

The background of the entire page is a microscopic image of virus particles, likely influenza, showing their characteristic spherical shape and surface proteins. The particles are rendered in shades of purple, blue, and orange against a soft, out-of-focus background.

CME
zertifizierte Fortbildung
4 PUNKTE

Influenza & Impfprävention

Bedeutung der Influenzaimpfung für Deutschland

Prof. Dr. med. Dr. phil. Martin Haditsch | Prof. Dr. med. Bernd Salzberger | Prof. Dr. med. Klaus Wahle | Prof. emeritus Dr. med. Peter Wutzler

Influenza & Impfprävention

Bedeutung der Influenzaimpfung für Deutschland

Prof. Dr. med. Dr. phil. Martin Haditsch | Prof. Dr. med. Bernd Salzberger
Prof. Dr. med. Klaus Wahle | Prof. emeritus Dr. med. Peter Wutzler

Jedes Jahr erkranken vor allem in der Herbst- und Wintersaison viele Menschen an Influenza (Grippe) – einer hochansteckenden Viruserkrankung der Atemwege. Generell kann jeder krank werden, aber insbesondere ältere Personen und jene mit Grundkrankheiten haben ein erhöhtes Risiko für schwere Komplikationen, die zum Tod führen können. Neben der individuellen Krankheitslast gehen die jährlichen Influenzawellen auch mit hohen ökonomischen Belastungen einher. Die effektivste Präventionsmaßnahme ist die Influenzaimpfung, die jährlich vor Beginn der Influenzasaison durchgeführt werden sollte. Leider haben niedrige Impfquoten und nicht optimale Impfstoffe mit dazu beigetragen, dass die Krankheitslast der Influenza in den vergangenen Jahren trotz intensiver Anstrengungen des Gesundheitsdienstes nicht entscheidend verringert werden konnte. Die Entwicklung besserer Impfstoffe und die Sensibilisierung der Ärzteschaft und der Bevölkerung für die Prophylaxe sind daher wichtiger denn je.

Diese CME-zertifizierte Fortbildung gibt einen Überblick über Erreger, die Erkrankung und stellt anhand der aktuellen Datenlage die derzeitige Impfstoff-Situation in Deutschland dar.

1. Erreger

Influenzaviren gehören mit den Gattungen Influenzavirus A, B, C und dem erst kürzlich beschriebenen Influenzavirus D zur Familie der Orthomyxoviren. Für den Menschen epidemiologisch bedeutsam sind nur Influenza A- und Influenza B-Viren. Das Genom dieser umhüllten Viren besteht aus einzelsträngiger RNA, die in acht einzelnen, voneinander unabhängigen Segmenten vorliegt. Die beiden Oberflächenproteine Hämagglutinin (H) und Neuraminidase (N) der Influenzaviren A und B sind Schlüsselenzyme für die Virusreplikation und die wichtigsten Antigene für die Bildung protektiver Antikörper [Wutzler 2009]. Bei Influenza A-Viren wurden

bisher 18 H und elf N identifiziert [CDC 2015], von denen die meisten bei verschiedenen Säugetierarten (z. B. Schwein, Pferd) und wildlebenden Wasservögeln vorkommen. Beim Menschen gab es bisher Epidemien mit den Influenza A-Subtypen H1N1, H2N2 und H3N2 [Wutzler 2009].

Influenza B-Viren kommen nur beim Menschen vor und es werden keine H- und N-Subtypen unterschieden. Es haben sich jedoch zwei genetisch unterschiedliche Linien (Victoria-Linie und Yamagata-Linie) entwickelt, die seit den frühen 1980er Jahren koziirkulieren [Rota et al. 1990].

Die hohen Mutationsraten der viralen RNA haben zur Folge, dass H und N ständig minimalen Veränderungen unterliegen (Antigendrift), sodass der bei vorangegangenen Infektionen oder Impfungen erworbene Immunschutz nicht oder nur teilweise wirksam ist und jährlich Influenzaausbrüche unterschiedlichen Ausmaßes auftreten (Abbildung 1A). Eine Antigendrift kann sowohl bei Influenza A- als auch B-Viren vorkommen [CDC 2017b]. Es können aber auch völlig neue Subtypen des Influenza A-Virus auftreten, wenn bei einer simultanen Infektion der Wirtszelle mit humanen und tierischen Influenzaviren ein partieller Austausch (Reassortment) der Gensegmente für das H und/oder die N stattfindet. Dieser als „Antigenshift“ (Abbildung 1B) bezeichnete Vorgang wird durch das segmentierte Genom und das große tierische Reservoir

der Influenza A-Viren begünstigt. Da in der Bevölkerung keine Immunität gegen den neuen Subtyp vorliegt, kann es im Falle einer Übertragbarkeit von Mensch zu Mensch zu einer weltweiten Influenzaausbreitung kommen. Die letzte Influenzapandemie trat in der Saison 2009/2010 als sogenannte „Schweinegrippe“ auf. Das pandemische Influenzavirus A(H1N1) war über einen längeren Zeitraum durch mehrere Reassortments aus aviären, eurasischen Schweine-, nordamerikanischen Schweine- und menschlichen Influenzaviren entstanden [Wutzler 2009]. Von manchen Influenza A-Viren geht auch aktuell die latente Gefahr aus, dass die bestehende Speziesbarriere von aviären Influenzaviren überwunden und eine direkte Übertragung von Mensch zu Mensch möglich wird [CDC 2017a].

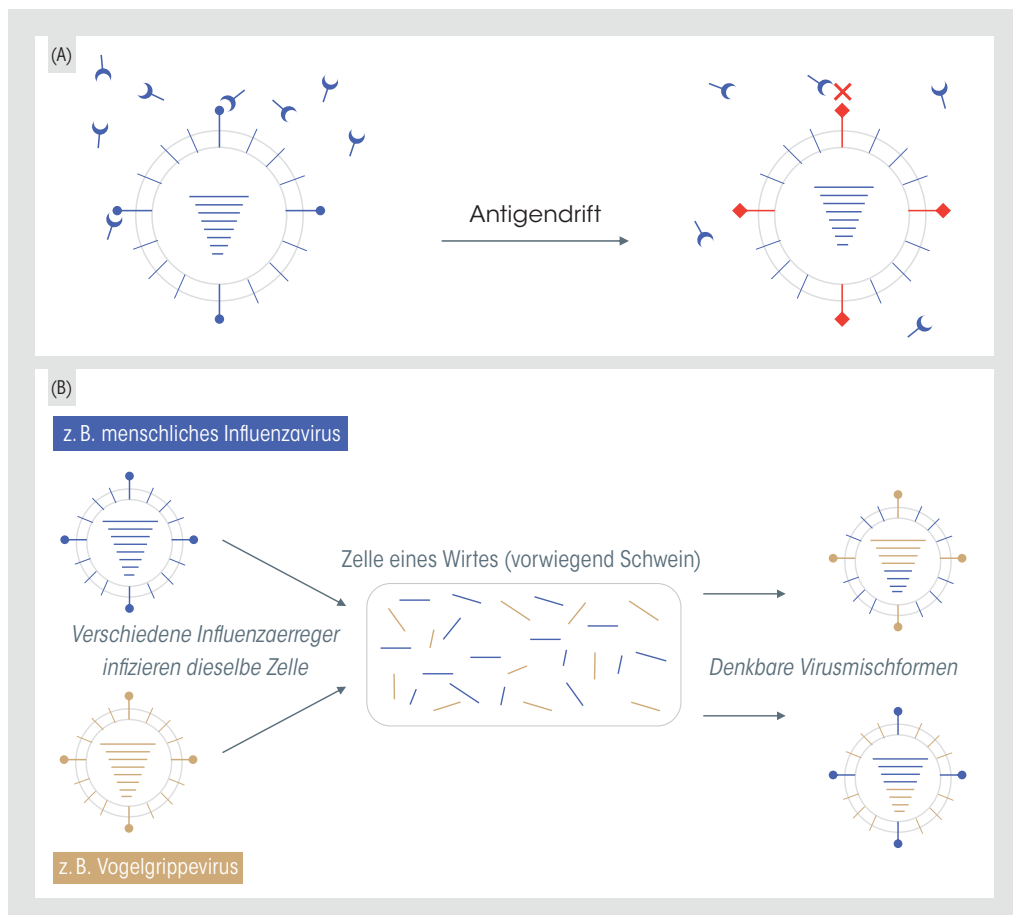


Abbildung 1: Schematische Darstellung von Antigendrift (A) und Antigenshift (B) bei Influenzaviren.

