

Relevanz der Influenza in der Pädiatrie

Prof. Dr. med. Ulrich Baumann

Geschäftsführender Oberarzt, Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie

Medizinische Hochschule Hannover

Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover

VNR: 2760909004477380019

Gültigkeitsdauer: 01.06.2013 – 01.06.2014

1. Einleitung

Im Jahr 2009 begann in Mexiko eine Influenzawelle, die sich abweichend von der öffentlichen Wahrnehmung zu einer erheblichen Herausforderung für das deutsche Gesundheitswesen entwickelte. In der Bundesrepublik erreichte die Influenza H1N1-Pandemie,

auch „Neue Grippe“ oder „Schweinegrippe“ genannt, ihren Höhepunkt im Herbst 2009 – etwa 3 Millionen zusätzliche Arztbesuche wurden durch sie veranlasst [RKI 2011]. Doch auch die jährlich wiederauftretenden, saisonalen Influenzaepidemien sind nicht zu unterschätzen: Die aktuelle Influenza-Welle 2012/13 entwickelt sich zu einer der

stärksten Infektwellen der vergangenen zehn Jahre. Bundesweit stiegen die Arztkonsultationen auf das 2,5-fache des Normalwertes an (Deutschlandkarten siehe Abbildung 1). Jährlich sind mehrere Millionen Arztbesuche und tausende Hospitalisierungen zu verzeichnen, wobei Kinder stets die höchsten Morbiditätsraten zeigen.

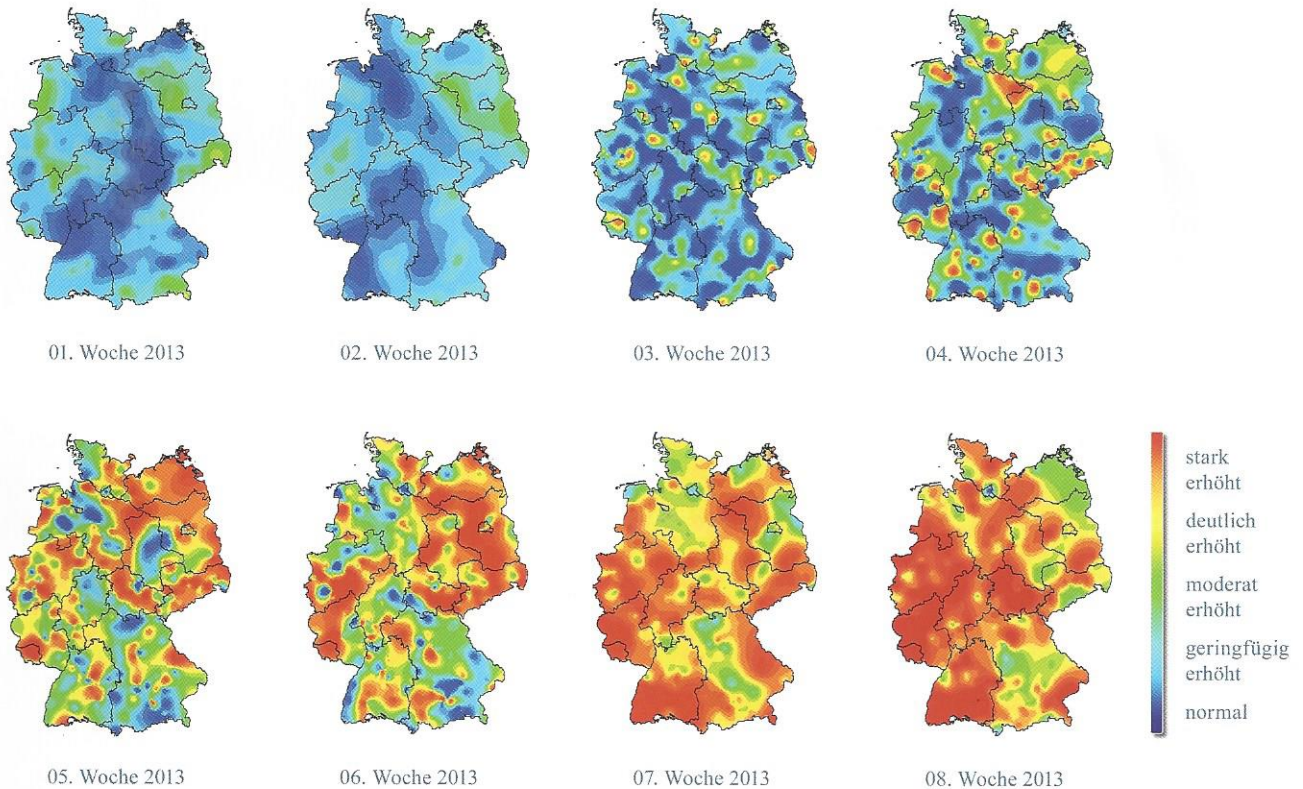


Abbildung 1: Karten mit Darstellung der Aktivität akuter respiratorischer Erkrankungen in den Kalenderwochen 1 bis 8/2013 [Arbeitsgemeinschaft Influenza des Robert Koch-Instituts 2013 <http://influenza.rki.de/MapArchive.aspx>]

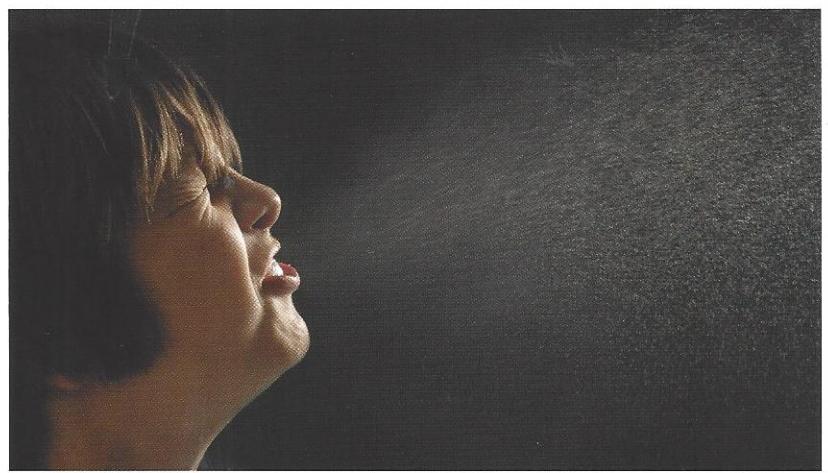
Bei der Verbreitung der Influenza spielen Kinder eine Schlüsselrolle. Durch das Sozial- und Hygieneverhalten der Kinder, den Besuch von Gemeinschaftseinrichtungen wie Kindertagesstätten oder Schulen und durch die immunologischen Besonderheiten von Säuglingen und Kleinkindern wird das Virus leicht übertragen. Influenzaerkrankungen führen häufig zu Komplikationen. So gilt die saisonale Influenza als häufigste Ursache für schwere Infektionen des Respirationstraktes bei Kindern [Wutzler 2011].

