



Neue Influenza A/H1N1 („Schweinegrippe“)

Stellungnahme der Deutschen Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V.

Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen

Stand: 10. September 2009

1. Hintergrund

Seit April 2009 hat sich ein neues Influenza A/H1N1-Virus weltweit ausgebreitet. Die höchste Pandemiestufe 6 wurde von der WHO am 11. Juni 2009 ausgerufen. Auf die damit verbundenen Maßnahmen sowie Empfehlungen zur Vorbereitung hat die Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen bereits früher hingewiesen (1). In der Zwischenzeit (Stand 09.09.2009) wurden in Deutschland 17 790 Verdachtsfälle des neuen Pandemievirus durch spezifischen Virusnachweis bestätigt.

Die aktuelle Pandemie gibt Anlass zur Besorgnis, da

- jederzeit mit einem sprunghaften Anstieg der Fallzahlen gerechnet werden muss
- Mutationen des Virus mit erhöhter Virulenz in der Folge auftreten können
- offenbar ein erhöhtes Komplikationsrisiko für Säuglinge, chronisch Kranke, Schwangere und Wöchnerinnen besteht.

Im Folgenden nehmen wir zur Meldepflicht sowie zu Diagnostik, Therapie und Prophylaxe der Neuen Influenza bei Kindern und Jugendlichen Stellung. Diese Stellungnahme wird bei Bedarf aktualisiert.

2. Meldepflicht

Unverzüglich meldepflichtig nach § 6 (1) IfSG in V. m. § 11 IfSG an das zuständige Gesundheitsamt sind

- a) Krankheitsverdacht eines Falles einer Neuen Influenza A/H1N1
- b) Nachgewiesene Erkrankungen durch Neue Influenza A/H1N1
- c) Im Zusammenhang mit einer (möglichen) Neuen Influenza A/H1N1 aufgetretene Todesfälle

Ein Krankheitsverdacht besteht gemäß den derzeitigen Empfehlungen des RKI (§ 4 (2) IfSG) „bei Vorliegen von Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$, bei Kindern $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$) und Husten“, wenn die Symptomatik nicht durch eine andere Ursache hinreichend geklärt wird (Hinweise des RKI vom 24.08.09, www.rki.de, zugegriffen 10.09.09).

Die Meldepflicht sieht derzeit die Meldung von Einzelfällen unter Namensnennung und detaillierten weiteren Angaben zum Patienten vor (www.rki.de).

3. Diagnostik

Der typenspezifische Nachweis des Neuen Influenzavirus A/H1N1 mittels PCR aus Nasen-Rachensekret bzw. –abstrich ist möglich und sollte binnen 24 Stunden vorliegen. Geeignete Labore können beim örtlichen Gesundheitsamt bzw. den Kassenärztlichen Vereinigungen in Erfahrung gebracht werden.

Antigennachweismethoden („Schnelltests“) sind nicht ausreichend sensitiv und werden deshalb *nicht* empfohlen.

Die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI, siehe (8)) empfiehlt den spezifischen Nachweis von Neuem Influenza A/H1N1 Virus für folgende Patienten mit Krankheitsverdacht:

- a) Neugeborene und Säuglinge (< 6. Lebensmonat) mit relevanten klinischen Symptomen einschließlich der u.g. Indikationsgruppen, wenn (!) eine Therapie mit Oseltamivir erwogen wird.

