

Redaktion

M. Gosch, Nürnberg
H.-J. Heppner, Schwelm
W. Hofmann, Neumünster



CrossMark



Online teilnehmen

3 Punkte sammeln auf CME.SpringerMedizin.de

Teilnahmemöglichkeiten

Die Teilnahme an diesem zertifizierten Kurs ist für 12 Monate auf CME.SpringerMedizin.de möglich. Den genauen Teilnahmeschluss erfahren Sie dort.

Teilnehmen können Sie:

- als Abonnent dieser Fachzeitschrift,
- als e.Med-Abonnent.

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist zertifiziert von der Ärztekammer Nordrhein gemäß Kategorie D und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Es werden 3 Punkte vergeben.

Anerkennung in Österreich

Gemäß Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die auf CME.SpringerMedizin.de erworbenen Fortbildungspunkte von der Österreichischen Ärztekammer 1:1 als fachspezifische Fortbildung angerechnet (§26(3) DFP Richtlinie).

Kontakt

Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

CME Zertifizierte Fortbildung

A. Kwetkat^{1,2} · A. Leischker^{2,3} · H. J. Heppner^{2,4,5}

¹ Klinik für Geriatrie, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

² Arbeitsgruppe Impfen, Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e. V. (DGG), Berlin, Deutschland

³ Klinik für Geriatrie, Alexianer Krefeld, Krefeld, Deutschland

⁴ Lehrstuhl für Geriatrie, Universität Witten/Herdecke, Witten, Deutschland

⁵ Geriatrische Klinik und Tagesklinik, Helios Klinikum Schwelm, Schwelm, Deutschland

Influenza: besondere Aspekte im höheren Lebensalter

Zusammenfassung

Jährlich erkranken bis zu 20 % der Bevölkerung in Deutschland an Influenza. Sie ist für Ältere mit einer deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden. Auf die Gruppe der ≥60-Jährigen entfallen 90 % der Todesfälle. Vor allem der Virusstamm A(H3N2) ist von Bedeutung. Die Alterung des Immunsystems, Immunseneszenz, führt zum Anstieg der Infektionsanfälligkeit und ist am Symptomwandel beteiligt. Darüber werden eine verzögerte Diagnostik und Therapie begünstigt. Ferner verursacht Immunseneszenz eine Wirksamkeitsabschwächung von Impfungen. Im Vergleich zu den Standardvakzinen stärker immunogene Impfstoffe, wie adjuvantierte Vakzine oder Impfstoffe mit erhöhtem Antigengehalt, sind somit zur Prävention besonders geeignet. Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt die Impfung gegen saisonale Influenza für ≥60-Jährige als Standard- sowie für Pflegeheimbewohner, Schwangere und chronisch Kranke als Indikationsimpfung. Für die kommende Grippesaison 2018/19 hat die STIKO erstmals quadrivalente (tetravalente) Impfstoffe empfohlen.

Schlüsselwörter

Orthomyxoviridae · Immunseneszenz · Quadrivalente Influenzavakzine · Immunologische Adjuvanzen · Empfehlungen zur Gesundheitsplanung

Die saisonale Grippeerkrankung zeigt beim älteren Menschen häufig keine influenzatypische Symptomatik

Die oberflächlichen Glykoproteine stellen die wesentliche Basis der antigenen Eigenschaften dar

Lernziele

Nach der Lektüre dieses Beitrags ...

- können Sie die klinisch relevanten Aspekte der Influenzavirusstämme beschreiben.
- sind Ihnen die Details zu Übertragung, Inkubation und klinischer Symptomatik geläufig.
- sind Sie in der Lage, die Gründe für das besondere Risiko älterer Patienten zu benennen.
- können Sie Ihren Patienten die aktuellen Empfehlungen zur Influenzaimpfung für Senioren erklären.
- kennen Sie die in Deutschland zur Verfügung stehenden Impfstoffe.

Einleitung

Jährlich erkranken je nach Virustyp bis zu 20% der Bevölkerung in Deutschland an Grippe. Die saisonale Grippeerkrankung zeigt beim älteren Menschen häufig nicht die influenzatypische Symptomatik mit plötzlichem Erkrankungsbeginn, hohem Fieber sowie Muskel-, Kopf- und Gliederschmerzen. Eher präsentiert sich ein **oligosymptomatisches Bild**, was zur verzögerten Diagnosestellung führen kann. In Pflegeeinrichtungen kann sich die virale Infektion oftmals rasch unter Bewohnern und ungeimpftem Pflegepersonal ausbreiten und erhöht nicht nur die Mortalität, sondern resultiert auch in einer Verschlechterung der Alltagsaktivitäten, einem Körpergewichtsverlust und dem Auftreten von Dekubitalulzera [1].

Erreger

Erreger der Influenza beim Menschen gehören zur Familie der **Orthomyxoviren**. Epidemiologisch relevant sind die Influenza-A- und Influenza-B-Viren. Die oberflächlichen Glykoproteine Hämagglutinin (HA) und Neuraminidase (NA) sind die wesentliche Basis der antigenen Eigenschaften und relevant für die Virusreplikation [2]. Sie bedingen die Unterscheidung des Influenza-A-Virus in die für den Menschen relevanten Subtypen:

- A(H1N1),
- A(H2N2) und
- A(H3N2).

Influenza: special aspects in old age

Abstract

In Germany up to 20% of the population are affected by influenza every year. Particularly for the elderly, influenza is related to high morbidity and mortality and 90% of deaths are related to the group of 60 years and older. In this context, seasonal influenza caused by influenza A (H3N2) viruses is exceedingly relevant for the elderly. The aging of the immune system, immunosenescence, is well documented as the cause of increased susceptibility to infection and change of typical symptoms. This can cause a delay in diagnosing and treatment of influenza infections. Furthermore, immunosenescence can lead to decreased efficacy of vaccination. Adjuvanted vaccines and vaccines with higher antigen content cause an enhanced immune response and are therefore especially suitable for prevention. The Standing Vaccination Committee (STIKO) recommends vaccination against seasonal influenza for all persons 60 years of age and over as well as for nursing home residents, pregnant women and chronically ill patients. For the coming influenza season 2018/19, the STIKO generally recommends the administration of quadrivalent (tetraivalent) vaccines for the first time.

