

Diplomarbeit

**Maßnahmen zur Förderung der Inanspruchnahme von
Grippeimpfungen in Pflegewohnheimen und Betreutem
Wohnen**

eingereicht von

Andrea Gurdet

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Sektion für Infektiologie und Tropenmedizin, Universitätsklinik für Innere
Medizin, Medizinische Universität Graz**

unter der Anleitung von

Assoz. Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Ines Zollner-Schwetz

Graz, am 22. August 2019

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 22. August 2019

Andrea Gurdet eh

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich zu allererst bei meiner Betreuerin Frau Assoz. Prof.ⁱⁿ Priv.Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Ines Zollner-Schwetz für die optimale Unterstützung während der Erstellung meiner Diplomarbeit bedanken. Trotz des stressigen Klinikalltags und der Lehre fand sie immer Zeit für ein Treffen und war stets bereit in kürzester Zeit auf etwaige Fragen zu antworten.

Ein besonderer Dank gilt meiner Mama. Sie hat es mir überhaupt erst ermöglicht das Studium der Humanmedizin zu beginnen und hat mich über all die Jahre emotional wie auch finanziell unterstützt. An dieser Stelle ein herzliches Dankeschön!

Ebenfalls ein großes Danke an meinen Freund Daniel, welcher mich in der gesamten Studienzeit stets unterstützt und motiviert hat und mich in stressigen Lernphasen auch mal auf andere Gedanken bringen konnte.

Zu guter Letzt möchte ich mich auch bei meinen Freunden und Studienkollegen für die wundervolle Zeit bedanken.

Zusammenfassung

Einleitung

Die saisonal wiederkehrende Grippewelle verursacht jedes Jahr weltweit bis zu 50 Millionen Krankheitsfälle, wovon bis zu 5 Millionen einen schweren Verlauf zeigen. Besonders gefährdet sind Risikogruppen, zu denen unter anderen Personen über 65 Jahren, Personen in Langzeitpflegeeinrichtungen und Personen mit chronischen Grunderkrankungen gezählt werden. Die jährliche Influenzaimpfung soll daher vor allem die oben genannten Risikopersonen schützen. Das Primärziel unserer Pilotstudie ist es, die Impfquote von Bewohner/innen, Mieter/innen und von Mitarbeiter/innen in Pflegeheimen der geriatrischen Gesundheitszentren Graz (GGZ) zu erhöhen. Als Sekundärziel sollen Influenzainfektionen vermieden und so Influenza assoziierte Krankenhausaufenthalte und Todesfälle verhindert werden.

Methodik

Die Pilotstudie wurde im Jänner 2018 in 4 Pflegeheimen der GGZ Graz und dem Betreuten Wohnen am Oeverseepark mit einer Befragung der Bewohner/innen, Mieter/innen und Mitarbeiter/innen begonnen. Es erfolgte eine Erhebung bezüglich der Grippeimpfung in der abgelaufenen Saison 2017/2018. Die Teilnehmer/innen wurden nach ihren Motiven für die (Nicht-) Inanspruchnahme der Impfung gefragt. Nach der Datenauswertung wurden Interventionsmaßnahmen gesetzt, um die Impfquote in der Folgesaison erhöhen zu können. Im Jänner 2019 wurde eine weitere Befragung mittels Fragebögen durchgeführt, bei welcher ebenfalls eine Erhebung der Impfquote erfolgte. Die Teilnehmer/innen wurden darum gebeten ihre Motive und Hemmgründe gegenüber der Impfung anzugeben. Zusätzlich dazu wurden noch allgemeine Daten zu Alter, Geschlecht und Meinungen zu Impfungen im Allgemeinen erhoben.

Ergebnisse

Ein Vergleich der Saison 2017/2018 und Saison 2018/2019 zeigte einen Anstieg der Impfquote. Bei den Bewohner/innen und Mieter/innen stieg die Impfquote von 6% auf 19%. Bei den Mitarbeiter/innen kam es zu einem Anstieg von 1% auf 20%. Statistisch ergab sich daraus ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$). Im Jänner 2018 gab es in einem Pflegeheim eine Influenzaerkrankung mit Todesfolge, in der Saison 2018/2019 wurde keine Erkrankung gemeldet.

Schlussfolgerung

Die Pilotstudie konnte zeigen, dass die Interventionsmaßnahmen zu einem statistisch signifikanten Anstieg der Impfquote sowohl bei den Bewohner/innen, Mieter/innen als auch beim Personal führten. Um das positive Ergebnis auch in den folgenden Saisonen ausbauen zu können, müssen noch weitere Adaptierungen erfolgen, damit die Impfquote langfristig gesteigert und das Risiko für eine Influenzaerkrankung gesenkt werden kann.

Abstract

Background

Seasonal influenza causes up to 50 million symptomatic cases each year all over the world, whereof up to 5 million are classified as severe courses of the disease. Especially vulnerable are the so called risk groups, such as patients ≥ 65 years, residents in long-term nursing facilities and patients with chronic diseases. The annual influenza vaccination should therefore be offered especially to the risk groups mentioned above. Increasing the vaccination rate was the primary target of our pilot study. The secondary target was to avoid influenza infections and to decrease the number of influenza associated hospitalization and deaths.

Methods

The pilot study was conducted in January 2018 in Graz in 4 nursing home facilities of GGZ Graz and one assisted living resort at Oeverseepark. Necessary data was retrieved with questionnaires, which were filled in by nursing home residents and staff and contained information about the vaccination rate of season 2017/2018. Our participants were asked about their reasons for (non-) utilisation of vaccination. After that, interventions to increase the vaccination rate for the following season were started. Another data retrieval was performed in January 2019. Again, information about the vaccination rate, reasons for getting or not getting vaccinated and noticed arrangements were collected. Additionally some general facts about age, sex and opinions about vaccinations in general were asked.

Results

A comparison between seasons 2017/2018 and 2018/2019 indicated an increase of the vaccination rate. The rate of nursing home residents increased from 6% to 19%, the rate of nursing home staff even from 1% to 20%. Consequently, the increase of vaccination rate resulted in a statistically significant increase ($p < 0.001$). In January 2018, there was one death which was associated with influenza whereas in season 2018/2019, there was no report of any influenza infections.

Conclusion

The pilot study demonstrated that appropriate intervention measures lead to a statistically significant increase of vaccination rate for both the nursing home residents and staff. In order to maintain the positive results in the following seasons, some adaptations have to be done so

that the vaccination rate can be increased long-term and the risk of getting infected by the influenza virus can be decreased.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	3
Zusammenfassung	4
Abstract	6
Glossar und Abkürzungen	10
Abbildungsverzeichnis	11
Tabellenverzeichnis.....	12
1 Einleitung.....	13
1.1 Einführung Influenza.....	13
1.1.1 Erreger.....	13
1.1.2 Epidemiologie	16
1.1.3 Klinik.....	20
1.1.4 Diagnostische Verfahren	25
1.1.5 Therapie.....	29
1.2 Präventionsmaßnahmen	34
1.2.1 Influenzaimpfung	35
1.3 Ziel der Studie	47
2 Methoden	48
2.1 Projeeteilnehmer/innen	48
2.2 Datenerhebung	48
2.2.1 Saison 2017/2018	49
2.2.2 Herbst/Winter 2018 (Oktober – Dezember).....	50
2.2.3 Saison 2018/2019	51
2.3 Statistik und Datenanalyse	51
3 Ergebnisse	52
3.1 Beschreibung der Teilnehmer/innen	52
3.2 Gegenüberstellung der Saison 2017/2018 und Saison 2018/2019	54
3.2.1 Bewohner/innen und Mieter/innen.....	54
3.2.2 Personal	56
3.2.3 Chi-Quadrat-Test.....	58
3.3 Motive bzw. „Hemmgründe“ gegenüber der Influenzaimpfung.....	59
3.3.1 Bewohner/innen und Mieter/innen.....	59
3.3.2 Personal	60
3.3.3 Welche Informationen wurden bewusst wahrgenommen?	61

4	Diskussion.....	62
4.1	Interpretation der Ergebnisse	62
4.2	Vergleich mit internationalen Studien.....	63
4.3	Limitationen der Studie	64
4.4	Ausblick und zukünftige Maßnahmen	65
5	Schlussfolgerung.....	65
6	Literaturverzeichnis	66
	Anhang – Fragebogen	75
	76

Glossar und Abkürzungen

HA	-	Hämagglutinin
NA	-	Neuraminidase
NP	-	Nukleoprotein
RNP	-	Ribonukleoproteine
CDC	-	Center for Disease Prevention and Control
ECDC	-	European Center for Disease Prevention and Control
<i>S. pneumoniae</i>	-	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>S. aureus</i>	-	<i>Staphylococcus aureus</i>
RT-PCR	-	Real Time – Polymerase chain reaction
KBR	-	Komplementbindungsreaktion
EIA	-	Enzym-Immunoassay
HHT	-	Hämagglutinationshemmtest
IDSA	-	Infectious Diseases Society of America
BWP	-	Biologics Working Party
CHMP	-	Committee for Human Medicinal Products
NIBSC	-	National Institute for Biological Standards and Control
AMD	-	Advanced Molecular Detection
GGZ	-	geriatrisches Gesundheitszentrum Graz
PWH	-	Pflegewohnheim
SR	-	Seniorenresidenz
GeKo	-	geriatrischer Konsiliardienst
WAO	-	World Allergy Organization
AR	-	Aigner-Rollett
PR	-	Peter Rosegger
EH	-	Erika Horn
RS	-	Robert Stolz

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 mikroskopische Aufnahme eines Influenzavirus. (5).....	13
Abbildung 2 Aufbau eines Influenza-Virus, Influenza-Virus Chromosom. (6).....	15
Abbildung 3 Influenza in Europe. (13)	18
Abbildung 4 Prozentualer Anteil Frauen/Männer. In diesem Balkendiagramm wird der prozentuale Anteil von Frauen und Männern dargestellt.	53
Abbildung 5 Durchschnittsalter Bewohner/innen, Mieter/innen, Personal. Diese Grafik zeigt in Form von Balken die durchschnittliche Altersverteilung.	53
Abbildung 6 Impfrate bei Bewohner/innen und Mieter/innen. In diesem Balkendiagramm werden die Saisonen 2017/2018 und 2018/2019 gegenüber gestellt.	56
Abbildung 7 Impfrate des Personals der PWH GGZ und des Betreuten Wohnens. In diesem Balkendiagramm werden die Saisonen 2017/2018 und 2018/2019 gegenüber gestellt.	58
Abbildung 8 Befragung Bewohner/innen und Mieter/innen (n = 131). In diesem Kreisdiagramm werden die Hemmgründe gegenüber der Influenzaimpfung anteilmäßig dargestellt.	59
Abbildung 9 Motive für Inanspruchnahme der Influenzaimpfung Personal (n = 102). In diesem Kreisdiagramm werden die Motive anteilmäßig dargestellt.	60
Abbildung 10 Hemmgründe für die Nichtinanspruchnahme der Influenzaimpfung beim Personal (n = 102). In diesem Kreisdiagramm werden die Hemmgründe anteilmäßig dargestellt.	61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Anzahl der Teilnehmer/innen. In dieser Tabelle werden die Zahlen der Teilnehmer/innen in den Saisonen 2017/2018 und 2018/2019 gegenüber gestellt.....	52
Tabelle 2 Impfrate der Bewohner/innen der PWH GGZ & Mieter/innen des Betreuten Wohnens.....	55
Tabelle 3 Impfrate der Mitarbeiter/innen der PWH GGZ und des Betreuten Wohnens.....	57

1 Einleitung

1.1 Einführung Influenza

1.1.1 Erreger

Das Influenzavirus ist ein RNA Virus und gehört zur Familie der Orthomyxoviren. Das Virus wird nach den antigenischen und biologischen Eigenschaften in Typ A, B und C eingeteilt. Es gibt Hinweise für die Existenz des Virus Typ D, welches allerdings eher Rinder und Schweine befällt. (1) Die beiden Haupttypen A und B sind auf der ganzen Welt verbreitet und verantwortlich für die jährlich wiederkehrenden Influenza Epidemien. (2) Unterschiede zwischen den oben genannten Virustypen betreffen nicht nur die viralen Antigene, sondern auch die Virusstruktur. Charakteristisch für Influenza-A-Viren ist, dass sie nicht nur Menschen, sondern auch domestizierte Tiere wie Schweine, Pferde und Hühner sowie auch Zugvögel infizieren können. (3) Influenza-B-Viren zirkulieren hingegen nur beim Menschen. (4)



Abbildung 1 mikroskopische Aufnahme eines Influenzavirus. (5)

1.1.1.1 Virologischer Aufbau

Die behüllten Viruspartikel haben einen Durchmesser von 80-100nm und weisen hinsichtlich ihrer Struktur eine deutliche Heterogenität auf. Die Oberfläche ist mit stäbchenförmigen Strukturen, dem Hämagglutinin (HA) besetzt. Influenza-A- und B-Viren haben zusätzlich zum HA noch pilzförmige Elemente, die als Neuraminidase (NA) bezeichnet werden. Insgesamt gibt es vier- bis fünfmal so viele HA-Elemente wie NA-Elemente. Charakteristisch für die Influenzaviren ist ihr segmentiertes Genom. Die Typen A und B besitzen 8 Segmente von einzelsträngiger RNA, während der Typ C 7 besitzt. (4) Die Segmentierung des viralen

Genoms ermöglicht den Austausch von einzelnen Segmenten zwischen 2 gleichen Virustypen, sobald es zur Koinfektion derselben Zelle kommt. (3)

Neben der ausgeprägten Heterogenität haben das HA und die NA einen besonderen Nutzen für das Virus. Das HA ist als virales Oberflächenprotein von besonderer Bedeutung, weil es wichtige Funktionen erfüllt:

1. Bindung des Virus an die Rezeptoren der Oberfläche der Wirtszelle,
2. Fusion der zellulären mit der viralen Membran, um das Eindringen des Virusgenoms in das Zytoplasma zu ermöglichen. (4)

Die biologische Funktion der NA besteht darin, zelluläre Rezeptoren von der Hülle des Virus zu entfernen und damit die Ablösung von neu gebildeten Viruspartikeln von der Wirtszelle zu ermöglichen.

Neben den Oberflächenproteinen gibt es auch noch die sogenannten Matrixproteine M1 und M2, die nur bei den Influenza-A-Viren nachgewiesen werden können. Das M1-Protein umhüllt die Innenseite der Lipidmembran und ist damit wesentlich an der Stabilität des Virus beteiligt. Mit ungefähr 30% stellt das M1-Protein den größten Anteil aller Virusproteine dar. Das M2-Protein ist ein sehr kleines Membranprotein, welches den Ionenkanal umschließt und somit entscheidend an der Infektion der Wirtszelle und an der Neubildung des Virus beteiligt ist. (4)

Die Polymeraseproteine PB 1 und PB 2, welche beide basisch reagieren, erfüllen wichtige Funktionen im Rahmen der Virusreplikation und in Bezug auf die Effizienz der Replikation und die Wirtsspezifität. Das Nukleoprotein (NP) ist genauso wie das Matrixprotein M1 ein typspezifisches Antigen. Funktionell ist das NP am Transport viraler Ribonukleoproteine (RNP) in den Zellkern beteiligt und reguliert die mRNA-, cRNA- und vRNA-Synthese mit. Zu guter Letzt gibt es noch die Nicht-Struktur-Proteine NS 1 und NS 2. Dem NS 1 Protein werden, da es im Replikationszyklus früh synthetisiert wird, regulatorische Funktionen zugeschrieben, wie z.B. Hemmung von Spleißvorgängen.

Das NS 2 Protein wird erst spät im Replikationszyklus synthetisiert und ist am Export von neu gebildeter RNP-Komplexe aus dem Zellkern beteiligt. (4)

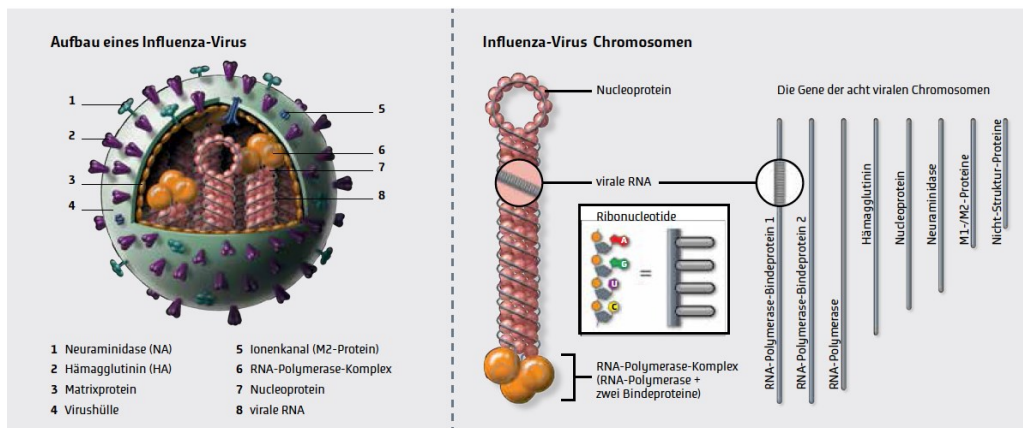


Abbildung 2 Aufbau eines Influenza-Virus, Influenza-Virus Chromosom. (6)

1.1.1.2 Einteilung der Influenzaarten

Anhand dieser Heterogenität an Hüllenproteinen werden die Influenza-A-Viren in zahlreiche Subtypen unterteilt. (4) Derzeit sind 18 unterschiedliche HA Subtypen (H1 bis H18) und 11 unterschiedliche NA Subtypen (N1 bis N11) bekannt. Das Influenza-A-Virus kann weiter in unterschiedliche Stämme unterteilt werden. Zu den beim Menschen nachgewiesenen Influenza-A-Viren zählen das H1N1 und das H3N2 Virus (7)

Das Influenza-B-Virus wird nicht in Subtypen, sondern in zwei antigenetisch getrennte Erregerstämme eingeteilt. (1) Die derzeit zirkulierenden Influenza-B-Viren gehören zu einem von zwei Erregerstämmen: B/Yamagata und B/Victoria. (7)

1.1.1.2.1 Variabilität der Influenzaviren

Die Oberflächenproteine HA und NA verändern sich ständig. Die kleinen Veränderungen an der Oberfläche erfolgen durch den sog. „Antigendrift“ und die großen Veränderungen durch den sog. „Antigenshift“. Der Antigenshift ist in der Lage Epidemien und Pandemien mit Influenza-A-Viren zu verursachen. Diese Genomveränderung, die nur beim Influenza-Typ-A nachgewiesen werden konnte, führt mitunter dazu, dass die vom Körper zuvor gebildeten Antikörper unwirksam sind, weshalb eine jährliche Auffrischungsimpfung notwendig ist. Der Antigendrift ist von der Ausbreitung her eher von geringer Bedeutung, da es nur zu einer lokalen Ausdehnung und keiner Epidemie kommen kann. (4,8)

Um sich weiterentwickeln zu können, nutzen Influenza-A-Viren sowohl den Antigendrift als auch den Antigenshift. Die Oberfläche von Influenza-B-Viren wird durch den Antigendrift, sowie der Insertion und Deletion im Genom verändert. (4)

1.1.1.2.2 Antigendrift

Während der Virusreplikation kommt es kontinuierlich zu zahlreichen kleinen Veränderungen in den Genen der Influenzaviren, die auf Punktmutationen zurückzuführen sind. Dabei führt die Substitution einzelner oder mehrerer Aminosäuren zur Veränderung der Oberflächenproteine HA und NA. (4) Da diese abgeänderten Viren dieselben antigenetischen Eigenschaften tragen, werden sie vom körpereigenen Immunsystem erkannt und bekämpft. Wenn die zu Beginn noch kleinen genetischen Veränderungen akkumulieren, resultiert das in einem antigenetisch veränderten Virus, das von den körpereigenen Antikörpern nicht mehr erkannt wird. (9)

1.1.1.2.3 Antigen shift

Beim Antigen shift kommt es zu einer abrupten Veränderung im Sinne eines Austausches eines gesamten Genomsegmentes (Reassortment). Damit dieser Shift überhaupt möglich ist, muss eine Zelle mit zwei verschiedenen Influenzaviren infiziert werden. (4) Die Veränderung des HA und/oder der NA Proteine führte zur Entstehung von zahlreichen Subtypen der Influenza-A-Viren. Die Subtypen, die vor dem Antigen shift nur bei Tieren nachgewiesen werden konnten, sind nun in der Lage auch Menschen zu infizieren. Auf Basis dieser Veränderung kam es im Frühjahr 2009 zu einer neuen Kombination der Segmente des H1N1 Virus, welcher sich zu einer rasch ausbreitenden Influenzapandemie entwickelt hat. (9)

1.1.2 Epidemiologie

1.1.2.1 Inzidenz

In den Vereinigten Staaten von Amerika kam es von 2010 bis 2017 laut der Organisation Center for Disease Control and Prevention (CDC) jährlich zu 9,2 bis 35,6 Millionen Influenzaerkrankungen und dadurch zu zwischen 140.000 und 710.000 Hospitalisierungen. Das European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) konnte für die EU und EEA (European Economic Association) sehr ähnliche Daten erheben. So sind jährlich 4 bis 50 Millionen Europäer zumindest symptomatisch erkrankt, wovon 15.000 bis 70.000 Europäer jährlich in Folge der Influenzaerkrankung sterben. (1) Anhand von Studien, in welchen Kinder präventiv geimpft worden sind, konnte nachgewiesen werden, dass die Inzidenz der

Influenzaerkrankungen bei den Erwachsenen zurückgegangen ist, was die Schlussfolgerung zulässt, dass Kinder die Hauptüberträger von Inflenzaviren sind. (3)

