

Impfprävention der Influenza:

Besondere Bedeutung für erwachsene Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen und/oder Diabetes mellitus

Dr. med. Andreas Leischker | Prof. Dr. med. Peter Wutzler

Influenza (Grippe) ist eine hochansteckende Virusinfektion, an der generell jeder erkranken kann. Vor allem chronisch Kranke, Ältere und Schwangere haben ein besonders hohes Risiko für einen schwereren Verlauf der Erkrankung und für lebensbedrohliche Komplikationen. Bei chronisch Kranken, wie z. B. Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen und/oder Diabetes mellitus, kann es durch Influenza zu Exazerbationen ihrer chronischen Erkrankung kommen. Die effektivste Präventionsmaßnahme der Influenza ist die Influenzaimpfung, die jährlich vor Beginn der Influenzasaison durchgeführt werden sollte. Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt die jährliche Influenzaimpfung allen Personen ab 60 Jahren als Standardimpfung. Außerdem wird die Influenzaimpfung als Indikationsimpfung bestimmten Personengruppen empfohlen. Hierzu gehören Personen, bei denen aufgrund einer Erkrankung, wie z. B. Herz-/Kreislaufkrankheiten oder Diabetes mellitus, ein deutlich erhöhtes Gesundheitsrisiko durch eine Infektion mit Influenzaviren besteht. Seit Januar 2018 empfiehlt die STIKO den Einsatz eines quadrivalenten Influenzaimpfstoffs (QIV), der neben zwei Influenza A-Stämmen auch die beiden Influenza B-Linien enthält. Für die Indikationsimpfung wird die Verwendung eines quadrivalenten Standard-Influenzaimpfstoffs empfohlen. Im höheren Alter ist aufgrund der Immuneszenz die Wirksamkeit der Standard-Influenzaimpfstoffe jedoch reduziert, weshalb ab der Saison 2021/2022 für die Impfung von Personen ab 60 Jahren die Verwendung eines inaktivierten, quadrivalenten Hochdosis-Influenzaimpfstoffs empfohlen wird. Leider ist die Impfquote sowohl bei chronisch Kranken als auch älteren Menschen auf einem niedrigen Stand, sodass die Krankheitslast der Influenza weiterhin hoch ist. Die Sensibilisierung der Bevölkerung wie auch der Ärzteschaft und die Umsetzung der Impfempfehlung sind daher von hoher Bedeutung. Insbesondere während der aktuellen COVID-19-Pandemie ist es wichtig, einen guten allgemeinen Gesundheitszustand in der Bevölkerung zu erhalten, um so das Gesundheitssystem zu entlasten.

Diese CME-zertifizierte Fortbildung gibt einen Überblick über den Einfluss von Influenza auf kardiovaskuläre Erkrankungen bzw. Diabetes mellitus und stellt anhand der aktuellen Datenlage die derzeitige Impfstoffsituation in Deutschland vor.

1. Influenza

1.1. Erreger

Influenzaviren gehören mit den Gattungen Influenzavirus A, B, C und D zur Familie der Orthomyxoviren. Epidemiologisch bedeutsam sind nur Influenza A- und Influenza B-Viren, deren Genom aus einzelsträngiger RNA besteht, die in acht einzelnen, voneinander unabhängigen Segmenten vorliegt. Die beiden Oberflächenproteine Hämagglutinin (HA) und Neuraminidase (NA) der Influenzaviren A und B sind Schlüsselenzyme für die Virusreplikation und die wichtigsten Antigene für die Bildung protektiver Antikörper (Wutzler 2009). Influenzaviren sind genetisch sehr variabel, sodass ständig neue Virusvarianten auftreten, gegen die der erworbene Immunschutz nicht oder nur eingeschränkt wirkt. Von Influenza A-Viren wurden bisher 18 HA und elf NA identifiziert, von denen die meisten bei verschiedenen

Säugetierarten (z. B. Schwein, Pferd) und wildlebenden Wasservögeln vorkommen. Für den Menschen relevante Influenza A-Viren sind derzeit die Subtypen H1N1 und H3N2. Influenza B-Viren kommen nur beim Menschen vor und es werden keine HA- und NA-Subtypen unterschieden. Es haben sich jedoch zwei genetisch unterschiedliche Linien (Victoria-Linie und Yamagata-Linie) entwickelt, die seit 2001 kozirkulieren (van de Sandt et al. 2015). Während saisonaler Influenzawellen zirkulieren in der Bevölkerung seit Jahrzehnten in jährlich unterschiedlichem Ausmaß die Influenzavirus A-Subtypen H3N2 und H1N1 sowie Influenza B-Viren der Victoria- und der Yamagata-Linie. Da der Anteil der jeweiligen B-Linie je nach Region und Saison unterschiedlich und nicht vorhersehbar ist (Abbildung 1), wurden QIV entwickelt.

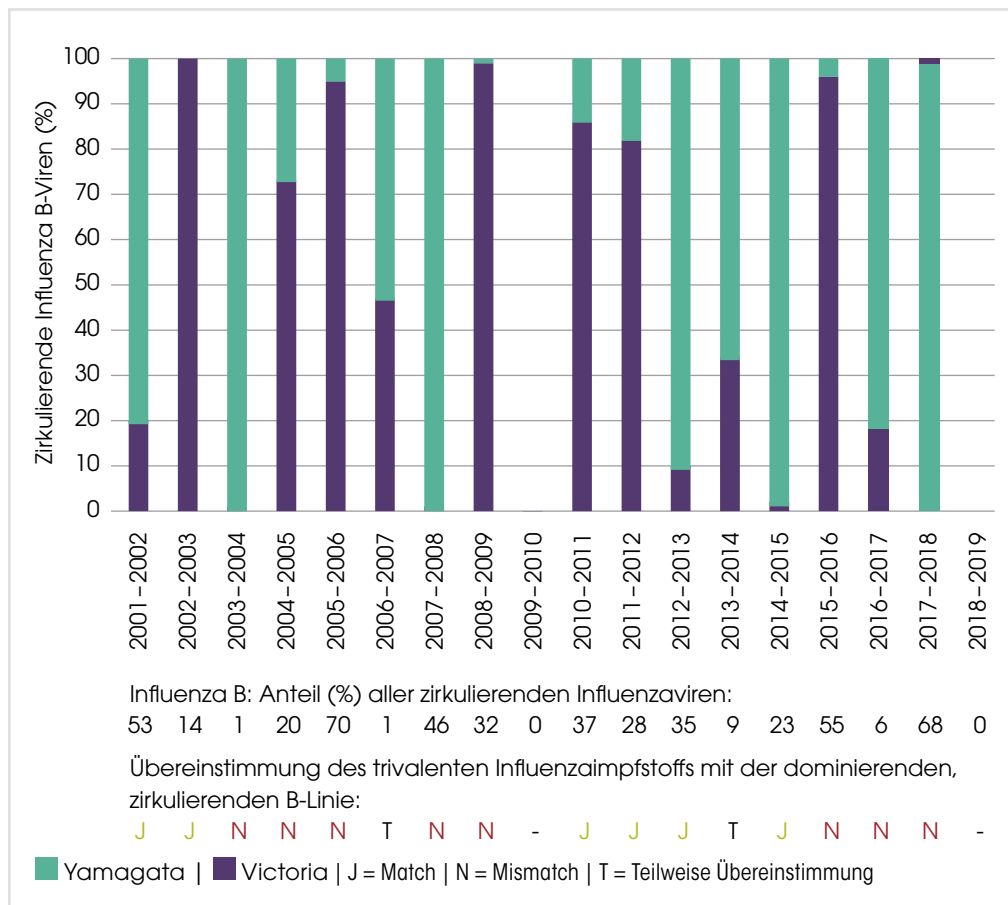


Abbildung 1: Heterogene und unvorhersehbare Influenza B-Kozirkulation: Anteil der jeweiligen B-Linie (%) nach Saison in Deutschland (2001 bis 2019). In der Saison 2009/2010 kam es zu einer durch A(H1N1) verursachten Pandemie. In der Saison 2018/2019 waren nahezu alle Influenzafälle auf Influenza A-Viren zurückzuführen. Daten aus den Saisonberichten des RKI entnommen (RKI 2001 - 2019).

