

*Fluenz_{TM} Tetra-Nasenspray in der Prävention der
saisonalen Influenza bei Kindern und Jugendlichen*

New Drugs-Statement

UNTER DER MITARBEIT VON
OÄ DR. SABINE RENNER, UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR KINDER- UND JUGENDHEILKUNDE, WIEN

EINLEITUNG

Jedes Jahr kommt es in den Herbst- und Wintermonaten zum Ausbruch von Grippewellen, die in ihrer Ausbreitung und Schwere erheblich variieren können. Während der saisonalen Influenza infizieren sich rund 5–15% der Bevölkerung mit dem Grippevirus, wobei die Inzidenz im Kindesalter mit bis zu 35% deutlich höher liegt [Paget et al., 2010]. Säuglinge und Kleinkinder sowie ältere Menschen ab 65 Jahren sind besonders gefährdet: Mehr als 60% aller Influenza-assoziierten Hospitalisierungen und rund 90% der Todesfälle fallen in diese Altersgruppen [Impfplan 2014].

Kinder weisen jedoch nicht nur hohe Erkrankungs-raten auf, sie tragen auch durch ihre zahlreichen sozialen Kontakte in Betreuungseinrichtungen, Schulen und in den Familien sowie durch ein alterstypisches hygienisches Verhalten entscheidend zur Ausbreitung der Virusinfektion bei. Aufgrund des noch nicht voll entwickelten Immunsystems können Säuglinge und Kleinkinder Inflenzaviren in hohen Konzentrationen bereits 6 Tage vor und noch bis zu 14 Tage nach Ausbruch der Erkrankung ausscheiden [Zimmerman, 2005; Ruf & Knuf, 2014].

Angesichts der hohen Krankheitslast, des erhöhten Risikos für Hospitalisierungen bei Säuglingen und Kleinkindern und der Rolle der Kinder als Virusüberträger empfiehlt die Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) der World Health Organization (WHO) in ihrem Positionspapier vom November 2012 die Erweiterung der nationalen Grippeimpfempfehlungen auf alle Kinder im Alter von 6 Monaten bis zum 5. Geburtstag [WHO, 2012]. Dadurch sollen nicht nur die Kinder dieser Altersgruppe geschützt werden, sondern auch Grippeübertragungen insgesamt vermindert werden. Je mehr Kinder geimpft sind, desto geringer ist die Übertragungs- und Erkrankungsrate nicht-geimpfter Mitmenschen („Herden-Immunität“) [Loeb et al., 2010].

In Österreich wird die jährliche Influenza-Impfung bereits seit Jahren allen Personen empfohlen, insbesondere u. a. Jugendlichen und Erwachsenen mit erhöhter Gefährdung infolge eines Grundleidens und für Personen >50 Jahren sowie für Betreuungspersonen, Personen aus Gesundheitsberufen und mit häufigem Publikumskontakt. Ebenfalls besonders dringlich wird die Impfung für alle Kinder ab dem 7. Lebensmonat empfohlen [Impfplan, 2014].

Im Jänner 2011 wurden von der europäischen Arzneimittelbehörde EMA erstmals ein trivalenter (Fluenz[®]) und im Dezember 2013 ein quadrivalenter (Fluenz_{TM} Tetra) attenuierter Lebendimpfstoff (LAIV) zur Influenzaprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen im Alter von zwei bis zum vollendeten 18. Lebensjahr zugelassen. Diese beiden Impfstoffe werden im Gegensatz zu den trivalenten Totimpfstoff-

fen (TIV) nasal appliziert, imitieren somit den natürlichen Infektionsweg und erzielen einen weitreichenden Schutz.

PATHOGENESE UND KLINISCHE SYMPTOMATIK DER INFLUENZA BEI KINDERN

Die Übertragung der Inflenzaviren erfolgt hauptsächlich durch Tröpfcheninfektion, ist aber auch durch direkten Kontakt und durch Schmierinfektion möglich. Die Inkubationszeit beträgt 1–4 Tage, in Einzelfällen kann es bis zu 7 Tage dauern, bis die ersten Symptome auftreten. Das Krankheitsbild der Influenza variiert vom afebrilen respiratorischen Infekt bis zu typischen schweren Verläufen mit plötzlich einsetzendem Fieber, Muskel- und Gliederschmerzen und erheblichem Krankheitsgefühl. Weiters können starke Kopf- und Halsschmerzen sowie ein Gefühl der Abgeschlagenheit auftreten.

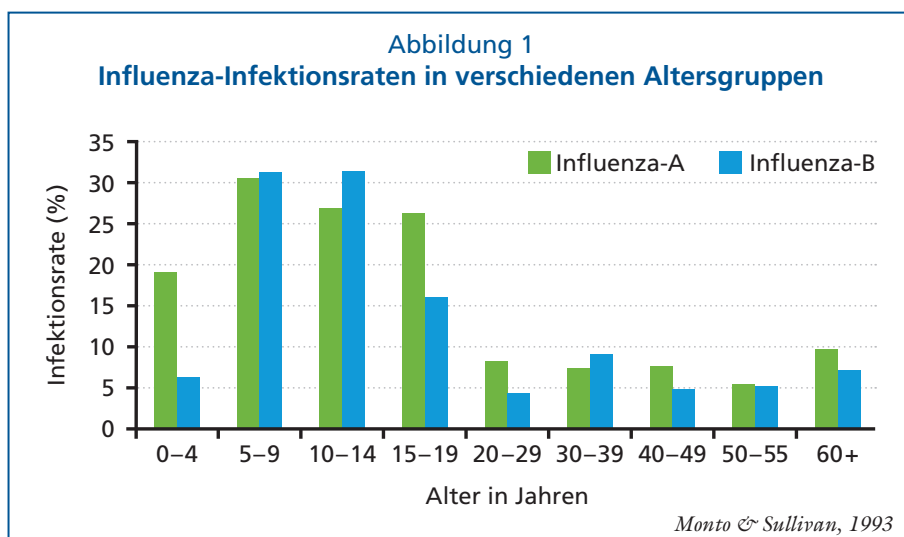
Die Influenza-typische Symptomatik bei Kindern unterscheidet sich gegenüber jener bei Erwachsenen: So können vor allem bei Kleinkindern Appetitlosigkeit, Apathie, Atemprobleme durch nasale Obstruktion, aber auch gastrointestinale Symptome dominieren. Außerdem tritt bei Kindern und Jugendlichen, insbesondere aber bei Säuglingen, hohes Fieber, häufig begleitet von Fieberkrämpfen, eher abrupt auf [OEGI-Consensus Statement 2010]. Bei unkomplizierten Verläufen kommt es nach 3–7 Tagen zu einer Entfieberung und Besserung der Symptome.

Der Verlauf der Influenza ist im Kindesalter oft schwerer als bei Erwachsenen. Insbesondere Kleinkinder sind von einer hohen Morbidität betroffen und müssen ebenso häufig wie ältere Menschen wegen Influenza hospitalisiert werden [Knuf, 2009]. Komplikationen bei Kindern sind Fieberkrämpfe, Enzephalopathie, Pneumonie, Tracheobronchitis, Sinusitis, Myokarditis und Otitis media [Knuf, 2009].