Die wirksamste und kosteneffektivste Präventionsmaßnahme zur Eindämmung von Influenzaepidemien ist die Impfung. Das gilt sowohl für Erwachsene als auch für Kinder. In der Pädiatrie findet die Influenzaimpfung allerdings noch viel zu wenig Beachtung und die Impfraten betragen nach Literaturwerten zwischen 5% und 20%, offenbar auch mit erheblichen regionalen West-Ost-Unterschieden [Blank et al. 2009, Riens et al. 2011]. Um die Influenza wirkungsvoll bekämpfen zu können, ist die Ausweitung der Grippeimpfung in der Pädiatrie dringend erforderlich. So können die Krankheitslast reduziert und gleichzeitig Behandlungskosten eingespart werden.

Diese Fortbildung gibt Ihnen einen Überblick über Epidemiologie, Krankheitsverlauf, Diagnostik und Prophylaxe der Influenza und zeigt Ihnen die medizinischen und ökonomischen Chancen einer Ausweitung der pädiatrischen Influenzaimpfung auf.

2. Epidemiologie und Pathogenese der Influenza

Im Gegensatz zu einem eher harmlos verlaufenden grippalen Infekt zeigt die echte Influenza einen oft ernsteren Verlauf, und gefährliche Komplikationen sind nicht selten. Die typischen Symptome wie Husten, Halsschmerzen und Rhinitis treten im Gegensatz zum grippalen Infekt meist plötzlich



Durch das Niesen werden Fremdkörper, die sich in den Atemwegen befinden, ausgestoßen. Dabei werden Geschwindigkeiten zwischen 160 und 180 km/h erreicht. Aufnahmen in Superzeitlupe zeigen, dass sogar größere Tröpfchen bis zu drei Meter weit in die Luft geschleudert werden.

Abbildung 2: Übertragung der Influenza [istockphoto®/mammamaart]

auf, werden rasch schwerer und sind häufig mit hohem Fieber, Muskel-, Glieder- und Kopfschmerzen sowie allgemeinem Krankheitsgefühl wie Frösteln und Mattigkeit verbunden.

In der Bevölkerung zirkulieren seit einigen Jahrzehnten jedes Jahr in unterschiedlichem Ausmaß die Influenza A-Subtypen H3N2 und H1N1 und Influenza B-Viren der Victoria- und der Yamagata-Linie. Seit der Saison 2009/10 ist außerdem ein neues H1N1-Virus (A/California/7/2009) im Umlauf, das sich deutlich vom bisher bekannten H1N1-Subtyp unterscheidet [Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) 2012]. Es verursachte die Influenzapandemie, die unter dem Begriff „Neue Grippe“ oder „Schweinegrippe“ bekannt wurde.

2.1. Übertragung und Krankheitslast

Alljährlich infizieren sich in den Herbst- und Wintermonaten nach Schätzungen des Robert Koch-Institutes [RKI 2011] rund 5-20% der Bevölkerung mit dem saisonalen Erreger. Solche Influenzaausbrüche können in

ihrer Stärke variieren. Übersteigt die Zahl der Erkrankungen die üblichen Werte, spricht man von einer Epidemie. Influenzaviren werden in der Regel über Tröpfcheninfektion weitergegeben (Abbildung 2). Eine Infektion ist aber auch indirekt über kontaminierte Oberflächen und Hände möglich. Die Zielzellen der Viren sind die Flimmerepithelien und schleimproduzierende Becherzellen im Tracheobronchialtrakt. Diese Zellen tragen an ihrer Oberfläche Strukturen, die den Viruspartikeln als Rezeptoren zum Anheften und Eintritt in die Zellen dienen [Buda und Haas 2009]. Die Inkubationszeit beträgt 1-4 Tage, die Ausscheidungsdauer 3-7 Tage [AGI 2012]. Bei Kindern kann sich die Virusausscheidung aufgrund des naiven Immunsystems auf bis zu 10 Tage verlängern [Wutzler 2011].

Die Influenzasaison dauert in Deutschland üblicherweise von Oktober bis April [Geisler 2006], die meisten Fälle treten zwischen Anfang Februar und Ende März auf. Häufig beginnt die Influenza in Südwestdeutschland, von wo aus sie sich nach Westen, Norden und schließlich in den Osten der Bun-

desrepublik verteilt. Der Höhepunkt der Influenzasaison dauert dann ca. 8-10 Wochen an. Für die Saisonalität gibt es verschiedene Hypothesen: Neben einer jahreszeitlich unterschiedlichen individuellen Empfänglichkeit werden bestimmte soziale und ökonomische Faktoren diskutiert, wie beispielsweise das engere Zusammenleben mit Kindern, welche weniger im Freien spielen, und der längere Aufenthalt in Räumen mit trockener Luft und geringem Luftaustausch [Buda und Haas 2009].

Saisonale Influenzawellen führen allein in Deutschland jährlich zu 1 bis 5 Millionen zusätzlichen Arztkonsultationen und 5.000 bis 20.000 zusätzlichen Hospitalisierungen [RKI 2011]. Die Zahl der Influenza-assoziierten Todesfälle kann von Saison zu Saison stark schwanken. Im letzten Jahrzehnt lag sie nach konservativen Berechnungen des RKI zwischen 0 und 19.000 pro Saison [AGI 2012].

