

# Influenza bei älteren Erwachsenen – Wie die Fortschritte bei Influenzaimpfstoffen die Impfempfehlungen verändern

## **Wichtige Abkürzungen**

ECDC: Europäisches Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten

HA: Hämagglutinin

NA: Neuraminidase

QIV: Quadrivalenter Influenzaimpfstoff

QIV-HD: Quadrivalenter Hochdosis-Influenzaimpfstoff

QIV-SD: Standarddosierter quadrivalenter Influenzaimpfstoff

STIKO: Ständige Impfkommission

TIV: Trivalenter Influenzaimpfstoff

TIV-HD: Trivalenter Hochdosis-Influenzaimpfstoff

TIV-SD: Standarddosierter trivalenter Influenzaimpfstoff

# 1 Einleitung

Influenza (Grippe) ist eine hochansteckende Viruserkrankung, die auf der Nordhalbkugel insbesondere in den Wintermonaten auftritt und im Allgemeinen durch einen plötzlichen Erkrankungsbeginn, Fieber, Husten, Muskel- und Kopfschmerzen sowie weitere Symptome gekennzeichnet ist. Jeder kann erkranken, aber insbesondere Ältere, chronisch Kranke, Menschen mit angeborener bzw. erworbener Immundefizienz sowie Schwangere haben ein höheres Risiko, dass eine Infektion mit Influenzaviren schwer verläuft und Komplikationen lebensbedrohlich werden. So kann eine Influenzainfektion Auslöser für kardiovaskuläre Ereignisse sein oder es kann zu Exazerbationen chronischer Grunderkrankungen wie z. B. der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) kommen. Entsprechend wichtig ist der Schutz vor einer Influenzainfektion – insbesondere bei den genannten Risikogruppen. Die wichtigste Präventionsmaßnahme stellt dabei die Influenzaimpfung dar, die jährlich vor Beginn der Influenzasaison durchgeführt werden sollte (RKI 2018b).

Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt die jährliche Influenzaimpfung als routinemäßige Impfung für Personen ab 60 Jahren (Standardimpfung) und für jüngere Risikopersonen als Indikationsimpfung. Für die Indikationsimpfung wird die Verwendung eines quadrivalenten Standard-Influenzaimpfstoffs empfohlen (Ständige Impfkommission 2021). Im höheren Alter ist aufgrund der Immunseneszenz die Wirksamkeit der Standard-Influenzaimpfstoffe jedoch reduziert, weshalb optimierte Influenzaimpfstoffe entwickelt wurden. Ab der Saison 2021/2022 wird daher für die Impfung von Personen ab 60 Jahren die Verwendung eines inaktivierten, quadrivalenten Hochdosis-Influenzaimpfstoffs empfohlen (RKI 2021a, Ständige Impfkommission 2021).

Diese CME-zertifizierte Fortbildung gibt einen Überblick über Influenzainfektionen bei älteren Erwachsenen und informiert über symptomatische Besonderheiten im Alter, Komplikationen und die verschiedenen Influenzaimpfstoffe.

## 2 Zusammenhang zwischen Altern und Influenza

Grundsätzlich kann jeder an Influenza erkranken, im Alter ist jedoch das Risiko für schwere Krankheitsverläufe, Komplikationen, Hospitalisierungen und Todesfälle erhöht. Dies hängt mit verschiedenen Faktoren wie der Alterung des Immunsystems sowie der Multimorbidität und Gebrechlichkeit in diesen Altersgruppen zusammen.

Mit steigendem Alter sinkt die Abwehrleistung des Immunsystems: Dieser Prozess wird als Immunseneszenz beschrieben. Die Immunseneszenz betrifft sowohl das angeborene als auch das adaptive Immunsystem und führt dazu, dass Infektionen schlechter abgewehrt werden können und die Immunantwort auf Impfungen im Allgemeinen schwächer ausfällt. Insbesondere die Dysregulation des adaptiven Immunsystems scheint für die erhöhte Anfälligkeit für Influenzainfektionen im Alter

ursächlich zu sein. Dabei ist sowohl die zelluläre als auch die humorale Immunantwort betroffen. So kommt es im Zuge der Alterung zu einer fortschreitenden Atrophie des Thymus (Thymusinvolutions), wodurch sich die Produktion neuer naiver T-Zellen verringert. Dieser allmähliche Rückgang der Produktion neuer naiver T-Zellen geht einher mit der Zunahme an differenzierten T-Zellen (Effektor- und Gedächtniszellen), welche nicht mehr dazu fähig sind, effektiv auf Begegnungen mit neuen Antigenen zu reagieren. Grundlegende Veränderungen der zellulären Effektor-Funktionen spielen ebenfalls eine Schlüsselrolle. Neben einer Verschiebung innerhalb der T-Zell-Population kommt es zudem zu einer Verminderung der T-Zell-Funktion. So weisen T-Zellen älterer Erwachsener im Allgemeinen eine verringerte proliferative Kapazität und ein verändertes Zytokinprofil auf. Bei der humo-

ralen Immunität finden sich vergleichbare Änderungen: Es kommt zu einer Abnahme naiver B-Zellen und einer Zunahme der Population von B-Gedächtniszellen. Zusätzlich zu diesen Veränderungen weisen B-Zellen mit zunehmendem Alter auch funktionelle Defizite auf, die ihre Fähigkeit, effektiv auf Antigene zu reagieren, beeinträchtigen. So zeigen gealterte B-Gedächtniszellen eine verringerte Fähigkeit zur Differenzierung in Plasmazellen, und die antigenspezifische Antikörperproduktion nimmt mit dem Alter ab (Crooke et al. 2019). Zusammengenommen führen diese und weitere Dysfunktionen im Immunsystem dazu, dass ältere Menschen weniger gut vor Krankheitserregern geschützt und daher anfälliger für Infektionen wie eine Influenza sind.

Neben der Immunseneszenz spielen auch andere Aspekte eine wesentliche Rolle dabei, dass Influenzainfektionen im Alter häufiger einen schwerwiegenden Verlauf nehmen. So ist das Risiko von Komplikationen im Rahmen einer Influenzainfektion bei Vorliegen von Vorerkrankungen deutlich erhöht: Personen mit chronischen Erkrankungen machen bis zu 80 % aller Influenza-assoziierten Hospitalisierungen bei Erwachsenen aus (Dao et al. 2010). Verschiedene Komorbiditäten können die Anfälligkeit für Influenzainfektionen und das Risiko für einen schwerwiegenden Verlauf erhöhen, wie z. B. chronische Erkrankungen der Atemwege oder des Herz-Kreislauf-Systems, Diabetes mellitus und Immunsuppres-

sion (Meier et al. 2000, Memoli et al. 2014). Die Anzahl der Grunderkrankungen und der Anteil von Personen mit Komorbidität steigt mit zunehmendem Alter. In einer retrospektiven Studie aus Schottland zeigte sich, dass etwa die Hälfte der über 50-Jährigen unter mindestens einer Grunderkrankung litt, ab einem Alter von 65 Jahren war die Mehrheit multimorbid (Barnett et al. 2012). Eine parallel bestehende Gebrechlichkeit (Englisch: *Frailty*) erhöht zusätzlich das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko. Gebrechliche Menschen benötigen bei mehreren Aktivitäten des täglichen Lebens – z. B. Essen, Gehen und Körperpflege – personelle Hilfe. Gebrechlichkeit wird durch verringerte physiologische Reserven und erhöhte Anfälligkeit für Stressoren definiert. Ein scheinbar geringfügiges Stressereignis (z. B. eine Infektion oder ein kleinerer operativer Eingriff) führt zu einer drastischen und unproportional erscheinenden Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Die Folgen können Stürze, Delirium und Behinderungen sein, welche wiederum Konsequenzen wie erhöhten Pflegebedarf, Hospitalisierungen und Langzeitpflege mit sich bringen können (Clegg et al. 2013). Hiervon ist insbesondere die Population ab 80 Jahren betroffen (Collard et al. 2012). Ältere Menschen haben nach einer Influenzainfektion ein erhöhtes Risiko, gebrechlich zu werden. (Barker et al. 1998). Zudem ist die Gebrechlichkeit auch ein relevanter Einflussfaktor für die Wirksamkeit von Impfstoffen, da diese mit zunehmender Gebrechlichkeit abzunehmen scheint (Yao et al. 2011).

