



Vorbereitungen auf eine Influenzapandemie

Stellungnahme der Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen der DAKJ
(ungekürzte Version)

1 Einleitung

Eine Influenzapandemie ist eine weltweite Influenzaepidemie, die durch das Auftreten eines viralen Subtyps des Influenzavirus verursacht wird, der bisher in der menschlichen Bevölkerung nicht zirkulierte, schwere Erkrankungen hervorrufen und sich effektiv von Mensch zu Mensch weiterverbreiten kann. Je nach Virulenz des Stammes wird erwartet, dass das Influenzavirus eine höhere Kontagiosität aufweist, die Erkrankungen einen anderen klinischen Verlauf und höhere Komplikations- und Mortalitätsraten sowie eine andere Altersverteilung zeigen als Infektionen mit interpandemischen Stämmen. Basierend auf den Erfahrungen der drei Influenzapandemien 1918, 1957 und 1968 könnten nach Modellrechnungen in wenigen Wochen allein in Deutschland 100.000 Menschen an einer Influenzaerkrankung versterben; diese Berechnungen basieren auf dem Modell von Meltzer et al. (Fluaid, Centers for Disease Control, USA; <http://www2a.cdc.gov/od/fluaid/>). Der nationale Influenzapandemieplan für Deutschland geht davon aus, dass es in einem Zeitraum von 8 Wochen ohne Therapie- und Prophylaxemaßnahmen allein in der Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen von 0 bis 15 Jahren bei einer 30 % Erkrankungsrate zu ca. 2,4 Millionen zusätzlichen Arztkonsultationen, ca. 7500 Hospitalisierungen und mehr als 400 Todesfällen kommt (1).

Das Krankheitsgeschehen im Vorfeld und im Verlauf einer möglichen Influenzapandemie wird von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in sechs Phasen eingeteilt, die verschiedenen pandemischen Perioden zugeordnet sind (2). Für jede Phase wurde von der WHO eine allgemeine Zielsetzung für den öffentlichen Gesundheitsbereich formuliert (Tab. 1).

Derzeit (Januar 2007) befinden wir uns in der pandemischen Warnperiode in Phase 3, die gekennzeichnet ist durch menschliche Infektionen mit einem neuen Subtyp ohne Ausbreitung von Mensch zu Mensch bzw. in extrem seltenen Fällen bei engem Kontakt. Diese Einstufung zeigt, dass das Risiko einer Pandemie gestiegen ist, wenn auch der genaue Zeitpunkt und das Ausmaß einer zukünftigen Influenzapandemie nicht abschätzbar sind. Der Influenzavirus-Subtyp H5N1, der Erreger der sich ab 2003 von Südostasien aus rasch ausbreitenden Vogelgrippe, wird von der WHO als der wahrscheinlichste Auslöser der nächsten Influenzapandemie eingeschätzt (3); die jüngsten Entwicklungen stützen diese Befürchtung.

Die WHO hat bereits 1999 ihre Mitgliedstaaten aufgefordert, nationale Pläne zur Vorbereitung auf eine Influenzapandemie zu erstellen (4). Die Bundesrepublik hat nach umfangreichen Vorarbeiten (5) im Frühjahr 2005 einen nationalen Influenzapandemieplan für Deutschland vorgelegt. Er besteht aus den gemeinsamen Empfehlungen des Bundes und der Länder (Teil I), einem konzeptionellen Teil, der von einer 2001 am Robert Koch-Institut (RKI) berufenen Expertengruppe 'Influenza-Pandemieplanung' erstellt wurde (Teil II), sowie einem Aktionsplan von Bund und Ländern (Teil III). Auf der Basis fachlicher Analysen werden vorbereitende Maßnahmen auf nationaler und regionaler Ebene beschrieben, die in den Pandemieplänen

der Länder und Kommunen derzeit konkretisiert werden (6). Die Planungen werden auf allen Ebenen kontinuierlich fortgeschrieben.

Die nachfolgende Stellungnahme behandelt in erster Linie kinder- und jugendmedizinische Aspekte der Prävention einer pandemischen Influenzaerkrankung und soll als Diskussionsgrundlage dienen. Allgemeine Informationen zur Influenzaerkrankung, zur Vorbeugung, Diagnostik und Therapie sind aus den öffentlich zugänglichen Informationsquellen zu ersehen (z. B. www.rki.de, www.who.int).

Tabelle 1: Phasenmodell der Weltgesundheitsorganisation (WHO)

Perioden	WHO-Phasen	Kennzeichen/Ziel der Pandemiestrategie
Interpandemische Periode	Phase 1	Kein Nachweis neuer Influenzavirus-Subtypen beim Menschen. Ein Subtyp, der zu einem früheren Zeitpunkt Infektionen beim Menschen verursacht hatte, zirkuliert möglicherweise bei Tieren. Das Risiko menschlicher Infektionen wird niedrig eingestuft. Ziel: Die Vorbereitungen auf eine Influenza-Pandemie sollten global, regional, national und auf subnationaler Ebene vorangetrieben werden.
	Phase 2	Kein Nachweis neuer Influenza-Subtypen bei Menschen. Zirkulierende Influenzaviren bei Tieren stellen ein erhebliches Risiko ¹ für Erkrankungen beim Menschen dar. Ziel: Das Risiko einer Übertragung auf Menschen sollte minimiert werden; mögliche Übertragungen sollten schnell aufgedeckt und gemeldet werden.
Pandemische Warnperiode	Phase 3	Menschliche Infektion(en) mit einem neuen Subtyp, aber keine Ausbreitung von Mensch zu Mensch oder nur in extrem seltenen Fällen bei engem Kontakt ² . Ziel: Eine schnelle Charakterisierung neuer Virus-Subtypen wie auch der frühe Nachweis, die Meldung und Reaktion auf weitere Fälle sollten sichergestellt sein.
	Phase 4	Kleine(s) Cluster mit begrenzter Übertragung von Mensch zu Mensch. Die räumliche Ausbreitung ist noch sehr begrenzt, so dass von einer unvollständigen Anpassung des Virus an den Menschen ausgegangen werden kann ² . Ziel: Das neue Virus sollte innerhalb eines umschriebenen Herdes eingedämmt werden, oder seine Ausbreitung sollte verzögert werden, um Zeit für vorbereitende Maßnahmen einschließlich der Entwicklung von Impfstoffen, zu gewinnen.
Pandemie	Phase 5	Große(s) Cluster, die Ausbreitung von Mensch zu Mensch ist jedoch lokalisiert; es muss davon ausgegangen werden, dass das Virus besser an den Menschen angepasst ist, (möglicherweise) jedoch nicht optimal übertragbar ist (erhebliches Risiko einer Pandemie). Ziel: Die Bemühungen, die Verbreitung des Virus einzudämmen oder zu verlangsamen sollten maximiert werden, um eine Pandemie möglichst zu verhindern bzw. um Zeit für vorbereitende Maßnahmen zu gewinnen.
	Phase 6	Pandemische Phase: Zunehmende und anhaltende Übertragung in der Allgemeinbevölkerung. In Phase 6 wird weiter unterschieden, ob 1) ein Land noch nicht betroffen ist, 2) ein Land betroffen ist oder enge Handels- oder Reisebeziehungen mit einem betroffenen Land hat, 3) die Aktivität zurückgegangen ist, oder es sich um 4) eine zweite Pandemiewelle handelt. Ziel: Minimierung der Auswirkungen der Pandemie.
Postpandemische Phase		Entspricht der interpandemischen Periode