2. Epidemiologie

Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) verursachen Influenzaviren jedes Jahr etwa drei bis fünf Millionen schwere Erkrankungen und bis zu 650.000 Todesfälle weltweit [WHO 2018]. Die Influenzasaison dauert auf der nördlichen Halbkugel von Oktober bis April, wobei in den letzten Jahren eine Verschiebung des Erkrankungsgipfels in die Monate Januar und Februar beobachtet wurde. In der südlichen Hemisphäre liegt der Influenzagipfel zwischen Juni und Oktober. In tropischen und subtropischen Ländern tritt die Influenza ganzjährig auf [RKI 2018a].

Pro Saison infizieren sich in Deutschland schätzungsweise 5 bis 20% der Bevölkerung mit Influenzaviren [RKI 2018a]. Die Stärke der Influenzawellen kann von Jahr zu Jahr deutlich variieren und die einzelnen Altersgruppen können unterschiedlich stark betroffen sein.

Grundsätzlich kann jeder an Influenza erkranken, der mit den Viren in Kontakt kommt. Die höchste altersspezifische Inzidenz findet sich jedoch im Kindergartenalter. Dies ist darauf zurückzuführen, dass Kinder in diesem Alter keine bzw. nur eine geringe Grundimmunität aufweisen und zudem ein häufiger Kontakt mit anderen Infizierten

(z.B. in Kindertagesstätten) besteht [RKI 2015]. Kinder scheiden wegen ihrer Immunitätslage das Influenzavirus über 10–14 Tage und in hoher Konzentration aus. Oft sind mangelhafte Hygiene und der Besuch von Gemeinschaftseinrichtungen weitere Gründe dafür, dass Kinder als „Feuer der Influenza“ bei der Weiterverbreitung der Influenzaviren eine wichtige Rolle spielen. In der ersten Phase einer Influenzaepidemie treten in der Regel zunächst Fälle bei Schulkindern auf, gefolgt von hohen Fallzahlen bei Säuglingen und Erwachsenen. Entsprechend hängt das Auftreten von Influenza in einer Familie maßgeblich davon ab, ob ein Schulkind im Haushalt lebt [Wutzler 2006].

Der Verlauf der jährlichen Influenzasaison in Deutschland wird vom Robert Koch-Institut (RKI) beobachtet und in den Saisonberichten veröffentlicht. Als Maß für das Niveau einer Influenzawelle werden die wegen Atemwegserkrankungen registrierten zusätzlichen Arztbesuche (Exzess-Konsultationen) sowie Schätzungen der Influenza-bedingten Krankenhausbehandlungen (Exzess-Hospitalisierungen) und Todesfälle (Exzess-Todesfälle) gewertet (Tabelle 1).

Tabelle 1: Anzahl der konservativ geschätzten Exzess-Konsultationen, Exzess-Hospitalisierungen und Exzess-Todesfälle in den Influenzasaisons 2011/2012 bis 2017/2018; Daten aus den Saisonberichten des RKI entnommen [RKI 1996–2018].

Saison		2011/ 2012	2012/ 2013	2013/ 2014	2014/ 2015	2015/ 2016	2016/ 2017	2017/ 2018
Exzessfälle	Konsultationen	2,1 Mio.	7,7 Mio.	780.000	6,2 Mio.	4,1 Mio.	5,95 Mio.	9,0 Mio.
	Hospitalisierungen	7.400	32.000	3.100	31.000	16.000	30.000	45.000
	Todesfälle	2.400	20.700	0	21.300	0	22.900	n.v.

n.v. = Daten sind noch nicht verfügbar (Stand: August 2019)

2.1. Zirkulierende Influenzavirusstämme

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 [Wutzler 2009].

Weltweit repräsentieren Influenza B-Viren im Durchschnitt ca. ein Fünftel der zirkulierenden Influenzastämme [Caini et al. 2015]. Je nach Saison variiert der Anteil von Influenza B am Influenzageschehen [Glezen et al. 2013]. Influenza B-Viren sind etwa alle zwei bis vier Jahre eine wesentliche Ursache für Epidemien und führen so zu einer erhöhten Hospitalisierungsrate und Mortalität [Thompson et al. 2003]. In der Saison 2005/2006 betrug der Anteil an Influenza B-Viren in Deutschland ca. 70% und in der Saison 2017/2018 wurden 68% der untersuchten Influenzaviren als B-Typ

identifiziert (Abbildung 2) [RKI 1996–2018]. In der Saison 2018/2019 wurden durch Influenza B-Viren hingegen nur vereinzelt Grippefälle verursacht.

Problematisch ist die beobachtete Kozirkulation der beiden B-Linien Yamagata und Victoria [van de Sandt et al. 2015]. Der Anteil der jeweiligen Linie ist je nach Region und Saison unterschiedlich und nicht vorhersehbar [Hannoun 2013]. So wurde in der Saison 2015/2016 eine deutliche Dominanz der Victoria-Linie beobachtet (96% aller identifizierten B-Viren), während in den vorherigen drei Saisons die Yamagata-Linie vorherrschend war, welche auch in der Saison 2017/2018 mit 99% deutlich dominierte [RKI 1996–2018]. Dies zeigt, wie schwierig es ist, die dominierende B-Linie für die kommende Saison vorherzusagen.

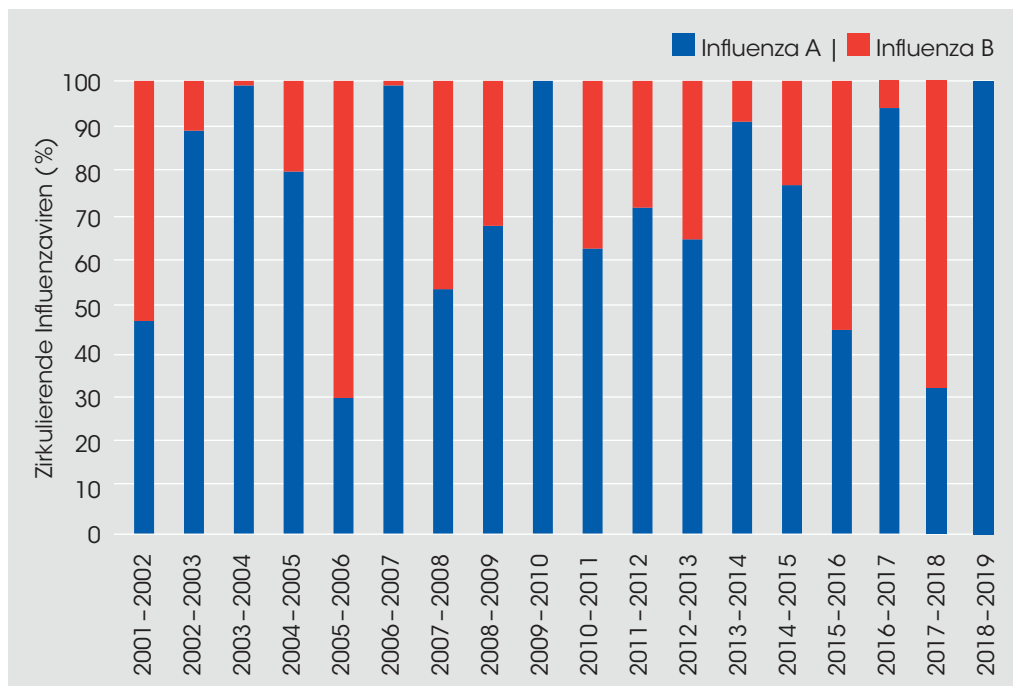


Abbildung 2: Saisonverlauf der Influenza in Deutschland zwischen 2001/2002 und 2018/2019. Daten aus den Saisonberichten bzw. des letzten Wochenberichts aus 2019 des RKI entnommen [RKI 1996–2018; RKI 2019a].

