.1007/s00103-016-2442-4
98. Zhou H, Haber M, Ray S, Farley MM, Panozzo CA, Klugman KP (2012) Invasive pneumococcal pneumonia and respiratory virus co-infections. *Emerging infectious diseases* 18(2):294–297. doi:10.3201/eid1802.102025