Aufgrund der Häufigkeit und Schwere der Influenza im Kindesalter sowie der besonderen Rolle der Kinder bei der Weiterverbreitung der Infektion kommt einer umfassenden und effektiven Impfprävention hohe Bedeutung zu.

Influenza-„Risikofaktor“ Kind

- Jeder Grippewelle geht ein Erkrankungsgipfel bei Kindern voraus.
- Aufgrund des erhöhten Infektionsrisikos von Kindern und ihrer Schlüsselrolle bei der Infektionsverbreitung hat die Influenza-Impfung in dieser Altersgruppe besondere Bedeutung.
- Jährlich kommt es österreichweit im Durchschnitt (abhängig von der Saison) zu ca. 1.000 influenzabedingten Todesfällen.
- Weltweit sterben nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) jährlich 500.000 bis 1.300.000 Menschen an den direkten Folgen von Influenza-Infektionen.
- Damit ist Influenza nicht nur eine der häufigsten, sondern auch eine der folgenschwersten Infektionskrankheiten.



Im Bereich der für das HA und die NA zuständigen Gene kommt es während der Vermehrung häufig zu kleineren schrittweisen Veränderungen (Punktmutationen; Kopierfehler; Antigendrift). Die große Anzahl der über das gesamte Genom verteilten Mutationen entsteht durch die hohe Fehlerrate der RNA-abhängigen RNA-Polymerase. Je ausgeprägter die Änderung des HA-Gens ist, desto geringer ist die Spezifität der ursprünglichen Immunantwort und umso höher sind die Überlebenschancen des Virus.

VERÄNDERBARKEIT DER INFLUENZA-A-VIREN – KONSEQUENZEN FÜR DIE HERSTELLUNG VON IMPFSTOFFEN

Die Influenza oder „echte“ Grippe wird durch Influenzaviren des Genus A und B (bei Kindern zu einem geringen Anteil auch durch Viren des Genus C) verursacht, die zur Familie der Orthomyxoviridae gehören. Wesentliche strukturelle Merkmale dieser Virusfamilie sind eine Virushülle und ein segmentiertes Genom, das aus acht einzelsträngigen RNA-Molekülen negativer Polarität besteht. Das Virusgenom kodiert je nach Virusstamm für 9–17 strukturelle und nichtstrukturelle Proteine, die zum Entstehen einer neuen Virusgeneration notwendig sind [Dubois et al., 2014].

Die Membranoberfläche von Influenza-A- und -B-Viren ist mit 200 bis 300 dieser Strukturelemente besetzt, die aus den beiden Glykoproteinen Hämagglutinin (HA) und Neuraminidase (NA) bestehen. Influenza-C-Viren tragen hingegen das Hämagglutinin-Esterase-Fusionsprotein (HEF) auf der Oberfläche. HA ermöglicht die Bindung des Virus an zelluläre Rezeptoren und somit das Eindringen in die Zelle, während NA am Ende des viralen Vermehrungszyklus für die Freisetzung von Tochtervirionen aus der infizierten Wirtszelle sorgt.

Die Segmentierung des Genoms bedingt insbesondere bei Influenza-A-Viren die Fähigkeit der genetischen Reassortierung bei Koinfektion der Wirtszelle mit zwei verschiedenen Influenza-A-Virusstämmen und ist somit für die ausgeprägte genetische Variabilität des Virus verantwortlich. Dieser Austausch von HA- und NA-Gensegmenten führt zur Entstehung völlig neuer Influenza-A-Subtypen, die der menschlichen Immunabwehr unbekannt sind (Antigenshift). Dies führt zu einer raschen Verbreitung und ist für den Ausbruch weltweiter Pandemien verantwortlich.

Da sich die so entstandenen Virus-Subtypen der Immunabwehr gegen bis dahin zirkulierende Stämme entziehen können, muss die Zusammensetzung der Influenzaimpfstoffe jährlich für einen oder mehrere der aktuell zirkulierenden humanpathogenen Influenzavirustämme angepasst werden.

Die Weltgesundheitsorganisation sowie der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) geben daher jährlich eine Empfehlung für die Zusammensetzung des Impfstoffes der kommenden Saison bekannt. Diese Empfehlung basiert auf den am häufigsten zirkulierenden Virusstämmen¹.

AKTIVE IMMUNISIERUNG DURCH IMPFUNG

Für die aktive Immunisierung standen bis 2011 nur verschiedene trivalente Totimpfstoffe zur Verfügung, die vorwiegend intramuskulär appliziert werden. Alle Impfstoffe enthalten Antigene der voraussichtlich zirkulierenden Influenzaviren von jeweils zwei A-Stämmen und einem B-Stamm, unterscheiden sich jedoch in ihrer Zusammensetzung in Hinblick auf den Eiweißgehalt, die sonstigen Bestandteile, die zum Teil enthaltenen Konservierungsstoffe und Adjuvantien sowie die Aufbereitung der Antigene. Nicht alle Impfstoffe sind für das gesamte Kindes- und Jugendalter zugelassen. Um einen ausreichenden Schutz zu erzielen, müssen impfnaive Kinder im Alter bis zu acht Jahren bei der erstmaligen Influenza-Impfung in der entsprechenden Influenza-Saison im Abstand von ca. vier Wochen zweimal geimpft werden. Die Wirksamkeit der Influenza-Impfstoffe ist nur dann gut, wenn die Antigene des Impfstoffs mit jenen der zirkulierenden Grippestämme gut übereinstimmen (Match). Bei einem Mismatch liegt die Wirksamkeit deutlich niedriger.

¹ Die Subtypisierung der Influenza-A-Viren erfolgt aufgrund von Oberflächenunterschieden innerhalb des HA und der NA (HA 1 bis 16 und NA 1 bis 9). Um die Zuordnung und Charakterisierung der Viren zu vereinheitlichen, führte die WHO 1980 eine standardisierte Nomenklatur für alle Influenza-Viren ein: Zuerst erfolgt die Nennung des Genus (A, B oder C), dann die Spezies, aus der das Virus isoliert wurde, gefolgt vom Ort der Isolation, der Isolationsnummer, dem Jahr der Isolation und dem Subtyp.

WIRKPRINZIP VON FLUENZ®/FLUENZ_{TM} TETRA

FluENZ_{TM} Tetra enthält die lebend-attenuierten Influenzaviren von 4 Stämmen – A/H1N1, A/H3N2 und beide B-Linien (B/Victoria-Linie & B/Yamagata-Linie) – und wird als Nasenspray appliziert. Der Impfstoff enthält keine Konservierungsstoffe und keine Adjuvantien.

