



Foto: © Jelena Stanjkovic - stockadobe.com

FAQ

Grippeimpfung für Personen \geq 60 Jahre: Anpassung der STIKO-Empfehlung

In der Grippesaison 2023/2024 waren 38,2 % aller Personen ab 60 Jahren in Deutschland gegen Influenza geimpft.^{1a} Damit wurde die von WHO und EU gesetzte Zielimpfquote von 75% in Risikogruppen erneut deutlich verfehlt.^{1a} In den Wintermonaten, vor allem zu Jahresbeginn, kommt es hierzulande regelmäßig zu saisonalen Grippewellen. Influenza-Infektionen betreffen dabei Menschen aller Altersgruppen, wobei der Krankheitsverlauf unterschiedlich schwer ausfallen kann. Besonders hoch ist die Rate der Krankenhauseinweisungen bei Kleinkindern und älteren Menschen. Todesfälle im Zusammenhang mit Influenza treten hingegen überwiegend bei älteren Personen auf.¹ Aus diesem Grund empfiehlt die Ständige Impfkommission beim Robert Koch-Institut (STIKO) seit 2021 älteren Personen ab 60 Jahren die jährliche Influenza-Impfung als Standardimpfung.² Ein Detail dieser Empfehlung hat sich nun geändert.

Vier Saisons in Folge empfahl die STIKO für Menschen ≥ 60 ausschließlich die Verwendung eines Hochdosis-Influenza-Impfstoffs, der die 4-fache Menge des konventionellen, standarddosierten Influenza-Impfstoffs enthält. Diese Impfstoffempfehlung wurde nun vor allem im Hinblick auf die Impfstoffbestellung für die Saison 2025/2026 wie folgt ergänzt:²

„Die STIKO empfiehlt allen Personen im Alter von ≥ 60 Jahren im Herbst eine jährliche Impfung gegen die saisonale Influenza mit einem inaktivierten Hochdosis-Influenza-Impfstoff oder einem MF-59-adjuvantierten Influenza-Impfstoff, jeweils mit der aktuellen von der Weltgesundheitsorganisation empfohlenen Antigenkombination.“

Beide genannten Impfstoffe (s. Tab. 1) werden von der STIKO also gleichwertig zur Impfung älterer Menschen empfohlen. Auf welchen wissenschaftlichen Daten diese Impfstoffempfehlung gründet, soll im weiteren Verlauf geklärt werden.

Wie kommt die STIKO zur Entscheidungsfindung?

Bei der ursprünglichen, aus dem Jahr 2021 stammenden Empfehlung, für ältere Menschen einen weiterentwickelten Impfstoff zu verwenden, diente vor allem ein systematischer ECDC-Review, der 110 Studien umfasste, als Grundlage für die Entscheidungsfindung.^{2,2a} Für das nun erfolgte Update dieses Reviews³ erfüllten zehn Studien zur Wirksamkeit und 32 Studien zur Sicherheit die Einschlusskriterien und wurden weiter berücksichtigt. Außerdem wurden 17 neue Studien aufgenommen, von denen sieben Daten zur relativen Wirksamkeit und zehn zur Sicherheit der Impfstoffe, jeweils

im Vergleich zum Standardimpfstoff, enthielten. Insgesamt lieferten also 59 verschiedene Studien die Daten zur Beurteilung der insgesamt vier verschiedenen, speziell für ältere Menschen weiterentwickelten Grippeimpfstoffe.

Welche Art von Daten führte zu der aktuellen Empfehlung?

Für die Verlässlichkeit erhobener Daten ist unter anderem die gewählte Studienart von erheblicher Bedeutung. Den höchsten Evidenzgrad bieten randomisierte kontrollierte Studien (RCT), während nicht-randomisierte Interventionsstudien (NRSI), oft auch Beobachtungsstudien genannt, nicht als qualitativ gleichwertig eingeschätzt werden. RCT stehen jedoch nicht immer zur Verfügung, sodass die STIKO beim Wirksamkeitsvergleich der weiterentwickelten Impfstoffe auch NRSI berücksichtigt hat. Alle berücksichtigten Studien untersuchten neben der Sicherheit die relative Impfeffektivität (relative vaccine efficacy, rVE) der weiterentwickelten Impfstoffe im Vergleich zum Standardimpfstoff.² Als Bewertungsgrundlage dienten der STIKO acht verschiedene NRSI, die den MF-59-adjuvantierten Impfstoff untersuchten, sowie zwei NRSI und eine große RCT, die den Hochdosis-Impfstoff untersuchten.² Es findet sich also lediglich eine Studie im gesamten Reviewprozess, die höchsten wissenschaftlichen Ansprüchen genügt.

