



Impfungen für ein gesundes Altern (Influenza, Covid-19, Pneumokokken, RSV, VZV)

Mathias W. Pletz

Interessenkonflikte

- **Forschungsunterstützung:** DFG, BMBF, Pfizer, Correvio, Infectopharm
- **Vortragshonorare:** Janssen, MSD, Pfizer, Bayer, Chiemi, GSK, Thermofisher, Infectopharm
- **Beratertätigkeit:** MSD, Basilea, Pfizer, Curetis, Bayer, Roche, Novartis, GSK, Thermofisher, Angelini, Janssen
- **Gesellschaften und Verbünde:** Vorstand DSG, CAPNETZ, PEG, Forschungscampus Infectognostics e.V.; Beirat: RKI (wissenschaftlicher Beirat und Beirat Pandemische Atemwegsinfektionen), WHO (Covid-19 Infection Prevention Control Guidance Development Group), Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung.

Empfehlenswert – die STIKO-App

STIKO@rki - die neu gestaltete Impf-App für
ÄrztInnen und Gesundheitsfachpersonal

STIKO@rki: Alles in einer App

Die

Die **interaktive** Fassung der Impfeempfehlungen
und weitere hilfreiche Informationen rund ums
Impfen finden Sie hier...



Hier erhältlich:



Indikationsimpfung für Risikopatienten – Welche Impfungen?

- 1) Influenza
- 2) Pneumokokken
- 3) COVID-19
- 4) Zoster
- 5) RSV

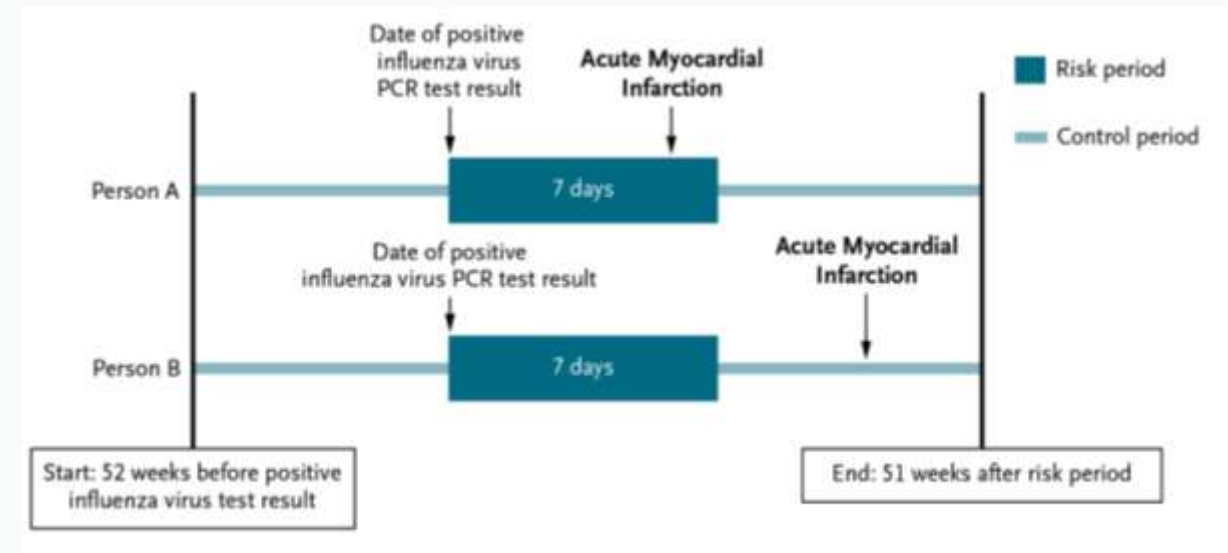
Influenza Impfung nur für Patienten mit bekannten Vorerkrankungen?

Beobachtungsstudie

Daten von 26.221 Patienten mit positiver Influenza-PCR aus niederländischen Registern (2008–2019)

Risiko für Infarkt 7 Tage nach Influenzadiagnose 6,16 (95%-KI, 4,11–9,24)

Höheres Risiko bei Patienten OHNE bekannte koronare Herzkrankung (Risikoverhältnis: 1,9, 95%-KI: 1,1–3,3)



Influenza-Impfung nach Herzinfarkt – gleiche Effektstärke wie Raucherentwöhnung, Cholesterin- und Blutdrucksenkung!

Coronary intervention	Prevention	Intervention efficacy (%)
Smoking cessation ^{61,62}	Secondary	32–43
Statins ^{63}	Secondary	19–30
Beta-blockers ^{64,65}	Secondary	15–31
Angiotensin receptor inhibitors ^{65–69}	Secondary	17–25
Influenza ^{48,49}	Secondary	18–41

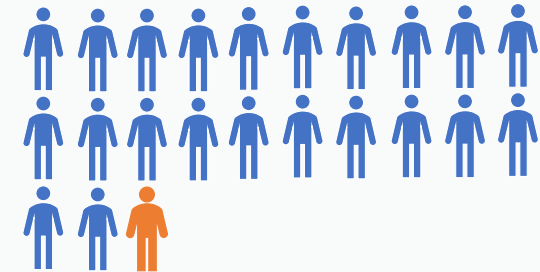
Influenza-Impfung kann effizient kardiovaskuläre Ereignisse verhindern

Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse* im Vergleich Influenza-Impfstoff und Kontrolle nach akutem Koronarsyndrom

NNT: 23 Patienten

Mit jedem 23ten Geimpften wird ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis verhindert

95%-KI: 16-39 Patienten
Basiert auf ARR 4,5 %

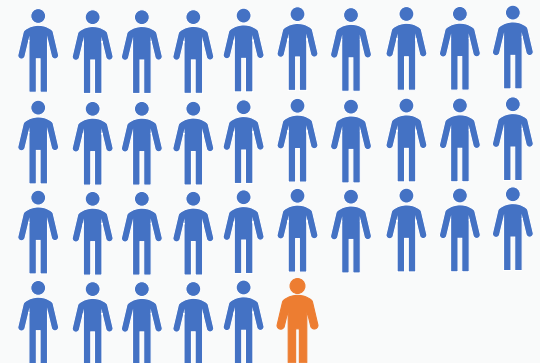


Kardiovaskuläre Mortalität im Vergleich Influenza-Impfstoff und Kontrolle nach akutem Koronarsyndrom

