

Grippeimpfung: Kritische Beurteilung und praktische Empfehlungen

Léna Dietrich^{a,b}, Marta Abreu De Azevedo^{a,c}, Sebastian Wirz^a, Michael J. Deml^d, Lisa Schmid-Thurneysen^a, Jürg Fröhlich^e, Romeo Providoli^f, Thomas Ernst^g, Muhannad Seyam^g, Meliha Jusufoska^{a,c}, Josipa Tolic^{a,c}, Clara Zimmermann^a, Tessa Scafetta^a, Patrizia Wueger^a, Simone Weissen^a, Caesar Gallmann^h, Philipp Buscheⁱ, Bernhard Wingeierⁱ, Lukas Schöb^j, Anne Meynard^k, Domenica Flury^l, Alexandra Röllin^m, Charles Béguelin^{n,o}, Gisela Etter^p, Benedikt Huber^q, Philip Tarr^a

^a Medizinische Universitätsklinik, Infektiologie und Spitalhygiene, Kantonsspital Baselland, Bruderholz, Universität Basel; ^b Regionalspital Rheinfelden, Chirurgische Klinik, Gesundheitszentrum Fricktal AG; ^c Pharmaceutical Research Care Group, Universität Basel; ^d Swiss Tropical and Public Health Institute und Universität Basel; ^e FMH Allg. Innere Medizin, Bern; ^f FMH Allg. Innere Medizin, Sierre; ^g Regionalspital Rheinfelden, Medizinische Klinik, Gesundheitszentrum Fricktal AG; ^h FMH Allg. Innere Medizin, Au ZH; ⁱ Klinik für Innere Medizin, Klinik Arlesheim BL; ^j Abteilung Pädiatrie, Klinik Arlesheim BL; ^k Médecine Générale FMH, Centre Médical de Lancy GE et UIGP, Faculté de médecine, Université de Genève; ^l Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene, Kantonsspital St. Gallen; ^m FMH Allgemeine Innere Medizin Bern; ⁿ Medizinische Klinik, Infektiologie und Spitalhygiene, Centre Hospitalier, Bienne; ^o Universitätsklinik für Infektiologie, Universitätsspital Bern, Universität Bern; ^p FMH Allg. Innere Medizin, Richterswil; ^q Klinik für Pädiatrie, Hôpital Fribourgeois, Universität Fribourg

Die Grippeimpfung gilt allgemein als sicherste, einfachste und wirksamste Methode, um Influenza zu vermeiden. Haus- und Spitalärzt/-innen und das Pflegepersonal stehen der Grippeimpfung allerdings zum Teil kritisch gegenüber, was den Nutzen bei älteren Personen und bei sich selbst betrifft. Die neuesten Cochrane Analysen stellen fest: Die Grippeimpfung hat selbst bei gesunden Erwachsenen eine eingeschränkte Wirkung; bei den älteren Personen sei die Evidenz insgesamt zu schwach, um die Impfung zu empfehlen. Weil aktuell keine wirksameren Impfungen verfügbar sind, empfehlen wir, die Grippeimpfung im bisherigen Rahmen weiterzuführen. Gegen Impfbefehle sprechen ethische Bedenken, die beschränkte Wirksamkeit und somit die falsche Sicherheit, die bei den Geimpften entstehen könnte. Eine Maskentragpflicht für Ungeimpfte braucht es ebenfalls nicht: Um Influenza und COVID-19-Übertragungen zu verhindern, sollten alle – Geimpfte und Ungeimpfte – im direkten Patient/-innenkontakt eine Maske tragen und die anderen Hygienemassnahmen befolgen.

Einleitung

In den Ausgaben 12/2020 und 1/2021 von *Primary and Hospital Care* haben wir Klinik und Therapie von Influenza und COVID-19 besprochen [1]. Nun wenden wir uns der Grippeimpfung zu. Die Grippeimpfung wird wiederholt als die beste oder primäre Methode bezeichnet, um sich vor Influenza zu schützen [2–5]. Dementsprechend strebt das Bundesamt für Gesundheit (BAG) eine Impfquote von 75% bei Personen über 65 Jahren und bei Risikopersonen an [6]; tatsächlich erreicht werden in Europa Impfquoten von allgemein knapp 50% bzw. um die 30% [7]. Beim Gesundheitspersonal liegt das Durchimpfungsziel des BAG bei 70% [8], aber weniger als 66%

der Schweizer Ärzt/-innen und weniger als 20% des Pflegepersonals lassen sich jährlich impfen [9, 10].

Das BAG empfiehlt, zur Grippeimpfung «möglichst ausgewogen und völlig transparent» zu kommunizieren [6]. Aufgrund der Erkenntnisse aus unserem Nationalen Forschungsprogramm NFP74 (www.nfp74.ch/de/projekte/ambulante-versorgung/projekt-tarr) können wir dies bestätigen: Wir empfehlen als besten Umgang mit impfskeptischen Ärzt/-innen und Patient/-innen eine offene Kommunikation und eine ausgewogene Beurteilung der Datenlage [11, 12]. Eine praxisrelevante Aufarbeitung ihrer Wirksamkeit und Sicherheit ist die Grundlage für eine evidenzbasierte Empfehlung für die Grippeimpfung und kann die aktuell hitzigen Dis-

kussionen um mögliche Impf- und Maskentrag-Obligationen entspannen.

Wirksamkeit

Wie wirksam ist die Grippeimpfung bei gesunden Erwachsenen?