- b) Säuglinge, Klein- und Schulkinder sowie Jugendliche mit schwerer hospitalisationspflichtiger Erkrankung,
- c) Säuglinge, Klein- und Schulkinder sowie Jugendliche mit der Diagnose einer unteren Atemwegsinfektion (z.B. Pneumonie),
- d) Säuglinge, Klein- und Schulkinder sowie Jugendliche mit schwerer Erkrankung, die außer dem Respirationstrakt noch andere Organsysteme betrifft (z.B. Myokarditis, Enzephalitis, Rhabdomyolyse)
- e) Säuglinge, Klein- und Schulkinder sowie Jugendliche mit nach Einschätzung des Arztes relevant erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens wie zum Beispiel derzeit behandlungsbedürftige chronische Lungen- (einschließlich Asthma bronchiale), Herz-Kreislauf-, Leber- und Nierenkrankheiten*, Diabetes mellitus und andere Stoffwechselkrankheiten*, Adipositas (BMI>30)*, multiple Sklerose (mit infekt-assoziierten Schüben)* oder vergleichbar schwere Erkrankungen*, bei denen ein schwerer Verlauf der Influenza zu erwarten ist. (*Anmerkung: von der Kommission ergänzte Beispiele)
- f) Säuglinge, Klein- und Schulkinder sowie Jugendliche unter nach Einschätzung des Arztes relevanter immunsuppressiver Therapie,
- g) Säuglinge, Klein- und Schulkinder sowie Jugendliche, die an einer Immunschwäche leiden (z.B. angeborener Immundefekt, HIV-Infektion, Z. n. Transplantation).

Die Erstattung der Kosten durch die Krankenkassen für die Diagnostik der o.g. Indikationen ist gewährleistet, sofern zum Zeitpunkt der Abstrichentnahme noch keine zwingende Therapieindikation besteht und das Ergebnis spätestens 48 Stunden nach Beginn der Krankheitszeichen beim Patienten vorliegt.

4. Therapie

Neben den bekannten symptomatischen Behandlungsformen stehen zur Therapie der Influenza einschließlich Neue Influenza A/H1N1 spezifische Virustatika zur Verfügung, die Neuraminidasehemmer Oseltamivir (Tamiflu®) und Zanamivir (Relenza®) (2,3,7). Amantadin und Rimantadin sind wegen Resistenz des Neuen Influenza A/H1N1 Virus *nicht* geeignet.

Die DGPI empfiehlt die Therapie mit Neuraminidasehemmern bei allen unter „3. Diagnostik“ genannten Patientengruppen mit der Einschränkung, sie bei Säuglingen unter 6 Monaten aufgrund der eingeschränkten Datenlage zu Pharmakokinetik und Verträglichkeit abhängig vom Schweregrad der Erkrankung individuell zu erwägen.

Oseltamivir ist in Deutschland für die Therapie ab 1 Jahr (als Suspension sowie in Kapseln zu 30 mg, 45 mg und 75 mg) zugelassen, Zanamivir (per inhalationem) bei Kindern ab dem Alter von 5 Jahren. Die Therapie ist am effizientesten, wenn sie innerhalb von 24–48 Stunden nach Beginn der Erkrankung eingesetzt wird. *Dies muss berücksichtigt werden bei der Entscheidung, ob nach Abstrichentnahme die Behandlung bei einem Patienten sofort empirisch begonnen wird (und bei Erhalt eines negativen Ergebnisses gestoppt wird) oder ob das Abstrichergebnis vor Therapiebeginn abgewartet werden kann.*

Die von der EMEA (4) für den Pandemiefall empfohlene Dosierung ist bei einer Behandlungsdauer von **5 Tagen** wie folgt:

Oseltamivir per os (<1 Jahr)*	2 × 2-3 mg/kgKG/Tag
Oseltamivir per os (ab 1 Jahr)	2 × 30 mg /Tag (< 15 kg KG)
	2 × 45 mg/Tag (15–23 kg KG)
	2 × 60 mg/Tag (24–40 kg KG)
	2 × 75 mg/Tag (> 40 kg KG oder ≥ 13 Jahre)
Zanamivir per inhalationem (ab 5 Jahren)	2 × 10 mg (= 2 x 2 Hub)/Tag;

***Anmerkung: für Säuglinge** sind weder Oseltamivir noch Zanamivir zugelassen. Jedoch hat die europäische Zulassungsbehörde EMEA im Mai 2009 die Gabe von Oseltamivir an Säuglinge für den Fall einer Pandemie mit dem Neuen Influenzavirus explizit gestattet (4). Da Säuglinge mit Influenza eine höhere Morbidität und Letalität als ältere Kinder und Jugendliche aufweisen, wird für sie bei schwerwiegendem Verlauf von der DGPI in der aktuellen Pandemie unter besonderer Abwägung von Nutzen und Risiko ebenfalls die antivirale Therapie empfohlen. Diese sollte bei Säuglingen gemäß EMEA (4) aufgrund des unzureichenden Wissensstandes unter stationären Bedingungen durchgeführt werden. In schwierigen Fällen sollte ein Pädiatrischer Infektiologe (DGPI) konsiliarisch hinzugezogen werden.

