

Pädiatrische Indikationen von Oseltamivir im Rahmen der A/H1N1v2009-Grippe-Epidemie

Verfasser: Anne Vergison für die A H1N1v- Influenza-Gruppe Kinderheilkunde : Jack Levy, Marc Raes, Anne Malfroot, Petra Schelstraete, Ludo Mahieu, David Tuerlinckx, Anne Vergison

Wissenschaftliche Grundlage der vorliegenden Ausführungen

- **Eine klinische Grippe-Diagnose** lässt sich schwierig beim Kind stellen, denn ein Kind fiebert oft aber weist seltener Muskel- und Kopfschmerzen auf.(1) Je jünger das Kind ist, desto weniger spezifisch wird das klinische Bild sein. Kinder unter 2-3 Monaten können insbesondere als einziges Symptom Fieber haben, wobei die Grippe sich nicht immer einfach von einer akuten bakteriellen Infektion abgrenzen lässt.(2) Was die Diagnose der H1N1-Grippe betrifft, hat das WIV sich für eine Falldefinition entschieden, die Fieber mit einem oder mehreren Symptomen und Atemzeichen assoziiert. Aus einer neuen Veröffentlichung verschiedener Kinderärzte Birminghamer Krankenhäuser geht jedoch hervor, dass 19% der Kinder, die mit bestätigter Diagnose einer H1N1-Grippe ins Krankenhaus eingeliefert worden waren, kein Fieber aufgewiesen hatten.(3)
- **Verwicklungen der saisonalen Grippe** (vor allem die akute Mittelohrentzündung, aber auch Infektionen der unteren Atemwege, Bakteriämien) treten öfter bei Kindern unter 2 Jahren ein. (4)
- **Verwicklungen der A H1N1v-Grippe**

Zurzeit liegen kaum Daten zu diesem Thema. Jedoch leiden Kinder unter 5 Jahren anscheinend nicht öfter an akuten Verwicklungen, die eine Aufnahme in eine Intensivpflegeeinheit notwendig machen. Bei Ihnen liegen die Sterblichkeitsraten in Zusammenhang mit dieser Grippe auch nicht höher.

Akute Morbidität und Sterblichkeit

Kürzlich wurde über die Erfahrung vier verschiedener Intensivpflegeeinheiten in Großbritannien berichtet und ein Vergleich mit der saisonalen Grippe (Grippe-Zeit 2004-07) gezogen. Das Zentralalter der an A H1N1v erkrankten Patienten lag bei 9 Jahren gegenüber 2,7 Jahren für die saisonale Grippe. Von den 13 Kindern, bei denen eine H1N1-Infektion nachgewiesen wurde, 77% wiesen bekannte Komorbiditäten auf, 38% starben (gegenüber 16% für die saisonale Grippe), wobei die meisten einem Organversagen infolge eines refraktären Schocks erlagen. Ein solcher blitzartiger Verlauf war nicht bei den Fällen der saisonalen Grippe anzutreffen.(5) Laut Daten, die in den USA im Rahmen der von 15 Staaten durchgeführten Überwachung gesammelt wurden, habe es 36 pädiatrische Sterbefälle infolge einer H1N1v-Infektion gegeben. Das Zentralalter der Kinder lag bei 9 Jahren und 67% von ihnen hatten wenigstens eine Komorbidität (in 92% der Fälle gab es eine vorbestehende neurologische Entwicklungsstörung). Bemerkenswert ist, dass es in

43% der Fälle, wofür bakteriologisches Informationsmaterial vorhanden war (23 Kinder), eine assoziierte bakterielle zusätzliche Infektion gab (*Staphylococcus aureus* in den meisten Fällen, worunter viele MRSA-Infektionen).(6)

- Die Erkrankung kann folgendermaßen **anhand einer mikrobiologischen Diagnose bestätigt werden** :