Die Übertragung der Influenzaviren erfolgt vor allem durch Tröpfchen beim Husten und Niesen (RKI 2018b). Bei einem Abstand von mehr als einem Meter zu einem an saisonaler Influenza Erkrankten besteht jedoch vermutlich kein relevantes Infektionsrisiko mehr (WHO 2014). Die Ansteckung kann auch durch direkten Kontakt mit kontaminierten Oberflächen und anschließendem Hand-Mund-/Hand-Nasen-Augen-Kontakt erfolgen (RKI 2018b). Influenzaviren sind sehr empfindlich auf Desinfektionsmittel. Auch durch Seife werden Influenzaviren avital – gründliches Händewaschen mit Wasser und Seife ist deshalb zur Prophylaxe während der Influenzasaison ausreichend. Auch die

hygienische Händedesinfektion inaktiviert Influenzaviren wirksam. Weitere mögliche Maßnahmen zur Vermeidung der Übertragung von Influenza, z. B. in Krankenhäusern, sind das Tragen von Gesichtsmasken und bei intensivem Kontakt (z. B. offenes Absaugen) Schutzbrillen mit seitlichem Schutz. Der Erfolg dieser Schutzmaßnahmen wurde während der COVID-19-Pandemie bestätigt. So ging mit Beginn der COVID-19-Pandemie und den einhergehenden Schutzmaßnahmen (Abstand, Hygienemaßnahmen, Masken) die Zahl an Influenzainfektionen im März 2020 dramatisch zurück. Auch Anfang des Jahres 2021 gab es nur sehr wenige Influenzainfektionen (RKI 2021).

1.2. Klinik

Die typischen Symptome einer Influenza sind Fieber, Husten, Halsschmerzen sowie Muskel- und/oder Kopfschmerzen, meist mit plötzlichem Krankheitsbeginn (RKI 2018b). Ältere Menschen zeigen jedoch häufig nicht die influenzatypischen Symptome, was Anlass für Fehldiagnosen sein kann. So kann Fieber völlig fehlen oder es bestehen nur leichte Temperaturerhöhungen (Norman 2000). Auch liegt häufig kein plötzlicher Krankheitsbeginn vor.

Generell kann jeder an saisonaler Influenza erkranken, aber insbesondere ältere Erwachsene (ab 60 Jahren) und Personen mit chronischen Erkrankungen haben ein erhöhtes Risiko für schwere Verläufe und für

Komplikationen, die eine Krankenhauseinweisung erfordern. Durch saisonale Influenza bedingte Todesfälle ereignen sich fast ausschließlich in der älteren Bevölkerung (RKI 2018b). Ursächlich dafür ist meist die Multimorbidität in dieser Altersgruppe: So wiesen mehr als 80% der erwachsenen Patienten, die während der Influenzasaisons 2005/2006 bis 2007/2008 aufgrund einer laborbestätigten Influenza hospitalisiert wurden, eine oder mehrere Komorbiditäten auf, etwa die Hälfte wies zwei oder mehr Komorbiditäten auf. Die häufigsten Krankheitsbilder bei Patienten ab 50 Jahren sind kardiovaskuläre Erkrankungen und Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus (Dao et al. 2010).

1.3. Therapie

Während die Therapie bei Patienten, die keiner Risikogruppe angehören, hauptsächlich symptomatisch erfolgt, sollte bei Patienten, bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht (z. B. bei Vorliegen einer chronischen Erkrankung), eine antivirale Therapie in Erwägung gezogen werden. Hierfür stehen die Neuraminidasehemmer Oseltamivir (oral), Zanamivir (oral, seit 2019 Zulassung für intravenöse Formulierung bei komplizierter und potenziell lebensbedrohlicher Influenza sowie Virusresistenz gegen andere Anti-Influenza-Arzneimittel außer Zanamivir und/oder Kontraindikationen

gegenüber anderen Arzneimitteln) und seit 2018 Peramivir (intravenös) zur Verfügung. Diese blockieren die Aktivität der viralen Neuraminidase und damit die Freisetzung neugebildeter Viren. Sie wirken sowohl gegen Influenza A- als auch Influenza B-Viren. Die Therapie sollte so früh wie möglich begonnen werden, d. h. innerhalb von 48 Stunden nach Auftreten der ersten Symptome. Sie kann aber bei schweren Verläufen auch danach noch, gegebenenfalls auch in höherer Dosierung sowie über einen längeren Zeitraum, versucht werden und kann die Prognose positiv beeinflussen (RKI 2018b).

Seit Januar 2021 ist mit Baloxavir marboxil ein neues antivirales Mittel in der EU zugelassen. Es handelt sich dabei um ein Prodrug, das durch Hydrolyse in Baloxavir umgewandelt wird. Baloxavir wirkt auf die CAP-abhängige Endonuklease, wodurch die Transkription von Influenzavirus-Genomen gehemmt wird, was wiederum zu einer Hemmung der Influenzavirus-Replikation führt. Zugelassen ist das

Medikament bei Personen ab zwölf Jahren zur Behandlung einer unkomplizierten Influenza sowie zur Postexpositions-Prophylaxe. In beiden Fällen sollte eine Einmaldosis baldmöglichst innerhalb von 48 Stunden nach Einsetzen der Symptome bzw. nach engem Kontakt mit einer Person mit bestätigter oder vermuteter Influenza gegeben werden (Fachinfo-Service 2021).

2. Influenza und kardiovaskuläre Erkrankungen

Als kardiovaskuläre Erkrankungen werden Krankheiten bezeichnet, die das Herz-/Kreislaufsystem betreffen. Zu den kardiovaskulären Erkrankungen zählen unter anderem die koronare Herzkrankheit, welche zu einem akuten Myokardinfarkt führen kann, und zerebrovaskuläre Erkrankungen (z. B. Schlaganfall) (Pschyrembel 2021, WHO 2017).

Jedes Jahr sterben weltweit ca. 17,8 Mio. Menschen an kardiovaskulären Erkrankungen: davon 8,9 Mio. aufgrund von koronaren Herzkrankheiten und 6,2 Mio. aufgrund eines Schlaganfalls. Kardiovaskuläre Erkrankungen sind damit die Hauptursache für Todesfälle weltweit (GBD 2017 Causes of Death Collaborators 2019).

Epidemiologische Studien zeigen ein erhöhtes Risiko für Infektionen mit Influenzaviren und auch Komplikationen bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (Meier et al. 2000). Durch die Influenza kann es zu Exazerbationen oder akuten Komplikationen verschiedener chronischer Erkrankungen kommen (Dao et al. 2010, Meier et al. 2000). Generell führen Atemwegsinfekte bei Patienten mit Herzinsuffizienz häufig zur stationären Einweisung (Fonarow et al. 2008). Zusätzlich erhöhen Atemwegsinfektionen das Risiko für einen Herzinfarkt in der ersten Woche um das 17-Fache. Das Risiko sinkt rasch wieder, ist aber noch bis zu vier Wochen höher als vor der Infektion (Ruane et al. 2017).

Infektionen mit Influenzaviren haben an diesen Effekten einen wichtigen Anteil.

So ist sowohl die Inzidenz von Herzinfarkten als auch die kardiovaskuläre Mortalität erhöht, wenn in einer Saison eine erhöhte Influenzaaktivität beobachtet wird (Barnes et al. 2015, Kwok et al. 2015, Madjid et al. 2007, Warren-Gash et al. 2011, Warren-Gash et al. 2012).

Eine weitere Studie bekräftigt diese Beobachtung eindrücklich: Erwachsene Patienten mit laborbestätigter Infektion mit Influenzaviren (sowohl A als auch B), die aufgrund eines Myokardinfarkts hospitalisiert wurden, hatten drei Tage nach der Infektion mit Influenzaviren ein um bis zu zehnfach erhöhtes Risiko für einen erneuten Myokardinfarkt und ein bis zu achtfach erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall (Abbildung 2) (Warren-Gash et al. 2018). Das erhöhte kardiovaskuläre Risiko unmittelbar nach einer Influenzaepisode wird durch eine Studie von Kwong et al. bestätigt (Kwong et al. 2018).

Neben dem erhöhten Risiko für eine Hospitalisierung aufgrund einer Influenza (Irwin et al. 2001) besteht bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen zudem ein erhöhtes Risiko für tödliche Komplikationen der Influenza. Bei kardiovaskulär erkrankten Patienten ≥ 65 Jahre ist die Influenza-bedingte Mortalität um das Fünffache erhöht. Die Mortalität steigt bei diesen Patienten sogar um das 20-Fache an, wenn neben einer kardiovaskulären Erkrankung zusätzlich eine chronische Lungenerkrankung vorliegt (Schanzer et al. 2008).