1.1.2.2 Saisonale Epidemien

In Europa tritt die jährliche Influenzaepidemie in den Herbst- und Wintermonaten zwischen Oktober und April auf. Der Höhepunkt der Grippewelle, abhängig von der geographischen Lage, liegt zwischen Dezember und Februar. (11) Die Ausdehnung, Schwere und Dauer der Grippewelle können stark variieren. Jedes Jahr kursieren zwei oder drei unterschiedliche Influenzastämme gleichzeitig. (10) Man geht davon, dass die Seroprotektionsrate unter den Kindern aus dem vorangegangenen Jahr die Dominanz der Virusstämme im folgenden Jahr beeinflusst. In einer Studie wurden Kinder auf Antikörper gegenüber dem aktuell dominanten Virusstamm während einer Grippewelle in der Wintersaison getestet. (10) Das Ergebnis brachte eine Übereinstimmung der niedrigsten Serumprotektionsrate bei Kindern und dem dominanten Influenza Subtyp im folgenden Jahr. (10)

Es gibt mehrere Ursachen für die Saisonalität der Influenzaerkrankungen:

- Die Inflenzaviren müssen sich genetisch soweit verändert haben, dass sie einen genügend großen Anteil an empfänglichen Personen infizieren können. (4)
- Das menschliche Immunsystem wird durch Schwankungen im Vitamin-D- und Melatoninhaushalt (aufgrund des verminderten Angebotes an Tageslicht in den Wintermonaten) negativ beeinflusst. In Mäusemodellen konnte ein direkter Einfluss des Vitamin-D-Spiegels auf die CD4-positiven T-Zellen und Antikörper-vermittelte Schleimhautabwehr nachgewiesen werden. Der Einfluss des Melatonins auf das Immunsystem konnte im Vergleich zu Vitamin-D nicht direkt nachgewiesen werden, allerdings wird vermutet, dass das Melatonin einen Einfluss auf die Regulation des Interleukin-1 β -Spiegels (IL-1 β) hat. (4)
- In der kalten Jahreszeit ist die Luft aufgrund der Heizperiode generell trockener, was der Schleimhautbarriere schadet. Aber nicht nur die mangelnde Luftfeuchtigkeit, sondern auch der engere Kontakt von potenziell infektiösen Personen trägt zur Verbreitung bei. (4)

Während dieser Zeit zirkulieren sowohl Influenza-A- als auch Influenza-B-Viren. Welcher dieser beiden Typen überwiegt, ändert sich jährlich. Laut ECDC war in Europa in der Saison 2017/2018 das Influenza-B-Virus häufiger nachzuweisen als der Typ A. Den aktuellsten

Berichten zufolge ist es in der Saison 2018/2019 genau umgekehrt, d.h. Typ A überwiegt. (12) Der Influenza- Typ A weist eine schwerere Verlaufsform auf und führt viel eher zu Hospitalisierungen und Todesfällen als der Typ B, welcher milder verläuft und auch insgesamt seltener auftritt. (1)

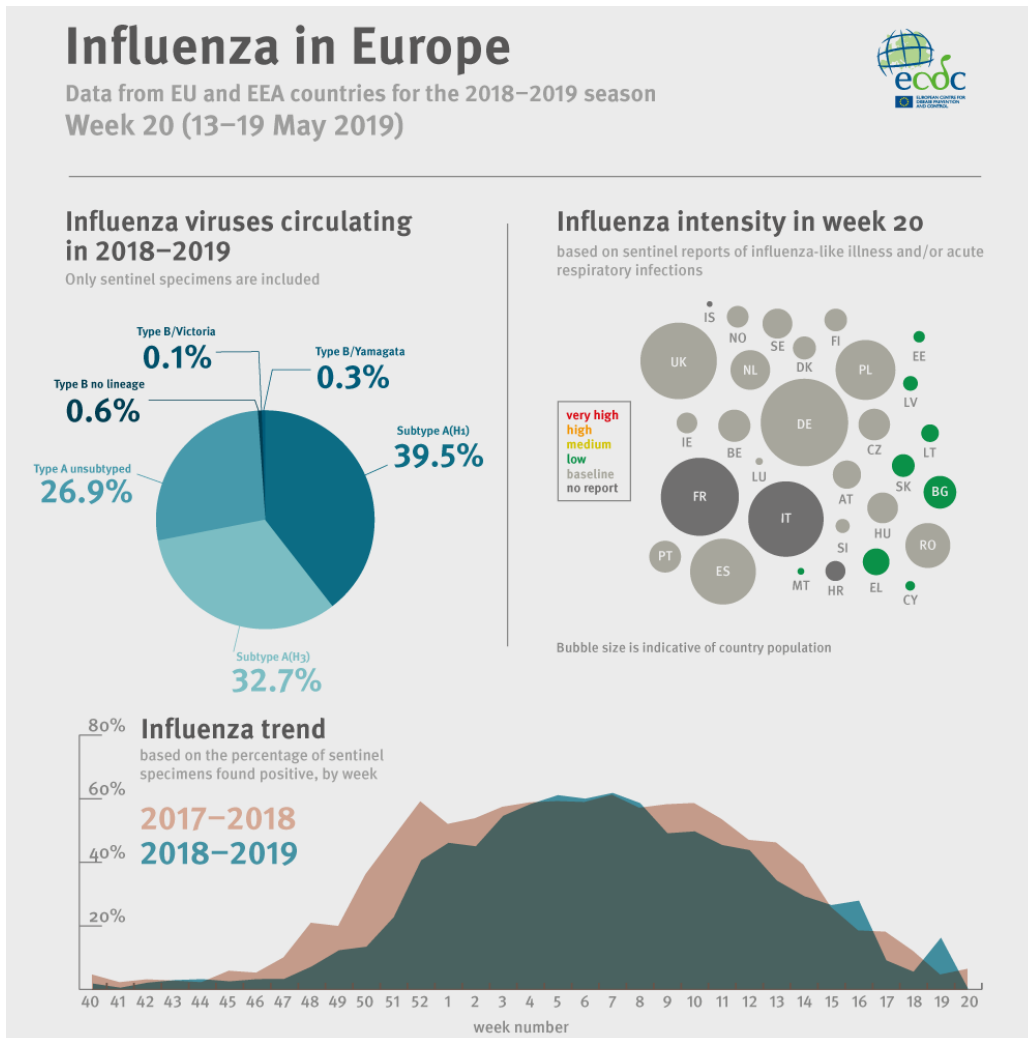


Abbildung 3 Influenza in Europe. (13)

1.1.2.3 Übertragung und Ausbreitung

Die Übertragung des Influenzavirus von Mensch zu Mensch erfolgt als Tröpfcheninfektion. Besonders viele virushaltige Sekrettröpfchen werden beim Husten und Niesen freigesetzt und dabei auf die Schleimhäute des Mund- und Nasenraumes der empfänglichen Person übertragen. Eine andere Möglichkeit ist die Übertragung durch indirekten Kontakt, d.h. das Berühren einer kontaminierten Oberfläche mit den Händen und das darauffolgende Berühren des Mundes oder der Nase. Damit Influenzaviren auch außerhalb von Wirtszellen überleben können, spielen Luftfeuchtigkeit und Umgebungstemperatur eine wichtige Rolle. Sie

beeinflussen nicht nur die Überlebensfähigkeit des Virus, sondern auch die menschliche Schleimhaut in Bezug auf die Empfänglichkeit für das Virus. (4)

Infizierte Personen sind in den ersten drei bis vier Tagen nach Beginn der Erkrankung am höchsten kontagiös. Gesunde Erwachsene können andere einen Tag vor Ausbruch der Symptome und fünf bis sieben Tage nach Krankheitsbeginn infizieren. Die Symptome können zwei Tage nach Virusexposition auftreten. Das bedeutet, dass man das Virus an andere Personen übertragen kann, obwohl man selbst noch symptomlos ist. Bei einigen Menschen, bei denen der Influenzavirus nachgewiesen werden kann, bricht die Erkrankung nicht aus und diese Personen bleiben symptomfrei. Diese sind trotzdem kontagiös und tragen zur Ausbreitung bei. (14)

1.1.2.4 Risikogruppen

Der überwiegende Teil an Personen, die an einer Influenza erkranken, zeigen meistens nur milde Symptome, die komplikationslos wieder genesen. (3,15) Personen mit Grunderkrankungen wie chronischen Herz-Kreislauf Erkrankungen, chronischen Nierenerkrankungen, neurologischen Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen wie z.B. Diabetes mellitus, Immundefekten oder Personen höheren Alters können Komplikationen entwickeln, die einer stationären Behandlung bedürfen bzw. im schlimmsten Fall tödlich enden. (3,15)

Zu den Hochrisikogruppen zählen:

- Kinder <5 Jahre, aber besonders Kinder <2 Jahre (mangelnde Exposition des Immunsystems gegenüber pathogenen Erregern und damit keine spezifische Immunabwehr)
- Erwachsene >65. Lebensjahr oder älter
- Gravidität und Frauen zwei Wochen postpartum (erhöhte Belastung des Herz-Kreislaufsystems und des Immunsystems)
- Bewohner/innen von Langzeitpflegeeinrichtungen
- Personen mit chronischen Erkrankungen wie z.B. pulmonale Erkrankungen inkl. Asthma, kardiovaskuläre Erkrankungen, chron. Niereninsuffizienz, chron. Lebererkrankung, Hämoglobinopathien wie die Sichelzellanämie, etc.
- Adipositas mit BMI >40 (3,15)

1.1.2.5 Mortalität

Das Influenza-A- und Influenza-B-Virus verursachen weltweit jährlich rund 500 000 Todesfälle. Die Infektion mit Influenzaviren alleine führt meist nicht zum Tod, sondern viel mehr eine Virus assoziierte Pneumonie oder eine sekundäre bakterielle Superinfektion. Obwohl die Sterblichkeit bei Kindern >2 Jahren und jungen Erwachsenen gering ist, wurde eine beträchtliche Anzahl von Todesfällen bei einzelnen jungen Personen mit keinerlei prädisponierenden Faktoren dokumentiert. In den USA sterben jährlich 100 Kinder an der Influenzaerkrankung; diese Zahl hält sich seit 2010 relativ stabil. (3)

In den letzten Jahren konnte die CDC feststellen, dass Personen, die 65 Jahre oder älter waren, ein besonders hohes Risiko für schwere Komplikationen aufweisen. Während der jährlichen Grippewelle leidet diese Personengruppe besonders stark unter den Auswirkungen der Viruserkrankung. Es wird geschätzt, dass in den vergangenen Jahren 70%-90% der Influenza assoziierte Todesfälle und 50%-70% der Influenza assoziierten Hospitalisierungen in der Altersgruppe über 65 Jahren aufgetreten sind. (16)

1.1.3 Klinik

Influenza ist eine Erkrankung, die den oberen und unteren Respirationstrakt betrifft. Sie wird durch das Influenza-A und Influenza-B-Virus verursacht, welches neben den typischen respiratorischen Symptomen auch systemische Symptome wie Fieber, Kopfschmerzen, Myalgie und Abgeschlagenheit verursacht. Trotz der akuten starken Belastung des Körpers ist die Influenza beim Großteil der Bevölkerung eine selbstlimitierende Erkrankung (unkomplizierter Verlauf). In bestimmten Altersgruppen und Hochrisikogruppen ist die Infektionserkrankung mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert (komplizierter Verlauf). (17)

1.1.3.1 Unkomplizierter Verlauf

Die Inkubationszeit der Influenza ist mit ein bis zwei, maximal vier Tagen relativ kurz. Der typische Beginn einer Grippe ist abrupt. Das bedeutet, dass die Betroffenen innerhalb von ein bis vier Stunden eine akute Symptomatik mit hohem Fieber, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Myalgien (besonders im Rücken- und Schultergürtelbereich), ausgeprägter Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Appetitlosigkeit entwickeln. (4,18-21) Diese Symptome werden von respiratorischen Symptomen wie unproduktivem Husten, schmerzhafter Pharyngitis, Rhinitis

und manchmal auch einer Laryngitis mit Heiserkeit begleitet. Innerhalb weniger Stunden kann das Fieber auf 37,8°C bis 40°C ansteigen, bei Kindern teilweise sogar auf 41,1°C. (22) Der Verlauf der Fieberkurve ist üblicherweise kontinuierlich. Undulierende Verläufe sind die Ausnahme. In der Regel besteht das Fieber für drei bis vier Tage, selten wären bis zu acht Tage.(4)

Gastrointestinale Symptome wie Emesis und Diarrhoe kommen bei Erwachsenen normalerweise nicht vor, allerdings sind 10% bis 20% der Kinder davon betroffen. (23)

Die Influenzaerkrankung hat ein breites Spektrum an klinischer Symptomatik. Das Spektrum reicht von afebriler respiratorischer Symptomatik, wie sie auch bei einer typischen Verkühlung auftritt, bis hin zu schwerer systemischer Symptomatik mit geringer Beteiligung des Respirationstraktes. Vor allem bei älteren Personen ist die Diagnose oft besonders schwer zu stellen, weil diese oft nur Halsschmerzen, Myalgien und Allgemeinsymptome wie Anorexie, Krankheits-, Schwäche- und Schwindelgefühl angeben. Ältere Patienten haben oft kein Fieber, da im fortgeschrittenen Lebensalter die Fieberreaktion fehlen kann. (4) Charakteristisch für diese Altersgruppe sind eher ein akuter Verwirrheitszustand und eine Veränderung der Vigilanz. (22,24) Auch bei Kindern sind die Symptome oft irreführend, da sie neben dem hohen Fieber und einer mild ausgeprägten zervikalen Lymphadenopathie häufig auch rasch eine Otitis media und gastrointestinale Symptome entwickeln können. (23)

Influenza-A-Viren haben im Vergleich zu Influenza-B-Viren in den letzten Jahren zu deutlich schwereren Verläufen geführt. So konnte festgehalten werden, dass der klinische Verlauf einer H3N2-Infektion den schwersten Verlauf von allen gezeigt hat. Im Moment geht man davon aus, dass ein Zusammenhang zwischen der Intensität der Erkrankung und dem Virusstamm sowie dessen Virulenz besteht. (4)

Patienten/innen mit einem unkomplizierten Verlauf verbessern sich meistens nach zwei bis fünf Tagen, obwohl die Krankheit noch eine Woche oder länger andauert. Einige Personen leiden nach durchgemachter Influenza an einer sog. „Postinfluenza Asthenie“, die durch rasche Ermüdbarkeit und körperlicher Schwäche gekennzeichnet ist. Diese Asthenie kann einige Wochen andauern.(25,26)

1.1.3.2 Komplizierter Verlauf

Beim Großteil der Patienten/innen heilt die Influenzaerkrankung nach rund einer Woche komplikationslos aus. Ein kleiner Anteil an Personen, der zur Hochrisikogruppe gezählt wird, kann im Rahmen der Erkrankung Komplikationen entwickeln, die lebensbedrohlich und im schlimmsten Fall tödlich sein können.

Eine Sinus- oder Ohreninfektion kann eine moderate Komplikation sein. Eine schwere Komplikation hingegen ist die Pneumonie, die entweder primär viral oder sekundär bakteriell verursacht sein kann. Weitere mögliche schwere Folgen können entzündliche Veränderungen des Herzen, des Gehirns oder der Muskulatur sein. Die Influenzainfektion des Respirationstraktes kann auch ein Trigger für eine massive Entzündungsreaktion im Körper sein, die im schlimmsten Fall zur Sepsis führt. Abgesehen davon können auch bereits bestehende Erkrankungen wie z.B. chronische Herzerkrankungen exazerbieren. (27)

1.1.3.2.1 Pneumonie

Primär virale Pneumonie

Die primär virale Pneumonie entsteht, wenn das Virus die Lunge direkt betrifft. Ein Verdacht sollte bestehen, wenn die Symptome trotz adäquater Therapie persistieren und sich verschlechtern. Typische Zeichen wären hohes Fieber, zunehmende Belastungsdyspnoe mit Entwicklung einer Zyanose. (28) Diese Pneumonie ist die schwerste Form der respiratorischen Komplikationen und gleichzeitig auch die am häufigsten auftretende. Es scheint, dass die primär virale Pneumonie vor allem Personen mit einem erhöhten linksatrialen Druck sowie Patienten/innen mit chronischen pulmonalen Erkrankungen betrifft. (29) Eine besonders gefürchtete Form, die in früheren Pandemien häufig war, ist die hämorrhagische Pneumonie. Hier kommt es zu einer Verminderung der alveolokapillären Einheiten durch die eingelagerten Blutreste, was in dramatischen Fällen durch eine zunehmende Diffusionsstörung zum Tod führt. (4)

Sekundäre bakterielle Pneumonie

Bei 4% bis 8% der Patienten/innen jenseits des 65. Lebensjahres muss mit einer sekundären bakteriellen Pneumonie gerechnet werden. (4) Typische Kennzeichen sind ein neuerlicher Anstieg des Fiebers sowie eine Exazerbation respiratorischer Symptome mit Auswurf von purulentem Sekret nach initialer Besserung. Besondere Risikofaktoren sind chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen, das Lungenemphysem und destruierende

Lungenerkrankungen. Als absolut wichtigster Risikofaktor zählt das fortgeschrittene Lebensalter. (4)

In einem Mausmodell wurde ein Synergismus zwischen dem Influenzavirus und dem Bakterium *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) nachgewiesen, indem das Aktivitätsniveau der NA mit der Invasion durch *S. pneumoniae* korreliert. (30) Das Influenzavirus erhöht die nasopharyngeale Kolonisation mit *S. pneumoniae*, indem es die Haftung der Bakterien an den nasopharyngealen Epithelzellen stärkt. Dies könnte ein weiterer begünstigender Faktor sein. (31) Der zweit häufigste Erreger ist *Staphylococcus aureus* (*St. aureus*). (32,33)

Gemischt viral und bakterielle Pneumonie

In diesem Fall können die Patienten/innen entweder schrittweise voranschreitende Symptome oder eine vorübergehende Besserung mit darauffolgender Verschlechterung zeigen. Es ist üblich, dass diese Personen Symptome einer viralen und bakteriellen Pneumonie gemeinsam aufweisen. (34-36)

1.1.3.2.2 Kardiale Komplikationen

EKG Veränderungen

Diese können bei Influenzaerkrankten häufig beobachtet werden, allerdings werden sie häufig einer zugrundeliegenden kardialen Problematik zugeordnet. Vorübergehende Veränderungen konnten in einer Studie mit jungen, gesunden Erwachsenen nachgewiesen werden. Die Herzenzyme und Echokardiogramm waren unauffällig. (37)

Myokarditis und Perikarditis

Der primäre virale Befall des Myokards wird auf bis zu 10% der betroffenen Personen geschätzt. In schweren Fällen kann diese primäre Komplikation mit einer biventrikulären Herzinsuffizienz einhergehen. (4) In einer Studie, die sich mit fatalen Folgen einer Influenza-B-Infektion beschäftigt hatte, konnte eine Myokarditis in der Obduktion oftmals nachgewiesen werden. Bei 20 von 29 Patienten/innen (entspricht 69%) konnten histologisch kardiale Schäden bestätigt werden. (38)

Akuter Myokardinfarkt

In einer fallkontrollierten Beobachtungsstudie wurde festgestellt, dass Personen mit einer labormedizinisch bestätigten Influenzaerkrankung ein erhöhtes Risiko für einen akuten Myokardinfarkt haben. Die Altersgruppe über 80 Jahren war am schlimmsten von den

Auswirkungen betroffen. (39) Eine andere große Beobachtungsstudie widmete sich dem Zusammenhang zwischen der Influenza und den Myokardinfarkt-assoziierten Hospitalisierungen und Todesfällen. Evaluiert wurden Personen aus England, Wales und Hong Kong. In beiden geographischen Regionen konnte ein Anstieg der Hospitalisierung und Mortalität während der laufenden Influenzawelle registriert werden. (40)

1.1.3.2.3 Myositis und Rhabdomyolyse

Die Myositis und Rhabdomyolyse sind weitere wichtige und ernstzunehmende Komplikationen, die vorwiegend Kinder und junge Männer betreffen. (4,34,36) Ein charakteristisches Zeichen ist die sehr hohe Schmerzempfindlichkeit und Schwäche des betroffenen Muskels. Am häufigsten betroffen ist die untere Extremität, besonders der Oberschenkel. Beobachtungen konnten bestätigen, dass Influenza-B-Viren häufiger eine Myositis verursachen als Influenza-A-Viren. In der Regel ist diese Komplikation selbstlimitierend, kann aber in Einzelfällen auch Wochen persistieren. (4)

Labormedizinisch werden das Myoglobin und die Muskelenzyme Kreatinkinase (CK), Aldolase, die Transaminasen und die Laktatdehydrogenase gemessen. Aufgrund der Zerstörung der Muskelzellen sind alle der oben genannten Parameter in erhöhter Konzentration nachweisbar, allen voran die CK. (4,41)

1.1.3.2.4 Neurologische Komplikationen

Der pathogenetische Zusammenhang zwischen der Influenza und ZNS Komplikationen ist bisher noch wenig erforscht. Sicher ist aber, dass die Influenza zu einer Enzephalopathie, Enzephalitis, aseptischen Meningitis und zum Guillain-Barré Syndrom führen kann. (42,43)

Enzephalitis

Die Enzephalitis tritt am häufigsten bei Kindern und Immunsupprimierten auf. Der Verlauf ist variabel und prognostisch gesehen, geht sie mit einer hohen Mortalität (>25%) und einer Vielzahl an bleibenden neurologischen Schäden einher. (4)

1.1.3.2.5 Toxisches Schocksyndrom („Toxic Shock Syndrome“)

Das toxische Schocksyndrom ist ein septisches Krankheitsbild, welches durch eine Koinfektion durch das toxinbildende Bakterium *St. aureus* verursacht wird. Bei den meisten beschriebenen Fällen lag eine Infektion mit Influenza-B-Viren vor. (44) Die Kombination einer generalisierten Infektion mit Influenzaviren und einer zusätzlichen Koinfektion mit Bakterien führt zum Multiorganversagen und damit häufig zum Tod.(4)