¹ Die Unterscheidung zwischen Phase 1 und Phase 2 basiert auf dem Risiko menschlicher Infektionen oder Erkrankungen durch beim Tier zirkulierende Subtypen/Stämme. Verschiedene Faktoren und deren relative Bedeutung gehen entsprechend dem wissenschaftlichen Erkenntnisstand in die Unterscheidung ein. Dies kann folgende Faktoren umfassen: Die Pathogenität beim Tier und beim Menschen; das Auftreten bei Haus- oder Nutzieren oder nur bei Wildtieren; ob das Virus enzoonotisch oder epizoonotisch, lokalisiert oder weit verbreitet auftritt; Informationen aus der Analyse des viralen Genoms und/oder weitere wissenschaftliche Informationen.

² Die Unterscheidung zwischen Phase 3, Phase 4 und Phase 5 basiert auf der Einschätzung des Pandemierisikos. Verschiedene Faktoren und ihre relative Bedeutung entsprechend des wissenschaftlichen Erkenntnisstandes können hierbei berücksichtigt werden. Dies kann folgende Faktoren umfassen: Übertragungsrate; geographische Lokalisation und Ausbreitung; Schwere der Erkrankungen; der Nachweis von Genen humaner Subtypen/Stämme (wenn das Virus von einem aviären Stamm stammt); andere Informationen aus der Analyse des viralen Genoms und/oder weitere wissenschaftliche Informationen.

2 Vorbereitungen für den Fall einer Influenzapandemie

Aus den in Tabelle 1 genannten Zielen ergeben sich folgende Maßnahmen der Prävention einer Influenzapandemie:

1. Verbesserung der Prävention von Influenzaerkrankungen
2. Surveillance zum Erkennen neuer Subtypen mit pandemischem Potential
3. Maßnahmen zur Verhütung der Aus- bzw. Weiterverbreitung
4. Maßnahmen zur Reduzierung der Krankheitslast (Komplikationen und Morbidität)

Eine primäre Prävention von Influenzaerkrankungen ist grundsätzlich möglich durch Vermeidung der Exposition, durch vorbeugende Impfung oder durch prophylaktische Einnahme von antiviralen Medikamenten. Frühzeitiges Identifizieren eines neuen Influenzasubtyps mit pandemischem Potential kann dazu beitragen, die Dynamik der Ausbreitung zu erkennen und sie zu beeinflussen. Deshalb gehört auch der Aufbau einer Surveillance zu den präventiven Maßnahmen. Ebenso gilt dies für die Sicherstellung einer ausreichenden Versorgung Erkrankter, um Komplikationen und Todesfälle zu reduzieren. Hier greifen infektionshygienische Maßnahmen, Postexpositionsprophylaxe und Therapie mit antiviralen Medikamenten sowie Verfügbarkeit weiterer Medikation und Technik, geeigneter Versorgungsstrukturen und Handlungsregimes ineinander.

Die Impfung

Zur Prävention von Influenzaerkrankungen ist die Impfung die wirksamste und kosteneffektivste Maßnahme (7).

Impfung gegen die saisonalen Influenzaerreger

Die Impfung gegen die saisonalen Influenzaerreger in der interpandemischen Phase trägt erheblich zur Verminderung der jährlichen influenzabedingten Morbidität und Mortalität bei (5000 bis 15000 Todesfälle/Jahr). Die jährliche Impfung ist in Deutschland von der Ständigen Impfkommission am Robert-Koch-Institut (STIKO) allen Personen über 60 Jahre empfohlen sowie Personen aller Altersgruppen, die unter Grundkrankheiten leiden, die das Risiko eines schweren Verlaufs einer Influenza und von Komplikationen erhöhen (u.a. Stoffwechselkrankheiten, Immundefekte, chronische Erkrankungen der Atemwege und des Herz-Kreislaufsystems); darüber hinaus allen Menschen mit häufigen Kontakten zu anderen Menschen, insbesondere auch zu Risikogruppen. Hierzu gehören auch alle medizinischen und pflegerischen Berufe. Wenn Epidemien auftreten oder auf Grund epidemiologischer Beobachtungen befürchtet werden, soll die Influenzaimpfung entsprechend den Empfehlungen der obersten Landesgesundheitsbehörden angeboten werden (8). Einen besonderen Stellenwert erhält die Influenzaimpfung derzeit als Arbeitsschutzmaßnahme: beim Auftreten tierischer Influenzaerkrankungen, wie aktuell der Vogelgrippe, kann eine hohe Durchimpfung der Exponierten zur Verhinderung eines Reassortments von humanpathogenen und aviären Influenzaviren beitragen (9).

Die Akzeptanz der Impfung in Deutschland nimmt kontinuierlich zu (10). In der Saison 2003/2004 waren es 24 % bezogen auf die Gesamtbevölkerung. Insbesondere in den Risikogruppen der älteren Bevölkerung ist sie mit unter 50 % und beim medizinischen Personal mit unter 20 % aber noch unzureichend. Informationen über die Anzahl durchgeföhrter Indikationsimpfungen bei Kindern und Jugendlichen liegen nicht vor, doch dürfte ihre Zahl gering sein. Die Aufnahme der Influenzaimpfung in das Standardimpfprogramm für Kinder- und Jugendliche wurde u.a. wegen der jährlichen Impfintervalle und der moderaten Verläufe der interpandemischen Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen von der STIKO bislang nicht empfohlen. Gerade diese Altersgruppe hat allerdings an der Weiterverbreitung der Infektion einen wesentlichen Anteil (11).

Die Länder haben zur Erhöhung der Impfbereitschaft mehrheitlich die Influenzaimpfung für die gesamte Bevölkerung öffentlich empfohlen und haften damit im Fall eines Impfschadens. Impfkampagnen zu Beginn

der Influenzasaison, die an die Allgemeinbevölkerung und gezielt an das medizinische Personal und die Risikogruppen gerichtet sind, sollen zur Erhöhung der Impfbeteiligung beitragen.

Impfung gegen den pandemischen Influenzaerreger

Um im Falle des Auftretens eines neuen Influenzasubtyps mit pandemischem Potential die Bevölkerung durch eine Impfung schützen zu können, werden weltweit vorbereitende Maßnahmen zur Entwicklung eines pandemischen Impfstoffes getroffen (12).

