



NRZ FÜR INFLUENZAVIREN / KL FÜR RSV, PIV UND HMPV

Präanalytikhandbuch



Deutsche
Akkreditierungsstelle
D-ML-13113-01-01



Deutsche
Akkreditierungsstelle
D-PL-13113-01-01

Inhaltsverzeichnis

1	QM-Dokumentenlenkung	3
2	Zweck	3
3	Abkürzungen und Definitionen	3
4	Präanalytische Informationen und Hinweise	3
4.1	Allgemeine Informationen und Hinweise	3
4.2	Leistungsangebot.....	4
4.2.1	NRZ für Influenzaviren.....	4
4.2.2	KL RSV/PIV/HMPV	5
4.2.3	Bearbeitungszeiten	5
4.3	Formblätter.....	6
4.4	Hinweise zum Ausfüllen der Formblätter	7
4.4.1	Probenbegleitscheine.....	7
4.4.2	Einwilligungserklärung	7
4.4.3	Material Transfer Agreement.....	7
4.5	Informationen für Patienten bzw. Probanden zur Vorbereitung der Probenentnahme.....	8
4.6	Anweisungen über die richtige Entnahme von Primärproben	8
4.7	Hinweise zur Kennzeichnung der Primärprobe und weiterer erforderlicher Daten	8
4.8	Anweisungen über besondere Festlegungen hinsichtlich der Probenentnahme und -transports.....	8
4.9	Entsorgung von bei der Probenentnahme verwendeten Materialien	8
4.10	Aufbewahrungsbedingungen von im Laboratorium untersuchten Proben.....	8
4.11	Zusätzliche bzw. Wiederholungsuntersuchungen	8
4.12	Kriterien zur Annahme bzw. Zurückweisung von Primärproben.....	9
4.13	Rückmeldungen und Reklamationen.....	9
4.14	Gebühren.....	9
5	Besondere Sicherheitsmaßnahmen	9
6	Verweise.....	9
6.1	Mitgeltende Dokumente	9
6.2	Literatur	10

1 QM-Dokumentenlenkung

Erstellt	20.01.2023, Dr. Barbara Biere
Geprüft	24.01.2023, Dr. Ralf Dürrwald
Freigegeben/Gültig ab	07.02.2023, Dr. J. Kleymann-Hilmes

2 Zweck

Ziel dieses Primärprobenhandbuchs ist eine Beschreibung der präanalytischen Prozesse von Untersuchungsverfahren des Nationalen Referenzzentrums für Influenzaviren und des Konsiliarlabors für RSV, PIV und HMPV. Es werden spezifische Anweisungen für die ordnungsgemäße Entnahme und Handhabung von Primärproben und Virusisolaten vorgestellt. Das Präanalytikhandbuch enthält insbesondere

- eine Aufstellung über die zur Verfügung stehenden Laboruntersuchungen (Leistungsangebot),
- Verfahrensbeschreibungen und Anweisungen über die richtige Auswahl, Entnahme, Identitätskennzeichnung sowie den Versand von Proben,
- Hinweise zum Ausfüllen der Probenbegleitscheine und Einwilligungserklärungen
- Anweisungen über besondere zeitliche Festlegungen hinsichtlich der Entnahme und des Probentransports

3 Abkürzungen und Definitionen

Abkürzung	Ausdruck
AGI	Arbeitsgemeinschaft Influenza
ARE	Akute respiratorische Erkrankung
HMPV	Humanes Metapneumovirus
MTA	Material Transfer Agreement
PIV	Parainfluenzavirus
RSV	Respiratorisches Syncytialvirus

Weitere Abkürzungen und Definitionen können dem hausübergreifenden Glossar im Portal entnommen werden

4 Präanalytische Informationen und Hinweise

4.1 Allgemeine Informationen und Hinweise

Schwerpunkt der Arbeit des NRZ für Influenzaviren und des KL RSV/PIV/HMPV ist die Erhebung von Daten zur Epidemiologie von Atemwegsviren bei Patienten mit einer akuten respiratorischen Erkrankung (ARE). Dies geschieht vorrangig im Rahmen der virologischen ARE-Surveillance der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) sowie in Kooperation mit einzelnen Krankenhäusern. Es wird keine Primärdiagnostik im Sinne einer Diagnosestellung zum Zweck der individualmedizinischen Behandlung durchgeführt.