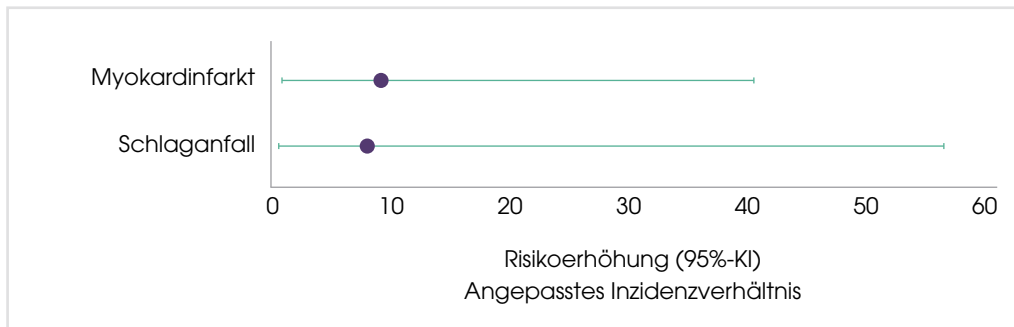


Abbildung 2: Eine Infektion mit Influenzaviren erhöht das Risiko für einen akuten Myokardinfarkt sowie für einen Schlaganfall; modifiziert nach (Warren-Gash et al. 2018).

3. Influenza und Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist eine häufige Stoffwechselerkrankung, bei der verschiedene Formen unterschieden werden. Der Typ-1-Diabetes tritt vorwiegend bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen auf und beruht auf einer autoimmun verursachten Zerstörung der insulinproduzierenden Zellen. Der Typ-2-Diabetes tritt in der Regel erst jenseits des 40. Lebensjahres auf, kann aber auch schon bei jüngeren Menschen vorkommen. Etwa 90% der Menschen mit Diabetes mellitus leiden unter Typ-2-Diabetes, welcher größtenteils durch Übergewicht und körperliche Inaktivität

hervorgerufen wird (RKI 2018a, WHO 2020). Weltweit litten im Jahr 2019 463 Millionen Menschen an Diabetes mellitus (Typ 1 und Typ 2). Die Prävalenz ist steigend, so wird für 2045 eine Zahl von 700 Millionen Diabetespatienten prognostiziert (Abbildung 3) (International Diabetes Federation 2019). Die Prävalenz in Deutschland betrug im Jahr 2017 9,2% (Graf 2018). Aufgrund der prognostizierten demografischen Entwicklung ist davon auszugehen, dass in Zukunft die Krankheitslast durch Diabetes mellitus in Deutschland weiter zunehmen wird (Goffrier et al. 2017).

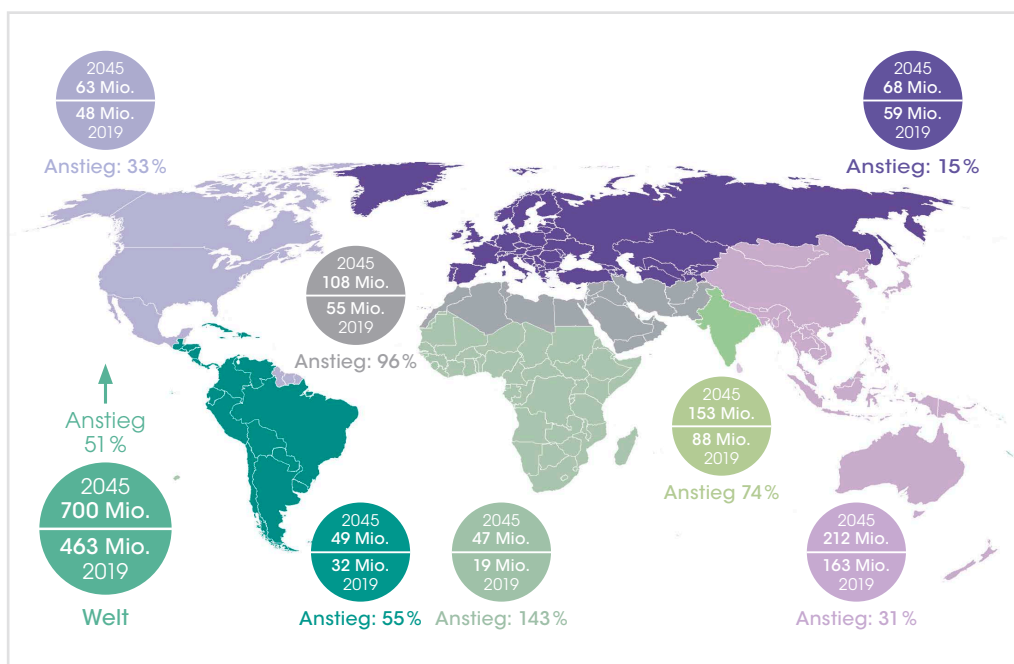


Abbildung 3: Weltweite hohe Anzahl an Diabetes-Patienten wird in den nächsten Jahrzehnten weiter steigen; modifiziert nach (International Diabetes Federation 2019).

Jedes Jahr sterben etwa 1,6 Millionen Personen direkt aufgrund eines Diabetes mellitus, weitere 2,2 Millionen Todesfälle werden vermutlich indirekt durch Diabetes mellitus verursacht (WHO 2020). Ein unzureichend kontrollierter Diabetes mellitus oder ein längerfristig unentdeckter Diabetes mellitus erhöhen das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (z. B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall), Nierenfunktionsstörungen, Erblindung und Fußamputationen (RKI 2018a).

Infektionen mit Influzaviren können die Gesundheit von Patienten mit Diabetes mellitus auf mehrere Arten gefährden. So kann eine Infektion mit Influzaviren die metabolische Kontrolle stören und metabolische Dekompensationen auslösen, die letztendlich zu einer Ketoazidose oder sogar zum Tod führen (Diepersloot et al. 1990). So wurde in Wintern mit starker Influzaaaktivität häufiger eine metabolische Ketoazidose und daraus resultierend eine höhere Mortalität beobachtet (Bouter et al. 1991). Aber auch umgekehrt haben

diabetische Patienten mit metabolischer Dekompensation ein erhöhtes Risiko für Infektionen (Gupta et al. 2007).

Dementsprechend besteht während einer Influzaepidemie für Diabetiker auch ein erhöhtes Hospitalisierungsrisiko. In zwei Studien wurde gezeigt, dass Patienten mit Diabetes mellitus ein drei- bis sechsfach erhöhtes Risiko für Hospitalisierungen aufgrund einer Influzainfektion aufwiesen als Patienten ohne Diabetes mellitus (Allard et al. 2010, Bouter et al. 1991).

Das Risiko einer Aufnahme auf die Intensivstation war um das Vierfache erhöht (Allard et al. 2010). Auch die Mortalität aufgrund einer Infektion mit Influzaviren ist bei Patienten mit Diabetes mellitus deutlich höher. Je nach Studie wird hier von einer fünf- bis zu 92-fachen Steigerung ausgegangen (Smith und Poland 2000). Bei Patienten <65 Jahren wird von einem sechsfach erhöhten Mortalitätsrisiko ausgegangen gegenüber gesunden Kontrollpersonen (Public Health England 2017).

4. Prävention durch Influzaimpfung

4.1. Verfügbare Influzaimpfstoffe

Die in Deutschland zugelassenen inaktivierten Influzaimpfstoffe enthalten hochgereinigte gespaltene Viruspartikel (Spaltimpfstoffe) oder deren Oberflächenantigene HA und NA (Untereinheitenimpfstoffe). Für Menschen ≥ 65 Jahre sind außerdem ein Impfstoff mit dem Adjuvans MF59 als Wirkverstärker sowie für Personen ab 60 Jahren ein hochdosierter Influzaimpfstoff mit der vierfachen Antigenmenge zugelassen, letzterer wird von der STIKO für den Einsatz in dieser Personengruppe empfohlen. Kinder im Alter von zwei bis 17 Jahren können mit einem quadrivalenten lebend-attenuierten Influzaimpfstoff (LAIV) geimpft werden

(Paul-Ehrlich-Institut 2021). Seit 2018 wird von der STIKO die Anwendung von QIV empfohlen, die die Antigene der Influzenza A-Subtypen H1N1 und H3N2 sowie die beiden Influzenza B-Linien Victoria und Yamagata enthalten (RKI 2020a). Die Impfung mit einem QIV ist somit der medizinische Standard hochdosiert für Personen ab 60 Jahren, standarddosiert für Indikationsimpfungen bis 60 Jahren. Durch Aufnahme dieser Empfehlung in die Schutzimpfungsrichtlinie wird die quadrivalente Influzaimpfung für alle von der STIKO empfohlenen Personengruppen erstattet (Gemeinsamer Bundesausschuss 2018).