Die Antigenstruktur der in FluENZ_{TM} Tetra enthaltenen attenuierten Influenzaviren (Hämagglutinin und Neuraminidase) entspricht der jährlich von der WHO empfohlenen Zusammensetzung für die nördliche Hemisphäre. Die attenuierten Influenzaviren sind im Genom so angepasst (kälteadaptiert), dass sie bei ca. 25 °C zur Vermehrung fähig sind, während die Replikation der Stämme insbesondere im Temperaturbereich von 38–39 °C stark limitiert ist. Infolgedessen können sich diese temperatursensitiven Impfviren nur in den oberen Atemwegen, insbesondere im Nasopharynx vermehren. Die Eigenschaften der Impfviren werden durch insgesamt 8 Gensegmente bestimmt. Die sogenannten Master-Donor-Virus-Stämme enthalten 6 angepasste Gensegmente, die für Attenuierung, Kälteadaptation und Temperatursensitivität sorgen. Diese werden mit 2 Gensegmenten kombiniert, die für das Hämagglutinin und die Neuraminidase der laut WHO entsprechenden aktuellen Wildtypvirus-Stämme kodieren (Abbildung 2). Intranasal angewendet stimuliert der Impfstoff die Immunabwehr auf dem natürlichen Infektionsweg. Neben der Induktion einer lokalen mukosalen und zellulären Immunabwehr kommt es auch zu einer systemischen zellulären und humoralen Immunantwort (Abbildung 3) [Esposito & Principi, 2011; Cox et al., 2004].

FluENZ® und FluENZ_{TM} Tetra sind die ersten speziell für Kinder und Jugendliche zugelassenen intranasalen Influenza-Lebendimpfstoffe, die über den natürlichen, nasalen Infektionsweg eine mukosale Immunität (mittels IgA-Antikörpern) aufbauen und zusätzlich eine T-Zell-vermittelte Immunität erzeugen. Damit entsteht ein effektiver und langanhaltender Immunschutz gegen die Influenza.

KLINISCHE WIRKSAMKEIT VON FLUENZ®/FLUENZ_{TM} TETRA

Eine Wirksamkeit des trivalenten LAIV (FluENZ®) gegen laborbestätigte Grippeerkrankung wurde in einem umfassenden Studienprogramm mit zahlreichen randomisierten Verum- und Placebo-kontrollierten Studien belegt, in die rund 40.000 Kinder und Jugendliche im Alter von 6 Monaten bis zum vollendeten 18. Lebensjahr eingeschlossen waren (>28.500 Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 17 Jahren). Für FluENZ_{TM} Tetra liegt eine Non-Inferiority-Studie zur Beurteilung der Immunogenität vor, die eine zu FluENZ® vergleichbare Immunogenität (Antikörpertiter) belegt [Block et al., 2012].

Wirksamkeit von LAIV im Vergleich zu Placebo

Gemäß einer rezenten Metaanalyse, in die fünf Placebo-kontrollierte Studien mit insgesamt 4.288 Kindern im Alter von 24 bis 71 Monaten eingeflossen sind, zeigt FluENZ® eine überlegene Wirksamkeit in Hinblick auf die Prävention einer laborbestätigten Influenza (primärer Studienendpunkt) über einen Zeitraum von zwei Influenzasaisonen [Ambrose et al., 2012]. Bei Patienten, die in der ersten Saison zwei Dosen LAIV erhalten hatten, lag die Wirksamkeit gegen antigenetisch übereinstimmende (homologe) Stämme im Vergleich zu Placebo bei 83%. Bezogen auf die Influenza-Typen/-Subtypen betrug die Wirksamkeit gegen A/H1N1 87%, gegen A/H3N1 86% und gegen B-Stämme 76%. Bei den als nicht übereinstimmend klassifizierten (heterologen) Influenza-B-Driftvarianten erhöhte sich die Wirksamkeit gegenüber den homologen Stämmen auf 93% und die Gesamtwirksamkeit gegenüber allen Virusstämmen unter Berücksichtigung dieser heterologen Influenza-B-Varianten auf 87% (Abbildung 4).

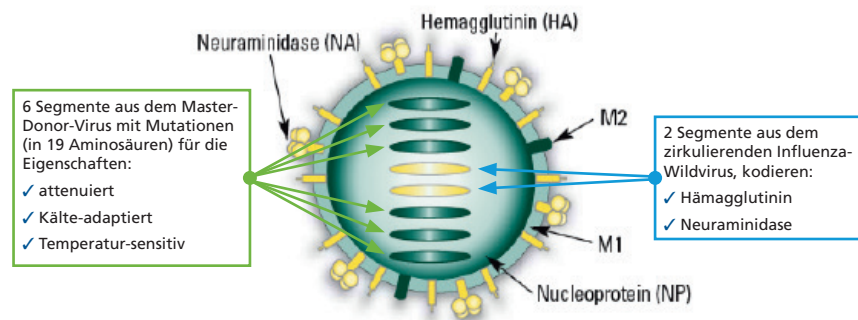
Eine erneute Impfung in der zweiten Saison erzielte gegen übereinstimmende Stämme eine Wirksamkeit von 87% und lag bei 78% gegen alle Stämme (homolog und heterolog).

Wirksamkeit von LAIV im Vergleich zu TIV

Im Vergleich zu inaktivierten Grippeimpfstoffen zeigt FluENZ® ebenfalls eine überlegene Wirksamkeit, wie jene drei TIV-Vergleichsstudien mit 7.986 Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren belegen, die ebenso Bestandteil der Metaanalyse waren [Ambrose et al., 2012]. In die randomisierten Studien waren sowohl gesunde Kinder [Belshe et al., 2007] als auch Kinder mit >2 Atemwegsinfekten in den letzten 12 Monaten [Ashkenazi et al., 2006] sowie Kinder und Jugendliche mit einer Asthma-Diagnose [Fleming et al., 2006] eingeschlossen.