Keywords

Orthomyxoviridae · Immunosenescence · Quadrivalent influenza vaccine · Immunologic adjuvants · Recommendations, health planning

Für das Influenza-B-Virus werden antigenetisch 2 beim Menschen parallel kursierende Linien – Victoria und Yamagata – unterschieden.

Durch Punktmutationen in den viralen HA- und NA-Genen kommt es zu ständigen Veränderungen, die als **Antigen-Drift** bezeichnet werden. Dieser bedingt die Notwendigkeit der jährlichen Anpassung des Grippeimpfstoffs und ermöglicht die Entstehung von saisonalen Epidemien. Der Antigen-Shift hingegen kommt ausschließlich beim Influenza-A-Virus als sporadisches Ereignis vor. Er führt zur Entstehung eines **neuartigen Influenzavirus**, gegen das keine oder nur geringe Immunität in der Bevölkerung besteht [2]. Ist dieses Virus ausreichend pathogen mit einer effizienten Übertragung von Mensch zu Mensch, können Pandemien entstehen. In den letzten 100 Jahren gab es folgende 4 Influenzapandemien:

- 1918: spanische Grippe (H1N1),
- 1957: asiatische Grippe (H2N2),
- 1968: Hong-Kong-Grippe (H3N2) und
- 2009: Schweinegrippe (H1N1).

Letztere entstand durch eine Neusortierung des genetischen Materials des Influenzavirus in Schweinen [2].

Klinische Symptomatik

Typisch ist der plötzliche Erkrankungsbeginn mit Fieber, Husten oder Halsschmerzen, Muskel-, Kopf- und Gliederschmerzen. Die Symptomatik kann im Alter durch die Immunseneszenz, die Alterung des Immunsystems, auch oligosymptomatisch sein. So kann Fieber bei älteren Patienten vollständig fehlen, und unspezifische Symptome wie allgemeine Schwäche, Adynamie und funktionelle Verschlechterung sowie neu aufgetretene oder zunehmende Verwirrtheit können führend sein. Auch können im Rahmen der häufig bestehenden Multimorbidität Begleiterkrankungen wie chronische Lungenerkrankungen, Diabetes mellitus oder Herzinsuffizienz dekompensieren. Nicht selten kommt es zu einer bakteriellen Pneumonie durch **Superinfektion**, die eine erneute Verschlechterung der Symptomatik nach 4 bis 14 Tagen bewirkt [3]. Zu den häufigsten Erregern zählen Pneumokokken, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* oder auch gramnegative Erreger [3].

Ansteckungsfähigkeit

Die Ausscheidung vermehrungsfähiger Viren beträgt etwa 4 bis 5 Tage nach dem Auftreten der ersten Symptome. Bei vorerkrankten hospitalisierten Patienten ist von einer mittleren **Ausscheidungsdauer** von 7 Tagen auszugehen. In dieser Zeit sind entsprechende Isolierungsmaßnahmen vorzunehmen [4]. Kinder erkranken besonders häufig an Influenza. Sie scheiden die Influenzaviren über etwa 10 Tage aus. Für alte Menschen ist das relevant, da sie sich bei ihren erkrankten Enkeln anstecken können. Seit 2017 empfiehlt die Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut (RKI) daher die Impfung gegen saisonale Influenza auch für alle, die alte Menschen betreuen – einschließlich pflegender Familienangehöriger.

Morbidität und Mortalität

Die Grippe ist die Infektion mit der höchsten **bevölkerungsbezogenen Sterblichkeit**. Nach Daten des RKI verstarben während der Grippewelle 2015/2016 in Deutschland mehr als 20.000 Menschen zusätzlich. Das sind nach Angaben des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2016 mehr als 6-mal so viele wie im Straßenverkehr. Dabei sind 80–90 % der Influenzatoten älter als 65 Jahre. Ebenso relevant ist jedoch, dass Pflegeheimbewohner nach überlebter Infektion oft von einer anhaltenden Verschlechterung der Alltagsaktivitäten betroffen sind [1].

Diagnostik

Die klinische Diagnose ist einerseits durch die unterschiedliche Ausprägung der Symptomatik erschwert, andererseits durch die Ähnlichkeit zu anderen Infektionen der oberen Atemwege

Der Antigen-Shift kommt ausschließlich beim Influenza-A-Virus als sporadisches Ereignis vor

Im Rahmen der häufig bestehenden Multimorbidität alter Patienten können Begleiterkrankungen dekompensieren

Erkrankte Enkel stellen für alte Menschen eine häufige Infektionsquelle dar

Es sind 80–90 % der Influenzatoten älter als 65 Jahre

Die Therapie sollte innerhalb von 48 h nach Symptombeginn einsetzen

Gründliches Händewaschen mit Wasser und Seife ist eine wirksame Maßnahme zur Reduktion des Infektionsrisikos

In Krankenhäusern sind zum Infektionsschutz der Mitarbeiter die Empfehlungen der KRINKO umzusetzen

Im Sinne des Arbeitsschutzes sind die Technischen Regeln für Biologische Arbeitsstoffe TRBA 250 zu beachten

Der quadrivalente Impfstoff gegen saisonale Influenza soll die aktuelle, von der WHO empfohlene Antigenkombination enthalten

[5]. Die erregerspezifische Diagnostik erfolgt über die **Polymerase-Kettenreaktion** (PCR) aus Rachenspülwasser, Rachen-/Nasenabstrich oder auch als „Point-of-care“-Schnelltest [6].