1.1.3.2.6 Reye-Syndrom

Das Syndrom ist charakterisiert durch eine Hepatitis und eine nicht inflammatorische Enzephalopathie, die häufig Kinder betrifft. Ursache ist die Einnahme von Acetylsalicylsäure bei gleichzeitiger Virusinfektion. Selten kann das Reye-Syndrom zu einem Multiorganversagen, einer Sepsis oder einer disseminierten intravasalen Gerinnung führen. (4)

1.1.4 Diagnostische Verfahren

1.1.4.1 Welches Patienten/innenkollektiv soll getestet werden?

Bei Personen, die während einer aktiven Grippewelle, plötzlich typische respiratorische Symptome mit Fieber aufweisen, wird die Diagnose „Influenza“ oft rein klinisch gestellt. Wenn diese Personen kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Komplikationen haben, wird üblicherweise auf Labortests verzichtet. Es gibt allerdings auch bedrohliche Situationen, in denen eine rasche Diagnosestellung unabdinglich ist und daher unterschiedliche Labortests zum Einsatz kommen. Die Entscheidung, ob Patienten/innen getestet werden sollen, sollte nicht vom Impfstatus abhängig gemacht werden, da die Effizienz der Impfung variabel sein kann. (45)

Während einer aktiven Grippewelle sollten folgende Personen getestet werden:

- Immunsupprimierte ambulante Patienten/innen mit einem hohen Risiko für die Entwicklung von Komplikationen mit einer Influenza ähnlichen Symptomatik, Pneumonie oder unspezifischer respiratorischer Symptomatik
- Patienten/innen, die aufgrund akuter respiratorischer Symptomatik, Pneumonie mit oder ohne Fieber akut hospitalisiert werden müssen
- Patienten/innen, die aufgrund einer akuten Verschlechterung einer chron. kardiopulmonalen Erkrankung mit Influenzasymptomatik ins Krankenhaus eingeliefert werden müssen (45)

Außerhalb der typischen Influenzamonate (in Europa von Mai bis September), wenn das Virus nur eine geringe Aktivität zeigt, erfolgt die Entscheidung individuell. (46) Folgende Personen sollten trotz der geringen Aktivität getestet werden:

- Ambulante Patienten/innen, die immunsupprimiert sind oder zur Hochrisikogruppe gezählt werden und sich mit Fieber und akuter Influenzasymptomatik präsentieren

- Personen, die die typischen Symptome mit oder ohne Fieber aufweisen und zuvor Kontakt zu einer mit Influenza infizierten Person im In- oder Ausland hatten
- Personen, deren Testergebnis eine entscheidende Auswirkung auf die Entscheidung zur medikamentösen Therapie hat, weil im selben Haushalt immungeschwächte oder Hochrisikopersonen leben. (46)

Wenn das Influenzavirus in einer Region mit Labortests nachgewiesen werden konnte, ist es nicht notwendig weitere Personen aus derselben Region mit ähnlichen Symptomen zu testen, vor allem dann nicht, wenn die Grippewelle gerade ihren Höhepunkt erreicht hat. (46)

1.1.4.2 Probenmaterial

Damit die diagnostischen Tests durchgeführt werden können, benötigt man zu Beginn brauchbares Material. In der Regel verwendet man Materialien des oberen Respirationstraktes wie Nasenabstrich, Nasenspülwasser, Rachenabstrich, Rachenspülwasser oder Absaugsekrete aus dem Nasen-/Rachenraum. Wenn der Verdacht besteht, dass auch der untere Respirationstrakt betroffen ist, wird eine Bronchiallavage durchgeführt. Wichtig zu wissen ist, dass die Virusreplikation 48 Stunden nach Symptombeginn ihren Peak erreicht hat, deshalb sollten die Proben möglichst in den ersten beiden Tagen entnommen werden. (4)

1.1.4.3 Auswahl der diagnostischen Tests

Welcher Test verwendet wird, hängt von der Ausstattung des jeweiligen Labors und der Dringlichkeit ab. Wenn es möglich ist, sollte der Genomnachweis (molekulares Assay) bevorzugt werden, weil es die sensitivste Methode ist. Es gibt aber auch noch weitere Methoden das Virus direkt oder indirekt nachweisen zu können. (47)

1.1.4.3.1 Molekulare Assays

Real-time-PCR (RT-PCR)

Die RT-PCR ist die Methode mit der höchsten Sensitivität und Spezifität und sollte, wenn verfügbar, als Erstes eingesetzt werden. Wenn sie im hauseigenen Labor häufig durchgeführt wird, können die Ergebnisse schon nach ein bis acht Stunden verfügbar sein. Mithilfe der RT-PCR kann zwischen den Influenzotypen und auch Subtypen unterschieden werden. (45) Diese PCR basierte Testung ist in der Lage eine geringe Virusmenge in der jeweiligen Probe z.B. Nasenabstrich zu detektieren. (48)

Das amerikanische CDC hat ein Test-Set entwickelt, mit welchem Influenzaviren mithilfe von Proben aus dem oberen und unteren Respirationstrakt identifiziert werden können. (49) Raschere molekulare Assays, die das Ergebnis in <30 Minuten zur Verfügung stellen, wurden zusätzlich entwickelt. (48) Ein Testverfahren verwendet die isothermale Aminosäureamplifikation und ein anderes Verfahren eine modifizierte RT-PCR. Diese beiden Tests können zwischen Influenza A und B Virus, aber nicht zwischen den Subtypen unterscheiden. In Metaanalysen, in welchen die Genauigkeit der Tests untersucht wurde, erzielte die beschleunigte Variante des molekularen Assays eine hohe Sensitivität und Spezifität. (50)

Multiplex PCR

Diese Methode kann nicht nur die Influenzaviren, sondern auch andere Erreger von akuten respiratorischen Infektionen detektieren. (45)

1.1.4.3.2 Antigennachweis

Der Antigennachweis liefert innerhalb weniger Stunden Resultate, sofern genügend Antigene im Probenmaterial vorhanden sind. Zu den Antigennachweismethoden zählen die direkte und indirekten Immunfluoreszenz oder das Enzymimmunoassay. (4) Die Sensitivität dieser Nachweismethode wurde in einer Metaanalyse mit 159 Studien evaluiert. Das Ergebnis war eine Sensitivität von 62%. (51) In der Metaanalyse war die Sensitivität bei Erwachsenen (54%) niedriger als bei Kindern (67%) und bei Influenza A (65%) höher als bei Influenza B (52%). (52) Trotzdem sollte die rasche Antigentestung oder auch die direkte oder indirekte Immunfluoreszenz bei hospitalisierten Personen nicht unbedingt angewendet werden, wenn sensitivere molekulare Assays zur Verfügung stehen. Wenn der Antigennachweis trotzdem durchgeführt wird, sollten, aufgrund der limitierten Sensitivität, weitere Tests wie die RT-PCR oder andere molekulare Assays nachfolgend verwendet werden. Diese „Follow-up“ Tests sollten in folgenden Situationen durchgeführt werden: (45,48,53)

- Patienten/innen mit negativem Resultat, obwohl die Influenzaaktivität hoch ist
- Patienten/innen mit positivem Ergebnis, obwohl die Influenzaaktivität niedrig ist und um ein falsch positives Resultat ausschließen zu können
- Patienten/innen, die Kontakt zu Schweinen oder Geflügel hatten und eine Infektion mit einem neuen Influenza-A-Virus in Erwägung gezogen werden kann. (45)

1.1.4.3.3 Antikörpernachweis

Im Serum können influenzaspezifische Antikörper entweder als Gesamtantikörper oder als Antikörperklasse (IgA, IgM, IgG) nachgewiesen werden. Die am häufigsten eingesetzte Methode ist die Komplementbindungsreaktion (KBR), gefolgt von Enzym-Immunoassay (EIA) und dem Immunfluoreszenztest (IFT). Die Folge einer Influenzavirusinfektion sind lang anhaltend erhöhte IgG-Titer und KBR-Titer. Ein positiver Test liegt bei vierfacher Erhöhung des Serumtiters vor. (4) Serologische Tests werden für die Diagnose und das Management von schwerkranken Personen nicht empfohlen, da die Auswertung viel Zeit in Anspruch nimmt. (45) Generell wird der Antikörpernachweis im Rahmen epidemiologischer Studien und bei der Untersuchung zur Effizienz der Impfung verwendet. Für entsprechende Therapieentscheidungen liegen die Ergebnisse zu spät vor, weswegen auf schnellere Methoden zurückgegriffen wird. (4)

1.1.4.3.4 Charakterisierung von Inflenzaviren

Die Einteilung der Inflenzaviren erfolgt nach ihrer antigenen und molekularen Feincharakterisierung ihrer Oberflächenproteine. Für die primäre Patientendiagnostik und der Überwachung der Aktivität des Virus ist diese Methode nicht erforderlich. Von viel größerer Bedeutung ist es für die jährliche Impfstoffempfehlung der WHO und zur Erforschung von neuen Virusvarianten.

Für dieses Verfahren wird eine Palette spezifischer Immunsereen (Frettchen-Immunsereen, da diese den humanen Seren am ehesten ähneln) verwendet, um die Ähnlichkeit mit Impfstämmen und früher zirkulierenden Viren zu bestimmen. Als Analyseverfahren wird weltweit der sog. Hämagglutinationshemmtest (HHT) verwendet. Diese Methode beruht auf der Eigenschaft, dass Inflenzaviren Erythrozyten agglutinieren können. Wenn Antikörper im Immuserum das virale Antigen erkennen, wird die Agglutination verhindert. (4)

1.1.4.4 Wann soll getestet werden?

Patienten/innen, die mit einer möglichen Influenzainfektion ins Krankenhaus eingeliefert werden, sollten so schnell wie möglich getestet werden. Für ambulante Patienten/innen sollte der Nachweis möglichst in den ersten vier Tagen nach Beginn der Symptome erfolgen.

Generell gilt, dass der Zeitpunkt der Testung in Relation mit der klinischen Symptomatik einen entscheidenden Einfluss auf die Sensitivität des Testverfahrens hat. In den ersten 24 bis 48 Stunden erreicht die Viruslast ihren Höhenpunkt. Bereits nach dem 5. Tag (bis zum 10.

Tag) der Erkrankung ist das Virus bei immunkompetenten Personen nur mehr in geringer Menge bzw. gar nicht mehr nachweisbar. Bei Kindern, Immunsupprimierten, Personen >65. Lebensjahr, Patienten/innen mit chron. Grunderkrankungen, hospitalisierten Personen mit schwerer Pneumonie und adipösen Personen kann das Virus länger nachweisbar sein. (45)

1.1.5 Therapie

Die meisten Personen mit einer Influenza haben milde Symptome und benötigen meist keine medizinische Versorgung oder antivirale Therapie. In diesem Fall steht die symptomatische Behandlung des Fiebers und der Influenza typischen respiratorischen Symptomatik im Vordergrund. So empfiehlt die CDC folgendes:

1. Wenn der Arzt/die Ärztin antivirale Medikamente verschreibt, müssen sie eingenommen werden (gilt für Hochrisikopatienten/innen)
2. Vorkehrungen treffen, um andere nicht zu infizieren, wie z.B. Kontakt zu gesunden Personen vermeiden, häufiges Händewaschen, beim Husten und Niesen jeweils Mund und Nase verdecken, kontaminierte Flächen mit Desinfektionsmittel gründlich reinigen
3. Solange zu Hause bleiben bis man sich besser fühlt. (1,54)

In Hochrisikogruppen reicht die symptomatische Therapie nicht aus und es sollte mit einer antiviralen Therapie begonnen werden. Zur Verfügung stehen drei Klassen:

1. Neuraminidase-Inhibitoren

Osetamivir, Zanamivir und Peramivir, welche bei Influenza A und B wirksam sind.

Die Wirkung dieser Medikamentengruppe beruht auf der Hemmung des Oberflächenproteins NA. Die Substanz ist wichtig für die Freisetzung von neu entstandenen intrazellulär gebildeten Viruspartikeln. Die NA-Inhibitoren blockieren das Enzym extrazellulär über eine kompetitive Hemmung, wodurch das HA mit den Sialinsäureresten (Sialinidase = Neuraminidase) interagieren kann. Diese Interaktion führt zur Aggregation der neu gebildeten Influenzaviren an der Oberfläche bereits befallener Wirtszellen und somit zur Verminderung der Virusvermehrung. (4)

Osetamivir (=Tamiflu): Nach der oralen Einnahme wird es im Magen-Darm-Trakt rasch resorbiert und nahezu vollständig in aktive Metabolite umgewandelt.

Nebenwirkungen: Zu den am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen zählen Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Kopfschmerzen. Seltene Nebenwirkungen

wie Halluzinationen, Überempfindlichkeitsreaktionen, Sehstörungen, kardiale Arrhythmien und schwerwiegende Haut- und Leberreaktionen wurden weltweit gemeldet. (4)

Zanamivir: In pharmakokinetischen Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Bioverfügbarkeit nach Inhalationen deutlich höher ist als nach oraler Einnahme. Daher wird Zanamivir inhalativ verwendet.

Nebenwirkungen: Selten wurden bei Patienten/innen mit bereits bestehenden chron. Lungenerkrankungen (z.B. COPD) Bronchospasmen und/oder eine starke Verschlechterung der Lungenfunktion gemeldet. Die Nebenwirkungen waren meistens entweder auf den Anwendungsort begrenzt oder Ausdruck einer Überempfindlichkeitsreaktion.(4)

2. Selektiver Inhibitor der Influenza CAP-abhängigen Endonuklease

Baloxavir, bei Influenza A und B wirksam ist.

Baloxavir ist ein neuer oraler selektiver Inhibitor der Influenza CAP-abhängigen Endonuklease, der die Proliferation des Influenzavirus blockiert, indem es den Beginn der mRNA Synthese verhindert.

Diese Substanz wurde in Japan im Februar 2018 für immunkompetente Erwachsene und Kinder >12 Jahren (55) und in den USA im Oktober 2018 für die Behandlung einer akuten unkomplizierten Influenza bei Erwachsenen und Kinder >12 Jahren, die <48 Stunden symptomatisch sind, zugelassen. (56,57)

Die zulassungsrelevante Phase-III-Studie Capstone-1 evaluierte die Wirksamkeit an Patienten/innen ohne Begleiterkrankungen ab einem Alter von 12 Jahren. Die Personen wurden in drei Gruppen randomisiert: Gruppe eins erhielt das Baloxavir als Einzeldosis (Personen <80kg bekamen 40mg, Personen >80kg bekamen 80mg), Gruppe zwei erhielt zweimal täglich 75mg Oseltamivir für fünf Tage und die dritte Gruppe erhielt Placebos. Das Ergebnis der Single-dose Therapie brachte eine Reduktion der Symptomatik um rund 24 Stunden (Baloxavir: 53,7 Stunden, Oseltamivir: 53,8 Stunden, Placebo: 80,2 Stunden). Allerdings entwickelte das Virus bei 9,7% der Baloxavir-Patienten/innen Mutationen. Diese Mutationen hatten zur Folge, dass bei diesen rund 10 % Baloxavir eine geringere Wirkung zeigte als bei den restlichen ca. 90%. Ob diese Escape-Mutanten klinische Auswirkungen haben werden, kann bisher noch nicht gesagt werden. (58)

Baloxavir wird oral als Einmaldosis über den Magen-Darm-Trakt aufgenommen. Die Dosis ist Gewichtsabhängig.(59)

Nebenwirkungen: Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählten Diarrhoe, Übelkeit, Bronchitis und Sinusitis. (58)

3. M2 – Ionenkanalblocker = Adamantane

Amantadin und Rimantadin, welche nur gegen Influenza A wirken. Die CDC rät von der Verwendung dieser Gruppe in den USA ab, weil bereits einige resistente Stämme gefunden wurden. (60)

Die Adamantane wirken auf das M2-Protein von Influenza-A-Viren, welches in den Ionenkanal eingebaut ist. Durch die Bindung der M2-Ionenblocker an diesen Kanal wird die Ansäuerung des Milieus durch Proteasen verhindert, wodurch die nachfolgende Freisetzung der Ribonukleinsäure (RNA) nicht erfolgen kann. Aus diesem Grund wird der Transport der viralen RNA in den Zellkern der Wirtszelle und damit die Replikation inhibiert.

Amantadin & Rimantadin: Nach oraler Einnahme werden Amantadin und Rimantadin rasch aufgenommen und nahezu vollständig resorbiert.

Nebenwirkungen: In klinischen Studien wurden gastrointestinale und zentralnervöse Nebenwirkungen nachgewiesen. Rimantadin zeigte allerdings eine deutlich bessere Verträglichkeit und auch viel seltenere zentralvenöse Effekte.

1.1.5.1 Antivirale Therapiemöglichkeiten

Wenn die Therapie mit einem Neuraminidase-Inhibitor oder Baloxavir prompt begonnen wird, kann das die Krankheitsdauer um einen halben bis drei Tage verkürzen. In den meisten Studien konnte der größtmögliche Nutzen der antiviralen Therapie bestätigt werden, wenn die Therapie in den ersten 24 bis 30 Stunden nach Beginn der Symptome eingeleitet wurde. (61) In Bezug auf die Krankheitsdauer hat diese Therapie bei immunkompetenten Erwachsenen einen geringen bis gar keinen Nutzen, wenn sie erst nach zwei oder mehr Tagen eingeleitet wird. (62)

1.1.5.1.1 Indikation

Laut den Advisory Committee on Immunization Practices und der Infectious Diseases Society of America (IDSA) Guidelines wird ein frühestmöglicher Beginn mit antiviraler Therapie für

Personen mit vermuteter und bestätigter Influenzainfektion und Personen mit folgenden zusätzlichen Merkmalen empfohlen: (60)

- Hospitalisierte Influenzapatienten/innen, ungeachtet der Krankheitsdauer vor der Hospitalisierung, um Komplikationen zu vermeiden und um die Virusreplikation zu senken, damit die Infektionskette unterbrochen werden kann
- Ambulante Patienten/innen mit schwerer und progressiver Symptomatik
- Ambulante Patienten/innen mit einem hohen Risiko für die Entwicklung von Komplikationen.

Die IDSA empfiehlt die Einleitung einer antiviralen Therapie auch Personen, die nicht zur Hochrisikogruppen gezählt werden, unter folgenden Gesichtspunkten:

- Ambulante Patienten/innen mit einem Krankheitsbeginn von <48 Stunden, um die Krankheitsdauer zu verkürzen
- Ambulante Patienten/innen, welche in ihrem Umfeld Kontakt zu Hochrisikopersonen haben
- Symptomatische Mitarbeiter/innen von Pflegeberufen, die ständig Kontakt zu Hochrisikopersonen haben.

Die Entscheidung, ob eine Therapie wirklich eingeleitet werden soll, hängt vom Verhältnis des Nutzens der Therapie zum potentiellen Risiko einer Resistenzentstehung und des Auftretens von Nebenwirkungen ab und sollte daher immer individuell entschieden werden. (45,60)

1.1.5.1.2 Beginn und Dauer der Therapie

Die Behandlung sollte möglichst in den ersten 48 Stunden begonnen werden, da in diesem Zeitraum die Wirkung am höchsten ist. Die Therapieeinleitung soll aufgrund des Fehlens des Testergebnisses nicht aufgeschoben werden, sondern bei schwerwiegendem Verdacht empirisch begonnen werden. Auch wenn der Antigenschnelltest negativ ist, die Klinik aber eindeutig für eine Influenzainfektion spricht, sollte ebenfalls mit der antiviralen Therapie begonnen werden, da die Sensitivität dieses Tests generell niedrig ist. Obwohl die RT-PCR eine hohe Sensitivität hat, können bei z.B. fehlerhafter Probenentnahme auch falsch-negative Ergebnisse resultieren. (63)

Bei hospitalisierte Patienten/innen, besonders für jene mit einer Erkrankung des unteren Respirationstraktes, sollte eine antivirale Therapie eingeleitet oder fortgesetzt werden, auch

wenn das Laborergebnis negativ ist, aber trotzdem der Verdacht auf eine Influenzainfektion besteht. (64)

Die üblicherweise empfohlene Dauer der Therapie liegt bei Oseltamivir und Zanamivir bei fünf Tagen. Peramivir und Baloxavir werden in einer Einzeldosis verabreicht. Eine längere Gabe von Oseltamivir oder Peramivir ist bei immunsuppremierten Personen, bei Patienten/innen mit einer schweren Erkrankung des unteren Respirationstraktes und bei Personen, bei denen die RT-PCR wiederholt positive Werte liefert, indiziert. (45,60)

1.1.5.1.3 Auswahl des adäquaten Virostatikums

Zu Beginn einer Therapie ist es immer wichtig, die aktuellen Resistenzberichte der jeweiligen Region zu lesen und sich darüber zu informieren welche Virusstämme gerade im Umlauf sind.

Die empfohlene Behandlung für Patienten/innen mit verdächtiger oder bereits bestätigter unkomplizierter Influenza sind die Neuraminidase-Inhibitoren (Oseltamivir, Zanamivir oder Peramivir) oder Baloxavir. Diese Medikamente werden bevorzugt oral (Oseltamivir, Baloxavir) und inhalativ (Zanamivir) verabreicht. Vor allem bei einer schweren Verlaufsform der Influenza ist Oseltamivir indiziert. (45,60)

Resistenzbildungen gegen Neuraminidasehemmer traten bisher selten auf. Sie sind abhängig vom viralen Subtyp und treten im Rahmen einer Unterdosierung oder einer länger andauernden Therapie auf. Die 2007/2008 und 2008/2009 zirkulierenden Influenza-A(H1N1)-Viren zeigten durch eine Mutation des Neuraminidase-Gens eine zunehmende Resistenz gegen Oseltamivir. (65) Klinische Studien, die vom Schweizer Konzern Roche durchgeführt wurden, konnten feststellen, dass bei Kindern, häufiger als bei Erwachsenen, eine Entwicklung von Oseltamivir-resistenten Viren beobachtet werden konnte. Bei Erwachsenen lag die Resistenzrate bei $\leq 1\%$ und bei Säuglingen unter 1 Jahr bei bis zu 18%. (66) Laut der WHO/Europe sind die zirkulierenden Stämme A(H1N1)pdm9, A(H3N2) und B in der Saison 2018/2019 sensibel gegenüber Oseltamivir. Deswegen empfiehlt die WHO die Anwendung dieses Neuraminidaseinhibitors. (67)

1.1.5.2 Postexpositionsprophylaxe

Um die Wirksamkeit der verfügbaren Virostatika nachweisen zu können, wurden einige Studien durchgeführt.

