

Aus der Kinderklinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Ch. P. Speer

**Pandemische Influenza A (H1N1) 2009- assoziierte
Hospitalisationen bei Kindern und Jugendlichen im Raum
Würzburg, Bayern**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Anna Wieching
aus Kirchheim b. München

Würzburg, Dezember 2014

Referent: Prof. Dr. Johannes Liese, MSc

Korreferent: Prof. Dr. Carsten Scheller

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Mitbetreuung: Dr. rer. nat. Andrea Streng

Tag der mündlichen Prüfung: 16.06.2015

Die Promovendin ist Ärztin.

Meinen lieben Eltern

Ergebnisse dieser Studie wurden in Auszügen auf folgenden Kongressen und in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Abstract:

Liese J, Wieching A, Al-Tahan J, Hanke S, Streng A (2010). Paediatric hospitalisations associated with 2009 pandemic influenza A/H1N1 in southern Germany. 28th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. Nice, France, May 4-8, 2010. <http://meetings.espid.org/espid2010/abstracts/pdf/227.pdf>

Abstract:

Wieching A, Al-Tahan J, Streng A, Hanke S, Weißbrich B, Kohlhauser-Vollmuth C, Liese J (2010). Influenza A (H1N1) 2009 assoziierte pädiatrische Hospitalisationen in Nordbayern. *Klin Padiatr* 222 - DGPI_PO_15, DOI: 10.1055/s-0030-1261431

Abstract:

Wieching A, Al-Tahan J, Streng A, Hanke S, Weißbrich B, Kohlhauser-Vollmuth C, Liese J (2010). Influenza A (H1N1) 2009 assoziierte pädiatrische Hospitalisationen in Nordbayern. DGKJ-PV-124 *Monatsschr Kinderheilkd* [Suppl. 1] 158: 1-164, DOI: 10.1007/s00112-010-2273-6

Publikation:

Wieching A, Benser J, Kohlhauser-Vollmuth C, Weissbrich B, Streng A, Liese JG (2012). Clinical characteristics of pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Northern Bavaria, Germany. *BMC Research Notes* 5: 304.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Das Influenza-Virus.....	1
1.1.1 Morphologie	1
1.1.2 Historische Bedeutung.....	3
1.2 Bedeutung der Influenza im Kindesalter	3
1.2.1 Epidemiologie.....	3
1.2.2 Klinische Manifestation.....	5
1.2.3 Diagnostik.....	7
1.2.4 Therapie	9
1.2.5 Schutzimpfung.....	10
1.3 Pandemische Influenza A (H1N1) 2009.....	11
2 Studienziele	15
3 Patienten und Methoden.....	16
3.1 Beteiligte Kliniken.....	16
3.2 Studienpopulation.....	17
3.3 Studienzeitraum	17
3.4 Falldefinition	18
3.4.1 Einschlusskriterien	18
3.4.2 Ausschlusskriterien.....	18
3.4.3 Nosokomiale Patienten	18
3.5 Labormethoden	18
3.6 Fallmeldungen	19
3.7 Datenerhebung.....	19
3.8 Datenmanagement und Statistik	24
3.9 Inzidenzberechnung	25
3.10 Ethikvotum und Datenschutz	26
4 Ergebnisse	27
4.1 Hospitalisationen durch pandemische Influenza A (H1N1) 2009 bei Kindern und Jugendlichen in Würzburg und Umgebung.....	28
4.1.1 Saisonale Verteilung der Erkrankungen und soziodemographische Daten... 28	
4.1.1.1 Saisonale Verteilung.....	28
4.1.1.2 Demographische Daten	29
4.1.1.3 Krankenhausaufenthaltsdauer.....	32
4.1.1.4 Grunderkrankungen	32
4.1.1.5 Influenza-Impfstatus.....	35
4.1.1.6 Ansteckungsquellen.....	36
4.1.2 Diagnostik.....	37
4.1.2.1 Influenza-Diagnostik	37
4.1.2.2 Weitere Diagnostik.....	38

Inhaltsverzeichnis

4.1.3 Klinisches Erscheinungsbild	42
4.1.3.1 Aufnahmegrund	42
4.1.3.2 Symptomatik.....	43
4.1.3.3 Diagnosen	44
4.1.4 Komplikationen und mögliche Folgeschäden	45
4.1.4.1 Komplikationen	45
4.1.4.2 Intensivstationäre Behandlung	47
4.1.4.3 Risikofaktoren	50
4.1.4.4 Folgeschäden	51
4.1.5 Behandlungsmaßnahmen.....	51
4.1.5.1 Symptomatische Therapie	52
4.1.5.2 Inhalationstherapie.....	52
4.1.5.3 Antibiotische Therapie	53
4.1.5.4 Antivirale Therapie.....	54
4.1.5.5 Katecholamintherapie.....	55
4.1.5.6 Sauerstoffgabe und maschinelle Beatmung.....	55
4.1.6 Inzidenz Influenza-assoziiierter Hospitalisationen.....	55
4.2 Nosokomiale Infektionen	57
4.2.1 Saisonale Verteilung der Infektionen und soziodemographische Daten	57
4.2.2 Aufnahmegründe	58
4.2.3 Klinische Symptomatik	59
4.2.4 Diagnosen und Komplikationen	59
4.2.5 Diagnostik.....	59
4.2.6 Behandlungsmaßnahmen.....	60
4.2.7 Beschreibung einer möglichen nosokomialen Häufung auf einer neonatologischen Pflegestation	60
4.2.8 Einzelfallbeschreibung des Todesfalls	62
5. Diskussion.....	63
5.1 Saisonale Verteilung und Influenza-Subtypen	64
5.2 Altersverteilung und Hospitalisations-Inzidenzen.....	65
5.3 Klinischer Verlauf und Grunderkrankungen	70
5.4 Nosokomiale Infektionen	75
5.5 Schutzimpfung und Behandlungsmaßnahmen	79
5.6 Ausblick.....	84
6. Zusammenfassung	86
7. Literaturverzeichnis	89
Anhang.....	99

Abkürzungsverzeichnis

ARDS	Acute respiratory distress syndrome
BMI	Body-Mass-Index
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CPAP	Continuous positive airway pressure
CRP	C-reaktives Protein
DAKJ	Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V
HA	Hämagglutinin
IF	Immunfluoreszenz
IOLW	Infektion der oberen Luftwege
IQR	Interquartile range
ITS	Intensivstation
i.v.	intravenös
KW	Kalenderwoche
NA	Neuraminidase
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
p.i.	per inhalationem
PIA	Pandemische Influenza A (H1N1) 2009
PIAH	Pandemische Influenza A (H1N1)- assoziierte Hospitalisationen
p.o.	per os
RKI	Robert Koch-Institut
RSV	Respiratory Syncytial Virus
SSW	Schwangerschaftswoche
STIKO	Ständige Impfkommission
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)

1 Einleitung

Influenza ist eine akute respiratorische Erkrankung, die meist mit Fieber und respiratorischen Symptomen wie Husten einhergeht und vorwiegend durch Influenza-A- und -B-Viren verursacht wird (Blanton et al. 2011, Munoz 2013). In Ländern mit gemäßigter Klimazone tritt die Erkrankung jährlich in den Wintermonaten endemisch auf (Munoz 2013). Ein erhöhtes Risiko für Komplikationen der Influenza haben Personen ≥ 65 Jahre, junge Kinder und Personen jeden Alters mit bestimmten Grunderkrankungen (Blanton et al. 2011). Die Mehrzahl der Influenza-assoziierten Todesfälle ($> 90\%$) betrifft die Gruppe der ≥ 65 -Jährigen (Blanton et al. 2011). Kindergarten- und Schulkinder spielen beim Beginn einer Influenzawelle und bei der Verbreitung der Influenza in der Bevölkerung eine bedeutende Rolle (Haas et al. 2013).

1.1 Das Influenza-Virus

1.1.1 Morphologie

Der Erreger der Influenza ist das Influenza-Virus, welches zur Familie der *Orthomyxoviridae* gehört und ein segmentiertes RNA-Genom besitzt. Influenza-Viren werden anhand zweier Strukturproteine (Nucleoprotein und Matrixprotein) in die Gattungen Influenza-Virus A, B und C unterteilt (Bridges et al. 2008). Die Typen A und B verursachen schwerwiegende Infektionen beim Menschen und führen zu Ausbrüchen der Influenza. Als natürliches Reservoir der Influenza-A-Viren gelten Wasservögel, sie infizieren jedoch auch Säugetiere wie Schweine, Pferde und Hunde sowie Geflügel. Influenza-A-Viren gelten als alleinige Ursache von Pandemien (Zambon 1999, Bridges et al. 2008). Influenza-B-Viren wurden neben dem Menschen nur noch bei Seehunden nachgewiesen und können zu Epidemien führen (Osterhaus et al. 2000, Bridges et al. 2008). Influenza-C-Viren kommen beim Menschen und beim Schwein vor und verursachen sporadische Fälle oder lokale Ausbrüche von mildereren Infektionen des oberen Respirationstraktes insbesondere bei Kindern (Haas et al. 2013, Bridges et al. 2008). Sie verursachen weder Epidemien noch Pandemien (Blanton et al. 2011).

Einleitung

Das Influenza-A-Virus wird mittels zweier membranständiger Glykoproteine, dem Hämagglutinin (HA) und der Neuraminidase (NA), in weitere Subtypen unterteilt. Derzeit sind 17 verschiedene HA und 10 NA bekannt. Bis auf den zuletzt entdeckten Subtyp H17N10, der in Flughunden nachgewiesen wurde, konnten alle anderen Subtypen in Wasservögeln nachgewiesen werden (CDC 2013). Beim Menschen traten nur drei HA-Subtypen (H1, H2 und H3) und zwei NA-Subtypen (N1 und N2) über einen längeren Zeitraum auf (Zambon 1999, Bridges et al. 2008).

Influenza-Viren zeichnen sich durch eine hohe genetische Variabilität aus, welche durch Antigendrift und Antigenshift entsteht. Als Antigendrift bezeichnet man Veränderungen in den Antigeneigenschaften der Oberflächenproteine NA und HA durch Punktmutationen in den kodierenden Genen (Bridges et al. 2008). Diese Veränderungen treten kontinuierlich bei Influenza-A- und -B-Viren auf (Blanton et al. 2011). Antigenshift entsteht durch Durchmischung von Gensegmenten (Reassortment). Befallen zwei verschiedene Influenza-Viren (eventuell von zwei verschiedenen Wirtsgattungen) einen gemeinsamen Wirt, z.B. ein Schwein, so kann durch Neukombination der genetischen Segmente ein „neues“ Virus entstehen, das über genetische Eigenschaften beider Ursprungsviren verfügt (Antigenshift) (Zambon 1999). Antigenshift ist seltener als Antigendrift und tritt nur bei Influenza-A-Viren auf. Meist fehlt weltweit in der Bevölkerung ein ausreichender immunologischer Schutz gegen das „neue“ Virus (Blanton et al. 2011).

Diese hohe genetische Variabilität mit veränderten Antigeneigenschaften der Influenza-Viren hat eine fehlende Immunität in der Bevölkerung zur Folge und führt alle 3-5 Jahre zu Influenza-Epidemien (durch Antigendrift) und alle 10-30 Jahre zu weltweiten Pandemien (durch Antigenshift) (Haas et al. 2013). Die genetische Variabilität und fehlende Immunität hat auch zur Folge, dass der Influenza-Impfstoff jährlich an aktuell zirkulierende Viren angepasst und jährlich verabreicht werden muss. Auch früher bereits durchgemachte Infektionen bieten daher keinen sicheren Schutz vor weiteren Infektionen mit Influenza-Viren (Hampson und Mackenzie 2006, Bridges et al. 2008, Haas et al. 2013).

1.1.2 Historische Bedeutung

Im letzten Jahrhundert verursachten drei verschiedene Influenza-A-Subtypen Pandemien unterschiedlichen Ausmaßes. Diese waren die „spanische“ Grippe (1918-1919, Subtyp H1N1) mit 20-40 Millionen Todesfällen, sowie die „asiatische“ Grippe (1957, Subtyp H2N2) und die „Hong-Kong“ Grippe (1968-1969, Subtyp H3N2) mit jeweils 1-2 Millionen Todesfällen (Hampson und Mackenzie 2006, Haas et al. 2013).

Das Influenza-Virus wird rückblickend seit dem 16. Jahrhundert mit Epidemien und pandemischen Ausbrüchen von respiratorischen Erkrankungen in Zusammenhang gebracht (Bridges et al. 2008). Das Influenza-A-Virus konnte 1933 erstmals isoliert werden, in den Jahren 1939 und 1950 folgten die Typen B und C (Treanor 2010). In den 1930er und 1940er Jahren wurden erstmals Totimpfstoffe gegen Influenza entwickelt und erprobt, seit 2003 ist ein Lebendimpfstoff zugelassen (Bridges et al. 2008, Treanor 2010). Antivirale Substanzen sind seit Mitte der 1960er Jahre mit der Entwicklung des M2-Inhibitors Amantadin auf dem Markt. Seit 1993 ist der M2-Inhibitor Rimantadin zugelassen. Die Neuraminidase-Inhibitoren Zanamivir und Oseltamivir sind seit dem Jahr 2000 erhältlich (Treanor 2010).

1.2 Bedeutung der Influenza im Kindesalter

1.2.1 Epidemiologie

Die Übertragung der Influenza-Viren erfolgt durch Tröpfchen und kann sowohl direkt von Mensch zu Mensch als auch indirekt über kontaminierte Oberflächen erfolgen (Haas et al. 2013). Die Kontagiosität ist hoch und die Inkubationszeit liegt im Durchschnitt bei ein bis zwei Tagen (Haas et al. 2013). Die Dauer der Virusausscheidung beträgt bei Erwachsenen ca. fünf Tage nach Krankheitsbeginn und kann bei Kindern und immundefizienten Personen mit zwei Wochen bzw. mehreren Monaten deutlich verlängert sein (Bridges et al. 2008).

In Ländern der gemäßigten Klimazone tritt Influenza jährlich im Spätherbst und Winter endemisch auf, während in tropischen Regionen die Erkrankung während des ganzen

Einleitung

Jahres auftreten kann (Bridges et al. 2008). Während der jährlichen Influenza-Saison weisen Kinder die höchste Infektionsrate auf, wobei die Altersklasse der Kindergarten- und Schulkinder am stärksten betroffen ist. Die Infektionsraten können hier bei bis zu 30-40% liegen (Teo et al. 2005, Heikkinen 2006, Rojo et al. 2006, American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases 2008). Diese Altersklasse spielt bei der Übertragung der Influenza-Viren in der Bevölkerung eine große Rolle (Teo et al. 2005, Haas et al. 2013). Neben der hohen Infektionsrate ist dies auch auf eine mögliche verlängerte virale Ausscheidung bei Kindern zurückzuführen (Heikkinen 2006, American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases 2008).

Der Großteil an Influenza-Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen wird ambulant behandelt, jedoch sind Hospitalisierungen auf Grund von Influenza im Kindesalter häufig (Heikkinen 2006, Poehling et al. 2006). In einer amerikanischen Studie über die Influenza-Saisons von 2000 bis 2004 lag die jährliche Hospitalisierungs-Inzidenz bei Kindern < 5 Jahren im Durchschnitt bei 90/100.000 Kindern. Die Rate an Influenza-Patienten, die ambulant behandelt wurden, war jedoch für Kinder < 6 Monate um das 10-fache, für Kinder zwischen 6 und 23 Monaten um das 100-fache und für Kinder von 24 bis 59 Monaten um das 250-fache höher als die Rate an stationär behandelten Patienten (Poehling et al. 2006). In einer weiteren Erhebung aus den USA zu Kindern unter 18 Jahren lag die Hospitalisierungsrate für die Jahre 2003-2008 zwischen 10 und 30/100.000. Die höchste Hospitalisierungsrate zeigten Kinder < 6 Monate (90-300/100.000), die niedrigste Kinder zwischen fünf und 17 Jahren (3-8/100.000) (Dawood et al. 2010). In den USA wurde 2004 die Routine-Impfung für Kinder zwischen 6 und 23 Monaten eingeführt (Harper et al. 2004).

In mehreren Studien ergaben sich die höchsten Hospitalisierungsraten für Kinder unter zwei Jahren (Izurieta et al. 2000, Neuzil et al. 2000a, O'Brien et al. 2004, Ampofo et al. 2006, Poehling et al. 2006). Für Deutschland liegen nur wenige Zahlen zu Influenza-assoziierten Hospitalisations-Inzidenzen vor. Den Berechnungen von Weigl et al. zu Folge lag die Hospitalisations-Inzidenz für saisonale Influenza in Kiel in den Jahren 1996-2001 für die Altersklasse der < 6-Jährigen bei 123/100.000 Kindern und für die Gruppe der sechs bis 16-Jährigen im Durchschnitt bei 22/100.000 (Weigl et al. 2002). Häufige Gründe für eine stationäre Aufnahme sind der Verdacht auf Sepsis, die Infektion des unteren Respirationstraktes und Asthma bronchiale (Quach et al. 2003).

Einleitung

Neben stationären Behandlungen kommt es jährlich auch zu Influenza-assoziierten Todesfällen bei pädiatrischen Patienten. In zwei Erhebungen aus den USA und England, die über die Saisons von 1976/1977 bis 1998/1999 bzw. 1989/1990 bis 1999/2000 Influenza-assoziierte Todesfälle erfassten, lag die Influenza-assoziierte Mortalität für Kinder < 1 Jahr zwischen 2,2 und 7/100.000 und für Kinder zwischen 1 und 4 Jahren zwischen 0,8 und 1,1/100.000 (Thompson et al. 2003, Fleming et al. 2005).

1.2.2 Klinische Manifestation

Symptomatik

Das klinische Bild der Influenza bietet ein weites Spektrum und reicht von asymptomatischen Infektionen (30-40%) bis hin zu tödlichen Verläufen (Bridges et al. 2008, Blanton et al. 2011). Als die sichersten Anzeichen einer Influenza während der Influenza-Saison gelten das Vorliegen von Husten (meist unproduktiv) und erhöhter Temperatur (Bridges et al. 2008).

Die Erkrankung beginnt meist abrupt und ist durch plötzlich einsetzendes hohes Fieber, respiratorische Symptome (Husten, Halsschmerzen, Rhinitis) und systemische Symptome (Kopfschmerzen, Myalgien, Fatigue, Unwohlsein) charakterisiert (Heikkinen 2006, Bridges et al. 2008, Treanor 2010, Blanton et al. 2011, Haas et al. 2013, Munoz 2013). Zu Beginn der Erkrankung dominieren das Fieber mit Temperaturanstiegen zwischen 38°C und 40°C und die systemischen Symptome, die nach etwa drei Tagen abklingen. Danach überwiegen respiratorische Symptome wie Heiserkeit und Halsschmerzen für etwa drei bis vier Tage (Bridges et al. 2008, Treanor 2010). Für das Schul- und Kleinkindalter sind abdominale Beschwerden wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Appetitlosigkeit sowie die stenosierende Laryngotracheitis charakteristisch (Haas et al. 2013). Bei Säuglingen ist das Krankheitsbild der Bronchiolitis oder der obstruktiven Tracheobronchitis häufig (Haas et al. 2013). Weiterhin sind die Temperaturspitzen bei Kindern höher und auf Grund des plötzlichen Temperaturanstiegs treten häufig Fieberkrämpfe auf (Haas et al. 2013, Munoz 2013). Beschwerden, die bei Kleinkindern auf Grund der erschwerten

Einleitung

bzw. fehlenden Kommunikation möglicherweise zu selten erfasst werden, sind Kopfschmerzen und Myalgien (Heikkinen 2006).

Bei zuvor gesunden Kindern ist der Verlauf in der Regel unkompliziert und selbstlimitierend und nach ca. einer Woche kommt es zum Abklingen der Krankheitszeichen (Bridges et al. 2008). Bis zur vollständigen Genesung können weitere 1-2 Wochen vergehen (Rekonvaleszenz). In dieser Phase können Husten, Mattigkeit und Unwohlsein bestehen bleiben (Bridges et al. 2008, Treanor 2010, Blanton et al. 2011, Haas et al. 2013).

Komplikationen

Die Influenza bleibt als virale Infektionserkrankung nicht nur auf den Respirationstrakt beschränkt, sondern kann sich auch in anderen Organsystemen manifestieren und bakterielle Superinfektionen nach sich ziehen. Als häufigste Komplikation der Influenza gilt die Otitis media, die bei bis zu 60% der pädiatrischen Patienten auftritt und sich meist drei bis vier Tage nach Krankheitsbeginn entwickelt (Heikkinen 2006, Munoz 2013). Zu einer weiteren häufigen Gruppe an Komplikationen zählen Infektionen des unteren Respirationstraktes (Pneumonie, Bronchitis, Bronchiolitis, Laryngotracheitis) (Munoz 2013). Neben einer primär viralen Pneumonie kann es zu einer sekundär-bakteriellen Pneumonie durch Superinfektion kommen. Typische Erreger hierfür sind *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* (Haas et al. 2013). Des Weiteren kann die Influenza Ursache neurologischer Komplikationen wie Enzephalitis oder von Krampfanfällen sein, wobei die häufigste neurologische Komplikation der fieberassoziierte Krampfanfall bei jungen Kindern darstellt (Chiu et al. 2001, Newland et al. 2007). Weitere Komplikationen sind unter anderem die Myokarditis, Perikarditis, und Myositis. Zu den gefürchtetsten Komplikationen zählen der perakute Todesfall durch eine fulminante Influenza-Pneumonie oder akutes Herz-Kreislaufversagen (Haas et al. 2013).

Das Risiko für Hospitalisationen, schwerwiegende Verläufe und Komplikationen ist bei Kindern mit bestimmten chronischen Erkrankungen erhöht. Hierunter sind unter anderem pulmonale Erkrankungen (Asthma bronchiale, bronchopulmonale Dysplasie (BPD), Mukoviszidose), chronische Herzerkrankungen, onkologische Erkrankungen,

Einleitung

Immunsuppression, Hämoglobinopathien, metabolische Erkrankungen (Diabetes mellitus), chronische Nierenerkrankungen, sowie neurologische und neuromuskuläre Erkrankungen zu erwähnen (Neuzil et al. 2000b, Loughlin et al. 2003, Coffin et al. 2007, American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases 2008, Haas et al. 2013, Munoz 2013). Weiterhin haben junge Kinder unter zwei Jahren und Personen > 60 Jahre ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf (Haas et al. 2013, Munoz 2013).

1.2.3 Diagnostik

Respiratorische Erkrankungen können durch eine Vielzahl von weiteren Erregern, darunter Respiratory Syncytial Virus (RSV), Adenovirus und Parainfluenzaviren, verursacht werden. Außerhalb der Influenza-Saison ist eine rein klinische Diagnose der Influenza schwierig, weshalb ein direkter oder indirekter Virusnachweis hilfreich sein kann (Bridges et al. 2008, Haas et al. 2013). Für den laborchemischen Nachweis der Influenza gibt es verschiedene Verfahren, die sich in ihrer Sensitivität und Spezifität unterscheiden. Methoden, die zur Influenza-Diagnostik zur Verfügung stehen, sind molekulare Methoden (reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (PCR)), Antigennachweis (Immunfluoreszenz (IF)), Schnelltest, kulturelle Anzucht und serologische Untersuchungen. Als diagnostisches Material kommen unter anderem Abstriche aus dem Nasenrachenraum, Nasenrachensekrete, Rachenspülwasser, Trachealsekrete und die bronchoalveoläre Lavage in Frage (Blanton et al. 2011, Haas et al. 2013, Munoz 2013).

Der Erregernachweis mittels kultureller Anzucht galt lange Zeit als „Gold-Standard“ in der Influenza-Diagnostik (Bridges et al. 2008). Die Virusanzucht wird überwiegend in der epidemiologischen Diagnostik und weniger in der Akutdiagnostik angewendet, da Ergebnisse erst nach einigen Tagen zu erwarten sind (Haas et al. 2013, Munoz 2013). Der Vorteil dieser Methode ist, dass hier weitere Untersuchungen zur Spezifizierung der Viren und zur Resistenzlage möglich sind (Blanton et al. 2011). Die Probenentnahme sollte innerhalb von 72 Stunden nach Symptombeginn erfolgen (Blanton et al. 2011, Haas et al. 2013).

Einleitung

Molekulare Techniken wie die reverse Transkriptase-PCR gelten heute als bevorzugte Nachweismethode für Influenza-Viren. Die Methode ist höchst sensitiv und spezifisch und eine Unterscheidung zwischen Influenza-A- und -B-Viren sowie eine weitere Spezifizierung in Influenza-Subtypen ist möglich (Munoz 2013). Ein weiterer Vorteil liegt in der Anwendbarkeit trotz geringer Viruslast (Blanton et al. 2011). Nachteilig ist jedoch die eingeschränkte Verfügbarkeit dieser Methode, die meist Speziallaboren vorbehalten ist (Haas et al. 2013).

Beim Antigennachweis mittels IF ist die Sensitivität moderat hoch, die Spezifität ist sehr hoch. Bei dieser Untersuchung kann zwischen Influenza-A- und -B-Viren sowie zwischen Influenza-Viren und anderen respiratorischen Viren differenziert werden (Munoz 2013). Ein Ergebnis liegt innerhalb weniger Stunden vor (Bridges et al. 2008).

Influenza-Schnelltests liefern innerhalb von einer Viertelstunde Ergebnisse. Es gibt zwei Arten von Schnelltests. Die einen können Influenza A und B identifizieren ohne zu differenzieren und die anderen können zwischen Influenza A und B differenzieren (Blanton et al. 2011). Eine Meta-Analyse zur Genauigkeit von Influenza-Schnelltests ergab eine Sensitivität von etwa 62% und eine Spezifität von etwa 98%. Die Sensitivität war für Influenza A höher als für Influenza B (65% vs. 52%) (Chartrand et al. 2012).

Die serologische Diagnostik ist in der Akutdiagnostik meist nicht von Bedeutung und wird beispielsweise zum retrospektiven Erregernachweis oder für Forschungszwecke verwendet (Munoz 2013). Für diese Methode sind zwei Serumproben notwendig, eine aus der Akutphase und eine aus der Konvaleszenz-Phase. Die Probe aus der akuten Phase der Erkrankung sollte innerhalb von einer Woche nach Symptombeginn entnommen werden, die Entnahme der Probe aus der Konvaleszenz-Phase erfolgt zwei bis drei Wochen später. Ein positives Ergebnis verlangt einen virusspezifischen mindestens vierfachen Titeranstieg zwischen beiden Proben (Blanton et al. 2011).

1.2.4 Therapie

Antivirale Therapie

Derzeit sind vier verschiedene antivirale Medikamente gegen Influenza-Viren auf dem Markt, zwei M2-Inhibitoren (Amantadin und Rimantadin) und zwei Neuraminidase-Inhibitoren (Oseltamivir und Zanamivir). Für alle Substanzen ist es von Bedeutung, dass sie so früh wie möglich nach Symptombeginn angesetzt werden.

Die M2-Inhibitoren (Amantadin und Rimantadin) inhibieren das virale M2-Protein und hemmen so das virale Uncoating und damit die Einschleusung des viralen Genoms in die Wirtszelle (American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases 2007). Sie sind nur gegen Influenza-A-Viren wirksam. Auf Grund der raschen Resistenzbildung und der neurologischen Nebenwirkungen (Schlaflosigkeit, Nervosität) wird Amantadin praktisch nicht mehr zur antiviralen Therapie eingesetzt (Haas et al. 2013). Die Anwendung erfolgt oral und die Therapie sollte zwei bis drei Tage nach Abklingen der Symptome fortgeführt werden oder insgesamt zehn Tage dauern (Blanton et al. 2011, Haas et al. 2013).

Neuraminidase-Inhibitoren (Oseltamivir und Zanamivir) hemmen die NA von Influenza-A- und -B-Viren und verhindern dadurch die Virusfreisetzung aus der Wirtszelle und die virale Verbreitung im Organismus (Haas et al. 2013). Eine Resistenzentwicklung gegenüber Neuraminidase-Inhibitoren ist bislang seltener zu beobachten als gegenüber M2-Inhibitoren (Haas et al. 2013). Bei zuvor gesunden Kindern kann eine prophylaktische Therapie mit Neuraminidase-Inhibitoren eine Erkrankung in 70-90% verhindern (Blanton et al. 2011).

Oseltamivir ist zur prophylaktischen und therapeutischen Behandlung bei Kindern ab einem Jahr zugelassen (Haas et al. 2013). Die therapeutische Anwendung erfolgt per os (p.o.) über fünf Tage (Haas et al. 2013). Es konnte gezeigt werden, dass durch Oseltamivir das Risiko für die Entstehung einer Otitis media als Komplikation der Influenza um 44% gesenkt werden kann (American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases 2007). Des Weiteren kann eine Therapie mit Oseltamivir bei

Einleitung

zuvor gesunden Kindern die Dauer der Erkrankung, die Schwere der Symptomatik und das Risiko für die Entwicklung einer Pneumonie reduzieren, wenn mit der Therapie innerhalb von 48 Stunden nach Erkrankungsbeginn begonnen wird (Dawood et al. 2010). Weiterhin kann durch die Therapie die Übertragung von saisonaler Influenza im Haushalt reduziert werden (Shun-Shin et al. 2009). Als Nebenwirkung der Therapie mit Oseltamivir treten vor allem gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen sowie Kopfschmerzen auf (Haas et al. 2013).

Zanamivir ist für Kinder ab 5 Jahren für den prophylaktischen und therapeutischen Einsatz zugelassen (Haas et al. 2013). Die therapeutische Applikation erfolgt per inhalationem (p.i.) für fünf Tage (Haas 2013). Bei der Anwendung ist zu beachten, dass bei Patienten mit einer pulmonalen Grunderkrankung nach der Inhalation Bronchospasmen und Einschränkungen der Lungenfunktion auftreten können (American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases 2007).

Antibiotische Therapie

Eine antibiotische Therapie sollte bei Verdacht auf eine bakterielle Superinfektion erfolgen. Bevorzugt sollten staphylokokkenwirksame Substanzen verwendet werden (Haas et al. 2013).