Therapie

Neben der symptomatischen Therapie sollte gemäß der Empfehlung des RKI bei einem erhöhten Risiko für schwere Verläufe, wie es bei multimorbiden Älteren gegeben ist, eine antivirale Therapie mit **Neuraminidasehemmern** erwogen werden. Sie sollte am besten innerhalb von 48 h nach Symptombeginn einsetzen. Dabei sind die Dosierung und das Dosierungsschema der jeweiligen Fachinformation zu entnehmen. Bei Anzeichen einer bakteriellen Superinfektion sind zusätzlich **Antibiotika** indiziert.

Prävention

Neben Maßnahmen zur Standardhygiene stellt die Impfung die wesentlichste Präventionsmaßnahme dar. Das Influenzavirus ist umhüllt und dadurch empfindlich gegenüber Tensiden. Gründliches Händewaschen mit Wasser und Seife ist deshalb eine wirksame Maßnahme zur Reduktion des Infektionsrisikos. Wenn kein Wasser verfügbar ist, können alkoholbasierte Händedesinfektionsmittel und -gels verwendet werden. Zumindest während der Influenzasaison sollte darauf geachtet werden, nicht die Augen oder die Schleimhäute mit nichtdesinfizierten Händen zu berühren. Wenn möglich, sollte zu Infizierten ein Mindestabstand von 1 m eingehalten werden, da in diesem Bereich eine **Tröpfcheninfektion** möglich ist.

In Krankenhäusern sind zum Infektionsschutz der Mitarbeiter die Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) zur Infektionsprävention im Rahmen der Pflege und Behandlung von Patienten mit übertragbaren Krankheiten umzusetzen. Daher ist dort das Tragen einer **persönlichen Schutzausrüstung** (Schutzkittel, Einmalhandschuhe und direkt anliegender mehrlagiger Mund-Nasen-Schutz sowie Schutzbrille) bei Betreten des Patientenzimmers obligat.

Des Weiteren sind im Sinne des Arbeitsschutzes die Technischen Regeln für Biologische Arbeitsstoffe TRBA 250 [7] zu beachten, die besagen, dass bei Tätigkeiten direkt am Patienten oder in dessen Nähe auch der Patient einen **Mund-Nasen-Schutz** tragen sollte, insbesondere wenn die Mitarbeiter Hustenstößen der Patienten ausgesetzt sind. In Situationen, bei denen der Patient keinen Mund-Nasen-Schutz anlegen kann oder möchte (z. B. schwere Atemnot, Incompliance bei Demenz oder Delir u. Ä.) ist bei patientennahen Tätigkeiten das Tragen einer „Filtering-face-piece“ (FFP)-2-Maske zum Schutz der Mitarbeiter empfohlen.

Aktuelle Impfeempfehlung der Ständigen Impfkommision

Die STIKO rät zur **jährlichen Impfung** im Herbst mit einem Impfstoff, der die aktuelle, von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfohlene Antigenkombination enthält, als Standardimpfung aller Personen im Alter ab 60 Jahre sowie als Indikationsimpfung bei bestimmten Personengruppen ([8]; **Tab. 1**). Zu Letzteren zählen neben Pflegeheimbewohnern auch Personen mit chronischen Grunderkrankungen wie Diabetes mellitus, chronischen Erkrankungen der Atmungsorgane, des Herz-Kreislauf-Systems oder Nierenerkrankungen [8]. Mittlerweile hat die STIKO ihre Influenzaimpfempfehlung präzisiert und legt für die Impfung gegen saisonale Influenza nun den Einsatz eines quadrivalenten Influenzaimpfstoffs mit aktueller, von der WHO empfohlener Antigenkombination für die vorgenannten Personengruppen nahe [9]. Dies gilt also auch für multimorbide Ältere. Es ist jedoch zu bedenken, dass diese Empfehlung nichts an der schlechteren Immunantwort der Älteren auf Impfungen ändert. Ferner ist bei Älteren die Krankheitslast der Influenza v. a. durch den Stamm A(H3N2) bedingt. In Jahren, in denen v. a. die B-Stämme krankheitsauslösend sind, zeigen sich die Älteren meist kaum betroffen [10].

Auch für medizinisches Personal empfiehlt die STIKO die jährliche Influenzaimpfung als Indikationsimpfung. Ziel ist neben dem Schutz des Personals vor einer Infektion auch der Schutz der Patienten vor einer Infektion durch das Personal. Die „Onlinebefragung von Klinikpersonal zur Influenzaimpfung“ (OKaPII-Studie, [11]) macht jedoch die unzureichende Umsetzung dieser Empfehlung auch in Deutschland mit Impfraten zwischen 56 % der teilnehmenden Ärzte (bei

Tab. 1 Empfehlungen der Ständigen Impfkommission zur Influenzaimpfung [8]