Ein solcher Impfstoff muss rasch zu einem Impfschutz in einer immunologisch naiven Bevölkerung führen, in ausreichender Menge produziert werden können und gut verträglich sein. Der pandemische Impfstoff wird monovalent sein und muss nach derzeitigem Kenntnisstand wohl zweimal im Abstand von 4-6 Wochen zum Aufbau eines ausreichenden Impfschutzes verabreicht werden. Die Komplexität der Herstellung eines solchen spezifischen Impfstoffes bringt es mit sich, dass er zu Beginn einer Influenzapandemie noch nicht verfügbar sein wird. Eine erst in der Pandemie beginnende Entwicklung des Impfstoffes unter Nutzung der herkömmlichen Methoden zur Charakterisierung des Erregers, Entwicklung eines entsprechenden Saatvirus, Zulassung eines daraus entwickelten Impfstoffs sowie Produktion ausreichender Impfstoffmengen würde einen mehrjährigen, unverantwortlich langen Zeitraum erfordern. Dies gilt insbesondere für die Zulassung, die ein vollständiges präklinisches Studienprogramm mit Überprüfung von Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffes erfordert.

Zu den vorbereitenden Maßnahmen gehört deshalb die Entwicklung neuartiger Konzepte, die im Fall der Pandemie eine rasche Impfstoffherstellung ermöglichen, auf technisch ausgereiften Verfahren beruhen und eine hohe Ausbeute an Impfstoffen erlauben (13,14).

Die Forschungsansätze richten sich auf Ganzkeim-Impfstoffe und lebend-attenuierte Impfstoffe, Spalt- oder Untereinheitenimpfstoffe, die Immunität steigernde Adjuvantien, antimikrobielle Konservierungsstoffe sowie alternative Verabreichungsverfahren. Die rasche Verfügbarkeit von Saatviren soll durch gentechnische Verfahren (sog. „reverse genetics“ auf Zellkulturbasis) ermöglicht werden; die WHO hat eine vorsorgende Sammlung von als Saatviren geeigneten Referenzviren von potentiell möglichen Pandemieauslösern in die Wege geleitet. Auch die Umstellung der Produktion des Impfstoff-Saatvirus und des Impfstoffes von befruchteten und bebrüteten Hühnereiern auf Zelllinien wird intensiv erforscht.

Derzeit sind Impfstoffhersteller und Institutionen dabei, durch die Produktion von Kandidatimpfstoffen, ("Mock up"- Impfstoffen), die auf Virussubtypen mit hohem pandemischen Potential (H2, H5, H7 und H9) zurückgreifen, diese neuen Impfstoffkonzepte voranzutreiben. Insbesondere werden Ansätze verfolgt, die auf Aluminumhydroxid-adsorbierten Ganzkeimimpfstoffen beruhen sowie auf Spalt- oder Untereinheitenimpfstoffen mit neuen Adjuvantien, z.B. auf der Basis von Öl-in-Wasser-Emulsionen (15). Verschiedene Impfstoffhersteller haben bereits die Zulassung dieser Impfstoffe bei der EMEA beantragt.

Nach regulärer Zulassung eines Kandidatimpfstoffes kann dann im Falle einer Pandemie ein durch „reverse genetics“ konfektionierter Pandemieimpfstoff eine beschleunigte Zulassung über ein Variations-Schnellverfahren erhalten, so dass eine Zulassungszeit von nur wenigen Tagen möglich wäre. Der pandemische Impfstoff wird unter der Voraussetzung zugelassen, dass eine Verpflichtung besteht, Immunogenitäts-, Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten während dessen Anwendung zu gewinnen. Die Zulassung erfolgt für Europa zentral. Mit der Zulassung von Kandidatimpfstoffen ist im Laufe des Jahres 2007 zu rechnen (16).

Die derzeitigen Produktionskapazitäten für Influenzaimpfstoffe sind begrenzt. Weltweit werden derzeit 300 Millionen Dosen Influenzaimpfstoff pro Jahr verkauft, davon 90 Millionen in Europa. Wenn der pandemische monovalente Impfstoff den gleichen Antigengehalt hat wie die trivalente interpandemische Vakzine, könnte die Anzahl der Dosen bei gleicher Produktionskapazität verdreifacht, bei niedrigerem Antigenbedarf durch verbesserte Adjuvantien sogar noch weiter erhöht werden. Dennoch wird die Nachfrage bei weitem die zeitnah produzierbaren Mengen übersteigen.

Soweit einzelne Staaten nicht in eigene Produktionsstätten für den pandemischen Impfstoff investieren, wird seitens der international operierenden Impfstoffhersteller lediglich zugesichert, die jeweilige nationale

Versorgung mit pandemischen Impfstoffen an den in den Ländern verkauften interpandemischen Impfstoffdosen zu orientieren. Somit tragen höhere Durchimpfungsrationen der Bevölkerung in der interpandemischen Phase indirekt zur Sicherstellung der Versorgung im Pandemiefall bei. Für Deutschland planten die Impfstoffhersteller nach 20 Millionen verkauften Dosen im Winter 2005/2006 aufgrund der schon gestiegenen Nachfrage für 2006/2007 25 Millionen Dosen zu produzieren. Diese Zusage konnte wegen der problematischen Anzucht neuer Driftvarianten nicht eingehalten werden.

Die Bundesregierung hat zur Entwicklung von Kandidatimpfstoffen Forschungsaufträge an zwei in Deutschland ansässige Impfstoffhersteller vergeben. Vertragliche Vereinbarungen mit diesen Firmen sollen die Vollversorgung der Bevölkerung mit pandemischem Impfstoff sicherstellen.

Priorisierung von zu impfenden Gruppen

Da die anfangs zur Verfügung stehenden Impfstoffmengen nicht zur Durchimpfung der gesamten Bevölkerung ausreichen werden, sieht der nationale Influenzapandemieplan im Einklang mit der WHO die Notwendigkeit einer Priorisierung von zu impfenden Bevölkerungsgruppen vor. Diese Frage setzt aufgrund der Einschränkung des Gleichbehandlungsgrundsatzes im Grundgesetz das Vorliegen sachlicher Gründe voraus, wie z. B. der Aufrechterhaltung der Patientenversorgung und der Öffentlichen Ordnung und Sicherheit. Die Kriterien sollen bundesweit einheitlich sein, wobei nach dem nationalen Influenzaplan die Prioritätensetzung verschiedene Aspekte berücksichtigen kann:

1. *Den politisch-sozialen Aspekt* mit dem Ziel der Aufrechterhaltung der medizinischen Versorgung und der staatlichen Infrastruktur sowie der Minimierung der wirtschaftlichen Folgen einer Pandemie; hier ist die Impfung des Personals der Gesundheitsversorgung, danach der Beschäftigten, die für die öffentliche Ordnung wichtig sind, sowie der Berufstätigen vorgesehen.
2. *Den Aspekt der maximalen Reduktion der Krankheitslast*, d.h. der Verhinderung einer möglichst großen Anzahl an Todesfällen, die letztlich 80 % der ökonomischen Verluste ausmachen. Die Krankheitslast kann anhand verschiedener Kriterien beurteilt werden: Berücksichtigung des Risikos für tödlichen Ausgang (Letalität); Verhinderung einer möglichst großen Anzahl an Todesfällen, wirtschaftlicher Nutzen (Netto-Ersparnis) durch die Impfung und andere Kriterien.

