

Comparative community burden and severity of seasonal and pandemic influenza: results of the Flu Watch cohort study

Andrew C Hayward, Ellen B Fragaszy, Alison Bermingham, Maria Zambon et al. On behalf of the Flu Watch Group. *Lancet Respir Med* 2014

Published Online March 17, 2014, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70053-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70053-0)

Hintergrund:

- Influenza verursacht jährlich ca. 250'000-500'000 Todesfälle weltweit (Vgl. Todesrate während Pandemien im 20. Jh.: 1918 A/H1N1 mind. 20-40 Mio; 1957 A/H3N2 ca. 4 Mio und 1968 A/H3N2 ca. 2 Mio)
- 21. Jh: neues pandemisches Virus Influenza A(H1N1)pdm09 breitete sich global aus und verursacht während den ersten 12 Monaten an die 300'000 Todesfälle
- obschon die WHO die Influenza A (H1N1) Pandemie im Aug 2010 für beendet erklärt, kommt es von 2010-2011 noch zu weiteren Ausbrüchen mit dem Pandemie-Stamm 2009 in Europa und Ländern ausserhalb von Nordamerika, zB. auch in England.
- nationale und internationale Überwachungssysteme (z.B. der WHO) liefern zeitnahe Informationen zur Influenza-Aktivität, richten sich aber nach den Fällen, welche eine medizinische Versorgungseinrichtung aufsuchen und erfassen somit whs. nur die Spitze des Eisberges
→ Unterschätzung der Anzahl Fälle in der Allgemeinbevölkerung führt zur Überschätzung der Schwere der Influenza
- Transmissionsmodelle zur Influenza, welche allgemein benutzt werden zur Abschätzung der Wirksamkeit und Kosteneffizienz von Impfstoffen und antiviralen Substanzen stützen sich momentan vorwiegend auf historische Daten zw. 1948 und 1981 und einer im 2012 publizierten vietnamesischen Studie
- die **Flu Watch Studie** ist die erste nationale Kohortenstudie, welche die Häufigkeit von Influenzafällen in der allgemeinen Bevölkerung erfasst durch Registrierung von Haushalten mit und ohne Kinder; ausserdem wird, mehr als 20 Jahre nach der letzten grossen prospektiven Kohortenstudie, zum ersten Mal auch molekulare Diagnostik angewendet

Ziele der Flu Watch Studie:

- Vergleich des Ausmasses der Betroffenen in der Allgemeinbevölkerung sowie der Schwere der saisonalen und pandemischen Influenza in Abhängigkeit des Alters und den verschiedenen Influenza-Saisons
- Messung des Anteils:
 - o der jährlich (jede Saison) infizierten Bevölkerung
 - o der Infizierten, welche Influenza-spezifische Symptome entwickeln
 - o mit detektierbarer Virusausscheidung nasal (mittels real-time PCR)
- Erfassung der Symptome derjenigen mit bestätigter Influenza sowie derjenigen, die medizinische Versorgung beanspruchten

Methodik:

- **Studiendesign:** Kohortenstudie in der Allgemeinbevölkerung
- **Teilnehmer:** es wurde Haushalte in ganz England rekrutiert; zufällige Auswahl von Personen, welche bei einem von 146 Hausärzten registriert waren.
- **Beobachtungsperiode:** Influenza Saisons 2006-07, 2007-08 und 2008-9 sowie während den 3 Pandemiewellen (mit Influenza A(H1N1)pdm 09) im Sommer 2009, im Winter 2009 sowie Winter 2010-11
- **Untersuchungen:**
 - o Influenza-Titer Bestimmung im Serum (Standard Hämagglutination-Inhibition-Assay) zu Beginn (Herbst) und jeweils am Ende (Frühling) einer Saison