S	Personen ≥ 60 Jahre	Jährliche Impfung im Herbst mit einem inaktivierten Impfstoff mit aktueller, von der WHO empfohlener Antigenkombination
I	Alle Schwangeren ab 2. Trimenon, bei erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens ab 1. Trimenon	Impfung mit einem inaktivierten Impfstoff mit aktueller, von der WHO empfohlener Antigenkombination
	Personen jeden Alters mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens, wie z. B.	Jährliche Impfung im Herbst mit einem Impfstoff mit aktueller, von der WHO empfohlener Antigenkombination
	– Chronische Krankheiten der Atmungsorgane (einschließlich Asthma und COPD)	Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis einschließlich 17 Jahren können mit inaktiviertem Impfstoff oder mit einem attenuierten Influenzalebendimpfstoff (LAIV) geimpft werden, sofern keine Kontraindikation besteht (s. Fachinformation). Bei Hindernissen für eine Injektion (z. B. Spritzenphobie, Gerinnungsstörungen) sollte präferenziell LAIV verwendet werden
	– Chronische Herz-Kreislauf-, Leber- und Nierenkrankheiten	
	– Diabetes mellitus und andere Stoffwechselkrankheiten	
	– Chronische neurologische Krankheiten, z. B. multiple Sklerose mit durch Infektionen getriggerten Schüben	
	– Personen mit angeborener oder erworbener Immundefizienz mit T- und/oder B-zellulärer Restfunktion bzw. Immunsuppression	
	– HIV-Infektion	
Bewohner von Alters- oder Pflegeheimen		
Personen, die als mögliche Infektionsquelle im selben Haushalt lebende oder von ihnen betreute Risikopersonen gefährden können. Als Risikopersonen gelten Personen mit Grundkrankheiten, bei denen es Hinweise auf eine deutlich reduzierte Wirksamkeit der Influenzaimpfung gibt, wie z. B. aufgrund dialysepflichtiger Niereninsuffizienz oder angeborener oder erworbener Immundefizienz bzw. -suppression		
B	Personen mit erhöhter Gefährdung, z. B. medizinisches Personal, Personen in Einrichtungen mit umfangreichem Publikumsverkehr sowie Personen, die als mögliche Infektionsquelle für von ihnen betreute Risikopersonen fungieren können	Jährliche Impfung im Herbst mit einem inaktivierten Impfstoff mit aktueller, von der WHO empfohlener Antigenkombination
	Personen mit erhöhter Gefährdung durch direkten Kontakt zu Geflügel und Wildvögeln ^a	–
R/I	Für Reisende ab 60 Jahren und die unter I (Indikationsimpfung) genannten Personengruppen, die nicht über einen aktuellen Impfschutz verfügen, ist die Impfung generell empfehlenswert, für andere Reisende ist eine Influenzaimpfung nach Risikoabwägung entsprechend Exposition und Impfstoffverfügbarkeit sinnvoll	Impfung mit einem Impfstoff mit aktueller, von der WHO empfohlener Antigenkombination
I	Wenn eine schwere Epidemie aufgrund von Erfahrungen in anderen Ländern droht oder nach deutlichem Antigen-Drift bzw. Antigen-Shift zu erwarten ist und der Impfstoff die neue Variante enthält	Entsprechend den Empfehlungen der Gesundheitsbehörden

HI „human immunodeficiency virus“, WHO World Health Organization, COPD chronisch obstruktive Lungenerkrankung

^aEine Impfung mit saisonalen humanen Influenzaimpfstoffen bietet keinen direkten Schutz vor Infektionen durch den Erreger der aviären Influenza, sie kann jedoch Doppelinfektionen mit den aktuell zirkulierenden Influenzaviren verhindern (s. auch TRBA 608 des Ausschusses für biologische Arbeitsstoffe [ABAS] unter www.baua.de > Themen von A–Z > Biologische Arbeitsstoffe > Technische Regeln für Biologische Arbeitsstoffe [TRBA])

einer Responserate von 19,2 %) und 27,2 % der therapeutischen Berufe (Responserate von 4,4 %) deutlich. Daher wird immer wieder eine **Impfpflicht** diskutiert.

Zusätzlich haben epidemiologische Untersuchungen in den letzten Jahren gezeigt, dass der **Grippeaktivitätsgipfel** in Deutschland oft erst im Februar oder im März liegt. Daher sollte der Zeitpunkt für die Influenzaimpfung nicht zu früh gewählt werden und ist im November oder Dezember durchaus sinnvoll.

Eine französische Arbeit hat nachgewiesen, dass die Simultanimpfung gegen Pneumokokken und Influenza im Vergleich zu den jeweiligen Impfungen allein die Gesamtmortalität deutlich senkt [12]. Dieser Aspekt sollte bei der jeweiligen Impfstatusüberprüfung der älteren Patienten berücksichtigt werden.

Nach Angaben des Bundesamtes für Gesundheit sieht der **schweizerische Impfplan** 2018 die jährliche Influenzaimpfung im Alter ab 65 Jahren als Basisimpfung vor, ohne nähere Angaben

Die Simultanimpfung gegen Pneumokokken und Influenza senkt im Vergleich zu Einzelimpfungen die Gesamtmortalität

In Österreich wird die jährliche Influenzaimpfung allen Erwachsenen empfohlen

In der Grippezeit 2013/2014 betrug die Impfquote für die ≥65-Jährigen nur 49,4%

Die Immunseneszenz löst Veränderungen und Dysfunktionen im gesamten Immunsystem aus

Eine parallel bestehende „frailty“ führt zur weiteren Einschränkung der Impfantwort bei Älteren

Nichtadjuvantierte QIV sind bei Älteren im Vergleich zu Jüngeren schlechter klinisch wirksam

zum Impfstoff. Seit 2014 ist die Pneumokokkenimpfung für diese Altersgruppe nicht mehr als Basisimpfung empfohlen. Altersunabhängig werden beide Impfungen als Indikationsimpfungen bei erhöhtem Erkrankungsrisiko angeraten. In Österreich hingegen wird die jährliche Influenzaimpfung allen Erwachsenen empfohlen. Für die Gruppe der über 60- bzw. über 65-Jährigen rät das Österreichische Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz im Jahr 2018 zum bevorzugten Einsatz adjuvantierter oder intradermaler Grippeimpfstoffe. Die Pneumokokkenimpfung wird in Österreich für Personen ohne Risiko ab dem vollendeten 50. Lebensjahr mit dem konjugierten 13-valenten Impfstoff empfohlen, gefolgt von dem 23-valenten Polysaccharidimpfstoff nach einem Jahr. Für **Risikopersonen** sollen gesonderte Impfschemata angewendet werden.

Trotz aller Bemühungen und Aufklärung wurde in Deutschland das WHO-Ziel mit einer Impfquote von 75% in der Zielgruppe der ≥60-Jährigen bisher noch nicht erreicht. In der Grippezeit 2013/2014 betrug sie für die ≥65-Jährigen nur 49,4% und für chronisch Kranke 40,4% [13]. Eine niederländische Studie konnte zeigen, dass durch die landesweite Einführung einer **Impfkampagne** 1996 die Impfquote von unter 50% auf 80% anstieg und dadurch die influenzabedingte Mortalität deutlich gesenkt werden konnte, mit dem höchsten Effekt in der Gruppe der 60- bis 69-Jährigen [14]. Ein solches Vorgehen könnte auch in Deutschland hilfreich sein.

