



Auf der 49. Sitzung (8.12.2003) hat die STIKO erneut zur Wirksamkeit und Sicherheit der Influenza-Impfung für Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen beraten. Die STIKO führt hinsichtlich der Indikation zur Influenza-Impfung aus:

„Die Indikation ‚chronische Lungenerkrankung‘ der Impfpfehlungen der STIKO für Influenza und Pneumokokken umfasst auch Patienten mit Asthma bronchiale und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung“.

Impfziel

Für die endgültige Bewertung der Notwendigkeit des Nutzens einer Impfung für Patienten mit chronischer Lungenerkrankung ist die Darlegung des primären Impfziels entscheidend: Soll eine Impfung der Verhinderung einer überhäufigen Morbidität, der Verhinderung von zusätzlicher Morbidität oder der Verhinderung von komplizierten Verläufen oder Krankheitskomplikationen oder der Verbesserung der Lebensqualität des Erkrankten dienen.

Hintergrund für eine Impfpfehlung der STIKO gegen Influenza und Pneumokokken für Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen ist nicht primär die erhöhte Häufigkeit an Erkrankungen, obwohl sowohl für Asthma (besonders Kinder und Senioren) als auch für Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung Hinweise aus epidemiologischen Studien vorliegen, dass eine Exzessmorbidität für Influenza besteht. Für Personen mit einer erhöhten gesundheitlichen Gefährdung sollte jede Möglichkeit ergriffen werden, zusätzliche Morbidität zu vermeiden, wenn dies nicht mit einem unvermeidbaren Risiko verbunden ist. Auch wenn keine 100%ige Wirksamkeit der Impfung angenommen werden kann, könnte bereits bei einer 50%igen Wirksamkeit und einer hohen Durchimpfungsrate noch jeder 2. Fall einer Erkrankung verhindert werden. Im Rahmen von Empfehlungen dieser Art spielen Überlegungen zur individuellen Risikominimierung für Personen mit einem insgesamt erhöhten Risiko eine entscheidende Rolle. In diesem Zusammenhang ist zu vermuten, dass bei der Wirksamkeit Personen mit schwerwiegenden Grunderkrankungen eher profitieren als Patienten mit einer milden oder moderaten Ausprägung der chronischen Lungenerkrankung.

Ziel der Impfung ist ausschließlich die Verhinderung einer Erkrankung an Influenza oder einer invasiven Pneumokokken-Erkrankung, die bei einem Asthmatiker und einem Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung infolge seines Grundleidens (Einschränkung der Lungen- und der Herz-Kreislauf-Funktion) oder einer Therapie schwerer, d.h. komplikationsreicher verlaufen kann. Prolongierte und komplizierte Verläufe unter immunsuppressiver Therapie sind beschrieben und können mit einer Influenza-Impfung oder Pneumokokken-Impfung vermieden werden.

Ziel der Impfungen ist nicht die Behandlung der Grundkrankheit: Asthma oder chronisch obstruktive Lungenerkrankung. Die Zahl der Anfälle z. B. bei allergisch bedingtem Asthma ist durch die Impfungen nicht beeinflussbar – allenfalls Anfälle im Zusammenhang mit Influenza-verursachten respiratorischen Erkrankungen sind zu verhindern.

Influenza-Impfung für Patienten mit Asthma

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Influenza-Impfung für Patienten mit Asthma ist aufgrund der vorliegenden epidemiologischen Daten für Kinder und Senioren gut belegt, für andere Altersgruppen liegen unterschiedliche ebenfalls positive Hinweise aus retrospektiven Studien vor (American Lung Association Asthma Clinical Research Center 2001; Bell 1977; McIntosh 1977; Stenius-Aarniala 1986; Gruber 1994; Nicholson 1998; Reid 1998; Bueving 2003; Redding 2002; Sener 1999; Gaglani 2001; Redding 2002; Kramarz 2001; King 2001; Zent 2002; Gorse 2003; Nichol 2003; Cates 2004; Nicholson 1998).

Die Empfehlung einer Impfung von Asthmatikern gegen Influenza ist wegen fehlender prospektiver Studien für junge Erwachsene mit Asthma nicht mit dem höchsten Evidenz-Niveau I zu belegen. Es bestehen jedoch ausreichend Hinweise aus Zeitreihenuntersuchungen und positive Ergebnisse von Interventionsstudien, die eine solche Empfehlung rechtfertigen (Evidenz Niveau II) (AAP 2002; Esposito 2003; Monto 2003; Hak 2003; Halloran 2003; Kramarz 2001; Kramarz 2002; Neuzil 2000; Hirota 1992; Weigl 2002; Quach 2003; Griffin 2002; Smits 2001).