NNT: 36 Patienten

Mit jedem 36ten Geimpften wird ein kardiovaskulärer Todesfall verhindert

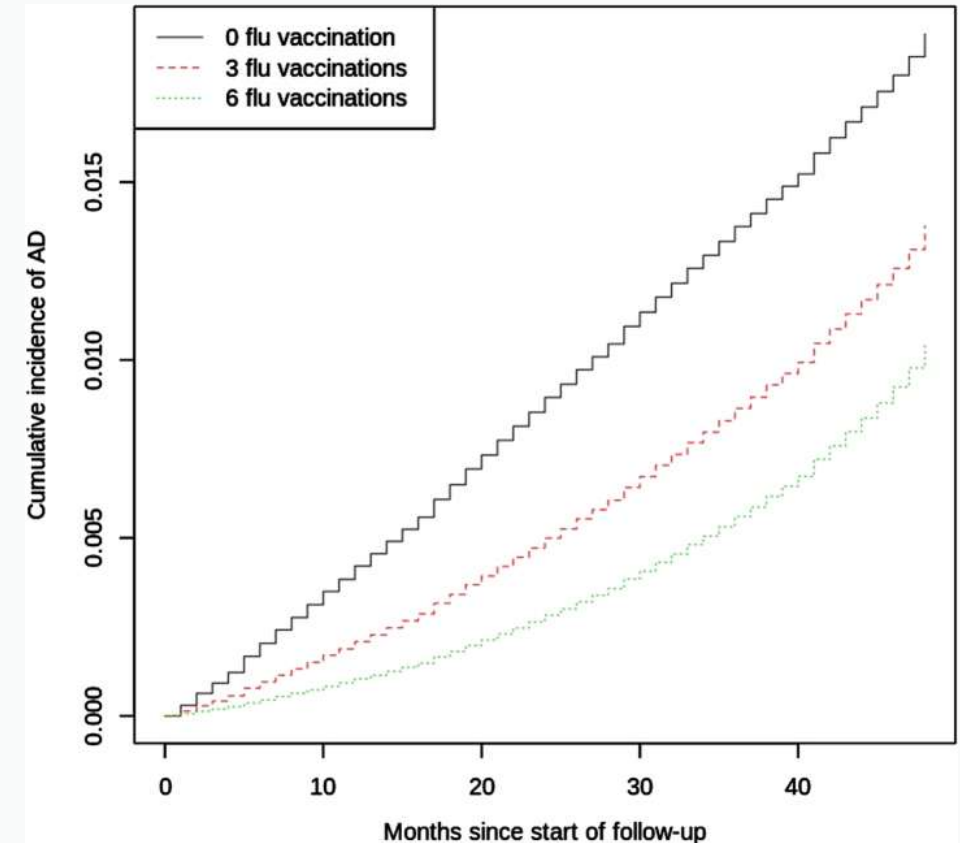
95%-KI: 15-100 Patienten
Basiert auf ARR 2,8 %



ARR= Absolute Risikominderung; *kardiovaskulärer Tod oder Krankenhausaufenthalt wegen Myokardinfarkt, instabiler Angina pectoris, Schlaganfall, Herzversagen oder dringende koronare Revaskularisation

Influenza-Impfung mit einem reduzierten Risiko für Alzheimer assoziiert¹

- **US-Krankenkassen-Daten, 2009-2019**
- **Population:** 935.887 gepaarte geimpft/nicht-geimpft.
- **Altersdurchschnitt:** 73,7 Jahre, 56,9 % Frauen.
- **Follow-up:** Median 46 Monate (IQR: 29–48).
- **Inzidenz Alzheimer:** 5,1 % bei Geimpften vs. 8,5 % bei Ungeimpften.
- **Risikoreduktion:** RR 0,60 (95 % CI: 0,59–0,61), ARR 3,4 %.
- **Number Needed to Treat (NNT):** 29,4.



Weiterentwickelte Influenza-Impfstoffe

Zellkultur-basiert / rekombinant: Umgehen Ei-Adaptation; rekombinant auch höherer AG-Anteil;
Adjuvantiert / HD: Bessere Immunantwort bei Immunoseneszenz

adjuvantiert	Hochdosis	Zellkultur-basiert	rekombinant
Subunit-Vaccine Ei-basiert Adjuvants MF-59	Spaltvirus-Vaccine Ei-basiert	Subunit-Vaccine Säugerzellkultivierung (Ei-basierte Virusseeds bis 2017)	Baculovirusvektor Insektenzellkultivierung
15µg HA A(H1N1) 15µg HA A(H3N2) 15µg HA B(Victoria) 15µg HA B(Yamagata) HA- & NA-Oligomere	60µg HA A(H1N1) 60µg HA A(H3N2) 60µg HA B(Victoria) 60µg HA B(Yamagata) HA- & NA-Oligomere	15µg HA A(H1N1) 15µg HA A(H3N2) 15µg HA B(Victoria) 15µg HA B(Yamagata) HA- & NA-Oligomere	45µg HA A(H1N1) 45µg HA A(H3N2) 45µg HA B(Victoria) 45µg HA B(Yamagata) nur HA-, keine NA-Oligomere
Fluad® Tetra	Efluelda®	Flucelvax® Tetra	Supemtek®
zugelassen Ab 65 Jahre	zugelassen Ab 60 Jahre	zugelassen Ab 2 Jahre	zugelassen Ab 18 Jahre

* Vgl. Protokoll zur 96. Sitzung vom 17. Juni 2020. https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Protokolle/protokolle_node.html Im Protokoll zur Sitzung bezeichnet die STIKO den MF-59-adjuvantierten Impfstoff, Hoch-Dosis-Impfstoff, rekombinanten Impfstoff und zellbasierten Impfstoff als „weiterentwickelte Impfstoffe“.

aktualisierter Stand Juni 2023

Vereinfachte Darstellung auf Basis von RKI Epid Bull 01/2021

Neue Influenza-Empfehlung: 1) Trivalent und 2) adjuvantiert ODER Hochdosis ab 60 Jahren

Wesentliche inhaltliche Änderungen und Ergänzungen zu den Empfehlungen 2024

- ▶ RSV-Prophylaxe: Die STIKO empfiehlt für alle Neugeborenen und Säuglinge eine RSV-Prophylaxe mit dem monoklonalen Antikörper Nirsevimab (Beyfortus) als Einmaldosis vor bzw. in ihrer 1. RSV-Saison. Säuglinge, die zwischen April und September geboren sind, sollen Nirsevimab möglichst im Herbst vor Beginn ihrer 1. RSV-Saison erhalten. Neugeborene, die während der RSV-Saison (üblicherweise zwischen Oktober und März) geboren werden, sollen Nirsevimab möglichst rasch nach der Geburt bekommen.
- ▶ RSV-Impfung: Die STIKO empfiehlt allen Personen ≥ 75 Jahre eine 1-malige Impfung gegen RSV. Außerdem wird Personen im Alter von 60 bis 74 Jahren, die eine schwere Form einer Grunderkrankung haben und/oder die in einer Einrichtung der Pflege leben, eine 1-malige RSV-Impfung empfohlen. Zu den Grunderkrankungen gehören, schwere Formen von u. a. chronischen Erkrankungen der Atmungsorgane, der Nieren oder des Herz-Kreislauf-Systems, chronischen neurologischen und neuromuskulären Erkrankungen, hämato-onkologischen Erkrankungen, Diabetes mellitus (mit Komplikationen) sowie einer schweren angeborenen oder erworbenen Immundefizienz. Die RSV-Impfung sollte möglichst im September/Anfang Oktober erfolgen, um bereits in der darauffolgenden RSV-Saison (Oktober-März) einen bestmöglichen Schutz zu bieten.
- ▶ Influenza: Die WHO hat im September 2023 den Wechsel von quadrivalenten zu trivalenten Influenza-Impfstoffen ohne B/Yamagata Linie empfohlen. Die STIKO hat ihre Influenza-Impfempfehlung angepasst und empfiehlt die Verwendung von Influenza-Impfstoffen mit jeweils von der WHO empfohlener Antigenkombination.
- ▶ Influenza: Zum Schutz vor der saisonalen Influenza empfiehlt die STIKO für Personen ≥ 60 Jahre neben dem Influenza-Hochdosis-Impfstoff den MF-59 adjuvantierten Influenza-Impfstoff, jeweils mit aktueller von der WHO empfohlener Antigenkombination zu verwenden.
- ▶ Impfkalendar Tabellen 1A und 1B: Für eine bessere Übersicht wird der Impfkalendar künftig zweigeteilt im Hochformat abgebildet. In Tabelle 1A werden die Standardimmunisierungen für Säuglinge und Kleinkinder ≤ 4 Jahre dargestellt und in Tabelle 1B diejenigen für Kinder ≥ 5 Jahre, Jugendliche und Erwachsene.

