

**Diplomarbeit**

**Influenzainfektionen an der Klinik für Kinder- und  
Jugendheilkunde Graz in der Saison 2017/18**

eingereicht von

**Thomas Walcher**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinik für Kinder - und Jugendheilkunde Graz**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. Dr.med.univ. Werner Zenz**

**Dr.med.univ. Benno Kohlmaier**

Graz, am 19.02.2020

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 19.02.2020*

*Thomas Walcher eh*

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei Dr.med.univ. Benno Kohlmaier für die großartige Betreuung beim Erstellen dieser Diplomarbeit bedanken. Seine engagierte Unterstützung und Geduld waren eine große Hilfe bei der Erstellung dieser Diplomarbeit. Mein Dank gilt auch Herrn Univ.-Prof. Dr.med.univ. Werner Zenz für seine Unterstützung, so wie Frau MSc PhD Nina Schweintzger, die mir während des Schreibens mit Rat und Tat zur Seite stand. Darüber hinaus möchte ich mich bei meinen Eltern und Freunden für die Unterstützung während meines Studiums bedanken.

# Zusammenfassung

## Einleitung

Die Influenza ist unter den Infektionskrankheiten eine der führenden Ursachen für Morbidität und Mortalität weltweit. In der Saison 2017/18 kam es in Österreich zu einer Vielzahl von zum Teil schwer verlaufenen Infektionen. Ziel dieser Untersuchung war es durch die anonymisierten PatientInnendaten die durch die Influenza verursachte Belastung der österreichischen Kinder aufzuzeigen. Dazu wurden Subtyp des Influenzavirus (Influenza A/ Influenza B), der Zeitpunkt des Ambulanzbesuches beziehungsweise des stationären Aufenthaltes und das Alter der PatientInnen untersucht.

## Methoden

In die retrospektive Datenauswertung wurden jene PatientInnen zwischen 0 und 18 Jahren eingeschlossen, die zwischen 1. November 2017 und 31. März 2018 ambulant oder stationär auf einer der Stationen der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz aufgrund einer nachgewiesenen Influenza behandelt wurden. Weiters wurde eine Telefonumfrage zum Impfstatus der stationär behandelten PatientInnen bezüglich Influenza durchgeführt. Unter allen österreichischen pädiatrischen Kliniken wurde eine E-Mail-Umfrage durchgeführt, die das Ziel hatte, alle Influenza-assoziierten Todesfälle in Österreich zu zählen.

## Ergebnisse

Im entsprechenden Zeitraum wurden 708 PatientInnen aufgrund einer nachgewiesenen Influenza in der Ambulanz vorstellig. Diese PatientInnen führten zu insgesamt 800 Ambulanzbesuchen, bedingt durch 68 doppelte und 12 dreimalige ambulante Behandlungen. 166 dieser PatientInnen mussten stationär aufgenommen werden. 9 dieser PatientInnen wurden im weiteren Verlauf aufgrund der Schwere der Influenza auf die Intensivstation verlegt. Es kam zu einem influenzabedingten Todesfall in Graz. Österreichweit gab es insgesamt 9 Todesfälle im pädiatrischen Bereich, die mit Influenza assoziiert waren.

Die Telefonumfrage bezüglich des Impfstatus der stationär aufgenommenen PatientInnen mit Influenza zeigte eine Durchimpfungsrate von 0,8% (1 von 125 Kindern war geimpft).

## Diskussion

Die hohe Zahl der ambulanten Behandlungen und stationären Aufenthalte mit zahlreichen komplikationsreichen Verläufen zeigt die Ernsthaftigkeit der Krankheit für Kinder.

Obwohl eine Influenzaschutzimpfung die Erkrankung potentiell verhindern kann, ist die Durchimpfungsrate in Österreich als sehr gering einzustufen, und dies trotz einer Impfeempfehlung für Kinder über 6 Monaten.

# Abstract

## Objective

Influenza is one of the leading causes of morbidity and mortality among infectious diseases worldwide. During the season 2017/18, Austria experienced a large number of infections, some of which were severe. The aim of this study was to examine the anonymous patient data to show the burden of influenza on Austrian children. For this purpose, the age of the patients, the subtype of the influenza virus (*Influenza A/ Influenza B*) and the date of the outpatient visit or the inpatient stay were analyzed.

## Methods

The retrospective evaluation of data included those patients between 0 and 18 years of age who were treated between 1 November 2017 and 31 March 2018 on an outpatient or inpatient basis at one of the wards of the University Clinic for Pediatrics and Adolescent Medicine Graz due to proven influenza. In addition, a telephone survey was conducted on the vaccination status of inpatients regarding influenza. An e-mail survey was conducted among all Austrian pediatric clinics with the aim of counting all influenza-associated deaths in Austria.

## Results

In the corresponding period, 708 patients were admitted to the outpatient department due to proven influenza. These patients had a total of 800 outpatient visits. 68 patients had two visits and 12 patients had three visits. 166 of these patients had to be admitted as inpatients. 9 patients were transferred to intensive care unit due to the severity of influenza. One influenza-related death occurred in Graz. A national wide survey showed 9 pediatric influenza-associated deaths occurred in Austria during this season.

The telephone survey regarding the vaccination status of inpatients with influenza showed a vaccination coverage rate of 0.8% (1 in 125 children had been vaccinated).

## Consequences

The high number of outpatient treatments and inpatient stays with numerous complications shows the seriousness of the disease for children.

Although an influenza vaccination can potentially prevent the disease, the vaccination rate in Austria is very low, despite a general vaccination recommendation for children over 6 months.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	ii
Zusammenfassung .....	iii
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis .....	vii
Glossar und Abkürzungen .....	ix
Abbildungsverzeichnis .....	x
Tabellenverzeichnis .....	xi
1 Einleitung .....	1
1.1 Einführung .....	1
1.2 Epidemiologie .....	1
1.3 Rolle der Kinder.....	2
1.4 Erreger .....	3
1.5 Antigen shift und Antigen drift.....	4
1.5.1 Antigen drift .....	4
1.5.2 Antigen shift .....	4
1.6 Verlauf einer Influenzainfektion.....	5
1.6.1 Übertragung .....	5
1.6.2 Klinik.....	6
1.6.3 Komplikationen .....	7
2 Diagnostik.....	8
2.1 Diagnose durch klinische Symptome.....	8
2.2 Labornachweis .....	9
3 Therapie .....	10
3.1 Antivirale Therapie .....	10
4 Impfungen.....	12
4.1 Einteilung der Impfstoffe .....	12
4.1.1 Totimpfstoffe.....	12
4.1.2 Lebendimpfstoffe.....	13
4.2 Herstellung.....	14
4.2.1 Auswahl der Virusstämme.....	14
4.2.2 Produktion .....	14
4.3 Influenzaimpfstoffe in Österreich für die Saison 2017/18.....	15
4.4 Indikationen .....	16
4.5 Nebenwirkungen/ UAWs.....	18
4.6 Wirksamkeit.....	18
4.6.1 Totimpfstoffe - Inaktivierte Influenza Vaccination (IIV).....	20
4.6.2 Lebendimpfstoffe – Live Attenuated Influenza Vaccine (LAIV) .....	21
4.7 Durchimpfungsrate .....	22
5 Material und Methoden .....	23
5.1 Literaturrecherche .....	23
5.2 Retrospektive Datenauswertung .....	24
5.3 Telefonische Umfrage bezüglich des Impfstatus.....	26
5.4 E-Mail-Umfrage an österreichischen Kinderkliniken.....	26
6 Ergebnisse.....	27
6.1 Ambulante PatientInnen .....	27
6.1.1 PatientInnencharakteristik .....	27
6.1.2 Virussubtypen der ambulanten PatientInnen.....	28
6.1.3 Zeitlicher Verlauf .....	29

6.2	Stationäre PatientInnen .....	31
6.2.1	PatientInnencharakteristika .....	31
6.2.2	Virussubtypen der stationär aufgenommenen PatientInnen .....	32
6.2.3	Zeitlicher Verlauf .....	33
6.2.4	Bestehende Grunderkrankungen.....	34
6.2.5	Aufnahmegründe .....	35
6.2.6	Dauer der stationären Behandlung .....	35
6.2.7	Nachweis – Art und Zeitpunkt .....	36
6.2.8	CRP und Leukozytenzahl .....	36
6.2.9	Antibiotikagabe .....	37
6.2.10	Behandlung mit Oseltamivir.....	37
6.2.11	Entlassungsdiagnosen .....	37
6.3	Intensivstation .....	38
6.3.1	PatientInnencharakteristika .....	38
6.3.2	Co-Infektionen.....	39
6.3.3	Beatmung.....	39
6.3.4	CRP.....	40
6.3.5	Leukozytenzahl.....	40
6.3.6	Antibiotikagabe .....	40
6.4	Influenza-assoziierte Todesfälle in Österreich.....	40
6.4.1	Todesfall in Graz .....	40
6.4.2	Weitere Influenza-assoziierte Todesfälle in Österreich.....	43
7	Diskussion .....	44
7.1	Verlauf der Grippesaison 2017/18 .....	44
7.2	PatientInnencharakteristika.....	45
7.3	Virussubtypen der Saison 2017/18 im zeitlichen Verlauf .....	45
7.4	Aufnahmen auf der Intensivstation und Todesfälle .....	46
7.5	Influenzaimpfstoffe.....	47
7.5.1	Wirksamkeit der Influenzaimpfstoffe.....	47
7.5.2	Durchimpfungsrate .....	47
7.6	Schlussfolgerung.....	48
8	Literaturverzeichnis .....	50
	Anhang - Fragebogen .....	56

## Glossar und Abkürzungen

ILI	-	Influenza-like Illness
ARI	-	Acute Respiratory Infection
WHO	-	World Health Organization
GISRS	-	Global Influenza Surveillance Response System
RCT	-	Randomized Controlled Trial
AR	-	Attack Rate
VE	-	Vaccine Efficacy
RT-PCR	-	Reverse transcription polymerase chain reaction
IIV	-	Inactivated Influenza Vaccine
TIV	-	Trivalent Inactivated Influenza Vaccine
LAIV	-	Live Attenuated Influenza Vaccine
CDC	-	Centers for Disease Control and Prevention
ECDC	-	European Center for Disease Prevention and Control
DINÖ	-	Diagnostisches Influenza Netzwerk Österreich

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Alter der ambulant behandelten Kinder in Jahren (Anzahl der Kinder je Altersklasse) .....	27
Abbildung 2: Geschlecht der ambulant behandelten PatientInnen.....	28
Abbildung 3: Verteilung der Influenzasubtypen unter ambulant behandelten PatientInnen	29
Abbildung 4: Zeitlicher Verlauf der ambulanten Behandlungen aufgrund von Influenza A und B .....	30
Abbildung 5: Altersverteilung bei den stationär aufgenommenen Patientinnen (Anzahl der Kinder je Altersklasse) .....	31
Abbildung 6: Geschlecht der stationär aufgenommenen PatientInnen .....	32
Abbildung 7: Verteilung der Influenzasubtypen unter den stationär aufgenommenen Patientinnen .....	33
Abbildung 8: Zeitlicher Verlauf der stationären Aufnahmen aufgrund von Influenza A und B .....	34
Abbildung 9: Dauer der stationären Behandlung .....	35
Abbildung 10: Entlassungsdiagnosen.....	38
Abbildung 11: Schädel-MR vom 15.12.2017.....	41
Abbildung 12: Schädel-MR vom 19.12.2017.....	42
Abbildung 13: Schädel-MR vom 22.12.2017.....	43
Abbildung 14: Influenza-Nachweise der Virologie der Medizinischen Universität Wien für die Saison 2017/18 (52).....	46

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kriterien der ECDC für die klinische Diagnose einer Influenza-like-Illness (ILI)	8
Tabelle 2: Kriterien der ECDC für die klinische Diagnose einer Acute Respiratory Infection (ARI).....	9
Tabelle 3: Oseltamivir-Guidelines der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz für hospitalisierte PatientInnen .....	11
Tabelle 4: Oseltamivir-Guidelines der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz für ambulant behandelte PatientInnen .....	12
Tabelle 5: In Österreich für Personen zwischen 6 Monaten und 18 Jahren zugelassene Influenzaimpfstoffe für die Saison 2017/18 .....	15
Tabelle 6: Impfempfehlungen für Personen unter 18 Jahren laut österreichischem Impfplan 2017/18 .....	17
Tabelle 7: Bestehende Grunderkrankungen bei stationär aufgenommenen PatientInnen ...	34
Tabelle 8: Art des Nachweises der Influenzainfektion.....	36
Tabelle 9: Zeitpunkt des Nachweises der Influenzainfektion .....	36
Tabelle 10: Erfolgte Erregernachweise .....	39

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung

Influenza ist eine der führenden Ursachen von Morbidität und Mortalität weltweit, die in jährlichen Epidemien und vereinzelt globalen Pandemien auftritt.

Schätzungsweise 5% - 10% der Personen weltweit erkranken daran, bei Kindern liegt diese Zahl weitaus höher. (1) Die Schwere der Erkrankung kann aufgrund der Veränderungen der zirkulierenden Virenstämme stark variieren.

Der Großteil der Erkrankungen verläuft selbstlimitierend und heilt ohne ambulante oder stationäre Behandlung aus.

Schwerere Verläufe bis hin zum Tod sind möglich, davon betroffen sind vor allem Personen mit Vorerkrankungen, Kinder und Personen über 65 Jahre. (2)

## 1.2 Epidemiologie

Typisch für die Influenza ist ihr saisonales Auftreten. Sie tritt regelmäßig in Form von Epidemien und gelegentlich Pandemien, wie beispielsweise der H1N1-Pandemie 2009 auf. In Europa zeigt sich die Erkrankung stark gehäuft in den Wintermonaten zwischen November und März. Im Gegensatz dazu kommt es auf der Südhalbkugel zwischen Mai und September verstärkt zu Influenzaausbrüchen. Der Höhepunkt dieser sogenannten Grippewelle, wird in Österreich meist im Jänner erreicht. Dabei zirkulieren mehrere Virusstämme gleichzeitig, mit unterschiedlichen Inzidenzraten und zeitlich verschiedenen Höhepunkten der Influenzavirusaktivität je nach Subtyp. In Österreich dominieren dabei vorwiegend die Influenza A-Infektionen. Meist erreicht die Zahl der Infektionen mit Influenza B-Viren ihren Gipfel während oder nach dem Höhepunkt an Infektionen mit Influenza A-Viren. (3) Für die Saison 2017/18 wurde ein Überwiegen der Infektionen mit Influenza B, verglichen zur Zahl der Influenza A-Infektionen festgestellt. (4)

Das Zentrum für Virologie der Medizinischen Universität Wien nennt als Besonderheit dieser Saison, dass 65% der dort nachgewiesenen Viren vom Typ B/Yamagata waren. Als ungewöhnlich wird beschrieben, dass sich die B-Linie gegenüber der A-Linie durchsetzt und dies schon von Anfang der Saison an. Als weitere Besonderheit wird die starke Betroffenheit von Kindern durch die Influenza angeführt. Aus dieser Altersgruppe stammten 35% der eingereichten Proben, während sie nur 14% der Gesamtbevölkerung darstellt. (5)

Ein Grund für die hohe Verbreitung der Influenzaviren zur kalten Jahreszeit ist die erhöhte Infektiosität unter trockenen und kühlen Bedingungen. (6)

Die WHO geht davon aus, dass jährlich 5-10% der Weltbevölkerung an der Influenza erkranken und 290,000 bis 650,000 Todesfälle jedes Jahr auf die Erkrankung zurückzuführen sind. (7) Andere Modellstudien gehen von einer noch höheren Zahl an Todesfällen aus. (8)

Aufgrund ihrer hohen Inzidenz kommt es in vielen Fällen zum Fernbleiben von Schule oder Arbeitsplatz. Die Erkrankung ist assoziiert mit einer Vielzahl von Arztbesuchen und Hospitalisierungen und stellt somit eine nicht zu unterschätzende gesellschaftliche Belastung dar.(9)

### **1.3 Rolle der Kinder**

Die Influenza zeigt dabei bei den Kindern weitaus höhere Infektionsraten als bei Erwachsenen.

In einer durchschnittlichen Saison erkranken bis zu rund 10% der unter 14-Jährigen an Influenza, wobei Kinder unter fünf Jahren nochmals höhere Hospitalisierungsraten und mehr Komplikationen zeigen. (10)

Für Kinder im ersten oder zweiten Lebensjahr wird eine Attack Rate von 30% angegeben. (11)

Weltweit gesehen werden jedes Jahr annäherungsweise 870,000 Kinder unter fünf Jahren hospitalisiert. (2) In den ersten zehn Monaten der H1N1-Pandemie 2009/2010 war die Hospitalisierungsrate dieser Altersgruppe mehr als doppelt so hoch wie die aller anderen Altersgruppen.

Neben der höheren Zahl an komplikationsreichen Verläufen bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen unter 65 Jahren, tragen Kinder insgesamt auch überproportional stark zur Verbreitung der Influenza unter allen Altersgruppen bei. (12)(13)

Durch epidemiologische Modellrechnungen zeigte sich, dass insbesondere durch die Impfung von Kindern die Verbreitung der Influenza verzögert oder sogar blockiert werden kann. (14) Es zeigte sich eine höhere Gefahr der Ansteckung durch den Kontakt mit infizierten Kindern, als durch den Kontakt zu infizierten Erwachsenen. (15)

Als Grund dafür werden eine verlängerte Dauer der Virusausscheidung und ein generell niedrigeres Hygienebewusstsein dieser Altersklasse angeführt.

Eine Untersuchung, die sich mit einer von 1962 bis 1987 in Japan durchgeführten Influenza-Schulimpfaktion auseinandersetzte, zeigte einen starken Rückgang der Influenza-bedingten

Mortalität von Personen über 65 Jahren. Nach Abschaffung dieser Impfkation stieg die Mortalität unter älteren Personen wieder auf den Wert vor Einführung des Impfprogramms an. Die Durchimpfungsrate unter älteren Personen in Japan war zu dieser Zeit generell sehr niedrig. Die Zahl der älteren Personen, die mit ihren Kindern gemeinsam im Haushalt leben, war verglichen mit anderen Industriestaaten sehr hoch. In der Studie wird berichtet, dass in dieser Zeit durch die Maßnahme 37,000 bis 49,000 Todesfälle verhindert wurden. (16)

## **1.4 Erreger**

Influenzaviren gehören zur Familie der Orthomyxoviridae. Man unterscheidet zwischen den drei Gattungen Influenza A, B und C, je nach Ausprägung der beiden im Inneren des Virus vorkommenden Antigene, Nukleoprotein (NP) und dem Matrixprotein (M).

Influenza A Viren können weiters anhand der in die Virushülle eingebauten Glykoproteine Hämagglutinin und Neuraminidase in Subtypen eingeteilt werden. (17)

Es handelt sich um 80-120 nm große Viruspartikel. Die acht einzelsträngigen RNA-Segmente sind assoziiert mit Nukleoproteinen und den drei Polymeraseproteinen PB1, PB2 und PA. Hämagglutinin und Neuraminidase sind die zwei wichtigsten oberflächlichen Glykoproteine für die humorale Immunantwort. Sie ragen als sogenannte „spikes“ aus der Virusmembran hervor. Das Hämagglutinin macht das Anhaften an der Wirtszelle möglich, wohingegen die Neuraminidase für die Verbreitung der Viren in den Atemwegen und die Freisetzung von Viren aus infizierten Zellen zuständig ist. Das Hauptantigen des Virus ist hierbei das Hämagglutinin. (18)

Weiters besteht die Virushülle noch aus anderen Proteinen, unter anderem aus dem M2-Ionenkanal-Protein und aus Matrixproteinen.