Es werden Proben im Rahmen der deutschlandweiten Surveillance von Atemwegsviren der AGI sowie im Sinne der NRZ-/KL-Aufgaben (Feintypisierung von Viren, Ausbruchuntersuchungen etc.) untersucht. Dafür werden neben molekularen Methoden (PCR, NGS) auch klassische virologische Methoden (Virusanzucht, HHT) genutzt. Nur in begründeten Ausnahmefällen (z.B. bei Verdacht auf eine zoonotische Influenzavirus-Infektion) werden auch Proben von Einzelpersonen zur Erstuntersuchung im Sinne einer Spezialdiagnostik angenommen. Diese Untersuchungen sollen von niedergelassenen Laboren oder Einrichtungen des öffentlichen Gesundheitsdienstes angefordert werden und sind vorab telefonisch anzumelden.

Wir weisen ausdrücklich darauf hin, dass unsere Analysen die ärztlich indizierten differentialdiagnostischen Untersuchungen durch das im Rahmen der üblichen Patientenversorgung eingebundene klinisch-mikrobiologische Labor NICHT ersetzen. Auch kann durch ein negatives Untersuchungsergebnis eine Infektion nicht sicher ausgeschlossen werden, da unsere Untersuchungen z.B. durch eine nicht fachgerechte Probenentnahme oder lange Transportzeiten negativ beeinflusst sein können.

Das NRZ für Inflenzaviren und das KL RSV/PIV/HMPV beraten zu Fragen der Diagnostik, zur Einschätzung der epidemiologischen Situation sowie der epidemischen Potenz von Virusvarianten. Individualmedizinische (Therapie-) Empfehlungen können nicht gegeben werden.

Das NRZ für Inflenzaviren und das Konsiliarlabor (KL) RSV/PIV/HMPV sind Einrichtungen des Robert Koch-Instituts, einer oberen Bundesbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit. Als Einrichtung der öffentlichen Hand sind die Labore nicht auf Finanzierung durch die Industrie angewiesen und arbeiten eigenverantwortlich, unabhängig und transparent (Leitbild des RKI, www.rki.de).

	NRZ Inflenzaviren	KL RSV/PIV/HMPV
Laborleitung	Dr. Ralf Dürrwald	Dr. Janine Reiche
Stellvertretende Laborleitung	Dr. Barbara Biere	Dr. Ralf Dürrwald
Qualitätsmanagementbeauftragte	Katja-Irena Madaj	
Versandadresse	NRZ Inflenzaviren FG17 Robert Koch-Institut Seestraße 10 13353 Berlin	KL RSV/PIV/HMPV FG17 Robert Koch-Institut Seestraße 10 13353 Berlin
Kontakt <i>Zentrale Telefonnummer</i> <i>Probeneingang</i> <i>Laborleitung NRZ</i> <i>Laborleitung KL</i> <i>Qualitätsmanagementbeauftragte</i> <i>Fax</i> <i>Email</i>	0151 54363832 030 18754-2294 030 18754-2456 -2383 030 18754-2558 030 18754-2458 030 18754-2699 nrz-influenza@rki.de	
Websites	RKI - Nationales Referenzzentrum für Inflenzaviren RKI - Konsiliarlabor RSV/PIV/HMPV	

4.2 Leistungsangebot

4.2.1 NRZ für Inflenzaviren

- Nachweis, Typisierung und Subtypisierung von Inflenzaviren mittels qPCR im Rahmen der bundesweiten Influenza-Surveillance
- Virusanzucht aus Untersuchungsmaterial von Influenza-infizierten Patienten im Rahmen der bundesweiten Influenza-Surveillance
- Antigene und genetische Charakterisierung von zirkulierenden Inflenzaviren
- Resistenzprofil von Inflenzaviren (genotypisch und phänotypisch)
- Nachweis und genetische Charakterisierung von SARS-CoV-2
- Nachweis weiterer relevanter respiratorischer Viren (v.a. Respiratorische Syncytialviren, humane Metapneumoviren, Parainflenzaviren, Rhinoviren, endemische Coronaviren) mittels qPCR im Rahmen der bundesweiten Surveillance von Atemwegsviren

- Mitwirkung bei der Diagnostik schwer verlaufender Atemwegsinfektionen
- Mitwirkung bei der Aufklärung von Ausbrüchen im Rahmen von respiratorischen Erkrankungen mit Influenza-ähnlicher Symptomatik

4.2.2 KL RSV/PIV/HMPV

- Nachweis von RSV, HMPV und PIV mittels qPCR im Rahmen der bundesweiten Surveillance von Atemwegsviren
- Differenzierung von RSV A und B, HMPV A und B sowie Typisierung von PIV 1-4 mit der qPCR
- Genetische Charakterisierung von RSV, PIV und HMPV
- Virusanzucht von RSV, PIV und HMPV
- Mitwirkung bei der Diagnostik schwer verlaufender Atemwegsinfektionen
- Mitwirkung bei der Aufklärung von Ausbrüchen im Rahmen von respiratorischen Erkrankungen mit Fokus auf die Erreger RSV, PIV oder HMPV

4.2.3 Bearbeitungszeiten

In Zeiten hoher Aktivität von Atemwegserkrankungen (i.d.R. Dezember bis März) erfolgt die Untersuchung werktäglich von Montag bis Freitag. Außerhalb dieser Zeit (i.d.R. April bis November) werden die eingehenden Proben mindestens 2x wöchentlich gesammelt untersucht. Angemeldete sonstige Einsendungen werden je nach Dringlichkeit unverzüglich oder im Rahmen unserer Routineprozesse untersucht.