4.2. Effektivität der Influenzaimpfung

Die Effektivität der saisonalen Influenzaimpfung gegen eine laborbestätigte Influenza kann in Abhängigkeit von Typ bzw. Subtyp und den untersuchten Saisons unterschiedlich ausfallen. Dabei hängt die Effektivität nicht nur von den zirkulierenden Viren, sondern auch von der geimpften Person ab (z. B. Alter, Komorbiditäten). Eine Interimsanalyse der Daten aus der Saison 2019/2020 zeigt, dass die Wirksamkeit der Influenzaimpfung je nach Land zwischen 29% und 61% lag (Rose et al. 2020). Trotz einer moderaten Impfeffektivität gegenüber einer laborbestä-

tigten Infektion wirkt sich eine konsequente Impfung positiv auf Hospitalisierungen und Mortalität aus. So zeigen Studiendaten, dass eine Impfung gegen Influenza das Mortalitätsrisiko reduziert – nicht nur in Bezug auf Todesfälle aufgrund von Pneumonien, sondern auch anderer wesentlicher Ursachen wie Schlaganfall, Nierenerkrankung oder Diabetes mellitus (Wang et al. 2007). Eine Influenzaimpfung reduziert bei allen Risikopatienten unabhängig vom Alter die Häufigkeit von ernsten Komplikationen und Todesfällen (Hak et al. 2005).

4.3. Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten ohne bekannte kardiovaskuläre Erkrankungen

Nicht nur die Behandlung, sondern auch die Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen ist ein wesentlicher Aspekt in unserer Gesellschaft. Die Reduzierung kardiovaskulärer Risikofaktoren (u. a. Nikotinabstinenz oder Ernährungsumstellung) ist hierbei von hoher Bedeutung. Inwiefern die Influenzaimpfung sich ebenfalls positiv

auf die Prävention von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten ohne bekannte kardiovaskuläre Erkrankungen auswirkt, wurde in verschiedenen Studien untersucht, mit teilweise positiven Ergebnissen (Tabelle 1). Allerdings handelt es sich hierbei hauptsächlich um Fall-Kontroll-Studien, weshalb die Evidenz bisher als gering einzuschätzen ist.

4.4. Sekundärprävention bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen

Zur Prävention von kardiovaskulären Ereignissen infolge einer Influenza bei Patienten mit bereits manifester Herz-Kreislauf-Erkrankung ist eine ungleich solidere Evidenz vorhanden. Eine Cochrane-Meta-Analyse aus dem Jahr 2015 untersuchte die Wirksamkeit einer Influenzaimpfung bezüglich der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse. Bei vier der analysierten Studien lag der Fokus auf der sekundären Prävention von kardiovaskulären Ereignissen, d. h. bei Patienten mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung (n = 1.682). Die Analyse ergab, dass Patienten, die gegen Influenza geimpft waren, ein um 55% (95%-KI: 24;76) geringeres Risiko hatten, aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses zu sterben (Clar et al. 2015). Die Wirk-

samkeit einer Influenzaimpfung bezüglich der Prävention eines akuten Herzinfarkts ist mit 15–45% vergleichbar zu anerkannten Präventionsstrategien wie z. B. Tabakentwöhnung (32–43%), Statine (19–30%) oder Antihypertensiva (17–25%) (MacIntyre et al. 2016). Einzelne Studien belegen die präventive Wirksamkeit der Influenzaimpfung bei Patienten mit unterschiedlichen kardiovaskulären Erkrankungen. Laut einer Meta-Analyse des Robert Koch-Instituts liegt für Personen mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen Evidenz von hoher Qualität dafür vor, dass die Influenzaimpfung vor schweren kardiovaskulären Ereignissen schützt (Remschmidt et al. 2016). Einen Überblick über relevante Studien und ihre Ergebnisse gibt Tabelle 2.

Tabelle 1: Studienergebnisse zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten ohne bekannte kardiovaskuläre Erkrankungen.

Referenz	Studien- design	Land	Patientenpopulation	Influenza- saison	Ergebnisse
[Siriwardena et al. 2010]	Fall-Kontroll-Studie	UK	8.472 Patienten mit erstem akutem Herzinfarkt und erhaltener Influenzaimpfung sowie 32.081 gematchte Kontrollpersonen	'01/'02 bis '06/'07	<ul style="list-style-type: none"> • Risikoreduktion eines Myokardinfarkts um 19% [95%-KI: 15;23] • Frühzeitige Influenzaimpfung (zwischen September und Mitte November) senkte das Risiko stärker (21% [95%-KI: 17;25]) als späte Influenzaimpfung nach dem 15. November (12% [95%-KI: 3;21])
[Gwini et al. 2011]	Selbst-kontrollierte Fallreihe	UK	8.180 Patienten mit erstem akutem Herzinfarkt	'02/'03 bis '06/'07	<ul style="list-style-type: none"> • Rückgang der Inzidenz von akuten Myokardinfarkten nach einer Influenzaimpfung: <ul style="list-style-type: none"> · 1–14 Tage: 32% [95%-KI: 22;40] · 15–28 Tage: 25% [95%-KI: 14;34] · 29–59 Tage: 18% [95%-KI: 10;25]
[Macintyre et al. 2013]	Fall-Kontroll-Studie	Australien	275 hospitalisierte Patienten mit akutem Herzinfarkt und 284 ambulante Kontrollpersonen ohne Herzinfarkt	'08 bis '10	<ul style="list-style-type: none"> • Risikoreduktion eines Myokardinfarkts um 45% [95%-KI: 15;65]
[Siriwardena et al. 2014]	Fall-Kontroll-Studie	UK	26.784 Patienten mit Schlaganfall und 20.227 Patienten mit TIA sowie 47.011 gematchte Kontrollpersonen	'01/'02 bis '08/'09	<ul style="list-style-type: none"> • Risikoreduktion eines Schlaganfalls um 24% [95%-KI: 20;28] • Frühzeitige Influenzaimpfung (zwischen September und Mitte November) senkte das Schlaganfallrisiko um 26% [95%-KI: 22;30]), eine späte Influenzaimpfung nach dem 15. November hatte keinen Effekt • Keine Reduktion des TIA-Risikos
[Lin et al. 2014]	Fall-Kontroll-Studie	Taiwan	520 Patienten mit erstem Schlaganfall und 2.600 gematchte Kontrollpersonen	'06/'07 bis '08/'09	<ul style="list-style-type: none"> • Reduktion des Risikos einer Schlaganfall-bedingten Hospitalisierung je nach Anzahl der Influenzaimpfungen in den vergangenen fünf Jahren: <ul style="list-style-type: none"> · 1–2: keine Reduktion · 3–4: 27% [95%-KI: 0;46] · 5: 44% [95%-KI: 17;62]
[Asghar et al. 2015]	Selbst-kontrollierte Fallreihe	UK	17.853 Patienten mit Schlaganfall	'01/'02 bis '08/'09	<ul style="list-style-type: none"> • Rückgang der Inzidenz von Schlaganfällen nach einer Influenzaimpfung: <ul style="list-style-type: none"> · 1–3 Tage: 55% [95%-KI: 43;64] · 4–7 Tage: 36% [95%-KI: 24;47] · 8–14 Tage: 30% [95%-KI: 21;39] · 15–28 Tage: 24% [95%-KI: 16;30] · 29–59 Tage: 17% [95%-KI: 11;23]
[Chang et al. 2016]	Fall-Kontroll-Studie	Taiwan	11.374 Patienten mit neu diagnostiziertem Vorhofflimmern und vier gematchte Kontrollpersonen pro Patient	'00/'01 bis '09/'10	<ul style="list-style-type: none"> • Risikoreduktion von Vorhofflimmern um 12% [95%-KI: 7;16] (bei Patienten ohne Influenza nach Influenzaimpfung)
[Chen et al. 2016]	Kohortenstudie	Taiwan	4.406 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung	'99/'00 bis '08	<ul style="list-style-type: none"> • Risikoreduktion für Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung: <ul style="list-style-type: none"> · 55–64 Jahre: 46% [95%-KI: 13;66] · 65–74 Jahre: 75% [95%-KI: 64;72] · ≥75 Jahre: 65% [95%-KI: 45;78]

KI = Konfidenzintervall; TIA = Transitorische ischämische Attacke

Tabelle 2: Studienergebnisse zur Sekundärprävention bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen.

