

7. Kleinman S, Busch MP, Hall L, et al. False-positive HIV-1 test results in a low-risk screening setting of voluntary blood donation. *Retrovirus Epidemiology Donor Study*. *JAMA* 1998; 280: 1080–85
8. Marcus U, Rockstroh J, Schmidt RE für den Expertenworkshop GWB und DAIG. HIV-Testung: Empfehlungen zur Verbesserung der aktuellen Situation – Ergebnisse eines Expertenworkshops. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135: 1201–1202
9. Gesundheit.gv.at – Öffentliches Gesundheitsportal Österreichs. HIV-Infektionen in Österreich. <https://www.gesundheit.gv.at/Portal.Node/ghp/public/content/VerbreitungHIV>
- AIDS_hk.html (letzter Zugriff am 20.10.2014)
10. AWMF: Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/055-0011_S2k_Antiretrovirale_Therapie_der_HIV-Infektionen_2012-10.pdf (letzter Zugriff am 20.10.2014)



Influenza-Impfung für alle?

Influenza Vaccination for All?

Andreas Sönnichsen

Frage

Die Grippezeit steht vor der Tür. Welchen meiner Patienten soll ich die Influenza-Impfung empfehlen?

Antwort

Die Influenza-Impfung hat bei gesunden Erwachsenen nur eine mäßiggradige Effektivität im Hinblick auf die Verhinderung von Influenza-ähnlichen Erkrankungen bzw. einer mikrobiologisch nachweisbaren Influenza. Diese Effektivität beschränkt sich auf Jahre, in denen eine hohe Übereinstimmung zwischen Impfvirus und Wildvirus besteht. Bei gesunden Erwachsenen hat die Impfung allenfalls Auswirkungen auf die Erkrankungsrate. Komplikationen werden durch die Impfung nicht verhindert, und es ist weder eine Krankheitsverkürzung noch eine nennenswerte Verminderung des Verlusts von Arbeitstagen zu erwarten. Bei älteren Patienten führt die Impfung bei guter Übereinstimmung zwischen Wildvirus und Impfvirus zu einer Reduktion von Erkrankungsrate, Komplikationen und Influenza-assoziiierter Mortalität. Ähnliches dürfte für chronisch Kranke gelten, wobei hier die Evidenzlage aufgrund fehlender qualitativ hochwertiger Studien unbefriedigend ist. Die Sicherheit der Influenza-Impfung im Hinblick auf schwere unerwünschte Wirkungen ist ausreichend. Leichtere unerwünschte Wirkungen (lokale Irritation und grippeähnliche Symptome) treten jedoch bei Geimpften signifikant häufiger auf.

Question

The influenza season lies ahead of us. To which patients should I recommend influenza vaccination?

Answer

The influenza vaccination is of limited effect in healthy adults regarding the prevention of influenza like infections or microbiologically proven influenza. The effect is only present in seasons with high antigenic matching between vaccine and wild-type virus. Complications, working days lost and illness days are not influenced in healthy adults. In older people the influenza vaccination is effective regarding influenza-like infections, proven influenza, complications, hospitalization and influenza-associated death. Again the effectiveness is limited to good matching between vaccine and wild-type. Similar results can be expected for the chronically ill, but evidence is limited by a lack of high quality studies. The safety of the influenza vaccination regarding serious adverse events is satisfactory. Minor adverse events (local effects of the injection or flu-like symptoms) are significantly more frequent in those vaccinated.

In der noch verfügbaren, aber in Überarbeitung befindlichen AWMF-S3-Leitlinie Tiefe Atemwegsinfektionen [1] wird die alljährliche herbstliche Influenza-Impfung mit Empfehlungsgrad A für alle Personen mit einem erhöhten Risiko für Influenza-Komplikationen (Tab. 1) empfohlen. Die Empfehlung stützt sich in erster Linie auf Studien, in denen die Immunantwort nach Impfung im Vergleich zu keiner Impfung getestet wurde, sodass sich die Frage stellt, ob durch die Impfung tatsächlich Influenza-Infektionen und vor allem Komplikationen der Influenza bis hin zu Todesfällen verhindert werden.

Die Evidenzlage zu unterschiedlichen Indikationen der Influenza-Impfung wurde in den vergangenen Jahren in mehreren Cochrane Reviews und zahlreichen Einzelstudien umfassend analysiert. Hier werden folgende Personengruppen unterschieden:

- Gesunde Erwachsene
- Ältere Personen
- Chronisch Kranke (Herz-, Lungen-, Leber- und Nierenerkrankungen; Diabetes mellitus)