COPD – Welche Impfungen?

1) Influenza

2) Pneumokokken

3) COVID-19

4) Zoster

5) RSV

Verfügbare Pneumokokken-Impfstoffe

	Polysaccharid	Konjugat
Anzahl Serotypen	23	(7) / 10 / 13 / neu: 15/20 (21)
B-Zell-Antwort	✓	✓
T-Zell-Antwort	✗	✓
Gedächtniszellen	✗	✓
Mukosale Immunität (Carrier-Sanierung)	✗	✓
 Serotyp 19F ✗= 100 nm		

Prinzip der Konjugatvakzine

Protein-Konjugation



T-Zell-Antwort



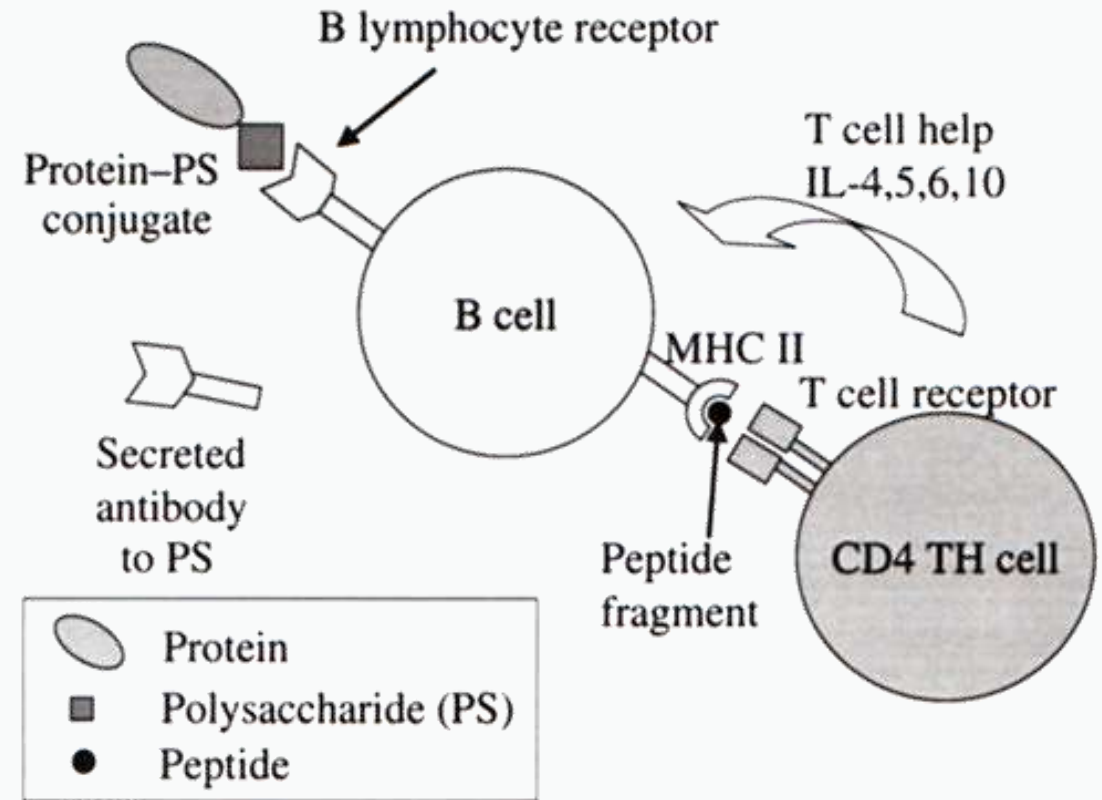
Klassenwechsel, Gedächtniszellen



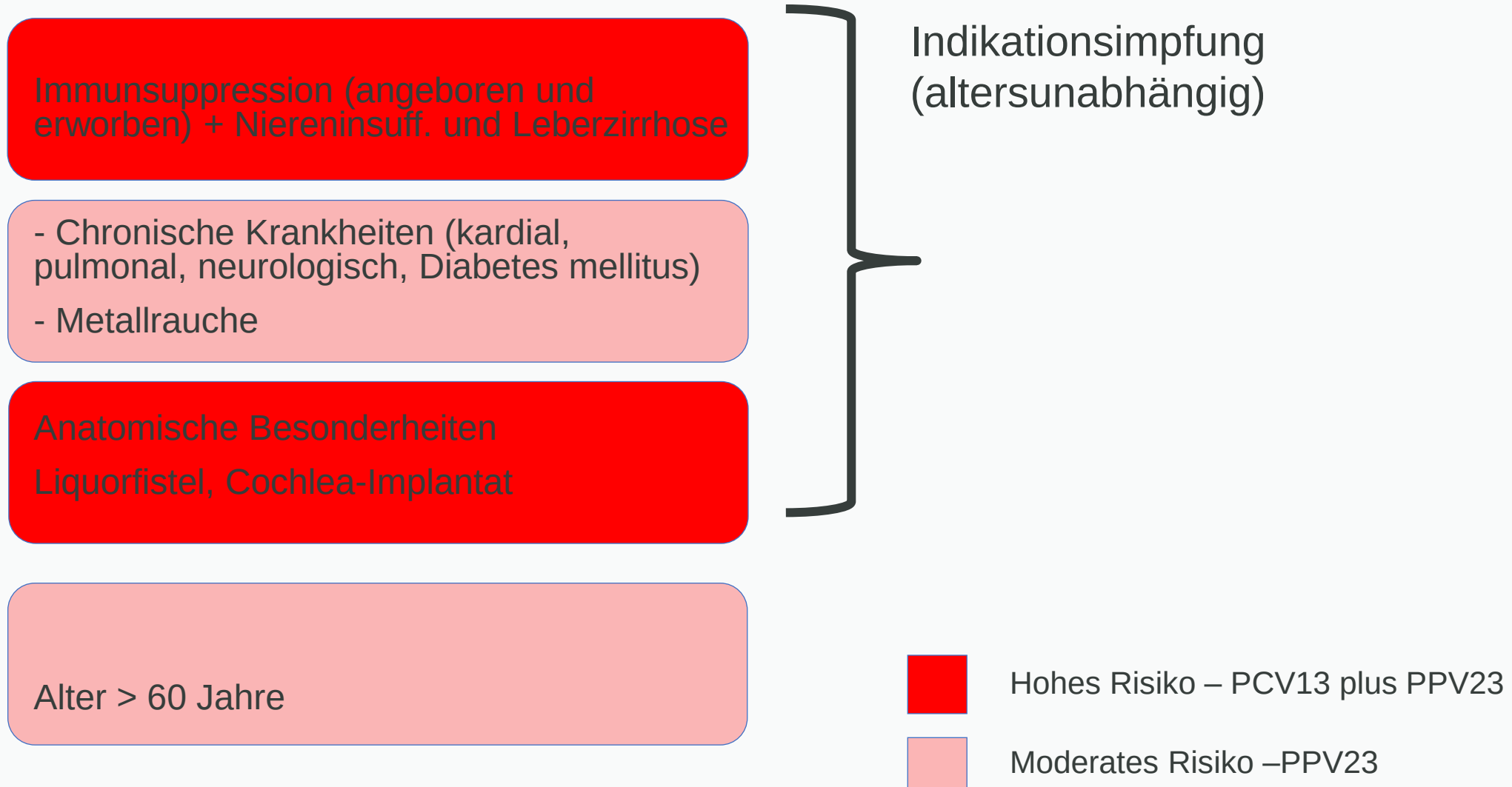
Mukosale Immunität, Verhinderung der Infektion