Meltzer et al. (17) modellierten die Ergebnisse für drei Altersgruppen (0-15 Jahre, 16-59- Jahre, 60 Jahre und älter) und je zwei Risikogruppen (mit bzw. ohne Vorerkrankungen) (Tab. 2). Bezogen auf Deutschland ergibt sich folgende Aufteilung (Daten des Statistischen Bundesamtes von 2003):

Die Gruppe 0-15 Jahre umfasst 0,8 Mio. mit und 12,3 Mio. ohne Vorerkrankungen, die der 16-59-Jährigen 6,9 Mio. mit und 42,2 Mio. ohne Vorerkrankungen. In der Gruppe ab 60 Jahren sind nur noch 9,5 Mio. ohne und 10,7 Mio. Personen mit Vorerkrankungen zu verzeichnen

Tabelle 2: Mögliche Prioritätensetzung von Impfungen bei verschiedenen Alters- und Risikogruppen unter Einbezug dreier Kriterien (Risiko für tödlichen Ausgang, Anzahl an Toten, wirtschaftlicher Nutzen), modifiziert nach Meltzer et al. (1)

Kriterien			
Priorität	I. Risiko für tödlichen Ausgang (Letalität)	II. Anzahl an Toten in der Alters/Risikogruppe	III. Wirtschaftlicher Nutzen durch Impfung
1	Risikogruppe 60+	Risikogruppe 16-60	Risikogruppe 16-60
2	Nicht-Risikogruppe 60+	Risikogruppe 60+	Risikogruppe 0-15
3	Risikogruppe 0-15	Risikogruppe 0-15	Nicht-Risikogruppe 16-60
4	Risikogruppe 16-60	Nicht-Risikogruppe 16-60	Nicht-Risikogruppe 0-15
5	Nicht-Risikogruppe 16-60	Nicht-Risikogruppe 60+	Risikogruppe 60+
6	Nicht-Risikogruppe 0-15	Nicht-Risikogruppe 0-15	Nicht-Risikogruppe 60+

Legt man das Modell auf die deutsche Bevölkerung um, müsste nach Ansatz I (Berücksichtigung der höchsten Letalität) zuerst die ältere Bevölkerung geimpft werden, dann die Risikogruppen der Kinder (s. Tab. 2). In Ansatz II (Reduktion der Zahl der Toten) müssten zuerst die Risikogruppen aller Altersstufen geimpft werden, beginnend mit den jungen Erwachsenen. In Ansatz III (wirtschaftlicher Nutzen) müssten vorrangig Kinder und junge Erwachsene geimpft werden, mit oder ohne Vorerkrankung. Die Höhergewichtung der Risikogruppen der jungen Erwachsenen in Ansatz II über die Risikogruppen der älteren Bevölkerung, die in Ansatz I an erster Stelle stehen, kommt dadurch zustande, dass in einer Pandemie der Anteil der Todesfälle unter 65 Jahren wesentlich höher ist als im interpandemischen Intervall. Während er dort 5 % beträgt, lag er in den drei Pandemien des letzten Jahrhunderts zwischen 36 % und 99 %. Im Pandemiefall müssen allerdings die aktuellen epidemiologischen Verhältnissen berücksichtigt werden, da z. B., wie bei der zweiten Welle der Pandemie 1918, der Pandemiestamm bei den jüngeren Erwachsenen besonders virulent sein könnte, sodass diese Altersgruppe sofort höchste Priorität erhalten würde. Umgekehrt könnten ältere Personen durch eine möglicherweise bestehende Teilimmunität vor dem Pandemievirus geschützt sein, wie dies z. B. 1968 während der Hongkong-Pandemie beobachtet wurde.

3. *Den epidemiologisch-dynamischen Aspekt*, der die Impfung von Bevölkerungsgruppen, die dem höchsten Infektionsrisiko ausgesetzt sind und die Infektion am schnellsten weiterverbreiten, berücksichtigt. Kinder und Jugendliche in Gemeinschaftseinrichtungen, Studenten, Berufstätige (v. a. mit vielen Kontakten zu anderen Menschen), sowie medizinisches Personal sind hier die prioritär zu impfenden Gruppen. Die Pandemien von 1957 und 1968 hätten nach Modellrechnungen durch die vorrangige Impfung von Vorschul- und Schulkindern bzw. Erwachsenen im arbeitsfähigen Alter am wirksamsten in ihrer Dynamik verlangsamt werden können (18).

Die im 20. Jahrhundert abgelaufenen Pandemien belegen die begrenzte Vorhersagbarkeit, welche Gruppen am vordringlichsten von einer Impfung profitieren. Unter der Prämisse, dass sich die Prioritätensetzung am höchsten Nutzen für die Minderung der Morbidität und Mortalität orientiert, wird vorrangig die Funktionsfähigkeit der Gesundheitswesens sicherzustellen sein. Die Expertengruppe „Influenza-Pandemieplanung“ am RKI hat daher im Falle sehr knapper Impfstoffressourcen prioritär die Impfung des Personals im (akuten) ambulanten und stationären medizinischen Versorgungsbereich empfohlen (3,8 Millionen Menschen). An zweiter Stelle stehen verschiedene Berufsgruppen zur Aufrechterhaltung der öffentlichen Infrastruktur und Sicherheit, deren Arbeitsfähigkeit für die Allgemeinheit besonders wichtig ist (ca. 3,1 Millionen Menschen). Weitere Präzisierungen für die Impfung bestimmter Bevölkerungsgruppen sollen im Pandemiefall aufgrund von epidemiologischen Gesichtspunkten des Pandemievirus durch die "Nationale Pandemiekommission" vorgenommen werden.

Bereits im Vorfeld sollten Kriterien für diesen Entscheidungsprozess entwickelt werden. Wird im Verlauf einer Pandemie z. B. ersichtlich, dass bestimmte Altersgruppen (z. B. Kinder und Jugendliche) besonders hohe Komplikations- und Mortalitätsraten aufweisen, wird die "Nationale Pandemiekommission" die Impfstrategie möglicherweise ändern müssen.

