



Gesunde Kinder gegen Influenza impfen?

Impfstrategien in der Diskussion

Josef Weigl

Pädiatrische Infektiologie, Klinik für allgemeine Pädiatrie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel

Zusammenfassung

Kinder tragen wesentlich zur Verbreitung der Influenza bei. Die Morbidität der Influenza im Kindesalter ist hoch, wie Daten des Forschungsnetzwerkes PID-ARI.net zeigen. Das relative Risiko eines asthmakranken Kindes, mit einer Influenza-Infektion in die Klinik zu müssen, ist um das Vierfache erhöht, das relative Risiko eines kleinen Herzpatienten um fast das zehnfache im Vergleich zu Kindern ohne Grundkrankheit. Andererseits leiden über 80 % der Kinder, die wegen einer Influenza A stationär behandelt werden müssen, nicht an einer Grundkrankheit, fallen also nicht unter die derzeitige Impfindikation.

Aufgrund der Inzidenzen wäre in Deutschland eine generelle Influenza-Impfung in den ersten fünf Lebensjahren sinnvoll. Größeren Effekt auf die Herdenimmunität hätte jedoch eine Impfung im Schulalter. Die Implikationen verschiedener Impfstrategien werden diskutiert.

Schlüsselwörter: Influenza - Influenzaimpfung - Impfstrategie - Kinder.

Summary

Children play an important role in the spread of influenza virus. Morbidity due to influenza in children is high, as data from PID-ARI.net show. A child with asthma has a fourfold increased relative risk for hospitalisation due to influenza compared to healthy children, a child with heart disease an almost tenfold increased relative risk. But on the other hand among children who need hospitalisation because of an influenza A infection, more than 80 % have no underlying disease. So far there is no recommendation in Germany to vaccinate healthy children against influenza.

According to the incidence of influenza-related hospitalisations, a general vaccination would be warranted for all children under five years of age. To increase herd immunity a general vaccination of school children would be needed.

Several strategies for immunisation of children in Germany against influenza are discussed.

Keywords: influenza - vaccination - strategy - children.

Epidemiologie im Forschungsnetzwerk

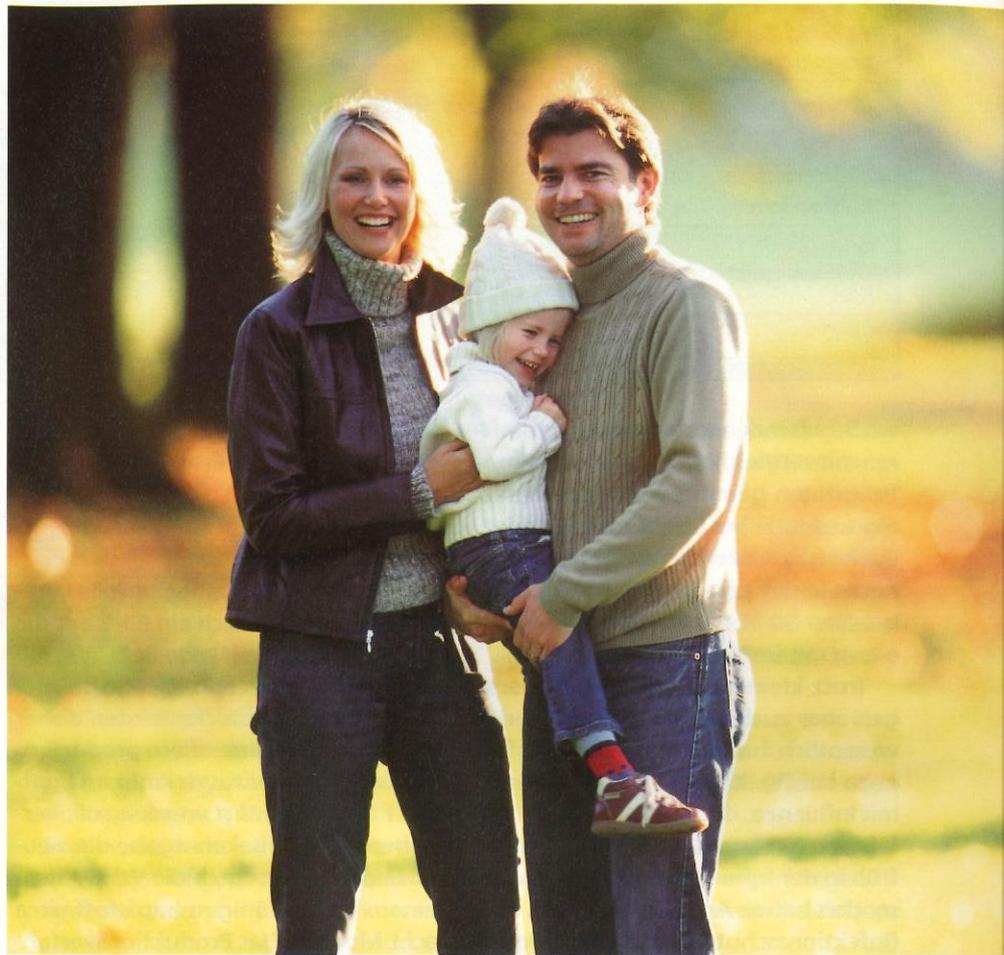
Bereits seit acht Jahren werden in Kiel detaillierte Daten zu akuten Infektionen der Atemwege bei Kindern unter 16 Jahren erhoben, seit 1999 im Rahmen von PID-ARI.net. Basis dieses Forschungsnetzwerkes sind drei epidemiologische Rekrutierungssysteme (ERS): in Schleswig-Holstein mit Schwerpunkt Kiel, in Mainz und in Freiburg. Der überwiegende Teil (circa 90 %) der Proben stammt von Kindern, die wegen einer akuten Infektion der unteren Atemwege ins Krankenhaus eingewiesen wurden. Proben von Nasopharyngealsekret werden mittels Multiplex-RT-PCR untersucht, inzwischen auf 19 verschiedene, nicht kolonisierende Erreger (siehe auch www.PID-ARI.net). Je ERS wird die pädiatrische Population (bis 16. Lebensjahr) einer jeweiligen Gesamtbevölkerung von circa 500000 Menschen erfaßt; insgesamt 1,5 Millionen Menschen oder 2 % der deutschen Bevölkerung. Dies beinhaltet eine Geburtenkohorte von circa 15000 pro Jahr (7).