3. Klinik

Die Übertragung der Influenzaviren erfolgt hauptsächlich durch Tröpfchen beim Husten und Niesen und über die Hände. Die Ansteckung kann auch durch direkten Kontakt mit kontaminierten Oberflächen und anschließendem Hand-Mund-/Hand-Nasen-Kontakt erfolgen. Man kann davon ausgehen, dass die Infektion in etwa einem Drittel der Fälle asymptomatisch verläuft. Die Erkrankung tritt nach einer Inkubationszeit von durchschnittlich zwei Tagen (ein bis vier Tage) auf. Erwachsene scheiden Viren von einem Tag vor bis ca. fünf Tage nach Krankheitsbeginn

aus. Bei Kindern kann die Virusausscheidung länger als zehn Tage bestehen [RKI 2018a]. Bei immunsupprimierten Patienten muss mit einer Virusausscheidung von Wochen bis Monaten nach Krankheitsbeginn gerechnet werden [Gooskens et al. 2009].

Kleinkinder und ältere Menschen haben das höchste Risiko für schwere Erkrankungen, die eine Krankenhauseinweisung erfordern. Influenza-bedingte Todesfälle ereignen sich vor allem in der älteren Bevölkerung [RKI 2018a].

3.1. Unkomplizierte Influenza

Typisch für die Influenza ist das schlagartige Auftreten von Fieber und einem schweren Krankheitsgefühl. Als weitere Symptome bestehen meist Muskel- und Gliederschmerzen, Kopfschmerzen, Halsschmerzen und Abgeschlagenheit (Tabelle 2). Der Rachen ist gerötet, häufig kommt es zu trockenem Husten und Konjunktivitis. Bei unkomplizierten Krankheitsverläufen tritt nach drei bis sieben Tagen eine Entfieberung und Besserung der Symptome ein. Die Rekonvaleszenz

kann sich über mehrere Wochen erstrecken. Länger bestehende Erschöpfungszustände sind keine Seltenheit [RKI 2018a].

Bei älteren Menschen zeigt die Klinik der Influenza einige Besonderheiten, die Anlass für Fehldiagnosen sein können. So kann Fieber völlig fehlen oder es bestehen nur leichte Temperaturerhöhungen [Norman 2000]. Auch fehlt häufig der plötzliche Krankheitsbeginn.

Tabelle 2: Merkmale zur Unterscheidung von echter Influenza und einem grippalen Infekt bei Erwachsenen.

Symptome	Influenza	Grippaler Infekt
Erreger	Influenzaviren Typ A, B	Hauptsächlich Rhinoviren, aber auch andere Erreger
Beginn der Erkrankung	Plötzlich	Allmählich
Fieber	Bis 41 °C, Frösteln, Schweißausbruch	Leicht erhöhte Temperatur
Muskel- und Gelenkschmerzen	Häufig	Selten
Kopfschmerzen	Stark	Gelegentlich, leicht
Müdigkeit, Abgeschlagenheit	Stark	Gering
Husten	Trocken, häufig schwer	Mild bis mäßig
Schnupfen	Selten	Häufig (verstopfte, laufende Nase)
Dauer	Sieben bis 14 Tage	Drei bis sieben Tage

3.2. Kinder und Influenza

Kinder weisen häufig schwere respiratorische Symptome auf. Im frühen Kindesalter sind für die hohe Krankheitsbelastung neben RSV-(Respiratorisches Synzytial-Virus) und Rhinovirusinfektionen vor allem die jährlichen Influenzaausbrüche verantwortlich [Knuf und Kunze 2016].

- Die Viruslast ist im Säuglings- und Kleinkindesalter besonders hoch.
- Die mangelnde „hygienische Kompetenz“ führt zu einer leichten Übertragung der Influenzaviren [Wutzler und Knuf 2013].

Säuglinge und Kleinkinder erkranken besonders häufig und schwer an Influenza und spielen für die Übertragung der Influenza aus folgenden Gründen eine wichtige Rolle:

- Sie weisen besondere anatomische Verhältnisse auf: Im Vergleich zum Erwachsenen rufen bereits minimale Entzündungen der Schleimhaut im Rahmen einer Infektion mit Influenzaviren erhebliche Folgen hinsichtlich des Gasaustausches hervor (Abbildung 3).
- Säuglinge und Kleinkinder sind immunologisch naiv, da sie praktisch über keine Immunität gegenüber Influenzaviren verfügen.

Bei älteren Kindern verläuft die Influenza wie bei Erwachsenen, während bei Kleinkindern Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen und Erbrechen im Vordergrund stehen können. Bei Säuglingen kann sich die Influenza ausschließlich durch hohes Fieber äußern. Weitere unspezifische Symptome im Säuglingsalter sind Appetitlosigkeit, Erbrechen, Durchfall, reduzierter Allgemeinzustand und ein berührungsempfindliches Abdomen sowie das Bild einer obstruktiven Tracheobronchitis oder Bronchiolitis [Cox und Subbarao 1999].



	Kleinkind	Erwachsener
1 mm dickes Ödem im Bereich des Ringknorpels		
Durchmesser Strömungsfläche Atemwegswiderstand	50% verringert 75% erniedrigt 16-fach erhöht	<25% verringert etwa 44% erniedrigt 3-fach erhöht

Abbildung 3: Veränderung der Flussverhältnisse bei Verengung der Atemwege; modifiziert nach [Wutzler und Knuf 2013].

3.3. Komplikationen

Komplikationen können in jedem Lebensalter auftreten, sie betreffen jedoch vorrangig ältere Menschen, Kinder sowie Personen mit Grundkrankheiten (chronische Herz-Lungen-Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, Immundefekte usw.).

Am häufigsten sind Komplikationen der Atemwege wie Bronchitis und Pneumonien bei älteren Menschen sowie Otitis media bei Kindern (Tabelle 3). Eine Pneumonie tritt meist als „sekundäre Pneumonie“ infolge einer bakteriellen Superinfektion nach anfänglicher Besserung der klinischen Influenzasymptome auf, vor allem in Form der gefürchteten Pneumokokkenpneumonie. In seltenen Fällen kommt es zu einer primären Influenzapneumonie, die als interstitielle Pneumonie mit hohem Fieber und Dyspnoe einhergeht und lebensbedrohlich sein kann. Mischformen von viraler und bakterieller Pneumonie

werden ebenfalls beschrieben. Die Influenza kann auch zur Verschlechterung einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) und zur Exazerbation von Asthma oder chronischer Bronchitis führen [RKI 2018a]. Bei Säuglingen und Kleinkindern sind die bakterielle Tracheitis, meist durch *Staphylococcus aureus* hervorgerufen, oder eine Laryngotracheitis häufige Ursache von Krankenhauseinweisungen.

Extrapulmonale Komplikationen wie Myokarditis, Perikarditis, ZNS-Erkrankungen (Enzephalitis und Myelitis), das Reye-Syndrom sowie das Toxische Schocksyndrom werden sehr selten beobachtet. Bei älteren Menschen und Hochrisikopatienten kann es im Verlauf einer Influenza bzw. der bakteriellen Superinfektion zur Verschlechterung einer bestehenden kardiovaskulären Erkrankung kommen, häufig mit letalem Ausgang [Madjid et al. 2007].

Tabelle 3: Häufige Komplikationen der Influenza.

Mindere Komplikationen	Schwere Komplikationen	Bei bestehenden Komorbiditäten
Akute Otitis media, Bronchitis, Sinusitis	Primäre Influenzapneumonie, Sekundäre bakterielle Pneumonie	Exazerbation von chronischen Lungenerkrankungen, Kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Schlaganfall, Herzinfarkt)

3.4. Influenza A und B klinisch ähnlich

Generell gibt es keine bzw. nur geringe Unterschiede in der klinischen Symptomatik zwischen Infektionen mit Influenza A- und B-Viren. Die Höhe der Hospitalisierungsraten und Morbidität von Influenza B liegt dabei zwischen der von A(H3N2) und A(H1N1) [van de Sandt et al. 2015]. Besonders häufig erkranken Schulkinder an Influenza B. In diesem Fall haben Kinder und junge Erwachsene ein erhöhtes Risiko für schwere Krankheitsverläufe [Ambrose und Levin 2012, Belshe 2010]. Aber auch

in Altenpflegeheimen werden Influenza B-Virus-bedingte Ausbrüche beobachtet [Camilloni et al. 2010]. Insgesamt zeigt sich, dass das Influenza B-Virus eine signifikante Krankheitslast bewirkt. Wenn das Influenza B-Virus eine starke Aktivität aufweist, kann die Auswirkung vergleichbar mit der von Influenza A-Viren sein [Glezen et al. 2013]. Entsprechend wichtig ist daher ein effektiver Impfschutz sowohl vor Influenza A- als auch B-Viren.