Diese Einschätzung wird von nationalen und internationalen Experten geteilt und ist Hintergrund einer Reihe internationaler Impfpfehlungen sowie Inhalt internationaler evidenzbasierter Leitlinien zur Behandlung von Asthma und Gegenstand zahlreicher medizinischer Reviews (z.B. Rothbarth 1995; Watson 1997; AAP 2002; Halk 2002; Rennels 2002; Zeiger 2002; CDC 2003; CDC 2003; Ruben 2004; Rothbarth 1995).

Die dargestellten Erkenntnisse begründen derzeit nach Auffassung der STIKO ausreichend eine Impfpfempfehlung gegen Influenza für Patienten mit Asthma. In Übereinstimmung mit internationalen Empfehlungen und Fachgesellschaften wird die Influenza-Impfung Personen mit Asthma empfohlen, sofern es sich um eine chronische, klinisch relevante Erkrankung handelt.

Influenza-Impfung für Patienten mit COPD

Es bestehen Hinweise aus epidemiologischen Studien, dass eine große Anzahl von Krankenhauseinweisungen von Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen während ausgeprägter Grippewellen auf Influenza-assoziierte respiratorische Erkrankungen zurückzuführen ist (Neuzil 1999). Epidemiologische Studien in Schweden (Christenson 2003) haben eine Verminderung von Krankenhauseinweisungen wegen respiratorischer und kardialer Probleme für Personen >65 Jahren durch Impfungen gegen Influenza und Pneumokokken zeigen können. Große prospektive Studien zum Nachweis der klinischen Effektivität der Influenza-Impfung für Patienten mittleren Alters mit COPD fehlen. Ergebnisse aus retrospektiven Studien für diese Patientengruppe sind durch systematische Verzerrungen auf Grund einer überhäufigen Indikationsstellung zur Impfung bei schwerer kranken Patienten nur bedingt valide (Kramarz 2000; Hak 2003). In einer 2004 publizierten Studie (Wongsurakiat 2004) (prospektiv doppelblind Placebo-kontrolliert, n=125) konnte in der geimpften Gruppe eine Reduktion der Influenza-bedingten respiratorischen Symptome um 76 % nachgewiesen werden.

Die Influenza-Impfung für Patienten mit COPD ist bezüglich Ihrer Sicherheit ausreichend untersucht und es bestehen keine Hinweise für eine Exazerbation der Grunderkrankung durch die Impfung. In Placebo-kontrollierten Studien konnte eine Reduktion der Exazerbationen einer COPD für geimpfte Patienten nachgewiesen werden (Poole 2000), so dass auch die Autoren eines Cochrane Reviews (Sheikh 2003) zu dem Schluss kommen, dass eine Impfung gegen Influenza für Patienten mit COPD wirksam und sicher sein kann. Es ist also für Patienten aller Altersklassen mit COPD zu prüfen, inwiefern sie von einer Impfung gegen Influenza profitieren können und diese zur allgemeinen Risikoreduktion beiträgt (Fedson 1999; Fedson 2004).

Pneumokokken-Impfung für Patienten mit Asthma

Zur Wirksamkeit der Pneumokokken-Impfung in unterschiedlichen Populationen liegen eine Reihe von Studien vor. Retrospektive Kohortenstudien weisen auf eine Reduktion der Pneumokokken-Bakteriämie bei Patienten > 65 Jahre hin (hazard ratio 0,56; CI 0,33–0,93) (Sims 1988; Shapiro 1991; Jackson 2003). So werden 50 bis 80 % der invasiven Erkrankungen verhindert. Widersprüchliche Ergebnisse werden zur Effektivität der Impfung bezüglich der Reduktion der Pneumonierate und der Hospitalisierungen gefunden (Simberkoff 1986; Koivula 1997; Örtqvist 1998). Unterschiedliche Ergebnisse zur Effektivität konnten bezüglich obiger Parameter auch für Risikogruppen gefunden werden (Farr 1995).