Logistik der Impfungen bei Schlüsselpersonal, Risikogruppen und Allgemeinbevölkerung

Die Impfung der gesamten Bevölkerung zweimal im Abstand von 4-6 Wochen zum Aufbau eines ausreichenden Impfschutzes erfordert ein umfassendes logistisches Konzept. Nach den bisherigen Planungen von Bund und Ländern erfolgt die Verteilung des Pandemieimpfstoffs bundesweit koordiniert nach festgelegten Quoten vom Hersteller an die einzelnen Länder. Diese regeln das weitere Procedere. Die fachliche Koordination der Impfstoffverteilung und der Durchführung der Impfungen vor Ort wird durch den Öffentlichen Gesundheitsdienst stattfinden. Da ein pandemischer Impfstoff nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand in Mehrdosenbehältnissen von 10 Portionen abgefüllt sein wird, ist eine besondere Logistik bei der Lagerung und Anwendung des Impfstoffs erforderlich. Herstellerinformationen zum Impfstoff sowie Merkblätter zur Influenzaimpfung werden mit den Impfstoffen zur Verfügung gestellt.

Die zunächst anstehenden Impfungen des medizinischen Personals und der Einsatzkräfte werden durch die zuständigen arbeits- bzw. betriebsmedizinischen Dienste erfolgen. Die Impfung der Bevölkerung sollte nach den länderspezifischen Pandemieplanungen in geeigneten Einrichtungen des Öffentlichen Gesundheitsdienstes erfolgen.

Pneumokokkenimpfung

Im Rahmen einer Influenzapandemie ist mit einer entsprechend hohen Zahl bakterieller Sekundärinfektionen durch Pneumokokken zu rechnen. Die STIKO empfiehlt seit Juli 2006 die Pneumokokkenimpfung allgemein für alle Kinder im Alter von 2 bis 23 Monaten sowie weiterhin für alle Personen ab 60 Jahren und für definierte Risikogruppen (8). Eine hohe Durchimpfungsrate gegen Pneumokokken kann zu einer Verringerung der Gesamtmorbidität und -mortalität beitragen und im Pandemiefall einen regulierenden Einfluss auf das Krankheitsgeschehen haben. Deshalb sollten bereits in der interpandemischen Phase Strategien zur Erhöhung der Impfbereitschaft bei Risikogruppen entwickelt und umgesetzt werden.

Antivirale Medikamente

Antivirale Medikamente können bis zur Verfügbarkeit eines Impfstoffs zur Reduzierung von Morbidität und Mortalität und zur Aufrechterhaltung der Leistungsfähigkeit des medizinischen Versorgungssystems und der öffentlichen Sicherheit und Ordnung beitragen. Es stehen als Substanzklassen die M2-Membransynthesehemmer Amantadin und Rimantadin sowie die Neuraminidasehemmer Zanamivir und Oseltamivir zur Verfügung.

Antivirale Medikamente stellen bei bereits Infizierten die einzige Möglichkeit dar, kausal den möglicherweise fatalen Folgen einer Infektion entgegenzuwirken. Die therapeutische Wirkung ist nur bei Einnahme innerhalb der ersten 48 Stunden nach Krankheitsbeginn gegeben. Einige Präparate wie Amantadin sowie Oseltamivir und Zanamivir sind zur saisonalen Langzeitprophylaxe und zur Postexpositionsprophylaxe zugelassen. (s. Stellungnahme der DAKJ zu Neuraminidashemmern) (22,23).

Bevorratung von antiviraler Medikation für eine Influenzapandemie

Die nationalen Influenzapandemiepläne sehen im Konsens mit der WHO eine konsekutive Bevorratung dieser Arzneimittel in der interpandemischen Phase vor (1,18). Nach Modellrechnungen mit Erkrankungsraten von 15 %, 30 % und 50 % lassen sich durch die Therapie aller Erkrankten mit antiviraler Medikation in Deutschland 90.000 bis 300.000 Hospitalisierungen und ca. 24.000 bis 80.000 Todesfälle vermeiden. Eine zusätzliche Prophylaxe für die priorisierten Berufsgruppen könnte neben der Aufrechterhaltung der Arbeitsfähigkeit ca. 5,2-17,3 Millionen Arztkonsultationen und weitere ca. 18.000-60.000 Hospitalisierungen sowie ca. 4.800-16.000 Todesfälle vermeiden. Im Rahmen der öffentlichen Vorsorge hat die WHO eine Bevorratung für 20 % der Bevölkerung empfohlen. Aufgrund der hohen Anschaffungskosten haben die Bundesländer zum therapeutischen Einsatz zunächst Medikamente für 6 bis 12 % der Bevölkerung beschafft; im Februar 2006 wurde eine Erhöhung auf 20 % beschlossen, die wohl im Jahre 2007 abgeschlossen sein wird. Einige Bundesländer bevorraten sogar noch größere Mengen. Damit wird voraussichtlich für alle Erkrankten eine antivirale Therapie verfügbar sein und die Diskussion um logistische, rechtliche und ethische Aspekte überflüssig werden. Bis dahin wird allerdings entsprechend den Empfehlungen des nationalen Influenzapandemieplans eine Priorisierung von Zielgruppen erforderlich sein. Kriterien sollten auch hier der höchste Nutzen für die Minderung der Morbidität und Mortalität sowie für die Aufrechterhaltung einer adäquaten Gesundheitsversorgung sein. Zwischenzeitlich haben sich die Möglichkeiten der Therapie und Prophylaxe durch individuelle Vorsorge sowie konsekutive Bevorratung der Privatwirtschaft im Rahmen des Arbeitsschutzes weiter verbessert.

Verbesserung der Surveillance

Die weltweite Beobachtung der Influenzaaktivität bei Menschen, aber auch in der Tierwelt, und Zusammenführung der Daten bei WHO und OIE (Office International des Epizooties = World Organisation for Animal Health) dienen dazu, frühzeitig das Entstehen neuer gefährlicher Influenzasubtypen zu erkennen und Maßnahmen zur Bekämpfung der Weiterverbreitung durchzuführen. Viele Länder haben Surveillancesysteme unterschiedlicher Qualität aufgebaut. In Deutschland besteht nach dem Infektionsschutzgesetz eine Labormeldepflicht für den Nachweis von Influenzaviren, die nach den internationalen Gesundheitsvorschriften als Eilmeldung an die WHO weiterzuleiten ist. Die Arbeitsgemeinschaft Influenza am RKI führt vom Oktober bis April ein Sentinel zur Aktivität akuter respiratorischer Infektionskrankheiten (ARE-Aktivität) in allgemeinmedizinischen und kinder- und jugendmedizinischen Arztpraxen durch, das Subtypisierungen und genaue Charakterisierung der aktuell zirkulierenden Influenzastämme einschließt. Regional gibt es verschiedene weitere Erfassungssysteme zur ARE-Aktivität. Die interpandemischen Maßnahmen sind unzureichend, wenn im Falle einer Pandemie konkrete Informationen über die Krankheitsentwicklung zur Sicherstellung der Versorgung erforderlich sind. Derzeit wird deshalb ein bundeseinheitliches Surveillancesystem erarbeitet, das sowohl den Anforderungen an Früherkennung als auch den Informationen über Häufigkeit und Schweregrad von Erkrankungen, Hospitalisierungsraten und Todesfällen im Pandemiefall genügen soll. Es soll noch in der interpandemischen Phase etabliert werden, um beim Auftreten einer Pandemie in der Routine verankert zu sein.