Was sind nochmal RCT und NRSI?

RCT werden im Gegensatz zu Beobachtungsstudien immer prospektiv (wörtlich: vorausschauend), also geplant, durchgeführt. Die Grundlage bildet ein Prüfplan (Studienprotokoll). Dieser enthält unter anderem den medizinisch-wissenschaftlichen Hintergrund, die Nutzen-Risiko-Bewertung, das Studiendesign,

Tab. 1: Ab der Saison 2025/2026 von der STIKO für Menschen ≥ 60 Jahre empfohlene Influenza-Impfstoffe²

Impfstoffklasse	Herstellungsprozess	Antigengehalt	Zulassung im Alter von
Hochdosis	Ei-basiert, Spaltimpfstoff	60 μg pro Antigen	≥ 60 Jahren
Adjuvantiert	Ei-basiert, Untereinheitenimpfstoff aus Oberflächenantigen, adjuvantiert mit MF-59C.1	15 μg pro Antigen	≥ 50 Jahren

die Methodik sowie die detaillierte Planung, Durchführung und Auswertung der Studie.⁴ Zur Beantwortung der Hauptfragestellung muss ein primäres Zielkriterium festgelegt werden. Dabei handelt es sich um eine Mess- oder Beobachtungsgröße, die zu einem festgelegten Zeitpunkt erhoben wird und voraussichtlich den Effekt der Therapie abbildet.⁴

› **Kontrolle:** Mithilfe von RCT soll herausgefunden werden, ob ein Kausalzusammenhang zwischen Therapie und Wirksamkeit besteht.⁵ Hierzu werden, z.B. in Form eines zweiarmligen Parallelgruppendesigns, die Wirkungen einer Therapie (Intervention) mit denen einer Kontrollbehandlung verglichen. Die Kontrollgruppe erhält entweder eine alternative Therapie oder ein Placebo.⁵

› **Randomisierung:** Dabei erfolgt die Zuteilung der Patienten zu einer der beiden Gruppen zufällig durch Randomisierung, da sich die beiden Patientengruppen nicht systematisch voneinander unterscheiden dürfen, die Ausgangsbedingungen also gleich sein müssen. Dieses Prinzip bezeichnet man als Strukturgleichheit.⁴ Bei der Randomisierung, also der zufälligen Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsgruppen, entsteht die Strukturgleichheit automatisch, ohne dass irgendein Merkmal bekannt sein muss. Damit sichert die Randomisierung die Strukturgleichheit auch für nicht bekannte oder nur schlecht messbare Einflussgrößen.⁴

