

Influenza & Impfprävention

Bedeutung der Influenzaimpfung für Deutschland

Prof. Dr. med. Dr. phil. Martin Haditsch
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. Um den Impfschutz zu verbessern, wurden daher verschiedene Ansätze verfolgt, wie z.B. Hochdosis-Impfstoffe, rekombinante oder adjuvantierte Impfstoffe. Da aktuelle Daten belegen, dass die Verwendung eines Hochdosis-Impfstoffs gegenüber standarddosierten Influenzaimpfstoffen bei älteren Menschen eine bessere Wirksamkeit aufweist, wird dieser Impfstoff seit Januar 2021 von der STIKO für alle Personen ab 60 Jahren präferenziell empfohlen.

Diese CME-zertifizierte Fortbildung gibt einen Überblick über Erreger sowie die Erkrankung und stellt 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 Influenza-

viren 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 2017a), 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 2019). 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 Genseg-

mente 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 2017b).

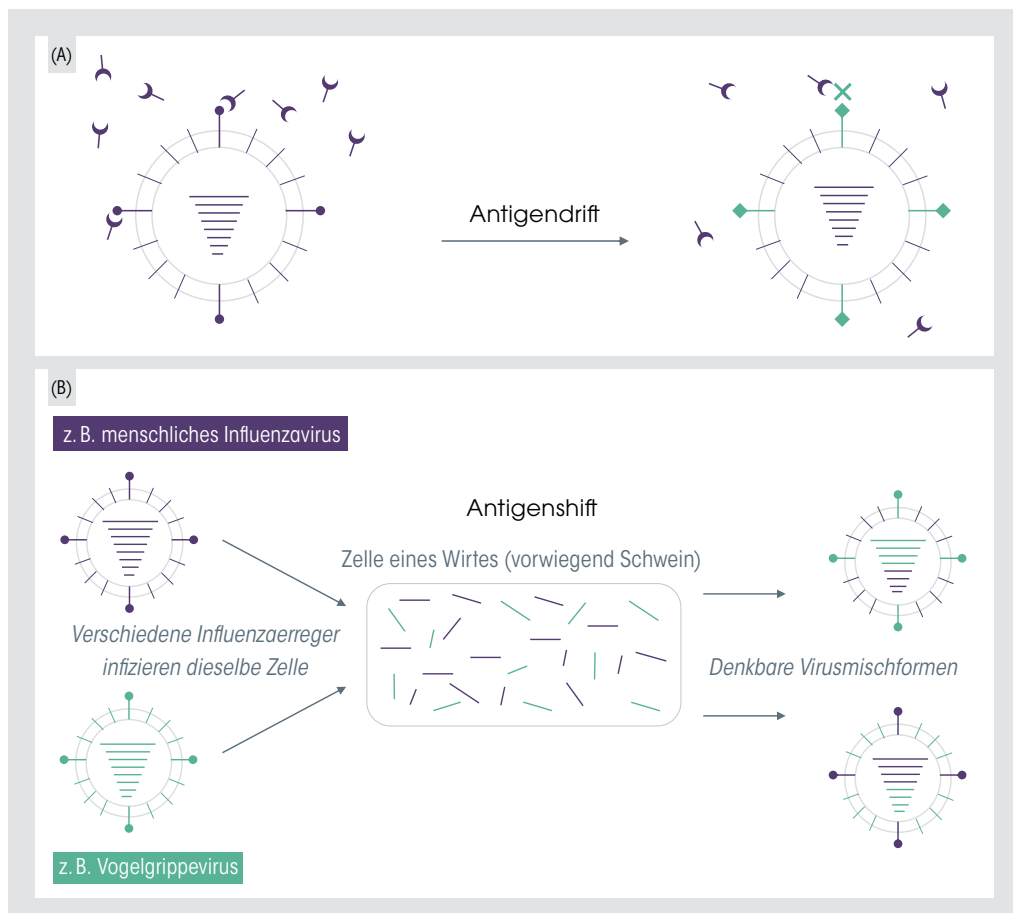


Abbildung 1: Schematische Darstellung von Antigendrift (A) und Antigenshift (B) bei Influenzaviren.