Bisher sind 18 verschiedene Hämagglutinin-Subtypen und 9 Neuraminidase-Subtypen bekannt. Davon sind 6 H-Subtypen und 3 N-Subtypen bei humanen Pandemien nachgewiesen worden. Die Nomenklatur beinhaltet den Typ, den Ort, an dem der Virus isoliert worden ist, die Jahreszahl, eine Laboridentifikationsnummer und bei Influenza A-Viren den Subtyp des Hämagglutinin und der Neuraminidase (zum Beispiel: A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)) (19)

Beim Menschen kommt es meist zur Infektion mit Influenzaviren, die als Oberflächenantigen die Hämagglutinin-Subtypen H1, H2, H3 und H5 und die Neuraminidase-Subtypen N1 oder N2 enthalten. (1)

Die B-Viren können in zwei unterschiedliche Stämme eingeteilt werden; den Victoria-Stamm und den Yamagata-Stamm. Erst in den 1970er-Jahren erfolgte dabei die Auftrennung in diese zwei unterschiedlichen Stämme. (20)

## **1.5 Antigen shift und Antigen drift**

Zwei Vorgänge führen zu einer hohen genetischen Variabilität der Influenza-Viren. Durch Veränderungen in den Oberflächenantigenen können sie eine zuvor erworbene Immunität aushebeln. Die zwei Mechanismen der Influenza A-Viren nennt man Antigen shift und Antigen drift. (21)(1)

### **1.5.1 Antigen drift**

Der Antigen drift ist das Ergebnis der Anhäufung von Punktmutationen der viralen RNA. Es kommt zum Austausch einzelner Aminosäuren in den Genen, die die Oberflächenantigene Hämagglutinin und Neuraminidase codieren. Das führt zur Entstehung neuer Varianten der einzelnen Virussubtypen, während sich die Erreger in der Bevölkerung verbreiten.

Es gibt keine Reparaturmechanismen in der Influenza-RNA, somit können die Mutationen nicht korrigiert werden. (18)

Durch die Mutationen in den Antikörperbindungsstellen kann das Binden von bereits angepassten Antikörpern verhindert werden. Somit verbreiten sich neue Virusvarianten in der Bevölkerung, die gegen diese nur noch teilweise immun ist. Dies ist der Grund warum durch einmalige Impfung keine längerfristige Immunität erreicht werden kann. Impfstoffe müssen deswegen laufend an die neuen Virusvarianten angepasst werden.

Der laufende Prozess des Antigen drifts führt zu den saisonalen Grippewellen. (21)

### **1.5.2 Antigen shift**

Der zweite Vorgang, der es dem Influenzavirus ermöglicht globale Pandemien zu verursachen ist der Antigen shift. Er bezeichnet den Austausch von einem oder mehreren Genomsegmenten. Damit dies möglich ist, muss eine Wirtszelle mit zwei verschiedenen Influenzaviren infiziert sein. (18)

Die Möglichkeit eines Antigenshift besteht nur bei Influenzaviren vom Typ A, aufgrund des großen Reservoirs dieses Virustyps in Tieren. (22)

Wenn es dabei zum Austausch von Genomsequenzen kommt, die für die Oberflächenproteine Hämagglutinin oder Neuraminidase codieren, erhalten sie neue antigene Eigenschaften. Den Austausch ganzer Genomsegmente bezeichnet man als Reassortment. Insbesondere das Reassortment in Schweinen, die für aviäre und humane Influenzaviren empfänglich sind, führt zur Entstehung neuer Virussubtypen, die vorher noch nicht beim Menschen zirkulierten. Solche Antigenshifts, die zur Kombination humaner, aviärer und porciner Virussegmente führen, haben seit Beginn des 20. Jahrhunderts zu vier großen Pandemien geführt.(23)(1)

- 1) 1918/1919: Spanische Grippe: A(H1N1)-Pandemie
- 2) 1957/1958: Asiatische Grippe: A(H2N2)-Pandemie
- 3) 1968/1969: Hongkong Grippe: A(H3N2)-Pandemie
- 4) 2009/2010: „Schweinegrippe“: A(H1N1/2009)-Pandemie

Während die Prävalenz von neuen Virusvarianten in der Bevölkerung steigt, sinkt die Verbreitung von älteren, vorher dominanten Virusvarianten. Die ständigen Mutationen an den Antikörper-Bindungsstellen der beiden Oberflächenantigene Hämagglutinin und Neuraminidase führen dazu, dass sich die Viren der Immunabwehr entziehen können.(1)

## **1.6 Verlauf einer Influenzainfektion**

### **1.6.1 Übertragung**

Die Infektion mit Influenzaviren erfolgt hauptsächlich durch Tröpfcheninfektion.

Dabei gelangen durch Husten, Niesen oder Sprechen, virushaltige Expirationstropfen (meist  $>5\mu\text{m}$  Durchmesser) von einer infizierten Person in die Luft und dann über die Schleimhäute der Atemwege oder des Mundes in den Körper einer anfälligen Person. Seltener kommt es zu Kontaktinfektionen, entweder durch direkten Kontakt mit infizierten Personen, beispielsweise durch Händeschütteln, oder indirekt durch Kontakt mit Viren auf Gegenständen, die von infizierten Personen berührt worden sind. (24)

Gesunde Erwachsene können meist von einem Tag vor den ersten Symptomen, bis zu sieben Tage danach andere Personen infizieren.

Kinder und Immunschwache Personen können den Virus länger als sieben Tage verbreiten.(25)

### **1.6.2 Klinik**

Die Inkubationszeit der Influenza beträgt ein bis vier Tage. Durchschnittlich zeigen sich die Symptome nach zwei Tagen.

Meist kommt es dann zum plötzlichen Auftreten von Fieber, Kopfschmerzen, Gliederschmerzen, Husten, Müdigkeit und einem starken Krankheitsgefühl.

Gleichzeitiger unproduktiver Husten im Rahmen einer Laryngotracheobronchitis und plötzlich beginnendes Fieber sind dabei während einer Influenzasaison die besten Wegweiser zur Diagnose Influenza. Weitere Symptome, die sich äußern können sind Rhinitis, Halsschmerzen und gelegentlich gastrointestinale Beschwerden.

Die Zahl möglicher Krankheitsmanifestationen ist groß und gerade im Hinblick auf andere respiratorische Infekte nicht so leicht abgrenzbar. (26)

Atypische Verläufe, begleitet von Verwirrung und Bewusstseinstörungen können bei älteren PatientInnen auftreten. (1)

Die Fieberkurve präsentiert sich in der Regel eingipflig, ein zweiter Gipfel würde für eine bakterielle Superinfektion sprechen. Die Laborparameter sind im Regelfall nicht stark verändert, im Rahmen einer Sekundärinfektion kann es zur Leukozytose und zu einem Anstieg der Blutsenkungsgeschwindigkeit kommen. (27)

Kinder leiden häufiger unter zusätzlichen Symptomen wie gastrointestinalen Beschwerden (Erbrechen, Durchfall und Bauchschmerzen) oder Otitis Media. Säuglinge zeigen teilweise nur die Fiebersymptomatik ohne weitere respiratorische Beschwerden.

Es kommt je nach erkrankter Person zu unterschiedlich stark ausgeprägten Krankheitsverläufen. Es ist auch möglich, dass nach der Erkrankung ein Schwächegefühl auftritt, welches über mehrere Wochen bestehen bleibt. (28) (27)

Überblicksmäßig kann davon ausgegangen werden, dass es bei einem Drittel der Infektionen zu fieberhaften Verläufen und bei einem weiteren Drittel zu einer leichten, komplikationslosen Infektion kommt. Diese verläuft im Normalfall selbstlimitierend mit Symptomfreiheit meist innerhalb von sieben Tagen. Das letzte Drittel besteht aus asymptomatischen Verläufen. (1)(29)

### 1.6.3 Komplikationen

Bei bestimmten Risikogruppen sind komplikationsreiche Verläufe der Influenza häufig. Dazu gehören:

- Kinder unter fünf Jahren (wobei Kinder unter zwei Jahren einem noch höheren Risiko ausgesetzt sind) (30)
- Ältere PatientInnen über 65 Jahren
- Schwangere (insbesondere Schwangere mit Grunderkrankungen) und Wöchnerinnen (zwei Wochen post partum)
- Immunsupprimierte
- Chronisch Kranke  
(dazu zählen Personen mit: Respiratorischen Erkrankungen, Kardiovaskulären Erkrankungen, chronischer Niereninsuffizienz, chronischer Leberinsuffizienz, verschiedenen metabolischen Erkrankungen, Adipositas permagna (BMI >40) und Tumorerkrankungen (10)(31)

Obwohl die Influenza bei den meisten Kindern komplikationslos verläuft und nach circa einer Woche abheilt kann es in dieser Altersgruppe vermehrt zu Komplikationen auch durch Exazerbationen von bestehenden Grunderkrankungen kommen. Besonders Kinder unter zwei Jahren sind davon betroffen.(30)

Als weitere Risikofaktoren zu nennen sind: Chronische Lungenerkrankungen (inklusive Asthma), hämodynamisch signifikante Herz-Kreislauf-Erkrankungen, neurologische Vorerkrankungen, Immunsuppression und Übergewicht. Mögliche Komplikationen mit geringem Schweregrad ist in vielen Fällen die Akute Otitis Media, aber auch schwerste respiratorische Komplikationen bis hin zum Exitus sind möglich. (32)

Oft kommt es im Rahmen der Influenza zu Sekundärinfektionen. Die dafür hauptverantwortlichen Keime sind *Streptococcus Pneumoniae* und *Staphylococcus Aureus*.(27)

Zu den häufigen respiratorischen Komplikationen zählt die Pneumonie, die großen Einfluss auf die Zahl der stationären Aufnahmen hat.

Unter den nicht-respiratorischen Komplikationen ist die Myositis, die sich in ernsten Fällen bis hin zur Rhabdomyolyse entwickeln kann, zu nennen. Zu den neurologischen Komplikationen infolge einer Influenzainfektion zählen Fieberkrämpfe, Enzephalopathien und in ganz seltenen Fällen das Guillain-Barré-Syndrom. (1)

Weiters sind auch seltene Fälle von Myokarditis/Perikarditis beschrieben. (29)(33)

Eine von 2013 bis 2015 durchgeführte Studie in Australien zählt 13 Fälle von akuter Influenza-assoziiertes Enzephalitis, die in 7 Fällen mit dem Exitus oder einer wesentlichen neurologischen Morbidität endeten. (34)

## 2 Diagnostik

Für die Diagnostik einer Influenza gibt es zahlreiche laborchemische Methoden. Bei sporadischen Erkrankungen ist die virologische Diagnostik eher notwendig als der Nachweis während einer Grippewelle, in diesem Fall reicht meist die klinische Diagnose. Bedeutung hat ein Nachweis auch bei RisikopatientInnen.

### 2.1 Diagnose durch klinische Symptome

Die Kriterien für die klinische Diagnose der Influenza sind nach dem European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), wie im Folgenden näher beschrieben, definiert.

Es ist bei Personen von einer Influenzainfektion auszugehen, wenn die Zeichen einer Influenza-like-Illness (ILI) (Tabelle 1) oder einer Acute Respiratory Infection (ARI) auftreten.(Tabelle 2) (35)

Influenza-like-Illness (ILI)	
	Sudden onset of symptoms
AND at least one of the following four systemic symptoms:	Fever or feverishness
	Malaise
	Headache
	Myalgia
AND at least one of the following three respiratory symptoms:	Cough
	Sore Throat
	Shortness of Breath

**Tabelle 1: Kriterien der ECDC für die klinische Diagnose einer Influenza-like-Illness (ILI)**

Acute Respiratory Infection (ARI)	
	Sudden onset of symptoms
AND at least one of the following four respiratory symptoms:	Cough
	Sore throat

	Shortness of breath
	Coryza
AND a clinician's judgement that the illness is due to an infection	

**Tabelle 2: Kriterien der ECDC für die klinische Diagnose einer Acute Respiratory Infection (ARI)**

Die Diagnosewahrscheinlichkeit mittels der klinischen Kriterien Fieber ( $>38,5^{\circ}\text{C}$ ) und Husten und Muskel- Glieder oder Kopfschmerzen, während einer bekannten Influenza-Epidemie, wird mit 80% angegeben. Die aussagekräftigsten Faktoren sind dabei die Kombination aus Fieber und Husten. (36)

Bei RisikopatientInnen, wie beispielsweise immunsupprimierten PatientInnen oder bei Kindern unter fünf Jahren, stellt sich eine Diagnose mittels klinischer Kriterien als äußerst schwierig dar. (1) (37)

## **2.2 Labornachweis**

Es existieren zahlreiche laborchemische Methoden zum Nachweis einer Influenzainfektion. Neben dem früheren Goldstandard, der Viruskultur, gibt es Schnelltests zum Antigennachweis, verschiedene Radio-, Fluoro- und Enzymimmunoassays und die Möglichkeit eines Antikörpernachweises im Serum mittels ELISA. Den heutigen Goldstandard stellt die Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) dar.

In der klinischen Praxis werden hauptsächlich Schnelltests (Rapid Influenza Detection Tests – RIDTS) und der molekulare Nachweis mittels RT-PCR verwendet.

Schnelltests funktionieren nach dem Prinzip von Immunoassays für Antigene der Influenzaviren. Der Nachweis erfolgt dabei aus Material, das durch einen Nasen- oder Rachenabstrich gewonnen wird.

Die verwendeten Schnelltests haben eine durchwegs hohe Spezifität, mit wechselnder Sensitivität. Eine Metaanalyse von 162 Studien durchgeführt mit 26 verschiedenen Schnelltests unterschiedlicher Hersteller, zeigte insgesamt eine sehr hohe Spezifität von 98,2%. Die gepoolte Sensitivität wird dagegen mit nur 62,3% angegeben. Dabei zeigten sich Unterschiede in der Sensitivität je nach Alter; bei Kindern ergaben sich 66,6% und bei Erwachsenen 53,9%. Dieser Unterschied ist auf die höhere Viruslast, bei gleichzeitig höherer Virusausscheidung bei Kindern, verglichen mit Erwachsenen zurückzuführen (29)

Aufgrund der niedrigen Sensitivität muss die Zahl der falsch-negativen Resultate als relativ hoch angenommen werden und die Influenza kann somit oft nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Die Zahl der falsch-positiv-Getesteten ist sehr gering.

Vorteile der Schnelltests sind die einfache Handhabung und die kurze Wartezeit bis zum Nachweis.

Die Methode mit der höchsten Spezifität und der höchsten Sensitivität ist die RT-PCR. Die Aussagekraft dieser Methode ist mit serologischen Methoden und Kulturen vergleichbar. Mit ein bis zwei Stunden bis zum Nachweis ist es auch eine zeitsparende Methode. (38)(39)  
(40)

## **3 Therapie**

### **3.1 Antivirale Therapie**

Die Neuraminidasehemmer ermöglichen eine kausale Therapie der Influenza, des Weiteren wurden bis vor Kurzem noch M2-Hemmer zur Behandlung verwendet.

Zu den M2-Hemmern gehören das Amantadin und das Rimantadin. Die Wirksamkeit beschränkt sich auf Influenza A Viren. Sie blockieren den M2-Ionenkanal der Viren und verhindern somit das „uncoating“, die Freisetzung der viralen Erbinformation in die Wirtszelle. Die Verwendung dieser Substanzklasse wird derzeit nicht mehr empfohlen da sich weitgehend Resistenzen gebildet haben und weil es zum Auftreten von neuropsychiatrischen Nebenwirkungen kommen kann. (41)

Zu den Neuraminidasehemmern gehören die Substanzen Oseltamivir, Zanamivir und Peramivir. Aufgrund des anderen Angriffspunkts sind sie bei Influenza A- und B-Viren einsetzbar. Nachdem eine Zelle von Influenzaviren infiziert worden ist bleiben die neu gebildeten Viren an die Zelle gebunden. (42)

Die virale Neuraminidase sorgt dafür, dass sich neu gebildete Viren aus der infizierten Wirtszelle lösen können. Eine Hemmung dieses Enzyms verhindert somit die weitere Verbreitung der Viren im Körper.(1)

Für eine maximale antivirale Wirkung ist ein sofortiger Therapiebeginn nach Diagnosestellung notwendig. Über den Benefit der Neuraminidasehemmer wird stark diskutiert.

Metaanalysen über die Wirksamkeit von Oseltamivir zeigen bei ansonsten gesunden Kindern eine Reduktion der Krankheitsdauer um 29 Stunden (95% CI 12–47), für Kinder mit Asthma Bronchiale ergab sich kein Benefit durch die antivirale Therapie.

Aufgezeigt wird weiters keine signifikante Reduktion möglicher Komplikationen wie Akuter Otitis Media (AOM) und keine Reduktion der Anzahl an Hospitalisierungen. Im Studiendesign wurde jedoch nicht der Einfluss auf die Anzahl der schweren Verläufe erfasst. Andere Randomisiert-Kontrollierte-Studien zeigen eine signifikante Verminderung der Anzahl an Fällen von Akuter Otitis Media bei Kindern von ein bis fünf Jahren nach Behandlung mit Oseltamivir. (43)

Die Substanzklasse wird auch präexpositionell als Influenzaphylaxe verwendet. In Studien zur prophylaktischen Einnahme von Oseltamivir zeigt sich eine relative Minderung der Influenzasymptomatik und auch eine vergleichsweise schnellere Linderung der Beschwerden. Als Nebenwirkungen bei Kindern zählen Allen voran Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen. (44)

Indikationsstellungen der antiviralen Therapie sind schwere, komplizierte oder progressive Krankheitsverläufe und die Komplikationsprophylaxe bei Risikogruppen (Personen über 65 Jahre und Kinder).

Um einer Entwicklung von Resistenzen entgegenzuwirken sollte ein durchdachter Einsatz von Neuraminidasehemmern erfolgen und Personen, die keiner Risikogruppe angehören, sollten symptomatisch therapiert werden. (43) (Tabelle 3; Tabelle 4)

Hospitalisierte PatientInnen mit Influenza (Erkrankungsdauer <48h)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kinder &lt;2 Jahre</li> <li>• Kinder mit chronischer Grunderkrankung</li> <li>• Kinder mit Adipositas permagna (BMI &gt; 40)</li> <li>• Kinder mit manifesten Komplikationen</li> </ul>
Hospitalisierte PatientInnen mit Influenza (Erkrankungsdauer >48h)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kinder mit schwerer Erkrankung</li> <li>• Kinder mit manifesten Komplikationen</li> </ul>

**Tabelle 3: Oseltamivir-Guidelines der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz für hospitalisierte PatientInnen**

Die Guidelines für den Gebrauch von Oseltamivir unterscheiden sich zwischen ambulantem und stationärem Bereich. Im ambulanten Bereich lauten die Guidelines wie folgt:

Ambulante PatientInnen mit Influenza
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Individuelle Beurteilung des Risikos, großzügige Empfehlung von Oseltamivir bei RisikopatientInnen</li> </ul>

**Tabelle 4: Oseltamivir-Guidelines der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz für ambulant behandelte PatientInnen**

## 4 Impfungen

Die effizienteste Methode, um einer Infektion mit Influenza vorzubeugen, ist laut der World Health Organization (WHO), die Impfung. (7)

Die verfügbaren Influenzaimpfstoffe haben zum Ziel das Immunsystem zur Produktion von Antikörpern gegen die Oberflächenglykoproteine Hämagglutinin und Neuraminidase anzuregen. (1)

Als weitere Präventionsmaßnahmen abseits der Influenzaschutzimpfung und der prophylaktischen Einnahme von Virostatika gelten normale Hygienemaßnahmen. Dazu zählen regelmäßiges Händewaschen, Bedecken von Mund und Nase bei Husten oder Niesen, das Verwenden von Taschentüchern, frühzeitiges Selbstisolieren bei Auftreten von Influenzasymptomen und die Vermeidung von Kontakt zu erkrankten Personen. (7)

Vor Allem Händehygiene zeigte eine große Wirksamkeit bei der Influenza A(H1N1)-Pandemie 2009. (45)

### 4.1 Einteilung der Impfstoffe

Bei den Impfstoffen unterscheidet man zwischen Tot- und Lebendimpfstoffen.