- Aufspürung des Influenza-A-Antigens (Schnelltest): verfügbar in den meisten Krankenhäusern, aber beschränkte Empfindlichkeit (maximal 50% durch Anwendung der Immunofluoreszenz). Nützlich, wenn es positiv ist, und insofern nur der H1N1-Virus im Moment zirkuliert. Wenn es eine adäquate Infrastruktur gibt, können die Ergebnisse innerhalb von 2 Stunden bekannt sein.
- Aufspürung anderer respiratorischen Viren wie RSV, Adenoviren, Parainfluenza: kann sich als nützlich erweisen bei Herbst- oder Winter epidemien, die durch diese Viren ausgelöst werden. Wenn z.B. der RSV-Test positiv ist, wird diese Ätiologie als Erklärung der Bronchiolitissymptome in Betracht gezogen werden. Es ist jedoch zu bemerken, dass virale Koinfektionen nicht selten sind (7) und wahrscheinlich auch mit dem H1N1-Virus eintreten werden.
- PCR-Test auf Influenza A (und eventuell auf andere respiratorische Viren) : wird in manchen, vor allem universitären Laboratorien durchgeführt : von einmal bis dreimal pro Woche.
- PCR-Test auf Influenza A/H1N1v : wird gegenwärtig nur zur Bestätigung in bestimmten Fällen in 10 Laboratorien und im WIV durchgeführt.

- **Behandlung mit Oseltamivir beim Kind**

- In Belgien wird Oseltamivir nicht üblicherweise zur Behandlung saisonaler Grippe eingesetzt.
- In bestimmten Ländern wie den USA oder Japan findet dieses Arzneimittel breitere Anwendung bei Kindern (Siehe die IDSA-Empfehlungen 2009)(8).
- Es liegen kaum Daten aus randomisierten kontrollierten Studien zur pädiatrischen Verwendung der Virenhemmer vor. Die verfügbaren Studien beziehen sich auf gesunde Kinder über 1 Jahr und weisen auf eine mäßige Verkürzung der Symptome (um 0,5 bis 1,5 Tage) und möglicherweise auf eine leichte Einschränkung der Zahl der akuten Mittelohrentzündungen hin (es sollte dabei nicht vergessen werden, wie schwierig diese Diagnose zu stellen ist).(9)
- Sowohl beim Erwachsenen als beim Kind muss die Behandlung innerhalb von 48 Stunden nach Eintreten der Symptome eingeleitet werden, damit der Patient einen maximalen Nutzen aus der Behandlung ziehen kann.
- Es gibt kaum Daten zur Verwendung von Oseltamivir bei pädiatrischen Patienten, die Komorbiditäten mit erhöhtem Risiko für Grippeverwicklungen aufweisen. Eine

vor kurzem in Pediatrics veröffentlichte retrospektive Studie, die sich auf mehr als 5000 Kinder von 1 bis 17 Jahren mit chronischen Erkrankungen bezieht, weist darauf hin, dass Patienten, die mit Oseltamivir behandelt wurden, im Monat danach weniger ins Krankenhaus eingeliefert worden sind. Diese Studie hat jedoch methodologische Grenzen. Erstens ist sie retrospektiv und außerdem erzeugt die Tatsache, dass die mit Oseltamivir behandelten Patienten öfter gegen Grippe geimpft worden waren, ein bedeutendes Bias.(10)

- Oseltamivir® hat unerwünschte Wirkungen, vor allem Übelkeit und Erbrechen (in 40% der Fälle), die im Rahmen einer Massenprophylaxe, wie sie in gewissen britischen Schulen verabreicht wird, lästig sein können. In diesen Schulen wurden ebenfalls leichte neuropsychiatrische Wirkungen wie Alpträume und Schlaflosigkeit (18%) registriert, zwar in ‚relativ von Panik geprägten‘ Umständen.(11) In Japan wurde auch ein Übermaß an risikvollen, sogar selbstmörderischen Verhaltensweisen bei Jugendlichen gemeldet, ohne dass solches Gegenstand systematischer Studien gewesen sei.(12)
- Wegen der fast inexistenten Erfahrung mit diesem Arzneimittel beim Kind unter 1 Jahr hat die FDA dessen Registrierung geweigert. Bei jungen Ratten (aber nicht bei Erwachsenen) ist nämlich der Wirkstoff in hoher Dosierung (fünfundfünfzigmal die Dosis) tödlich und es werden Anhäufungen vom Arzneimittel in den Gehirnzellen gefunden. Gegenwärtig gibt es nur sehr wenige Reihenstudien, die sich auf die Anwendung bei Säuglingen beziehen. (9)

Im Rahmen der gegenwärtigen H1N1-Pandemie hat die FDA jedoch die Ausdehnung der Indikationen auf Kinder unter 1 Jahr dringend eingewilligt, wobei sie sich auf in 15 Zentren in den USA gesammelte Daten bezüglich 180 Säuglinge und auf die schon verfügbaren pharmakologischen Daten aus einer laufenden prospektiven Studie stützte. Es liegen aber keine Daten zu den Kindern unter 3 Monaten vor. (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/UCM153547.pdf>).

