

Diplomarbeit

**Effektivität der Influenza-Impfung in Bezug auf das
Gesundheitssystem**

eingereicht von

Alexander Pansi

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

**Diagnostik & Forschungsinstitut für Hygiene, Mikrobiologie und
Umweltmedizin**

unter der Anleitung von

Univ. Profⁱⁿ. Drⁱⁿ. med. univ. Andrea Grisold

Graz, am 25.11.2021

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 25.11.2021

Alexander Pansi eh.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich beim Erstellen dieser Arbeit unterstützt haben.

Besonderer Dank kommt meiner Betreuerin Univ. Profⁱⁿ. Drⁱⁿ. med. univ. Andrea Grisold zu, die mich während des Schreibprozesses unterstützt und begleitet hat. Das Unüberschaubare wurde dank ihrer Hilfe überschaubar, Hürden überwindbar und sie hat mich stets mit viel Motivation zum Schreiben animiert.

Ein großer Dank gebührt den Kärntner und Steiermärkischen Gesundheitsfonds für ihre Informationsbereitschaft.

Ein herzliches Dankeschön geht auch an meine lieben Freundinnen Mag^a Anna Tischler und Michaela Obersteiner, die viel Zeit und Mühe für die Korrektur dieser Arbeit aufgewendet haben.

Für die tolle Übersetzung des Abstracts danke ich meiner guten Freundin Daniela Hinteregger.

Vor allem aber möchte ich mich bei all den Menschen in meinem Leben bedanken, die mich durch mein Studium begleitet haben. Ohne die Unterstützung meiner Freund*innen, Studienkolleg*innen und Familie wäre das alles nicht möglich gewesen. Insbesondere bei Martin Schwemberger, der mir vor allem während des Verfassens der vorliegenden Arbeit eine große Stütze war.

Der größte Dank gilt meinen Eltern, Mag. Walter und Iris Pansi sowie meinen Großeltern Bruno und Edeltraut Pansi, Anna Novak und Klaus Farwick. Vielen Dank für die finanzielle Unterstützung sowie euren motivierenden Beistand während meines gesamten Studiums. An dieser Stelle auch noch einmal Danke für die Vorkorrekturen.

Großer Dank gebührt vor allem auch meiner Schwester, Anna-Maria Pansi, für die jahrelange Unterstützung, ihren Beistand, ihre Hilfe und ihren guten Rat mit dem sie mir häufig Vieles erleichtert hat.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	III
Inhaltsverzeichnis	IV
Abkürzungen	VII
Abbildungsverzeichnis	IX
Tabellenverzeichnis	X
Zusammenfassung	XI
Hintergrund	XI
Methodik	XI
Ergebnisse	XI
Schlussfolgerung	XII
Abstract	XIII
Background	XIII
Methodology	XIII
Results	XIII
Conclusion	XIV
1 Einleitung	1
2 Das Influenzavirus	1
2.1 Geschichte	1
2.2 Aufbau	4
2.3 Systematik und Subtypen	5
2.4 Infektionswege und Ausbreitung	6
2.4.1 Aerogene Übertragung	6
2.4.2 Schmierinfektion	7
2.5 Pathogenese	7
2.6 Krankheitsverlauf	9
2.6.1 Anamnese und Symptomatik	9
2.6.2 Moderater Krankheitsverlauf	10

2.6.3	Schwerer Krankheitsverlauf.....	10
2.7	Diagnostik	13
2.7.1	Klinische Untersuchung	13
2.7.2	Labordiagnostik	14
2.8	Behandlungsmöglichkeiten	16
3	Impfstoffe als Prophylaxe	18
3.1	Allgemeines.....	18
3.1.1	Totimpfstoffe	18
3.1.2	Lebendimpfstoffe	19
3.2	Wirkung von Impfstoffen auf das Immunsystem	19
3.3	Geschichte der Influenza-Impfung	22
3.4	Jährliche Anpassung der Impfstoffe.....	23
3.5	Zulassung und Produktion	25
3.6	Impfstoffe und Impfschema in Österreich	28
3.6.1	Tetravalente, inaktivierte Impfstoffe (Totimpfstoffe).....	28
3.6.2	Tetravalente, hochdosierte Impfstoffe (Totimpfstoffe)	29
3.6.3	Tetravalente Lebendimpfstoffe	29
3.6.4	Trivalente, inaktivierte, adjuvierte Impfstoffe (Totimpfstoffe)	29
3.7	Indikation.....	30
3.8	Kontraindikationen	32
3.9	Wirksamkeit.....	32
3.10	Nebenwirkungen	33
3.10.1	Nebenwirkungen eines tetravalenten Totimpfstoffes	33
3.10.2	Nebenwirkungen eines Lebendimpfstoffes	34
4	Epidemiologie	34
4.1	Saisonalität der Influenza.....	34
4.1.1	Ursachen der Saisonalität.....	35
4.1.2	Verbreitung und Reservoir der jährlichen Influenza.....	36
4.2	Jährliche Infektionen	36
4.3	Todesfälle jährlich in Österreich und Europa	39
4.3.1	Saison 2017/2018.....	39

4.3.2	Saison 2018/2019.....	40
4.4	Durchimpfungsraten.....	40
5	Studiendesign und Methodik.....	41
5.1	Studiendesign	41
5.2	Fragestellungen	42
5.3	Datenerhebung	43
5.4	Auswertung der Daten	43
5.5	Statistische Auswertung.....	44
6	Ergebnisse	45
6.1	Analyse der Rohdaten.....	45
6.2	Auswertung und Kostendarstellung	48
6.2.1	Ambulante Fälle.....	48
6.2.2	bei Hospitalisierung	48
6.2.3	bei intensivmedizinischer Betreuung	50
6.2.4	Unterschiede in den Altersgruppen	51
6.2.5	Anfallende Kosten durch Arbeitsunfähigkeit.....	52
6.3	Kostenanalyse der geschätzten Influenzafälle für Österreich.....	53
6.4	Kosten-Nutzen-Analyse der Influenza-Impfung	54
6.4.1	Bei angenommener Durchimpfungsrate von 25%.....	56
6.4.2	Bei angenommener Durchimpfungsrate von 50%.....	57
6.4.3	Bei angenommener Durchimpfungsrate von 75%.....	57
6.4.4	Gesamtersparnis der Unterschiedlichen Impfquoten.....	58
7	Diskussion.....	59
7.1	Limitationen der Arbeit	62
8	Literaturverzeichnis.....	64

Abkürzungen

AGES	Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit
AK	Antikörper
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
C	Celsius
Ca.	Circa
CHMP	Committee for Human Medicinal Products
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
CRP	C-reaktives Protein
d.h.	Das heißt
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EIA	Enzym-Immunoassay
EMA	Europäische Arzneimittel Agentur
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
Etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
H	Hämagglutinin

rekombinante HA-Impfstoffe	rekombinante Hämagglutinin-Impfstoffe
HIV	Human Immunodeficiency Virus
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IFT	Immunfluoreszenztest
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
ILI	Influenza Like Illness
KBR	Komplementbindungsreaktion
Km/h	Kilometer pro Stunde
LKF	Leistungsorientierte Krankenhausfinanzierung
MHC	Major histocompatibility Complex
N	Neuraminidase
ÖGK	Österreichische Gesundheitskasse
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
POCT	Point of care test
RNA	Ribonukleinsäure
US	United States
USA	United States of America
UV	Ultraviolett
WHO	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Historische Darstellung der Influenza-Subtypen (4).....	3
Abbildung 2: Geschätzte Inzidenz der ILI Fälle in Österreich in der Saison 2017/2018 (40)	38
Abbildung 3: Grafische Darstellung der Inzidenzwerte	47
Abbildung 4: Grafische Darstellung der Kosten in den unterschiedlichen Altersgruppen in der Steiermark.....	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Impfstoffempfehlung nach Personengruppen (30)	30
Tabelle 2: Impfstoff-Preise der Saison 2020/21	46
Tabelle 3: Inzidenzwerte verschiedener Influenza-Saisonen in Österreich.....	47
Tabelle 4: LKF-Punkte hospitalisierter Patient*innen	49
Tabelle 5: LKF-Punkte eines Influenza Patienten/einer Patientin bei intensivmedizinischer Betreuung.....	50
Tabelle 6: Kosten der unterschiedlichen Altersgruppen in der Steiermark	51
Tabelle 7: Kosten von Influenza-Fällen innerhalb unterschiedlicher Altersgruppen in Kärnten	52
Tabelle 8: Kostenanalyse der geschätzten Influenza-Fälle für Österreich	54
Tabelle 9: Inzidenzen und direkte Behandlungskosten bei höheren Durchimpfungsraten	55
Tabelle 10: Impfstoffkosten bei höheren Durchimpfungsraten.....	55
Tabelle 11: Ausgaben auf Grund von Arbeitsunfähigkeit bei höheren Impfraten..	56
Tabelle 12: Gesamtaufwand der Ausgaben	56
Tabelle 13: Gesamtersparnis bei 25% Durchimpfungsrate	57
Tabelle 14: Gesamtersparnis bei 50% Durchimpfungsrate	57
Tabelle 15: Gesamtersparnis bei 75% Durchimpfungsrate	58
Tabelle 16: Gesamtersparnis der Impfraten im Überblick	58

Zusammenfassung

Hintergrund

Infektionserkrankungen, welche durch Influenzaviren ausgelöst werden, treten seit Jahrhunderten auf der Erde auf. In manchen Teilen der Welt als saisonales Phänomen der kühleren Jahreszeit, in anderen Teilen kämpft man das ganze Jahr über damit. Influenzaviren besitzen eine hohe Mutationsrate, d.h. sie sind ständig in Veränderung. Umso schwieriger ist es, einen universellen Impfstoff zu entwickeln, der nicht jede Saison neu zusammengestellt werden muss. Jahr für Jahr wird ein neu angepasster Impfstoff verimpft, was nicht nur sehr teuer und aufwendig ist, auch die Impfcompliance ist dadurch niedrig. Influenzainfektionen, vor allem kompliziertere mit Hospitalisierung, verursachen hohe Kosten im Gesundheitswesen und haben dadurch auch wirtschaftliche Auswirkungen. Viele Erkrankungen könnten durch eine Impfung vermieden werden, wie hoch der Kosten-Nutzen-Faktor der Influenza-Impfung tatsächlich ist, soll in dieser Arbeit aufgezeigt werden.

Methodik

Mittels einer Anfrage an einzelne Landesgesundheitsfonds wurden Zahlen von Influenza-Fällen in Österreich erhoben und die Kosten in Bezug auf Alter, ambulante versus stationäre (stationär Normalstation/stationär Intensivstation) berechnet. In einem weiteren Schritt werden diese Ergebnisse mit den Kosten der Influenza-Impfung bzw. der Kostensituation bei unterschiedlichen Durchimpfungsraten, je nach Kostenübernahme durch den Träger berechnet und die Auswirkungen auf das Gesundheitssystem dargestellt. Auch die Kosten der Arbeitsunfähigkeit, verschuldet durch Influenza-Erkrankungen sollen auf Basis österreichischer Daten ermittelt, und die Reduktion derer bei höheren Impfquoten aufgezeigt werden.

Ergebnisse

Behandlungskosten, die im Zuge einer Influenza-Erkrankung entstehen, sind hoch, vor allem die intensivmedizinische Betreuung von Erkrankten ist enorm kostspielig. Eine komplette Kostenübernahme der Impfstoffe wäre aus ökonomischer Sicht wichtig.

Der breiten Bevölkerung kostenlose Influenza-Impfungen anzubieten ist eindeutig kosteneffektiv. Die Behandlungskosten und jene Kosten, die durch Fernbleiben vom Arbeitsplatz entstehen, sind viel höher als die Kosten für die Impfstoffe.

Schlussfolgerung

Den Berechnungen dieser Arbeit zufolge wäre ein Anstreben einer 25-prozentigen Durchimpfungsrate in der österreichischen Bevölkerung wichtig. Zum einen ist es ein realistisches Ziel ein Viertel der Österreicher*innen zu einer Impfung gegen Influenza zu bewegen, zum anderen bringt es prozentuell gesehen die höchste/effektivste Kostenreduktion. Im Vergleich zur derzeitigen Durchimpfungsrate von sechs Prozent bringt eine Erhöhung von 19% auf 25% eine Kostenreduktion um 76%. Das Gesundheitssystem würde sich demzufolge 97.197.618,32€ an Gesamtkosten ersparen. Angedacht werden sollte ein gemeinsames Vorgehen hinsichtlich Informationskampagnen und Finanzierung der Impfstoffe. Arbeitgeber*innen würden somit viele Tage an Arbeitsunfähigkeit der Mitarbeiter*innen umgehen, welche mit enorm hohen Ausgaben in Verbindung stehen. Für die Sozialversicherungsträger gilt insbesondere, die vulnerablen Gruppen, Risikopatient*innen, Ältere und Kinder zu schützen und, im besten Fall, kostenlos zu immunisieren. Denn in diesem Patient*innenkollektiv finden die meisten, längeren stationären Aufenthalte mit hohen Behandlungskosten statt.

Abstract

Background

Infectious diseases caused by influenza viruses have been occurring on earth for centuries. In some parts of the world as a seasonal phenomenon of the cooler season, in other parts people struggle with it all year round. Influenza viruses have a high mutation rate, meaning they are constantly changing. This makes it even more difficult to develop a universal vaccine that doesn't have to be recomposed every season. Year after year, a newly adapted vaccine is vaccinated, which is not only very expensive and time-consuming but also results in low vaccination compliance. Influenza infections, especially more complicated ones with hospitalization, cause high costs in the health care system and thus also have an economic impact. Many diseases could be prevented by vaccination, how high the cost-benefit factor of influenza vaccination is, will be shown in this paper.

Methodology

Through a request to individual provincial health funds, numbers of influenza cases in Austria were collected and the costs were calculated concerning age, ambulant versus inpatient (inpatient normal ward/inpatient intensive care). In a further step, these results are calculated with the costs of influenza vaccination or the cost situation with different vaccination rates, depending on the cost coverage by the carrier, and the impact on the health care system is presented. The costs of incapacity to work, caused by influenza illnesses, will also be determined based on Austrian data, and the reduction of these costs with higher vaccination rates will be shown.

Results

The costs of treatment resulting from influenza are high, especially the intensive medical care of patients is very expensive. From an economic point of view, it would be important to cover the entire cost of vaccines. Offering free influenza vaccinations to the general population is cost-effective. The cost of treatment and those costs associated with absenteeism are much higher than the cost of the vaccines.

Conclusion

According to the calculations in this paper, aiming for a 25 percent vaccination coverage rate in the Austrian population would be important. On the one hand, it is a realistic goal to get a quarter of the Austrian population vaccinated against influenza. On the other hand, it would bring the highest/most effective cost reduction in percentage terms. Compared to the current vaccination coverage rate of six percent, an increase from 19% to 25% would reduce costs by 76%. The health system would therefore save €97,197,618.32 in total costs. A joint approach to information campaigns and vaccine financing should be considered. Employers would thus avoid many days of incapacity for work on the part of their employees, which are associated with enormously high expenses. For the social insurance institutions, it is particularly important to protect the vulnerable groups, high-risk patients, the elderly and children and, in the best case, to immunize them free of charge. As most of the longer inpatient stays with high treatment costs take place in this group of patients.

1 Einleitung

Die Corona-Pandemie beschäftigt seit über einem Jahr den gesamten Globus. Dies in einem Ausmaß, wie es das letzte Mal vor über 100 Jahren im Rahmen der Spanischen Grippe der Fall war. Doch eigentlich hat die Menschheit Jahr für Jahr mit einem ähnlichen Phänomen zu kämpfen - dem pandemischen Auftreten von Influenzaviren.

Ziel dieser Arbeit ist die Darstellung der Kosten einer Influenzainfektion, berechnet anhand der Daten der Gesundheitsfonds, sowie eine Kostenanalyse für das österreichische Gesundheitssystem. In weiterer Folge soll aufgezeigt werden, was höhere Durchimpfungsraten für das Gesundheitswesen bedeuten würden. Auch der Faktor der Arbeitsunfähigkeit durch eine Influenza-Erkrankung soll in der Gesamtkostendarstellung berücksichtigt werden, da dieser einen wichtigen ökonomischen Aspekt für Arbeitgeber*innen darstellt. Auch hier soll aufgezeigt werden, was höherer Impfquoten an Kosten ersparen würden.

2 Das Influenzavirus

2.1 Geschichte

Das Influenzavirus beschäftigt die Menschheit schon seit mehreren Jahrhunderten. Wann genau die Krankheit das erste Mal auftrat, bleibt bis heute ungeklärt. Einige Wissenschaftler schließen nicht aus, dass beispielsweise die „Pest von Athen“ im Jahre 430 vor Christus eine Art Influenza-Epidemie war. Auf Grund fehlender Dokumentation, schwer zu interpretierender Daten und terminologisch unpassender Beschreibungen des Seuchenaufkommens lassen sich keine sicheren Aussagen bezüglich des Auftretens von Influenza-Epidemien vor dem 18. Jahrhundert tätigen. Nach heutigem Stand der Wissenschaft fand die erste Grippe-Welle mit einer annähernd pandemischen Ausbreitung in der Zeit von 1729 bis 1730 statt.

Im Laufe der darauffolgenden Jahrzehnte kam es immer wieder zu größeren Ausbrüchen der Krankheit. Meist ausgehend von China breitete sich das Virus um die ganze Welt aus und forderte tausende von Todesopfern. Nach 1848, einem Jahr, in dem eine pandemische Ausbreitung der Krankheit verzeichnet wurde, rückte die

Seuche allmählich in den Hintergrund. Bis im Jahre 1889 die Russische Grippe ausbrach, welche hunderttausende Todesopfer in Europa forderte. (1)

Im Jahr 1892 isolierte der deutsche Bakteriologe Richard Pfeiffer ein kleines, stäbchenförmiges Bakterium von Grippe-Patient*innen, welches eine starke Haemophilie zeigte. Er taufte es *Bacillus influenzae* oder Pfeiffer- Bazillus, heute bekannt unter *Haemophilus influenzae*. Er nahm an, dass dieses Bakterium die Ursache der Grippe-Erkrankung sei. In den darauffolgenden pandemischen Ausbrüchen der Grippe schlossen sich immer mehr Ärztinnen, Ärzte und Wissenschaftler*innen Pfeiffers Hypothese an. So etablierte sich diese zur allgemeinen Lehrmeinung. (1)
(2)

Auch die verheerendste Influenza-Pandemie der Geschichte, die Spanische Grippe, wurde zu dieser Zeit dem *Bacillus influenzae* zugeordnet. Der Ausbruch begann kurz nach dem ersten Weltkrieg, 1918, und wurde vermutlich durch heimkehrende Soldaten auf der ganzen Welt verbreitet. Der Anstieg der Infektionszahlen war dramatisch, ältere Menschen waren besonders gefährdet. Aber auch in anderen Bevölkerungs- bzw. Altersgruppen, welche ansonsten von Infektionskrankheiten eher verschont blieben, kam es zu schweren Erkrankungsfällen. Junge, robuste Menschen im Alter zwischen 20 und 40 Jahren wurden zu schwer kranken Patient*innen. Heutigen Schätzungen nach kostete der Ausbruch der Spanischen Grippe in nur zwei Jahren 20 bis 100 Millionen Menschen das Leben, genaue Zahlen gibt es nicht. In vielen Ländern wurden die Infektionszahlen schlecht bis gar nicht dokumentiert, auch war man mit der Zahl der Toten maßlos überfordert. Viel zu viele Menschen starben gleichzeitig. Diese wohl tödlichste Pandemie seit Beginn der Aufzeichnungen wurde vermutlich ebenfalls ausgehend vom asiatischen Raum über die ganze Welt verbreitet. Die Bezeichnung Spanische Grippe ist daher etwas irreführend. Der Grund dafür ist, dass Spanien das erste Land war, das über diese rätselhafte Krankheit berichtete, von der diese große Anzahl an Menschen betroffen war. (3)

Durch wissenschaftliche Fortschritte und Etablierung der Elektronenmikroskopie konnte im Jahre 1933 das Influenza-A-Virus erstmalig als ätiologischer Krankheitserreger identifiziert werden. Wenige Jahre später wurde auch das Influenza-B-Virus als weiterer pathogener Typ isoliert. In sero-archaeologischen Studien wurden Personen, die vor und während der jeweiligen Epidemien lebten, stichprobenartig

untersucht. Somit konnten auch für Krankheitsausbrüche vor 1933 mögliche Annahmen bezüglich der Ätiologie durch die Influenza-A-Virustypen H3N8 und H1N1 getroffen werden. 1997 gelang es, das Influenzavirus von 1918 zu sequenzieren und den Virustyp H1N1 als Erreger der Pandemie von 1918 zu bestätigen.