## 3 Influenza bei älteren Erwachsenen

### 3.1 Symptomatik

Die typischen Symptome, die im Allgemeinen mit einer Influenza in Verbindung gebracht werden, sind Fieber, Husten oder Halsschmerzen sowie Muskel- und Kopfschmerzen. Charakteristisch ist in vielen Fällen auch der plötzliche Erkrankungsbeginn (RKI 2018b). Ältere Menschen zeigen jedoch häufig nicht die influenztypischen Symptome, was Anlass für Fehldiagnosen sein kann. Fieber kann zum Beispiel völlig

fehlen oder es bestehen nur leichte Temperaturerhöhungen (37,3 °C) (Falsey et al. 2015, Norman 2000). Auch liegt häufig kein plötzlicher Krankheitsbeginn vor, sondern die Erkrankung verläuft schleichend und äußert sich anhand von unspezifischen Symptomen wie allgemeiner Schwäche oder Verwirrtheit. Dies kann dazu führen, dass die Erkrankung falsch oder zu spät diagnostiziert wird.

## 3.2 Folgen einer Influenzainfektion

Influenza ist eine Systemerkrankung, die insbesondere bei den Über-60-Jährigen mit schwerwiegenden Folgen verbunden sein kann. So kann es zu pulmonalen Komplikationen wie Bronchitis und Pneumonien kommen. Eine Pneumonie tritt meist als sekundäre Pneumonie infolge einer bakteriellen Superinfektion auf. Es besteht hier eine viral-bakterielle Synergie, bei der das Influenzavirus die bakterielle Adhärenz erhöht und die Immunantwort im Sinne einer vermehrten Entzündungsreaktion verändert wird. Als Folge der lokalen Abwehrschwäche kann es zu einer Superinfektion kommen. Zu den häufigsten bakteriellen Erregern zählen Pneumokokken, Staphylokokken sowie *Haemophilus influenzae* (RKI 2018b). In seltenen Fällen kommt es zu einer primären Influenzapneumonie, die durch die Influenzaviren selbst hervorgerufen wird. Diese interstitielle Pneumonie geht mit hohem Fieber und Dyspnoe einher und kann lebensbedrohlich sein (Gholamreza et al. 2009).

Eine Influenzainfektion kann verschiedene Effekte im Körper auslösen, die dazu führen, dass sich chronische Grunderkrankungen, die im Alter häufig vorkommen, verschlimmern können, was wiederum zu einem erhöhten Risiko für Hospitalisierungen und Tod führt (Macias et al. 2020). Einen Überblick über die verschiedenen potenziellen Auswirkungen einer Influenzainfektion gibt Abbildung 1.

So kann eine Influenza Auslöser für kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse sein: Sowohl die kardiovaskuläre Mortalität als auch die Inzidenz von Herzinfarkten und Schlaganfällen ist erhöht, wenn in der Influenzasaison eine erhöhte Influenzaaktivität beobachtet wird (Barnes et al. 2015, Kwok et al. 2015, Kwong et al. 2018, Warren-Gash et al. 2011, Warren-Gash et al. 2012). Dabei ist das Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall insbesondere in den ersten drei Tagen nach einer Infektion mit Influenzaviren erhöht (Warren-Gash et al. 2018). Risikofaktoren für akute kardiovaskuläre Ereignisse nach einer Influenzainfektion sind laut einer Studie aus den USA höheres Alter, Tabakkonsum, zugrunde liegende Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes sowie Nierenerkrankungen (Chow et al. 2020). Insbesondere bei diesen Risikopersonen sollte daher eine hohe Impfquote gegen Influenza angestrebt werden. So kann es bei Personen mit Diabetes aufgrund einer Influenzainfektion zu einer Entgleisung des Stoffwechsels und metabolischen Dekompensationen kommen, die letztendlich zu einer Ketoazidose oder sogar zum Tod führen können. Selbst klinisch „banale“ Infektionen können den Blutzuckerwert für eine kurze Zeit erhöhen. Dementsprechend besteht für Diabetiker auch ein erhöhtes Hospitalisierungsrisiko. So haben Patienten mit Diabetes mellitus in Saisons mit hoher Influenzaaktivität ein drei- bis sechsfach höheres Risiko für Hospitalisierungen aufgrund einer Influenzain-

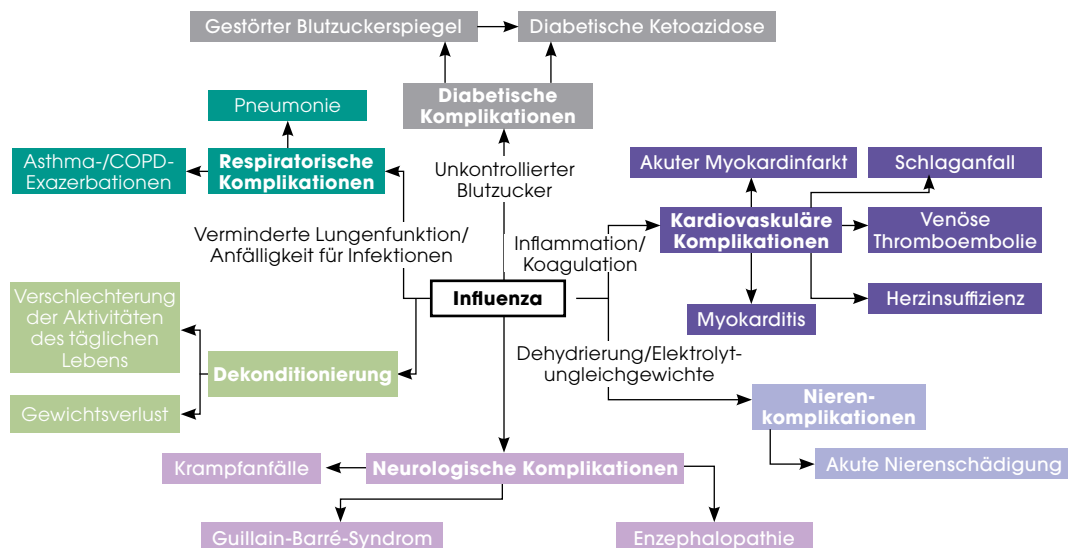


Abbildung 1: Potenzielle Auswirkungen einer Infektion mit Influenzaviren; modifiziert nach (Macias et al. 2020).

fektion als Patienten ohne Diabetes mellitus (Allard et al. 2010, Bouter et al. 1991) und auch das Mortalitätsrisiko ist im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung erhöht (Bouter et al. 1991, Public Health England 2020, Wilking et al. 2010).

Auch Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen haben ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Komplikationen der Influenza. So sind virale Infektionen der Atemwege eine häufige Ursache für

COPD-Exazerbationen. Influenzaviren zählen dabei zu den am häufigsten identifizierten Viren bei akut exazerbierter COPD (Jafarinejad et al. 2017, Mohan et al. 2010, Rohde et al. 2003). Entsprechend treten COPD-Exazerbationen und Hospitalisierungen von Patienten mit COPD signifikant häufiger in den Wintermonaten auf (Jenkins et al. 2012, Rabe et al. 2013). Dies geht einher mit einem erhöhten Influenza-assoziierten Mortalitätsrisiko hospitalisierter COPD-Patienten (Mulpuru et al. 2019).