- Das Grippevirus kann während der Behandlung eine Resistenz gegen Oseltamivir entwickeln, vor allem bei pädiatrischen Patienten. Die meisten Mutationen, die einer Resistenz zugrunde liegen, verringern anscheinend das Anpassungsvermögen und/oder die Übertragbarkeit des Virus. (13) Das gegenwärtige pandemische H1N1v-Virus ist empfindlich gegenüber Oseltamivir. Trotzdem wurden am 25/09/09 von über 10.000 sequenzierten Stämmen 26 resistente Stämme, die alle dieselbe Mutation trugen, der WHO gemeldet. Diese Stämme waren aus Patienten unter Prophylaxe isoliert (12 Fälle, wovon 5 von Langzeiteinnahme). (http://www.who.int/csr/don/2009_09_18/en/index.html). Darüber hinaus wurde das Auftauchen resistenter H1N1-Stämme bei Patienten mit Immunschwäche, die mit Oseltamivir behandelt waren, beschrieben. Diese könnten das Virus nämlich lang in sich tragen. (14)

Indikationen von Oseltamivir beim Kind im Rahmen der H1N1v2009-Epidemie :

NB: Vorliegende Ausführungen entsprechen dem Stand zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dokuments. Nötigenfalls werden sie angepasst werden.

1. Falldefinition

Möglicher Fall :

Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$) und Infektion der oberen und/oder unteren Atemwege

2. Angabe der Behandlung mit Oseltamivir bei Kindern

- **Mögliche Fälle bei schwer erkrankten Kindern, die sich in stationärer Behandlung befinden:** Sauerstoffabhängigkeit und/oder neurologische Störung. (16)
- **Mögliche Fälle bei an einer chronischen Krankheit leidenden Kindern,** deren Gesundheitszustand keinen Krankenhausaufenthalt erfordert und deren Symptome seit weniger als 48 Stunden bestehen.

Chronische Krankheiten, die möglicherweise mit Komplikationen der Grippe bei Kindern einhergehen*

- Chronische Erkrankungen der Atemwege (Mukoviszidose, bronchopulmonale Dysplasie, schweres Asthma,...)
- Sichelzellenanämie, Asplenie
- Neuromuskuläre Krankheiten
- Schwere neurologische Störung (z. B. Gehirnlähmung)
- Erbliche stoffwechselbedingte Krankheiten
- Diabetes
- Angeborene oder erworbene Immundepression (Blutkrankheiten, immunsuppressive Behandlung, HIV...)
- Herzkrankheiten
- Chronische Nierenkrankheit (nephrotisches Syndrom,...)
- Chronische Leberkrankheit

*ab den Verweisen (8, 17)

Ausgehend von den Ausführungen am Anfang dieses Dokumentes kann festgestellt werden, dass das Alter keine Angabe darstellt.

3. Verwendung von Oseltamivir bei Kindern unter 1 Jahr

Während der gegenwärtigen Epidemie kann Oseltamivir den Kindern unter 1 Jahr, die den oben genannten Kriterien entsprechen, verabreicht werden. Diese Kinder müssen mit besonderer Wachsamkeit überwacht werden.

4. Dosierung

- Pulvertablette (30mg), die zerdrückt und mit Marmelade oder Schokolade gemischt werden können.
- Orale Behandlung zweimal pro Tag 5 Tage lang.
 - < 1 Jahr: 3 mg / kg zweimal pro Tag
 - ≤ 15 kg und > 1 Jahr: 30 mg / Dosis zweimal pro Tag
 - 15-23 kg: 45 mg / Dosis zweimal pro Tag
 - 23-40 kg: 60 mg / Dosis zweimal pro Tag
 - 40 kg und mehr: 75 mg / Dosis zweimal pro Tag

Liegt die Kreatinin-Clearance < 10 ml/min, dann sollte Oseltamivir nicht verabreicht werden (siehe mit dem behandelnden Spezialisten).

