

## Informationen für Ärzte: Wissenschaftliche Grundlagen zu den Empfehlungen für die Impfungen gegen Influenza und Pneumokokken sowie zur Sepsis

### Hintergrund:

Die Ständige Impfkommission (STIKO) hat 2016 ihre Empfehlungen zur Impfung gegen Influenza und Pneumokokken für die Zielgruppe der Senioren nach ihrer neuen, verbesserten Methodik bewertet und die Ergebnisse publiziert [1,7-10]. Die STIKO ist ein unabhängiges, vom Bundesministerium für Gesundheit berufenes Expertengremium, dessen Tätigkeit von der Geschäftsstelle beim Robert Koch-Institut koordiniert und beispielsweise durch systematische Analysen der Fachliteratur unterstützt wird. Die von der STIKO empfohlenen Impfungen sind Grundlage für die Schutzimpfungsrichtlinie (SI-RL) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) und werden mit Aufnahme in die SI-RL zur Pflichtleistung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in Deutschland. Die STIKO hat die Evidenz zur Influenza- und Pneumokokken-Impfung in Bezug auf verschiedene Endpunkte, relative und absolute Effekte sowie die Ergebnisse aus mathematischen Modellierungen zur Abschätzung der voraussichtlichen Effekte der Impfung auf Bevölkerungsebene bewertet.

### Zusammenfassung zur Influenza-Impfung:

Die STIKO hat existierende Reviews bewertet und aktualisiert (siehe Hintergrundpapier, S. 1618-1620) [1]. Im Gegensatz zum Cochrane Review wurden von den 8 randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) vier ausgeschlossen, da entweder ein monovalenter Impfstoff verwendet wurde oder die Vergleichsgruppe ebenfalls eine Intervention (z.B. Pneumokokken-Impfung) erhalten hatte. Die Qualität der Evidenz wurde nach der Methodik der „Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group“ beurteilt. Nach GRADE ist die Qualität der Evidenz ein Maß für das Vertrauen in die Korrektheit des Effektschätzers. Die Qualitätsbeurteilung erfolgt – getrennt für jeden einzelnen untersuchten Endpunkt – in 4 Stufen (hoch – moderat – niedrig – sehr niedrig). **Für Senioren liegt Evidenz von moderater bis hoher Qualität vor**, dass die Impfung vor laborbestätigten Influenzainfektionen schützt. **Die in RCTs gemessene Impfeffektivität von 50%** konnte in Beobachtungsstudien (35 Studien mit einem für die Influenza-Impfeffektivität besonders robusten Studiendesign) bestätigt werden. In Bezug auf die Sicherheit der Influenza-Impfstoffe zeigten sich in der Gruppe mit Influenza-Impfung zwar signifikant häufiger lokale unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) als in der Placebogruppe (z.B. Schmerzen, Schwellungen), nicht aber systemische UAWs (Fieber, Übelkeit, Kopfschmerzen) [2].

Auf Basis der Wirksamkeitsdaten aus den Metaanalysen und Surveillancedaten der Arbeitsgemeinschaft Influenza des RKI (<https://influenza.rki.de>) wurde mittels mathematischer Modellierung abgeschätzt, wie viele Influenza-Fälle mit dieser Impfung verhindert werden können [3]. Demnach werden durch die Impfung, der von der STIKO genannten Zielgruppen (u. a. Senioren sowie jüngere Personen mit Grundkrankheiten, in der Publikation „historic vaccination scenario“ genannt), **jedes Jahr schätzungsweise 400.000 Influenza-Fälle verhindert**. Aus Sicht der STIKO ist trotz der nur moderaten Impfeffektivität der Bevölkerungsnutzen der Impfung somit beträchtlich; zudem handelt es sich bei den Grippeimpfstoffen um sehr sichere und gut verträgliche Impfstoffe. Daher wird auch nach Neubewertung aller verfügbaren Evidenz weiterhin allen Personen ab dem Alter von 60 Jahren die jährliche Impfung gegen saisonale Influenza empfohlen.