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 nach Symptombeginn 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).

In der Saison 2020/2021 wurde eine außergewöhnlich niedrige Influenzaaktivität beobachtet, die deutlich unter den Ergebnissen der Vorjahre liegt (RKI 2021a). Wahrscheinlich wird die Übertragung des Influenzavirus durch die AHA-Maßnahmen (Mund-Nasen-Maske, Abstand, Hygienemaßnahmen) in Verbindung mit den Lockdown-Maßnahmen im Rahmen der Corona-Pandemie zuverlässig verhindert. Mit einer Reduktion der Maßnahmen wird vermutlich jedoch auch die Influenza wieder zurückkommen, sodass die jährliche Impfung weiterhin von hoher Relevanz ist.

Tabelle 1: Anzahl der konservativ geschätzten Exzess-Konsultationen, Exzess-Hospitalisierungen und Exzess-Todesfälle in den Influenzasaisons 2012/2013 bis 2018/2019; Daten aus den Saisonberichten des RKI entnommen (RKI 1996–2019).

	Saison	2012/ 2013	2013/ 2014	2014/ 2015	2015/ 2016	2016/ 2017	2017/ 2018	2018/ 2019
Exzessfälle	Konsultationen	7,7 Mio.	780.000	6,2 Mio.	4,1 Mio.	5,95 Mio.	9,0 Mio.	3,8 Mio.
	Hospitalisierungen	32.000	3.100	31.000	16.000	30.000	45.000	18.000
	Todesfälle	20.700	0	21.300	0	22.900	25.100	n.v.

n. v. = Daten sind noch nicht verfügbar (Stand: Oktober 2021)

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). In der Saison

2018/2019 wurden durch Influenza B-Viren hingegen nur vereinzelt Grippefälle verursacht (RKI 1996–2019) und auch in der Saison 2019/2020 wurden nur 14% der Influenzafälle durch Influenza B-Viren verursacht (RKI 2020).

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 1996–2019). Dies zeigt, wie schwierig es ist, die dominierende B-Linie für die kommende Saison vorherzusagen.