Die Autor/-innen eines prominenten US-amerikanischen Expertenberichts stellten 2012 fest, dass die Grippeimpfung deutlich weniger wirksam sei als von Behörden und Vakzinologen angegeben, und deutlich weniger wirksam als andere empfohlene Impfungen [13, 14]. Die Wirksamkeit der Grippeimpfung gibt es sowieso nicht, weil der Impfstoff jedes Jahr neu zusammengesetzt wird und er die in der Schweiz «zirkulierenden» Influenzaviren mal mehr, mal weniger gut abdeckt. Unterschiedliches Studiendesign und unterschiedliche Qualität der vorliegenden Studien erschweren eine zuverlässige Beurteilung zusätzlich. Entsprechend diesen Unsicherheiten gibt das BAG neuerdings die Wirksamkeit der Grippeimpfung bei Kindern und jungen Erwachsenen mit 20–80% an [15]. Bis vor kurzem berichteten das BAG und Infovac.ch von einer Wirksamkeit von 70–90% [6, 16–18]. Die US-amerikanischen *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) geben die Wirksamkeit aktuell mit 40–60% an, und dies nur in Jahren, wo der Impfstoff die zirkulierenden Influenzastämme gut abdeckt [19]. Kürzlich nannten prominente Autor/-innen der *US National Institutes of Health* sogar eine Wirksamkeit von nur 10–60% [11]. Die Überschätzung der Grippeimpfwirksamkeit ist seit vielen Jahren bekannt [20, 155, 156], die behördliche Einschätzung der Evidenz hat zuletzt jedoch geändert. Die Autor/-innen des US-Expert/-innenberichts [14] und der Cochrane Gruppe 24 geben die durchschnittliche Wirksamkeit je mit 59% an.

Wieso wurde die Wirksamkeit der Grippeimpfung bisher überschätzt?

Der US-Expert/-innenbericht [13] und die Cochrane-Autor/-innen [24] kritisieren: Die behördlichen Grippeimpfempfehlungen beruhten bisher vor allem auf Beobachtungsstudien, die zahlreiche Risiken der Datenverzerrung beinhalten [13, 14, 21–23]. Insbesondere lassen sich gesündere ältere Personen (die ein tieferes Komplikations- und Hospitalisationsrisiko haben) deutlich öfter gegen Grippe impfen als ihre gebrechlichen Altersgenoss/-innen: So wird die Wirksamkeit der Grippeimpfung überschätzt [20, 155, 156]. Übertrieben optimistische Einschätzungen der Impfwirksamkeit behindern aber letztendlich den Fortschritt. Zudem konnten die Cochrane-Autor/-innen nur 15% der in

Infektiologie-Serie

Infektionen und Immunabwehr sind in der Praxis wichtige Themen. Sie bieten hervorragende Gelegenheiten zu interdisziplinärer Zusammenarbeit, Überprüfung von gängigen Konzepten und Integration komplexer ärztlicher



Sichtweisen. Philip Tarr ist Internist und Infektiologe am Kantonsspital Baselland und leitet das Nationale Forschungsprogramm NFP74 zu Impfskepsis. Ihm liegt viel an einer patientenzentrierten Medizin und an praxisrelevanten Artikeln, die wir in der Folge in *Primary and Hospital Care* regelmässig publizieren werden.

Frage kommenden Studien aufgrund von gutem Design und Durchführung in ihre Analyse einschliessen [24]. Die qualitativ guten (randomisierten und «pseudo-randomisierten») Studien zeigen gemäss Cochrane-Autor/-innen tendenziell *weniger* Wirksamkeit der Impfung als Beobachtungsstudien [21, 24], und die in angesehenen Journalen publizierten Wirksamkeitsstudien waren tendenziell durch die Pharmaindustrie finanziert [21]. In den letzten 20 Jahren wurden die Zielgruppen für die Grippeimpfung laufend erweitert – gemäss dem US-Expert/-innenbericht aber nicht aufgrund solider Daten, sondern aufgrund von Experten- und Behördenmeinungen [13].

Wie viele gesunde Erwachsene müssten sich impfen, damit einer/eine keine Influenza kriegt?

Gemäss den Cochrane-Autor/-innen [24] kriegen geimpfte gesunde Erwachsene (16–65-jährig) nur «wahrscheinlich» weniger Influenza. Konkret: Pro Winter erkranken durchschnittlich etwa 2,3% der *ungeimpften* gesunden Erwachsenen an Influenza und etwa 0,9% der *Geimpften* [24]. Es müssten demnach 71 Personen geimpft werden, um einen Influenzafall zu verhindern (*number needed to vaccinate*, NNV=71) (Abb. 1). Weil also die Influenza insgesamt relativ selten ist, weil die Impfung nur mässigen Schutz bietet, und weil somit 70 von 71 Geimpften nicht davon profitieren, sei die Grippeimpfung selbst bei gesunden Erwachsenen leider eine «bescheiden» wirksame Präventionsmassnahme [24] – deutlich weniger wirksam als ein 59% Impfschutz uns vermuten liesse. In manchen Wintern schützt die Impfung gar nicht [13, 14] oder hat gar einen

Gesunde Erwachsene bis 65 Jahre

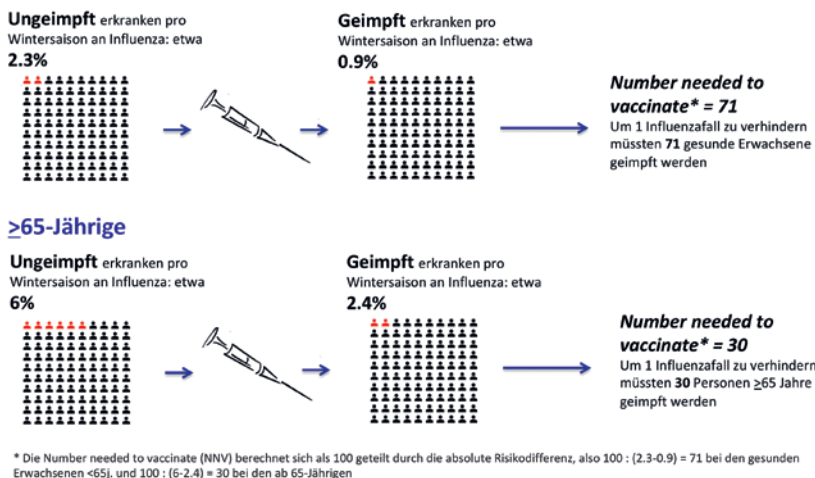


Abbildung 1: Wirksamkeit der Grippeimpfung. Die Abbildung wurde von den Autor/-innen erstellt, gemäss Daten aus [21, 24].

negativen Effekt [25], vor allem bedingt durch Influenza A H3N2-Viren [26, 27].

