

Kardiologie 2023 · 17:434–440  
<https://doi.org/10.1007/s12181-023-00650-z>  
Angenommen: 21. September 2023  
Online publiziert: 3. November 2023  
© The Author(s) 2023



# Influenzaimpfung – Mehr als nur Influenzaschutz

Ralf Dechend

Experimental and Clinical Research Center, A Cooperation of Charité-Universitätsmedizin Berlin and Max-Delbrück-Center for Molecular Medicine, Berlin, and HELIOS Klinikum Berlin Buch, Berlin, Deutschland

## Zusammenfassung

Die Influenza ist eine schwere Infektionskrankheit, die jedes Jahr weltweit zu erheblicher Morbidität und Mortalität führt. Kardiovaskuläre Ereignisse, insbesondere in den ersten 2 Wochen nach einer Influenzainfektion, sind die Haupttodesursache. Dabei haben insbesondere ältere Menschen aufgrund von Immunseneszenz, Multimorbidität und Gebrechlichkeit ein erhöhtes Risiko für schwere Krankheitsverläufe. Die Influenzaimpfung ist eine wirksame Strategie zur Verringerung von Influenzainfektionen und dadurch bedingten kardiovaskulären Komplikationen. Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt daher die jährliche Influenzaimpfung für Personen ab 60 Jahren und für bestimmte Risikogruppen unabhängig vom Alter. Aufgrund der nachlassenden Abwehrleistung des Immunsystems sind Standardimpfstoffe bei älteren Personen häufig nicht so effektiv. Über verschiedene Optimierungsansätze, wie z. B. die Verwendung eines hochdosierten Influenzaimpfstoffs, wird daher versucht, die Immunantwort auf eine Influenzaimpfung zu erhöhen und die Effektivität zu verbessern. Aufgrund der guten Datenqualität für den Hochdosisimpfstoff wird dessen Einsatz von der STIKO ab einem Alter von 60 Jahren empfohlen. Randomisierte kontrollierte Studien wie auch Metaanalysen zeigen, dass der Hochdosisimpfstoff im Vergleich zum standarddosierten Influenzaimpfstoff die Wirksamkeit bezüglich Influenzainfektionen und kardiorespiratorischen Ereignissen verbessert. Auch bereits herzkrankte Personen profitieren von der Influenzaimpfung. Patient\*innen sollten daher von ihren behandelnden Ärzt\*innen über die kardiovaskulären Vorteile der Influenzaimpfung informiert werden.

## Schlüsselwörter

Influenzaimpfung · Prävention · Herzinfarkt · Herzinsuffizienz · STIKO-Empfehlung

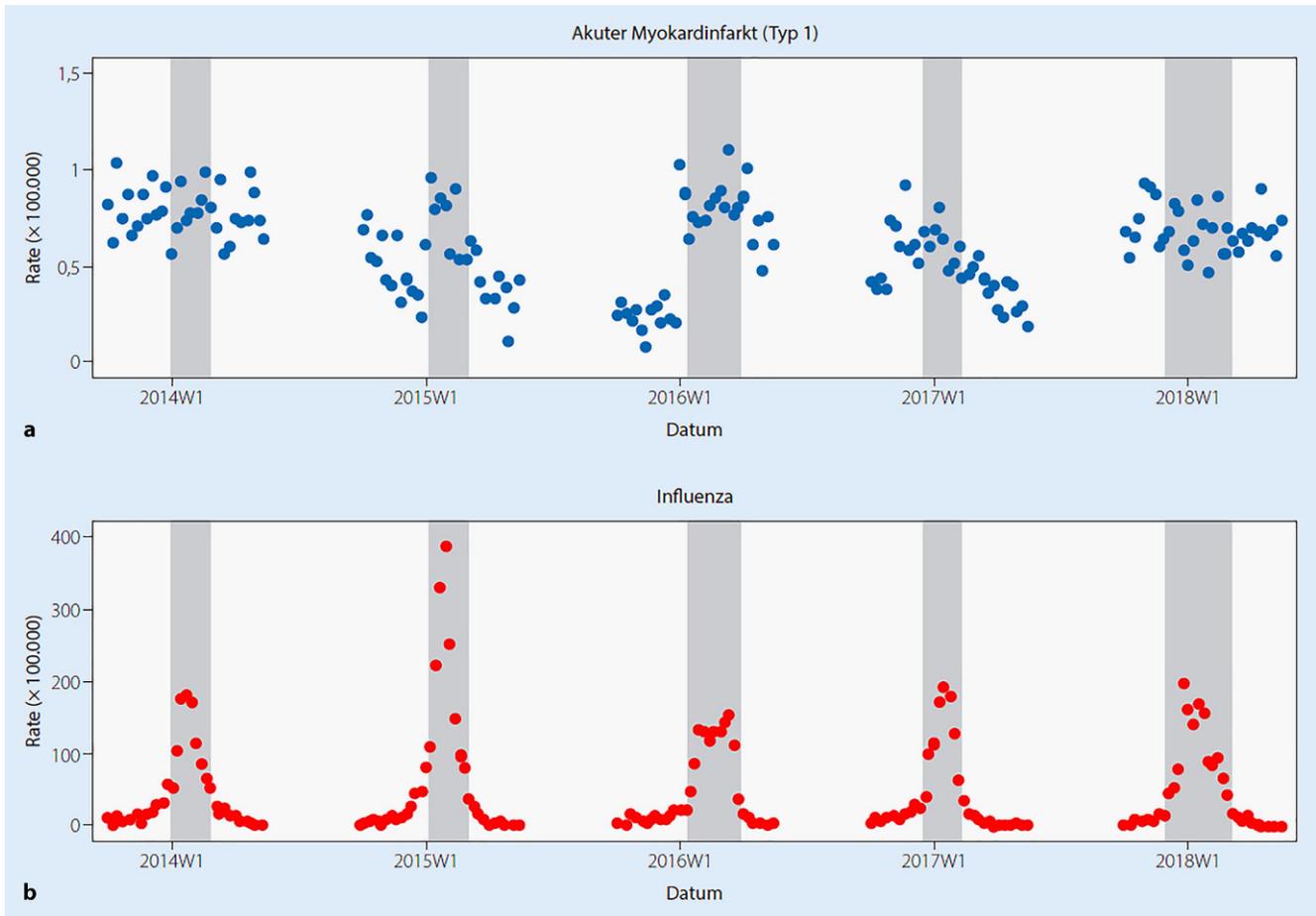
Auch wenn die Influenza in der Bevölkerung oftmals als harmlose Erkrankung verkannt wird, so handelt es sich doch um eine schwere Infektionskrankheit. Jedes Jahr sind Influenzainfektionen weltweit für eine erhebliche Morbidität und Mortalität verantwortlich. Haupttodesursache sind dabei nicht etwa Pneumonien, sondern insbesondere kardiovaskuläre Ereignisse in den ersten 2 Wochen nach der Infektion [22]. Das Risiko für einen Myokardinfarkt [17, 36] oder eine Herzinsuffizienz-assoziierte Hospitalisierung ist in der Woche unmittelbar nach einer Influenzainfektion deutlich erhöht [29]. Der zeitliche Zusammenhang zwischen Influenzaaktivität und kardiovaskulären Komplikationen ist mehrfach gezeigt worden [Abb. 1; 9].