Bis 1957 zirkulierte das Influenza-A-H1N1-Virus auf der ganzen Welt. Immer wieder wurde es durch unterschiedliche zoonotische Quellen, wie zum Beispiel durch Vögel oder Schweine auf die Menschheit übertragen. Von 1957 bis 1977 waren andere Influenza-Subtypen für diverse Epidemien verantwortlich, die in diesen 20 Jahren mehr als drei Millionen Todesopfer forderten. 1977 wurde der Influenza-A-Subtyp H1N1 erneut nachgewiesen. In diesem Jahr löste dieses Virus eine Art Kinderepidemie aus. Die ältere Bevölkerung wies eine gewisse Immunität auf, beruhend auf dem Aufkommen vor 1957. Seit 1977 zirkulieren die Influenza-A-Subtypen H1N1 und H3N2 in unterschiedlichen Ausprägungen und gemeinsam mit weiteren Untergruppen in der Menschheit, welche Jahr für Jahr verschieden starke Influenza-Erkrankungswellen verursachen. (4)

Die folgende Grafik zeigt die unterschiedlichen Typen der größeren Ausbrüche von Influenza, deren zoonotische Quellen und Todeszahlen der großen Pandemien.

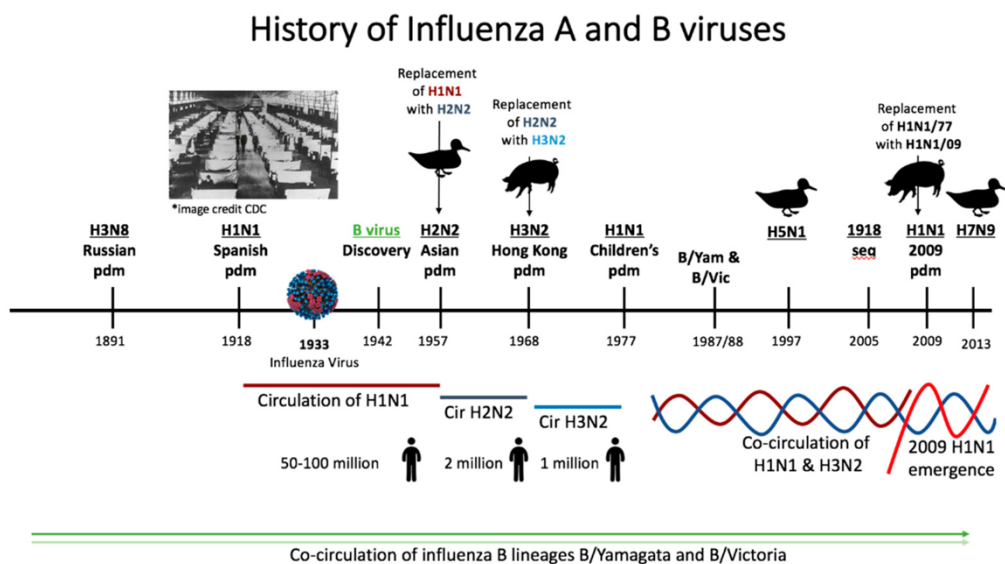


Abbildung 1: Historische Darstellung der Influenza-Subtypen (4)

2.2 Aufbau

Viren sind Lebensformen, die einen sehr simplen Bauplan aufweisen. Abhängig von der Virusfamilie können sie als Träger der genetischen Information eine oder mehrere Nucleinsäuren enthalten, sowohl in Form von DNA als auch RNA. Diese Eigenschaft, ebenso wie das Fehlen sämtlicher komplexer Strukturelemente, wie Zellkern, Ribosomen, Mitochondrien, Enzyme für einen eigenen Stoffwechsel, unterscheidet sie von Pro- und Eukaryonten. Viren sind durch diesen einfachen Aufbau obligate Zellparasiten. Sie können sich außerhalb lebender Zellen nicht vermehren, dazu benötigen sie den Stoffwechsel der infizierten Wirtszelle. (5)

Durch die enorme Vielfalt an unterschiedlichsten Viren kann man sie in verschiedene Gruppen einteilen. Jene, die als Initiator der Grippe gelten, Influenzaviren A, B und C, werden zur Familie der Orthomyxoviridae gezählt. (6)

Orthomyxoviridae besitzen ein segmentiertes Genom, das bei den Influenzaviren A und B aus acht, beim Typ C aus sieben RNA-Molekülen besteht. Jedes dieser Moleküle codiert für ein virales Protein, das so genannte Nucleokapsidprotein. Durch dessen Antigeneigenschaften ist es möglich die drei Genera des Influenzavirus zu typisieren.

Jedes der acht beziehungsweise sieben einzelsträngigen RNA-Segmente gruppiert sich zusammen mit dem Nucleokapsidprotein und dem Polymeraseprotein zu einem Ribonucleoproteinkomplex, dem so genannten Nucleokapsid.

Diese Nucleokapside werden zusammen von einer Lipidhülle umschlossen, die sich weitgehend von der Wirtszellmembran ableitet. In der Lipidhülle befinden sich virus-eigene Proteine. Bei den Subtypen A und B dominieren zwei Glykoproteine, das Hämagglutinin (H) und die Neuraminidase (N). Beide ragen spikeförmig über die Oberfläche des Virus hinaus. Die Glykoproteine sind auf unterschiedlichen RNA-Molekülen codiert. Dies hat zur Folge, dass bei einer Doppelinfektion mit verschiedenen Virustypen im selben Wirt ein Austausch untereinander stattfinden kann. Dieser Mechanismus, als Reassortment bezeichnet, ist verantwortlich für die enorme Vielfalt bei Influenzaviren. (6) (7)

2.3 Systematik und Subtypen

Als pathogene Krankheitserreger beim Menschen spielen hauptsächlich Influenza-Virustypen A und B eine nennenswerte Rolle. Dem Subtyp C wird keine große Bedeutung zugesprochen. Influenza-B und auch -C kommen fast ausschließlich beim Menschen vor, Influenza-A-Viren hingegen haben ihr eigentliches Reservoir vorwiegend in Wasservögeln, können aber auch verschiedenste Säugetierspezies infizieren. Begründet durch die Tatsache, dass Mensch und Tier als Wirt in Frage kommen, ist bei Influenza-A-Viren durch Reassortment, eine immense genetische Variabilität vorhanden.

Bei Wasservögeln sind mittlerweile sechzehn verschiedene H- und neun verschiedene N-Variationen bekannt. Mehr als 110 H/N-Konstellationen wurden schon beschrieben. Diese Neukombinationen, welche für den Menschen eine ernsthafte Bedrohung darstellen, werden als Antigen-Shift bezeichnet. Durch diesen Shift sind Modifikationen mit erhöhter Pathogenität und Letalität des Virus möglich. Große Pandemien, wie zum Beispiel im Jahre 1918, wären erneut die Folge.

Eine weitere Möglichkeit für Veränderungen des Virus ist der sogenannte Antigen-Drift. Dabei kommt es durch Punktmutationen innerhalb der H- und N-Antigene zu Veränderungen. So entsteht ein Selektionsvorteil, da eine Neutralisation durch Antikörper des betroffenen Individuums nicht mehr möglich ist. Dieser Vorgang wird für kleinere Grippe-Ausbrüche verantwortlich gemacht, die in der Regel alle zwei bis drei Jahre vorkommen, jedoch keine pandemischen Ausmaße annehmen.

Bisher wurden bei Infektionen des Menschen durch saisonale oder pandemische Influenza-A-Viren lediglich den Untereinheiten H1 bis H3 und N1, N2 eine gewisse Relevanz zugesprochen. Doch seit dem Jahre 2003 hat das Bedrohungsrisiko für die Menschheit wieder zugenommen. Ein aviäres Influenzavirus (H5N1), das bisher nur bei Vögeln bekannt war, hat es geschafft, auf das humane Individuum überzutreten. Es wurden weltweit 600 Fälle gemeldet, die Hälfte davon ging tödlich aus. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch war selten, der enge Kontakt mit infizierten Vögeln war wohl Voraussetzung für eine Infektion. Diese Tatsache verhinderte einen pandemischen Ausbruch. Grund für das Ausbleiben einer Übertragung zwischen humanen Individuen war wahrscheinlich das Fehlen eines gewissen Rezeptors im oberen Respirationstrakt.

Jedoch könnte eine Doppelinfektion von H5N1 mit einer derzeit beim Menschen kursierenden Viruskonstellation schnell zu einer hoch gefährlichen Virusvariante führen. Solche Szenarien stellen jeweils den Ausgangspunkt für mögliche Pandemien dar. (6) (7)

2.4 Infektionswege und Ausbreitung

Die Übertragung der Influenzaviren kann auf unterschiedlichen Wegen erfolgen.

Wie bei anderen Infektionen der oberen Atemwege spielen folgende Infektionswege eine entscheidende Rolle:

2.4.1 Aerogene Übertragung

Der Infektionsweg über die Atemluft ist nach derzeitiger Datenlage wohl einer der bedeutendsten. Welche Stellung er allerdings genau einnimmt, ist noch nicht vollständig geklärt.

Typischerweise differenziert man bei der Verbreitung durch die Atemluft zwischen großen Tröpfchen und sehr kleinen Tröpfchenkern-Partikeln, welche einen aerodynamischen Durchmesser von wenigen Mikrometern besitzen. Letztere werden angesichts ihrer Eigenschaften als Aerosole bezeichnet. Die viruslastigen Sekrete einer infizierten Person werden durch Sprechen, Husten oder Niesen förmlich in die Umgebungsluft katapultiert. Beim Niesen erreichen sie beispielsweise eine Geschwindigkeit von bis zu 150 km/h. Durch Einatmen oder Kontakt mit den Augen kann bei jeder potentiell empfänglichen Person das Virus in den Körper eindringen. Ziel sind gewisse Rezeptoren, die vorrangig an den Becherzellen sowie an den Flimmerepithelien des Tracheobronchialtrakts vorkommen.

Große Tropfen, welche in die Luft freigesetzt werden, haben als Übertragungsfaktor nur in näherer Umgebung eine Relevanz, da sie innerhalb von ein bis zwei Metern schon zu Boden sinken. Den kleineren Aerosolen gelingt es wesentlich länger inmitten der Atmosphäre zu verharren. In geschlossenen Räumen besteht daher eine signifikant erhöhte Ansteckungswahrscheinlichkeit. Abhängig von ihrer Größe haben Aerosole Schwebezeiten von vier Minuten bei einem Durchmesser von zwanzig Mikrometer. Bei einem Durchmesser von fünf Mikrometern bis zu einer Stunde.

Partikel mit einer Größe unter drei Mikrometer sinken kaum noch ab, sie verharren praktisch in der Schwebephase. Je kleiner die Aerosole sind, desto leichter gelingt es ihnen auch bis in die Tiefe der Atmungsorgane vorzudringen. (8) (9)

2.4.2 Schmierinfektion

Neben dem aerogenen Virustransfer kann es auch über die Hände oder kontaminierte Oberflächen zu einer Übertragung kommen. (10)

Viren sind Lebensformen, die sich ohne Wirt nicht weiter vermehren können. Jedoch können sie eine gewisse Zeit lang, unter gewissen Voraussetzungen, außerhalb eines Wirtes überleben. Die Überlebensdauer hängt im Wesentlichen von Luftfeuchtigkeit, Temperatur und Materialart ab. Auf nicht porösen Oberflächen ist eine Kontamination aktiver Viren über mehrere Stunden, in Einzelfällen sogar über mehrere Wochen, möglich. Influenzaviren sind relativ widerstandsfähig gegenüber Austrocknung und bleiben auch bei Temperaturen unter null Grad bis zu einigen Tagen infektiös.

Berührt ein Mensch kontaminierte Oberflächen und es kommt anschließend zu einem Kontakt mit der Schleimhaut von Augen, Mund oder Nase, gelangen die pathogenen Partikel in den Körper und können sich nun weiter vermehren.

Aktuellen Studien zufolge gelten die Hände zwar als Hauptverbreitungsinstrument, die Lebenszeit der Viren ist hier aber deutlich geringer als auf anderen Oberflächen. Dennoch stellen Maßnahmen zur Händehygiene einen sehr wichtigen Aspekt bei der Minimierung der Ansteckungswahrscheinlichkeit dar, da sie die Viruslast auf unterschiedlichsten Flächen möglichst gering halten und so die Kontaktverbreitung reduzieren. (11)

Die tatsächliche Bedeutung der Kontakt-, Tröpfchen- und Aerosolübertragung von Influenzaviren beim Menschen ist nicht vollständig geklärt. Diese Tatsache macht es schwierig, evidenzbasierte Strategien zur Infektionskontrolle in unterschiedlichen Umgebungen zu entwickeln. (9)

2.5 Pathogenese

Gelingt es Influenzaviren in den Körper einzudringen und gewisse Barrieren zu überwinden, infizieren die Viren die Epithelien des Nasopharyngealraums und der Bronchialschleimhaut. Protektiv dagegen wirken chemische, physikalische und

unspezifische zelluläre Schutzfunktionen des Körpers, welche bei gutem Gesundheitszustand eine Infektion verhindern können. Eine vorangegangene aktive Immunisierung in Form einer Impfung führt ebenfalls dazu, dass vorhandene Antikörper das Virus im Falle einer Infektion eliminieren.

Bei Versagen der oben genannten Mechanismen bindet das virale Oberflächenmolekül Hämagglutinin an die vom Epithel gebildeten Sialinsäurereste an. Dies leitet die Endozytose des Virus ein. Die normalen Zellfunktionen der Wirtszelle gehen verloren, da ihre Proteinbiosynthese nur noch virusspezifische Proteine bildet, welche für die Replikation des Zellparasiten essentiell sind. Der Verlust der normalen Zellfunktion auf Grund der Inanspruchnahme der Replikationsfunktion durch einen Erreger wird auch als zytopathischer Effekt bezeichnet.

Das Immunsystem eines Menschen reagiert auf diesen zytopathischen Effekt mit Freisetzung von natürlichen Killerzellen, CD8⁺-T-Lymphozyten und pro-inflammatorischen Effekten, welche alle das Ziel der Vernichtung der kranken Zelle verfolgen. Nicht nur beschädigte, kranke Zellen werden vom Immunsystem erkannt und zerstört, unumgänglich ist auch der Verlust von eigentlich gesunden Epithelzellen. Die Tracheal- und Bronchialschleimhaut wird an unterschiedlichen, eher kleineren Arealen beschädigt. Makroskopisch sind diese Abschnitte hyperämisch, teils ulzerierend.

Parallel dazu ist die Wirtszelle durch spezifische Rezeptoren intra- und extrazellulär in der Lage, virale RNA-Strukturen zu erkennen und eine entzündliche Reaktion auszulösen. Proteinkinase R, kleine Helikasen und der Toll-like-Rezeptor 3, die zu diesen Mustererkennungsrezeptoren zählen, erfassen die spezifischen Strukturen der Viruszelle, die sogenannten pathogen-associated molecular patterns, und induzieren eine Entzündungsreaktion. Interferone werden freigesetzt und neutrophile Granulozyten an den Ort der Infektion mobilisiert. In weiterer Folge siedeln sich Makrophagen und aktivierte T-Zellen an, welche gemeinsam als mononukleäres Schleimhautinfiltrat imponieren.

Die Ausbreitung der Influenzaviren reicht meist bis in die oberen Bronchien. Ist die Immunantwort des betroffenen Wirtes effektiv, kann eine weitere Verbreitung noch verhindert werden. Protektive Antikörper, die gegen die Hüllenproteine des Virus gerichtet sind, sind hier entscheidend um eine Reinfektion mit ähnlichen Influenzaviren zu verhindern. Antikörper, die das Hämagglutinin angreifen, wirken dabei

neutralisierend, jene gegen die Neuraminidase lediglich abschwächend hinsichtlich des Infektionsverlaufs.

Einer der wichtigsten Faktoren bezüglich der Pathogenität von Influenzaviren stellt das NS1-Protein dar. Es ist in der Lage, den Großteil der oben erwähnten Signalwege zu blockieren, die körpereigene antivirale Antwort des Immunsystems zu unterbinden und eine rasche Ausbreitung des Virus zu ermöglichen. Bei weitgehendem Versagen der wirtseigenen Abwehr ist eine Beteiligung bis in die distalen Bronchien sowie Bronchiolen möglich. Auch das Lungenparenchym, vor allem Pneumozyten Typ-II und Alveolarmakrophagen können involviert werden. So entsteht eine klassische Influenza-Pneumonie. Charakteristisch kann ihr eine nekrotisierende Bronchiolitis mit mononukleärer Infiltration neutrophiler Granulozyten zugeordnet werden, oft begleitet von Verlust bronchiolären Epithels.

In weitere Folge entwickelt sich bei der klassischen Pneumonie eine diffuse alveoläre Schädigung, in Begleitung eines hämorrhagischen Lungenödems, sowie Ausbildung hyaliner Membranen. Ein klassisches Bild des akuten Lungenversagens, kurz ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrom), ist die Folge. Dies ist mit Abstand der gefürchtetste Verlauf einer Influenzainfektion. (12)

2.6 Krankheitsverlauf

2.6.1 Anamnese und Symptomatik

Bei Verdacht auf eine Influenzainfektion sollten anamnestisch etwaig vorliegende Grunderkrankungen und Medikamenteneinnahmen erfasst werden. Dies dient der Risikobewertung des Patienten/der Patientin. Auch eine Erhebung der Impf- und Reiseanamnese kann von Vorteil sein, letzteres vor allem dann, wenn der Verdacht außerhalb der üblichen Epidemie-Saison aufkommt.