Infektionshygienische Maßnahmen

Da die Übertragung des Influenzavirus über Tröpfcheninfektion erfolgt, müssen bei lokal begrenztem Auftreten eines neuen Subtyps mit pandemischem Potential (WHO Phase 4 oder 5) auch alle Möglichkeiten der Vermeidung der Übertragung genutzt werden. Dies gilt umso mehr zu Beginn einer Influenzapandemie. Das Infektionsschutzgesetz sieht eine Reihe von Maßnahmen vor, die auf Weisung des öffentlichen Gesundheitsdienstes durch die zuständigen Behörden zu veranlassen sind: dies sind u.a. Schließung von Kindergärten und Schulen, Verbot von Veranstaltungen, und die Bewegungsfreiheit einschränkende Maßnahmen. Wichtig ist auch die Lenkung der Patientenströme und Trennung von an Influenza Erkrankten und sonstigen Erkrankten in Praxen und Krankenhäusern. Weitere Maßnahmen können länderspezifisch durch Regelungen im Infektions- und/oder Katastrophenschutzrecht festgelegt werden.

Darüber hinaus wird aber auch die Bevölkerung beraten, in eigener Verantwortung persönliche Vorsorgemaßnahmen zu treffen (Reduzierung zwischenmenschlicher Kontakte auf das Notwendige, Beachtung allgemeiner Hygieneregeln, Benutzung von Mund-Nase-Schutz, Bevorratung mit fiebersenkenden Medikamenten u.a.).

Planungen zur Sicherstellung der Gesundheitsversorgung

Bei den in der Pandemie bis zur Verfügbarkeit eines Impfstoffs erwarteten hohen Erkrankungszahlen sind Planungen zur Sicherstellung der medizinischen Versorgung in der Vorphase unabdingbar. Da insbesondere Engpässe bei der stationären Versorgung und hier vor allem bei der Intensivbehandlung von beatmungspflichtigen Erkrankten zu erwarten sind, muss die ambulante Behandlung in einem höheren Ausmaß erfolgen, als dies unter normalen Bedingungen akzeptiert würde. Bei der stationären Behandlung muss eine strikte Trennung von Influenzaerkrankten und anderen Patienten gewährleistet sein und die reguläre Notfallversorgung aufrechterhalten werden.

Die Bundesländer haben mit allen in der Gesundheitsversorgung tätigen Institutionen Influenzapandemiepläne erstellt, in denen die Planungen zur Erfüllung der erhöhten personellen, sachlichen und strukturellen Anforderungen festgeschrieben werden. Im ambulanten Bereich soll dies u.a. durch Erhöhung der ärztlichen Notdienste, regionale Zusammenarbeit von hausärztlich und fachärztlich tätigen Medizinern, Einrichtung mobiler Teams und „Fieberambulanzen“ erfolgen. Im stationären Bereich werden teilweise Krankenhäuser zur vorrangigen Versorgung von Influenzapatienten ausgewiesen. Apotheken

haben sich auf die problematische Ausgabe ggf. noch begrenzt verfügbarer antiviraler Medikamente, aber auch auf verstärkte Nachfrage und mögliche Engpässe bei anderen Medikamenten und Mund-Nase-Schutz vorzubereiten. In allen Bereichen ist den höheren Anforderungen an Arbeitsschutzmaßnahmen und organisatorischen Regelungen bei erhöhter Infektionsgefahr Rechnung zu tragen (19). Die Gesundheitsämter beraten zu all diesen Fragen und koordinieren die unterschiedlichen Maßnahmen in ihrem Zuständigkeitsbereich in enger Abstimmung mit den Katastrophenschutzbehörden. Deren vorbereitende Planungen sehen u.a. das Einbringen der Hilfsorganisationen zur Unterstützung von Pflegepersonal und Rettungsdiensten, die Sicherstellung der hauswirtschaftlichen Versorgung, Information der Bevölkerung und Einrichtung von Anlaufstellen nichtmedizinischer Art vor. Es ist davon auszugehen, dass in der Hochphase der ersten und ggf. auch zweiten Erkrankungswelle in den Gemeindeverbänden die Katastrophe ausgerufen wird.

Die Versorgung von Kindern und Jugendlichen bedarf einer gesonderten Betrachtung. In der Altergruppe bis 15 Jahren lebten im Jahr 2003 in Deutschland 13,1 Millionen Kinder und Jugendliche (Quelle: Stat. Bundesamt). Die für die Kinder- und Jugendmedizin ausgewiesene Bettenkapazität in der stationären Versorgung beträgt mit ca. 20 000 Betten jedoch nur 4 % der insgesamt vorhandenen Krankenhausbetten (Stand 2006). Der Anteil der niedergelassenen Kinder- und Jugendärzte an der ambulanten Primärversorgung ist bezogen auf den Anteil der Kinder und Jugendlichen an der Bevölkerung ebenfalls gering.

3. Stellungnahme der DAKJ

Impfung

Wichtigste Schutzmaßnahme gegen einen pandemischen Influenzaerreger wird die Impfung sein. Eine Impfung wird nach derzeitigem Stand allerdings erst mit einer zeitlichen Verzögerung von einigen Monaten nach Beginn der Pandemie zur Verfügung stehen.

Derzeit sind keine Aussagen zur Virulenz eines künftigen pandemischen Influenzavirus und auch keine verlässlichen Aussagen über die dann eingesetzten Verfahren der Impfstoffherstellung möglich.

Deshalb ist aus kinder- und jugendmedizinischer Sicht zu fordern:

- die Impfstoffe müssen die Kriterien der Sicherheit und Wirksamkeit insbesondere auch für Kinder und Jugendliche erfüllen
- die Möglichkeit der Impfung auch von Kindern unter sechs Monaten sollte geprüft werden
- unter Beachtung dieser Vorgaben ist eine schnellstmögliche und ausreichende Impfstoffproduktion für die gesamte Bevölkerung in Deutschland durch die politisch Verantwortlichen sicherzustellen
- die Impfung von Kindern und Jugendlichen (mit größter Wahrscheinlichkeit in Bezug auf das Pandemievirus immunologisch naiv) sollte unter Beachtung der Erfahrungen aus früheren Pandemien, auch zum Aufbau einer Herdenimmunität mit der sich daraus ergebenden Verzögerung der Ausbreitung, vorrangig sein (11,20)
- die Prioritätensetzung muss transparent und rechtssicher erfolgen
- die Logistik der Impfmaßnahmen ist vorab zu planen

Antivirale Medikamente

Bis zur Verfügbarkeit eines Impfstoffes sind die antiviralen Medikamente aus der Gruppe der M2-Membranproteinhemmer (Amantadin) und der Neuraminidasehemmer (Oseltamivir, Zanamivir) z. T. zur Prophylaxe der Influenza und als einzige kausale Therapeutika verfügbar. (s. Stellungnahme der DAKJ zu Neuraminidashemmern) (22,23). Aus kinder- und jugendmedizinischer Sicht ist unter Abwägung der vorliegenden Aussagen zur Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Applikationsformen gegenwärtig der Neuraminidasehemmer Oseltamivir zu favorisieren.