## 4 Influenza und COVID-19

Auch wenn sich SARS-CoV-2 und Influenza virologisch und pathologisch deutlich unterscheiden, sind die von beiden Viruserkrankungen betroffenen Risikogruppen ähnlich. So haben ältere Erwachsene bei beiden Erkrankungen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf. Entsprechend wichtig sind die COVID-19-Präventionsmaßnahmen im Alltag (Abstand halten, Hygiene beachten, Masken tragen, Lüften). Diese effektiven Präventionsmaßnahmen sind nicht nur für COVID-19 relevant, sondern haben auch erheblich dazu beigetragen, dass die Influenzaaktivität in der Saison 2020/2021 außergewöhnlich niedrig ausgefallen ist. Mit Beginn der COVID-19-Pandemie ging die Zahl an Influenzainfektionen im März 2020 dramatisch zurück. Auch zu Jahresbeginn 2021 gab es nur sehr wenige Influenzainfektionen und kaum Krankenhausaufnahmen von Influenzapatienten (RKI 2021b). Wahrscheinlich wird die Übertragung des Influenzavirus durch die AHA-Maßnahmen (Mund-Nasen-Maske, Abstand, Hygienemaßnahmen) in Verbin-

dung mit den Lockdown-Maßnahmen und unterbliebener Reisetätigkeit zuverlässig verhindert. Neben den Alltagsmaßnahmen spielt insbesondere die Impfung eine wesentliche Rolle bei der Bekämpfung von COVID-19. Mit der Reduktion der COVID-19-Fälle durch die zunehmende Impfrate und dem Lockern der AHA-Maßnahmen wird auch die Influenza wieder zurückkommen, auch wenn SARS-CoV-2 auf absehbare Zeit nicht verschwinden wird. Die Entwicklung einer kombinierten, jährlich durchzuführenden Influenza-/SARS-CoV-2-Impfung stellt hier eine interessante Option für die Zukunft dar. Zum Schutz der Generation der Über-60-Jährigen sollten neben der COVID-19-Impfung auch die Influenzaimpfung sowie die Pneumokokkenimpfung verstärkt verabreicht werden. Die Pandemie kann genutzt werden, um auch über andere impfpräventable Erkrankungen aufzuklären und die Impfraten zu erhöhen. Erste Erfahrungen aus dem letzten Herbst haben bereits eine höhere Akzeptanz der Influenzaimpfung gezeigt.

## 5 Effektivität einer Influenzaimpfung bei älteren Erwachsenen

Die Effektivität der saisonalen Influenzaimpfung gegen eine laborbestätigte Influenzaerkrankung kann in Abhängigkeit von Typ bzw. Subtyp der zirkulierenden Influenzaviren und den untersuchten Saisons

unterschiedlich ausfallen. Eine Interimsanalyse der Daten aus der Saison 2019/2020 zeigt, dass die generelle Wirksamkeit der Influenzaimpfung in Europa je nach Land zwischen 29 und 61 % lag (Rose et al. 2020).

Das Alter beeinflusst jedoch die Antikörperantwort auf eine Influenzaimpfung, und die Impfstoffeffektivität von Standard-Influenzaimpfstoffen ist bei älteren Erwachsenen aufgrund der Immunseneszenz im Allgemeinen reduziert (RKI 2021a). Selbst bei einer geringen Impfstoffeffektivität gegen laborbestätigte Influenzainfektionen wirkt sich eine Impfung gegen Influenza jedoch positiv auf Faktoren wie z. B. Hospitalisierungen und Mortalität aus. So konnte in einer Analyse über zehn Influenzasaisons in den USA gezeigt werden, dass eine Impfung mit einem trivalenten Influenzaimpfstoff (damaliger Standard) bei Personen ab 65 Jahren mit einer 27%igen Reduzierung der Hospitalisierungsrate (aufgrund von Influenza oder Pneumonie) und einer 48%igen Reduzierung der Gesamtmortalität einherging (Nichol et al. 2007). Eine Impfung gegen Influenza

reduziert das Mortalitätsrisiko nicht nur in Bezug auf Todesfälle aufgrund von Pneumonien, sondern auch aufgrund anderer wesentlicher Ursachen wie Schlaganfall, Nierenerkrankung oder Diabetes (Wang et al. 2007). Auch bei Risikopersonen mit chronischen Grunderkrankungen wie z. B. kardiovaskulären oder respiratorischen Erkrankungen und/oder Diabetes mellitus wirkt sich eine Influenzaimpfung, trotz teilweise geringer Impfstoffeffektivität, positiv aus. Um diesen positiven Effekt weiter zu verstärken, wurden in den letzten Jahren Ansätze entwickelt, um eine bessere Wirksamkeit der Influenzaimpfung zu erreichen. Ziel ist es, dass für die jeweiligen Zielgruppen (z. B. Kinder, ältere Erwachsene) der am besten geeignete Influenzaimpfstoff angewandt wird.

## 6 Influenzaimpfstoffe

### 6.1 Standardimpfstoffe

Bis zur Saison 2017/18 wurden in Deutschland standardmäßig trivalente Influenzaimpfstoffe (TIV) eingesetzt, welche Antigene von zwei Influenza-A-Subtypen sowie einer der beiden zirkulierenden B-Linien enthielten. Dies führte in vergangenen Saisons häufiger dazu, dass es zu einem Mismatch zwischen der in TIV enthaltenen B-Linie und der vorherrschend zirkulierenden Linie kam. So wurde die schwere Influenzawelle in der Saison 2017/18 hauptsächlich durch Influenza-B-Viren der Yamagata-Linie verursacht.

Im verimpften TIV war jedoch die B-Komponente der Victoria-Linie enthalten (RKI 2018a). Seit der Influenzasaison 2018/19 sind daher quadrivalente Influenzaimpfstoffe (QIV), die die zweite B-Linie miteinschließen, Standard für die jährliche Influenzaimpfung. Für Erwachsene sind in Deutschland inaktivierte Influenzaimpfstoffe zugelassen, Kindern steht zusätzlich ein quadrivalenter Influenza-Lebendimpfstoff (LAIV) zur Verfügung (Fachinfo-Service 2021).

### 6.2 Optimierte Influenzaimpfstoffe

Über verschiedene Ansätze wird versucht, eine bessere Wirksamkeit der Influenzaimpfstoffe zu erreichen, beispielsweise durch stärkere Aktivierung von humoraler und zellulärer Immunität, durch konstantere Antigenität oder durch intradermale Verabreichung (nicht mehr zugelassen).

Tabelle 1 gibt einen Überblick zu den weiterentwickelten Influenzaimpfstoffen, die derzeit in Deutschland verfügbar sind.

Tabelle 1: Überblick der weiterentwickelten Influenzaimpfstoffe; modifiziert nach [RKI 2021 a].

<b>Hochdosis</b>	<b>Adjuvantiert</b>	<b>Zellkultur-basiert</b>	<b>Rekombinant</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spaltvirusimpfstoff</li> <li>• Eibasiert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Untereinheitenimpfstoff</li> <li>• Eibasiert</li> <li>• Adjuvans MF-59</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Untereinheitenimpfstoff</li> <li>• Säugerzellkultivierung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baculovirusvektor</li> <li>• Insektenzellkultivierung</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 60 µg HA A (H1N1)</li> <li>• 60 µg HA A (H3N2)</li> <li>• 60 µg HA B (Victoria)</li> <li>• 60 µg HA B (Yamagata)</li> <li>• HA- &amp; NA-Oligomere</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 µg HA A (H1N1)</li> <li>• 15 µg HA A (H3N2)</li> <li>• 15 µg HA B (Victoria)</li> <li>• 15 µg HA B (Yamagata)</li> <li>• HA- &amp; NA-Oligomere</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 µg HA A (H1N1)</li> <li>• 15 µg HA A (H3N2)</li> <li>• 15 µg HA B (Victoria)</li> <li>• 15 µg HA B (Yamagata)</li> <li>• HA- &amp; NA-Oligomere</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 45 µg HA A (H1N1)</li> <li>• 45 µg HA A (H3N2)</li> <li>• 45 µg HA B (Victoria)</li> <li>• 45 µg HA B (Yamagata)</li> <li>• nur HA-, keine NA-Oligomere</li> </ul>
Zugelassen ab 60 Jahren	Zugelassen ab 65 Jahren	Zugelassen ab 2 Jahren	EU-Zulassung ab 18 Jahren

HA = Hämagglutinin; NA = Neuraminidase; EU = Europäische Union

### 6.2.1 Hochdosis-Influenzaimpfstoff

Beim quadrivalenten Hochdosis-Influenzaimpfstoff (QIV-HD) handelt es sich um einen eibasierten Spaltimpfstoff mit inaktivierten Viren, der die vierfache Antigenmenge (60 µg Hämagglutinin; HA) im Vergleich zu standarddosierten Influenzaimpfstoffen enthält. Der Impfstoff wurde 2020 in der EU für Personen ab 65 Jahren zugelassen und erhielt Anfang 2021 die Zulassungserweiterung für Menschen ab 60 Jahren. Grundlage für die Zulassung waren Daten zu einem hochdosierten trivalenten Influenza-Impfstoff (TIV-HD), der in Deutschland nicht zugelassen war und hauptsächlich in den USA vermarktet wurde. Es wurden sowohl randomisierte klinische Studien als auch Beobachtungs- und Immunogenitätsstudien durchgeführt. Dabei wurde in den meisten Studien die Altersgruppe  $\geq 65$  Jahre untersucht.