1.2.5 Schutzimpfung

Auf Grund der hohen genetischen Variabilität der Influenza-Viren durch Antigen drift müssen die Zusammensetzung des Influenza-Impfstoffs jährlich an die zirkulierenden Viren angepasst und wiederholt werden (Haas et al. 2013). Optimaler Zeitpunkt für die Impfung ist Oktober bis November (Haas et al. 2013). An Influenza-Impfstoffen sind ein inaktivierter („Tot-“) Impfstoff und seit der Saison 2012/2013 ein attenuierter nasaler Lebendimpfstoff verfügbar (Haas et al. 2013). Beide Impfstoffe enthalten Antigene von zwei Influenza-A-Subtypen (H1N1 und H3N2) und von Influenza B (Blanton et al. 2011). Der Totimpfstoff wird intramuskulär verabreicht und ist für Kinder ab dem sechsten Lebensmonat geeignet. Kinder zwischen sechs und 35 Monaten erhalten eine halbe Impfdosis, Kinder ab 36 Monaten eine volle Impfdosis. Bei Erstimpfung im Alter von unter 12 Jahren wird im Abstand von vier Wochen eine

Einleitung

zweite volle Dosis verabreicht (Haas et al. 2013). Der nasal applizierte Lebendimpfstoff ist in Deutschland für Kinder zwischen zwei bis einschließlich 17 Jahren zugelassen. Für Kinder von zwei bis sechs Jahren zeigte sich in Studien eine bessere Wirksamkeit gegenüber dem Totimpfstoff, in dieser Altersgruppe sollte der Lebendimpfstoff bevorzugt angewendet werden (RKI 2012a, RKI 2013a). In den USA ist der Lebendimpfstoff für Personen zwischen zwei und einschließlich 49 Jahren zugelassen (Blanton et al. 2011).

Zum Zeitpunkt August 2013 ist in Deutschland laut der Ständigen Impfkommission (STIKO) eine Immunisierung unter anderem für Kinder und Erwachsene mit einem Grundleiden, für Personen mit angeborener oder erworbener Immunschwäche, für Personen mit erhöhter Gefährdung (z.B. medizinisches Personal), für Schwangere ab dem 2. Trimenon sowie für Personen über 60 Jahren empfohlen (RKI 2013a). Nebenwirkungen, die nach der Impfung auftreten können, sind häufig Lokalreaktionen, seltener Allgemeinsymptome und in Einzelfällen Störungen des zentralen oder peripheren Nervensystems (Haas et al. 2013). Als Kontraindikation für beide Impfungen gilt die Überempfindlichkeit gegenüber Hühnereiweiß, da die Impfstoffe in Hühnereiern produziert werden. Bei immunsupprimierten Kindern ist der Lebendimpfstoff kontraindiziert und eine Anwendung sollte bei Kindern mit schwerem Asthma vermieden werden (Haas et al. 2013). Ein Impfschutz besteht ca. zwei Wochen nach der Impfung (Haas et al. 2013).

1.3 Pandemische Influenza A (H1N1) 2009

Im März und April 2009 wurde aus Mexiko und Kalifornien von einem neuen Influenza A (H1N1) Virus berichtet, dass sich daraufhin stark verbreitete. Bei dem Virus handelte es sich um ein völlig neues H1N1-Virus, welches aviäre und porcine genetische Eigenschaften enthielt. Es wird rückblickend mit Ausbrüchen von respiratorischen Erkrankungen in Mexiko seit März 2009 in Zusammenhang gebracht, Ende April 2009 konnte das Virus bei zwei Kindern in Kalifornien isoliert werden (CDC 2009c, CDC 2009d, RKI 2009b). Zunächst breitete sich das neue Virus vorrangig in Nordamerika

Einleitung

aus, in Europa traten anfangs fast ausschließlich importierte Erkrankungen auf. Nach einer Verbreitung der pandemischen Influenza in über 74 Ländern weltweit mit fast 30.000 gemeldeten Fällen verkündete die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation, WHO) am 11. Juni 2009 schließlich die Pandemiestufe 6 (WHO 2009a). Die Pandemie durch das neue Influenza-Virus stellte die erste Influenza-Pandemie seit 1968 und des 21. Jahrhunderts dar.

Bis zum 15. November 2009 wurden der WHO über 526.000 Fälle von pandemischer Influenza A (H1N1) 2009 (PIA) aus über 206 Ländern gemeldet, darunter mindestens 6770 Todesfälle (WHO 2009b).

Insgesamt wurde nach der ersten Welle von pandemischer Influenza von relativ milden Krankheitsverläufen berichtet, jedoch traten auch schwerwiegende Infektionen und Influenza-assoziierte Todesfälle auf. Unter hospitalisierten Patienten wurden sieben bis 31% der Patienten intensivstationär behandelt, 14 bis 41% verstarben (Dominguez-Cherit et al. 2009, Jain et al. 2009, Kumar et al. 2009, Louie et al. 2009).

Im Vergleich zur saisonalen Influenza, bei der vor allem ältere Patienten (> 65 Jahre) von Hospitalisierungen betroffen sind, waren bei der PIA vorrangig jüngere Patienten betroffen. So fanden sich die höchsten Hospitalisierungsraten bei Kindern unter vier Jahren in den USA und bei Kindern unter fünf Jahren im Vereinigten Königreich (RKI 2009a). Das Robert Koch-Institut (RKI) berichtete von einem Altersmedian von 20 Jahren bei 945 hospitalisierten Patienten in Deutschland bis zum 18. September 2009 (RKI 2009a).

Schätzungen der amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) zu Folge ereigneten sich in den USA zwischen April 2009 und dem 14. November 2009 etwa 47 Millionen Infektionen, 213.000 Hospitalisierungen und 9820 Todesfälle durch PIA (CDC 2009a). Im Zeitraum vom 30. August bis 07. November 2009 wurden der CDC 117 Influenza-assoziierte Todesfälle bei Kindern und Jugendlichen gemeldet, darunter 18 Fälle bei Kindern unter zwei Jahren, zwölf bei Kindern zwischen zwei und vier Jahren, 41 bei Kindern zwischen fünf und elf Jahren und 46 bei Kindern zwischen

Einleitung

zwölf und 17 Jahren. Bei diesen 117 Todesfällen konnte in 98 Fällen (84%) eine PIA-Infektion nachgewiesen werden, in den restlichen 19 Fällen handelte es sich um Influenza-A-Viren, deren Subtyp nicht bestimmt wurde. Insgesamt waren seit dem 26. April 2009 bis zum 07. November 2009 156 Todesfälle bei Kindern und Jugendlichen auf pandemische Influenza zurückzuführen (CDC 2009b).

Aus Deutschland wurden dem RKI von der Kalenderwoche (KW) 18 2009 bis zum 17.11.2009 insgesamt 85.290 Fälle von PIA gemeldet. Darunter waren 22 Influenza-A (H1N1)-assoziierte Todesfälle von Patienten jeder Altersstufe, in acht Fällen (36%) waren Kinder und Jugendliche < 18 Jahre betroffen. Bei drei der 22 verstorbenen Patienten lag kein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der Erkrankung vor. Insgesamt zeigte sich in der KW 46 2009 bundesweit ein weiterer Anstieg der akuten respiratorischen Erkrankungen, dieser war zunächst in Bayern auffällig gewesen. Unter der Gesamtzahl der gemeldeten Erkrankungen war die Gruppe der Schulkinder am stärksten betroffen (RKI 2009d).

Ab der KW 44 (Ende Oktober 2009) stand in Deutschland ein Impfstoff gegen PIA zur Verfügung (RKI 2010b). Laut STIKO-Empfehlung von Oktober 2009 sollten vorrangig Beschäftigte im Gesundheitsdienst und Personen ab sechs Monaten mit chronischem Grundleiden wie beispielsweise chronische Atemwegserkrankung, chronische Herz-Kreislauf-, Leber-, und Nierenerkrankung, Malignom, Diabetes und andere Stoffwechselkrankheiten, neurologische und neuromuskuläre Grundkrankheiten, angeborene oder erworbene Immundefekte mit T- oder B-zellulärer Restfunktion oder HIV-Infektion) eine Impfung gegen PIA erhalten (RKI 2009a). Des Weiteren galt eine Impfeempfehlung unter anderem für Schwangere und Wöchnerinnen und gesunde Personen ab sechs Monaten (RKI 2009a).

Erste Erfahrungen mit dem neuen Virus hatten im Vergleich zur saisonalen Influenza eine höhere Rate an Hospitalisierungen insbesondere bei Kindern und Jugendlichen gezeigt, sowie einen hohen Anteil an pädiatrischen Todesfällen (RKI 2009a, CDC 2009b). Bei weiter zunehmender Verbreitung der PIA in Deutschland zum Zeitpunkt Oktober/November 2009 wurde mit der vorliegenden Surveillance-Studie zur Erfassung

Einleitung

des klinischen Verlaufs und möglicher Komplikationen hospitalisierter PIA-Patienten im Raum Würzburg begonnen. Bei fehlender Immunität gegenüber dem neuen Virussubtyp in der Bevölkerung, zu dessen Pathogenität und Infektiosität zum Zeitpunkt des Studienbeginns noch keine ausreichenden Informationen vorlagen, waren die zu erwartenden Fallzahlen und die Schwere der Erkrankungen schwer abzuschätzen.

2 Studienziele

Die Ziele der vorliegenden Arbeit waren die zeitnahe Erfassung aller hospitalisierten pädiatrischen Patienten unter 18 Jahren mit laborchemischem Nachweis von pandemischer Influenza A (PIA) in Würzburg sowie die Beschreibung des Krankheitsverlaufs und möglicher Komplikationen für die Influenza-Pandemie Saison 2009/2010. Des Weiteren sollte die Inzidenz PIA-assoziiierter Hospitalisationen (PIAH) für die Saison 2009/2010 für verschiedene Altersklassen für den Raum Würzburg berechnet werden. Die so ermittelten PIAH-Inzidenzen sollten mit Hospitalisations-Inzidenzen für saisonale Influenza A aus den Influenza-Saisons 2006/2007, 2007/2008 und 2008/2009 für die gleiche geographische Region verglichen werden.

Zielsetzungen der Studie:

1. Erfassung aller PIAH bei Kindern < 18 Jahren im Raum Würzburg
2. Erfassung der klinischen Symptomatik und der Komplikationen der PIAH
3. Erfassung von möglichen Risikofaktoren für Komplikationen der PIAH
4. Erfassung der medikamentösen Therapie
5. Anwendung von antiviraler Therapie
6. Erfassung von Folgeschäden
7. Erfassung der Influenza-Subtypen und bakterieller oder viraler Koinfektionen
8. Berechnung der Hospitalisations-Inzidenzen für PIA für Kinder < 18 Jahre im Raum Würzburg
9. Berechnung der Hospitalisations-Inzidenzen für saisonale Influenza A für Kinder < 18 Jahre der Saison 2006/2007, 2007/2008 und 2008/2009 im Raum Würzburg
10. Vergleich der Hospitalisations-Inzidenzen für pandemische und saisonale Influenza A für Kinder < 18 Jahre im Raum Würzburg

3 Patienten und Methoden

Im Rahmen der Dissertation wurde eine epidemiologische Surveillance-Studie zur Erfassung von laborbestätigten PIAH bei Kindern und Jugendlichen in der Influenza-Saison 2009/2010 im Raum Würzburg (Bayern) durchgeführt.

3.1 Beteiligte Kliniken

Um alle pädiatrischen Patienten mit laborbestätigter PIAH in Würzburg erfassen zu können, erfolgte für alle Würzburger Kliniken, bei denen eine Aufnahme pädiatrischer Patienten mit PIA in Frage kam, eine Patientenabfrage über das Institut für Virologie und Immunbiologie der Universität Würzburg (Vorstand Lehrstuhl für Virologie: Prof. Dr. med. Axel Rethwilm):

Kinderkliniken:

- Kinderklinik der Universität Würzburg, 115 Betten, pädiatrische Intensivstation, Direktor: Prof. Dr. Christian P. Speer, FRCPE
- Kinderklinik der Missionsärztlichen Klinik Würzburg, 65 Betten, intensivmedizinische Betreuung, Chefärztin: Prof. Dr. med. Christina Kohlhauser-Vollmuth

Erwachsenenkliniken mit pädiatrischen Patienten:

- Universitätsklinikum Würzburg, 1433 Betten, Intensivstation (ITS)
- Missionsärztliche Klinik Würzburg, 321 Betten, ITS
- Juliusspital Würzburg, 365 Betten, ITS

Von der Erhebung ausgenommen waren Kliniken in Würzburg, in denen keine pädiatrischen Patienten bzw. Infektionserkrankungen behandelt werden.

Die Diagnostik für PIA wurde für alle Kliniken zentral am Institut für Virologie und Immunbiologie in Würzburg durchgeführt. Die Bettenzahlen sind den Qualitäts- und

Geschäftsberichten der Kliniken entnommen (Missionsärztliche Klinik Würzburg 2011a, Stiftung Juliusospital Würzburg 2011, Universitätsklinikum Würzburg 2011).

3.2 Studienpopulation

Der Raum Würzburg, bestehend aus Stadt und Landkreis Würzburg, hatte laut dem Bayerischen Landesamt für Statistik und Datenverarbeitung zum 31. Dezember 2009 knapp 300.000 Einwohner. Von den knapp 300.000 Einwohnern waren ca. 133.000 aus der Stadt und ca. 160.000 Einwohner aus dem Landkreis Würzburg. Davon waren in der Stadt Würzburg ca. 15.800 (12%) Einwohner und im Landkreis Würzburg 28.400 (18%) Einwohner unter 18 Jahre alt (Bayerisches Landesamt für Statistik und Datenverarbeitung). Die stationäre klinische Versorgung der Einwohner aus dem Raum Würzburg findet größtenteils an den Kliniken in Würzburg statt. Im Jahr 2001 waren von insgesamt ca. 52.000 stationär behandelten Patienten in der Uniklinik Würzburg knapp 10.000 aus Stadt Würzburg und 10.000 aus dem Landkreis Würzburg, sowie 3.000 aus dem Landkreis Kitzingen (Universität Würzburg 2003). Laut der Missionsärztlichen Klinik stammen 63% der behandelten Patienten aus Stadt und Landkreis Würzburg (Missionsärztliche Klinik Würzburg 2011b).

3.3 Studienzeitraum

Der Studienzeitraum umfasst die erste Welle der Influenza-Pandemie in Deutschland, die laut dem RKI in der KW 42/2009 begann und in der KW 02/2010 endete (RKI 2010b). Der gesamte Studienzeitraum ergibt sich aus dem ersten und letzten Fall von laborbestätigter PIA in den teilnehmenden Kliniken, welche im Juli 2009 und März 2010 auftraten.

3.4 Falldefinition

Die Patienten wurden gemäß den folgenden Kriterien in die Studie einbeziehungsweise ausgeschlossen:

3.4.1 Einschlusskriterien

- stationäre Behandlung in einer der unter Punkt 3.1 genannten Kliniken in Würzburg im Studienzeitraum

und

- Alter zum Zeitpunkt des laborchemischen Influenza-Nachweises < 18 Jahre

und

- laborchemischer Nachweis von pandemischer Influenza A (H1N1) 2009 mittels PCR

3.4.2 Ausschlusskriterien

Von der Studie ausgeschlossen wurden ambulant behandelte Patienten sowie Patienten ≥ 18 Jahre, die auf Grund eines positiven Influenza-Nachweises von der Virologie der Universität Würzburg als potentielle Studienteilnehmer gemeldet wurden.

3.4.3 Nosokomiale Patienten

Eine nosokomiale Infektion mit PIA wurde definitionsgemäß dann angenommen, wenn der Beginn der influenza-typischen Symptome > 72 Stunden nach stationärer Aufnahme lag. Nosokomiale Infektionen wurden als Subgruppe getrennt von den ambulant erworbenen Influenza-Infektionen ausgewertet und in einem eigenem Abschnitt beschrieben (siehe 4.2).

3.5 Labormethoden

Die Diagnostik für PIA erfolgte für die teilnehmenden Kliniken routinemäßig im Institut für Virologie und Immunbiologie der Universität Würzburg. Die eingesandten respiratorischen Proben wurden mittels PCR oder direkter IF getestet. Bei der direkten

IF werden die Proben neben Influenza-A- und -B-Viren auf Adenoviren, RSV und Parainfluenza 1, 2 und 3 untersucht. Bei positivem Influenza-Nachweis erfolgt zur weiteren Spezifizierung eine PCR-Untersuchung.

3.6 Fallmeldungen

Die Meldung der potentiellen Studienteilnehmer erfolgte ab Anfang Dezember 2009 wöchentlich über das Institut für Virologie und Immunbiologie der Universität Würzburg (Dr. Benedikt Weißbrich) mittels einer Liste mit positiven (PCR- oder IF/PCR-bestätigten) Influenza-Nachweisen.

Für die beiden Hauptkliniken der Studie, die Universitätskinderklinik und die pädiatrische Abteilung der Missionsärztlichen Klinik, erfolgte zeitnah zur Datenerhebung über das Institut für Virologie und Immunbiologie eine zusätzliche Patientenabfrage über das Patientenmanagementsystem mittels ICD-10-Codes für Influenza. Hiermit sollten gegebenenfalls zusätzliche Patienten mit externem Influenza-Nachweis erfasst werden, welche nicht in der Meldung des Institutes für Virologie und Immunbiologie enthalten waren.

Auf den einzelnen Stationen der Universitätskinderklinik wurden zusätzlich Aushänge in den Arztzimmern angebracht, die die Möglichkeit der Fallmeldung per E-Mail an die Studienzentrale boten. Darüber hinaus erfolgten wöchentliche Rundgänge auf den einzelnen pädiatrischen Stationen der Universitätskinderklinik.

3.7 Datenerhebung

Für alle identifizierten Patienten mit laborchemischem Influenza-Nachweis (über das Institut für Virologie und Immunbiologie oder extern) erfolgte die Erhebung anonymisierter klinischer Daten mittels eines eigens für die Studie angefertigten Patienten-Dokumentationsbogens (siehe **Anhang**). Die patientenbezogenen klinischen

Patienten und Methoden

Daten sind den Original-Patientenakten der teilnehmenden Kliniken und den elektronisch gespeicherten Patientenakten über das EDV-Programm SAP entnommen. Das behandelnde ärztliche Personal erhielt zu Studienbeginn keine Instruktionen bezüglich Diagnostik und Therapie.

Erhoben wurden folgende Parameter (siehe Patienten-Dokumentationsbogen im **Anhang**):

Demographische Daten:

- Geschlecht, Geburtsdatum (Monat und Jahr), Postleitzahl (fünfstellig)
- Körpergröße und Körpergewicht, Body-Mass-Index (BMI) (nachträglich erhoben)

Das Alter der Patienten wurde aus dem Geburtsdatum und dem Probenentnahmedatum der Influenza-Diagnostik berechnet. Der BMI wurde aus dem Körpergewicht (kg) und der Körpergröße (m) berechnet ($BMI = \text{kg/m}^2$).

Krankenhausdaten:

- behandelnde Klinik, Aufnahme- und Entlassdatum (Normalstation und Intensivstation)
- Übernahme aus einer anderen bzw. Verlegung in eine andere Klinik

Die stationäre Aufenthaltsdauer ergibt sich durch Subtraktion des Aufnahmedatums vom Entlassdatum plus einen Tag.

Aufnahmegründe für stationäre Behandlung:

- Fieber
- Bronchitis, Pneumonie
- Atemnot / respiratorische Insuffizienz
- Isolierung
- Trinkverweigerung
- Andere (freies Kommentarfeld)

Patienten und Methoden

Die Aufnahmegründe sind den Überweisungsscheinen der zuweisenden Ärzte sowie den Aufnahmebögen aus der Patientenakte entnommen.

Symptomatik bei stationärer Aufnahme, Beginn der Symptomatik:

- Datum Symptombeginn
- Fieber: definiert als $\geq 38^{\circ}\text{C}$
- Husten, Rhinitis, Konjunktivitis
- Kopfschmerzen, Gliederschmerzen
- Erbrechen, Durchfall
- Bewusstseinsintrübung
- Nahrungs- oder Trinkverweigerung
- Tachy- oder Apnoe
- Andere (freies Kommentarfeld)

Die Angaben zu den Symptomen sind den Aufnahmebögen und dem ersten Kurveneintrag aus der Krankenakte entnommen.

Diagnostik:

- Influenza-Diagnostik: Material, Methode (Antigennachweis: Influenza-Schnelltest/IF, PCR, Virusisolierung), Datum der Probenentnahme, Ergebnis
- C-reaktives Protein (CRP) (höchster CRP-Wert während der Hospitalisation)
- Koinfektionen mit anderen respiratorischen Viren (RSV, Parainfluenza 1/2/3, Adenoviren)
- Blutkultur (Erreger, falls positiv)
- sonstige mikrobiologische Untersuchungen (Material, Erreger)
- Röntgen-Thorax (Befund der radiologischen Abteilung falls auffällig)
- Liquorpunktion: Zellzahl (davon Leukozyten und Lymphozyten), Eiweiß, Glucose,
- Erregernachweis

Therapie und Behandlungsmaßnahmen:

- Inhalationstherapie (Substanz, ohne Zeitraum)
- Antivirale Therapie: Oseltamivir (Tamiflu[®]) oder Zanamivir (Relenza[®])

Patienten und Methoden

- Antibiotische Therapie: p.o. oder intravenös (i.v.)
- Katecholamintherapie: p.i. oder i.v.
- mechanische Beatmung/CPAP-Beatmung (continuous positive airway pressure) (Behandlungsdauer)
- sowie andere Behandlungsmaßnahmen (Substanzen), hierunter auch Sauerstoffgabe

Die Behandlungsmaßnahmen wurden für die Dauer des stationären Aufenthaltes dokumentiert. Erfasst wurden das Datum des Behandlungsbeginns sowie die Behandlungsdauer (in Tagen). Für die Berechnung der Behandlungsdauer wurde jeder einzelne Tag gezählt, an dem die entsprechende Substanz appliziert wurde. Nicht berücksichtigt wurden Medikamente, die die Patienten bereits vor Beginn des stationären Aufenthaltes als Dauermedikation auf Grund einer Vorerkrankung erhielten.

Komplikationen:

- Patient verstorben
- Respiratorisch: Pneumonie, sekundär bakterielle Pneumonie, Bronchitis/Bronchiolitis, Status asthmaticus, acute respiratory distress syndrome (ARDS), intratracheale Beatmung, CPAP-Beatmung
- Neurologisch: Fieberassoziierter Krampfanfall, Enzephalitis/Enzephalopathie
- Systemisch: Sepsis
- Kardial: Myokarditis
- sonstige Komplikationen (freies Kommentarfeld)

Die Komplikationen sind den in den Arztbriefen und in den Patientenakten erwähnten Diagnosen entnommen. Es erfolgte eine nachträgliche Einteilung der Fieberassozierten Krampfanfälle in einfache (Alter sechs Monate bis einschließlich fünf Jahre, generalisierter tonisch-klonischer Krampfanfall, keine neurologische Grunderkrankung bekannt) und komplizierte Fieberkrämpfe (Alter < 6 Monate oder > 5 Jahre, fokaler Krampfanfall, neurologische Grunderkrankung) (Todt 2005, Gärtner 2007).

Patienten und Methoden

Grunderkrankungen:

- Frühgeburtlichkeit (Schwangerschaftswoche (SSW) der Geburt)
- vorbestehende BPD
- Asthma bronchiale
- Mukoviszidose
- sonstige chronische Lungenerkrankungen (Diagnose)
- (angeborener) Herzfehler (Diagnose)
- angeborener Immundefekt (Diagnose)
- onkologische Erkrankung (Diagnose)
- immunsuppressive Therapie
- andere chronische Erkrankung (Diagnose)

Die Vorerkrankungen sind den Aufnahmebögen und Arztbriefen entnommen. Frühgeburtlichkeit ist definiert als Geburt vor Beendigung der 37. SSW.

Influenza-Impfung: Handelsname, Datum, Dosis

- Impfung gegen pandemische Influenza A (H1N1) 2009
- Impfung gegen saisonale Influenza

Ansteckungsquelle:

- laborbestätigte Influenza, Verdacht auf Influenza
- Ansteckungsquelle: Vater/Mutter/Geschwister/Großeltern/andere/nosokomial

Die Angaben über den Influenza-Impfstatus sowie über mögliche Ansteckungsquellen sind den Aufnahmebögen entnommen. Unterschieden wurde zwischen einer möglichen Ansteckung durch einen Influenza-Verdachtsfall (Kontakt zu Person mit grippalem Infekt oder ähnlicher Symptomatik) oder laborbestätigte Influenza (Kontakt zu Person mit nachgewiesener PIA-Infektion).

Mögliche Krankheitsfolgen:

- bleibende Defekte
- Todesfall

3.8 Datenmanagement und Statistik

Die Patienten-Dokumentationsbogendaten wurden durch die Verfasserin der Dissertation und eine weitere Mitarbeiterin der infektionsepidemiologischen Arbeitsgruppe in einer ACCESS-2000 Datenbank zweifach erfasst. Ein Datenabgleich erfolgte mittels Epi Info (Version 3.5.1, 2008) und anhand des Original-Dokumentationsbogens. Die Datenauswertung und -berechnung erfolgte mit SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Versionen 18 und 19). Ein Teil der Daten ist deskriptiv dargestellt und in der Regel als Median mit Quartilen (Interquartile range (IQR): 25. – 75. Perzentile) oder als Prozente dargestellt. Für statistische Analysen wurden für kategoriale Daten für den Vergleich von zwei Subgruppen der Pearson's Chi-Quadrat-Test oder der exakte Test nach Fisher verwendet; für die Testung der Geschlechtsverteilung gegen eine 50:50-Verteilung ebenfalls der Chi-Quadrat-Test. Für den Subgruppenvergleich kontinuierlicher Daten wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Als Signifikanz-Niveau wurde ein p-Wert von $\leq 0,05$ festgelegt.

Für die Erfassung von Risikofaktoren für einen schweren Verlauf der Influenza-Erkrankung erfolgten univariate binäre logistische Regressionsanalysen. Hierbei war die abhängige Variable „schwerer Verlauf der Influenza-Erkrankung (ja vs. nein)“ (wie unten definiert) und die unabhängigen Variablen waren Geschlecht (w vs. m), Alter (≥ 6 vs. < 6 Jahre), Vorhandensein irgendeiner Grunderkrankung (ja vs. nein), oder Vorhandensein einer spezifischen Grunderkrankung wie Adipositas (ja vs. nein), Asthma bronchiale (ja vs. nein) oder neurologische Grunderkrankung (ja vs. nein). Die abhängige Variable „schwerer Verlauf der Influenza-Erkrankung („ja“)“ war wie folgt definiert: Patienten mit Pneumonie, sekundär bakterieller Pneumonie, Status asthmaticus, ARDS, intratrachealer Beatmung, intensivstationärer Behandlung, intravenöser Therapie mit Katecholaminen oder intravenöser antibiotischer Therapie. Die Ergebnisse der Regressionsanalysen sind in Form von p-Wert, Odds Ratio und 95%-igem Konfidenzintervall angegeben. Im Fall von statistisch signifikanten Risikofaktoren gemäß den univariaten Analysen war eine multivariate binäre logistische Regressionsanalyse unter Einbezug der signifikanten Risikofaktoren geplant.

Die Datenerfassung und Datenauswertung erfolgten in den Räumlichkeiten der infektionsepidemiologischen Arbeitsgruppe des Bereichs pädiatrische Infektiologie und Immunologie der Universitätskinderklinik Würzburg.

3.9 Inzidenzberechnung

Eine Schätzung der Hospitalisations-Inzidenz erfolgte für Patienten aus dem Haupteinzugsgebiet der in Punkt 3.1 genannten Würzburger Kliniken. Als Haupteinzugsgebiet, aus dem 75% der Patienten mit PIAH stammen, wurden die Stadt und der Landkreis Würzburg sowie der angrenzende Landkreis Kitzingen definiert. Laut dem bayerischen Landesamt für Statistik und Datenverarbeitung hatte dieses Gebiet zum 31.12.2009 eine Population von knapp 60.300 Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren, darunter etwa 2.900 < 1-Jährige, 14.800 1- bis 5-Jährige, 16.200 6- bis 10-Jährige, und 26.300 11- bis 17-Jährige (Bayerisches Landesamt für Statistik und Datenverarbeitung). Die Inzidenzen wurden aus der Anzahl an stationär behandelten Patienten aus dem Haupteinzugsgebiet (Einteilung über die Postleitzahl des Wohnortes) sowie den jeweiligen Populationszahlen des Haupteinzugsgebiets berechnet.

Für einen Vergleich zwischen Hospitalisations-Inzidenzen von PIA und von saisonaler Influenza A wurden Hospitalisations-Inzidenzen für saisonale Influenza A für die Saison 2006/2007, 2007/2008 und 2008/2009 berechnet. Hierzu erfolgte eine Abfrage für positive Nachweise von saisonaler Influenza A für den oben genannten Zeitraum über das Institut für Virologie und Immunbiologie. Für Patienten aus dem Haupteinzugsgebiet der Kliniken (Stadt und Landkreis Würzburg und Landkreis Kitzingen), die anhand der Postleitzahlen ermittelt wurden, wurden für die einzelnen Saisons (2006/2007, 2007/2008 und 2008/2009) mittels aktuellen Bevölkerungszahlen des jeweiligen Jahres (Datenstand 31.12.2006, 31.12.2007 und 31.12.2008) die Hospitalisations-Inzidenzen berechnet (Bayerisches Landesamt für Statistik und Datenverarbeitung). Von der Berechnung ausgeschlossen wurden gemeldete Patienten mit positivem Influenza-A-Nachweis, die ambulant behandelt wurden, ≥ 18 Jahre alt waren oder deren Wohnsitz nicht im Haupteinzugsgebiet der Kliniken lag.

3.10 Ethikvotum und Datenschutz

Das Studienkonzept und der standardisierte Patienten-Dokumentationsbogen zur Datenerhebung wurden von der Ethik-Kommission und dem Datenschutzbeauftragten der Universität Würzburg geprüft. Es bestanden keine datenschutzrechtlichen Einwände. Die Datenschutz-bestimmungen der Universität Würzburg wurden eingehalten.

4 Ergebnisse

Insgesamt wurden in der Influenza-Pandemiesaison von Juli 2009 bis März 2010 101 Patienten mit laborbestätigter PIA aus drei Würzburger Kliniken in die Studie aufgenommen (**Tabelle 1**). Von den 101 Fällen wurden 99 Fälle über das Institut für Virologie und Immunbiologie und zwei Fälle (mit externer PCR-Diagnostik) über das Patienteninformationssystem erfasst.