- wöchentliche Kontaktierung zur Abfrage von Beschwerden wie Husten, Schnupfen, Halsschmerzen oder einer Grippe-ähnliche Erkrankung
- Teilnehmer führten ein Tagebuch während der Dauer eines respiratorischen Infektes (inkl. tägliche Temp.messung, Notieren von Symptomen wie Gefühl von Fieber, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Husten, Halsschmerzen, laufende oder blockierte Nase und Niesen)
- numerische Kategorisierung der jeweiligen Symptome und der gemessene Temperatur: 0=abwesend, 1=mild, 2= moderat, 3= schwer, bei Fieber: $< 37.8^{\circ}\text{C} = 0$; $37.8-38.9=1$; $39.0-39.9=2$, $\geq 40^{\circ}\text{C} = 3$
- bei Symptomen eines Atemwegsinfektes musste am 2. Tag einen Nasenabstrich (nasal swab) für rtPCR eingeschickt werden zur Untersuchung auf Influenza A (Subtypen H1, H3), Influenza B und Influenza A(H1N1)pdm09 (ab 2009) sowie für eine umfassendes Panel von anderen respiratorischen Viren (RSV, Rhinovirus, Coronavirus, etc.)
- **Untersuchte Outcomes:**
 - serologisch bestätigte Infektion mit Influenza definiert als 4-facher Titer Anstieg (ungeimpfte Population)
 - Auftreten irgendeiner akuten Atemwegserkrankung gemäss selbst-rapportierten Symptomen wie Husten, Schnupfen, Halsschmerz, Grippe-ähnlicher Erkrankung
 - Auftreten einer Grippe-ähnlichen Erkrankung gemäss Definition der CDC mit Husten u/o Halsschmerzen und Temp. $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$ und Ausschluss einer anderen Ursache
 - Nachweis einer Influenza mittels PCR aus Nasenabstrich
 - Schwere der Symptome in der ersten Woche bei bestätigten Fällen
 - Hausarztkonsultationen wegen Atemwegserkrankungen
- **Statistik:**
 - STATA Version 12. Alter und regionale Herkunft wurden mit den nationalen Verteilungsraten verglichen. Ordinale logistische Regression zum Vergleich des Schweregrades der Symptome in der ersten Woche in den verschiedenen Stämmen. Infektraten werden als Inzidenz-Raten in Form von 100 Personen-Saisons angegeben bzw. berechnet. Eine Personen-Saison wurde als Zeitperiode von der 1. pos. PCR bis zur letzten pos. PCR definiert. Ausführliche Erklärung der Analysen im Appendix.

Resultate:

- **Tabelle 1 (und Appendix):** aus den 10% aller kontaktierten Haushalte, die einwilligten, resultierten 5'448 Personen-Saisons mit 3'295 gepaarten Serumproben, 83% (2'737) von ungeimpften Personen, und 2'941 (88.3%) Nasenabstrichen
 - auffallend: untervertreten sind junge Erwachsene, Haushalte in London, den West Midlands oder im Norden, nicht-Weisse Bevölkerung. Impfrate zu Beginn Influenza Saison 2009 mit 4% sehr tief.
- **Figur 1:** höchste Rate von Grippe-Fällen gemäss CDC (rot) sowie PCR-bestätigter Influenza (blaue Kurve) pro 100'000 Personen-Wochen findet sich während der H3N2 Epidemie in der Saison 2008-09 und dann wieder in der 3. Pandemie-Welle im 2010-11 (Angaben standardisiert nach Alter und Region, Ausschluss von nicht-Influenza-Erkrankungen)
- durchschnittlich hatten pro Saison 4% (CI 95% 3-5) der Kohorte eine positive Influenza PCR (höchste Rate während der 3. Pandemie-Welle mit 9% und während der Saison 2008-09 mit 6%)
- in allen Influenza Saisons waren alle PCR-positiven Fälle mehrheitlich Influenza A
- **Figur 2:** die Infektionsrate (Serologie) für Influenza A war am höchsten bei Kindern zw. 5 und 15 Jahren (CAVE: bei den < 5- Jährigen keine Serologie gemacht) und nimmt, insbesondere bei den Fällen mit pos. PCR, mit zunehmendem Alter ab, eindrucklich zu sehen v.a. in der ersten Pandemiewelle im Sommer 2009. Dritte Pandemie-Welle (2010-11) hat v.a. junge Erwachsene betroffen.
- **durchschnittlich infizierten sich 18% (95% CI 16-22) der ungeimpften Population pro Saison**
- **die meisten Infektionen verliefen asymptomatisch:** unter denjenigen Personen mit serologisch detektierter Infektion lag die nach Alter korrigierte Rate an Atemwegserkrankungen aufgrund einer Influenza bei 23% (23 pro 100 Personen-Saison, 95%CI 13%-34%)
- 25% (95% CI, 18%-35%) derjenigen mit serologischem Nachweis einer Influenza hatten auch eine positive PCR (nur die Minderheit von diesen erfüllte die CDC-Definitionen)
- **Tabelle 2:** detaillierte Angaben zu Grippe-Symptomen waren erhältlich von 567 Teilnehmern mit PCR-bestätigter Influenza:

- **die Symptome der pandemischen Influenza A(H1N1) waren signifikant milder als jene von H3N2** für sich fiebrig fühlen, Kopf- und Muskelschmerzen, laufende oder blockierte Nase, und Niesen
- die Symptome der pandemischen Influenza waren signifikant schwerer als jene von non-Influenza Virusinfekten für Fieber, sich fiebrig fühlen, Muskelschmerzen und Husten, aber deutlich weniger ausgeprägt für laufende oder blockierte Nase, und Niesen
- **Hospitalisationsrate und Todesfälle:**
 - 1 Hospitalisation auf 133 PCR-positive Fälle (möglicherweise auf Influenza zurückzuführen: Kleinkind mit Fieberkrampf) → max. Hospitalisationsrate von 0.75% (95%CI 0.02-4.19))
 - 2 Hospitalisationen auf 226 Serokonvertierte (4-facher Titeranstieg Ende der Saison, hospitalisiert wegen Atemwegsinfekt/Pneumonie) → max. Hosp.rate von 0.88% (95% CI 0.11-3.19)
 - Vgl. Hosp.rate von 0.17% wegen respiratorischen Symptomen bei 1730 Teilnehmern ohne Influenza
 - 2 Todesfälle, beide geimpft, > 65-jährig (kein Nasenabstrich auf Influenza PCR)
- **Figure 3:** die Hausarzt-basierte Surveillance unterschätzte deutlich das eigentliche Ausmass der Infektion und Erkrankung in der Bevölkerung (Hausarztpraxis mit Surveillance System zuständig für eine Bevölkerung von 10'000 Personen während einer durchschnittlichen Influenza-Saison)
 - nur 17% (95% CI, 10-26%) derer mit pos. PCR, suchten Hausarzt auf, wovon knapp die Hälfte als Grippe-Fall gemeldet wurde
 - Vgl. mit 21% (95% CI, 17-25%) die den Hausarzt aufsuchten wegen Grippe-ähnlicher Symptome ohne bestätigte Influenza Infektion

Diskussion:

Flu Watch ist die grösste und umfassendste Influenza Kohorte seit den 80-er Jahren mit Beobachtung über 6 Influenza-Saisons. Mit diesen neu bestätigten Erkenntnissen soll die Aussagekraft von Bevölkerungsmodellen und den daraus abgeleiteten Präventionsmassnahmen hinsichtlich Wirksamkeit und Kosten-Effizienz von gesteigert werden.

Durchschnittlich erlitten 18% der ungeimpften Bevölkerung jährlich eine Influenza Infektion, 3/4 von diesen verliefen jedoch asymptomatisch und lediglich 1/4 hatte eine positive PCR. Diese tiefe Zahl sei nicht durch eine tiefe Test-Sensitivität bedingt sondern sei bestätigt durch 2 unabhängige Methoden zur Erfassung der symptomatischen Influenza-Infektionen, welche beide ähnlich tiefe Zahlen ergab. Die Sensitivität des Nasenabstrichs sei vergleichbar mit dem Gold-Standard des Nasopharyngeal-Aspirates. Compliance mit Tagebuchführen und Einsenden von Nasenabstrichen war hoch (> 85%). Mögliche Limitationen: tiefe Teilnehmerrate von 10% → repräsentativ für Gesamtbevölkerung? serologische und klinische Daten zu den < 5-Jährigen wurden nicht erhoben, die Symptome wurden subjektiv ermittelt.

Fazit:

Pro Jahr erleidet knapp 1/5 der Bevölkerung eine Influenza; 3/4 verlaufen asymptomatisch. Dies bestätigt ältere Daten. Von den wenigen mit klassischen Symptomen suchen die wenigsten einen Arzt auf. Sowohl die saisonale wie auch die pandemische Influenza 2009 zeigten gleich hohe Raten von vorwiegend asymptomatisch verlaufenden Infektionen. Dies sind weit mehr Fälle als mit gängigen Surveillance-Systemen, d.h. durch sog. Sentinella-Ärzte, erfasst werden können.

Eine wichtige Frage bleibt offen: in welchem Ausmass tragen dies asymptomatischen Influenzafällen zur Transmission bei?