Die Wirksamkeit gegenüber einem standarddosierten TIV (TIV-SD) wurde in einer randomisierten, doppelblinden Phase-IIIb/IV-Studie untersucht, die während der Influenza-Saisons 2011 – 2012 und 2012 – 2013 in den USA und Kanada durchgeführt wurde. Es wurden annähernd 32.000 Personen in die Studie eingeschlossen, die in einer 1:1-Randomisierung entweder TIV-SD oder TIV-HD erhielten. Im Vergleich zum TIV-SD zeigte sich für den TIV-HD eine relative Wirksamkeit von 24,2% bezüglich des primären Endpunkts einer laborbestätigten Influenzainfektion. Bei der Verwendung eines

TIV-HD statt eines TIV-SD würden also zusätzliche 24,2% der andernfalls ungeschützten Personen einen Impfschutz erhalten (DiazGranados et al. 2014). In der Studie wurde unter dem TIV-HD zudem eine signifikant reduzierte Rate Influenza-bedingter schwerwiegender Komplikationen/Ereignisse beobachtet. Im Vergleich zum TIV-SD zeigte sich eine höhere relative Wirksamkeit bei der Verhinderung von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (6,9%), schwerwiegenden kardiorespiratorischen Ereignissen (17,7%) sowie Pneumonien (39,8%) (DiazGranados et al. 2015b).

Eine zusätzliche Analyse der Studiendaten konnte aufzeigen, dass der TIV-HD unabhängig von der Altersgruppe und auch bei Personen mit Komorbidität oder Gebrechlichkeit gegenüber dem TIV-SD eine höhere relative Wirksamkeit aufweist (DiazGranados et al. 2015a). Die höhere Wirksamkeit (Influenzainfektionen, Hospitalisierungen) des TIV-HD gegenüber einem TIV-SD wurde auch in retrospektiven Kohortenstudien über verschiedene Influenzasaisons bestätigt (Doyle et al. 2020, Izurieta et al. 2015, Izurieta et al. 2020a, Robison, Thomas 2018, Young-Xu et al. 2018, Young-Xu et al. 2019). Mithilfe einer *Immunobridging*-Studie wurde gezeigt, dass die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Effektivität des TIV-HD aufgrund statistisch vergleichbarer Immunogenität auf den QIV-HD übertragen werden können. In der Phase-III-Studie induzierte der

QIV-HD gegenüber dem TIV-HD eine nicht unterlegene Immunantwort gegen alle vier Virentypen. Darüber hinaus induzierte der QIV-HD im Vergleich zu dem TIV-HD, der die entsprechende B-Linie nicht enthielt, eine überlegene Immunantwort in Hinblick auf die zusätzliche B-Linie (Chang et al. 2019).

Die Immunogenität des QIV-HD wurde in einer weiteren Studie auch bei Personen in der Altersgruppe zwischen 60 und 64 Jah-

ren untersucht und mit der Immunantwort auf einen standarddosierten QIV (QIV-SD) verglichen. QIV-HD induziert innerhalb von 28 Tagen nach Impfung im Vergleich zum QIV-SD gegen alle vier Influenza-Stämme (A/H1N1, A/H3N2, B1-Victoria und B2-Yamagata) eine überlegene Immunität (U.S. National Library of Medicine 2021). Basierend auf diesen Ergebnissen erhielt der Impfstoff Anfang 2021 die Zulassungserweiterung für Menschen ab 60 Jahren.

### 6.2.2 MF-59-adjuvantierter Influenzaimpfstoff

Beim MF-59-adjuvantierten Influenzaimpfstoff handelt es sich um einen wirkverstärkten eibasierten Untereinheitenimpfstoff. Die im Jahr 2020 zugelassene quadrivalente Variante des Impfstoffs enthält wie der trivalente Vorgänger das Adjuvans MF-59. Dabei handelt es sich um eine Squalen-in-Wasser-Emulsion mit Polysorbat 80 und Sorbitantrioleat, welche die antigenspezifische Immunantwort verstärken soll. Der quadrivalente MF-59-adjuvantierte Impfstoff ist bei Personen ab 65 Jahren zugelassen. Grundlage zur Zulassung des quadrivalenten MF-59-adjuvantierten Influenzaimpfstoffs waren Daten zur trivalenten Vorgängerversion.

Bezüglich der Immunogenität konnten verschiedene Studien nachweisen, dass mithilfe des Adjuvans MF59 die Immunogenität von Influenzaimpfstoffen bei älteren Menschen erhöht werden kann (Yang et al. 2020). Eine randomisierte Nicht-Unterelegenheitsstudie konnte zeigen, dass die Immunogenität des quadrivalenten MF-59-adjuvantierten Influenzaimpfstoffs gegenüber dem trivalenten MF-59-adjuvantierten Influenzaimpfstoff nicht unterlegen war. Der quadrivalente Impfstoff war im Vergleich zum trivalenten Impfstoff, der die entsprechende B-Linie nicht enthielt, mit einer überlegenen Immunantwort in Hinblick auf die zusätzliche B-Linie assoziiert (Essink et al. 2020).

Inwiefern sich die verbesserte Immunogenität des adjuvantierten Impfstoffs auf

eine bessere klinische Wirksamkeit bei der Verhinderung von Influenzainfektionen und Influenza-assoziierten Ereignissen (Hospitalisierungen, Mortalität etc.) übertragen lässt, ist derzeit noch nicht eindeutig geklärt. Die klinische Wirksamkeit des trivalenten MF-59-adjuvantierten Influenzaimpfstoffs im Vergleich zu nicht adjuvantierten TIV wurde bisher in verschiedenen prospektiven und retrospektiven Beobachtungsstudien untersucht (Bella et al. 2019, Cocchio et al. 2020, Fabiani et al. 2020, Mannino et al. 2012, Spadea et al. 2014, Van Buynder et al. 2013) sowie in einer Kohorten-randomisierten Studie (Gravenstein et al. 2021). In einer Auswertung der Wirksamkeit verschiedener Impfstoffansätze in der Saison 2019/2020 in den USA zeigte sich, dass der eibasierte adjuvantierte TIV ebenso wie der TIV-HD im Vergleich mit konventionellen eibasierten QIV eine höhere Wirksamkeit aufwies (Izurieta et al. 2020b). In der randomisierten Kohortenstudie aus den USA, die in Pflegeheimen durchgeführt wurde, konnte ebenfalls eine bessere Wirksamkeit des adjuvantierten TIV gegenüber dem Standard-TIV aufgezeigt werden (Gravenstein et al. 2021). Ergebnisse aus einzelnen Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass eventuell insbesondere höhere Altersgruppen (ab 75 Jahren) von diesem adjuvantierten Influenzaimpfstoff im Vergleich zu einem Standardimpfstoff profitieren könnten (Fabiani et al. 2020, Spadea et al. 2014). Es fehlen jedoch weitere Daten, wünschenswerterweise aus randomisierten Studien, die diese Beobachtung untermauern.



### 6.2.3 Zellkultur-basierter Influenzaimpfstoff

Das am weitesten verbreitete Verfahren zur Produktion von Influenzaimpfstoffen basiert auf der Vermehrung von Influenzaviren in Hühnereiern. Eine Herausforderung hierbei ist, dass sich die humanen Influenzaviren dabei an die Bedingungen des Hühnereis adaptieren müssen (Ei-Adaption). In ungünstigen Fällen führt dies zu Mutationen, die die Antigenität der Impfstoffe gegenüber den zirkulierenden Virustypen reduzieren können und folglich die Wirksamkeit beeinflussen (Skowronski et al. 2014). Mithilfe alternativer Produktionsverfahren wird versucht, diese Problematik zu umgehen. Hierzu zählt z. B. die Vermehrung der Influenzaviren in Säugetierzellen, wie dies beim Zellkultur-basierten Influenzaimpfstoff geschieht. Hier werden für die Vermehrung der Influenzaviren *Madin-Darby-Canine-Kidney*-Zellen (MDCK) genutzt, sodass die Ei-Adaption umgangen wird. Der Zellkultur-basierte QIV ist in Deutschland für Personen ab zwei Jahren zugelassen.