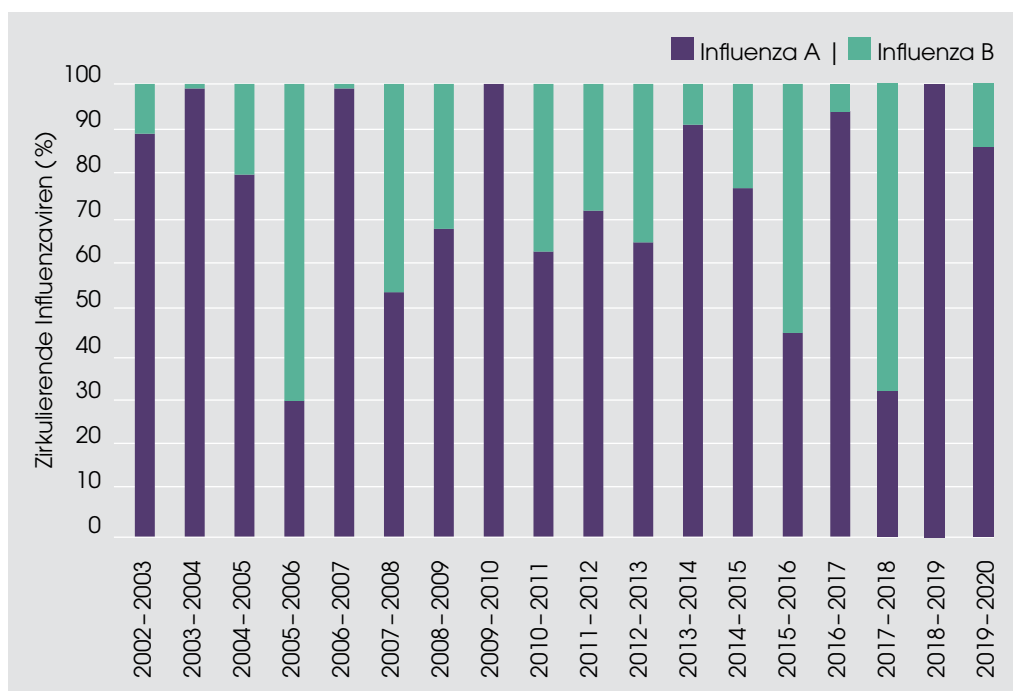


Abbildung 2: Saisonverlauf der Influenza in Deutschland zwischen 2002/2003 und 2019/2020. Daten aus den Saisonberichten bzw. des letzten Wochenberichts aus 2020 des RKI entnommen (RKI 1996–2018; RKI 2020).

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	Manchmal	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 Kleinkindalter 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, Erkrankungen des zentralen Nervensystems (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.

Minder schwere 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 sowie seit Januar 2021 Baloxavir marboxil zur Verfügung (RKI 2018a, Rote Liste 2021). Bei Letzterem handelt es sich um ein neues antivirales Medikament, welches bei Personen ab zwölf Jahren zur Behandlung einer unkomplizierten Influenza sowie zur Postexpositions-Prophylaxe zugelassen ist. 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 (Rote Liste 2021). 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 (orale Einnahme) ist zugelassen bei Erwachsenen und Kindern, einschließlich reifer Neugeborener, während Zanamivir (inhalative Einnahme) bei Erwachsenen und Kindern ab fünf Jahren zugelassen ist. Seit 2019 ist Zanamivir zusätzlich als intravenöse Infusion zugelassen. Diese Behandlung beschränkt sich jedoch auf die komplizierte und potenziell lebensbedrohliche Infektion mit Influenza A- oder B-Viren, wenn bekannt ist oder vermutet wird, dass das Virus resistent gegen andere Anti-Influenza-Arzneimittel außer Zanamivir ist und/oder andere Arzneimittel inklusive inhalativem Zanamivir für den jeweiligen Patienten nicht infrage kommen (Rote Liste 2021). Neben Oseltamivir und Zanamivir steht seit 2018 mit Peramivir der dritte Vertreter dieser Wirkstoffklasse in Europa zur Verfügung. Zugelassen ist Peramivir für die intravenöse Behandlung Erwachsener und Kinder ab zwei Jahren bei unkomplizierter Influenza (EMA 2018). Der Wirkstoff ist jedoch noch nicht auf dem Markt verfügbar.

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 (Ehlfen et al. 2015).

5. Influenzaimpfstoffe

5.1. 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. 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). Dass

Influenzaimpfstoffe bei älteren Menschen eine geringere Wirksamkeit haben als bei jungen, zeigen bereits 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). Hier wurden in den letzten Jahren optimierte Influenzaimpfstoffe entwickelt, um dieser Problematik entgegenzuwirken (s. Kapitel 5.3)

5.2. Standardimpfstoffe

Bis zur Saison 2017/18 entsprachen trivalente Influenzaimpfstoffe (TIV), die Antigene von zwei Influenza A-Subtypen sowie einer B-Linie enthalten, dem von der Ständigen Impfkommission (STIKO) definierten medizinischen Standard. Dies führte in vergangenen Saisons jedoch häufiger dazu, dass es zu einem *Mismatch* zwischen der in TIV enthaltenen B-Linie und der vorherrschend zirkulierenden Linie

kam. Seit der Influenzasaison 2018/19 sind daher quadrivalente Influenzaimpfstoffe (QIV), die die zweite B-Linie miteinschließen, Standard für die jährliche Influenzaimpfung (RKI 2018b). Für Erwachsene sind in Deutschland inaktivierte Influenzaimpfstoffe zugelassen, Kindern steht zusätzlich ein quadrivalenter Influenza-Lebendimpfstoff (LAIV) zur Verfügung (Rote Liste 2021).