Tabelle 1: Verteilung der 101 Patienten mit PIAH nach behandelnden Kliniken (anonymisiert dargestellt). Angaben in Prozent der 101 Patienten mit PIAH.

Klinik	Patienten (n)	Prozent (%)
Klinik 1	49	48,5
Klinik 2	46	45,5
Klinik 3	6	5,9
Gesamt	101	99,9

In sieben Fällen (7%) der 101 Patienten handelte es sich um nosokomiale PIA-Infektionen, definiert als PIA-Infektion mit Beginn der Influenza-typischen Symptomatik > 72 Stunden nach stationärer Aufnahme. Die sieben Patienten waren in zwei Kliniken in stationärer Behandlung (**Tabelle 2**). Die nosokomialen PIA-Infektionen wurden getrennt von den ambulant erworbenen Infektionen in einer Subgruppe zusammengefasst und ausgewertet.

Tabelle 2: Verteilung der sieben Patienten mit nosokomialer PIA-Infektion nach behandelnden Kliniken (anonymisiert dargestellt). Angaben in Prozent der Gesamt-Patientenzahl mit PIAH der jeweiligen Klinik.

Klinik	Patienten (n)	Prozent (%)
Klinik 1	6	12,2
Klinik 2	1	2,2

Im ersten Abschnitt des Ergebnisteils (siehe **4.1**) wurden die 94 Patienten mit einer ambulant erworbenen Influenza-Infektion beschrieben, im zweiten Abschnitt (siehe **4.2**) die sieben nosokomial erworbenen Infektionen.

4.1 Hospitalisationen durch pandemische Influenza A (H1N1) 2009 bei Kindern und Jugendlichen in Würzburg und Umgebung

4.1.1 Saisonale Verteilung der Erkrankungen und soziodemographische Daten

4.1.1.1 Saisonale Verteilung

Die PIA-assoziierte Hospitalisierung erfolgte bei den 94 Patienten mit ambulant erworbener PIA zwischen Juli 2009 (erste PIAH KW 31) und März 2010 (letzte PIAH KW 10). Die größte Zahl an PIAH erfolgte im Zeitraum von Oktober bis Dezember 2009 (n=84, 89% aller Hospitalisationen) mit einem Höhepunkt an Hospitalisationen im November 2009 (n=41, 44%) (**Abb. 1**). Betrachtet man die Anzahl an stationären Aufnahmen pro KW, so erfolgten die meisten im Zeitraum von KW 43 bis 50 (n=77, 82%) (**Abb. 2**).

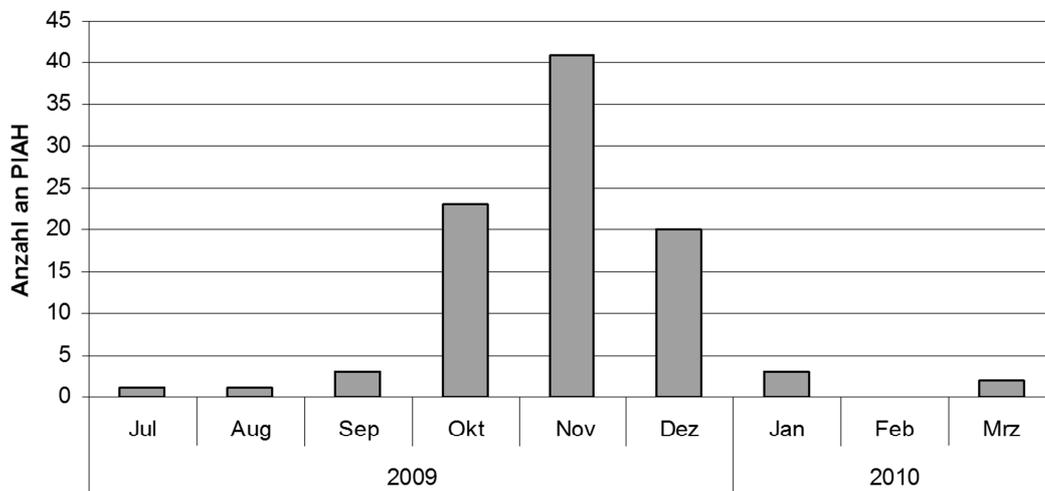


Abb. 1: Saisonale Verteilung der 94 PIAH nach dem Aufnahme Monat 2009/2010.

Ergebnisse

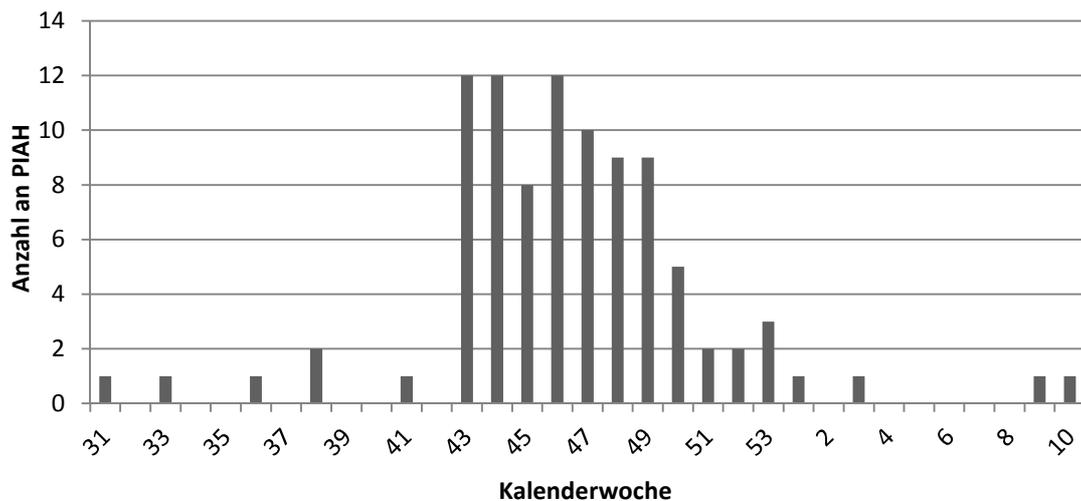


Abb. 2: Saisonale Verteilung der 94 PIAH nach Kalenderwochen 2009/2010.

4.1.1.2 Demographische Daten

Bei den 94 aufgenommenen Kindern und Jugendlichen handelte es sich um 58 Jungen (62%) und 36 Mädchen (38%), der Anteil an Jungen war signifikant erhöht (Chi-Quadrat-Test einer Stichprobe, p-Wert 0,023). Bei Betrachtung des Geschlechts zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Altersverteilung, der Hospitalisierungsdauer, des Auftretens von Komplikationen der Influenza, der Notwendigkeit einer intensivstationären Behandlung oder des Vorhandenseins von Grunderkrankungen (**Tabelle 3**).

Das Alter zum Zeitpunkt des Influenza-Nachweises betrug im Median 7,1 Jahre (IQR: 2,5-12,1). Der jüngste Patient war einen Monat, der älteste Patient war 17,8 Jahre alt (**Abb. 3**). Die größte Gruppe unter allen 94 Patienten bildeten Kinder < 6 Jahre mit 41 Kindern (44% aller 94 PIAH). Hierunter waren zwölf Patienten (13% aller 94 Patienten, 29% der Kinder < 6 Jahre) < 1 Jahr alt und 29 Patienten (31% der 94 PIAH, 71 % der Kinder < 6 Jahre) waren zwischen einem und fünf Jahren alt (**Abb. 4 und 5**). In der Gruppe von sechs bis zehn Jahren waren 28 Patienten (30%) und 25 Patienten (27%) waren in der Altersgruppe elf bis siebzehn Jahre (**Abb. 4**).

Ergebnisse

Tabelle 3: Geschlechtsspezifische Unterschiede bei 94 Patienten mit PIAH

zu untersuchende Variable	männlich n=58 (62%)	weiblich n=36 (38%)	p-Wert *
Alter in Jahren (Median, IQR)	7 (3-11)	7 (2-13)	0,597
Alter in Jahren			0,764
< 6	26 (45%)	15 (42%)	
≥ 6	32 (55%)	21 (58%)	
Hospitalisierungsdauer in Tagen (Median, IQR)	4 (3-6)	4 (3-5)	0,774
Komplikation			0,941
ja	23 (40%)	14 (39%)	
nein	35 (60%)	22 (61%)	
Intensivstationäre Behandlung			0,401
ja	5 (9%)	1 (3%)	
nein	53 (91%)	35 (97%)	
Grunderkrankung			0,770
ja	24 (41%)	16 (44%)	
nein	34 (59%)	20 (56%)	

* Berechnung mittels Chi-Quadrat-Test/exaktem Test nach Fisher oder Mann-Whitney-U-Test

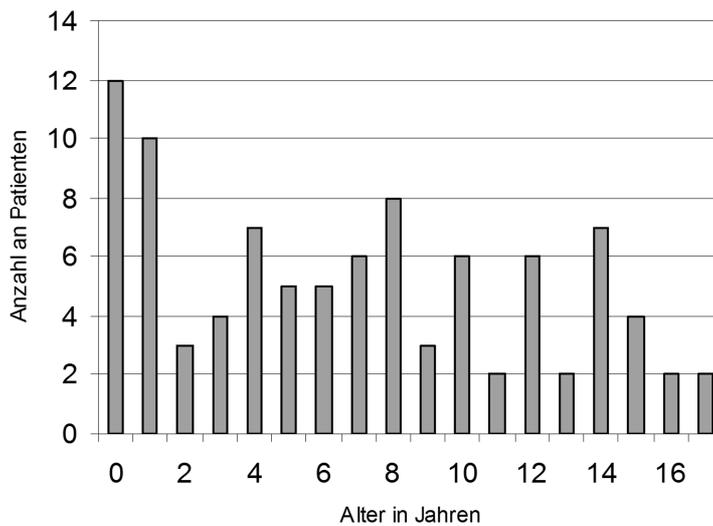


Abb. 3: Altersverteilung der 94 Patienten mit PIAH nach Jahren.

Ergebnisse

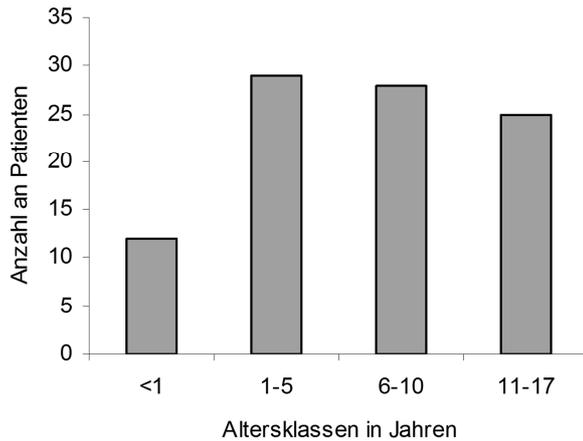


Abb. 4: Altersverteilung von 94 Kindern unter 18 Jahren mit PIAH nach vier Altersklassen.

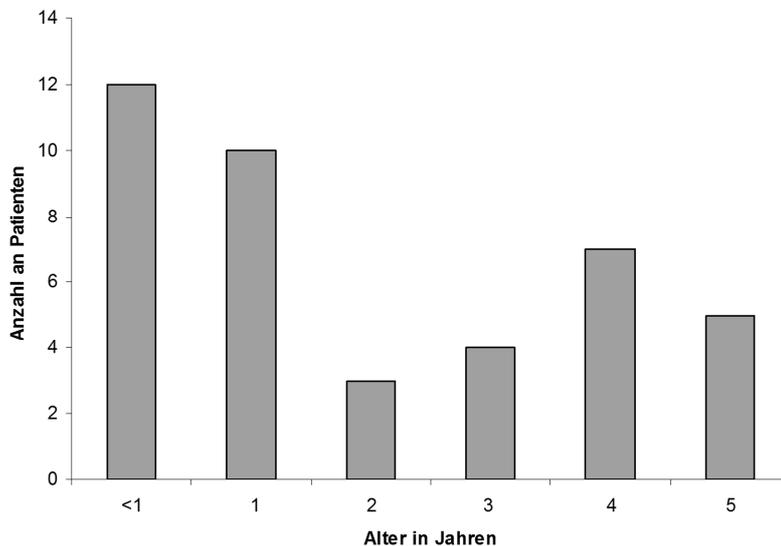


Abb. 5: Altersverteilung von 41 Kindern unter 6 Jahren mit PIAH nach Jahren.

In fünf Fällen war unter den aufgenommenen Patienten ein weiteres Geschwisterkind und in einem Fall waren zwei weitere Geschwisterkinder zur gleichen Zeit auf Grund einer PIA-Infektion in stationärer Behandlung.

Für 84 der 94 Patienten waren Größe und Gewicht zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme bekannt. Nach Berechnung des BMI wiesen zwölf Patienten (14% der 84 Patienten) einen BMI \geq 90. Perzentile (darunter vier \geq der 97. Perzentile) und 21 Patienten (25%) einen BMI $<$ 10. Perzentile (darunter sieben $<$ der 3. Perzentile) auf. 51 Patienten (61%) waren normalgewichtig (BMI zwischen der 10. und 89. Perzentile).

4.1.1.3 Krankenhausaufenthaltsdauer

Von den 94 Patienten wurden 88 (94%) auf einer Normalstation und sechs Patienten (6%) intensivstationär behandelt. Bei den 88 auf einer Normalstation behandelten Patienten betrug die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus zwischen zwei und zwölf Tagen (Median vier Tage, IQR: 3-6). Die Verweildauer der Patienten auf ITS betrug zwischen einem und sechs Tagen (Median drei Tage, IQR: 2-6). Ihre stationäre Aufenthaltsdauer im Krankenhaus war mit sieben Tagen im Median (IQR: 3-18) im Gegensatz zu Patienten auf Normalstation verlängert, dies allerdings nicht signifikant (p-Wert 0,111). In vier Fällen erfolgte die Übernahme eines Patienten aus einer anderen Klinik. Ein Patient wurde mit der Entlassung in eine andere Klinik verlegt.

4.1.1.4 Grunderkrankungen

Eine Grunderkrankung, welche einen schwereren Verlauf der Influenza-Erkrankung begünstigen kann, wurde bei 40 Patienten (43%) angegeben. Jeder dieser 40 Patienten hatte mindestens eine Grunderkrankung, insgesamt wurden 67 genannt (Mehrfachnennung möglich). Die häufigsten Grunderkrankungen waren Adipositas (n=12, 30% der Patienten mit Grunderkrankung), Asthma bronchiale (n=10, 25%), neurologische Erkrankungen (n=8, 20%) sowie Frühgeburtlichkeit, allergische Erkrankungen und andere chronische Erkrankungen (je n=6, 15%) (**Abb. 6**). Bei den sechs Frühgeborenen erfolgte die Geburt in der 28., 29., 33., 37. (jeweils eine Nennung) und in der 36. SSW (zwei Nennungen). In **Tabelle 4** sind die einzelnen Grunderkrankungen aufgelistet.

Hinsichtlich des Vorhandenseins einer Grunderkrankung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezogen auf das Geschlecht, das Alter in Jahren im Median und die Krankenhausaufenthaltsdauer in Tagen (**Tabelle 5**). Eine Grunderkrankung war in der Altersgruppe der ≥ 6 -Jährigen häufiger (grenzwertig signifikant; p-Wert 0,061) und die Notwendigkeit einer intensivstationären Behandlung war unter Patienten mit einer Grunderkrankung häufiger (p-Wert 0,396), dies jedoch nicht signifikant.

Bei Patienten mit einer Vorerkrankung trat signifikant häufiger (p-Wert 0,008) eine Komplikation der PIA-Erkrankung auf.

Ergebnisse

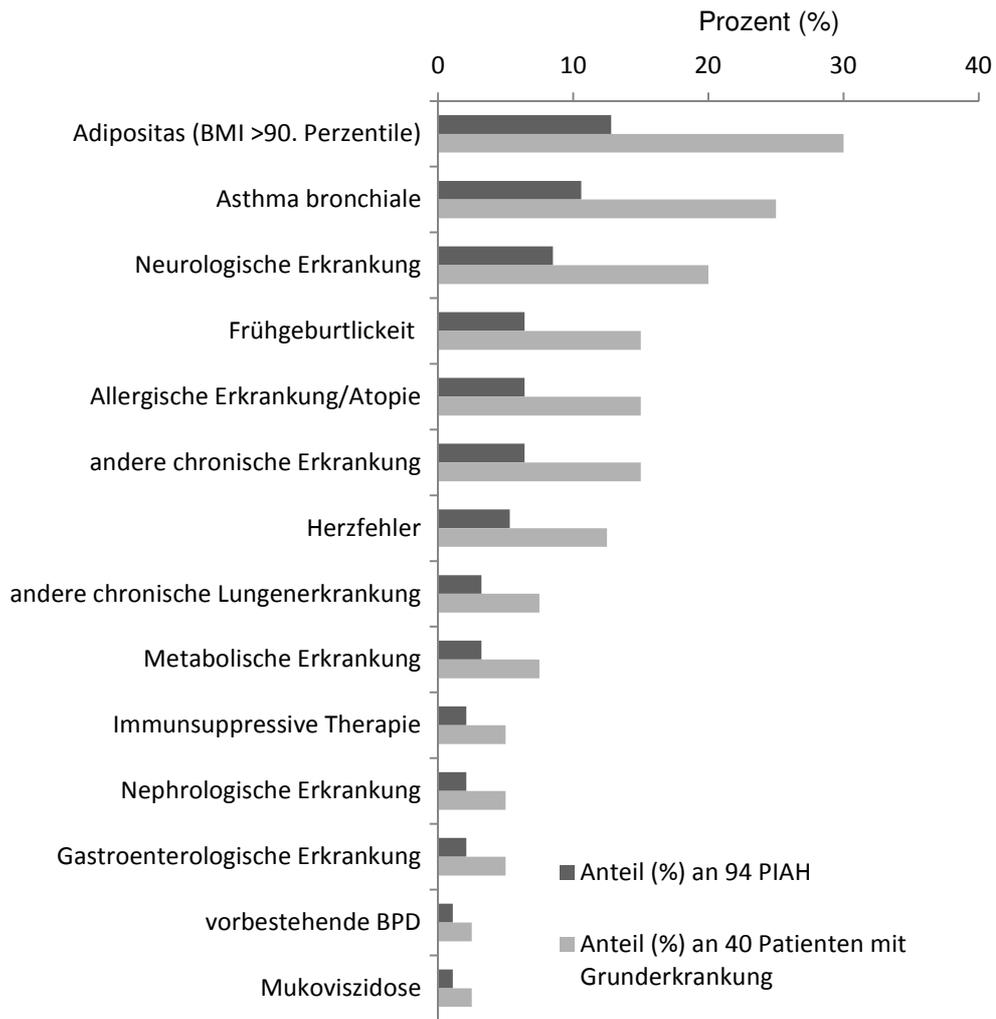


Abb. 6: Häufigkeiten der Grunderkrankungen bei 40 (43%) Patienten mit Grunderkrankung. Angaben in % der 94 Patienten mit PIAH und in % der 40 Patienten mit einer Grunderkrankung.

Ergebnisse

Tabelle 4: Auflistung der einzelnen Erkrankungen bei 40 PIA-Patienten mit Grunderkrankung.

Klassifizierung	Anzahl Grund- erkrankungen n=67	Prozentualer Anteil aller PIA (%) ¹⁾	Prozentualer Anteil von PIA mit GE (%) ²⁾
Adipositas	12	12,8	17,9
bei einer Patientin plus Nikotinabusus			
Asthma bronchiale	10	10,6	14,9
Neurologische Erkrankungen	8/9 ³⁾	8,5 ⁴⁾	13,4 ⁵⁾
angeborene komplexe Hirnfehlbildung	1		
Entwicklungsverzögerung,			
Intelligenzminderung	2		
Hydrocephalus bei Aquäduktstenose	1		
Pitt-Hopkins-Syndrom	1		
Rett-Syndrom	1		
zerebrales Anfallsleiden, Epilepsie	2		
Migräne	1		
Frühgeburtlichkeit	6	6,4	9,0
Allergische Erkrankungen / Atopie	6	6,4	9,0
Allergie gegen Gräser, Schimmel, Pollen,			
Hausstaubmilben	4		
Atopisches Ekzem	2		
Andere chronische Erkrankungen	6	6,4	9,0
Arthrogryposis multiplex congenita	1		
CHARGE-Syndrom	1		
Kleinwuchs (Verdacht auf Robinow-			
Syndrom)	1		
Mikrozytäre Anämie	1		
Rheuma	1		
Taubheit	1		
Herzfehler	5	5,3	7,5
Klappeninsuffizienzen	2		
Rhabdomyom linker Ventrikel	1		
Ventrikel-, Atriumseptumdefekt,			
Atrioventrikulärer Septumdefekt	2		
Andere chronische Lungenerkrankungen	3	3,2	4,5
Bronchiektasien	1		
chronische Bronchitis	1		
Z.n. Tracheotomie und			
Tracheostomaanlage	1		
Metabolische Erkrankungen	3	3,2	4,5
Diabetes mellitus Typ I	1		
Hypothyreose	2		
Immunsuppressive Therapie	2	2,1	3,0
Nephrologische Erkrankungen	2	2,1	3,0
Steroidsensibles Nephrotisches Syndrom	1		
Nierenagenesie einseitig	1		
Gastroenterologische Erkrankungen	2	2,1	3,0
Pankreasinsuffizienz	1		
Ösophagusatresie Typ IIIb	1		
Vorbestehende BPD	1	1,1	1,5
Mukoviszidose	1	1,1	1,5

Ergebnisse

- 1) Prozentangaben bezogen auf 94 Patienten mit PIAH
- 2) Prozentangaben bezogen auf 67 Grunderkrankungen (GE)
- 3) 8: Anzahl der Patienten mit neurologischer Grunderkrankungen, 9: Anzahl der genannten neurologischen Grunderkrankungen
- 4) berechnet mit n=8 Patienten
- 5) berechnet mit n=9 neurologischen Grunderkrankungen

Tabelle 5: Analyse von 94 PIAH nach Patienten mit und ohne Grunderkrankung.

zu untersuchende Variable	PIAH mit Grunderkrankung n=40 (43%)	PIAH ohne Grunderkrankung n=54 (57%)	p-Wert *
Geschlecht			0,770
männlich	24 (60,0%)	34 (63,0%)	
weiblich	16 (40,0%)	20 (37,0%)	
Alter in Jahren (Median, IQR)	8,6 (3,5-13,0)	5,7 (1,6-10,8)	0,120
Alter in Jahren			0,061
<6	13 (32,5%)	28 (51,9%)	
≥6	27 (67,5%)	26 (48,1%)	
Hospitalisierungsdauer in Tagen (Median, IQR)	4,5 (3,0-6,0)	4,0 (3,0-6,0)	0,445
Komplikation			0,008
ja	22 (55,0%)	15 (27,8%)	
nein	18 (45,0%)	39 (72,2%)	
Intensivstation			0,396
ja	4 (10,0%)	2 (3,7%)	
nein	36 (90,0%)	52 (96,3%)	

* Berechnung des p-Wertes mittels Chi-Quadrat-Test / exaktem Test nach Fisher oder Mann-Whitney-U-Test

4.1.1.5 Influenza-Impfstatus

Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme waren vier Kinder gegen saisonale oder pandemische Influenza geimpft. Drei Kinder (3% aller PIAH) waren gegen PIA geimpft, darunter zwei Kinder mit einer Grunderkrankung (Asthma bronchiale). Der Zeitpunkt der Impfung lag bei zwei Patienten fünf Tage und bei einem Patienten etwa zwei Monate vor der Hospitalisierung. Ein zuvor gesunder Patient war gegen saisonale Influenza geimpft, der Zeitpunkt der Impfung ist allerdings nicht bekannt. Von den sechs Kindern mit schwerer Komplikation (Behandlung auf ITS) war keines gegen saisonale oder pandemische Influenza A geimpft.

Ergebnisse

Laut STIKO wäre für Kinder > 6 Monate mit einer chronischen Grunderkrankung eine Impfung gegen saisonale und pandemische Influenza und für alle anderen Kinder > 6 Monate die Impfung gegen PIA empfohlen gewesen (RKI 2009a). Von den 40 Patienten mit PIAH und einer Grunderkrankung waren zwei (5%) gegen PIA geimpft. Von 54 Patienten zuvor gesunden Patienten mit PIAH war ein Kind (2%) gegen PIA und ein Kind (2%) gegen saisonale Influenza geimpft.

4.1.1.6 Ansteckungsquellen

Eine oder mehrere bestätigte oder mögliche Ansteckungsquellen waren für 48 (51 %) Patienten dokumentiert, mit insgesamt 64 Angaben zu Infektionsquellen. Unterschieden wurde zwischen einer möglichen Ansteckung durch einen Influenza-Verdachtsfall (35 mögliche Infektionsquellen) oder laborbestätigte Influenza (29 Infektionsquellen). Die häufigsten Ansteckungsquellen waren Geschwisterkinder (n=30, 47% aller Infektionsquellen) gefolgt von der Mutter der Patienten (n=15, 23%). Weitere Ansteckungsquellen waren andere (n=11, 17%), der Vater (n=7, 11%) oder die Großeltern (n=1, 2%) der Patienten (**Tabelle 6**). Unter „andere“ wurden Kindergarten, Schule, Freunde oder „Behinderteneinrichtung“ genannt. Unter den 30 angegebenen Geschwisterkindern waren 13 Geschwisterkinder, die zur selben Zeit in stationärer Behandlung waren.

Tabelle 6: Mögliche Influenza-Ansteckungsquellen bei 48 Patienten mit PIAH. Es wurden 64 Ansteckungsquellen gezählt. Angaben in % der 64 Ansteckungsquellen.

Ansteckungsquelle	Anzahl (n)	Prozent (%)
Influenza-Verdachtsfall	35	54,7
Mutter	13	20,3
Geschwister	13	20,3
Vater	6	9,4
Andere	2	3,1
Großeltern	1	1,6
Laborbestätigte Influenza	29	45,3
Geschwister	17	26,6
Andere	9	14,1
Mutter	2	3,1
Vater	1	1,6
Großeltern	0	0,0
Gesamt	64	100

Mehrfachnennungen möglich

4.1.2 Diagnostik

4.1.2.1 Influenza-Diagnostik

Der virologische Nachweis von Influenza A (H1N1) 2009 erfolgte bei allen 94 Patienten mittels PCR aus Nasenrachensekreten, Nasenrachenabstrichen oder Trachealsekreten. Bei 63 Patienten erfolgte der Nachweis direkt mittels PCR und bei 31 Patienten wurde zunächst eine IF-Diagnostik durchgeführt. Bei diesem Verfahren wird das zu untersuchende Material erst auf verschiedene Atemwegserreger (Influenza A und B, Adenoviren, RSV, Parainfluenza 1/2/3) getestet. Bei positivem Influenza A-Nachweis erfolgt ein Subtypennachweis mittels PCR.

Bei 92 Patienten erfolgte der Labornachweis vom Virologischen Institut der Universität Würzburg, bei zwei Patienten wurde Influenza A (H1N1) 2009 mittels PCR in einem externen Labor nachgewiesen. Der Nachweis erfolgte hier einen und sechs Tage vor der stationären Aufnahme in eine der beteiligten Kliniken.

Das zu Grunde liegende diagnostische Material ist für alle 92 Patienten mit internem Nachweis vom Virologischen Institut der Universität Würzburg bekannt. Am häufigsten wurden Nasenrachensekrete (n=79, 86% der 92 Patienten) verwendet, bei zehn Patienten (11%) wurden Nasenrachenabstriche und bei drei Patienten (3%) Trachealsekrete untersucht.

Am häufigsten erfolgte die Entnahme des Materials für die virologische Diagnostik am Tag der Aufnahme (n=37) oder am Folgetag (n=47). Am zweiten Tag nach der Aufnahme erfolgten fünf, am dritten Tag eine und am vierten Tag zwei Entnahmen.

Bei 14 der 94 Patienten lag zusätzlich ein Schnelltest zum Influenza-Nachweis vor, welcher in elf Fällen positiv und in drei Fällen negativ war. Als Material für den Schnelltest wurde in 12 Fällen ein Nasenrachenabstrich und in je einem Fall Trachealbeziehungsweise Nasenrachensekret verwendet.

4.1.2.2 Weitere Diagnostik

Andere respiratorische Viren:

Neben den Infektionen mit PIA-Viren waren keine Koinfektionen mit anderen viralen Erregern in der Patientenakte dokumentiert. Bei 31 Patienten wurde Influenza mittels IF nachgewiesen. Bei der IF werden neben dem Influenza-Virus weitere respiratorische Viren (RSV, Adenovirus und Parainfluenza 1,2 und 3) untersucht. Bei den 31 Untersuchungen ergab sich jedoch neben dem Influenza-Nachweis kein positiver Befund bei den oben genannten respiratorischen Viren. Neben der PIA wurde auch kein anderes Influenza-Virus nachgewiesen. Bei einem Patienten wurde ein Abstrich für einen RSV-Schnelltest entnommen. Dieser fiel negativ aus.

Blutkulturen:

Blutkulturen wurden in 26 Fällen (28%) abgenommen, in keiner Kultur konnten bakterielle Erreger nachgewiesen werden.

Mikrobiologische Diagnostik:

Eine zusätzliche mikrobiologische Atemwegsdiagnostik erfolgte bei 23 Patienten (25 untersuchte Proben) (**Tabelle 7**). Die am häufigsten untersuchten Materialien und durchgeführte Diagnostik waren Nasenrachenabstriche (n=13, 52% aller 25 Proben), Abstriche für Streptokokken-Schnelltests (n=7, 28%) und Trachealsekret (n=3, 12%). Jeweils einmal (je 4%) untersucht wurden ein Nasenrachensekret und ein Rachenabstrich speziell auf Mykoplasmen. **Tabelle 7** zeigt welche spezifischen Erreger nachgewiesen werden konnten und aus welchem Material sie isoliert wurden.

In zehn Proben von zehn verschiedenen Patienten wurden insgesamt 14 verschiedene Erreger nachgewiesen, darunter 13 Bakterienarten und eine Pilzart (**Tabelle 8**). Bei diesen zehn Patienten mit Erregernachweis in der mikrobiologischen Diagnostik hatten drei eine Pneumonie, vier eine Bronchitis und zwei eine Otitis media. Eine antibiotische Therapie erhielten acht und eine antivirale Therapie drei Patienten (**Tabelle 8**).