Referenz	Studien-design	Land	Patientenpopulation	Influenza-saison	Ergebnisse
[Gurfinkel et al. 2004]	Randomisierte Studie	Argentinien	301 aufgrund eines Herzinfarkts oder einer geplanten Operation (Angioplastie/Stent) hospitalisierte Patienten (Influenzaimpfung n=151; Kontrollgruppe n=150)	'01	<ul style="list-style-type: none"> Reduktion der kardiovaskulären Mortalität über zwölf Monate um 66 % (von 17 % auf 6 %) [95%-KI: 29;83] Reduktion von schweren kardiovaskulären Komplikationen um 41 % (von 37 % auf 22%) [95%-KI: 14;60]
[Ciszewski et al. 2008]	Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie	Polen	685 Patienten mit bestätigter und gut kontrollierter koronarer Herzkrankung (Influenzaimpfung n=325; Placebo n=331)	'04/'05	<ul style="list-style-type: none"> Keine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität (bei insgesamt sehr niedriger Mortalität < 1 % in beiden Gruppen) Keine Reduktion schwerer kardiovaskulärer Komplikationen Reduktion koronarer ischämischer Ereignisse um 46 % [95%-KI: 1;71]
[Vardeny et al. 2016]	Kohortenanalyse im Rahmen der PARADIGM-HF-Studie*	International	8.339 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (Influenzaimpfung n=1.769)	'09 bis '13	<ul style="list-style-type: none"> Keine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität Reduktion der Gesamtmortalität um 18 % [95%-KI: 4;30]
[Mohseni et al. 2017]	Selbst-kontrollierte Fallreihe	England	59.202 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz	'90/'91 bis '13	<ul style="list-style-type: none"> Reduktion des kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungsrisikos um 27 % [95%-KI: 24;29]
[Kao et al. 2017, Liu et al. 2017]	Populationsbasierte Kohortenstudie	Taiwan	6.570 Patienten mit Vorhofflimmern	'05 bis '12	<ul style="list-style-type: none"> Reduktion des ischämischen Schlaganfallrisikos: <ul style="list-style-type: none"> Während der Influenzasaison: 41 % [95%-KI: 29;50] Außerhalb der Influenzasaison: 55 % [95%-KI: 39;60] Reduktion des hämorrhagischen Schlaganfallrisikos: <ul style="list-style-type: none"> Keine Reduktion während der Influenzasaison Außerhalb der Influenzasaison: 49 % [95%-KI: 13;70]
[Modin et al. 2019]	Populationsbasierte Kohortenstudie	Dänemark	134.048 Patienten mit Herzinsuffizienz	'03 bis '15	<ul style="list-style-type: none"> Reduktion der Gesamtmortalität um 18 % [95%-KI: 16;19] Reduktion der kardiovaskulären Mortalität um 18 % [95%-KI: 16;19]
[Wu et al. 2019]	Populationsbasierte Kohortenstudie	Taiwan	8.700 Patienten mit erster Episode eines Herzinfarkts	'00 bis '13	<ul style="list-style-type: none"> Reduktion der Gesamtmortalität um 18 % [95%-KI: 8;27] Reduktion von Herzinfarkten oder kardiovaskulärer Mortalität um 16 % [95%-KI: 4;26] Reduktion des kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungsrisikos um 17 % [95%-KI: 8;26]
[Christiansen et al. 2019]	Populationsbasierte Kohortenstudie	Dänemark	89.818 Patienten (>= 65 Jahre), die den Aufenthalt auf einer Intensivstation überlebten	'05 bis '15	<ul style="list-style-type: none"> Reduktion der Gesamtmortalität um 8 % [95%-KI: 5;11] Reduktion des Schlaganfallrisikos um 16 % [95%-KI: 8;22] Reduktion des Myokardinfarkttrisikos um 7 % (nicht signifikant) Keine Reduktion des Risikos für Herzinsuffizienz oder Pneumonie

KI = Konfidenzintervall

*Randomisierte Studie, in der eine neue Herzinsuffizienz-Therapie (Sacubitril/Valsartan) getestet wurde

4.5. Prävention bei Patienten mit Diabetes mellitus

Für Patienten mit Diabetes mellitus gibt es zur Effektivität der Influenzaimpfung in Bezug auf Komplikationen keine randomisierten klinischen Studien, sondern nur Beobachtungsstudien, sodass die Evidenz bisher nur niedrig ist.

In einer Meta-Analyse aus 2015 wurden elf Beobachtungsstudien mit insgesamt 170.924

Patienten analysiert und untersucht, ob sich eine Influenzaimpfung auf Hospitalisierungen, Mortalität und das Auftreten von Influenza-ähnlichen Erkrankungen auswirkt. Für Hospitalisierungen jeglicher Ursache wurde bei Patienten im Alter von 18–64 Jahren bzw. ab 65 Jahren eine Wirksamkeit der Influenzaimpfung von 58% (95%-KI: 6;81) bzw. 23% (95%-KI: 1;40) beobachtet und auch

Hospitalisierungen aufgrund von Influenza/Pneumonie konnten in beiden Altersgruppen gesenkt werden (18–64 Jahre: 43 % (95%-KI: 28;54); ab 65 Jahren: 45 % (95%-KI: 34;53)). Zusätzlich wurde bei den älteren Patienten eine Reduktion der Gesamtmortalität um 38 % (95%-KI: 32;43) sowie von Influenza-ähnlichen Erkrankungen um 13 % (95%-KI: 10;16) beobachtet (Remschmidt et al. 2015). Eine aktuell veröffentlichte Studie zeigt, dass eine Influenzaimpfung insbesondere in pandemischen Influenzasaisons eine gute Wirksamkeit bei Patienten mit Diabetes aufweist. Die Influenzaimpfung führte bei Typ-2-Diabetikern zu einer Reduktion der pandemischen Influenza-Hospitalisierungen um 78 % und einer Reduktion der Mortalität um 25 % (über vier Jahre nachbeobachtet) (Ruiz et al. 2020).

In einer Fall-Kontroll-Studie aus Spanien über sechs Influenzasaisons konnte gezeigt werden, dass das Risiko für Influenza-bedingte Hospitalisierungen um 46 % (95%-KI: 41;72) reduziert werden konnte, wenn Patienten in der aktuellen Influenzasaison geimpft wurden, und um 44 % (95%-KI: 39;80), wenn sie eine Impfung in zurückliegenden Influenzasaisons erhalten hatten (Martínez-Baz et al. 2020).

Eine Influenzaimpfung kann Patienten mit Typ-2-Diabetes vermutlich vor kardiovaskulären Komplikationen schützen. Dies zeigt eine Kohortenstudie aus England, in der mittels der Allgemeinärztdatenbank „*Clinical Practice Research Datalink*“ (CPRD) die Daten von 124.503 erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes analysiert wurden. Es zeigte sich, dass Patienten, die eine Influenzaimpfung erhalten hatten, zu 30 % (95%-KI: 9;47) seltener wegen eines Schlaganfalls hospitalisiert werden mussten und die Rate an Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz um 22 % (95%-KI: 8;35) niedriger ausfiel. Zudem konnte die Gesamtmortalität um 24 % (95%-KI: 17;35) gesenkt werden (Vamos et al. 2016).

Gute Ergebnisse konnten auch in einer dänischen Kohortenstudie mit 241.551 erwachsenen Patienten mit Diabetes gezeigt werden. Die Influenzaimpfung führte zu einer Reduktion von Mortalität jeglicher Ursache, kardiovaskulärer Mortalität sowie Mortalität aufgrund von Schlaganfall oder Myokardinfarkt. Darüber hinaus kam es zu einer Reduktion des Risikos für Hospitalisierungen aufgrund von diabetischen Komplikationen (diabetische Ketoazidose, Hypoglykämie oder Koma) (Modin et al. 2020).

5. Impfeempfehlungen und Impfquoten

Die STIKO am Robert Koch-Institut empfiehlt die jährliche Influenzaimpfung allen Personen ab 60 Jahren als Standardimpfung. Außerdem wird die Influenzaimpfung als Indikationsimpfung bestimmten Risikogruppen empfohlen. Hierzu gehören Personen jeden Alters mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge einer chronischen Erkrankung, wie z. B. kardiovaskulären Erkrankungen, oder auch bei beruflichem/familiärem Risiko (Empfehlungen der STIKO s. Kasten, Seite 11).