2.2. Influenzainfektionen beim Kind

Klein- und Schulkinder sind besonders häufig von akuten respiratorischen Erkrankungen (ARE) betroffen. Gleichzeitig liegt auch die Influenza-Infektionsrate in diesen Altersgruppen besonders hoch [Rose 2011]. Eine prospektive, aktive Überwachungsstudie, die auf pädiatrischen Intensivstationen in Bayern durchgeführt wurde, untersuchte die Häufigkeit laborbestätigter schwerer Influenzainfektionen und anderer ARE. Von Oktober 2010 bis April 2012 wurden bei 227 von 333 Kindern (68%) ARE-Viren nachgewiesen. Im ersten Erhebungsjahr (bis September 2011) war das Influenzavirus einer der 3 häufigsten viralen Erreger von schweren ARE [Streng et al. 2012]. Einer Auswertung mehrerer US-amerikanischer epidemiologischer Studien zufolge erkranken jährlich 10% bis 20% der Klein- und Schulkinder an Influenza [Neuzil et al. 2002, Glezen und Couch 1978]. Es ist

bekannt, dass Kinder die wichtigsten Überträger der Influenza sind und deshalb auch eine Gefährdung für chronisch Kranke und Patienten mit beeinträchtigtem Immunsystem darstellen [Rose 2011]. Kinder sind schon vor der klinischen Symptomatik infektiös und scheiden auch nach ihrer klinischen Genesung weiterhin Viren aus. Besonders schnell erfolgt die Verbreitung der Influenza in Schulen und Kindergärten (Abbildung 3). Neben engem und langdauerndem Kontakt in Räumen mit geringem Luftaustausch (Klassenzimmer) ist auch das Hygieneverhalten von Kindern (seltenes Händewaschen) ein Grund dafür, warum Kinder als Motor der Influenza gelten. In der ersten Phase einer Influenzaepidemie erkranken besonders häufig Kleinkinder und Schulkinder, danach Säuglinge und Erwachsene. Das Auftreten der Influenza innerhalb einer Familie ist maßgeblich davon abhängig, ob in dem Haushalt ein Schulkind lebt [Wutzler 2011, Williams et al. 2010].

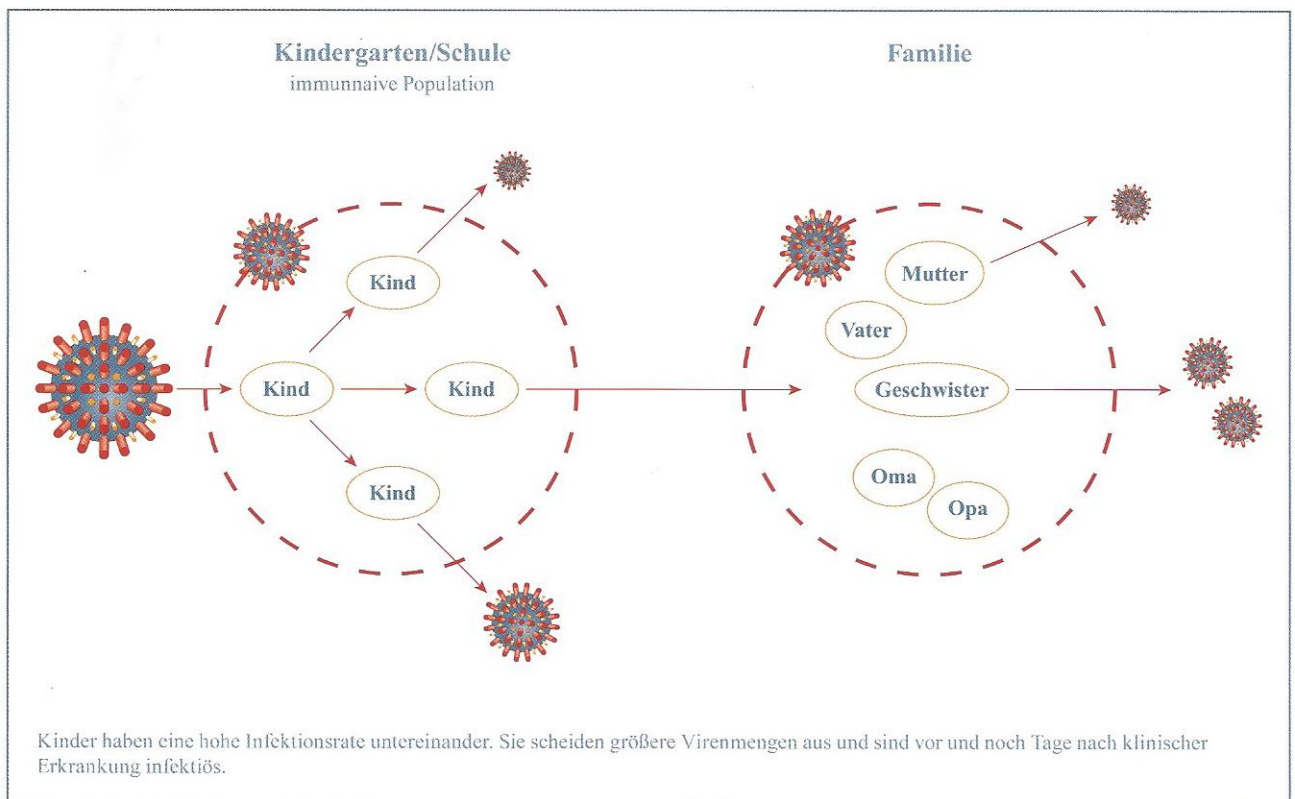


Abbildung 3: Hohe Infektionsgefährdung von Kindern untereinander in Kindergarten und Schule und Eintrag in die Familie

Mathematische Modellierungen zeigen, dass unterschiedliche Kontaktmuster der verschiedenen Altersgruppen den wellenförmigen Verlauf der Influenza erklären [Buda und Haas 2009]. Wissenschaftler konnten nachweisen, dass sich das Infektionsrisiko während der Kindergarten- und Schulferien, in denen die Zahl der Sozialkontakte üblicherweise vermindert ist, reduziert, so dass die Schulferien das Ausmaß und die Gestalt einer Influenzaepidemie maßgeblich prägen [Eames et al. 2012].

3. Diagnostik und Krankheitsverlauf der pädiatrischen Influenza

Influzaviren gehören zu der Familie der Orthomyxoviren. Die Influenza-Typen A, B und C unterscheiden sich hinsichtlich ihrer viralen Antigene, der Virusstruktur und dem Wirtsspektrum. Influenza-A-Viren werden wegen ihrer spezifischen Antigen determinanten auf den Oberflächenglykoproteinen Hämagglutinin (H) und Neuraminidase (N) in verschiedene Subtypen unterteilt. Insgesamt sind bisher 16 unterschiedliche Hämagglutinine und 9 Neuraminidasen bekannt, die verschiedene Subtypen von Influzaviren charakterisieren. Beim Mensch kamen bislang die Subtypen H1N1, H2N2 und H3N2 vor. Für die saisonale Influenza sind aktuell (Stand 2012) die Influzavirus-Subtypen H3N2, H1N1 und B verantwortlich. Das eigentliche Reservoir der Influenza-A-Viren sind wildlebende Wasservögel, aber auch Säugetiere, z.B. Schweine, dienen als Wirte bestimmter Influenza-A-Subtypen. Influenza-B-Viren treten nur beim Menschen auf [Schweiger 2009].