Immunseneszenz

Die Alterung des Immunsystems, die Immunseneszenz, ist die wesentliche Ursache für die Zunahme von Infektionen im Alter sowie damit verbundener Morbidität und Mortalität. Es ist ein multifaktorieller, noch unzureichend untersuchter Prozess, der Veränderungen und Dysfunktionen im angeborenen und im erworbenen Immunsystem auslöst, sowohl auf zellulärer als auch auf molekularer Ebene [15]. Die Auswirkungen auf die zellulären Komponenten des Immunsystems fasst **Tab. 2** zusammen.

Infolge der Immunseneszenz kommt es bei Älteren darüber hinaus zu einer **reduzierten Impfeffektivität**, die zu einer Verringerung der Gesamtimpfeffektivität auf 50–60% führt, im Vergleich zu 70–90% bei unter 65-Jährigen [16]. Sie verändert bei der Influenzaimpfung die Stärke der Immunantwort. So lassen die T-Helferzellen(TH)-1-basierte Immunantwort und die B-Zell-Antwort mit der Reaktion des angeborenen Immunsystems ab dem 70. Lebensjahr nach, lediglich die TH-2-basierte Immunantwort und die Funktion der T-regulatorischen Zellen bleiben erhalten [17]. Eine parallel bestehende „frailty“ als typisches geriatrisches Syndrom führt zur weiteren Einschränkung der Impfantwort. So findet sich bei zu Hause lebenden Senioren und Vorhandensein von 3 und mehr Frailty-Kriterien nach Fried (**Tab. 3**) neben verminderten spezifischen Hämagglutininantikörpertitern eine erhöhte Rate an influenzaähnlichen Infektionen sowie laborchemisch nachgewiesenen Influenzainfektionen [18]. Stärker immunogene Impfstoffe können hier Abhilfe schaffen. Als wirkungsverstärkende Prinzipien kommen **Adjuvantien**, höhere Antigenosierungen oder alternative Applikationswege (z. B. intradermal) zum Einsatz.

Impfstoffe

Als Standardimpfstoffe kamen bisher trivalente Totimpfstoffe (TIV) zum Einsatz, die typischerweise 2 Influenza-A-Stämme (H1/N1 und H3/N2) und eine der beiden Influenza-B-Linien (Victoria oder Yamagata) umfassten. Entsprechend der präzisierten STIKO-Empfehlung [9] sollen künftig quadrivalente Impfstoffe (QIV) eingesetzt werden, die dann beide Influenza-B-Stämme beinhalten. Bisher liegen noch keine saisonalen Wirksamkeitsstudien im Vergleich zu TIV vor. Zahlreiche Studien haben jedoch gezeigt, dass auch bei den nichtadjuvantierten QIV Immunantwort und klinische Wirksamkeit bei Älteren im Vergleich zu Jüngeren schlechter sind [20]. Sie werden zusätzlich beeinträchtigt durch das Vorliegen von **Komorbiditäten** [21] oder Frailty [18]. Diese Problematik bleibt durch den künftigen Einsatz von QIV ungelöst. Daher hat die britische Impfkommision Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) aktuell empfohlen, für die 75-Jährigen und Älteren den Einsatz eines adjuvantierten TIV zu priorisieren [22].

Tab. 2 Auswirkungen des Alterns auf die zellulären Komponenten des Immunsystems. [15]

Komponenten des Immun-systems	Stabil	Reduziert	Gesteigert
Neutrophile	Anzahl Phagozytose Ausprägungsgrad der Oberflächenrezeptoren (TLR2-/TLR4-/GM-CSFR)	Superoxidproduktion Chemotaxis Apoptose Signaltransduktion	–
Makrophagen	Anzahl	Phagozytose Superoxidproduktion Chemotaxis Apoptose Ausprägungsgrad der TLR-Oberflächenrezeptoren Signaltransduktion Zytokinproduktion Präsenz der MHC-Klasse II	Prostaglandin-E ₂ -Produktion
Dendritische Zellen	Antigenpräsentation (↓ bei Frailty)	Anzahl der Langerhans-Zellen Beweglichkeit der Langerhans-Zellen Freisetzung von IL-12	–
Natürliche Killerzellen	Zytotoxizität (↓ bei Frailty) CD16-vermittelte Zytotoxizität	Zytotoxizität pro Zelle Signaltransduktion Zytokinproduktion Reaktion auf Zytokine	Anzahl CD16+CD56 ^{dim} -Zellen (↓ bei Frailty)
T-Zellen	–	T-Zell-Lymphopoese Anteil naiver T-Zellen Proliferationskapazität Signaltransduktion Immunantwort der Memory-Zellen	Anzahl der Memory-Zellen
B-Zellen	–	B-Zell-Lymphopoese Immunglobulinproduktion Affinität der Antikörper Rezeptorsignalsystem	–

GM-CSFR „granulocyte-macrophage colony-stimulating factor receptor“, IL Interleukin, MHC „major histocompatibility complex“, TLR „toll-like receptor“

Hochdosisimpfstoff

In den USA ist seit 2009 für 65-Jährige und Ältere ein hochdosierter TIV zugelassen, der 60 µg statt 15 µg Antigen beinhaltet. In Studien löst dieser sowohl eine stärkere Immunantwort [23] als auch eine verbesserte klinische Impfeffektivität aus [24, 25]. Menschen im Alter von über 85 Jahren profitieren besonders stark von diesem Impfstoff: Bei ihnen führte er im Vergleich zum Impfstoff mit dem niedrigeren Antigengehalt zu weniger Pneumonien und Krankenhausaufnahmen [26]. In Deutschland steht dieser Impfstoff allerdings nicht zur Verfügung.