Bitte beachten Sie auch, dass bei Posttransport der Proben die Transportzeit variabel ist und 1-7 Tage dauern kann (Median ca. 3,5 Tage). Nach Möglichkeit wird für die Einsender des AGI-Sentinels auch ein Probentransport durch einen Kurierdienst angeboten.

Leistung	Methode	Bearbeitungszeit
Qualitativer Genomnachweis <i>Influenza A(H1N1)pdm09</i> ^{akk} <i>Influenza A(H3N2)</i> ^{akk} <i>Influenza B – Yamagata Linie</i> ^{akk} <i>Influenza B – Victoria Linie</i> ^{akk} <i>SARS-CoV-2</i> ^{akk} <i>Respiratorische Syncytialviren (RSV)</i> ^{akk} <i>Humane Metapneumoviren (HMPV)</i> ^{akk} <i>Humane Parainfluenzaviren, Typen 1-4</i> ^{akk} <i>Humane Rhinoviren</i> ^{akk} <i>saisonale Coronaviren (hCoV)</i> ^{akk}	qPCR	1-2 Tage (Dezember bis März) 1-8 Tage (April bis November) <i>in Zeiten besonders hohen Probenaufkommens können Proben aus der AGI-Surveillance zurückgestellt und retrospektiv bearbeitet werden!</i>
Resistenzbestimmung Influenza <i>phänotypisch</i> ^{akk} <i>(Neuraminidasehemmer)</i> <i>genotypisch</i> <i>(Neuraminidasehemmer, Adamantane, Endonukleasehemmer Baloxavir marboxil)</i>	fluorometrischer Neuraminidaseinhibitionstest Sequenzierung Sanger Pyrosequenzierung NGS	8 – 120 Tage

Leistung	Methode	Bearbeitungszeit
Virusanzucht <i>Influenza</i> ^{akk} RSV PIV HMPV	Zellkultur	3 – 120 Tage
Antigene Charakterisierung	Hämagglutinationshemmtest Mikroneutralisationstest	1 – 120 Tage
Genetische Charakterisierung	NGS Sequenzierung nach Sanger Pyrosequenzierung	5 – 120 Tage
(Sub)Typisierung <i>Influenza A</i> ^{akk} <i>Influenza B</i> ^{akk} <i>PIV</i> ^{akk} RSV HMPV	qPCR	1 – 21 Tage

^{akk} akkreditiertes Verfahren

Im Sinne der Übersichtlichkeit unserer Laborberichte werden die exakten Zeitpunkte der Durchführung der angewendeten Untersuchungsverfahren dort nicht spezifiziert, können aber bei Bedarf erfragt werden.

4.3 Formblätter

Jeder eingesendeten Probe sind die jeweils vorgesehenen und vollständig ausgefüllten Probenbegleitunterlagen beizulegen (siehe auch 4.4). Anderenfalls ist eine Untersuchung des eingesendeten Materials nicht möglich.

ARE-Surveillance der Arbeitsgemeinschaft Influenza	
<i>Probenbegleitschein</i> <i>Einwilligungserklärung</i>	Alle Einsender werden regelmäßig mit den erforderlichen Unterlagen ausgestattet. Sobald neue Unterlagen benötigt werden, können diese wie in den Informationsschreiben beschrieben angefordert werden
Surveillance von schweren akuten respiratorischen Infektionen (SARI)	
<i>Probenbegleitschein</i> <i>Einwilligungserklärung</i>	Die Einsender werden regelmäßig mit den erforderlichen Unterlagen ausgestattet. Sobald neue Unterlagen benötigt werden, können diese beim NRZ Influenzaviren angefordert werden.
Aufträge an das NRZ Influenzaviren	
<i>Probenbegleitschein</i> <i>Identifikationsschein</i>	telefonisch anzufordern oder als PDF von der Homepage des NRZ herunterzuladen (Probenbegleitschein NRZ-Aufträge, Identifikationsbegleitschein NRZ-Aufträge); bitte ggf. doppelseitig ausdrucken
Aufträge an das KL RSV/PIV/HMPV	
<i>Probenbegleitschein</i>	telefonisch anzufordern oder als PDF von der Homepage des KL herunterzuladen (Begleitschein zur Einsendung von Proben bei Verdacht auf RSV-, PIV- oder HMPV-Erkrankung)