Tabelle 7: Atemwegsdiagnostik bei Patienten mit PIAH. Untersuchtes Material und nachgewiesene Erreger bei 25 untersuchten Proben von 23 Patienten. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl der nachgewiesenen Erreger (n=19).

Untersuchtes Material	Anzahl der Proben (n)	davon positiv (n)	Nachgewiesene Erreger	Anzahl (n)	Prozent (%)
Nasenrachenabstrich	13	9	Gesamt	17	89,5
			<i>Acinetobacter baumannii complex</i>	1	5,3
			<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	5,3
			<i>Enterobacter cloacae</i>	2	10,5
			<i>Escherichia coli</i>	1	5,3
			<i>Haemophilus influenzae</i>	1	5,3
			<i>Haemophilus species</i>	1	5,3
			<i>Staphylococcus aureus</i>	4	21,1
			<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	5,3
			<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	5,3
			gram-positive Stäbchen	1	5,3
			hämolysierende Streptokokken	1	5,3
			koagulase-negative Staphylokokken	1	5,3
			<i>Candida albicans</i>	1	5,3
Streptokokken-Schnelltest	7	0			
Trachealsekret	3	1	Gesamt	2	10,5
			<i>Candida albicans</i>	1	5,3
			<i>Serratia marcescens</i>	1	5,3
Nasenrachensekret	1	0			
Rachenabstrich auf Mykoplasmen	1	0			
Gesamt	25	10		19	100%

Tabelle 8: Klinische und therapeutische Charakteristika bei zehn Patienten mit Erregernachweis bei mikrobiologischer Atemwegsdiagnostik.

Patient	Untersuchtes Material	Erregernachweis	CRP mg/dl	IOLW	Pneumonie	Bronchitis	Otitis media	antibiotische Therapie	antivirale Therapie
1	Nasentracheenabstrich	<i>Acinetobacter baumannii complex</i>	3,4	ja	ja			ja	
2	Nasentracheenabstrich	<i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i>	1,8	ja			ja	ja	
3	Nasentracheenabstrich	<i>Enterobacter cloacae</i> hämolyisierende Streptokokken	2,8	ja	ja			ja	ja
4	Nasentracheenabstrich	<i>Escherichia coli</i>	1,2	ja		ja	ja		
5	Nasentracheenabstrich	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus species</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	6,8	ja		ja		ja	ja
6	Nasentracheenabstrich	<i>Staphylococcus aureus</i>	<1	ja					
7	Nasentracheenabstrich	<i>Staphylococcus aureus</i> koagulase-negative Staphylokokken gram-positive Stäbchen	k.A.	ja		ja		ja	
8	Nasentracheenabstrich	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Candida albicans</i>	3,0	ja				ja	
9	Nasentracheenabstrich	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,4	ja	ja	ja		ja	
10	Trachealsekret	<i>Serratia marcescens</i> <i>Candida albicans</i>	<1	ja				ja	ja

Ergebnisse

CRP-Wert:

Eine CRP-Wert-Bestimmung wurde bei 92 Patienten (98%) durchgeführt. Der CRP-Wert lag im Median bei 1,1 (IQR: 0,3-2,9) und maximal bei 23,05 mg/dl.

Liquordiagnostik:

Bei vier Kindern (4%) erfolgte eine Liquorpunktion zum Ausschluss einer Meningitis. Symptome, die auf eine Meningitis hinwiesen, waren Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, ausgeprägtes Krankheitsgefühl sowie Vorwölbung der großen Fontanelle bei einem Säugling. In keinem der Punktate wurden virale oder bakterielle Erreger nachgewiesen. Der Liquorstatus war bis auf einen erhöhten und einen leicht erniedrigten Glukosewert unauffällig (**Tabelle 9**).

Tabelle 9: Liquorstatus der vier Patienten mit PIAH und Liquorpunktion.

	Alter	Zellzahl (/mm ³)	Leukozyten (/mm ³)	Eiweiß (mg/dl)	Glucose (mg/dl)	Erreger
Normwerte		<4	<4	0-50	50-73	-
Patient 1	2 Monate	3	3	46,0	46	-
Patient 2	6 Jahre	k. A.	k. A.	10,9	54	-
Patient 3	10 Jahre	<1	<1	35,0	125	-
Patient 4	12 Jahre	1	1	25,6	50	-

Röntgen-Thorax:

Ein Röntgen-Thorax-Befund war für 30 Patienten (32%) dokumentiert und bei 28 Patienten auffällig. Die häufigsten radiologischen Zeichen, die in den Röntgen-Thorax-Befunden beschrieben wurden, waren (streifige) Verdichtungen / Infiltrate (n=17, 57% aller 30 Röntgen-Thorax Untersuchungen) und Zeichnungsvermehrung sowie Überblähung (jeweils n=5, 17%). Die am häufigsten angegebenen Diagnosen waren (Peri-) Bronchitis (n=10, 33%) und Pneumonie (n=6, 20%) (**Tabelle 10**).

Ergebnisse

Tabelle 10: Radiologische Zeichen und Diagnosen bei 30 Röntgenthorax-Untersuchungen bei Patienten mit PIAH. Die Prozentangaben beziehen sich auf die 30 Untersuchungen.

Radiologische Zeichen und Diagnosen	Anzahl (n)	Prozent (%)
Radiologische Zeichen		
(Streifige) Verdichtungen / Infiltrate	17	56,7
Zeichnungsvermehrung	5	16,7
Überblähung	5	16,7
Belüftungsstörung	2	6,7
vorbestehende Dystelektasen, chronische Veränderungen	2	6,7
Radiologische Diagnosen		
(Peri-) Bronchitis	10	33,3
Pneumonie	6	20,0
Pleuraerguss	2	6,7
Pneumothorax	1	3,3
Mediastinal- und Weichteilemphysem	1	3,3

Mehrfachnennungen sind möglich

4.1.3 Klinisches Erscheinungsbild

4.1.3.1 Aufnahmegrund

Es wurden 189 Aufnahmegründe für die stationäre Behandlung von 94 Patienten angegeben. Für die vordefinierten Aufnahmegründe gab es 119 Nennungen und für 70 Patienten wurden zusätzlich andere Aufnahmegründe genannt.

Unter den vordefinierten Aufnahmegründen war Fieber am häufigsten (n=53, 56% der 94 Patienten) (**Tabelle 11**). Es folgten Pneumonie (n=20, 21%), Trinkverweigerung (n=17, 18%) und Atemnot bei 13 Patienten (14%). Kein Kind wurde zum Zweck der Isolierung stationär aufgenommen. Bei den neurologischen Symptomen handelte es sich in sieben Fällen um cerebrale Krampfanfälle und in einem Fall um ein apathisches Kind.

In der Gruppe „andere Aufnahmediagnosen“ konnten sieben Untergruppen gebildet werden (**Tabelle 11**), am häufigsten waren hier gastrointestinale Symptome und Atemwegsinfektionen mit je 16 Nennungen. Unter „Sonstige Gründe“ sind 16 Aufnahmegründe zusammengefasst, die keiner der Untergruppen zugeordnet werden konnten (z.B. Arzneimittelalexanthem, Harnwegsinfektion, Synkope).

Ergebnisse

Tabelle 11: Häufigkeiten der Aufnahmegründe bei 94 Patienten mit PIAH. Die Prozentangaben beziehen sich auf die 94 Patienten.

Aufnahmegründe	Anzahl (n)	Prozent (%)
Vordefinierte Aufnahmegründe bei 94 Patienten	119	
Fieber	53	56,4
Pneumonie	20	21,3
Trinkverweigerung	17	18,1
Atemnot	13	13,8
Neurologische Symptomatik	8	8,5
Bronchitis	8	8,5
Andere Aufnahmegründe bei 94 Patienten	75	
Sonstige Gründe	16	17,0
Gastrointestinale Symptomatik	16	17,0
Atemwegsinfektionen (ausgenommen Pneumonie und Bronchitis)	16	17,0
Influenza-Infektion	12	12,8
Verschlechterung des Allgemeinzustandes z.A. Meningitis	5	5,3
Asthma bronchiale	4	4,3
soziale Indikation	3	3,2

Mehrfachnennungen sind möglich

4.1.3.2 Symptomatik

Für die 94 Patienten wurden insgesamt 325 Symptome bei stationärer Aufnahme beschrieben. Die häufigsten klinischen Symptome bei allen Patienten (**Tabelle 12**) waren Husten (n=75, 80% der 94 Patienten), Fieber (n=73, 78%) und Rhinitis (n=48, 51%) gefolgt von Nahrungs- und Trinkschwäche (n=36, 38%). Unter den < 1-Jährigen (n=12) und 1- bis 5-Jährigen (n=29) war Fieber das häufigste Symptom (n=10, 83% der 12 Patienten und n=25, 86% der 29 Patienten). Die Symptome Erbrechen, Kopf- und Halsschmerzen und Myalgien waren bei älteren Kindern (6-17 Jahre) häufiger.

Der Zeitpunkt des Symptombeginns vor stationärer Aufnahme war für 92 Kinder und Jugendliche (98%) angegeben. Zwischen Zeitpunkt des Symptombeginns und stationärer Aufnahme lagen im Median zwei Tage (IQR: 1-3). Die Anzahl an Tagen zwischen Symptombeginn und Tag des Influenza-Nachweises lag im Median bei zwei Tagen (IQR: 1-3) und maximal bei neun Tagen.

Ergebnisse

Eine gastrointestinale Symptomatik (Erbrechen oder Diarrhoe) bestand bei 26 Patienten (28%) zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme. Bei drei der 26 Patienten mit gastrointestinaler Symptomatik erfolgte die Einweisung bei Verdacht auf Appendizitis.

Tabelle 12: Klinische Symptomatik der 94 Patienten mit PIAH bei stationärer Aufnahme unterteilt nach verschiedenen Altersklassen. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl der Kinder der jeweiligen Altersklasse.

Symptome	Alter in Jahren (n)			
	<1 (n=12)	1-5 (n=29)	6-17 (n=53)	<18 (n=94)
Husten	8 (67%)	23 (79%)	44 (83%)	75 (80%)
Fieber (Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$)	10 (83%)	25 (86%)	38 (72%)	73 (78%)
Rhinitis	6 (50%)	18 (62%)	24 (45%)	48 (51%)
Nahrungs- und Trinkverweigerung	6 (50%)	14 (48%)	16 (30%)	36 (38%)
Kopfschmerzen	0 (0%)	2 (7%)	22 (42%)	24 (26%)
Erbrechen	0 (0%)	6 (21%)	15 (28%)	21 (22%)
Tachypnoe	3 (25%)	2 (7%)	8 (15%)	13 (14%)
Konjunktivitis	1 (8%)	4 (14%)	5 (9%)	10 (11%)
Halsschmerzen	0 (0%)	0 (0%)	9 (17%)	9 (10%)
Diarrhoe	2 (17%)	3 (10%)	3 (6%)	8 (9%)
Myalgien	0 (0%)	1 (3%)	7 (13%)	8 (9%)

Mehrfachnennungen sind möglich

4.1.3.3 Diagnosen

Es wurden acht Diagnosen klassifiziert, welche die Hauptmanifestationen der Influenza-Infektionen bei den Kindern und Jugendlichen beschreiben. Insgesamt gab es 138 Nennungen für 88 Patienten (94%). Sechs Patienten konnte keine der acht Diagnosen zugeordnet werden. Die stationäre Behandlung erfolgte bei diesen Patienten beispielsweise auf Grund einer gastrointestinalen (Erbrechen, V.a. Appendizitis) oder neurologischen Symptomatik (Kopfschmerzen, V.a. Meningitis). Die häufigste Manifestation der Influenza-Infektion war die Infektion der oberen Luftwege (IOLW) bei 84 aller 94 Patienten (89%), gefolgt von einer Infektion der unteren Luftwege in Form einer Bronchitis (n=20, 21%) oder Pneumonie (n=16, 17%) (**Tabelle 13**). Von den 20 Bronchitiden waren neun obstruktiv und unter den Pneumonien war eine sekundär bakterielle Pneumonie.

Ergebnisse

Tabelle 13: Diagnosen bei 88 Kindern mit PIA (94%) nach verschiedenen Altersklassen. Die Prozentangaben beziehen sich die Anzahl an PIAH-Patienten in der jeweiligen Altersklasse.

Diagnosen	Alter in Jahren (n)			
	<1 (n=12)	1-5 (n=29)	6-17 (n=53)	<18 (n=94)
IOLW	10 (83%)	26 (90%)	48 (91%)	84 (89%)
Bronchitis	5 (42%)	4 (14%)	11 (21%)	20 (21%)
<i>davon obstruktive Bronchitis</i>	5 (42%)	0 (0%)	4 (8%)	9 (10%)
Pneumonie	3 (25%)	6 (21%)	7 (13%)	16 (17%)
<i>davon sekundär bakterielle Pneumonie</i>	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	1 (1%)
Cerebraler Krampfanfall	0 (0%)	4 (14%)	3 (6%)	7 (7%)
Laryngitis / Pseudokrupp	1 (8%)	0 (0%)	5 (9%)	6 (6%)
Otitis media	2 (17%)	1 (3%)	0 (0%)	3 (3%)
Status asthmaticus	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	1 (1%)
ARDS	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	1 (1%)
Gesamt	21	41	76	138

Mehrfachnennungen sind möglich

4.1.4 Komplikationen und mögliche Folgeschäden

4.1.4.1 Komplikationen

Es sind 54 Komplikationen der Influenza-Erkrankung bei 37 Kindern und Jugendlichen (39% der 94 Patienten) aufgetreten. Zu den Komplikationen zählten unter anderem Infektionen des unteren Respirationstraktes. Diese stellten die häufigste Komplikation in Form einer Bronchitis (n=20, 37% aller Komplikationen) oder einer Pneumonie (n=16, 30%) (**Tabelle 14**) dar. Sieben Kinder erlitten einen cerebralen Krampfanfall im Rahmen der Influenza-Infektion (13% der Komplikationen). Bei sechs Patienten (11%) war eine intensivstationäre Behandlung notwendig, drei Kinder (6%) wurden intratracheal beatmet. Die Komplikationen ARDS und Status asthmaticus sind jeweils einmal (2%) aufgetreten. **Tabelle 15** zeigt die Verteilung der Komplikationen nach Altersgruppen für alle 94 Patienten.

Die Patienten mit cerebralem Krampfanfall waren zwischen einem und 14 Jahren alt. Drei Krampfanfälle waren generalisiert tonisch-klonisch, zwei waren fokal. Bei zwei Patienten ist eine Epilepsie als Grunderkrankung bekannt (**Tabelle 16**).

Ergebnisse

Tabelle 14: Häufigkeiten der Komplikationen der PIA bei 94 Patienten mit PIAH. Die Prozentangaben beziehen sich die Gesamtzahl der Komplikationen (n=54).

Komplikationen	Anzahl (n)	Prozent (%)
Bronchitis/Bronchiolitis	20	37,0
Pneumonie	16	29,6
Cerebraler Krampfanfall	7	13,0
Intensivstationäre Behandlung	6	11,1
Intratracheale Beatmung	3	5,6
ARDS	1	1,9
Status asthmaticus	1	1,9
Gesamt	54	100%

Tabelle 15: Häufigkeiten der Komplikationen der PIA bei 94 Patienten mit PIAH nach Altersgruppen. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl an Kindern der jeweiligen Altersgruppe.

Komplikationen	Alter in Jahren (n)			
	<1 (n=12)	1-5 (n=29)	6-17 (n=53)	<18 (n=94)
Bronchitis	5 (42%)	4 (14%)	11 (21%)	20 (21%)
Pneumonie	3 (25%)	6 (21%)	7 (13%)	16 (17%)
Cerebraler Krampfanfall	0 (0%)	4 (14%)	3 (6%)	7 (7%)
Intensivstationäre Behandlung	1 (8%)	0 (0%)	5 (9%)	6 (6%)
Intratracheale Beatmung	0 (0%)	0 (0%)	3 (6%)	3 (3%)
Sekundär bakterielle Pneumonie	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	1 (1%)
ARDS	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	1 (1%)
Status asthmaticus	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	1 (1%)

Mehrfachnennungen sind möglich

Tabelle 16: Charakterisierung der Krampfanfälle bei sieben Patienten mit PIAH und Infekt-assoziiertem cerebralem Krampfanfall.

Alter	Anfallsart	neurologische Grunderkrankung
<u>Einfacher fieberassoziierter Krampfanfall</u>		
1J	Fieberassoziierter Krampfanfall (generalisiert, tonisch-klonisch)	nicht bekannt
2J	Fieberassoziierter Krampfanfall	nicht bekannt
3J	Fieberassoziierter Krampfanfall (generalisiert, tonisch-klonisch)	nicht bekannt
5J	rezidivierender fieberassoziierter Krampfanfall	nicht bekannt
<u>Komplizierter fieberassoziierter Krampfanfall</u>		
10J	Krampfanfall im Rahmen eines fieberhaften Infektes (generalisiert, tonisch-klonisch)	Epilepsie
10J	Komplex-fokaler Krampfanfall	Tuberöse Sklerose, Epilepsie
14J	fokaler cerebraler Krampfanfall	nicht bekannt

4.1.4.2 Intensivstationäre Behandlung

Eine Betreuung auf einer ITS war bei sechs Patienten (6%) notwendig. Alle ITS-Fälle traten im Zeitraum von Oktober bis Dezember 2009 auf (**Abb. 7**). Das Alter der Patienten mit intensivstationärer Behandlung betrug im Median 10,4 Jahre (IQR: 6-14), das männliche Geschlecht dominierte mit 83%. Die intensivstationäre Verweildauer lag im Median bei drei Tagen (IQR: 2-6), die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus lag im Median bei sieben Tagen (IQR: 3-18). Bei vier der sechs Intensivstationspatienten (67%) lag eine chronische Grunderkrankung vor. Die Hälfte der Patienten auf ITS (n=3) wurde für die Dauer von einem, vier beziehungsweise fünf Tagen mechanisch beatmet.

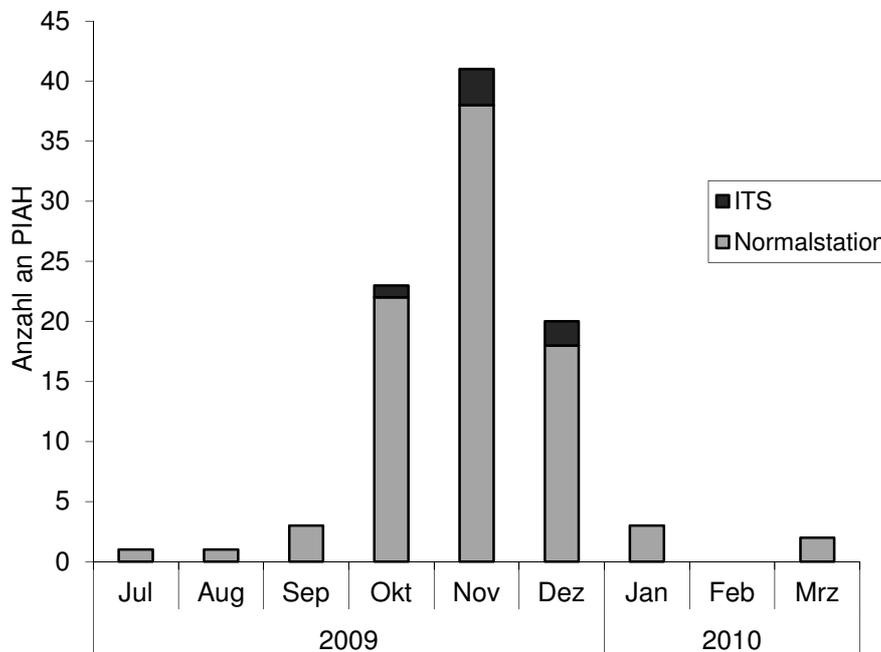


Abb. 7: Saisonale Verteilung der 94 Patienten mit PIAH untergliedert in Aufnahme auf Normalstation oder ITS (Aufnahmedatum).

Einzelfallbeschreibung der sechs Patienten auf ITS:

Patient 1: Säugling, zwei Monate, mit angeborenem Herzfehler

Ein zwei Monate alter Säugling wurde auf Grund von Desaturationen und einer Pneumonie auf ITS behandelt. Es handelt sich um ein ehemaliges Frühgeborenes (36+1 SSW) mit angeborenem Herzfehler (Ventrikelseptumdefekt, rechter Aortenbogen, persistierende obere Hohlvene) und Ösophagusatresie. Die stationäre Aufnahme erfolgte bei Fieber, Diarrhoe und Sättigungsabfällen am Heimmonitor. Im Stuhl wurden *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae* und *Klebsiella oxytoca* nachgewiesen, im Röntgen-Thorax zeigte sich eine streifige Zeichnungsvermehrung im Sinne einer Pneumonie. Bei Vorwölbung der großen Fontanelle erfolgte zum Ausschluss einer Meningitis eine Lumbalpunktion, welche unauffällig war. Der Aufenthalt auf ITS dauerte drei Tage, der stationäre Aufenthalt 31 Tage. Es erfolgte eine Therapie mit Inhalationen (Salbutamol) und Antibiotika (i.v., neun Tage) sowie mit Sauerstoff.

Patient 2: 8-jähriger Junge ohne Grunderkrankung

Ein 8-jähriger Junge ohne prädisponierende Grunderkrankungen mit Bronchitis und Laryngitis mit Aryödem. Die Vorstellung in der Ambulanz erfolgte bei plötzlichen Atemproblemen, Husten, Heiserkeit sowie starken Halsschmerzen und Fieber. Eine Laryngoskopie zeigte eine Schwellung eines Aryhöckers, weshalb der Patient auf ITS aufgenommen wurde und eine Therapie mit Katecholaminen (p.i.), Solu-Decortin (i.v.) und Antibiotika (i.v., drei Tage) erhielt. Auf Grund der regredienten Schwellung und Symptomatik wurde das Kind nach zwei Tagen auf eine Normalstation verlegt und nach einem weiteren Tag aus dem Krankenhaus entlassen.

Patient 3: 10-jähriger Junge mit cerebralem Krampfanfall und schwerer neurologischer Grunderkrankung

Bei einem 10-jährigen Jungen erfolgte die stationäre Aufnahme auf Grund eines generalisierten tonisch-klonischen Krampfanfalls im Rahmen eines fieberhaften Infekts. Nach zweimaligen Erbrechen während des Krampfanfalls und somit Verdacht auf Aspiration, wurde eine intensivstationäre Behandlung veranlasst. Als Grunderkrankungen lagen eine chronische neurologische (angeborene komplexe

Ergebnisse

Hirnfehlbildung mit schwer einstellbarer Epilepsie mit Statusneigung; spastische tetraplegische Cerebralparese) und pulmonale (Z.n. Tracheotomie und Tracheostomaanlage) Erkrankung vor. Bei Verdacht auf eine bakterielle Superinfektion (Nachweis *Serratia marcescens* im Trachealsekret) erfolgte eine antibiotische Behandlung (i.v. für drei Tage und p.o. für einen Tag). Außerdem wurden Oseltamivir und bei Desaturationen Sauerstoff verabreicht. Die Aufenthaltsdauer auf ITS betrug einen Tag, die stationäre Aufenthaltsdauer lag bei drei Tagen.

Patient 4: 10-jähriger Junge mit tuberöser Sklerose als Grunderkrankung

Ein 10-jähriger Junge mit tuberöser Sklerose als Grunderkrankung wurde nach einem komplex fokalen cerebralen Krampfanfall stationär eingewiesen. Bei Verdacht auf eine stattgehabte Aspiration im Rahmen des Krampfanfalls und bei zunehmender Hypopnoe wurde der Patient in der Notaufnahme intubiert und auf eine ITS aufgenommen. Im Rahmen der tuberösen Sklerose sind bei dem Patienten ein cerebrales Anfallsleiden und ein Rhabdomyom im linken Ventrikel bekannt. Die Aufenthaltsdauer auf ITS lag bei sechs Tagen; die mechanische Beatmung erfolgte über einen Zeitraum von fünf Tagen. Eine Pneumonie wurde radiologisch bestätigt, eine Lumbalpunktion und mikrobiologisch untersuchtes Trachealsekret waren unauffällig. Als Behandlungsmaßnahmen wurden Antibiotika (i.v., zehn Tage), Katecholamine (i.v.) und Antiepileptika angewendet. Die Entlassung erfolgte nach 13 Tagen.

Patient 5: 12-jähriger Junge ohne Grunderkrankung

Ein 12-jähriger Junge ohne Vorerkrankungen wurde bei zunehmender Atemnot nach exzessivem Husten im Rahmen eines respiratorischen Infekts in eine externe Klinik aufgenommen. Im Röntgen-Thorax wurden ein Mediastinal- und Weichteilemphysem und kleine Pneumothoraces beidseits nachgewiesen, worauf die Verlegung auf die ITS einer anderen Klinik erfolgte. Auf Grund von respiratorischer Insuffizienz wurde der Patient für einen Tag intubiert und für drei Tage auf einer ITS behandelt. Es wurden Oseltamivir und Antibiotika (i.v., vier Tage) als Behandlungsmaßnahmen eingesetzt. Bei Verdacht auf Spontanpneumothoraces beidseits und erschwerter Atmung wurden kurzzeitig Bülaudrainagen angelegt. Die stationäre Aufenthaltsdauer lag bei sieben Tagen.

Patient 6: 16-jähriges Mädchen mit Adipositas und Nikotinabusus

Ein 16-jähriges Mädchen mit Adipositas (BMI >30) und Nikotinabusus wurde bei perakut aufgetretener Dyspnoe zunächst in ein externes Krankenhaus aufgenommen. Im CT-Thorax zeigten sich Dystelektasen sowie eine Zeichnungsvermehrung als Zeichen einer Pneumonie. Bei zunehmender respiratorischer Insuffizienz trotz nicht-invasiver Beatmung (Hinweis auf ARDS) wurde das Mädchen intubiert und in eine andere Klinik verlegt. Die Patientin war für vier Tage intubiert, sie erhielt eine Behandlung mit Oseltamivir (Beginn am Tag der Aufnahme auf ITS, für fünf Tage), Antibiotika (i.v., sechs Tage) und Katecholaminen (i.v., vier Tage). Eine untersuchte Blutkultur sowie untersuchtes Trachealsekret waren steril. Die Patientin war für sechs Tage in intensivstationärer Behandlung und wurde in die überweisende Klinik zur weiteren stationären Überwachung rückverlegt.

4.1.4.3 Risikofaktoren

Patienten mit schwerer Influenza-Erkrankung (Patienten mit Pneumonie, sekundär bakterieller Pneumonie, Status asthmaticus, ARDS, intratrachealer Beatmung, intensivstationärer Behandlung, intravenöser Therapie mit Katecholaminen oder intravenöser antibiotischer Therapie) hatten eine signifikant längere stationäre Aufenthaltsdauer (Mann-Whitney-U-Test, $p < 0,001$). Mittels binär logistischer Regressionsanalysen wurden potentielle Risikofaktoren für einen schweren Verlauf der Influenza-Erkrankung getestet (**Tabelle 17**). Keine der untersuchten Variablen erwies sich in der vorliegenden Studie als signifikanter Risikofaktor für die Outcome-Variable, daher wurde die Regressionsanalyse nicht weiter fortgesetzt.

Tabelle 17: Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse mit „Schwerer Verlauf der Erkrankung“ als abhängige Variable.

Unabhängige Variable	p-Wert	Odds Ratio	95% Konfidenz- Intervall
Geschlecht weiblich	0,650	1,24	0,49-3,19
Alter \geq 6 Jahre	0,441	1,43	0,58-3,54
Grunderkrankung vorhanden	0,663	1,22	0,49-3,04
Adipositas	0,424	0,52	0,11-2,58
Asthma bronchiale	0,861	1,14	0,27-4,77
Neurologische Grunderkrankung	0,861	0,86	0,16-4,57

4.1.4.4 Folgeschäden

Mit Ausnahme von einer Patientin waren bei den 94 Patienten mit PIAH zum Zeitpunkt der Entlassung keine Folgeschäden bekannt oder zu erwarten.

Bei einer 14-jährigen Patientin kann aufgrund einer zeitlichen Assoziation die Influenza-Infektion als möglicher Trigger der Erstmanifestation einer Multiplen Sklerose in Betracht gezogen werden. Die stationäre Aufnahme der Patientin erfolgte zunächst nach einem Krampfanfall im Rahmen eines fieberhaften Atemwegsinfekts. Während des stationären Aufenthaltes bestanden weiterhin neurologische Auffälligkeiten mit einer Gangunsicherheit, verlangsamten Sprache und leichten Koordinationsstörungen, welche erstmals den Verdacht auf Multiple Sklerose aufkommen ließen. Im Elektroenzephalogramm zeigten sich Verlangsamungen sowie der Verdacht auf epilepsietypische Potentiale. In der kraniellen Magnetresonanztomographie waren Entmarkungsherde zu sehen. Bei dringendem Verdacht auf die Erstmanifestation einer kindlichen Multiplen Sklerose wurde die Patientin nach einem 4-tägigen ersten Aufenthalt zur weiteren Abklärung der Erkrankung einige Tage später ein zweites Mal stationär aufgenommen. Es wurde eine Liquoruntersuchung durchgeführt, wobei im Liquor oligoklonale Banden und eine intrathekale Synthese von IgG-Antikörpern gegen Röteln-Viren festgestellt wurden, was für eine chronisch entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems mit Autoimmuncharakter sprach. Ein halbes Jahr später konnte die Diagnose einer juvenilen Multiplen Sklerose auf Grund des positiven McDonald-Kriteriums der zeitlichen Dissemination gestellt werden. Es wurde eine immunmodulatorische Therapie mit Betaferon subkutan begonnen.

4.1.5 Behandlungsmaßnahmen

Zur Behandlung der Influenza und ihrer Komplikationen wurden sowohl medikamentöse als auch nicht-medikamentöse Behandlungsmaßnahmen eingesetzt. Die häufigste medikamentöse Behandlungsmaßnahme war die symptomatische Therapie (n=83, 89% der Patienten) mit Antipyretika oder abschwellenden Nasentropfen (**Tabelle 18**). Als nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen wurden die Sauerstofftherapie und Intubation angewandt.