Wie die meisten viralen Infektionen der Atemwege, zeigt sich auch eine Influenza-Erkrankung im klinischen Erscheinungsbild nicht sehr charakteristisch, wenngleich doch mit zumindest einigen richtungsweisenden Symptomen.

Die Beschwerden beginnen zumeist sehr plötzlich und werden vielfach anfänglich unterschätzt. Ein abrupt einsetzendes Krankheitsgefühl mit Unwohlsein, Appetitlosigkeit, Rhinorrhoe, verstopfter Nase, Kopf- und Halsschmerzen, Husten und Fieber über 38°C, begleitet von Schüttelfrost ist schon nach wenigen Stunden zu beobachten. In weiterer Folge kommt es zu Myalgien, Glieder- und Gelenkschmerzen.

Die Haut kann empfindlich gegenüber Berührungen werden, auch eine Lichtüberempfindlichkeit der Augen ist nicht selten. Mitunter sind auch gastrointestinale Beteiligungen, die mit Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen einhergehen, nicht ausgeschlossen.

Durch diese massive systemische Symptomatik, die in der Regel sehr plötzlich auftritt, lässt sich die Influenza von anderer Atemwegsinfektionen abgrenzen. (13) (14)

2.6.2 Moderater Krankheitsverlauf

In den ersten drei bis fünf Tagen nach Beschwerdebeginn kommt es in der Regel zu keiner Besserung des Krankheitszustandes. Die Körpertemperatur bleibt febril, gelegentlich bewegt sich diese um die 40°C. In diesen Tagen entscheidet sich der weitere Verlauf der Infektion. Kommt es zu einer Krise innerhalb der drei bis fünf Tagen, ist ein schwerer Krankheitsverlauf zu erwarten, der mitunter zu Komplikationen führen kann.

Der Großteil der Influenza-Erkrankungen klingt nach sechs bis zehn Tagen ohne schwerwiegende Komplikationen ab, wobei mehr als die Hälfte der Patient*innen über eine mehrwöchige, postgrippale allgemeine Malaise und Appetitlosigkeit klagt. (13) (14)

2.6.3 Schwerer Krankheitsverlauf

Inzidenzangaben, die die Häufigkeit von Komplikationen im Rahmen einer Influenzainfektion wiedergeben, sind schwer zu definieren, da sich das Infektionsgeschehen von Jahr zu Jahr ändert. Auch sind Krankheitsverläufe laut derzeitigen Annahmen abhängig vom Virustyp, der Influenza-A-H3N2-Stamm scheint deutlich virulenter zu sein als Influenza-A-H1N1.

Bei Erwachsenen unter 65 Jahren, die unter keinen Vorerkrankungen leiden, beläuft sich die Inzidenzrate von Komplikationen, welche mit einer Infektion des Influenzavirus assoziiert werden auf 0,3 bis 1,3 Ereignisse pro 100.000 Erkrankungsfälle. Bei über 65-jährigen, ohne Risikofaktoren steigt sie auf 22/100.000. (14)

Bestimmte Risikofaktoren erhöhen die Inzidenz deutlich. Ist ein Patient/eine Patientin über 65 Jahre und weist einen bzw. zwei Risikofaktoren auf, steigt die Inzidenz auf 200 bzw. 400/100.000. (14) Auch sehr junge Personen im Alter zwischen sechs Monaten und fünf Jahren gelten als erhöht gefährdet.

Je mehr Risikofaktoren ein Patient/eine Patientin aufweist, umso wahrscheinlicher ist ein schwerwiegender Verlauf. Empirischen Annahmen zufolge scheint fast jede fünfte Influenzainfektion zu Komplikationen zu führen.

Folgende Faktoren gelten im Rahmen einer Infektion als bedeutsam im Hinblick auf den Krankheitsverlauf:

- Gravidität
- Langzeiteinnahmen von Acetylsalicylsäure oder Medikamenten mit Salizylaten bei unter 18-Jährigen, die dadurch ein erhöhtes Risiko für ein Reye-Syndrom aufweisen
- Immunsuppression (medikamentös oder krankheitsbedingt)
- Chronische Erkrankungen der Atemwege, wie Asthma oder COPD
- Kardiovaskuläre, metabolische, hepatische, hämatogene, oder nervöse chronische Erkrankungen jeglicher Art (14) (15)

2.6.3.1 Respiratorische Komplikationen

Wie bei den meisten viral bedingten Erkrankungen der Atemwege kann eine Influenzainfektion zu Bronchiolitis, Bronchitis, Sinusitis oder Laryngotracheitis führen. Auch eine Otitis media ist möglich.

Bei Asthmatiker*innen oder Patient*innen, die an einer COPD leiden, ist eine Infektion mit akuter Exazerbation mit folglichem Dyspnoe verbunden.

Eine häufige Komplikation im Zusammenhang mit einer Influenzainfektion ist die Pneumonie. Hierbei sind hauptsächlich zwei Formen relevant, die sich in puncto ursächlicher Erreger unterscheiden. Die a) primär virale Pneumonie oder b) eine Lungenentzündung, bedingt durch eine bakterielle Superinfektion.

Eine primär viral bedingte Pneumonie wird beim saisonalen Grippe-Geschehen seltener beschrieben als bei pandemischen Ausbüchen neuer Virusstämme. Auch unterscheiden sich die jährlich vorkommenden Virustypen hinsichtlich ihrer Pathogenitätsfaktoren stark, Inzidenzzahlen sind demnach nicht ausdrückbar. Jahre mit gehäuftem Auftreten von viralen Pneumonien, wie z.B. im Jahr 2009, weisen einen signifikanten Anstieg der Morbidität und Mortalität auf, auch bei Patient*innen ohne Risikofaktoren. Klassischerweise präsentiert sich ein Patient/eine Patientin mit primärer viraler Pneumonie klinisch mit Fieber, Dyspnoe, begleitet von zunehmender respiratorischer Erschöpfung, Tachypnoe und unproduktivem Husten,

laborchemisch oft hypoxisch. Radiologisch wird eine bilaterale Milchglastrübung beschrieben, ein Zeichen für pulmonale Infiltrate. Mikrobiologisch lassen sich im Sputum oder abgesaugten Bronchialsekreten keine signifikant hohen Mengen an pathogenen Bakterien nachweisen, die Viruslast ist aber enorm.

In extremen Fällen kann sich aus der primär viralen auch eine hämorrhagische Pneumonie entwickeln, bei der das Kapillarbett undicht wird und sich Blutreste in der Lunge einlagern, wodurch die respiratorischen Kapazitäten weiter vermindert werden. Diese Art von Komplikation endet nicht selten letal.

Eine bakterielle Lungenentzündung kann sowohl als Ko-Infektion, als auch als sekundär bedingte Pneumonie auftreten. Klinisch ist dies oft nicht abgrenzbar. Sollte ein bis zwei Wochen nach Abklingen der Symptome einer Influenza-Erkrankung erneut Fieber mit respiratorischer Symptomatik auftreten, ist die wahrscheinlichste Diagnose die sekundär bakteriell bedingte Pneumonie. Diese lässt sich pathophysiologisch wie folgt begründen: Es werden massig Epithelzellen in der Lunge durch Influenzaviren zerstört und so auch die Funktion der Zilien beeinträchtigt. Dies führt zu verminderter Abwehrfunktion in der Lunge, wodurch es für Bakterien leichter wird, sich auszubreiten. Eine kombinierte viral-bakterielle Entzündung ist durch das Zusammenspiel der Erreger keine Seltenheit. Gewisse Bakterienstämme, unter anderem *Staphylococcus spp.* und/oder *Pseudomonas spp.* produzieren eine Protease, die zu einer verstärkten Spaltung des Hämagglutinins des Influenzavirus führt und folglich dessen Replikation erleichtert.

Prinzipiell sind bakterielle Pneumonien in Folge einer Influenza-Erkrankung häufiger als virale. Unterscheiden lassen sie sich durch Erregernachweis im Sputum oder anderen respiratorischen Sekreten. Bei bakteriellem Geschehen ist produktiver Husten, ein Anstieg der Entzündungswerte und höheres Fieber zu erwarten. Am häufigsten lassen sich *Streptococcus pneumoniae* (54%) und *Staphylococcus aureus* (31%) detektieren. Dies deutet auf eine endogene Infektion aus dem oberen Respirationstrakt hin, exogene Quellen aber nicht ausschließt. Bei Verdacht sollte ehestmöglich antibiotisch therapiert werden, um weitere Komplikationen zu verhindern.

2.6.3.2 Weitere Komplikationen und Langzeitschäden

Im Allgemeinen sind nicht-pulmonale Komplikationen selten, sollten sie auftreten sind sie aber schwerwiegend. Das Infektionsgeschehen kann sich im Körper ausbreiten und zu einer Myo- oder Perikarditis, Enzephalitis und am häufigsten zu einer Myositis führen. Letztere ist mit starken Schmerzen der Skelettmuskulatur verbunden, hinzu kommt eine Myoglobinurie durch Rhabdomyolyse. Unter Umständen ist ein Nierenversagen die Folge. (14) (15) (16)

Eine Myositis ist bei Infektionen mit dem Influenza-B-Virus häufiger zu beobachten als bei Influenza-A-Infektionen. (15)

Die dauerhafte Einnahme von Acetylsalicylsäure in Kombination mit einer Influenza-Erkrankung kann vor allem in jungen Lebensjahren zum Reye-Syndrom führen. Dieses ist gekennzeichnet durch eine Leberinsuffizienz mit Enzephalopathie. Krampfanfälle, Delirium bis hin zu schwerwiegenden neurologischen Ausfällen und Gerinnungsstörungen können auftreten. Bei Kindern ist es daher kontraindiziert acetylsalicylsäurehaltige Präparate zur Symptomabschwächung zu geben. (14) (15) (16)

2.7 Diagnostik

2.7.1 Klinische Untersuchung

Die meisten Patient*innen werden erst am dritten Tag nach Erkrankungsbeginn in einer medizinischen Einrichtung vorstellig, was einerseits eine meist sehr ausgeprägte Symptomatik, aber leider auch Einschränkungen bezüglich der medikamentösen Therapie zur Folge hat.

Lymphknoten im Cervikalbereich können druckdolent und vergrößert sein. Abfallende Sauerstoffsättigungen und erhöhter Atemwiderstand sind nicht nur bei Patient*innen mit Vorerkrankungen zu beobachten. Im Rahmen der Auskultation der Lunge kann ein obstruktives Atemgeräusch erfasst werden, insbesondere bei cardiorespiratorischen Vorerkrankungen.

Die Inspektion des Rachens zeigt eine livide, blaurote Verfärbung der Schleimhäute, Belege sind selten.

2.7.2 Labordiagnostik

Werden allgemein übliche labordiagnostische Untersuchungen durchgeführt, zeigt sich in der klinischen Chemie häufig nur eine leichte Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) und der Kreatinkinase, im Blutbild eine Lymphopenie.

Eine virologisch diagnostische Bestätigung des Verdachts einer Influenzainfektion findet im klinischen Alltag kaum Anwendung. In der typischen Influenza-Saison liegt mit 80-prozentiger Wahrscheinlichkeit eine positive Diagnose dann vor, wenn ein Patient/eine Patientin folgende Kriterien erfüllt:

- Fieber über 38°C
- Kriterium der Klasse A: respiratorischen Ursprungs: Halsschmerzen, Husten, verstopfte oder laufende Nase
- Kriterium der Klasse B: systematisch: Myalgie, Malaise, Kopfschmerzen

Sollten Risikofaktoren vorhanden sein, ist eine virologische Sicherung der Verdachtsdiagnose indiziert. Bei Hospitalisierung von Patient*innen mit Annahme einer akuten Infektion kommen Nachweismethoden zur differentialdiagnostischen Abklärung viel öfter zum Einsatz als im niedergelassenen Bereich. (13) (14)

Zu beachten ist, dass eine sichere Bestätigung einer vermeintlichen Influenzainfektion in vielen Fällen notwendig erscheint. Das wären:

- Bei stationären Behandlungen
- Grippe-Verdacht außerhalb der üblichen Saison
- Reiserückkehrer mit Symptomen aus Risikogebieten

Dies ist entscheidend, um das Infektionsgeschehen eingrenzen zu können.

Bei Patient*innen mit immunologischen Defiziten und älteren Personen präsentiert sich das klinische Bild oft atypisch, diese gelten aber auch als besonders gefährdet. Auch hinsichtlich jeglicher Art von cardiorespiratorischen Vorerkrankungen gilt besondere Vorsicht. Bei diesen Hochrisikogruppen sollte in jedem Fall eine labordiagnostische Sicherstellung der Verdachtsdiagnose erfolgen, um möglichst rasch therapeutisch zu intervenieren.

In der modernen Medizin existieren viele verschiedene Möglichkeiten eine Virusinfektion nachzuweisen. Welcher Test für welchen Patienten/welche Patientin geeignet ist, muss individuell entschieden werden. Bei der Wahl der Methodik ist die Dringlichkeit, die Genauigkeit und der finanzielle Aspekt zu beachten.

Es werden zwei Nachweismethoden, die im klinischen Alltag eine Influenzainfektion detektieren können, unterschieden:

2.7.2.1 Direkter Nachweis

Der direkte Virusnachweis in Abstrichen bzw. Spülungen des Rachens oder Nasopharyngealraums ist Methode erster Wahl bei akutem Infektionsgeschehen. Auch Proben aus dem tieferliegenden Respirationstrakt oder Bronchiallavagen können untersucht werden, wenn der Verdacht Influenza, trotz negativem Abstrich der oberen Atemwege, weiterbesteht.

Zu den zwei gängigsten Nachweismethoden zählen die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und so genannte Schnelltests (Point of care tests, POCTs). Schnelltests, wie der Name schon sagt, liefern Testergebnisse in unter 30 Minuten, zu bedenken ist hier die jeweilige Sensitivität bzw. Spezifität der verwendeten Tests. (13) (17) (18)

In puncto Spezifität erreichen diese Tests in den meisten Fällen sehr gute Werte, die Sensitivität bewegt sich allerdings bei nur 50 bis 60%. (17)

Im niedergelassenen Bereich ist diese Art der Testung, bei dem Antigene detektiert werden, sehr beliebt, da kein Speziallabor benötigt wird und es direkt vor Ort in der Praxis zu Ergebnissen kommt.

Wesentlich bessere Werte bezüglich der Sensitivität gelten für die Polymerase-Kettenreaktion. Dieser direkte Genomnachweis dauert etwas länger und Proben können nur in gewissen Speziallabors untersucht werden. Befundergebnisse sind dadurch erst nach rund 24 Stunden zu erwarten. Auch sind PCR Untersuchungen kostenintensiver, doch auf Grund der hohen Sensitivität und Spezifität hat sich der Test in der Diagnostik durchgesetzt. Einen weiteren Vorteil bringt die gleichzeitig mögliche differentialdiagnostische Abklärung anderer Virusinfektionen.

2.7.2.2 Indirekter Nachweis

Serologisch kann die Reaktion des Körpers auf das Virus mittels Antikörperbestimmung nachgewiesen werden. Da diese in der Regel erst ein bis zwei Wochen nach Krankheitsbeginn im Serum erscheinen, ist diese Methode für akute Krankheitsfälle ungeeignet. Für Forschungen an der Wirksamkeit der jährlich differierender Impfstoffzusammensetzung oder in epidemiologischen Untersuchungen sind sie von großer Wichtigkeit. Um diese Antikörper nachzuweisen, stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung. Komplementbindungsreaktion (KBR), Enzym-Immunoassay (EIA) und Immunfluoreszenztest (IFT) sind die Gängigsten. (13) (17) (18)

Als weitere Möglichkeit sei noch die Virusanzucht in embryonierten Hühnereiern oder Hundenierenzellen erwähnt, die heutzutage diagnostisch irrelevant, aber für die globale Überwachung der Entwicklung noch von großer Bedeutung sind. (19)

2.8 Behandlungsmöglichkeiten

Gesunde junge Erwachsene benötigen in der Regel keine spezifische Behandlung, die Erkrankung ist meist selbstlimitierend. Unterstützend sind Antipyretika, sowie bei trockenem Husten ohne Auswurf sind Antitussiva in Betracht zu ziehen und bei Bedarf zu verwenden. Bei produktivem Husten eignen sich Expektorantien, um das Abhusten des Schleims zu erleichtern. Weiteres ist viel Ruhe, ausreichend Flüssigkeitszufuhr und möglichst wenig Kontakt zu anderen Personen, um Übertragungen zu vermeiden, ratsam.

Anti-Influenza-Medikamente, deren Wirkungsmechanismus darauf beruht, die Vermehrung der Viren zu hemmen, sind vor allem für vulnerable Gruppen bedeutsam. Heutzutage sind Neuraminidase-Hemmer Mittel der Wahl, um den Krankheitsverlauf zu verkürzen bzw. zu mildern. Bei gesunden Erwachsenen verkürzt sich, bei frühzeitiger Einnahme die Erkrankungsdauer um ein bis zwei Tage.

Die Neuraminidase ist ein Enzym, das wesentlich an der Freisetzung des Virus aus der befallenen Zelle und dessen weiterer Verbreitung beteiligt ist. Es spaltet von Glycolipiden und Glycoproteinen, die sich an der Oberfläche der Wirtszellen befinden, die Salinsäurereste ab. Die Salinsäurereste agieren als Rezeptoren für das Hämagglutinin der Virushülle. Durch die Spaltung können die Viruspartikel von der Wirtszelle abgelöst werden, dies führt zur Freisetzung neu vermehrter Viren.

Wird die Neuraminidase gehemmt, findet diese Reaktion nicht statt, die Viren verklumpen und können keine weiteren Zellen mehr infizieren.

Die Effektivität der Neuraminidase-Hemmer wird laufend evaluiert. Daten aus Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass eine antivirale Behandlung die unerwünschten Ergebnisse verringern kann und auch zu einer Verkürzung der Erkrankungsdauer führt. (20) (21) (22) Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2015 kam zum Ergebnis, dass eine Verabreichung der antiviralen Arzneimittel im Vergleich zu Placebo-Produkten zu einem Rückgang der Hospitalisierungen und zu weniger Komplikationen in den unteren Atemwegen führt. Auch andere randomisierte klinische Studien haben die Wirksamkeit von Neuraminidase-Inhibitoren zur Verringerung der

Symptomdauer und Minimierung des Risikos an Lungenentzündungskomplikationen bestätigt. (20)

Ein bedeutender Aspekt dabei ist der möglichst frühzeitige Einsatz der Medikamente. Die Wirksamkeit ist am höchsten, wenn die Virusreplikation noch in mäßigem Umfang vorhanden ist. So sollte ein Therapiebeginn innerhalb der ersten 48 Stunden nach Auftreten der ersten Symptome erfolgen, um ein optimales Ergebnis zu erzielen. Im ärztlichen Alltag stellt dieses, doch sehr schmale Zeitfenster, eine besondere Herausforderung dar und ist praktisch nicht umsetzbar. Eine Applikation nach den 48 Stunden ist durchaus möglich, aber weniger effektiv. (20) (21) (22)

Eine Metaanalyse von Daten einzelner Patient*innen hat folgendes ergeben: Bei hospitalisierten Personen mit komplizierter Influenza konnte die Sterblichkeitswahrscheinlichkeit um 52% gesenkt werden, wenn eine frühe Behandlung, in den ersten 48 Stunden nach Symptombeginn, erfolgte. (22)

Bei Risikopatient*innen sollte daher bei Verdacht ohne Zeitverzögerung ein Testverfahren zum Nachweis einer Influenzainfektion angewandt werden, um möglichst schnell mit der Therapie zu beginnen. Sollte empirisch der Verdacht einer Influenza-Erkrankung vorliegen, kann auch ohne Virusnachweis eine antivirale Therapie angedacht werden, um möglichen Folgeschäden vorzubeugen.