#### 4.1.1 Totimpfstoffe

Die Totimpfstoffe können anhand der Herstellungsweise in 3 Typen eingeteilt werden: Vollvirusimpfstoffe (Virionen). Spaltvirusimpfstoffe (Splits) und Untereinheitsimpfstoffe (purified subunit vaccines).(46)

Zur Herstellung der Vollvirusimpfstoffe werden die Viren mittels Substanzen wie Formaldehyd oder beta-Propiolacton abgetötet, die Virushülle bleibt dabei bestehen. Bei dieser Art des Impfstoffes kommt es vergleichsweise häufiger zu Fieber und Lokalreaktionen, weshalb sie weniger oft verwendet werden und in Österreich nicht zugelassen sind.

Im Unterschied dazu wird bei den Spaltvirusimpfstoffen die Virushülle aufgelöst, was zu einer verminderten Reaktogenität führt.

Untereinheitsimpfstoffe (Subunit-Impfstoffe) sind noch weiter gereinigt, haben einen höheren Hämagglutiningehalt und weisen eine geringere Anzahl an anderen viralen Strukturproteinen auf. (46)

Je nach Anzahl der enthaltenen Virusstämme kann zwischen mono-, bi-, tri-, tetra- und pentavalenten Impfstoffen unterschieden werden. In Österreich zugelassen sind jedoch nur trivalente und quadrivalente Impfstoffe. Monovalente Impfstoffe wurden nur in Ausnahmefällen hergestellt, wie zum Beispiel bei der Influenza A/H1N1-Pandemie 2009 („Schweinegrippe“). Diese Impfung wurde entwickelt, da der saisonale Influenza-Impfstoff gegen den Erreger als unzureichend wirksam eingestuft worden ist. (1)

Die meisten trivalenten Impfstoffe enthalten zwei Influenza A – Virusstämme, einen H1N1-Virusstamm und einen H3N2- Virusstamm und noch einen Influenza B- Virusstamm. Bei der tetravalenten Impfung kommt ein weiterer Influenza B-Virusstamm hinzu, da man anhand des Hämagglutinin zwei unterschiedliche Linien des Influenza B – Virus unterscheiden kann, nämlich die B/Victoria-Linie und die B/Yamagata-Linie. (47)

#### **4.1.2 Lebendimpfstoffe**

Die Wirkweise der in Österreich zugelassenen intranasalen Lebendimpfung, im angloamerikanischen Sprachraum als Live Attenuated Influenza Vaccine (LAIV) bekannt, funktioniert auf anderem Weg als bei den Totimpfstoffen.

Man verwendet hierbei für die Impfstoffentwicklung spezielle, durch anhaltende Kühlung an die Kälte angepasste („cold adapted“ – ca), temperatursensitive Viren.

Dies führt dazu, dass sich die Viren bei Temperaturen um 25°C gut vermehren können und die Virusvermehrung auf die oberen Atemwege beschränkt bleibt.

Während der Vervielfältigung wird so auf natürlichem Infektionsweg die Immunabwehr angeregt. Es folgt eine Aktivierung der zellulären und der humoralen Immunantwort.

Durch die Temperatursensitivität der Viren kommt es zu einer Schwächung durch die Körperkerntemperatur, wodurch die Replikation in den unteren Atemwegen stark gehemmt ist. (1) In Österreich ist diese Form der Impfung von 2 bis 18 Jahren zugelassen.

Als Vorteil der LAIV im Vergleich zu herkömmlichen IIV gilt vor Allem im pädiatrischen Bereich die nasale Darreichungsform im Gegensatz zur intramuskulären Injektion.

In den USA wurden aufgrund eines fehlenden Wirkungsnachweises Lebendimpfstoffe für einige Zeit vom Markt genommen, sie sind mittlerweile aber wieder zugelassen. (48) (Siehe 4.6.2)

## **4.2 Herstellung**

### **4.2.1 Auswahl der Virusstämme**

Die Auswahl der in den Grippeimpfstoffen enthaltenen Virusstämme erfolgt durch Empfehlungen der World Health Organization (WHO). Dazu werden durch das Global Influenza Surveillance Response System (GISRS) der WHO die weltweit zirkulierenden Influenzavirusstämme charakterisiert. Anhand der gewonnenen Daten aus mehr als 120 nationalen Influenzazentren aus über 90 Ländern, wird eine Empfehlung über die Zusammensetzung der Impfstoffe abgegeben. Dieser Vorgang geschieht zweimal jährlich, einmal für die Nordhalbkugel und einmal für die Südhalbkugel. Auf Basis dieser Empfehlungen werden dann jeweils die nationalen Impfempfehlungen erstellt. (1)

Da die Herstellung des Impfstoffes sechs bis acht Monate Zeit in Anspruch nimmt, müssen bei der Festlegung auf die Impfempfehlungen mehrere Faktoren berücksichtigt werden. Die Impfempfehlung sollte nicht zu früh erfolgen, da eventuelle spätere Veränderungen der antigenen Eigenschaften unberücksichtigt bleiben, eine späte Empfehlung kann zu einer zu geringen Impfstoffproduktion führen. Wenn die im Impfstoff enthaltenen Virusstämme sich zu stark von den zirkulierenden Stämmen unterscheiden, kann eine stark verminderte Wirksamkeit die Folge sein. (49)

### **4.2.2 Produktion**

Die Vermehrung der Viren erfolgt dabei in mit dem Virus-beimpften embryonierten Hühnereiern, in denen sie sich in der Allantoishöhle vervielfältigen. (50)

Zirkulierende humane Influenzaviren vermehren sich nicht immer optimal in den Hühnereiern. Deshalb greift man dabei auf sogenannte „High-Growth“ Influenzaviren zurück, um den Virenertrag zu steigern. Oft verwendet wird der Influenzavirus A/Puerto Rico/8/34 (PR8) der sich besonders gut in Hühnereiern vermehrt. Mithilfe des Reassortement werden die Neuraminidase und das Hämagglutinin von zirkulierenden Influenza A Viren mit den guten Vermehrungseigenschaften des PR8 kombiniert. Das

Hämagglutinin und die Neuraminidase beeinflussen jedoch auch zu einem Teil die Vermehrungseigenschaften des Virus im Hühnerei. (51)

Die Entwicklung eines zuverlässigen High-Growth Influenza B Subtyps ist in Arbeit. (1)

Die Herstellung von Influenza-Impfstoffen aus Hühnereiern ist sehr aufwändig und nimmt einige Zeit in Anspruch. Weitere Probleme mit der Virusvermehrung in Hühnereiern sind die zwingende Verwendung von großen Mengen an Antibiotika um das Bakterienwachstum in den Eiern zu vermeiden, der komplizierte Prozess der Aufreinigung und weiters eventuelle Komplikationen durch Ei-Protein-Allergien.

Neben der Vermehrung von Inflenzaviren in Hühnereiern, besteht die Möglichkeit die Viren in Vero-Zellen oder Madin-Darby Canine Kidney Cells (MDCK) herzustellen, was zurzeit jedoch in einem weit geringeren Ausmaß geschieht. (1)

### **4.3 Inflenzaimpfstoffe in Österreich für die Saison 2017/18**

In Österreich sind sechs Grippeimpfstoffe für Personen zwischen 6 Monaten und 18 Jahren zugelassen. Es gibt zwei tetravalente Spaltimpfstoffe, drei trivalente Subunit-Impfstoffe und einen tetravalenten intranasalen Lebendimpfstoff. (Tabelle 5)

Impfstoff	Hersteller	Impfstofftyp
Spaltimpfstoffe		
Vaxigrip Tetra®	Sanofi Pasteur	IIV4
Fluarix Tetra®	GSK	IIV4
Subunit-Impfstoffe		
Influvac®	Mylan	IIV3
Sandovac®	Valneva	IIV3
Fluvaccinol®	Stada	IIV3
Intranasaler Impfstoff		
Fluenz Tetra® (Zugelassen von 2-18 Jahren)	Astra Zeneca	LAIV4

**Tabelle 5: In Österreich für Personen zwischen 6 Monaten und 18 Jahren zugelassene Inflenzaimpfstoffe für die Saison 2017/18**

Für die Saison 2017/18 bestand die Impfstoffzusammensetzung für die trivalenten Impfstoffe aus folgenden Virusvarianten:

- A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09
- A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)
- B/Brisbane/60/2008

Der Vierfachimpfstoff enthielt zusätzlich den Influenza-B-Stamm:

- B/Phuket/3073/2013

Die genetische Charakterisierung der in Österreich zirkulierenden Virusstämme zeigte eine gute Übereinstimmung der beiden in den tetravalenten Impfstoffen enthaltenen Influenza A-Stämmen und des enthaltenen Influenza B/Yamagata-Stammes.

Die trivalenten Impfstoffe, die neben den beiden Influenza A-Stämmen nur einen Influenza B-Stamm der Victoria-Linie enthielten, zeigten dagegen einen suboptimalen Schutz vor den zirkulierenden B/Yamagata-Viren.(52)

#### **4.4 Indikationen**

Empfohlen wurde die Influenzaimpfung laut dem österreichischen Impfplan 2017 allen Personen, die sich schützen wollen. Optimal wäre eine Impfung Ende Oktober, wobei sie auch noch zu einem späteren Zeitpunkt möglich ist.

Für bestimmte Risikogruppen, die eine höhere Komplikationsrate und Hospitalisationsrate haben, besteht eine dringlichere Empfehlung zur Influenzaimpfung:

Dies gilt auch für Personen, die viel Kontakt zu Risikogruppen haben, wie Personen aus Gesundheitsberufen.

- Personen mit erhöhter Gefährdung oder infolge einer chronischen Erkrankung (chron. Lungen-, Herz-, Kreislauferkrankungen (außer Hypertonie), Erkrankungen der Nieren, neurologische Erkrankungen, Stoffwechselkrankheiten (einschließlich Diabetes mellitus) und Immundefekten)
- Schwangeren und Frauen, die während der Influenzasaison schwanger werden wollen
- Kindern ab dem vollendeten 6. Lebensmonat
- Personen im Umfeld von Neugeborenen

- Personen ab dem vollendeten 50. Lebensjahr
- Kindern beziehungsweise Jugendlichen ab dem 7. Lebensmonat bis zu 18 Jahren unter Langzeit-Aspirin-Therapie (Verhütung eines Reye-Syndroms). Es ist zu beachten, dass in diesem Fall eine Lebendimpfung altersunabhängig kontraindiziert ist!
- stark übergewichtigen Personen (mit einem BMI  $\geq$  40)
- Personen mit HIV-Infektion oder anderen immunsuppressiven Erkrankungen
- Betreuungspersonen (z.B. in Spitälern, Altersheimen und im Haushalt) und Haushaltskontakte der zuvor genannten Risikogruppen
- Personen aus Gesundheitsberufen
- Personen mit häufigem Publikumskontakt
- Reisende Personen: Schutz während der Reise (z.B. am Flughafen, im Flugzeug) und zusätzlich am Reiseziel (Die Influenzasaison tritt auf der Südhalbkugel etwa um ein halbes Jahr verschoben auf).

Kinder bis 36 Monate erhalten zur Immunisierung eine halbe Erwachsenenimpfdosis. Generell sollten bei der Erstimpfung von Kindern bis zum vollendeten 8. Lebensjahr zwei Impfungen im Abstand von vier Wochen gegeben werden. (53) (Tabelle 6)

	4-fach Lebendimpfstoff (intranasal)	4-fach Totimpfstoff (Parenteral)	3-fach Totimpfstoff (Parenteral)
Kinder 6.LM bis 2.LJ			2 x bei Erstimpfung 1x bei Wiederimpfung
Kinder 2. Bis 3. LJ	2 x bei Erstimpfung 1x bei Wiederimpfung		2 x bei Erstimpfung 1x bei Wiederimpfung
Kinder 3. Bis 18. LJ	2 x bei Erstimpfung (bis zum vollendeten 8. Lebensjahr) 1x bei Wiederimpfung	2 x bei Erstimpfung (bis zum vollendeten 9. Lebensjahr) 1x bei Wiederimpfung	2 x bei Erstimpfung (bis vollendetes 8. Lebensjahr) 1x bei Wiederimpfung

**Tabelle 6: Impfeempfehlungen für Personen unter 18 Jahren laut österreichischem Impfplan 2017/18**

## **4.5 Nebenwirkungen/ UAWs**

Trivalente Inaktivierte Impfstoffe werden von Kindern generell gut vertragen. Eine Studie, durchgeführt an 251600 Kindern unter 18 Jahren, zeigt keine wesentlichen medizinischen Ereignisse, die mit der Influenzaimpfung assoziiert sind. (54) Die häufigsten unerwünschten Arzneiwirkungen sind lokale Entzündungsreaktionen, die sich in Rötungen und Schmerzen an der Einstichstelle äußern. (1)(55)

Fieber, Myalgien und Kopfschmerzen, die auftreten können zeigen sich meist bei Kindern, die vorher noch nicht gegen Influenza geimpft worden sind. Meist dauerten diese milden Beschwerden weniger als zwei Tage an. (56)

Quadrivalente inaktivierte Impfstoffe haben laut Studien ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil wie die trivalenten Impfstoffe, allen voran überwiegen Schmerzen an der Einstichstelle. (57)

Das Risiko zur Entstehung eines Guillain-Barré Syndrom wird mit einem zusätzlichen Fall pro einer Million geimpfter Personen angegeben.(58) Andere Studien gehen davon aus, dass eine Infektion mit Influenza selbst ein höheres Risiko für ein Guillain-Barré Syndrome mit sich trägt als die Impfung.(59)

## **4.6 Wirksamkeit**

Die Wirksamkeit des Influenzaimpfstoffes hängt von mehreren Faktoren ab. Es gibt individuelle Parameter, die einen Impfschutz begünstigen oder behindern, dazu zählen das Alter der Person, bestehende Grunderkrankungen, Immunsuppression, bestehende Infekte und vorangegangene Impfungen gegen Influenza. Zu einem noch größeren Teil wird die Wirksamkeit eines Influenzaimpfstoffes aber von der Übereinstimmung der im Impfstoff enthaltenen Virusstämme mit den zirkulierenden Influenzaviren bestimmt.

Da die Impfstoffherstellung sechs bis acht Monate benötigt, können sich in der Zeit zwischen Herausgabe der Impfpfempfehlung und Beginn der Influenzasaison durch Antigendrift die antigenen Eigenschaften der zirkulierenden Viren verändern. Somit ist eine generelle Aussage über die Wirksamkeit der Influenzaimpfung sehr schwierig und nur pro Saison gesehen möglich. Die Impfung kann eine Infektion mit Influenzaviren nicht immer verhindern, steigert jedoch die Immunantwort wodurch die Virämie reduziert werden kann und schwerere, komplikationsreichere Verläufe abgewendet werden können. (60) Geimpfte

Kinder müssen seltener aufgrund von Influenza-assoziierten Beschwerden auf der Intensivstation behandelt werden.

Um einen ausreichenden Titer zu haben müssen Kinder, die noch nie eine Influenzaimpfung erhalten haben, zwei Mal geimpft werden, für die bestmögliche Immunantwort innerhalb von vier Wochen.

Parameter für die Wirksamkeit einer Impfung ist die Vaccine Efficacy (VE). Die VE beschreibt den Rückgang der Erkrankungshäufigkeit unter geimpften Personen verglichen mit geimpften Personen in Prozent. (Formel 1)

$$\text{Vaccine Efficacy (\%)} = \frac{AR(\text{unvaccinated}) - AR(\text{vaccinated})}{AR(\text{unvaccinated})} \times 100$$

**Formel 1: Formel zur Berechnung der Vaccine Efficacy in Prozent**

Man unterscheidet die beiden Begriffe Efficacy und Effectiveness. Beides sind Konstanten, die die Wirksamkeit widerspiegeln. Die Efficacy beschreibt den Impfschutz unter optimalen Bedingungen in einer randomisiert-kontrollierten Studie, bei kompletter Aufnahme des Wirkstoffes. Sie beschreibt den Rückgang der Inzidenz in Prozent, im Vergleich von geimpften zu ungeimpften Personen. Die Effectiveness repräsentiert die Wirksamkeit unter realen Bedingungen, mit beispielsweise PatientInnen mit Vorerkrankungen oder inkompletter Wirkstoffaufnahme.

Das optimale Studiendesign zur generellen Beurteilung der VE (Vaccine Efficacy) einer Impfung, ist die randomisiert kontrollierte Studie (RCT). Dieses Design minimiert den Bias, der zu einer ungültigen Annahme führen würde. (61) Bei der Influenzaimpfung ergibt sich aber das Problem, dass immer nur Aussagen für eine Saison gemacht werden können, da sich die zirkulierenden Virusstämme, wie auch die in der Impfung enthaltenen Virusstämme, von Saison zu Saison ändern. Hinzu kommt, dass präexistierende Titer durch Influenzaimpfungen aus den Jahren davor die Wirksamkeit beeinflussen. (1)

Ein großes Problem bei der Durchführung von randomisierten, kontrollierten Studien mit Placebos ist die ethische Komponente, da es Impfempfehlungen für viele Personengruppen gibt. Gerade Kinder, zusammen mit den Personen über 65 Jahren, sind dabei die Hauptrisikogruppe für schwere Influenzaverläufe. Ein Placebo anstelle einer Impfung stellt einen Risikofaktor dar, da die Impfung die sicherste Maßnahme zur Vorbeugung der Influenza ist. (7)

Deshalb spielen Beobachtungsstudien eine sehr große Rolle in der Bestimmung der Wirksamkeit der Impfung. Viele Studien sind dabei nach dem Test-Negativ-Design

aufgebaut. Dabei wird bei PatientInnen, die wegen einer Atemwegserkrankung ambulant vorstellig werden, der Influenzaimpfstatus kontrolliert. Dann wird mittels eines hochsensitiven und hochspezifischen Testverfahrens wie der RT-PCR eine Testung auf eine Influenzainfektion gemacht. (62)(63)

Der Impfstatus von PatientInnen mit nachgewiesener Influenza wird mit dem von negativ-Getesteten verglichen.

Große Bedeutung bei der Interpretation von Wirksamkeitsstudien hat der festgelegte Outcome, also ab wann man von einer wirksamen Impfung spricht. So haben Studien ohne spezifischen Outcome bei denen es um Hospitalisationen oder klinische Symptome wie Influenza-like-Illness (ILI) oder Pneumonie geht, allgemein eine niedrigere Efficacy/Effectiveness als Studien bei denen der Outcome als RT-PCR bestätigte Influenza festgelegt ist.