3.5. Therapie

Bei Patienten, die keiner Risikogruppe angehören und bei denen die Erkrankung ohne Komplikationen verläuft, erfolgt die Therapie hauptsächlich symptomatisch, d. h. mittels ausreichender Flüssigkeitszufuhr, Bettruhe sowie eventuell Fiebersenkung. Bei Risikofaktoren für einen komplikativen Verlauf sollte eine antivirale Therapie in Betracht gezogen werden. Diese sollte so früh wie möglich, d. h. innerhalb von 48 Stunden nach Auftreten der ersten Symptome, begonnen werden. Hierfür stehen Neuraminidasehemmer zur Verfügung [RKI 2018a]. Viel zu häufig werden bei der Influenza jedoch auch Antibiotika verschrieben. So erhielten in Deutschland in der Saison 2012/2013 über 40% der Influenzapatienten eine Antibiotikatherapie [Haas et al. 2016]. Antibiotika sollten jedoch nur in Ausnahmefällen, z. B. bei Anzeichen einer bakteriellen Superinfektion, gegeben werden [RKI 2018a]. Insbesondere auch unter dem Aspekt der zunehmenden Antibiotikaresistenz sollte der Gebrauch von Antibiotika reduziert werden.

Meistens ist die saisonale Influenza bei Kindern ebenfalls eine selbstlimitierende Krankheit. Auch bei Kindern erfolgt die Behandlung in erster Linie symptomatisch, d. h. mittels Gabe von ausreichend Flüssigkeit und gegebenenfalls Antipyrese. Wegen eines möglichen Reye-Syndroms sind Salicylate kontraindiziert [RKI 2018a]. Bei Risikofaktoren für einen komplikativen Verlauf oder bei Kindern, die zu Risikogruppen (chronische Lungenkrankheit, kardiale Krankheiten u. a.) gehören, sollte frühzeitig eine antivirale Therapie erwogen werden. Oseltamivir und Zanamivir sind für Kinder ab ein bzw. fünf Jahren zugelassen. Säuglinge können unter Abwägung der Nutzen-Risiko-Relation im Notfall mit Oseltamivir (möglichst stationär) behandelt werden [Rote Liste 2019]. Neben Oseltamivir und Zanamivir steht seit 2018 mit Peramivir der dritte Vertreter dieser Wirkstoffklasse in Europa zur Verfügung. Zugelassen ist Peramivir für die Behandlung Erwachsener und Kinder ab zwei Jahren bei unkomplizierter Influenza. Im Gegensatz zu den beiden anderen Neuraminidasehemmern wird Peramivir intravenös verabreicht [EMA 2018].

4. Ökonomische Auswirkungen

Influenza ist nicht nur medizinisch eine hohe Belastung, sondern auch mit einer hohen ökonomischen Last verbunden. Neben den direkten medizinischen Kosten (Arztbesuche, Medikamente, Hospitalisierungen etc.) fallen insbesondere die indirekten Kosten durch krankheitsbedingte Fehlzeiten, Arbeitsunterbrechungen und Produktivitätsverluste ins Gewicht. Diese indirekten Kosten können die direkten um ein Vielfaches übersteigen. So beliefen sich in Deutschland in der Saison 2012/2013 die indirekten Kosten

aufgrund von Arbeitsfehlzeiten geschätzt auf über 680 Millionen Euro [Haas et al. 2016]. Zusätzlich kommen noch Fehlzeiten durch Erkrankungen von Kindern hinzu. Bei Eltern von Kindern unter zwei Jahren kann noch einmal eine zusätzliche Fehlzeit von zwei Tagen pro Jahr hinzukommen [Damm et al. 2015]. Je nach Schwere der Influenzasaison wird geschätzt, dass die jährlichen Gesamtkosten (direkt und indirekt) allein in Deutschland zwischen 0,2 und 3,1 Milliarden Euro liegen [Ehlken et al. 2015].

5. Influenzaimpfung

5.1. Trivalente Influenzimpfstoffe (TIV)

Bis zur Saison 2017/18 entsprachen TIV (enthalten Antigene von zwei Influenza A-Subtypen sowie einer B-Linie) dem von der Ständigen Impfkommission (STIKO) definierten medizinischen Standard. Da seit Jahren die B-Linien Yamagata und Victoria in der Population ko-zirkulieren und nicht vorhersehbar ist, welches B-Virus in der nächsten Influenzasaison vorherrschen wird [van de Sandt et al. 2015], kam es in den vergangenen Saisons in Deutschland häufig zu einem Mismatch zwischen der in TIV enthaltenen B-Linie und der vorherr-

schend zirkulierenden Linie (Abbildung 4). Da zwischen beiden Linien nur eine geringe Kreuzprotektivität besteht, kann die Impfstoffwirksamkeit gegen Influenza B-Viren um 20 bis 25% abnehmen, wenn keine Übereinstimmung von zirkulierender und der im Influenzaimpfstoff enthaltenen B-Linie besteht [DiazGranados et al. 2012, Tricco et al. 2013]. Die schwere Grippewelle 2017/18 wurde hauptsächlich durch Influenza-B der Yamagata-Linie verursacht, die nicht im Impfstoff enthalten war.

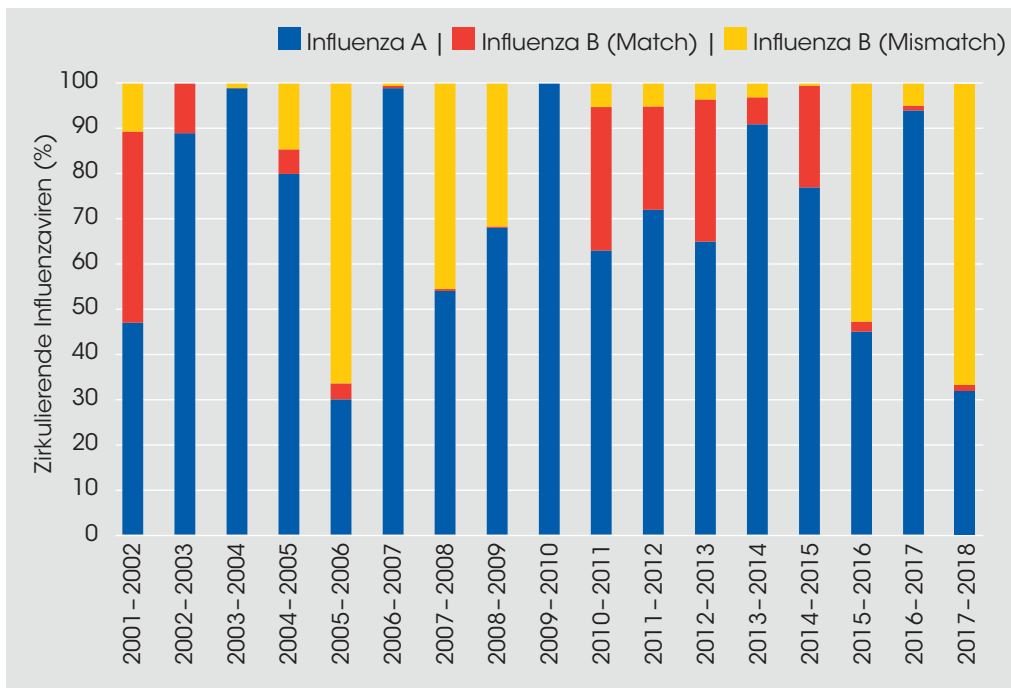


Abbildung 4: In den vergangenen Saisons kam es in Deutschland häufig zu einem Mismatch zwischen der in trivalenten Influenzaimpfstoffen enthaltenen B-Linie (rot) und der vorherrschend zirkulierenden Linie (gelb). In der Saison 2009/2010 kam es zu einer durch A(H1N1) verursachten Pandemie. Daten aus den Saisonberichten bzw. des letzten Wochenberichts aus 2019 des RKI entnommen [RKI 1996-2018; RKI 2019a].