Ergebnisse

Tabelle 18: Behandlungsmaßnahmen und deren Anwendungsdauer bei 94 Patienten mit PIAH. Die Behandlungsdauer ist in Tagen (Median und IQR) angegeben. Die Prozentangaben beziehen sich auf 94 Patienten.

Behandlungsmaßnahmen	Anzahl (n)	Prozent (%)	Dauer (Tage)
<u>Medikamentös</u>			
Symptomatische Therapie	84	89,4	k.A.
Antipyretische Therapie	76	80,9	k.A.
Nasentropfen	54	57,4	k.A.
Inhalationstherapie	44	46,8	k.A.
Antibiotika p.o. oder i.v.	28	29,8	
Antibiotika i.v.	22	23,4	5 (3-6)
Antibiotika p.o.	16	17,0	4 (1-6)
Osetamivir (Tamiflu®)	23	24,5	3 (2-5)
Katecholamine p.i. oder i.v.	13	13,8	
Katecholamine p.i.	11	11,7	1 (1-2)
Katecholamine i.v.	2	2,1	jeweils 4
<u>Nicht-medikamentös</u>			
Sauerstoffgabe	16	17,0	k.A.
Mechanische Beatmung	3	3,2	2/4/5

Mehrfachnennungen sind möglich

4.1.5.1 Symptomatische Therapie

Eine symptomatische Therapie war die häufigste Behandlungsmaßnahme, die 84 Patienten (89% aller 94 Patienten) erhielten. Als symptomatische Therapie wurden Antipyretika (Ibuprofen und Paracetamol) bei 76 Kindern (81%) und abschwellende Nasentropfen bei 54 Kindern (57%) angewendet.

4.1.5.2 Inhalationstherapie

Eine Inhalationstherapie erhielten 44 Patienten (47%), am häufigsten wurde Salbutamol (n=34, 77% aller verwendeten Inhalativa) verabreicht. Des Weiteren erfolgten Inhalationen mit Atrovent (n=13, 30%), NaCl (n=10, 23%) oder Glukokortikoiden (n=4, 9%). Von 13 Kindern mit einer pulmonalen Grunderkrankung erhielten zehn (77%) eine inhalative Therapie (80% der Patienten mit Asthma, der Patient mit Mukoviszidose und 75% der Kinder mit einer anderen chronischen Lungenerkrankung).

4.1.5.3 Antibiotische Therapie

Die Gabe von Antibiotika war eine häufige therapeutische Maßnahme. 28 Patienten (30% der 94 Patienten mit PIAH) erhielten Antibiotika in intravenöser oder oraler Applikation. Bei 22 Kindern (23%) wurde die antibiotische Therapie i.v. und bei 16 Kindern (17%) p.o. verabreicht. Die Behandlungsdauer betrug im Median fünf Tage (IQR: 3-6) bei i.v. beziehungsweise vier Tage (IQR: 1-6) bei p.o. applizierten Medikamenten.

Tabelle 19: Verabreichte Antibiotika-Klassen und Wirkstoffe bei 94 Patienten mit PIAH.

Substanzgruppe	Anzahl (n)	Wirkstoff	Anzahl (n)	i.v. (n)	p.o. (n)
Beta-Laktam-Antibiotika	37				
Cephalosporine	14	Cefuroxim	10	10	3
		Cefotaxim	3	3	0
		Cefaclor	1	0	1
Aminopenicilline	13	Ampicillin	12	11	1
		Amoxicillin	1	0	1
Makrolide	10	Erythromycin	4	0	4
		Roxithromycin	1	0	1
		Clarithromycin	5	0	5
Aminoglykoside	3	Gentamycin	3	3	0
Carbapeneme	1	Meropenem	1	1	0
Tetracycline	1	Doxycyclin	1	1	0
Fluorchinolone	1	Ciprofloxacin	1	1	0
Nitroimidazole	1	Metronidazol	1	1	0
Gesamt	44		44	31	16

Mehrfachnennungen sind möglich

Die am häufigsten verabreichten Antibiotika stammen aus der Gruppe der Beta-Laktam-Antibiotika (n=37, 84% aller 44 verabreichten Antibiotika), genauer Cephalosporine (n=14, 32%), Aminopenicilline (n=13, 30%) und Makrolide (n=10, 23%) (**Tabelle 19**). 14 Patienten wurden vor ihrer Krankenhausaufnahme mit Antibiotika behandelt. Von den 28 Patienten mit antibiotischer Therapie hatten 13 eine Pneumonie als Komplikation (81% der 16 Patienten mit Pneumonie).

4.1.5.4 Antivirale Therapie

Als antivirale Therapie erhielten 23 Kinder (24% aller 94 Patienten) Oseltamivir (Tamiflu®). Keines der Kinder wurde mit Zanamivir (Relenza®) behandelt. Die Behandlungsdauer betrug im Median drei Tage (IQR: 2-5). Zwischen Symptombeginn und Therapiebeginn lagen zwischen null und neun Tagen. Bei einem Patienten wurde noch am selben Tag, bei acht Patienten am darauffolgenden Tag, bei jeweils fünf am zweiten und dritten Tag und bei drei erst nach dem dritten Tag nach Symptombeginn mit der Therapie begonnen. Für einen Patienten lagen hierzu keine Angaben vor. Bei drei Kindern (3% aller 94 Patienten) wurde vor der stationären Aufnahme mit der Therapie begonnen.

Tabelle 20: Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Oseltamivir-Therapie bei 94 PIAH.

zu untersuchende Variable	PIAH mit Oseltamivir n=23 (24%)	PIAH ohne Oseltamivir n=71 (76%)	p-Wert *
Geschlecht			0,01
männlich	9 (39%)	49 (69%)	
weiblich	14 (61%)	22 (31%)	
Alter in Jahren (Median, IQR)	6,4 (1,6-10,1)	10,2 (5,3-13,0)	0,049
Hospitalisierungsdauer in Tagen (Median, IQR)	4,0 (3,0-6,0)	4,0 (3,0-6,0)	0,679
Komplikation			0,339
Ja	11 (48%)	26 (37%)	
Nein	12 (52%)	45 (63%)	
Komplikation Pneumonie			0,345
Ja	2 (9%)	13 (18%)	
Nein	21 (91%)	58 (82%)	
Grunderkrankung			0,011
Ja	15 (65%)	25 (35%)	
Nein	8 (35%)	46 (65%)	

Patienten, die mit Oseltamivir behandelt wurden, waren signifikant häufiger Mädchen (p-Wert 0,01), waren jünger (p-Wert 0,049) und hatten häufiger eine Grunderkrankung (p-Wert 0,011). Die stationäre Aufenthaltsdauer (Median 4 Tage, IQR 3-6 Tage) war bei Patienten mit einer antiviralen Therapie nicht verkürzt (p-Wert 0,679). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von Komplikationen bzw. einer Pneumonie als Komplikation (**Tabelle 20**).

4.1.5.5 Katecholamintherapie

Katecholamine wurden bei 13 Patienten (14% aller 94 Patienten) angewendet. Unter diesen Patienten befanden sich drei auf ITS. Elf Patienten (12% der 94 Patienten) erhielten die Katecholamine p.i. für die Dauer von einem Tag im Median (IQR: 1-2), darunter alle sechs Patienten mit Laryngitis/Pseudokrapp. Systemisch wurden zwei Patienten (2%) für jeweils vier Tage behandelt. Inhalativ wurde Adrenalin, systemisch wurden Noradrenalin und Dobutamin verabreicht.

4.1.5.6 Sauerstoffgabe und maschinelle Beatmung

Eine Sauerstoffvorlage erhielten 16 Patienten (17% der 94 Patienten) auf Grund von Desaturationen. Acht dieser Patienten (50%) hatten eine Bronchitis, bei vier Patienten (25%) war Asthma bronchiale als chronische Grunderkrankung vorbekannt. Drei Patienten wurden für zwei, vier, und fünf Tage im Rahmen der intensivstationären Behandlung maschinell beatmet. Eine Pneumonie lag bei zwei der beatmeten Patienten vor, keines der Kinder hatte eine pulmonale Vorerkrankung.

4.1.6 Inzidenz Influenza-assoziiertes Hospitalisationen

Die Berechnung der Hospitalisations-Inzidenz für PIA bezieht sich auf 71 Patienten aus dem Haupteinzugsgebiet der Kliniken in Würzburg bestehend aus der Stadt und dem Landkreis Würzburg sowie dem angrenzenden Landkreis Kitzingen. Für die Gesamtgruppe der Patienten < 18 Jahre beträgt die Hospitalisations-Inzidenz 118/100.000 Kinder und Jugendliche. Die höchste Hospitalisations-Inzidenz wies mit 242/100.000 Kinder die Gruppe der < 1-Jährigen auf (**Abbildung 8**).

Zur besseren Vergleichbarkeit der Hospitalisations-Inzidenzen wurden für die drei vorhergehenden Saisons der PIA (Saison 2006/2007, 2007/2008 und 2008/2009) auf die gleiche Weise die Inzidenzen für saisonale Influenza A- assoziierte Hospitalisationen für Kinder < 18 Jahre berechnet. Die Gesamt-Inzidenz für Kinder < 18 Jahre lag während der drei Saisons zwischen 41 und 97/100.000 Kindern (**Tabelle 21**) und war damit niedriger als die Gesamt-Inzidenz für PIA (118/100.000). Für jüngere Kinder (bis einschließlich fünf Jahre) war die Hospitalisations-Inzidenz für PIA etwas niedriger

Ergebnisse

oder ähnlich hoch verglichen mit saisonaler Influenza A und für ältere Kinder (sechs bis 17 Jahre) war die Inzidenz für PIA deutlich höher als für saisonale Influenza A in den vorhergehenden Saisons.

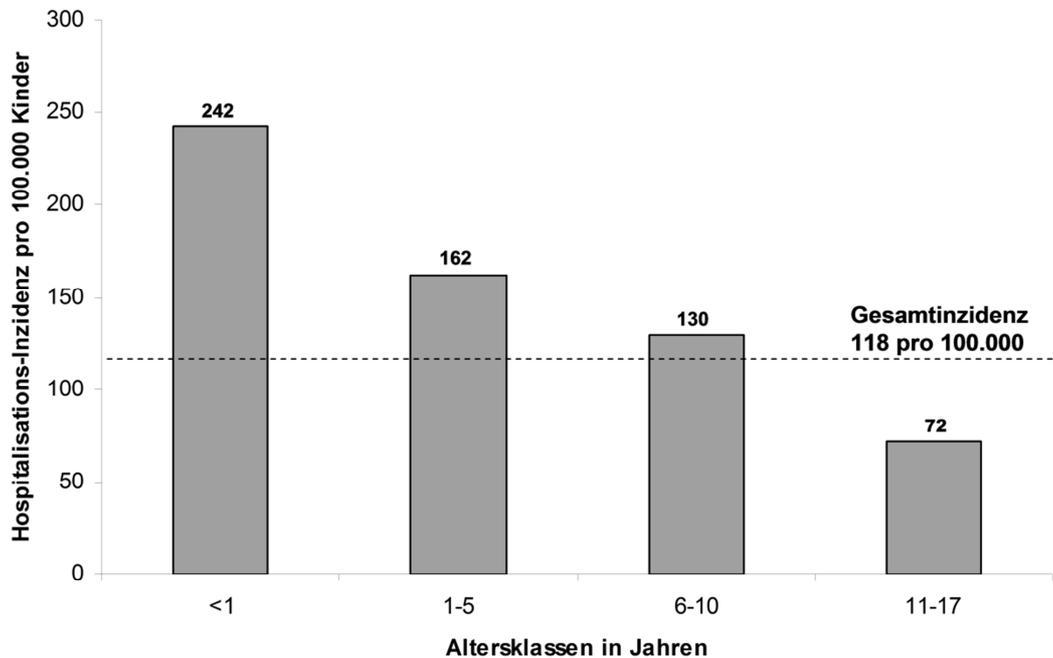


Abb. 8: Hospitalisations-Inzidenzen für 71 Patienten mit PIAH aus dem Haupteinzugsgebiet der Würzburger Kliniken sortiert nach 4 Altersklassen.

Tabelle 21: Hospitalisations-Inzidenzen für pandemische und saisonale Influenza A – assoziierte pädiatrische Hospitalisationen aus dem Raum Würzburg.

Saison	Hospitalisations-Inzidenzen pro 100.000 Kinder nach Altersklassen in Jahren				0-17
	<1	1 - 5	6 - 10	11 - 17	
2009/2010 ¹⁾	242	162	130	72	118
2008/2009 ²⁾	202	245	42	18	89
2007/2008 ²⁾	136	92	41	4	41
2006/2007 ²⁾	374	262	56	4	97

1) Hospitalisations-Inzidenzen für PIA

2) Hospitalisations-Inzidenzen für saisonale Influenza A

4.2 Nosokomiale Infektionen

Unter den 101 aufgenommenen Patienten mit pandemischer Influenza A waren sieben nosokomiale Infektionen (7%), definiert als Infektionen mit PIA mit Beginn der Influenza-typischen Symptome > 72 Stunden nach stationärer Aufnahme.

4.2.1 Saisonale Verteilung der Infektionen und soziodemographische Daten

Von den sieben nosokomialen Infektionen sind je eine im Oktober und November 2009 und fünf im Januar 2010 aufgetreten.

Sechs Kinder (86% der sieben Kinder mit nosokomialer PIA) sind auf einer Normalstation erkrankt und ein Mädchen während seiner intensivstationären Behandlung im Rahmen der Grunderkrankung. Die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus lag im Median bei 80 Tagen (IQR: 26-123). Die Patientin auf ITS war für 53 Tage in intensivstationärer Behandlung. Keiner der Patienten wurde von einer anderen Klinik übernommen oder in eine andere Klinik verlegt.

Unter den sieben Patienten mit nosokomialer Infektion waren vier Mädchen (57%) und drei Jungen (43%). Das Alter der Kinder betrug im Median 0,3 Jahre (IQR: 0,2-6,9). Drei Patienten waren zwei Monate und jeweils ein Patient vier und sechs Monate bzw. sechs und elf Jahre alt. Unter den nosokomialen Patienten waren keine Geschwisterkinder.

Eine Grunderkrankung war bei allen sieben Patienten vorhanden. Am häufigsten war Frühgeburtlichkeit (**Tabelle 22**). Die ehemaligen Frühgeborenen wurden in der 25., 26., 29. und 30. SSW geboren.

Keines der Kinder war gegen saisonale oder pandemische Influenza geimpft. Für zwei Patienten wäre eine Impfung empfohlen gewesen, denn sie waren zum Zeitpunkt der Infektion > 6 Monate alt, hatten eine Grunderkrankung und der Impfstoff stand zum Infektionszeitpunkt bereits zur Verfügung.

Ergebnisse

Als mögliche Ansteckungsquellen waren bei einem Patienten eine laborbestätigte Influenza-Erkrankung im näheren Umfeld (ohne nähere Angaben) und bei einem Vater eines Patienten eine Atemwegsinfektion ohne Nachweis von PIA angegeben.

Tabelle 22: Häufigkeiten der Grunderkrankungen bei sieben Patienten mit nosokomialer PIA-Infektion. Die Prozentangaben beziehen sich auf die 14 genannten Grunderkrankungen.

Grunderkrankung	Anzahl (n)	Prozent (%)
Frühgeburtlichkeit	4	28,6
Sonstige chronische Lungenerkrankungen	3	21,4
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	1	
Z.n. schwerem Atemnotsyndrom	2	
Neurologische Erkrankungen	3	21,4
Z.n. perinataler Asphyxie, Epilepsie, spastische Tetraparese	1	
Z.n. intrakranieller Hämorrhagie	1	
Z.n. intrakranieller Hämorrhagie und periventrikulärer Leukomalazie	1	
Gastroenterologische Erkrankungen	2	14,3
Z.n. Gastroschisis und Reposition	1	
Z.n. Volvulus und großzügiger Dünndarmresektion, Kurzdarmsyndrom	1	
Andere chronische Erkrankungen	2	14,3
Enterales Eiweißverlustsyndrom, Leukopenie, Hypogammaglobulinämie	1	
Thrombose der Vena subclavia, Vena jugularis interna und Vena brachiocephalica	1	
Gesamt	14	100,0

Mehrfachnennungen sind möglich

4.2.2 Aufnahmegründe

Als ursprünglicher Aufnahme- oder Behandlungsgrund war bei drei Patienten die Frühgeburtlichkeit angegeben. Ein Patient war auf Grund einer RSV-Infektion mit Apnoen und Bradykardien in Behandlung, ein Kind wegen einer Gastroenteritis, ein Kind zur Gastroschisis-Reposition und ein Patient zur Behandlung einer Pneumonie und respiratorischer Globalinsuffizienz.

4.2.3 Klinische Symptomatik

Die Symptomatik der eigentlichen Influenza-Erkrankung ist in **Tabelle 23** beschrieben. Es wurden 20 Symptome für die sieben Patienten dokumentiert. Die Influenza-Symptomatik begann minimal am 5. und maximal am 117. Tag nach der Krankenhausaufnahme und lag im Median bei 48 Tagen (IQR: 8-111) nach Aufnahme.

Tabelle 23: Symptomatik der PIA-Erkrankung bei sieben Patienten mit nosokomialer PIA. Die Prozentangaben beziehen sich auf die 20 genannten Symptome.

Symptome	Anzahl (n)	Prozent (%)
Rhinitis	4	20,0
Tachypnoe	4	20,0
Fieber	3	15,0
Husten	3	15,0
Nahrungsverweigerung	3	15,0
Konjunktivitis	2	10,0
Apnoe	1	5,0
Gesamt	20	100,0

4.2.4 Diagnosen und Komplikationen

Folgende Diagnosen und Komplikationen der Influenza sind aufgetreten: IOLW (n=7, 100% der 7 Patienten), Infektion der unteren Luftwege als Pneumonie (n=3, 43%), darunter eine bakteriell superinfizierte Pneumonie (n=1, 14%) ohne Erregernachweis, oder als Bronchitis (n=1, 14%). Eine Patientin ist im Rahmen der Influenza Erkrankung verstorben (siehe Einzelfallbeschreibung).

4.2.5 Diagnostik

Ein CRP-Wert war für alle sieben Patienten verfügbar. Er betrug minimal 0,04 mg/dl und maximal 5,62 mg/dl und im Median 0,13 mg/dl (IQR: 0,08-1,09). Eine Röntgen-Thorax-Untersuchung wurde bei drei Patienten durchgeführt, wobei alle auffällig waren und eine Zeichnungsvermehrung oder (streifige) Verdichtung aufwiesen. Bei zwei der Patienten mit Röntgen-Thorax-Untersuchung konnte die Diagnose einer Pneumonie und bei einem Patienten einer Bronchitis in Zusammenschau mit der Klinik gestellt werden. Eine Blutkultur wurde bei einem Kind angelegt, es konnten keine Erreger nachgewiesen werden. Bei einem Patienten wurden ein Rachenabstrich und eine Stuhlprobe untersucht, die beide steril waren.

4.2.6 Behandlungsmaßnahmen

Als häufigste Behandlungsmaßnahmen wurden eine antibiotische Therapie, eine Sauerstofftherapie und eine Inhalationstherapie (mit Salbutamol) bei jeweils drei Patienten durchgeführt. Eine antibiotische Therapie erhielten drei Patienten als intravenöse Therapie für vier (n=1) und sechs Tage (n=2), ein Patient erhielt zusätzlich eine antibiotische Therapie in oraler Form für sieben Tage. Zwei der Patienten mit einer antibiotischen Therapie erhielten auch eine antivirale Therapie mit Oseltamivir (Tamiflu®) für fünf und sechs Tage. Die Patienten mit antibiotischer und antiviraler Therapie hatten eine Pneumonie als Komplikation. Ein Kind erhielt Katecholamine (Adrenalin) zur Inhalation für sieben Tage. Eine symptomatische Therapie in Form von Antipyretika wurde bei einem Patienten angewendet.

4.2.7 Beschreibung einer möglichen nosokomialen Häufung auf einer neonatologischen Pflegestation

Vier der sieben nosokomialen Infektionen standen in zeitlichem und räumlichem Zusammenhang. So sind im Januar 2010 vier Patienten einer Kinderklinik im gleichen Zeitraum auf zwei Stationen erkrankt. Am 14.01. wurde bei zwei Patienten auf zwei Stationen eine Infektion mit PIA nachgewiesen. Beide Patienten hatten eine Rhinitis. Am darauffolgenden Tag ist eine Kontaktperson einer der beiden zuerst betroffenen Patienten ebenfalls positiv aus PIA getestet worden. Ein weiterer Fall trat am 18.01. auf der gleichen Station auf. Alle vier Patienten wurden kohortiert und um eine weitere Ausbreitung der PIA zu unterbinden wurden ab dem 14.01. auf den beiden betroffenen Stationen (Neugeborenen- und Intensivstation) unter anderem diese Präventionsmaßnahmen angewendet:

- Generelles Tragen eines Mundschutzes auf Station unabhängig vom Impfstatus (Personal und Besucher) solange Influenza-Viren von infizierten Patienten ausgeschieden werden bzw. in der Inkubationszeit (1-4 Tage)
- Virale Testung bei Personal mit entsprechenden Influenza-typischen Symptomen unabhängig vom Impfstatus, Fernbleiben bei H1N1-Nachweis
- H1N1-Testung und Kohortierung von Kontaktpatienten
- Kohortierung und Isolierung von PIA-Patienten für mindestens sieben Tage, dann PIA-Nachtestung

Ergebnisse

- Schutzmaßnahmen: Tragen von FFP2-Masken und Schutzkitteln in Zimmern von infizierten Patienten
- ggf. Behandlung mit Oseltamivir bei schwerer Erkrankung
- Mundschutz bei Eltern infizierter Patienten, Fernbleiben für sieben Tage bei Influenza-typischen Symptomen

Nach maximal sieben Tagen war die H1N1-PCR bei allen vier Indexfällen wieder negativ und ab dem fünften Tag nach Erstinfektion ist kein weiterer Fall von PIA aufgetreten. So wurden nach elf Tagen die Präventionsmaßnahmen wieder zurückgesetzt. Die betroffenen PIA-Patienten blieben bis zu ihrer Entlassung kohortiert.

Zusätzlich zu den oben genannten Präventionsmaßnahmen wurden individuelle Maßnahmen des medizinischen Personals, das zum Zeitpunkt des Ausbruchs auf den beiden Stationen tätig war, dokumentiert: Impfung gegen PIA, Symptome (wenn ja, seit wann), Rachenabstrich bei Symptomen (Datum). Es wurden Daten von 53 Personen gesammelt, die auf einer der beiden Stationen tätig waren. Von den 53 Personen waren 26 (49% der 53 Personen) weder gegen saisonale noch gegen pandemische Influenza, 26 (49%) waren gegen pandemische Influenza und eine Person (2%) war gegen saisonale Influenza geimpft. Auf einer der beiden betroffenen Stationen hatten zwei pflegerisch tätige Personen Grippe-ähnliche Symptome. Beide waren laut eigenen Angaben gegen PIA geimpft. Eine Person erkrankte am 10.01.2010 mit Husten und Schnupfen, wurde aber nicht auf PIA getestet. Die zweite Person erkrankte am 15.01.2010 mit Hals-, Kopf-, und Gliederschmerzen und Schnupfen und wurde am 21.10.2010 negativ auf PIA getestet.

Im sozialen Umfeld der Patienten sind bei einem Vater vier bis fünf Tage nach Auftreten der Symptome beim Kind ebenfalls klinische Symptome aufgetreten. Der Vater war nicht gegen PIA oder saisonale Influenza geimpft und es erfolgte keine virale Testung. Insgesamt war von den betroffenen vier Elternpaaren eines gegen saisonale und pandemische Influenza geimpft. Mit Ausnahme der beiden Eltern war keine Person aus den betroffenen Haushalten (Geschwister/Großeltern) gegen saisonale oder pandemische Influenza geimpft.

4.2.8 Einzelfallbeschreibung des Todesfalls

Ein elf Jahre altes, schwerstbehindertes Mädchen ist im Rahmen der Influenza-Infektion nach einem vier-monatigen Krankenhausaufenthalt verstorben. Die Patientin war bereits vor der Influenzaerkrankung über mehrere Jahre auf Grund von perinataler Asphyxie und einer anoxischen Hirnschädigung schwerstbehindert und litt unter einer multifokalen Epilepsie, spastischen Tetraparese und unter schwerster psychomotorischer Retardierung. Mitte 2009 erfolgte die stationäre Aufnahme wegen einer fieberhaften Atemwegsinfektion und klinischem Verdacht auf eine Pneumonie. Auf Grund der langen Krankengeschichte und der zunehmenden Verschlechterung des Allgemeinzustandes im Verlauf des stationären Aufenthaltes wurde die Patientin palliativ behandelt, bis sie letztendlich an einer akuten Pneumonie mit respiratorischer Globalinsuffizienz durch PIA und einer bakteriellen Superinfektion verstarb.

5. Diskussion

Das im Frühjahr 2009 neu aufgetretene Influenza-A-Virus vom Subtyp H1N1 war für die erste Influenza Pandemie des 21. Jahrhunderts verantwortlich. Bis zum 21. Mai 2010 wurden der WHO aus mehr als 214 Ländern Fälle von laborbestätigter pandemischer Influenza A (H1N1) 2009 gemeldet. Hierunter waren über 18000 Todesfälle zu verzeichnen (WHO 2010b). Das RKI registrierte für Deutschland bis zum 20. April 2010 insgesamt 226.137 PIA-Infektionen, darunter 253 Todesfälle (RKI 2010a).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Erfassung aller PIAH bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren im Raum Würzburg in der Saison 2009/2010. Es wurden der klinische Verlauf der Erkrankung und Komplikationen beschrieben. Die Besonderheit der Studie liegt in ihrem populationsbezogenem Ansatz. Es wurden Hospitalisations-Inzidenzen für PIA 2009/2010 und für saisonale Influenza A für die vorhergehenden Saisons 2006/2007, 2007/2008 und 2008/2009 berechnet und diese miteinander verglichen.

Post-pandemische Seroprävalenzstudien berichteten über eine generell hohe Infektions- und Krankheitslast unter Kindern und Jugendlichen während der Pandemie. Von Kries et al. ermittelten, dass bis zu einem Viertel der ungeimpften Kinder im Vorschulalter (ein bis vier Jahre) und bis zu der Hälfte der Schulkinder (fünf bis 17 Jahre) in Deutschland in der Saison 2009/2010 mit PIA infiziert waren (Von Kries et al. 2011). Eine zweite Erhebung aus dem Vereinigten Königreich weist die höchsten Infektionsraten für PIA in der Gesamtbevölkerung bei Kindern unter 15 Jahren auf. Rund 42% der Schulkinder von fünf bis einschließlich 14 Jahren waren betroffen (Miller et al. 2010). Miller et al. zeigten auch, dass Erwachsene von 80 Jahren oder älter durch frühere Infektionen mit saisonalen H1N1-Viren ähnlich dem PIA-Virus Antikörper gegen PIA besaßen, was zu niedrigeren Infektionsraten in dieser Bevölkerungsgruppe führte (Miller et al. 2010). Im Mai 2010 berichtete die CDC von ca. 87.000 Hospitalisierungen und 1280 Todesfällen bei Kindern unter 18 Jahren. Der

Diskussion

Anteil der Kinder an allen Hospitalisationen lag bei ca. 32% und an allen Todesfällen bei 10% (Shrestha et al. 2011).

In der Diskussion wird zunächst auf die 94 Patienten mit ambulant erworbener PIA eingegangen. Im Abschnitt 5.4 werden die sieben Patienten mit nosokomialer PIA diskutiert.

5.1 Saisonale Verteilung und Influenza-Subtypen

In die Studie wurden 94 Patienten unter 18 Jahren, die in Würzburg in stationärer Behandlung waren und bei denen eine laborbestätigte Infektion mit PIA im Zeitraum von Juli 2009 bis März 2010 auftrat, aufgenommen. Die Studie erfasst somit den Zeitraum der ersten Welle der PIA in Deutschland, die von der KW 42/2009 bis zur KW 02/2010 dauerte (RKI 2010b). Dem RKI wurden im April 2009 erste laborbestätigte Fälle von PIA gemeldet, die erste PIAH in der vorliegenden Studie ereignete sich im Juli 2009 (RKI 2010b). Der Höhepunkt an Nachweisen in der vorliegenden Studie erfolgte von der KW 43 bis zur KW 50/2009. Dies deckt sich mit Angaben des RKI, wonach der Höhepunkt der Influenzawelle in Deutschland zwischen der 46. und 48. KW 2009 lag (RKI 2010b). Laut Arbeitsgemeinschaft Influenza des RKI kam es in der Saison 2009/2010 erstmals zu einer zeitlichen Verschiebung der typischen saisonalen Influenzawelle von Januar bis März in die vorhergehenden Herbstmonate. Dies zeigt sich auch in unseren Ergebnissen mit einem Höhepunkt an Fallmeldung im November 2009 (RKI 2010b). Der letzte Fall von PIAH der Saison 2009/2010 trat in der vorliegenden Studie im März 2010 auf, im Nationalen Referenzlabor des RKI wurden bis zur KW 12/2010 PIA-Viren nachgewiesen (RKI 2010b). Neben der PIA konnten im Studienzeitraum keine saisonalen Influenza-A- und Influenza-B-Viren nachgewiesen werden. Nach Angaben des RKI hat die PIA die zirkulierenden Viren der saisonalen Influenza in der Saison 2009/2010 fast vollständig verdrängt. Lediglich für ein Prozent der Influenza-Erkrankungen in Deutschland waren saisonale Influenza-A- und -B-Viren verantwortlich (RKI 2010b).

Im Vergleich zur Saison 2009/2010 war die nachfolgende Saison 2010/2011 eine schwächere Influenzasaison mit insgesamt mehr als 41.000 klinisch-laborbestätigten Influenza-Fällen 2010/2011 verglichen mit über 225.000 Fällen 2009/2010. Die Grippesaison dauerte von KW 50/2010 bis KW 14/2011 (Saison 2009/2010: KW 42/2009-02/2010) und der Höhepunkt der Influenzasaison lag jetzt wieder nach dem Jahreswechsel (KW 5 und 6 2011). Auch in dieser Saison war die PIA dominierend mit einem Anteil von bis zu 62% an den nachgewiesenen Viren. Der Anteil an Influenza-B-positiven Proben betrug 37% und der an saisonaler Influenza-A (H3N2) lediglich 1% (RKI 2011).