Abhängig vom Aufbau der Studie und Art der Analyse konnte nachgewiesen werden, dass das Oseltamivir 68%-89% der Erkrankungen bei immunkompetenten Erwachsenen verhindern konnte. Die saisonale Prophylaxe bei ansonsten gesunden Erwachsenen brachte eine Risikoreduktion von 75% und bei Personen mit einem erhöhten Risiko, von denen 80% geimpft waren, eine Reduktion von 90%. (4)

Das Zanamivir konnte die Häufigkeit um 73%-81% reduzieren. Bei der saisonalen Prophylaxe erreichte es eine Risikoreduktion von 65% und bei Personen mit erhöhtem Risiko von 83%. (4)

Für die Gruppe der Adamantane wurden Metaanalysen durchgeführt. Dabei zeigten das Amantadin 55% und das Rimantadin 72% protektive Wirksamkeit bei immunkompetenten Erwachsenen. Für eine Testung von Amantadin an Personen mit erhöhtem Komplikationsrisiko konnten nicht genügend Studienteilnehmer/innen gefunden werden, daher liegen nur Daten zum Rimantadin vor. Die saisonale Prophylaxe konnte bei Personen mit einem erhöhten Risiko eine Risikoreduktion von ca. 48% erreichen (Schätzwert aufgrund der geringen Fallzahl). (4)

1.2 Präventionsmaßnahmen

Damit adäquate Präventionsmaßnahmen getroffen werden können, ist die Kenntnis über den Übertragungsweg unabdinglich. Da der Influenzavirus aerogen als Tröpfcheninfektion verbreitet wird, können dementsprechende Maßnahmen getroffen werden. Als Maßnahmen zum Schutz stehen folgende zur Verfügung:

- Distanzierung
- Quarantäne bzw. räumliche Isolierung (auch in der eigenen Wohnung)
- Barrieremaßnahmen (Atemschutz, Schutzbrille, Schutzkittel, Handschuhe)
- Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen von kontaminierten Flächen. (4)

In einem gewissen Maß kann eine Chemoprophylaxe bzw. eine antivirale Therapie ebenfalls das Risiko für einen komplikationsreichen Verlauf senken. Trotz der zahlreichen Präventionsmaßnahmen ist die Influenzaimpfung unbestritten die effektivste Methode. Sie ist nämlich als Einzige dazu in der Lage, sofern der zirkulierende Stamm in der saisonalen Impfung vorhanden ist, den Ausbruch der Erkrankung zu verhindern. (4)

1.2.1 Influenzaimpfung

1.2.1.1 Impfstoffarten

Das CDC empfiehlt für die Saison 2018/2019 die Verwendung von lizenzierten, altersangepassten Impfstoffen. Zu diesen Impfstoffen zählen die inaktivierten, rekombinanten oder lebend attenuierten. Auch die tri- und quadrivalenten Impfstoffe waren verfügbar. (68) In den Vereinigten Staaten von Amerika sind zwei unterschiedliche Impfstofftypen, der inaktivierte Influenzaimpfstoff und der abgeschwächte Lebendimpfstoff verfügbar. Die Entscheidung welcher Impfstoff welcher Person verabreicht wird, hängt vom Alter der Person ab. (69)

- Trivalenter Influenzaimpfstoff

Der trivalente Impfstoff ist als Standarddosis (Afluria), als Hochdosis (Fluzone High-dose) und als Impfstoff, der gemeinsam mit Adjuvanzien verarbeitet wird (Fluad) verfügbar. Die Standarddosis wird Personen ab 5 Jahren und älter mittels einer Injektionsnadel verabreicht. Bei Personen zwischen 18 und 64 Jahren ist auch ein Jet Injektor („nadelfreie Injektion“) möglich. Fluzone High-dose und Fluad werden Personen ≥ 65 Jahren verabreicht. (68)

In klinischen Versuchen wurde die Standarddosis mit dem Hochdosis Fluzone Impfstoff bei Personen ≥ 65 Jahren verglichen. Eine Studie, die im New England Journal of Medicine veröffentlicht wurde, stellte fest, dass eine Impfung mit dem Hochdosisimpfstoff bei den getesteten Personen eine um 24,2% höhere Effektivität bezüglich der Prävention erzielen konnte. (70)

Der Impfstoff „Fluad“ ist gekennzeichnet durch die Beisetzung von Adjuvanzien. Das am häufigsten verwendete Anjuvanz ist das MF59 – eine Öl-in-Wasser Emulsion aus Squalenöl. (71) Dieses wird beigesetzt um die Immunogenität und die Wirksamkeit der Impfung zu erhöhen. (4) In den USA ist der Impfstoff nur bei über 65 Jährigen zugelassen und bei Personen mit einer schweren allergischen Reaktion in der Krankengeschichte verboten. In einer kanadischen Beobachtungsstudie, in welcher diese Personengruppe getestet wurde, zeigte das „Fluad“ eine signifikant höhere Effektivität bezüglich der Wirksamkeit im Vergleich zu Impfstoffen ohne Adjuvanzien. (71)

- Quadrivalenter Influenzaimpfstoff

Der quadrivalente Impfstoff ist als Standarddosis (Afluria-, Fluarix-, FluLaval- und Fluzone Quadrivalent), als zellbasierter Impfstoff (Flucelvax Quadrivalent) und als rekombinanter Impfstoff (Flublok Quadrivalent) verfügbar. Die einzelnen Impfstoffe werden unterschiedlichen Altersgruppen verabreicht. Wie beim trivalenten wird auch der quadrivalente Impfstoff am häufigsten mithilfe einer Nadel in den Oberarm intramuskulär verabreicht, aber auch hier besteht die Möglichkeit eines Jet Injektors. Flucelvax Quadrivalent, welches Hühnerei frei ist, ist für Personen ab 4 Jahren und älter zugelassen, Flublok Quadrivalent für 18-Jährige und Ältere. (68)

Zu den quadrivalenten Impfstoffen zählt unter anderem der intradermale Influenzaimpfstoff. Bei der intradermalen Applikation ist die Nadel um 90% kleiner als bei der i.m. Verabreichung und es werden um 40% weniger Antigene benötigt, um dieselbe Wirkung zu erzielen. Der Fluzone Intradermal Impfstoff ist für 18 bis 64-Jährige zugelassen. (72)

- Nasaler Influenzaimpfstoff

Das Nasenspray enthält einen abgeschwächten Lebendimpfstoff und beinhaltet in der Saison 2018/2019, laut CDC, vier Influenzaviren: Influenza A (H1N1), (H3N2) Virus und die beiden Influenza B Viren. Das Nasenspray wird bei Personen ab dem 2. bis zum 49. Lebensjahr und bei nicht schwangeren Frauen verwendet. Personen mit Grunderkrankungen sollen diese Impfung nicht bekommen und auf eine andere Applikationsart umsteigen. (73)

1.2.1.2 Auswahl der Inhaltsstoffe

Die Influenzavirustypen A, B und C sind für den Menschen pathogen. Da Typ C beim Menschen nur leichte respiratorische Symptome hervorruft und nicht dasselbe Ausmaß von Typ A oder B (Epidemie/Pandemie) erreichen kann, sind im Impfstoff nur Typ A und B enthalten. Der Influenza Typ A weist im Gegensatz zu Typ B eine große Vielfalt von zirkulierenden Influenza A Viruserotypen auf, was auf die hohe Variabilität der Oberflächenproteine HA und NA zurückzuführen ist. Beim Menschen zirkulieren die Subtypen H1, H2 und H3 gemeinsam mit den NA - Subtypen N1 und N2. Andere HA-/NA Kombinationen können von Mensch zu Mensch keine stabile Infektionskette bilden. (4)

Die jährliche Anpassung des Influenzaimpfstoffes beginnt bereits im Februar, sobald die World Health Organization (WHO) die Stammzusammensetzung für die nördliche Hemisphäre für die kommende Influenzasaison bekannt gibt. (4) Für die südliche Hemisphäre beginnt das Anpassungsverfahren im September. (74)

Über 100 nationale Influenzazentren in über 100 Ländern beschäftigen sich das ganze Jahr über mit der Verlaufsbeobachtung und Testung des Virus. Diese Zentren erhalten das verdächtige Probenmaterial und testen jährlich tausende Proben von Patienten/innen. Die Ergebnisse werden in weiterer Folge an die fünf World Health Organization (WHO) Kollaborationszentren für Influenza gesendet. (74) Um die am besten geeignete Stammzusammensetzung empfehlen zu können, treffen sich Vertreter der Hersteller, der WHO – Kollaborationszentren für Influenza (Australien, Großbritannien, Japan, China und USA) und der Zulassungsbehörden um überregional aufgetretene neue Driftvarianten zu diskutieren. (4) Basierend auf der ständigen Testung zirkulierender Virusstämme wird versucht eine adäquate Vorhersage für die kommende Influenzasaison zu tätigen. (74) Das Ziel ist es eine möglichst große serologische Ähnlichkeit zwischen den produzierten und den von der WHO empfohlenen Virusvarianten zu erreichen. (4)

Für Nordeuropa müssen die EU-Behörden gesondert entscheiden, ob die WHO-Empfehlung auch den zugelassenen Impfstoffen innerhalb der EU entspricht. Dieses Thema wird jedes Jahr im März in der „Influenza ad hoc Working Group“ der „Biologics Working Party“ (BWP) des Committee for Human Medicinal Products (CHMP) entschieden. Die WHO – Kollaborationszentren für Influenza stellen für die Herstellung des Impfstoffes sog. Saatviren zur Verfügung. Eine Expertengruppe beschäftigt sich dann damit, ob die Saatviren tatsächlich für ein individuelles Herstellungsverfahren geeignet sind. Die Abstimmung der Expertengruppe mit den europäischen Herstellern erfolgt noch am selben Tag und wird nachfolgend vom CHMP als für die EU verbindliche Vereinbarung für die Anwendung der Influenza-Saatviren zur Herstellung von Impfstoffen für die nächste Impfsaison beschlossen. (4)

Die Virus-Saatmaterialien, Referenzantigene und Referenzseren werden zur richtigen Dosierung vom einzigen EU-Kollaborationszentrum für Influenza, dem „National Institute for Biological Standards and Control“ (NIBSC) (Großbritannien) den Herstellern und Prüfbehörden für die Produktion zur Verfügung gestellt.

Laut dem österreichischen Impfplan 2019 wurde für die Saison 2018/2019 ein tetravalenter Lebendimpfstoff zugelassen, der Influenza A(H1N1)pdm9 und A(H3N2) und beide Vertreter der Influenza-B-Linien enthält. (75)

1.2.1.3 Herstellung

Bereits in den 1940er Jahren wurde der erste inaktivierte Lebendimpfstoff für die intramuskuläre Anwendung hergestellt. Schon damals wurde der Impfstoff in embryonierten Hühnereiern produziert. Der erste Versuch zeigte sich allerdings als schlecht bis gar nicht verträglich, weil der Impfstoff aus wenig charakterisierten Bestandteilen der virushaltigen Allantoisflüssigkeit der Bruteier bestand. Der Virusgehalt konnte zu dieser Zeit noch nicht genau bestimmt werden, was zu erheblichen Unterschieden in der Zusammensetzung und auch in der Wirkung und Verträglichkeit führte. (4)

In den 1960er Jahren ermöglichte die neu eingeführte Ultrazentrifuge die Konzentration des Virus und die fast vollständige Entfernung der Eiproteine. Die inaktivierten Ganzvirusimpfstoffe wurden dadurch viel besser verträglich als ihre Vorgänger. (4)

Etwas später kamen nicht proteindenaturierende Detergenzien zur Virusspaltung zum Einsatz, wodurch nicht benötigte Virusproteine entfernt wurden. Die heute verwendeten Spaltimpfstoffe enthalten neben HA und NA als Hauptbestandteil nur noch Reste von anderen Virusproteinen. (4)

Die heutige Herstellung des Impfstoffes beruht auf drei unterschiedlichen Methoden, die von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) zugelassen wurden. Zu den drei Methoden zählen die Hühnerei-basierte, Zell-basierte und rekombinante Influenzaimpfung. (76)

1. Hühnerei-basierter Influenzaimpfstoff

Die Methode wird seit über 70 Jahren verwendet und kann sowohl für die Herstellung von inaktivierten Impfstoffen als auch für abgeschwächte Lebendimpfstoffe (nasaler Influenzaspray) herangezogen werden. Die von der WHO zur Verfügung gestellten Saatviren werden in befruchtete Hühnereier injiziert und für einige Tage, damit sich das Virus replizieren kann, inkubiert. Die Flüssigkeit, die das Virus enthält, wird nach einigen Tagen von den restlichen Hühnereibestandteilen getrennt. Für die Grippeimpfung wird das Virus nun inaktiviert und das Virusantigen gereinigt. Im weiteren Verlauf wird die Substanz nochmals gereinigt und getestet. Bei der Produktion des Lebendimpfstoffes wird das Virus nur abgeschwächt und nicht inaktiviert. Diese Methode benötigt eine große Menge an Hühnereiern und hat im Vergleich zu anderen Methoden die längste Produktionsdauer. (76)

2. Zell-basierter Influenzaimpfstoff

Diese Form der Produktion wurde 2012 von der FDA zugelassen. Die Zell-basierte Impfstoffproduktion benötigt für die Herstellung keine embryonierten Hühnereier

mehr. Stattdessen wird das ausgewählte Saatvirus in anderen tierischen Zellen vermehrt. Für die Herstellung des Impfstoffes müssen mehrere Schritte getätigt werden: Zu Beginn erfolgt von der WHO eine Empfehlung zu den zell-basierten Saatviren, die vermehrt werden sollen. Als nächstes injiziert die Herstellerfirma die Saatviren in gezüchtete Säugetierzellen, in welchen sich das Virus für einige Tage replizieren soll. Ab diesem Zeitpunkt ist der Verlauf gleich wie bei der Hühnerei-basierten Impfstoffproduktion, d.h. die Flüssigkeit, die das Virus enthält, wird gesammelt und das Virusantigen gereinigt. Danach wird die Substanz gründlicher gereinigt und auf die Wirksamkeit getestet. (76)

3. Rekombinanter Influenzaimpfstoff

Die 3. Produktionsmethode wurde 2013 in den USA für die Herstellung zugelassen. Die Methode beruht auf der Isolierung eines bestimmten Gens („HA“ Gen) aus einem Influenzawildtyp. Das HA Gen wird mit Teilen eines anderen Virus kombiniert, welches sich in Insektenzellen gut vermehren kann. Dieser rekombinante Impfvirus wird dann mit Insektenzellen vermischt, in welchen es sich replizieren soll. Das Influenza HA-Protein wird nach der Replikation aus den Zellen „geerntet“, gereinigt und getestet.

Derzeit ist die rekombinante Herstellung die einzige Methode, die zu 100% Hühnerei-frei ist. Von allen drei genannten ist diese die schnellste Methode. (76)

1.2.1.4 Indikation

Die Impfung ist jedem empfohlen, der sich schützen möchte. Der österreichische Impfplan 2019 legt besonders folgenden Personen die Impfung nahe:

- Personen mit chron. Erkrankungen wie Lungen-, Herz-, Kreislauferkrankungen (außer Hypertonie), Nieren-, Stoffwechselerkrankungen (einschließlich Diabetes mellitus und Immundefekten), neurologische Erkrankungen
- Hospitalisierte Personen mit erhöhtem Risiko für Influenzакomplikationen
- Kinder/Jugendliche ab dem 7. Lebensmonat bis zu 18 Jahren unter Langzeit-Aspirin-Therapie. (die Lebendimpfung ist in diesem Fall altersunabhängig kontraindiziert)
- Stark übergewichtige Personen (BMI \geq 40)
- Personen mit HIV-Infektion, immunsuppressiver Erkrankung oder Therapie
- Bei schwerer T-Zell und B-Zell Immunsuppressiva/Biologika-Therapie (Impfung ein Monat vor Therapiebeginn)

- Schwangere oder Frauen, die während der Influenzasaison schwanger werden wollen
- Kinder ab dem vollendeten 6. Lebensmonat
- Personen ab dem vollendeten 50. Lebensjahr
- Personen mit Kontakt zu Neugeborenen oder Risikopatienten/innen
- Personal von Gesundheitsberufen
- Personen mit häufige Publikumskontakt
- Reisende. (75,77)

Trotz der zahlreichen Indikationen gibt es trotzdem Personen, die keine Influenzaimpfung bekommen dürfen bzw. vorher mit ihrem Arzt Absprache halten müssen. Zu diesen Personen zählen: (78)

- Kinder < 6 Monate
- Personen mit schweren, lebensbedrohlichen Allergien gegenüber dem Impfstoff oder Inhaltsstoffen (z.B. Hühnereiweiß, Gelatine, Antibiotikum, etc.)
- Guillain-Barré Syndrom in Patienten/innengeschichte
- Allgemeines Unwohlsein. (78)

Abgesehen von den oben genannten Kontraindikationen gibt es auch spezifische Kontraindikationen gegenüber Lebendimpfstoffen. Laut österr. Impfplan 2019 zählen dazu:

- Erkrankungen oder Medikamente, die mit Immunsuppression/-schwäche verbunden sind (z.B. akute/chron. Leukämie, Lymphom, symptomatische HIV-Infektion, zelluläre Immundefekte, hoch dosierte Kortikosteroidbehandlung)
- Langzeit-Aspirin-Therapie (75)

1.2.1.5 Effektivität

Die Effektivität einer Impfung hängt zwei wichtigen Faktoren ab:

1. von der geimpften Person selbst (Alter, Gesundheit,...)
2. Ähnlichkeit oder Übereinstimmung zwischen den zirkulierenden Virusstämmen und den im Impfstoff enthaltenen Virusstämmen. (79,80)

Weitere wichtige Faktoren, die die Wirksamkeit der Impfung maßgeblich beeinflussen sind die Zunahme oder Abnahme der Glykosylierung seitens des Antigens, eine frühe bereits in der Kindheit entstandene Prägung des Immunsystems, die Epitopspezifität, Mutationen im Virusantigen, welches in Hühnereiern gezüchtet wurde, und die individuelle regionale

Immunität durch bereits durchgemachte Infektionen oder früher erhaltene Schutzimpfungen. (81-83)

Um die Effektivität einer Intervention verstehen zu können, müssen vorab Ziele festgelegt werden, die erreicht werden sollen. Von der Influenzaimpfung erwartet man sich folgende Vorteile:

- Ausbruch der Influenza soll verhindert werden
- Reduktion des Hospitalisierungsrisikos für Kinder, Erwachsene und Personen ≥ 65 Jahre
- Verhinderung von schweren Komplikationen, die mit chron. Erkrankungen assoziiert sind
- Schutz für Frauen während und nach der Schwangerschaft
- Schutz für Kinder vor potenziell tödlichen Verlauf
- Reduktion der Schwere der Symptome bei Ausbruch der Influenza
- Herdenimmunität. (80)

In Jahren, in welchen der erzeugte Impfstoff nur eine geringe Ähnlichkeit mit dem zirkulierenden Virus hat, ist es möglich, dass der Nutzen gering bis gar nicht erkenntlich ist. Währenddessen kann in Jahren mit einer großen Ähnlichkeit die Impfung von erheblichem Nutzen sein, wenn es um den Ausbruch und die Vermeidung von Komplikationen geht. An dieser Stelle muss allerdings erwähnt werden, dass auch in diesen Jahren, trotz der hohen Übereinstimmung, die Effektivität variieren kann. Dieser Umstand hängt von der Art der geimpften Personen, vom zirkulierenden Virustyp bzw. -subtyp und auch welche Art von Impfstoff verwendet wurde, ab. (80)

In jeder Saison versuchen Forscher/innen mithilfe von Studien die Effektivität der Impfung nachzuweisen. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Studien machen Vergleiche allerdings schwierig. (80)

In der Influenzasaison 2004/2005 betrug die antigenetische Übereinstimmung nur 5%, während in der Saison 2006/2007 die Übereinstimmung bei 91% lag, was die Impfeffektivität von 10% auf 52% erhöhte. In der Saison 2014/2015 dominierte in den Vereinigten Staaten von Amerika das Influenzavirus A (H3N2). Allerdings unterschied sich das H3N2-Antigen aufgrund eines Antigendrifts von dem im Impfstoff enthaltenen Antigen. (84) Die Folge war eine Impfwirksamkeit von 19% und für H3N2 assoziierte Erkrankungen von nur 6%. (85)

Eine Metaanalyse einer Beobachtungsstudie aus den USA konnte zeigen, dass die generelle Wirksamkeit der Influenzaimpfung bei Typ A H3N2 weniger effektiv als wie bei Typ A

H1N1 und Influenza B ist. (86) Der Ursache für die geringere Effektivität hat mehrere Gründe. Zum einen unterlaufen die Viren ständigen genetischen Veränderungen. Das Problem hierbei ist, dass sich Typ A H3N2 genetisch so stark verändern kann, dass der Virusstamm, welcher für die saisonale Impfung gewählt wurde, kaum bis gar nicht mehr mit dem zirkulierenden H3N2 Stamm übereinstimmt. Zum anderen kann sich das Influenzavirus im Vergleich zu den anderen Typen und Subtypen während der Herstellungsphase in Hühnereiern ebenfalls genetisch stark verändern. (80)