5.2. Quadrivalente Influenzaimpfstoffe (QIV)

Seit der Influenzasaison 2018/19 sind QIV Standard für die jährliche Influenzaimpfung. Der Entscheidung der STIKO für den Impfstoff mit breiterem Wirkspektrum liegen evidenzbasierte Untersuchungen zugrunde, die einen Zusatznutzen der QIV in Saisons belegen, in denen die zirkulierenden Influenza B-Viren der nicht im TIV enthaltenen B-Linie dominieren. Schätzungen zeigen, dass die Verwendung eines QIV gegenüber einem TIV mit einer zusätzlichen Reduktion von 276.505 Influenzafällen pro Saison in Deutschland einhergeht. Weiterhin könnten 262 zusätzliche Influenza-bedingte Todesfälle pro Saison verhindert werden. Trotz erhöhter Kosten durch die Impfung mit QIV würde das Kosten-Nutzen-Verhältnis aus gesellschaftlicher Perspektive vermutlich positiv ausfallen. Für die Gesundheitsdienstleister rechnen die Autoren der Studie mit Kosten von 14.461 Euro pro QALY (qualitätskorrigiertes Lebensjahr), einer relativ kleinen Zahl [Dolk et al. 2016]. Der mögliche Zusatznutzen ist allerdings davon abhängig, wie hoch der Anteil der Influenzafälle durch Influenza B während der Influenzasaison ist. Ferner gilt es zu bedenken, dass die Wirksamkeit im Säuglings- und Kleinkindesalter gegen „jede Form der Influenza“ kaum höher als 50% sein dürfte [Jain et al. 2013].

Von den in Deutschland erhältlichen, inaktivierten QIV sind zwei für Erwachsene und Kinder ab sechs Monaten zugelassen, zwei ab drei Jahren und einer ab 18 Jahren. Die Verabreichung kann intramuskulär und je nach Influenzaimpfstoff auch subkutan erfolgen (nach Fachinformation richten) [Rote Liste 2019].

Die Immunogenität der inaktivierten QIV wurde in mehreren Studien untersucht. Bei Erwachsenen und Kindern wurde eine gleichwertige Immunantwort gegen beide B-Linien nachgewiesen, ohne dass die Antikörperbildung gegen die anderen im Influenzaimpfstoff enthaltenen Virusstämme negativ beeinflusst wurde. Erwartungsgemäß konnte sowohl bei den über 60-Jährigen als auch bei Kindern für die inaktivierten QIV eine Überlegenheit bezüglich der Immunantwort gegenüber der B-Linie gezeigt werden, die in den TIV nicht enthalten war [Domachowske et al. 2013, Lu et al. 2016, Moa et al. 2016, Pepin et al. 2016, Sesay et al. 2016].

Das Sicherheitsprofil der inaktivierten QIV ist vergleichbar mit dem von inaktivierten TIV [Regan et al. 2015]. Es wurde eine ähnliche Anzahl von lokalen sowie systemischen Reaktionen beobachtet. Die am häufigsten berichtete lokale unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) war Schmerz an der Einstichstelle und die häufigsten systemischen UAW Fatigue, Muskelschmerzen und Kopfschmerzen [Moa et al. 2016, Pepin et al. 2016, Sesay et al. 2016]. Ursprünglich vorhandene Bedenken, dass die Erhöhung der Antigendosis von 3 x 15 µg H auf 4 x 15 µg H die Reaktogenität der QIV deutlich erhöhen würde, haben sich nicht bestätigt.

Für Kinder von zwei bis 17 Jahren steht in Deutschland zudem ein quadrivalenter Influenza-Lebendimpfstoff (LAIV) zur Verfügung, der als Nasenspray angewendet wird. Kinder, die zuvor noch nicht gegen saisonale Influenza geimpft wurden, sollten frühestens nach vier Wochen die erforderliche zweite Dosis verabreicht bekommen [Rote Liste 2019].

5.3. Wirksamkeit

In jeder Saison wird vom Nationalen Referenzzentrum für Influenza (NRZ) in Beobachtungsstudien die Impfeffektivität für Deutschland in Bezug auf laborbestätigte Influenzafälle erfasst und in den Saisonberichten des RKI veröffentlicht. Die Daten der einzelnen europäischen Länder gehen in ein europäisches Netzwerk (*Influenza Monitoring Vaccine Effectiveness*) ein und erlauben so eine Schätzung der Wirksamkeit der Impfung der vorangegangenen Saison, die je nach dem Grad der Stammübereinstimmung starken Schwankungen unterliegt. Für die Saisons von 2010/2011 bis 2014/2015 wurde zu Saisonbeginn eine Wirksamkeit der Impfung gegen A(H3N2), A(H1N1)-pdm09 und B (Linie Victoria oder Yamagata) von 37%, 45% und 46% nachgewiesen [Kissling et al. 2016]. Bisher liegen keine bzw. nur wenige Wirksamkeitsdaten zu QIV vor.

Dass Influenzaimpfstoffe bei älteren Menschen eine geringere Wirksamkeit haben als bei jungen, zeigen die Ergebnisse der

Saison 2016/2017. Während bei ambulant behandelten Personen im Alter von 15 bis 64 Jahren die Wirksamkeit gegen A(H3N2) bei 47% lag, betrug sie bei über 64-Jährigen nur 23% [Kissling und Rondy 2017]. Die geringe Wirksamkeit der Influenzaimpfung bei älteren Menschen hängt vermutlich damit zusammen, dass die Immunantwort infolge des altersbedingt schwächeren Immunsystems (Immunoseneszenz) geringer ausfällt [Beck et al. 2013, Goodwin et al. 2006]. Trotz der nur mäßigen Wirksamkeit gegen laborbestätigte Infektionen mit Influenzaviren wirkt sich die Influenzaimpfung positiv auf Parameter wie Hospitalisierungen und Mortalität aus. So konnte in einer Analyse über zehn Influenzasaisons in den USA gezeigt werden, dass die Influenzaimpfung mit TIV 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].

5.4. Optimierung der Influenzaimpfstoffe

Um den Impfschutz zu verbessern, werden verschiedene Ansätze verfolgt, wie z. B. Hochdosis-Impfstoffe oder adjuvantierte Impfstoffe. In den USA wurde 2009 ein hoch dosierter TIV zugelassen, der viermal so viel Hämagglutinin enthält wie TIV mit Standarddosis. Studien konnten zeigen, dass dieser Hochdosis-Influenzaimpfstoff im Vergleich zu konventionellen TIV bei Personen ab 65 Jahren eine stärkere Immunantwort hervorruft und zu weniger Influenzafällen und Hospitalisierungen führt [Falsey et al. 2009, DiazGranados et al. 2014, Izurieta et al. 2015]. Bisher ist der Hochdosis-Influenzaimpfstoff in Deutschland jedoch noch nicht zugelassen. Ein intradermaler QIV, der in den USA bereits die Zulassung erhalten hat, ist in Deutschland ebenfalls nicht zugelassen.

Eine weitere Möglichkeit zur Erhöhung der Immunantwort stellt die Verwendung von adjuvantierten Influenzaimpfstoffen dar. Mit dem Impfstoff, der das Adjuvans MF59 als Wirkverstärker nutzt, werden deutlich höhere Antikörpertiter induziert als bei konventionellen TIV. Bei älteren Menschen zeigt sich eine bessere Wirksamkeit bezüglich der Prävention laborbestätigter Infektionen mit Influenzaviren und Influenza-bedingter Hospitalisierungen [Domnich et al. 2017, O'Hagan 2007]. MF59-adjuvantierte, trivalente Impfstoffe sind in Deutschland ab einem Alter von 65 Jahren zugelassen. Ein MF59-adjuvierter, quadrivalenter Impfstoff wird z.Z. klinisch getestet [Vesikari et al. 2018].

6. Impfeempfehlungen

Die STIKO am Robert Koch-Institut empfiehlt die Influenzaimpfung allen Personen ab 60 Jahren. Außerdem wird die Influenzaimpfung als Indikationsimpfung bestimmten Risikogruppen bzw. Personen mit einem erhöhten beruflichen Risiko empfohlen (s. Kasten). Dabei empfiehlt die STIKO die Influenzaimpfung mit einem QIV mit aktueller, von der WHO empfohlener Antigenkombination [RKI 2019b].