Nicht nur vor Ort, sondern auch auf Reisen sollte an eine Influenzaimpfung gedacht werden. Für Reisende ab 60 Jahren und die oben genannten Personengruppen, die nicht über einen aktuellen Impfschutz verfügen, ist die Impfung generell empfehlenswert. Für andere Reisende ist eine

Influenzaimpfung nach Risikoabwägung entsprechend Exposition und Impfstoffverfügbarkeit sinnvoll.

Ein besonders hohes Risiko für eine Influenzainfektion besteht

- bei Reisen in die Tropen und Subtropen,
- auf Kreuzfahrtschiffen,
- bei langen Bus- oder Bahnreisen,
- bei Gruppenreisen und
- bei Pilgerfahrten nach Mekka (RKI 2020a).

Neben der STIKO empfehlen auch andere Organisationen/Behörden die Influenzaimpfung bei Patienten mit Diabetes mellitus und/oder kardiovaskulären Erkrankungen. Hierzu zählen u. a. die Weltgesundheitsorganisation (WHO) (WHO 2021), das Europäische Zentrum für die

Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC) (ECDC 2015), das amerikanische *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) (CDC 2021) und die Internationale Diabetes Federation (IDF) (International Diabetes Federation 2013). Auch in deutschen Leitlinien für Patienten mit Herzerkrankungen wird die Influenzaimpfung empfohlen (starke Empfehlung bei chronischer Herzinsuffizienz; Empfehlung bei symptomatischer koronarer Herzerkrankung) (Bundesärztekammer et al. 2019a, Bundesärztekammer et al. 2019b).

Seit Januar 2021 empfiehlt die STIKO allen Personen im Alter von ≥ 60 Jahren im Herbst eine jährliche Impfung gegen die saisonale Influenza mit einem inaktivierten, quadrivalenten Hochdosis-Influenzaimpfstoff mit aktueller von der WHO empfohlener Antigenkombi-

nation. Die Entscheidung der STIKO beruht auf vorliegenden Daten, die aufzeigen, dass für den Hochdosis-Impfstoff im Vergleich zu standarddosierten Influenzaimpfstoffen eine geringfügige, aber signifikante Überlegenheit der Impfeffektivität bei älteren Menschen nachgewiesen wurde. Auch bei einer nur geringfügig höheren Impfeffektivität kann so eine relevante Anzahl an Influenza-bedingten Arztkonsultationen, Hospitalisierungen und Todesfällen zusätzlich verhindert werden. Die Qualität der Evidenz für den Hochdosis-Impfstoff wurde von der STIKO als hoch eingestuft (Michaelis et al. 2021). Für Personen unter 60 Jahren werden weiterhin standarddosierte QIV empfohlen. Für die Altersgruppe der Zwei- bis 17-Jährigen steht zusätzlich ein nasaler Lebendinfluenzaimpfstoff (LAIV) zur Verfügung, der ebenfalls quadrivalent ist.

Standardimpfung (Hochdosis-Influenzaimpfstoff):

- Personen ab 60 Jahren



Indikationsimpfung (Standarddosis-Influenzaimpfstoff):

- 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



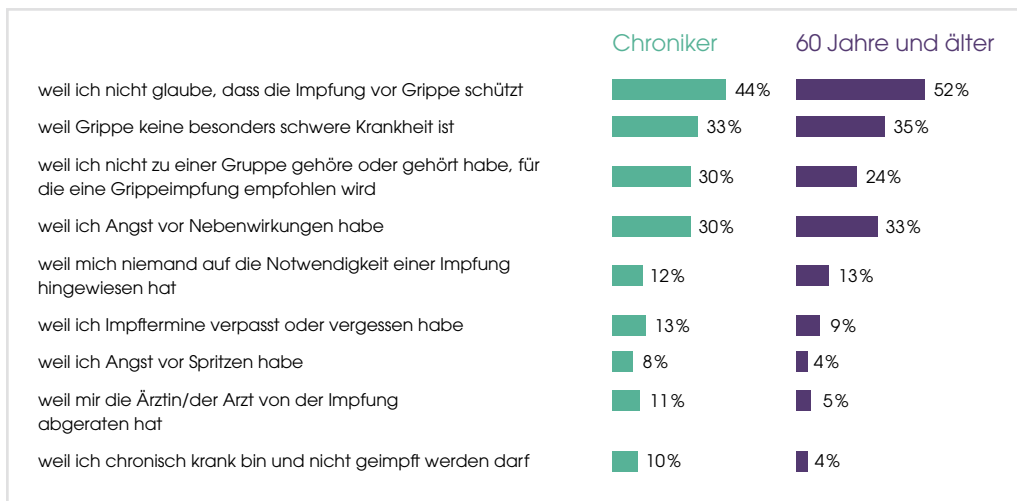


Abbildung 4: Gründe, warum deutsche chronisch Kranke und ältere Personen sich nicht regelmäßig gegen Influenza impfen lassen (Angaben in Prozent); modifiziert nach (Horstkötter et al. 2019).

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 erreichen, wird in der Europäischen Union bei Personen ab 60 Jahren sowie chronisch Kranken eine Impfquote von 75% angestrebt (ECDC 2015). Dieses Ziel liegt laut einer aktuellen Studie jedoch noch weit in der Ferne. Lediglich ein europäisches Land (Schottland) erreichte in der Saison 2014/2015 die angestrebte Zielquote von 75% bei älteren Personen. Die Impfquote von chronisch Kranken liegt deutlich unter diesem Ziel, die meisten Länder berichten Impfquoten von < 40% (Jorgensen et al. 2018). Auch in Deutschland fallen die Impfquoten sowohl bei Personen ab 60 Jahren (38,8% in der Saison 2019/2020 (RKI 2020b)) als auch bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (ca. 45% in der Saison 2017/2018) oder Diabetes (ca. 38% in der Saison 2017/2018) (Akmatov et al. 2021) gering aus. Weniger als 50% der Erwachsenen, die 2018 im Rahmen einer bundesweiten Repräsentativbefragung zum Thema Einstellungen, Wissen und Verhalten gegenüber Impfungen befragt wurden, schätzten die jährliche Influenzaimpfung als „(besonders) wichtig“ ein. Häufige Gründe, warum chronisch Kranke und Ältere sich nicht regelmäßig jedes Jahr gegen Influenza impfen lassen, sind in Abbildung 4 abgebildet.

Es fällt auf, dass 12% der befragten chronisch Kranken angaben, dass sie nicht auf die

Notwendigkeit der Influenzaimpfung hingewiesen wurden, 11% gaben sogar an, dass der behandelnde Arzt von der Impfung abgeraten hatte (Horstkötter et al. 2019). Dies wirkt sich negativ auf die Impfquote aus, da eine Empfehlung des Arztes der entscheidende Faktor bei der Entscheidung von Patienten ist, sich gegen Influenza impfen zu lassen (CDC 1988). Es ist daher von großer Bedeutung, dass Ärzte regelmäßig Empfehlungen für die Influenzaimpfung aussprechen, insbesondere bei den von der STIKO empfohlenen Risikogruppen (chronisch Kranke, Ältere etc.). Zusätzlich zur Influenzaimpfung sollte bei Personen ab 60 Jahren und Patienten mit chronischen Erkrankungen wie Herzerkrankungen und/oder Diabetes mellitus der Impfschutz gegen Pneumokokken überprüft werden, da diese schwerwiegende invasive Pneumokokken-Erkrankungen auslösen können. Da die Schutzdauer der Pneumokokkenimpfung begrenzt ist, hält die STIKO Wiederholungsimpfungen im Abstand von mindestens sechs Jahren für Senioren und Risikopersonen grundsätzlich für sinnvoll (RKI 2020a).

Laut Deutschem Präventionsgesetz müssen alle Gesundheits-Untersuchungen von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen genutzt werden, um den Impfschutz zu überprüfen und wichtige Schutzimpfungen vorzunehmen (Bundesgesundheitsministerium 2015). Ein aktives und gutes Impf- und Präventionsmanagement kann dabei helfen, Impflücken zu schließen (s. Kasten, Seite 13).