3.1. Struktur des Influzavirus und genetische Variabilität

Der typische Aufbau eines Influzavirus ist in Abbildung 1 dargestellt. Influenza-Viruspartikel (Durchmesser 80-100 nm) sind meist kugelförmig mit einer aus Proteinen und Lipiden

bestehenden Hülle. Die Partikeloberfläche weist zwei Hauptstrukturen auf: Hämagglutinin (H, stäbchenförmig) und Neuraminidase (N, pilzförmig). Hämagglutinin ermöglicht die Bindung des Virus an die Wirtszelle sowie die Fusion mit der Zellmembran und das Eindringen des Virusgenoms in das Zytoplasma. Die Funktion der Neuraminidase besteht vor allem darin, zelluläre Rezeptoren von der Virus-hülle zu entfernen. Außerdem ist das Enzym notwendig, damit sich neu gebildete Viruspartikel von der Wirtszelle ablösen können. Influzaviren besitzen ein RNA-Genom bestehend aus 8 Segmenten, die die genetische Information für 11 Proteine tragen (Abbildung 4). Die Ursachen für die Entstehung neuer H- und N-Subtypen sind molekulare Mechanismen, die als Antigen shift und Antigen drift bezeichnet werden. Ein Antigen drift beruht auf Punktmutationen, die durch kleinere Ableserfehler bei der RNA-Replikation verursacht werden [Wutzler 2011, AGI 2012]. Als Antigen shift wird der Austausch ganzer Segmente (Reassortment) bezeichnet. Dadurch können neue Influzaviren mit Selektionsvorteilen gegenüber den Vorläufern entstehen [Schweiger 2009].

3.2. Klinische Influzadiagnostik

Das klinische Bild einer Influenza ist durch einen akuten Krankheitsbeginn mit Frösteln, Fieber (Körpertemperatur > 38°C), Muskel-, Glieder-, Rücken-, Kopf- und Halsschmerzen, sowie Husten (mit einer Laryngo-Tracheobronchitis) charakterisiert [Geisler 2006]. Diese Symptome können – müssen aber nicht – alle in Erscheinung treten. Das Krankheitsbild der Influenza ist unscharf und der Verlauf ist variabel (von asymptomatisch bis dramatisch). Besonders bei Kleinkindern manifestiert sich die Influenza oft untypisch, sodass eine Diagnosestellung allein anhand des klinischen Bildes unsicher ist. Hinzu kommt, dass es noch zahlreiche weitere Erreger gibt, die die typischen Symptombilder einer Influenza hervorrufen können. Man kennt inzwischen rund 200 Erreger, die zu ARE mit grippeähnlichen Symptomen führen können [Heckler 2005]. Die klinische Diagnose der Influenza sollte deshalb stets im Zusammenhang mit der aktuellen epidemiologischen Situation gesehen werden [Höffken et al. 2009].

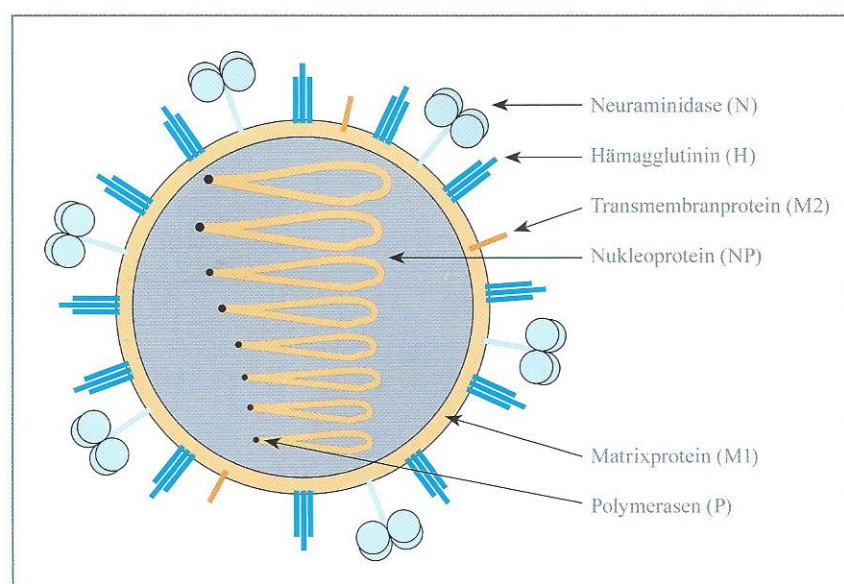


Abbildung 4: Typischer Aufbau eines Influzavirus [modifiziert nach Wutzler 2011]

Tabelle 1: Wichtige labordiagnostische Verfahren zum Influenzanachweis

Methoden	Bedeutung
Polymerase-Kettenreaktion (PCR)	Sensitivste und sicherste Methode zum Nachweis des Virus [Schweiger 2009].
Antigennachweis	Spezifisch, weniger aufwändig als das PCR-Verfahren, dafür gleichzeitig aber auch weniger sensitiv [Schweiger 2009, Heckler 2005].
Schnelltests	Ebenfalls ein enzymatischer Antigennachweis, aber patientennah und ohne Labor durchführbar. Diese Art der schnellen Influenza-Diagnostik hat seit der Einführung der Neuraminidasehemmer als antivirales Arzneimittel für die Influenzainfektion an Bedeutung gewonnen, da diese am effektivsten wirken, wenn sie innerhalb der ersten 48 Stunden nach Symptombeginn eingenommen werden [Schweiger 2009, Heckler 2005].
Antikörpernachweisverfahren	Zu langsam für eine Therapieentscheidung, sie werden aber zur Impfkontrolle oder für epidemiologische Untersuchungen eingesetzt [Heckler 2005].

3.3. Labordiagnostik

Zur Sicherung der Diagnose sind Laboruntersuchungen von großer Bedeutung, vor allem im Hinblick auf die Indikation für eine antivirale Therapie [Uphoff et al. 1999]. Die wichtigsten Verfahren zum Nachweis des Influenzavirus sind PCR und Nachweisverfahren von Antigenen und Antikörpern (Tabelle 1).

3.4. Krankheitsverlauf der Influenza bei Kindern

Der Prozentsatz an Influenza-assoziierten Arztkonsultationen und Hospitalisierungen ist bei Kindern (wie auch bei älteren Menschen) größer als in anderen Altersgruppen [AGI 2012]. Eine mögliche Erklärung dafür ist die stärkere **Lungenbeteiligung**, die zu schweren Komplikationen führen kann. Bei Kindern werden vermehrt Virus-Rezeptoren im Lungenepithel gefunden [Buda und Haas 2009].