Für beide Wirkstoffgruppen gilt allerdings, dass die Einsatzmöglichkeiten bei Kindern unzureichend sind. Zur Therapie steht Oseltamivir ab 1 Jahr zur Verfügung, zur Prophylaxe ab 12 Jahren. Zanamivir ist zur Therapie und Prophylaxe ab 5 Jahren zugelassen, ebenso Amantadin.

Deshalb ist aus kinder- und jugendmedizinischer Sicht zu fordern:

- Überprüfung der Ausweitung des Anwendungsbereichs von Oseltamivir zum prophylaktischen Einsatz bei Kindern unter 12 Jahren
- Überprüfung der Ausweitung des Anwendungsbereichs von Oseltamivir zum therapeutischen Einsatz bei Kindern unter 1 Jahr
- unter Abwägung des Anwendungsbereichs und der Nebenwirkungen vorrangige Vergabe von Oseltamivir an die Gruppe der Kinder, Jugendlichen und jungen Erwachsenen unter Beachtung der Erfahrungen aus früheren Epidemien, bis aktuelle epidemiologische Erkenntnisse dies ggf. widerlegen (21)
- Transparenz und Rechtssicherheit bei der Prioritätensetzung (Falldefinition)
- Sicherstellung der Vergabe über das Versorgungssystem

Infektionshygienische Maßnahmen

Infektionshygienische Maßnahmen wie Schließung von Kindergärten und Schulen können in erheblichem Maße dazu beitragen, die Weiterverbreitung der Erkrankung zu verhindern. Dies wird unter den heutigen gesellschaftlichen Bedingungen über eine längere Zeit in einer Influenzaepidemie kaum umsetzbar sein. Statt der häuslichen Isolierung werden ggf. andere Formen der Versorgung der Kinder gefunden müssen, die u. U. im Hinblick auf den Schutz vor Influenza weniger effektiv sind.

Aus kinder- und jugendmedizinischer Sicht sollten

- Kinder- und Jugendärzte und öffentlicher Gesundheitsdienst Familien auf die, sich im Rahmen einer Influenzaepidemie ergebenden Fragen sowie auf notwendige und sinnvolle Maßnahmen der Prävention ansprechen,
- Kinder und Jugendliche über persönliche Schutzmaßnahmen und sonstige erforderliche Maßnahmen in verständlicher Form informiert werden.

Planungen zur Sicherstellung der Gesundheitsversorgung

Die Versorgung von Kindern und Jugendlichen muss in Anbetracht der erwarteten Erkrankungszahlen und der knappen Ressourcen im Bereich der kinder- und jugendmedizinischen Versorgung bei den Planungen der Länder eine besondere Beachtung finden.

Bei ca. 15 Millionen Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahren und einer hohen zu erwartenden Erkrankungsrate ist selbst bei einer Hospitalisierungsrate von 1 % die Sicherstellung der stationären Versorgung in kinder- und jugendmedizinischen Einrichtungen problematisch. Die offiziellen Schätzzahlen gehen von 7500 Hospitalisierungen bei einer 30 % Erkrankungsrate aus (1). In Anbetracht der großen Zahl von Kindern mit Risikofaktoren wie Frühgeburt, Herzfehlern und Asthma wird die tatsächliche Hospitalisierungsrate wohl höher liegen.

Insbesondere werden erhöhte Überwachungs- und Intensivkapazitäten notwendig werden. Die Kapazität an Intensivplätzen beträgt in den Kinderkliniken 10 bis 15 % der Gesamtbetten und ist in der Regel auf eine 90 % Belegung ausgelegt. Deshalb sind insbesondere für diesen Bereich intensive Planungen erforderlich, um sowohl die Versorgung der Kinder mit Influenzaerkrankung als auch derjenigen mit anderen Morbiditäten sicherzustellen.

Bei einem sehr hohen Anteil intensiv- und beatmungspflichtiger Patienten erscheint auch die den Planungen zugrundeliegende durchschnittliche stationäre Verweildauer von 10 Tagen wie im Erwachsenenbereich eher unrealistisch. Erschwerend kommt hinzu, dass in der Kinder- und Jugendmedizin - im Gegensatz zur Situation in der Erwachsenenmedizin - durch Zurückstellung von Wahleingriffen kein größeres Bettenkontingent freigestellt werden kann und die Notfallversorgung im gewohnten Umfang aufrechterhalten werden muss.

In allen Kliniken für Kinder- und Jugendmedizin ist daher Vorsorge zu treffen, eine höchstmögliche Aufnahmekapazität unter Beachtung der erforderlichen Isolierungsmöglichkeiten (u.a. getrennte Patientenaufnahme, Diagnostik und Behandlung) einzuplanen. Bei Erreichen der Aufnahmekapazitäten in den Kliniken für Kinder und Jugendliche sollte eine individuelle Risikoabwägung erfolgen und u. U. über eine Verlegung älterer Kinder und Jugendlicher in den Erwachsenenbereich entschieden werden. Auch der erhöhte Bedarf an ärztlichem und pflegerischem Personal muss beachtet werden und Möglichkeiten wie Urlaubssperren, Ausweitung der Dienstschichten, Einbeziehung beurlaubter Personen sind abzuklären. Erhöhte Arbeitsschutzanforderungen für das Personal und die allgemeine Hygiene sind ebenfalls einzubeziehen. Die Erstellung entsprechender krankenhausinterner Influenzapandemiepläne einschließlich der Personalplanung sollte zeitnah erfolgen und mit dem zuständigen Gesundheitsamt beraten werden.

Im ambulanten Bereich bei zu erwartenden 2,4 Millionen zusätzlichen Arztkontakte bei einer 30 % Erkrankungsrate in der Altersgruppe bis 18 Jahren werden die kinder- und jugendmedizinischen Kapazitäten überlastet sein; dies gilt auch für die adäquate pflegerische Versorgung bei einem nur geringen Anteil von Pflegekräften aus der Kinderkrankenpflege. Um die stationären kinder- und jugendmedizinischen Kapazitäten so lange wie möglich verfügbar zu halten, hat der ambulante Bereich eine strenge Indikationsstellung für die stationäre Einweisung zu beachten. Im Bedarfsfall könnten die kinder- und jugendmedizinischen Notfallambulanzen an den Kinderkliniken in diese Entscheidung (Triage) mit einbezogen werden. Ein besonderes Problem stellen Verdachtsfälle dar; hier könnte zu Beginn der Pandemie der Einsatz von Schnelltests helfen, jedoch nicht mehr bei Häufung der Erkrankungen.