Tipps für ein gutes Impfmanagement

- Sprechen Sie alle Patienten, insbesondere die zuvor genannten Risikogruppen, z. B. chronisch Kranke, die häufiger die Praxis aufsuchen, gezielt auf die Influenzaimpfung an.
- Betonen Sie im Gespräch, dass die Influenzaimpfung von offizieller Stelle (STIKO) empfohlen wird.
- Installieren Sie ein funktionierendes Rückmeldungssystem, mit dem die Patienten automatisch an Impftermine oder Auffrischimpfungen erinnert werden. Hierbei sollte auch an das Alter der Patienten gedacht werden. Bei jüngeren Patienten können z. B. SMS oder Emails eine effektive Methode darstellen, bei älteren Patienten sind Erinnerungsschreiben eventuell sinnvoller. Voraussetzung für ein funktionierendes Rückmeldungssystem ist die kontinuierliche Aktualisierung der Patientendaten und ein schriftliches Einverständnis der Patienten.
- Es ist unabdingbar, medizinische Fachangestellte (MFA) in das Impfmanagement einzubinden. Dafür müssen die MFA zum Thema Impfen ausreichend informiert werden.
- Aufmerksamkeitsstarke Aushänge und Infomaterial in Praxis und Wartezimmer können dabei helfen, Patienten über den Nutzen der Influenzaimpfung zu informieren. Achten Sie darauf, dass alle Informationen immer auf dem neuesten Stand sind (aktuelle STIKO-Empfehlungen).
- Wenn möglich sollte stets sofort geimpft werden. Vereinbaren Sie ansonsten feste Impftermine. Die Impfung gegen Influenza und Pneumokokken kann zeitgleich vorgenommen werden.
- Fordern Sie Patienten auf, die erhaltenen Informationen zur Influenzaimpfung an Partner und Familienmitglieder weiterzugeben.
- Gehen Sie mit gutem Beispiel voran: Lassen Sie sich selber impfen und sorgen Sie dafür, dass auch Ihr Personal möglichst durchgehend gegen Influenza geimpft ist.

6. Impfungen während der SARS-CoV-2-Pandemie

Wenn die saisonale Influenzawelle und die SARS-CoV-2-Pandemie aufeinander treffen, sind Patienten mit Herz-Kreislauferkrankungen und/oder Diabetes besonders gefährdet für schwere Krankheitsverläufe. Um diese Patienten zu schützen sowie zur Entlastung der Gesundheitssysteme in der Influenza-

saison beizutragen, empfiehlt die STIKO eine erhebliche Steigerung der Impfquoten in allen Risikogruppen. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Auseinandersetzung des Immunsystems mit SARS-CoV-2 durch eine in zeitlicher Nähe verabreichte Impfung negativ beeinflusst wird (RKI 2020b).

7. Fazit

Influenza ist eine hochansteckende Krankheit, die bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen und/oder Diabetes mellitus zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen kann. Die Influenzaimpfung ist die beste Präventionsmaßnahme, denn auch wenn die Impfstoffwirksamkeit gegen Infektionen mit Influenzaviren in den letzten Jahren zum Teil gering ausfiel, zeigen Studien, dass sich eine Influenzaimpfung positiv auf das Hospitalisierungs- und Mortalitätsrisiko im Allgemeinen und bei Risikopersonen mit kardiovaskulären Erkrankungen und/oder Diabetes mellitus auswirkt. Seit Januar 2021 wird Personen ab 60 Jahren die Verwendung eines Hochdosis-Influenzaimpfstoffs empfohlen. Es wird erwartet, dass die Verwendung dieses Influenzaimpfstoffs älteren Personen einen breiteren Impfschutz bieten kann und die Impfstoffwirksamkeit dadurch ansteigen wird. Damit bei chronisch Kranken in Deutschland jedoch ein umfassender Impfschutz besteht, muss die Impfquote deutlich erhöht werden. Hier kommt den behandelnden Ärzten eine wichtige Rolle zu, da die Empfehlung vom Arzt oftmals ausschlaggebend für den Patienten ist, sich gegen Influenza impfen zu lassen.

8. Literatur

- Akmatov MK, Holstiege J, Steffen A, et al. Utilization of influenza vaccination among chronically ill individuals in Germany: A nationwide claims-based analysis. *Vaccine* 2021;39(6):952–60
- 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
- Asghar Z, Coupland C und Siriwardena N. Influenza vaccination and risk of stroke: self-controlled case-series study. *Vaccine* 2015;33(41):5458–63
- 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
- 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
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) und (AWMF) AdWMF. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung, 5. Auflage. Version 1. 2019a. www.khk.versorgungsleitlinien.de, abgerufen am: 12.04.2021
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) und (AWMF) AdWMF. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. Version 2. 2019b. <https://www.leitlinien.de/nvl/herzinsuffizienz>, abgerufen am: 12.04.2021
- Bundesgesundheitsministerium. Präventionsgesetz verbessert Impfschutz. 2015. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/ministerium/meldungen/2015/impfschutz.html>, abgerufen am: 12.04.2021
- CDC. Adult immunization: knowledge, attitudes, and practices. *MMWR* 1988;37(43):657–61
- CDC. Influenza (flu). 2021. <https://www.cdc.gov/flu/consumer/vaccinations.htm>, abgerufen am: 12.04.2021
- Chang TY, Chao TF, Liu CJ, et al. The association between influenza infection, vaccination, and atrial fibrillation: a nationwide case-control study. *Heart Rhythm* 2016;13(6):1189–94
- Chen CI, Kao PF, Wu MY, et al. Influenza vaccination is associated with lower risk of acute coronary syndrome in elderly patients with chronic kidney disease. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(5):e2588
- Christiansen CF, Thomsen RW, Schmidt M, et al. Influenza vaccination and 1-year risk of myocardial infarction, stroke, heart failure, pneumonia, and mortality among intensive care unit survivors aged 65 years or older: a nationwide population-based cohort study. *Intensive Care Med* 2019;45(7):957–967
- Ciszewski A, Bilinska ZT, Brydak LB, et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *Eur Heart J* 2008;29(11):1350–8
- Clar C, Oseni Z, Flowers N, et al. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 10.1002/14651858.CD005050.pub3(5):Cd005050
- 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
- Diepersloot RJ, Bouter KP und Hoekstra JB. Influenza infection and diabetes mellitus. Case for annual vaccination. *Diabetes Care* 1990;13(8):876–82