In zahlreichen Studien, die seit 2010 durchgeführt wurden, hat die Influenzaimpfung ältere Personen vor dem Influenza Typ A (H1N1) und den beiden Stämmen des Typ B Virus geschützt. Sie konnte das Risiko einer Erkrankung an H1N1 oder Typ B um mehr als 60% senken. (87) Der Schutz der Impfung gegenüber Influenza A (H3N2) konnte nicht so eindrucksvoll gezeigt werden. Im Durchschnitt konnte die Zahl der Arztbesuche um 24% und die Anzahl der Hospitalisierungen um 33% gesenkt werden. (87,88) Wenn während einer aktiven Grippewelle das Influenza A (H3N2) Virus mit dem im Impferum beinahe übereinstimmt, lag der Schutz bei ca. 43%. Wenn es allerdings zu genetischen Veränderungen gekommen ist, sank die Rate der Effektivität auf 14%. (88)

Die Wirksamkeit einer inaktivierten Standarddosisimpfung bei Personen ≥ 65 Jahren bewies in zahlreichen Studien eine Verminderung von Erkrankungen, Hospitalisierungen und Influenza assoziierten Komplikationen. Eine Kohortenstudie, die 2012 bei älteren Personen in betreuten Lebensgemeinschaften durchgeführt wurde, evaluierte 12,6 Millionen Personen während der Influenzasaison und kam zum Ergebnis, dass die Impfung eine Reduktion der Hospitalisierungen und Todesfälle herbeiführte. (89)

Eine Fallkontrollstudie konnte eine signifikante Reduktion des Hospitalisierungsrisikos bei geimpften Erwachsenen ≥ 50 Jahren mit positivem Labortest nachweisen. (90) Auch wenn die Wirksamkeit des Impfstoffes gering ist, kann in der älteren Population die Hospitalisierung durchaus verhindern. So konnte eine weitere Studie, die in der Influenzasaison 2012/2013 bei ≥ 65 Jährigen in den USA durchgeführt wurde, beweisen, dass eine Impfung mit 10%iger Effektivität und 66%igen Durchimpfungsrate ungefähr 13.000 Hospitalisierungen und eine Impfung mit 40%iger Effektivität ca. 60.000 Hospitalisierungen verhindern konnte. (91) In einer Bevölkerungs-basierten Studie, die 2013/2014 in den USA an über 65 Jährigen durchgeführt wurde, wurde der Einfluss der Impfung auf die Schwere der Erkrankung untersucht. Dabei zeigte sich, dass die Influenzaimpfung nicht nur das Risiko für die Intensivpflichtigkeit und Mortalität innerhalb des Krankenhauses, sondern auch die

Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus senkte und damit positiv beeinflusste. (92)

In einer Studie von 2010/2011 bis 2014/2015 wurde evaluiert, ob Personen, die sich nicht nur im aktuellen, sondern auch in den vergangenen Saisonen haben impfen lassen, einen Vorteil gegenüber jenen haben, die sich nur in der aktuellen Saison haben impfen lassen. In einigen Influenzasaisonen war der Schutz gegenüber Influenza A (H3N2) für Personen, die sich im vergangenen und aktuellen Jahr haben impfen lassen, geringer als bei jenen, die sich nur im aktuellen Jahr haben impfen lassen. Die Schlussfolgerung passt zur Überlegung, dass wiederholte Influenzaimpfungen die Immunantwort schwächen können, besonders gegenüber dem H3N2 Virus. Trotzdem hat die jährliche Auffrischung auch einen Nutzen. Bei einigen Personen bleibt die Immunität gegenüber dem Virus erhalten und Personen, die sich ein Jahr lang nicht geimpft haben, profitieren von der restlichen Immunantwort und sind ebenfalls geschützt. (87)

1.2.1.6 Empfehlung und Schema

Die hohe Reinheit des modernen Impfstoffes führt insgesamt zu einem unauffälligen Nebenwirkungsprofil und einer guten Verträglichkeit. Für die gute Verträglichkeit müssen Einbußen hinsichtlich der Immunogenität in Kauf genommen werden. Die Spalt- und Untereinheitenimpfstoffe bewirken eine Immunantwort, die nur für einen gewissen Zeitraum schützend wirkt. Damit die Immunität erhalten bleibt, ist eine jährliche Auffrischungsimpfung nötig, damit die geringe noch vorhandene Restaktivität nicht verloren geht. (4) Bei immunologischer Naivität gegen eines oder mehrerer zirkulierender Influenzaviren reicht eine einzige Impfung nicht aus. In diesem Fall sind mehrere Teildosen eines hoch gereinigten Influenzaimpfstoffes notwendig, um eine adäquate Grundimmunisierung erreichen zu können. (4)

Der österreichische Impfplan 2019 veröffentlichte für Kinder und Erwachsene folgende Empfehlung:

- Alle Kinder und Jugendliche sollen jährlich geimpft werden, besonders Säuglinge und Kleinkinder ab dem vollendeten 6. Lebensmonat.

Bei der erstmaligen Impfung mit einem tetravalenten Totimpfstoff bis zum vollendeten 8. bzw. 9. Lebensjahr oder wenn das Kind bisher eine einzige Impfung erhalten hat, sollen 2 Impfungen im Abstand von mindestens 4 Wochen verabreicht

werden, um eine adäquate Immunisierung erreichen zu können. Die Influenzaimpfung ist im kostenfreien Impfprogramm nicht enthalten. (75)

- Generell gilt die Empfehlung, dass sich alle Personen ab dem vollendeten 6. Lebensmonat impfen lassen sollen, darunter vor allem Ältere, chronisch Kranke, Personengruppen mit Risikofaktoren und Personal im Gesundheitswesen.

Laut dem österreichischen Impfplan 2019 beginnt die beste Zeit für die jährliche Impfung Ende Oktober. Sie kann aber auch bei bereits bestehenden Influenzafällen durchgeführt werden. (75) Das menschliche Immunsystem benötigt ungefähr zwei Wochen bis genügend Antikörper gebildet wurden, um den Körper adäquat vor den Influenzaviren schützen zu können. (93) Da das Ansprechen auf die Impfung sehr stark von der Immunkompetenz, der individuellen Influenza-Infektions- bzw. Impfgeschichte und der Übereinstimmung der Impfstämme mit den saisonal zirkulierenden Influenzaviren abhängig ist, gibt es für die einzelnen Personengruppen unterschiedliche Schemata. Für die 4 erwähnten Personengruppen gilt folgendes Schema: (75)

1. Kinder und Jugendliche: Vom vollendeten 2. bis zum vollendeten 18. Lebensjahr ist der tetravalente Lebendimpfstoff der Saison 2018/2019 zugelassen. Die nasale Verabreichung des Lebendimpfstoffes führt dazu, dass die Impf-Compliance erhöht werden kann und bei Erstimpfung ein besseres immunologisches Priming (= Aufbau eines immunologischen Gedächtnisses) erfolgt. Aus diesem Grund wird ein tetravalenter, intranasaler Lebendimpfstoff für Kinder ab dem vollendeten 2. Lebensjahr für die Erstimpfung empfohlen. (75)
2. Erwachsene bis zum vollendeten 65. Lebensjahr: Für Erwachsene dieser Altersgruppe wird eine jährliche Impfung mit einem tetravalenten Impfstoff empfohlen, weil davon ausgegangen wird, dass diese Personen eine schlecht ausgeprägte Immunität gegen Influenza-B-Viren haben. (75) Das betrifft vor allem Schwangere und Frauen, die während der Influenzasaison schwanger werden wollen, Stillende, Personen mit Kontakt zu Neugeborenen und Immunsupprimierten, adipöse Personen, Personal des Gesundheitswesens, von Kinderbetreuungseinrichtungen und Sozialberufen, Betreuungspersonen und Haushaltskontakte von Risikopersonen, sowie Personen mit häufigen Publikumskontakten und Reisende. (77)
3. Erwachsene ab dem vollendeten 65. Lebensjahr: Eine jährliche Impfung ist in dieser Gruppe ebenfalls empfohlen. Personen höheren Alters haben im Laufe ihres Lebens häufiger Influenza-B-Erkrankungen mit Vertretern beider Linien durchgemacht,

wodurch davon ausgegangen wird, dass sie eine gute Immunität gegen Influenza-B-Viren aufweisen. Wenn ältere Personen trotzdem an diesem Typ erkranken, kann der Verlauf besonders schwer sein. Senioren/innen sollten mit einem adjuvantierten (=zugelassen ab dem 65. Lebensjahr), trivalenten Impfstoff geimpft werden, weil dieser hohe Antikörperspiegel induzieren kann. (75)

Wenn allerdings mit hoher Wahrscheinlichkeit ein intensives Auftreten eines Influenza-B-Stammes, welcher nur in einem tetravalenten Impfstoff enthalten ist (B/Yamagata), erwartet wird, dann wird bei bereits erfolgter trivalenter Impfung nach einem Mindestabstand von 4 Wochen oder von vornherein ein tetravalenter Impfstoff verabreicht. (75)

4. Risikopersonen: Bei diesen Personen wird eine Kombination von adjuvantiertem und nicht adjuvantiertem Impfstoff (je nach epidemiologischer Situation tri- oder tetravalent) in einem Abstand von mindesten 4 Wochen empfohlen. Auf jeden Fall ist es auch wichtig, dass auch das Umfeld konsequent geimpft wird. (75)

1.2.1.7 Verbesserungen

Das Influenzavirus gehört zu den am schnellsten mutierenden Viren. Die Vermehrung und Herstellung von Influenzaviren in Hühnereiern für Impfsereen gehört zu den größten Schwachstellen der Impfstoffherstellung. Das Wachstum des Virus innerhalb der Eier ist ein Trigger für Mutationen, besonders für das H3N2 Virus. Aus diesem Grund hat das CDC eine Methode entwickelt, um dieses Problem zu lösen. (94) Die Wissenschaftler/innen verwenden die sog. „Advanced Molecular Detection“ (AMD) Technologie, mithilfe der sie genetische Sequenzen von 10 Generationen von H3N2 Viren, wie sie in den Hühnereiern wachsen und sich entwickeln, genauer beurteilen können. Die CDC testet alle Viren um herauszufinden, welche genetische Veränderung zu einer adäquaten Immunantwort und einem adäquaten Wachstum in den Eiern führt. Sobald die Ursache gefunden wird, soll die AMD Technologie versuchen das H3N2 Virus mit den besonderen Eigenschaften auszuwählen. Dieses Virus soll für den neuen saisonalen Impfstoff verwendet werden. (94)

Die ECDC verfolgt das Ziel die Impfeffektivität zu erhöhen. Um das zu erreichen, bemühen sie sich um eine Weiterentwicklung an 3 maßgeblichen Säulen:

- Impfung, die einen Immunitätsschutz für länger als eine Saison ermöglicht
- Produktionsverfahren kürzen, um eine möglichst genaue Prognose für die kommende Saison abgeben zu können

- eine Art Universalimpfstoff, der gegen alle kursierenden Virusstämme schützt. (95)

1.2.1.8 Allergische Reaktion

Eine allergische Reaktion ist definiert als eine idiosynkratische Reaktion, die durch immunologische Mechanismen verursacht wird. Schwere allergische Reaktionen gegenüber Impfungen sind aber generell selten und schwierig vorherzusagen. Die World Allergy Organization hat die allergischen Reaktionen nach ihrem zeitlichen Auftreten der Symptome charakterisiert. (96)

Die Reaktion wird in zwei Typen eingeteilt:

- Sofort: Die Sofortreaktion, in Form von IgE mediierten Symptomen, tritt bereits wenige Minuten bis zu einer Stunde nach der Verabreichung auf. Zu den häufigsten Zeichen zählen Hautveränderungen (Flush, Pruritus, Urtikaria), Angioödem, respiratorische Symptome, wie verstopfte oder laufende Nase, Veränderung der Stimme, Husten, Stridor bis hin zur Dyspnoe und kardiovaskuläre Symptome, wie Ohnmacht, Synkope, Palpitationen, Hypotension. (97)
Die schwerste Form der IgE-medierten allergischen Reaktion ist die Anaphylaxie. Sie beginnt rasch mit der schwersten Ausprägung der oben genannten Symptome und führt unbehandelt zum Tod. (97)
- Verspätet: Die verspätete Reaktion tritt erst einige Stunden nach der Applikation auf und wird selten durch das Immunglobulin E ausgelöst. (96) Typische Symptome sind Fieber, lokale Reaktionen wie Rötung und Schwellung der Injektionsstelle. Es kann auch die sog. „Serumkrankheit“ auftreten, bei der es nach ein bis zwei Wochen zu Unwohlsein, Fieber, Ausschlägen, Polyarthralgie oder Polyarthritits kommen kann. (98,99)

Einige nicht mikrobielle Bestandteile von Impfstoffen können zu allergischen Reaktionen führen. Mögliche allergieauslösende Bestandteile sind Gelatine, Hühnereiweiß, Casein, Thimerosal, Aluminium, Phenoxyethanol, antimikrobielles Agens, Hefe oder Naturkautschuklatex. (100)

Um mögliche Allergien feststellen zu können, gibt es den Pricktest gegen Allergene. Wenn der intradermale Test negativ ist, ist eine Allergie gegenüber einem Impfstoffbestandteil unwahrscheinlich und die Person kann bedenkenlos geimpft werden. (101,102) Wenn der Pricktest ein positives Ergebnis liefert und es für notwendig gehalten wird, dass die Person die

Impfung trotzdem bekommen soll, wird der Impfstoff laut Protokoll in einer reduzierten Dosis verabreicht und die Person beobachtet. (103)

1.3 Ziel der Studie

Das Ziel der Studie war es, die Impfrate der Influenzaimpfung bei den Bewohner/innen, Mieter/innen, dem Personal der Pflegewohnheime (PWH) der GGZ und des Betreuten Wohnens am Oeverseepark in der Saison 2018/2019, nach erfolgten Interventionsmaßnahmen, im Vergleich zur Saison 2017/2018 deutlich zu erhöhen. Durch die Erhöhung der Impfrate soll der positive Effekt der Impfung bezüglich der Reduktion der Influenzaerkrankungen, der Influenza assoziierten Hospitalisierungen und Todesfälle bei geriatrischen Patienten/innen nachgewiesen werden.

2 Methoden

Eine retrospektive Datenerhebung wurde in der Saison 2017/2018 und 2018/2019 an den PWH der GGZ durchgeführt.

Mithilfe von Informationsveranstaltungen und Informationsschreiben wurde im Herbst 2018 versucht die Bewohner/Innen, Mieter/Innen und das Personal auf die Influenzaimpfung aufmerksam zu machen, um die Bereitschaft bezüglich der Influenzaimpfung zu erhöhen.

2.1 Projektteilnehmer/innen

Zur GGZ zählen die Albert Schweitzer Klinik, das Albert Schweitzer Hospiz, die PWH Aigner-Rollett (AR), Peter Rosegger (PR), Erika Horn (EH), die Seniorenresidenz (SR) Robert Stolz (RS) und das Betreute Wohnen am Oeverseepark. Um einen Vergleich treffen zu können, wurden in der Albert Schweitzer Klinik ebenfalls Zahlen erhoben, aber keine Interventionen gesetzt. An diesem Pilotprojekt haben insgesamt 422 Bewohner/innen und Mieter/innen und 45 Mitarbeiter/innen der PWH, SR und des Betreuten Wohnens teilgenommen. Diese Projektteilnehmer/innen wurden ausgewählt, weil der überwiegende Anteil der Bewohner/innen und Mieter/innen ≥ 65 Jahre ist, wodurch sie auch ohne zusätzlich bestehende chronische Grunderkrankung zur Hochrisikogruppe gezählt werden. Das Personal wurde ausgewählt, weil sie in ständigem Kontakt zu Hochrisikopersonen stehen.

2.2 Datenerhebung

Daten bezüglich des Impfstatus und der Hemmgründe gegenüber der Impfung wurden mittels Fragebogen auf Ebene der Bewohner/innen und Mieter/innen durch die Hygienekontaktpersonen oder die Stationsleitungen unter Verwendung der Fieberkurve bzw. durch den Projektleiter, DKGP Christian Pux, selbst erhoben. Auf Ebene der Mitarbeiter wurden die Daten durch das Team der betrieblichen Gesundheitsförderung rund um Helga Gafuik erhoben.

2.2.1 Saison 2017/2018

Im Jänner 2018 erfolgte bei Bewohner/innen, Mieter/innen und dem Personal eine IST-Stand Erhebung bezüglich der Grippeimpfung in der abgelaufenen Saison 2017/2018. Die Fragestellungen lauteten folgendermaßen:

- Wie viel Prozent haben eine Grippeimpfung in der Saison 2017/2018 erhalten?
- Wieso haben diese Personen keine Impfung in Anspruch genommen?

Die Teilnehmer/innen des Projektes wurden darum gebeten anonym und freiwillig an der Befragung mittels Fragebogen (für Bewohner/innen und Mieter/innen in Papierform, für das Personal virtuell verfügbar) teilzunehmen. Im Fragebogen konnten die Personen ihre Gründe angeben, warum sie keine Impfung in Anspruch genommen haben. Bei den Mitarbeiter/innen standen zur Auswahl:

- ich hatte keine Gelegenheit, mich impfen zu lassen
- ich habe schlechte Erfahrungen mit der Grippeimpfung gemacht (z.B. Nebenwirkungen)
- ich bin skeptisch, ob die Grippeimpfung hilft
- ich bin skeptisch, was Impfungen im Allgemeinen betrifft
- ich bin skeptisch, da die Impfungen von der Pharmaindustrie gesteuert werden
- ich habe Angst vor Nadeln
- andere Gründe (hier konnten Gründe hinzugefügt werden).

Bei den Bewohner/innen und Mieter/innen standen zur Auswahl:

- ich hatte keine Gelegenheit, mich impfen zu lassen
- ich habe schlechte Erfahrungen mit der Grippeimpfung gemacht (Nebenwirkungen, etc.)
- ich bin skeptisch, ob die Grippeimpfung hilft
- ich bin skeptisch, was Impfungen im Allgemeinen betrifft
- ich habe Angst vor Nadeln
- die Impfung ist zu teuer
- andere Gründe.

2.2.2 Herbst/Winter 2018 (Oktober – Dezember)

In diesen drei Monaten wurden Interventionsmaßnahmen durchgeführt, um die Bereitschaft zur Grippeimpfung zu erhöhen. Da sich die Maßnahmen für die Bewohner/innen, Mieter/innen und das Personal überschneiden, werden sie in den folgenden Punkten gemeinsam angeführt:

- Durchführung von Aufklärungsveranstaltungen durch das Hygieneteam der GGZ, den Geriatriischen Konsiliardienst (GeKo), Mitarbeiter/innen der Infektiologie (Medizinische Universität Graz), und den arbeitsmedizinischen Dienst (Oktober, November)
- Erstellung und Aushang von Plakaten (Oktober – Dezember)
- Erstellung und Ausgabe von Motivationsschreiben (Oktober, November).

Da die Bewohner/innen und Mieter/innen am meisten von der Wirkung der Impfung profitieren, wurden weitere Maßnahmen gesetzt, um die Impfquote deutlich erhöhen zu können. Zu diesen Maßnahmen zählen:

- Durchführung der Impfung durch hausärztliche Dienste und den GeKo
- Einbeziehung der hausärztlichen Dienste (Erstellung eines Informationsschreibens zum Projekt und Ausgabe an die hausärztlichen Dienste im Oktober 2018 durch die Teams vor Ort)
- Miteinbeziehung der Angehörigen, Besuchsdienste und externer Dienste (Reinigungsdienst, Frisördienste, Fußpflege) in den PWH der GGZ (Oktober, November).

Auf Ebene der Mitarbeiter/innen wurden ebenfalls spezielle Interventionen getroffen:

- Durchführung der Gratisimpfaktion in jeder Einrichtung (Arbeitsmedizin)
- Schulung zum Verhalten bei Influenzaerkrankungen durch das Hygieneteam der GGZ.

Noch bevor die Interventionsmaßnahmen im Herbst/Winter 2018 gestartet wurden, sind bereits im April 2018 bei den Bewohner/innen der PWH Daten zu den Influenzaerkrankungen inkl. Verdachtsfälle, der Therapie mit antiviralen Wirkstoffen sowie den Influenza-assoziierten Krankenhauseinweisungen und Todesfällen für die Saison 2017/2018 gesammelt worden.

2.2.3 Saison 2018/2019

Die Erhebung der Impfrate erfolgte im Jänner 2019. Die Daten der Bewohner/innen und Mieter/innen wurden von Hygienekontaktpersonen oder die Stationsleitungen laut der Fieberkurve bzw. durch das Personal vor Ort mit Hilfe von DKGP Christian Pux erhoben. Auf Ebene der Mitarbeiter/innen geschah dies durch das Team der betrieblichen Gesundheitsförderung. Danach wurden die Impfraten von 2017/2018 und 2018/2019 gegenübergestellt.

Wie bereits im April 2018 erfolgte auch im April 2019 eine Datenerhebung zur den Influenzaerkrankungen inkl. den Verdachtsfällen, die Therapien mit antiviralen Wirkstoffen und die Influenza-assoziierten Hospitalisierungen und Todesfälle für die Saison 2018/2019, damit ein Vergleich zwischen 2017/2018 sowie 2018/2019 möglich ist.

Zusätzlich zur Impfrate wurden die Studienteilnehmer/innen im Jahr 2019 auch gefragt welche der gesetzten Interventionsmaßnahmen sie bewusst wahrgenommen haben.

2.3 Statistik und Datenanalyse

Im Anschluss an die Datenerhebung erfolgte eine statistische Auswertung. Der Anteil der geimpften Personen der Saisonen 2017/2018 und 2018/2019 wurde mittels Chi-Quadrat-Tests in Excel verglichen.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Teilnehmer/innen

Wie bereits im Methodenteil erwähnt werden zu den Teilnehmer/innen dieser Studie die Bewohner/innen der PWH AR, PR, EH und der SR RS gezählt. Die Mieter/innen des Betreuten Wohnens am Oeverseepark sowie die Mitarbeiter/innen der bereits genannten Standorte wurden ebenfalls in die Studie mit einbezogen.