Beispielweise war in den USA ein 5%iger Anstieg der Influenzaaktivität mit einer 24%igen Zunahme der Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz assoziiert [18].

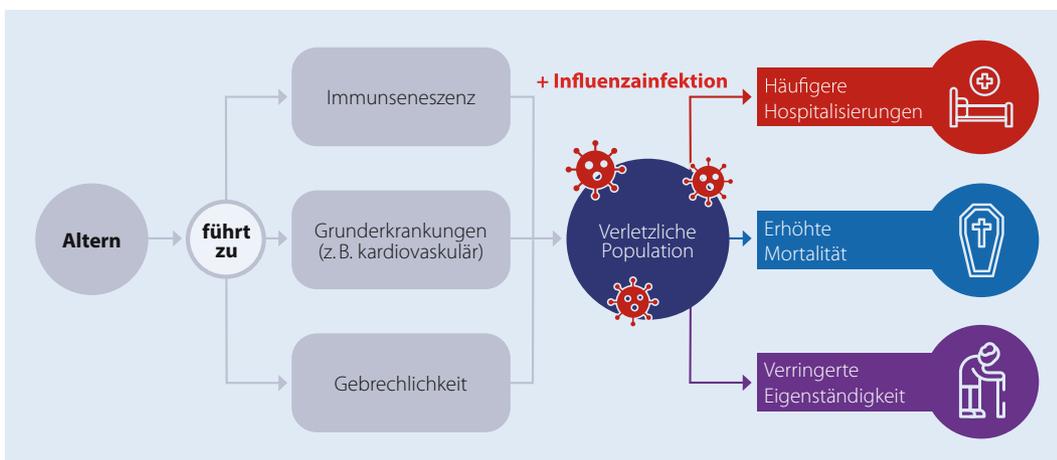
Die zugrunde liegenden Mechanismen, wie eine Influenzainfektion kardiovaskuläre Komplikationen erhöht, sind vielfältig. Es handelt sich vornehmlich um indirekte Pathomechanismen, die durch systemische Inflammation, proinflammatorische Zytokine, adrenerge Aktivität sowie Gerinnungskaskaden aktiviert werden, und um respiratorische Komplikationen mit Kreis-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen



**Abb. 1** ▲ Wöchentliche Inzidenzraten von akutem Myokardinfarkt (a) und Influenza (b) während 5 Influenzasaisons (von der 40. Woche bis zur 20. Woche des nächsten Jahres); mod. nach García-Lledó et al. [9]. In *Grau* werden die Zeiträume dargestellt, in denen die Inzidenzraten von Influenza die offiziell definierte „epidemische Schwelle“ pro Influenzasaison überschritten. W1 Woche 1



**Abb. 2** ◀ Zusammenhang zwischen Altern und Influenza [2, 3, 7, 10, 12, 23, 33]

**Tab. 1** Wirksamkeit von sekundären Interventionen zur Prävention eines akuten Myokardinfarkts [37]

Koronare Intervention	Wirksamkeit (%)
Tabakentwöhnung	32–43
Statine	19–30
Betablocker	15–31
Angiotensin-Rezeptor-Inhibitoren	17–25
Influenzaimpfung	18–41

laufdysregulation und Hypoxämie. Aber auch eine direkte Viruspersistenz in den Gefäßen oder im Herzen ist beschrieben [30].

