

Stellungnahme der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie zur Impfung von Kindern und Jugendlichen mit rheumatischen Erkrankungen gegen die Neue Influenza A/H1N1/2009

Michael Borte (1), Johannes-Peter Haas (2), Toni Hospach (3), Hans-Iko Huppertz (federführend) (4), Kirsten Minden (5) für die Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR)

- (1) Prof. Dr. med. Michael Borte, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum St. Georg, Delitzscher Str. 141, 04129 Leipzig
- (2) PD Dr. med. Johannes-Peter Haas, Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Gehfeldstr. 24, 82467 Garmisch-Partenkirchen
- (3) Dr. med. Toni Hospach, Olgahospital, Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Pädiatrie 1, Bismarckstr. 8, 70176 Stuttgart
- (4) Prof. Dr. med. Hans-Iko Huppertz, Prof.-Hess-Kinderklinik, Klinikum Bremen-Mitte, Sankt-Jürgen-Str. 1, 28177 Bremen
- (5) Dr. med. Kirsten Minden, Deutsches Rheumaforschungszentrum, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Im April 2009 trat von Mexiko ausgehend ein neues Influenzavirus auf, Influenza A/H1N1/2009 genannt, das sich rasch weltweit ausbreitete, so dass die WHO am 11. Juni 2009 die Phase 6 einer Pandemie ausgerufen hat. Die Erkrankungsfälle verliefen bei der Mehrzahl der Fälle leicht und der saisonalen Influenza vergleichbar. Allerdings waren die Patienten jünger, das mediane Alter lag bei den autochthonen deutschen Fällen bei 21 Jahren. Es traten auch schwer verlaufende Infektionen auf und in seltenen Fällen tödliche Verläufe. Besonders betroffen waren Schwangere und Patienten mit chronischen Grundkrankheiten. Zu letzteren gehören auch Patienten mit angeborenen oder erworbenen

Immundefekten oder unter immunsuppressiver Therapie. Also muss man von einer erhöhten Gefährdung von Kindern und Jugendlichen mit bestimmten rheumatischen Erkrankungen oder unter bestimmten immunsuppressiven Therapien ausgehen.

Inzwischen liegen für Kinder die Zulassungen der EMEA von 3 Impfstoffen gegen die Neue Influenza A/H1N1/2009 und eine STIKO-Empfehlung dazu vor (1). Die STIKO empfiehlt die Impfung bald möglichst ab einem Alter von 6 Monaten für Patienten mit chronischen Grundkrankheiten, darunter auch „unabhängig vom Alter... Personen mit... Krankheiten, die das Immunsystem... beeinträchtigen können.“ Sie weist jedoch darauf hin, dass es „keine Daten zur Gabe des... Impfstoffes bei Patienten mit... Immunsuppression“ gibt. Allerdings gelten die allgemeinen Empfehlungen der STIKO zur Impfung von Patienten mit Immunsuppression. Diese weisen darauf hin, dass Totimpfstoffe wie der Influenza-Impfstoff keine Gefahr für diese Patienten darstellen, dass aber der Impferfolg möglicherweise eingeschränkt sein kann (2).

Zur Zeit steht ein einziger Impfstoff zur Verfügung, Pandemrix®, ein auf Hühner-Embryonen gezüchteter Influenza-Spaltimpfstoff mit dem Adjuvanz AS03.

Zwar empfiehlt die STIKO die Impfung ab einem Alter von 6 Monaten. Es gibt aber bisher keine publizierten Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Pandemrix® bzw. des Musterimpfstoffes bei Kindern zwischen 6 Monaten und 3 Jahren und zwischen 10 und 17 Jahren. Nur in der Altersgruppe der 3- bis 9-jährigen liegen Daten von 179 Kindern vor. Weitere Daten zur Anwendung des neuen Adjuvanz AS03 bei Kindern liegen bisher nicht vor. Insgesamt ist fest zu halten, dass es nur wenige Daten zum Impfstoff gegen die Neue Influenza A/H1N1 bei Kindern gibt und die Empfehlungen der STIKO auf Analogien zu den bisherigen Impfstoffen gegen die saisonale Influenza beruhen.

Wie soll man sich nun bei Kindern und Jugendlichen mit rheumatischen Erkrankungen mit und ohne immunsuppressive Therapie verhalten?

Die GKJR empfiehlt eine individuelle Abwägung der speziellen Situation des Patienten mit dem Ausmaß der aktuellen Immunsuppression und dem Risiko der Infektion. Dies ist mit Patient und Eltern ausführlich zu besprechen. Unter diesen Voraussetzungen empfiehlt die GKJR die Impfung gegen die Neue Influenza A/H1N1 bei Patienten mit folgenden Erkrankungen oder Therapien:

1. Kollagenosen, insbesondere systemischer Lupus erythematoses, und chronische systemische Vaskulitiden unabhängig von der aktuellen Therapie
2. Angeborene und erworbene Immundefekte wie Asplenie, Leukopenie, Common Variable Immunodeficiency (CVID), IgG-Subklassendefekte, partieller T-Zell-Defekt, bei dem eine Immunantwort zu erwarten ist.
3. Patienten unter signifikanter Steroidtherapie (Prednisonäquivalent  $\geq 4$  Wochen  $\geq 0,2$  mg/kg), unter Methotrexat, Azathioprin, Leflunomid, Mycophenolat, Cyclosporin, Cyclophosphamid oder anderen Immunsuppressiva, unter Biologika, oder unter Immunglobulin-Substitution.