Insgesamt nahmen in der Saison 2017/2018 648 Personen und in der Saison 2018/2019 632 Personen, also um 16 Personen weniger, teil. Die genaue Aufteilung der Personenzahlen können der folgenden Tabelle entnommen werden.

Anzahl der Teilnehmer/innen		
	Saison 2017/2018	Saison 2018/2019
Bewohner/innen der PWH	377	371 (-6)
GGZ		
Mieter/innen des Betreuten Wohnens	32	24 (-8)
Mitarbeiter/innen der PWH GGZ und des Betreuten Wohnens	239	237 (-2)
Teilnehmerzahl insgesamt	648	632 (-16)

Tabelle 1 Anzahl der Teilnehmer/innen. In dieser Tabelle werden die Zahlen der Teilnehmer/innen in den Saisonen 2017/2018 und 2018/2019 gegenüber gestellt.

Zahlen bezüglich der Geschlechterverteilung wurden ebenfalls erhoben. Der Prozentsatz der Frauen lag bei den Mieter/innen des Betreuten Wohnens bei 75%, bei den Bewohner/innen der Pflegewohnheime bei 79% und beim Personal bei 82%.

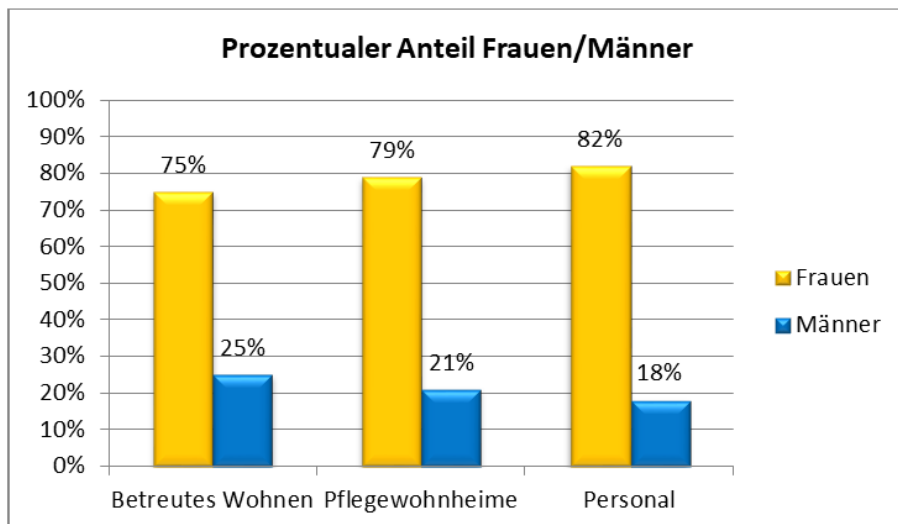


Abbildung 4 Prozentualer Anteil Frauen/Männer. In diesem Balkendiagramm wird der prozentuale Anteil von Frauen und Männern dargestellt.

Um das Teilnehmerkollektiv besser beschreiben zu können, wurde von den Teilnehmer/innen auch das Alter in Jahren erhoben. Diese Datenerhebung wurde verwendet, um das Durchschnittsalter berechnen zu können. Die errechneten Werte ergaben ein Durchschnittsalter von $82 \pm 8,1$ Jahren bei den Bewohner/innen (Altersspanne von 63 - 102 Jahre), ein durchschnittliches Alter von $86 \pm 8,1$ Jahre bei den Mieter/innen (Altersspanne von 63 - 102 Jahre) und ein Durchschnittsalter von $40 \pm 10,6$ Jahren beim Personal (Altersspanne von 22 – 58 Jahre).

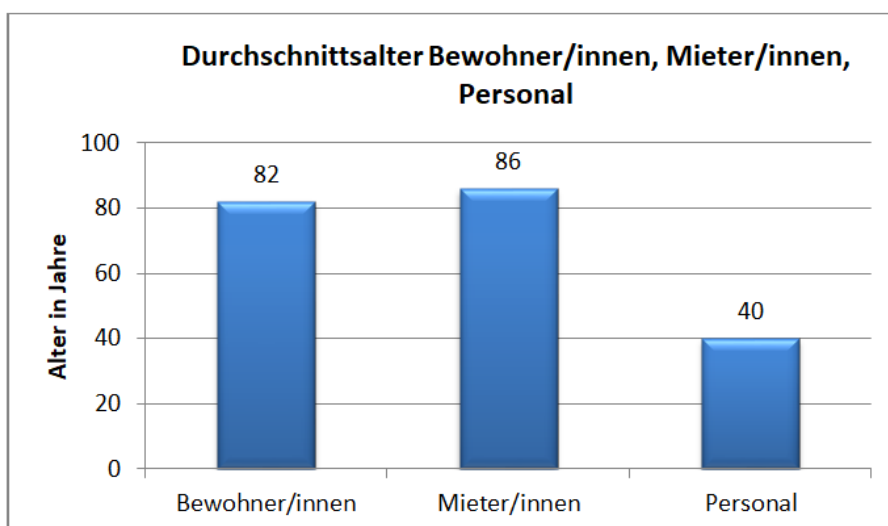


Abbildung 5 Durchschnittsalter Bewohner/innen, Mieter/innen, Personal. Diese Grafik zeigt in Form von Balken die durchschnittliche Altersverteilung.

3.2 Gegenüberstellung der Saison 2017/2018 und Saison 2018/2019

3.2.1 Bewohner/innen und Mieter/innen

Im Jänner (KW 2) 2018 wurde, für die Saison 2017/2018, bei den Bewohner/innen der Pflegewohnheime der GGZ und im Betreuten Wohnen eine Datenerhebung bezüglich der Impfquote durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt waren 6% der Bewohner/innen (22/377) der PWH GGZ und 38% der Mieter/innen (12/32) des Betreuten Wohnens geimpft. Unter den einzelnen PWH und der SR zeigten sich deutliche Unterschiede. Insgesamt gab es in der Saison 2017/2018 nur einen einzigen Nachweis einer Influenzaerkrankung. Der betroffene Bewohner des Pflegewohnheimes Aigner-Rollett verstarb trotz Hospitalisierung. In dieser Saison war es der einzige Influenza assoziierte Todesfall.

Wichtig zu erwähnen ist, dass sich der Prozentsatz der PWH GGZ von dem PWH AR, PWH PR, PWH EH und der SR RS zusammensetzt. Das Betreute Wohnen am Oeverseepark wird nicht zur Gesamtzahl der PWH GGZ gezählt, sondern ist eigenständig. Das bedeutet, dass jeder weiter genannte Prozentsatz des Betreuten Wohnens am Oeverseepark nur die Mieter/innen und das Personal dieses Standortes betrifft und unabhängig von der Gesamtzahl der PWH GGZ ist.

In der Saison 2018/2019 wurden dieselben Daten zur Durchimpfungsrate an den einzelnen Standorten erhoben. Zu diesem Zeitpunkt waren 19% (71/371) der Bewohner/innen der PWH GGZ und 46% (11/24) der Mieter/innen des Betreuten Wohnens geimpft. Bei der genaueren Betrachtung lässt sich teilweise ein deutlicher Unterschied der Impfquote zwischen den einzelnen PWH festmachen. In dieser Saison wurde bei den Bewohner/innen und Mieter/innen keine Influenzaerkrankung nachgewiesen. Folglich gab es auch keine Influenza assoziierten Todesfälle.

Anhand der Daten konnte auch die prozentuale Steigerung der Impfquote berechnet werden. Die Impfquote der Bewohner/innen der PWH GGZ ist von der Saison 2017/2018 auf 2018/2019 um 217% und bei den Mieter/innen des Betreuten Wohnens um 21% gestiegen.

In der nachfolgenden Tabelle werden die Saisonen 2017/2018 und 2018/2019 bezüglich der Impfquote in absoluten und prozentualen Zahlen gegenübergestellt. Die genauen Zahlen können der Tabelle entnommen werden.

**Impfrate der Bewohner/innen der PWH GGZ & Mieter/innen des Betreuten
Wohnens**

	Saison 2017/2018			Saison 2018/2019		
	Geimpfte Personen	gesamt	Prozentualer Anteil	Geimpfte Personen	gesamt	Prozentualer Anteil
PWH GGZ gesamt	22	377	6%	71	371	19%
PWH AR	6	96	6%	25	93	27%
PWH PR	4	94	4%	24	104	23%
PWH EH	9	90	10%	10	86	12%
SR RS	3	97	3%	12	88	14%
Betreutes Wohnen Oeverseepark	12	32	38%	11	24	46%

Tabelle 2 Impfrate der Bewohner/innen der PWH GGZ & Mieter/innen des Betreuten Wohnens

Um die Impfrate besser visualisieren zu können, werden die Daten der obigen Tabelle in einem Balkendiagramm dargestellt. In diesem Diagramm werden die Saison 2017/2018 (rot) und die Saison 2018/2019 (grün) nebeneinander dargestellt, um eine bessere Vergleichbarkeit zu ermöglichen.

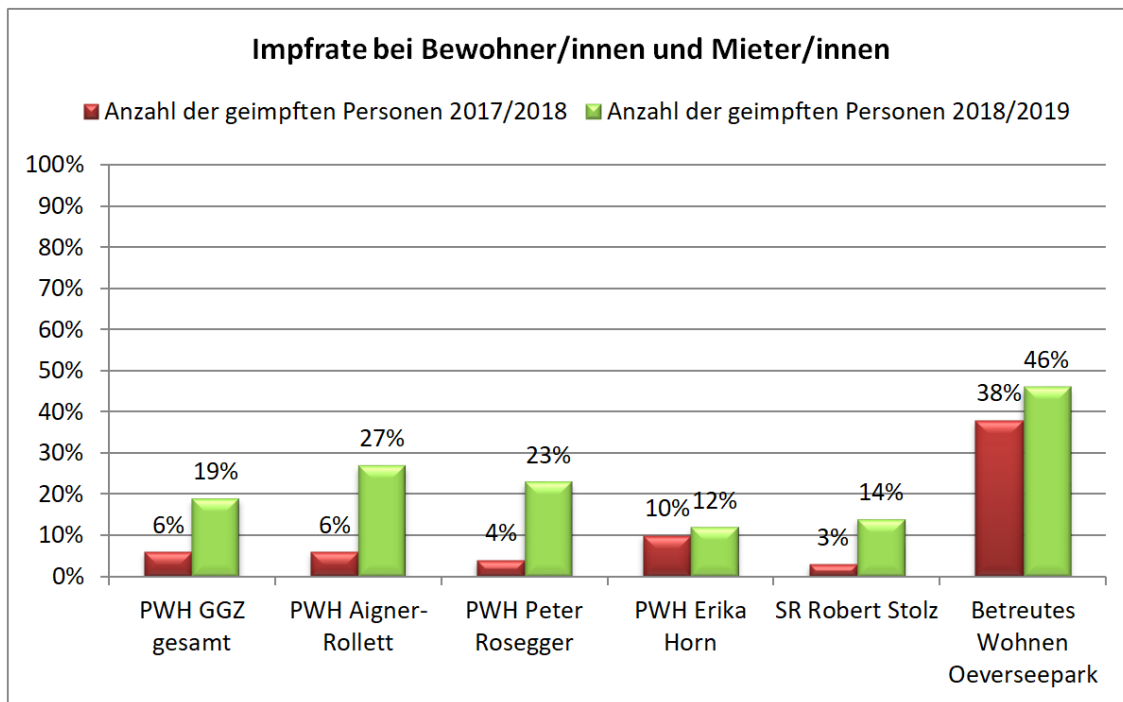


Abbildung 6 Impfrate bei Bewohner/innen und Mieter/innen. In diesem Balkendiagramm werden die Saisonen 2017/2018 und 2018/2019 gegenüber gestellt.

3.2.2 Personal

Im Jänner (KW 2) 2018 wurden, ebenfalls für die Saison 2017/2018, parallel zu den Daten der Bewohner/innen und Mieter/innen auch die Daten der Mitarbeiter/innen in den jeweiligen Pflegeeinrichtungen erhoben. Den Angaben zufolge waren zu dieser Zeit 1% (3/234) Mitarbeiter/innen in den PWH GGZ und 0% (0/5) im Betreuten Wohnen geimpft.

In der Saison 2018/2019 wurden dieselben Daten zur Durchimpfungsrate an den einzelnen Standorten erhoben. Zu diesem Zeitpunkt waren 20% (46/233) der Mitarbeiter/innen der PWH GGZ und 0% (0/4) der Mitarbeiter/innen des Betreuten Wohnens geimpft. Die Impfraten variieren zwischen den einzelnen Standorten zum Teil stark. Wie bei den Bewohner/innen und Mieter/innen wurde auch beim Personal eine prozentuale Steigerung aus den bestehenden Daten berechnet. Beim Personal kam zu einer Steigerung der Impfquote um 1900%. Aus der folgenden Tabelle können die genauen Daten der einzelnen Standorte abgeleitet werden.

Impfrate der Mitarbeiter/innen der PWH GGZ und des Betreuten Wohnens

	Saison 2017/2018			Saison 2018/2019		
	Geimpfte Personen	gesamt	Prozentualer Anteil	Geimpfte Personen	gesamt	Prozentualer Anteil
PWH GGZ gesamt	3	234	1%	46	233	20%
PWH AR	1	62	2%	19	55	35%
PWH PR	0	59	0%	9	66	14%
PWH EH	1	48	2%	12	52	23%
SR RS	1	65	2%	6	60	10%
Betreutes Wohnen Oeerseepark	0	5	0%	0	4	0%

Tabelle 3 Impfrate der Mitarbeiter/innen der PWH GGZ und des Betreuten Wohnens.

Für eine bessere Visualisierung der Impfrate werden die Daten der obigen Tabelle wie im vorangegangenen Kapitel in ein Balkendiagramm eingefügt. Die Impfrate der Mitarbeiter/innen der Saisonen 2017/2018 (rot) und 2018/2019 (grün) werden im gleichen Diagramm zur besseren Vergleichbarkeit dargestellt.

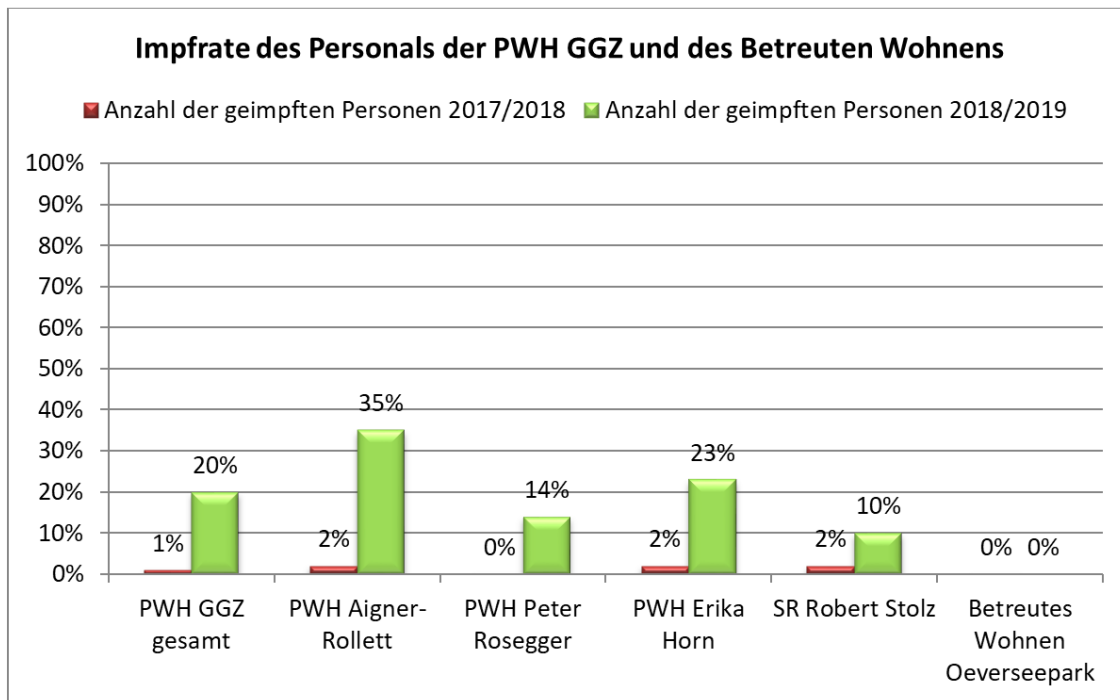


Abbildung 7 Impfrate des Personals der PWH GGZ und des Betreuten Wohnens. In diesem Balkendiagramm werden die Saisonen 2017/2018 und 2018/2019 gegenüber gestellt.

3.2.3 Chi-Quadrat-Test

Der Chi-Quadrat-Test wurde verwendet, um die Saisonen 2017/2018 und 2018/2019 statistisch miteinander vergleichen zu können. Es wurden zwei voneinander unabhängige Tests berechnet, wobei einer für die Bewohner/innen und Mieter/innen und der zweite für das Personal durchgeführt wurden. Der Vergleich der erwarteten mit der beobachteten Impfrate brachte sowohl für die Bewohner/innen und Mieter/innen als auch für das Personal ein statistisch signifikantes Ergebnis, da bei beiden Berechnungen $p < 0,001$ war.

Aus diesem Grund kann die Nullhypothese (H_0), dass es zwischen den beiden Saisonen keinen signifikanten Unterschied gibt, verworfen werden. Folglich kann die Alternativhypothese (H_1), dass es einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Saisonen gibt, angenommen werden.

3.3 Motive bzw. „Hemmgründe“ gegenüber der Influenzaimpfung

3.3.1 Bewohner/innen und Mieter/innen

Die notwendigen Informationen wurden mit Hilfe eines Fragebogens erhoben. Die Fragebögen dieser Personengruppe zielten lediglich darauf ab, die Hemmgründe für die Nichtinanspruchnahme in Erfahrung zu bringen. Motive für die Inanspruchnahme wurden nicht erfragt. Insgesamt nahmen 107 Bewohner/innen der PWH GGZ und 24 Mieter/innen aus dem Betreuten Wohnen freiwillig teil. Die insgesamt 131 Personen werden in einem gemeinsamen Kreisdiagramm zusammengefasst und dargestellt.

Sowohl die Bewohner/innen als auch die Mieter/innen gaben mit einem hohen Prozentsatz an, dass sie keine Gelegenheit hatten sich impfen zu lassen. Was die genauen Gründe dafür sind, wurde nicht näher erläutert. Es geht deutlich hervor, dass unter dieser Personengruppe eine gewisse Skepsis gegenüber der Wirksamkeit besteht. Aber nicht nur ein Misstrauen gegenüber der Influenzaimpfung alleine, sondern auch Impfungen im Allgemeinen. Auch hier wurden die Gründe für das bestehende Misstrauen nicht näher erläutert. Impfungsassoziierte Nebenwirkungen sowie die Angst vor Nadeln wurden auch als Gründe angegeben. Unter dem Punkt „andere Gründe“ wurden unterschiedlichste Punkte wie z.B. fortgeschrittenes Lebensalter, Arztwechsel, zu wenig Informationen, etc. angegeben.

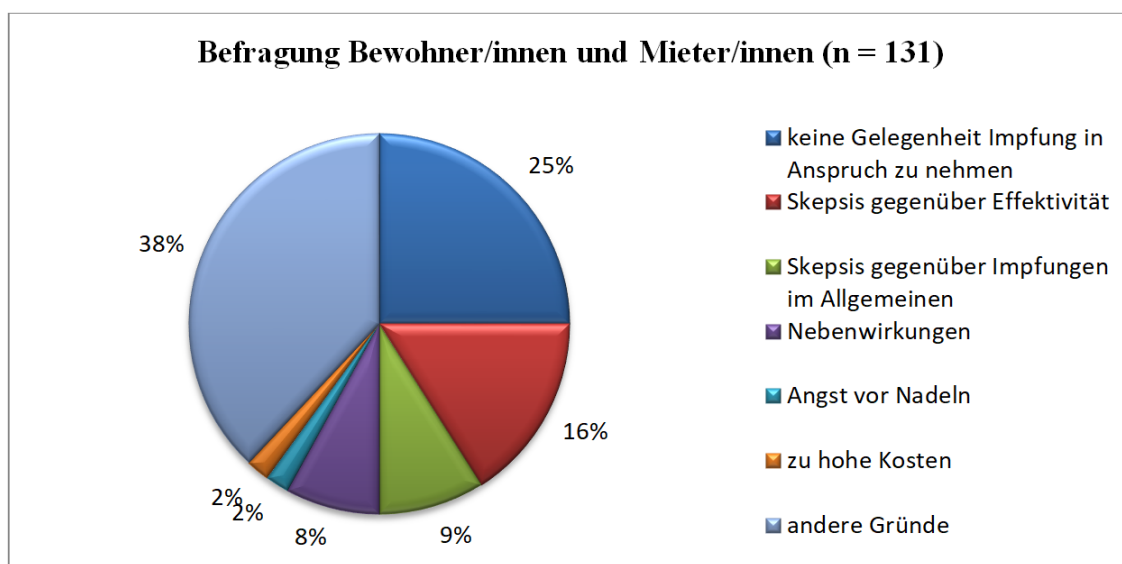


Abbildung 8 Befragung Bewohner/innen und Mieter/innen (n = 131). In diesem Kreisdiagramm werden die Hemmgründe gegenüber der Influenzaimpfung anteilmäßig dargestellt.

3.3.2 Personal

Mit Hilfe von Fragebögen wurden sowohl die Motive als auch die Hemmgründe für die Inanspruchnahme bzw. Nichtinanspruchnahme der Impfung beim Personal erfragt. An der Befragung haben 102 Mitarbeiter/innen (43%) teilgenommen.