Momentan besteht ein Lieferengpass für Oseltamivir Suspension, wohingegen die Kapseln zu 30, 45 und 75 mg in ausreichender Menge verfügbar sind (Zubereitung einer oralen Lösung aus Kapseln, siehe Lit 5).

Zur Effizienz von Neuraminidasehemmern in der Behandlung von Infektionen mit dem Neuen Influenza A/H1N1 Virus werden derzeit Studien durchgeführt (6).

5. Chemoprophylaxe

Oseltamivir ist für die prophylaktische Anwendung bei Jugendlichen und Kindern ab einem Jahr zugelassen, Zanamivir ab dem Alter von 5 Jahren. Amantadin und Rimantadin sind wegen Resistenz des Neuen Influenza A/H1N1 Virus *nicht* geeignet.

Die Prophylaxe kann gemäß DGPI Empfehlungen in seltenen Einzelfällen erwogen werden bei Patienten mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines schweren Grundleidens (Beispiele siehe unter Therapie), oder bei Patienten, die nach Einschätzung des Arztes unter relevanter immunsuppressiver Therapie stehen oder an einem Immundefekt leiden

Die Dauer der Prophylaxe beträgt **10 Tage**, in folgender alters- bzw. gewichtsabhängiger Dosierung:

Oseltamivir per os (< 1 Jahr)	nicht empfohlen (< 3 Monate) 1 x 2-3mg/kg KG/Tag (3-11 Monate)
Oseltamivir per os (ab 1 Jahr)	1 x 30 mg/Tag (< 15 kg KG) 1 x 45 mg/Tag (15–23 kg KG) 1 x 60 mg/Tag (24–40 kg KG) 1 x 75 mg/Tag (> 40 kg KG oder ≥ 13 Jahre)
Zanamivir per inhalationem (ab 5 Jahren)	1 x 10 mg (= 1 x 2 Hub)/Tag;

Da Säuglinge mit Influenza eine besonders hohe Morbidität und Letalität haben, ist unter besonderer Abwägung von Nutzen und Risiko unter o.g. Bedingungen ebenfalls die antivirale Prophylaxe möglich.

6. Impfprophylaxe

Zurzeit (10.09.2009) liegen noch keine Studienergebnisse mit Impfstoffen gegen das Neue Influenza A/H1N1 Virus vor. Auch ist nicht bekannt, für welche Altersgruppen (ab 6 Monate?) die Impfstoffe zugelassen werden und welche Indikationen und Kontraindikationen definiert werden.

Die ersten Impfstoffdosen werden voraussichtlich im Oktober oder November 2009 verfügbar sein; bis dahin wird auch die STIKO Impfeempfehlungen abgegeben haben.

Nach Festlegung der Indikationsgruppen ist die Organisation der Impfmaßnahmen Aufgabe der Bundesländer.