Kann die Grippeimpfung bei gesunden Erwachsenen Hospitalisationen oder Todesfälle verhindern?

Dafür ist die Evidenz gemäss Cochrane-Gruppe schwach – allenfalls führt die Impfung zu kleinen Reduktionen von Hospitalisationen [24].

Kann die Grippeimpfung bei gesunden Erwachsenen das Fehlen am Arbeitsplatz reduzieren?

Gemäss BAG kann die Impfung für alle erwogen werden, die aus privaten oder beruflichen Gründen ihr Grippeerkrankungsrisiko senken möchten [18]. Um das Fehlen am Arbeitsplatz zu reduzieren ist gemäss Cochrane-Gruppe die Evidenz für die Impfung aber *schwach* – allenfalls ergeben sich kleine Reduktionen [24]. Die Impfung kann hingegen Arztkonsultationen pro Winter um ca. 42% reduzieren, sie hat aber keinen Einfluss auf das Verschreiben von Antibiotika [24]. Erkrankten geimpfte Personen trotzdem an Influenza, so dürfen sie im Vergleich zu Ungeimpften einen milderen Verlauf erwarten [15].

Sollen sich junge und gesunde Personen impfen lassen?

Eine Influenza kann Personen in jedem Alter treffen. Bei jungen und gesunden Personen kann die Influenza lästig und unangenehm verlaufen; schwere Verläufe (wie bei COVID-19) sind sehr selten. Wer sich impfen möchte, darf und soll das tun.

Wie wirksam ist die Grippeimpfung bei immungeschwächten und anderen Risikopersonen?

Die Cochrane-Gruppe beurteilt aufgrund *schwacher* Evidenz, dass die Grippeimpfung bei immunsupprimierten onkologischen Patient/-innen empfohlen werden kann; zum Effekt der Impfung auf die Mortalität sei die Evidenz *schwach bis sehr schwach* [28]. Eine Metaanalyse beklagte die schwache Datenqualität, auf der die Grippeimpfempfehlungen bei Risikogruppen beruhen [29], zum Beispiel bei Diabetes [30, 31], Herzinsuffizienz [32–34] oder Hypertonie [35–37]. Eine Cochrane-Analyse fand bei COPD nur Evidenz von tiefer Qualität, dass die Impfung Exazerbationen leicht reduzieren könnte, ohne dokumentierten Effekt auf Hospitalisationen oder die Mortalität [38]. Das BAG empfiehlt, dass sich Familienangehörige von Risikopersonen jährlich impfen, zum Eigenschutz und, um das Risiko einer Übertragung auf die Risikoperson zu senken [39]. Die Datenlage, dass Kontaktpersonen von Geimpften indirekt geschützt werden, ist allerdings auch schwach [40].

Soll ich mich in der Schwangerschaft impfen lassen?

Die Influenzaimpfung wird seit 2010 vom BAG allen Schwangeren ab dem 2. Trimester empfohlen [15]. Denn schwangere Frauen sind gefährdet, bei Influenza einen komplizierten Verlauf zu machen [1, 41, 42]. Die Influenza-Impfung gilt in der Schwangerschaft als sicher [41–47]. Insbesondere scheint nach der Impfung kein erhöhtes Risiko von Frühgeburt, Totgeburt, tiefem Geburtsgewicht oder Malformationen zu bestehen [48–51]. Gewisse Expert/-innen verlangen aber zusätzliche Sicherheitsstudien, insbesondere Studien, die nicht mit Impfstoffherstellern in Verbindung stehen [52–54].

Schützt die Impfung nur die schwangere Frau oder auch das Neugeborene?

Die mütterlichen Antikörper schützen auch das Neugeborene [43, 55–58]. So hatten Neugeborene von geimpften Müttern mehr als ein Drittel weniger ILI (*influenzali-like illness*) und Influenza [45, 47, 59–61]. Gemäss der Cochrane-Gruppe ist die Wirksamkeit der Grippeimpfung in der Schwangerschaft und für das Neugeborene «sehr bescheiden» bzw. «unsicher» [24]: etwa 50% für die Mütter und etwa 49% für die Neugeborenen (NNV = 55 bzw. 56 schwangere Frauen). Das BAG empfiehlt die jährliche Grippeimpfung auch denjenigen Personen, die regelmässig Kinder unter sechs Monaten betreuen [39].

Wie wirksam ist die Grippeimpfung, um Influenza bei älteren Personen zu verhindern?