3.3.2.1 Motive für die Impfung

Von diesen 102 Personen gaben alle (100%) den Eigenschutz als ihr Hauptmotiv an. Als weitere wichtige Motive wurden der Schutz der Bewohner/innen und Mieter/innen, eine Impfpflicht von einer anderen Person, Vermeidung eines Krankenstandes sowie der Schutz des persönlichen Umfeldes angegeben. Rund 32% nannten „andere Gründe“ für die Inanspruchnahme, die allerdings nicht weiter erläutert wurden.

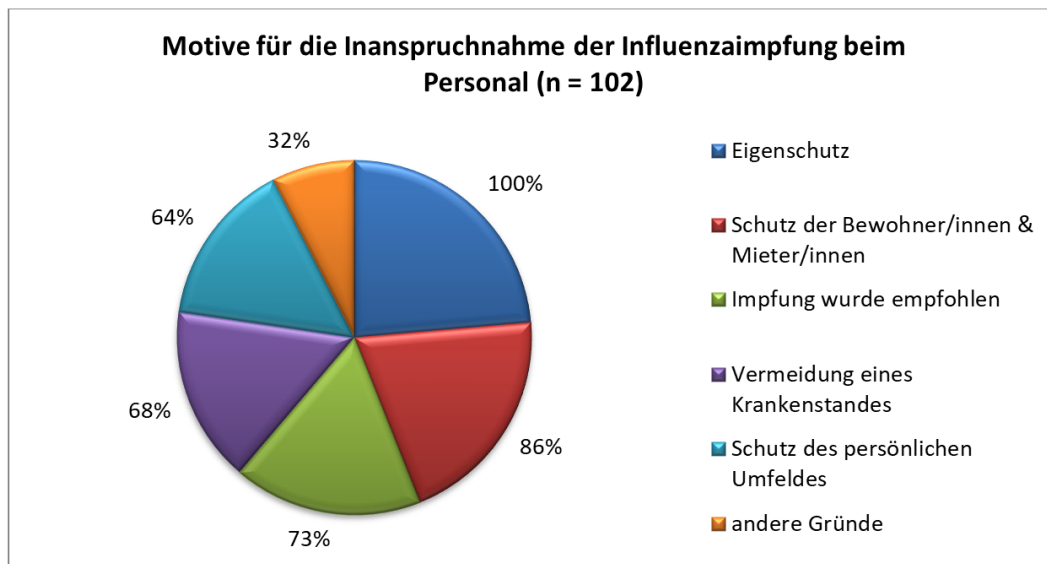


Abbildung 9 Motive für Inanspruchnahme der Influenzaimpfung Personal (n = 102). In diesem Kreisdiagramm werden die Motive anteilmäßig dargestellt.

3.3.2.2 Hemmgründe

Das Personal gab im Vergleich zu den Bewohner/innen und Mieter/innen sehr ähnliche Gründe für die Nichtinanspruchnahme der Impfung an, allerdings mit unterschiedlicher prozentualer Gewichtung. Als größter Kontrapunkt gegenüber der Influenzaimpfung gilt die Skepsis bezüglich der Effektivität der Impfung im Vergleich zum Risiko-Nutzen-Verhältnis. An 2. Stelle steht mit einem Anteil von 16% die Skepsis gegenüber Pharmakonzernen. Einige der Befragten vermuten, dass Impfungen von Pharmakonzernen bewusst gesteuert und angepriesen werden, um daraus einen für die Pharmafirma höheren Profit zu schlagen.

Weitere Gründe wie Nebenwirkungen, allgemeine Skepsis gegenüber Impfungen, Angst vor Nadeln und nicht näher erläuterte Gründe decken sich mit denen der Bewohner/innen und Mieter/innen. Um die prozentuale Verteilung der Hemmgründe besser darzustellen, werden die Prozentsätze im folgenden Kreisdiagramm dargestellt.

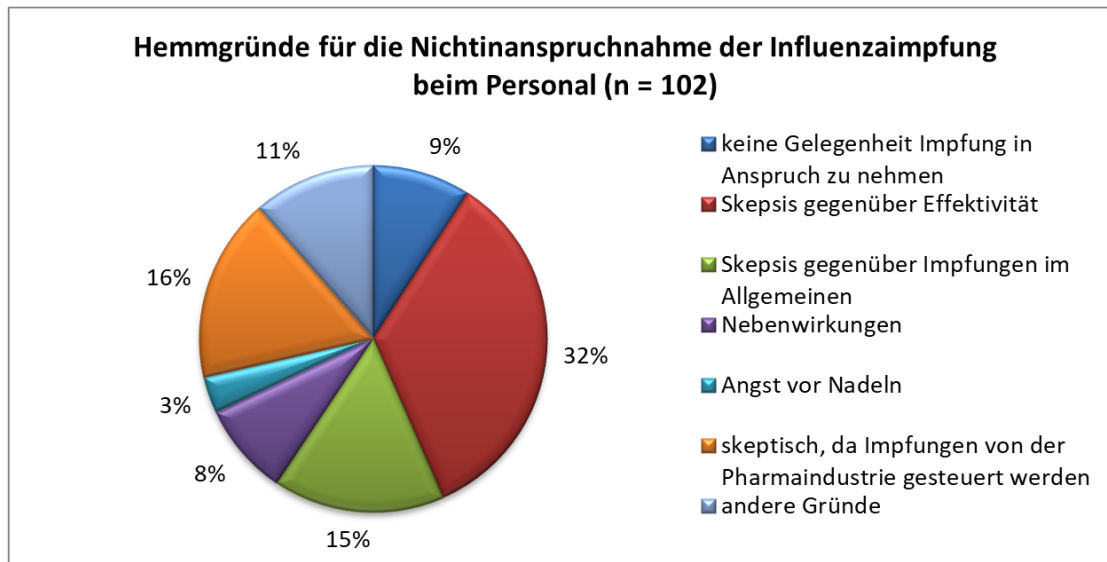


Abbildung 10 Hemmgründe für die Nichtinanspruchnahme der Influenzaimpfung beim Personal (n = 102). In diesem Kreisdiagramm werden die Hemmgründe anteilmäßig dargestellt.

3.3.3 Welche Informationen wurden bewusst wahrgenommen?

Diese Daten wurden sowohl bei den Mitarbeiter/innen als auch bei den Bewohner/innen und Mieter/innen mit denselben Fragebögen erhoben wie die bereits oben erwähnten Motive und Hemmgründe. Aus diesem Grund ist die Anzahl der Teilnehmer/innen dieselbe.

Rund 90% der befragten Mitarbeiter/innen wurden aufgrund des Personals vor Ort und der zahlreichen Plakate auf die Initiative aufmerksam. Durch die kostenlose Impfkation wurden knapp 80% auf die laufenden Maßnahmen aufmerksam gemacht. Weitere Informationen wurden durch Informationsschreiben, Pappfiguren und Informationsveranstaltungen wahrgenommen.

Die Bewohner/innen und Mieter/innen nahmen die Informationen hauptsächlich durch das Personal, den Hausarzt, durch Informationsveranstaltungen und durch Plakate wahr. Zusätzlich dazu wurden noch Informationsschreiben und Pappfiguren genannt.

4 Diskussion

Jährlich erkranken schätzungsweise 5% - 15% der Bevölkerung an der Grippe. Generell ist bekannt, dass Personen ≥ 65 . Lebensjahr, vor allem jene mit Komorbiditäten, zur Risikopopulation bezüglich einer Influenzainfektion mit Komplikationen gezählt werden. Ein komplikationsreicher Verlauf geschieht in den meisten Fällen auf Basis der Nichtinanspruchnahme der saisonalen Influenzaimpfung. Aus diesem Grund ist die Bestrebung vor allem Risikopatienten/innen einer jährlichen Immunisierung in Form einer Impfung zu unterziehen, da sie die wichtigste und kosteneffektivste Präventionsmaßnahme gegen eine Influenzaerkrankung ist.

4.1 Interpretation der Ergebnisse

Die durchgeführte Pilotstudie setzte sich zum Ziel, die Bewohner/innen, Mieter/innen und das Personal von den PWH der GGZ gegenüber der Inanspruchnahme der Impfung zu sensibilisieren. Stein des Anstoßes für die Studie war eine in der Saison 2017/2018 durchgeführte Datenerhebung, die eine erschreckend niedrige Impfquote zeigte. Während bei den Bewohner/innen und Mieter/innen die Impfquote zwischen 6% - 38% (abhängig vom Standort des Pflegewohnheimes) lag, war sie beim Personal derselben Einrichtung bei 0% - 2%. Daraufhin wurden Interventionsmaßnahmen eingeleitet, die die Impfquote deutlich erhöhen sollten.

Die Ergebnisse der Saison 2018/2019 zeigten im Allgemeinen einen Anstieg der Impfquote, was natürlich dafür spricht, dass die Interventionsmaßnahmen ihre Wirkung gezeigt haben. Nichtsdestotrotz fiel das Ergebnis vor allem beim Personal zum Teil enttäuschend aus. Während es bei den Bewohner/innen und Mieter/innen zu einem Anstieg der Impfquote auf 12% - 46% gekommen ist, lag das Ergebnis des Personals zwischen 0% - 35%. Bei den, in den einzelnen Pflegewohnheimen und dem Betreuten Wohnen, durchgeführten Informations- & Motivationsveranstaltungen war die Offenheit der Mitarbeiter/innen gegenüber der Impfung unterschiedlich. Im Pflegewohnheim Aigner-Rollett ist die Grippeimpfung, mit insgesamt 35% geimpften Mitarbeiter/innen am stärksten in Anspruch genommen worden. In den übrigen PWH der GGZ schwankt die Zahl zwischen 10% - 24%. Im Betreuten Wohnen am Oeverseepark konnten die Interventionsmaßnahmen keine Meinungsänderung erzielen und damit ist die Impfquote bei 0% geblieben. Mögliche Ursache für einen derartigen Unterschied zwischen den einzelnen Pflegewohnheimen könnten auf unterschiedlich gute persönliche Kontakte innerhalb des Hygieneteams zurückgeführt werden. Dies kann

allerdings nur vermutet werden. Abgesehen davon zeigen die erhobenen Daten, dass die Skepsis gegenüber Impfungen durch Informationsveranstaltungen nur gering gesenkt werden konnte, was den verhaltenen Anstieg der Impfrate zusätzlich erklären könnte. Nichtsdestotrotz zeigten die Interventionsmaßnahmen ihre Wirkung und es war ein signifikanter Anstieg der Impfrate zu verzeichnen. Positiv hervorzuheben ist, dass vor allem die kostenlose Impfkation und die zahlreichen Plakate Mitarbeiter/innen dazu bewegt haben sich einer Impfung zu unterziehen.

Die Ergebnisse der Bewohner/innen und Mieter/innen fielen im Allgemeinen erfreulicher aus als jene des Personals. Bei allen Standorten kam es zu einer Steigerung der Impfrate, allerdings auch hier nicht so stark wie erhofft. Bis auf eine Ausnahme ähnelt die prozentuale Steigerung der einzelnen Standorte der des Personals bei direktem Vergleich der Balkendiagramme deutlich. Das PWH Aigner-Rollett hat im Vergleich zu anderen PWH und der SR die höchste Impfrate mit 27% erreicht. Die beiden anderen PWH und die SR steigerten die Impfrate auf 12% - 23%. Besonders auffallend ist der vergleichsweise hohe Prozentsatz des Betreuten Wohnens am Oeverseepark. Die Impfrate konnte dort auf 46% gesteigert werden und liegt damit deutlich vor allen anderen. Zurückzuführen ist das hauptsächlich auf die Aufklärung durch den hausärztlichen Dienst und des Personals vor Ort.

4.2 Vergleich mit internationalen Studien

In internationalen Datenbanken finden sich zahlreiche vergleichbare Studien. Diese zielen auch auf eine Senkung der Mortalität bei Bewohner/innen von Pflegeeinrichtungen ab, indem sie die Impfrate beim Personal und bei den Bewohner/innen erhöhen. Somit sind die primären und sekundären Zielgrößen im Vergleich zur Pilotstudie der GGZ dieselben. Sie unterscheiden sich allerdings hinsichtlich des Stichprobenumfangs und der Dauer der Studie. In den folgenden Zeilen werden 3, mit unserer Pilotstudie, vergleichbare Studien kurz beschrieben:

Eine brasilianische Studie aus dem Jahr 2019 testete 185 Personen >60 Jahren, um die Beweg- und Hemmgründe für Inanspruchnahme der Influenzaimpfung zu ermitteln. Das Hauptmotiv der Personen war, dass sie die Impfung, ohne weitere Begründung, einfach nicht in Anspruch nehmen wollten bzw. darauf vergessen haben. Von diesen 185 Personen ließen sich 71,9% impfen. Davon beklagt sich rund ein Fünftel der Geimpften über Atemnot, Unwohlsein, lokale Schwellung und Rötung. (104)

Eine amerikanische retrospektive Kohortenstudie aus dem Jahr 2009 beschäftigte sich mit dem Effekt der Impfung auf die Hospitalisierung und Mortalität von Bewohner/innen von Pflegeheimen. Die 9 Jahre andauernde Studie inkludierte rund 1 Millionen Langzeitbewohner/innen von Pflegeheimen. Der Zusammenhang zwischen dem passenden Impferum und der Reduktion der Hospitalisierungs- und Mortalitätsrate konnte beim Typ A/H3N2 am stärksten nachgewiesen werden. Das Resultat der Studie ergab, dass ein 50%iger Anstieg, bezüglich der Übereinstimmung von Impferum mit dem Influenza Typ A/H3N2 (<25% auf >75%) die Mortalität um 2% und die Hospitalisierung um 4,2% senken konnte. (105)

Eine weitere, aus Frankreich stammende, Studie aus dem Jahr 2009 untersuchte den Zusammenhang zwischen der Impfrate des Personals von Pflegeheimen und der Mortalitätsrate von Pflegeheimbewohner/innen. Das Ergebnis der Studie zeigte, dass bei einer Impfrate von rund 70% die Mortalitätsrate bei den Bewohner/innen um 20% niedriger ist. Zusätzlich dazu war die Zahl der Influenza ähnlichen Symptome um 31% und die Zahl der Krankenstände seitens des Personals um 42% niedriger. Die Influenza assoziierten Hospitalisierungen konnten allerdings nicht signifikant gesenkt werden. (106)

4.3 Limitationen der Studie

Die Grenzen der Wertbarkeit der Daten liegen seitens der Bewohner/innen, Mieter/innen und des Personals an der Teilnahmebereitschaft der Befragung bezüglich der Gründe für die Nichtinanspruchnahme einer Impfung. An der Onlineumfrage für das Personal der PWH GGZ nahmen ca. 30% und für das Personal des Betreuten Wohnens 60% teil. Bei der Befragung der Bewohner/innen mittels Fragebögen nahmen 37% und bei den Mieter/innen 71% teil. Die hohe Teilnehmerzahl beim Betreuten Wohnen lässt sich auf die vergleichsweise geringe Personalzahl (insgesamt 5) und Mieter/innenzahl (insgesamt 45) zurückführen.

In der Saison 2017/2018 gab es nur einen Fall einer Influenzaerkrankung mit Todesfolge, in der Saison 2018/2019 keinen einzigen. Aufgrund der geringen Anzahl sind keine Rückschlüsse auf eine Reduktion der Krankheitsfälle möglich.

4.4 Ausblick und zukünftige Maßnahmen

In Zukunft werden weiterhin intensivierete Maßnahmen notwendig sein, um auf die Wichtigkeit der Influenzaprävention hinzuweisen. Das langfristige Ziel ist es, Influenza assoziierte Krankenhauseinweisungen, Morbidität und Mortalität zu senken.

Im speziellen Fall der GGZ werden die Maßnahmen zur Prävention (z.B. Händehygiene) und zur Verhinderung der Übertragung der Erkrankung sowie zur Steigerung der Impfrate fortgeführt werden. Aus den in der Saison 2018/2019 gewonnen Erkenntnissen, werden die Maßnahmen für den Herbst 2019 adaptiert.

Für die Mitarbeiter/innen werden mehr Impftermine vor Ort ermöglicht werden, es werden mehr Pappfiguren aufgestellt und mehr Informationsveranstaltungen abgehalten, um die Motivation im Team zu steigern. Auf Ebene der Bewohner/innen sollen folgende Schritte gesetzt werden: mehr Informationen für die Bewohner/innen, aber auch deren Angehörige (z.B. Herbstfest), Infoveranstaltung in laienhafter Sprache, mehr Werbung in den Wohngemeinschaften. Darüber hinaus sollen die Roten Nasen Clowndoctors miteinbezogen werden.

5 Schlussfolgerung

Mit dieser Pilotstudie konnte gezeigt werden, dass die gesetzten Interventionsmaßnahmen zu einem statistisch signifikanten Anstieg der Impfrate bei den Bewohner/innen, Mieter/innen und dem Personal führten. Um das positive Ergebnis auch in den folgenden Saisonen ausbauen zu können, müssen noch weitere Adaptierungen erfolgen. Langfristig soll die Impfrate derartig gesteigert werden, dass das Risiko für eine Influenzaerkrankung verschwindend gering wird.

Abschließend ist zu erwähnen, dass jede Person ≥ 65 Jahren bzw. jede Person, die in einem Pflegewohnheim wohnt und auch jede/r Mitarbeiter/in einer Pflegeeinrichtung die Impfung in Anspruch nehmen soll. Sie ist die einfachste, sicherste und kosteneffektivste Präventionsmaßnahme und ist als einziges in der Lage einen komplikationsreichen Verlauf bei Influenzaerkrankung zu verhindern.

6 Literaturverzeichnis

- (1) European Centre for Disease Prevention and Control. Factsheet about seasonal influenza. Available at: <https://ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/facts/factsheet>. Accessed 05. März 2019.
- (2) Centres for Disease Control and Prevention. Influenza (Flu) viruses. 13. August 2018; Available at: <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/index.htm>. Accessed 02. März 2019.
- (3) Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, Peiris M, Kedzierska K, Doherty PC, et al. Influenza. Nature Reviews Disease Primers 2018 06/28;4(1):3.
- (4) Haas W. Influenza Prävention, Diagnostik, Therapie und öffentliche Gesundheit. 1st ed. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2009.
- (5) Centers for Disease Control and Prevention's Public Health Image Library (PHIL). File:Influenza virus particle 8430 lores.jpg. 07. Februar 2019; Available at: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=752126>. Accessed 24. Juli 2019.
- (6) Darja Süßbier © Interpharma. Aufbau des Influenza Virus. Available at: <https://biotechlerncenter.interpharma.ch/lerncenter/4315-2-aufbau-des-influenza-virus>. Accessed 24. Juli 2019.
- (7) Centres for Disease Control and Prevention. Types of Influenza Viruses. 27. September 2017; Available at: <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>. Accessed 27. Februar 2019.
- (8) Webster RG, Wright SM, Castrucci MR, Bean WJ, Kawaoka Y. Influenza--a model of an emerging virus disease. Intervirology 1993;35(1-4):16-25.
- (9) Centres for Disease Control and Prevention. How the Flu Virus can change: "drift" and "shift". 27. September 2017; Available at: <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/change.htm>. Accessed 28. Februar 2019.
- (10) Su WJ, Shao PL, Liu MT, Liu DP, Huang KC, Chang LY, et al. Low seroprotection against preseasonal influenza local strains in children might predict the upcoming epidemic influenza strains. Clin Infect Dis 2010 Jul 15;51(2):171-176.
- (11) Centres for Disease Control and Prevention. The Flu Season. 12. Juli 2018; Available at: <https://www.cdc.gov/flu/about/season/flu-season.htm>. Accessed 01. März 2019.
- (12) European Centre for Disease Prevention and Control. Influenza in Europe, summary of the season 2017-18. Available at: <https://ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/season-2017-18>. Accessed 28. Februar 2019.
- (13) European Centre for Disease Prevention and Control. Influenza in Europe. Available at: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/images/flu-infographic_2019_week20.png. Accessed 24. Juli 2019.

- (14) Centres for Disease Control and Prevention. How Flu Spreads. 27. August 2018; Available at: <https://www.cdc.gov/flu/about/disease/spread.htm>. Accessed 04. März 2019.
- (15) Centres for Disease Control and Prevention. People at High Risk of Developing Serious Flu - Related Complications. 27. August 2018; Available at: https://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm. Accessed 01. März 2019.
- (16) Centres for Disease Control and Prevention. People 65 Years and Older & Influenza. Available at: <https://www.cdc.gov/flu/about/disease/65over.htm>. Accessed 01. März 2019.
- (17) Raphael Dolin M. Clinical manifestations of seasonal influenza in adults. Februar 2019; Available at: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-seasonal-influenza-in-adults?search=Influenza%20clinical%20manifestation%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Accessed 06. März 2019.
- (18) Lau LL, Cowling BJ, Fang VJ, Chan KH, Lau EH, Lipsitch M, et al. Viral shedding and clinical illness in naturally acquired influenza virus infections. *J Infect Dis* 2010 May 15;201(10):1509-1516.
- (19) Nicholson KG. Clinical features of influenza. *Semin Respir Infect* 1992 Mar;7(1):26-37.
- (20) Dolin R. Influenza: current concepts. *Am Fam Physician* 1976 Sep;14(3):72-77.
- (21) KILBOURNE ED, LOGE JP. Influenza A prime: a clinical study of an epidemic caused by a new strain of virus. *Ann Intern Med* 1950 Aug;33(2):371-379.
- (22) Cohen YZ DR. Influenza. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al (Eds), editor. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw Hill Book Company; 2015. p. 1209-1209.
- (23) Hall WJ, Douglas RG, Jr, Hyde RW, Roth FK, Cross AS, Speers DM. Pulmonary mechanics after uncomplicated influenza A infection. *Am Rev Respir Dis* 1976 Feb;113(2):141-148.
- (24) Matsuno O, Kataoka H, Takenaka R, Okubo F, Okamoto K, Masutomo K, et al. Influence of age on symptoms and laboratory findings at presentation in patients with influenza-associated pneumonia. *Arch Gerontol Geriatr* 2009 Sep-Oct;49(2):322-325.
- (25) Elbadawi LI, Talley P, Rolfes MA, Millman AJ, Reisdorf E, Kramer NA, et al. Non-mumps Viral Parotitis During the 2014-2015 Influenza Season in the United States. *Clin Infect Dis* 2018 Aug 1;67(4):493-501.
- (26) Rolfes MA, Millman AJ, Talley P, Elbadawi LI, Kramer NA, Barnes JR, et al. Influenza-Associated Parotitis During the 2014-2015 Influenza Season in the United States. *Clin Infect Dis* 2018 Aug 1;67(4):485-492.
- (27) Centres for Disease Control and Prevention. Flu Complications. 26. Februar 2019; Available at: <https://www.cdc.gov/flu/consumer/symptoms.htm>. Accessed 06. März 2019.