Anforderung von Isolaten	
<i>Material Transfer Agreement</i>	Es wird um telefonische/schriftliche Kontaktaufnahme gebeten. Nach Abstimmung der Details (z.B. Art und Zahl der Isolate) wird ein MTA unter Beteiligung des RKI Rechtsreferats sowie einer verantwortlichen Stelle der anfordernden Institution abgeschlossen

4.4 Hinweise zum Ausfüllen der Formblätter

4.4.1 Probenbegleitscheine

Mit diesem Formular werden sowohl Einsender- und Patientenbezogene Daten als auch epidemiologisch relevante Daten erfasst. Der geforderte Identifikator wird vom NRZ vorgegeben (ARE-/SARI-Surveillance) oder im Rahmen des ersten Telefonkontakts zur Ankündigung einer Probe vom behandelnden Arzt vergeben (z.B. Patienten-, Fall- oder Labornummer).

Wir bitten darum, die auf den Probenbegleitscheinen abgefragten Daten vollständig anzugeben, damit jede Probe sinnhaft untersucht sowie der größtmögliche Nutzen für die epidemiologische Auswertung der Gesamtheit der Proben erzielt werden kann. Es dürfen aber keine über die abgefragten Daten hinausgehenden Angaben gemacht werden (z.B. Angaben zu Krankenkasse, Versicherungsnummer etc.), da diese vom RKI nicht verarbeitet werden dürfen. Gelangen diese Daten an das RKI, so werden sie unverzüglich vernichtet.

Bei mehrseitigen Scheinen wird darum gebeten, die Blätter fest miteinander zu verbinden, sofern nicht doppelseitig ausgedruckt werden kann.

Für die Surveillance-Systeme der Arbeitsgemeinschaft Influenza gilt darüber hinaus:

Es ist darauf zu achten, dass ausschließlich der Schein der aktuell laufenden Saison verwendet wird. Nach AGI Definition beginnt die Auswerteperiode im Oktober und dauert bis zum September des Folgejahres an. Die Bezeichnung lautet daher z.B. Saison 21/22 für die Zeitraum zwischen Oktober 2021 und September 2022.

Die zu verwendenden Identifikatoren sind der regelmäßigen Zusendung der Abstrichmaterialien beigelegt.

4.4.2 Einwilligungserklärung

In der Einwilligungserklärung bestätigt der/die Patient(in) oder sein/ihr(e) gesetzliche(r) Vertreter(in) das Einverständnis zur Untersuchung der Probe, zur Übermittlung der personenbezogenen Daten und klinisch-anamnestischer Angaben an das RKI sowie zur Weitergabe der Daten an ECDC (pseudonymisiert) und WHO (anonymisiert) (und ihre Dienstleister). Zudem wird das Einverständnis zu einer wissenschaftlichen Nutzung des Probenmaterials nach Abschluss der initialen Untersuchungen gegeben.

In der Einwilligungserklärung werden die den/die Patienten/in identifizierenden Daten (Name, Anschrift) sowie der auf dem Probenbegleitschein angegebene Patientenidentifikator erfragt. Erst durch die Unterschrift des/der Patienten/in bzw. des/der Sorgeberechtigten gilt die Einwilligung als gegeben. Jugendliche ab 16 Jahren sind allein einwilligungsberechtigt, bei Kindern ≤15 Jahren muss der/die Erziehungsberechtigte(n)/gesetzliche Vertreter seine/ihre Einwilligung durch Unterschrift bestätigen.

4.4.3 Material Transfer Agreement

Die Abgabe von Isolaten darf nur an Labore erfolgen, die nach §52 IfSG eine Erlaubnis zum Arbeiten mit Krankheitserregern besitzen (Ausnahme: staatliche human- oder veterinärmedizinische Untersuchungseinrichtungen). Vor Abgabe muss ein Material Transfer Agreement abgeschlossen werden. Das angeforderte Material kann erst nach Unterzeichnung dieses Vertrags durch beide Vertragspartner versendet werden.

4.5 Informationen für Patienten bzw. Probanden zur Vorbereitung der Probenentnahme

Der die Probe entnehmende Arzt klärt den/die Patienten/in über die Probenentnahme auf.

Patienten, die im Rahmen der ARE- oder SARI-Surveillance beprobt werden, erhalten schriftliche Informationen über die jeweilige Studie.