Zu den Neuraminidase-Hemmern, die in Österreich zur Anwendung kommen, zählen die Wirkstoffe *Zanamivir* und *Oseltamivir*. *Zanamivir* wird inhalativ verabreicht, *Oseltamivir* hingegen oral appliziert. Beide haben ähnliche Eigenschaften und unterscheiden sich kaum hinsichtlich Nebenwirkungen, Kontraindikationen oder Interaktionen.

Als häufigste Nebenwirkungen treten gastrointestinale Beschwerden mit Übelkeit und Erbrechen auf, seltener kann es zu neurologischen Symptomen wie Krampfanfällen oder Bewusstseinsstörungen kommen. Im Kindes- und Jugendalter sind neuropsychiatrische Ereignisse mit Verhaltensänderung als Begleiterscheinung beobachtet worden. Gelegentlich können Erhöhung der Leberenzyme, Dyspnoe und Bronchospasmus auftreten. *Zanamivir* sollte deshalb bei Patient*innen, die an Asthma bronchiale leiden, mit Vorsicht eingesetzt werden.

Fehlenden Erfahrungen zufolge ist der Einsatz von Neuraminidase-Hemmern in der Schwangerschaft nicht unbedingt empfohlen. Eine Applikation sollte nur bei strenger Risiko-Nutzen-Analyse erfolgen.

Beide Wirkstoffe finden neben der Frühtherapie auch zur Postexpositionsprophylaxe sowie prophylaktisch in der Grippe-Saison Anwendung.

Als weitere Therapieoption sollte der Vollständigkeit halber *Amantadin* genannt werden. Dieses Virustatikum findet im klinischen Alltag bei Influenzainfektionen kaum mehr Anwendung und wird eher in der Parkinson-Therapie verwendet, weswegen in dieser Arbeit nicht weiter darauf eingegangen wird. (20) (21) (22)

3 Impfstoffe als Prophylaxe

3.1 Allgemeines

Ganz allgemein unterscheidet man zwischen einer aktiven Impfung bzw. einer passiven Immunisierung. Die aktive Impfung hat das Ziel, das innate und das adaptive Immunsystem so zu stimulieren, dass vor Kontakt mit dem Erreger ein schützender Effekt aufgebaut wird. Im Gegensatz dazu werden bei einer passiven Immunisierung direkt Antikörper appliziert, was den Vorteil eines sofort einsetzenden Schutzes bringt, der aber meist nicht langfristig wirkt.

Um den menschlichen Organismus dazu anzuregen, ein gewisses Schutzschild gegen bestimmte Erreger zu bilden, ihn also aktiv zu immunisieren, werden vorwiegend zwei Möglichkeiten genutzt, Tot- und Lebendimpfstoffe. (7) (23)

3.1.1 Totimpfstoffe

Für die Herstellung von Totimpfstoffen kommen ganze, inaktivierte, also nicht mehr teilungsfähige Erreger oder nur deren charakteristische Antigen-Bestandteile in Frage. Letzteres kann entweder aus Erregern direkt extrahiert oder mittels gentechnischen Verfahrens erzeugt werden. Ein wichtiger Vorteil bei dieser Art der Vakzine ist die biologische Sicherheit, eine Vermehrung des applizierten Erregers ist de facto nicht mehr möglich. Auch andere etwaige Kontaminanten, die in Lebendimpfstoffen nicht ausgeschlossen sind, werden durch den Inaktivierungsvorgang ungefährlich.

Als bedeutendster Nachteil ist die schwächere und zeitlich begrenzte Immunantwort zu nennen. Die Applikation von Totimpfstoffen veranlasst den Körper dazu hauptsächlich Antikörper zu bilden. Durch Aktivierung von T-Helferzellen und

B-Lymphozyten entsteht diese humorale Immunität. Eine zellvermittelte Immunität bleibt hier leider aus, aber durch gezielten Einsatz von modernen Adjuvantien kann ein solcher Effekt auch bei Totimpfstoffen erreicht werden. Aus diesem Grund ist eine grundimmunisierende Einmalgabe mit solchen Vakzinen oft nicht ausreichend. Für einen Langzeitschutz sind Auffrischungen in bestimmten Abständen, meist mehrere Jahre, unumgänglich. (7) (23)

3.1.2 Lebendimpfstoffe

Hierbei werden Erreger so verändert, dass sie in ihrer Virulenz zwar geschwächt sind, aber prinzipiell vermehrungsfähig bleiben. Diese Eigenschaften sind entweder durch spontane Mutationen entstanden oder aber gentechnisch herbeigeführt worden. Nach der Verabreichung kommt es zu einer gewollten Vermehrung des Erregers im Körper, eine natürliche Infektion wird imitiert. So entsteht, wie bei den Totimpfstoffen auch, eine humorale Immunreaktion mit Antikörperbildung. Aber im Gegensatz zu den Totimpfstoffen kommt es bei der Lebendimpfung zusätzlich zu Stimulierung der CD8⁺-T-Lymphozyten, was zur zellulären Immunität führt. Der menschliche Organismus reagiert gegen lebende Erreger also mit humoraler und zellulärer Immunantwort, was zur Bildung von Antikörpern, B-Zellen, zytotoxischen T-Zellen und T-Helferzellen führt. In vielen Fällen ist diese Immunantwort so stark, dass eine weitaus längere, meist lebenslange Immunität gegeben ist (z.B. bei Masern/Mumps/Röteln Impfstoff).

Durch die Gabe von noch vermehrungsfähigen Erregern, die eigentlich keine schweren Infektionen auslösen sollten, muss eine eventuell vorliegende Abwehrschwäche ausgeschlossen werden. Ist eine solche vorhanden, kann es mitunter zu schweren Komplikationen kommen. (7) (23)

3.2 Wirkung von Impfstoffen auf das Immunsystem

Das menschliche Immunsystem ist in seiner Komplexität einzigartig. Durch dessen mehrstufigen Aufbau gelingt es mit hoher Effektivität viele Krankheitserreger abzuwehren. Grundsätzlich werden drei Abwehrebene unterschieden. Als Erstes muss die physikalische Barriere, in Form von Haut und Schleimhäuten, überwunden werden. Bei Versagen dieser folgt zunächst die angeborene, unspezifische Immunabwehr und darauf, bei ungenügender Elimination, als letzte Stufe das erworbene, spezifische Immunsystem.

Wird ein Impfstoff in Form einer Injektion appliziert, umgeht man die physikalische Barriere und die Reaktion des angeborene Abwehrsystems folgt. Die grundlegende Aufgabe besteht darin, körperfremd und körpereigen voneinander zu differenzieren bzw. relevante von irrelevanten pathogenen Substanzen zu unterscheiden.

Tritt ein Pathogen oder ein Bestandteil dessen z.B. in Form eines Impfantigens, mit dem Immunsystem in Kontakt, antwortet das Immunsystem in der Regel mit einer Entzündungsreaktion. Entzündungsmediatoren wie Zytokine, Eikosanoide, Interferone etc. werden ausgeschüttet und erhöhen den Zustrom weiterer Immunzellen zum Ort des Geschehens. Die Zellen des angeborenen Systems nehmen die Pathogene auf und verarbeiten sie im Inneren der Zelle. Den Bestandteilen des spezifischen Immunsystems werden diese Bausteine dann in Form von Antigenen präsentiert. Eine Zellpopulation, der eine wichtige Rolle als Bindeglied zwischen spezifischer und unspezifischer Abwehr zukommt, sind phagozytierende Monozyten. Diese Zellpopulation besitzt die Fähigkeit, durch Einwirken gewisser Signale, sich in unterschiedliche Subpopulationen umzuwandeln. Eine entscheidende Rolle als Untergruppe spielen die Makrophagen. Treffen diese auf Antigene, führt das zu einer Ausschüttung von Entzündungsmediatoren, was wiederum Lymphozyten zum Ort der Entzündungsreaktion lockt.

Als weiteres wichtiges Bindeglied in der Immunreaktion sind die dendritischen Zellen zu nennen. Sie verfügen über Rezeptoren an ihrer Oberfläche, die ihnen ermöglichen gewisse Strukturen von Pathogenen zu erkennen. Wird eine Struktur über einen Rezeptor erkannt, nimmt die dendritische Zelle das Antigen auf, phagozytiert es, zerlegt es in Einzelteile und die Zelle selbst verwandelt sich. Durch die Verwandlung werden die Zellen reif und dringen mit den Pathogen-Bestandteilen in Lymphknoten ein, wo sie mit Zellen des erworbenen Immunsystems in Kontakt treten.

Lymphozyten, zu denen man die B- und T-Lymphozyten zählt, besitzen antigenspezifische Rezeptoren, mit denen sie körperfremd von körpereigen unterscheiden können. Den Zellen des phagozytierenden Systems fehlen diese spezifischen Rezeptoren. Jeder einzelne Lymphozyt ist mit seinem Rezeptor in der Lage eine spezielle Antigenstruktur zu erkennen. Daraus ergeben sich in der Gesamtheit der Lymphozyten 10^9 - 10^{12} unterschiedliche Antigenerkennungsrezeptoren, um möglichst viele körperfremde Substanzen abzuwehren.

Naive B- und T-Lymphozyten sind Bestandteile der lymphatischen Organe des Körpers. Sie zirkulieren im lymphatischen System solange, bis ein passender Zell-Zell-Kontakt stattfindet. Trifft ein T-Lymphozyt auf eine dendritische Zelle mit der passenden Antigenstruktur, kommt es zu einer Immunreaktion. Um auszuschließen, dass sich die Reaktion gegen körpereigene Strukturen richtet, existieren zahlreiche Schutzmechanismen, beispielsweise die Kopplung an MHC (Major histocompatibility Complex)-Moleküle an der Oberfläche der dendritischen Zellen bzw. Körperzellen.

Je nach Oberflächenmolekül der T-Lymphozyten erkennen diese entweder MHC I- oder MHC II-Moleküle. Es folgt eine Aktivierung der T-Zellen entweder als T-Helferzelle, bei Erkennung einer MHC II-Struktur oder als zytotoxische T-Zelle bei Präsentation einer MHC I-Struktur. Auf die Aktivierung folgt eine massive Vermehrung der T-Zellen, sogenannte T-Effektorzellen entstehen, welche eine wichtige Abwehrfunktion besitzen, aber nach wenigen Tagen wieder abgebaut werden. Einzelne bleiben jedoch erhalten und stehen als Gedächtnis-T-Zellen Monate bis Jahre zur Verfügung. Bei Antigenkontakt reagieren sie schnell mit zytotoxischer Aktivität.

Die zur Antigenerkennung wichtigen Rezeptoren der B-Lymphozyten sind entweder an die Membran gebunden, als B-Zell-Rezeptor vorhanden oder können in freier Form als Antigenrezeptor im Körper zirkulieren. Jedes Rezeptormolekül der B-Zellen ist, wie bei den T-Zellen, für ein einziges Molekül spezifisch. Jedoch erkennen die Rezeptoren der B-Zellen ganze dreidimensionale Teile der Antigene, unabhängig von MHC-Molekülen und nicht nur einzelne Fragmente wie es bei den T-Zell-Rezeptoren der Fall ist. Die dreidimensionale Identifikationsfähigkeit der B-Zell-Rezeptoren ist sowohl diagnostisch als auch in der Impfstoffherstellung und Lagerung von großer Bedeutung. Eine kleine Veränderung der Struktur kann massive Auswirkungen mit sich bringen und beispielsweise einen Impfstoff unwirksam machen.

Kommt es zu einem Antigenkontakt einer B-Zelle, werden Signale ins Zellinnere übermittelt. Anschließend folgt eine B-Zelldifferenzierung entweder in eine antikörperproduzierende Plasmazelle oder in eine B-Gedächtniszelle. T-Zellen spielen bei der Kontrolle der Umwandlung von B-Zellen eine entscheidende Rolle hinsichtlich weiterer Differenzierung.

Nach Kontakt kommt es zu rasanter Vermehrung der B-Zellen in den Lymphknoten, welche schrittweise zu Plasmazellen umgebaut und in die Umgebung abgegeben

werden. Auch so genannte Prä-B-Gedächtniszellen entstehen. Unterstützt durch T-Helfer-Zellen wird die Affinität der Zellen weiter massiv erhöht.

Plasmazellen wandern aus der Umgebung ins Knochenmark, differenzieren sich zu langlebigen Plasmazellen, welche in der Lage sind, Antikörper zu produzieren. Der periphere Konzentrationsspiegel der Antikörper kann auf einem konstanten Niveau gehalten werden. Neu eingewanderte Plasmazellen konkurrieren mit älteren angesichts des Platzmangels und der Spiegel kann im Laufe der Jahre absinken.

Die spärlich vorhandenen B-Gedächtniszellen besitzen im Gegensatz zu den Plasmazellen noch spezifische B-Zellrezeptoren. Sobald diese erneut mit dem passenden Antigen in Kontakt treten, induzieren sie die Bildung von Zentroplasten, aus denen Plasmazellen reifen und Antikörper produziert werden. Zunächst nur den kurzlebigen IgM-Antikörper, durch einen Isotyp-Switch kommt es in Folge auch zur Produktion von IgG-Antikörpern und so zum Langzeitschutz des Organismus.

(24)

3.3 Geschichte der Influenza-Impfung

Durch die Isolierung des Influenza-A-Virus im Jahr 1933 gelang es kurz darauf, den ersten monovalenten Lebendimpfstoff mit abgeschwächter Wirkung herzustellen. 1942, nachdem auch das Influenza-B-Virus entdeckt wurde, kam der erste bivalente Impfstoff auf den Markt. Während des zweiten Weltkrieges 1944 wurden Soldaten der US-Armee mit der ersten, inaktivierten Form versorgt, ein Jahr später begann man auch, Zivilist*innen damit zu impfen. Durch die unerwartet geringe Effizienz der Vakzine im Jahr 1947 stellten Forscher*innen fest, dass sich das zirkulierende Virus verändert hatte, der Antigen-Drift wurde entdeckt. Die Notwendigkeit eines Drei-Komponenten-Impfstoffes wurde 1958 erkannt, als man einen neuen Influenza-A-Virustyp identifizieren konnte.

Der moderne Influenza-Impfstoff, dessen Zusammensetzung jedes Jahr differiert, existiert seit 1973.

2013 hat die WHO eine Empfehlung für die Aufnahme eines zweiten Influenza-B-Stammes ausgesprochen, seitdem liegt es in der Entscheidungsfreiheit der verschiedenen Länder, ob ein trivalenter oder doch der quadrivalente Impfstoff präferiert wird. (25)

3.4 Jährliche Anpassung der Impfstoffe

Charakteristisch für Influenzaviren ist deren ständige Veränderung. Besonders die morphologischen Charakteristika der Hülle durchlaufen kontinuierlich Umwandlungsprozesse. Durch diese enorme Variabilität von Influenzaviren ist es notwendig, die Schutzimpfung jede Saison zu aktualisieren. Eine einmalige Immunisierung mit folgendem Aufbau einer Immunität bringt keine dauerhafte Protektion gegen sich verändernde Influenzaviren mit sich. Das Grippe-Aufkommen weltweit wird von der WHO streng beobachtet. Meldedaten von 110 nationalen Zentren werden in den vier regionalen WHO-Collaborating-Centers analysiert, verglichen und Verwandtschaften von Viren werden untereinander detektiert. Auf Basis dieses globalen Netzwerks der WHO werden jedes Jahr Impfstoffempfehlungen sowohl für die südliche, als auch für die nördliche Hemisphäre ausgesprochen.

Die 110 nationalen Zentren der Influenzaüberwachung isolieren, typisieren, subtypisieren und charakterisieren die zirkulierenden Viren der Saison. Dabei müssen Länder der südlichen Hemisphäre, in denen Influenza das ganze Jahr über vertreten ist, ganzjährig überwacht werden. In Nationen der Nordhalbkugel beschränkt sich der Überwachungszeitraum auf Monate im Herbst, Winter und Frühling. Nationale Zentren übermitteln die erhobenen Daten an die vier Collaborating-Centers der WHO. In diesen Zentren werden die unterschiedlichen Stämme verglichen und somit können Auskünfte, welche Varianten in den USA, Europa oder auf der südlichen Hemisphäre zirkulieren, gegeben werden.

Expertengremien evaluieren die Daten im Anschluss hinsichtlich der am stärksten verbreiteten Varianten und sprechen Impfstoffempfehlungen für die nächste Saison aus. In Europa beurteilt die *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA)* die Empfehlungen der WHO. Das zuständige Gremium der EMA, *Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)*, gibt, nach sorgfältiger Evaluation mit zusätzlichem Betracht der europäischen Influenzameldedaten, die Empfehlung für Impfstoffe der nächsten Saison in Europa bekannt. (26)

Die Nomenklatur der zu verwendenden Viruskonstellationen ergibt sich wie folgt:

1. Virustyp
2. Ort der Isolation
3. Nummer des Isolats
4. Jahr der Isolation

5. Nachfolgend in Klammer werden beim Typ A die Varianten der Membranproteine Hämagglutinin und Neuraminidase angegeben

Zum Beispiel: A/California/7/2004 (H3N2), oder B/Shanghai/361/2002. (27)

Empfehlungen der WHO hinsichtlich der Zusammensetzung folgen einem gewissen Schema. Die Impfstoffe enthalten Antigene der Stämme Influenza-A H1N1 und Influenza-A H3N2. Zusätzlich werden ein oder zwei Antigenvarianten des Influenza-B-Virus in den jährlich neu zusammengesetzten Impfstoff aufgenommen. So werden jedes Jahr trivalente und quadrivalente Vakzine gegen die saisonale Grippe produziert, welche sich um eine Antigenkomponente des Influenza-B-Virus unterscheiden.

Nicht selten kommt es vor, dass ein festgelegter Stamm mehrere Jahre in Folge als Impfstoffvirus angedeutet wird, dies hängt im Wesentlichen von der weltweiten Situation ab. Die Komponente des Influenza-A-Virus (H3N2) nimmt eine gewisse Sonderstellung ein. Es kommt nur äußerst selten vor, dass einer dieser Stämme länger als zwei Jahre im Programm bleibt. Grund dafür ist der starke Wandel des Antigenprofils, der eine Anpassung des Stammes im Hinblick auf die Wirksamkeit unumgänglich macht.