Die Wirksamkeit des Zellkultur-basierten QIV im Vergleich zu anderen Influenzaimpfstoffen wurde in retrospektiven Kohortenstudien untersucht, randomisierte klinische Studien vs. eibasierte Standardimpfstoffe liegen nicht vor. Ob die Anwendung eines Zellkultur-basierten Influenzaimpfstoffs den konventionellen eibasierten Standardimpfstoffen überlegen ist, ist derzeit noch nicht bekannt, da die Studien heterogene Ergebnisse aufzeigen. So zeigte sich in einer Kohortenstudie, die den Endpunkt „laborbestätigte Influenza“ untersuchte, dass die relative Impfstoffeffektivität bei der Prävention von A/H1N1-bedingter Influenza unter eibasierten QIV signifikant höher ausfiel. Dagegen

zeigte sich lediglich bei der Prävention von A/H3N2-bedingter Influenza ein Trend für eine Überlegenheit des Zellkultur-basierten QIV, der jedoch nicht signifikant war (DeMarcus et al. 2019). In der Kohortenstudie von Boikos et al. wurde ebenfalls die Wirksamkeit (Endpunkt: Verhinderung von Influenza-ähnlichen Erkrankungen) des Zellkultur-basierten QIV im Vergleich zum konventionellen QIV untersucht. Hier wies der Zellkultur-basierte QIV im Vergleich zu konventionellem eibasiertem QIV in der Gesamtgruppe eine höhere relative Impfstoffeffektivität auf, die jedoch in der Altersgruppe  $\geq 65$  Jahre nicht signifikant war (Boikos et al. 2020). In weiteren Kohortenstudien wurde die Effektivität bei der Verhinderung von Hospitalisierungen mithilfe von Abrechnungsdaten der Krankenkassen untersucht. Hierbei wurden die Daten von ca. 13 Millionen Personen ab 65 Jahren ausgewertet und verschiedene Influenzaimpfstoffe über drei Saisons (2017/2018 – 2019/2020) miteinander verglichen. Während der Zellkultur-basierte QIV in der Saison 2017/2018 im Vergleich zu konventionellen eibasierten QIV eine geringfügig höhere relative Impfstoffeffektivität aufwies (Izurieta et al. 2019), konnte dies in den Saisons 2018/2019 sowie 2019/2020 nicht bestätigt werden (Izurieta et al. 2020a, Izurieta et al. 2020b). So zeigte sich für die Auswertung der Saison 2019/2020, dass der TIV-HD, der eibasierte adjuvante TIV sowie der rekombinante QIV im Vergleich mit konventionellen eibasierten QIV eine höhere Wirksamkeit aufwiesen, jedoch nicht der Zellkultur-basierte QIV (Izurieta et al. 2020b). Weitere Studien sind daher wünschenswert.

### 6.2.4 Rekombinanter Influenzaimpfstoff

Die Zulassung des ersten rekombinanten QIV in der EU erfolgte Ende des Jahres 2020. Der Impfstoff ist für Personen ab 18 Jahren zugelassen, der Zeitpunkt der Einführung ist noch offen. Im Gegensatz zu den anderen Influenzaimpfstoffen wird dieser weder in Hühnereiern noch Zellkulturen gezüchtet, sondern rekombinant hergestellt. In die-

sem Verfahren wird mittels rekombinanter Technologie das HA-Gen aus einem von der WHO empfohlenen „Wildtyp“-Influenzavirus isoliert und das HA-Gen anschließend in ein Baculovirus-basiertes Expressionssystem integriert. Die Vermehrung des rekombinanten Baculovirusvektors findet in Insektenzellkultur statt und das Resultat ist

die Expression des HA-Antigens der Influenzaviren. Die resultierende HA-Komponente ist genetisch identisch mit dem HA des ausgewählten Stammes (Rajaram et al. 2020). Im Vergleich zu Standardimpfstoffen enthält auch der rekombinante Impfstoff eine erhöhte Menge HA-Antigen (45 µg), jedoch als einziger Influenzaimpfstoff kein Neuraminidase-(NA-)Antigen. Inwiefern dies eine Bedeutung für die Immunität hat, ist bisher nicht geklärt (RKI 2021a).

Die Wirksamkeit des rekombinanten QIV wurde in einer randomisierten klinischen Studie untersucht, welche in der Influenzasaison 2014/2015 in den USA durchgeführt wurde. In die Studie, die die Prävention einer laborbestätigten Influenza als pri-

mären Endpunkt hatte, wurden ca. 9.000 Erwachsene ab 50 Jahren eingeschlossen. Im Vergleich zur konventionellen Influenzaimpfung konnte der rekombinante QIV das Risiko für eine Influenzainfektion um 30% reduzieren (Dunkle et al. 2017). Allerdings reichte die Anzahl der Patienten ab 65 Jahren in dieser Studie nicht aus, um zu bestimmen, ob sich das Ansprechverhalten in dieser Altersgruppe von dem jüngerer Personen statistisch unterscheidet (EMA 2020). In der retrospektiven Kohortenstudie von Izurieta et al. war der rekombinante QIV im Vergleich zu den anderen untersuchten Influenzaimpfstoffen mit einer besseren relativen Wirksamkeit verbunden (Izurieta et al. 2020b).

### 6.2.5 Bewertung der optimierten Influenzaimpfstoffe

Inwiefern eine gute Evidenz für die optimierten Influenzaimpfstoffe vorhanden ist, wurde durch verschiedene Organisationen untersucht. Bisher liegen Analysen der verschiedenen Influenzaimpfstoffe durch die STIKO, das Europäische Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC) und die kanadische Impfkommision (*National Advisory Committee on Immunization, NACI*) vor.

Die für Deutschland wichtigste Analyse ist die der STIKO, da sich hieraus die Impfempfehlung für die Altersgruppe der Ab-60-Jährigen ableitet. Die Qualität der Evidenz wurde nach der Methodik der „*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*“- (GRADE-)Arbeitsgruppe untersucht. Die STIKO kommt bei der Bewertung der vorliegenden Studien zum Schluss, dass die Evidenz für die Wirksamkeit des Hochdosis-Influenzaimpfstoffs bei der

Verhinderung von laborbestätigten Influenzainfektionen bei Personen  $\geq 60$  Jahren als hoch eingestuft werden kann. Für die anderen optimierten Influenzaimpfstoffe wurde die Qualität der Evidenz lediglich als gering bis moderat eingestuft, da entweder Daten aus randomisierten klinischen Studien fehlen (MF-59-adjuvantierter und Zellkultur-basierter Impfstoff) oder die Effektivität für Senioren nicht in randomisierten klinischen Studien gezeigt werden konnte (rekombinanter Impfstoff) (RKI 2021a). Die Auswertung der STIKO bezieht sich auf bis Mai 2020 publizierte Studien. Falls neue Publikationen mit guter Evidenzlage veröffentlicht werden sollten, würde die STIKO ihre Empfehlungen entsprechend aktualisieren. Neben der STIKO hat auch das ECDC die Datenlage der optimierten Influenzaimpfstoffe nach GRADE bewertet (ECDC 2020). Eine Übersicht der Ergebnisse zu den STIKO- und ECDC-Bewertungen gibt Tabelle 2.

Tabelle 2: Evidenzqualität (GRADE) der unterschiedlichen Influenzaimpfstoffe zur Verhinderung laborbestätigter Influenzainfektionen; modifiziert nach [ECDC 2020, RKI 2021a].