In früheren Saisons hat sich die STIKO bei der Impfung von Kindern im Alter von zwei bis sechs Jahren für eine präferenzielle Verwendung eines LAIV gegenüber einem inaktivierten Influenzaimpfstoff ausgesprochen. Diese Empfehlung wurde ab der Influenzasaison 2016/2017 jedoch ausgesetzt, da Daten darauf hinweisen, dass für den LAIV keine Überlegenheit bezüglich der Impfstoff-Wirksamkeit besteht [RKI 2016b]. Seit der Saison 2017/2018 gilt, dass Kinder von zwei bis 17 Jahren sowohl mit einem inaktivierten Influenzaimpfstoff als auch mit einem LAIV geimpft werden können, sofern keine Kontraindikation besteht. Somit wurde die präferenzielle Anwendung von LAIV bei Kindern zwischen zwei bis sechs Jahren zurückgezogen. Bei Hindernissen für eine Injektion (z. B. Spritzenphobie, Gerinnungsstörungen) sollte präferenziell ein LAIV verwendet werden [RKI 2019b]. Da der LAIV bei Kindern im Alter von zwei bis sechs Jahren nicht mehr präferenziell empfohlen wird, ist dieser Impfstoff nicht mehr Teil der Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenversicherung. Auf Wunsch der Eltern kann die Impfung aber auch weiterhin mit LAIV erfolgen [Kassenärztliche Vereinigung Mecklenburg-Vorpommern 2017].

In Deutschland werden für die Saison 2019/2020 fünf inaktivierte QIV zur Verfügung stehen (einer davon zellkulturbasiert). Empfohlen wird die jährliche Influenzaimpfung im Herbst mit einem QIV mit aktueller, von der WHO empfohlener Antigenkombi-

nation. Neben der STIKO empfiehlt auch die Sächsische Impfkommision (SIKO) seit 2017, dass QIV aufgrund der breiteren Stammabdeckung bei Influenza B-Viren bevorzugt angewendet werden sollen [GHUSS 2017].

Diese Entscheidung beruht auf vorliegenden Daten, die aufzeigen, dass QIV in Saisons, in denen Influenzaviren der nicht in TIV enthaltenen B-Linie (ko-)zirkulieren, einen besseren Impfschutz vor einer Influenza bieten als die TIV. Insbesondere unter dem Aspekt, dass Influenza B neben Influenza A eine bedeutende Krankheitslast darstellt. Die STIKO-Empfehlung gilt seit der Veröffentlichung der dazugehörigen wissenschaftlichen Begründung im Epidemiologischen Bulletin 02/2018 [RKI 2018c]. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die Schutzimpfungs-Richtlinie an die STIKO-Empfehlungen angepasst. Die Änderung der Schutzimpfungs-Richtlinie trat nach Veröffentlichung im Bundesanzeiger am 29.06.2018 in Kraft.

Die STIKO hat 2016 die bestehenden Impfeempfehlungen bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit der saisonalen Influenzaimpfung in den verschiedenen Indikationsgruppen und bei Senioren evaluiert. Die wichtigsten Schlussfolgerungen dieser Untersuchung lauten: (a) „Angesichts der hohen Krankheitslast, die durch die jährlichen Influenzawellen verursacht wird, stellt die Influenzaimpfung auch bei vergleichsweise geringer Impfeeffektivität unverändert eine sinnvolle Präventionsmaßnahme dar, da selbst bei einer moderaten Impfeeffektivität viele Influenzafälle verhindert werden können“ und (b) „Angesichts der Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit der Impfung von Schwangeren und von medizinischem Personal sieht die STIKO eine hohe Bedeutung der Impfung dieser Risikogruppen zum Schutz Dritter (Neugeborene, betreute Patienten)“ [Remschmidt et al. 2016].

Standardimpfung:

- 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
- 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



6.1. Reisemedizinische Aspekte

Influenza gehört zu den häufigsten impfpräventablen Infektionskrankheiten auf Fernreisen. Mit einer geschätzten Inzidenz von 1 % ist Influenza deutlich häufiger für reiseassoziierte Erkrankungen verantwortlich als z. B. Hepatitis A oder B oder Japanische Enzephalitis [Belderok et al. 2013, Nielsen et al. 2012, Pavli und Maltezou 2015]. Influenzaviren sind weltweit verbreitet und sind hauptsächlich in den Wintermonaten (Nordhalbkugel: November bis März, Südhalbkugel: April bis Oktober) für Influenzafälle verantwortlich. In den tropischen und subtropischen Regionen besteht ganzjährig ein Infektionsrisiko. Ein aufrecht erhaltener Impfschutz ist daher bei Fernreisen auch außerhalb der heimischen Saison sinnvoll, insbesondere bei Aufhalten auf Kreuz-

fahrtschiffen, Bus-, Bahn- oder Flugreisen, in organisierten Touristengruppen, auf Großveranstaltungen und bei Pilgerreisen [DTG 2017]. Generell wird empfohlen, dass sich alle über 60-Jährigen sowie chronisch Kranke grundsätzlich, insbesondere aber vor Antritt einer Reise aus medizinischen Gründen gegen Influenza impfen lassen. Für andere Reisende ist eine Influenzaimpfung nach Risikoabwägung entsprechend Exposition und Impfstoffverfügbarkeit sinnvoll [RKI 2019b]. So sieht die *Performance Medicine* diese Impfung auch zur Erhaltung der Leistungsfähigkeit während der Reise in bestimmten Situationen vor (d. h. nicht aus medizinischen, sondern aus strategischen/organisatorischen Gründen).

7. Erhöhung der Impfquoten – eine Herausforderung für Ärzte und medizinisches Personal

Die Empfehlung für eine Influenzaimpfung ist nur effektiv, wenn diese auch in der Praxis umgesetzt wird. Um einen umfassenden Impfschutz vor Infektionen mit Influenzaviren in der Bevölkerung zu erreichen, wird von der Europäischen Union und der WHO für Personen ab 60 Jahren eine Impfquote von 75% empfohlen [EPHA 2009, WHO 2013]. Von diesem Ziel ist Deutschland jedoch noch weit entfernt. So lag die Impfquote in dieser Altersgruppe in der Saison 2016/2017 deutschlandweit nur bei 34,8% [RKI 2018b]. Auch in anderen Risikogruppen, für die eine Influenzaimpfung empfohlen wird, ist die Impfquote äußerst niedrig. So waren im Jahr 2014 lediglich 10,6% der schwangeren Frauen geimpft [Bätzing-Feigenbaum et al. 2017]. Trotz der hohen Ansteckungsgefahr haben sich in der Saison 2015/2016 zudem nur 39,8% des medizinischen Personals impfen lassen [RKI 2016a].

Die häufigsten Gründe, warum sich Menschen nicht für die Influenzaimpfung entscheiden, sind die Annahme, dass für sie nur ein geringes Erkrankungsrisiko besteht, der fehlende Umsetzungswille und eine Unterschätzung der Krankheitslast [Blank et al. 2009]. Auch das Vertrauen in den Influenzaimpfstoff spielt eine wichtige Rolle bei der Entscheidung für oder gegen eine Influenzaimpfung. So gaben in einer Umfrage der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung 48% der befragten Personen, die zu einer der Indikationsgruppen für die saisonale Influenzaimpfung gehörten, „Zweifel an der Wirksamkeit der Impfung“ als Grund an, sich nicht impfen zu lassen [Horstkötter et al. 2017]. Die z. T. suboptimale Wirksamkeit der TIV hat eventuell dazu beigetragen, diese Zweifel zu verstärken. Dank der breiteren Stammabdeckung von QIV und einer erhöhten Wirksamkeit potenzieller

neuer Influenzaimpfstoffe (z. B. Hochdosis-Influenzaimpfstoff) wird unter der Verwendung dieser Impfstoffe ein höherer Impfschutz erwartet, was wiederum das Vertrauen in die Influenzaimpfung steigern könnte.