4.6 Anweisungen über die richtige Entnahme von Primärproben

Allgemeine Hinweise zur Probenentnahme befinden sich auf der Homepage des RKI ([Hinweise zur Probenentnahme](#)). An gleicher Stelle sind Hinweise für die Probenentnahme bei Verdacht auf eine zoonotische Influenzavirus-Infektion zu finden ([Probenentnahme bei Patienten mit Verdacht auf eine zoonotische Influenzavirus-Infektion](#)). Teilnehmer der AGI-Surveillance erhalten darüber hinaus jährlich ein Informationsschreiben, das unter anderem die Durchführung eines Nasenabstrichs beschreibt.

4.7 Hinweise zur Kennzeichnung der Primärprobe und weiterer erforderlicher Daten

Jede eingesendete Probe muss mit einem Patienten-Identifikator gekennzeichnet und einem Probenbegleitschein eindeutig zuordenbar sein.

4.8 Anweisungen über besondere Festlegungen hinsichtlich der Probenentnahme und -transports

Die Proben müssen gemäß den Bestimmungen zum Versand von medizinischem Untersuchungsmaterial in einer zertifizierten Dreifach-Verpackung versendet werden. Allgemeine Hinweise zum Probentransport befinden sich auf der Homepage des RKI ([Hinweise zum Probenversand](#)).

Den Ärzten der AGI- und SARI-Surveillance werden die Versandmaterialien kostenfrei und vorfrankiert zur Verfügung gestellt. Nach Möglichkeit wird ein Probentransport durch einen Kurierdienst angeboten. Die Surveillance-Einsender werden darüber gesondert informiert.

Die Probenentnahme ist innerhalb der ersten 3 bis 4 Tage nach Symptombeginn (akute Erkrankungsphase) empfohlen. Idealerweise erfolgt die Probenentnahme aus dem oberen Respirationstrakt vor Beginn einer antiviralen Therapie und nicht später als 7 Tage nach dem ersten Auftreten der Symptome. Proben des unteren Respirationstraktes können jederzeit während der Erkrankung genommen werden.

Für respiratorische Proben aus dem Nasen-/Rachenraum, Bronchiallavage und cDNA ist keine Kühlung während des Transports erforderlich, sofern verlängerte Transportzeiten nicht zu erwarten sind (vorzugsweise kein Versand über das Wochenende). RNA und Organproben sollten nach Rücksprache mit **unserem Labor** auf Trockeneis versandt werden.

Versandadressen siehe 4.1.

4.9 Entsorgung von bei der Probenentnahme verwendeten Materialien

Es ist die Mitteilung 18 der Bund/Länder -Arbeitsgemeinschaft Abfall [LAGA - Vollzugshilfe zur Entsorgung von Abfällen aus Einrichtungen des Gesundheitsdienstes](#) zu beachten.

4.10 Aufbewahrungsbedingungen von im Laboratorium untersuchten Proben

Die Proben werden kurzfristig bei 4°C und dauerhaft bei -80°C gelagert.

4.11 Zusätzliche bzw. Wiederholungsuntersuchungen

Wiederholungsuntersuchungen derselben Probe können, sofern notwendig, vom Laborleiter oder vom Einsender veranlasst bzw. angefragt werden. Zusätzliche, über die Anforderung hinausgehende Untersuchungen zur Überwachung von Infektionskrankheiten der Atemwege erfolgen auf Grundlage der Einwilligungserklärung.

4.12 Kriterien zur Annahme bzw. Zurückweisung von Primärproben

Die Qualität der Untersuchungen hängt sehr von der richtigen Entnahme, Lagerung und dem Transport des Untersuchungsmaterials ab. Wir bitten daher um Verständnis, dass Untersuchungsanforderungen aus den nachstehenden Gründen abgelehnt werden können:

- ausgelaufene Probe
- zu wenig Material für die angeforderte Untersuchung
- nicht / falsch beschriftete Probe
- fehlender oder nicht/falsch beschrifteter Probenbegleitschein
- fehlende/unvollständige Einwilligung in die Untersuchung
- fehlende Angabe zum Probenmaterial
- Material in ungeeignetem Transportmedium
- ungeeignetes Probenmaterial

Wo es sinnvoll erscheint, erfolgt eine telefonische Abklärung mit dem Einsender. Ablehnungen werden dokumentiert und die Einsender unter Angabe der Gründe informiert. Die Probe wird verworfen.

Für die Surveillance der Arbeitsgemeinschaft Influenza gilt darüber hinaus:

Auch die Überschreitung der festgelegten Probenanzahl pro Einsender und Woche kann zur Probenablehnung führen.