Eine Analyse von fünf in Europa in der Influenzasaison 2017/18 durchgeführten Studien, gab die Wirksamkeit gegen Influenza A(H1N1)pdm09 mit 55-68%, gegen Influenza A(H3N2) mit -42 bis 7% und Influenza B mit 36 bis 54% an. Die meisten zirkulierenden Viren des B-Stammes waren Viren der Yamagata-Linie, die nicht im erhältlichen trivalenten Impfstoff enthalten waren. (64)

#### **4.6.1 Totimpfstoffe - Inaktivierte Influenza Vaccination (IIV)**

Aus oben genannten Gründen existieren nur einige wenige randomisiert-kontrollierte Wirksamkeitsstudien mit Kindern. Zwischen 1985 und 1990 wurden im Rahmen einer randomisiert-kontrollierten Studie über fünf Jahre hinweg 791 Kinder unter 16 Jahren gegen die Influenza geimpft. Getestet wurden inaktivierte trivalente Impfstoffe. Es zeigte sich eine Wirksamkeit, durch das Verhindern einer symptomatischen, kultur-positiven Influenza, von 91% gegen A/H1N1-Viren und 77% gegen A/H3N2-Viren. (65)

Eine weitere Studie unter Kindern zwischen 6 und 24 Monaten stellte für die Saison 1999/2000 eine Wirksamkeit von 66% gegen alle zirkulierenden Influenzaviren fest. Im Jahr darauf war aufgrund einer niedrigen Attack Rate der Influenzaviren nur eine Wirksamkeit von -7% (CI:247% -67%) messbar. (66)

In der Saison 2010/11 wurde die Efficacy eines tetravalenten inaktivierten Influenzaimpfstoffes im Rahmen einer Studie an 3- bis 8-jährigen berechnet. Die Efficacy wird dabei mit 59% (95% CI: 45%-70%) angegeben. Dabei wurde der einen Gruppe ein

Influenzaimpfstoff verabreicht, der Kontrollgruppe ein Impfstoff gegen Hepatitis A. Der primäre Endpunkt dabei war der Nachweis von Inflenzaviren mittels RT-PCR. (67)

Zusätzlich existieren einige wenige Beobachtungsstudien über die Wirksamkeit der Influenzaimpfstoffe. Eine zwischen 2010 und 2012 durchgeführte Beobachtungsstudie aus den USA, die die Wirksamkeit des Impfstoffes lebensbedrohliche Inflenzaverläufe zu verhindern untersuchte, gibt eine VE von 74% oder 82%, je nach Kontrollgruppe an. (60)

Eine in kanadischen Hutterergemeinden in der Saison 2008/2009 an unter 15-jährigen durchgeführte Studie, bei der der Kontrollgruppe eine Hepatitis A-Impfung anstelle der Influenzaimpfung verabreicht wurde, zeigte insgesamt eine Vaccine Efficacy von 59% (95% CI, 5%-82%; P = .04).(68)

#### **4.6.2 Lebendimpfstoffe – Live Attenuated Influenza Vaccine (LAIV)**

Bezüglich der Wirksamkeit der LAIV gegen Influenza gibt es widersprüchliche Ergebnisse. Einige Studien, die vor der A/H1N1pdm09-Pandemie 2009 durchgeführt worden sind, zeigen bei Kindern eine Überlegenheit des intranasalen LAIV gegenüber IIV. (69)(70)

Dazu gehört auch eine 2012 durchgeführte Metanalyse von 8 randomisiert-kontrollierten Studien. (71) Diese Studien wurden an 26,000 Kindern im Alter von 2-17 Jahren in den Saisonen 2006/2007 durchgeführt und zeigen eine sehr gute Wirksamkeit der LAIV. Vier der untersuchten Studien waren placebokontrolliert, die drei anderen verglichen die Wirksamkeit der LAIV gegenüber der TIV. Verglichen mit dem Placebo zeigte sich nach zweimaliger Impfung mittels LAIV insgesamt eine Efficacy von 79% gegenüber allen zirkulierenden Stämmen. Im zweiten Jahr zeigte sich eine Efficacy von 78%, gegenüber allen verbreiteten Stämmen. Im Vergleich zur Impfung mittels TIV kamen die Studien zum Ergebnis, dass in den beiden Saisonen 97% weniger Kinder mit dem Virenstamm A/H1N1 infiziert waren und 41% weniger Erkrankungen durch Viren der B-Linie hervorgerufen wurden. Kein Unterschied in der Wirksamkeit zeigte sich beim Stamm A/H3N2.

Eine weitere Studie im Test-Negativ-Design wurde an Kindern im Alter von 2-17 Jahren in den USA über vier Saisonen (2010/11–2013/14) durchgeführt. Das Augenmerk lag dabei vor Allem auf dem Vergleich der Wirksamkeit von LAIV und IIV. Es zeigten sich dabei schwer einschätzbare Resultate. Eine Unterlegenheit des nasalen Lebendimpfstoffs war vor Allem in Bezug auf den Subtyp A/H1N1pdm09 feststellbar, wobei der Grund dafür noch nicht zur Gänze geklärt ist. In der Wirksamkeit gegenüber A/H3N2- oder B-Inflenzaviren

konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Tot- und Lebendimpfstoff ausgemacht werden. (72)

Neuere Daten aus den USA aus der Saison 2015/16 zeigten ebenfalls eine geringere Wirksamkeit der LAIV verglichen mit der IIV gegen Influenzaviren vom Subtyp A/H1N1pdm09. (73)(74)

Aufgrund schlechter Ergebnisse in der Wirksamkeit gegenüber A/H1N1pdm09 gab das ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) des US-amerikanischen Center for Disease Control für die Saison 2016/17 die Empfehlung heraus, dass die intranasale Lebendimpfung in dieser Saison nicht angewendet werden soll. (48)

Auch in der Folgesaison 2017/18 wurde der intranasale Lebendimpfstoff nicht empfohlen. Erst in der Saison 2018/19 wurde für die LAIV wieder eine Empfehlung seitens des CDC ausgesprochen, da von den Herstellern eine neue H1N1-Komponente (A/Slovenia) verwendet wurde. Daten zur Wirksamkeit sind noch nicht vorhanden.

Andere Staaten wie Deutschland, Finnland, Kanada und das Vereinigte Königreich hielten durchgehend an einer Empfehlung für LAIV fest.

Das deutsche Robert-Koch-Institut, welches vorher die Empfehlung äußerte, Kinder im Alter von 2 – 6 Jahren bevorzugt mit LAIV anstelle von IIV zu impfen, zog diese Empfehlung zurück und teilte mit, dass beide Arten der Impfung gleichermaßen angewendet werden können. (75)

## **4.7 Durchimpfungsrate**

Einem Bericht des ECDC über die Durchimpfungsraten und nationalen Impfempfehlungen in der EU für die Saison 2014/15 zu entnehmen, gehört Österreich zu den wenigen Ländern, die eine Impfung gegen Influenza für alle Kinder ab dem sechsten Lebensmonat empfehlen. Trotz der im weltweiten Vergleich großzügigen Impfempfehlungen, kommt eine Untersuchung der Durchimpfungsrate der österreichischen Gesamtbevölkerung der Jahre 1982-2011 zu dem Schluss, dass Österreich diesbezüglich eine der niedrigsten Raten der Welt hat. Für das Jahr 2010/11 wird sie mit unter 10% angegeben. Die geringe Bereitschaft der österreichischen Bevölkerung sich gegen die Influenza immunisieren zu lassen hat mehrere mögliche Gründe. Ein Grund ist die Verwechslung der Influenza mit einer ILI (Influenza-Like-Illness) und der generell fehlenden Wahrnehmung der Ernsthaftigkeit der Erkrankung. Als weiterer Faktor zählt das fehlende Marketing der Influenzaimpfung in der

Öffentlichkeit. Weitere Gründe sind eine fehlende Rückerstattung der Kosten der Schutzimpfung und als sehr wichtiger Punkt gilt auch die Uneinigkeit im Gesundheitswesen selbst über den Stellenwert der Impfung, was dazu führt, dass sich weniger Leute impfen lassen. (76)

Verglichen mit der Schutzimpfung gegen die von Zecken übertragene FSME, stellt sich eine paradoxe Situation dar. Hier hat Österreich mit 82% Durchimpfungsrate eine der höchsten Raten der Welt, während es in Bezug auf die Influenzaimpfung eines der Schlusslichter weltweit gesehen darstellt. (77)

Daten über Durchimpfungsrate von Kindern in Österreich existieren nur für die Saisonen 2009/10 und 2010/11. Sie ist bei Kindern niedriger als bei Erwachsenen oder bei Personen über 65 Jahren. Für 2009/10 wird sie mit 8,5% angegeben, für 2010/11 mit 4,3%. Die höhere Rate in der Saison 2009/10 wird zumindest teilweise durch die in den Medien sehr präsenste Schweinegrippe-Epidemie (H1N1) im selben Jahr erklärt. (78)

## **5 Material und Methoden**

### **5.1 Literaturrecherche**

Der Großteil der Literaturrecherche wurde mittels PubMed durchgeführt. Dazu wurden mit Medical Subject headings (MeSH-Terms) zur Influenza im pädiatrischen Bereich, nach Publikationen gesucht.

- PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)

Außerdem wurden Informationen aus epidemiologischen Berichten des Zentrums für Virologie der Medizinischen Universität Wien, der World Health Organization (WHO), des ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), des CDC (Centers for Disease Control and Prevention) und des Robert-Koch-Instituts nach relevanten Informationen durchsucht.

- Zentrum für Virologie der Medizinischen Universität Wien (<https://www.virologie.meduniwien.ac.at/wissenschaft-forschung/virus-epidemiologie/influenza-projekt-diagnostisches-influenznetzwerk-oesterreich-dinoe/vorhergehende-saisonen/saison-20172018/>)
- World Health Organization (<https://www.who.int/influenza/en/>)

- European Centre for Disease Prevention and Control  
(<https://ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza>)
- Centers for Disease Control and Prevention (<https://www.cdc.gov/flu/index.htm>)
- Robert-Koch-Institut  
([https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/I/Influenza/IPV/IPV\\_Node.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/I/Influenza/IPV/IPV_Node.html))

## **5.2 Retrospektive Datenauswertung**

Mithilfe einer Diagnosenabfrage, die vom IMI (Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation) durchgeführt worden ist, wurden ambulante Arztbriefe und Entlassungsbriefe nach stationären Aufenthalten an allen pädiatrischen Stationen nach folgenden Schlagwörtern durchsucht:

- J10.x (ICD-Code der Influenza)
- Influenza
- Grippe

Eingeschlossen in die Datenauswertung wurden alle Hospitalisationen im Zeitraum von 1. November 2017 bis 31. März 2018.

Bei den ambulanten PatientInnen wurden jene exkludiert, bei denen im Block „Befunde“ „Influenza negativ“ oder „Influenza neg.“ vermerkt war.

Aus der resultierenden PatientInnenliste wurden danach händisch PatientInnen aussortiert, bei denen kein Nachweis für eine Influenza vorlag. Einschlusskriterien waren eine nachgewiesene Influenza und ein Alter von 0 bis 18 Jahren. Anhand dieser Kriterien wurden für diesen Zeitraum 708 PatientInnen mit gesicherter Influenza identifiziert und in die Datenerhebung eingeschlossen. Alle 708 PatientInnen wurden ambulant behandelt, 166 PatientInnen davon wurden stationär aufgenommen.

Mithilfe von MEDOCS (Medizinisches Informations- und Dokumentationssystem) wurden aus den elektronischen Krankenakten der PatientInnen folgende Daten erhoben:

- PatientInnen-ID
- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Grunderkrankungen
- Hauptaufnahmegrund

- Nebendiagnose bei Aufnahme
- Komplikationen
- Leukozytenzahl (G/l)
- CRP (mg/l)
- Nachweisart (Schnelltest/PCR)
- Nachweis: Subtyp (A/B/C)
- Nachweiszeit (bei Aufnahme/ erst auf der Station)
- Aufnahmedatum
- Entlassungsdatum
- Zeitdauer des Aufenthalts
- Therapie
- Antibiotikatherapie (bestehend/ während Aufenthalt)
- Oseltamivirgabe
- Infusion
- Sauerstoffgabe
- Entlassungsdiagnose
- Nebendiagnose bei Entlassung
- Intensivstation (Ja/Nein)
- Beatmet (Ja/Nein)
- Beatmet (Tage)
- Andere Organersatztherapie
- Krampfanfall (ja/nein)
- Katecholamingabe
- Tod
- Todesursache

Die Daten wurden dabei aus Gründen des Datenschutzes in anonymisierter Form (mittels PatientInnen-ID) gespeichert und mittels Microsoft Excel 2016 statistisch ausgewertet.

Im Sinne der deskriptiven Analyse wurden um die Ergebnisse anschaulicher zu gestalten, Tabellen Linien- und Balkendiagramme angefertigt.

Diese Datenerhebung wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz am 19.06.2018 genehmigt (EK Nummer 30-263 ex 17/18).

### **5.3 Telefonische Umfrage bezüglich des Impfstatus**

Um einen Überblick über den Impfstatus der PatientInnen die stationär aufgenommen worden sind zu erhalten, wurde eine telefonische Umfrage durchgeführt. Ein Muster des Anschreibens ist im Anhang auf Seite 56 enthalten.

Die Information auf dem Postweg, wie auch die Telefonumfragen fanden im Mai 2019 statt. Konkret ging es bei der telefonischen Umfrage unter den Eltern der PatientInnen darum, ob bei ihren Kindern zum Zeitpunkt des stationären Aufenthalts ein aktiver Impfschutz gegen Influenza bestanden hat und wenn ja, welcher Impfstoff zur Immunisierung verwendet worden ist.

Von 166 PatientInnen sollte der Impfstatus festgestellt werden. 125 PatientInnen konnten telefonisch erreicht werden (75,3 %), die übrigen 41 PatientInnen (24,7 %) konnten auch nach dreimaligem Versuch der Kontaktaufnahme über einige Tage nicht erreicht werden.

Somit waren es 125 PatientInnen, die an der telefonischen Umfrage teilnahmen. Von diesen 125 PatientInnen waren 124 (99,2 %) nicht mittels Impfung gegen Influenzaviren geschützt. Eine Person konnte einen Impfschutz nachweisen (0,8%). Die Durchimpfungsrate unter den stationären Patientinnen ist somit als sehr niedrig einzustufen

Der verwendete Impfstoff war der dreifach-Impfstoff Fluvaccinol®.

### **5.4 E-Mail-Umfrage an österreichischen Kinderkliniken**

Bedingt durch einen Influenza-assoziierten Todesfall an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz, wurde eine E-Mail-Umfrage an allen österreichischen pädiatrischen Kliniken durchgeführt. Das Ziel dabei war es festzustellen, ob es in dieser Saison weitere mit Influenza-assoziierte Todesfälle in Österreich gegeben hat. Einschlusskriterien waren dabei Todesfälle, bei denen eine Influenzainfektion nachgewiesen wurde, die zur Todesursache der betroffenen PatientInnen beigetragen hat. Die von den anderen Zentren in Österreich erhaltenen Daten wurden dabei aus Gründen des Datenschutzes in anonymisierter Form (mittels PatientInnen-ID) gespeichert und mittels Microsoft Excel 2016 statistisch ausgewertet.

## 6 Ergebnisse

### 6.1 Ambulante PatientInnen

#### 6.1.1 PatientInnencharakteristik

Es wurden 708 PatientInnen im Zeitraum von 1. November 2017 bis 31. März 2018 mit virologisch bestätigter Influenza an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde behandelt. Diese 708 PatientInnen führten zu insgesamt 800 ambulanten Behandlungen. Das entspricht 1,13 Ambulanzbesuchen pro Kind. 166 der 708 PatientInnen wurden stationär aufgenommen, auf diese PatientInnen wird im Kapitel Stationäre PatientInnen genauer eingegangen. (Siehe 6.2)

Ambulant behandelt wurden Kinder von 0-17 Jahren, wobei PatientInnen in den ersten Lebensjahren die größte Gruppe darstellen. Das mediane Alter betrug 3 Jahre. (Abbildung 1) 381 (54%) Kinder waren männlich, 327 (46%) weiblich. (Abbildung 2)

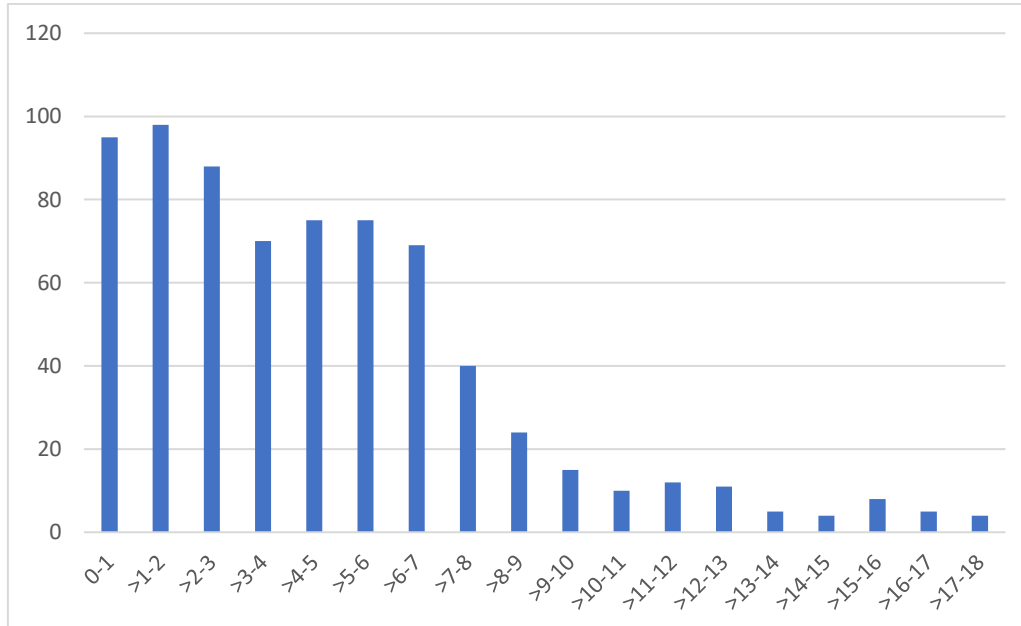
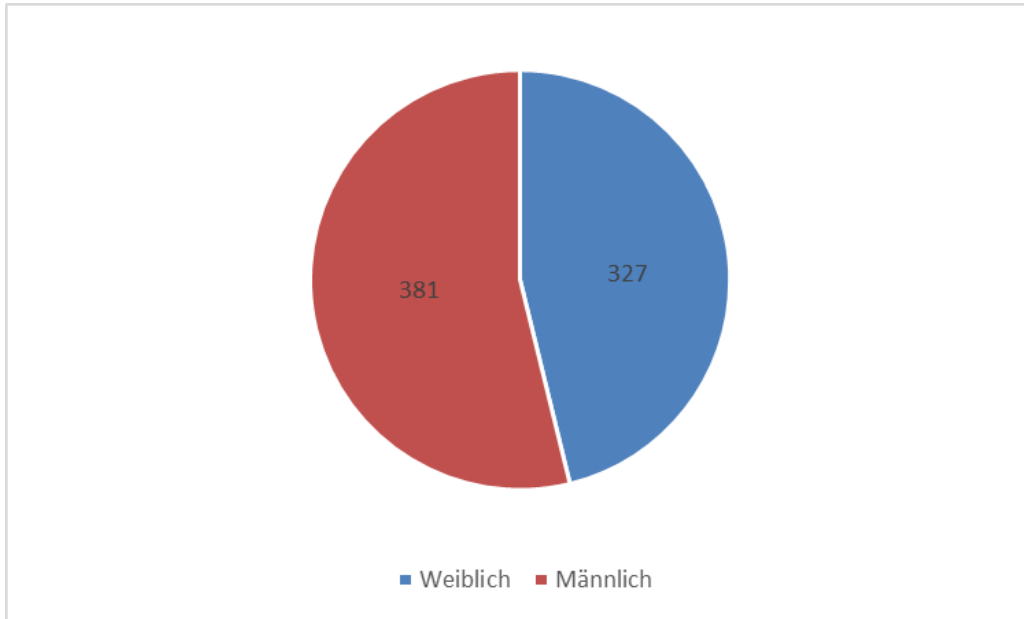


Abbildung 1: Alter der ambulant behandelten Kinder in Jahren (Anzahl der Kinder je Altersklasse)



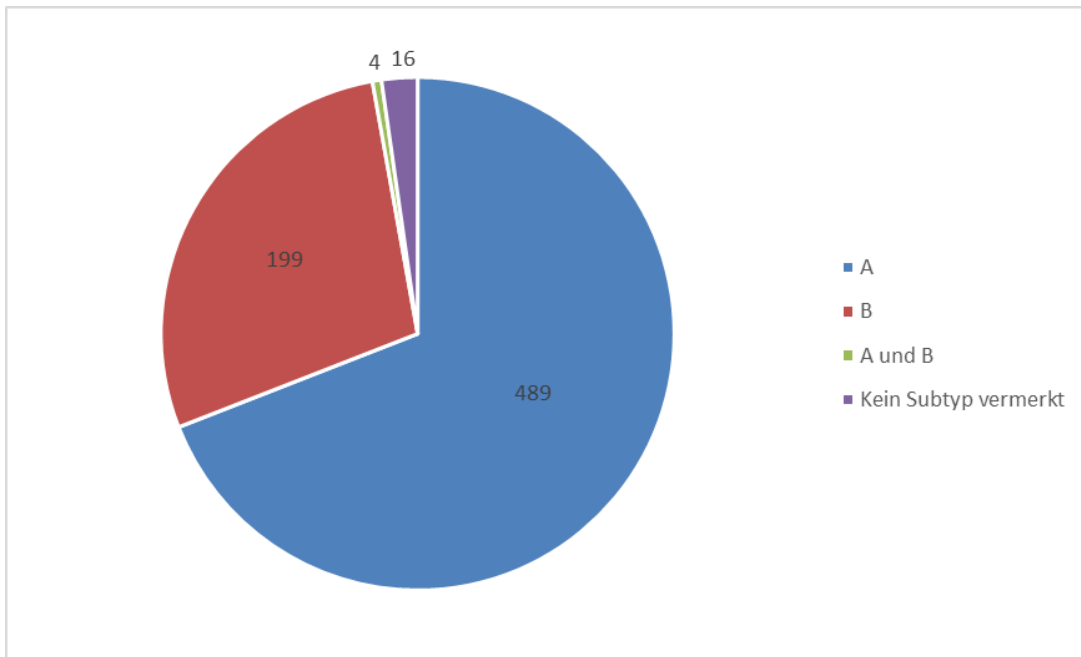
**Abbildung 2: Geschlecht der ambulant behandelten PatientInnen**

### **6.1.2 Virussubtypen der ambulanten PatientInnen**

Zum Nachweis von Influenzainfektion im ambulanten Bereich wurden ausschließlich Schnelltests verwendet. An der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz wurde in der Saison 2017/2018 dazu der Schnelltest SD Bioline Influenza AG A/B/A(H1N1) Pandemic vom Hersteller Abbott verwendet.