Aber auch die behandelnden Ärzte tragen eine Mitverantwortung für die geringe Impfquote. Dabei ist die Empfehlung durch den Arzt der wichtigste Faktor bei der Entscheidung von Patienten für eine Influenzaimpfung [CDC 1988]. Es ist daher von großer Bedeutung, dass Ärzte regelmäßig Empfehlungen für die Influenzaimpfung aussprechen, insbesondere bei den von der STIKO empfohlenen Risikogruppen (ältere Erwachsene, chronisch Kranke, Schwangere etc.). Laut Deutschem Präventionsgesetz sollen alle Gesundheitsuntersuchungen von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen genutzt werden, um den Impfschutz zu überprüfen und wichtige Impfungen nachzuholen [Bundesgesundheitsministerium 2015]. Ein gut etabliertes Impfmanagement in Arztpraxen und anderen medizinischen Einrichtungen leistet einen wichtigen Beitrag, die Inanspruchnahme von Impfungen zu fördern und Impfziele zu erreichen. Durch das Managementsystem werden die Arbeitsabläufe koordiniert und die Zuständigkeiten festgelegt [RKI 2019b]. Für Tipps für ein gutes Impfmanagement s. Kasten.

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.

8. Fazit

Influenza ist eine hochansteckende Krankheit, die nicht nur medizinisch, sondern auch ökonomisch eine große Belastung für die Bevölkerung darstellt. Eine Impfung gegen Influenza ist die beste Präventionsmaßnahme, auch wenn die Influenzaimpfstoffwirksamkeit in den vergangenen Jahren manchmal gering ausfiel. Dies ist z.T. auch darauf zurückzuführen, dass die in der Vergangenheit hauptsächlich verwendeten TIV nur einen geringen Impfschutz gegen die nicht enthaltene B-Linie aufwiesen. Es wird erwartet, dass die Verwendung von QIV einen breiteren Impfschutz bieten kann und die Impfstoffwirksamkeit dadurch ansteigen wird. Damit die Bevölkerung besser vor der Influenza geschützt ist, werden daher seit der Saison 2018/2019 QIV empfohlen und von den Krankenkassen erstattet. Denn trotz der schwankenden Effektivität ist die Influenzaimpfung weiterhin die wichtigste Maßnahme zum Schutz vor einer Infektion mit Influenzaviren. Damit in der Bevölkerung jedoch ein guter Influenzaimpfschutz besteht, muss die Impfquote in Deutschland signifikant erhöht werden. Derzeit liegen die Impfquoten deutlich unter dem angestrebten Ziel von 75%. 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.

Literatur

- Ambrose CS und Levin MJ. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Hum Vaccin Immunother* 2012;8(1):81–8
- Bätzing-Feigenbaum J, Schulz M, Dammertz L, et al. Impfung gegen saisonale Influenza in der Schwangerschaft gemäß STIKO-Empfehlung *Versorgungsatlas* 2017;17(6):1–33
- Beck CR, McKenzie BC, Hashim AB, et al. Influenza vaccination for immunocompromised patients: summary of a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses* 2013;7 Suppl 2: 72–5
- Belderok SM, Rimmelzwaan GF, van den Hoek A, et al. Effect of travel on influenza epidemiology. *Emerg Infect Dis* 2013;19(6):925–31
- Belshe RB. The need for quadrivalent vaccine against seasonal influenza. *Vaccine* 2010;28 Suppl 4:D45–53
- Blank PR, Schwenkglenks M und Szucs TD. Vaccination coverage rates in eleven European countries during two consecutive influenza seasons. *J Infect* 2009;58(6):446–58
- Bundesgesundheitsministerium. Präventionsgesetz verbessert Impfschutz. 2015. www.bundesgesundheitsministerium.de/ministerium/meldungen/2015/impfschutz.html, abgerufen am: 09.03.2017
- Caini S, Huang QS, Ciblak MA, et al. Epidemiological and virological characteristics of influenza B: results of the global influenza B study. *Influenza Other Respir Viruses* 2015;9 Suppl 1:3–12
- Camilloni B, Neri M, Lepri E, et al. An influenza B outbreak during the 2007/2008 winter among appropriately immunized elderly people living in a nursing home. *Vaccine* 2010;28(47):7536–41
- CDC. Adult immunization: knowledge, attitudes, and practices. *MMWR* 1988;37(43):657–61
- CDC. Influenza type A viruses 2015. www.cdc.gov/flu/avianflu/influenza-a-virus-subtypes.htm, abgerufen am: 10.05.2017
- CDC. Avian influenza A virus infections in humans. 2017a. www.cdc.gov/flu/avianflu/avian-in-humans.htm, abgerufen am: 10.05.2017
- CDC. How the flu virus can change: "Drift" and "Shift". 2017b. www.cdc.gov/flu/about/viruses/change.htm, abgerufen am: 31.08.2017
- Cox NJ und Subbarao K. Influenza. *Lancet* 1999;354(9186):1277–82
- Damm O, Eichner M, Rose MA, et al. Public health impact and cost-effectiveness of intranasal live attenuated influenza vaccination of children in Germany. *Eur J Health Econ* 2015;16(5):471–88
- DiazGranados CA, Denis M und Plotkin S. Seasonal influenza vaccine efficacy and its determinants in children and non-elderly adults: a systematic review with meta-analyses of controlled trials. *Vaccine* 2012;31(1):49–57
- 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
- Dolk C, Eichner M, Welte R, et al. Cost-utility of quadrivalent versus trivalent influenza vaccine in Germany, using an individual-based dynamic transmission model. *Pharmacoeconomics* 2016;34(12):1299–308
- Domachowski JB, Pankow-Culot H, Bautista M, et al. A randomized trial of candidate inactivated quadrivalent influenza vaccine versus trivalent influenza vaccines in children aged 3–17 years. *J Infect Dis* 2013;207(12):1878–87
- Domnich A, Arata L, Amicizia D, et al. Effectiveness of MF59-adjuvanted seasonal influenza vaccine in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2017;35(4):513–20
- DTG (Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit e.V.). Hinweise und Empfehlungen zu Reiseimpfungen. 2017. <https://www.dtg.org/empfehlungen-und-leitlinien/empfehlungen/impfungen/impfrisiko-aufklaerung/uebersicht-der-reiseimpfungen/241-influenza-saisonal.html>, abgerufen am: 08.05.2018
- Ehlken B, Anastassopoulou A, Hain J, et al. Cost for physician-diagnosed influenza and influenza-like illnesses on primary care level in Germany – results of a database analysis from May 2010 to April 2012. *BMC Public Health* 2015;15:578
- EMA. European Medicines Agency. Summary of product characteristics. 2018. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004299/WC500247878.pdf, abgerufen am 04.06.2018
- EPHA. Council of the European Union recommendation on seasonal influenza vaccination. 2009. <http://v3.apha.org/a/3573>, abgerufen am: 01.03.2017
- Falsey AR, Treanor JJ, Tornieporth N, et al. Randomized, double-blind controlled phase 3 trial comparing the immunogenicity of high-dose and standard-dose influenza vaccine in adults 65 years of age and older. *J Infect Dis* 2009;200(2):172–80
- Ferdinands JM, Fry AM, Reynolds S, et al. Intraseason waning of influenza vaccine protection: Evidence from the US Influenza Vaccine Effectiveness Network, 2011-12 through 2014-15. *Clin Infect Dis* 2016;10.1093/cid/ciw816