5.3. Optimierte Influenzaimpfstoffe

Um den Impfschutz zu verbessern (insbesondere bei älteren Erwachsenen mit re-

duzierter Immunantwort), wurden verschiedene Ansätze zur Optimierung entwickelt.

5.3.1. Hochdosis-Influenzaimpfstoff

Der quadrivalente Hochdosis-Influenzaimpfstoff (QIV-HD) enthält die vierfache Antigenmenge (60 µgH) im Vergleich zu standarddosierten Influenzaimpfstoffen. Der Impfstoff wurde 2020 in der EU für Personen ab 65 Jahren zugelassen und erhielt Anfang 2021 die Zulassungserweiterung für Menschen ab 60 Jahren (Rote Liste 2021). Grundlage für die Zulassung waren Daten zu einem hochdosierten

trivalenten Influenza-Impfstoff (TIV-HD), der hauptsächlich in den USA vermarktet wurde. Die Wirksamkeit gegenüber einem standarddosierten TIV (TIV-SD) wurde u. a. in einer randomisierten, doppelblinden Phase-IIIb/IV-Studie sowie verschiedenen nicht randomisierten Studien untersucht. In der randomisierten Studie zeigte sich für den TIV-HD im Vergleich zum TIV-SD eine relative Wirksamkeit von

24,2% bezüglich des primären Endpunkts einer laborbestätigten Influenzainfektion (DiazGranados et al. 2014). Mithilfe des *Immunobridging*-Verfahrens wurde gezeigt, dass die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Effektivität des TIV-HD aufgrund statistisch vergleichbarer Immunogenität auf den QIV-HD übertragen werden können (Chang et al. 2019). Der Ansatz des *Immunobridging* wird häufig eingesetzt,

wenn die Valenz von Impfstoffen erhöht werden soll (Fritzell 1998).

Die STIKO kam bei der Bewertung der vorliegenden Studien zum Schluss, dass die Evidenz für die Wirksamkeit des Hochdosis-Influenzaimpfstoffs bei der Verhinderung von laborbestätigten Influenzainfektionen bei Personen ≥ 60 Jahren als hoch eingestuft werden kann (RKI 2021b).

5.3.2. MF-59-adjuvantierter Influenzaimpfstoff

Bei dem MF-59-adjuvantierten Influenzaimpfstoff handelt es sich um einen wirkverstärkten eibasierten Untereinheitenimpfstoff. Die im Jahr 2020 zugelassene quadrivalente Variante des Impfstoffs enthält wie der trivalente Vorgänger das Adjuvans MF59C.1 (MF-59), welches die antigenspezifische Immunantwort verstärken soll. Dieser Influenzaimpfstoff ist bei Personen ab 65 Jahren zugelassen (Rote Liste 2021). Grundlage zur Zulassung des quadrivalenten MF-59-adjuvantierten Influenzaimpfstoffs waren Daten zu der trivalenten Vorgängerversion.

Bezüglich der Immunogenität konnten verschiedene Studien nachweisen, dass mithilfe des Adjuvans MF-59 deutlich höhere Antikörpertiter induziert wurden als bei konventionellen TIV (Yang et al. 2020). Mittels einer randomisierten Nicht-Unterlegenheitsstudie konnte gezeigt werden, dass die Immunogenität des quadrivalenten MF-59-adjuvantierten Influenzaimpfstoffs gegenüber dem trivalenten MF-59-adjuvantierten Influenzaimpfstoff vergleichbar war (Essink et al. 2020). Inwiefern sich die verbesserte Immunogenität des adjuvantierten Impfstoffs jedoch auf eine bessere klinische Wirksamkeit bei der Verhinderung