Durch die Verwendung des Schnelltests zeigte sich mit welchem Virussubtyp die PatientInnen infiziert waren. Es wurden überwiegend Influenza A-Infektionen gezählt nämlich 489/708 (69%). Weiters Infektionen mit Influenza B-Viren: 199/708 (28%).

4/708 (<0,5%) waren mit Influenzaviren vom Typ A und B infiziert, bei 16/708 (<2,5%) wurde eine Influenzainfektion mittels Schnelltest gesichert, jedoch kein Vermerk zum Subtyp im Ambulanzbrief hinterlassen. (Abbildung 3)



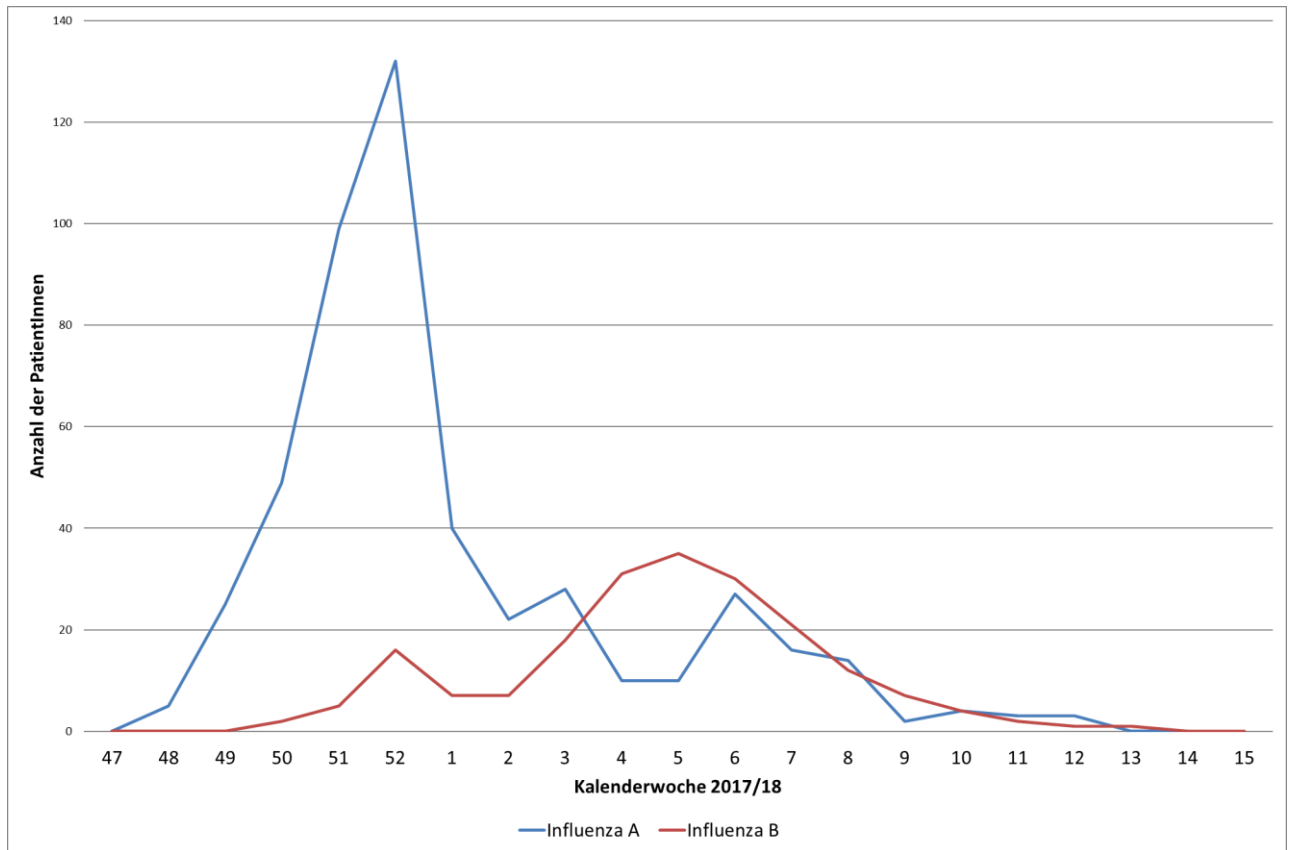
**Abbildung 3: Verteilung der Influenzasubtypen unter ambulant behandelten Patientinnen**

### 6.1.3 Zeitlicher Verlauf

Im zeitlichen Verlauf zeigt sich ein Unterschied zwischen den ambulant behandelten PatientInnen mit Influenza A und PatientInnen mit Influenza B.

In der 52. Kalenderwoche 2017 wird der Höhepunkt der Influenza A-Virus-Aktivität mit 132 ambulanten Behandlungen erreicht. Die Zahl der ambulanten Behandlungen aufgrund einer Infektion mit Influenza B ist in der 5. Kalenderwoche 2018 mit 35 PatientInnen am höchsten.

Nicht im Diagramm eingeschlossen sind die Doppelinfectionen und die nachgewiesenen Infektionen ohne Vermerk des Subtyps. (Abbildung 4)



**Abbildung 4: Zeitlicher Verlauf der ambulanten Behandlungen aufgrund von Influenza A und B**

Die hohe Zahl an Ambulanzbesuchen ergibt sich dadurch, dass 68 Kinder je zweimal aufgrund respiratorischer Beschwerden behandelt wurden und 12 weitere Kinder je dreimal in der Ambulanz vorstellig wurden.

Es wurden noch 38 weitere Kinder mit hohem Verdacht auf Influenza ambulant behandelt, bei denen mindestens eines der Geschwister eine gesicherte Influenzainfektion zeigte. Diese sind aufgrund eines fehlenden Influenznanachweises jedoch nicht in die Auswertung der Daten miteingeflossen.

## 6.2 Stationäre PatientInnen

### 6.2.1 PatientInnencharakteristika

Von den 708 PatientInnen die ambulant behandelt worden sind, wurden 166 PatientInnen stationär aufgenommen. Das entspricht 23,5% der ambulanten PatientInnen.

Die 166 PatientInnen hatten insgesamt 173 stationäre Aufenthalte. 13 der stationären PatientInnen wurden auf der Intensivstation behandelt.

94 männlichen PatientInnen stehen 72 weibliche PatientInnen gegenüber. (Abbildung 6)

Der jüngste Patient wurde im ersten Lebensmonat vorstellig, der älteste Patient war 17 Jahre alt. Der Median bei der Altersverteilung betrug 27 Monate. Am häufigsten hospitalisiert wurden Kinder unter drei Jahren. 40 PatientInnen waren im ersten Lebensjahr, das entspricht 24,1% der Aufnahmen. (Abbildung 5)

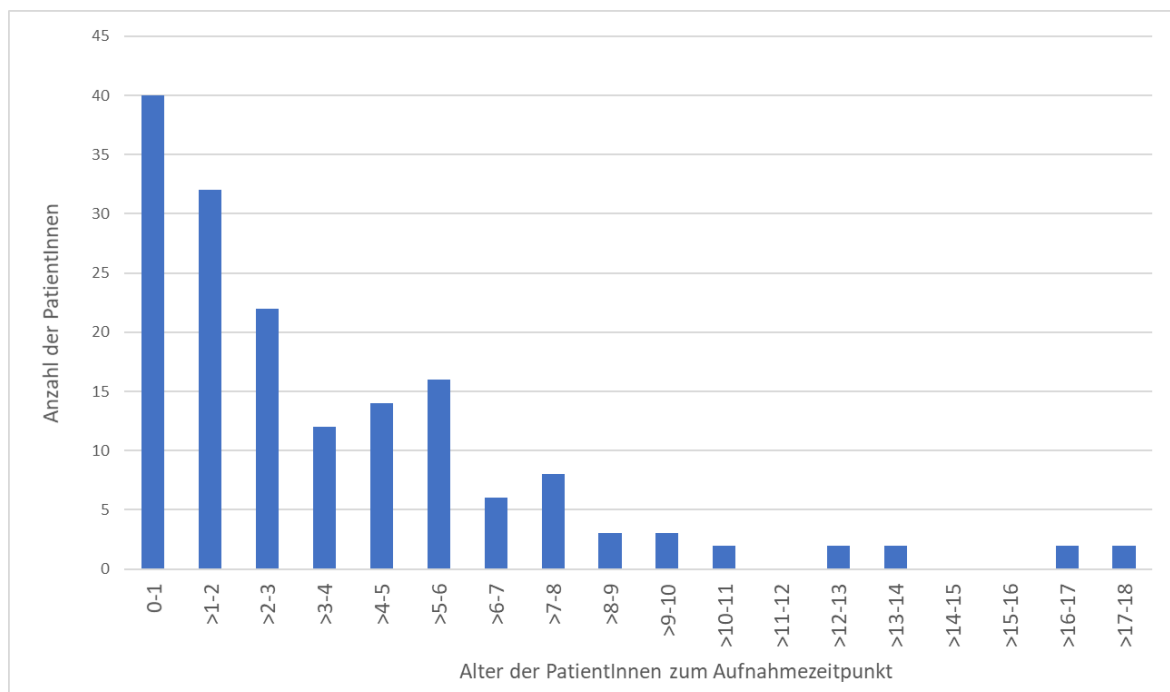
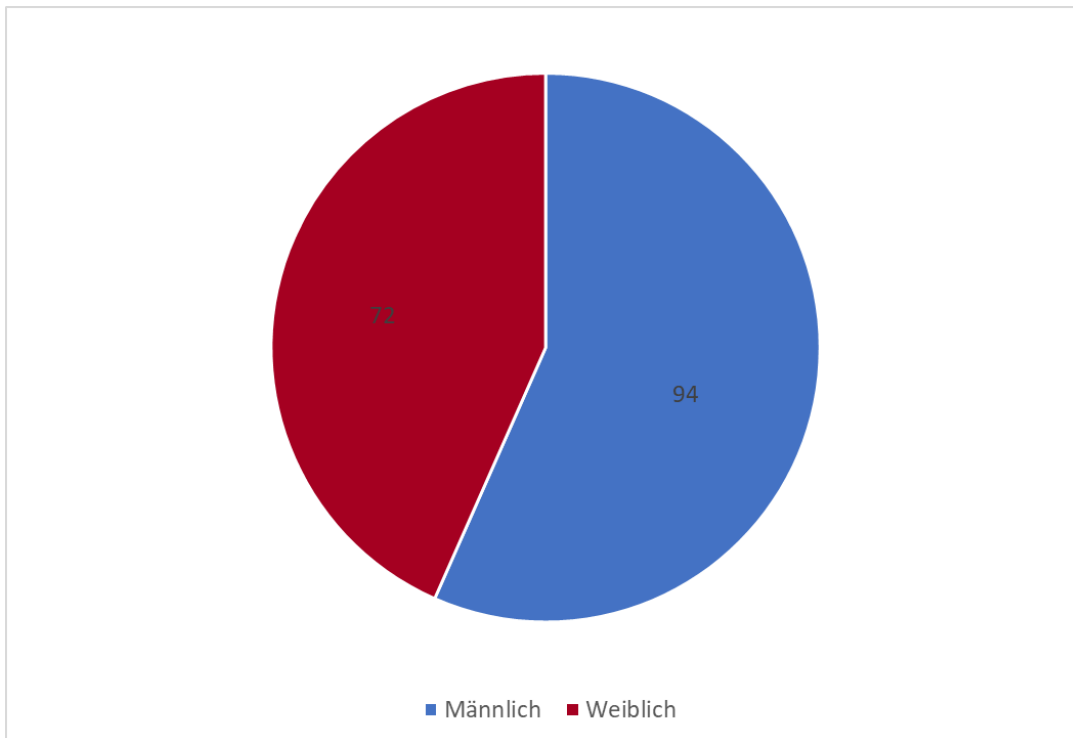


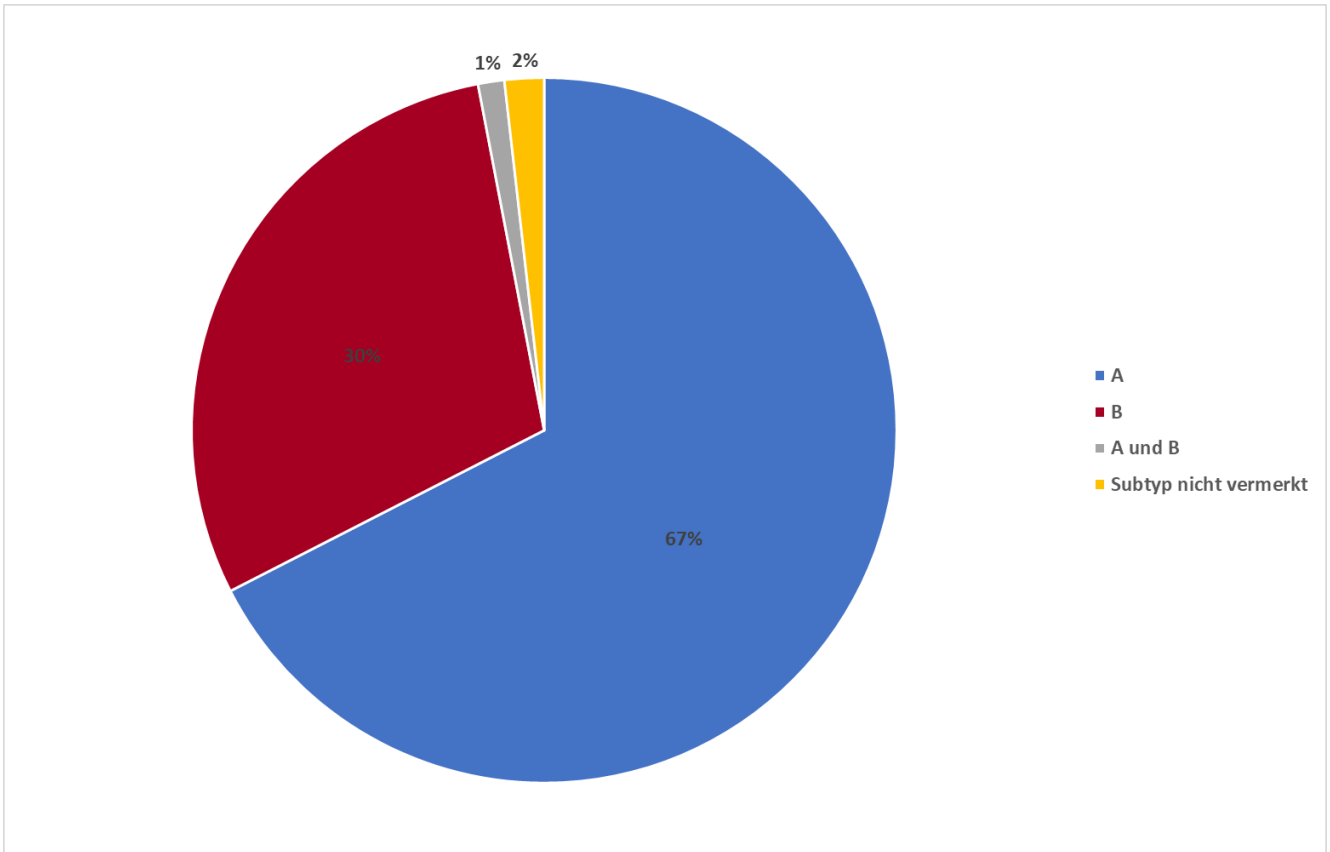
Abbildung 5: Altersverteilung bei den stationär aufgenommenen PatientInnen (Anzahl der Kinder je Altersklasse)



**Abbildung 6: Geschlecht der stationär aufgenommenen PatientInnen**

### **6.2.2 Virussubtypen der stationär aufgenommenen PatientInnen**

Bei 112/166 (67%) PatientInnen wurden mittels Schnelltest oder PCR Inflenzaviren vom Typ A festgestellt. Inflenzaviren vom Typ B sind bei 49/166 (30%) PatientInnen nachgewiesen worden. Bei 2/166 (1%) konnten beide Virenstämme (A und B) nachgewiesen werden. In 3 Fällen wurde eine Inflenzainfektion gesichert, jedoch im Arztbrief kein Subtyp vermerkt. (Abbildung 7)



**Abbildung 7: Verteilung der Influenzasubtypen unter den stationär aufgenommenen Patientinnen**

### 6.2.3 Zeitlicher Verlauf

Analog zur Zahl der Ambulanzbesuche, zeigt sich auch bei den Hospitalisationen ein zweigipfliger Verlauf. Die meisten stationären Aufnahmen aufgrund von Influenza A gab es in der 52. Kalenderwoche 2017 mit insgesamt 25 Hospitalisationen.

Zu den meisten stationären Aufnahmen aufgrund von Influenza B kam es zwischen der vierten bis zur sechsten Kalenderwoche 2018, mit je 8 Aufnahmen pro Woche.

Infektionen mit Influenza und Influenza B sowie nachgewiesene Infektionen ohne Vermerk des Subtyps sind nicht in der Grafik miteingeschlossen. (Abbildung 8)

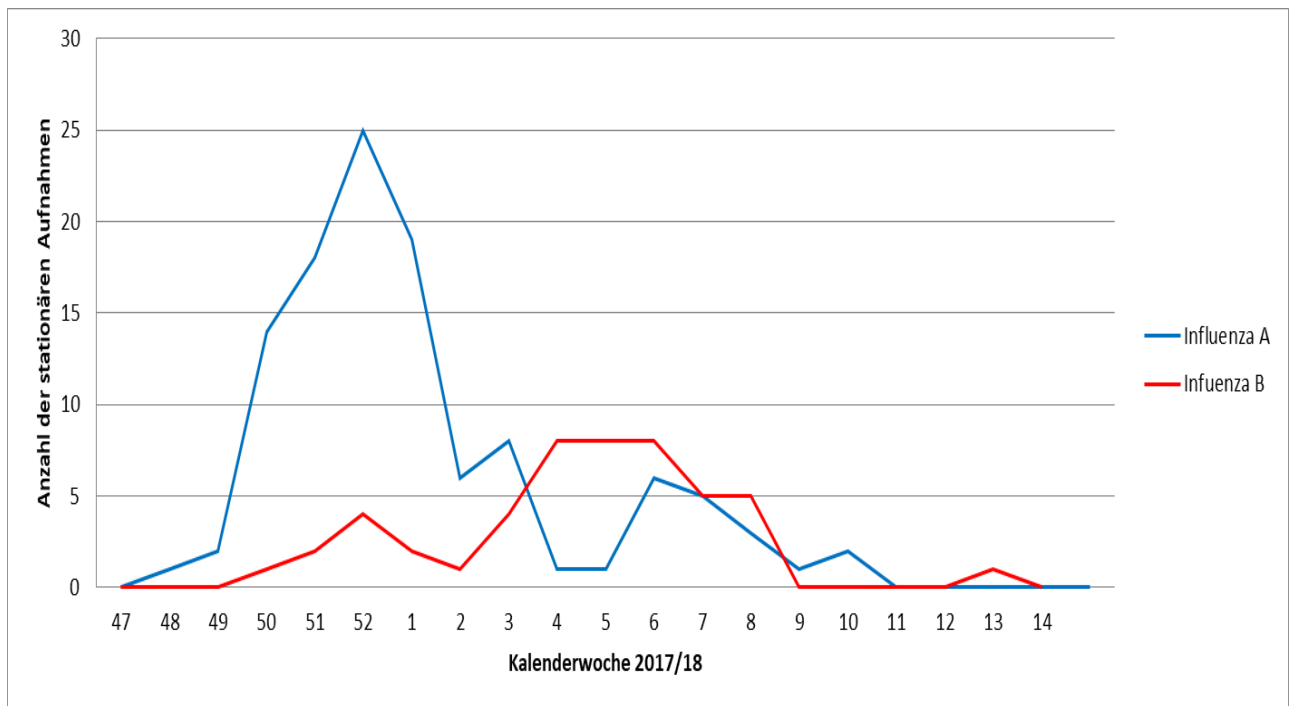


Abbildung 8: Zeitlicher Verlauf der stationären Aufnahmen aufgrund von Influenza A und B

### 6.2.4 Bestehende Grunderkrankungen

Von den 166 stationär aufgenommenen Kindern litten 25 an vorbestehenden Grunderkrankungen. Das entspricht 15% der stationären Aufnahmen.