4.13 Rückmeldungen und Reklamationen

Für Anfragen zu Einsendungen oder Laborberichten, Rückmeldungen sowie Reklamationen sind die Mitarbeitenden des NRZ Influenzaviren sowie des KL RSV/HMPV/PIV montags bis freitags von 9.00 Uhr bis 16.00 Uhr erreichbar.

Für eine kontinuierliche Verbesserung unserer Leistungen wird in regelmäßigen Abständen eine Zufriedenheitsumfrage verschickt, um Anregungen und Rückmeldungen von den Einsendenden entgegen zu nehmen.

4.14 Gebühren

Die Durchführung der Untersuchungen ist für Teilnehmer der ARE- oder SARI-Surveillance kostenlos.

5 Besondere Sicherheitsmaßnahmen

Alle Proben sind als potentiell infektiös und nach den gängigen Laborvorschriften für den Umgang mit infektiösem Material zu behandeln. Besondere Vorsicht ist bei der Beprobung von Patienten mit Verdacht auf eine zoonotische Influenzavirus-Infektion angezeigt (siehe auch 4.6).

6 Verweise

Sämtliche Vorgabedokumente werden in aktueller und autorisierter Fassung im NRZ Influenzaviren und KL RSV/PIV/HMPV vorgehalten und beinhalten u.a. Verfahrensvorschriften zur internen Präanalytik. Diese können bei Bedarf und nach Absprache mit der Leitung des NRZ/KL und den Qualitätsbeauftragten des Fachgebiets 17 Influenza und weitere Viren des Respirationstraktes eingesehen werden.

6.1 Mitgeltende Dokumente

PPH_INFL_NRZ-Influenza-Anl01-Probenbegleitschein-NRZ

PPH_INFL_NRZ-Influenza-Anl02-Anschreiben

PPH_INFL_NRZ-Influenza-Anl03-Arztinfo

PPH_INFL_NRZ-Influenza-Anl04-Patienteninfo

PPH_INFL_NRZ-Influenza-Anl05-Fax-Befugnis
 PPH_INFL_NRZ-Influenza-Anl06-KL-Probenbegleitschein
 PPH_INFL_NRZ-Influenza-Anl07-Einwilligung
 PPH_INFL_NRZ-Influenza-Anl08-NRZ-Aufträge
 PPH_INFL_NRZ-Influenza-Anl09-PatIDDoku
 PPH_INFL_NRZ-Influenza-Anl15-NRZ-Aufträge-ID-Schein
 PPH_INFL_NRZ-Influenza-Anl26-SARI-Probenbegleitschein
 PPH_INFL_NRZ-Influenza-Anl27-SARI-Anschreiben
 PPH_INFL_NRZ-Influenza-Anl28-SARI-Arztinfo
 PPH_INFL_NRZ-Influenza-Anl29-SARI-PatInfo
 PPH_INFL_NRZ-Influenza-Anl30-SARI-Einwilligung
 PPH_INFL_NRZ-Influenza-Anl31-SARI-PatInfo-Kinder
 PPH_INFL_NRZ-Influenza-Anl32-SARI-PatInfo-Jugendliche
 PPH_INFL_NRZ-Influenza-Anl33-SARI-PatInfo-gesetzVertret

6.2 Literatur

Cai W, Dürrwald R, Biere B, Schweiger B, Haas W, Wolff T, Buda S, Reiche J. Determination of respiratory syncytial virus epidemic seasons by using 95% confidence interval of positivity rates, 2011-2021, Germany. *Influenza and other respiratory viruses*. Sep 2022;16(5):854-857. doi:10.1111/irv.12996

Doring K, Langeder J, Duwe S, Tahir A, Grienke U, Rollinger J, Schmidtke M. Insights into the direct anti-influenza virus mode of action of *Rhodiola rosea*. *Phytomedicine*. Feb 2022;96:153895. doi:10.1016/j.phymed.2021.153895

Heider A, Wedde M, Dürrwald R, Wolff T, Schweiger B. Molecular characterization and evolution dynamics of influenza B viruses circulating in Germany from season 1996/1997 to 2019/2020. *Virus Res*. Dec 2022;322:198926. doi:10.1016/j.virusres.2022.198926

Oh DY, Hölzer M, Paraskevopoulou S, Trofimova M, Hartkopf F, Budt M, Wedde M, Richard H, Haldemann B, Domaszewska T, Reiche J, Keeren K, Radonić A, Ramos Calderón JP, Smith MR, Brinkmann A, Trappe K, Drechsel O, Klaper K, Hein S, Hildt E, Haas W, Calvignac-Spencer S, Semmler T, Dürrwald R, Thürmer A, Drosten C, Fuchs S, Kröger S, von Kleist M, Wolff T; Integrated Molecular Surveillance for SARS-CoV-2 (IMS-SC2) Laboratory Network. Advancing Precision Vaccinology by Molecular and Genomic Surveillance of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Germany, 2021. *Clin Infect Dis*. Aug 15 2022;75(Supplement_1):S110-S120. doi:10.1093/cid/ciac399