Reduktion der Trägerraten (60 %
Kolonisation bei Kindern =
Hauptreservoir)



Risiko für Pneumokokken-Infektionen - Stratifizierung nach STIKO



Sequentielle Impfung (STIKO)

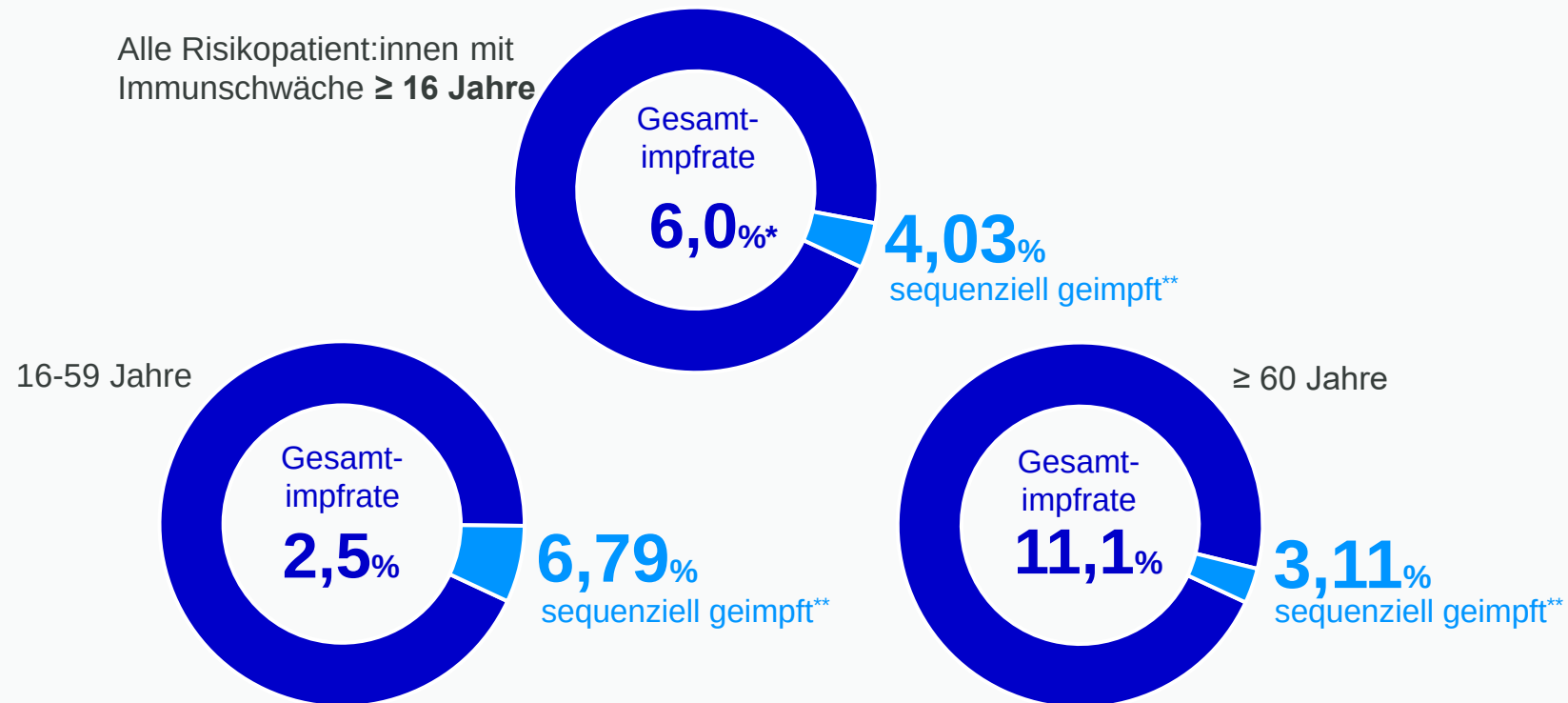
Tabelle 3: Umsetzung der sequenziellen Pneumokokken-Indikationsimpfung ab dem Alter von 2 Jahren unter Berücksichtigung des bisherigen Impfstatus

Impfstatus	Empfohlenes Impfschema für die sequenzielle Impfung		PPSV23-Wiederholungsimpfung im Abstand von mindestens 6 Jahren zur letzten PPSV23-Impfung
	1. Impfung	2. Impfung	
Keine Impfung	PCV13	PPSV23 im Abstand von 6–12 Monaten*	Ja
PCV13	PPSV23 im Abstand von 6–12 Monaten	entfällt	Ja
PCV7 oder PCV10	PCV13	PPSV23 im Abstand von 6–12 Monaten*	Ja
PPSV23 vor < 6 Jahren	PCV13 im Abstand von 12 Monaten	PPSV23 im Abstand von 6 Jahren zur vorangegangenen PPSV23-Impfung	Ja
PPSV23 vor ≥ 6 Jahren	PCV13	PPSV23 im Abstand von 6–12 Monaten*	Ja
PCV13 + PPSV23	entfällt	entfällt	Ja

* PPSV23 (23-valenter Polysaccharid-Impfstoff) kann frühestens 2 Monate nach der PCV13-Impfung (13-valenter Konjugatimpfstoff) gegeben werden (z. B. bei Impfung vor geplanter immunsuppressiver Therapie); ein längerer Abstand von 6–12 Monaten ist immunologisch günstiger.

Komplizierte Empfehlung = Niedrige Impfquote

Nur 6 % der immunsupprimierten Patienten werden innerhalb von 2 Jahren nach Diagnosestellung geimpft¹



* bei einzelnen Erkrankungen mit Immundefizienz unter 6 %

**Gemäß STIKO-Empfehlung als sequenzielle Impfung = Impfung mit Prevenar 13® gefolgt von PPSV23 nach 6 bis 12 Monaten.²

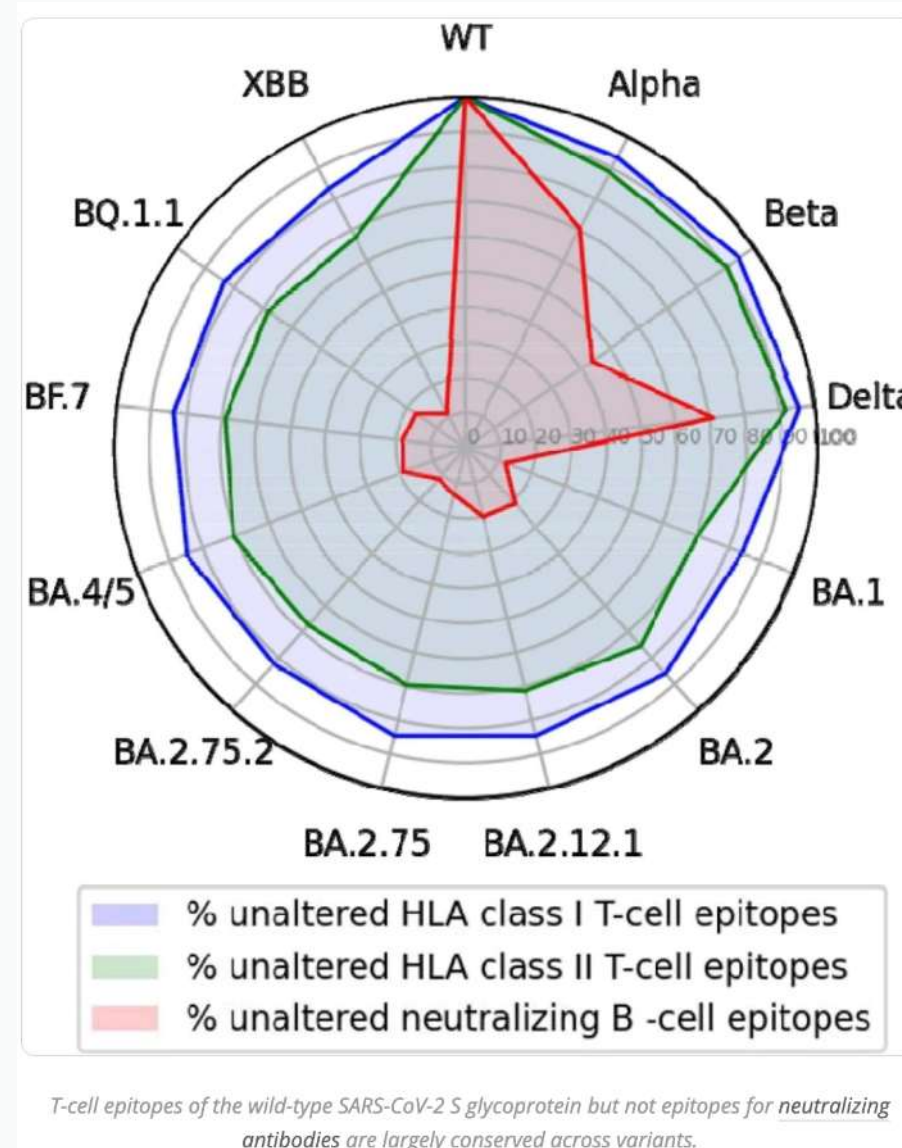
Neue Empfehlung (09/23) zu PCV20 – alles wird einfacher