Eine besondere Bedeutung im Krankheitsverlauf der Influenza kommt der **Ko-Infektion** mit bakteriellen Erregern oder Viren zu [AGI 2012, Schubert et al. 2004]. Speziell bei Kindern besteht eine erhöhte Gefahr von Infektionen durch bekapselte Bakterien wie Pneumokokken, Haemophilus influenzae b oder Meningokokken. Sie können eine Erkrankung der Atemwege (Pneumo-

nie, Bronchitis), eine Otitis media oder eine Sinusitis hervorrufen.

Verschiedene Studien weisen darauf hin, dass **chronische Grunderkrankungen** einen Risikofaktor für einen besonders schweren oder sogar tödlichen Verlauf einer Influenza bei Kindern darstellen können. Unter den verstorbenen Kindern der Influenza A(H1N1)-Pandemie 2009/2010 war damals eine auffällig hohe Zahl an Kindern mit bestimmten Grunderkrankungen wie neurologischen Entwicklungsverzögerungen, chronischen Erkrankungen des Respirationstrakts, Immundefizienzen und Herzerkrankungen [Altmann et al. 2009, AGI 2012]. Eine Beobachtungsstudie mit 93 intensivmedizinisch betreuten Kindern, die 2009/10 an Influenza A/H1N1 erkrankt waren, ergab, dass 75% chronische Grunderkrankungen hatten. Insgesamt starben 15 der 93 Kinder (16%) an den Folgen der Influenza [Altmann et al. 2011]. Die Überwachungsstudie aus Bayern zeigte ähnliche Ergebnisse: Die 31 Influenza-erkrankten hatten größtenteils chronische Vorerkrankungen (71%), doch nur 1 Kind war gegen Influenza geimpft. Bei der Aufnahme war der Zustand bei 35% lebensbedrohlich, 10% verstarben. Bei Kindern mit Influenza waren lebensbedrohliche Erkrankungen und Todesfälle häufiger als bei anderen ARE [Streng et al. 2012].

3.5. Therapie und Prophylaxe der Influenza

Die Erkrankungssymptome der Influenza werden üblicherweise symptomatisch durch Bettruhe, Flüssigkeitszufuhr und fiebersenkende Mittel (bei Kindern Paracetamol oder Ibuprofen) behandelt. Außerdem ist die Gabe von antiviralen Medikamenten (Neuraminidasehemmer: Oseltamivir, Zanamivir; M2-Ionenkanalblocker: Amantadin, Rimantadin) möglich. Eine Behandlung mit antiviralen Medikamenten verkürzt die Krankheitsdauer um 1-3 Tage und Folgeerkrankungen durch bakterielle Infektionen treten seltener auf. Diesem Nutzen stehen die relativ hohen Kosten einer antiviralen Therapie und eine mögliche Resistenzbildung gegenüber. Daher werden antivirale Substanzen bei Influenza nicht grundsätzlich empfohlen [Höfken et al. 2009, Wutzler et al. 2003].

Eine **Therapie** mit antiviralen Medikamenten ist hauptsächlich bei Kindern mit hohem Komplikationsrisiko sinnvoll. Das US-amerikanische Center of Disease Control empfiehlt eine antivirale Therapie speziell bei Kindern, bei denen das Risiko für Komplikationen groß ist – besonders für Patienten, die unter Asthma, Diabetes, Herz- oder Lungenerkrankungen leiden. Die Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft empfiehlt die antivirale

Behandlung erwachsener Patienten mit Grunderkrankungen, wobei die Einnahme spätestens 48 Stunden nach Einsetzen der Symptome beginnen sollte [Höffken et al. 2009]. Eine spezielle Leitlinie zur antiviralen Therapie der Influenza bei Kindern gibt es nicht.

Wenn das Virus in der Bevölkerung zirkuliert, ist unter Umständen auch eine **Prophylaxe** mit Virostatika sinnvoll. Die Effektivität einer prophylaktischen Behandlung liegt für Neuraminidasehemmer nach bisherigen Analysen bei 70-90%. Eine saisonale Prophylaxe ist nur dann zu erwägen, wenn die im Impfstoff enthaltenen Virusstämme nicht mit den zirkulierenden Viren übereinstimmen. Die Postexpositionsprophylaxe ist angebracht, wenn das betroffene Kind Kontakt zu einem klinisch diagnostizierten Influenzafall hatte und nicht geimpft wurde, obwohl es zu den Indikationsgruppen für die Grippeimpfung gemäß den aktuellen STIKO-Empfehlungen (siehe nächster Abschnitt) gehört. In diesem Fall sind Neuraminidasehemmer bei Kindern ab einem Jahr angezeigt. In Pandemiesituationen können diese antiviralen Medikamente auch Säuglingen unter einem Jahr verschrieben werden. Die Postexpositionsprophylaxe kann innerhalb von 48 Stunden nach Kontakt mit Erkrankten erfolgen [Wutzler et al. 2003].

4. Pädiatrische Influenzaschutzimpfung

Antivirale Medikamente sind ein wichtiges Werkzeug zur Kontrolle der Influenza. Die effektivste Maßnahme zur Prävention und gleichzeitig auch die kosteneffektivste Strategie ist aber die Influenzaschutzimpfung. Die World Health Organization (WHO) sowie verschiedene nationale Fachgesellschaften raten zu einer jährlichen Grippeimpfung bereits ab dem vollendeten ersten Lebenshalbjahr. Die deutsche STIKO rät bisher nur zu einer Impfung von älteren Menschen (ab 60 Jahren), von Personen mit Grunderkrankungen wie Asthma, Diabetes mellitus, Immundefekten und vielen anderen chronischen Erkrankungen. Zusätzlich empfiehlt die STIKO aber die Impfung auch bei „Personen, die als mögliche Infektionsquelle für ungeimpfte enge Kontaktpersonen mit besonderem Risiko fungieren können, sowie Personen in Einrichtungen mit umfangreichem Publikumsverkehr“ [RKI 2012]. Für Kinder ohne Grunderkrankungen wird eine Impfung nicht generell empfohlen [STIKO 2012].