Im Regelfall stimmen die Annahmen und Empfehlungen der Expert*innen für die nächstjährig zirkulierenden Stämme mit den tatsächlichen überein, Ausnahmen kommen jedoch vor. Beispielsweise war in der Saison 1995/96 vorwiegend die Variante A/Wuhan/353/95 weltweit im Umlauf und wurde ein weiteres Jahr als Stamm in den Impfstoffvorschlag aufgenommen. Die Produktion des Impfstoffes mit Start im ersten Quartal 1997 war nahezu abgeschlossen als im August desselben Jahres in Sydney eine Variante nachgewiesen wurde, die sich beträchtlich von der im Impfstoff enthaltenen unterschied. Diese neue Driftvariante, Sydney/5/97, war im Impfstoff nicht enthalten und breitete sich rasant aus. In Europa wurden nur mehr vereinzelt A/Wuhan/353/95 Stämme nachgewiesen, der größte Teil konnte der Sydney-Variante zugeordnet werden. Dennoch blieb eine große Influenza-Welle in der Saison aus. Die neue Abwandlung reagierte zwar kaum mit den Immunsere gegen den A/Wuhan/353/95 Stamm, Antikörper waren aber in der Lage, ein Stück weit die neue Variante zu erkennen. (26)

3.5 Zulassung und Produktion

Nach der Empfehlung der Zusammensetzung durch die WHO im Februar jedes Jahres, muss der Impfstoff noch zugelassen werden. Für die Influenza-Impfstoffe gibt es dafür eine Sonderregelung, damit diese, jährlich neu aktualisierten, Kombinationen auch genehmigt werden. Da sich die Zulassung eines Arzneimittels nur auf die bestimmte Wirkstoffkombination bezieht, muss immer eine neue Zulassung beantragt werden, sobald sich das Wirkstoffprofil ändert. Der ausgehandelte Kompromiss bzw. die Sonderregelung für die Influenza-Impfstoffe sieht keine jährliche Neuzulassung vor, eine Änderung der bestehenden Zulassung hinsichtlich der Stammzusammensetzung wurde vereinbart. Nach der Veröffentlichung der Empfehlung durch die WHO muss der Impfstoff auf regionaler Ebene dem Zulassungsverfahren unterzogen werden. In der EU übernimmt diese Aufgabe die *Influenza ad hoc Working Group* der *Biologic Working Party* des *Committee for Human Medicinal Products (CHMP)*.

Die von der WHO vorgeschlagenen Saatviren, welche für die jährliche Impfstoffherstellung benötigt werden, unterlaufen kurz nach Veröffentlichung Ende Februar, dem Prüfprogramm der EU. Nach Übermittlung von Saatmaterial, Referenzsera zur richtigen Dosierung und Referenzantigen an Prüfbehörden und Produktionsfirmen erfolgt die Genehmigung sehr rasch, oft innerhalb weniger Tage. Die Hersteller beginnen mit der Integration der neuen Varianten und führen anschließend klinische Untersuchungen durch. Der Raum der europäischen Union verlangt, als eine der wenigen, auch heute noch jährlich neue klinische Studien. Dazu muss die Immunität an mindestens 100 Proband*innen untersucht werden. 50 davon sollten unter 60 Jahre, 50 über 60 Jahre alt sein. Anschließend folgt ein Bewertungsverfahren, das im Normalfall innerhalb von 70 Tagen abgeschlossen ist. Angestrebt wird, dass alle Vorgänge der Zulassung bis Ende August bewältigt werden, um zeitnah mit der Produktion beginnen zu können. (28)

Für die Zulassung der Impfstoffe durch die Europäische Arzneimittelagentur muss mindestens eine der drei Voraussetzungen hinsichtlich Schutzwirkung erfüllt sein:

1. Serokonversionsrate (Vierfacher Titeranstieg) von mehr als 40% der Proband*innen
2. Seroprotektionsrate (Titer von $\geq 1:40$) von mehr als 70% der Proband*innen

3. Mittelwert des Titeranstiegs um das 2,5-fache bei 60% der Erwachsenen Proband*innen, bzw. 2-facher Anstieg bei 30% der älteren Teilnehmer*innen

Zur Herstellung der saisonalen Influenza-Impfstoffe können unterschiedliche Verfahren genutzt werden. Eines der ältesten, aber bis heute noch gängigsten Produktionsverfahren, ist die Impfstoffherzeugung auf Eibasis. Es handelt sich dabei um einen Totimpfstoff. Dieses Verfahren, bei dem embryonierte Hühnereier mit Saatviren beimpft werden, machte im Jahr 2018 noch über 88% der weltweiten Impfstoffherzeugung aus, und ist somit heutzutage noch der bedeutendste Produktionszweig. Der wesentliche Vorteil dieses Verfahrens ist die hohe Produktionskapazität mit etwa 1,5 Milliarden Impfdosen pro Jahr. Auch die relativ geringen Kosten und der Zugang zum Impfstoff, auch für sozial schwächere Länder, kann positiv hervorgehoben werden.

Nachteilig muss vor allem die Dauer des Produktionsprozesses genannt werden. Vom Zeitpunkt der Impfstoffempfehlung durch die WHO bis hin zur fertigen Dose können bis zu acht Monate vergehen. Jede kleinste Verzögerung kann dazu führen, dass die Impfstoffe nicht rechtzeitig zum Einsatz kommen. Das lange Zeitintervall gibt den Influenzaviren auch die Möglichkeit neue Mutationen zu entwickeln und den empfohlenen Impfstamm somit unwirksam zu machen, was schnell zu einem pandemischen Geschehen führen könnte. Ein weiterer Nachteil besteht in der Abhängigkeit von embryonierten Hühnereiern. Im saisonalen Aufkommen stellt die Tatsache kein Problem dar, sollte es jedoch zukünftig zu einer unerwarteten Pandemie kommen, kann die Nachfrage unerwartet steigen. Eine Aufstockung der Kapazitäten ist nur begrenzt möglich und somit könnte nicht genug Impfstoff produziert werden. Auch die Tatsache, dass menschliche Viren in Vogelgewebe gezüchtet werden, kann unter Umständen Mutationen verursachen, die die Antigene verändern und die Impfung somit unwirksam machen.

Um die Abhängigkeit von Hühnereiern zu umgehen, wurden im Laufe der Jahre Produktionsprozesse entwickelt, die auf Basis von Insekten- oder Säugetierzellkulturen hergestellt werden. Der Vorgang ähnelt dem der eibasierten Erzeugung. Zellkulturen haben aber den Vorteil, dass die Produktion flexibler und somit leichter an unerwartete Umstände anzupassen ist. Auch die Unabhängigkeit von der Eiproduktion kann als großer Vorteil angesehen werden. Die Impfeffektivität weist, vor allem bei der älteren Bevölkerung (über 65 Jahre), höhere Werte auf als die eibasierten

Vakzine. Auch bei dieser Variante handelt es sich um inaktivierte Influenza-Impfstoffe, also Totimpfstoffe.

Eine weitere Möglichkeit Influenza-Impfstoffe herzustellen ist die Produktion von rekombinanten HA-Impfstoffen in Insektenzellen. Um rekombinantes H herzustellen wird das Expressionssystem der Baculoviren verwendet. Sie bringen die gleichen Vorteile wie die Impfstoffe aus Insekten- oder Säugetierzellkulturen, bedürfen aber zusätzlich noch einer wesentlich geringeren Produktionszeit. Zum einen braucht es keine Stammselektion mehr, was enorm viel Zeitersparnis mit sich bringt. Zum anderen ist die Influenzaviren-Replikation nicht mehr notwendig, so gewinnt man Zeit im Herstellungsprozess. Der Hersteller *Sanofi Pasteur*, mit dem rekombinanten HA-Impfstoff *FluBlok*, verspricht bei Personen über 50 Jahren zudem eine höhere Wirksamkeit von 30% im Vergleich zu anderen Impfstoffen.

Im Vergleich zu den eibasierten Impfstoffen sind jene aus Zellkulturen und die rekombinante Variante zwar wesentlich schneller und flexibler in der Fertigung, gehen jedoch mit viel höheren Produktionskosten einher. Die um teilweise 40% teureren Vakzine haben demnach keinen marktwirtschaftlichen Wettbewerbsvorteil für die saisonale Produktion. Im Falle eines pandemischen Ausbruchs ist eine flexible und schnelle Produktion wesentlich, wobei die Impfstoffe aus Zellkulturen überlegen sind.

Influenza-Lebendimpfstoffe, die aus einem abgeschwächten, kälteadaptierten Stamm, welcher die aktuell zirkulierenden H- und N-Varianten trägt, werden auch heute noch eingesetzt. Appliziert werden sie transnasal, darauf folgt eine begrenzte Replikation im Nasen-Rachenraum. Folglich baut der Körper einen Antikörperschutz, eine zellvermittelte Immunität, und auch eine lokale Schleimhautimmunität auf. Die Wirksamkeit bei Erwachsenen ist mit den anderen Impfstoffarten vergleichbar, bei Kindern aber zeigt sich ein besserer Schutz.

Jeder der oben erwähnten verschiedenen Impfstoffarten muss Jahr für Jahr neu an die derzeit zirkulierenden Stämme angepasst werden. Langfristig ist das Ziel der Forschung einen Influenza-Impfstoff zu entwickeln, der universell gegen, bestenfalls, alle Influenza-A und -B-Viren langfristig schützt. Einige Impfstoffkandidaten zeigen präklinisch schon vielversprechende Ergebnisse. Die WHO rechnet im Jahr 2027 mit dem ersten universellen Influenza-A-Impfstoff. (29)

3.6 Impfstoffe und Impfschema in Österreich

In Österreich sind unterschiedliche Influenza-Impfstoffe zugelassen. Alle enthalten mindestens drei von der WHO und der EMA empfohlenen, zirkulierenden Stämme der jeweiligen Saison. Der trivalente Impfstoff besteht meistens aus den folgenden drei Stämmen: Influenza-A-H1N1, Influenza-A-H3N2 und ein Stamm der Influenza-B Victoria Linie. Um das Wirkungsspektrum der Impfung zu erhöhen, existieren auch tetravalente Impfstoffe, die zusätzlich noch einen Influenza-B-Stamm der Yamagata Linie enthalten. Es ist eine jährlich neue Impfung mit den angepassten Stämmen der Saison dringend erforderlich. Eine einmalige Immunisierung bringt keinen Langzeitschutz mit sich.

Österreichische Ärztinnen und Ärzte verimpfen hauptsächlich vier unterschiedliche Influenza-Impfstoffe, welcher zum Einsatz kommt ist vor allem abhängig vom Alter und der Risikosituation. (30)

3.6.1 Tetravalente, inaktivierte Impfstoffe (Totimpfstoffe)

Der Impfstoff kann prinzipiell jeder Altersgruppe verabreicht werden. Ab dem vollendeten sechsten Lebensmonat kann dieser appliziert werden. Wird das Vakzin vor dem neunten Lebensjahr erstmalig verabreicht, sollte nach frühestens vier Wochen eine zweite Dosis appliziert werden, um die Schutzwirkung zu optimieren. Bei Impfstoffknappheit kann auf die zweite Dosis verzichtet werden. Nach einer erstmaligen Gabe von zwei Dosen in einer Saison ist in den darauffolgenden Jahren eine Injektion ausreichend. (30)

Für Erwachsene zwischen 18-65 Jahren ist eine jährliche Immunisierung mit einem tetravalenten inaktivierten Impfstoff empfohlen. Vor allem jungen Erwachsenen ist dieser auf Grund der geringen Influenza-B-Immunität angeraten.

Die Vakzine sind für ältere Personen ebenso geeignet. In erster Linie werden in dieser Altersgruppe aber andere Impfstoffe (siehe Kapitel 3.6.2 und 3.6.4) verabreicht, die eine bessere Wirksamkeit hervorbringen.

Risikopatient*innen ohne Immunsuppression sollten ebenso diese Vakzine verabreicht bekommen.

3.6.2 Tetravalente, hochdosierte Impfstoffe (Totimpfstoffe)

Durch die höhere Dosis (4-fache) der Impfstoffantigene, ruft der Körper eine stärkere Immunantwort und dadurch höhere Antikörperspiegel hervor. Dies ist für Senior*innen über 65 Jahren besonders relevant, da die Immunreaktion und somit die Bildung von Antikörpern oft schwächer ausfällt als bei jungen Erwachsenen. Der Impfstoff wird vorwiegend in Alten- und Pflegeheimen verabreicht, da er nur in begrenzten Mengen verfügbar ist.

3.6.3 Tetravalente Lebendimpfstoffe

Dieser, zur intranasalen Verabreichung in Form eines Nasensprays, Lebendimpfstoff ist in Österreich für Kinder und Jugendliche ab dem vollendeten zweiten bis zum 18. Lebensjahr zugelassen. Auch bei diesem Impfstoff sollte bei erstmaliger Gabe vor dem achten Lebensjahr eine zweite Dosis nach vier Wochen appliziert werden, um die Wirkung zu erhöhen. Als Vorteile können sowohl eine höhere immunologische Schutzwirkung auf Grund des Lebendimpfstoffes als auch eine höhere Compliance der Patient*innen und deren Erziehungsberechtigte auf Grund der einfachen Applikation angesehen werden.

Für diesen Lebendimpfstoff kontraindiziert sind Personen unter zwei und über 18 Jahren, erkrankungsbedingte oder medikamentös induzierte Immunsuppression (Kortikosteroide hoch dosiert, zelluläre Immundefekte, Leukämie, etc.) und eine Langzeittherapie mit Acetylsalicylsäure, dass das Auftreten eines Reye-Syndroms begünstigen könnte. Bei Kontraindikationen sollte eine inaktivierte, tetravalente Impfstoffgabe angedacht werden.

3.6.4 Trivalente, inaktivierte, adjuvierte Impfstoffe (Totimpfstoffe)

Der einzige Impfstoff in Österreich mit nur drei Stämmen kommt vor allem bei der älteren Bevölkerung zum Einsatz, da angenommen werden kann, dass in den vorangegangenen Lebensjahren eine gute Immunität gegen Influenza-B-Viren beider Linien aufgebaut werden konnte. Ältere Menschen sind prinzipiell weniger von Influenza-B-Infektionen betroffen, was sowohl auf durchgemachte Infektionen als auch auf regelmäßige Impfungen zurückzuführen ist.

Der Vorteil dieser adjuvierten Vakzine besteht in der verbesserten Antikörperbildung durch einen enthaltenen Zusatzstoff, was vor allem für österreichische Senior*innen und immunsupprimierte Patient*innen von Bedeutung ist. (30)

Als Adjuvans enthält der Impfstoff MF59 eine Öl-in-Wasser-Emulsion. MF59 ist sicher, gut verträglich und erhöht die Wirksamkeit durch eine verbesserte Immunreaktion. (31)

Risikopatient*innen, vor allem jenen mit Immunsuppression, wird der trivalente adjuvierte Impfstoff angeraten. Vier Wochen nach der Applikation dessen wird eine weitere Dosis verabreicht, diesmal aber mit einer nicht adjuvierten, tretravelenten oder sogar mit der Hochdosis Vakzine. Obwohl Letzteres lediglich für Personen über 65 Jahren zugelassen ist, wäre in dem Fall eine Anwendung, falls der Impfstoff verfügbar ist, gerechtfertigt.

Im Allgemeinen sollte die Impfstoffwahl jedoch individuell an das Patient*innenkollektiv angepasst werden, um eventuelle Komplikationen und Arzneimittelinteraktionen zu vermeiden. (30)

Folgende Tabelle soll die Impfstoffempfehlung für einzelnen Personengruppen veranschaulichen:

Impfstoffe	6 Monate - 2 Jahre	2-18 Jahre	18 - 65 Jahre	Ab 65 Jahre	Risikopatient*Innen
Tetravalent, inaktiviert	JA	Bei Bedarf	JA	Bei Bedarf	JA
Tetravalent, Lebensimpfstoff		JA			
Tetravalent, hochdosiert				JA	Bei Bedarf
Trivalent, inaktiviert, adjuviert				JA	JA

Tabelle 1: Impfstoffempfehlung nach Personengruppen (30)

3.7 Indikation

Prinzipiell gilt in Österreich eine Impfeempfehlung für alle Personen, die sich schützen wollen. Die Impfung wird prinzipiell jedem empfohlen, besonders dringlich angeraten wird sie aber Personen mit erhöhter Infektionsgefahr und jenen, bei denen eine Erkrankung mit hohem Komplikationsrisiko verbunden wäre. (30)

Im österreichischen Impfplan 2021 findet sich dazu:

„Die Impfung ist jeder Person, die sich schützen will, zu empfehlen.

Als Personen mit hohem Risiko/Indikation gelten einerseits Personen mit einem erhöhten Risiko, sich mit Influenzaviren anzustecken und andererseits Personen, die

bei Influenza-Erkrankung ein erhöhtes Risiko für Komplikationen/schwere Verläufe haben sowie Kontaktpersonen dieser Gruppe. Besonders dringlich empfohlen ist die Impfung bei folgenden Personengruppen:

- Personen mit gesundheitlichen Risiken für schweren Verlauf sowie Kontaktpersonen/Haushaltskontakte von Personen mit gesundheitlichen Risiken für schweren Verlauf
- Personen mit erhöhter Gefährdung infolge chronischer Erkrankungen wie zum Beispiel bei chronischen Lungen-, Herz-, Kreislauferkrankungen, neurologischen Erkrankungen, Erkrankungen der Nieren, Stoffwechselkrankheiten (auch bei gut eingestelltem Diabetes mellitus) und Immundefekten
- Hospitalisierte Personen mit erhöhter Gefährdung für Influenza-Komplikationen
- Stark übergewichtige Personen ($BMI \geq 40$)
- Bei HIV-Infektion oder anderen immunsuppressiven Erkrankungen
- Bei immunsuppressiven Therapien wie z.B. intensive T-Zell- und B-Zell-Immunsuppressiva/Biologika-Therapie (z.B. Anti-CD20 AK): Impfung (2-)4 Wochen vor Therapiebeginn
- Schwangere und Frauen, die während der Influenzasaison schwanger werden wollen
- Säuglinge ab dem vollendeten 6. Lebensmonat und Kleinkinder
- Kinder/Jugendliche ab dem vollendeten 6. Lebensmonat bis zu 18 Jahren unter Langzeit-Aspirin-Therapie (Verhütung eines Reye Syndroms). Es ist zu beachten, dass in diesem Fall eine Lebendimpfung altersunabhängig kontraindiziert ist!
- Stillende und Personen im Umfeld von Neugeborenen
- Personen ab dem vollendeten 60. Lebensjahr und noch nachdrücklicher ab dem vollendeten 65. Lebensjahr“ (32)

Das jährliche Grippe-Aufkommen wird im Regelfall mit Ende Dezember/Anfang Jänner datiert. Der Impfschutz ist normalerweise nach ca. 14 Tagen gegeben, demnach sollte eine Impfung mit Mitte bis Ende November verabreicht werden. Es ist ohne weiteres möglich sich früher oder später, durchaus auch während der Grippe-Welle impfen zu lassen. (33) (30)

3.8 Kontraindikationen

Bei akuten Infektionen mit und ohne Fieber sollte keine Impfung erfolgen. Besteht eine Hühnereiweißallergie ist Vorsicht geboten, in dem Fall ist ein Impfstoff aus Zellkulturen zu bevorzugen. Der Lebendimpfstoff ist nur für Menschen von zwei bis 18 Jahren zugelassen, alle anderen Altersgruppen sind kontraindiziert, ebenso wie Schwangere, Immunsupprimierte und Patient*innen mit Salicylat-Therapie. (33)

3.9 Wirksamkeit

Die effektivste Maßnahme zur Vorbeugung einer Influenzainfektion ist die Impfung. Die Wirksamkeit der Impfstoffe ist aber, wie auch die zirkulierenden Viren, Jahr für Jahr unterschiedlich. Denn die Impfstoffe wirken nur gegen die Stämme, die auch in den Vakzinen enthalten sind. Auch mit den größten Bemühungen der Überwachung und Prognosen für die nächste Saison ist die Menschheit immer einen Schritt hinter dem schnell mutierenden Virus. Die daraus resultierende nicht mehr mögliche Adaptierung kann gering bis nicht wirksame Impfstoffe nach sich ziehen. Die Wirksamkeit lässt sich demnach nicht verallgemeinern, denn sie ist von mehreren Faktoren abhängig. Alter, Restimmunität, Veränderungen der Virustypen, Antigenmatch und Impfstofftyp bestimmen wesentlich die Schutzwirkung der Vakzine.