- (28) MARTIN CM, KUNIN CM, GOTTLIEB LS, BARNES MW, LIU C, FINLAND M. Asian influenza A in Boston, 1957-1958. I. Observations in thirty-two influenza-associated fatal cases. *AMA Arch Intern Med* 1959 Apr;103(4):515-531.
- (29) Lyytikäinen O, Hoffmann E, Timm H, Schweiger B, Witte W, Vieth U, et al. Influenza A outbreak among adolescents in a ski hostel. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998 Feb;17(2):128-130.
- (30) Peltola VT, Murti KG, McCullers JA. Influenza virus neuraminidase contributes to secondary bacterial pneumonia. *J Infect Dis* 2005 Jul 15;192(2):249-257.
- (31) Wolter N, Tempia S, Cohen C, Madhi SA, Venter M, Moyes J, et al. High nasopharyngeal pneumococcal density, increased by viral coinfection, is associated with invasive pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis* 2014 Nov 15;210(10):1649-1657.
- (32) Schwarzmans SW, Adler JL, Sullivan RJ, Jr, Marine WM. Bacterial pneumonia during the Hong Kong influenza epidemic of 1968-1969. *Arch Intern Med* 1971 Jun;127(6):1037-1041.
- (33) Bisno AL, Griffin JP, Van Epps KA, Niell HB, Rytel MW. Pneumonia and Hong Kong influenza: a prospective study of the 1968-1969 epidemic. *Am J Med Sci* 1971 May;261(5):251-263.
- (34) Dietzman DE, Schaller JG, Ray CG, Reed ME. Acute myositis associated with influenza B infection. *Pediatrics* 1976 Feb;57(2):255-258.
- (35) Dell KM, Schulman SL. Rhabdomyolysis and acute renal failure in a child with influenza A infection. *Pediatr Nephrol* 1997 Jun;11(3):363-365.
- (36) Cunningham E, Kohli R, Venuto RC. Influenza-associated myoglobinuric renal failure. *JAMA* 1979 Nov 30;242(22):2428-2429.
- (37) Ison MG, Campbell V, Rembold C, Dent J, Hayden FG. Cardiac findings during uncomplicated acute influenza in ambulatory adults. *Clin Infect Dis* 2005 Feb 1;40(3):415-422.
- (38) Paddock CD, Liu L, Denison AM, Bartlett JH, Holman RC, DeLeon-Carnes M, et al. Myocardial injury and bacterial pneumonia contribute to the pathogenesis of fatal influenza B virus infection. *J Infect Dis* 2012 Mar 15;205(6):895-905.
- (39) Warren-Gash C, Hayward AC, Hemingway H, Denaxas S, Thomas SL, Timmis AD, et al. Influenza infection and risk of acute myocardial infarction in England and Wales: a CALIBER self-controlled case series study. *J Infect Dis* 2012 Dec 1;206(11):1652-1659.
- (40) Warren-Gash C, Bhaskaran K, Hayward A, Leung GM, Lo SV, Wong CM, et al. Circulating influenza virus, climatic factors, and acute myocardial infarction: a time series study in England and Wales and Hong Kong. *J Infect Dis* 2011 Jun 15;203(12):1710-1718.
- (41) IMD Institut für medizinische Diagnostik. Autoantikörperdiagnostik bei Dermato- und Polymyositiden. Available at: <https://www.imd->

berlin.de/fachinformationen/diagnostikinformationen/myositis-autoantikoerperbestimmung-bei-dermato-und-polymyositiden.html. Accessed 13. März 2019.

(42) Sivadon-Tardy V, Orlikowski D, Porcher R, Sharshar T, Durand MC, Enouf V, et al. Guillain-Barre syndrome and influenza virus infection. *Clin Infect Dis* 2009 Jan 1;48(1):48-56.

(43) Vellozzi C, Iqbal S, Broder K. Guillain-Barre syndrome, influenza, and influenza vaccination: the epidemiologic evidence. *Clin Infect Dis* 2014 Apr;58(8):1149-1155.

(44) Tolan RW, Jr. Toxic shock syndrome complicating influenza A in a child: case report and review. *Clin Infect Dis* 1993 Jul;17(1):43-45.

(45) Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis* 2019 Mar 5;68(6):e1-e47.

(46) Centres for Disease Control and Prevention. Information for Clinicians on Rapid Diagnostic Testing for Influenza. Available at: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/rapidclin.htm>. Accessed 07. März 2019.

(47) Ison MG. Contemporary Influenza Diagnostics: Renewed Focus on Testing Patients. *Ann Intern Med* 2017 Sep 19;167(6):438-439.

(48) Centres for Disease Control and Prevention. Rapid Influenza Diagnostic Tests. 18. Jänner 2017; Available at: https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/clinician_guidance_ridt.htm. Accessed 08. März 2019.

(49) Centres for Disease Control and Prevention. New CDC-Developed Diagnostic Lab Test for Flu Approve. Available at: https://www.cdc.gov/media/releases/2011/p0902_diag_lab.html?s_cid=2011_p0902_diag_lab.htm. Accessed 11. März 2019.

(50) Merckx J, Wali R, Schiller I, Caya C, Gore GC, Chartrand C, et al. Diagnostic Accuracy of Novel and Traditional Rapid Tests for Influenza Infection Compared With Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2017 Sep 19;167(6):394-409.

(51) Chartrand C, LeeFlang MM, Minion J, Brewer T, Pai M. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012 Apr 3;156(7):500-511.

(52) Merckx J, Wali R, Schiller I, Caya C, Gore GC, Chartrand C, et al. Diagnostic Accuracy of Novel and Traditional Rapid Tests for Influenza Infection Compared With Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2017 Sep 19;167(6):394-409.

(53) Centres for Disease Control and Prevention. Overview of Influenza Testing Methods. 04. März 2019; Available at: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/rapidclin.htm>. Accessed 08. März 2019.

- (54) Centres for Disease Control and Prevention. Flu Treatment. 24. Jänner 2019; Available at: <https://www.cdc.gov/flu/consumer/treatment.htm>. Accessed 11. März 2019.
- (55) Heo YA. Baloxavir: First Global Approval. *Drugs* 2018 Apr;78(6):693-697.
- (56) Xofluza (baloxavir marboxil) tablets, for oral use, prescribing information. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210854s000lbl.pdf. Accessed 11. März 2019.
- (57) U.S. Food & Drug Administration. FDA approves new drug to treat influenza. 24. Oktober 2018; Available at: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm624226.htm>. Accessed 11. März 2019.
- (58) Unabhängige pharmazeutische Informationen für Wissenschaft und Praxis der Deutschen Apotheker Zeitung. FDA lässt neues Mittel gegen Grippe zu. Available at: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2018/10/25/fda-laesst-baloxavir-in-xofluza-zu/chapter:2>. Accessed 11. März 2019.
- (59) Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, Lee N, de Jong MD, Hurt AC, et al. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. *N Engl J Med* 2018 Sep 6;379(10):913-923.
- (60) Centres for Disease Control and Prevention. Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians. 27. Dezember 2018; Available at: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>. Accessed 11. März 2019.
- (61) Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Wailoo A, Turner D, Nicholson KG. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2003 Jun 7;326(7401):1235.
- (62) Gaglia MA, Jr, Cook RL, Kraemer KL, Rothberg MB. Patient knowledge and attitudes about antiviral medication and vaccination for influenza in an internal medicine clinic. *Clin Infect Dis* 2007 Nov 1;45(9):1182-1188.
- (63) Centres for Disease Control and Prevention. Information on Rapid Molecular Assays, RT-PCR, and Other Molecular Assays for Diagnosis of Influenza Virus Infection. 04. März 2019; Available at: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/molecular-assays.htm>. Accessed 11. März 2019.
- (64) Fry AM, Goswami D, Nahar K, Sharmin AT, Rahman M, Gubareva L, et al. Efficacy of oseltamivir treatment started within 5 days of symptom onset to reduce influenza illness duration and virus shedding in an urban setting in Bangladesh: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2014 Feb;14(2):109-118.
- (65) Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin. 22. Februar 2016; Available at: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/07_16.pdf?__blob=publicationFile. Accessed 21. März 2019.

- (66) Roche. Fachinformation Tamiflu® 30 mg/45 mg/75 mg Hartkapseln. Jänner 2019; Available at: <https://www.roche.de/dok/Tamiflu-reg-Hartkapseln-fachinfo-0-na-attach.pdf>. Accessed 21. März 2019.
- (67) World Health Organization. Flu News Europe. 2019; Available at: <http://flunewseurope.org/>. Accessed 21. März 2019.
- (68) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Seasonal Flu Shot. 02. Oktober 2018; Available at: <https://www.cdc.gov/flu/about/qa/flushot.htm>. Accessed 27. März 2019.
- (69) Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2018-19 Influenza Season. MMWR Recomm Rep 2018 Aug 24;67(3):1-20.
- (70) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fluzone High-Dose Seasonal Influenza Vaccine. 19. Oktober 2018; Available at: https://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/qa_fluzone.htm. Accessed 27. März 2019.
- (71) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Flu Vaccine With Adjuvant. 18. Oktober 2018; Available at: <https://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/adjuvant.htm>. Accessed 27. März 2019.
- (72) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Intradermal Influenza (Flu) Vaccination. 31. Oktober 2018; Available at: https://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/qa_intradermal-vaccine.htm. Accessed 27. März 2019.
- (73) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Live Attenuated Influenza Vaccine [LAIV]. 08. Juni 2018; Available at: <https://www.cdc.gov/flu/about/qa/nasalspray.htm>. Accessed 27. März 2019.
- (74) Centres for Disease Control and Prevention. Selecting Viruses for the Seasonal Influenza Vaccine. 04. September 2018; Available at: <https://www.cdc.gov/flu/about/season/vaccine-selection.htm>. Accessed 15. März 2019.
- (75) Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz. Österreichischer Impfplan 2019. Jänner 2019; Available at: https://www.sozialministerium.at/cms/site/attachments/5/4/7/CH4062/CMS1546865142466/190211_impfplan_oesterreich_2019_web.pdf. Accessed 14. März 2019.
- (76) Centres for Disease Control and Prevention. How Influenza (Flu) Vaccines Are Made. 24. September 2018; Available at: <https://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/how-fluvaccine-made.htm>. Accessed 15. März 2019.
- (77) Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz. Empfehlung Influenza-Impfung ("Grippeimpfung") Saison 2018/2019. 10. Oktober 2018; Available at: https://www.sozialministerium.at/cms/site/attachments/0/0/6/CH4062/CMS1538134077648/empfehlung_zur_jaehrlichen_influenza-impfung-version_8.2.pdf. Accessed 14. März 2019.

- (78) Centres for Disease Control and Prevention. Vaccination: Who Should Do It, Who Should Not and Who Should Take Precautions. 24. September 2018; Available at: <https://www.cdc.gov/flu/protect/whoshouldvax.htm>. Accessed 14. März 2019.
- (79) Belongia EA, Kieke BA, Donahue JG, Greenlee RT, Balish A, Foust A, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccines varied substantially with antigenic match from the 2004-2005 season to the 2006-2007 season. *J Infect Dis* 2009 Jan 15;199(2):159-167.
- (80) Centres for Disease Control and Prevention. Vaccine Effectiveness - How Well Does the Flu Vaccine Works? 12. Oktober 2018; Available at: <https://www.cdc.gov/flu/about/qa/vaccineeffect.htm>. Accessed 18. März 2019.
- (81) Belongia EA. Beyond Antigenic Match: Moving Toward Greater Understanding of Influenza Vaccine Effectiveness. *J Infect Dis* 2017 Dec 19;216(12):1477-1480.
- (82) Skowronski DM, Chambers C, Sabaiduc S, De Serres G, Winter AL, Dickinson JA, et al. Beyond Antigenic Match: Possible Agent-Host and Immuno-epidemiological Influences on Influenza Vaccine Effectiveness During the 2015-2016 Season in Canada. *J Infect Dis* 2017 Dec 19;216(12):1487-1500.
- (83) Flannery B, Smith C, Garten RJ, Levine MZ, Chung JR, Jackson ML, et al. Influence of Birth Cohort on Effectiveness of 2015-2016 Influenza Vaccine Against Medically Attended Illness Due to 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) Virus in the United States. *J Infect Dis* 2018 Jun 20;218(2):189-196.
- (84) Flannery B, Zimmerman RK, Gubareva LV, Garten RJ, Chung JR, Nowalk MP, et al. Enhanced Genetic Characterization of Influenza A(H3N2) Viruses and Vaccine Effectiveness by Genetic Group, 2014-2015. *J Infect Dis* 2016 Oct 1;214(7):1010-1019.
- (85) Zimmerman RK, Nowalk MP, Chung J, Jackson ML, Jackson LA, Petrie JG, et al. 2014-2015 Influenza Vaccine Effectiveness in the United States by Vaccine Type. *Clin Infect Dis* 2016 Dec 15;63(12):1564-1573.
- (86) Belongia EA, Simpson MD, King JP, Sundaram ME, Kelley NS, Osterholm MT, et al. Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. *Lancet Infect Dis* 2016 Aug;16(8):942-951.
- (87) Belongia EA, Skowronski DM, McLean HQ, Chambers C, Sundaram ME, De Serres G. Repeated annual influenza vaccination and vaccine effectiveness: review of evidence. *Expert Rev Vaccines* 2017 Jul;16(7):1-14.
- (88) Rondy M, El Omeiri N, Thompson MG, Leveque A, Moren A, Sullivan SG. 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* 2017 Nov;75(5):381-394.
- (89) Wong K, Campitelli MA, Stukel TA, Kwong JC. Estimating influenza vaccine effectiveness in community-dwelling elderly patients using the instrumental variable analysis method. *Arch Intern Med* 2012 Mar 26;172(6):484-491.

- (90) Havers F, Sokolow L, Shay DK, Farley MM, Monroe M, Meek J, et al. Case-Control Study of Vaccine Effectiveness in Preventing Laboratory-Confirmed Influenza Hospitalizations in Older Adults, United States, 2010-2011. *Clin Infect Dis* 2016 Nov 15;63(10):1304-1311.
- (91) Fry AM, Kim IK, Reed C, Thompson M, Chaves SS, Finelli L, et al. Modeling the effect of different vaccine effectiveness estimates on the number of vaccine-prevented influenza-associated hospitalizations in older adults. *Clin Infect Dis* 2014 Aug 1;59(3):406-409.
- (92) Arriola C, Garg S, Anderson EJ, Ryan PA, George A, Zansky SM, et al. Influenza Vaccination Modifies Disease Severity Among Community-dwelling Adults Hospitalized With Influenza. *Clin Infect Dis* 2017 Oct 15;65(8):1289-1297.
- (93) Centres for Disease Control and Prevention. Get Vaccinated. 31. August 2018; Available at: <https://www.cdc.gov/flu/consumer/vaccinations.htm>. Accessed 14. März 2019.
- (94) Centres for Disease Control and Prevention. AMD Projects: Improving Influenza Vaccines. 22. März 2017; Available at: <https://www.cdc.gov/flu/weekly/amd-improving-flu-vaccines.htm>. Accessed 18. März 2019.
- (95) European Centre for Disease Prevention and Control. New Influenza vaccine developments. 2019; Available at: <https://ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/prevention-and-control/vaccines/vaccine-developments>. Accessed 18. Mrz 2017.
- (96) Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004 May;113(5):832-836.
- (97) Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006 Feb;117(2):391-397.
- (98) National Center for Immunization and Respiratory Diseases. General recommendations on immunization --- recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011 Jan 28;60(2):1-64.
- (99) Bergfors E, Trollfors B. Sixty-four children with persistent itching nodules and contact allergy to aluminium after vaccination with aluminium-adsorbed vaccines-prognosis and outcome after booster vaccination. *Eur J Pediatr* 2013 Feb;172(2):171-177.
- (100) Institute for Vaccine Safety Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. Potential Allergens in Vaccines per 0.5 mL dose. 04. Dezember 2018; Available at: <http://www.vaccinesafety.edu/components-Allergens.htm>. Accessed 04. April 2019.
- (101) Bierman CW, Shapiro GG, Pierson WE, Taylor JW, Foy HM, Fox JP. Safety of influenza vaccination in allergic children. *J Infect Dis* 1977 Dec;136 Suppl:S652-5.
- (102) Miller JR, Orgel HA, Meltzer EO. The safety of egg-containing vaccines for egg-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1983 Jun;71(6):568-573.

(103) Kelso JM, Cockrell GE, Helm RM, Burks AW. Common allergens in avian meats. *J Allergy Clin Immunol* 1999 Jul;104(1):202-204.

(104) Pinto CJM, Pereira EHR, Teodoro CM, Becari RA, Assis VG, Ferrari JC, et al. Vaccination against influenza in elderly people: factors associated with acceptance and refusal of the vaccine. *Rev Soc Bras Med Trop* 2019 Mar 14;52:e20180366-8682-0366-2018.

(105) Pop-Vicas A, Rahman M, Gozalo PL, Gravenstein S, Mor V. Estimating the Effect of Influenza Vaccination on Nursing Home Residents' Morbidity and Mortality. *J Am Geriatr Soc* 2015 Sep;63(9):1798-1804.

(106) Lemaitre M, Meret T, Rothan-Tondeur M, Belmin J, Lejonc JL, Luquel L, et al. Effect of influenza vaccination of nursing home staff on mortality of residents: a cluster-randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 2009 Sep;57(9):1580-1586.

Anhang – Fragebogen

Bereich: Hygiene	Fragebogen zur Grippeimpfung	
Verantwortliche/r: Pux		
Seite: 1 von 1		

IHRE MEINUNG ist uns wichtig!

Sehr geehrte Dame/
Sehr geehrter Herr,
bitte beurteilen Sie nachstehende Fragen (anonym, freiwillig):

Einrichtung: Betreutes Wohnen am Oeverseepark
(Wo wohnen Sie?)

Haben Sie eine Grippeimpfung in der heurigen Grippezeit in Anspruch genommen?

JA NEIN

Haben Sie jemals eine Grippeimpfung in Anspruch genommen?

JA NEIN

Aus welchen Gründen haben Sie in der heurigen Grippezeit keine Grippeimpfung in Anspruch genommen?

- ich hatte keine Gelegenheit, mich impfen zu lassen
- ich habe schlechte Erfahrungen mit der Grippeimpfung gemacht (Nebenwirkungen, etc.)
- ich bin skeptisch, ob die Grippeimpfung hilft
- ich bin skeptisch, was Impfungen im Allgemeinen betrifft
- ich habe Angst vor Nadeln
- die Impfung ist zu teuer
- andere Gründe:

Bitte retournieren Sie den Fragebogen anonym an das Personal vor Ort bis zum 31.01.2019.

Erstellt am/von: 18.12.2017 Christian Pux Hygienefachkraft	Geprüft am/durch: 22.12.2017 Dr. Josef Adler Hygienebeauftragter Arzt	Freigegeben am/durch: 22.12.2017 Dr. Eric Stoiser MA Medizinischer Leiter	Prozess: Hygiene	Verteiler: teilnehmende Bereiche
---	--	--	---------------------	-------------------------------------

Bereich: Hygiene	Fragebogen zur Grippeimpfung	GRAZ GERIATRISCHE GESUNDHEITZENTREN
Verantwortliche/r: Pux		
Seite: 1 von 1		

IHRE MEINUNG ist uns wichtig!

**Geschätzte Mitarbeiterin/
Geschätzter Mitarbeiter,
bitte beurteilen Sie nachstehende Fragen (anonym, freiwillig):**

Einrichtung:

PWH AR/PWH PR/ PWH EH/ SR RS/BW am Oeverseepark

Berufsgruppe:

DGKP/PA/AB/Verwaltung/andere:

Geschlecht:

weiblich/männlich

Im Gesundheitswesen tätig seit:

1 Jahr/2-5 Jahre/> 5 Jahre/>10 Jahre

Haben Sie eine Grippeimpfung in der heurigen Grippesaison in Anspruch genommen?

JA/NEIN

Haben Sie jemals eine Grippeimpfung in Anspruch genommen?

JA/NEIN

Aus welchen Gründen haben Sie in der heurigen Grippesaison keine Grippeimpfung in Anspruch genommen?

- ich hatte keine Gelegenheit, mich impfen zu lassen
- ich habe schlechte Erfahrungen mit der Grippeimpfung gemacht (z.B. Nebenwirkungen)
- ich bin skeptisch, ob die Grippeimpfung hilft
- ich bin skeptisch, was Impfungen im Allgemeinen betrifft
- ich bin skeptisch, da die Impfungen von der Pharmaindustrie gesteuert werden
- ich habe Angst vor Nadeln
- andere Gründe:

Anmerkung Durchführung: Online, nach Information im Outlook.

Erstellt am/von: 20.12.2017 Christian Pux Hygienefachkraft	Geprüft am/durch: 20.12.2017 Helga Gafiuk Betriebliche Gesundheitsförderung	Freigegeben am/durch: 20.12.2017 Dr. Eric Stoiser MA Medizinischer Leiter	Prozess: Hygiene	Verteiler: teilnehmende Bereiche
---	--	--	---------------------	-------------------------------------