In der Pädiatrie findet die Influenzaschutzimpfung noch wenig Beachtung. Obwohl die jährlichen Erkrankungsraten bei Kindern zwischen etwa 10% und 20% liegen und primär Kinder für die Übertragung der Krankheit verantwortlich sind [Ambrose et al. 2012], werden die Grippeimpfstoffe [Rose 2011] nur zurückhaltend eingesetzt. Die Impfraten betragen nach Literaturwerten zwischen 5% und 20% – wobei es erhebliche Unterschiede zwischen West- und Ostdeutschland gibt: In den neuen Bundesländern liegt die Impfrate nahezu doppelt so hoch wie in den alten Bundesländern [Blank et al. 2009, Riens et al. 2011]. Die insgesamt mäßigen Impfraten lassen sich durch die Problematik einer jährlich neu erforderlichen, zusätz-

lichen Injektion bei den Kindern einerseits, und durch die begrenzte Wirksamkeit der Influenza-Impfstoffe in dieser Altersgruppe andererseits erklären.

4.1. Influenzaimpfstoffe

Von den derzeit (Stand September 2012) 16 genehmigten Influenzaimpfstoffen gegen die saisonale Influenza sind 15 **Totimpfstoffe (TIV)**, die **intramuskulär bzw. intradermal** injiziert werden [PEI 2013]. Bei einem Influenza-Impfstoff handelt es sich um den neuen, seit 2011 in der EU für Kinder von 2-17 Jahren zugelassenen **lebend-attenuierten Impfstoff (LAIV)**, der **intranasal** angewendet wird. Aufgrund der nadelfreien Applikation als Spray und einer relevant höheren Wirksamkeit gegen die Influenzainfektion, könnte dieser Impfstoff zu einer größeren Akzeptanz der Influenzaschutzimpfung innerhalb der pädiatrischen Altersgruppe führen.

Zur Verstärkung der immunogenen Wirkung eines Impfstoffs werden bei verschiedenen Vakzinen auch **Adjuvantien** eingesetzt. Unter den Grippeimpfstoffen ist ein speziell für ältere Menschen (ab 65 Jahren) konzipierter Impfstoff zur Verbesserung der Immunogenität mit einem Adjuvans versehen. Das Prinzip ist keineswegs neu. Auch der adjuvantierte Grippeimpfstoff wird seit mehr als 12 Jahren eingesetzt und wurde bisher in 45 Millionen Dosen verimpft. Das Adjuvans MF59 ist chemisch dem in der H1N1-Pandemie 2009/10 („Schweinegrippe“) eingesetzten Adjuvans eng verwandt. Dennoch wurden Adjuvantien im Zusammenhang mit der Schweinegrippe in der Öffentlichkeit wegen eines angeblich geringen Erprobungsgrades kritisch diskutiert. Diese Diskussion trug wesentlich dazu bei, dass der Impfstoff nur zögerlich angenommen und die Impfung auch in Risikogruppen kaum eingesetzt wurde.

4.2. Chancen und Risiken einer Ausweitung der pädiatrischen Influenzaschutzimpfung

Die Krankheitslast durch Influenza ist beträchtlich und die finanzielle Belastung für das Gesundheitssystem enorm. Dennoch wird in vielen Ländern, darunter auch Deutschland, eine Grippeimpfung noch nicht generell für gesunde Kinder empfohlen.

Um zu untersuchen, welchen epidemiologischen und pharmakoökonomischen Einfluss eine Regelimpfung von Kindern mit einem trivalenten inaktivierten Influenza-Impfstoff (TIV) oder einem intranasalen attenuierten Influenza-Lebendimpfstoff (LAIV) haben könnte, führten Wissenschaftler mathematische Modelluntersuchungen durch. Insgesamt 25,3 Millionen Fälle von Influenza A und 14,0 Millionen von Influenza B wurden innerhalb der Evaluationszeit von 10 Jahren im TIV-Szenario (Impfung mit einem Totimpfstoff) simuliert. Ab dem Simulationsjahr 2012 wurde der TIV bei Kindern zwischen 2 und 17 Jahren schrittweise durch einen LAIV ersetzt. Nach den Berechnungen führte dieser Ersatz von TIV durch LAIV zu einer erheblichen Reduktion der Krankheitslast: Die Analysen ergaben, dass die Zahl der Influenzaerkrankungen unter Simulationsbedingungen um 16,2 Millionen Fälle zurückging. Gleichzeitig

sank auch die Anzahl der Fälle akuter Otitis media (AOM), die Zahl ambulant erworbener Pneumonie-Erkrankungen (CAP), die Hospitalisierungsrate und die Anzahl der Grippeopfer (Tabelle 2) [Rose et al. 2011].

Eine britische Untersuchung simulierte den Einfluss einer generellen Influenzaimpfung von Kindern im Vorschul- und Schulalter in England und Wales [Pitman et al. 2013, Pitman et al. 2012]. Die Modellanalysen ergaben, dass eine Impfquote von nur 50% der 2- bis 18-Jährigen zu einer erheblichen Reduktion der Erkrankungsrate und der influenzabedingten Mortalität führen würde. Auf der Basis dieser Ergebnisse untersuchten die Wissenschaftler die Kosteneffektivität einer potenziellen pädiatrischen Influenzaimpfung. Das zugrunde liegende mathematische Modell beruhte auf der Annahme eines Verlustes von 1,2 Millionen QALY (Quality adjusted life years, deutsch: qualitätsadjustierte Lebensjahre) pro Jahr durch Influenzaverursachte Erkrankungen und Sterblichkeit, wenn keine Impfung vorliegt. Dieser Verlust ist nach den Berechnungen von Pitman et al. [2013] mit jährlichen Gesamtkosten in Höhe von 915 Millionen £ verbunden. Bereits die aktuelle Impfstrategie in England und Wales, die vorsieht, Risikopatienten und Ältere zu immunisieren, führt demnach zu Kosteneinsparungen.

Durch die generelle Impfung von 2- bis 4-Jährigen könnten weitere Einsparungen erreicht werden, wobei LAIV den TIV-Impfstoffen überlegen wäre. Eine Ausdehnung der pädiatrischen Impfung auf die Altersgruppe der 2- bis 10-Jährigen resultierte in den Berechnungen in einer weiteren Senkung der Kosten und einer Kosteneffektivität (ICER: 506 £, siehe Kasten). Auch hier wäre der LAIV den TIV-Impfstoffen überlegen. Eine Ausweitung auf die Gruppe der 2- bis 18-Jährigen erwies sich im Modell als besonders kosteneffektiv (ICER: 298 £) – wiederum führte LAIV zu größeren Einsparungen als TIV-Impfstoffe.

Definition ICER [Schlander 2007]

Der ICER („Incremental Cost Effectiveness Ratio“; deutsch: „inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation“) ist ein Maß für die Kosteneffektivität. Er wird berechnet als Quotient aus zusätzlichem Nutzen einer Maßnahme im Vergleich zu den zusätzlichen Kosten im Vergleich zur Standardmaßnahme.