Das BAG empfiehlt die jährliche Grippeimpfung allen Personen ab dem 65. Geburtstag [39]. Gemäss den Cochrane-Autor/-innen ist die Wirksamkeit der Impfung in dieser Altersgruppe bescheiden und konsistent tiefer als üblicherweise erwähnt [21]. Konkret: Es erkranken pro Winter ca. 6% der ungeimpften, gesunden älteren Personen an Influenza. Bei den Geimpften sind es pro Winter etwa 2,4%. Folglich müssten etwa 30 Personen über 65 Jahre geimpft werden, um einen Influenzafall zu verhindern (NNV=30; Abb. 1). Weil die methodische Qualität der vorliegenden Studien schlecht ist, liegt insgesamt leider nur *schwache Evidenz* vor, dass die Grippeimpfung bei gesunden älteren Personen überhaupt Influenza verhindern kann [21]. Auch der US-Expert/-innenbericht stellt 2012 einen Mangel an Evidenz für den Impfschutz bei Personen über 65 Jahren fest [13]: Diese Alterskategorie sei diejenige mit der geringsten Evidenz für die Wirksamkeit der Grippeimpfung [14]. Die Grippeimpfung schützt also gerade die am wenigsten, die sie am ehesten schützen sollte. Auch andere Expert/-innen bezeichnen die Grippeimpfung bei älteren Menschen als nur marginal wirksam [157] oder gar unwirksam [158].

Wie wirksam ist die Grippeimpfung bei Personen über 65 Jahren um Pneumonien, Hospitalisationen und Todesfälle zu verhindern?

Gemäss der Cochrane-Gruppe ist der Effekt der Grippeimpfung auf diese Komplikationen *unklar*; die vorliegende Evidenz sei zu schwach, um eine sichere Aussage machen zu können [21]. Und das ist noch nicht alles: Die vorliegenden Daten seien überhaupt ungenügend, um klare Impfrichtlinien für Personen über 65 Jahren zu formulieren [21]. Es ist auch unklar, ob die Grippeimpfung hilft, kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern (Kasten 1). Eine wichtige, kürzlich publizierte Analyse von 170 Mio. Patient/-innenbehandlungen und 7,6 Mio. Todesfällen in Grossbritannien über 15 Jahre konnte ebenfalls keinen Effekt der Grippeimpfung auf Hospitalisationen oder die Mortalität feststellen [62].

Ist die Grippeimpfung wirksam zur Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen?

Ein Zusammenhang zwischen Influenza und der Zunahme von winterlichen Hospitalisationen [64] und kardiovaskulären Ereignissen [65] ist gut etabliert; analog erhöht auch eine bakterielle Pneumonie vorübergehend das kardiovaskuläre Risiko [66–71]. Kürzlich wurde daher zur Förderung von positiven Grippeimpfentscheidungen empfohlen, bei einer «professionellen Impfberatung» zu erwähnen, dass die Grippeimpfung das Herzinfarktrisiko »erheblich senkt« [72]. Drei Studien (siehe Cochrane-Analyse [73]) und eine Metaanalyse konnten allerdings keine signifikante kardiovaskuläre Schutzwirkung der Grippeimpfung feststellen [65]. Die Aussage beruht auf einer Expert/-innenmeinung [74] und einer einzigen, 20 Jahre alten Studie mit 200 Herzinfarktpatient/-innen [75–77].

Sollen wir also aufhören, die Grippeimpfung bei Personen über 65 Jahren zu empfehlen?

Nein. Wir und gewisse Arzt/-innennetzwerke empfehlen eine pragmatische Haltung: Auch wenn überzeugende Wirksamkeitsdaten fehlen, empfehlen wir die Grippeimpfung im bisherigen Rahmen weiterzuführen [63]. Die vom BAG geforderte transparente und ausgewogene Kommunikation [6] kommt impfskeptischen Personen entgegen: Die Wirksamkeit der Grippeimpfung ist bei älteren Personen zwar schwach, aber aktuell gibt es keine wirksamere Impfung.

Soll ich mich in einem Winter, in dem die Impfung auf die zirkulierenden Viren nicht gut abgestimmt ist, überhaupt impfen lassen?

Ob die Impfung die zirkulierenden Viren in einer Saison adäquat abdeckt, lässt sich jeweils nur rückblickend beurteilen. Liegt eine «schlechte» Abdeckung vor (so beispielsweise im Jahre 2014/2015 [78]), so kann ich trotzdem zu den geschützten Personen gehören.

Was empfehle ich Personen, deren Impfbegeisterung verfliegen ist, weil sie trotz Grippeimpfung eine Grippe erlitten?

Dies ist kein seltenes Szenario; mögliche Erklärungen sind:

- 1) Der Impfschutz gegen Influenza ist nur moderat und im Alter über 65 Jahren unklar;
- 2) Auch Geimpfte können eine ILI erleiden;
- 3) Es kann sein, dass die Grippeimpfung wirksam gewesen wäre, aber die geimpfte Person erkrankte in den ersten zwei Wochen nach der Impfung, wo noch kein Impfschutz vorhanden ist [3];
- 4) Die geimpfte Person erkrankte später als drei Monate nach der Impfung, wo möglicherweise der Impfschutz bereits nicht mehr gegeben ist [83, 84];
- 5) Bei rund 5–10% der Geimpften treten unerwünschte Wirkungen wie Fieber, Muskelschmerzen oder leichtes Krankheitsgefühl auf, die als Influenza fehlgedeutet werden können [15].

Es gibt neu COVID-19 sowie Dutzende von respiratorischen Viren, die mich krank machen können – bringt die Grippeimpfung überhaupt etwas?