- GHUSS. Empfehlungen der Sächsischen Impfkommision zur Durchführung von Schutzimpfungen im Freistaat Sachsen. 2017. www.ghuss.de/impfen/E1_2017_Druck.pdf, abgerufen am: 02.03.2017
- Glezen PW, Schmier JK, Kuehn CM, et al. The burden of influenza B: a structured literature review. *Am J Public Health* 2013;103(3):e43–51
- Goodwin K, Viboud C und Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine* 2006;24(8):1159–69
- Gooskens J, Jonges M, Claas EC, et al. Prolonged influenza virus infection during lymphocytopenia and frequent detection of drug-resistant viruses. *J Infect Dis* 2009;199(10):1435–41
- Haas J, Braun S und Wutzler P. Burden of influenza in Germany: a retrospective claims database analysis for the influenza season 2012/2013. *Eur J Health Econ* 2016;17(6):669–79
- Hannoun C. The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2013;12(9):1085–94
- Horstkötter N, Müller U, Ommen O, et al. Einstellungen, Wissen und Verhalten von Erwachsenen und Eltern gegenüber Impfungen – Ergebnisse der Repräsentativbefragung 2016 zum Infektionsschutz. BZgA-Forschungsbericht 2017
- Huckriede A, Bungener L, Stegmann T, et al. The virosome concept for influenza vaccines. *Vaccine* 2005;23 Suppl 1:S26–38
- 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
- Jain VK, Rivera L, Zaman K, et al. Vaccine for prevention of mild and moderate-to-severe influenza in children. *N Engl J Med* 2013;369(26):2481–91
- Kanra G, Marchisio P, Feiterna-Sperling C, et al. Comparison of immunogenicity and tolerability of a virosome-adjuvanted and a split influenza vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(4): 300–6
- Kassenärztliche Vereinigung Mecklenburg-Vorpommern. 2017. www.kvmv.info/aerzte/22/02_Schutzimpfungen/SI_aktuell/Anpassung_der_Schutzimpfungs-Richtlinie.htm, abgerufen am: 28.08.2017
- Kissling E, Nunes B, Robertson C, et al. I-MOVE multicentre case-control study 2010/11 to 2014/15: Is there within-season waning of influenza type/subtype vaccine effectiveness with increasing time since vaccination? *Euro Surveill* 2016;21(16)
- Kissling E und Rondy M. Early 2016/17 vaccine effectiveness estimates against influenza A(H3N2): I-MOVE multicentre case control studies at primary care and hospital levels in Europe. *Euro Surveill* 2017;22(7)
- Knuf M und Kunze A. Influenza Epidemiologie und neue Impfkonzepte. *Monatsschr Kinderheilkd* 2016;11(164):1004–11
- Lu CY, Ferracin C, Chiu CH, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent influenza vaccine in children and adolescents in Taiwan: A phase III open-label trial. *Trials in Vaccinology* 2016;5:48–52
- 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
- Moa AM, Chughtai AA, Muscatello DJ, et al. Immunogenicity and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine in adults: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Vaccine* 2016;34(35):4092–102
- 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
- Nielsen US, Thomsen RW, Cowan S, et al. Predictors of travel-related hepatitis A and B among native adult Danes: a nationwide case-control study. *J Infect* 2012;64(4):399–408
- Norman DC. Fever in the elderly. *Clin Infect Dis* 2000;31(1):148–51
- O'Hagan DT. MF59 is a safe and potent vaccine adjuvant that enhances protection against influenza virus infection. *Expert Rev Vaccines* 2007; 6(5):699–710
- Pavli A, Maltezou HC. Travel-acquired Japanese encephalitis and vaccination considerations. *J Infect Dev Ctries* 2015;9(9):917–24
- Pepin S, Szymanski H, Rochin Kobashi IA, et al. Safety and immunogenicity of an intramuscular quadrivalent influenza vaccine in children 3 to 8 y of age: A phase III randomized controlled study. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(12):3072–8
- Puig-Barbera J, Natividad-Sancho A, Calabuig-Perez J, et al. MF59-adjuvanted and virosomal influenza vaccines for preventing influenza hospitalization in older people: comparative effectiveness using the Valencia health care information system. *Vaccine* 2013;31(37):3995–4002
- Regan AK, Tracey L und Gibbs R. Post-marketing surveillance of adverse events following immunization with inactivated quadrivalent and trivalent influenza vaccine in health care providers in Western Australia. *Vaccine* 2015;33(46):6149–51

- Remschmidt C, Harder T, Wichmann O, et al. Hintergrundpapier der STIKO: Evaluation der bestehenden Influenzaempfehlung für Indikationsgruppen und für Senioren (Standardimpfung ab 60 Jahren). Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz 2016;59(12):1606–22
- RKI. RKI Saisonberichte. 1996–2018. <https://influenza.rki.de/saisonbericht.aspx>, abgerufen am: 12.09.2018
- RKI. 2015. "Infektionsepidemiologische Jahrbuch."
- RKI. Online-Befragung von Klinikpersonal zur Influenza-Impfung (OKaPII-Studie). Epid. Bull. 2016a; 47:521–7
- RKI. Stellungnahme der STIKO zur Anwendung von Influenza-Lebendimpfstoffen bei Kindern in der Saison 2016/2017. Epid. Bull. 2016b;39:442–3
- RKI. RKI-Ratgeber für Ärzte: Influenza (Teil 1): Erkrankungen durch saisonale Influenzaviren. 2018a. www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Influenza_saisonal.html, abgerufen am: 23.08.2019
- RKI. Impfquoten der Masern-, HPV- und Influenza-Impfung in Deutschland. Epid. Bull. 2018b;1:1–14
- RKI. Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung des quadrivalenten saisonalen Influenzaimpfstoffs. Epid. Bull. 2018c;2:19–28
- RKI. RKI Wochenberichte. 2019a. <https://influenza.rki.de/wochenberichte.aspx>, abgerufen am: 20.09.2019
- RKI. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. Epid. Bull. 2019b; 34:313–364
- Rota PA, Wallis TR, Harmon MW, et al. Cocirculation of two distinct evolutionary lineages of influenza type B virus since 1983. Virology 1990;175(1):59–68
- Rote Liste. 2019. www.fachinfo.de/, abgerufen am: 13.08.2019
- Sesay S, Bizostek J, Meyer I, et al. Immunogenicity and lot-to-lot consistency study of a quadrivalent influenza vaccine in adult and elderly subjects: A phase II, randomized, double-blind clinical trial. Options for the Control of Influenza IX, Chicago, 2016.
- Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. JAMA 2003;289(2): 179–86
- Tricco AC, Chit A, Soobiah C, et al. Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis. BMC Med 2013;11:153
- van de Sandt CE, Bodewes R, Rimmelzwaan GF, et al. Influenza B viruses: not to be discounted. Future Microbiol 2015;10(9):1447–65
- Vesikari T, Kirstein J, Devota GC, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety evaluation of an MF59-adjuvanted quadrivalent influenza virus vaccine compared with non-adjuvanted influenza vaccine in children: a multicentre, randomised controlled, observer-blinded, phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2018;6(5):345-56
- WHO. WHO empfiehlt für Senioren Durchimpfungsgrad von 75% 2013. www.euro.who.int/de/health-topics/communicable-diseases/influenza/data-and-statistics/infographic-who-recommends-75-of-the-elderly-are-vaccinated-against-seasonal-influenza-download, abgerufen am: 01.03.2017
- WHO. Influenza (Seasonal). 2018. [http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)), abgerufen am: 03.09.2018
- Wutzler P. Influenza-Schutzimpfung – Wo steht Deutschland? Dtsch Med Wochenschr 2006; 131(9):453–7
- Wutzler P. Virologische Grundlagen. In: Zepp F und Ruf BR (Hrsg.), H1N1 Update 2009 – Kompendium Influenza. Ärztezeitung Verlags-GmbH, Berlin, Heidelberg, New York, 2009;2–16
- Wutzler P und Knuf M. Influenza und Influenzaimpfstoffe für Kinder. Monatsschrift Kinderheilkunde 2013;161(8):749–60

Impressum

Autoren:

Prof. Dr. med. Dr. phil. Martin Haditsch
TravelMedCenter Leonding,
Hochstrasse 6a, 4060 Leonding, Österreich

Prof. Dr. med. Bernd Salzberger
Infektiologie, Universitätsklinikum Regensburg,
Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg

Prof. Dr. med. Klaus Wahle
Am Pastorenbusch 2, 48161 Münster

Prof. emeritus Dr. med. Peter Wutzler
Hinter den Gärten 3, 99099 Erfurt

Redaktion: Dr. Maren Klug | KW MEDIPOINT, Bonn

Satz: Stefanie Jungbluth | KW MEDIPOINT, Bonn

Veranstalter: MedLearning AG, München | cme.medlearning.de

Diese Fortbildung wird Ihnen auf cme.medlearning.de mit freundlicher Unterstützung von Sanofi Aventis Deutschland angeboten (€ 6.150).
Der Sponsor nimmt keinen Einfluss auf die zertifizierte Fortbildung.