Grundsätzlich kann jeder an Influenza erkranken, allerdings ist insbesondere bei älteren Menschen das Risiko für schwere Krankheitsverläufe, Komplikationen, Hospitalisierungen und Todesfälle deutlich erhöht [24]. Dies hängt mit verschiedenen Faktoren wie der Alterung des Immunsystems (Immunseneszenz) sowie der Multimorbidität und Gebrechlichkeit in diesen Altersgruppen zusammen (■ Abb. 2). Die Immunseneszenz mit einer fortschreitenden Leistungsabnahme des Immunsystems ist molekularbiologisch mittlerweile gut verstanden [20] und führt dazu, dass ältere Menschen weniger gut vor Krankheitserregern geschützt sind und daher anfälliger für Infektionen wie eine Influenza sind. Verschiedene Komorbiditäten, wie z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen, können darüber hinaus die Anfälligkeit für Influenzainfektionen und das Risiko für einen schwerwiegenden Verlauf erhöhen. Eine parallel bestehende Gebrechlichkeit (*Frailty*) erhöht das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko zusätzlich [23] und beeinträchtigt in vielen Fällen die Lebensqualität der Patient\*innen langfristig [5].

In Deutschland empfiehlt daher die Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut die Influenzaimpfung jährlich als Standardimpfung für alle Personen ab 60 Jahren mit einem Hochdosisimpfstoff und als Indikationsimpfung bei bestimmten Risikogruppen unabhängig vom Alter, wie z.B. bei Vorliegen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen [31]. Die Impfung von Hochrisikopopulationen gegen Influenza ist eine wirksame Strategie zur Verringerung der Häufigkeit von Influenzainfektionen sowie der damit

potenziell assoziierten kardiovaskulären Komplikationen und stellt deshalb einen wichtigen Pfeiler der Sekundärprävention dar. So ist mehrfach publiziert worden, dass die Wirksamkeit einer Influenzaimpfung eine vergleichbare Effektstärke aufweist wie die „klassischen“, kardialen Präventionsstrategien (z.B. Tabakentwöhnung, Statine oder blutdrucksenkende Medikamente; s. ■ Tab. 1; [21, 37]).

Allerdings beruhen die Daten, die eine Kausalität der Influenzainfektion zeigen könnten, auf Beobachtungsstudien, und auf kleinen, für seltene Endpunkte nicht ausreichend gepowerten, randomisierten kontrollierten Studien (RCT) oder Metaanalysen. Hier haben sich in den vergangenen Jahren Fortschritte ergeben, die im Folgenden näher beschrieben werden.

### RCT sind der Goldstandard für den kausalen Wirksamkeitsnachweis

Impfstoffe werden im Rahmen der Zulassung und in der Anwendung in verschiedenen Studien untersucht, die sowohl von interventioneller als auch von beobachtender Natur sein können. Um ein umfassendes Bild bezüglich der Effektivität von Impfstoffen zu erhalten, sind sowohl RCT als auch *Real-world*-Daten notwendig. Mittels RCT werden die Fragen nach der kausalen Beziehung zwischen Intervention und Effekt untersucht. Diese Studienart stellt daher den Goldstandard für die Untersuchung der Effektivität und Effizienz von Impfstoffen dar. Qualitativ hochwertige RCT mit einem geringen Risiko für systematische Fehler (Bias) haben neben Metaanalysen den höchsten Evidenzgrad [16]. Zur Reduzierung des Biasrisikos stehen verschiedene Methoden zur Verfügung: die zufällige Randomisierung der Patient\*innen, ein höchstmöglicher Grad an Verblindung sowie eine gute Fallzahlplanung, um einen Therapieeffekt mit einer vorher festgelegten Wahrscheinlichkeit (*Power*) als signifikant zu erkennen [16, 27].

Der Nachteil einer RCT liegt in der Natur der Sache: Die Versorgungsrealität lässt sich mit ihr oft nicht abbilden, da der Einschluss der Studienteilnehmer\*innen unter standardisierten und kontrollierten Bedingungen mit entsprechenden Ein- und Ausschlusskriterien erfolgt. Die Se-

lektion entspricht damit oft nicht den Patient\*innen in der täglichen Praxis. Hier können u.a. Beobachtungsstudien wie z.B. Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien herangezogen werden, um den Effekt der Impfung in einer größeren und heterogenen Studienpopulation im Praxisalltag zu überprüfen [16, 27]. Die Testung einer Impfung gegenüber Placebo wird zudem als unethisch angesehen, sodass es erschwert ist, klare Aussagen zur Kausalität zu treffen.

### Wie evaluiert die STIKO Impfstoffe für ihre Empfehlungen?

Für die Entwicklung von Impfeempfehlungen orientiert sich die STIKO an der evidenzbasierten Medizin. Mittels systematischer Literaturrecherche wird die Evidenz für verschiedene vorab definierte Endpunkte bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit aus relevanten Studien in Tabellen zusammengefasst und mittels der GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)-Methodik bewertet. Die GRADE Working Group startete im Jahr 2000 als informelle Kollaboration von Menschen, die die bestehenden Bewertungssysteme für Evidenz in der Gesundheitsversorgung verbessern wollten [13]. Die STIKO wie auch eine Reihe anderer Impfkommis-sionen, wie z.B. das Europäische Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC), das US-amerikanische *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP), die kanadische Impfkommision (NACI) und die Impfkommision der Weltgesundheitsorganisation (WHO-SAGE), verwenden GRADE für die Bewertung von Impfungen. Mit dieser Methode können die Qualität der Evidenz und damit die Sicherheit, dass der in Studien beobachtete Behandlungseffekt in der „wahren“ Welt tatsächlich zutrifft, eingeschätzt werden. Die Klassifikation der Qualität der Evidenz erfolgt in 4 Stufen (von sehr niedrig bis hoch). Daten aus RCT werden eingangs immer als hoch eingestuft, während bei Beobachtungsstudien initial das Evidenzlevel „niedrig“ gewählt wird. Allerdings hängt die finale Evidenzbewertung nicht allein vom Studientyp ab, sondern Studien können in ihrer Evidenz auch herab- bzw. heraufge-