Die der Pandemie vorhergehende Saison 2008/2009 war von hoher Intensität und stärker als die Saison 2009/2010. Sie dauerte von KW 49/2008 bis KW 11/2009 und hatte einen Höhepunkt an Influenza A/H3N2-Infektionen in der KW 5 und 6/2009 und an Influenza-B-Infektionen in der KW 6-8/2009. Unter den analysierten Proben fanden sich 68% Influenza-A-Viren (darunter 95% A/H3N2 und 5% A/H1N1) und 32% Influenza-B-Viren (RKI 2009c).

5.2 Altersverteilung und Hospitalisations-Inzidenzen

Das Alter der 94 Patienten unserer Studie lag im Median bei sieben Jahren. Dies entspricht in etwa den Ergebnissen von Studien aus Canada, dem Vereinigten Königreich und den USA. Das Alter der hospitalisierten Patienten unter 18 Jahren mit PIA betrug hier im Median zwischen sechs und sieben Jahren (Hackett et al. 2009, O'Riordan et al. 2010, Bagdure et al. 2010, Louie et al. 2010, Aguirre et al. 2011). Bei drei dieser Studien, die jeweils Patienten mit einer PIA-Infektion der Saison 2009/2010 mit Patienten mit saisonaler Influenza der vorhergehenden Saisons verglichen, lag das Alter im Median für die PIA-Patienten ebenfalls bei sechs Jahren, und damit jeweils höher als für hospitalisierte Patienten mit saisonaler Influenza: Aguirre et al. und O'Riordan et al. verzeichneten einen Altersmedian von drei Jahren und Bagdure et al. von zwei Jahren bei den Patienten mit saisonaler Influenza (O'Riordan et al. 2010, Bagdure et al. 2010, Aguirre et al. 2011).

Diskussion

Betrachtet man die Altersverteilung der 94 Patienten nach Altersgruppen, dann lag der Anteil der < 6-Jährigen bei 44%, 13% der 94 Kinder waren Säuglinge < 1 Jahr. Ähnliche Verteilungen zeigten sich auch bei anderen Erhebungen. Die Gruppe der < 5- bzw. < 6-Jährigen hatte hier mit 40-60% ebenfalls den größten Anteil an allen Kindern und Jugendlichen, der Anteil an Säuglingen bzw. < 2-Jährigen variierte zwischen 22 und 36% (Bagdure et al. 2010, Bettinger et al. 2010, Aguirre et al. 2011, Boxhammer et al. 2011, Lera et al. 2011, Poepl et al. 2011).

Im Gegensatz zur saisonalen Influenza, bei der Hospitalisationen bei Patienten über 65 Jahren häufiger sind als bei Patienten unter 5 Jahren (Thompson et al. 2004), waren bei der PIA Hospitalisationen unter jungen Menschen häufiger zu beobachten. Bei Erhebungen aus Österreich, dem Vereinigtem Königreich und den Vereinigten Staaten lag das Alter der stationär behandelten Patienten mit PIA im Median zwischen 21 und 27 Jahren, was deutlich jünger ist als für saisonale Influenza bekannt (Louie et al. 2009, Nguyen-Van-Tam et al. 2010, Poepl et al. 2011). In Dänemark war die Altersgruppe der 15- bis 24- und 25- bis 64-Jährigen besonders häufig von einer Hospitalisierung durch PIA betroffen verglichen mit saisonaler Influenza (Widgren et al. 2010). In einer US-amerikanischen Studie war die Hospitalisierungsrate bei allen pädiatrischen Patienten und bei allen Erwachsenen mit Ausnahme der ≥ 75 -Jährigen im Vergleich zur saisonalen Influenza erhöht. Bei den ≥ 75 -Jährigen war die Rate sogar erniedrigt (Cox et al. 2012). Gründe für die häufigeren Hospitalisierungen bei jüngeren Personen können die hohen Infektionsraten und die fehlende Immunität gegenüber dem PIA-Virus in jüngeren Altersgruppen sein. Erhebungen zeigen, dass ältere Personen signifikant häufiger Antikörper gegenüber dem PIA-Virus aufwiesen, die ihnen eine gewisse Immunität verliehen. Dies erklärt sich durch vorhergehende Infektionen mit Influenza H1N1-Viren, die dem pandemischen Virus ähneln (Hancock et al. 2009, Ikonen et al. 2010, Miller et al. 2010). Des Weiteren sind Kinder in Betreuungs- und Bildungseinrichtungen durch engen Körperkontakt und weniger ausgeprägte hygienische Verhaltensweisen höheren Transmissionsraten ausgesetzt und können Infektionen auf Geschwisterkinder und Eltern übertragen (RKI 2009a).

Diskussion

Als Besonderheit dieser Studie ist der populationsbezogenen Ansatz zu sehen. Für eine definierte Region in Bayern wurden für PIA und saisonale Influenza A der drei vorhergehenden Saisons Hospitalisations-Inzidenzen berechnet. Die Inzidenz für PIAH in der Saison 2009/2010 lag für Patienten unter 18 Jahren aus dem Haupteinzugsgebiet der Kliniken in Würzburg bei 118/100.000 Kindern. Am höchsten war die Inzidenz mit 242/100.000 in der Altersgruppe der < 1-Jährigen.

Die berechneten Inzidenzen sind als konservative Berechnungen zu betrachten. Die tatsächliche Hospitalisations-Inzidenz für PIA könnte auf Grund einer Unterfassung höher sein als angenommen, da nur Patienten mit positivem laborchemischem PIA-Nachweis in die Studie aufgenommen wurden. Stationär behandelte Patienten mit respiratorischen Symptomen, die nicht auf Influenza oder andere respiratorische Erreger getestet wurden, wurden in dieser Studie nicht erfasst. Ob und wann eine Diagnostik für respiratorische Erreger bei Patienten durchgeführt wurde, lag im Ermessen der behandelnden Ärzte.

Für die vorhergehenden Influenza-Saisons 2006/2007, 2007/2008 und 2008/2009 wurde auf die gleiche Weise wie für PIA die Inzidenz für saisonale Influenza-A-assoziierte Hospitalisationen berechnet. Die Gesamt-Inzidenz für hospitalisierte Patienten unter 18 Jahren war für PIA (118/100.000) etwa eineinhalb Mal so hoch wie die durchschnittliche Inzidenz der drei vorhergehenden Saisons für saisonale Influenza A (76/100.000). Für die Altersgruppe der < 1-Jährigen waren die Hospitalisations-Inzidenzen für PIA und saisonale Influenza A ähnlich hoch (242/100.000 vs. 237/100.000) und für die Altersgruppe der 1- bis 5-Jährigen für PIAH etwas niedriger (162/100.000 vs. 200/100.000). Der größte Unterschied zwischen den Inzidenzen war in der Gruppe der 6- bis 10-Jährigen und 11- bis 17-Jährigen zu finden. In der Altersgruppe der 6- bis 10-Jährigen war die Inzidenz für PIA drei Mal so hoch (130/100.000 vs. 47/100.000) und in der Gruppe der 11- bis 17-Jährigen für PIA acht Mal so hoch (72/100.000 vs. 9/100.000).

Die erhöhte Gesamt-Inzidenz bei PIAH könnte auf höhere Infektionsraten auf Grund fehlender Immunität gegenüber dem neuen Virusstamm in der pädiatrischen

Diskussion

Bevölkerung zurückzuführen sein. Eine erhöhte Aufmerksamkeit gegenüber dem neuen Virus mit seiner zunächst noch nicht vorhersehbaren Pathogenität und Infektiosität kann zu veränderten Hospitalisierungs- und Diagnostikkriterien unter den behandelnden Ärzten geführt haben. So könnten Kinder schneller als üblich stationär behandelt und die PCR-Diagnostik zum Nachweis einer Influenza-Erkrankung häufiger angewendet worden sein als im Zeitraum vor der Pandemie. Es ist zu beachten, dass zur Erfassung der hospitalisierten Fälle von saisonaler Influenza lediglich eine Abfrage über das virologische Institut und keine zusätzliche Abfrage über die EDV-Systeme der Kliniken erfolgte. Des Weiteren gibt es keine Angaben über den Anteil an nosokomialen Infektionen unter den positiv getesteten Proben. Patienten mit nosokomialer Influenza-Infektion wurden von der Inzidenzberechnung bei der PIA ausgeschlossen. Die Folge kann eine höhere Hospitalisations-Inzidenz bei der saisonalen Influenza sein. Bei der saisonalen Influenza erfolgte der Nachweis ausschließlich per IF und bei der PIA per IF und PCR. Diese unterschiedlichen Methoden können zu einer Untererfassung bei der saisonalen Influenza geführt haben.

Die Ergebnisse der Inzidenzschätzung für saisonale Influenza A im Raum Würzburg (76/100.000 für < 18-Jährige, Durchschnitt 2006-2009) sind vom methodischen Ansatz her gut vergleichbar mit Ergebnissen einer früheren Untersuchung zu saisonaler Influenza A aus Kiel. Hier lag die Gesamt-Inzidenz für Kinder bis 16 Jahre über den Zeitraum von 1996 bis 2001 im Durchschnitt bei 53/100.000 Kindern (Weigl et al. 2002). Vergleicht man die Zahlen der Kieler Studie mit den Inzidenzen für PIAH, waren die Inzidenzen in der Altersgruppe 0-16 Jahre für PIA doppelt so hoch wie für saisonale Influenza A (123/100.000 vs. 53/100.000). Für die Gruppe der 6- bis 16-Jährigen war der Unterschied sogar noch größer, hier waren die Inzidenzen aus der aktuellen Studie viermal so hoch wie für saisonale Influenza A (99/100.000 vs. 22/100.000) (Weigl et al. 2002).

Eine Erhöhung der Inzidenzen für PIAH zeigt sich auch im Vergleich mit weiteren Erhebungen zu saisonaler Influenza A bei Kindern. Die Hospitalisations-Inzidenz war bei Coffin et al. 70/100.000 für Kinder unter 18 Jahren und bei Silvennoinen et al. 36/100.000 für Kinder von null bis 16 Jahren (Coffin et al. 2007, Silvennoinen et al.

2011). Mögliche Ursachen der Diskrepanzen könnten in der bereits angesprochenen häufigeren Anwendung der PCR-Diagnostik seit den 1990er Jahren und in der erhöhten Aufmerksamkeit für Influenza während der Pandemie 2009/2010 liegen. Es kann sich allerdings auch um einen echten Effekt handeln und nicht um einen Aufmerksamkeits- und Diagnosebias. Übereinstimmend mit unseren Zahlen hatten in den oben genannten Studien Kinder unter sechs Monaten bzw. einem Jahr die höchste Hospitalisations-Inzidenz. Die Inzidenzen dieser Altersgruppe waren mit 276/100.000 für Kinder unter sechs Monaten und 225/100.000 für Kinder unter einem Jahr sehr ähnlich verglichen mit unseren Ergebnissen für Säuglinge (242/100.000 für PIA und 237/100.000 für saisonale Influenza) (Coffin et al. 2007, Silvennoinen et al. 2011).

Aktuell finden sich nur wenige Publikationen mit populationsbezogenen Daten zu Hospitalisierungen durch PIA. Inzidenz-Schätzungen für PIAH aus den Argentinien, Israel und den USA waren ebenfalls niedriger als in der vorliegenden Arbeit (**Tabelle 24**). In den USA lag die Hospitalisations-Inzidenz bei 83/100.000 Kindern ≤ 4 Jahren und bei 34/100.000 Kindern zwischen fünf und 17 Jahren (CDC 2010b). Berechnungen aus Buenos Aires und Israel ergaben eine Inzidenz von 21/100.000 bzw. 70/100.000 Kindern < 18 Jahren (Libster et al. 2010, Stein et al. 2010). Diese Differenzen können auf die unterschiedlichen Gesundheitssysteme und Krankenversicherungsraten der Länder verglichen mit Deutschland und somit auch auf abweichende Kriterien für diagnostische Maßnahmen und stationäre Behandlungen zurückzuführen sein (siehe **5.3**). In der Gruppe der < 1 -Jährigen zeigten sich jedoch in der Literatur ähnliche Ergebnisse. In einigen Studien wiesen Kinder unter drei bzw. sechs Monaten die höchsten Hospitalisierungsraten unter PIA-Patienten auf (Louie et al. 2009, Stein et al. 2010, Cox et al. 2012).

Tabelle 24: Literaturvergleich von Hospitalisationsinzidenzen pro 100.000 Kinder verschiedener Altersgruppen für PIA.

Publikation	Land	Inzidenz/100.000	Altersgruppe
Libster et al.	Argentinien	21	< 18 Jahre
Stein et al.	Israel	70	< 18 Jahre
CDC	USA	83	≤ 4 Jahre
		34	5-17 Jahre
Wieching et al.	Deutschland	118	< 18 Jahre
		175	≤ 4 Jahre
		94	5-17 Jahre

5.3 Klinischer Verlauf und Grunderkrankungen

Die häufigsten Symptome der Influenza-Erkrankung bei stationärer Aufnahme waren Husten (n=75, 80%), Fieber (n=73, 78%) und Rhinitis (n=48, 51%). Der Zeitpunkt des Symptombeginns vor Aufnahme lag im Median bei zwei Tagen (IQR: 1-3). Die oben genannten häufigsten Symptome stimmen mit Daten zu hospitalisierten Patienten mit PIA und Erhebungen zu saisonaler Influenza aus Argentinien, Belgien, Canada, Finnland, Guatemala, den USA und dem Vereinigten Königreich überein (Peltola et al. 2003, Moore et al. 2006, Poehling et al. 2006, Hackett et al. 2009, Kumar et al. 2010, Libster et al. 2010, Lindblade et al. 2010, Nguyen-van-Tam et al. 2010, Plessa et al. 2010, Blumental et al. 2011). Die Zeitspanne von Symptombeginn bis Präsentation in einer Klinik ist identisch mit anderen Studien zur PIA, hier lag der Zeitraum im Median ebenfalls bei zwei Tagen (Lindblade et al. 2010, Louie et al. 2010, Blumental et al. 2011).

Obwohl Fieber ein Kernsymptom der Influenza darstellt, wiesen in unserer Studie lediglich 78% der Patienten Fieber als Symptom auf. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass die Symptome in unserer Erhebung nur zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme registriert wurden und somit manche Patienten zu diesem Zeitpunkt bereits mit Antipyretika anbehandelt waren.

Die Symptome Fieber, Husten und Rhinitis waren in allen Altersgruppen ähnlich häufig. Die subjektiven Symptome wie Myalgien, Kopf- und Halsschmerzen waren fast ausschließlich in der Gruppe der über Fünfjährigen zu finden, was mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die mangelnde Kommunikationsmöglichkeit dieser Beschwerden bei jüngeren Patienten zurückzuführen sein könnte. Dies zeigte sich auch bei Lindblade et al., hier wurden Gliederschmerzen und Schüttelfrost bei den über Fünfjährigen signifikant häufiger berichtet als bei jüngeren Kindern (Lindblade et al. 2010).

Auffällig ist das gehäufte Auftreten einer extrapulmonalen Symptomatik wie Erbrechen oder Diarrhoe bei der PIA verglichen mit saisonaler Influenza (RKI 2009b). In unserer

Diskussion

Erhebung wiesen 28% der Patienten eine gastrointestinale Symptomatik auf, 22% der Kinder hatten Erbrechen und 9% Diarrhoe. In weiteren Studien zu PIA hatte eine ähnlich hohe Anzahl an pädiatrischen Patienten eine gastrointestinale Symptomatik. Der Anteil an Patienten mit Erbrechen lag bei 21-39% und mit Diarrhoe bei 10-20% (Jain et al. 2009, Louie et al. 2009, O'Riordan et al. 2010, Bagdure et al. 2010, Bettinger et al. 2010, Bryant et al. 2010, Kumar et al. 2010, Nguyen-van-Tam et al. 2010, Plessa et al. 2010, Sachedina und Donaldson 2010, Blumental et al. 2011, Lera et al. 2011). Bei 17% der Patienten war der Grund für die stationäre Aufnahme mitunter die gastrointestinale Symptomatik, welche zum Teil zunächst im Vordergrund stand und zunächst zu der Verdachtsdiagnose einer Gastroenteritis oder Appendizitis geführt hat. Diese Diagnosen hatte allerdings kein Patient als Entlassdiagnose und die Symptomatik ließ sich im Rahmen der Influenza-Infektion erklären. Durch die verzögerte Diagnosestellung einer Influenza wurde möglicherweise eine antivirale Therapie hinausgezögert.

Eine Komplikation der Influenza (Infektion der unteren Luftwege wie Bronchitis, Pneumonie oder sekundär bakterielle Pneumonie, ARDS, Status asthmaticus, cerebraler Krampfanfall, intensivstationäre Behandlung, intratracheale Beatmung) betraf 37 der 94 Kinder (39%) unserer Studie. Die häufigste Komplikation war eine Infektion des unteren Respirationstraktes (Bronchitis 21% und Pneumonie 17% der 94 Patienten). Die Häufigkeit der Pneumonie ist vergleichbar mit 17-36%, die in der Literatur zu saisonaler und pandemischer Influenza beschrieben sind (Moore et al. 2006, Dawood et al. 2010, Plessa et al. 2010, Stein et al. 2010, Blumental et al. 2011, Boxhammer et al. 2011). Unter ITS-Patienten mit Influenza-Infektion liegt die Zahl der Patienten mit Pneumonie mit 60-75% deutlich höher, sowohl bei saisonaler Influenza (Streng et al. 2011) als auch bei PIA (Altmann et al. 2011). Sieben Patienten (7%) erlitten eine neurologische Komplikation in Form eines cerebralen Krampfanfalls, darunter vier einfache und drei komplizierte Fieberkrämpfe. Neurologische Komplikationen sind für saisonale und pandemische Influenza gut beschrieben (Chiu et al. 2001, Newland et al. 2007, Frobert et al. 2011). Die Häufigkeit der cerebralen Krampfanfälle in unserer Studie (7%) stimmt mit Zahlen aus verschiedenen Erhebungen zu PIA und saisonaler Influenza (4-9%) überein (Moore et al. 2006, Coffin et al. 2007, Bagdure et al. 2010, Bettinger et al. 2010, Stein et al. 2010, Cox et al. 2012).

Diskussion

Obwohl die Influenza in den meisten Fällen ohne schwerwiegende Komplikation verlief, benötigten sechs Patienten (6%) eine intensivstationäre Behandlung und drei Patienten (3%) wurden maschinell beatmet. Die stationäre Behandlungsdauer war für ITS-Patienten (Median 7, IQR: 3-18 Tage) im Gegensatz zu Patienten ohne ITS-Behandlung (Median 4, IQR: 3-6 Tage) verlängert. Unter Patienten mit ambulant erworbener PIA ist kein Todesfall aufgetreten. Im Vergleich mit zwei Publikationen aus den USA (Kumar et al. 2010) und Argentinien (Libster et al. 2010) zu hospitalisierten Kindern und Jugendlichen mit PIA zeigten sich erhebliche Unterschiede bezüglich der Zahl an Patienten mit einer Komplikation oder schwerem Verlauf der PIA (Sauerstofftherapie, maschinelle Beatmung, ITS-Behandlung und Todesfälle). In den USA und Argentinien erhielten drei Mal so viele Patienten wie in unserer Studie eine intensivstationäre Behandlung (19% vs. 6%), in Argentinien wurde fünf Mal so häufig Sauerstoff supplementiert (82% vs. 17%) und sechs Mal so viele Patienten wurden maschinell beatmet (17% vs. 3%). Die Zahl der Todesfälle war mit fünf Prozent deutlich höher. Die Diskrepanzen hinsichtlich des Schweregrads der Influenza können auf unterschiedlichen sozio-ökonomischen Gesichtspunkten mit einem unterschiedlichen Zugang der Bevölkerung zur medizinischen Versorgung beruhen. Im Jahr 2006 waren knapp 46 Millionen US-Bürger ohne jegliche Krankenversicherung, darunter 20% Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren (Kriss et al. 2008). In Argentinien waren im Jahre 2000 37% der Bevölkerung ohne Krankenversicherung und der Zeitraum von Symptombeginn bis zur stationären Einweisung war doppelt so lang wie in unserer Studie (Median vier vs. zwei Tage) (Barrientos und Lloyd-Sherlock 2000, Libster et al. 2010). Die Schwelle für Krankenhauseinweisung könnte folglich höher liegen, was die höhere Rate an Patienten mit Komplikationen unter den hospitalisierten Kindern erklären könnte. In Deutschland könnten mehr Kinder und Jugendliche vor einer stationären Einweisung eine ambulante Behandlung und möglicherweise eine antivirale oder antibiotische Behandlung erhalten haben, was zum einen eine stationäre Behandlung und zum anderen das Auftreten von Komplikationen verzögert oder verhindert haben kann. Patienten mit respiratorischen Infekten können in Deutschland auf Grund der erhöhten Aufmerksamkeit gegenüber der Pandemie und bei eventuell milderer Erkrankung durchaus schneller eine stationäre Behandlung erhalten haben. Die Rate an komplizierten Krankheitsverläufen kann auf Grund verzögerter

Diskussion

Behandlungsmaßnahmen in Argentinien und den USA somit durchaus höher liegen. Eine erhöhte Anzahl an Patienten mit schwerem Verlauf in Folge einer erhöhten Pathogenität des Virus kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

In Übereinstimmung zu unseren Ergebnissen zeigen Erhebungen aus Europa ähnlich niedrige Zahlen zu Komplikationen bei PIA. In einer Erhebung aus Hamburg bekamen 13% der Patienten eine Therapie mit Sauerstoff, ein Prozent wurden maschinell beatmet, sechs Prozent erhielten eine intensivstationäre Behandlung und es gab keine Influenza-assoziierten Todesfälle (Boxhammer et al. 2011). Eine Studie aus dem Vereinigten Königreich verzeichnete acht Prozent Patienten mit intensivstationärer Behandlung (Hackett et al. 2009). Diese Ergebnisse stützen die Theorie, dass die Anzahl an komplikativen Verläufen in den USA und Argentinien auf Grund einer abweichenden medizinischen Versorgung erhöht waren.

Eine Grunderkrankung, welche eine Komplikation der Influenza begünstigen kann, lag bei 40 Patienten (43%) vor. Am häufigsten waren Adipositas (n=12, 30% der Kinder mit Grunderkrankung), Asthma bronchiale (n=10, 25%) und neurologische Grunderkrankungen (n=8, 20%). Fasst man alle pulmonalen Vorerkrankungen zusammen (Asthma bronchiale n=10, Mukoviszidose n=1 und andere chronische Lungenerkrankungen n=3), so waren diese die häufigsten Vorerkrankungen. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit 32-60% Patienten mit Vorerkrankung (davon am häufigsten pulmonale Grunderkrankung oder Asthma bronchiale) von denen aus anderen Studien zu pädiatrischen Hospitalisationen durch pandemische oder saisonale Influenza A berichtet wird (Moore et al. 2006, Coffin et al. 2007, Hackett et al. 2009, Jain et al. 2009, Bettinger et al. 2010, Dawood et al. 2010, Libster et al. 2010, Nguyen-van-Tam et al. 2010, Boxhammer et al. 2011). Abweichend hierzu lagen in einer österreichischen Studie nur bei 13% der Kinder eine Grunderkrankung vor (Poepl et al. 2011). Allerdings beziehen sich die 13% auf alle Patienten, die in einer pädiatrischen Ambulanz vorstellig wurden, wovon nur ein geringer Teil hospitalisiert wurde.

Die Mehrzahl der 40 Patienten mit einer Grunderkrankung hatte einen milden Verlauf der PIA. Jedoch waren Komplikationen der Influenza-Erkrankung unter Patienten mit

Diskussion

einer Grunderkrankung signifikant häufiger (p-Wert 0,008). Zudem erhielten zehn Prozent der 40 Patienten mit Vorerkrankung eine intensivstationäre Behandlung verglichen mit nur vier Prozent der 54 zuvor gesunden Patienten. Zwei der drei intratracheal beatmeten Patienten hatten eine Grunderkrankung. Diese Daten sprechen für ein höheres Risiko für einen schwerwiegenderen Verlauf der Influenza bei Patienten mit Vorerkrankung. Da der Großteil dieser Patienten jedoch keine schwerwiegenden Komplikationen hatte ist davon auszugehen, dass diese hinsichtlich der Unsicherheit gegenüber dem neuen Virustypen zumindest teilweise präemptiv stationär behandelt wurden, um den klinischen Verlauf zu überwachen und möglichen Komplikationen vorzubeugen.

Bei der binär logistischen Regressionsanalyse zur Erfassung von möglichen Risikofaktoren für einen schweren Verlauf der Influenza konnte in unserer Studie kein signifikanter Risikofaktor identifiziert werden. Als schwerer Verlauf der Influenza-Erkrankung galten Patienten mit einer Pneumonie, sekundär bakterieller Pneumonie, ARDS, Status asthmaticus, kompliziertem cerebralem Krampfanfall, intensivstationärer Behandlung, intratrachealer Beatmung sowie intravenöser Therapie mit Katecholaminen oder Antibiotika.

Im Gegensatz dazu konnten in einigen Studien sowohl das Vorliegen einer chronischen Grunderkrankung an sich (Moore et al. 2006, Coffin et al. 2007, Louie et al. 2010, Stein et al. 2010) als auch einzelner Grunderkrankungen, wie neurologische Grunderkrankungen (Coffin et al. 2007, Jain et al. 2009, Bagdure et al. 2010, Louie et al. 2010, Sachedina und Donaldson 2010, Stein et al. 2010), Asthma bronchiale (O’Riordan et al. 2010, Libster et al. 2010) oder Adipositas (Nguyen-Van-Tam et al. 2010, Louie et al. 2011) als Risikofaktor für einen schweren Verlauf der Influenza nachgewiesen werden. Als Risikofaktoren für eine Hospitalisierung im Rahmen einer Influenza-Infektion gelten junges Alter und das Vorliegen einer Grunderkrankung (Izurieta et al. 2000, Iwane et al. 2004, Aguirre et al. 2011, Launes et al. 2012). Von einer Hospitalisierung im Rahmen der Infektion mit PIA sowie von schweren Verläufen scheinen vor allem junge Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene sowie Patienten

mit einer Grunderkrankung betroffen gewesen zu sein (Dominguez-Cherit et al. 2009, Jain et al. 2009, RKI 2009b, Kumar et al. 2010).

5.4 Nosokomiale Infektionen

Saisonale Influenza ist als Ursache nosokomialer Infektionen gut beschrieben (Kapila et al. 1977, Hall 1981, Maltezou und Drancourt 2003). In unserer Erhebung sind neben 94 ambulant erworbenen sieben nosokomiale PIA-Infektionen aufgetreten, wobei vier in einem möglichen Zusammenhang stehen. In anderen Untersuchungen zu PIA wurde ebenfalls von sporadischen nosokomialen PIA-Infektionen (Libster et al. 2010, Enstone et al. 2011) und von nosokomialen Ausbrüchen berichtet (Chironna et al. 2010).

Alle sieben Patienten mit nosokomialer PIA-Infektion unserer Studie hatten eine oder mehrere Grunderkrankungen. Hierunter waren vier Frühgeborene. Drei waren seit ihrer Geburt in stationärer Betreuung. Die stationäre Aufenthaltsdauer bis zum Beginn der Influenza-Symptome betrug im Median 48 Tage (8-111 Tage). Das Alter der Patienten lag im Median bei 0,3 Jahren. Der klinische Verlauf war in den meisten Fällen blande. Alle sieben Patienten hatten eine IOLW. Eine Pneumonie trat in drei Fällen (darunter eine sekundär bakterielle Pneumonie), eine Bronchitis in einem Fall auf. Ein auf Grund von perinataler Asphyxie schwerstbehindertes Mädchen ist im Rahmen der PIA-Infektion verstorben.

In einer Erhebung zu nosokomialer PIA in der Saison 2009/2010 aus dem Vereinigten Königreich wurde von 15 Kindern mit nosokomialer PIA berichtet (Enstone et al 2011). Vergleichbar mit unserer Studie (100% Kinder mit Grunderkrankung) hatten 14 Kinder (93%) mindestens eine Grunderkrankung. Die häufigste Grunderkrankung war ebenfalls Frühgeburtlichkeit (n=7), wobei sechs der frühgeborenen Kinder seit der Geburt stationär betreut wurden. Zwischen stationärer Aufnahme und Symptombeginn lagen im Median 13 Tage, ausgenommen die sechs Kinder, die seit ihrer Geburt stationär waren. Bei diesen Kindern waren es im Median 78 Tage. Die Kinder dieser Erhebung waren ähnlich jung (Median 1 Jahr vs. 0,3 Jahre in unserer Studie). Der klinische Verlauf war

Diskussion

insgesamt schwerer verglichen mit unserer Studie, wobei acht Kinder (53%) intensivstationär behandelt, drei Kinder mechanisch und ein Kind nicht-invasiv beatmet wurden. Drei Patienten sind im Rahmen der PIA-Infektion verstorben. Bei allen drei Todesfällen handelte es sich ebenfalls um Patienten mit Grunderkrankung (Frühgeborenes, kongenitale Fehlbildung, maligne Erkrankung) (Enstone et al. 2011). Auch Libster et al. berichteten von nosokomialer PIA. Unter 251 Kindern unter 18 Jahren mit laborbestätigter PIA waren drei nosokomiale PIA-Infektionen, darunter ein Todesfall (Libster et al. 2010).

Die oben genannten Häufigkeiten für vorbestehende Grunderkrankungen (100% in der vorliegenden Studie und 93% bei Enstone et al.) sowie die Ergebnisse von Kapila et al. (100% Patienten mit Grunderkrankung) legen nahe, dass das Vorliegen einer oder mehrerer Grunderkrankungen das Risiko für nosokomiale Influenza erhöht (Kapila et al. 1977, Enstone et al. 2011).