Expert/-innen gehen davon aus, dass sich das pandemische SARS-CoV-2-Virus «endemisch» in die Verursacherliste von winterlichen ILI einreihen wird [80], so wie es zum Beispiel auch mit dem H1N1-Schweinegrippevirus ab 2009 geschah. Die Grippeimpfung ist aber unwirksam gegen COVID-19 und andere respiratorische Viren – sie schützt nur vor Influenza [79]. Es gibt Hunderte von Viren, die grippe-ähnliche Erkrankun-

gen verursachen können. Für die Bevölkerung sind Influenza und ILI, die durch andere Viren bedingt sind, nicht unterscheidbar. Gemäss der neuesten BAG-Analyse erkrankten in den letzten zehn Jahren weniger als 3% der Bevölkerung pro Wintersaison an einer ILI und nur etwa 2% der Bevölkerung suchten wegen ILI die Hausärztin/den Hausarzt auf [159]. Die Influenza verursacht nur 7–15% aller ILI [1, 79]; selbst zum saisonalen Höhepunkt der Grippewelle sind nicht mehr als 35–50% der ILI durch Influenzaviren bedingt [160, 161]. ILI ist also viel häufiger als Influenza. Die ILI-Rate ist daher ein ungenauer Hinweis auf die Wirksamkeit der Grippeimpfung und soll sehr zurückhaltend interpretiert werden. Die Cochrane-Gruppe geht davon aus, dass die Grippeimpfung die Wahrscheinlichkeit, im Winter an einer ILI zu erkranken, von durchschnittlich 21,5% (Ungeimpfte) auf 18,1% (Geimpfte) senken kann (NNV = 29 Erwachsene unter 65 Jahren) [24].

Erhöht die Grippeimpfung das Risiko, an anderen respiratorischen Virusinfektionen zu erkranken?

Es gibt keine eindeutigen Hinweise, dass die Grippeimpfung einen negativen Einfluss auf den Verlauf von nicht-Influenza ILI hat oder gar das Risiko, an anderen respiratorischen Viren zu erkranken, *erhöht*. Im Gegenteil: Die NNV liegt mit 29 bezüglich ILI-Reduktion bei Erwachsenen günstiger als die NNV von 71 bei bestätigter Influenza. In einer randomisierten Studie hatten zwar grippegeimpfte Kinder ein über dreifach erhöhtes Risiko (aus unklaren Gründen), an anderen respiratorischen Viren zu erkranken [82]; andere Studien konnten dieses Szenario nicht bestätigen [81, 162].

Soll ich die Grippeimpfung dieses Jahr mehr denn je empfehlen? Denn eine gemachte Grippeimpfung hilft differenzieren: Bei den Geimpften handelt es sich nicht um Influenza, sondern eher um COVID-19.

Weil die Grippeimpfung in maximal 50–60% der Fälle wirksam ist, ist die Differenzierung COVID-19 vs. Influenza in der Praxis nicht möglich. Auch Geimpfte können an Influenza erkranken und sie weiter übertragen.

Verliert die Grippeimpfung im Verlauf des Winters ihre Wirksamkeit?

Gemäss BAG hält der Impfschutz sechs Monate an [15]; das BAG empfiehlt die jährliche Grippeimpfung vorzugsweise von Mitte Oktober bis Mitte November [39]. Es gibt aber Hinweise, dass der Impfschutz nach Wochen bis Monaten nachlässt [83] – möglicherweise be-

steht 90 Tage nach Impfung gar kein Impfschutz mehr [83, 84]. Wer sich also am 1. November impft, kann ab dem 1. Februar nicht mehr sicher mit einem Impfschutz rechnen. Gegen ein Impfen erst im Dezember sprechen aber logistische Überlegungen: Um den Impfaufwand bewältigen zu können, muss eine Praxis/ein Spital die Patient/-innen über mehrere Wochen verteilt impfen. Zu betonen ist zudem, dass Impfungen in den meisten Kantonen niederschwellig und unkompliziert in Apotheken gemacht werden können [85, 86].

Verliert die Grippeimpfung über die Jahre hinweg ihre Wirksamkeit?

Nein. Von diesem ungünstigen Phänomen ist bei der Grippeimpfung zwar berichtet worden [87, 87a]. Die Datenlage dafür ist gemäss Metaanalysen aber schwach und aktuell kein Argument gegen die jährliche Grippeimpfung [88]. Eine andere grosse Analyse [89] konnte ebenfalls keine negativen Effekte der wiederholten jährlichen Grippeimpfung feststellen. In einer Fall-Kontrollstudie war die wiederholte Impfung über zwei Wintersaisons wirksamer als eine einzige Impfung in der aktuellen Saison [90]. Für die Pertussisimpfung und die – heute obsolete – Pneumokokken-Polysaccharidimpfung (Pneumovax®) gibt es hingegen Daten, dass wiederholte Impfdosen über die Jahre zu einer «Ermüdung» des Immunsystems und paradoxerweise zu *tiefere*n Antikörpertitern führen können.

Sollen Kinder gegen Influenza geimpft werden?

In den USA wird seit 2004 die Impfung bei Kindern ab sechs Monaten empfohlen, insbesondere als Strategie, um Personen über 65 Jahre zu schützen [90]. Denn die Impfstrategien fokussierten davor auf die älteren Personen, bei denen der Impfschutz unklar und vermutlich nur schwach ist [62]. Die Cochrane-Gruppe berichtet von qualitativ hochstehender Evidenz, dass die Grippeimpfung bei Kindern im Alter von 2 bis 16 Jahren Influenzafälle von jährlich 30% auf 11% senkt [92]. Die Grippeimpfung bei Kinder ist deutlich «rentabler» als bei Erwachsenen: Nur fünf Kinder müssen geimpft werden um einen Influenzafall zu verhindern (NNV = 5) [92]. Zudem schützt die Grippeimpfung der Kinder möglicherweise indirekt auch die älteren Personen [93]. Diesem möglichen Nutzen für andere steht der beschränkte individuelle Nutzen der Grippeimpfung für das Kind gegenüber, denn bei den allermeisten gesunden Kindern nimmt die Grippe einen guten Verlauf. In der Schweiz sind die Empfehlungen zur Grippeimpfung der Kinder unverändert gegenüber den Vorjahren (Kinder mit chronischen Krankheiten, ehemalige Frühgeborene, enger Kontakt mit Risikopersonen im Haushalt wie z.B. Schwangere) [163].

Sind quadrivalente Grippeimpfstoffe den trivalenten vorzuziehen?