Intradermaler Impfstoff

Eine weitere Möglichkeit, die Immunantwort zu verbessern, besteht über die intradermale Applikation. Die stärkere Immunogenität wird auf die höhere Dichte der antigenpräsentierenden dendritischen Zellen in der Haut im Vergleich zu der in der Muskulatur oder im subkutanen Fettgewebe zurückgeführt. In Deutschland ist dazu ein trivalenter inaktivierter Influenzaspaltimpfstoff für die 60-Jährigen und Älteren zugelassen, der aber derzeit hier nicht vermarktet wird. In Studien bewirkte er eine gute Immunogenität und breite Immunantwort [27, 28, 29].

In den USA profitierten Menschen im Alter von über 85 Jahren besonders stark vom TIV mit hohem Antigengehalt

Die stärkere Immunogenität bei intradermaler Applikation wird auf die hohe Dichte dendritischer Zellen in der Haut zurückgeführt

Die influenzabedingte Hospitalisierungsrate alter Patienten wurde mit Anwendung des adjuvantierten Impfstoffs gesenkt

Bei s. c.-Gabe adjuvantiertes Impfstoffe besteht die Gefahr der Granulombildung

Tab. 3 „Frailty“-Kriterien (Nach Fried et al. [19])

Diagnostische Kriterien	Gewichtsverlust > 5 kg in 12 Monaten
	Physische und psychische Erschöpfung
	Körperliche Schwäche
	Gehgeschwindigkeit ↓
	Körperliche Aktivität ↓
„Frailty“	3 Kriterien erfüllt
„Prefrailty“	1–2 positive Kriterien

Adjuvantierter Impfstoff

In Deutschland ist ein Influenzauntereinheitenimpfstoff aus Oberflächenantigenen als trivalenter und mit dem Adjuvans MF59 deutlich stärker immunogener Totimpfstoff zugelassen. Aufgrund des **Wirkungsverstärkers** ist die Antikörperbildung gegen Influenzaantigene des Typs A(H3N2), die von besonderer Relevanz bei Älteren sind, besonders gut ausgeprägt [3]. Die influenza- oder pneumoniebedingte Hospitalisierungsrate in dieser Patientengruppe wurde mit dem adjuvantierten Impfstoff gegenüber dem herkömmlichen um 25 % gesenkt [30]. Noch eindrücklicher stellte sich die **absolute Impfwirksamkeit** in einer kanadischen Fall-Kontroll-Studie dar. Hier erreichte die wirkverstärkte Vakzine 63 %, der nichtadjuvantierte Impfstoff zeigte keine Wirksamkeit [17].

Lebendimpfstoff

Der seit 2007 erhältliche intranasal zu verabreichende attenuierte Lebendimpfstoff (LAIV) wird von der STIKO nur noch für Kinder ab dem 2. bis zum 17. Lebensjahr empfohlen, nicht für die Anwendung beim älteren Menschen [8]. Wegen im Vergleich zum Totimpfstoff schlechterer Wirksamkeit wurde die präferenzielle Empfehlung der STIKO zur Verwendung des intranasalen Lebendimpfstoffs bei Kindern und Jugendlichen im Jahr 2017 ausgesetzt. Indikationen für die Anwendung des intranasalen Lebendimpfstoffs sind derzeit nur noch eine Spritzenphobie oder die Unmöglichkeit einer parenteralen Gabe.

Subkutane Applikation

Bei s. c.-Gabe adjuvantiertes Impfstoffe besteht die Gefahr der Granulombildung. Menschen mit angeborenen oder erworbenen „**Gerinnungsstörungen**“, z. B. Patienten unter oraler Antikoagulation, können die saisonale Grippeimpfung grundsätzlich auch s. c. erhalten, wenn der Impfstoff keine Adjuvantien enthält.

Fazit für die Praxis

- Influenza stellt v. a. für die Älteren durch eine Erhöhung von Morbidität und Mortalität sowie eine Zunahme funktioneller Beeinträchtigung eine relevante Bedrohung dar. Von besonderer Bedeutung ist v. a. der Virusstamm Influenza A(H3N2).
- Die Impfung führt zur Senkung der influenzabedingten Morbidität, Hospitalisierungsrate und Mortalität. Sie ist als Standardimpfung für Personen ab dem 60. Lebensjahr und als Indikationsimpfung für medizinisches Personal empfohlen. Die aktualisierte Impfeempfehlung der STIKO beinhaltet für die kommende Influenzasaison 2018/19 allgemein die Anwendung eines QIV, der beide kursierenden Influenza-B-Stämme umfasst.
- Die Influenzaimpfung wird unabhängig vom Alter des Impflings für Menschen mit erhöhtem gesundheitlichen Risiko sowie für Bewohner von Senioren- oder Pflegeheimen als Indikationsimpfung empfohlen.
- Stärker wirksame Impfstoffe wie z. B. der adjuvantierte Impfstoff rufen in der Gruppe der Älteren eine bessere Impfeffektivität und klinische Wirksamkeit hervor.
- Der Impfstatus der Patienten sollte mindestens einmal jährlich geprüft und evtl. Impflücken sollten geschlossen werden. Insbesondere ist auf die Durchführung der Pneumokokkenimpfung zu achten, deren Einsatz gemeinsam mit der Influenzaimpfung die Wirksamkeit noch erhöht.
- Auch sollte die Impfbereitschaft des medizinischen Personals weiter gefördert werden.