80% der Kinder ohne Grundkrankheiten

Kinder mit Grundkrankheiten sind durch eine Influenza-Infektion besonders gefährdet. Der Anteil dieser Kinder betrug in Kiel bei Patienten mit einer Influenza A 17,6 % und mit einer Influenza B 42,9 %. Das relative Risiko eines an Asthma leidenden Kindes, mit einer Influenza-Infektion in die Klinik zu müssen, ist um das Vierfache erhöht, das relative Risiko eines Herzpatienten um fast das Zehnfache. Im Umkehrschluß hatten 80 % der stationär behandelten Kinder mit Influenza keine Grundkrankheit (6).

Influenza-bedingte Krankenhauseinweisungen

Kleinkinder müssen häufiger infolge einer Influenza-Infektion stationär behandelt werden als Schulkinder. Die Hospitalisierungsraten von Kindern unter



Trotz kleinerer Familiengröße tragen auch in Deutschland Kinder wesentlich zur Verbreitung der Influenza bei (8). Die Daten von PID-ARI.net zeigen: Kinder unter 16 Jahren mit Influenza machen früh in der Influenza-Saison einen besonders hohen Anteil an den gemeldeten Influenza-Fällen aus. Später überwiegen dann Fälle bei Erwachsenen.

fünf Jahren sind im Vergleich zu älteren Kindern zwischen fünf und sechzehn Jahren um das 5,6- bis 7,2fache erhöht (siehe Tabelle 1). Kinder unter zehn Jahren mit einer Influenza-Infektion bedürfen in etwa doppelt so häufig einer ärztlichen Behandlung wie Jugendliche, Erwachsene oder Senioren (Abbildung 1), wie die Studie von Glezen (1) zeigt.

Die obenstehenden Daten aus deutschen und internationalen Studien zeigen, daß die Morbidität durch Influenza im Kindesalter hoch ist - doch welche Rolle spielen Kinder für den Verlauf einer Influenza-Epidemie?

Schulkinder impfen?