In der Schweiz ist ein trivalenter Impfstoff verfügbar (er enthält zwei Influenza A-Stämme und einen Influenza B-Stamm, also AAB) [94]. Quadrivalente Impfstoffe enthalten einen zusätzlichen Influenza B-Stamm (AABB). Das Sicherheitsprofil von quadrivalenten und trivalenten Impfungen ist vergleichbar [95]. Allgemein fand in der Schweiz in den letzten Jahren ein Übergang von tri- zu quadrivalenten Impfstoffen statt, die theoretisch die Wahrscheinlichkeit einer guten Abdeckung der zirkulierenden B-Influenzaviren erhöht. Eine quadrivalente Impfung war in einer grossen US-Studie über vier Grippezeiten aber nicht wirksamer als eine trivalente Impfung. Eine Impfung mit *einem* Influenza B-Stamm könnte einen gewissen Kreuz-Schutz gegen *andere* B-Stämme bewirken [95]. Dieser Kreuzschutz ist auch in der Schweiz dokumentiert [25]. Projektionen, dass der Übergang von routinemässig trivalenter zu quadrivalenter Impfung Hospitalisationen und somit Kosten sparen würde, sind allenfalls zu optimistisch [96, 97].

Sollen ältere Personen einen anderen Impfstoff als Junge erhalten?

Ältere Personen erreichen im Vergleich zu Jüngeren bei zahlreichen Impfungen seltener schützende Antikörpertiter, auch bei Grippeimpfstoffen. Dies wird insbesondere der Immunoseneszenz (Abnahme der Funktion des Immunsystems mit dem Älterwerden) zugeschrieben [158], vor allem in Bezug auf H3N2 Influenza-Stämme [98], aber auch der Beobachtung, dass das stärkste «immunologische Gedächtnis» gegenüber demjenigen Influenzaviren entwickelt wird, die wir in der Kindheit antreffen [164]. Um das schlechte Ansprechen auf Grippeimpfstoffe bei älteren Menschen zu kompensieren, wurden zwei neuartige Impfstoffe entwickelt: Ein hochdosierter dreiwertiger Impfstoff mit vierfach höherem Antigengehalt (60 statt 15 µg pro Stamm) als der Standardimpfstoff (noch keine Zulassung in der Schweiz), sowie ein mit einem Wirkungsverstärker (Adjuvans, MF59®) kombinierter Impfstoff (zugelassen für über 65-Jährige). Die bisherigen Grippeimpfstoffe enthalten keine Wirkungsverstärker. Beide neuen Impfstoffe induzieren zwar eine bessere Immunantwort als herkömmliche Impfstoffe, für einen besseren Schutz vor Influenzaerkrankungen existieren allerdings noch keine Daten, und Fieber und Schmerzen an der Injektionsstelle sind etwas häufiger [99–105].

Seit Jahren wird vom Konzept einer «universellen» Grippeimpfung berichtet, die gegen alle Influenzatyphen wirkt und nicht jährlich erneuert werden muss. Wann kommt die universelle Grippeimpfung?

Ob und wann ist noch immer unklar. Der US-Expertinnenbericht bezeichnet die bisherige Impfbegeisterung als eine «grosse Barriere», um überhaupt gänzlich neue Grippeimpfstoffe zu erforschen [13]. Anders formuliert: Wieso sollen wir innovative, hochwirksame Impfstoffe entwickeln, wenn doch die Grippeimpfwirksamkeit bis vor kurzem von Behörden und Vakzinolog/-innen mit hohen 70–90% angegeben wurde [15]? Ein Konsortium aus den *US National Institutes of Health*, der WHO und der *Bill and Melinda Gates Foundation* hat sich auf ein gemeinsames Konzept mit überraschend bescheidenen Zielen für eine universelle Grippeimpfung geeinigt; diese soll gegen alle Influenza A-Viren wirksam sein, mindestens 70% Wirksamkeit besitzen, auch bei Kindern (ab dem Alter von sechs Wochen) eingesetzt werden können und eine Schutzdauer von über einem Jahr aufweisen [106]. Auch die wissenschaftlichen Strategien für eine universelle Influenza-Impfung wurden festgelegt [107]. Die «Angriffspunkte» einer universellen Impfung am Virus sollen weniger anfällig auf seine – unvermeidlichen – Mutationsprozesse sein [108, 109]. Aktuell laufen mehrere Studien mit verschiedenen Impf-Prototypen, mit einem klinisch nützlichen Durchbruch ist jedoch in naher Zukunft nicht zu rechnen [110–112].

Sicherheit

Gemäss den Cochrane-Autor/-innen scheint die Sicherheit der Grippeimpfung kein besonderes Problem zu sein; allerdings hätten relativ wenige Studien ihre Sicherheit analysiert [21]. Autor/-innen des grössten existierenden (Australischen) Impfsicherheits-Überwachungssystems beklagten kürzlich, dass nur wenige Überwachungssysteme und somit wenige systematisch erhobene Sicherheitsdaten zu Grippeimpfungen nach ihrer Markteinführung existieren [105]. Die Europäische Arzneimittelagentur EMA verlangt seit vielen Jahren eine qualitativ hochstehende, langfristige Überwachung der Influenza-Impfstoffsicherheit, um seltene Nebenwirkungen zu erkennen, die aufgrund des jährlich neu zusammengesetzten Impfstoffs auftreten könnten [113].

Welche unerwünschten Wirkungen hat die Grippeimpfung? Wie häufig sind diese?

Gemäss BAG können bei bis zu 25% der Geimpften an der Einstichstelle während ein bis zwei Tagen Schmerzen oder eine Rötung auftreten. Bei etwa 5% treten vorübergehend erhöhte Temperatur, Muskelschmerzen oder ein leichtes Krankheitsgefühl auf [15]. Die Grippeimpfung kann aber keine Influenza verursachen.