**Abbildung 2
Virus-Genom im FluENZ® und FluENZ_{TM} Tetra
6:2 RNA-Segmente im Master Strain**



M1, M2= Matrix-Proteine

modifiziert nach Hayden et al., 1997

Abbildung 3
Wirkmechanismus von Fluenz™ Tetra

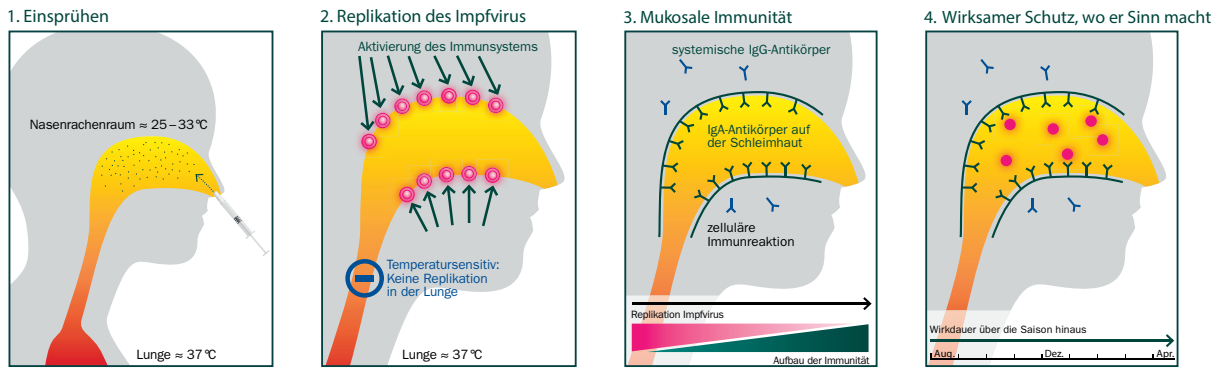
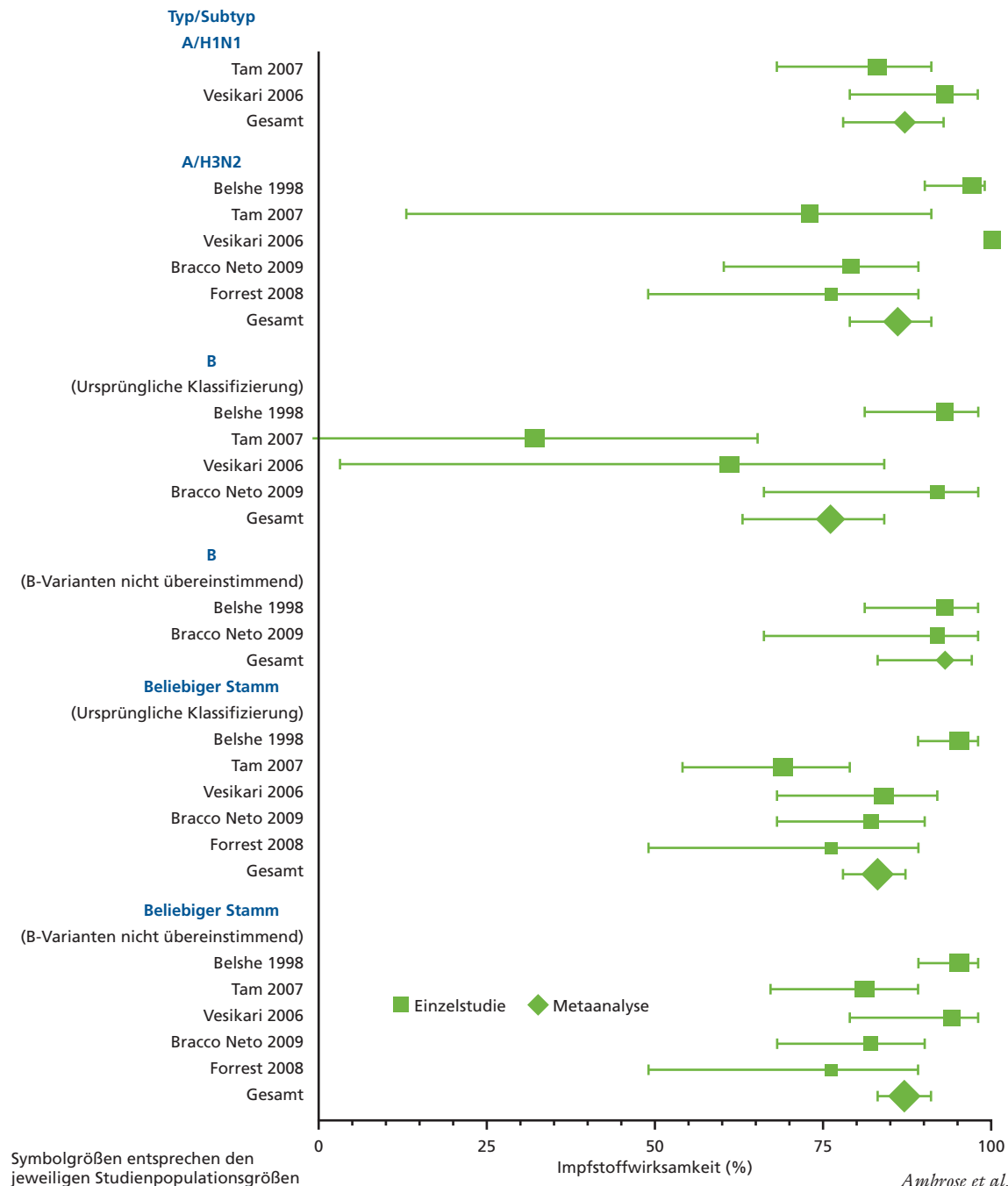


Abbildung 4
Wirksamkeit von LAIV gegenüber Placebo im 1. Jahr



Reduzierte Infektionsrate

Die Erkrankungsrate war in der LAIV-Gruppe um 48% niedriger als in der TIV-Gruppe (4,2% vs 8,1%) [Ambrose et al., 2012]. In Bezug auf Influenza-Typ/-Subtyp wurden bei den mit LAIV Geimpften 97% weniger durch A/H1N1 verursachte Krankheitsfälle verzeichnet und 41% weniger Fälle, die auf B-Stämme zurückzuführen waren (Abbildung 5).

Wirksamkeit von LAIV bei Kleinkindern

Der LAIV erwies sich insbesondere bei Kleinkindern als hoch effektiv. In der Studie von Belshe et al. [2007] wurde in der Altersgruppe der Zwei- bis Fünfjährigen mit Fluenz[®] gegenüber TIV eine 54,9%ige Reduktion der laborbestätigten Influenzafälle (153 versus 338 Fälle, $p < 0,001$) erzielt (Abbildung 6).

Wirksamkeit von LAIV bei Kindern und Jugendlichen mit Asthma

Bei Kindern und Jugendlichen mit Asthma in einem Alter von 6–17 Jahren konnte durch die Impfung mit Fluenz[®] eine um 34,7% niedrigere Infektionsrate als mit TIV erzielt werden. (4,1% vs 6,2%) [Fleming et al., 2006]. In Hinblick auf die Asthma-Exazerbationsrate oder den durchschnittlich erzielten expiratorischen Spitzenfluss (PEF), die Asthma-Symptom-Scores oder Häufigkeit des nächtlichen Erwachens zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Bei Impfungen, die TIV erhalten hatten, kam es innerhalb von 15 Tagen nach der Impfung häufiger zu Giemen als bei den LAIV-Impfungen (19,5% vs 23,8%, $p = 0,02$) [Fleming et al., 2006].