Gesunde Erwachsene

In einen kürzlich erschienenen Cochrane Review zur Effektivität der Influenza-Impfung bei gesunden Erwachsenen [2] konnten insgesamt 90 Studien eingeschlossen werden, davon 69 kontrollierte klinische Studien (überwiegend randomisierte kontrollierte Studien [RCTs] oder quasi-RCTs) mit insgesamt 70.000 Teilnehmern; 27 Kohortenstudien mit etwa 8 Mio. Teilnehmern; 20 Fall-Kontroll-Studien mit etwa 25.000 Teilnehmern. Es wurden nur Studien eingeschlossen, bei denen mehr als 75 % der Teilnehmer im Altersbereich von 16 bis 65 Jahren lagen. Durch die parenterale Impfung mit inaktiviertem Impfstoff kam es zu einer Risikoreduktion um 16 % (95%-Konfidenzintervall 5–25 %) für eine Influenza-ähnliche Erkrankung, entsprechend einer absoluten Risikoreduktion von 2,5 % und einer „Number needed to vaccinate“ (NNV) von 40 (95%-KI 26–128). Um einen Fall mit mikrobiologisch nachgewiesener Influenza zu verhindern, müssen sogar 71 (95%-KI 64–80) Personen geimpft

Alter > 60 Jahre
Wohnsitz im Seniorenheim
Chronische kardiale, pulmonale, Leber- oder Nierenerkrankung
Diabetes mellitus
Personen mit angeborenem oder erworbenem Immundefekt
Personen mit erhöhter Gefährdung durch erhöhte Exposition (z.B. medizinisches Personal)

Tabelle 1 Personen, für die eine jährliche Influenza-Impfung von STIKO und AWMF empfohlen wird

Unerwünschte Wirkung	Relatives Risiko	95%-Konfidenz-Intervall
Lokale Schmerzen im Bereich der Injektion	3,13	2,44–4,02
Erythem im Bereich der Injektion	2,59	1,77–3,78
Induration im Bereich der Injektion	4,28	1,25–14,67
Myalgien, Gliederschmerzen	1,77	1,40–2,24
Fieber	1,54	1,22–1,95
Kopfschmerzen	1,17	1,01–1,36
Müdigkeit	1,23	1,07–1,42
Krankheitsgefühl	1,51	1,18–1,92

Tabelle 2 Unerwünschte Wirkungen der Influenza-Impfung mit inaktiviertem Impfstoff

werden. Die Wirksamkeitsdaten beziehen sich ausschließlich auf Studien, in denen der verwendete Impfstoff mit den in der jeweiligen Saison erkrankungsauslösenden Wildtypen des Influenza-Virus übereinstimmte. Dies ist aufgrund der Unvorhersehbarkeit von Antigen-Drift und -Shift nicht immer der Fall.

Je nach angewandter statistischer Methode kam es bei den Geimpften zu einer fraglich signifikanten und kaum relevanten Reduktion um 0,04 verlorene Arbeitstage (95%-KI –0,06 bis –0,01 für fixed effects und –0,14 bis +0,06 für random effects). Über alle Studien hinweg zeigte sich keine signifikante Krankheitsverkürzung durch die Impfung. Auch die Hospitalisierungsrate wurde durch die Impfung nicht beeinflusst. Hinsichtlich des Auftretens einer Influenza-Pneumonie und eines Einflusses auf die Mortalität liegen keine verwertbaren Daten vor, da diese Ereignisse in den vorliegenden Studien zu selten auftraten. Allerdings kamen bei den Geimpften diverse leichtere uner-

wünschte Wirkungen signifikant häufiger vor (Tab. 2).

Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen (z.B. Guillain-Barré-Syndrom) kamen insgesamt sehr selten vor, sodass sich kein signifikanter Unterschied zwischen Geimpften und Nicht-Geimpften zeigen ließ.

Die Aussagekraft der vorhandenen Studien wird durch drei Faktoren geschwächt:

- Etwa ein Drittel der Studien wurde von der Industrie in Auftrag gegeben und finanziert.
- Die Studienheterogenität ist groß.
- Die Qualität der Studien ist insgesamt unbefriedigend.

Personen über 65 Jahren

In einen Cochrane Review zur Beurteilung der Effektivität und Sicherheit der Influenza-Impfung bei Personen > 65 Jahren [3] wurden 75 Studien eingeschlossen, davon 67 zur Frage der Effektivität, sieben zur Frage der Sicherheit und eine randomisiert kontrollierte Stu-

die (RCT) zu beiden Fragestellungen. Dieser RCT umfasste mit 1348 Teilnehmern zu wenige Probanden, um verlässliche Aussagen hinsichtlich der Komplikationsraten abzuleiten.

Von den 68 Effektivitätsstudien waren 5 RCTs, 51 Kohortenstudien und 12 Fall-Kontroll-Studien. 4 der 5 RCTs waren von minderer Qualität, und die Studienheterogenität war so groß, dass nur über zwei der Studien eine sinnvolle Metaanalyse möglich war. In dieser zeigte sich eine mäßiggradige Effektivität in der Verhinderung einer Influenza-ähnlichen Erkrankung (Risikoreduktion 43 %; 95%-KI 21–58 %, absolute Risikoreduktion 4,4 %, NNV 23) und einer mikrobiologisch nachgewiesenen Influenza (RR 58 %; 95%-KI 34–73 %, absolute Risikoreduktion 3,4 %, NNV 29). Die Effektivitätsdaten haben auch hier nur bei Übereinstimmung von Impf- und Wildtyp Gültigkeit.