Tab. 2 Kriterien für das Herab- und Heraufstufen von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) und Beobachtungsstudien (STIKO [32])			
Evidenzlevel	Eingangsbewertung nach Studiendesign	Kriterien zur Herabstufung	Kriterien zur Heraufstufung
++++ (hoch)	RCT	1) Studiendesign, Risiko für Bias – Schwerwiegend (–1) – Sehr schwerwiegend (–2) 2) Inkonsistenz – Stark (–1) – Sehr stark (–2) 3) Indirektheit – Stark (–1) – Sehr stark (–2) 4) Fehlende Präzision des Schätzers – Stark (–1) – Sehr stark (–2) 5) Publikationsbias – Wahrscheinlich (–1) – Sehr wahrscheinlich (–2)	1) Großer Effekt – Impfeffektivität > 50 % (OR/RR > 2 oder < 0,5), (+1) – Impfeffektivität > 80 % (OR/RR > 5 oder < 0,2), (+2) 2) Evidenz für Dosis-Wirkungs-Beziehung auf Populationsebene, Krankheitslast in Abhängigkeit von Impfquoten (+1) 3) Mögliches <i>Confounding</i> führt zu einer Unterschätzung des wahren Effekts (+1)
+++ (moderat)	–		
++ (niedrig)	Beobachtungsstudien (Fall-Kontroll-Studie, Kohortenstudie, „self-controlled case series“, Surveillance-Daten)		
+ (sehr niedrig)	–		

OR Odds Ratio, RR relatives Risiko

stuft werden (s. [Tab. 2](#) zur Übersicht) [32].

### STIKO empfiehlt Influenza-Hochdosisimpfstoff für Senioren

Wie oben beschrieben, sinkt mit steigendem Alter die Abwehrleistung des Immunsystems. Infektionen können somit schlechter abgewehrt werden, und auch die Wirksamkeit von Standard-Influenzaimpfstoffen fällt im Allgemeinen schwächer aus als bei jüngeren Personen [11, 28]. So konnte in einer Metaanalyse gezeigt werden, dass die Vakzineeffektivität bei Erwachsenen im Alter von 65 Jahren oder älter signifikant niedriger ausfällt als bei Personen unter 65 Jahren (37 vs. 51 %) [28]. Über verschiedene Optimierungsansätze, wie z. B. die Verwendung eines hochdosierten Influenzaimpfstoffs, wird daher versucht, die Immunantwort und die Wirksamkeit auf eine Influenzaimpfung zu erhöhen. Der quadrivalente Hochdosis-Influenzaimpfstoff enthält die 4fache Antigenmenge im Vergleich zu standarddosierten Influenzaimpfstoffen. Grundlage für die Zulassung waren Studiendaten zu einem hochdosierten trivalenten Influenzaimpfstoff, dessen Wirksamkeit gegenüber einem standarddosierten trivalenten Influenzaimpfstoff in einer randomisierten, doppelblinden Phase-IIIb/IV-Studie untersucht wurde. Die RCT wurde während zweier Influenzasaisons 2011/2012 und 2012/2013 in den USA und Kanada durchgeführt, und annähernd 32.000 Personen wurden eingeschlossen. Nach