Impfschutz bei einmaliger Dosis im ersten Jahr

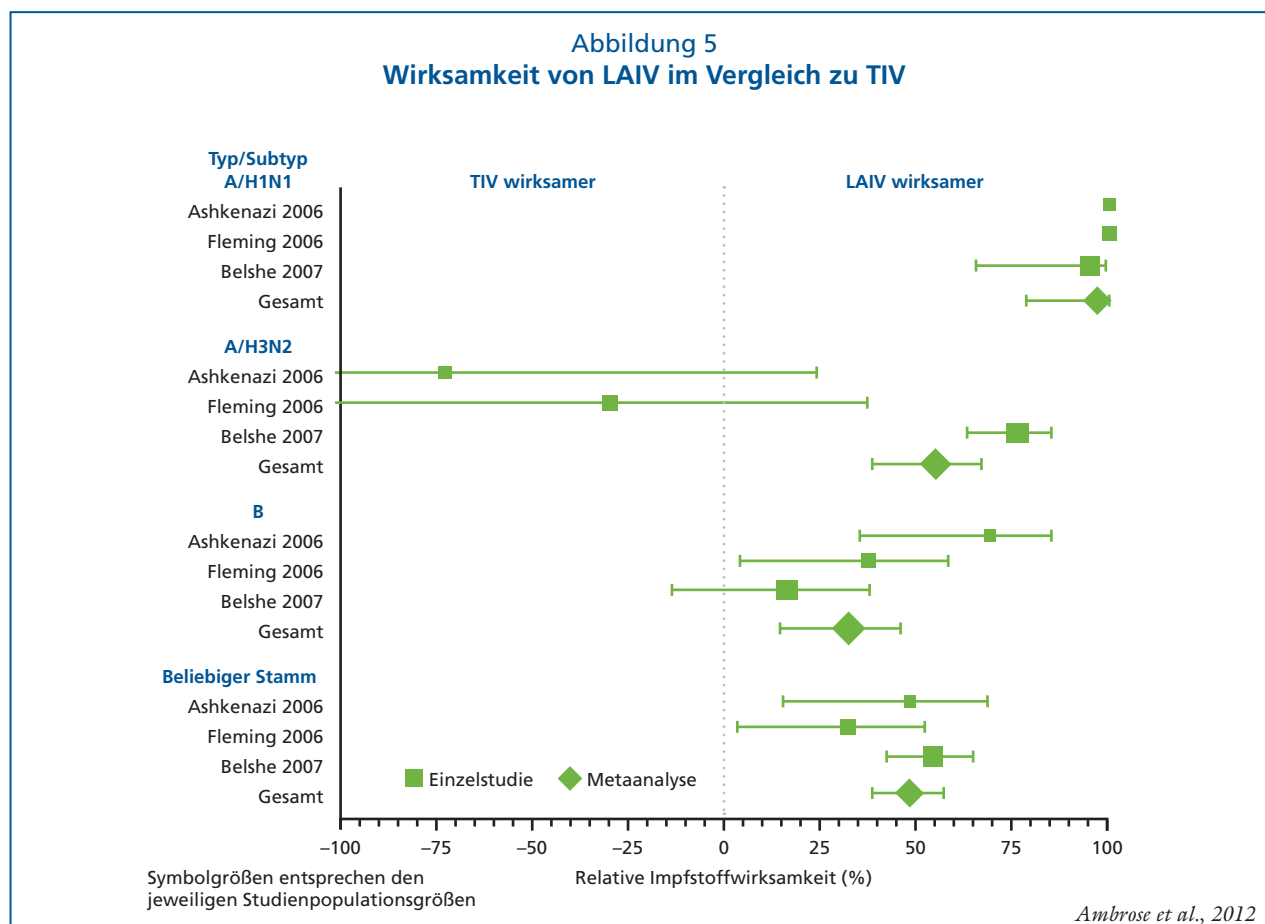
Bei impfnaiven Kindern bis zum Alter von 8 Jahren wird in der ersten Saison die zweimalige Applikation in einem Abstand von ca. 4 Wochen empfohlen [Impfplan 2014]. Gemäß einer Post-hoc-Subgruppen-Analyse von 3 klinischen Studien konnte bei 2- bis 6-jährigen impfnaiven Kindern bereits mit der ersten Impfstoffdosis eine Influenzaerkrankung in 60–87% der Fälle verhindert werden (Abbildung 7) [Block et al., 2009]. Dies ist insofern von Bedeutung, da viele Kinder unter 9 Jahren nicht die erforderliche 2. Impfung erhalten [Wutzler & Knuf, 2013]. Mit Verabreichung der 2. Dosis kann diese Schutzrate nochmals auf 82% bis 94% angehoben werden (Abbildung 7) [Block et al., 2009].

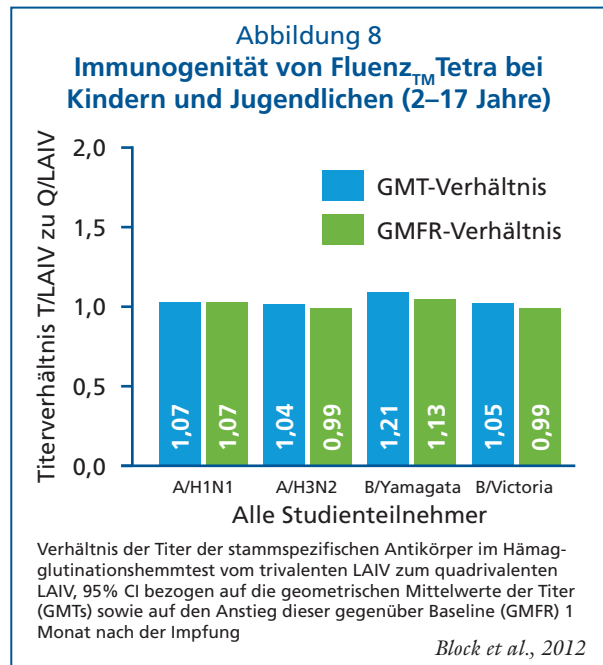
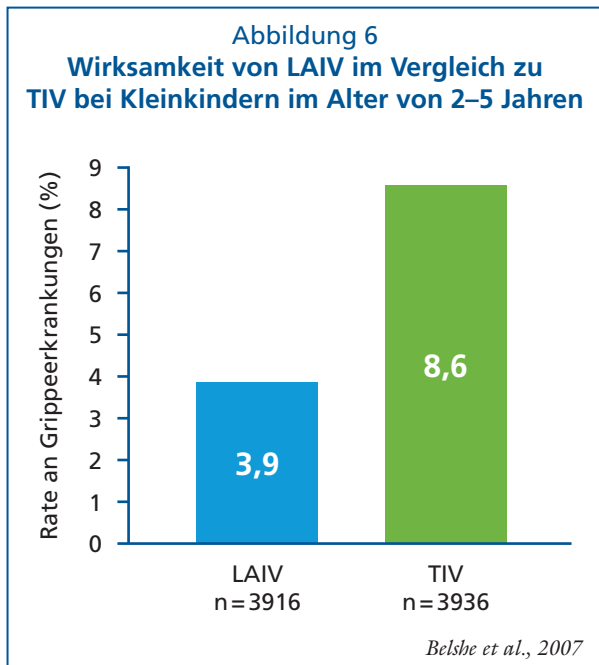
Langanhaltender Impfschutz

Der Impfschutz des LAIV hält lange an und verstärkt sich noch nach dem zweiten Jahr der Anwendung [Ambrose et al., 2012]. In Studien konnte gezeigt werden, dass der Impfschutz über die Dauer von 8–12 Monaten ausgeprägt ist und damit bei Impfung im September auch über die Infektionssaison im nächsten Frühjahr hinaus anhält [Ambrose et al., 2010; Tam et al., 2007].

Die Impfung mit LAIV erzielte in allen Studien bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren einen besseren Impfschutz als Placebo und TIV, wobei sich die Schutzwirkung nach dem zweiten Jahr der Applikation noch erhöht. Zudem zeigt LAIV im Gegensatz zu TIV auch eine gute Wirksamkeit gegen Driftvarianten.