Wenn die Impfstämme gut mit den zirkulierenden Varianten übereinstimmen, ist bei Erwachsenen unter 65 Jahren ein Schutz von 70 bis 90% gegeben. Für ältere und chronisch kranke Personen bedeutet eine gute Übereinstimmung eine Reduktion der Hospitalisierungen um 30 bis 70%. Bei Fehlanpassungen ist die Impfeffektivität deutlich geringer, was die Notwendigkeit eines universellen Influenza-Impfstoffes hervorhebt. (29) (33)

Der Impftiter der Influenza-Impfung wird als Maßstab für den individuellen Schutz herangezogen. Eine generelle Kontrolle des Impftiters für Geimpfte wird in der täglichen Routine nicht empfohlen, da viele Studien den Anstieg bzw. Abfall des Titers nach der Impfung zur Schutzwirkung und Dauer der Immunität bereits untersucht haben. Es hat sich gezeigt, dass vorangegangene Impfungen sowie Infektionen Einfluss auf Höhe und Differenz des Titers vor und nach einer Applikation aufweisen. Studien deuten auch darauf hin, dass während der Grippe-Saison Titer tendenziell abfallen, obwohl sie zumindest bei gesunden Erwachsenen hoch genug bleiben, um vor der Krankheit zu schützen. (34)

Kommt es trotz einer Impfung zu einer Infektion, so zeigen sich die Erkrankungssymptome moderater und kürzer, die Wahrscheinlichkeit für mögliche Komplikationen wird geringer und Hospitalisierungen sind seltener. (30)

3.10 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen der unterschiedlichen Impfstoffe werden seitens der Hersteller gesondert in den Beipackzetteln angegeben. Der Einfachheit halber beschränkt sich diese Arbeit auf die Nebenwirkungen eines Totimpfstoffes und auf die des Lebendimpfstoffes für Influenzaviren.

3.10.1 Nebenwirkungen eines tetravalenten Totimpfstoffes

Am häufigsten kommt es in den ersten drei Tagen nach Verabreichung des Vakzins zu Reaktionen, die in den allermeisten Fällen moderat ausfallen.

Schmerzen an der Injektionsstelle werden, quer durch alle Altersgruppen, als häufigste Nebenwirkung genannt. Bei Kindern und Jugendlichen tritt diese Nebenwirkung bei knapp 55% der Geimpften auf, etwas seltener bei Erwachsenen mit 27%. 32% der Kinder unter zwei Jahren waren nach der Impfung sehr reizbar.

Die Personengruppe der Kinder zwischen 24 und 35 Monaten leiden am häufigsten an Unwohlsein nach der Influenza-Impfung (27%).

Bei Erwachsenen häufen sich Kopfschmerzen (28%), Myalgie (23%) und Unwohlsein (19%). Auch Patient*innen über 60 klagten am häufigsten über diese Beschwerden. Im Allgemeinen kamen Nebenwirkungen bei Patient*innen über 60 weniger häufig vor als bei den anderen Altersgruppen.

Weiteres konnten folgende Nebenwirkungen beobachtet werden: (35)

- Schwellung an der Injektionsstelle
- Erythem an der Injektionsstelle
- Verhärtung an der Injektionsstelle
- Schüttelfrost
- Fieber
- Appetitverlust
- Erbrechen (35)

3.10.2 Nebenwirkungen eines Lebendimpfstoffes

Durch die transnasale Applikation bleiben Schmerzen und Schwellungen, die an einer Injektionsstelle auftreten könnten, klarerweise aus.

Nebenwirkungen sind bei diesem Impfstoff nicht nach Altersgruppen unterschiedlich aufgelistet, da er nur von zwei bis 18 Jahren zugelassen ist.

Am häufigsten sind verminderter Appetit, verstopfte Nase mit Rhinorrhoe und Unwohlsein zu beobachten. Myalgien, Kopfschmerzen und Fieber treten ebenfalls häufiger auf.

Seltener zu beobachten, aber auch möglich, sind Hautausschlag, Nasenbluten und Überempfindlichkeitsreaktionen, wie beispielsweise Gesichtssödeme, Urtikaria und sehr selten Anaphylaxie. (36)

4 Epidemiologie

4.1 Saisonalität der Influenza

Global betrachtet tritt die Influenza in den eher mäßigen Breiten der nördlichen Halbkugel zwischen Oktober und April auf, die Südhalbkugel ist eher in den Monaten Mai bis September betroffen. Je weiter Länder vom Äquator entfernt liegen, umso später beginnt die Grippe-Welle in der jeweiligen Influenza-Saison. Aber auch außerhalb dieser Zeiträume kommt es immer wieder zu nachgewiesenen Fällen, die sogar zu lokalen Ausbrüchen führen können.

Betrachtet man den gesamten europäischen Kontinent, so kann man ein gewisses Muster der Virusverbreitung erkennen. In vier der letzten neun Wintersaisonen wurde eine intrakontinentale Ausbreitung von West nach Ost, in fünf von Süden nach Westen beobachtet.

In tropischen Regionen der Erde ist die Saisonalität der Influenza kaum ausgeprägt, lediglich ein leichter Anstieg der Infektionen während des Monsunregens ist zu beobachten. (8)

4.1.1 Ursachen der Saisonalität

Für die Begründung der Saisonalität des Influenza-Aufkommens werden mehrere Aspekte diskutiert. Diese betreffen die individuelle Empfänglichkeit, die sozialen Verhaltensweisen der Menschen, die klimatischen Gegebenheiten und die Eigenschaften der Virusfamilie.

4.1.1.1 Eigenschaften von Influenzaviren

Um eine Welle an Übertragungen auslösen zu können, muss sich das Virus genetisch so verändern, dass ein überwiegender Anteil der Bevölkerung empfänglich dafür ist. Da vor allem Influenza-A-Viren ein großes Mutationspotential besitzen, dominieren diese in den meisten saisonalen Ausbrüchen. Das eher seltene Aufkommen von Influenza-B-Wellen ist durch die deutlich geringere Mutationsrate begründet.

4.1.1.2 Klimatische Bedingungen

Niedrigere Temperaturen und kürzere Tageslichtintervalle sind Bedingungen, welche eine Weitergabe der Viren merklich leichter ermöglichen.

Verkürzte Tageslichtlängen haben sowohl Einfluss auf den Immunstatus des Menschen, als auch auf die Aktivität der Viren. Influenzaviren sind empfindlich gegenüber UV-Strahlung, sie werden durch diese rasch inaktiv. Weniger Sonnenstunden bedeuten geringere Inaktivierung. Aber auch das humane Immunsystem reagiert auf die geringere UV-Strahlung in den Wintermonaten. Vitamin D wird großteils vom Körper selbst, in mehreren Schritten, synthetisiert. Ein wichtiges Bindeglied in der Herstellung des Vitamins findet in der Haut statt, dies aber nur in Anwesenheit von UV-Strahlen. Zu wenig bzw. weniger Sonneneinstrahlung führt zu einem Mangel an Vitamin D und dadurch zu einer Einschränkung der immunologischen Reaktion. Das Vitamin D hat durch Aktivierung von CD4-positiven T-Zellen und über antikörpervermittelte Schleimhautabwehr direkten Einfluss auf das körpereigene Abwehrsystem. Auch saisonale, tageslichtbedingte Schwankungen des Melatonin-Spiegels könnten die Abwehrfähigkeit des Immunsystems negativ beeinflussen, was in derzeit laufenden Studien an Mäusen beobachtet wird. (8)

Sobald im Herbst die Außentemperaturen sinken und es zu vermehrten Aufenthalten in geschlossenen, beheizten Innenräumen kommt, beginnt der Anstieg der Übertragungswelle. Influenzaviren überleben bei niedrigen Außentemperaturen wesentlich länger. Die geringere Luftfeuchtigkeit in beheizten Räumen ist förderlich für

das Überleben der Viren und ermöglicht auch eine bessere Verbreitung der Aerosole. Darüber hinaus bewirkt eine zu trockene Luft eine verminderte Abwehrfähigkeit der Schleimhautbarriere.

Zu den genannten Faktoren kommt der Aspekt des vermehrten Zusammenkommens von Menschengruppen in geschlossenen, engen Räumen, die perfekten Umstände für Tröpfcheninfektionen. (8) (37)

4.1.2 Verbreitung und Reservoir der jährlichen Influenza

Vor allem in den eher tropischen Regionen der Erde, wie beispielsweise im südostasiatischen Raum, gibt es kein saisonales Aufkommen der Influenzaviren. Sie können das ganze Jahr über nachgewiesen werden und immer wieder Grippe-Ausbrüche verursachen. Auf Grund dessen, dass das Virus unter ständig ablaufendem Antigen-Drift steht, tauchen in diesen Ländern immer wieder neue Varianten des Virus auf. Auch die Gefahr eines Antigen-Shifts ist ständig gegeben. Zeitlich verzögert verbreiten sich die neuen Konstellationen, vermutlich durch den Flugverkehr, nach Europa, Australien und Amerika.

Bereits im Jahre 1948 erkannte man die Gefahr der ständigen Veränderung der Influenzaviren, was die Weltgesundheitsorganisation dazu veranlasst hat, ein globales Netzwerk aufzubauen, um die Influenza möglichst gut zu überwachen. In diesem Netzwerk „Flu-Net“ werden die virologischen Daten von derzeit 110 nationalen Influenzazentren der 82 teilnehmenden Länder erfasst. Darüber hinaus betreibt die WHO vier Collaborating-Centres in Japan, Großbritannien, Australien und den USA, welche sich mit den Analysen beschäftigen. Ziel dieser aufwendigen Datensammlung ist es, neue Driftvarianten und Subtypen möglichst schnell zu identifizieren und mögliche Gefahren eines pandemischen Geschehens schnell zu erkennen. (26)

4.2 Jährliche Infektionen

Das Grippe-Aufkommen ist von Jahr zu Jahr sehr unterschiedlich, jede Saison muss hinsichtlich der Infektionszahlen getrennt betrachtet werden. Auch die dominierende Variante ändert sich nahezu jede Saison. Das österreichische Projekt zur Dokumentation jährlicher Infektionen basiert auf stichprobenartigen Untersuchungen von Patient*innen mit grippeähnlichen Symptomen. Nasen-Rachensekrete werden gewonnen und mittels molekularbiologischer Methoden untersucht. Positive Testergebnisse können in gewissen Laboratorien weiter analysiert und so Typ und Subtyp

der derzeit zirkulierenden Stämme bestimmt werden. In erster Linie wird dieses Projekt vom Zentrum für Virologie der Medizinischen Universität Wien betrieben. Das Probenmaterial stammt hauptsächlich aus den Spitälern im Raum Wien, aber auch aus den niedergelassenen Bereichen aller Bundesländer werden auf freiwilliger Basis Tests ausgewertet. Die erhobenen Daten werden ihrerseits wöchentlich aktualisiert und auf der Homepage veröffentlicht. (38)

Die stichprobenartige Überwachung der Influenza-Aktivität durch das Virologische Zentrum, auch bezeichnet als *Sentinella-System*, hat folgende Ziele:

- Erfassung von Beginn und Ende der Grippe-Welle
- Regionale Aktivitäten und Unterschiede aufzuzeigen
- Ermittlung der Krankheitslast in der Gesamtbevölkerung
- Präzise zeitliche Überwachung der Virusaktivität
- Durch Typisierung ist es möglich, noch während der andauernden Welle, Aussagen bezüglich Konformität der Impfstoffe zu tätigen

Angesichts der Tatsache, dass einzig Stichproben zur Analyse bereitstehen, können zwar bestimmte Aussagen zum saisonalen Grippe-Aufkommen getätigt werden, jedoch lässt sich das Ausmaß der österreichweiten Influenzawelle nicht widerspiegeln. (38)

Um aber auch Schätzwerte für das bundesweite Auftreten zu ermitteln, analysiert die österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES) Influenza-Meldedaten der Städte Wien, Graz, Linz und Innsbruck. Basierend auf deren Erhebungen kann ein wöchentlicher Inzidenzwert errechnet werden, welcher die Erkrankungen pro 100.000 Einwohner per Kalenderwoche in Österreich annimmt. Die Statistik spiegelt nicht nur laborbestätigte Influenzainfektionen wider, auch Erkrankungen mit ähnlichen Symptomen (*Influenza Like Illness* kurz ILI) werden für Schätzungen herangezogen. (39) Die Daten werden in einem Diagramm zusammengefasst und jährlich, nach Ende der Influenza-Saison auf der Webseite der AGES wie folgt veröffentlicht:

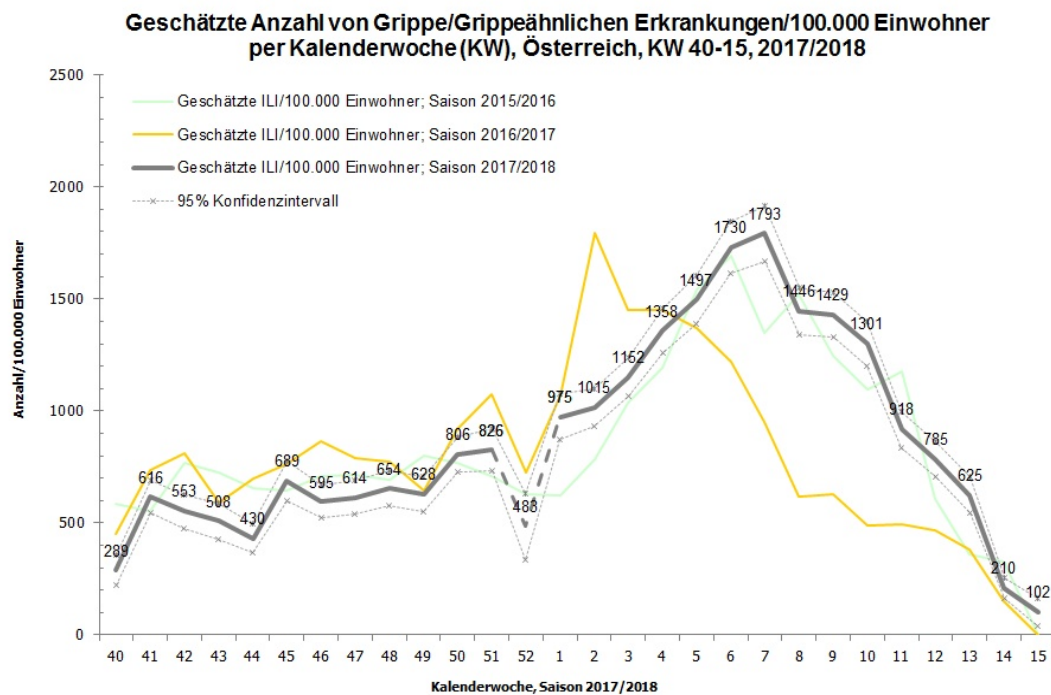


Abbildung 2: Geschätzte Inzidenz der ILI Fälle in Österreich in der Saison 2017/2018 (40)

Die Grafik zeigt den typischen Verlauf einer jährlichen Grippe-Welle (hier 2017/2018) auf, mit Start der Grippe Saison rund um Kalenderwoche 40, leichte Zunahme der Fälle bis zum Jahreswechsel und stark steigende Zahlen innerhalb der ersten zehn Kalenderwochen. Nahezu jede Saison verzeichnet etwa in Kalenderwoche 52 einen kurzzeitigen Inzidenzabfall. Dies ist vermutlich auf den Beginn der Weihnachtsferien in österreichischen Schulen zurückzuführen, denn Schulen sind wichtige Verbreitungsräume der zirkulierenden Influenzaviren. Nach dem Abfall der Kurve steigen die wöchentlichen Inzidenzen weiter, bis sie, je nach Saison unterschiedlich, einen Höhepunkt erreichen. Darauf folgt ein kontinuierlicher Abfall bis die Infektionszahlen gegen Null gehen und die Grippewelle für beendet erklärt wird.

In weiterer Folge beschränkt sich diese Arbeit auf die Grippesaisonen 2017/2018 und 2018/2019, da für diesen Zeitraum im Rahmen dieser Diplomarbeit Abrechnungsdaten zur Verfügung gestellt wurden.

Das Zentrum für Virologie der Medizinischen Universität Wien schätzt aus den Meldedaten und den Daten der AGES die tatsächlichen Influenzainfektionen 2017/2018 auf 440.000 Fälle in Österreich. Im Vergleich zeigte diese Grippe-Welle ein hohes Infektionsgeschehen auf, welches der dominierenden Influenza-B-Virusvariante zuzuschreiben ist. Mehr als die Hälfte der Infektionen waren auf diesen Typ

zurückzuführen. Influenza-A-Infektionen wurden seltener nachgewiesen, diese wurden hauptsächlich vom Subtyp H1N1 verursacht, nur wenige wurden durch den Subtyp H3N2 hervorgerufen.

Die darauffolgende Grippewelle 2018/2019 verlief mit 145.000 geschätzten Infektionen wesentlich milder. Das Influenza-B Virus verursachte so gut wie keine Infektionen, die Influenza-A-Variante H1N1 dominierte in dieser Saison. (41)

Vergleicht man die zwei Saisonen miteinander, ergeben sich wenig Gemeinsamkeiten hinsichtlich des epidemiologischen Geschehens. Es ist kaum möglich pauschalisierte Aussagen zu treffen, somit müssen alle Saisonen getrennt voneinander betrachtet und analysiert werden.