Tabelle 2: Reduktion der Influenza-assoziierten Ereignisse bei Routineimpfung mit LAIV im Vergleich zu TIV in Deutschland [modifiziert nach Rose et al. 2011]

Reduktion der Influenza-assoziierten Ereignisse (Typ A + B)	Reduktion gesamt	Reduktion bei Kindern unter 18 Jahren
Infektionen	24.200.000	9.100.000
Erkrankungsfälle	16.200.000	6.100.000
Akute Otitis media (AOM)	611.000	510.000
Ambulant erworbene Pneumonie-Erkrankungen (CAP)	131.000	75.000
Hospitalisierungen	169.000	70.000
Tote	5.100	800
Verlorene Lebensjahre	177.000	59.000

4.3. Implementierung eines Schulimpfprogrammes gegen Influenza für alle Kinder und Jugendlichen in Großbritannien

Die WHO empfiehlt bereits die Influenza-Regelimpfung von Kindern weltweit, in der EU folgen bislang allerdings nur wenige Länder dieser Empfehlung. Eine Ausnahme bildet Großbritannien, das die jährliche Impfung aller 2-17-Jährigen im nächsten Jahr umsetzen will. Das Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) hatte Anfang 2012 hervorgehoben, dass mit einer Impfquote von nur 30% bei den 2-17-Jährigen die Zahl der Influenzafälle um 2.000 Fälle pro Jahr reduziert werden könnte. Wenn alle 9 Millionen Kinder dieser Altersgruppe gegen Influenza geimpft würden, könnten in Großbritannien pro Jahr 11.000 Krankenhausaufenthalte eingespart werden. Mit seiner deutlich höheren Effektivität und wegen der besseren Reduktion der Ansteckungsfähigkeit sollen in Großbritannien die Kinder und Jugendlichen ausschließlich mit dem neuen nasalen Lebendimpfstoff (LAIV) gegen Grippe geimpft werden. Dieser Impfstoff ist trotz seiner höheren Anschaffungskosten auch im britischen Gesundheitssystem kosteneffektiver als der konventionelle Totimpfstoff (TIV). [JCVI 2012, NHS 2012]. Die hierfür grundlegenden Berechnungen sind in Kapitel 4.2 zusammengefasst.

Das LAIV-Impfprogramm soll in Großbritannien im Herbst 2014 nach umfassender Aufklärung, Information und Schulung des zuständigen Personals beginnen. Nach Angaben des RKI wird sich auch die deutsche STIKO mit dem Thema Regelimpfung von Kindern befassen [STIKO 2012].

5. Zusammenfassung

Kinder sind nicht nur selbst besonders anfällig für Grippeerkrankungen, sondern auch der Hauptüberträger dieser Krankheit innerhalb von Familie, Schulen und Kindertageseinrichtungen. Das Krankheitsbild der Influenza ist – gerade bei Kindern – unscharf. Der Krankheitsverlauf ist variabel, zum Teil erkranken Kinder besonders schwer und es kommt immer wieder zu Todesfällen. Die Therapie erfolgt meist symptomatisch, in einigen Fällen kann eine antivirale Therapie oder Prophylaxe sinnvoll sein. Die effektivste Möglichkeit zur Prävention ist jedoch die Impfung. Sie wird in Deutschland bislang allerdings nur älteren Menschen und chronisch Kranken empfohlen.

Während Großbritannien die Regelimpfung von 2-17-Jährigen ab 2014 einführen will, findet die Idee einer Regelimpfung bei Kindern gegen Grippe in Deutschland bis dato wenig Akzeptanz. Seit der Saison 2012/13 ist in Deutschland ein neues Verfahren zur Influenza-Impfung mithilfe eines lebend-attenuierten Impfstoffes (LAIV) verfügbar. LAIV wird intranasal appliziert und ist für Kinder im Alter von 2-17 Jahren zugelassen. Darüber hinaus zeigt der Impfstoff eine den aktuellen Totimpfstoffen überlegene Wirksamkeit. Diese Eigenschaften könnten zu einer größeren Akzeptanz der Influenzaimpfung in der deutschen Pädiatrie führen. Kosteneffektivitätsanalysen lassen darauf schließen, dass eine Regelimpfung von 2- bis 17-Jährigen mit LAIV zu einer wesentlichen Verminderung der Krankheitslast, verbunden mit deutlichen Kosteneinsparungen im Gesundheitswesen führen würde.