Abbildung 5
Wirksamkeit von LAIV im Vergleich zu TIV





IMMUNOGENITÄT VON FLUENZTM TETRA BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN

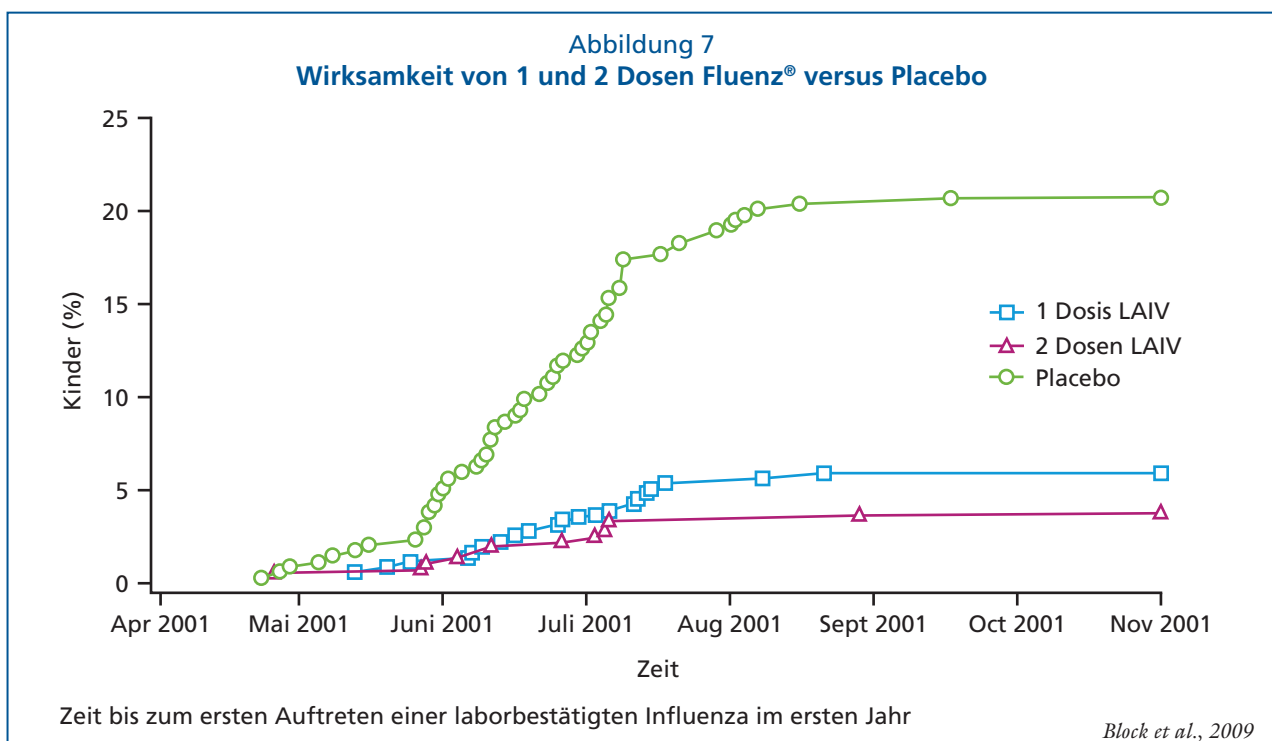
Zur Beurteilung der Immunogenität von FluenzTM Tetra wurde eine Non-Inferiority-Studie mit 2.312 Kindern und Jugendlichen durchgeführt. Die Studienteilnehmer erhielten randomisiert im Verhältnis 3:1:1 FluenzTM Tetra bzw. einen von zwei Fluenz[®]-Vergleichsimpfstoffen mit jeweils nur einem B-Stamm, der einem der beiden B-Stämme in FluenzTM Tetra entsprach (ein B-Stamm der Yamagata-Linie und ein B-Stamm der Victoria-Linie).

Die Immunogenität wurde durch Vergleich der Titer (GMTs) der stammspezifischen Antikörper im Hämagglutinationshemmtest (HAH) im Serum nach der Impfung bewertet. FluenzTM Tetra wies eine immu-

nologische Nichtunterlegenheit gegenüber den beiden Fluenz[®]-Varianten mit jeweils nur einem B Stamm auf (Abbildung 8).

SICHERHEIT UND VERTRÄGLICHKEIT

Generell wird der Impfstoff von Kindern ab 2 Jahren gut vertragen. Innerhalb der ersten 10 Tage nach der Impfung traten in den Studien eine verstopfte Nase oder Rhinorrhö etwas häufiger auf als bei Placebo- oder TIV-Empfängern [Belshe et al., 2008]. Allgemeinreaktionen wie Kopfschmerzen, Müdigkeit und Appetitverlust waren bei LAIV- und TIV-Empfängern in gleicher Häufigkeit zu verzeichnen. Alle Reaktionen traten nach der zweiten Impfung seltener auf als unter der Ersten.



LAIV ist für Kleinkinder im Alter von 6 bis 23 Monaten nicht zugelassen, da in dieser Altersgruppe zwischen dem 7. und 28. Tag nach der 1. Impfung etwas häufiger akutes Giemen auftrat (3,2% vs 2,0%) und 6 bis 11 Monate alte Kinder nach LAIV etwas häufiger stationär behandelt wurden (6,1% vs 2,6%) [Belshe et al., 2007].

In einer Studie mit Kindern und Jugendlichen im Alter von 9 bis 17 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem Asthma zeigte sich beim primären Sicherheitsendpunkt (Veränderung des FEV₁ 2–5 Tage nach der Impfung gegenüber dem Wert vor der Impfung) zwischen LAIV und Placebo kein Unterschied [Redding et al., 2002].

Die Sicherheit von LAIV im klinischen Alltag bei Kindern, für die der Impfstoff entweder nicht oder nur mit Einschränkung zugelassen ist (Alter <2 Jahre, 24 bis 59 Monate alt mit Immundefekten, Asthma und/oder rezidivierendem Giemen), wurde im Rahmen einer dreijährigen post-Marketing-Beobachtung evaluiert. Die TIV-Empfänger mussten doppelt so oft wegen Asthma bronchiale oder akuter obstruktiver Bronchitis notfallmäßig behandelt werden als LAIV-Empfänger (Rate LAIV 4,5 vs TIV 9,5/1000) und wiesen insgesamt häufiger untere Atemwegserkrankungen auf (Rate LAIV 13,2 vs TIV 20,5/1000) [Tennis et al., 2012].

Bei Kindern und Jugendlichen mit akutem Giemen und Kontakt zu immuninkompetenten Personen sind Nutzen und Risiko des LAIV-Einsatzes abzuwägen. Für Immunsupprimierte und Personen mit schwerem Asthma bronchiale ist der Impfstoff nicht zugelassen.

ERFAHRUNGSBERICHT: FLUENZ® BEI KINDERN MIT CYSTISCHER FIBROSE

Erste Erfahrungen aus der klinischen Praxis bestätigen die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Fluenz® bei Kindern mit cystischer Fibrose.

Bei Kindern mit cystischer Fibrose (CF) treten virale Infekte in gleichem Maße auf wie bei gleichaltrigen gesunden Kindern, allerdings sind bei ihnen im Rahmen dieser Infekte häufiger die unteren Atemwege mitbetroffen und die erhöhte Elastaseaktivität erleichtert es Problemkeimen wie z. B. *Pseudomonas-Species*, geschädigte Lungen chronisch zu besiedeln, was häufig zu einer Verschlechterung der Lungenfunktion führt. Da Virusinfektionen wie RSV-Infektionen und Influenza mit einem hohen Exazerbations- und Hospitalisierungsrisiko behaftet sind und das Auftreten bakterieller Infektionen begünstigen [Armstrong et al., 1998; Wat & Doull, 2003; Wat et al., 2008; Renk et al., 2014], empfehlen internationale und nationale Leitlinien für alle Kinder mit

chronischen Lungenerkrankungen inklusive cystischer Fibrose die jährliche Influenza-Impfung [siehe oben; Patria et al., 2013].