In der elektronischen Krankenakte waren folgende Grunderkrankungen vermerkt: (Tabelle 7)

Grunderkrankung	Anzahl der PatientInnen
Entwicklungsrückstand	8
Kardiale Vorerkrankungen	5
Erkrankungen der Atemwege	3
Nierenerkrankungen	3
Stoffwechselerkrankungen	2
Sichelzellanämie	1
Osteosarkom	1
Trisomie 21	1
Dystrophie	1

Tabelle 7: Bestehende Grunderkrankungen bei stationär aufgenommenen PatientInnen

## 6.2.5 Aufnahmegründe

Der Hauptgrund für stationäre Aufnahmen war zur Observanz bei hohem Fieber. 55 von 166 PatientInnen wurden aus diesem Grund aufgenommen, dies entspricht fast einem Drittel der Aufnahmen. Als zweitwichtigster Grund wird mit 32 Aufnahmen Atemnot genannt, das entspricht 18,5%. Mit 20 (11,6%) Aufnahmen, steht als Aufnahmegrund ein Fieberkrampf an dritter Stelle, gefolgt von Trinkverweigerung/Dehydratation mit 17 (9,8%) Aufnahmen und Durchfall und Erbrechen mit 16 (9,3%) Aufnahmen.

Die oben genannten Aufnahmegründe sind für insgesamt 81% der stationären Aufnahmen verantwortlich.

Die restlichen 19% setzen sich zusammen aus: Chronischen Vorerkrankungen (7 Aufnahmen), AZ-Verschlechterung (vier Aufnahmen), Myositis (vier Aufnahmen), Sepsis (zwei Aufnahmen), Bluterbrechen (zwei Aufnahmen), Fraglicher Fieberkrampf (zwei Aufnahmen), Meningismuszeichen (zwei Aufnahmen), Verdacht auf Myokarditis (zwei Aufnahmen) und einer fraglichen Reaktion auf Tamiflu.

## 6.2.6 Dauer der stationären Behandlung

Die Dauer des stationären Aufenthalts unterschied sich stark je nach Grund der Aufnahme und bestehenden Vorerkrankungen.

Die Spannweite erstreckte sich dabei von einem Tag bis zu 26 Tagen. Im Median verbrachten die PatientInnen zwei Tage auf einer pädiatrischen Station. (Abbildung 9)

Insgesamt verbrachten die PatientInnen 584 Nächte auf einer der Stationen der Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz.

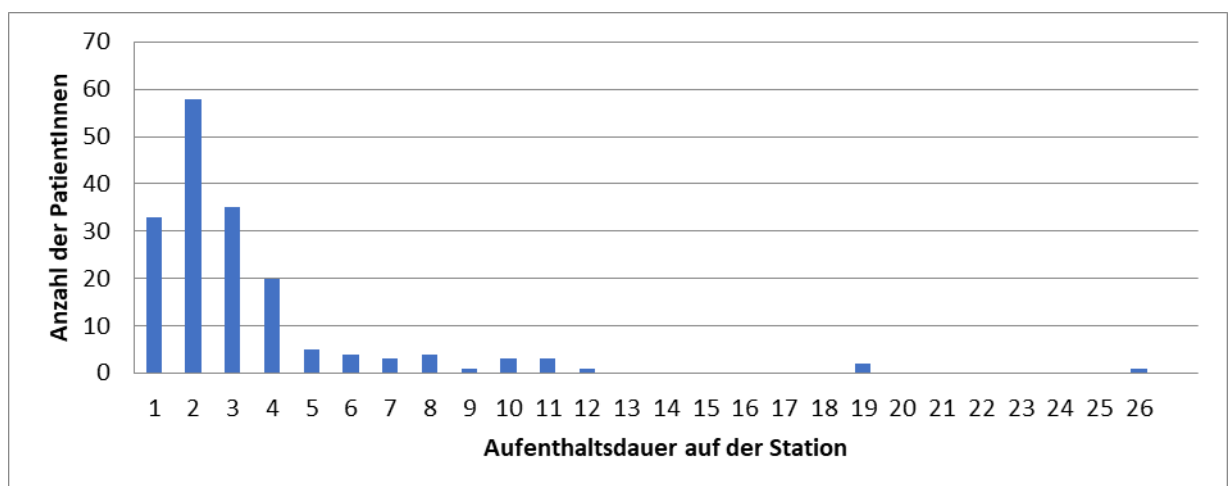


Abbildung 9: Dauer der stationären Behandlung

## 6.2.7 Nachweis – Art und Zeitpunkt

Die stationären PatientInnen unterschieden sich in der Art, mit der die Influenzaerkrankung nachgewiesen worden ist. Am öftesten wurde dabei zur Feststellung ein Influenzaschnelltest verwendet. (Tabelle 8)

Art des Nachweises	Anzahl der PatientInnen
Influenza-Schnelltest (SD Bioline Influenza AG A/B/A(H1N1) Pandemic)	144 (87%)
RT-PCR	18 (11%)
Influenza-Schnelltest + PCR	4 (2%)

**Tabelle 8: Art des Nachweises der Influenzainfektion**

Über zwei Drittel in Nachweise erfolgten schon in der Ambulanz, vor der stationären Aufnahme. (Tabelle 9)

Zeitpunkt des Nachweises	Anzahl der PatientInnen
In der Ambulanz	111 (67%)
Auf der Station	54 (33%)
Beim Kinderfacharzt	1 (<1%)

**Tabelle 9: Zeitpunkt des Nachweises der Influenzainfektion**

## 6.2.8 CRP und Leukozytenzahl

Anhand der im MEDOCS verfügbaren Laborwerte wurden die gemessenen Werte des C-reaktiven Proteins in mg/ml untersucht. Wenn mehrere Laboruntersuchungen durchgeführt wurden, wurde jeweils der höchste gemessene Wert verwendet.

In der Auswertung wurden die Werte von 165 PatientInnen erfasst, bei einem der stationären PatientInnen war kein CRP-Wert vermerkt.

Der niedrigste CRP-Wert lag unter der Nachweisgrenze. Der höchste gemessene Wert lag bei 124,5 mg/ml. Der Median betrug 8,4 mg/dl.

Aus den Laborresultaten wurde analog zum CRP-Wert auch die Leukozytenzahl im Blut ermittelt. Es waren die Leukozytenwerte von allen 166 stationär aufgenommenen PatientInnen verfügbar. Bei mehreren erfolgten Messungen wurde auch hier der höchste

gemessene Wert in die Berechnung eingeschlossen. Der niedrigste Wert betrug 2,1 G/l, der Maximalwert betrug 26,8 G/l. Der Median lag bei 7,18 G/l und das arithmetische Mittel bei 8,47 G/l.

### **6.2.9 Antibiotikagabe**

Anhand der ausgestellten Aufnahmebriefe und der Entlassungsbriefe wurde untersucht in wie vielen Fällen ein Antibiotikum verschrieben worden ist. Dabei zeigte sich, dass bei 18 von 166 PatientInnen (10,8%) bereits vor der stationären Aufnahme eine Therapie mit einem Antibiotikum durch einen Kinderarzt angeordnet wurde.

Während des Krankenhausaufenthaltes wurde bei 48 von 166 PatientInnen eine Antibiotikatherapie eingeleitet. Dies entspricht 29% der PatientInnen.

Ausgenommen von der Auswertung wurde die Gabe von Antibiotika, die nicht auf die Behandlung von respiratorischen Symptomen abzielte, wie die Verschreibung von Gentamycinpräparaten bei Konjunktivitis.

### **6.2.10 Behandlung mit Oseltamivir**

Weiters wurden anhand der Entlassungsbriefe und der elektronisch verfügbaren Fieberkurven die Anzahl der Behandlungen mit Oseltamivir festgehalten. Eine Verschreibung von Oseltamivir erfolgte bei 56 von 166 PatientInnen, das entspricht 33,7%. 19 PatientInnen waren unter einem Jahr alt.

Das maximale Alter bei der Verschreibung lag bei 13 Jahren, im Mittelwert waren die PatientInnen 2,6 Jahre alt. Der Median beträgt ein Jahr.

Für die Behandlung mit Neuraminidasehemmern, in erster Linie mit Oseltamivir gibt es Guidelines der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz, dabei wird die Indikation je nach bereits bestehender Dauer der Erkrankung gestellt (Siehe 3.1)

### **6.2.11 Entlassungsdiagnosen**

Anhand der elektronisch verfügbaren Entlassungsbriefe wurden die dort vermerkten Entlassungsdiagnosen untersucht.

Die am öftesten gestellte Entlassungsdiagnose war Influenza A mit 98 Fällen. Danach folgte Influenza B mit 44 Fällen. Eine nachgewiesene Influenza ohne Vermerk des Subtyps war in 3 Entlassungsbriefen zu finden, eine Doppelinfektion mit Influenza A und B in einem Fall.

Fieberkrämpfe infolge einer Influenzaerkrankung wurde in 11 Fällen, Erkrankungen der Atemwege in 8 Fällen als Entlassungsdiagnose angeführt. In 6 Fällen wurden verschiedenartige Erkrankungen wie Stoffwechselerkrankungen oder Nierenerkrankungen vermerkt, diese werden hier als Andere Erkrankungen zusammengefasst. Ein Fall einer Meningoenzephalitis wurde im Entlassungsbrief notiert.

In einem Fall war als Entlassungsdiagnose Exitus Letalis aufgrund einer akut nekrotisierenden Enzephalitis vermerkt. (siehe 6.4.1) (Abbildung 10)

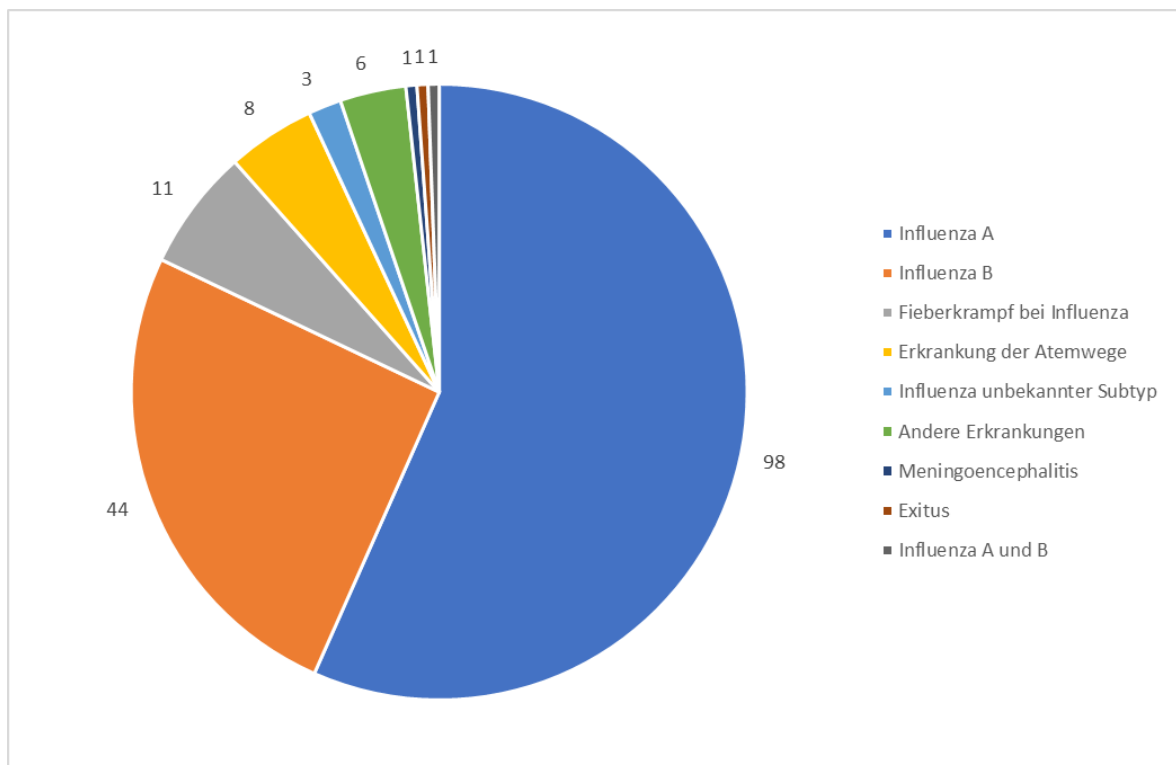


Abbildung 10: Entlassungsdiagnosen

## 6.3 Intensivstation

### 6.3.1 PatientInnencharakteristika

An der Intensivstation der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde wurden insgesamt 13 PatientInnen mit nachgewiesener Influenza aufgenommen.

Dabei handelte es sich in 10 Fällen um eine Influenza A und in 3 Fällen um eine Influenza B.

Das Alter der hospitalisierten PatientInnen lag zwischen 0 und 9 Jahren, im Median waren die PatientInnen 1 Jahr alt.

Die minimale Aufenthaltsdauer der PatientInnen auf der Intensivstation betrug zwei Tage. Der längste Aufenthalt auf der Intensivstation dauerte 19 Tage. Der Median lag bei 6 Tagen. Von den 13 aufgenommenen PatientInnen wurden 10 aufgrund der Auswirkungen der Influenza auf der Intensivstation behandelt. 3 weitere PatientInnen wurden aufgrund anderer Ursachen hospitalisiert. Die anderen Gründe für eine Aufnahme waren: Eine Patientin mit einer Verbrühung, ein Patient aufgrund einer chronischen Nierenerkrankung, ein Patient wegen einer Pyelonephritis/Urosepsis.

Unter den intensivpflichtigen Patientinnen waren drei mit einer vorbestehenden Grunderkrankung; ein Patient mit einer chronischen Nierenerkrankung, und zwei PatientInnen mit einem Entwicklungsrückstand.

### 6.3.2 Co-Infektionen

Die elektronisch verfügbaren Fieberkurven und Laborberichte wurden auf zusätzliche nachgewiesene Infektionen untersucht. Unter den auf der Intensivstation aufgenommenen PatientInnen wurde bei 5 von 13 PatientInnen keine weitere Infektion mit einem anderen Erreger festgestellt. (Tabelle 10)

Bei 8 von 13 PatientInnen konnte ein positiver Keimnachweis erfolgen.

Erreger	Anzahl der PatientInnen
Boca-Virus	2
Unklarer bakterieller Infekt, nicht spezifiziert	2
Cytomegalievirus	1
Haemophilus Influenzae	1
Streptokokken	1
Staphylococcus Aureus	1

Tabelle 10: Erfolgte Erregernachweise

### 6.3.3 Beatmung

Es wurde untersucht in wie vielen Fällen eine Beatmung notwendig war.

Dabei zeigte sich, dass 2 von 13 PatientInnen endotracheal beatmet werden mussten. Ein Patient musste 9 Tage beatmet werden, davon vier Tage mittels Hochfrequenz Bi-Level-Jetbeatmung und weitere fünf Tage mittels normaler endotrachealer Beatmung.

Anschließend erfolgte eine nichtinvasive high-flow Sauerstoff-Therapie über neun Tage (mittels OptiFlow-System)

Bei einer weiteren Patientin wurde über 10 Tage eine normale endotracheale Beatmung durchgeführt.

Weiters wurden 3 der 13 intensivpflichtigen PatientInnen mittels OptiFlow bei der Atmung unterstützt. Davon ein Patient über vier Tage, ein Patient über 9 Tage und ein Patient über zehn Tage.

### **6.3.4 CRP**

Analog zur Feststellung des C-reaktiven Proteins auf der Normalstation wurde auch auf der Intensivstation die Werte für das CRP festgehalten. Der niedrigste gemessene Wert hierbei war 2,5 mg/ml, der Maximalwert betrug 305 mg/ml. Der Median lag bei 6,5 mg/ml, das arithmetische Mittel manifestierte sich bei 40,1 mg/ml

### **6.3.5 Leukozytenzahl**

Die Leukozytenwerte bei PatientInnen auf der Intensivstation gestaltet sich wie folgt; der niedrigste gemessene Wert beträgt 4,1 G/l, der Maximalwert 44,2 G/l. Der Median liegt bei 7,38 G/l und der arithmetische Mittelwert beträgt 11,56.

### **6.3.6 Antibiotikagabe**

Bei insgesamt 10 von 13 PatientInnen wurde die Therapie mit einem Antibiotikum begonnen, das entspricht 76,9%.

## ***6.4 Influenza-assoziierte Todesfälle in Österreich***

### **6.4.1 Todesfall in Graz**

Eine viereinhalb jährige Patientin wird in der Nacht auf den 15.12. 2017 (00:30) in der Notfallambulanz der Univ.- Klinik f. Kinder- u. Jugendheilkunde Graz vorstellig. Die Eltern berichten über hohes Fieber seit 12.12. mit bis zu 40°C, welches sich jedoch mithilfe von Antipyretika gut senken ließ. Die Patientin hatte keinerlei Vorerkrankungen. Das Mädchen

hat zwei Zwillingenbrüder, die in den Tagen davor einen akuten Infekt mit 41°C Fieber zeigten. Vor der Vorstellung in der Ambulanz hatte das Mädchen zehnmal erbrochen und fünfmal flüssigen Stuhl. Die Patientin war zu dem Zeitpunkt nicht gegen Influenza geimpft.

**(15.12.2017)**

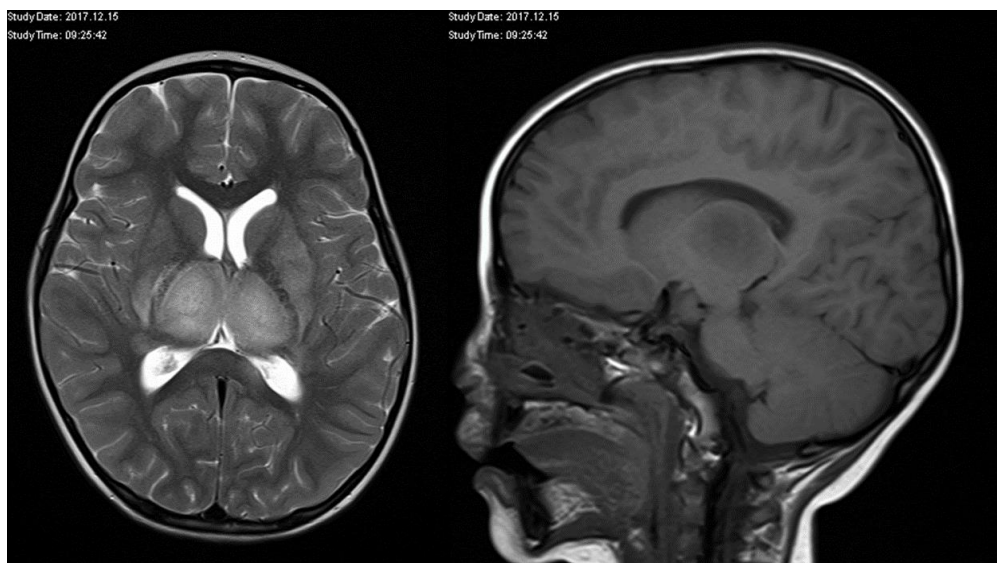
Die Patientin wurde stationär aufgenommen. Als Aufnahme- und Diagnosediagnose wurde eine Gastroenteritis gestellt. Ein in der Ambulanz durchgeführter Influenzaschnelltest (mittels SD BIO LINE Influenza Ag A/B/A (H1N1) Pandemic) zeigte sich negativ.