- PCV20 löst PPV23 ab
- PCV 20 als Standardimpfung (ab 60),
als Indikationsimpfung (ab 18) und
als berufliche Impfung (Metallstäube)
- PCV20 statt PPV23 zur Auffrischung nach 6 Jahren, bei Immunsuppression
PCV20 auch schon nach 1 Jahr
- Auffrischung nach PCV20 noch unklar
- Kinder weiterhin PCV10 oder 13, da PCV20 noch nicht zugelassen

COPD – Welche Impfungen?

- 1) Influenza
- 2) Pneumokokken
- 3) COVID-19**
- 4) Zoster
- 5) RSV

Neue Varianten: „Antikörperflucht“, aber T-Zell-Immunität bleibt intakt



Jährliche Impfung mit Varianten- angepasstem Impfstoff

COVID-19 (Coronavirus Disease 2019)

S

Alle Personen im Alter von 18–59 Jahren bei unvollständiger Basisimmunität (<3 Antigenkontakte oder ungeimpft)*

Frauen im gebärfähigen Alter und gesunde Schwangere^{#,*} jeden Alters bei unvollständiger Basisimmunität

Personen ≥ 60 Jahre

I

Bewohnende von Einrichtungen der Pflege sowie Personen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf in Einrichtungen der Eingliederungshilfe*

Personen ≥ 6 Monate mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung für einen schweren COVID-19-Verlauf infolge einer Grundkrankheit,* wie z. B.:

- ▶ Chronische Erkrankungen der Atmungsorgane (z. B. **COPD**)
- ▶ Chronische Herz-Kreislauf-, Leber- und Nierenerkrankungen
- ▶ Diabetes mellitus und andere Stoffwechselerkrankungen
- ▶ Adipositas
- ▶ ZNS-Erkrankungen, wie z. B. chronische neurologische Erkrankungen, Demenz oder geistige Behinderung, psychiatrische Erkrankungen oder zerebrovaskuläre Erkrankungen
- ▶ Trisomie 21
- ▶ Angeborene oder erworbene Immundefizienz (z. B. HIV-Infektion, Z. n. Organtransplantation)**
- ▶ aktive neoplastische Krankheiten**

Familienangehörige und enge Kontaktpersonen ab dem Alter von 6 Monaten von Personen,* bei denen nach einer COVID-19-Impfung keine schützende Immunantwort zu erwarten ist

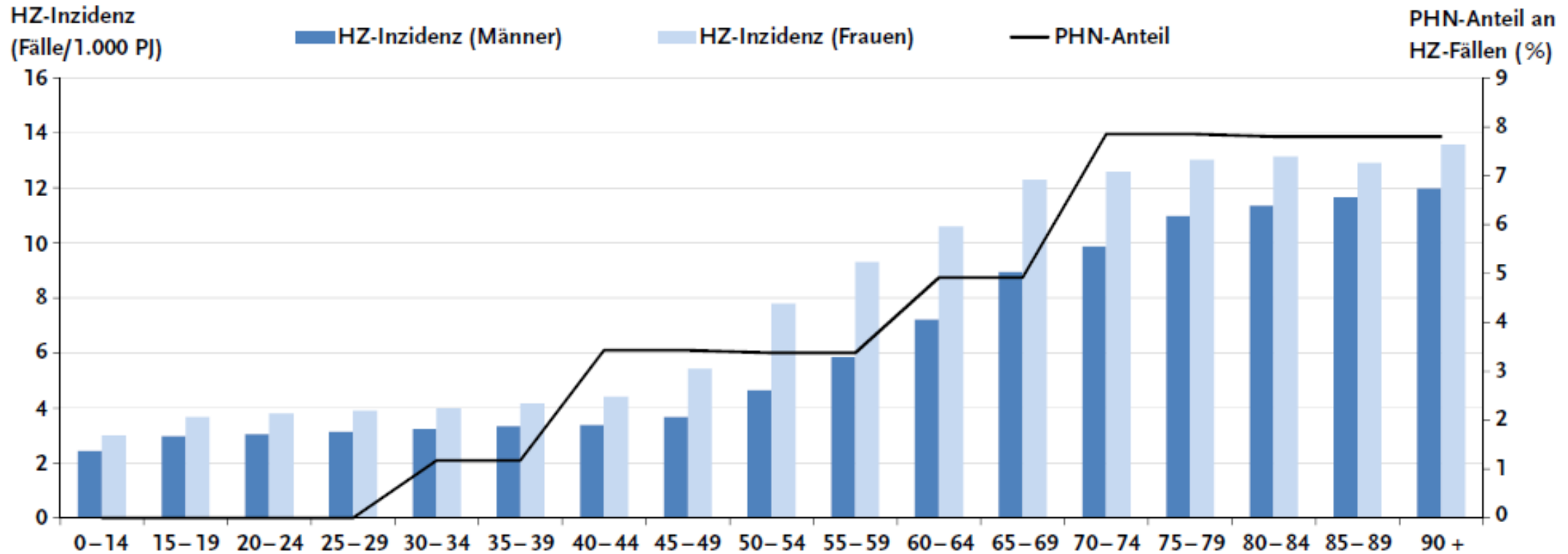
Impfung mit einem zugelassenen mRNA- oder proteinbasierten COVID-19-Impfstoff mit jeweils von der WHO empfohlener Variantenanpassung, bis die Anzahl der für die Basisimmunität erforderlichen ≥ 3 SARS-CoV-2-Antigenkontakte (davon mindestens 1 Impfung) erreicht ist.

- ▶ Impfung mit einem zugelassenen mRNA- oder proteinbasierten COVID-19-Impfstoff mit jeweils von der WHO empfohlener Variantenanpassung, bis die Anzahl der für die Basisimmunität erforderlichen ≥ 3 SARS-CoV-2-Antigenkontakte (davon mindestens 1 Impfung) erreicht ist.
- ▶ Jährliche Impfung im Herbst*** mit einem zugelassenen mRNA- oder proteinbasierten COVID-19-Impfstoff mit jeweils von der WHO empfohlener Variantenanpassung.