von Influenzainfektionen und Influenza-assoziierten Ereignissen (Hospitalisierungen, Mortalität etc.) übertragen lässt, ist derzeit noch nicht eindeutig geklärt (RKI 2021b). In einer Auswertung der Wirksamkeit verschiedener Impfstoffe in der Saison 2019/2020 in den USA zeigte sich, dass der eibasierte adjuvantierete TIV ebenso wie der TIV-HD und der rekombinante QIV im Vergleich mit konventionellen eibasierten QIV eine höhere Wirksamkeit aufwies (Izurieta et al. 2020b). In der bisher einzigen randomisierten Studie (vs. Standard-TIV), die in US-amerikanischen Pflegeheimen durchgeführt wurde, konnte nach Adjustierung eine bessere Wirksamkeit in Bezug auf Ausbrüche, die möglicherweise durch Influenza verursacht worden waren, festgestellt werden (Gravenstein et al. 2021). Es fehlen weitere Daten, wünschenswerterweise aus randomisierten klinischen Studien, die diese Beobachtung untermauern.

Die STIKO kam bei der Bewertung der vorliegenden Studien zum Schluss, dass die Evidenz für die Wirksamkeit des MF-59-adjuvantierten Influenzaimpfstoffs bei der Verhinderung von laborbestätigten Influenzainfektionen bei Personen ≥ 60 Jahren als gering eingestuft werden kann (RKI 2021b).

5.3.3. Zellkultur-basierter Influenzaimpfstoff

Das am weitesten verbreitete Verfahren zur Produktion von Influenzaimpfstoffen basiert auf der Vermehrung von Influenzaviren in Hühnereiern. In ungünstigen Fällen führt dies zu Mutationen, die die Antigenität und somit die Wirksamkeit der Impfstoffe gegenüber den zirkulierenden Virustypen negativ beeinträchtigen können (Ei-Adaptation)

(Skowronski et al. 2014). Um die Verringerung der antigenen Eigenschaften der Influenzaimpfstoffe zu vermeiden, werden optimierte Zellkulturtechniken eingesetzt, die eine Vermehrung der Viren in Säugerzellen ermöglichen (RKI 2021b). Der Zellkultur-basierte QIV ist in Deutschland für Personen ab zwei Jahren zugelassen (Rote Liste 2021).

Die Wirksamkeit des Zellkultur-basierten QIV im Vergleich zu anderen Influenzaimpfstoffen wurde in retrospektiven Kohortenstudien untersucht, randomisierte klinische Studien vs. andere Influenzaimpfstoffe liegen nicht vor. Die bisher vorliegenden Studien weisen zudem heterogene Ergebnisse auf. So konnte z. B. in der Saison 2017/2018 für den Zellkultur-basierten QIV im Vergleich zu konventionellen eibasierten QIV eine geringfügig höhere relative Impfstoffeffektivität aufgezeigt werden (Izurieta et al. 2019), was jedoch in den Saisons 2018/2019 und 2019/2020 nicht bestätigt werden konnte (Izurieta et al. 2020a, Izurieta et al. 2020b). Eine allgemeine Auswertung der Saison 2019/2020 ergab, dass

der TIV-HD, der eibasierte adjuvante TIV sowie der rekombinante QIV im Vergleich mit konventionellen eibasierten QIV eine höhere Wirksamkeit aufwiesen. Der Zellkultur-basierte QIV zeigte hingegen keine bessere Wirksamkeit (Izurieta et al. 2020b). Weitere Studien, möglichst randomisierte klinische Studien, sind daher notwendig, um eindeutige Aussagen treffen zu können.

Die STIKO kam bei der Bewertung der vorliegenden Studien zum Schluss, dass die Evidenz für die Wirksamkeit des Zellkultur-basierten Influenzaimpfstoffs bei der Verhinderung von laborbestätigten Influenzainfektionen bei Personen ≥ 60 Jahren als gering eingestuft werden kann (RKI 2021b).