Gegen 3:20 zeigte das Mädchen keine adäquate Reaktion auf Ansprache mehr, sie zeigte sich müde und matt. Sie präsentierte sich mit einem GCS von 13, erhöhten Strecktendenzen und einem erhöhten Muskeltonus der oberen und unteren Extremität. Es wurde eine Therapie mit Levetiracetam begonnen. Eine durchgeführte Lumbalpunktion zeigte eine erhöhte Zellzahl im Liquor Cerebrospinalis. Eine Therapie mit Aciclovir wurde ebenfalls begonnen. Es erfolgte ein Schädel-MR. (Abbildung 11)

Um 4:50 hatte die Patientin tonisch-klonische Anfälle. Es erfolgte die intravenöse Verabreichung von Lorazepam. Auch eine Therapie mit Ceftriaxon intravenös und Oseltamivir wurde angefangen. Der CRP-Wert war zu diesem Zeitpunkt 2,3, der Procalcitoninwert erhöht auf 59 und der Interleukin-6-Wert lag bei 9,1.

Der Procalcitoninwert und der Interleukin-6-Wert blieben ebenfalls niedrig. Die Patientin verschlechterte sich jedoch neurologisch immer weiter.

Im Nasensekret der Patientin konnten Bocaviren und Influenza A-Viren nachgewiesen werden.



**Abbildung 11: Schädel-MR vom 15.12.2017**

**(16.12.2017)**

Im weiteren Verlauf kam es zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustands. Der GCS wurde auf 5-6 geschätzt. Es erfolgte eine neurologische Intensivbehandlung mit Intubation und Beatmung und der Gabe von Mannit, hypertoner NaCl-Lösung, Urbason und Immunglobulinen.

**(19.12.2017)**

In einem am 19.12. durchgeführten MR zeigte sich eine Kompression des dorsalen Anteils des dritten Ventrikels und des Aquaeductus mesencephali. (Abbildung 12) Es wurde eine Volumenzunahme des supratentoriellen Ventrikelsystems mit Zeichen einer transependymalen Liquorbewegung als Ausdruck einer intraventrikulären Hirndrucksteigerung beschrieben. Die äußeren Liquorräume schienen in Folge des Hirnödems nahezu verstrichen.



**Abbildung 12: Schädel-MR vom 19.12.2017**

**(22.12.2017)**

Ein am 22.12. durchgeführtes Schädel-MR zeigt eine Progression der Erkrankung. (Abbildung 13)



Abbildung 13: Schädel-MR vom 22.12.2017

**(24.12.2017)**

In der Nacht vom 24.12 auf den 25.12 kam es zu einer plötzlichen erneuten Verschlechterung mit Hirndruckzeichen, plötzlich beidseitig maximal dilatierten Pupillen und völligem Verschwinden der Spontanmotorik ohne Ansprechen auf weitere Intensivierung der Hirndrucktherapie.

Am 25.12. zu Mittag wird schließlich eine Hirntoddiagnostik durchgeführt, die Patientin stirbt im Beisein der Familie. Als Todesursache wurde eine akut nekrotisierende Enzephalitis festgestellt.

Es erfolgte ein zweimaliger Nachweis von Influenzaviren vom Typ A (H1N1) pdm09 aus dem Trachealsekret. Im Liquor Cerebrospinalis konnten keine Influenzaviren nachgewiesen werden.

#### **6.4.2 Weitere Influenza-assoziierte Todesfälle in Österreich**

Um einen Überblick über die Influenza-assoziierte Mortalität in Österreich zu erhalten, wurden alle 50 österreichischen pädiatrischen Kliniken kontaktiert. Davon antworteten 33 Einrichtungen. Es wurden neun Todesfälle gemeldet, bei denen eine Influenzainfektion nachgewiesen worden war. Das mediane Alter zum Todeszeitpunkt betrug vier Jahre. Fünf PatientInnen waren männlich, vier Patientinnen weiblich. Sechs Kinder hatten eine

Vorerkrankung aufzuweisen, fünf davon waren von einer Entwicklungsverzögerung, ein Kind von einem angeborenem Autoinflammationssyndrom betroffen.

Die Todesursache war in vier Fällen ein Akutes Respiratory Distress Syndrome, in zwei Fällen Atemstillstand und in einem Fall eine Pneumonie.

Die meisten PatientInnen waren vom Influenzavirus Typ A betroffen, (7 von 13 Fällen), ein Patient war mit Influenza B infiziert und ein weiterer hatte eine Doppelinfection mit beiden Stämmen (A und B).

## **7 Diskussion**

### ***7.1 Verlauf der Grippesaison 2017/18***

Ziel dieser Diplomarbeit war die Aufarbeitung aller stationären und ambulanten Fälle, da es in der Saison 2017/18 im Vergleich zu den Vorjahren zu mehr stationären Aufnahmen aufgrund von Influenza an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz gekommen ist.

Die Stärke der Influenzasaison war nicht nur in Graz außergewöhnlich mit 173 influenza-bedingten stationären Aufenthalten. Beachtenswert ist die Anzahl der Nächte, die alle stationär aufgenommenen PatientInnen in Summe auf einer der Stationen der Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz verbrachten, sie beträgt 584.

Auch das Robert-Koch-Institut berichtet von einer Steigerung der Fallzahlen (Meldewoche 40 2017: 333.567 gemeldete Infektionen, dazu im Vergleich Meldewoche 40 2016: 113.788 gemeldete Infektionen.) (79)

Das US-amerikanische CDC (American Centers for Disease Control and Prevention) spricht von einer ernsten Saison, mit einer Vielzahl von Hospitalisierungen und Todesfällen. (80)

Es gibt in Österreich mehrere Systeme zur epidemiologischen Überwachung der saisonalen und intersaisonalen Influenzafälle, darunter das klinische Sentinellensystem (basierend auf Meldungen von Influenza- oder ILI-Fällen durch Hausärzte in Wien, Graz und Innsbruck) und das virologische Sentinellensystem des DINÖ (Diagnostisches Influenza Netzwerk Österreich) das von der nationalen Referenzzentrale für Influenza-Epidemiologie der Medizinischen Universität Wien betrieben wird. (81)

Da eine spezifische Erfassung der Infektionen im pädiatrischen Bereich fehlt, ist es schwierig eine generelle Aussage über die Betroffenheit von Kindern durch die Grippewelle zu geben. Ohne eine flächendeckende Testung wird es immer eine hohe Dunkelziffer von Kindern mit Influenzainfektionen geben.

## **7.2 PatientInnencharakteristika**

Übereinstimmend mit den Risikogruppen für einen komplikationsreichen Verlauf betrug der Anteil, der am Klinikum für Kinder- und Jugendheilkunde Graz stationär aufgenommenen Kinder von ein bis fünf Jahren 82%, das entspricht 136 von 166 PatientInnen. Das mediane Alter lag bei 27 Monaten. Insbesondere Kinder unter zwei Jahren sind einem noch höheren Risiko ausgesetzt. 72/166 (42%) der stationär aufgenommenen PatientInnen waren zum Zeitpunkt der Aufnahme im ersten oder zweiten Lebensjahr. (30)

Auffallend war auch, dass viele der stationär aufgenommenen PatientInnen an einer bestehenden Grunderkrankung litten. 25/166 Kinder sind davon betroffen, das entspricht 15% der Aufnahmen.

Die Hauptgründe für eine stationäre Aufnahme waren zur Observanz bei hohem Fieber 55/173 (32%) PatientInnen und Atemnot 32/166 (18,5%) PatientInnen.

## **7.3 Virussubtypen der Saison 2017/18 im zeitlichen Verlauf**

Der vorherrschende Virussubtyp an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz war Influenza Typ A. In 69% der ambulanten Fälle konnte eine Influenza A Infektion nachgewiesen werden, sowie in 67% der stationären Fälle. Influenza B Infektionen machten 28% der ambulant nachgewiesenen Infektionen aus und 30% bei den stationären Aufnahmen. Bei ambulanten sowie stationären Fällen waren jeweils 3% der PatientInnen entweder auf beide Subtypen positiv getestet oder es wurde eine Testung mittels Schnelltest durchgeführt, ohne den Subtyp anzugeben.

Es zeigte sich ein typisches Bild der beiden Viruslinien im zeitlichen Verlauf, mit einer Dominanz des Typs Influenza A. In den meisten Influenzasaisonen kommt es zuerst zu einem Gipfel der Influenza A Infektionen, dem sich später ein Gipfel der Influenza B Infektionen anschließt. (3)

Der Höhepunkt der Influenza A-Infektionen wurde in der 52 KW 2017 erreicht und wurde gefolgt von einem Gipfel der Influenza B Infektionen. Der Höhepunkt an nachgewiesenen Infektionen mit Influenza Typ B wurde in der vierten bis sechsten Kalenderwoche erreicht. Dies widerspricht den Ergebnissen der Virologie der Medizinischen Universität Wien, die für diese Saison eine Dominanz der B-Linie mit 65% der nachgewiesenen Infektionen festgestellt hatte. Auch das zeitliche Auftreten der Infektionen mit dem Influenza A-Virus ist um mehrere Wochen nach hinten verschoben. (Abbildung 14) (52)

Auch eine Untersuchung, die auf den wöchentlichen Meldungen über Fallzahlen aus 24 europäischen Ländern beruht, kommt zu dem Ergebnis, dass die Saison 2017/18 hauptsächlich durch Influenza B geprägt war. Dort wird insgesamt von einer doppelt so hohen Zahl an Influenza B-Infektionen im Vergleich zu Influenza A-Infektionen ausgegangen. (4)

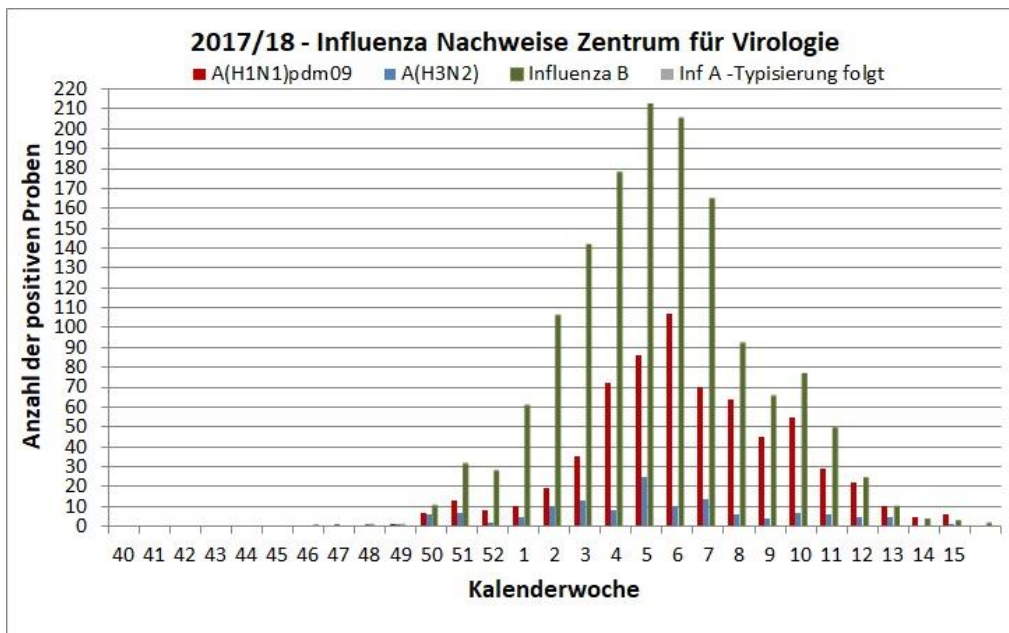


Abbildung 14: Influenza-Nachweise der Virologie der Medizinischen Universität Wien für die Saison 2017/18 (52)

#### 7.4 Aufnahmen auf der Intensivstation und Todesfälle

Alarmierend ist auch die hohe Zahl der Kinder, die im Verlauf ihres Aufenthalts aufgrund einer Verschlechterung der Influenzaerkrankung auf die Intensivstation verlegt wurden. 9 PatientInnen wurden intensivmedizinisch behandelt, 2 der Kinder mussten endotracheal beatmet werden, 3 weitere mussten mittels OptiFlow-System bei der Atmung unterstützt werden.

Es kam in Graz zu einem Todesfall aufgrund einer akuten nekrotisierenden Enzephalitis. 8 weitere Influenza-assoziierte Todesfälle ereigneten sich österreichweit. Im Median waren die Kinder 4 Jahre alt, 6 davon hatten eine zuvor bestehende Grunderkrankung. Zur Gegenüberstellung gibt es wenige Daten über die Anzahl von Todesfällen im pädiatrischen Bereich aus anderen Ländern. Das US-amerikanische CDC gibt für die Influenzasaison 2017/18 186 Influenza-assoziierte Todesfälle bei Kindern an. Im Bezug darauf war die Influenzasaison 2017/18 die folgenschwerste Saison bisher. Davon ausgenommen wurde die H1N1-Pandemie im Jahr 2009/10 mit 358 Influenza-assoziierten Todesfällen. Laut CDC waren annäherungsweise 80% der in der Saison 2017/18 verstorbenen Kinder nicht gegen die Influenza geimpft. (82)

## **7.5 Inflenzaimpfstoffe**

### **7.5.1 Wirksamkeit der Inflenzaimpfstoffe**

Inwieweit es möglich gewesen wäre schwere Fälle mit komplikationsreichen Verläufen mittels einer Schutzimpfung abzuwenden lässt sich im Nachhinein nicht mehr sagen.

Die Influenzaschutzimpfung gilt trotz jährlich schwankender Wirksamkeit als beste Methode um eine Erkrankung zu verhindern. (7)

Eine generelle Aussage über den Nutzen der Inflenzaimpfung zu treffen ist schwierig. Die Wirksamkeit variiert stark von Jahr zu Jahr, je nach Übereinstimmung der im Impfstoff enthaltenen Virenstämme mit den tatsächlich zirkulierenden Virenstämmen. Andere Faktoren die einen Einfluss auf den Impfschutz haben sind beispielsweise bestehende Grunderkrankungen, bestehende Infekte und vorausgehende Immunisierungen.

### **7.5.2 Durchimpfungsrate**

Es gilt zu sagen, dass die Durchimpfungsrate in Österreich diesbezüglich nicht nur im internationalen Vergleich sehr niedrig ist. Dieser Zustand besteht trotz einer eindeutigen Impfempfehlung für Kinder und der potentiellen Vermeidbarkeit einer Ansteckung mittels Immunisierung. Im Vergleich zu anderen Impfungen wie der Masern-Mumps-Röteln Impfung oder der FSME, hinkt die Bereitschaft sich gegen Influenza impfen zu lassen in Österreich weit hinterher. (77)

Die bei der Telefonumfrage festgestellte Tatsache, dass 0,8% der stationär aufgenommenen Kinder eine Impfung erhalten hatten, passt in dieses Bild.

Dazu muss gesagt werden, dass vorher schon mit einer sehr niedrigen Durchimpfungsrate unter den stationär aufgenommenen PatientInnen gerechnet worden ist, da eine Influenzaschutzimpfung in den meisten Fällen zum Schutz vor der Erkrankung führt.

Gründe für eine Ablehnung der Schutzimpfung sind vor Allem eine Verkennung der Schwere der Erkrankung. Dies hat vornehmlich für Personen aus Risikogruppen teils schwerwiegende Folgen, da so auch keine Herdenimmunität eintreten kann. Eine generelle Impfmüdigkeit bezüglich der Influenzaschutzimpfung lässt sich auch mit einer Uneinigkeit im Gesundheitswesen über die Wichtigkeit einer solchen Intervention begründen. Als weitere Gründe werden fehlendes Marketing und eine fehlende Kostenrückerstattung genannt. (76)

#### **Limitationen dieser Datenanalyse:**

Die Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit der IIV und LAIV können keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben. In der Literatur finden sich immer Studien über klar definierte Influenzasaisonen, in denen die Übereinstimmung zwischen den im Impfstoff enthaltenen und den tatsächlich zirkulierenden Virenstämmen unterschiedlich stark ist.

Bezüglich der Umfrage den Impfstatus betreffend, kann man die generelle Durchimpfungsrate mit der Influenzaschutzimpfung in Österreich kaum wiedergeben.

Auch limitierend ist der Fakt, dass die Umfrage nur unter hospitalisierten PatientInnen stattgefunden hat. Eine weitere Limitation betrifft die Umfrage zum Thema Influenzabedingte Todesfälle unter allen österreichischen Kinderkliniken. Dort antworteten nur 66% der Zentren. Außerdem ist nicht klar inwieweit andere Zentren eine standardmäßige Testung mittels Influenzaschnelltest oder PCR durchgeführt haben.

## **7.6 Schlussfolgerung**

Alles in Allem kann man von einer schweren Influenzasaison 2017/18 sprechen. Es kam österreichweit zu einer Vielzahl an Klinikaufenthalten und auch zu 9 Todesfällen junger PatientInnen, die mit Influenza assoziiert waren.

Auffallend war, dass sich bezüglich der Virussubtypen an den Stationen der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz ein anderes Bild zeigte als im

europäischen Vergleich und auch zu den Daten des Zentrums für Virologie der Medizinischen Universität Wien. Dort waren überwiegend Influenza B Viren nachgewiesen worden, während in Graz Infektionen mit Influenza A überwogen.

Die Influenzaschutzimpfung hat in Österreich keinen guten Ruf, somit ist die Durchimpfungsrate im internationalen Vergleich immer noch sehr niedrig. Teilweise lässt sich dies wohl auch auf das Ausblenden der Schwere der Erkrankung zurückführen. Dies zeigt sich auch, wenn man die Durchimpfungsrate mit denen von FSME oder Masern-Mumps-Röteln vergleicht. Dass es Jahr für Jahr zu so einer Vielzahl an Erkrankungen kommt, könnte man durch eine Erhöhung der Durchimpfungsrate entgegenzuwirken.

Es wäre wünschenswert, dass vor Allem durch das medizinische Personal vermehrt Anstrengungen unternommen würden, diesen Zustand zu ändern.

Jährliche Influenzaschutzimpfungen sollten demnach vor Allem bei Risikogruppen und medizinischem Personal verstärkt durchgeführt werden, um eine Vielzahl von Erkrankungen zu vermeiden.