Prospektive Studien zeigen eine gute Wirksamkeit der Pneumokokken-Impfung für junge Patienten mit hohem Erkrankungsrisiko (z. B. Minenarbeiter in Afrika). Metaanalysen vorliegender Studien (Hutchison 1999; Moore 2000) schlussfolgern, dass aus den vorliegenden Studien kein Nutzen der Pneumokokken-Impfung für Hochrisikogruppen gezogen werden könne, da Daten zu diesen Risikogruppen auch zu Patienten mit Asthma fehlen. In einem Review der vorliegenden Metaanalysen und Studien stellt Fedson eindrücklich die methodischen Probleme dar und weist darauf hin, dass aus fehlenden Studien bzw. unzureichenden Studien nicht auf das Fehlen von Evidenz geschlossen werden kann. Epidemiologische Studien und Daten aus Beobachtungsstudien legen eine Wirksamkeit der Impfung nahe, die eine Empfehlung rechtfertigen (Fedson 2004). Eine amerikanische Studie zeigt eindrücklich, dass die Pneumokokken-Impfung bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen die Hospitalisierungen wegen Pneumonie und Influenza um 43% und die Gesamtmortalität um 29% senkt (Nichol 1999).

Stellungnahmen von Fachgesellschaften und nationale Empfehlungen

Die Pneumokokken-Impfung wird nicht nur in Deutschland für Personen im Alter von über 60 Jahren und Personen mit besonderer gesundheitlicher Gefährdung, z. B. Patienten mit chronischer Lungenerkrankung, empfohlen. Eine solche Empfehlung ist Bestandteil vieler europäischer und internationaler Impfpfempfehlungen und ebenfalls Bestandteil evidenzbasierter Leitlinien europäischer und internationaler Fachgesellschaften.

Die STIKO spricht sich auf Grund der vorliegenden Daten und unter Berücksichtigung des Impfzieles der Verhinderung von zusätzlicher Morbidität dafür aus, die Pneumokokken-Impfung für Patienten mit Asthma zu empfehlen, sofern es sich um eine chronische, klinisch relevante Erkrankung handelt.

Pneumokokken-Impfung für Patienten mit COPD

Patienten mit COPD können im Rahmen von Pneumokokken-Erkrankungen mit einer Exacerbation des Grundleidens, mit Komplikationen wie Pneumonie, aber auch mit invasiv bakteriämischen Verlaufsformen reagieren. Die Effektivität der Pneumokokken-Impfung für unterschiedliche Altersgruppen und/oder Risikogruppen ist Gegenstand einer kontrovers geführten wissenschaftlichen Diskussion. Konnte Fine (Fine 1994) in einer Metaanalyse eine Reduktion für kulturbestätigte Pneumokokken-Pneumonien (OR 0,34; CI 95% 0,24–0,48) und für vermutete Pneumokokken-Pneumonien (OR 0,47; CI 95% 0,35–0,63) nachweisen, fand Moore eine signifikante Reduktion nur für gesunde Personen mit einem besonderen Erkrankungsrisiko (Goldminenarbeiter) für Bakteriämien (OR 0,18; CI 0,09–0,34), Tod durch Pneumonie (OR 0,7; CI 0,5–0,96) und Pneumonie allgemein (OR 0,56; 0,47–0,66). Für die Subgruppe immunsupprimierter Patienten und Personen über 65 Jahre fand sich kein Nachweis der Wirkung der Impfung. Cornu (Cornu, Yzebe 2001) konnte in einer kürzlich erschienenen Metaanalyse von 48.837 immungesunden Personen eine Effektivität der Impfung zur Verhinderung von kulturbestätigten Pneumokokken-Pneumonien von 71%, für vermutete Pneumokokken-Pneumonien von 41% und Reduktion der Mortalität auf Grund von Pneumonien von 27% nachweisen. Die Effektivität der Impfung in einer Population mit erhöhtem Erkrankungsrisiko für Pneumokokken-Pneumonien ist höher anzunehmen. Eine amerikanische Studie zeigte, dass die Pneumokokken-Impfung bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen die Hospitalisierungen wegen Pneumonie und Influenza um 43% und die Gesamtmortalität um 29% senkte (Nichol 1999).

Die STIKO empfiehlt die Pneumokokken-Impfung zur Verhinderung invasiver Pneumokokken-Erkrankungen zur Verhinderung zusätzlicher Morbidität Patienten mit chronisch obstruktiver Grunderkrankung.