COPD – Welche Impfungen?

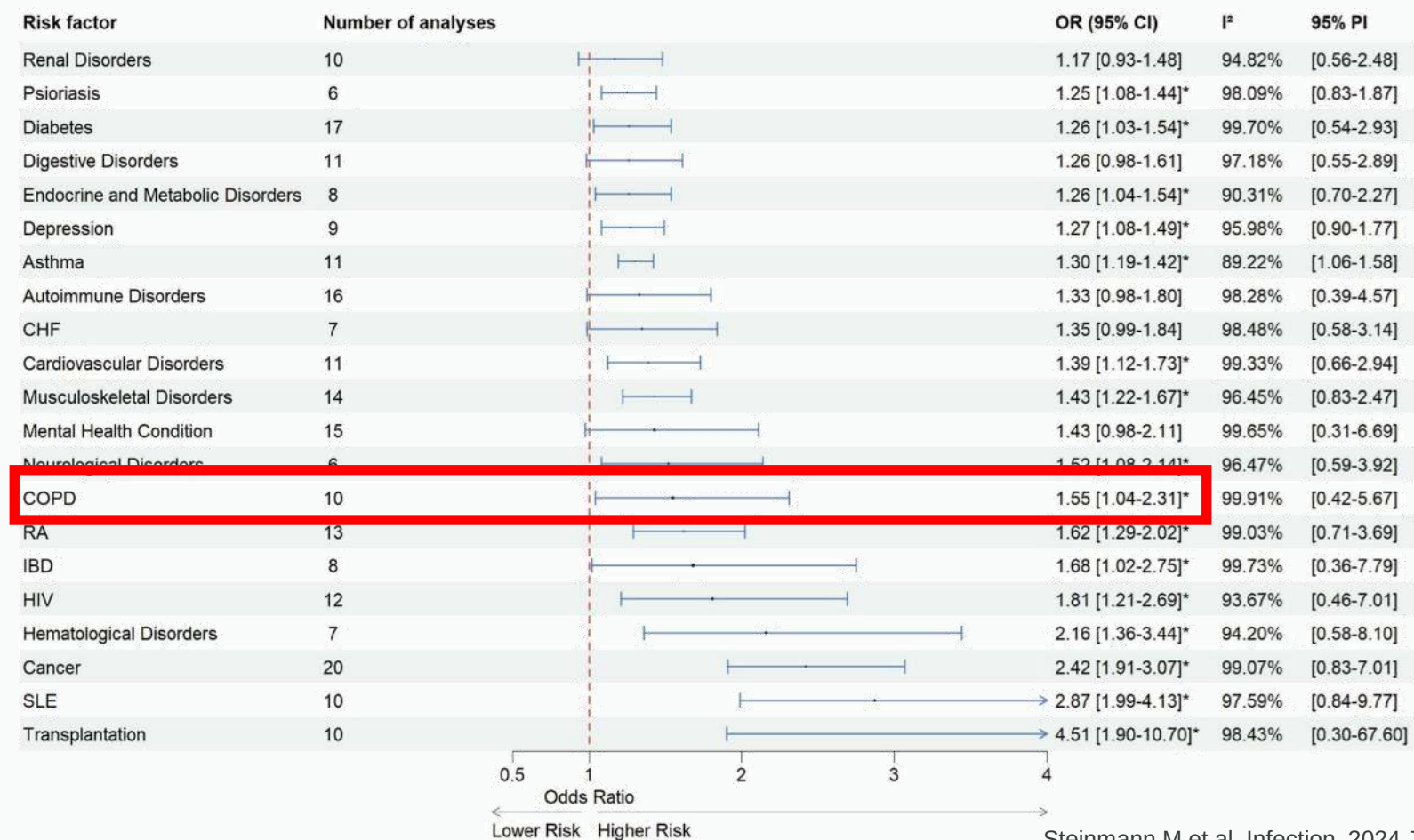
- 1) Influenza
- 2) Pneumokokken
- 3) COVID-19
- 4) Zoster**
- 5) RSV

Herpes Zoster – Krankheitslast in D



Risk factors for herpes zoster infections: a systematic review and meta-analysis unveiling common trends and heterogeneity patterns

Risk factors for herpes zoster infections: a systematic review and meta-analysis unveiling...



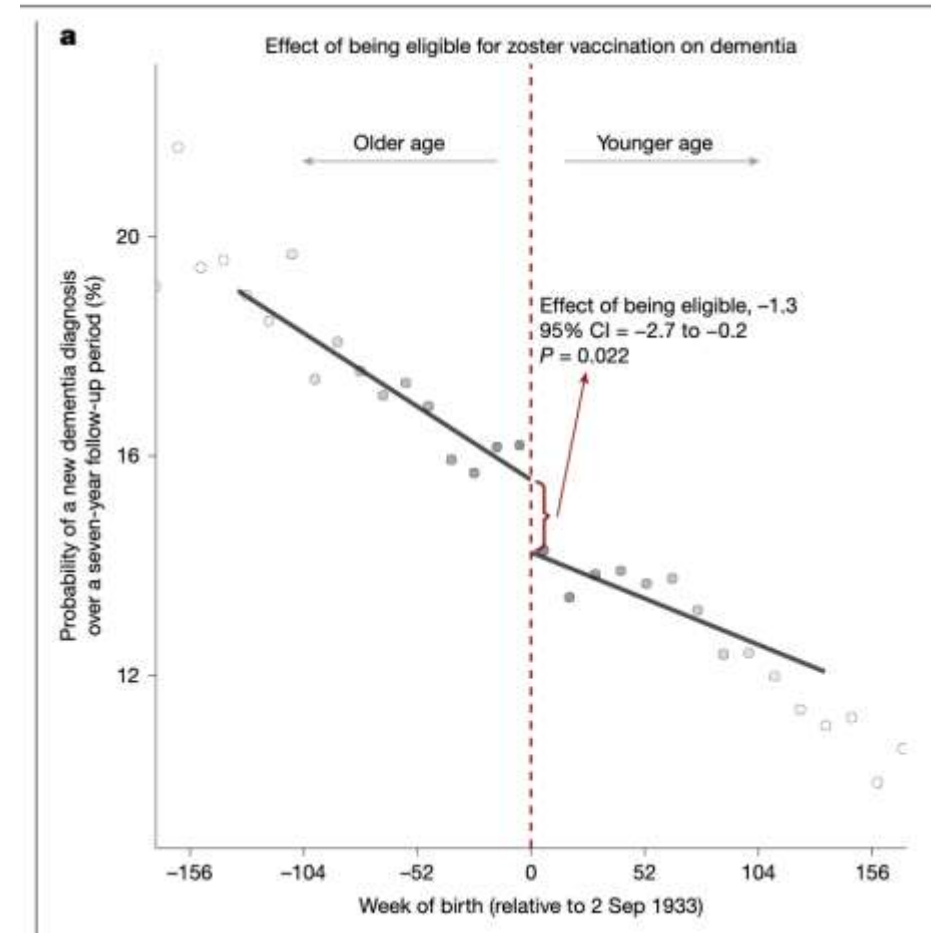
Totimpfstoff:

Ab 50 Jahre 2x
im Abstand von
6 Monaten

Herpes zoster (HZ)	S	Personen ≥ 60 Jahre	2-malige Impfung mit dem adjuvantierten Herpes- zoster-Totimpfstoff im Abstand von mindestens 2 bis maximal 6 Monaten.
	I	Personen ≥ 50 Jahre bei erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge einer Grunderkrankung, wie z. B.: ▶ Angeborener oder erworbener Immundefizienz ▶ HIV-Infektion ▶ Rheumatoider Arthritis ▶ Systemischem Lupus erythematodes ▶ Chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen ▶ Chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen oder Asthma bronchiale ▶ Chronischer Niereninsuffizienz ▶ Diabetes mellitus	
		Die Impfung mit dem Herpes-zoster-Lebendimpfstoff wird nicht als Standardimpfung empfohlen.	s. a. Kapitel 3.2

Zoster-Impfung reduziert Demenz-Risiko

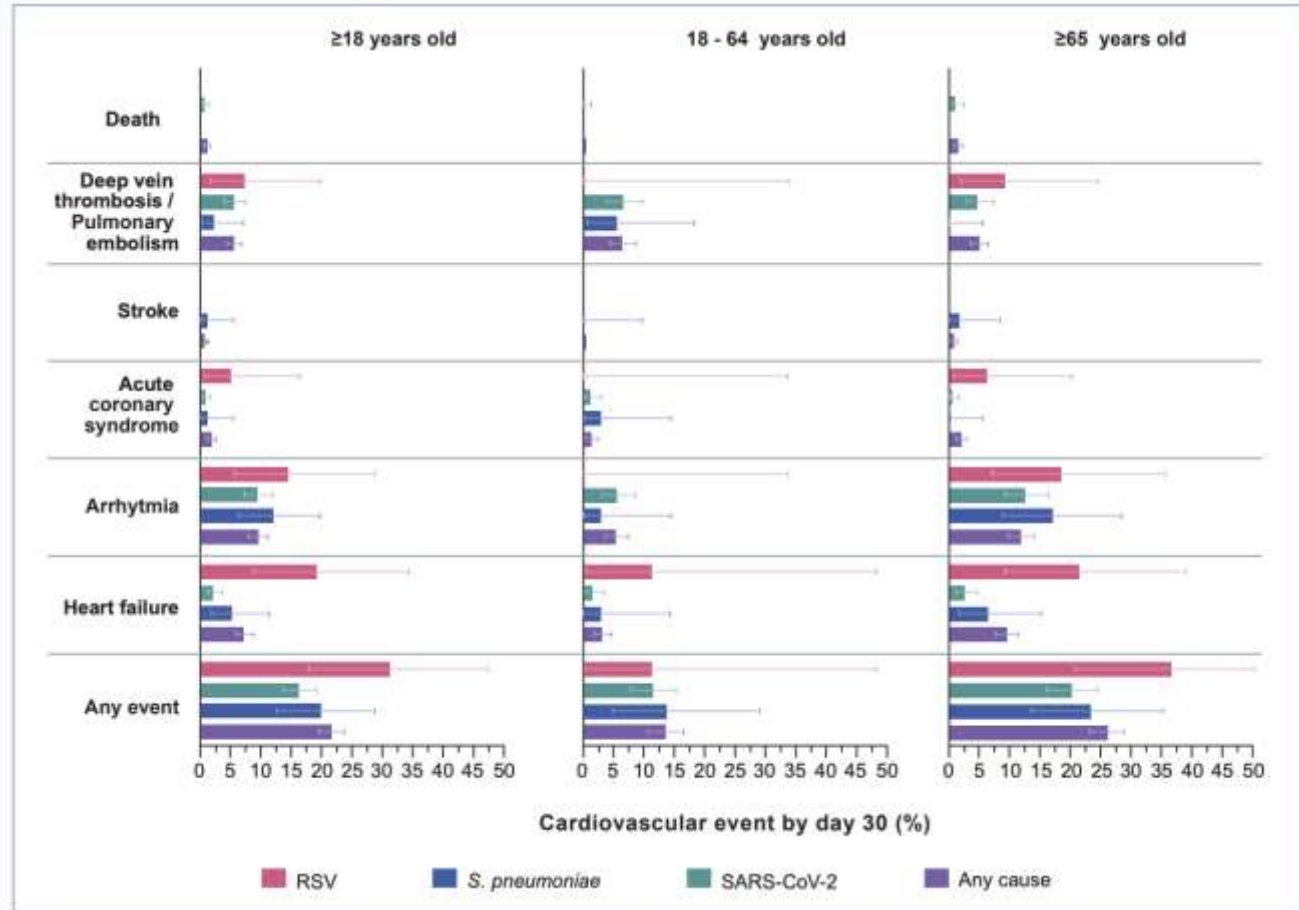
- **Natürliches Experiment:** Impfberechtigung in Wales strikt nach Geburtsdatum (ab 2.9.1933).
- **Vergleichsgruppen:** Menschen knapp vor und nach diesem Datum (1 Woche Unterschied).
- **Datenbasis:** Elektronische Gesundheitsdaten von >280.000 Personen.
- **Follow-up:** 7 Jahre Beobachtung ab Impfeinführung (2013–2020).
- **Demenzreduktion** um **3,5 Prozentpunkte absolut** ($\approx 20\%$ relativ).
- **Stärkere Wirkung bei Frauen** als bei Männern.



COPD – Welche Impfungen?

- 1) Influenza
- 2) Pneumokokken
- 3) COVID-19
- 4) Zoster
- 5) RSV**

Unterschätzt – Kardiovaskuläre Ereignisse durch RSV



JAMA Internal Medicine | Original Investigation

Acute Cardiac Events in Hospitalized Older Adults With Respiratory Syncytial Virus Infection

Rebecca C. Woodruff, PhD, MPH; Michael Melgar, MD; Huong Pham, MPH; Laurence S. Sperling, MD; Fleetwood Loustalot, PhD; Pam Daily Kirley, MPH; Elizabeth Austin, MPH; Kimberly Yousey-Hindes, MPH; Kyle P. Openo, DrPH; Patricia Ryan, MS; Chloe Brown, MPH; Ruth Lynfield, MD; Sarah Shrum Davis, MPH; Grant Barney, MPH; Brenda Tesini, MD; Melissa Sutton, MD, MPH; H. Keipp Talbot, MD, MPH; Hafsa Zahid, MPH; Lindsay Kim, MD; Fiona P. Havers, MD; for the Respiratory Syncytial Virus Hospitalization Surveillance Network (RSV-NET)

Key Points

Question What are the frequency and severity of acute cardiac events among hospitalized adults aged 50 years or older with laboratory-confirmed respiratory syncytial virus (RSV) infection?

Findings In this cross-sectional study of 6248 hospitalized adults with RSV infection, 22% of patients experienced an acute cardiac event, most often acute heart failure (16%). Acute cardiac events occurred more often among those with (33%) vs without (9%) underlying cardiovascular disease and were associated with nearly twice the risk of severe outcomes.

Meaning Findings of this study suggest acute cardiac events are common among hospitalized older adults with RSV infection and are associated with severe clinical outcomes.

Theilacker....Pletz, ThepiCAP Studie

Warum noch keine aktiven RSV-Vakzine? Desaster von 1966/67

- 1966/67 RCT mit Formalin-inaktivierter RSV-Vakzine in US
- Primoinfektion bei geimpften Kleinkindern führte zu **Enhanced RSV Disease**
- (80 % vs. 5 % Hospitalisierungen bei Geimpften, 2 Todesfälle)
- Autopsie: TH2-Antwort, starker pulmonale Neutrophilie, Eosinophilie
- Ursache nicht vollständig geklärt, aber assoziiert mit fehlender Aviditäts-Reifung und niedrigerer Affinität (antibody dependent enhancement?)