Stellungnahme der Kommission

- Die Kommission schließt sich den Empfehlungen der DGPI zu Diagnostik, Therapie und Prophylaxe der Neuen Influenza an. Je nach Verfügbarkeit neuer Erkenntnisse müssen diese ggf. modifiziert werden.
- Die derzeitige Meldepflicht (Einzelfallmeldung) stellt eine große Bürde für praktizierende Ärztinnen und Ärzte dar. Wir erwarten, dass die Einzelfallmeldung bei Anstieg der Fallzahlen verlassen wird.
- Die Therapie der neuen Influenza mit Neuraminidasehemmern ist nur bei erheblicher Beeinträchtigung oder gesundheitlicher Gefährdung des Patienten indiziert. Diese sollte bei Säuglingen gemäß EMEA (4) aufgrund des unzureichenden Wissensstandes unter stationären Bedingungen durchgeführt werden.
- Die Impfung von Kindern und Jugendlichen sollte von Ärzten mit Erfahrung in dieser Altersgruppe, vornehmlich Kinder- und Jugendärzten, durchgeführt werden. Dazu ist die enge Kooperation von Öffentlichem Gesundheitsdienst, niedergelassenen und am Krankenhaus tätigen Kinder- und Jugendärzten notwendig.
- Die Kommission empfiehlt, die **saisonalen Influenzaimpfstoffe** baldmöglichst an die von der STIKO definierten Indikationsgruppen zu verabreichen. Dadurch werden zeitliche und personelle Ressourcen für die später folgenden Impfungen gegen die Neue Influenza gewonnen. Auf die Verfügbarkeit der neuen Impfstoffe zu warten unter dem Gesichtspunkt, diese dann zeitgleich mit dem saisonalen Impfstoff zu verabreichen (Koadministration), halten wir *nicht* für sinnvoll. Zum einen werden die Indikationsgruppen nicht unbedingt identisch sein, zum anderen ist im Falle des Auftretens von unerwünschten Ereignissen nach der Impfung keine Impfstoffzuordnung möglich. Auch bestünde eine Verwechslungsgefahr („falscher Impfstoff, falscher Patient“).

Die Kommission bekräftigt ferner ihre frühere Stellungnahme aus dem Jahr 2006 (1):

- die Impfstoffe müssen die Kriterien der Sicherheit und Wirksamkeit insbesondere auch für Kinder und Jugendliche erfüllen
- die Möglichkeit der Impfung auch von Kindern unter sechs Monaten sollte geprüft werden
- unter Beachtung dieser Vorgaben ist eine schnellstmögliche und ausreichende Impfstoffproduktion für die gesamte Bevölkerung in Deutschland durch die politisch Verantwortlichen sicherzustellen
- die Impfung von Kindern und Jugendlichen sollte unter Beachtung der Erfahrungen aus früheren Pandemien vorrangig sein, auch zum Aufbau einer Herdenimmunität mit der sich daraus ergebenden Verzögerung der Ausbreitung
- die Prioritätensetzung muss transparent und rechtssicher erfolgen.

Literatur

1. Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen der DAKJ. Vogelgrippe (Geflügelpest) und mögliche Influenzapandemie. Monatsschr Kinderheilkd 2006;154:174-178
2. Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen der DAKJ. Stellungnahme zur Verwendung von Neuraminidasehemmern zur Therapie bzw. Prophylaxe der Influenza bei Kindern und Jugendlichen. Monatsschr Kinderheilkd 151:110-112 (2003)
3. Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen der DAKJ. Indikationserweiterung für Neuraminidasehemmer notwendig. Kinder- und Jugendarzt 12:794-796 (2005)
4. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tamiflu/32609509en.pdf>
5. <http://www.roche.de/pharma/indikation/fachinfo/grippe/index.htm?sid=408913234c446c1954c7ed523c74e465>
6. Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C, Perera R, Harnden A, Mant D. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 339:b3172 (2009)
7. Piedra PA, Schulman KL, Blumentals WA. Effects of oseltamivir on influenza-related complications in children with chronic medical conditions. Pediatrics 124:170-178 (2009)
8. Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie: „Aktualisierte Empfehlung der DGPI zur Diagnostik, Therapie und Prophylaxe der Infektion mit dem Neuen Influenza A/H1N1-Virus bei Kindern und Jugendlichen“ (zugegriffen am 10.09.09), www.dgpi.de

Erklärung zum Interessenkonflikt:

Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen der Deutschen Akademie für Kinder- und Jugendmedizin: kein Interessenkonflikt.

Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V.:

Prof. Dr. U. Heininger (federführend; Vorsitzender der Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen), Prof. Dr. Dr. P. Bartmann, Prof. Dr. H. I. Huppertz, Dr. M. Kinet, R. Klein, Prof. Dr. C. Korenke

Korrespondenzadresse:

Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V.
Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Nentwich, Generalsekretär

Chausseestr. 128/129 | 10115 Berlin | Tel.: 030.4000588-0 | Fax.: 030.4000588-88 | e-Mail:
kontakt@dakj.de | Internet: www.dakj.de