Literatur:

- AAP (2002): Technical Report. Reduction of the influenza burden in children. *Pediatrics* 110(6): 1–18.
- American Lung Association Asthma Clinical Research Center (2001): The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma. *N Engl J Med* 345(21): 1529–1536.
- Bell, T. D. et al. (1977): Monovalent Influenza A/New Jersey/76 Virus Vaccines in Asthmatic Children: Pulmonary Function and Skin Tests for Allergy. *JID* 136(Suppl): S612–S631.
- Bueving, HJ. et al. (2004): Influenza vaccination in asthmatic children: randomized double-blind placebo controlled trial. *Am J Respirat Crit Care Med* 15 169(4): 488–493
- Cates, C. J. et al. (2003): Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *The cochrane library* (1).
- Cates, C. J. et al. (2004): Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (2): CD000364.
- CDC (1997): Prevention of pneumococcal diseases. Recommendations of the Advisory Committee on Immunizations practices. *MMWR* 46(RR-8): 1–25.
- CDC (2003): Prevention and control of Influenza. *MMWR* 52(RR-8).
- CDC (2003): Using live, attenuated influenza vaccine for prevention and control of influenza. *MMWR* 52(RR-13).
- Christenson, B. et al. (2003): Effect of large-scale intervention with influenza and 23 valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older. *The Lancet* 357: 1008–1111.
- Cornu, C. et al. (2001): Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine in immunocompetent adults: a metaanalysis of randomized trials. *Vaccine* 19: 4780–4790.
- Esposito, S. et al. (2003): Effectiveness of influenza vaccination of children with recurrent respiratory tract infections in reducing respiratory-related morbidity within the households. *Vaccine* 21: 3162–3168.
- Essen van, G. et al. (2003): Influenza vaccination in 2000: recommendations and vaccine use in 50 developed and rapidly developing countries. *Vaccine* 21: 1780–1785.
- Farr, B. et al. (1995): Preventing pneumococcal bacteriemia in patients at risk. *Arch Intern Med* 155: 2336–2340.
- Fedson, D. S. (1999): The clinical effectiveness of pneumococcal vaccination: a brief review. *Vaccine* 17: 85–90.
- Fedson, D.S. (2004): Precise answers to the wrong question: prospective clinical trials and the meta-analyses of pneumococcal vaccine in elderly and high risk adults. *Vaccine* 22: 927–946

- Fine, M. et al. (1994): Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Annals of Internal Medicine* 154: 2666–2777.
- Gagliani, M. J. et al. (2001): Safety of the cold adapted influenza virus vaccine in a subgroup of children with history of mild intermittent wheezing asthmareactive airway disease in a communitybased, non randomized, open-label trial. *Pediatric Research* 49: 1382.
- Gorse, J. et al. (2003): Efficacy trial of live, cold-adapted and inactivated influenza virus vaccines in older adults with chronic obstructive pulmonary disease: a cooperative study. *Vaccine* 21: 2142–2153.
- Griffin, M. R. et al. (2002): Winter viruses: influenza and respiratory syncytial virus related morbidity in chronic lung disease. *Arch Intern Med.* 162(11): 1229–1236.
- Gruber, W. C. et al. (1994): Comparison of live attenuated and inactivated influenza vaccines in cystic fibrosis patients and their families. *J Infect Dis* 169: 241–247.
- Hak, E. et al. (2003): Conventional Influenza Vaccination is not associated with complications in working age patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Epidemiol* 157: 692–700.
- Halk, E. et al. (2002): Influenza vaccinations. *Drugs* 62(17): 2413–2420.
- Halloran, E. et al. (2003): Estimating Efficacy of trivalent cold-adapted Influenza Virus Vaccine against influenza A and B using Surveillances cultures. *American Journal of Epidemiology* 158(4): 305–311.
- Hirota, Y. et al. (1992): Various Factors Associated with the Manifestation of Influenza-like Illness. *International Journal of Epidemiology* 21(3): 574–582.
- Hutchison, B. G. (1999): Clinical effectiveness of pneumococcal vaccine. *Canadian Family Physician* 1999 (45): 2392–2393.
- Jackson, L. A. et al (2003): Effectiveness of Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Older Adults. *NEJM* 348(18): 1747–1755.
- King, J. et al. (2001): Safety vaccine virus shedding and immunogenicity of trivalent coldadapted live attenuated and inactivated influenza vaccines administered to HIV infected or noninfected children. *Pediatr Infect Dis J* 20: 1124–1131.
- Koivula, I. et al. (1997): Clinical efficacy of pneumococcal vaccine in the elderly. *Am J Med* 103: 281–290.
- Kramarz, P. et al. (2000): Does Influenza Vaccination Exacerbate Asthma? *Arch Fam Med* 9: 617–623.
- Kramarz, P. et al. (2000): Influenza vaccination in children with asthma in health Maintenance Organizations. *Vaccine* 18: 2288–2294.
- Kramarz, P. et al. (2001): Does Influenza vaccination prevent asthma exacerbations in children? *J of Pediatrics* 138(3): 306–310.
- McIntosh, K. et al. (1977): Multicenter Two-Dose Trials of Bivalent Influenza A Vaccines in Asthmatic Children Aged Six to 18 Years. *JID* 136(Suppl): S645–647.
- Monto, A. (2003): Use of Selective viral cultures to adjust nonvirologic Endpoints in studies of Influenza Vaccine Efficacy. *American Journal of Epidemiology* 158(4): 312–315.
- Moore, R. A. et al (2000): Are the pneumococcal polysaccharide vaccines effective? Metaanalysis of the prospective trials. *BMC Family Practice* 1(1): 1471–1481.
- Neuzil, K. M. et al. (1999): Influenza associated morbidity and mortality in young and middle aged woman. *JAMA* 281: 901–907.
- Neuzil, K. M. et al. (2000): The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. *J of Pediatrics* 137(6): 856–864.
- Nichol, K., L. et al. (1999): The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly patients with chronic lung disease. *Arch Intern Med* 159: 2437–2442.
- Nichol, K. L. (2003): The efficacy, effectiveness and cost effectiveness of inactivated influenza virus vaccines. *Vaccine* 21: 1769–1775.
- Nicholson, K. G. et al. (1998): Randomised placebo-controlled crossover trial on effect of inactivated influenza vaccine on pulmonary function in asthma. *Lancet* 351: 326–331.