Bei vier der sieben Fälle unserer Studie konnte eine mögliche nosokomiale Häufung vermutet werden. Vier Patienten einer Kinderklinik wurden zwischen dem 14. und 18. Januar 2010 positiv auf PIA getestet. Der klinische Verlauf war insgesamt mild. Alle Patienten hatten eine IOLW. Chironna et al. berichteten von einem Ausbruch nosokomialer PIA auf einer pädiatrisch-onkologischen Station mit acht erkrankten Kindern. Der klinische Verlauf war schwerwiegender, drei Kinder hatten eine sekundär bakterielle Pneumonie und ein Kind wurde auf einer ITS behandelt und für 30 Tage beatmet (Chironna et al. 2010). Als Auslöser der nosokomialen Infektionen wurde hier ein Mitarbeiter der Station vermutet, da unter anderem ein isolierter Patient ohne Kontakt zu den Mitpatienten mit PIA erkrankte (Chironna et al. 2010).

Durch hygienische Maßnahmen und Kohortierung der PIA-Patienten konnte ein weiteres Ausbreiten der PIA eingedämmt werden. Präventionsmaßnahmen, die in der Literatur beschrieben sind, sind unter anderem Isolierung bzw. Kohortierung von infizierten Patienten, Vermeidung einer Betreuung von Risikopatienten durch ungeimpftes Personal bzw. Personal mit respiratorischen Symptomen und Hygienemaßnahmen wie Schutzkleidung oder Gesichtsmasken (Hall 1981). Diese

Diskussion

Maßnahmen wurden auch in der betroffenen Klinik durchgeführt. Allerdings waren 49% der befragten 53 Mitarbeiter weder gegen saisonale noch gegen pandemische Influenza geimpft.

Die Übertragung der Influenza kann über direkten (Körperkontakt) und indirekten (infizierte Oberflächen, Gegenstände, Hände) Kontakt oder als Tröpfcheninfektion bzw. über Aerosole erfolgen (Bridges et al. 2003). Mit den uns gegebenen Daten als Grundlage lässt sich nicht auf die Infektionsquelle der Infektionen schließen, aber es sind verschiedene Übertragungswege denkbar. Zum einen kann die Infektionsquelle im Krankenhaus gelegen haben (Übertragung durch medizinisches Personal, kontaminierte Gegenstände oder erkrankte Mitpatienten). Beim untersuchten Personal hatten zwei Personen auf einer den beiden betroffenen Stationen Grippe-ähnliche Symptome, beide waren gegen PIA geimpft. Nur eine der beiden wurde negativ auf PIA getestet. Zum anderen kann die Erkrankung von außen eingeführt worden sein (Besucher). Hierfür spricht, dass die Erkrankungen während der Influenza-Welle erfolgt sind. Bei einem ungeimpften Vater eines Patienten sind vier bis fünf Tage nach Ausbruch der Erkrankung beim Kind respiratorische Symptome aufgetreten. Es erfolgte keine Testung auf PIA. Unbewusste Übertragungen während der Inkubationszeit (im Durchschnitt zwei Tage) oder bei asymptomatischen Verläufen (50% der Influenza-Infektionen) sind sowohl beim medizinischen Personal als auch bei Besuchern denkbar (Bridges et al. 2003). Ein weiteres Problem stellt die geringe Impfbereitschaft dar. Von 53 Personen, die im Zeitraum der Infektionen auf den Stationen tätig waren, waren 26 weder gegen PIA noch gegen saisonale Influenza, 26 waren gegen pandemische und einer war gegen saisonale Influenza geimpft. Unter den betroffenen vier Elternpaaren war nur eines gegen PIA und saisonale Influenza geimpft. Von den weiteren Kontaktpersonen (Großeltern, Geschwister) niemand.

Die Influenza-Impfung stellt die wirksamste Methode dar, um Patienten und medizinisches Personal vor einer Infektion zu schützen (Wicker et al. 2012). Eine Impfeempfehlung besteht nicht nur für Personen mit bestimmten Grunderkrankungen, sondern auch für medizinisches Personal und Personen, die als mögliche Infektionsquelle für von Ihnen betreute Risikopersonen (z.B. Familienangehörige)

fungieren können (RKI 2013a). Dabei gilt die Impfempfehlung zum einen als Schutz für den Geimpften selbst (erhöhte Erkrankungsgefahr bei medizinischem Personal, Ansteckungsgefahr sowohl im privaten als auch im beruflichen Umfeld), aber auch für Personen, die durch ihn betreut werden (Wicker et al. 2012). Elder et al. zeigten, dass 23% der Beschäftigten im Gesundheitswesen während der Influenza-Saison 1993/1994 serologisch eine Influenza-Infektion hatten, die in bis zu 59% unbemerkt ablief (Elder et al. 1996). Zudem gehen Mitarbeiter im Gesundheitswesen trotz einer Erkrankung oftmals weiterhin ihrer Beschäftigung nach (Bridges et al. 2003). In unserer Erhebung waren zwei Patienten mit nosokomialer PIA zum Zeitpunkt der Infektion älter als sechs Monate, hatten eine Grunderkrankung und der Impfstoff war zum Infektionszeitpunkt verfügbar. Keiner der beiden war gegen saisonale oder pandemische Influenza geimpft. In den restlichen fünf Fällen handelte es sich um Säuglinge unter sechs Monaten. Für diese Kinder, für die keine Impfindikation besteht und die zudem alle noch einer Risikogruppe (Grunderkrankung) angehörten und für Personen, die auf Grund einer Kontraindikation (z.B. Allergie gegen Hühnereiweiß) nicht geimpft werden können, ist der Schutz von außen besonders wichtig. Dieser kann durch hygienische Maßnahmen oder durch Impfung von Kontaktpersonen (medizinisches Personal und Familienangehörige) erfolgen. Bei älteren Menschen in Betreuungseinrichtungen konnte die Infektionsrate und die Mortalität durch eine hohe Durchimpfungsrate beim medizinischen Personal reduziert werden (Potter et al. 1997, Carman et al. 2000, Hayward et al. 2006). Salgado et al. zeigten, dass ein signifikanter Anstieg der Influenzaimpfraten unter medizinischem Personal sowohl die Infektionsraten unter selbigem als auch die Zahl der nosokomialen Influenza-Infektion unter hospitalisierten Patienten verringerte (Salgado et al. 2004).

Trotz STIKO-Empfehlung liegen die Influenza-Impfquoten für medizinisches Personal in Deutschland bei unter 30% (Wicker et al. 2012). In einer Studie zu Influenza-Impfraten unter medizinischem Personal in Hessen waren in mehr als 80% der befragten Kliniken sogar weniger als 20% des medizinischen Personals gegen Influenza geimpft (Wicker et al. 2012). Als Gründe gegen eine Impfung werden unter anderem Angst vor Spritzen, Angst vor Nebenwirkungen der Impfung, der Glaube an die Ineffektivität der Impfung und der Glaube, keiner Gefahr ausgesetzt zu sein, genannt (Hofmann et al.

2006). Auf Grund der geringen Akzeptanz wird derzeit über eine verpflichtende Impfung bei medizinischem Personal in Europa nachgedacht (Wicker und Marckmann 2014). Erste Erfahrungen in den USA zeigten eine Compliance von nahezu 100% unter dieser Maßnahme (Wicker und Marckmann 2014).

5.5 Schutzimpfung und Behandlungsmaßnahmen

Wie im vorangegangenen Abschnitt der Diskussion beschrieben, gehörten einige unserer Patienten einer Risikogruppe für Komplikationen der Influenza an und hätten laut Empfehlung der STIKO gegen Influenza geimpft sein können oder sollen. Laut Empfehlung der STIKO von Oktober 2009 sollten vorrangig Personen ab sechs Monaten mit einer erhöhten Gefährdung in Folge eines chronischen Grundleidens eine Impfung gegen PIA erhalten. Nachfolgend sollten gesunde Kinder und junge Erwachsene ab einem Alter von sechs Monaten geimpft werden (RKI2009b). Erste Impfstoffe gegen PIA standen ab Ende Oktober 2009 in Deutschland zur Verfügung (RKI 2010b). Für 40 Kinder und Jugendliche der Studie (43%) war eine Grunderkrankung bekannt, für diese Patienten wäre laut der aktuellen STIKO-Mitteilung eine Impfung empfohlen gewesen. Zwei dieser 40 Patienten waren zum Zeitpunkt der Erkrankung jünger als sechs Monate alt und 16 Kinder sind erkrankt, bevor der Impfstoff zur Verfügung stand. Somit bleiben 22 Kinder mit chronischer Grunderkrankung übrig, für die eine Impfung verfügbar gewesen wäre. Von diesen 22 Kindern waren allerdings nur zwei (9%) gegen pandemische Influenza A geimpft. Von 54 Kindern, die älter als sechs Monate und zuvor gesund waren, war nur ein Kind (2%) gegen saisonale und pandemische Influenza A geimpft. Impfraten auf einem ähnlich niedrigen Niveau zeigen sich auch in anderen Erhebungen. Zwischen fünf und 17% der Kinder waren gegen saisonale und zwischen einem und neun Prozent gegen pandemische Influenza geimpft (Bettinger et al. 2010, Libster et al. 2010, Altmann et al. 2011, Boxhammer et al. 2011, Von Kries et al. 2011, Walter et al. 2011). Hierunter sind auch zwei Studien aus Deutschland aus dem Jahr 2011. In einer Erhebung zu Patienten unter 15 Jahren mit schwerer PIA-Erkrankung (ITS oder Todesfall) lag die Impfrate bei Kindern ≥ 6 Monaten bei neun Prozent. Alle geimpften Kinder überlebten (Altmann et

al. 2011). In der anderen Studie, in der Telefonumfragen zur Impfung gegen PIA in Deutschland durchgeführt wurden, waren von 2069 Kindern unter 14 Jahren acht Prozent gegen PIA geimpft (Walter et al. 2011). In einer kanadischen Erhebung mit 235 hospitalisierten Kindern mit PIA, darunter 60% mit einer chronischen Grunderkrankung, waren 40 (17%) gegen saisonale Influenza geimpft. Von den 40 geimpften Patienten hatten 27 (68%) eine chronische Grunderkrankung (Bettinger et al. 2010).

Von den Patienten mit einer Grunderkrankung und somit einem potentiellen Risikofaktor für einen schwereren Verlauf der Influenza ist nicht bei allen eine Komplikation der Influenza aufgetreten, Komplikationen waren jedoch in dieser Patientengruppe signifikant häufiger. Wie bereits in der Diskussion angesprochen, ist davon auszugehen, dass ein Teil der Patienten mit einer Grunderkrankung präemptiv stationär aufgenommen wurde, um möglichen Komplikationen vorzubeugen und diese adäquat zu therapieren. Eine höhere Durchimpfungsrate bei Kindern mit einer Grunderkrankung könnte die Zahl der Hospitalisierungen und komplikativen Verläufe (Intensivstationäre Behandlung, Todesfälle) vermutlich reduzieren. Des Weiteren könnte eine höhere Durchimpfungsrate bei allen Kindern und Jugendlichen die Krankheitslast in dieser Altersgruppe und in der Gesamtbevölkerung eindämmen, da Kinder eine hohe Bedeutung bei der Übertragung der Influenza in der Gesellschaft haben (Miller et al. 2010). Dadurch könnten auch Kinder mit einer chronischen Vorerkrankung besser vor einer Infektion mit Influenza-Viren geschützt werden.

Zum Zeitpunkt August 2013 besteht vorrangig eine Impfeempfehlung für Kinder ab sechs Monaten mit einer chronischen Grunderkrankung (RKI 2013a). Es ist allerdings zu diskutieren, ob eine generelle Impfeempfehlung für Kinder über sechs Monaten sinnvoll wäre, da in unserer und weiteren Studien schwere Verläufe auch bei zuvor gesunden Patienten aufgetreten sind. In den USA wurde die Impfung gegen Influenza bereits 2004 als Standardimpfung für Kinder zwischen sechs und 23 Monaten eingeführt (Harper et al. 2004). Seit 2006 besteht eine Impfeempfehlung für gesunde Kinder zwischen 24 und 59 Monaten (CDC 2006), seit 2008 auch für gesunde Kinder

Diskussion

zwischen fünf und 18 Jahren (CDC 2008) und seit 2010 gilt eine generelle Indikation für gesunde Personen ab sechs Monaten (CDC 2010a).

Weiterhin ist zu beachten, dass für einen Teil der Patienten mit schwerer Influenza (ITS oder Todesfall), das heißt Kinder unter sechs Monaten, keine Möglichkeit der Impfprävention besteht (Louie et al. 2006, Altmann et al. 2011, Streng et al. 2011). In der Gruppe der < 1-Jährigen oder Kinder < 6 Monate finden sich zum Teil die höchsten Hospitalisierungsraten eines Patientenkollektivs. Zum Schutz dieser vulnerablen Bevölkerungsgruppe wäre eine bessere Durchimpfungsrate sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen vermutlich hilfreich. Das RKI spricht hier von der „Kokonstrategie“, bei der durch Impfung der Kontaktpersonen Säuglinge vor einer Influenza-Infektion geschützt werden sollen (RKI 2010a). Nicht nur zum Schutz dieser vulnerablen Gruppe wurde im August 2010 nach Ende der PIA-Pandemie eine generelle Impfeempfehlung für eine Impfung gegen saisonale Influenza für alle Frauen, die während der Influenzasaison schwanger sind, ausgeweitet (RKI 2010a). Durch Studien konnte auch gezeigt werden, dass Neugeborene durch diaplazentar übertragene Antikörper gegen eine Influenza-Infektion geschützt werden können (RKI 2010a).

Nach der Prävention der Influenza durch aktive Immunisierung wird im folgenden Abschnitt auf die antivirale und antibiotische Therapie einer manifesten Influenza eingegangen. Für die antivirale Therapie der PIA sind die Neuraminidase-Inhibitoren Oseltamivir und Zanamivir empfohlen. Bei den M2-Inhibitoren Amantadin und Rimantadin zeigte sich eine hohe Anzahl an Resistenzen gegenüber PIA im Gegensatz zur saisonalen Influenza A, weshalb diese praktisch nicht zur Anwendung kommen (Itoh et al. 2009, WHO 2010c, Haas et al. 2013). Die Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DAKJ) empfahl im September 2009 für die PIA eine Therapie mit Neuraminidasehemmern bei Vorliegen von Risikofaktoren für einen schweren Verlauf, d.h. bei Vorliegen einer Grunderkrankung wie chronischen pulmonalen, kardialen, metabolischen, renalen oder hepatischen Erkrankungen sowie bei Immunsuppression und Übergewicht (DAKJ 2009). Für Kinder unter einem Jahr sind Neuraminidaseinhibitoren nicht zugelassen. Diese Kinder haben jedoch ein erhöhtes Risiko für einen komplizierten Verlauf der Influenza. Für die PIA wurde bei Säuglingen

Diskussion

bei schwerem Verlauf der Erkrankung nach Abwägen von Nutzen und Risiko eine Therapie mit Oseltamivir deshalb jedoch trotzdem empfohlen (DAKJ 2009).

In unserer Studie erhielten 24% der Kinder eine antivirale Therapie mit Oseltamivir, was vergleichbar ist mit der Erhebung aus Hamburg (28%) (Boxhammer et al. 2011). Ergebnisse aus Argentinien, Kanada und den USA zeigen jedoch einen höheren Anteil an Kindern, die eine antivirale Therapie erhielten (46-99%) (Bettinger et al. 2010, Kumar et al. 2010, Libster et al. 2010). Eine ähnliche Verteilung zeigte sich auch bei der antibiotischen Therapie. So waren in unserer Studie 30% der Patienten und in der Hamburger Studie 25% der Patienten antibiotisch therapiert worden, in Argentinien, Kanada und den USA war der Anteil an antibiotisch behandelten Kindern deutlich höher (74-86%) (Bettinger et al. 2010, Kumar et al. 2010, Boxhammer et al. 2011). Bei den Studien von Bettinger et al., Kumar et al. und Libster et al. war der Anteil an Patienten mit schwerer Influenza Infektion (intensivstationäre Behandlung) wie in der Diskussion bereits beschrieben mit 17-19% etwa dreimal höher als in der vorliegenden und der Hamburger Studie (6% intensivstationäre Behandlungen). Die Patienten der Studien mit häufigeren intensivstationären Behandlungen wurden auch etwa dreimal häufiger antibiotisch und antiviral therapiert. Diese Abweichungen mögen wie bereits erläutert auf Unterschiede in den Gesundheitssystemen und auf einen variierenden Schweregrad der Influenza zurückzuführen sein.

Der Beginn der antiviralen Therapie lag bei vierzehn Patienten innerhalb der ersten 48 Stunden nach Symptombeginn, bei acht Patienten jedoch erst nach dem zweiten Tag. Bei statistischen Analysen zeigten sich beim Vergleich zwischen Patienten mit und ohne antiviraler Therapie keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der stationären Aufenthaltsdauer (identisch) und des Auftretens von Komplikationen. Dies ist möglicherweise auf den verspäteten Therapiebeginn bei acht Patienten zurückzuführen. Es ist aber auch möglich, dass durch eine begrenzte Wirksamkeit von Oseltamivir das Auftreten von Komplikationen nicht signifikant verringert war. Dies würde sich auch darin wieder spiegeln, dass Patienten mit Grunderkrankung zwar signifikant häufiger eine antivirale Therapie erhalten haben (p-Wert 0,011) als zuvor gesunde Patienten, aber dass Komplikationen unter Patienten mit Grunderkrankung auch signifikant

Diskussion

häufiger waren (p-Wert 0,008). Allerdings wurde auch unter Patienten mit Grunderkrankung die Therapie in sieben von 15 Fällen erst 48 h nach Auftreten der Symptome begonnen.

Man ging bisher davon aus, dass antivirale Therapeutika insbesondere bei einer frühen Anwendung innerhalb von 48 Stunden nach Krankheitsbeginn den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen können. Eine langjährige Studie aus den USA zu den Effekten einer Oseltamivir-Therapie bei schwer erkrankten Kindern mit saisonaler Influenza (Behandlung auf ITS) über die Jahre 2001-2007 zeigte, dass die stationäre Behandlungsdauer bei einer frühen antiviralen Therapie (< 24 Stunden nach Hospitalisierung) reduziert war (Coffin et al. 2011). Auch in Hinblick auf den Schweregrad und die Letalität der Influenza zeigten sich positive Einflüsse einer antiviralen Therapie. Erwachsene Patienten mit schwer verlaufender PIA-Infektion (ITS oder Tod) hatten in einer amerikanischen Studie weniger häufig eine antivirale Therapie innerhalb von 48 Stunden erhalten (Jain et al. 2009). In einer Studie aus Mexiko zu Patienten mit schwerer Influenza-Infektion war die Gruppe der Überlebenden häufiger mit Neuraminidase-Inhibitoren behandelt worden (Dominguez-Cherit et al. 2009). Auch für einen verzögerten Therapiebeginn > 48 Stunden nach Symptombeginn konnten positive Effekte einer antiviralen Therapie beobachtet werden (McGeer et al. 2007).

Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2014 zeigte jedoch, dass der Nutzen von Oseltamivir deutlich geringer ist, als bisher angenommen. Analog zu unseren Daten fiel auf, dass Oseltamivir das Auftreten von Komplikationen wie Bronchitis, Otitis media oder Pneumonie nicht verringerte (Jefferson et al. 2014). Auch die Hospitalisierungsrate konnte unter der Therapie nicht gesenkt werden. Weiterhin wurde beschrieben, dass das Risiko für das Auftreten von starker Übelkeit und Erbrechen unter der Therapie erhöht war. Außerdem traten psychiatrische Nebenwirkungen unter der Anwendung auf. Lediglich für Erwachsene konnte als Benefit der Therapie die Dauer der Influenzasymptome um einen halben Tag (von 7 auf 6,3 Tage) reduziert werden (Jefferson et al. 2014). Die Studie zeigt somit, dass Oseltamivir nicht immer den bisher geglaubten signifikanten Nutzen bringt und dass auf Grund der beschriebenen Nebenwirkungen die Anwendung kritisch überprüft werden sollte.

Empfohlen ist eine antivirale Therapie ist derzeit bei schwerem Verlauf der Influenza sowie bei Vorliegen von Risikofaktoren wie den bereits erwähnten Grunderkrankungen. In allen anderen Fällen ist eine symptomatische Therapie indiziert, bei bakterielle Superinfektion sollte zusätzlich eine antibiotische Therapie erfolgen (Haas et al. 2013).

5.6 Ausblick

Obwohl die Hospitalisations-Inzidenz der PIA in unserer Studie verglichen mit den vorhergehenden Saisons und anderen Erhebungen zu pandemischer und saisonaler Influenza relativ hoch war, ist der Großteil an Erkrankung mild verlaufen. Dennoch sind auch Komplikationen aufgetreten. Sechs Patienten benötigten eine intensivstationäre Behandlung und vier Patienten wurden intratracheal beatmet. Ein Mädchen ist im Rahmen ihrer Grunderkrankung an einer nosokomial erworbenen PIA-Infektion verstorben.

Eine vulnerable Patientengruppe stellen Kinder mit einer Grunderkrankung und Säuglinge dar. Patienten mit einer Grunderkrankung waren signifikant häufiger von Komplikationen betroffen. Kinder unter einem Jahr zeigten die höchste Hospitalisations-Inzidenz. Diesen beiden Bevölkerungsgruppen sollte besondere Aufmerksamkeit gelten. Insbesondere sollte zum Schutz dieser Kinder eine höhere Durchimpfungsrate bei Personen mit einer Grunderkrankung als auch bei Gesunden und Mitarbeitern im Gesundheitssystem erzielt werden. Hierzu würde auch eine generelle Impfpflicht für Personen ab sechs Monaten für Influenza beitragen.

Die vorliegende Studie liefert wichtige Ergebnisse zur Häufigkeit und zum Schweregrad der PIA, deren Pathogenität und Intensität zu Beginn der Pandemie unsicher zu beurteilen war. Hinsichtlich der Durchimpfungsraten gegen saisonale Influenza in der Bevölkerung und dem Nutzen höherer Impfraten bedarf es weiterer Studien.

Die Pandemie durch PIA wurde am 10. August 2010 von der WHO für beendet erklärt (WHO 2010a). Es ist jedoch davon auszugehen, dass der Erreger der pandemischen Influenza noch weiter kursieren wird. Auch in der Influenzasaison 2011/2012 wurde dieser Influenza-Subtyp nachgewiesen. Sein Anteil an allen nachgewiesenen Influenza-

Diskussion

Viren in den Laboren der Arbeitsgemeinschaft Influenza lag bei ca. einem Prozent (RKI 2012b). In der nachfolgenden Saison 2012/2013 wurden wieder verstärkt PIA-Viren nachgewiesen (34% aller nachgewiesenen Influenza-Viren) (RKI 2013b).

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, populationsbezogene Studie. Alle Fälle von PIAH mit laborchemisch nachgewiesener PIA bei Kindern unter 18 Jahren im Raum Würzburg bis April 2010 wurden untersucht und ausgewertet. Die retrospektive Datenerhebung birgt potentielle Limitationen. Zum einen ist sie abhängig von einer lückenlosen Dokumentation. Zum anderen sind Entscheidungen für eine stationäre Therapie sowie für diagnostische und therapeutische Maßnahmen als individuelle Entscheidungen der behandelnden Ärzte anzusehen. Insbesondere die Hospitalisations-Inzidenzen sind als Minimalwerte zu betrachten, da keine systematische Testung auf PIA stattfand und somit Kinder mit respiratorischen Symptomen ohne laborchemischen PIA-Nachweis in dieser Studie nicht erfasst wurden. Auf der anderen Seite war die Aufmerksamkeit gegenüber der Pandemie in der Bevölkerung und bei Ärzten extrem hoch und neue diagnostische Möglichkeiten standen zur Verfügung was eine deutliche Zunahme der Diagnosestellung gegenüber früheren Saisons bedingt haben könnte.

6. Zusammenfassung

Die Influenza gehört zu den häufigsten respiratorischen Erkrankungen im Kindesalter. Im Frühjahr 2009 trat erstmals ein neuer Influenza-Subtyp (Influenza A (H1N1) 2009) auf, der sich im Verlauf des Jahres als pandemische Influenza A (PIA) weltweit sehr rasch und stark verbreitete. Am 11.06.2009 erklärte die WHO das Vorliegen einer Pandemie. Insbesondere Kinder waren von der PIA betroffen, bei einem bis zu diesem Zeitpunkt weitestgehend unbekanntem Verlauf der Erkrankung. Ziel unserer Studie war die Krankheitslast der PIA bei Kindern im Würzburger Raum zu erfassen. Hierfür wurden alle Kinder unter 18 Jahren mit molekularbiologischem Nachweis von PIA, die in Würzburg während der Pandemie in stationärer pädiatrischer Behandlung waren, standardisiert erfasst und untersucht. Es wurden der klinische Verlauf und die aufgetretenen Komplikationen beschrieben. Des Weiteren wurde die PIA-assoziierte Hospitalisations-Inzidenz für das Haupteinzugsgebiet der Kliniken für verschiedene Altersgruppen berechnet und mit den Inzidenzen für saisonale Influenza der Saisons 2006/2007, 2007/2008 und 2008/2009 verglichen.

In die Erhebung wurden alle Kinder unter 18 Jahren, die im Zeitraum von Juli 2009 bis März 2010 mit einer molekularbiologisch bestätigten PIA-Infektion in einer der drei großen Kliniken in Würzburg in stationärer Behandlung waren, aufgenommen. Für alle eingeschlossenen Patienten mit PIA wurden Daten zu Vorerkrankungen, möglichen Komplikationen der Influenza, zu Risikofaktoren und zu Behandlungsmaßnahmen erhoben. Für die Inzidenzberechnungen wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, deren Wohnsitz im Haupteinzugsgebiet der beteiligten Kliniken lag.

Im Zeitraum von Juli 2009 bis März 2010 waren 94 Kinder und Jugendliche mit einer PIA-Infektion in stationärer Behandlung. Der Höhepunkt an Erkrankungen trat von Oktober bis Dezember 2009 auf (89% aller Patienten). Von den 94 Patienten waren 62% männlich, das Alter lag im Median bei 7 Jahren (IQR: 2,5-12,1 Jahre). Eine Grunderkrankung bestand bei 40 Kindern (43%), am häufigsten war Adipositas (n=12, 30% der 40 Patienten mit Grunderkrankung) gefolgt von Asthma bronchiale (n=10, 25%) und neurologischen Grunderkrankungen (n=8, 20%). Von den 94 Kindern waren

Zusammenfassung

lediglich drei (3%) gegen PIA und eines (1%) gegen saisonale Influenza geimpft. Die häufigsten Symptome bei stationärer Aufnahme waren Husten (n=75, 80% der 94 Patienten), Fieber (n=73, 78%) und Rhinitis (n=48, 51%). Der Symptombeginn lag im Median bei zwei Tagen (IQR: 1-3 Tage) vor der stationären Aufnahme. Eine Komplikation der PIA ist bei 37 Kindern (39%) aufgetreten, am häufigsten war eine Infektion der unteren Luftwege (Bronchitis: n=20, 21% aller Patienten und Pneumonie: n=16, 17%, darunter eine sekundär bakterielle Pneumonie); einen Krampfanfall erlitten sieben Patienten (7%). Bei sechs Kindern (6%) war eine intensivstationäre Behandlung notwendig, darunter vier Kinder mit einer Grunderkrankung. Drei der 94 Kinder (3%) wurden mechanisch beatmet und 16 Kinder (17%) erhielten eine Sauerstofftherapie. Eine antivirale Therapie mit Oseltamivir erhielten 23 Patienten (24%). Insgesamt wurden 28 Kinder (30%) antibiotisch behandelt, davon 22 i.v. (23%) und 16 p.o. (17%). Die geschätzte Hospitalisations-Inzidenz im Würzburger Raum lag bei 118/100.000 für Kinder unter 18 Jahren und war am höchsten für Kinder unter einem Jahr (242/100.000). Die Hospitalisations-Inzidenz für saisonale Influenza A für Kinder unter 18 Jahren war in den drei vorhergehenden Saisons 2006/2007, 2007/2008 und 2008/2009 mit 41-97/100.000 niedriger als für PIA.

Neben den 94 ambulant erworbenen Infektionen traten sieben nosokomiale Infektionen auf. Vier Fälle standen in einem möglichen Zusammenhang. Unter den nosokomialen Fällen war ein Todesfall bei einem 16-jährigen Mädchen mit schweren Grunderkrankungen zu verzeichnen.

Trotz der hohen Hospitalisations-Inzidenz ist der überwiegende Teil an PIA-assoziierten Erkrankungen im Kindesalter ohne schwere und bleibende Komplikationen verlaufen; nur in Einzelfällen kam es zu schweren Verläufen. Kinder mit einer Grunderkrankung waren häufiger von einer Komplikation der Influenza betroffen und nur ein geringer Anteil dieser Patientengruppe war gegen saisonale oder pandemische Influenza geimpft, obwohl es besonders für diese Patientengruppe eine explizite Impfempfehlung durch die Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut gab. Eine höhere Durchimpfungsrate bei Patienten mit Grunderkrankungen ist daher dringend notwendig um das Auftreten von Influenza-assoziierten Infektionskrankheiten und Komplikationen zu verringern. Dies konnte jedoch bisher nicht erreicht werden. Derzeit wird daher die Einführung einer allgemeinen Impfempfehlung für Kinder diskutiert. Zum einen

Zusammenfassung

konnten in der vorliegenden Studie und in anderen Studien gezeigt werden, dass auch Kinder ohne Grunderkrankungen von Influenza-assoziierten Komplikationen betroffen sind. Darüber hinaus kommt Kindern eine zentrale Bedeutung als Überträger von Influenza in der Bevölkerung zu. Eine generelle Impfempfehlung im Kindesalter hätte demnach auf Grund des zu erwartenden Herdenschutzes bei entsprechender Akzeptanz eine hohe Wirksamkeit in der Reduktion der allgemeinen Krankheitslast durch Influenza in der Bevölkerung.