Verursacht die Grippeimpfung schwerwiegende Nebenwirkungen?

In Einzelfällen sind nach der Grippeimpfung schwere Komplikationen wie Hirnschläge, Enzephalitis oder periphere Neuropathie aufgetreten [114–116]; ein kausaler Zusammenhang mit der Impfung ist unwahrscheinlich. Aber auch seltene Komplikationen mit plausiblen Zusammenhang mit der Grippeimpfung wie Anaphylaxie und lokale Infektionen (Erysipel, Abszess an der Einstichstelle) sind dokumentiert [114]. Bei kleinen Kindern treten nach der Impfung gelegentlich Fieber und Fieberkrämpfe auf [115], häufiger als bei Erwachsenen [116]. Schwere unerwünschte Wirkungen waren in grossen Impfstudien und epidemiologischen Untersuchungen insgesamt sehr selten – weniger als ein Fall pro 1 Million Geimpfte [15, 114, 116, 117].

Wie oft liegt einem Guillain-Barré-Syndrom eine Grippeimpfung zugrunde?

Sehr selten (ca. 1:1 Million geimpfte Personen) [118, 119]. Das Risiko für ein Guillain-Barré-Syndrom (GBS) liegt nach einer Influenzaerkrankung oder ILI um ein Vielfaches höher [120, 121] als nach der Grippeimpfung, vor allem in den ersten ein bis vier Wochen [122]. Dem GBS liegen viel öfter andere Infektionen (am häufigsten *Campylobacter-Enteritis* [123]) zugrunde, und eine genetische Prädisposition könnte die Entwicklung des GBS begünstigen [124].

Soll die Grippeimpfung für das Gesundheitspersonal obligatorisch werden?

Eine der prominentesten Zielgruppen, denen das BAG die jährliche Grippeimpfung empfiehlt, ist das Gesundheitspersonal [39]. Die alljährlichen Aufklärungskampagnen der Behörden und Spitäler, der erleichterte Zugang zur Impfung und die Kostenübernahme durch den Arbeitgeber sind ethisch korrekt und sinnvoll [125]. Die limitierten Impfraten des Gesundheitspersonals haben zu Initiativen für eine Impfpflicht beim Gesundheitspersonal und für eine winterliche Maskentragpflicht für das Grippe-ungeimpfte Spitalpersonal geführt [126, 127].

Hat das Gesundheitspersonal ein höheres Risiko an klinischer Influenza zu erkranken als die Allgemeinbevölkerung?

Vermutlich nicht – dazu scheinen die Ansteckungsmöglichkeiten im Alltag ausserhalb des Spitals zu vielfältig [128–130]. Interessant: das Spitalpersonal könnte höhere Influenza-Antikörpertiter als die Allgemeinbevölkerung haben, weil es vermutlich bei der Arbeit immer wieder Influenza-exponiert und somit natür-

lich «geboostert» wird – was beim Spitalpersonal eher zu milden oder asymptomatischen Grippeverläufen führen könnte [131].

Wie wirksam ist die Impfung des Gesundheitspersonals, um nosokomiale Übertragungen auf Bewohner/-innen von Alters- und Pflegeheimen zu verhindern?

Gemäss der Cochrane-Gruppe existiert keine «vernünftige Evidenz», die Grippeimpfung des Gesundheitspersonals zu unterstützen, um Influenza bei Bewohner/-innen von Alters- und Pflegeheimen (APH) zu verhindern [132]. Diese Einschätzung widerspricht der Meinung [133], dass die Grippeimpfung des Gesundheitspersonals ein Konzept des gesunden Menschenverstands ist. Immerhin gibt es Daten von moderater Qualität, dass die Impfung des Personals untere Atemwegsinfektionen bei den APH-Bewohner/-innen von 6% auf 4% pro Wintersaison reduzieren könnte [132]; allerdings wurden in keiner Impfstudie weitere Hygienemassnahmen mit-analysiert (wie z.B. Maskentragen, Händedesinfektion usw.).

Soll die Grippeimpfung für das Gesundheitspersonal obligatorisch werden?

Nein. Dafür ist die Impfung zu wenig wirksam. Ein Impfblogatorium wäre daher weder verhältnismässig noch nachvollziehbar. Es gibt ausserhalb von ausserordentlichen Bedrohungslagen in der Schweiz auch keine gesetzliche Grundlage für Impfblogatorien [134]. In der *Nationalen Strategie zu Impfungen* hält der Bundesrat fest, dass Impfungen in jedem Fall ein persönlicher Entscheid sind: Eine Impfpflicht besteht nicht [6]. Auch im Kontext der COVID-19-Pandemie betont das BAG, dass in der Schweiz niemand gegen seinen/ihren Willen geimpft wird. Über den möglichen Sinn und die unerwünschten Auswirkungen von Impfblogatorien werden wir in einem separaten PHC-Artikel berichten.

Welche Argumente werden für ein Impfblogatorium des Gesundheitspersonals angeführt?

Weil die Influenza sich oft nur mit leichter Symptomatik manifestiert und weil Gesundheitspersonal zu Präsenzismus (Arbeiten, obwohl krank) neigt, postulieren gewisse Autor/-innen, dass das Gesundheitspersonal die Grippe auf alte, geschwächte Patient/-innen übertragen könnte [135, 136]; daher sei die jährliche Grippeimpfung nötig [137–139] – dies sei eine Frage von Berufsethik und Verantwortungssinn [125, 127, 133, 140–142]. Das Prinzip der individuellen Freiheit und Autonomie sei in diesem Zusammenhang als weniger wichtig zu werten [143]. Auch sei die Grippeimpfung

sicher und die Kosten werden durch den Arbeitgeber übernommen – daher sei sie dem Personal bedenkenlos jährlich zuzumuten.