In den Kohortenstudien, die Bewohner von Seniorenheimen analysierten, zeigte sich eine gepoolte Risikoreduktion von 23 % (95%-KI 6–36%) für Influenza-ähnliche Erkrankung, während sich für das Auftreten einer mikrobiologisch nachgewiesenen Influenza kein signifikanter Effekt nachweisen ließ (RR 1,04; 95%-KI 0,43–2,51). Das Risiko für Pneumonien wurde in Heimbewohnern durch Impfung um 46 % gesenkt (95%-KI 30–58 %), das Risiko für Hospitalisierung um 45 % (95% KI 16–64 %). Todesfälle durch nachgewiesene Influenza oder Pneumonie konnten durch

die Impfung um 42 % (95%-KI 17–59 %) reduziert werden. Wiederum war die antigene Übereinstimmung von inaktiviertem Impfvirus und saisonalem Wildtyp Voraussetzung für den Nutzen.

In den Kohortenstudien, die ältere, zu Hause lebende Personen inkludierten, konnte keine signifikante Risikoreduktion für Influenza-ähnliche Erkrankung, mikrobiologisch nachgewiesene Influenza, Influenza-Pneumonie und Tod durch Influenza oder Pneumonie nachgewiesen werden. Allerdings kam es durch die Impfung zu einer Risikoreduktion um 26 % (95%-KI 12–38 %) für Hospitalisierung und von 42 % (95%-KI 24–55 %) für die Gesamtmortalität, wobei auch hier wieder Impf- und Wildvirus übereinstimmen mussten.

Chronisch Kranke

In einer Subgruppenanalyse des oben dargestellten Cochrane Reviews [3] wurden zu Hause lebende ältere (> 65 Jahre) Personen mit chronischen Erkrankungen (Herz-, Lungen-, Leber-, Nierenerkrankung, Diabetes mellitus, Malignom) untersucht. Es zeigte sich nur ein günstiger Effekt hinsichtlich der Gesamtmortalität (RR 61 %; 95%-KI 3–84 %). Das Ergebnis ist aber wegen ausgeprägter Studienheterogenität kaum verwertbar.

Insgesamt kommen die Cochrane Autoren zu dem Schluss, dass die vorliegende Studienevidenz aufgrund mangelhafter Studienqualität und großer

Studienheterogenität nicht ausreicht, um einen positiven Effekt der Influenza-Impfung als verlässlich nachgewiesen zu betrachten. Die Autoren fordern daher die Durchführung einer großen, qualitativ hochwertigen, nicht durch die Industrie finanzierten, randomisiert kontrollierten Studie bei älteren und chronisch kranken Menschen.

Generell ist hinsichtlich der Bewertung der Effektivität der Influenza-Impfung anzumerken, dass die in den Studien typische isolierte Betrachtung von „Effektivität“ bei hoher Übereinstimmung zwischen Impfvirus und Wildvirus der betreffenden Influenza-Saison zu einer deutlichen Überschätzung des Impfnutzens führt. Auf den Seiten des Centers for Disease Control (CDC) kann man sich umfassend über dieses Problem informieren [4]. Der Grippe-Impfstoff für die Saison 2014/2015 beinhaltet beispielsweise die drei Virus-Typen A/California/7/2009 (H1N1) pdm09-like virus, A/Texas/50/2012 (H3N2)-like virus und B/Massachusetts/2/2012-like virus. Es ist aber aufgrund des Antigen-Drifts (seltener auch Antigen-Shift) nicht vorhersehbar, ob die Antigenstruktur der Wildviren, die 2014/2015 möglicherweise auftreten werden, tatsächlich soweit mit der Antigenstruktur der inaktivierten Impfstoff-Viren übereinstimmt, dass ein hinreichender Impfschutz erwartet werden kann [4]. Dies kann immer erst während des Influenza-Ausbruchs untersucht und dokumentiert werden. Die Impfung ist also auch ein bisschen Lotteriespiel!

Literatur

1. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Deutsche Gesellschaft für Infektiologie, Kompetenznetzwerks CAPNETZ. S3-Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen tiefen Atemwegsinfektionen (akute Bronchitis, akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis, Influenza und andere respiratorische Virusinfektionen) sowie ambulant erworbener Pneumonie. AWMF-Register-Nr. 082-001. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-001L_S3_Atemwegsinfektionen_Pneumonie_2009_abgelaufen.pdf (letzter Zugriff am 21.10.2014)
2. Demicheli V, Jefferson T, Al-Ansary LA, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 3. Art. No.: CD001269. DOI: 10.1002/14651858.CD001269.pub5
3. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 2. Art. No.: CD004876. DOI: 10.1002/14651858.CD004876.pub3
4. Center for Disease Control. What you should know for the 2014–2015 Influenza Season. <http://www.cdc.gov/flu/about/season/flu-season-2014-2015.htm> (letzter Zugriff am 21.10.2014)