Kann eine Influenza-Impfung im Schulalter den epidemischen Verlauf der Influenza verändern? Die größte Studie zu dieser Fragestellung publizierten Reichert et al. 2001 (5). In Japan wurden Schulkinder vom Beginn der 60er Jahre bis zum Ende der 80er Jahre verstärkt gegen Influenza geimpft. Genau in diesem Zeitraum nahm die sogenannte Exzeß-Mortalität in der Gesamtbevölkerung (Anzahl Todesfälle mit angegebener Ursache „Pneumonie“ oder „Influenza“ sowie die Todesfälle insgesamt) deutlich ab und stieg nach Aussetzen der Impfung wieder an. In den USA,



Tab. 1: Krankenhauseinweisungen bei Kindern mit positivem Influenzanachweis - populationsbezogene Inzidenzen. Vergleich aktueller Daten USA-Deutschland (2, 9).

Ort der Datenerhebung	Zeitraum der Datenerhebung	Inzidenz pro 100.000 0<5 Jahre	Inzidenz pro 100.000 5-16 Jahre	relatives Risiko für Hospitalisierung 0<5 J./5-16 J.
Kalifornien*	1993-97	136	19	7,2
Seattle*	1992-97	90	16	5,6
Kiel	1996-01	123	22	5,6

* in (2) erfaßt als Inzidenz pro 100.000 Personenmonate

wo Schulkinder erst seit den 90er Jahren mit vergleichbar hohen Durchimpfungsraten geimpft wurden, hat sich ein so deutlicher Effekt nicht gezeigt. Dabei ist zu berücksichtigen, daß bis heute in der japanischen Gesellschaft bei über 50 % der Familien die Großeltern mit im Haushalt leben.

Trotz kleinerer Familiengröße tragen aber auch in Deutschland Kinder wesentlich zur Verbreitung der Influenza bei (8). Kinder unter 16 Jahren mit Influenza, die über PID-ARI.net erfaßt werden (www.pid-ari.net), machen früh in der Influenza-Saison einen besonders hohen Anteil an den nach IfSG (Infektionsschutzgesetz) gemeldeten

Influenza-Fällen aus. Später überwiegen dann Fälle bei Erwachsenen.

Vakzineproduktion

Zur Diskussion über eine sinnvolle Impfstrategie gehört auch ein Blick auf die andere Seite der „Medaille“: Was leisten die vorhandenen Impfstoffe?

Influenzaimpfstoffe werden bisher mit Hilfe von Hühnereiern produziert. Falls eine neue Virusvariante im Impfstoff berücksichtigt werden soll, vergehen von der Bekanntgabe der neuen Impfstämme durch die WHO bis zu einem einsatzfähigen Impfstoff circa acht Monate. Das Produktionsverfah-

ren limitiert auch die Impfstoffmenge (4). So kann es allein deshalb sinnvoll sein, eine größere Bevölkerungsgruppe als bisher regelmäßig gegen Influenza zu impfen, damit im Pandemiefall ausreichend Kapazitäten zur Impfstoffproduktion vorhanden sind.

Verschiedene Impfstoffe

Trivalente, parenteral verabreichte Spaltvakzinen (TIV) sowie **virosonaler Totimpfstoff** (3) sind beide gut verträglich. Geimpft werden kann ab einem Alter von sechs Monaten, bis zum dritten Lebensjahr mit halber Dosis. Bis zum neunten Lebensjahr werden zwei Dosen dieser Totimpfstoffe bei der Erstimpfung gegeben. Der Impfschutz hält 6 bis 12 Monate an.

Die altbekanntesten TIV sind zwar weltweit Millionenfach verimpft worden, jedoch wurden bislang weniger als 10000 Kinder unter zwei Jahren unter kontrollierten Bedingungen geimpft. Daten zur langfristigen jährlichen Gabe (über drei Jahre hinaus) von Influenza-Impfstoffen liegen nicht vor.