Dementsprechend wird im Cystische Fibrose-Zentrum der Universitäts-Kinderklinik Wien, in dem derzeit insgesamt 150 betroffene Kinder bis zum 20. Lebensjahr betreut werden, seit 2011 bei allen Kindern ab dem 7. Lebensmonat die Influenza-Impfung durchgeführt.

In der Impfsaison 2013/2014 stellte die Firma AstraZeneca dem AKH Ende Oktober den trivalenten intranasalen Influenza-Impfstoff Fluenz® zur Verfügung. Daher erhielten 43 Kinder, die in dieser Saison noch keine Influenza-Impfung erhalten hatten, im Rahmen einer CF-Kontrolle erstmals Fluenz® (37 ambulant, 6 stationär), während 68 Kinder bereits mit TIV geimpft waren. Bei den stationären Patienten erfolgte die Gabe nach 14-tägiger Antibiotikatherapie oder nach einer Bronchoskopie. Bei drei Patienten musste die Impfung wegen Obstruktion bzw. pulmonaler Exazerbation verschoben werden.

Fluenz® wurde im Allgemeinen gut vertragen, nur bei 4 Patienten traten milde Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Nasenrinnen, Fieber bis max. 38 Grad sowie Gliederschmerzen auf, die nach 1–2 Tagen wieder abklangen. Allerdings entwickelte ein 16-jähriges Mädchen mit schwerem CF-Verlauf und respiratorischer Teilinsuffizienz ("end stage disease") nach der Impfung hohes Fieber, Dyspnoe und vermehrte Verschleimung, sodass die Notwendigkeit einer Antibiotikagabe bestand.

Aufgrund der potentiell schweren pulmonalen Exazerbation empfiehlt das Zentrum, bei CF-Patienten mit "end stage disease" die Influenza-Prophylaxe nicht mit einem LAIV durchzuführen. Für alle anderen CF-Patienten ist die nasale Impfung wirksam und gut verträglich, wobei Kinder mit akuter Obstruktion oder pulmonaler Exazerbation die Impfung zu einem späteren Zeitpunkt erhalten sollten.

Kein Kind erkrankte an Influenza und die Impfung mit Fluenz® führte zu keiner Keimverschiebung bzw. vermehrten Besiedelung mit Problemkeimen.

EMPFEHLUNGEN ZUM BEVORZUGTEN EINSATZ VON LAIV BEI KINDERN

Die für England und Wales zuständige Impfkommision sieht im nationalen Impfprogramm für Kinder nur noch die nasale Impfung vor. TIV ist Erwachsenen vorbehalten [NHS childhood vaccination programme, 2014].

Auch die Ständige Impfkommision (STIKO) am Robert Koch Institut (RKI) empfiehlt für Deutschland die bevorzugte Anwendung des LAIV bei Kindern im Alter von 2 bis einschließlich 6 Jahren [STIKO, 2013].

Fact-Box zu FLUENZ_{TM} TETRA

Indikation:

FLUENZ_{TM} TETRA ist der erste, speziell für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 24 Monaten bis zum vollendeten 18. Lebensjahr zugelassene intranasale Influenza-Lebendimpfstoff.

Dosierung:

Eine Impfdosis enthält 0,2 ml Influenza-Impfstoff-Suspension, wobei 0,1 ml je Nasenloch verabreicht werden. Impfnaive Kinder bis zum 8. Lebensjahr sollten frühestens nach 4 Wochen eine zweite Dosis erhalten.

Applikation:

Die Anwendung von FLUENZ_{TM} TETRA erfolgt ausschließlich intranasal, wobei die Dosis aufgeteilt in beide Nasenlöcher verabreicht wird. Nach Verabreichung der halben Dosis in ein Nasenloch wird die zweite Hälfte der Dosis sofort oder kurze Zeit später in das andere Nasenloch appliziert. Der Patient kann während der Verabreichung des Impfstoffes normal atmen, er muss weder aktiv inhalieren noch die Luft durch die Nase einziehen.

Rationale für den Einsatz von Fluenz_{TM} Tetra zur Influenzaprävention

- *Fluenz_{TM} Tetra ist der erste quadrivalente Influenza-Lebendimpfstoff (LAIV), der eine mukosale Immunität (mittels IgA-Antikörper) über den natürlichen, nasalen Infektionsweg aufbaut und zusätzlich eine T-Zell-vermittelte Immunität induziert.*
- *Dadurch wird ein sehr effektiver langdauernder Immunschutz gegen die Influenza erzielt.*
- *Fluenz_{TM} Tetra ist bei Kindern und Jugendlichen hochwirksam (bis 90%).*
- *Bei Kindern und Jugendlichen von 2 bis 17 Jahren traten im Vergleich zu Injektionsimpfstoffen unter LAIV 44% bis 48% weniger Influenzafälle auf.*
- *Klinische Studien belegen vor allem bei Kleinkindern eine bis zu 55% höhere Wirksamkeit gegenüber inaktivierten Influenza-Impfstoffen.*
- *Lebendimpfstoffe bauen eine lang andauernde Immunität gegen Influenza-Infektionen auf, die auch bei spät einsetzender Infektionswelle Wirksamkeit gewährleistet.*
- *Fluenz_{TM} Tetra zeigt eine mit Fluenz[®] vergleichbare Immunogenität.*
- *Dies bestätigt, dass ein sehr gut ausgeprägter Impfschutz mit Lebendimpfstoffen aufgebaut werden kann.*
- *Darüber hinaus wird mit Lebendimpfstoffen auch eine höhere Wirksamkeit (Kreuzimmunität – heterologe Immunität) gegen Driftvarianten erzielt.*
- *Die Verträglichkeit des LAIV ist im Allgemeinen gut. Aufgrund der nasalen Applikation kommt es jedoch häufig zu einer verstopften oder rinnenden Nase.*
- *Die (intra-)nasale Applikation ist insbesondere bei Kindern mit Spritzenangst von großem Vorteil.*