4.3 Todesfälle jährlich in Österreich und Europa

In der Influenza-Saison wird Jahr für Jahr eine Übersterblichkeit detektiert. Vor allem durch bakterielle Ko-Infektionen sind im saisonalen Aufkommen Todesfälle zu bedauern. Das Versagen der körpereigenen antibakteriellen Immunantwort und auch die langsame Wiederherstellung der normalen Lungenfunktion mit Toleranz gegenüber einzelnen Bakterien sind Begleiterscheinungen der Erkrankung. Die generelle Abwehrfunktion der Lunge ist massiv beeinträchtigt, was wesentlich zur Erhöhung der Mortalität beiträgt. Sterblichkeitsinzidenzen werden durch unterschiedliche Faktoren beeinflusst, unter anderem auch vom Zeitpunkt des Auftretens einer Ko-Infektion. Vermutlich der Tatsache geschuldet, dass die Viruslast nach drei bis fünf Erkrankungstagen den Höhepunkt erreicht, ist auch das Lungengewebe etwa an Tag sechs am meisten in Mitleidenschaft gezogen. So erreicht auch die Mortalitätsinzidenz ihren Peak, wenn bakterielle Infektionen drei bis sieben Tage nach einer etablierten Influenzainfektion auftreten. (42)

Wie bei den Infektionszahlen handelt es sich auch bei den Todesfällen um Schätzwerte, da Influenza als Todesursache nicht immer registriert, dokumentiert bzw. diagnostiziert wird.

4.3.1 Saison 2017/2018

Auf Grund der relativ starken Influenza-Aktivität der Saison hatte Österreich vergleichsweise viele Todesopfer zu bedauern. Mit einem Konfidenzintervall von 95% schätzt man die Anzahl an Influenza-assoziierten Todesfällen auf 2.851. (43)

Europaweit wird 2017/2018 die auf Influenza zurückzuführende Mortalität aller Altersgruppen mit 25,4 Sterbefällen pro 100.000 Einwohner angenommen, bei Personen über 65 Jahren beträgt sie in etwa 118,2. Aufgerechnet auf die Bevölkerung Europas bedeutet das, dass 152.000 influenzabedingte Todesfälle am europäischen Kontinent verzeichnet wurden. (44)

4.3.2 Saison 2018/2019

Das etwas moderatere Aufkommen der saisonalen Grippe spiegelt sich auch in geringeren Mortalitätszahlen wider. Die AGES veröffentlicht für die angeführte Saison 1.373 geschätzte Sterbefälle, welche in Zusammenhang mit Influenza gebracht werden, das sind deutlich weniger als in der vorangegangenen Saison. (43) Um Mortalitätsraten für Europa aufzuzeigen, wurden keine vertraulichen Quellen gefunden. Es lässt sich lediglich eine Hochrechnung der österreichischen Daten auf die Bevölkerungszahl Europas durchführen. Demzufolge ergeben sich 93.796 Todesfälle in Europa.

Im Allgemeinen lässt sich sagen, dass die Virus-Grippe mit Pneumonie in Europa für 3% der männlichen und 4% der weiblichen Todesfälle verantwortlich gemacht werden kann. Ein Auftreten der Erkrankung nach Infektion ist in jedem Alter möglich, schwere Verläufe mit Todesfolge häufen sich vorwiegend mit fortgeschrittenem Lebensalter. Geschlechterspezifische Unterschiede in puncto Sterblichkeit sind weniger ausgeprägt als bei anderen Erkrankungen der Atemwege, was vermutlich auf die höhere Anzahl an älteren Frauen zurückzuführen ist. Betrachtet man den europäischen Kontinent, fällt auf, dass vor allem in südlichen Regionen der Einfluss der Grippe auf die Übersterblichkeit weniger stark ausgeprägt ist als im Norden. Die Mortalitätsdisparitäten hinsichtlich Infektionen der Atemwege sind in Europa generell sehr markant. Dies ist vermutlich auf Dokumentationsunterschiede zurückzuführen, denn Todesopfer sind vielmals von großer Multimorbidität geprägt, was die Definition der genauen Todesursache oft schwierig macht. (45)

4.4 Durchimpfungsraten

In den vergangenen Jahren, mit Ausnahme der Saison 2020/21, ging die Impfbereitschaft gegen Influenza in Österreich leicht zurück. Das belegen Daten des österreichischen Verbandes der Impfstoffhersteller. In den sechs Saisonen von 2004/2005 bis 2009/2010 lag die Durchimpfungsraten in Österreich im Mittel bei 12

Prozent. In den darauffolgenden drei Saisonen 2010/2011 bis 2012/2013 sank sie auf acht Prozent. Von 2013/2014 bis 2018/2019 waren immer weniger Menschen in Österreich bereit, sich gegen die Grippe impfen zu lassen. Gemittelt waren es in diesen sechs Saisonen gerade einmal knappe sechs Prozent. Somit zählt Österreich im europäischen Vergleich zu den Ländern mit sehr niedriger Influenza-Impfquote.

Errechnet wurden die saisonalen Durchimpfungsraten für Österreich vom österreichischen Verband der Impfstoffhersteller anhand von Meldedaten bezüglich Mengen an ausgelieferten Impfstoffen und jenen, die wieder retourniert wurden. Die Differenz spiegelt die verabreichten Dosen wider. Mit den jährlichen Bevölkerungszahlen, die von Statistik Austria erhoben wurden, konnten die Durchimpfungsraten der Gesamtbevölkerung pro Saison errechnet werden. (46)

Das Robert Koch-Institut publizierte 2019 Impfquoten der Bundesrepublik Deutschland anhand von Umfrage- und Abrechnungsdaten. Im Fokus standen vor allem Risikogruppen, insbesondere Ältere, Schwangere und das medizinische Personal. Für ältere Menschen gibt die Europäische Union eine Zielquote von 75 Prozent Durchimpfungsrate vor, wovon Deutschland mit etwa 35 Prozent weit entfernt ist. In etwa elf Prozent der Schwangeren ließen sich impfen. Personal in medizinischen Einrichtungen sind etwas impfwilliger und liegen mit 53 Prozent über dem bundesweiten Durchschnitt. (47)

5 Studiendesign und Methodik

5.1 Studiendesign

Mittels einer Anfrage an einzelne Landesgesundheitsfonds wurden Zahlen von Influenzafällen in Österreich erhoben und die Kosten in Bezug auf Alter, ambulante versus stationäre (stationär Normalstation/stationär Intensivstation) berechnet. In einem weiteren Schritt werden diese Ergebnisse mit den Kosten der Influenza-Impfung bzw. der Kostensituation bei unterschiedlichen Durchimpfungsraten, je nach Kostenübernahme durch den Träger berechnet und die Auswirkungen auf das Gesundheitssystem dargestellt.

Auch die Kosten der Arbeitsunfähigkeit durch Influenza-Erkrankungen verschuldet, sollen auf Basis österreichischer Daten ermittelt, und die Reduktion derer bei höheren Impfquoten aufgezeigt werden.

5.2 Fragestellungen

1) Wie hoch sind die Kosten der geschätzten Influenza-Fälle für Österreich?

Auf Grund der erhobenen Kosten pro Fall und der für Österreich angenommenen Influenza-Fälle sollen die Kosten für das österreichische Gesundheitssystem dargestellt werden.

2) Wie hoch sind die zusätzlichen Kosten für den Wirtschaftsraum Österreich durch Krankenstände bedingt durch eine Influenza-Erkrankung?

3) Wie ist das Kosten-Nutzen-Verhältnis der Influenza-Impfung für das österreichische Gesundheitssystem?

Basierend auf den erhobenen Kosten soll die Wirksamkeit der Impfung hinsichtlich Reduktion der Influenza-Fälle und beziehungsweise auf Einsparung an Behandlungskosten dargestellt werden.

4) Welchen Einfluss haben die prozentualen Änderungen der Durchimpfungsraten auf die Kosten für das Gesundheitssystem?

In einem Berechnungsmodell soll dargestellt werden, ob oder wie höhere Durchimpfungsraten das Gesundheitssystem entlasten würden.

Krankenanstalten in Österreich, welche von Landesgesundheitsfonds finanziert werden, verrechnen anfallende Kosten, die bei Krankenhausaufenthalten entstehen, über das System der leistungsorientierten Krankenhausfinanzierung (LKF-System) ab. Dieses Modell umfasst eine österreichweit einheitliche Punktevergabe für leistungsspezifische Pauschalen, Intensivzulagen sowie zusätzliche Punkte für sämtliche Sonderleistungen. Für jeden Aufenthalt ergibt sich dadurch eine gewisse Anzahl an LKF-Punkten. (48)

Unterlagen dafür wurden von den Bundesländern Steiermark und Kärnten für die Jahre 2017/2018 und 2018/2019 bereitgestellt.

5.3 Datenerhebung

Im Rahmen einer Anfrage wurden die Influenza-Daten aus dem Landesgesundheitsfond für die Bundesländer Steiermark und Kärnten übermittelt.

Für die Datenerhebung wurde festgelegt, dass ausschließlich jene Abrechnungsdaten verwendet werden, die als Hauptdiagnose Influenza gemäß der ICD-10-Codierungen mit

- J10.0 „Grippe mit Pneumonie, saisonale Influenzaviren nachgewiesen“
- J10.1 „Grippe mit sonstigen Manifestationen an den Atemwegen, saisonale Influenzaviren nachgewiesen“
- J10.8 „Grippe mit sonstigen Manifestationen, saisonale Influenzaviren nachgewiesen

deklariert wurden. Nebendiagnosen wurden nicht beachtet.

Daran anschließend erfolgte die Erhebung der durchschnittlichen Eurowerte pro LKF-Punkt, die aus den Werten der Bundesländer Steiermark und Kärnten errechnet wurden. Diese werden in den jeweiligen Landesgesetzen festgelegt. Kärntner Krankenanstalten werden mit 1,23€ pro LKF-Punkt vergütet, in der Steiermark sind es 1,54€ pro Punkt. (Stand 2020) (48) (49) (50)

Die Preise der verschiedenen Schutzimpfungen wurden von der österreichischen Apothekerkammer übermittelt und beziehen sich auf die Einkaufspreise der Apotheken in der Saison 2020/2021. (51)

Saisonale Inzidenzen der Grippe-Erkrankung sind seitens des Virologischen Instituts der Medizinischen Universität Wien veröffentlicht und für diese Arbeit genutzt worden. (41)

Um die wirtschaftlichen Auswirkungen der Arbeitsunfähigkeit zu errechnen, wurden Daten aus verschiedenen Internetquellen verwendet. (52) (53) (54)

5.4 Auswertung der Daten

Die Auswertung und Analyse der zur Verfügung gestellten Daten der Landesgesundheitsfonds Kärnten und Steiermark erfolgte in Bezug auf das Bundesland, das Patient*innenaufkommen, ambulante oder stationäre Behandlung, mit Auswertung Intensiv- versus Normalstation.

Wo es möglich war, erfolgte eine Auswertung in Bezug auf Altersgruppen. Für die Kostendarstellung erfolgte eine Berechnung der jeweils anfallenden LKF-Punkte pro Patient*innen in Bezug auf die drei verschiedenen Behandlungsarten ambulant, normal-stationär und intensivmedizinisch. (55) (56)

Für die Darstellung der Gesamtkosten wird dazu angenommen, dass jede Behandlung in einer Krankenanstalt zuvor mit einer Konsultation von Allgemeinmediziner*innen im niedergelassenen Bereich einhergeht. Hypothetisch werden gängige Untersuchungsmethoden und verschriebene Medikamente aufgelistet, welche in der ärztlichen Routine üblich sind. Dazu wurden Daten aus dem Tarifkatalog der Österreichischen Gesundheitskasse verwendet. (57)

Die Medikamentenpreise wurden aus dem Erstattungskodex des Dachverbandes der österreichischen Sozialversicherungen entnommen. (58)

Berechnet werden soll der durchschnittliche Eurowert eines LKF-Punktes und folglich die Anwendung dessen auf die errechneten LKF-Punkte pro Patient*in.

Für die Berechnung der ökonomischen Belastung durch Fernbleiben am Arbeitsplatz wurde der durchschnittliche Bruttolohn in Österreich für Arbeitnehmer*innen 2019 aus den Daten der Statistik Austria entnommen. (53) (54) Die Lohnnebenkosten für Arbeitgeber*innen sind auf der Seite des Finanzministeriums ersichtlich. (59) Die durchschnittlichen Tage im Krankenstand bei respiratorischen Infektionen sind Daten des Dachverbandes der österreichischen Sozialversicherungsträger. (52)

5.5 Statistische Auswertung

Allen oben genannten Daten sind mit Hilfe von „Microsoft Excel 2017“ gesammelt und in weiterer Folge in dem Programm statistisch ausgewertet worden.

6 Ergebnisse

6.1 Analyse der Rohdaten

Die Landesgesundheitsfonds der Bundesländer Steiermark und Kärnten übermittelten sämtliche Abrechnungsdaten, die sie in Bezug auf die Hauptdiagnose Influenza mit den vorher definierten ICD-10-Codierungen abrufen konnten.

Die Datensätze der Bundesländer Steiermark und Kärnten unterscheiden sich vor allem in der Aufschlüsselung der Altersgruppen. Auch wurden nicht immer die vollständigen Daten übermittelt, was den unterschiedlichen Computersystemen mit unterschiedlicher Datensammlung zuzuschreiben ist. Rohdaten ambulanter Behandlungen einer Influenza-Erkrankung sind auf Grund mangelnder Dokumentation der Krankenanstalten nur von Kärnten übermittelt worden. Diese Aspekte machten eine einheitliche Auswertung unmöglich. Aus diesem Grund fiel die Entscheidung, in Detailfragen jedes Bundesland für sich zu betrachten und keine ganzheitliche Auswertung durchzuführen.

Das Geschlecht der Patient*innen spielt im LKF-Modell meist keine Rolle, sofern keine geschlechterspezifischen Diagnosen oder Leistungen (z.B. Entbindung) gestellt bzw. erbracht wurden. Aus diesem Grund wurde auf Berücksichtigung des Geschlechtes bei der Datenerhebung verzichtet.

Um die Abrechnungsdaten, welche in Form von LKF-Punkten übermittelt wurden in einen Geldwert umzurechnen, muss ein Eurowert pro LKF-Punkt definiert werden. Dieser Eurowert eines LKF-Punktes ist in den einzelnen Bundesländern unterschiedlich hoch und kann auch innerhalb eines Bundeslandes zwischen den Krankenanstalten differieren.

Die jeweiligen Landesgesetzte legen die Eurowerte pro LKF-Punkt folgendermaßen fest:

- Landeskrankenanstalten der Steiermark: 1,54€ je LKF-Punkt
- Mittelwert der öffentlichen Spitäler Kärntens: 1,23€ je LKF-Punkt
- Arithmetisches Mittel der zwei Werte: 1,385€ je LKF-Punkt

Für die Kostenanalyse der Influenza-Schutzimpfung wurden seitens der österreichischen Apothekerkammer für vier, in den österreichischen Apotheken erhältliche, unterschiedliche Impfstoffe die Einkaufspreise der Saison 2020/21 übermittelt.

Bei allen handelt es sich um tetravalente Impfstoffe, welche in der breiten Bevölkerung am öftesten zur Anwendung kommen:

Impfstoff	Einkaufspreis	Verkaufspreis
Fluad Fertigspritze	13,17€	24,80€
Influvac tetra Fertigspritze	9,73€	18,35€
Vaxigrip tetra Fertigspritze	13,17€	24,80€
Flucelvax tetra Fertigspritze	14,06€	24,80€

Tabelle 2: Impfstoff-Preise der Saison 2020/21

Aus den Einzeleinkaufspreisen wurde ein Mittelwert von 12,54€ pro Impfung errechnet.

Die Verkaufspreise der Influenza-Schutzimpfung in den Apotheken beliefen sich auf gemittelt 23,19€.

Die Differenz zwischen Einkaufs- und Verkaufspreis beträgt 10,65€. Dieser Betrag kann auch als Aufschlag deklariert werden, welcher von der zu impfenden Person selbst getragen werden muss.

Auf Anfrage teilte die Versicherungsanstalt öffentlich Bediensteter, Eisenbahnen und Bergbau mit, dass in den letzten Jahren ein Kostenzuschuss für Versicherte in der Höhe von 17€/Person gewährleistet wurde. Seitens der Österreichischen Gesundheitskasse gab es solche Zuschüsse nicht, die Kosten sind zur Gänze vom Patienten/von der Patientin selbst zu zahlen. Da die Österreichische Gesundheitskasse der größte Sozialversicherungsträger Österreichs ist, und somit den überwiegenden Anteil der Bevölkerung versichert, wird für die Kostenanalyse angenommen, dass keine Zuschüsse seitens der Sozialversicherungsträger gewährt werden.

Um die Effektivität der Impfung zu veranschaulichen, sind jährliche Inzidenzen für Österreich notwendig, diese unterscheiden sich in den verschiedenen Saisonen jedoch sehr stark. Darum wurde beschlossen, einen Mittelwert der Saisonen 2009/2010 bis 2018/2019 zu berechnen und diesen als jährlichen Inzidenzwert für weitere Berechnungen heranzuziehen. In folgender Tabelle sind die jährlich stark schwankenden, geschätzten Inzidenzwerte erfasst:

	Saison	Inzidenz
1	2009/2010	430.000
2	2010/2011	210.000
3	2011/2012	170.000
4	2012/2013	400.000
5	2013/2014	90.000
6	2014/2015	300.000
7	2015/2016	290.000
8	2016/2017	270.000
9	2017/2018	440.000
10	2018/2019	145.000

Tabelle 3: Inzidenzwerte verschiedener Influenza-Saisonen in Österreich

Zur besseren Übersicht Darstellung der Werte in einem Diagramm:

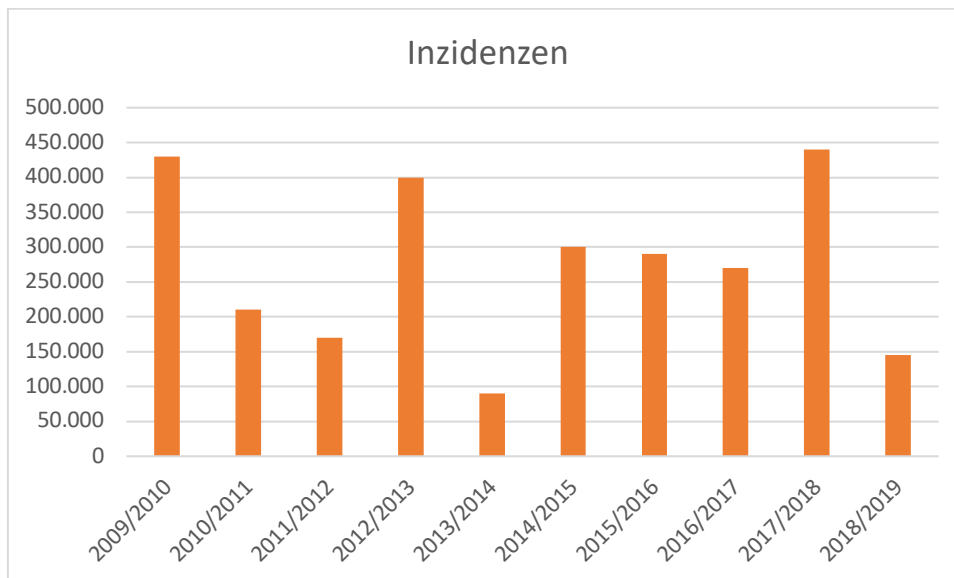


Abbildung 3: Grafische Darstellung der Inzidenzwerte

In Summe infizierten sich 2.745.000 Personen in diesen 10 Influenza-Wellen mit einem Influenza-A- oder Influenza-B-Stamm. Pro Saison bedeutet das im Durchschnitt einen Inzidenzwert von 274.500, welcher für weitere Berechnungen in der Arbeit herangezogen wird.