- Örtqvist, A. et al (1998): Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. *Lancet* 351: 399–403.
- Poole, P. J. et al. (2000): Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Library* (4).
- Quach, C. et al. (2003): Risk Factors Associated With Severe Influenza Infections in Childhood: Implication for Vaccine Strategy. *Pediatrics* 112(3): 197–201.
- Reid, D. et al. (1998): A double-blind placebo-controlled study of the effect of influenza vaccination on airway responsiveness in Asthma. *Respiratory Medicine* 92: 1010–1011.
- Redding, G. et al. (2002): Safety and tolerability of cold adapted influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Pediatr Infect Dis J* 21: 44–48
- Ruben, FL. (2004): Inactivated influenza virus vaccines in children. *CID* 38: 678–688
- Rennels, M. B. et al. (2002): Reduction of the Influenza Burden in Children. *Pediatrics* 110(6): 1–18.
- Rothbarth, P. H. et al. (1995): Sense and nonsense of influenza vaccination in Asthma and chronic pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 151(5): 1682–1686.
- Schuller (1983): Prophylaxis of otitis media in asthmatic children. *Pediatric Infectious Diseases* 2(4): 280–283.
- Sener, M. et al. (1999): Effects of inactivated virus vaccination on bronchial Reactivity Symptom Scores and Peak Expiratory Flow Variability in Patients with Asthma. *Journal of Asthma* 36(2): 165–169.
- Shapiro, E. D. et al (1991): The Protective Efficacy of Polyvalent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine. *NEJM* 325(21): 1453–1460.
- Sheikh, A. et al. (2003): Pneumococcal Vaccine for Asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library* (1).
- Simberkoff, M. S. et al. (1986): Efficacy of pneumococcal vaccine in high risk patients. *N Engl J Med* 315: 1318–1327.
- Sims, R. V. et al (1988): The Clinical Effectiveness of Pneumococcal Vaccine in the Elderly. *Annals of Internal Medicine* 108: 653–657.
- Smits, A. J. et al. (2001): Clinical effectiveness of conventional influenza vaccination in asthmatic children. *Epidemiol Infect* 128: 205–211.
- Stenius-Aarniala, B., et al. (1986): Lack of clinical Exacerbation in Adults with chronic Asthma after Immunization with killed Influenza virus. *Chest* 89(6): 786–789.
- Watson, J. M. et al. (1997): Does influenza immunisation cause exacerbation of chronic airflow obstruction or asthma. *Thorax* 52: 190–194.
- Weigl, J. A. et al. (2002): The incidence of influenza-associated hospitalizations in children in Germany. 129: 525–533.
- Wongsurakiat, P. et al. (2004): Acute respiratory illness in Patients with COPD and the effectiveness of Influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 125(6): 2011–2020
- Zeiger, R.S (2002): Current issues with influenza vaccination in egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 110(6): 834–840.