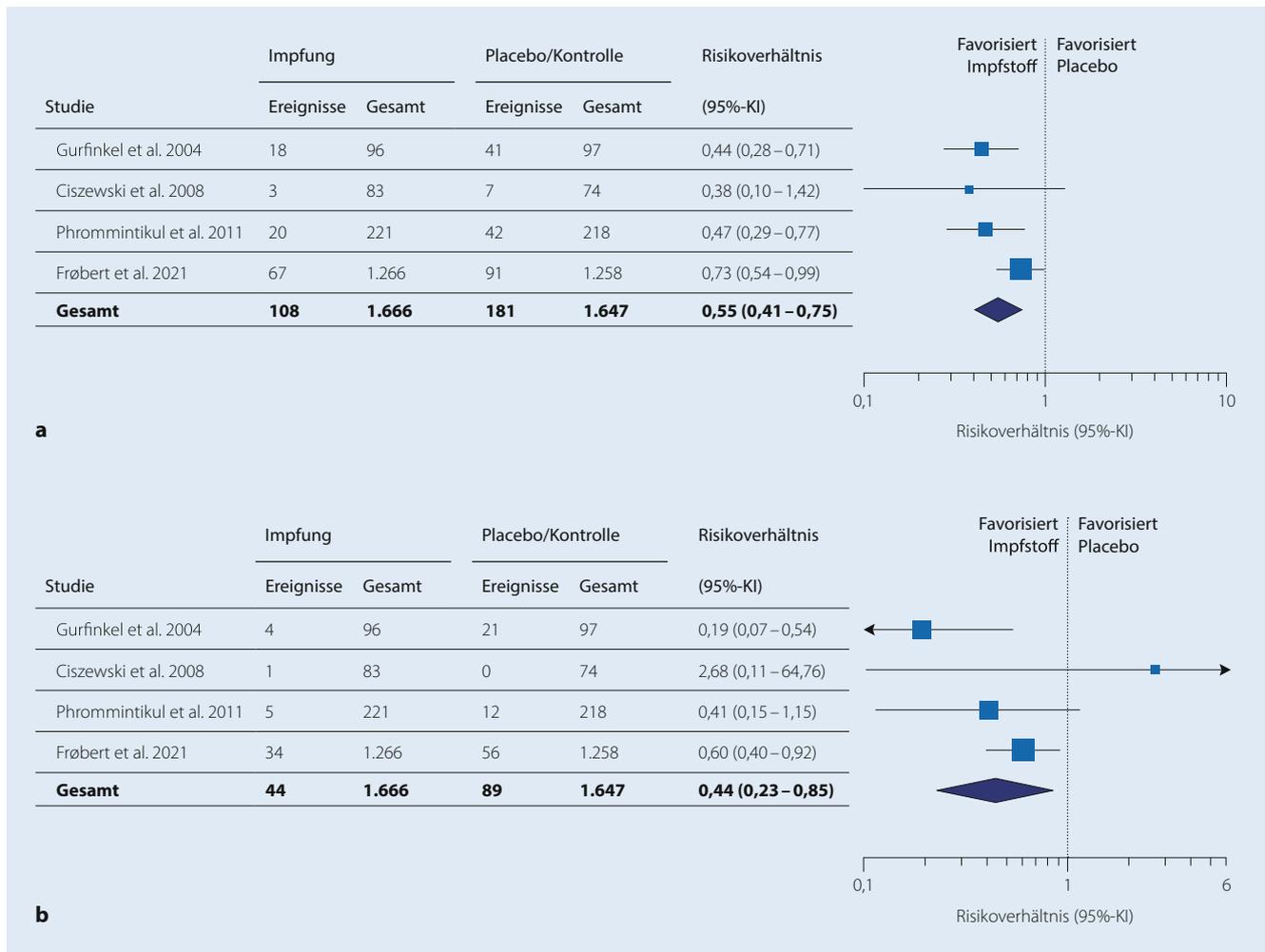
einer 1:1-Randomisierung der Studienteilnehmer\*innen erhielten diese entweder den konventionellen standarddosierten oder den hochdosierten Influenzaimpfstoff. Die Studienergebnisse zeigen, dass mit dem Hochdosisimpfstoff rund ein Viertel (relative Vakzineeffektivität 24,2 %) der laborbestätigten Influenzainfektionen mehr vermieden werden konnten als mit dem standarddosierten Influenzaimpfstoff [6]. Die Ergebnisse der RCT werden unterstützt durch eine aktuell publizierte Metaanalyse, die Daten aus 12 Influenzasaisons mit mehr als 45 Mio. Menschen im Alter von  $\geq 65$  Jahren analysiert hat. Diese Daten deuten darauf hin, dass der hochdosierte Influenzaimpfstoff bei der Verringerung von Influenzainfektion und influenzaabedingten Komplikationen durchweg effektiver ist als der standarddosierte Influenzaimpfstoff. So konnten z. B. Hospitalisierungen aufgrund kardiorespiratorischer Ereignisse durch den Hochdosisimpfstoff im Vergleich zum standarddosierten Influenzaimpfstoff um 16,7 % signifikant reduziert werden [19].

Bei der Bewertung der Influenzaimpfstoffe kam die STIKO zu dem Schluss, dass die Qualität der Evidenz bezüglich des Endpunkts der Verhinderung laborbestätigter Influenzainfektionen bei Personen im Alter von  $\geq 60$  Jahren nur beim Hochdosis-Influenzaimpfstoff als hoch eingestuft werden kann. Seit Januar 2021 empfiehlt die STIKO daher allen Personen im Alter von  $\geq 60$  Jahren im Herbst eine jährliche Impfung gegen die saisonale Influenza mit einem Hochdosis-Influenzaimpfstoff mit ak-

tueller, von der WHO empfohlener Antigenkombination [24].

### Randomisierte registerbasierte Studien – Dänemark als Vorbild

Das dänische Personenregister ermöglicht die lebenslange Aufzeichnung der Gesundheitsdaten aller Bürger und verknüpft alle personenbezogenen Daten miteinander, einschließlich krankheitsspezifischer Register und Biobanken. Somit kann in kurzer Zeit die Durchführung dezentraler klinischer Studien (DCT) mit hoher wissenschaftlicher Beweiskraft erfolgen. Diese Studien liefern somit wichtige Informationen aus der Versorgungsrealität. Allerdings sind die Möglichkeiten in Deutschland bisher sehr begrenzt, da strenge Datenschutzregeln bezüglich der Verwendung medizinischer Daten zur Forschung bestehen und das Einverständnis der Patient\*innen eingeholt werden muss [26]. Dänemark ist dabei, ein globaler Vorreiter im Bereich von DCT zu werden, und hat erfolgreich eine enge Zusammenarbeit zwischen allen Beteiligten – Behörden, Ärzt\*innen, Unternehmen und Patient\*innen – aufgebaut. Auf Anfrage dürfen Wissenschaftler\*innen autorisierter Forschungseinrichtungen diese Daten für Forschungszwecke nutzen [34]. Diese Regelung ermöglicht die Durchführung von qualitativ hochwertigen registerbasierten Studien mit großen Datensätzen. In der Studie von Modin et al. wurden z. B. alle Patient\*innen in Dänemark identifiziert, bei denen eine neue Herz-