Die trivalente **kälteadaptierte Influenza-Lebendvakzine (CAIV)** wird nasal appliziert und induziert eine mukosale Immunität. Probleme sind allerdings die Lagerungstemperatur von -15 Grad Celsius und insbesondere, daß dieser Impfstoff nur zwischen dem 5. und 49. Lebensjahr für Menschen ohne Grunderkrankungen in den USA zugelassen ist. Rhinitis und Asthma-Exazerbationen sind wesentliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die derzeit

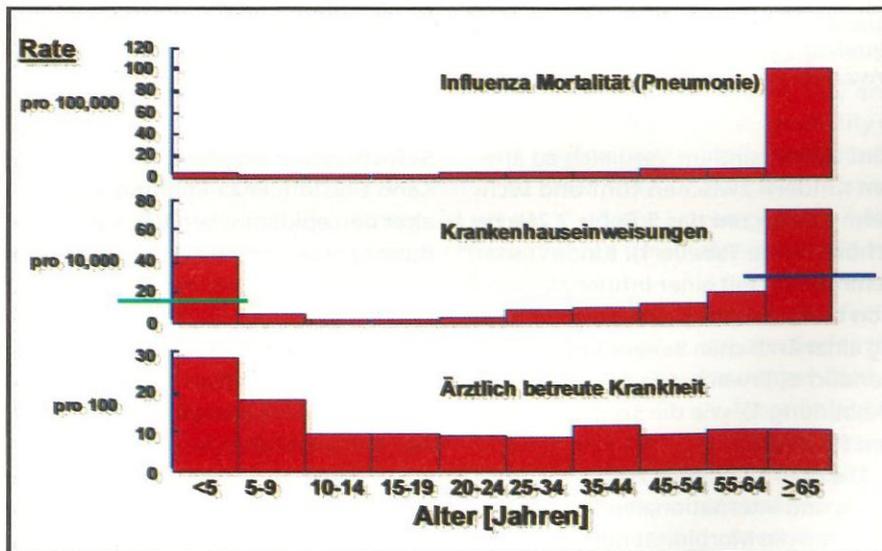


Abb. 1: Influenza-bedingte Morbidität und Mortalität (nach: Glezen (1), verändert). Grüne Linie: aktuelle Inzidenz bei Kindern unter fünf Jahren in Deutschland. Blaue Linie: aktuelle Inzidenz bei > 65 Jährigen in den USA.

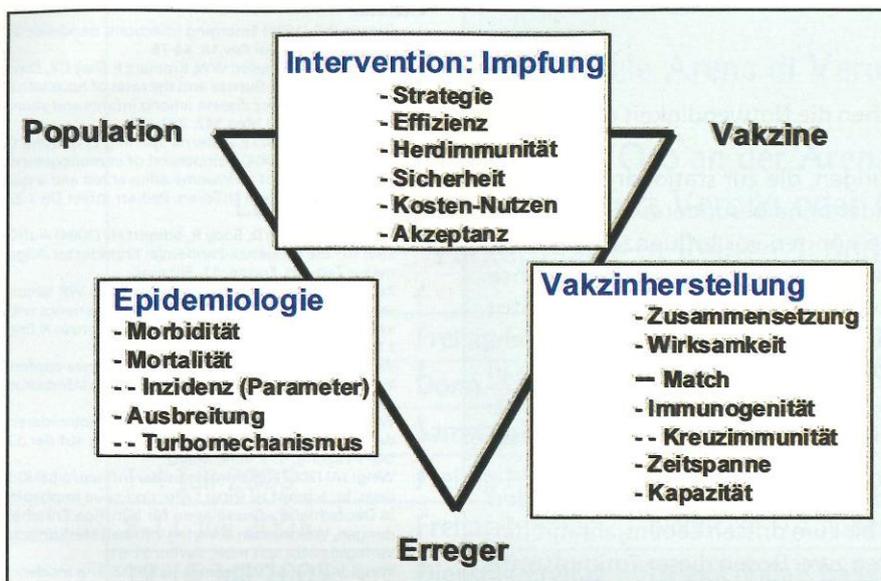


Abb. 2: Faktoren mit Einfluß auf eine Impfstrategie (nach: Weigl (6)).

noch untersucht werden. Eine neue CAIV mit Lagerung bei 2 bis 8 Grad Celsius wird entwickelt und wird für Europa erst in einigen Jahren erwartet.

Impfstrategien im Kindesalter - Pro und Contra

Eine Impfstrategie steht im Dreiecksverhältnis (6) zwischen Population, Erreger und Vakzine (Abbildung 2).

Für eine erweiterte Influenza-Impfstrategie spricht:

- Die relativ hohe Morbidität in dieser Altersgruppe könnte gesenkt werden, insbesondere Hospitalisierungen, tiefe Atemwegsinfekte, Todesfälle und indirekt auch Otitiden und bakterielle Zweitinfektionen.
- Limitierte Daten zur Sicherheit der Impfstoffe liegen für den wiederholten (dreimaligen) Einsatz im Kindesalter vor.
- Kosten-Nutzen-Analysen sprechen in den USA für die generelle Impfung aller Kinder unter zwei Jahren.