7. Literaturverzeichnis

- Aguirre E, Papenburg J, Ouakki M, et al. (2011). Comparison of pandemic and seasonal influenza in the pediatric emergency department. *Pediatr Infect Dis J* 30(8): 633-639.
- Altmann M, Fiebig L, Soyka J, et al. (2011). Severe cases of pandemic (H1N1) 2009 in children, Germany. *Emerg Infect Dis* 17(2): 186-192.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases (2007). Antiviral therapy and prophylaxis for influenza in children. *Pediatrics* 119(4): 852-860.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases (2008). Prevention of influenza: recommendations for influenza immunization of Children, 2007-2008. *Pediatrics* 121(4): e1016-1031.
- Ampofo K, Gesteland PH, Bender J, et al. (2006). Epidemiology, complications, and cost of hospitalization in children with laboratory-confirmed influenza infection. *Pediatrics* 118(6): 2409-2417.
- Bagdure D, Curtis DJ, Dobyns E, et al. (2010). Hospitalized children with 2009 pandemic influenza A (H1N1): comparison to seasonal influenza and risk factors for admission to the ICU. *PLoS One* 5(12): e15173.
- Barrientos A and Lloyd-Sherlock P (2000). Reforming health insurance in Argentina and Chile. *Health Policy Plan* 15(4): 417-423.
- Bayerisches Landesamt für Statistik und Datenverarbeitung. Altersstruktur der Bevölkerung Bayerns. [zitiert am 10.01.2010]: <http://www.statistik.bayern.de/veroeffentlichungen>
- Bettinger JA, Sauv e LJ, Scheifele DW, et al. (2010). Pandemic influenza in Canadian children: a summary of hospitalized pediatric cases. *Vaccine* 28(18): 3180-3184.
- Blanton L, Brammer L, Finelli L, et al. (2011). Chapter 6: Influenza. In: Centers for Disease Control and Prevention, Hrsg. Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases. 5. Auflage. Atlanta, GA, 1-13.
- Blumental S, Huisman E, Cornet MC, et al. (2011). Pandemic A/H1N1v influenza 2009 in hospitalized children: a multicenter Belgian survey. *BMC Infect Dis* 11: 313.
- Boxhammer S, Lepler R, Lenhartz H, et al. (2011). Influenza A/H1N1-2009 bei Kindern und Jugendlichen in Hamburg. Symptomatik und Verlauf bei 95 stationär behandelungsbed rftigen pädiatrischen Patienten. *Monatsschr Kinderheilkd* 159: 560-564.
- Bridges CB, Kuehnert MJ and Hall CB (2003). Transmission of influenza: implications for control in health care settings. *Clin Infect Dis* 37(8): 1094-1101.

- Bridges CB, Katz JM, Levandowski RA, et al. (2008). Inactivated influenza vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA and Offit PA, Hrsg. Vaccines. 5. Auflage, Philadelphia: Saunders Elsevier, 259-290.
- Bryant PA, Tebruegge M, Papadakis G, et al. (2010). Clinical and microbiologic features associated with novel swine-origin influenza A pandemic 2009 (H1N1) virus in children: a prospective cohort study. *Pediatr Infect Dis J* 29(8): 694-698.
- Carman WF, Elder AG, Wallace LA, et al. (2000). Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. *Lancet* 355(9198): 93-97.
- Centers for Disease Control and Prevention (2006). Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 55(RR-10): 1-42.
- Centers for Disease Control and Prevention (2008). Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 57(RR-7): 1-60.
- Centers for Disease Control and Prevention (2009a). CDC Estimates of 2009 H1N1 Influenza Cases, Hospitalizations and Deaths in the United States, April - November 14, 2009. Last updated 12/11/2009 [zitiert am 01.06.2011]: http://www.cdc.gov/h1n1flu/estimates/April_November_14.htm
- Centers for Disease Control and Prevention (2009b). Fluview: 2009-2010 Influenza Season Week 44 ending November 7, 2009. Last updated 13/11/2009 [zitiert am 16.11.2009]: <http://www.cdc.gov/flu/weekly/weeklyarchives2009-2010/weekly44.htm>
- Centers for Disease Control and Prevention (2009c). Outbreak of swine-origin influenza A (H1N1) virus infection - Mexico, March-April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58(17): 467-170.
- Centers for Disease Control and Prevention (2009d). Swine influenza A (H1N1) infection in two children-- Southern California, March-April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58(15): 400-402.
- Centers for Disease Control and Prevention (2010a). Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 59(RR-8): 1-62.
- Centers for Disease Control and Prevention (2010b). Update: Influenza Activity - United States, 2009-10 season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 59(29): 901-908.
- Centers for Disease Control and Prevention (2013). Influenza Type A Viruses and Subtypes. Last updated 02/04/2013 [zitiert am 20.09.2013]: <http://www.cdc.gov/flu/avianflu/influenza-a-virus-subtypes.htm>

- Chartrand C, Leeflang MM, Minion J, et al. (2012). Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 156(7): 500–511.
- Chironna M, Tafuri S, Santoro N, et al. (2010). A nosocomial outbreak of 2009 pandemic influenza A(H1N1) in a paediatric oncology ward in Italy, October–November 2009. *Euro Surveill* 15(1): pii:19454.
- Chiu SS, Tse CY, Lau YL, et al. (2001). Influenza A infection is an important cause of febrile seizures. *Pediatrics* 108(4): E63.
- Coffin SE, Zaoutis TE, Rosenquist AB, et al. (2007). Incidence, complications, and risk factors for prolonged stay in children hospitalized with community-acquired influenza. *Pediatrics* 119(4): 740-748.
- Coffin SE, Leckerman K, Keren R, et al. (2011). Oseltamivir shortens hospital stays of critically ill children hospitalized with seasonal influenza: a retrospective cohort study. *Pediatr Infect Dis J* 30(11): 962-966.
- Cox CM, D'Mello T, Perez A, et al. (2012). Increase in rates of hospitalization due to laboratory-confirmed influenza among children and adults during the 2009-10 influenza pandemic. *J Infect Dis* 206(9): 1350-1358.
- Dawood FS, Fiore A, Kamimoto L, et al. (2010). Burden of seasonal influenza hospitalization in children, United States, 2003 to 2008. *J Pediatr* 157(5): 808-814.
- Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (2009). Neue Influenza A/H1N1 („Schweinegrippe“): Stellungnahme der Deutschen Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V. - Kommission für Infektionserkrankungen und Impffragen. Stand 10. September 2009. [zitiert am 30.06.2014]: <http://dakj.de/media/stellungnahmen/infektionskrankheiten-impffragen/2009-neue-influenza-meldepflicht.pdf>.
- Dominguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, et al. (2009). Critically Ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA* 302(17): 1880-1887.
- Elder AG, O'Donnell B, McCruden EA, et al. (1996). Incidence and recall of influenza in a cohort of Glasgow healthcare workers during the 1993-4 epidemic: results of serum testing and questionnaire. *BMJ* 313(7067): 1241-1242.
- Enstone JE, Myles PR, Openshaw PJ, et al. (2011). Nosocomial pandemic (H1N1) 2009, United Kingdom, 2009-2010. *Emerg Infect Dis* 17(4): 592-598.
- Fleming DM, Pannell RS and Cross KW (2005). Mortality in children from influenza and respiratory syncytial virus. *J Epidemiol Community Health* 59(7): 586-590.
- Frobert E, Sarret C, Billaud G, et al. (2011). Pediatric neurological complications associated with the A(H1N1)pdm09 influenza infection. *J Clin Virol* 52(4): 307-313.

- Gärtner J (2007). Erkrankungen des Nervensystems. In: Koletzko B, Hrsg. Kinder- und Jugendmedizin. 13. Auflage, Heidelberg: Springer-Verlag, 559-605.
- Haas WH, Berner R, Forster J, et al. (2013). Influenza. In: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), Hrsg. DGPI Handbuch - Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. 6. Auflage, Stuttgart: Thieme-Verlag, 338-346.
- Hackett S, Hill L, Patel J, et al. (2009). Clinical characteristics of paediatric H1N1 admissions in Birmingham, UK. *Lancet* 374(9690): 605.
- Hall CB (1981). Nosocomial viral respiratory infections: perennial weeds on pediatric wards. *Am J Med* 70(3): 670-676.
- Hampson AW and Mackenzie JS (2006). The influenza viruses. *Med J Aust* 185(10 Suppl): S39-43.
- Hancock K, Veguilla V, Lu X, et al. (2009). Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med* 361(20): 1945-1952.
- Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, et al. (2004). Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 53(RR-6): 1-40.
- Hayward AC, Harling R, Wetten S, et al. (2006). Effectiveness of an influenza vaccine programme for care home staff to prevent death, morbidity, and health service use among residents: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 333(7581): 1241.
- Heikkinen T (2006). Influenza in children. *Acta Paediatr* 95(7): 778-784.
- Hofmann F, Ferracin C, Marsh G, et al. (2006). Influenza vaccination of healthcare workers: a literature review of attitudes and beliefs. *Infection* 34(3): 142-147.
- Ikonen N, Strengell M, Kinnunen L, et al. (2010). High frequency of cross-reacting antibodies against 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus among the elderly in Finland. *Euro Surveill* 15(5): pii: 19478.
- Itoh Y, Shinya K, Kiso M, et al. (2009). In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature* 460(7258): 1021-1025.
- Iwane MK, Edwards KM, Szilagyi PG, et al. (2004). Population-based surveillance for hospitalizations associated with respiratory syncytial virus, influenza virus, and parainfluenza viruses among young children. *Pediatrics* 113(6): 1758-1764.
- Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, et al. (2000). Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* 342(4): 232-239.
- Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al. (2009). Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 361(20): 1935-1944.

- Jefferson T, Jones M, Doshi P, et al. (2014). Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ* 348: g2545.
- Kapila R, Lintz DI, Tecson FT, et al. (1977). A nosocomial outbreak of influenza A. *Chest* 71(5): 576-579.
- Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al. (2009). Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA* 302(17): 1872-1879.
- Kumar S, Havens PL, Chusid MJ, et al. (2010). Clinical and epidemiologic characteristics of children hospitalized with 2009 pandemic H1N1 influenza A infection. *Pediatr Infect Dis J* 29(7): 591-594.
- Kriss JL, Collins SR, Mahato B, et al. (2008). Rite of passage? Why young adults become uninsured and how new policies can help, 2008 update. *The Commonwealth Fund* 38: 1-24.
- Launes C, García-García JJ, Martínez-Planas A, et al. (2012). 2009 H1N1: risk factors for hospitalization in a matched case-control study. *Eur J Pediatr* 171(7): 1127-1131.
- Lera E, Wörner NT, Sancosmed M, et al. (2011). Clinical and epidemiological characteristics of patients with influenza A (H1N1) 2009 attended to at the emergency room of a children's hospital. *Eur J Pediatr* 170(3): 371-378.
- Libster R, Bugna J, Coviello S, et al. (2010). Pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Argentina. *N Engl J Med* 362(1): 45-55.
- Lindblade KA, Arvelo W, Gray J, et al. (2010). A comparison of the epidemiology and clinical presentation of seasonal influenza A and 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Guatemala. *PLoS One* 5(12): e15826.
- Loughlin J, Poullos N, Napalkov P, et al. (2003). A study of influenza and influenza-related complications among children in a large US health insurance plan database. *Pharmacoeconomics* 21(4): 273-283.
- Louie JK, Schechter R, Honarmand S, et al. (2006). Severe pediatric influenza in California, 2003-2005: implications for immunization recommendations. *Pediatrics* 117(4): e610-e618.
- Louie JK, Acosta M, Winter K, et al. (2009). Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA* 302(17): 1896-1902.
- Louie JK, Gavali S, Acosta M, et al. (2010). Children hospitalized with 2009 novel influenza A(H1N1) in California. *Arch Pediatr Adolesc Med* 164(11): 1023-1031.

Literaturverzeichnis

- Louie JK, Acosta M, Samuel MC, et al. (2011). A novel risk factor for a novel virus: obesity and 2009 pandemic influenza A (H1N1). *Clin Infect Dis* 52(3): 301-312.
- Maltezou HC and Drancourt M (2003). Nosocomial influenza in children. *J Hosp Infect* 55(2): 83-91.
- McGeer A, Green KA, Plevneshi A, et al. (2007). Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis* 45(12): 1568-1575.
- Miller E, Hoschler K, Hardelid P, et al. (2010). Incidence of 2009 pandemic influenza A H1N1 infection in England: a cross-sectional serological study. *Lancet* 375(9720): 1100-1108.
- Missionsärztliche Klinik Würzburg (2011a). Strukturierter Qualitätsbericht gemäß § 137 Abs. 3 Satz 1 Nr. 4 SGB V für das Berichtsjahr 2010 – Missio Würzburg. Würzburg, 1-139.
- Missionsärztliche Klinik Würzburg (2011b): Wissenswerte Daten aus unserer Klinik. [zitiert am 31.05.2012]: <http://missioklinik.de/klinik/ueber-uns/zahlen.html>
- Moore DL, Vaudry W, Scheifele DW, et al. (2006). Surveillance for influenza admissions among children hospitalized in Canadian immunization monitoring program active centers, 2003-2004. *Pediatrics* 118(3): e610-619.
- Munoz FM (2013). Clinical features and diagnosis of seasonal influenza in children. Last updated 21/08/2014 [zitiert am 19.9.2013]: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-seasonal-influenza-in-children>
- Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, et al. (2000a). The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 342(4): 225-231.
- Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF Jr, et al. (2000b). The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. *J Pediatr* 137(6): 856-864.
- Newland JG, Laurich VM, Rosenquist AW, et al. (2007). Neurologic complications in children hospitalized with influenza: characteristics, incidence, and risk factors. *J Pediatr* 150(3): 306-310.
- Nguyen-Van-Tam JS, Openshaw PJ, Hashim A, et al. (2010). Risk factors for hospitalisation and poor outcome with pandemic A/H1N1 influenza: United Kingdom first wave (May-September 2009). *Thorax* 65(7): 645-651.
- O'Brien MA, Uyeki TM, Shay DK, et al. (2004). Incidence of outpatient visits and hospitalizations related to influenza in infants and young children. *Pediatrics* 113(3 Pt 1): 585-593.

- O’Riordan S, Barton M, Yau Y, et al. (2010). Risk factors and outcomes among children admitted to hospital with pandemic H1N1 influenza. *CMAJ* 182 (1): 39-44.
- Osterhaus AD, Rimmelzwaan GF, Martina BE, et al. (2000). Influenza B virus in seals. *Science* 288(5468): 1051-1053.
- Peltola V, Ziegler T and Ruuskanen O (2003). Influenza A and B virus infections in children. *Clin Infect Dis* 36(3): 299-305.
- Plessa E, Diakakis P, Gardelis J, et al. (2010). Clinical features, risk factors, and complications among pediatric patients with pandemic influenza A (H1N1). *Clin Pediatr (Phila)* 49(8): 777-781.
- Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, et al. (2006). The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med* 355(1): 31-40.
- Poeppl W, Hell M, Herkner H, et al. (2011). Clinical aspects of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in Austria. *Infection* 39(4): 341-352.
- Potter J, Stott DJ, Roberts MA, et al. (1997). Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients. *J Infect Dis* 175(1): 1-6.
- Quach C, Piché-Walker L, Platt R, et al. (2003). Risk factors associated with severe influenza infections in childhood: implication for vaccine strategy. *Pediatrics* 112(3 Pt 1): e197-201.
- Robert Koch-Institut (2009a). Mitteilung der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut - Impfung gegen die Neue Influenza A (H1N1). *Epidemiol Bulletin* 41: 403-426.
- Robert Koch-Institut (2009b). RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten – Merkblätter für Ärzte. *Epidemiol Bulletin* 43: 438-451.
- Robert Koch-Institut (2009c). Abschlussbericht der Influenzasaison 2008/09. [zitiert am 20.11.2010]: <http://influenza.rki.de/Saisonberichte/2008.pdf>
- Robert Koch-Institut (2009d). Influenza-Wochenbericht - Kalenderwoche 46 (07.11. bis 13.11.2009). [zitiert am 20.11.2010]: http://influenza.rki.de/Wochenberichte/2009_2010/2009-46.pdf
- Robert Koch-Institut (2010a). Mitteilung der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut- Änderung der Empfehlung zur Impfung gegen Influenza. *Epidemiol Bulletin* 31: 299-309.
- Robert Koch-Institut (2010b). Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2009/2010. [zitiert am 15.10.2010]: <http://influenza.rki.de/Saisonberichte/2009.pdf>

- Robert Koch-Institut (2011). Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2010/2011. [zitiert am 20.11.2010]: <http://influenza.rki.de/Saisonberichte/2010.pdf>
- Robert Koch-Institut (2012a). Stellungnahme der STIKO zum Lebendimpfstoff gegen Influenza. *Epidemiol Bulletin* 37: 367-370.
- Robert Koch-Institut (2012b). Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2011/12. [zitiert am 15.11.2011]: <http://influenza.rki.de/Saisonberichte/2011.pdf>
- Robert Koch-Institut (2013a). Mitteilung der Ständigen Impfkommision am Robert Koch-Institut (RKI) - Empfehlung der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: August 2013. *Epidemiol Bulletin* 34: 313-344.
- Robert Koch-Institut (2013b). Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2012/13. [zitiert am 08.11.2013]: <http://influenza.rki.de/Saisonberichte/2012.pdf>
- Rojo JC, Ruiz-Contreras J, Fernández MB, et al. (2006). Influenza-related hospitalizations in children younger than three years of age. *Pediatr Infect Dis J* 25(7): 596-601.
- Sachedina N and Donaldson LJ (2010). Paediatric mortality related to pandemic influenza A H1N1 infection in England: an observational population-based study. *Lancet* 376(9755): 1846-1852.
- Salgado CD, Giannetta ET, Hayden FG, et al. (2004). Preventing nosocomial influenza by improving the vaccine acceptance rate of clinicians. *Infect Control Hosp Epidemiol* 25(11) 923-928.
- Shrestha SS, Swerdlow DL, Borse RH, et al. (2011). Estimating the Burden of 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) in the United States (April 2009-April 2010). *Clin Infect Dis* 52(1): S75-82.
- Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C, et al. (2009). Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 339: b3172.
- Silvennoinen H, Peltola V, Vainionpää R, et al. (2011). Incidence of influenza-related hospitalizations in different age groups of children in Finland: a 16-year study. *Pediatr Infect Dis J* 30(2): e24-28.
- Stein M, Tasher D, Glikman D, et al. (2010). Hospitalization of children with influenza A(H1N1) virus in Israel during the 2009 outbreak in Israel: a multicenter survey. *Arch Pediatr Adolesc Med* 164(11): 1015-1022.
- Stiftung Juliusspital Würzburg (2011). Strukturierter Qualitätsbericht gemäß § 137 Abs. 3 Satz 1 Nr. 4 SGB V für das Berichtsjahr 2010 - Krankenhaus der Stiftung Juliusspital Würzburg. Würzburg, 1-157.

- Streng A, Grote V and Liese JG (2011). Severe influenza cases in paediatric intensive care units in Germany during the pre-pandemic seasons 2005 to 2008. *BMC Infect Dis* 11: 233.
- Teo SS, Nguyen-Van-Tam JS and Booy R (2005). Influenza burden of illness, diagnosis, treatment, and prevention: what is the evidence in children and where are the gaps? *Arch Dis Child* 90(5): 532-536.
- Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. (2003). Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 289(2): 179-186.
- Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. (2004). Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 292(11): 1333-1340.
- Todt H (2005). Epilepsie. In: Speer CP und Gahr M, Hrsg. Pädiatrie. 2. Auflage, Heidelberg: Springer-Verlag, 282-291.
- Treanor JJ (2010). Influenza Viruses, Including Avian Influenza and Swine Influenza. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Hrsg. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7. Auflage, Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier, 2265-2288.
- Universität Würzburg (2003). Uni-Intern. Mitteilungsblatt der Universität Würzburg. 01/2003 [zitiert am 31.05.2012]: <http://www.uni-wuerzburg.de/intern/w030108a.html>
- Universitätsklinikum Würzburg (2011). Geschäftsbericht 2010. 1. Auflage, Würzburg, 2-71.
- Von Kries R, Weiss S, Falkenhorst G, et al. (2011). Post-pandemic seroprevalence of pandemic influenza A (H1N1) 2009 infection (swine flu) among children <18 years in Germany. *PLoS One* 6(9): e23955.
- Walter D, Böhmer MM, Heiden M, et al. (2011). Monitoring pandemic influenza A(H1N1) vaccination coverage in Germany 2009/10 - results from thirteen consecutive cross-sectional surveys. *Vaccine* 29(23): 4008-4012.
- Weigl JA, Puppe W and Schmitt HJ (2002). The incidence of influenza-associated hospitalizations in children in Germany. *Epidemiol Infect* 129(3): 525-533.
- Wicker S, Gottschalk R, Wolff U, et al. (2012). Influenzaimpfquoten in hessischen Krankenhäusern. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 55(8): 932-936.
- Wicker S and Marckmann G (2014). Vaccination of health care workers against influenza: Is it time to think about a mandatory policy in Europe? *Vaccine* 32(38): 4844-4848.

- World Health Organisation (2009a). Information for the media. Influenza A (H1N1): WHO announces pandemic alert phase 6, of moderate severity. Kopenhagen, 11/06/2009 [zitiert am 10.11.2010]: <http://www.euro.who.int/en/what-we-publish/information-for-the-media/sections/press-releases/2009/06/influenza-a-h1n1-who-announces-pandemic-alert-phase-6,-of-moderate-severity>
- World Health Organisation (2009b). Pandemic (H1N1) 2009 – update 75. 20/11/2009 [zitiert am 08.07.2010]: http://www.who.int/csr/don/2009_11_20a/en/index.html
- World Health Organisation (2010a). H1N1 in post-pandemic period. 10/08/2010 [zitiert am 30.12.2012]: http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2010/h1n1_vpc_20100810/en/
- World Health Organisation (2010b). Pandemic (H1N1) 2009 – update 101. 21/05/2010 [zitiert am 11.05.2011]: http://www.who.int/csr/don/2010_05_21/en/
- World Health Organisation (2010c). WHO guidelines for pharmacological management of pandemic influenza A(H1N1) 2009 and other influenza viruses. Part I: recommendations. Revised 02/2010 [zitiert am 13.10.2010]: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf
- Widgren K, Nielsen J and Molbak K (2010). Registry-based surveillance of influenza-associated hospitalisations during the 2009 influenza pandemic in Denmark: the hidden burden on the young. *PLoS One* 5(11): e13939.
- Zambon MC (1999). Epidemiology and pathogenesis of influenza. *J Antimicrob Chemother* 44 (Suppl B): 3-9.

Anhang

Patienten-Dokumentationsbogen:

Fallnummer: _____
Patientennr.: _____

Universitätsklinikum Würzburg



HOSPITALISATIONEN DURCH INFLUENZA-INFEKTIONEN IN DER KINDERKLINIK DER UNIVERSITÄT WÜRZBURG IN DER SAISON 2009/2010

Berichtende Klinik:
 Universitätsklinikum Würzburg
 Klinik Würzburg Mönchberg

Ansprechpartner für Rückfragen:
Name: _____
Tel.: _____
Email: _____

Berichtende Station: _____

1. PATIENTENDATEN

Geschlecht: weiblich männlich
Postleitzahl: _____
Geburtsdatum: / XX / MM / JJ /

2. KRANKENHAUSDATEN

Krankenhausaufnahme am: / TT / MM / JJ / Entlassung: / TT / MM / JJ /
 noch stationär Übernahme aus anderer Klinik
 verlegt in andere Klinik

Aufnahme auf Intensivstation am: / TT / MM / JJ / Entlassung: / TT / MM / JJ /
 noch stationär Übernahme aus anderer Klinik
 verlegt in andere Klinik

3. AUFNAHMEGRUND

Fieber Trinkverweigerung
 Pneumonie Bronchitis
 Atemnot/Respiratorische Insuffizienz Isolierung
 Neurologische Symptomatik Andere: _____

4. SYMPTOMATIK (bei stationärer Aufnahme) (mehrere Angaben möglich)

Beginn der Influenza-typischen Symptome: / TT / MM / JJ /

Fieber $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Husten	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Rhinitis	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Konjunktivitis	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Gliederschmerzen	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

Anhang

Erbrechen	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Durchfall	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Bewusstseinstörung	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Nahrungsverweigerung/Trinkverweigerung	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Tachypnoe	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Apnoe	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

Min. SaO₂ (bei Raumluft) |__|__| % max. PIP |__|__| mm H₂O

Max. PCO₂ (arteriell oder kapillär) |__|__| mm Hg max. PEEP |__|__| mm H₂O

Kommentar:

5. INFLUENZA-DIAGNOSTIK

1. Neue Influenza A (H1N1)

Antigennachweis

Influenza-Schnelltest **durchgeführt am** /__/__/__/__/__/

Abstrich-Nasopharynx Trachealsekret Na-Ra-Sekret

Ergebnis: unklar positiv negativ

Immunfluoreszenztest **durchgeführt am** /__/__/__/__/__/

Abstrich-Nasopharynx Trachealsekret Na-Ra-Sekret

Ergebnis: unklar positiv negativ

PCR **durchgeführt am** /__/__/__/__/__/

Abstrich-Nasopharynx Trachealsekret Na-Ra-Sekret

Ergebnis: unklar positiv negativ

Virusisolierung **durchgeführt am** /__/__/__/__/__/

Abstrich-Nasopharynx Trachealsekret Na-Ra-Sekret

Ergebnis: unklar positiv negativ

2. Saisonale Influenza

Antigennachweis

Influenza-Schnelltest **durchgeführt am** /__/__/__/__/__/

Abstrich-Nasopharynx Trachealsekret Na-Ra-Sekret

Ergebnis: unklar positiv negativ

Anhang

Immunfluoreszenztest **durchgeführt am** / / / /

Abstrich-Nasopharynx Trachealsekret Na-Ra-Sekret

Ergebnis: unklar positiv negativ

PCR **durchgeführt am** / / / /

Abstrich-Nasopharynx Trachealsekret Na-Ra-Sekret

Ergebnis: unklar positiv negativ

Virusisolierung **durchgeführt am** / / / /

Abstrich-Nasopharynx Trachealsekret Na-Ra-Sekret

Ergebnis: unklar positiv negativ

Influenza- 

Ergebnis Influenza - Feintypisierung: _____

6. DIAGNOSTIK

CRP (max. Wert) [] [] [] mg/[] [] (EINHEIT!) nicht gemacht

RSV-Test (Antigen, IF, PCR) positiv negativ nicht gemacht

Parainfluenza 1/2/3 (IF) positiv negativ nicht gemacht

Adenoviren (IF) positiv negativ nicht gemacht

Blutkultur positiv negativ nicht gemacht

→ falls **positiv**: Erreger _____

Sonstige Mikrobiologie

Material: _____ → falls **positiv**: Erreger _____

Röntgen-Thorax

auffällig unauffällig nicht gemacht

→ falls **auffällig**: Befund _____

LIQUORPUNKTION

ja nein → falls **ja**:

Zellzahl: _____ / [] [] [] (EINHEIT!)
(davon: Leukos____, Lymphos____)

Eiweiss: _____ [] [] [] / [] [] [] (EINHEIT!)

Glucose: _____ [] [] [] / [] [] [] (EINHEIT!)

Erreger: _____

7. SPEZIELLE BEHANDLUNGSMABNAHMEN (mehrere Angaben möglich)

- | | | | |
|------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--|
| Inhalation | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> ja | mit: _____ |
| Oseltamivir (Tamiflu®) | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> ja | Beginn: / __ / __ / __ /
 _ _ Tage |
| Zanamivir (Relenza®) | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> ja | Beginn: / __ / __ / __ /
 _ _ Tage |
| Antibiotika p.o. | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> ja | Beginn: / __ / __ / __ /
 _ _ Tage |
| Antibiotika i.v. | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> ja | Beginn: / __ / __ / __ /
 _ _ Tage |
| Katecholamine | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> ja | Beginn: / __ / __ / __ /
 _ _ Tage |
| Beatmungstage: | _ _ Tage | | |
| CPAP-Tage: | _ _ Tage | | |
| Andere: _____ | | | |

8. KOMPLIKATIONEN (mehrere Angaben möglich)

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> verstorben am / __ / __ / __ /
<small>TT MM JJ</small> | <input type="checkbox"/> intratracheale Beatmung |
| <input type="checkbox"/> ARDS | <input type="checkbox"/> CPAP-Beatmung |
| <input type="checkbox"/> Pneumonie | <input type="checkbox"/> Bronchitis/Bronchiolitis |
| <input type="checkbox"/> Sekundäre bakterielle Pneumonie | <input type="checkbox"/> Status asthmaticus |
| <input type="checkbox"/> Fieberkrampf | <input type="checkbox"/> Enzephalitis/Enzephalopathie |
| <input type="checkbox"/> Myokarditis | <input type="checkbox"/> Sepsis |

9. WEITERE DIAGNOSEN / KOMPLIKATIONEN AUßER 8.

10. PRÄDISPONIERENDE FAKTOREN (mehrere Angaben möglich)

- Frühgeburt ja nein
→ falls ja: Geburt in der |_|_|. SSW
 - Vorbestehende BPD ja nein möglich
 - Asthma bronchiale ja nein möglich
 - Mukoviszidose ja nein möglich
 - sonst. chron. Lungenerkrankung ja nein möglich
- Dg.: _____
- Herzfehler ja nein möglich
- Dg.: _____

Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Professor Johannes Liese, für die Überlassung des Themas und die großartige Betreuung danken. Stets nahm er sich Zeit für Probleme und Fragestellungen jeder Art. Auch für die Ermöglichung der Veröffentlichung auf den Kongressen und in Form der Publikation möchte ich mich ganz herzlich bei Ihm und der Universität Würzburg bedanken.

Mein Dank gilt weiterhin Herrn Dr. Benedikt Weißbrich für die Unterstützung bei der Datensammlung und bei mikrobiologischen und virologischen Fragestellungen.

Ein ganz liebes Dankeschön möchte ich auch an Frau Dr. Andrea Streng für die tolle „rund-um-die-Uhr“-Betreuung in fachlicher und persönlicher Hinsicht und die wertvollen Korrekturen richten. Die Zusammenarbeit hat mir immer viel Freude bereitet.

Auch Frau Prof. Dr. Christina Kohlhauser-Vollmuth und der Missionsärztlichen Klinik möchte ich für die Mitarbeit an dieser Studie und an der Publikation danken.

Außerdem richtet sich mein Dank an die Mitarbeiterinnen der Abteilung für Infektionsepidemiologie sowie die Mitarbeiter der beteiligten Kliniken, insbesondere Herrn Dr. Wolfgang Thomas, für Ihre Unterstützung. Auch bei Frau Dr. Jasmin Benser möchte ich mich für Ihre Unterstützung bei statistischen Fragestellungen und der Erstellung der Publikation ganz herzlich bedanken.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und bei meinem Freund bedanken, die mir bei dieser Arbeit und während des Studiums mit Rat und Tat zur Seite gestanden haben. Besonderer Dank gilt meinen Eltern, ohne die das Studium und diese Arbeit nicht möglich gewesen wären und die immer für mich da sind.