Pletz MW, Dürrwald R, Reiche J, Rose N, Scherag A, Weis S; CoNAN study group. Impact of the COVID-19 pandemic on influenza and respiratory syncytial virus antibody titres in the community: a prospective cohort study in Neustadt, Thuringia, Germany. *Eur Respir J*. Nov 2022;60(5)doi:10.1183/13993003.00947-2022

Subissi L, von Gottberg A, Thukral L, Worp N, Oude Munnink BB, Rathore S, Abu-Raddad LJ, Aguilera X, Alm E, Archer BN, Attar Cohen H, Barakat A, Barclay WS, Bhiman JN, Caly L, Chand M, Chen M, Cullinane A, de Oliveira T, Drosten C, Druce J, Effler P, El Masry I, Faye A, Gaseitsiwe S, Ghedin E, Grant R, Haagmans BL, Herring BL, Iyer SS, Kassamali Z, Kakkar M, Kondor RJ, Leite JA, Leo YS, Leung GM, Marklewitz M, Moyo S, Mendez-Rico J, Melhem NM, Munster V, Nahapetyan K, Oh DY, Pavlin BI, Peacock TP, Peiris M, Peng Z, Poon LLM, Rambaut A, Sacks J, Shen Y, Siqueira MM, Tessema SK, Volz EM, Thiel V, van der Werf S, Briand S, Perkins MD, Van Kerkhove MD, Koopmans MPG, Agrawal A.. An early warning system for emerging SARS-CoV-2 variants. *Nat Med*. Jun 2022;28(6):1110-1115. doi:10.1038/s41591-022-01836-w

Dürrwald R, Wedde M, Duwe S, Biere B, Reiche J, Köndgen S, Ramos Calderón JP, Budt M, Drechsel O, Fuchs S, Hal-demann B, Hartkopf F, Hölzer M, Huska M, Kaiser S, Keeren K, Kröger S, Paraskevopoulou S, Radonic A, Reinhardt B, Semmler T, Thürmer A, Trappe K, Winter K, Mielke M, Buda S, Oh DY, Wolff T. Synopse virologischer Analysen im Nationalen Referenzzentrum für Influenzaviren während der COVID-19-Pandemie. *Epid Bull* 2022;22:3-18 | DOI 10.25646/10118

Mögling R, Fischer C, Stanoeva KR, Melidou A, Almeida Campos AC, Drosten C, Biere B, Meijer A, Kraus A, Reusken CBEM, Drexler JF. Sensitivity of Detection and Variant Typing of SARS-CoV-2 in European Laboratories. *Journal of clinical microbiology*. Dec 21 2022;60(12):e0126122. doi:10.1128/jcm.01261-22

Oh DY, Buda S, Biere B, Reiche J, Schlosser F, Duwe S, Wedde M, von Kleist M, Mielke M, Wolff T, Dürrwald R. Trends in respiratory virus circulation following COVID-19-targeted nonpharmaceutical interventions in Germany, January - September 2020: Analysis of national surveillance data. *Lancet Reg Health Eur*. 2021 Jul;6:100112. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100112. PMID: 34124707 PMCID: PMC8183189

Oh DY, Biere B, Grenz M, Wolff T, Schweiger B, Dürrwald R, Reiche J. Virological Surveillance and Molecular Characterization of Human Parainfluenzavirus Infection in Children with Acute Respiratory Illness: Germany, 2015-2019. *Microorganisms*. 2021 Jul 14;9(7):1508. doi: 10.3390/microorganisms9071508. PMID: 34361941 PMCID: PMC8307145

Duwe SC, Schmidt B, Gärtner BC, Timm J, Adams O, Fickenscher H, Schmidtke M. Prophylaxis and treatment of influenza: options, antiviral susceptibility, and existing recommendations. *GMS Infect Dis*. 2021 Apr 30;9:Doc02. doi: 10.3205/id000071. eCollection 2021. PMID: 34113534

Melidou A, Pereyaslov D, Hungnes O, Proscenc K, Alm E, Adlhoch C, Fielding J, Sneiderman M, Martinuka O, Pastore Celentano L, Pebody R, WHO European Region influenza surveillance network; WHO European Region Influenza Surveillance Network author list. Virological surveillance of influenza viruses in the WHO European Region in 2019/20 - impact of the COVID-19 pandemic. *Euro Surveill*. 2020 Nov;25(46):2001822. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.46.2001822. PMID: 33213683 PMCID: PMC7678039