Gegen eine erweiterte Impfstrategie spricht:

- Eine generelle parenteral applizierte Impfung würde im ersten Impfstoffjahr

zwei weitere Injektionen bedeuten, nasal applizierter Impfstoff ist bis auf weiteres nicht verfügbar.

- Es ist eine besonders schwierige logistische Aufgabe in den Praxen, die Impfung sicherzustellen, da das Zeitfenster zwischen Verfügbarkeit des Impfstoffes, dem Saisonbeginn und der zweimaligen Applikation

bei Kindern unter neun Jahren sehr eng ist.

- Kosten-Nutzen-Analysen aus den USA können nicht 1:1 auf Deutschland übertragen werden.
- Ein Effekt auf die Herdenimmunität ist bei unserer Familienstruktur nicht gesichert und hängt von der Altersgruppe und den erzielten Durchimpfungsraten ab.

Besonderheiten einzelner Impfstrategien (6):

1. Risikostrategie - besonders gefährdete Kinder (geltende STIKO-Empfehlung):
 - Diese Kinder zu impfen ist auf jeden Fall sinnvoll, eine bessere Umsetzung wäre wünschenswert
2. Generell alle Kleinkinder (Altersgruppe 0 bis 2 oder 0 bis 5 Jahre) und Risikogruppen:
 - Eine Impfung in den ersten fünf Lebensjahren wäre für Deutschland aufgrund der Inzidenzen sinnvoll.
 - Für Kinder unter zwei Jahren und somit drei Impfungen liegen limitierte Daten über die Vakzin-

PID-ARI.Net (pediatric infectious diseases - acute respiratory tract infections network) ist ein infektionsepidemiologisches Forschungsnetzwerk. Es wird seit 1999 vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert und soll mit modernen Nachweisverfahren untersuchen, wie verbreitet und wie häufig akute Atemwegsinfektionen bei Kindern bis zum 16. Lebensjahr sind. Geforscht wird an den Universitätsstandorten Kiel, Mainz und Freiburg; dort arbeiten Krankenhäuser, Kinderarztpraxen und der Öffentliche Gesundheitsdienst zusammen. Es werden Kinder mit schweren Infektionen der tiefen Atemwege untersucht und der Erreger mit dem Multiplex-PCR-Verfahren untersucht. Damit kann man bis zu 19 verschiedene Erreger gleichzeitig nachweisen. Die so gewonnenen Daten sollen in zukünftige Forschungsprojekte einfließen und es ermöglichen, neue Präventionsstrategien und bessere Behandlungsmethoden zu entwickeln.

Außerdem werden die Daten außer in wissenschaftlichen Publikationen und in einem Newsletter auch unmittelbar im Internet im Web-&Warn-System veröffentlicht. So können Ärzte schnell auf bestimmte Infektionskrankheiten reagieren.

Wöchentlich werden die Daten zu den 19 untersuchten Erregern veröffentlicht; Hintergrundinformationen, Literaturangaben und Vorhersagen über einen möglichen neuen Ausbruch des Erregers findet man ebenfalls hier.

Das Warnsystem sowie viele andere Informationen über das Netzwerk und akute Atemwegsinfektionen finden Sie unter www.pid-ari.net



Wesentliches für die Praxis . . .

- Die Daten aus PID-ARI.net unterstreichen die Notwendigkeit der Influenza-Impfung von Risikokindern.
- Die Mehrzahl der Influenza-Erkrankungen, die zur stationären Aufnahme führen - 80% - betrifft jedoch Kinder ohne besonderes Risiko.
- Auch Kinder ohne besonderes Risiko können vor Influenza geschützt werden: Sprechen Sie Eltern auf eine Influenza-Impfung für ihre (Klein-)Kinder an. Die Ständige Impfkommision am Robert Koch-Institut (STIKO) weist ausdrücklich darauf hin, daß eine fehlende STIKO-Empfehlung nicht an einer begründeten Impfung hindere. Vielmehr liege es in der Verantwortung des Arztes, seine Patienten auf weitere Schutzmöglichkeiten aufmerksam zu machen, die in seinem individuellen Interesse liegen könnten.
- Die vorhandenen Totimpfstoffe sind gut verträglich, geimpft werden kann ab einem Alter von 6 Monaten; bis zum dritten Lebensjahr mit halber Dosis. Bis zum 9. Lebensjahr werden zwei Dosen dieser Totimpfstoffe bei Erstimpfung gegeben. Der Impfschutz hält 6 bis 12 Monate an.

sicherheit vor, für sechs Impfungen bei einer Strategie für Kinder unter fünf Jahren nicht.