**Abb. 3 ▲** Ergebnisse einer aktuellen Metaanalyse zur Effektivität einer Influenzaimpfung bei Patient\*innen mit akutem Koronarsyndrom bezüglich **a** schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse und **b** der kardiovaskulären Mortalität. (Mod. nach Behrouzi et al. [1])

insuffizienz im Zeitraum vom 01.01.2003 bis zum 01.06.2015 diagnostiziert worden war. Zudem wurde untersucht, ob eine Influenzaimpfung das Überleben dieser Population verbessern würde. Insgesamt wurden die Daten von ca. 134.000 Patient\*innen mit Herzinsuffizienz analysiert, und es zeigte sich, dass eine Influenzaimpfung mit einer niedrigeren Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität assoziiert war. Bei Patient\*innen, die regelmäßig jedes Jahr geimpft worden waren, war die Sterblichkeit am niedrigsten [25]. Besonders spannend wird es, wenn in registerbasierte Studien der Goldstandard der individuellen Randomisierung integriert wird und unterschiedliche Therapien/Impfstoffe in realen Patient\*innenpopulationen miteinander verglichen werden, woraus sich dann kausale Schlussfolgerungen ableiten

lassen. Da bei solchen Vergleichsstudien kleine Effektgrößen geschätzt werden müssen, sind große Stichprobengrößen erforderlich, welche in herkömmlichen RCT oftmals nicht umsetzbar sind. Hier kann das Prinzip der randomisierten Registerstudie helfen, welches derzeit in Dänemark genutzt wird, um die Wirksamkeit des Hochdosisimpfstoffs im Vergleich zum konventionellen standarddosierten Impfstoff bei älteren Erwachsenen  $\geq 65$  Jahren zu untersuchen. Im ersten Schritt wurde mit der DANFLU-1-Studie überprüft, ob die Durchführbarkeit einer pragmatischen, randomisierten klinischen Studie in Dänemark möglich ist, bei der die bestehende Impfinfrastruktur und die landesweiten Gesundheitsregister für die Datenerfassung genutzt werden. Hierfür wurden 34.000 in Dänemark lebende Personen

im Alter zwischen 65 und 79 Jahren per Mail oder Brief angeschrieben. Etwa 12.500 stimmten der Studienteilnahme zu und erhielten in der Influenzasaison 2021/2022 im Rahmen routinemäßiger Impfprogramme 1:1 randomisiert entweder den hochdosierten oder den konventionellen standarddosierten Influenzaimpfstoff. Die gesamte Erfassung der Baseline- und Nachbeobachtungsdaten erfolgte mittels der dänischen Gesundheitsregister [14, 15]. Auch wenn DANFLU-1 nicht ausreichend gepowert war, um die Kausalität zu beweisen, deuten die 2023 publizierten Daten darauf hin, dass der hochdosierte Influenzaimpfstoff dem Standardimpfstoff bezüglich der Reduktion von Gesamtmortalität und Hospitalisierungen aufgrund von Influenza oder Pneumonie überlegen ist. Insgesamt konnte mit der Studie

eindrucksvoll gezeigt werden, dass die Durchführung einer pragmatischen, registerbasierten randomisiert kontrollierten Studie machbar ist [15]. Eine ausreichend gepowerte Studie, die Schlussfolgerungen auf eine Kausalität zulässt, müsste etwa 280.000 Proband\*innen einschließen. Daher läuft seit September 2022 die Rekrutierung für die entsprechend gepowerte Studie DANFLU-2, die zum Ziel hat, 286.900 Teilnehmer\*innen einzuschließen [4].

## Influenzimpfung von Herzkranken: neue Daten aus RCT

Ob die Influenzimpfung bei kardiovaskulären Risikopatient\*innen kausal die Mortalität oder kardiovaskuläre Komplikationen verhindert, ist eine wichtige Frage, die aber aus den klassischen randomisierten Zulassungsstudien für Influenzimpfstoffe nicht beantwortet werden kann. Zwar ergab eine Metaanalyse von RCT aus dem Jahr 2013, dass eine Influenzimpfung herzkranker Patient\*innen mit einem geringeren Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse verbunden war, die Autor\*innen forderten jedoch zum endgültigen Beweis die Durchführung einer großen, ausreichend gepowerten, multizentrischen Studie, um die Ergebnisse zu bestätigen [35]. Dieser Forderung wurde mit der multizentrischen, doppelblinden, randomisierten IAMI-Studie nachgegangen, in der über 2500 Patient\*innen mit kürzlich erlittenem Myokardinfarkt direkt im Krankenhaus (in den ersten 72h nach einer Koronarintervention bzw. Krankenhauseinweisung) entweder eine Placebo- oder Influenzimpfung erhielten. Im Vergleich zu anderen Studien wurde hier gegen Placebo getestet (sonst in vielen Fällen unethisch), um die Kausalität der Intervention zu belegen. Während der nachfolgenden 12-monatigen Beobachtungszeit trat der kombinierte primäre Endpunkt bestehend aus Tod, Myokardinfarkt und Stentthrombose bei den geimpften Patient\*innen deutlich seltener auf als in der Placebogruppe. Auch die sekundären Endpunkte „Gesamtmortalität“ und „kardiovaskuläre Mortalität“ waren in der Impfgruppe im Vergleich zum Placeboarm um jeweils 41% signifikant reduziert [8]. Die Daten legen nahe, dass

die Influenzimpfung Teil der stationären Behandlung nach einem Myokardinfarkt werden sollte.