LITERATUR

- 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(5):886-892
- Ambrose CS, Wu X, Belshe RB. The Efficacy of Live Attenuated and Inactivated Influenza Vaccines in Children as a Function of Time Postvaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:806-811
- Ashkenazi S, Vertruyen A, Aristegui J, et al; CAIV-T Study Group. 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):870-879
- Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, et al. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med* 2007;356:685-696
- Belshe RB, Ambrose CS, Yi T. Safety and efficacy of live attenuated influenza vaccine in children 2-7 years of age. *Vaccine [Suppl 4]* 2008;26:D10-16
- Block SL, Toback SL, Yi T, Ambrose CS. Efficacy of a single dose of live attenuated influenza vaccine in previously unvaccinated children: a post hoc analysis of three studies of children aged 2 to 6 years. *Clin Ther* 2009;31(10):2140-2147
- Block SL, Falloon J, Hirschfield JA, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent live attenuated influenza vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31(7):745-751
- Cox RJ, Brokstad KA, Ograz P. Influenza Virus: Immunity and Vaccination Strategies. Comparison of the Immune Response to Inactivated and Live, Attenuated Influenza Vaccines. *Scand J Immunol* 2004;59(1):1-15
- Dubois J, Terrier O, Rosa-Calatrava M. Influenza viruses and mRNA splicing: doing more with less. *MBio* 2014;5(3):e00070-14
- Esposito S, Principi N. Different influenza vaccine formulations and adjuvants for childhood influenza vaccination. *Vaccine* 2011;29:7535-7541
- Fleming DM, Crovari P, Wahn U, et al. Comparison of the efficacy and safety of live attenuated cold-adapted influenza vaccine, trivalent, with trivalent inactivated influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:860-869
- Hayden FG. In: Richman D, Whitley RJ, Hayden FG. *Clinical virology*. Churchill Livingstone, 6th ed., 1997:911-994
- Impfplan 2014: Im Internet abrufbar unter: http://www.bmg.gv.at/home/Schwerpunkte/Praevention/Impfen/Oesterreichischer_Impfplan_2014
- Knuf M. Pathogenese und klinische Symptome bei Kindern und Jugendlichen. In: Zepp F, Ruf BR (Hrsg.), *H1N1Update 2009: Kompendium Influenza 2009*. Wiesbaden: med update, 2009
- Loeb M, Russell ML, Moss L, et al. Effect of influenza vaccination of children on infection rates in Hutterite communities: a randomized trial. *JAMA* 2010;303(10):943-950
- Monto AS, Sullivan KM. Acute respiratory illness in the community: frequency of illness and the agents involved. *Epidemiol Infect* 1993;110(1):145-160
- NHS childhood vaccination programme, 2014. Abrufbar im Internet unter: <http://www.nhs.uk/Conditions/vaccinations/Pages/childhood-vaccination-schedule.aspx>
- OEGI-Consensus Statement - Therapie der Grippe, *ÄrzteZeitung Supplementum* November 2010
- Paget WJ, Balderston C, Casas I, et al.; EPIA collaborators. Assessing the burden of paediatric influenza in Europe: the European Paediatric Influenza Analysis (EPIA) project. *Eur J Pediatr* 2010;169(8):997-1008
- Redding G, Walker RE, Hessel C, et al. Safety and tolerability of cold-adapted influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(1):44-48
- Ruf BR, Knuf M. The burden of seasonal and pandemic influenza in infants and children. *Eur J Pediatr*. 2014;173(3):265-276
- Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert Koch Institut (RKI) (2013) Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: August 2013. *Epidemiol Bull* 34:313-344
- Tam JS, Capeding MRZ, Lum LCS, et al. Efficacy and Safety of a Live Attenuated, Cold-Adapted Influenza Vaccine, Trivalent Against Culture-Confirmed Influenza in Young Children in Asia. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:619-628
- Tennis P, Toback SL, Andrews EB, et al. A US postmarketing evaluation of the frequency and safety of live attenuated influenza vaccine use in nonrecommended children younger than 5 years: 2009-2010 season. *Vaccine* 2012;30(42):6099-6102
- WHO position paper. Vaccines against influenza. November. *Wkly Epidemiol Rec* 2012;87:461-476. Im Internet abrufbar unter: www.who.int/wer/2012/wer8747.pdf
- Wutzler P, Knuf M. Influenza und Influenzaimpfstoffe für Kinder. *Monatsschr Kinderheilkd* 2013;161:749-760
- Zimmerman RK. Recent changes in influenza epidemiology and vaccination recommendations. *J Fam Pract*. 2005;54(1 Suppl):S1-8



Fachkurzinformation

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. **BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS:** Fluenz Tetra Nasenspray, Suspension. Influenza Impfstoff (lebend attenuiert, nasal). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Influenza Impfstoffe, Influenza, lebend attenuiert. **ATC Code:** J07BB03. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Reassortanten Influenzavirus* (lebend attenuiert) der folgenden vier Stämme***: A/California/7/2009 (H1N1)pdm09 ähnlicher Stamm; (A/California/7/2009, MEDI 228029) $10^{7,0\pm 0,5}$ FFU***; A/Texas/50/2012 (H3N2) ähnlicher Stamm; (A/Texas/50/2012, MEDI 237514) $10^{7,0\pm 0,5}$ FFU***; B/Brisbane/60/2008 (Victoria-Linie)-ähnlicher Stamm; (B/Brisbane/60/2008, MEDI 228030) $10^{7,0\pm 0,5}$ FFU***; B/Massachusetts/2/2012 (Yamagata-Linie) ähnlicher Stamm; (B/Massachusetts/2/2012, MEDI 237751) $10^{7,0\pm 0,5}$ FFU*** ... je 0,2 ml Dosis. *vermehrt in befruchteten Hühnereiern aus gesunden Hühnerbeständen; **produziert in VERO Zellen mittels reverser Gentechnologie (reverse genetic technology). Dieses Produkt enthält genetisch veränderte Organismen (GVO); ***fluorescent focus units. Dieser Impfstoff entspricht der WHO Empfehlung (nördliche Hemisphäre) sowie dem EU Beschluss für die Saison 2014/2015. Der Impfstoff kann Rückstände folgender Substanzen enthalten: Eiproteine (z. B. Ovalbumin) und Gentamicin. **Sonstige Bestandteile:** Saccharose, Dibasisches Kaliumphosphat, Monobasisches Kaliumphosphat, Gelatine (vom Schwein, Typ A), Argininhydrochlorid, Mononatriumglutamat Monohydrat, Wasser für Injektionszwecke. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Influenza Prophylaxe bei Kindern und Jugendlichen ab einem Lebensalter von 24 Monaten bis zum vollendeten 18. Lebensjahr. Fluenz Tetra sollte in Übereinstimmung mit den offiziellen Empfehlungen angewendet werden. **GE-GENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile (z. B. Gelatine) oder gegen Gentamicin (ein möglicher Rückstand), oder gegen Eier oder Eiproteine (z. B. Ovalbumin). Kinder und Jugendliche mit klinischer Immunschwäche aufgrund von Erkrankungen oder infolge einer Therapie mit Immunsuppressiva, zum Beispiel: akute und chronische Leukämie, Lymphom, symptomatische HIV Infektion, zelluläre Immundefekte und hoch dosierte Kortikosteroid Behandlung. Fluenz Tetra ist nicht kontraindiziert bei Personen mit asymptomatischer HIV Infektion sowie bei Personen, die topische/inhalative Kortikosteroide oder niedrig dosierte systemische Kortikosteroide erhalten oder die Kortikosteroide als Ersatztherapie anwenden, z. B. bei Nebenniereninsuffizienz. Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren, die eine Salicylat Therapie erhalten, da Salicylate und eine Wildtyp Influenza Infektion mit dem Reye Syndrom in Verbindung gebracht wurden. **INHABER DER ZULASSUNG:** MedImmune, LLC, Lagelandseweg 78, 6545 CG Nijmegen, Niederlande, (Tel.) +31 24 371 7310. **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand:** 08/2014. Informationen zu den Abschnitten besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen.