Da die Indikation zur Impfung individuell zu stellen ist, empfiehlt die GKJR, vor der Impfung immer den behandelnden Kinder- und Jugendrheumatologen in die Entscheidung einzubeziehen. So kann es bei sogenannten Pulstherapien, bei denen ein Medikament alle 4 Wochen verabreicht wird, sinnvoll sein, die Impfung im Abstand von 2 Wochen nach der letzten und damit 2 Wochen vor der nächsten Gabe zu applizieren. Patienten mit sehr hoher und unkontrollierter Krankheitsaktivität, zum Beispiel Fieber, sollten erst verzögert geimpft werden.

Wenn die Indikation geklärt ist, sollte die Impfung zügig durchgeführt werden. PEI und RKI empfehlen für Kinder von 6 Monaten bis 9 Jahren 2 Dosen à 0,25 ml i.m. des Impfstoffes Pandemrix® im Mindestabstand von 3 Wochen und für Kinder von 10 bis 18 Jahren eine Dosis à 0,5 ml i.m. (3). Es wird darauf hingewiesen, dass sich diese Dosisempfehlungen mit dem Bekanntwerden weiterer Daten ändern könnten.

Zudem sollten alle engen Kontaktpersonen eines besonders gefährdeten Patienten geimpft werden, damit die Übertragungswahrscheinlichkeit gesenkt wird („Kokon-Strategie“). Auch medizinisches Personal, das in die Betreuung solcher Patienten involviert ist, sollte einen Impfschutz gegen die Neue Influenza A/H1N1/2009 haben.

Der zugelassene Impfstoff enthält Thiomersal als Konservierungsstoff, was mit der besseren Haltbarkeit des in 10er Portionen abgegebenen Impfstoffes begründet wird. In der Vergangenheit war es explizites Ziel, Thiomersal aus Impfstoffen wegen des Quecksilbergehaltes zu entfernen. Allerdings kann man davon ausgehen, dass die 1- oder 2-malige intramuskuläre Gabe von 2,5 µg Quecksilber pro Dosis des Impfstoffes in einer rasch ausscheidbaren Verbindung unbedenklich ist.

Der Impfstoff enthält das Adjuvanz AS03 (Squalen, Vitamin E), welches bisher in keinem zugelassenen Impfstoff zu finden ist. Laut PEI liegen Daten von mehreren 10.000 Probanden vor, die mit diesem Adjuvanz geimpft wurden. Seltene aber schwerwiegende Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Es wird diskutiert, ob von diesem Adjuvanz eine Gefahr für die Auslösung von Autoimmunerkrankungen ausgehen könnte. Diese theoretische Gefahr kann bisher nur durch tierexperimentelle Daten mit anderen Adjunzien belegt werden. Es gibt trotz breiter Anwendung keine Fälle von kindlichen Autoimmunerkrankungen, die durch Adjuvantien in Impfstoffen ausgelöst wurden. Zudem wird diskutiert, ob die Adjuvantierung möglicherweise zu einem besseren Schutz gegen eine mögliche Drift-Variante des Neuen Influenzavirus führen könnte.

Weil ein Impfstoff gegen Influenza, der 1976 in den USA verabreicht wurde, mit Guillain-Barré-Syndrom (GBS) assoziiert war, wird auf diese theoretische Gefahr hingewiesen. Die Zahl der bisher geimpften Probanden ist zu klein, um solche und andere seltene Autoimmunerkrankungen in Folge der Impfung sicher auszuschließen. Zudem liegen keine Daten zu Kindern mit Grunderkrankungen vor. Wenn ein erhöhtes Risiko für ein GBS bei einzelnen Patienten, z.B. mit CVID, gesehen wird, sollte ein nicht adjuvantierter Spalt-

Impfstoff verwandt werden, wie er von der STIKO für Schwangere empfohlen wird (1).

Allerdings ist ein solcher Impfstoff in Deutschland bisher nicht verfügbar.

Die GKJR empfiehlt, die Indikation, Wirksamkeit und Verträglichkeit der Impfung genau zu dokumentieren. Die Zusammenführung solcher Meldungen am DRFZ ist geplant.

Abschließend wird auf die Impfung gegen die saisonale Influenza hingewiesen. Es besteht weiterhin eine Ko-Zirkulation des Neuen Influenzavirus mit den 3 saisonalen Influenzaviren, gegen die seit Jahren geimpft wird. Die GKJR empfiehlt, die oben genannten Kinder auch gegen die saisonale Influenza zu impfen. Wegen der Schwierigkeit, mögliche Nebenwirkungen einem bestimmten Impfstoff zu schreiben, empfiehlt die STIKO, die Impfungen gegen die Neue Influenza und die saisonale Impfung nicht gleichzeitig durchzuführen, sondern einen Abstand von mindestens einer Woche einzuhalten.

1. Impfung gegen die Neue Influenza A (H1N1) (2009) Epidemiologisches Bulletin 41:403-424
2. Hinweise zur Impfung bei Patienten mit Immundefizienz (2005) Epidemiologisches Bulletin 39:353-364
3. Vorläufige Empfehlungen des Paul-Ehrlich-Instituts und des Robert-Koch-Instituts zur Anzahl der benötigten Teildosen des pandemischen Impfstoffes Pandemrix® zum Schutz gegen die Neue Influenza (H1N1) und zu dessen Anwendung in der Schwangerschaft (2009) Epidemiologisches Bulletin 41:425-426

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Hans-Iko Huppertz

Prof.-Hess-Kinderklinik und Klinik für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin

Klinikum Bremen-Mitte

Sankt-Jürgen-Str. 1

28177 Bremen

[hans-iko.huppertz@klinikum-bremen-mitte.de](mailto:hans-iko.huppertz@klinikum-bremen-mitte.de)