Literatur

1. Altmann M, Fiebig L, Soyka J et al. Severe Cases of Pandemic (H1N1) 2009 in Children, Germany. *Emerging Infectious Diseases* 2011;17(2):186-192
2. Ambrose C, Wu X, Knuf M et al. Die Wirksamkeit des intranasalen, attenuierten Lebendimpfstoffs gegen Influenza bei Kindern im Alter zwischen 2 und 17 Jahren: Eine Metaanalyse von 8 randomisierten kontrollierten Studien. *Vaccine* 2012;30:886-892
3. American Academy of Pediatrics. Recommendations for influenza immunization of children. *Pediatrics* 2004;113:1441-1447
4. Arbeitsgemeinschaft Influenza des Robert Koch-Instituts (AGI). Karten mit Darstellung der Aktivität akuter respiratorischer Erkrankungen in den Kalenderwochen 1 bis 8/2013 <http://influenza.rki.de/MapArchive.aspx> (Zugriff am 15.03.2013)
5. Arbeitsgemeinschaft Influenza des Robert Koch-Instituts (AGI). Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2011/12. Robert Koch-Institut, Berlin 2012. <http://influenza.rki.de/Saisonbericht.aspx>. Zugriff am 08.01.2013
6. Baumann U, Stocklossa C, Greiner W, von der Schulenburg JM, von der Hardt H. Cost of care and clinical condition in paediatric cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2003 Jun;2(2):84-90
7. Blank PR, Schwenkglenks M, Szucs TD. Vaccination coverage rates in eleven European countries during two consecutive influenza seasons. *Journal of Infection* 2009;58:441-453
8. Buda S, Haas W. Epidemiologie und Pathogenese der Influenza. In: Haas W (Hrsg.): *Influenza. Prävention, Diagnostik, Therapie und öffentliche Gesundheit*. Urban & Fischer Verlag, München, 2009; S. 23-35
9. Eames KTD, Tilston NL, Brooks-Pollock E et al. Measured Dynamic Social Contact Patterns Explain the Spread of H1N1v Influenza. *PLoS Comput Biol* 2012;8(3):1-8
10. Geisler L. *Innere Medizin*. 19. Aufl. Kohlhammer, Stuttgart, 2006; 264-265
11. Glezen WP, Couch RB. Interpandemic influenza in the Houston area, 1974-76. *N Engl J Med* 1978;298(11):587-92
12. Heckler. *Diagnostik der Influenza – Sinnvolles Vorgehen in der Praxis*. *Impf-Dialog* 2005;1:20-23
13. Höffken G, Lorenz J, Kern W. et al. Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen tiefen Atemwegsinfektionen sowie ambulant erworbener Pneumonie – Update 2009. S3-Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie der deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie und des Kompetenznetzwerks CAPNETZ. Online verfügbar unter http://www.pneumologie.de/fileadmin/pneumologie/downloads/Leitlinien/Update_S3_LL-Atemwegsinfektionen-CAP.pdf?entmark. Zugriff am 08.01.2013
14. Ito K, Shrank WH, Avorn J et al. Comparative cost-effectiveness of interventions to improve medication adherence after myocardial infarction. *Health Serv Res*. 2012;47(6):2097-117
15. Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). Minute of the meeting held on Friday 13 April 2012. Online verfügbar unter <https://www.wp.dh.gov.uk/transparency/files/2012/05/JCVI-minutes-13-April-2012-meeting.pdf>. Zugriff am 10.01.2013
16. National Health Services (NHS). Children to be offered annual flu vaccine. 2012. Online verfügbar unter <http://www.nhs.uk/news/2012/07/July/Pages/All-children-to-be-offered-annual-flu-vaccine.aspx>. Zugriff am 10.01.2013
17. Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR et al. Burden of interpandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study. *J Infect Dis* 2002;185(2):147-152
18. Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Webseite zu Influenza-Impfstoffen. Online verfügbar unter <http://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/impfungen-impfstoffe/influenza-grippeimpfstoffe-saisonal/influenza-grippeimpfstoffe-saison-2012-2013-node.html#doc3252374bodyText1> Zugriff am 09.01.2013
19. Paul-Ehrlich-Institut PEI). Stellungnahme zu Risiken, die im Zusammenhang mit Squalen diskutiert werden: Squalen bzw. Squalen-Antikörper als angebliche Auslöser für das „Gulf war syndrome“. 2009. Online verfügbar unter: <http://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/archiv-infos-influenza-pandemie-2009-2010/sicherheit-12-11-2009-squalen.html>. Zugriff am 09.01.2013
20. Pitman RJ, Nagya LD; Sculphera MJ. Cost-effectiveness of childhood influenza vaccination in England and Wales: Results from a dynamic transmission model. *Vaccine* 2013; 31:927–942.
21. Pitman RJ, White LJ; Sculphera MJ. Estimating the clinical impact of introducing paediatric influenza vaccination in England and Wales. *Vaccine* 2012;30:1208–1224
22. Riens B, Mangiapane S, Erhart M. Analyse regionaler Unterschiede der Influenza-Impfraten in der Impfsaison 2007/2008. Online verfügbar unter http://www.versorgungsatlas.de/uploads/tx_userziva/ID1u2_Dok1_Bericht_Langversion_.pdf. Zugriff am 22.01.2013.
23. Robert Koch-Institut (RKI). Vorsorgeuntersuchungen bei Jugendlichen (J 1). Erinnern nützt – Pilotaktion zur Steigerung der Teilnahme an der Vorsorgeuntersuchung J 1 in Mecklenburg-Vorpommern. *Epidemiologisches Bulletin* 2012;37
24. RKI-Ratgeber für Ärzte. Influenza. Saisonale Influenza, Influenza A(H1N1) 2009, Aviäre Influenza. Stand 2011. Online verfügbar unter: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Influenza.html. Zugriff am 11.01.2013
25. Rose M. Nasale Gripeschutzimpfung – ein neues Verfahren der mukosalen Immunisierung. *Kinderärztliche Praxis. Sonderheft „Influenza“* 2011; 82:7-10
26. Rose M, Damm O, Greiner W et al. Estimating the Effects of Routine Vaccination of Children and Adolescents using intranasal live attenuated Influenza Vaccine (LAIV) in Germany. Poster vom 7. World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases (WSPID). 2011; Melbourne, Australien
27. Schlander M. Gesundheitsökonomie: Was genau ist eigentlich eine ICER? *Der Kassenarzt* 2007; 9:56-58
28. Schubert I, Horch K, Kahl M et al. Schwerpunktbericht der Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gesundheit von Kindern und Jugendlichen 2004. Online verfügbar unter http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/gesundheit_von_kinder_und_jugendlichen.pdf?__blob=publicationFile: Zugriff am 08.01.2013
29. Schweiger B. Virologische Grundlagen und Labordiagnostik. In: Haas W (Hrsg.): *Influenza. Prävention, Diagnostik, Therapie und öffentliche Gesundheit*. Urban & Fischer Verlag, München, 2009; S. 55-76
30. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut / Stand: Juli 2012. *Epidemiologisches Bulletin* 2012;30
31. STIKOb. Stellungnahme zur Bewertung von Impfungen für Erwachsene durch die Stiftung Warentest (Heft 10/2012). Online verfügbar unter http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/stiko_stellungnahme_stiftung_warentest_erwachsene.html. Zugriff am 09.01.2013
32. Streng A, Runge B, Hanke S, Prifert C, Liese JG. Surveillance von Influenza und anderen akuten respiratorischen Erkrankungen auf Intensivstationen in bayerischen Kinderkliniken. Abstracts der 108. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ). *Monatsschr Kinderheilkd* 2012 [Suppl 1] 160:1–260. DGKJ-PO-575, S. 78.
33. Uphoff H, Heckler R, Schweiger B. Klinische Diagnose und Therapie der Influenza Stellenwert epidemiologischer Surveillance-Daten. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 1999;43(10):763-768
34. Williams CJ, Schweiger B, Diner G et al. Seasonal influenza risk in hospital healthcare workers is more strongly associated with household than occupational exposures: results from a prospective cohort study in Berlin, Germany, 2006/07. *BMC Infectious Diseases* 2010;10(8) doi:10.1186/1471-2334-10-8
35. Wutzler P. Die saisonale Influenza – Epidemiologie, Klinik, Prävention. *Kinderärztliche Praxis. Sonderheft „Influenza“* 2011;82:3-6
36. Wutzler P, Kossow KD, Lode H. Antivirale Therapie und Prophylaxe der Influenza. *PEG Empfehlungen*. *Chemother J* 2003;12:1-3