5. Muss man das virologische Ergebnis abwarten, um den Patienten zu behandeln?

Nein. In den meisten Fällen könnte die Diagnose den Behandlungsbeginn über die 48 Stunden hinaus verzögern, in denen der Patient einen maximalen Nutzen aus der Behandlung ziehen kann. Ist das Ergebnis der PCR-Untersuchung zum Nachweis des Influenza A oder A/H1N1v-Virus negativ, kann dagegen die antivirale Behandlung schnell abgebrochen werden, wenn diese Behandlung nutzlos ist. Die Empfindlichkeit der Technik ist nämlich hervorragend.⁽¹⁵⁾ Ist aber ein Antigen für eine andere Virusätiologie (RSV z. B.) positiv gefunden, dann wird keine Behandlung mit Oseltamivir begonnen oder wird eine eventuelle Behandlung mit Oseltamivir abgebrochen, es sei denn, dass der Gesundheitszustand des Kindes einen Krankenhausaufenthalt in einem Intensivpflegedienst erfordert (man wird dann das Ergebnis der PCR-Untersuchung zum Nachweis des Influenza A oder A/H1N1-Virus abwarten).

6. Angabe der prophylaktischen Behandlung

Fast keine zurzeit. Immer nach Stellungnahme eines Spezialisten. Im Falle eines Patienten mit geschwächtem Immunsystem (z. B. Patienten, der eine Rückenmarkstransplantation bekommen hat) muss die Behandlung besprochen werden.

Verweise

1. Silvennoinen H, Peltola V, Lehtinen P, Vainionpaa R, Heikkinen T. Clinical presentation of influenza in unselected children treated as outpatients. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 May;28(5):372-5.
2. Krief WI, Levine DA, Platt SL, Macias CG, Dayan PS, Zorc JJ, et al. Influenza virus infection and the risk of serious bacterial infections in young febrile infants. *Pediatrics*. 2009 Jul;124(1):30-9.
3. Hackett S, Hill L, Patel J, Ratnaraja N, Ifeyinwa A, Farooqi M, et al. Clinical characteristics of paediatric H1N1 admissions in Birmingham, UK. *Lancet*. 2009 Aug 22;374(9690):605.
4. Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR, Edwards KM, Thompson JM, Tollefson SJ, et al. Burden of interpandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study. *J Infect Dis*. 2002 Jan 15;185(2):147-52.

5. Lister P, Reynolds F, Parslow R, Chan A, Cooper M, Plunkett A, et al. Swine-origin influenza virus H1N1, seasonal influenza virus, and critical illness in children. *Lancet*. 2009 Aug 22;374(9690):605-7.
6. Surveillance for pediatric deaths associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection - United States, April-August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009 Sep 4;58(34):941-7.
7. Stempel HE, Martin ET, Kuypers J, Englund JA, Zerr DM. Multiple viral respiratory pathogens in children with bronchiolitis. *Acta Paediatr*. 2009 Jan;98(1):123-6.
8. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, et al. Seasonal influenza in adults and children--diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009 Apr 15;48(8):1003-32.
9. Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C, Perera R, Harnden A, Mant D. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339:b3172.
10. Piedra PA, Schulman KL, Blumentals WA. Effects of oseltamivir on influenza-related complications in children with chronic medical conditions. *Pediatrics*. 2009 Jul;124(1):170-8.
11. Kitching A, Roche A, Balasegaram S, Heathcock R, Maguire H. Oseltamivir adherence and side effects among children in three London schools affected by influenza A(H1N1)v, May 2009 - an internet-based cross-sectional survey. *Euro Surveill*. 2009;14(30):19287.
12. Yoshino T, Nisijima K, Shioda K, Yui K, Kato S. Oseltamivir (Tamiflu) increases dopamine levels in the rat medial prefrontal cortex. *Neurosci Lett*. 2008 Jun 13;438(1):67-9.
13. Hayden FG. Antivirals for influenza: historical perspectives and lessons learned. *Antiviral Res*. 2006 Sep;71(2-3):372-8.
14. Oseltamivir-Resistant Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection in Two Immunosuppressed Patients --- Seattle, Washington, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009 Aug 21;58(32):893-6.
15. Whiley DM, Bialasiewicz S, Bletchly C, Faux CE, Harrower B, Gould AR, et al. Detection of novel influenza A(H1N1) virus by real-time RT-PCR. *J Clin Virol*. 2009 Jul;45(3):203-4.
16. Neurologic complications associated with novel influenza A (H1N1) virus infection in children - Dallas, Texas, May 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009 Jul 24;58(28):773-8.
17. Nicoll A, Coulombier D. Europe's initial experience with pandemic (H1N1) 2009 - mitigation and delaying policies and practices. *Euro Surveill*. 2009;14(29).