Wedde M, Duwe S, Biere B, Köndgen S, Reiche J, Oh DY, Dürrwald R: Virologische Analysen in der Influenzasaison 2019/20 *Epid Bull* 2020; 45:7–15 | DOI 10.25646/7199

Dürrwald R, Wedde M, Biere B, Oh DY, Heßler-Klee M, Geidel C, Volmer R, Hauri AM, Gerst K, Thürmer A, Appelt S, Reiche J, Duwe S, Buda S, Wolff T, Haas W. Zoonotic infection with swine A/H1 av N1 influenza virus in a child, Germany, June 2020. *Euro Surveill*. 2020 Oct;25(42):2001638. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.42.2001638. PMID: 33094718 PMCID: PMC7651875

Kissling E, Pozo F, Buda S, Vilcu AM, Rizzo C, Gherasim A, Horváth JK, Brytting M, Domegan L, Meijer A, Paradowska-Stankiewicz I, Machado A, Vučina VV, Lazar M, Johansen K, Dürrwald R, van der Werf S, Bella A, Larrauri A, Ferenczi A, Zakikhany K, O'Donnell J, Dijkstra F, Bogusz J, Guiomar R, Filipović SK, Pitigoi D, Penttinen P, Valenciano M; I-MOVE/I-MOVE+ study team. Effectiveness of influenza vaccine against influenza A in Europe in seasons of different A(H1N1)pdm09 and the same A(H3N2) vaccine components (2016-17 and 2017-18). *Vaccine X*. 2019 Sep 17;3:100042. doi: 10.1016/j.jvacx.2019.100042. eCollection 2019 Dec 10. PubMed PMID: 31660536; PubMed Central PMCID: PMC6807025.

Fritsch A, Schweiger B, Biere B. Influenza C virus in pre-school children with respiratory infections: retrospective analysis of data from the national influenza surveillance system in Germany, 2012 to 2014. *Euro Surveill.* 2019 Mar;24(10). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.10.1800174. PubMed PMID: 30862333; PubMed Central PMCID: PMC6415498.

Segaloff H, Melidou A, Adlhoch C, Pereyaslov D, Robesyn E, Penttinen P, Olsen SJ; Who European Region And The European Influenza Surveillance Network. Co-circulation of influenza A(H1N1)pdm09 and influenza A(H3N2) viruses, World Health Organization (WHO) European Region, October 2018 to February 2019. *Euro Surveill.* 2019 Feb;24(9). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.9.1900125. PubMed PMID: 30862331; PubMed Central PMCID: PMC6402174.

Fu Y, Dürrwald R, Meng F, Tong J, Wu NH, Su A, Yin X, Haas L, Schmidtke M, Zell R, Krumbholz A, Herrler G. Infection Studies in Pigs and Porcine Airway Epithelial Cells Reveal an Evolution of A(H1N1)pdm09 Influenza A Viruses Toward Lower Virulence. *J Infect Dis.* 2019 Apr 19;219(10):1596-1604. doi: 10.1093/infdis/jiy719. PubMed PMID: 30776304.

Spannenkrebs M, Dürrwald R, Klessinger S, Ramani-Schulzki S, Kohlsdorf K, Schick J, Mildenerger I, Biere B, Duwe S, Wedde M, Pfaff G: Todesfall eines Kindes im Rahmen eines Influenza-Ausbruchs in einem Kindergarten. *Epid Bull* 2018;22:205 – 208 | DOI 10.17886/EpiBull-2018-028

Kissling E, Valenciano M, Pozo F, Vilcu AM, Reuss A, Rizzo C, Larrauri A, Horváth JK, Brytting M, Domegan L, Korczyńska M, Meijer A, Machado A, Ivanciuc A, Višekruna Vučina V, van der Werf S, Schweiger B, Bella A, Gherasim A, Ferenczi A, Zakikhany K, O'Donnell J, Paradowska-Stankiewicz I, Dijkstra F, Guiomar R, Lazar M, Kurečić Filipović S, Johansen K, Moren A; I-MOVE/I-MOVE+ study team. 2015/16 I-MOVE/I-MOVE+ multicentre case control study in Europe: moderate vaccine effectiveness estimates against influenza A(H1N1)pdm09 and low estimates against lineage mismatched influenza B among children. *Influenza Other Respir Viruses.* 2017 Nov 10. doi: 10.1111/irv.12520.

Duwe S, Influenza viruses – antiviral therapy and resistance, *GMS Infect Dis* 2017;5:Doc04 doi: 10.3205/id000030