- Der Einfluß auf die Herdenimmunität ist nicht gesichert.

3. Generell alle Schulkinder (5 bis 16 Jahre) und Risikogruppen:

- Es werden große Auswirkungen auf die Herdenimmunität erwartet.
- Es wird eine positive Kosten-Nutzen-Bilanz erwartet.
- Möglicherweise ist die notwendige Akzeptanz für hohe Durchimpfungsraten in dieser Altersgruppe nur mit einem nasal applizierbaren Impfstoff zu erreichen.
- Ist es ethisch, diese Gruppe hauptsächlich deshalb zu impfen, um Kleinkinder und Senioren zu schützen?

4. Generell alle Kinder bis 16 Jahre (inklusive Risikogruppen):

- Dies hätte große Auswirkungen auf die Herdenimmunität.
- Es wird eine positive Kosten-Nutzen-Bilanz erwartet.
- Daten zur langfristigen jährlichen Anwendung von Influenzaimpfstoffen liegen nicht vor.

- Wie kann jährlich eine große Bevölkerungsgruppe innerhalb eines relativ kurzen Zeitraums geimpft werden?

Fazit

Auch in Deutschland gibt es gute Argumente für eine Ausweitung der Influenza-Impfung im Kindesalter zumindest auf die ersten zwei Lebensjahre. Darüber hinausgehende Empfehlungen bedürfen vor allem Daten zur Vakzinsicherheit. Impfstoffart und nachhaltige Impfstoffverfügbarkeit müssen dabei berücksichtigt werden. Mehr Daten über die Morbidität der Influenza im niedergelassenen Bereich, klare und möglichst einfache Impfeempfehlungen für die Praxis und ein wirkungsvolles Erhebungssystem zur Erfassung von Impfnebenwirkungen sind wichtige Voraussetzungen für eine erweiterte Strategie bei der Impfung gegen Influenza.

Danksagung:

An Frau Thiesemann-Reith für Unterstützung bei der Erstellung des Manuskriptes.

Literatur

1. Glezen WP (1996) Emerging infections: pandemic influenza. *Epidemiol Rev* 18: 64-76
2. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, Shay DK, Davis RL, et al. (2000) Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* 342: 232-239
3. Kanra G, Marchisio P, Feiterna-Sperling C, Gädicke G, Lazar H, et al. (2004) Comparison of immunogenicity and tolerability of a virosome-adjuvanted and a split influenza vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 23: 300-306
4. Peltola H, Fedson D, Booy R, Schmitt HJ (2004) Aufrüsten für die Influenza-Pandemie. *Frankfurter Allgemeine Zeitung, Forum*, 11. Februar
5. Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonsen L, Tashiro M (2001) The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med* 344: 889-896
6. Weigl JAI (2004) Alle Kinder gegen Influenza impfen? Vortrag auf dem 14. Symposium Consilium Infectiorum - live. 22. Mai, Aachen
7. Weigl JAI (2004) Epidemiologie 19 nicht-kolonisierender ARI-Erreger in Deutschland. Vortrag auf der 12. DGPI-Tagung, 3.-5. Juni, Mainz
8. Weigl JAI (2002) Epidemiologie der Influenza bei Kindern. In: Schmitt HJ (Hrsg.) Alte und neue Impfstoffe in Deutschland - Grundlagen für künftige Entscheidungen, Waldhausen II. Verlag Infomed Medizinische Verlagsgesellschaft mbH, Berlin: 51-61.
9. Weigl JAI, Puppe W, Schmitt HJ (2002) The incidence of influenza-associated hospitalizations in children in Germany. *Epidemiol Infect* 129: 525-533

Korrespondenzadresse

PD Dr. Josef Weigl
Pädiatrische Infektiologie
Klinik für allgemeine Pädiatrie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Kiel
Schwanenweg 20
24105 Kiel