	Hochdosis-Impfstoff	MF-59-adjuvantierter Impfstoff	Zellkultur-basierter Impfstoff	Rekombinanter Impfstoff
<b>STIKO</b>	Hoch	Gering	Gering	Moderat <sup>a</sup>
<b>ECDC</b>	Moderat <sup>a</sup>	Gering <sup>b</sup>	Moderat <sup>c</sup>	Moderat <sup>a</sup>

ECDC = Europäisches Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten; STIKO = Ständige Impfkommision  
<sup>a</sup>im Vergleich zur Standardimpfung; <sup>b</sup>im Vergleich zu keiner Impfung; <sup>c</sup>im Vergleich mit Placebo

Die Bewertung durch die NACI erfolgte für zwei der optimierten Influenzaimpfstoffe: den Hochdosis-Influenzaimpfstoff und den MF-59-adjuvantierten Influenzaimpfstoff. Die Auswertung ergab, dass der Hochdosis-Influenzaimpfstoff im Vergleich zu einer Standarddosis bei älteren Menschen einen überlegenen Schutz bietet, z. B. gegenüber Influenza-ähnlichen Erkrankungen, Influenza-bedingten Todesfällen und

Hospitalisierungen (Evidenzgrad A). Der MF-59-adjuvantierte Influenzaimpfstoff kann bei älteren Menschen im Vergleich zu ungeimpften Personen das Risiko einer Krankenhauseinweisung wegen Influenza und Influenzакomplikationen verringern (Evidenzgrad B), es liegt jedoch keine Evidenz zur Verhinderung dieser Endpunkte im Vergleich zu einem Standard-Influenzaimpfstoff vor (Evidenzgrad I) (NACI 2019).

## 7 Impfeempfehlungen und Impfquoten

Die STIKO am Robert Koch-Institut empfiehlt die Influenzaimpfung allen Personen ab 60 Jahren. Außerdem wird die Influenzaimpfung

als Indikationsimpfung bestimmten Personengruppen empfohlen (s. Kasten) (Ständige Impfkommission 2021).

### Standardimpfung (Hochdosis-Influenzaimpfstoff):

- Personen ab 60 Jahren

### Indikationsimpfung

- Alle Schwangeren ab 2. Trimenon; bei erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens ab 1. Trimenon
- Personen jeden Alters mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens (z. B. COPD, Asthma, chronische Herz-Kreislauf-, Leber- und Nierenkrankheiten, Diabetes mellitus und andere Stoffwechselkrankheiten, chronische neurologische Grundkrankheiten, angeborene oder erworbene Immundefizienz oder HIV-Infektion)
- Bewohner von Alters- oder Pflegeheimen
- Personen, die als mögliche Infektionsquelle im selben Haushalt lebende oder von ihnen betreute Risikopersonen gefährden können
- Wenn eine schwere Epidemie aufgrund von Erfahrungen in anderen Ländern oder nach deutlichem Antigendrift bzw. einem Antigenshift zu erwarten ist und der Impfstoff die neue Variante enthält
- Personen mit erhöhter beruflicher Gefährdung, z. B. medizinisches Personal, Personen in Einrichtungen mit umfangreichem Publikumsverkehr sowie Personen, die als mögliche Infektionsquelle für von ihnen betreute Risikopersonen fungieren können
- Personen mit erhöhter Gefährdung durch direkten Kontakt zu Geflügel und Wildvögeln



Seit Anfang 2021 empfiehlt die STIKO präferenziell allen Personen ab 60 Jahren im Herbst eine jährliche Impfung gegen die saisonale Influenza mit einem inaktivierten QIV-HD mit aktueller von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfohlener Antigenkombination (RKI 2021a). Daraus folgt, dass der QIV-HD nach Schutzimpfungsrichtlinie und BMG-Verordnung wirtschaftlich und erstattungsfähig ist.

Die Empfehlung für eine Influenzaimpfung ist jedoch nur effektiv, wenn diese auch in der Praxis umgesetzt wird. Um einen umfassenden Impfschutz vor Infektionen mit Influenzaviren in der Bevölkerung zu errei-

chen, wird von der Europäischen Union für Personen ab 60 Jahren und chronisch Kranke eine Impfquote von 75% empfohlen (ECDC 2015). Ein Problem in Deutschland sind die geringen Impfquoten (Impfmüdigkeit): Das angestrebte Ziel von 75% liegt in Deutschland derzeit weit in der Ferne und wird in keinem der Bundesländer erreicht. Nach langer Zeit rückläufiger bzw. stagnierender Impfquoten bei den Ab-60-Jährigen sind diese in den Saisons 2018/2019 und 2019/2020 zwar wieder angestiegen, die bundesweite Impfquote liegt mit knapp 40% in dieser Altersgruppe jedoch weiterhin deutlich unter dem Zielwert (Abbildung 2) (Rieck et al. 2020).

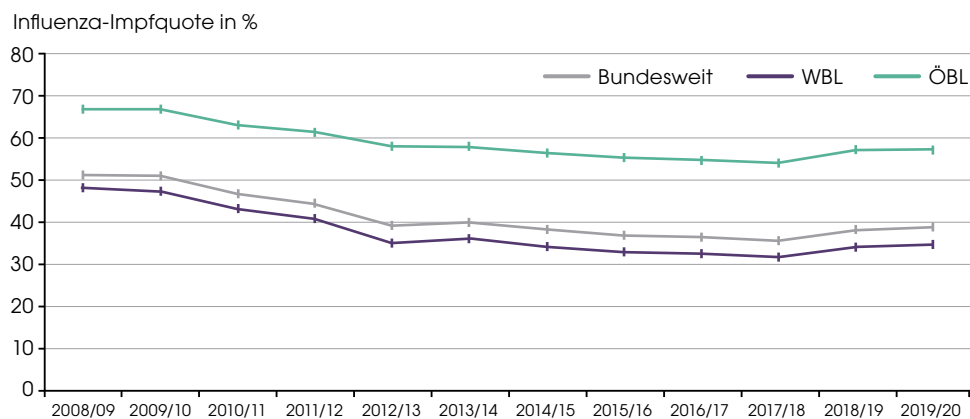


Abbildung 2: Impfquote für eine Influenzaimpfung bei Personen ab 60 Jahren nach Influenzasaison; modifiziert nach (Rieck et al. 2020).

ÖBL = Östliche Bundesländer, WBL = Westliche Bundesländer

Die drei häufigsten Gründe, warum sich Personen ab 60 Jahren nicht für die Influenzaimpfung entscheiden, sind laut einer Umfrage der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung Zweifel an der Wirksamkeit der Impfung (52%), die Annahme, dass Influenza keine schwere Erkrankung ist (35%), sowie die Angst vor Nebenwirkungen (33%). 13% der Befragten gaben an, dass sie von niemandem auf die Notwendigkeit der Impfung hingewiesen wurden, und 5% berichteten sogar, dass medizinisches Personal ihnen von der Impfung abge-

raten habe (Horstkötter et al. 2019). Dabei ist die Empfehlung durch den Arzt der wichtigste Faktor bei der Entscheidung für eine Influenzaimpfung (CDC 1988). Insbesondere in Zeiten der COVID-19-Pandemie ist der Schutz vor aerogen übertragbaren Erregern ein wichtiges Impfarment. Laut Deutschem Präventionsgesetz sollten alle Gesundheits-Untersuchungen von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen genutzt werden, um den Impfschutz zu überprüfen und wichtige Schutzimpfungen vorzunehmen (BMG 2015).