GEFÖRDERT VOM

**AUTOREN:** Robert Koch-Institut; PD Dr. Ole Wichmann; Universitätsklinikum Jena, Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Prof. Dr. Mathias Pletz; Universitätsklinikum Jena, Institut für Allgemeinmedizin; Prof. Dr. Horst Christian Vollmar; Universitätsklinikum Jena, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Prof. Dr. Konrad Reinhart

In jüngerer Zeit findet sich zunehmend Evidenz dafür, dass es einen Zusammenhang zwischen einer Influenza-Infektion und Myokardinfarkt bzw. Schlaganfall gibt. Generell führen Infektionen zu Inflammation, und Inflammation spielt in der Pathogenese der Arteriosklerose eine entscheidende Rolle. Pathophysiologische Erklärungsansätze für die Assoziation zwischen Influenza und Infarkt sind sowohl Plaqueruptur und Aktivierung der Gerinnung durch pro-inflammatorische Zytokine als auch Hypoxie und Tachykardie, die zu Gefäßobstruktion und Sauerstoffmehrbedarf führen [4]. Eine zeitliche Assoziation mit kardiovaskulären Ereignissen ist schon seit längerem für Pneumonie und Influenza Infektionen (mit und ohne Pneumonie) bekannt. In einer kanadischen Studie fanden die Autoren eine erhöhte Rate für Myokardinfarkt in zeitlicher Abhängigkeit vom erfolgten Influenza-Nachweis [5]. Als „Risikointervall“ wurden die ersten 7 Tage nach dem Labornachweis definiert; ab Tag 7 nach Influenza-Nachweis wurde keine erhöhte Inzidenz mehr beobachtet. Auf Basis von schottischen Krankenkassendaten konnte unter hospitalisierten Patienten im Alter >40 Jahre ein signifikant erhöhtes Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall innerhalb von 28 Tagen nach einer Influenza-Infektion nachgewiesen werden [6].

Aufgrund dieser Daten kann davon ausgegangen werden, dass kardiovaskuläre Komplikationen für Influenza-assoziierte Todesfälle verantwortlich sind. Durch Impfung können Influenza-Infektionen effektiv verhindert und damit auch das Risiko für einen Influenza-assoziierten Herzinfarkt und Schlaganfall vermindert werden. Beobachtungsstudien und mittlerweile auch RCTs weisen auf die Protektion vor kardiovaskulären Ereignissen durch die Influenza-Vakzine hin [1, 4]. In einer Übersichtsarbeit zur Sekundärprävention des Myokardinfarktes wurde für die Influenzaimpfung eine ähnliche Effektstärke wie für Raucherentwöhnung, Statine und Antihypertensiva aufgezeigt [4]. Dies reflektiert auch die Indikationsimpfempfehlung der STIKO, nach der Personen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen jährlich gegen Influenza geimpft werden sollen. Die STIKO stuft die Qualität der Evidenz in Bezug auf den Schutz der Influenza-Impfung vor kardiovaskulären Ereignissen als hoch ein [1]. Der Zusammenhang zwischen Influenza und Herzinfarkt bzw. Schlaganfall und somit das präventive Potential der Influenza-Impfung in Bezug auf diese lebensbedrohlichen Komplikationen ist aber den meisten Menschen nicht hinreichend bekannt.