5.3.4. Rekombinanter Influenzaimpfstoff

Im Gegensatz zu den anderen Influenzaimpfstoffen wird dieser weder in Hühnereiern noch in Zellkulturen gezüchtet, sondern rekombinant hergestellt. In diesem biotechnischen Verfahren wird die Vermehrung eines rekombinanten Baculovirusvektors in Insektenzellkultur zur Expression des H-Antigens der Influenza-Viren verwendet. Im Vergleich zu Standardimpfstoffen enthält auch der rekombinante Impfstoff eine erhöhte Menge H-Antigen (45 μg), jedoch als einziger Influenzaimpfstoff kein N-Antigen. Inwiefern dies eine Bedeutung für die Immunogenität spielt, ist bisher nicht geklärt (RKI 2021b). Die Zulassung des ersten rekombinanten QIV in der EU erfolgte Ende des Jahres 2020.

Die Wirksamkeit des rekombinanten QIV wurde in einer randomisierten klinischen Studie während der Influenzasaison 2014/2015 in den USA untersucht. Im Vergleich zur konventionellen Influenzaimpfung konnte der rekombinante QIV das Risiko für eine Influenzainfektion um 30% reduzieren (Dunkle et al. 2017).

Die STIKO kam bei der Bewertung des rekombinanten Influenzaimpfstoffs zu dem Schluss, dass die Evidenz für die Wirksamkeit bei der Verhinderung von laborbestätigten Influenzainfektionen bei Personen ≥ 60 Jahren als moderat eingestuft werden kann (RKI 2021b).

6. Impfeempfehlungen

Die STIKO am Robert Koch-Institut empfiehlt die Influenzaimpfung allen Personen ab 60 Jahren. Seit 2021 empfiehlt die STIKO dabei den Einsatz eines inaktivierten QIV-HD mit aktueller von der WHO empfohlener Antigenkombination (RKI 2021c). Außerdem wird die Influenzaimpfung als Indikationsimpfung bestimmten Risikogruppen bzw. Personen mit einem erhöhten beruflichen Risiko empfohlen (s. Kasten). Für Personen unter 60 Jahren werden weiterhin standarddosierte QIV empfohlen (RKI 2021c).

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 und sechs Jahren zurückgezogen. Bei Hindernissen für eine Injektion (z. B. Spritzenphobie, Gerinnungsstörungen) sollte präferenziell ein LAIV verwendet werden (RKI 2021c). 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 (auf Selbstkosten, wenn es keine medizinische Rechtfertigung gibt).

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 Maltezos 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 Aufenthalten auf

Kreuzfahrtschiffen, Bus-, Bahn- oder Flugreisen, in organisierten Touristengruppen, auf Großveranstaltungen und bei Pilgerreisen (DTG 2020). 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 2021c). 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).

Standardimpfung (Hochdosis-Influenzaimpfstoff):

- Personen ab 60 Jahren



Indikationsimpfung:

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



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 (EU 2009, WHO 2013). Von diesem Ziel ist Deutschland jedoch noch weit entfernt. So lag die Impfquote in dieser Altersgruppe in der Saison 2019/2020 nur bei ca. 40%. Auch in anderen Risikogruppen, für die eine Influenzaimpfung empfohlen wird, ist die Impfquote äußerst niedrig. So waren in der Saison 2019/2020 lediglich 16,6% der schwangeren Frauen geimpft und lediglich 32,3% der chronisch kranken Personen ließen sich impfen (Rieck et al. 2020). 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 36% 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. 2021).