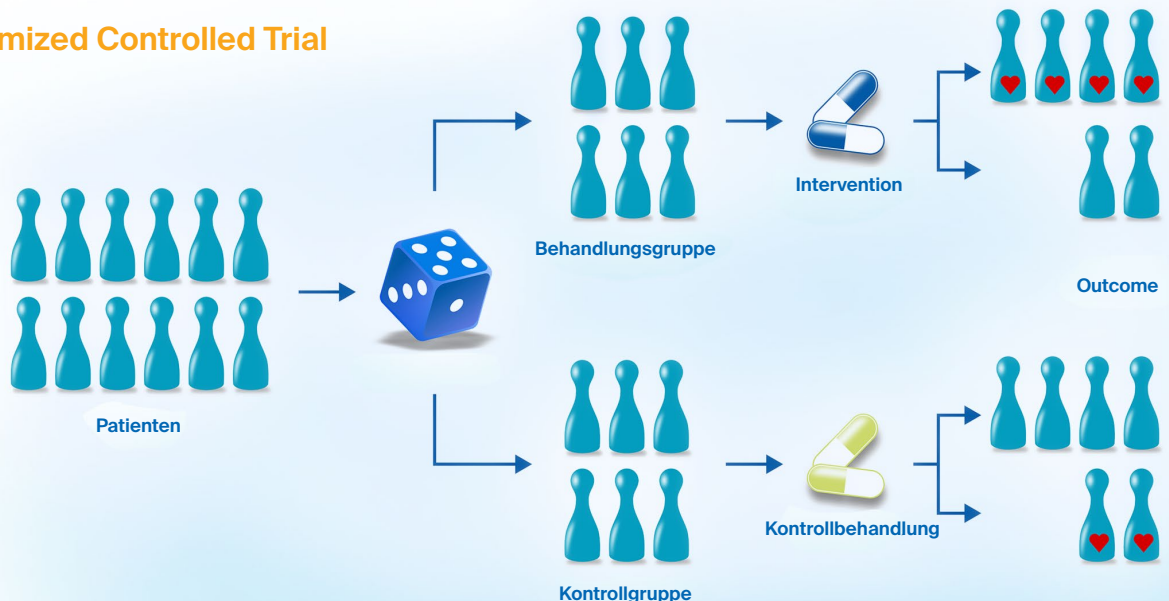
› **Verblindung:** Zusätzlich zur Randomisierung hilft die Verblindung, systematische Fehler zu minimieren. Eine Studie kann doppelt oder einfach verblindet oder auch offen durchgeführt werden. In einer doppelt verblindeten Studie wissen weder die Patienten noch die behandelnden Ärzte, welcher Behandlungsgruppe die Patienten zugeteilt wurden. Dies ist besonders vorteilhaft, wenn die Kenntnis der zugewiesenen Behandlung das Studienergebnis bewusst oder unbewusst beeinflussen könnte.⁴

Als NRSI gilt hingegen jede quantitative Studie, die die Wirksamkeit einer Intervention ohne Randomisierung untersucht. Eine Strukturgleichheit wird also nicht hergestellt. Daher sind potenzielle Verzerrungen bei NRSI im Vergleich zu randomisierten Studien in der Regel größer.⁶

Welche Ergebnisse liefert die RCT zum Hochdosis-Impfstoff?

Die doppelt verblindete RCT⁷ wurde an 31.989 Patienten (≥ 65 Jahre) über zwei aufeinanderfolgende Influenzasaisons durchgeführt. Untersucht wurde die relative Wirksamkeit von Hochdosis- vs. Standardimpfstoff anhand des Impfschutzes gegenüber laborbestätigten Influenza-Infektionen. Die Ergebnisse zeigen eine verbesserte Wirksamkeit von 24,2% (95% KI: 9,7–36,5) des Hochdosis- gegenüber dem Standardimpfstoff und damit eine – nach der zuvor im Studienprotokoll festgelegten Definition – signifikante Überlegenheit. Im ECDC-Review³

Randomized Controlled Trial



Grippeimpfung für Personen \geq 60 Jahre: Anpassung der STIKO-Empfehlung



wurden für den adjuvantierten Impfstoff, in Ermangelung einer RCT, sieben verschiedene NRSI mit insgesamt 10.492 Teilnehmern evaluiert. Die hieraus generierten rVE-Schätzungen sind sehr heterogen und liegen zwischen -30 und 88%.^{2,2a} Neben dem eigentlichen Impfschutz gegenüber einer Infektion wurde auch der Schutz vor Hospitalisierung untersucht. Datenlieferant für beide Impfstoffe war jeweils eine NRSI. Auch hier basieren die Untersuchungen auf unterschiedlich großen Stichproben (Hochdosis: 1.107; MF-95: 512) und die Ergebnisse zur relativen Wirksamkeit gegenüber dem Standardimpfstoff unterliegen unterschiedlich breiten Konfidenzintervallen (Hochdosis: 27% (95% KI: -1-48%), MF-95: 59,2% (95% KI: 14,6-80,5%).

Ist eine gleichwertige Empfehlung auf Basis der vorhandenen Daten gerechtfertigt?