## 8 Fazit

Influenza ist eine hochansteckende Krankheit, die insbesondere bei älteren Erwachsenen zu schwerwiegenden Komplikationen wie z. B. kardiovaskulären Ereignissen und einem erhöhten Mortalitätsrisiko führen kann. Eine Impfung gegen Influenza ist die beste Präventionsmaßnahme, auch wenn die Influenzaimpfstoffwirksamkeit in den vergangenen Jahren manchmal gering ausfiel. Im Alter ist die Wirksamkeit der Standard-dosierten-Influenzaimpfstoffe reduziert, hauptsächlich durch den natürlichen Vorgang der Immunseneszenz. Um den Impfschutz zu verbessern, werden derzeit verschiedene Ansätze zur Optimierung der Influenzaimpfstoffe verfolgt. Zugelassen sind derzeit vier weiterentwickelte Influenzaimpfstoffe: ein hochdosierter, ein MF-59-adjuvantierter, ein Zellkultur-basierter sowie ein rekombinanter Influenzaimpfstoff. Die Evidenzlage zur vergleichenden Wirksamkeit und Sicherheit ist für den Hochdosis-Impfstoff besser als für die drei anderen weiterentwickelten Influenzaimpfstoffe, sodass dieser Impfstoff von der STIKO allen Personen ab 60 Jahren präferenziell empfohlen wird. Ärzte sollten ihre Patienten ab 60 Jahren beraten und über die bessere Wirksamkeit, aber auch über mögliche Nebenwirkungen aufklären. Damit in der Bevölkerung ein guter Influenzaimpferschutz besteht, muss die Impfquote in Deutschland deutlich erhöht werden. Dem medizinischen Praxispersonal kommt hierbei eine entscheidende Rolle zu, da das persönliche Gespräch mit dem Patienten wie auch die Vorbildwirkung der Ärzte und des sonstigen medizinischen Personals oftmals ausschlaggebend für die Entscheidung zur Impfung gegen Influenza ist.

## 9 Literatur

- Allard R, Leclerc P, Tremblay C, et al. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection. *Diabetes Care* 2010;33(7):1491–3
- Barker WH, Borisute H, Cox C. A study of the impact of influenza on the functional status of frail older people. *Arch Intern Med* 1998;158(6):645–50
- Barnes M, Heywood AE, Mahimbo A, et al. Acute myocardial infarction and influenza: a meta-analysis of case-control studies. *Heart* 2015;101(21):1738–47
- Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 2012;380(9836):37–43
- Bella A, Gesualdo F, Orsi A, et al. Effectiveness of the trivalent MF59 adjuvanted influenza vaccine in preventing hospitalization due to influenza B and A(H1N1)pdm09 viruses in the elderly in Italy, 2017-2018 season. *Expert Rev Vaccines* 2019;18(6):671–9
- BMG. Präventionsgesetz verbessert Impfschutz. 2015. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/ministerium/meldungen/2015/impfschutz.html>, abgerufen am: 22.02.2021
- Boikos C, Sylvester GC, Sampalis JS, et al. Relative effectiveness of the cell-cultured quadrivalent influenza vaccine compared to standard, egg-derived quadrivalent influenza vaccines in preventing influenza-like illness in 2017-2018. *Clin Infect Dis* 2020;71(10):e665–e71
- Bouter KP, Diepersloot RJ, van Romunde LK, et al. Effect of epidemic influenza on ketoacidosis, pneumonia and death in diabetes mellitus: a hospital register survey of 1976-1979 in The Netherlands. *Diabetes Res Clin Pract* 1991;12(1):61–8
- CDC. Adult immunization: knowledge, attitudes, and practices. *MMWR* 1988;37(43):657–61
- Chang LJ, Meng Y, Janoszyk H, et al. Safety and immunogenicity of high-dose quadrivalent influenza vaccine in adults ≥65 years of age: a phase 3 randomized clinical trial. *Vaccine* 2019;37(39):5825–34
- Chow EJ, Rolfe MA, O'Halloran A, et al. Acute cardiovascular events associated with influenza in hospitalized adults: a cross-sectional study. *Ann Intern Med* 2020;173(8):605–13
- Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013;381(9868):752–62
- Cocchio S, Gallo T, Del Zotto S, et al. Preventing the risk of hospitalization for respiratory complications of influenza among the elderly: is there a better influenza vaccination strategy? A retrospective population study. *Vaccines (Basel)* 2020;8(3)
- Collard RM, Boter H, Schoevers RA, et al. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2012;60(8):1487–92
- Crooke SN, Ovsyannikova IG, Poland GA, et al. Immunosenescence and human vaccine immune responses. *Immun Ageing* 2019;16:25

- Dao CN, Kamimoto L, Nowell M, et al. Adult hospitalizations for laboratory-positive influenza during the 2005-2006 through 2007-2008 seasons in the United States. *J Infect Dis* 2010;202(6):881–8
- DeMarcus L, Shoubaki L, Federinko S. Comparing influenza vaccine effectiveness between cell-derived and egg-derived vaccines, 2017-2018 influenza season. *Vaccine* 2019;37(30):4015–21
- DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2014;371(7):635–45
- DiazGranados CA, Dunning AJ, Robertson CA, et al. Efficacy and immunogenicity of high-dose influenza vaccine in older adults by age, comorbidities, and frailty. *Vaccine* 2015a;33(36):4565–71
- DiazGranados CA, Robertson CA, Talbot HK, et al. Prevention of serious events in adults 65 years of age or older: a comparison between high-dose and standard-dose inactivated influenza vaccines. *Vaccine* 2015b;33(38):4988–93
- Doyle JD, Beacham L, Martin ET, et al. Relative and absolute effectiveness of high-dose and standard-dose influenza vaccine against influenza-related hospitalization among older adults - United States, 2015-2017. *Clin Infect Dis* 2020; 10.1093/cid/ciaa160
- Dunkle LM, Izikson R, Patriarca P, et al. Efficacy of recombinant influenza vaccine in adults 50 years of age or older. *N Engl J Med* 2017;376(25):2427–36
- ECDC. National seasonal influenza vaccination programmes in Europe 2015. [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/preparedness\\_response/docs/ev\\_20150430\\_co02\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/preparedness_response/docs/ev_20150430_co02_en.pdf), abgerufen am: 22.02.2021
- ECDC. Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of newer and enhanced seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratory-confirmed influenza in individuals aged 18 years and over. 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/seasonal-influenza-systematic-review-efficacy-vaccines>, abgerufen am: 22.02.2021
- EMA. Summary of product characteristics. 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/supemtek>, abgerufen am: 19.02.2021
- Essink B, Fierro C, Rosen J, et al. Immunogenicity and safety of MF59-adjuvanted quadrivalent influenza vaccine versus standard and alternate B strain MF59-adjuvanted trivalent influenza vaccines in older adults. *Vaccine* 2020;38(2):242–50
- Fabiani M, Volpe E, Faraone M, et al. Effectiveness of influenza vaccine in reducing influenza-associated hospitalizations and deaths among the elderly population; Lazio region, Italy, season 2016-2017. *Expert Rev Vaccines* 2020;19(5):479–89
- Fachinfo-Service. Fachinformationsverzeichnis Deutschland. 2021. <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 16.02.2021
- Falsey AR, Baran A, Walsh EE. Should clinical case definitions of influenza in hospitalized older adults include fever? *Influenza Other Respir Viruses* 2015;9 Suppl 1(Suppl 1):23–9
- Gholamreza D, Handermann M, Sonntag HG, et al. Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen. Springer-Verlag, Heidelberg, 2009
- Gravenstein S, McConeghy KW, Saade E, et al. Adjuvanted influenza vaccine and influenza outbreaks in U.S. nursing homes: results from a pragmatic cluster-randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2021; 10.1093/cid/ciaa1916
- Horstkötter N, Müller U, Ommen O, et al. Einstellungen, Wissen und Verhalten von Erwachsenen und Eltern gegenüber Impfungen – Ergebnisse der Repräsentativbefragung 2018 zum Infektionsschutz. BZgA-Forschungsbericht 2019;1–181
- Izurieta HS, Thadani N, Shay DK, et al. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines in US residents aged 65 years and older from 2012 to 2013 using Medicare data: a retrospective cohort analysis. *Lancet Infect Dis* 2015;15(3):293–300
- Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, et al. Relative effectiveness of cell-cultured and egg-based influenza vaccines among elderly persons in the United States, 2017-2018. *J Infect Dis* 2019;220(8):1255–64
- Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, et al. Relative effectiveness of influenza vaccines among the United States elderly, 2018-2019. *J Infect Dis* 2020a;222(2):278–87
- Izurieta HS, Lu M, Kelman J, et al. Comparative effectiveness of influenza vaccines among U.S. Medicare beneficiaries ages 65 years and older during the 2019-20 season. *Clin Infect Dis* 2020b; 10.1093/cid/ciaa1727
- Jafarnejad H, Moghoofei M, Mostafaei S, et al. Worldwide prevalence of viral infection in AECOPD patients: a meta-analysis. *Microb Pathog* 2017;113:190–6
- Jenkins CR, Celli B, Anderson JA, et al. Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study. *Eur Respir J* 2012;39(1):38–45
- Kwok CS, Aslam S, Kontopantelis E, et al. Influenza, influenza-like symptoms and their association with cardiovascular risks: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Clin Pract* 2015;69(9):928–37
- Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med* 2018;378(4):345–53
- Macias AE, McElhaney JE, Chaves SS, et al. The disease burden of influenza beyond respiratory illness. *Vaccine* 2020; 10.1016/j.vaccine.2020.09.048
- Mannino S, Villa M, Apolone G, et al. Effectiveness of adjuvanted influenza vaccination in elderly subjects in northern Italy. *Am J Epidemiol* 2012;176(6):527–33
- Meier CR, Napalkov PN, Wegmüller Y, et al. Population-based study on incidence, risk factors, clinical complications and drug utilisation associated with influenza in the United Kingdom. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19(11):834–42
- Memoli MJ, Athota R, Reed S, et al. The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs nonimmunocompromised hosts. *Clin Infect Dis* 2014;58(2):214–24
- Mohan A, Chandra S, Agarwal D, et al. Prevalence of viral infection detected by PCR and RT-PCR in patients with acute exacerbation of COPD: a systematic review. *Respirology* 2010;15(3):536–42