Korrespondenzadresse



Dr. A. Kwetkat

Klinik für Geriatrie, Universitätsklinikum Jena
Bachstr. 18, 07743 Jena, Deutschland
anja.kwetkat@med.uni-jena.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Kwetkat erhielt ein Forschungsstipendium des Forschungskollegs Geriatrie der Robert Bosch Stiftung, Stuttgart, und eine Forschungsförderung als „unrestricted grant“ der Firma Pfizer Pharma GmbH. Sie erhielt Vortragshonorare von den Firmen Pfizer Pharma GmbH, MSD, Novartis und Seqirus. A. Leischker erhielt Vortragshonorare der Firmen Pfizer Pharma GmbH und Sanofi und ist im Mitglied im Advisory Board GSK. H.J. Heppner erhielt Vortragshonorare der Firmen Pfizer Pharma GmbH, Bayer Health Care, Novartis Pharma und Astellas Pharma.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Gozalo PL, Pop-Vicas A, Feng Z et al (2012) Effect of influenza on functional decline. *J Am Geriatr Soc* 60:1260–1267
- Paules C, Subbarao K (2017) Influenza. *Lancet* 390:697–708
- Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB (2008) Complications of viral influenza. *Am J Med* 121:258–264
- Leekha S, Zitterkopf NL, Espy MJ et al (2007) Duration of influenza a virus shedding in hospitalized patients and implications for infection control. *Infect Control Hosp Epidemiol* 28:1071–1076
- Dwyer DE, Smith DW, Catton MG et al (2006) Laboratory diagnosis of human seasonal and pandemic influenza virus infection. *Med J Aust* 185:S48–S53
- Orth M (2017) Schnelltests: Mit Bedacht einsetzen. *Dtsch Arztebl* 114(17):1. <https://doi.org/10.3238/Perslnfek.2017.04.28.04>
- Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) (2018) TRBA 250 Biologische Arbeitsstoffe im Gesundheitswesen und in der Wohlfahrtspflege. <https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRBA/TRBA-250.html>. Zugriffen: 22.06.2018
- Stiko (2017) Mitteilung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut (RKI) Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut – 2017/2018. *Epidemiologisches Bulletin* 34
- Stiko (2018) Mitteilung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut: Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung des quadrivalenten saisonalen Influenzaimpfstoffs. *Epidemiologisches Bulletin* 2
- <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2016.pdf>, Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2016/17, Arbeitsgemeinschaft Influenza des Robert Koch-Instituts, Zugriff 09.04.2018
- Institut RK (2016) Online-Befragung von Klinikpersonal zur Influenza-Impfung (OKaPII-Studie). *Epidemiologisches Bulletin* 47
- Mahamat A, Daures JP, De Wziers B (2013) Additive preventive effect of influenza and pneumococcal vaccines in the elderly: results of a large cohort study. *Hum Vaccin Immunother* 9:128–135
- Salzberger B, Schmidt B (2016) News on influenza. *Dtsch Med Wochenschr* 141:1451–1454
- Jansen AG, Sanders EA, Nichol KL et al (2008) Decline in influenza-associated mortality among Dutch elderly following the introduction of a nationwide vaccination program. *Vaccine* 26:5567–5574
- Kwetkat A (2010) Immunology and aging. *Präv Gesundheitsf* 5:46–50
- Nichol KL (2003) The efficacy, effectiveness and cost-effectiveness of inactivated influenza virus vaccines. *Vaccine* 21:1769–1775
- Heppner HJ, Leischker A, Wutzler P et al (2018) Vaccination in advanced age. *Internist* 59:205–212
- Yao X, Hamilton RG, Weng NP et al (2011) Frailty is associated with impairment of vaccine-induced antibody response and increase in post-vaccination influenza infection in community-dwelling older adults. *Vaccine* 29:5015–5021
- Fried LP, Tangen CM, Walston J et al (2001) Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56:M146–M156
- Weinberger B (2018) Vaccines for the elderly: current use and future challenges. *Immunity & Ageing* 15
- Hamza SA, Mousa SM, Taha SE et al (2012) Immune response of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccinated elderly and its relation to frailty indices, nutritional status, and serum zinc levels. *Geriatr Gerontol Int* 12:223–229
- <https://app.box.com/s/iddfb4ppwkmjtjsir2tc/file/247634612957>; Minute of the meeting on 04 October 2017 Wellington House, Waterloo Road, London; Joint Committee on Vaccination and Immunisation; Zugriff 13.04.2018
- Diazgranados CA, Dunning AJ, Jordanov E et al (2013) High-dose trivalent influenza vaccine compared to standard dose vaccine in elderly adults: safety, immunogenicity and relative efficacy during the 2009–2010 season. *Vaccine* 31:861–866
- Izurieta HS, Thadani N, Shay DK et al (2015) 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* 15:293–300
- Diazgranados CA, Dunning AJ, Kimmel M et al (2014) Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med* 371:635–645
- Richardson DM, Medvedeva EL, Roberts CB et al (2015) Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination in community-dwelling veterans. *Clin Infect Dis* 61:171–176
- Van Damme PA, Arnou R, Kafaja F, Fiquet A, Richard P, Thomas S, Meghlaoui G, Samson SI, Ledesma E (2010) Evaluation of non-inferiority of intradermal versus adjuvanted seasonal influenza vaccine using two serological techniques: a randomised comparative study. *BMC Infectious Diseases* 26
- Ansaldo F, Canepa P, Ceravolo A, Valle L, De Florentiis D, Oomen R, Vogel Fr FR, Denis M, Samson SI, Icardi G (2012) Intanza® 15 mcg intradermal influenza vaccine elicits cross-reactive antibody responses against heterologous A(H3N2) influenza viruses. *Vaccine* 30
- Camilloni B, Basileo M, Valente S et al (2015) Immunogenicity of intramuscular MF59-adjuvanted and intradermal administered influenza enhanced vaccines in subjects aged over 60: A literature review. *Hum Vaccin Immunother* 11:553–563
- Mannino S, Villa M, Apolone G, Weiss NS, Groth N, Aquino I, Boldori L, Caramaschi F, Gattinoni A, Malchiodi G, Rothman KJ (2012) Effectiveness of adjuvanted influenza vaccination in elderly subjects in northern Italy. *American Journal of Epidemiology* 176

CME-Fragebogen

Teilnahme am zertifizierten Kurs auf CME.SpringerMedizin.de

- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate, den Teilnahmeschluss finden Sie online beim CME-Kurs.
- Fragen und Antworten werden in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.
- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70 % der Fragen richtig beantwortet werden.