Abschließend zu erwähnen ist neben den gravierenden gesundheitlichen Folgen für einzelne Personen der jedes Jahr entstehende volkswirtschaftliche Schaden der Influenza enorm. Dieser setzt sich zusammen aus Kosten für ambulante und stationäre Behandlungen sowie durch viele Fehlzeiten am Arbeitsplatz die eine Grippewelle nach sich zieht. (80)

## 8 Literaturverzeichnis

1. Plotkin SA, Orenstein W, Offit PA, Edwards KM. Plotkin's Vaccines. 7th ed. 2017. 456–510 p.
2. Lafond KE, Nair H, Rasooly MH, Valente F, Booy R, Rahman M, et al. Global Role and Burden of Influenza in Pediatric Respiratory Hospitalizations, 1982–2012: A Systematic Analysis. *PLoS Med.* 2016;13(3):1–19.
3. Caini S, Andrade W, Badur S, Balmaseda A, Barakat A, Bella A, et al. Temporal patterns of influenza A and B in tropical and temperate countries: What are the lessons for influenza vaccination? [Internet]. Vol. 11, *PLoS ONE*. 2016 [cited 2019 Jan 26]. p. e0152310. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4816507/>
4. Nielsen J, Vestergaard LS, Richter L, Schmid D, Bustos N, Asikainen T, et al. European all-cause excess and influenza-attributable mortality in the 2017/18 season: should the burden of influenza B be reconsidered? *Clin Microbiol Infect.* 2019;11.
5. Zentrum für Virologie der Medizinischen Universität Wien. Influenza - Projekt Diagnostisches Influenzanezwerk Österreich (DINÖ) -Vorhergehende Saisonen [Internet]. [cited 2019 Jan 19]. Available from: <https://www.virologie.meduniwien.ac.at/wissenschaft-forschung/virus-epidemiologie/influenza-projekt-diagnostisches-influenzanezwerk-oesterreich-dinoe/vorhergehende-saisonen/>
6. Lowen AC, Steel J. Roles of Humidity and Temperature in Shaping Influenza Seasonality. *J Virol.* 2014;88(14):7692–5.
7. World Health Organization. Influenza (Seasonal): fact sheet [Internet]. World Health Organization. 2018 [cited 2019 Jan 21]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
8. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet.* 2018;
9. Molinari NAM, Ortega-Sanchez IR, Messonnier ML, Thompson WW, Wortley PM, Weintraub E, et al. The annual impact of seasonal influenza in the US: Measuring disease burden and costs. *Vaccine.* 2007;25(27):5086–96.
10. Ruf BR, Knuf M. The burden of seasonal and pandemic influenza in infants and children. *Eur J Pediatr.* 2014;173(3):265–76.
11. Usonis V, Anca I, André F, Chlibek R, Ivaskeviciene I, Mangarov A, et al. Central European Vaccination Advisory Group (CEVAG) guidance statement on recommendations for influenza vaccination in children. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2010;10:168. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=20546586%5Chttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&NEWS=N&AN=20546586>
12. Neuzil KM, Hohlbein C, Zhu Y. Illness Among Schoolchildren During Influenza Season [Internet]. Vol. 156, *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2002 [cited 2019 Jan 15]. p. 986. Available from: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpedi.156.10.986>
13. Petrie JG, Ohmit SE, Cowling BJ, Johnson E, Cross RT, Malosh RE, et al. Influenza Transmission in a Cohort of Households with Children: 2010-2011. *PLoS One.* 2013;8(9):2010–1.

14. Halloran ME, Longini IM. Community studies for vaccinating schoolchildren against influenza. *Science* (80- ). 2006;311(5761):615–6.
15. Viboud C, Boëlle PY, Cauchemez S, Lavenu A, Valleron AJ, Flahault A, et al. Risk factors of influenza transmission in households. *Br J Gen Pract*. 2004;54(506):684–9.
16. Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonsen L, Tashiro M. The Japanese Experience with Vaccinating Schoolchildren against Influenza. *N Engl J Med*. 2002;344(12):889–96.
17. Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet*. 2005;354:1277–82.
18. Berner R, Buda S, Harder T, Heininger U, Lehnert R, Mielke M, et al. Influenza - Prävention, Diagnostik, Therapie und öffentliche Gesundheit [Internet]. Urban & Fischer; 2009 [cited 2019 May 20]. 55–79 p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9783437245305100040>
19. Centres for Disease Control and Prevention (CDC). Types of Influenza Viruses - Seasonal Influenza (Flu) [Internet]. Centres for Disease Control and Prevention. 2017 [cited 2019 Feb 12]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>
20. Biere B, Bauer B, Schweiger B. Differentiation of influenza b virus lineages yamagata and victoria by real-time PCR. *J Clin Microbiol*. 2010;48(4):1425–1427.
21. Webster RG, Govorkova EA. Continuing challenges in influenza. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1323(1):115–39.
22. Cox NJ, Subbarao K. Global Epidemiology of Influenza: Past and Present. *Annu Rev Med*. 2000;407–21.
23. Kim H, Webster RG, Webby RJ. Influenza Virus: Dealing with a Drifting and Shifting Pathogen. *Viral Immunol*. 2018;31(2):174–83.
24. Brankston G, Gitterman L, Hirji Z, Lemieux C, Gardam M. Transmission of influenza A in human beings. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(4):257–65.
25. Centers for Disease Control and Prevention. CDC - Seasonal Influenza (Flu) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2014 [cited 2019 Jan 8]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/about/disease/spread.htm>
26. Hayden F, DeJong M. Human influenza: Pathogenesis, clinical features, and management. In: *Textbook of Influenza*. 2013. p. 371–3914.
27. Herold G, et al. Influenza (Epidemische Grippe). In: *HEROLD Innere Medizin 2017*. 2017. p. 875–7.
28. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, Szilagyi P, Staat MA, Iwane MK, et al. The Underrecognized Burden of Influenza in Young Children. *N Engl J Med*. 2006;355(1):31–40.
29. Kondrich J, Rosenthal M. Influenza in children. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29(3):297–302.
30. Neuzil KM, Zhu Y. Burden of Interpandemic Influenza in Children Younger than 5 Years: A 25-Year Prospective Study. *J Infect Dis*. 185:147–52.
31. Kimon C Zachary M. Treatment of seasonal influenza in adults [Internet]. UpToDate. 2018 [cited 2019 Feb 10]. p. 1–35. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-seasonal-influenza-in-adults>
32. Nokleby H, Nicoll A. Risk groups and other target groups - Preliminary ECDC guidance for developing influenza vaccination recommendations for the season 2010-11. *Eurosurveillance*. 2010;15(12):1–4.
33. Mistry RD, Fischer JB, Prasad PA, Coffin SE, Alpern ER. Severe Complications in Influenza-like Illnesses. *Pediatrics*. 2014;134(3):e684–90.
34. Britton PN, Dale RC, Blyth CC, Macartney K, Crawford NW, Marshall H, et al. Influenza-associated Encephalitis/Encephalopathy Identified by the Australian

- Childhood Encephalitis Study 2013-2015. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(11):1021–6.
35. European Centre for Disease Prevention and Control - EU case definitions [Internet]. Official Journal of the European Union. 2018 [cited 2019 Jan 17]. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/surveillance-and-disease-data/eu-case-definitions>
  36. Monto AS, Gravenstein S. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med.* 2000;160(21):3243–7.
  37. Casalegno JS, Eibach D, Valette M, Enouf V, Daviaud I, Behillil S, et al. Performance of influenza case definitions for influenza community surveillance: Based on the French influenza surveillance network GROG, 2009-2014. *Eurosurveillance.* 2017;
  38. Woźniak-Kosek A, Kempieńska-Mirosławska B, Hoser G. Detection of the influenza virus yesterday and now. *Acta Biochim Pol.* 2014;61(3):465–470.
  39. Chartrand C, Leeftang MMG, Minion J, Brewer T, Pai M. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;156(7):500–11.
  40. Kim DK, Poudel B. Tools to detect influenza virus. *Yonsei Med J.* 2013;54(3):560–6.
  41. Alves GMG, Augusta RCSM, JL A da CA. Amantadine and rimantadine for influenza A in children and the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014;(11). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002745.pub4/abstract>
  42. Adam D, Doerr HW, Link H, Lode H. *Die Infektiologie.* 2003. 1485 p.
  43. ECDC. Expert opinion on neuraminidase inhibitors for the prevention and treatment of influenza. Review of recent systematic reviews and meta-analyses. *Eur Cent Dis Prev Control* [Internet]. 2017;43. Available from: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Scientific-advice-neuraminidase-inhibitors-2017.pdf>
  44. Jefferson T, Ma J, Doshi P, Cb DM, Hama R, Mj T, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children (Review). *Cochrane.* 2015;(4):563.
  45. Saunders-Hastings P, Crispo JAG, Sikora L, Krewski D. Effectiveness of personal protective measures in reducing pandemic influenza transmission: A systematic review and meta-analysis. *Epidemics* [Internet]. 2017;20:1–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.epidem.2017.04.003>
  46. Beyer W, Palache A, Osterhaus A. Antigenic and genetic characterization of the haemagglutinins of recent cocirculating strains of influenza B virus. *J Gen Virol.* 1992;73(10):2737–42.
  47. Belshe RB. The need for quadrivalent vaccine against seasonal influenza. *Vaccine.* 2010;28(SUPPL. 4):45–53.
  48. Centers for Disease Control and Prevention. ACIP votes down use of LAIV for 2016-2017 flu season [Internet]. 2016 [cited 2019 Feb 12]. Available from: <https://www.cdc.gov/media/releases/2016/s0622-laiiv-flu.html>
  49. Russell CA, Jones TC, Barr IG, Cox NJ, Garten RJ, Gregory V, et al. Influenza vaccine strain selection and recent studies on the global migration of seasonal influenza viruses. *Vaccine.* 2008;26(SUPPL. 4):31–4.
  50. Brauer R, Chen P. Influenza Virus Propagation in Embryonated Chicken Eggs. *J Vis Exp* [Internet]. 2015;(97):1–6. Available from: <http://www.jove.com/video/52421/influenza-virus-propagation-in-embryonated-chicken-eggs>
  51. Suzuki Y, Odagiri T, Tashiro M, Nobusawa E. Development of an influenza A master virus for generating high-growth reassortants for A/Anhui/1/2013(H7N9)

- vaccine production in qualified MDCK cells. *PLoS One*. 2016;11(7):1–14.
52. Zentrum für Virologie der Medizinischen Universität Wien. Influenza - Projekt Diagnostisches Influenzanzetzwerk Österreich (DINÖ) - Zusammenfassung der Saison 2017/2018 [Internet]. [cited 2018 Nov 22]. Available from: <https://www.virologie.meduniwien.ac.at/wissenschaft-forschung/virus-epidemiologie/influenza-projekt-diagnostisches-influenzanzetzwerk-oesterreich-dinoe/vorhergehende-saisonen/saison-20172018/>
  53. Bundesministerium für Gesundheit und Frauen. Impfplan Österreich 2017; Version 1 [Internet]. 2017 [cited 2018 Nov 20]. Available from: [https://www.schularzt.at/fileadmin/user\\_upload/impfplan2017\\_allgemeiner\\_teil.pdf](https://www.schularzt.at/fileadmin/user_upload/impfplan2017_allgemeiner_teil.pdf)
  54. France EK, Glanz JM, Xu S, Davis RL, Black SB, Shinefield HR, et al. Safety of the trivalent inactivated influenza vaccine among children: A population-based study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(11):1031–6.
  55. Atmar RL, Keitel WA, Patel SM, Katz JM, She D, El Sahly H, et al. Safety and Immunogenicity of Nonadjuvanted and MF59-Adjuvanted Influenza A/H9N2 Vaccine Preparations. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2006;43(9):1135–42. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/508174>
  56. Barry DW, Mayner R., Hochstein HD. Comparative trial of influenza vaccines. II. Adverse reactions in children and adults. *Am J Epidemiol*. 1976;104(1):47–59.
  57. Domachowske JB, Pankow-Culot H, Bautista M, Feng Y, Claeys C, Peeters M, et al. A randomized trial of candidate inactivated quadrivalent influenza vaccine versus trivalent influenza vaccines in children aged 3-17 years. *J Infect Dis*. 2013;207(12):1878–87.
  58. Tamar Larsky D, Gina J, Terracciano DO. The Guillain-Barré Syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 Influenza vaccines. *N Engl J Med*. 2013;339(25):1797–802.
  59. Sivadon-Tardy V, Orlikowski D, Porcher R, Sharshar T, Durand MC, Enouf V, et al. Guillain-Barre syndrome and influenza virus infection. *Clin Infect Dis*. 2009;48(1):48–56.
  60. Ferdinands JM, Olsho LEW, Agan AA, Bhat N, Sullivan RM, Hall M, et al. Effectiveness of influenza vaccine against life-threatening RT-PCR-confirmed influenza illness in US children, 2010-2012. *J Infect Dis*. 2014;210(5):674–83.
  61. Centers for Disease Control and Prevention. Seasonal Influenza (Flu): Flu Vaccine Effectiveness: Questions and Answers for Health Professionals [Internet]. 2016. [cited 2019 Dec 10]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/effectivenessqa.htm#studies-differ>
  62. De Serres G, Skowronski DM, Wu XW, Ambrose CS. The test-negative design: Validity, accuracy and precision of vaccine efficacy estimates compared to the gold standard of randomised placebo-controlled clinical trials. *Eurosurveillance* [Internet]. 2013;18(37):1–9. Available from: <https://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V18N37/art20585.pdf>
  63. Fukushima W, Hirota Y. Basic principles of test-negative design in evaluating influenza vaccine effectiveness. *Vaccine* [Internet]. 2017;35(36):4796–800. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.003>
  64. Rondy M, Kissling E, Emborg H-D, Gherasim A, Pebody R, Trebbien R, et al. Interim 2017/18 influenza seasonal vaccine effectiveness: combined results from five European studies. *Eurosurveillance*. 2018;23(9):1–12.
  65. Neuzil KM, Dupont WD, Wright PF, Edwards KM. Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccines against influenza A infection, 1985 to 1990: the pediatric experience. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:733–40.

66. Hoberman A, Greenberg DP, Paradise JL, Rockette HE, Lave JR, Kearney DH, et al. Effectiveness of Inactivated Influenza Vaccine in Preventing Acute Otitis Media in Young Children: A Randomized Controlled Trial. *J Am Med Assoc.* 2003;290(12):1608–16.
67. Jain VK, Rivera L, Zaman K, Espos RA, Sirivichayakul C, Quiambao BP, et al. Vaccine for Prevention of Mild and Moderate-to-Severe Influenza in Children. *N Engl J Med.* 2013;369:2481–91.
68. Trial AR, Russell ML, Moss L, Fonseca K, Fox J, Aoki F, et al. Effect of Influenza Vaccination of Children on Infection Rates in Hutterite Communities. *Jama.* 2015;303(10):943–50.
69. Ashkenazi S, Vertruyen A, Arístegui J, Esposito S, McKeith DD, Klemola T, et al. Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared with inactivated influenza vaccine in young children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(10):870–9.
70. Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, Black S V., Walker RE, Hultquist M, et al. Live Attenuated versus Inactivated Influenza Vaccine in Infants and Young Children. *N Engl J Med [Internet].* 2007;356(7):685–96. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa065368>
71. Ambrose CS, Wu X, Knuf M, Wutzler P. The efficacy of intranasal live attenuated influenza vaccine in children 2 through 17 years of age: A meta-analysis of 8 randomized controlled studies. *Vaccine.* 2012;30:886–892.
72. Chung JR, Flannery B, Thompson MG, Gaglani M, Jackson ML, Monto AS, et al. Seasonal Effectiveness of Live Attenuated and Inactivated Influenza Vaccine. *Pediatrics.* 2016;137(2).
73. Poehling KA, Caspard H, Peters TR, Belongia EA, Congeni B, Gaglani M, et al. 2015–2016 vaccine effectiveness of live attenuated and inactivated influenza vaccines in children in the United States. *Clin Infect Dis.* 2018;66(5):665–72.
74. Caspard H, Mallory RM, Yu J, Ambrose CS. Live-Attenuated Influenza Vaccine Effectiveness in Children From 2009 to 2015–2016: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis [Internet].* 2017;4(3):1–9. Available from: <https://academic.oup.com/ofid/article-lookup/doi/10.1093/ofid/ofx111>
75. Ständige Impfkommission am Robert-Koch-Institut. Wissenschaftliche Begründung für die geänderte Empfehlung zur Anwendung von InfluenzaImpfstoffen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 – 17 Jahren. *Epidemiol Bull.* 2017;(35):384–5.
76. Kunze U, Böhm G, Groman E. Influenza vaccination in Austria from 1982 to 2011: a country resistant to influenza prevention and control. *Vaccine.* 31(44):5099–103.
77. Kunze U, Kunze M. The austrian vaccination paradox: Tick-borne encephalitis vaccination versus influenza vaccination. *Cent Eur J Public Health.* 2015;23(3):223–6.
78. Hoffmann K, Paget J, Wojczewski S, Katic M, Maier M, Soldo D. Influenza vaccination prevalence and demographic factors of patients and GPs in primary care in Austria and Croatia: A cross-sectional comparative study in the framework of the APRES project. *Eur J Public Health.* 2016;26(3):395–401.
79. Kochanek M, Böll B, Shimabukuro-Vornhagen A, Welte T, Wieland U, Pletz M, et al. The 2017/2018 influenza season—business as usual?: A statement of medical societies. *Internist.* 2018;59(10):1122–4.
80. Garten R, Blanton L, Elal AIA, Alabi N, Barnes J, Biggerstaff M, et al. Update: Influenza Activity in the United States During the 2017–18 Season and Composition of the 2018–19 Influenza Vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;
81. Nationale Referenzzentrale für Influenza-Epidemiologie. Jahresbericht Saison

- 2017/2018 [Internet]. 2018 [cited 2019 Aug 24]. p. 19. Available from:  
[https://www.sozialministerium.at/cms/site/attachments/6/4/2/CH3434/CMS1536924257498/nationale\\_referenzzentrale\\_fuer\\_influenza\\_2017\\_2018.pdf](https://www.sozialministerium.at/cms/site/attachments/6/4/2/CH3434/CMS1536924257498/nationale_referenzzentrale_fuer_influenza_2017_2018.pdf)
82. Centres for Disease Control and Prevention (CDC). Summary of the 2017-2018 Influenza Season [Internet]. 2018 [cited 2019 Aug 24]. Available from:  
<https://www.cdc.gov/flu/about/season/flu-season-2017-2018.htm>

# Anhang - Fragebogen

## Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 30, Telefon +43 (0) 316 385-DW., Fax +43 (0) 316 385-DW. Internet: <http://www.meduni-graz.at/kinderklinik>



Stmk. Krankenanstaltenges.m.b.H.

Medizinische-Universität Graz

Univ. Prof. Dr. Werner Zenz  
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde  
Medizinische Universität Graz  
Auenbruggerplatz 34/2  
8036 Graz  
Tel: +43(0)316-38514139  
werner.zenz@medunigraz.at

Sehr geehrte Frau/ Herr \_\_\_\_\_

Ihre Tochter/ Ihr Sohn war in der Saison 2017/18 PatientIn der Univ. Klinik für Kinder und Jugendheilkunde Graz aufgrund einer Infektion mit dem Influenzavirus (Grippevirus).

Aufgrund einer Vielzahl von zum Teil schwer verlaufenen Infektionen wollen planen wir die Verfassung einer Diplomarbeit an der Medizinischen Universität Graz mit dem Titel „Influenzainfektionen an der Univ. Klinik für Kinder und Jugendheilkunde in der Saison 2017/18“.

Dabei wollen wir dabei die anonymisierten Patientendaten vor allem nach Subtyp des Influenzavirus (Influenza A/ Influenza B), nach dem Alter und hinsichtlich des Zeitpunktes des stationären Aufenthalts analysieren.

Weiters planen wir eine **Telefonumfrage**, Ziel ist dabei die Erfassung des **Impfstatus bezüglich Influenza**, sprich ob Ihr Sohn/ Ihre Tochter in der Saison 2017/2018 gegen Influenza geimpft worden ist.

Hierbei sind wir auf ihre Mitarbeit angewiesen und fragen Sie deshalb ob wir uns telefonisch mit Ihnen in Verbindung setzen dürfen.

Die Telefonumfrage beschränkt sich ausschließlich auf die Frage ob Ihr Kind zum Zeitpunkt des stationären Aufenthalts gegen Influenza geimpft war und wenn ja, welcher Impfstoff dabei verwendet worden ist.

Sie werden dabei vom Verfasser der Diplomarbeit kontaktiert.

**Ihre Antworten unterliegen selbstverständlich der ärztlichen Schweigepflicht und werden gemäß des Datenschutzgesetzes anonymisiert behandelt und analysiert.**

**Die Teilnahme an der Telefonumfrage ist freiwillig**, Sie können einer telefonischen Kontaktaufnahme jederzeit widersprechen indem Sie dieses Schreiben nicht an uns retournieren.

Falls Sie einverstanden sind, bitten wir Sie uns Ihre Telefonnummer zukommen zu lassen in dem Sie diesen Brief an die Absendeadresse retournieren.

**Name des Patienten:** \_\_\_\_\_  
**Telefonnummer:** \_\_\_\_\_

Für Rückfragen stehe ich gerne unter der o. g. Telefonnummer oder per E-Mail zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen,

Univ. Prof. Dr. Werner Zenz