## Zusammenfassung zur Pneumokokken-Impfung:

Auch hier bewertete die STIKO 2016 alle Studien, die im Rahmen mehrerer systematischer Literaturrecherchen zum Thema Impfstoffsicherheit und –effektivität identifiziert werden konnten. Für die Altersgruppe der Senioren sind aktuell zwei Pneumokokken-Impfstoffe zugelassen: Ein 23-valenter Polysaccharid-Impfstoff (PPSV23) und ein 13-valenter Konjugat-Impfstoff (PCV13). Die Qualität der Evidenz in Bezug auf die Wirksamkeit der beiden Impfstoffe gegen die Endpunkte invasive Pneumokokken-erkrankung und Pneumokokken-Pneumonie wurde nach GRADE mit der **zweithöchsten Stufe „moderat“ bzw. mit der höchsten Stufe (“hoch”) bewertet**. Auf Basis der Metaanalysen beurteilt die STIKO die Effektivität von PPSV23 in Bezug auf den Schutz vor Pneumokokken-Pneumonie auf ca. 50% über einen Zeitraum von 5 Jahren [8-10]. Zur Abschätzung der epidemiologischen Effekte (Bevölkerungsnutzen) wurde unter Berücksichtigung der Impfeffektivität aus den Metaanalysen eine mathematische Modellierung durchgeführt [9]. Wenn in den 5 Jahren (2016 – 2020) entsprechend der aktuellen Impfquote 30 % der Personen, die 60 Jahre alt werden, einmalig mit PPSV23 geimpft werden, können über deren (statistische) Lebenszeit im Vergleich zu keiner Impfung kumulativ schätzungsweise 2.253 Hospitalisierungen und 270 Todesfälle durch Pneumokokken-Erkrankungen in Deutschland verhindert werden. Wenn alle 6 Jahre Auffrisch-Impfungen durchgeführt werden, steigt die Zahl auf 22.169 verhinderte Hospitalisierungen und 4.272 verhinderte Todesfälle.

GEFÖRDERT VOM

## Fazit:

Die Ergebnisse der mathematischen Modellierungen verdeutlichen, dass bei der Bewertung des Nutzens einer Impfung neben der Impfeffektivität auch die Häufigkeit der Erkrankung sowie mögliche Gemeinschaftseffekte (sog. Herdenschutz) berücksichtigt werden müssen. Die STIKO empfiehlt deshalb die jährliche Impfung gegen saisonale Influenza und die Impfung gegen Pneumokokken für alle Menschen ab dem Alter von 60 Jahren sowie für jüngere Menschen mit Risikofaktoren.

## Zusammenfassung zur Sepsis

Sepsis ist die schwerste Komplikation von Infektionserkrankungen [11] und die gemeinsame pathophysiologische Endstrecke von durch Multiorganversagen letal verlaufenden Infektionserkrankungen [12]. Die WHO macht in der Resolution zur Sepsis darauf aufmerksam, dass viele Infektionskrankheiten, die zu einer Sepsis führen können, durch Impfungen vermieden werden können [13]. Zu diesen Infektionen gehören u.a. Pneumonie, Cholera, Diphtherie, Meningitis, Gelbfieber und auch Masern.

Die häufigste Sepsisursache bei Kindern und Erwachsenen ist die Pneumonie [14,15]. Weltweit sterben jährlich ca. 935.000 Kinder unter 5 Jahre an einer Pneumonie. Es wird geschätzt, dass jährlich jeweils ca. 400.000, 200.000 bzw. 137.000 Todesfälle durch Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae Typ B und Influenza verursacht werden und mindestens ein Drittel der schweren Verläufe bzw. zwei Drittel dieser Todesfälle durch Impfungen gegen diese Erreger vermeidbar sind [16-20]. Die Verknüpfung der Aufklärung über Impfen und Sepsis soll diesen Zusammenhang laienverständlich darstellen und dazu beitragen, durch Impfungen vermeidbare Sepsistodesfälle zu verhindern.