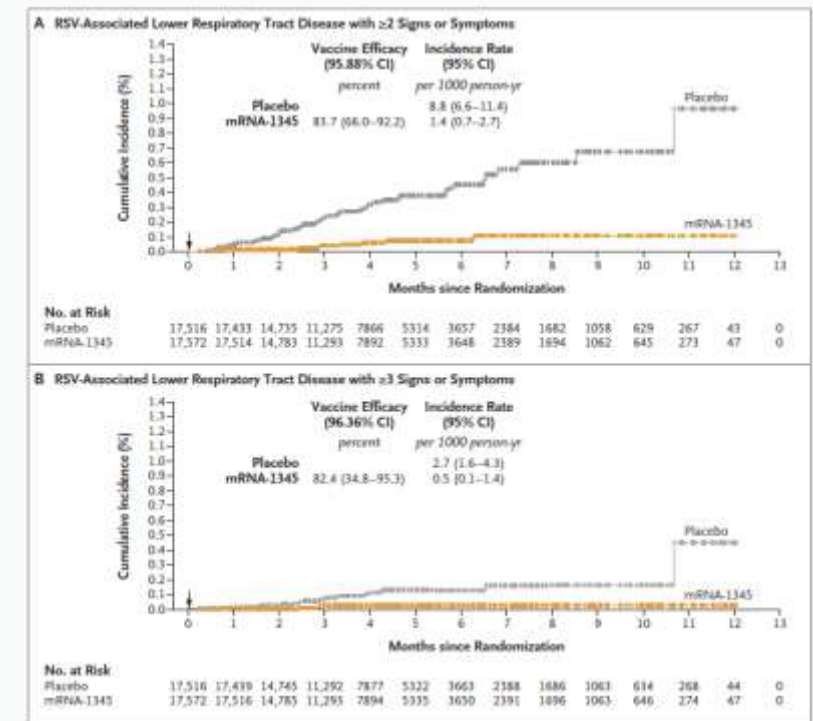
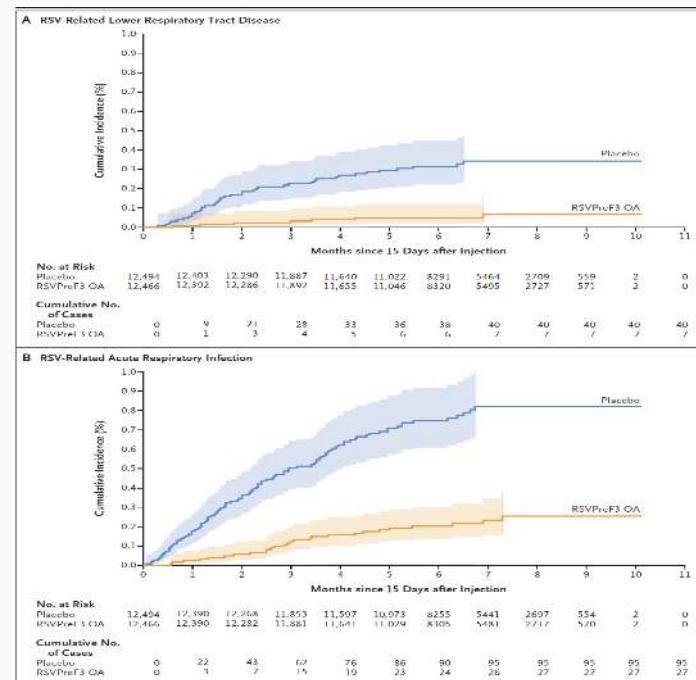
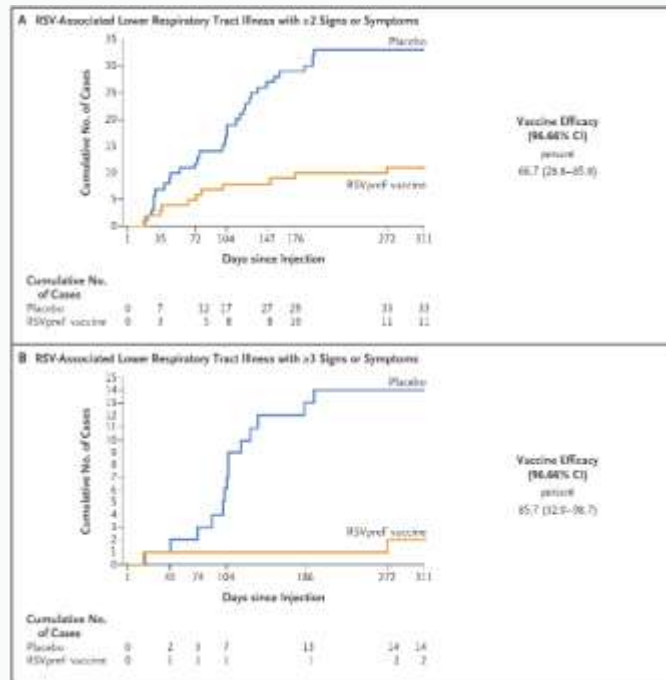
RSV-Impfung: Phase-3 Studien positiv

Phase-3 Studien bei ≥ 60 Jahre: VE gegen RSV-LRTI $> 80\%$

Pfizer Proteinimpfstoff:
VE 62-86 %

GSK adjuvantierter Protein-
impfstoff: VE 72-94 %

Moderna: mRNA Impfstoff
VE 68-84 %



STIKO Empfehlung

Empfehlung

- einmalige Impfung für alle ≥ 75 Jahre
- **einmalige** RSV-Impfung für von 60 bis 74 Jahren mit schweren Grunderkrankungen
 - Atmungsorgane
 - Herz-Kreislauf- und Nierenerkrankungen
 - Neurologische und neuromuskulären Erkrankungen
 - Hämato-onkologischen Erkrankungen
 - Diabetes mellitus
 - Immundefizienz
- Bewohner von Pflegeeinrichtungen
- **Zeitpunkt der Impfung:** September/Anfang Oktober

Nutzen der RSV-Impfung		
Schwere der RSV- bedingten Erkrankungen	Geschätzte Zahl verhinderter Fälle/ 1 Mio. Impfungen innerhalb von 5 Jahren*	
	Anzahl ohne Korrektur der Untererfassung	Anzahl nach Korrektur der Untererfassung (Faktor 8)**
	≥ 75 Jahre	≥ 75 Jahre
Hospitalisierungen	292	2.206
Intensiv-medizinische Fälle	45	350
Todesfälle	20	162

Impfungen schützen über die verhinderte Infektion hinaus (kardiovaskuläre Ereignisse, Demenz, Gesamtsterblichkeit)

1. Influenza: jährlich, Hochdosisimpfstoff oder adjuvantierter Impfstoff ab 60 (15-30 % weniger Durchbruchinfektionen). Influenza-Impfung halbiert Sterblichkeit nach Myokardinfarkt!
2. Pneumokokken: NEU: PCV20 einmalig (mind. 1Jahr, im Regelfall 6 Jahre nach PPV23).
3. COVID-19: Grundimmunisierung wenn bislang keine 3 Antigenkontakte (mind. 2 Impfungen). Jährliche Impfung mit Varianten-angepassten Impfstoff (mRNA oder Proteinvakzine).
4. Zoster: Totimpfstoff 2x im Abstand von 6 Monaten. Reduziert auch Demenzrisiko
5. RSV: Einmalige Impfung (Impfschutz mindestens 3 Jahre) für alle ab 70J oder 60J plus Komorbidität.