Auch die Strukturen und Abläufe in den kinder- und jugendmedizinischen Praxen sind auf die Versorgung von Influenzapatienten hin zu überprüfen und anzupassen. Trennung der Patienten durch lokale Maßnahmen oder getrennte Öffnungszeiten, erhöhte Anforderungen an die Hygiene und Arbeitsschutzmaßnahmen für das Personal sind in jeder Praxis in Hygieneplänen festzuhalten. Es kann sinnvoll sein, innerhalb einer Region kinder- und jugendmedizinische Schwerpunktpraxen einzurichten, um die Anforderungen lokal zu bündeln.

Darüber hinaus sollte durch Fortbildungen die Kompetenz in der Versorgung von influenzakranken Kindern und Jugendlichen bei allen Beteiligten verbessert werden.

Deshalb ist aus kinder- und jugendmedizinischer Sicht zu fordern

- Die Länder und Kreise sollten mit den Verantwortungsträgern der Kinder- und Jugendmedizin die kinder- und jugendmedizinische Versorgung gesondert beraten und regional Konzepte zur fachgerechten kinder- und jugendmedizinischen Versorgung erstellen und bekannt machen.
- Ärztekammern und kinder- und jugendmedizinische Berufsverbände sollten Kinder- und Jugendärzten, Allgemeinmedizinern, aber auch den in der Influenzaversorgung tätigen sonstigen Fachärzten sowie Pflegekräften in der Kinder- und Jugendmedizin und der Erwachsenenpflege Fortbildungen zu spezifischen Fragen der Behandlung von an Influenza erkrankten Kindern anbieten und auf die Empfehlungen und Leitlinien der wissenschaftlichen Fachgesellschaften (DGPI, *Stellungnahmen der DAKJ*) hinweisen (22,23).

Weiterführende Informationen:

(1) Nationaler Influenzapandemieplan Teil I, II, III

http://www.rki.de/cln_006/nn_879788/DE/Content/InfAZ/I/Influenza/Influenzapandemieplan.html

2) WHO global influenza preparedness plan. The role of WHO and recommendations for national measures before and during pandemics. Geneva, World Health Organization, 2005

http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_5.pdf

3) Avian Influenza: assessing the pandemic threat. Geneva, World Health Organization, 2005

<http://www.who.int/csr/disease/influenza/H5N1-9reduit.pdf>

4) World Health Organization. Influenza pandemic preparedness plan. Responding to an influenza pandemic or its threat: the role of WHO and guidelines for national or regional

planning. 1999.

<http://www.who.int/emc-documents/influenza/docs/whocdscsredc991.pdf>

5) Fock R, Bergmann H, Bußmann H, Fell G, Finke E-J, Koch U, Niedrig M, Peters M, Scholz D, Wirtz A. Management und Kontrolle einer Influenzapandemie. Konzeptionelle Überlegungen für einen deutschen Influenzapandemieplan. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2001; 44:969-980.

6) Pandemiepläne der einzelnen Bundesländer: s. jeweilige Internetseite des Landes

7) Nichol KL. The efficacy, effectiveness and cost-effectiveness of inactivated influenza virus vaccines. *Vaccine* 2003;21(16):1769-75.

8) Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut / Stand: Juli 2006. *Epidemiologisches Bulletin* 2006; 30: 235-245

http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/impfen_node.html

9) Beschluss 608 des Ausschusses für Biologische Arbeitsstoffe (ABAS) vom 20.02.06: Empfehlung spezieller Maßnahmen zum Schutz der Beschäftigten vor Infektionen durch hochpathogene aviäre Influenzaviren (Klassische Geflügelpest, Vogelgrippe)

http://www.baua.de/nr_12420/de/Themen-von-A-Z/Biologische-Arbeitsstoffe/ABAS/aus-dem-ABAS

10) Wutzler, P. Influenzaschutzimpfung, *DMW* 2006; 131; 453-457

11) Uphoff H., Stilianakis N. Zur Rolle von Kindern bei der Ausbreitung von Influenza. Ein Diskussionsbeitrag. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2001;44:1162-1168.

12) Global pandemic influenza action plan to increase vaccine supply
<http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF06/863.pdf>

13) Kemble G, Greenberg H. Novel generations of influenza vaccines. *Vaccine* 2002;20:3068-87.

14) Paul-Ehrlich-Institut: Informationen zur Entwicklung eines pandemischen Grippeimpfstoffs;
<http://www.pei.de>

15 Pandemische Influenzaimpfstoffe- Optionen und Stander Entwicklung. *Epidemiologisches Bulletin* 2006; 44: 382-585

http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/impfen_node.html

16) Guideline on Dossier structure and content für pandemic influenza vaccine marketing authorisation application; <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/vwp/471703en.pdf>

17) Meltzer MI, Cox NJ, Fukuda K. The economic impact of pandemic influenza in the United States: priorities for intervention. *Emerging Infectious Diseases* 1999;5(5):659-71

18) WHO Guidelines on the use of Vaccines and Antivirals during Influenza Pandemics
http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_RMD_2004_8/en/index.html

19) Arbeitsausschuss für biologische Arbeitsstoffe (ABAS): Beschluss Nr.609 vom Dezember 2006: Arbeitsschutz beim Auftreten von Influenza unter besonderer Berücksichtigung des Arbeitsschutzes
http://www.baua.de/nr_5846/de/Themen-von-A-Z/Biologische-Arbeitsstoffe/Ausschuss

20) Glezen WP. Emerging infections: pandemic influenza. *Epidemiologic Reviews* 1996;18(1):64-76.

21) Ferguson NM et al. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature*, 2005, 437(7056):209–214.

22) Therapie und Prophylaxe der Influenza mit Neuraminidasehemmern im Kindesalter, Stellungnahme der Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen der Deutschen Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e. V.

<http://www.dakj.de>

23) Stellungnahme zur Verwendung von Neuraminidasehemmern bei Kindern und Jugendlichen unter Berücksichtigung der Vogelgrippe und einer möglichen Influenza-Pandemie der Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen der Deutschen Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e. V.
<http://www.dakj.de>

Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen der DAKJ

Mitglieder: Prof. Dr. Dr. med. P. Bartmann (Bonn), Prof. Dr. med. U. Heininger (Basel, Vorsitzender), Prof. Dr. med. H.-I. Huppertz (Bremen), Dr. med. M. Kinet (Rendsburg), PD Dr. med. G. Ch. Korenke (Oldenburg) und Dr. med. Renate Klein (Saarbrücken)

Korrespondierender Autor: Prof. Dr. med. U. Heininger, Universitätskinderspital beider Basel, Postfach, CH-4005 Basel

Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V.

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Dietrich Niethammer (Generalsekretär)
Chausseestr. 128/129 | 10155 Berlin | Tel: 030.4000588-0 | Fax: 030.400058-88 | e-Mail: kontakt@dakj.de |
Internet: www.dakj.de