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 2021c). 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 selbst 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. Damit die Bevölkerung besser vor der Influenza geschützt ist, werden daher seit der Saison 2018/2019 QIV empfohlen und von den Krankenkassen erstattet. Da der Impfschutz im Alter häufig nachlässt, wird seit der Saison 2021/2022 bei Personen ab 60 Jahren die Verwendung eines Hochdosis-Influenzaimpfstoffs empfohlen. Da der Hochdosis-Impfstoff eine klinisch relevante, verbesserte Wirksamkeit gegenüber standarddosierten Influenzaimpfstoffen aufweist, könnte dies zu einer Steigerung der Impfakzeptanz und somit zu höheren Impfquoten führen. 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
- 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, Schwenkglens 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: 20.08.2020
- 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 2017a. www.cdc.gov/flu/avianflu/influenza-a-virus-subtypes.htm, abgerufen am: 20.08.2020
- CDC. Avian influenza A virus infections in humans. 2017b. www.cdc.gov/flu/avianflu/avian-in-humans.htm, abgerufen am: 20.08.2020
- CDC. How the flu virus can change: "Drift" and "Shift". 2019. www.cdc.gov/flu/about/viruses/change.htm, abgerufen am: 20.08.2020
- Chang LJ, Meng Y, Janosczyk H, et al. Safety and immunogenicity of high-dose quadrivalent influenza vaccine in adults ≥65 years of age: a phase 3 randomized clinical trial. *Vaccine* 2019;37(39):5825–34
- 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, 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
- DTG (Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit e.V.). Hinweise und Empfehlungen zu Reiseimpfungen. 2020. <https://www.dtg.org/empfehlungen-und-leitlinien/empfehlungen/impfungen/impfrisiko-aufklaerung/uebersicht-der-reiseimpfungen/241-influenza-saisonal.html>, abgerufen am: 20.8.2020
- Dunkle LM, Izikson R, Patriarca P, et al. Efficacy of recombinant influenza vaccine in adults 50 years of age or older. *N Engl J Med* 2017;376(25):2427–36
- Ehken 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 20.08.2020
- Essink B, Fierro C, Rosen J, et al. Immunogenicity and safety of MF59-adjuvanted quadrivalent influenza vaccine versus standard and alternate B strain MF59-adjuvanted trivalent influenza vaccines in older adults. *Vaccine* 2020;38(2):242–50
- EU. Council of the European Union recommendation on seasonal influenza vaccination. 2009. *Official Journal of the European Union* 2009;L 348/71
- 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
- Fritzell B. Bridging studies. *Dev Biol Stand* 1998;95:181–8
- 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
- Gravenstein S, McConeghy KW, Saade E, et al. Adjuvanted influenza vaccine and influenza outbreaks in U.S. nursing homes: results from a pragmatic cluster-randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2021; 10.1093/cid/ciaa1916
- 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 2020 zum Infektionsschutz. BZgA-Forschungsbericht 2021
- Huckriede A, Bungener L, Stegmann T, et al. The virosome concept for influenza vaccines. *Vaccine* 2005;23 Suppl 1:S26–38
- Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, et al. Relative effectiveness of cell-cultured and egg-based influenza vaccines among elderly persons in the United States, 2017–2018. *J Infect Dis* 2019;220(8):1255–64