- 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, abgerufen am: 12.04.2021
- Fachinfo-Service. Fachinformationsverzeichnis Deutschland. www.fachinfo.de, abgerufen am: 08.04.2021
- Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med* 2008;168(8):847–54
- GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 282 causes of death, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2019;392(10159):1736-88; 390(10100):1151–210
- Gemeinsamer Bundesausschuss. 2018 Schutzimpfungs-Richtlinie: Umsetzung der STIKO-Empfehlung des quadrivalenten saisonalen Influenzaimpfstoffs. <https://www.g-ba.de/informationen/beschuesse/3281/>, abgerufen am: 12.04.2021
- Goffrier B, Schulz M und Bätzing-Feigenbaum J. Administrative Prävalenzen und Inzidenzen des Diabetes mellitus von 2009 bis 2015. 2017. https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/79/VA-79-Bericht_Final_Pr%C3%A4v_Neu.pdf, abgerufen am: 12.04.2021
- Graf C. Regionale Prävalenzendes Diabetes mellitus in Deutschland. 2018. <https://www.barmer.de/blob/171334/86ebe71e4fe3368efa96c23637c8ea64/data/dl-diabetes-atlas.pdf>, abgerufen am: 08.04.2021
- Gupta S, Koirala J, Khardori R, et al. Infections in diabetes mellitus and hyperglycemia. *Infect Dis Clin North Am* 2007;21(3):617–38, vii
- Gurfinkel EP, Leon de la Fuente R, Mendiz O, et al. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study. *Eur Heart J* 2004;25(1):25–31
- Gwini SM, Coupland CA und Siriwardena AN. The effect of influenza vaccination on risk of acute myocardial infarction: self-controlled case-series study. *Vaccine* 2011;29(6):1145–9
- Hak E, Buskens E, van Essen GA, et al. Clinical effectiveness of influenza vaccination in persons younger than 65 years with high-risk medical conditions: the PRISMA study. *Arch Intern Med* 2005;165(3):274–80
- 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
- International Diabetes Federation. Managing older people with type 2 diabetes. 2013. <https://www.idf.org/our-activities/advocacy-awareness/resources-and-tools/78:global-guideline-for-managing-older-people-with-type-2-diabetes.html>, abgerufen am: 12.04.2021
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 2019. <http://www.diabetesatlas.org>, abgerufen am: 12.04.2021
- Irwin DE, Weatherby LB, Huang WY, et al. Impact of patient characteristics on the risk of influenza/ILI-related complications. *BMC Health Serv Res* 2001;1:8
- Jorgensen P, Mereckiene J, Cotter S, et al. How close are countries of the WHO European Region to achieving the goal of vaccinating 75% of key risk groups against influenza? Results from national surveys on seasonal influenza vaccination programmes, 2008/2009 to 2014/2015. *Vaccine* 2018;36(4):442–52
- Kao PF, Liu JC, Hsu YP, et al. Influenza vaccination might reduce the risk of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: a population-based cohort study. *Oncotarget* 2017;8(68):112697–711
- 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
- Lin HC, Chiu HF, Ho SC, et al. Association of influenza vaccination and reduced risk of stroke hospitalization among the elderly: a population-based case-control study. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11(4):3639–49
- Liu JC, Wang TJ, Sung LC, et al. Influenza vaccination reduces hemorrhagic stroke risk in patients with atrial fibrillation: a population-based cohort study. *Int J Cardiol* 2017;232:315–23
- Mocintyre CR, Heywood AE, Kovoov P, et al. Ischaemic heart disease, influenza and influenza vaccination: a prospective case control study. *Heart* 2013;99(24):1843–8
- Mocintyre CR, Mahimbo A, Moe AM, et al. Influenza vaccine as a coronary intervention for prevention of myocardial infarction. *Heart* 2016;102(24):1953–6
- Madjid M, Miller CC, Zarubaev VV, et al. Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: results from 8 years of autopsies in 34,892 subjects. *Eur Heart J* 2007;28(10):1205–10
- Marfinez-Baz I, Navascués A, Portillo ME, et al. Effect of influenza vaccination in preventing laboratory-confirmed influenza hospitalization in patients with diabetes mellitus. *Clin Infect Dis* 2020; 10.1093/cid/ciaa564
- Meier CR, Napalkov PN, Wegmuller 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
- Michaelis K, Scholz S, Buda S, et al. Beschluss und Wissenschaftliche Begründung der Ständigen Impfkommission (STIKO) für die Aktualisierung der Influenza-Impfempfehlung für Personen im Alter von ≥ 60 Jahren. *Epid Bull* 2021; [http://dx.doi.org/10.25646/7655\(1\):3–25](http://dx.doi.org/10.25646/7655(1):3-25)
- Modin D, Claggett B, Køber L, et al. Influenza vaccination is associated with reduced cardiovascular mortality in adults with diabetes: A nationwide cohort study. *Diabetes Care* 2020;43(9):2226–33
- Modin D, Jørgensen ME, Gislason G, et al. Influenza vaccine in heart failure. *Circulation*. 2019;139(5):575–86
- Mohseni H, Kiran A, Khorshidi R, et al. Influenza vaccination and risk of hospitalization in patients with heart failure: a self-controlled case series study. *Eur Heart J* 2017;38(5):326–33

- Norman DC. Fever in the elderly. *Clin Infect Dis* 2000;31(1):148–51
- Paul-Ehrlich-Institut. Influenza-Impfstoffe (Impfstoffe gegen die saisonale Grippe). 2021. <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoffe/influenza-grippe/influenza-node.html>, abgerufen am: 12.04.2021
- Pschyrembel. Pschyrembel online. 2021. <https://www.pschyrembel.de>, abgerufen am: 12.04.2021
- Public Health England. Influenza: the green book, chapter 19. 2017
- Remschmidt C, Harder T, Wichmann O, et al. Hintergrundpapier der STIKO: Evaluation der bestehenden Influenzaimpfempfehlung für Indikationsgruppen und für Senioren (Standardimpfung ab 60 Jahren). *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 2016;59(12):1606–22
- Remschmidt C, Wichmann O und Harder T. Vaccines for the prevention of seasonal influenza in patients with diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2015;13:53
- RKI. RKI Saisonberichte. 2001-2019. <https://influenza.rki.de/saisonbericht.aspx>, abgerufen am: 12.04.2021
- RKI. Wissens- und Impftücken vor der Influenzasaison 2015/2016. 2015. https://www.rki.de/DE/Content/Service/Presse/Pressemitteilungen/2015/07_2015.html, abgerufen am: 27.08.2020
- RKI. Diabetes mellitus. 2018a. https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Chronische_Erkrankungen/Diabetes/Diabetes_node.html, abgerufen am: 12.04.2021
- 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, abgerufen am: 12.04.2021
- RKI. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. *Epid. Bull.* 2020a; 34:313–364
- RKI. Impfquoten bei Erwachsenen in Deutschland – Aktuelles aus der KV-Impfsurveillance und der Onlinebefragung von Krankenhauspersonal OKaPII. *Epid. Bul.* 2020b;47:3–26
- RKI. Influenza-Wochenberichte. 2021. <https://influenza.rki.de/wochenberichte.aspx>, abgerufen am: 08.04.2021
- 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):2000153
- Ruane L, Buckley T, Hoo SYS, et al. Triggering of acute myocardial infarction by respiratory infection. *Intern Med J* 2017;47(5):522–9
- Ruiz PLD, Bakken IJ, Håberg SE, et al. Higher frequency of hospitalization but lower relative mortality for pandemic influenza in people with type 2 diabetes. *J Intern Med* 2020;287(1):78–86
- Schanzer DL, Langley JM und Tam TW. Co-morbidities associated with influenza-attributed mortality, 1994-2000, Canada. *Vaccine* 2008;26(36):4697–703
- Siriwardena AN, Asghar Z und Coupland CC. Influenza and pneumococcal vaccination and risk of stroke or transient ischaemic attack-matched case control study. *Vaccine* 2014;32(12):1354–61
- Siriwardena AN, Gwini SM und Coupland CA. Influenza vaccination, pneumococcal vaccination and risk of acute myocardial infarction: matched case-control study. *CMAJ* 2010;182(15):1617–23
- Smith SA und Poland GA. Use of influenza and pneumococcal vaccines in people with diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(1):95–108
- Vamos EP, Pape UJ, Curcin V, et al. Effectiveness of the influenza vaccine in preventing admission to hospital and death in people with type 2 diabetes. *CMAJ* 2016;188(14):E342–e51
- van de Sandt CE, Bodewes R, Rimmelzwaan GF, et al. Influenza B viruses: not to be discounted. *Future Microbiol* 2015;10(9):1447–65
- Vardeny O, Claggett B, Udell JA, et al. Influenza vaccination in patients with chronic heart failure: the PARADIGM-HF trial. *JACC Heart Fail* 2016;4(2):152–8
- 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):1701794.
- WHO. Infection prevention and control of epidemic- and pandemic-prone acute respiratory infections in health care. World Health Organization, Geneva, 2014
- WHO. Cardiovascular diseases (CVDs). 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>, abgerufen am: 12.04.2021
- WHO. Diabetes. 2020. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>, abgerufen am: 12.04.2021
- WHO. Influenza – Vaccine use. 2021. <http://www.who.int/influenza/vaccines/use/en/>, abgerufen am: 12.04.2021
- Wu HH, Chang YY, Kuo SC, et al. Influenza vaccination and secondary prevention of cardiovascular disease among Taiwanese elders-A propensity score-matched follow-up study. *PLoS One*. 2019;14(7):e0219172
- Wutzler P. Virologische Grundlagen. In: Zepp F, Ruf BR (Hrsg.), H1N1 Update 2009 – Kompendium Influenza. Ärztezeitung Verlags-GmbH, Berlin, Heidelberg. New York, 2009;2–16

Impressum

AUTOREN

Dr. med. Andreas Leischker

Alexianer Krefeld GmbH
Dießemer Bruch 81, 47805 Krefeld

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Honorare für Beratertätigkeiten und Vorträge sowie Reisekosten von GSK, Novartis und Sanofi

Prof. emeritus Dr. med. Peter Wutzler

Hinter den Gärten 3, 99099 Erfurt

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Honorare für Teilnahme an Advisory Boards von GSK und Sanofi

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Maren Klug & Hannah Honnef
KW MEDIPOINT, Bonn

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

Diese Fortbildung wurde von Sanofi Aventis Deutschland mit insgesamt 10.695€ (KW MEDIPOINT: 4.045€; MedLearning: 6.650 €) 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.