Unter Einbeziehung dieser neueren RCT-Daten wurde eine aktualisierte Metaanalyse durchgeführt, und es zeigte sich, dass eine saisonale Influenzimpfung bei Individuen mit einem kürzlich stattgefundenen akuten Koronarsyndrom mit einem 45% geringeren Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Infarkt, Apoplex, Herzinsuffizienz etc.) verbunden war (▣ Abb. 3a). Das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko konnte sogar um 56% reduziert werden (▣ Abb. 3b; [1]).

### Fazit für die Praxis

- Die Übersterblichkeit bei Influenzinfektionen ist v. a. kardiovaskulärer Natur.
- Eine Influenzimpfung scheint das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität zu reduzieren und stellt daher „gelebte“ Sekundärprävention dar.
- Konventionelle standarddosierte Influenzimpfstoffe sind für ältere Menschen nicht optimal, sodass die Ständige Impfkommission (STIKO) für alle Personen ab 60 Jahren den Hochdosisimpfstoff empfiehlt, für den hochwertige Studien einschließlich randomisierten kontrollierten Studien (RCT) vorliegen.
- Patient\*innen sollten über die kardiovaskulären Vorteile der Influenzimpfung informiert werden. Die Impfeempfehlung durch Kardiolog\*innen ist für Menschen mit kardiovaskulären Grunderkrankungen besonders wichtig.
- Nach einem Myokardinfarkt sollte die Influenzimpfung möglichst Teil der stationären Behandlung sein.
- Gehen Sie mit gutem Beispiel voran und lassen Sie sich selbst sowie Ihr Team impfen, sowohl zum Eigenschutz als auch dem Schutz ihrer Patient\*innen.

### Korrespondenzadresse



#### Prof. Dr. med. Ralf Dechend

Experimental and Clinical Research Center, A Cooperation of Charité-Universitätsmedizin Berlin and Max-Delbrück-Center for Molecular Medicine, Berlin, and HELIOS Klinikum Berlin Buch  
Lindenberger Weg 80, 13125 Berlin, Deutschland  
ralf.dechend@charite.de

**Danksagung.** Wir danken Dr. Maren Klug (KW MEDIPOINT, Bonn) für ihre Unterstützung bei der Erstellung dieses Artikels.

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** R. Dechend erhielt Vortragshonorare der Firma Sanofi.

Für diesen Beitrag wurden vom Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

## Literatur

1. Behrouzi B, Bhatt DL, Cannon CP et al (2022) Association of influenza vaccination with cardiovascular risk: a meta-analysis. *JAMA Netw Open* 5:e228873
2. Boyd CM, Landefeld CS, Counsell SR et al (2008) Recovery of activities of daily living in older adults after hospitalization for acute medical illness. *J Am Geriatr Soc* 56:2171–2179
3. CDC (2022) Flu & people 65 years and older. <https://www.cdc.gov/flu/highrisk/65over.htm>. Zugegriffen: 9. Mai 2023
4. Clinicaltrials.Gov. (2022) A pragmatic randomized trial to evaluate the effectiveness of high-dose quadrivalent influenza vaccine vs. standard-dose quadrivalent influenza vaccine in older adults (DANFLU-2). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05517174>. Zugegriffen: 6. Apr. 2023
5. Crocker TF, Brown L, Clegg A et al (2019) Quality of life is substantially worse for community-dwelling older people living with frailty: systematic review and meta-analysis. *Qual Life Res* 28:2041–2056
6. 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
7. ECDC (2022) Factsheet about seasonal influenza. <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/facts/factsheet>. Zugegriffen: 9. Mai 2023
8. Fröbert O, Götzberg M, Erlinge D et al (2021) Influenza vaccination after myocardial infarction: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Circulation* 144:1476–1484
9. García-Lledó A, Rodríguez-Martín S, Tobias A et al (2021) Relationship between influenza, temperature, and type 1 myocardial infarction: an ecological time-series study. *J Am Heart Assoc* 10:e19608
10. Gavazzi G, Krause KH (2002) Ageing and infection. *Lancet Infect Dis* 2:659–666
11. Goodwin K, Viboud C, Simonsen L (2006) Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine* 24:1159–1169
12. Gozalo PL, Pop-Vicas A, Feng Z et al (2012) Effect of influenza on functional decline. *J Am Geriatr Soc* 60:1260–1267
13. Grade (2022) Was ist GRADE? <https://de.gradeworkinggroup.org/>. Zugegriffen: 5. Juni 2023
14. Johansen ND, Modin D, Nealon J et al (2022) Feasibility of randomizing Danish citizens aged 65–79 years to high-dose quadrivalent influenza vaccine vs. standard-dose quadrivalent influenza vaccine in a pragmatic registry-based setting: rationale and design of the DANFLU-1 Trial. *Pilot Feasibility Stud* 8:87
15. Johansen ND, Modin M, Nealon J et al (2023) A pragmatic randomized feasibility trial of influenza vaccines. *NEJM Evid*. <https://doi.org/10.1056/EVIDo2200206>
16. Kabisch M, Ruckes C, Seibert-Grafe M et al (2011) Randomized controlled trials: part 17 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 108:663–668
17. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA et al (2018) Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med* 378:345–353
18. Kytömaa S, Hegde S, Claggett B et al (2019) Association of influenza-like illness activity with hospitalizations for heart failure: the atherosclerosis risk in communities study. *JAMA Cardiol* 4:363–369