## Hier können Sie sich die entsprechenden Publikationen downloaden:

### ***Publikationen zur Influenza-Impfung:***

1. Hintergrundpapier der STIKO: Evaluation der bestehenden Influenzaimpfempfehlung für Indikationsgruppen und für Senioren (Standardimpfung ab 60 Jahren). Bundesgesundheitsblatt 2016; 59: 1606–1622.  
[https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Begruendung/influenzaimpfempfehlung.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Begruendung/influenzaimpfempfehlung.pdf?__blob=publicationFile)
2. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE (2010) Vaccines for preventing influenza in the elderly. Cochrane Database Syst Rev 2:CD00487. 4  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20166072>
3. Weidemann F, Remschmidt C, Buda S, Buchholz U, Ultsch B, Wichmann O. Is the impact of childhood influenza vaccination less than expected: a transmission modelling study. BMC Infect Dis 2017; 17: 258.  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5387286/pdf/12879\\_2017\\_Article\\_2344.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5387286/pdf/12879_2017_Article_2344.pdf)
4. MacIntyre CR, Mahimbo A, Moa AM, Barnes M. Influenza vaccine as a coronary intervention for prevention of myocardial infarction. Heart 2016;102(24): 1953–6.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27686519>

**AUTOREN:** Robert Koch-Institut: PD Dr. Ole Wichmann; Universitätsklinikum Jena, Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Prof. Dr. Mathias Pletz; Universitätsklinikum Jena, Institut für Allgemeinmedizin: Prof. Dr. Horst Christian Vollmar; Universitätsklinikum Jena, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Prof. Dr. Konrad Reinhart

5. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med* 2018; 378(26): 2540-2541.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29365305>
6. Warren-Gash C, Blackburn R, Whitaker H, McMenemy J, Hayward AC. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. *Eur Respir J* 2018; 51: 1701794.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29563170>
7. Robert Koch Institut. Saisonale Influenzaimpfung: Häufig gestellte Fragen und Antworten.  
[https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/Influenza/faq\\_ges.html?nn=2375548](https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/Influenza/faq_ges.html?nn=2375548)

### **Publikationen zur Pneumokokken-Impfung:**

8. Ständige Impfkommission (STIKO): Wissenschaftliche Begründung für die Aktualisierung der Pneumokokken-Impfempfehlung für Senioren.  
[http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/36/Art\\_01.html](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/36/Art_01.html)
9. Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, Hummers-Pradier E, Wichmann O, Bogdan C. Effectiveness of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPV23) against Pneumococcal Disease in the Elderly: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2017; 12(1): e0169368.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5218810/pdf/pone.0169368.pdf>
10. Robert Koch Institut. Schutzimpfung gegen Pneumokokken: Häufig gestellte Fragen und Antworten.  
[https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/Pneumokokken/FAQ-Liste\\_Pneumokokken\\_Impfen.html?nn=2375548](https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/Pneumokokken/FAQ-Liste_Pneumokokken_Impfen.html?nn=2375548)

### **Publikationen zu Sepsis:**

11. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–810. doi:10.1001/jama.2016.0287  
<http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2492881>
12. Kissoon N, Daniels R, van der Poll T, Finfer S, Reinhart K. Sepsis-The Final Common Pathway to Death From Multiple Organ Failure in Infection. *Crit Care Med*. 2016;44(6):e446.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27182871>
13. Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S. Recognizing Sepsis as a Global Health Priority — A WHO Resolution. *N Engl J Med*. 2017;377(5):414-7.  
<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMp1707170>
14. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med*. 2007;33(4):606-18.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17323051>
15. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29(7):1303-10.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11445675>
16. Walker CLF, Rudan I, Liu L, Nair H, Theodoratou E, Bhutta ZA, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet*. 2013;381(9875):1405-16.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23582727>

17. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*. 2009;374(9693):893-902.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19748398>
18. Watt JP, Wolfson LJ, O'Brien KL, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by *Haemophilus influenzae* type b in children younger than 5 years: global estimates. *The Lancet*. 2009;374(9693):903-11.  
[http://www.who.int/immunization/diseases/hib/GBD\\_Hib.pdf](http://www.who.int/immunization/diseases/hib/GBD_Hib.pdf)
19. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9725):1545-55.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2864404/>
20. Nair H, Brooks WA, Katz M, Roca A, Berkley JA, Madhi SA, et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011;378(9807):1917-30.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22078723>