- Izurietta HS, Chillarige Y, Kelman J, et al. Relative effectiveness of influenza vaccines among the United States elderly, 2018-2019. *J Infect Dis* 2020a;222(2):278–87
- Izurietta HS, Lu M, Kelman J, et al. Comparative effectiveness of influenza vaccines among U.S. Medicare beneficiaries ages 65 years and older during the 2019-20 season. *Clin Infect Dis* 2020b; 10.1093/cid/ciaa1727
- 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
- 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 Rindy 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 Impfkonzepete. *Monatsschr Kinderheilkd* 2016;11(164):1004–11
- 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
- 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
- Pavli A, Maltezou HC. Travel-acquired Japanese encephalitis and vaccination considerations. *J Infect Dev Ctries* 2015;9(9):917–24
- 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
- Rieck T, Steffen A, Schmid-Küpke N, et al. Impfquoten bei Erwachsenen in Deutschland – Aktuelles aus der KV-Impfsurveillance und der Onlinebefragung von Krankenhauspersonal OKaPII. *Epid Bull* 2020;47:3–26
- RKI. RKI Saisonberichte. 1996–2019. <https://influenza.rki.de/saisonbericht.aspx>, abgerufen am: 21.08.2020
- RKI. 2015. "Infektionsepidemiologisches 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: 03.05.2021
- RKI. Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung des quadrivalenten saisonalen Influenzaimpfstoffs. *Epid Bull* 2018b;2:1–16
- RKI. RKI Wochenberichte. 2020. <https://influenza.rki.de/wochenberichte.aspx>, abgerufen am: 21.08.2020
- RKI. Influenza-Wochenbericht. 2021a. <https://influenza.rki.de/wochenberichte.aspx>, abgerufen am: 04.05.2021
- RKI. Beschluss und Wissenschaftliche Begründung der Ständigen Impfkommision (STIKO) für die Aktualisierung der Influenza-Impfempfehlung für Personen im Alter von ≥ 60 Jahren. *Epid Bull* 2021b; [http://dx.doi.org/10.25646/7655\(1\):3–25](http://dx.doi.org/10.25646/7655(1):3–25)
- RKI. Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut. *Epid. Bull.* 2021c; 34:1–63
- 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)
- 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. 2021. <https://www.rote-liste.de>, abgerufen am: 03.05.2021
- Skowronski DM, Janjua NZ, De Serres G, et al. Low 2012-13 influenza vaccine effectiveness associated with mutation in the egg-adapted H3N2 vaccine strain not antigenic drift in circulating viruses. *PLoS One* 2014;9(3):e92153
- 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
- Van de Sandt CE, Bodewes R, Rimmelzwaan GF, et al. Influenza B viruses: not to be discounted. *Future Microbiol* 2015;10(9):1447–65
- WHO. WHO empfiehlt für Senioren Durchimpfungsgrad von 75 % 2013. https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/255214/Infographic-vaccination-elderly-Ger.pdf, abgerufen am 20.08.2020
- 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: 03.05.2021
- 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
- Yang J, Zhang J, Han T, et al. Effectiveness, immunogenicity, and safety of influenza vaccines with MF59 adjuvant in healthy people of different age groups: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(7):e19095

Impressum

AUTOREN

Prof. Dr. med. Dr. phil. Martin Haditsch

TravelMedCenter Leonding,
Hochstrasse 6a, 4060 Leonding, Österreich

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS:

Präsentationen für: Baxter, Bayer, GSK, Novartis, Pfizer, Roche, (Sanofi Pasteur MSD,) Sigma Tau, Sanofi, MSD; Teilnahme bei "Advisory Boards" / in Expertengruppen für: Baxter, Gebro, GSK, Pfizer, (Sanofi Pasteur MSD,) Bavarian Nordic, Boehringer Ingelheim, Valneva, Sanofi; Finanzielle Unterstützung bei Konferenzteilnahme durch: Baxter, Bayer, GSK, Novartis, Pfizer, Roche, (Sanofi Pasteur MSD,) MSD; Vorstandsmitglied von / Teil des Organisationskommittees von Fortbildungsveranstaltungen der Österr. Gesellschaft für Reise- und Touristikmedizin (ASTTM) und der Österr. Gesellschaft für Tropenmedizin, Parasitologie und Migrationsmedizin (ÖGTPM), Co-Inhaber der Fa. medEXCITE; Kontakt mit: Baxter, Bayer, Gebro, GSK, MSD, Nobite, Novartis, Pfizer, Roche, (Sanofi Pasteur MSD,) Sigma Tau, Valneva, Sanofi

Prof. Dr. med. Klaus Wahle

Am Pastorenbusch 2, 48161 Münster

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS:

Teilnahme an Advisory Boards von GSK, Sanofi, Pfizer und Sequirus

Prof. emeritus Dr. med. Peter Wutzler

Hinter den Gärten 3, 99099 Erfurt

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS:

Teilnahme an Advisory Boards von Sanofi und GSK

Redaktion: Dr. Maren Klug | KW MEDIPOINT, Bonn

Satz: Lisa Sander | KW MEDIPOINT, Bonn

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

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 11.275€ (KW MEDIPOINT: 4.425€; MedLearning: 6.850€) finanziert.

Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung werden dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

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