## Influenza vaccination—More than just protection against the flu

Influenza is a severe infectious disease that leads to significant morbidity and mortality worldwide every year. Cardiovascular events, especially within the first 2 weeks after influenza infection, are the main cause of death. Due to immunosenescence, multimorbidity and frailty, older individuals are particularly at risk for severe disease progression. Influenza vaccination is an effective strategy for reducing influenza infections and associated cardiovascular complications. The Standing Committee on Vaccination (STIKO) therefore recommends annual influenza vaccination for individuals aged 60 years and older as well as for certain high-risk groups regardless of age. Standard vaccines are often less effective in older individuals due to declining immune responses. Therefore, various optimization approaches, such as the use of a high-dose influenza vaccine, are being explored to enhance immune response and vaccine efficacy. Due to the high-quality data available for the high-dose vaccine, the STIKO recommends its use from the age of 60 years onwards. Randomized controlled trials and meta-analyses show that the high-dose vaccine improves the efficacy and effectiveness in terms of influenza infections and cardiopulmonary events compared to standard dose influenza vaccines. Individuals with pre-existing heart conditions also benefit from influenza vaccination. Patients should be informed by their treating physicians about the cardiovascular benefits of influenza vaccination.

## Keywords

Influenza vaccination · Prevention · Myocardial infarction · Heart failure · STIKO recommendations

19. Lee JKH, Lam GKL, Yin JK et al (2023) High-dose influenza vaccine in older adults by age and seasonal characteristics: systematic review and meta-analysis update. *Vaccine X*. <https://doi.org/10.1016/j.jvax.2023.100327>
20. Liu Z, Liang Q, Ren Y et al (2023) Immunosenescence: molecular mechanisms and diseases. *Signal Transduct Target Ther* 8:200
21. Macintyre CR, Mahimbo A, Moa AM et al (2016) Influenza vaccine as a coronary intervention for prevention of myocardial infarction. *Heart* 102:1953–1956
22. Madjid M, Casscells SW (2004) Of birds and men: cardiologists' role in influenza pandemics. *Lancet* 364:1309
23. Mcelhaney JE, Zhou X, Talbot HK et al (2012) The unmet need in the elderly: how immunosenescence, CMV infection, co-morbidities and frailty are a challenge for the development of more effective influenza vaccines. *Vaccine* 30:2060–2067
24. Michaelis K, Scholz S, Buda S et al (2020) Beschluss und wissenschaftliche Begründung der Ständigen Impfkommission (STIKO) für die Aktualisierung der Influenza-Impfempfehlung für Personen im Alter von ≥ 60 Jahren. *Epidemiol Bull* 1:3–25
25. Modin D, Jørgensen ME, Gislason G et al (2019) Influenza vaccine in heart failure. *Circulation* 139:575–586
26. Nagel G, Erdmann F, Heier M et al (2017) Registerbasierte Studien: Potenziale noch nicht ausgeschöpft. *Dtsch Arztebl Int* 114:A890–A891
27. Röhrig B, Du Prel JB, Wachtlin D et al (2009) Types of study in medical research: part 3 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 106:262–268
28. Rondy M, El Omeiri N, Thompson MG et al (2017) Effectiveness of influenza vaccines in preventing severe influenza illness among adults: a systematic review and meta-analysis of test-negative design case-control studies. *J Infect* 75:381–394
29. Sin P, Siddiqui M, Wozniak R et al (2022) Heart failure after laboratory confirmed influenza infection (FLU-HF). *Global Heart* 17:43
30. Skaarup KG, Modin D, Nielsen L et al (2023) Influenza and cardiovascular disease pathophysiology: strings attached. *Eur Heart J Suppl* 25:A5–A11
31. STIKO (2023) Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim Robert Koch-Institut 2023. *Epidemiol Bull* 4:3–68
32. STIKO (2018) Standardvorgehensweise (SOP) der Ständigen Impfkommission (STIKO) für die systematische Entwicklung von Impfempfehlungen Version 3.1 (Stand: 14.11.2018). STIKO, Berlin
33. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E et al (2004) Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 292:1333–1340
34. Thygesen LC, Daasnes C, Thaulow I et al (2011) Introduction to Danish (nationwide) registers on health and social issues: structure, access, legislation, and archiving. *Scand J Public Health* 39:12–16
35. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL et al (2013) Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA* 310:1711–1720
36. Warren-Gash C, Blackburn R, Whitaker H et al (2018) 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*. <https://doi.org/10.1183/13993003.01794-2017>
37. Yedlapati SH, Mendu A, Tummala VR et al (2023) Vaccines and cardiovascular outcomes: lessons learned from influenza epidemics. *Eur Heart J Suppl* 25:A17–A24

**Hinweis des Verlags.** Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.