? Welche Aussage zur Epidemiologie der saisonalen Influenza ist richtig?

- Epidemiologisch bedeutsam sind Influenza A, B und aviäre Influenzaviren.
- Meist zirkulieren 4 verschiedene Influenza-B-Linien.
- Die epidemiologisch relevanten Influenza-A-Subtypen sind A(H1/N1), A(H2/N2) und A(H3/N2).
- In den letzten 100 Jahren gab es 5 Influenzapandemien.
- Jährlich erkranken bis zu 30% der Bevölkerung in Deutschland.

? Welches Influenzavirus hat für ältere Menschen die höchste Pathogenität?

- Typ A(H1/N1)
- Typ A(H2/N2)
- Typ A(H3/N2)
- Typ B Victoria
- Typ B Yamagata

? Welche Aussage zur Übertragung von Influenzaviren ist richtig?

- Influenza wird u. a. durch Tröpfcheninfektion übertragen.
- Erwachsene scheiden nach einer Infektion über 14 Tage Influenzaviren aus.
- Influenza wird überwiegend aerogen übertragen.
- Das Waschen der Hände mit Wasser und Seife reicht nicht aus, um eine Übertragung von Influenzaviren zu verhindern.
- Die Ausscheidung vermehrungsfähiger Viren erfolgt bei hospitalisierten Erwachsenen über etwa 4 bis 5 Tage nach dem Auftreten der ersten Symptome.

? Welche Aussage zur Impfung gegen saisonale Influenza ist richtig?

- Die Influenzaimpfung ist während der gesamten Schwangerschaft kontraindiziert.
- In Deutschland wurde das WHO-Ziel einer Impfquote von 75 % in der Zielgruppe der ≥ 60 -Jährigen zuletzt vor 3 Jahren erreicht.
- Simultanimpfung gegen Pneumokokken und Influenza senkt die Gesamtmortalität stärker als die jeweiligen Impfungen allein.
- Die STIKO empfiehlt die Verwendung eines QIV nur für unter 60-Jährige.
- Adjuvantierte Grippeimpfstoffe sind für alle Altersgruppen zugelassen.

? Welche Aussage zur Immunseneszenz ist falsch?

- Die TH-1-basierte Immunantwort lässt ab dem 70. Lebensjahr stark nach.
- Die B-Zell-basierte Immunantwort lässt nach dem 70. Lebensjahr stark nach.
- Die TH-2-basierte Immunantwort und die Funktion der T-regulatorischen Zellen lassen ab dem 70. Lebensjahr stark nach.
- Eine parallel bestehende Frailty als typisches geriatrisches Syndrom führt zur weiteren Einschränkung der Impfantwort.
- Die Immunseneszenz führt bei älteren Menschen zu einer Verringerung der Gesamtimpfeffektivität auf 50–60%.

? Wie viel Prozent der Todesfälle durch saisonale Influenza betreffen Personen jenseits des 60. Lebensjahrs?

- 50%
- 60%
- 70%
- 80%
- 90%

? Welche Aussage zu intranasalen Influenzaimpfstoffen ist richtig?

- Bei der intranasalen Impfung handelt es sich um einen Totimpfstoff.
- Kinder und Jugendliche sollten vorzugsweise mit intranasalem Influenzaimpfstoff geimpft werden.
- Intranasale Influenzaimpfstoffe sind in Deutschland für Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 17 Jahren zugelassen.
- Intranasale Impfstoffe können bei Patienten mit schwerer Immunsuppression gegeben werden.
- Intranasale Influenzaimpfstoffe wirken besser als parenterale Influenzaimpfstoffe.

? Welche Antwort zu adjuvantierten Impfstoffen ist falsch?

- Sie können bei Patienten, die unter einer oralen Antikoagulation stehen, auch s. c. gegeben werden.
- Die in Deutschland verfügbaren adjuvantierten Impfstoffe enthalten das Adjuvans MF59.
- Sie induzieren eine bessere Immunantwort als nichtadjuvantierte Influenzaimpfstoffe.
- Die influenza- oder pneumoniebedingte Hospitalisierungsrate bei Älteren wurde mit dem adjuvantierten Impfstoff ge-

genüber dem herkömmlichen um 25 % gesenkt.

- In einer kanadischen Fall-Kontroll-Studie erreichte die adjuvantierte Vakzine 63 %ige Impfwirksamkeit; der nicht-adjuvantierte Impfstoff zeigte keine Wirksamkeit.

? Ein 6-jähriges Kind ist an Influenza erkrankt. Wie lange stellt es (ab Auftreten der ersten Symptome) für die 75-jährige Großmutter ein Ansteckungsrisiko dar?

- 2 bis 3 Tage
- 4 bis 5 Tage
- Circa 7 Tage
- Circa 10 Tage
- 12 bis 14 Tage

? Welche Aussage zum Influenzahochdosisimpfstoff ist richtig?

- Es handelt sich um einen Lebendimpfstoff.
- Er führt zu einer stärkeren Immunantwort und einer verbesserten klinischen Impfeffektivität.
- Er enthält 3-mal so viel Antigen wie ein Standardinfluenzaimpfstoff.
- Menschen im Alter über 85 Jahren profitieren jedoch nicht mehr von dem Impfstoff.
- Er ist in den USA für über 50-Jährige zugelassen.

Neues Design
jetzt auch für Smartphones

e.Curriculum Innere Medizin
Reanimation
E-Learning

- Nach der aktuellen Leitlinie
- Fallbasiertes E-Learning
- Zertifiziert mit 3 Punkten
- Exklusiv für DGIM-Mitglieder und e.Med-Abonnenten



**Online
punkten!**



Hier steht eine Anzeige.