- Mulpuru S, Li L, Ye L, et al. Effectiveness of influenza vaccination on hospitalizations and risk factors for severe outcomes in hospitalized patients with COPD. *Chest* 2019;155(1):69–78
- NACI. Literature review update on the efficacy and effectiveness of high-dose (Fluzone® high-dose) and mf59-adjuvanted (Fluad®) trivalent inactivated influenza vaccines in adults 65 years of age and older. 2019. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/executive-summary-literature-review-update-efficacy-effectiveness-fluzone-high-dose-fluad-trivalent-inactivated-influenza-vaccines-adults-65-older.html>, abgerufen am: 22.02.2021
- Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB, et al. Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. *N Engl J Med* 2007;357(14):1373–81
- Norman DC. Fever in the elderly. *Clin Infect Dis* 2000;31(1):148–51
- Public Health England. Influenza: the green book, chapter 19. 2020
- Rabe KF, Fabbri LM, Vogelmeier C, et al. Seasonal distribution of COPD exacerbations in the prevention of exacerbations with tiotropium in COPD trial. *Chest* 2013;143(3):711–9
- Rajaram S, Boikos C, Gelone DK, et al. Influenza vaccines: the potential benefits of cell-culture isolation and manufacturing. *Ther Adv Vaccines Immunother* 2020;8:2515135520908121
- Rieck T, Steffen A, Schmid-Küpke N, et al. Impfquoten bei Erwachsenen in Deutschland – Aktuelles aus der KV-Impfsurveillance und der Onlinebefragung von Krankenhauspersonal OKaPII. *Epid Bull* 2020;47:3–26
- RKI. RKI Saisonbericht 2017/2018. 2018a. <https://influenza.rki.de/saisonbericht.aspx>, abgerufen am: 16.02.2021
- RKI. RKI-Ratgeber für Ärzte: Influenza (Teil 1): Erkrankungen durch saisonale Influenzaviren. 2018b. [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_Influenza\\_saisonal.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Influenza_saisonal.html), abgerufen am: 11.02.2021
- RKI. Beschluss und Wissenschaftliche Begründung der Ständigen Impfkommission (STIKO) für die Aktualisierung der Influenza-Impfempfehlung für Personen im Alter von ≥ 60 Jahren. *Epid Bull* 2021a; [http://dx.doi.org/10.25646/7655\(1\):3–25](http://dx.doi.org/10.25646/7655(1):3–25)
- RKI. Influenza-Wochenberichte. 2021b. <https://influenza.rki.de/wochenberichte.aspx>, abgerufen am: 24.03.2021
- Robison SG, Thomas AR. Assessing the effectiveness of high-dose influenza vaccine in preventing hospitalization among seniors, and observations on the limitations of effectiveness study design. *Vaccine* 2018;36(45):6683–7
- Rohde G, Wiethege A, Borg I, et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study. *Thorax* 2003;58(1):37–42
- Rose A, Kissling E, Emborg HD, et al. Interim 2019/20 influenza vaccine effectiveness: six European studies, September 2019 to January 2020. *Euro Surveill* 2020;25(10)
- Skowronski DM, Janjua NZ, De Serres G, et al. Low 2012-13 influenza vaccine effectiveness associated with mutation in the egg-adapted H3N2 vaccine strain not antigenic drift in circulating viruses. *PLoS One* 2014;9(3):e92153
- Spadea A, Unim B, Colamesta V, et al. Is the adjuvanted influenza vaccine more effective than the trivalent inactivated vaccine in the elderly population? Results of a case-control study. *Vaccine* 2014;32(41):5290–4
- Ständige Impfkommission. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. *Epid. Bull.* 2021;34: 1–63
- U.S. National Library of Medicine. Study to assess the immune response and the safety profile of a high-dose quadrivalent influenza vaccine (QIV-HD) compared to a standard-dose quadrivalent influenza vaccine (QIV-SD) in Europeans adults 60 years of age and older. 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04024228>, abgerufen am: 08.06.2021
- Van Buynder PG, Konrad S, Van Buynder JL, et al. The comparative effectiveness of adjuvanted and unadjuvanted trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) in the elderly. *Vaccine* 2013;31(51):6122–8
- Wang CS, Wang ST, Lai CT, et al. Impact of influenza vaccination on major cause-specific mortality. *Vaccine* 2007;25(7):1196–203
- Warren-Gash C, Bhaskaran K, Hayward A, et al. Circulating influenza virus, climatic factors, and acute myocardial infarction: a time series study in England and Wales and Hong Kong. *J Infect Dis* 2011;203(12):1710–8
- Warren-Gash C, Hayward AC, Hemingway H, et al. Influenza infection and risk of acute myocardial infarction in England and Wales: a CALIBER self-controlled case series study. *J Infect Dis* 2012;206(11):1652–9
- Warren-Gash C, Blackburn R, Whitaker H, et al. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. *Eur Respir J* 2018;51(3)
- Wilking H, Buda S, von der Lippe E, et al. Mortality of 2009 pandemic influenza A(H1N1) in Germany. *Euro Surveill* 2010;15(49)
- Yang J, Zhang J, Han T, et al. Effectiveness, immunogenicity, and safety of influenza vaccines with MF59 adjuvant in healthy people of different age groups: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(7):e19095
- Yao X, Hamilton RG, Weng NP, et al. Frailty is associated with impairment of vaccine-induced antibody response and increase in post-vaccination influenza infection in community-dwelling older adults. *Vaccine* 2011;29(31):5015–21
- Young-Xu Y, Van Aalst R, Mahmud SM, et al. Relative vaccine effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines among veterans health administration patients. *J Infect Dis* 2018;217(11):1718–27
- Young-Xu Y, Snider JT, van Aalst R, et al. Analysis of relative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines using an instrumental variable method. *Vaccine* 2019;37(11):1484–90

# Impressum

## AUTOREN

### **Dr. med. Andreas Leischker**

Alexianer Krefeld GmbH  
Dießemer Bruch 81, 47805 Krefeld

### INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

GSK, Novartis, Pfizer, Sanofi Pasteur

### **Prof. Dr. med. Thomas Weinke**

### INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Biontech, Falk Foundation, GSK, MSD, Pfizer, Roche, Sanofi Pasteur, Sequirus

### **Prof. Dr. med Tobias Welte**

### INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Research Grants: DFG, BMBF, EU  
Vorträge/Advisory Boards: AstraZeneca, Basilea, Biotest, Bayer, Boehringer, Berlin Chemie, GSK, Infectopharm, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi Pasteur  
Honorar/Manuskripterstellung: KW Medipoint.

## REDAKTION & LAYOUT

Dr. Maren Klug & Cristina Garrido  
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von MedLearning AG, München ([cme.medlearning.de](http://cme.medlearning.de)) organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Sanofi Aventis Deutschland mit insgesamt 22.050€ (KW MEDIPOINT: 13.700€; MedLearning: 8.350 €) finanziert. Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

## BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.