Für die Gleichsetzung zweier Therapien wird in der Regel mindestens eine prospektive randomisierte Nicht-Unterlegenheitsstudie verlangt, in der beide Therapien im direkten Vergleich (head-to-head) gegeneinander getestet werden. Eine solche Vergleichsstudie ist im vorliegenden Fall jedoch nicht verfügbar, daher müssen andere Studien zur vergleichenden Bewertung beider Impfstoffe herangezogen werden. Die wissenschaftliche Wertigkeit einer RCT ist objektiv und grundsätzlich, insbesondere aber als Bewertungsgrundlage für eine Empfehlung, höher einzuschätzen als die von Beobachtungsstudien. Ob die gleichwertige Empfehlung beider Impfstoffe angenommen und umgesetzt wird, wird die Saison 2025/2026 zeigen.

Gibt es Kritik an der angepassten Empfehlung der STIKO?

Die wissenschaftliche Bewertung der vorhandenen Daten sowie die sich daraus ergebende Anpassung der von der STIKO ausgesprochenen Empfehlung treffen nicht nur auf Zustimmung. Deutliche Kritik findet sich z. B. in einer gemeinsamen Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK) und der Deutschen Diabetes Gesellschaft e. V. (DDG).⁸ Darin heißt es unter anderem wörtlich:

„Da eine RCT der Goldstandard für einen hohen Grad an Evidenz ist, und Ergebnisse von Beobachtungsstudien wissenschaftlich höchstens Hypothesen-generierend sein können, bzw. niemals einen Empfehlungsgrad A nach sich ziehen können, widersprechen wir dem derzeitigen Entwurf der STIKO, die eine gleichwertige Nutzung empfiehlt.“

Solange die Datenlage eine gleichwertige Empfehlung der Impfstoffe nicht stützt, sprechen sich beide Fachgesellschaften vielmehr für eine gewichtende Formulierung aus, die der unterschiedlichen Evidenzlage Rechnung trägt und aus der hervorgeht, dass der Hochdosis-Impfstoff bevorzugt einzusetzen sei.⁸ Auf diese Weise entspräche man den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und die Versorgung älterer Menschen wäre auch dann gegeben, wenn einer der beiden Impfstoffe mal nicht verfügbar wäre.

Mit freundlicher Unterstützung der
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

sanofi

^{1a} Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Influenza: Impfquote (ab 60 Jahre): https://www.gbe.rki.de/DE/Themen/GesundheitsfoerderungPraeventionUndVersorgung/GesundheitsfoerderungundPraevention/VorsorgeUndFrueherkennung/Influenzaimpfung/influenzaimpfung_node.html?darstellung=0&kennzahl=1&zeit=2023&geschlecht=0&standardisierung=0; aufgerufen am 08.01.2025
¹ RKI: Antworten auf häufig gestellte Fragen zur Schutzimpfung gegen Influenza, „Warum gibt es für ältere Personen einen gesonderten Hochdosis-Impfstoff?“. https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/Influenza/FAQ_Uebersicht.html; aufgerufen am 30.11.2024
² RKI: Epid Bull 44/2024
^{2a} RKI: Anhang zum Epid Bull 44/2024: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2024/Ausgaben/44_24_Anhang.pdf?__blob=publicationFile
³ European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review update on the efficacy, effectiveness and safety of newer and enhanced seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratory-confirmed influenza in individuals aged 18 years and over. Stockholm: ECDC; 2024
⁴ Windeler J et al. Dtsch Arztebl 2008; 105 (11): A 565–570
⁵ Kabisch M et al. Dtsch Arztebl Int 2011; 108 (39): 663–668
⁶ Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Part 4, Chapter 24; Version 6.5, 2024: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-24>
⁷ DiazGranados CA et al. N Engl J Med 2014; 371: 635–645
⁸ Gemeinsame Stellungnahme der DGK und DDG: <https://www.ddg.info/politik/stellungnahmen/gemeinsame-stellungnahme-der-deutschen-gesellschaft-fuer-kardiologie-herz-und-kreislaufforschung-dgk-und-der-ddg-zur-mitteilung-der-staendigen-impfkommission-beim-robert-koch-institut-vom-27-september-2024>; aufgerufen am 04.12.2024