Was spricht gegen ein Grippeimpfobligatorium des Gesundheitspersonals?

Es gibt auch wichtige Argumente und prominente Autor/-innen, die sich umsichtig gegen ein Grippeimpfobligatorium von Pflege und Ärzt/-innen aussprechen [143, 144]. Wir schliessen uns diesen Autor/-innen an. Auch das BAG und der Schweizerische Berufsverband für Pflegefachpersonen SBK machen klar: Das Gesundheitspersonal ist moralisch oder ethisch nicht verpflichtet, sich impfen zu lassen [145, 146]. Wenn 99,1% des Geimpften, aber auch 97,7% des ungeimpften Gesundheitspersonals pro Winter *nicht* an Grippe erkranken [24], so kann keine Rede sein von einem wichtigen Interesse an einem Impfobligatorium, oder dass sich das ungeimpfte Spitalpersonal in «ethisch nicht zu verantwortende[r] Art und Weise» verhalte [147]. Die fehlende Evidenz zu den individuellen Folgen (persönlicher immunologischer Nutzen) einer wiederholten jährlichen Grippeimpfung verschiebt das «moralische Gleichgewicht» zusätzlich gegen ein Impfobligatorium.

Ist eine Maskentragpflicht für Grippe-ungeimpftes Gesundheitspersonal sinnvoll?

Empfehlungen für eine Maskenpflicht für das ungeimpfte Personal basieren auf der Hypothese – ähnlich wie die Argumente für eine Impfpflicht – dass die Influenza bereits 12–24 Stunden vor Symptombeginn übertragen werden kann [125, 126, 148]. Die entsprechende Datenlage [165–167] rechtfertigt eine Masken-

pflicht nicht [2, 149]. Influenza-Übertragungen von Gesundheitspersonal auf Patient/-innen sind grundsätzlich möglich, aber nicht ausreichend belegt; sie scheinen nicht häufig zu sein [150]. Sie können auch von geimpftem Personal [135], von Besuchern oder Zimmernachbarn stammen und ebenso von Patient/-innen aufs Personal übertragen werden [135]. Das wichtigste Argument gegen eine Maskenpflicht nur für Grippe-Ungeimpfte ist aber, dass es das gar nicht braucht. Es besteht kein Interesse, die Ungeimpften mit einer Maskenpflicht oder Button zu diskriminieren und zu stigmatisieren [143, 144, 148]. Der mögliche Nutzen einer Maskenpflicht steht klar im Widerspruch zur dadurch verursachten Stigmatisierung. Die nur mässig wirksame Influenzaimpfung kann zudem zu falscher Sicherheit führen: Denn auch geimpfte Personen können an Influenza oder anderen respiratorischen Viren, insbesondere COVID-19, erkranken und sie auf die Patient/-innen übertragen – es *beunruhigt* daher, wenn Präsentismus in zwei amerikanischen Studien beim grippegeimpften Gesundheitspersonal häufiger war als beim ungeimpften [151, 152]. Kurz: Es braucht bei geimpftem und nicht geimpftem Gesundheitspersonal kein anderes Konzept, sondern die gleiche, klare Kommunikation:

- 1) Wer krank ist bleibt zu Hause [153, 154];
- 2) Ob geimpft oder nicht: Alle schützen sich und die Patient/-innen im direkten Kontakt mit einer Maske (und anderen Präventivmassnahmen wie vorbildliche Händehygiene) vor Übertragungen von Influenza und anderen respiratorischen Viren inklusive COVID-19;
- 3) Das Impfangebot für das Gesundheitspersonal muss strikte auf freiwilliger, nicht-stigmatisierender Basis erfolgen, als Ergänzung zu diesen Massnahmen.

Die wichtigsten Referenzen

- Osterholm MT, Kelley NS, Manske JM. The Compelling need for game-changing influenza vaccines. Center for Infectious Disease Research and Policy. 2012; <https://www.cidrap.umn.edu/compelling-need-game-changing-influenza-vaccines>
- Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 2: CD001269.
- Demicheli V, Jefferson T, Di Pietrantonj C, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 2: CD004876.
- Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 2: CD004879.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter www.primary-hospital-care.ch.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Philip Tarr
Medizinische
Universitätsklinik
Kantonsspital Baselland
CH-4101 Bruderholz
[philip.tarr\[at\]unibas.ch](mailto:philip.tarr[at]unibas.ch)

Grippeimpfung: Das Wichtigste für die Praxis

- Zu vielen der heute kontrovers diskutierten Themen ist die Datenlage schwach. Die bisherige Einschätzung der Wirksamkeit der Grippeimpfung ist zu optimistisch; dies behindert den Fortschritt (Erforschung und Entwicklung eines hochwirksamen «universellen» Grippeimpfstoffs).
- Die Grippeimpfung ist von Jahr zu Jahr verschieden und gemäss Cochrane-Gruppe bei gesunden Erwachsenen unter 65 Jahren durchschnittlich 59% wirksam.
- Die Datenlage ist gemäss Cochrane-Gruppe ungenügend, um sie Personen ab 65 Jahren zu empfehlen.
- Die Grippeimpfung ist in der Schwangerschaft gemäss Cochrane-Gruppe «sehr bescheiden» wirksam – gewisse Expert/-innen verlangen zusätzliche Sicherheitsstudien.
- Die Grippeimpfung ist bei Kindern hochwirksam – sie wird in der Schweiz bei Kindern nicht generell empfohlen.
- Für eine Grippeimpfpflicht oder Maskentragpflicht des Gesundheitspersonals gibt es ungenügende Wirksamkeitsdaten und ethische Bedenken. Alle (sowohl die Geimpften als auch die Ungeimpften) sollten im direkten Patient/-innenkontakt eine Maske tragen, um Übertragungen von COVID-19, Influenza und anderen Viren zu vermeiden.