6.2 Auswertung und Kostendarstellung

6.2.1 Ambulante Fälle

Insgesamt verzeichnen Kärntner Spitäler in den Saisonen 2017/2018 sowie 2018/2019 100 ambulant behandelte, an Influenza erkrankte Patient*innen. Mit gesamt 5.686 LKF-Punkten ergeben sich 56,86 LKF-Punkte pro Behandlung. Multipliziert mit dem durchschnittlichen Eurowert des Bundeslandes von 1,23 belaufen sich die Kosten auf rund 70€ pro Patienten/pro Patientin.

Kostenträger der Leistungen im niedergelassenen, ambulanten Bereich sind vorwiegend die österreichischen Krankenkassen. Der größte Leistungsträger Österreichs ist die Österreichische Gesundheitskasse (ÖGK), mit dessen Tarifkatalog ärztliche Leistungen, wie unten angeführt, verrechnet werden. Die Medikamentenpreise richten sich nach dem Erstattungskodex des Dachverbandes der österreichischen Sozialversicherungen.

- Pauschale pro Quartal bei Konsultation in der Ordination 18,74€
- CRP-Messung inklusive Blutabnahme 10,72€
- Ibuprofen Tabletten (30 Stück) mit antipyretischer, antiphlogistischer und analgetischer Wirkung 3,50€
- Ambroxol (Saft) als schleimlösendes Medikament 3,90€

Summiert ergeben sich 36,86€ an Kosten für die Krankenkassen bei Besuch eines Hausarztes/einer Hausärztin auf Grund von Influenza-assoziierten Symptomen.

Es errechnen sich so Gesamtkosten eines ambulant behandelten Patienten/einer Patientin mit vorheriger Konsultation eines niedergelassenen Mediziners/einer Medizinerin von 106,86€.

6.2.2 bei Hospitalisierung

Die Krankenhäuser in Kärnten verzeichneten in den letzten 3,5 Jahren (2017, 2018, 2019 und 2020 bis Juli) 590 Patient*innen mit insgesamt 3.743 Belastungstagen. Im Mittel sind das 168,57 Patient*innen pro Jahr, die mit einer der genannten Hauptdiagnosen stationär aufgenommen werden mussten (durchschnittlicher Aufenthalt 6,34 Tage).

In der Steiermark waren es 765 Patient*innen in den Jahren 2017, 2018 und 2019, damit 255 zu behandelnde Personen pro Kalenderjahr. Belastungstage der Steiermark wurden nicht übermittelt.

Pro Aufenthalt und Patient*in codierten die Kärntner Krankenanstalten 2.875,5 LKF-Punkte, jene in der Steiermark 2.692,6. Aus den gegebenen Zahlen wurde wie folgt ein gewichteter Durchschnitt errechnet:

- Jährliche Aufnahmen beider Länder: 423,57 Personen → 100%
 - In Kärnten: 168,57 Personen → 39,80%
 - In der Steiermark: 255 Personen → 60,20%

Aus der prozentuellen Verteilung zu behandelnder Patient*innen wird die Gewichtung der LKF-Punkte bestimmt:

Land	LKF-Punkte	Prozentuelle Gewichtung	Ergebnis
Kärnten	2.875,5	39,80%	1.144,45 Punkte
Steiermark	2.692,6	60,20%	1.620,95 Punkte
Summe			2.765,40 Punkte

*Tabelle 4: LKF-Punkte hospitalisierter Patient*innen*

Im gewichteten Mittel ergeben sich also 2.765,40 Punkte für jeden stationären Aufenthalt bedingt durch Influenza. Um die Punkte in Geldleistung umzurechnen, wird der Eurowert pro LKF-Punkt aller Spitäler der zwei Bundesländer als Mittelwert dargestellt. Multipliziert man diesen Wert von 1,385 mit den 2.765,40 LKF-Punkten erhält man die Hospitalisierungskosten pro Aufenthalt eines Patienten/einer Patientin von 3.830,08€. Zuzüglich der Annahme, dass auch stationär aufgenommene Personen vorher einen Allgemeinmediziner/eine Allgemeinmedizinerin aufsuchten, müssen auch hier die 36,86€ ergänzt werden.

Die Gesamtkosten bei einem stationären Influenza-Fall belaufen sich dadurch auf 3.866,94€.

6.2.3 bei intensivmedizinischer Betreuung

Die intensivmedizinische Behandlung von Patient*innen ist eine der kostspieligsten Ressourcen des Gesundheitssystems. Kärntner Spitäler versorgten in den übermittelten dreieinhalb Jahren 40 Patient*innen auf Intensivstationen mit einer der Hauptdiagnosen. Das sind 11,43 Patient*innen pro Jahr. Der Großteil der Fälle wird zuerst normal-stationär aufgenommen. Bedingt durch eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes wird daran angeschlossen eine intensivmedizinische Betreuung notwendig. So entstanden 636 Belastungstage auf Normal- und Intensivstation, durchschnittlich 15,9 Tage Aufenthalt pro Patient*in. Die LKF-Punkte eines solchen Patienten/einer solchen Patientin belaufen sich auf 16.756,05, davon sind 11.360,15 Punkte der intensivmedizinischen Betreuung zuzusprechen.

Die Zahlen der Steiermark verzeichneten in den drei übermittelten Jahren 16 Intensivbehandlungen, die im Durchschnitt mit 18.595,5 LKF-Punkten pro Aufenthalt bewertet wurden. Das sind 5,33 jährlich aufgenommene Personen.

Aus den Zahlen beider Länder wird wiederum ein gewichteter Durchschnitt errechnet:

- Jährliche Intensivbehandlungen beider Länder: 16,76 Personen → 100%
- In Kärnten: 11,43 Personen → 68,20%
 - In der Steiermark: 5,33 Personen → 31,80%

Die unterschiedlichen Gewichtungen werden auf die codierten Punkte übertragen:

Land	LKF-Punkte	Prozentuelle Gewichtung	Ergebnis
Kärnten	16.756,05	68,20%	11.427,63 Punkte
Steiermark	18.595,5	31,80%	5.913,37 Punkte
Summe			17.341,00 Punkte

Tabelle 5: LKF-Punkte eines Influenza Patienten/einer Patientin bei intensivmedizinischer Betreuung

Es ergibt sich ein gewichteter Schnitt von 17.341,00 Punkten, welche wiederum mit dem Eurowert von 1,385 zu multiplizieren sind. Der Vollständigkeit halber werden auch hier die 36,86€ addiert.

Eine intensivmedizinische Behandlung von an Influenza erkrankten Patient*innen belastet das österreichische Gesundheitssystem demnach mit 24.054,15€.

6.2.4 Unterschiede in den Altersgruppen

Durch Gliederung der zur Verfügung gestellten Abrechnungsdaten der Steiermark in Altersgruppen können auch Unterschiede diesbezüglich aufgezeigt werden. Der Landesgesundheitsfond Kärnten hat zehn zufällig ausgewählte Zahlen von Patient*innen über 65 und unter 65 Jahren übermittelt, die als Vergleichswerte herangezogen werden. Für diese Berechnung ist der durchschnittliche Eurowert der steirischen Krankenanstalten herangezogen worden, dieser beläuft sich auf 1,54€ pro LKF-Punkt.

Alter in Jahren	LKF-Punkte	Eurowert	Ergebnis
Jünger als 15	3.097,27	1,54	4.769,80€
Zwischen 16 und 65	2.115,18	1,54	3.257,38€
Älter als 65	3.554,18	1,54	5.473,44€

Tabelle 6: Kosten der unterschiedlichen Altersgruppen in der Steiermark

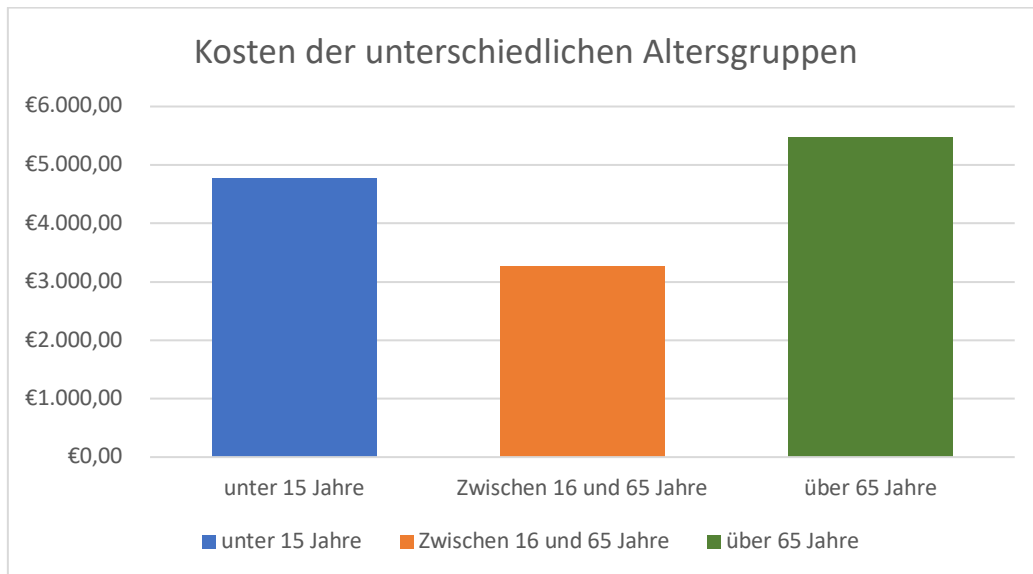


Abbildung 4: Grafische Darstellung der Kosten in den unterschiedlichen Altersgruppen in der Steiermark

Vergleicht man die jeweils 10 Datensätze der über und unter 65-jährigen Kärntner*innen ergeben sich folgende Werte:

Alter in Jahren	LKF-Punkte	Eurowert	Ergebnis
Jünger als 65	2.281,90	1,23	2.806,74€
Älter als 65	3.079,70	1,23	3.788,04€

Tabelle 7: Kosten von Influenza-Fällen innerhalb unterschiedlicher Altersgruppen in Kärnten

6.2.5 Anfallende Kosten durch Arbeitsunfähigkeit

Um den gesamten ökonomischen Aspekt einer Influenzainfektion aufzuzeigen, dürfen nicht nur die Ausgaben des Gesundheitssystems berücksichtigt werden. Durch Arbeitsunfähigkeit einer an Influenza erkrankten Person entstehen hohe Kosten, die zwar für die Gesundheitskassen weniger relevant, für viele Arbeitgeber*innen jedoch bedeutsam sind.

Im Jahr 2021 liegt das durchschnittliche Bruttojahreseinkommen österreichischer Arbeitnehmer*innen bei 52.000€. Bei 14 Jahresgehältern entspricht das einem monatlichen Einkommen von 3.714,29€ Brutto.

Um den tatsächlichen finanziellen Aufwand für Arbeitgeber*innen aufzuzeigen, müssen auch die Lohnnebenkosten, welche von den Arbeitgeber*innen zu bezahlen sind, berücksichtigt werden. Diese entsprechen 36% des Bruttogehalts. Bei einem Lohn von 3.714,29€ wären das 1.337,14€ monatlich. Der monatliche Gesamtaufwand für Arbeitgeber*innen der sich aus dem Bruttolohn für Arbeitnehmer*innen und den Lohnnebenkosten für Arbeitgeber*innen zusammensetzt beläuft sich in Österreich 2021 im Mittel auf 5.051,43€. Teilt man das Monatsgehalt durch 4,3 ergeben sich 1.174,75€ an Kosten pro Woche. Um den Kostenaufwand pro Tag zu ermitteln muss der Wochenwert erneut durch 5 geteilt werden, so erhält man einen Betrag von 234,95€. Arbeitgeber*innen müssen demnach durchschnittlich 234,95€ pro Tag für Arbeitnehmer*innen aufwenden.

Daten des Dachverbandes der Österreichischen Sozialversicherungsträger zeigen deutlich, dass Krankheiten des Atmungssystems mit Abstand die häufigsten Krankenstandstage hervorrufen. Insgesamt wurden 2020 1.189.063 Arbeitsunfähigkeitstage auf Grund von einer Hauptdiagnose laut ICD-10 „Erkrankungen des

Atemsystems“ gemeldet. Erwerbstätige ließen sich auf Grund dessen im Durchschnitt 2,3 Arbeitstage krankschreiben.

Die oben angeführten Daten lasse davon ausgehen, dass einen Influenzainfektion zu 2,3 Tagen Arbeitsunfähigkeit führt. Pro Tag fallen Kosten für den Dienstgeber/die Dienstgeberin von 234,95€ an, was zu einer Gesamtbelastung von 540,38€ pro Erkrankungsfall führt.

6.3 Kostenanalyse der geschätzten Influenzafälle für Österreich

Um die analysierten Daten der Bundesländer Steiermark und Kärnten auf die Gesamtbevölkerung Österreichs auszulegen, muss die Einwohnerzahl der Bundesländer prozentuell zur österreichischen Bevölkerung betrachtet werden. 1.803.000 Menschen, die in beiden Bundesländern zusammen leben, machen 20,35% der 8.859.000 Österreicher aus. (Stand 2021)

Auf Grund fehlender Daten wird davon ausgegangen, dass in etwa 60% der Personen mit einer Influenzainfektion, ohne weitere Spitalsbehandlung, einen niedergelassenen Hausarzt/eine Hausärztin aufsuchen. Das wären bei einer angenommenen jährlichen Inzidenz von 274.500 Personen in etwa 164.700 Arztbesuche.

Hospitalisiert wurden in Kärnten im Schnitt 168,57 Personen, in der Steiermark 255 Personen pro Jahr. In beiden Bundesländern zusammen 423,57 Personen. Aufgerechnet auf die Einwohner der Republik entspricht das 2.081,42 Hospitalisierungen jährlich in Österreich bedingt durch Influenza.

Intensivmedizinisch betreuten die Länder zusammen 16,76 Patient*innen pro Jahr, das entspricht 82,36 Patient*innen für ganz Österreich.

Die Daten werden inklusive der Abrechnungsdaten in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst, um einen Überblick der anfallenden Kosten darzustellen:

Leistung	Kosten pro Patient*in	Jährliches Patient*innenaufkommen	Gesamtkosten für Österreich
Arztbesuche im niedergelassenen Bereich	36,86€	164.700	36,86 x 164.700 = 6.070.842,00€
Hospitalisierung	3.866,94€	2.081,42	3.866,94 x 2.081,42 = 8.048.726,25€
Intensivmedizinische Betreuung	24.054,15€	82,36	24.054,15 x 82,36 = 1.981.099,79€
Gesamtkosten pro Jahr			<u>16.100.668,05€</u>

Tabelle 8: Kostenanalyse der geschätzten Influenza-Fälle für Österreich

Bei einer Inzidenz von 274.500 Personen entstehen für das österreichische Gesundheitssystem auf Grund medizinisch notwendiger Behandlungen einer Influenzainfektion jährlich Gesamtkosten in Höhe von 16.100.668,05€.

6.4 Kosten-Nutzen-Analyse der Influenza-Impfung

Für die Darstellung einer Kosten-Nutzen-Analyse anfallender Kosten einer Impfung ist die Durchimpfungsrate und die Wirksamkeit einer Impfung in Betracht zu ziehen. Die Wirksamkeit wird in der nachfolgenden Berechnung selbst nicht mehr berücksichtigt, da sich diese per se durch höhere Impfraten und die jährlich notwendige Impfung nicht verändert. Es werden fiktive Influenza-Impfquoten von 25%, 50% und 75% angenommen.

Die Inzidenzwerte wurden anhand einer indirekten Schlussrechnung, die Gesamtkosten mit einer direkten Schlussrechnung ermittelt.

Durchimpfungsrate	Anzahl der geimpften Österreicher*innen	Inzidenz	Behandlungskosten gesamt	Prozentuelle Kostenreduktion
6%	531.540	274.500	16.100.668,05€	
25%	2.214.750	65.880	3.864.160,332€	- 76%
50%	4.429.500	32.940	1.932.080,166€	- 88%
75%	6.644.250	21.960	1.288.053,44€	- 92%

Tabelle 9: Inzidenzen und direkte Behandlungskosten bei höheren Durchimpfungsraten

Durchimpfungsrate	Anzahl der geimpften Österreicher	Kosten pro Dosis	Impfstoffkosten gesamt	Prozentuelle Kostensteigerung
6%	531.540	12,54€	6.665.511,60€	
25%	2.214.750	12,54€	27.772.965,00€	76%
50%	4.429.500	12,54€	55.545.930,00€	88%
75%	6.644.250	12,54€	83.318.895,00€	92%

Tabelle 10: Impfstoffkosten bei höheren Durchimpfungsraten

Eine höhere Durchimpfungsrate mit folglich niedriger Inzidenz wirkt sich auch positiv auf die Arbeitsunfähigkeit aus. Im Falle einer Influenzainfektion bedeutet das einen finanziellen Aufwand für Arbeitgeber*innen in Höhe von 540,38€. Die nachfolgende Tabelle zeigt die Senkung der Ausgaben für Arbeitsunfähigkeit bei niedriger Inzidenz. Der ökonomische Gesamtaufwand errechnet sich aus den Ausgaben des Gesundheitswesens und den Aufwänden durch Fernbleiben vom Arbeitsplatz auf Grund einer Influenza-Erkrankung.

Durchimpfungsrate	Inzidenz	Aufwand pro Arbeitsunfähigkeitstag	Ausgaben auf Grund von Arbeitsunfähigkeit	Prozentuelle Kostenreduktion
6%	274.500	540,38€	148.334.310,00€	
25%	65.880	540,38€	35.600.234,40€	76%
50%	32.940	540,38€	17.800.117,20€	88%
75%	21.960	540,38€	11.866.744,80€	92%

Tabelle 11: Ausgaben auf Grund von Arbeitsunfähigkeit bei höheren Impfraten

Durchimpfungsrate	Inzidenz	Behandlungskosten gesamt	Ausgaben auf Grund von Arbeitsunfähigkeit	Gesamtaufwand
6%	274.500	16.100.668,05€	148.334.310,00€	164.434.978,05€
25%	65.880	3.864.160,332€	35.600.234,40€	39.464.394,73€
50%	32.940	1.932.080,166€	17.800.117,20€	19.732.197,37€
75%	21.960	1.288.053,44€	11.866.744,80€	13.154.798,24€

Tabelle 12: Gesamtaufwand der Ausgaben

6.4.1 Bei angenommener Durchimpfungsrate von 25%

Bei einer Influenza-Durchimpfungsrate von 25% würden 12.236.507,72€ weniger Behandlungskosten anfallen als bei der derzeitigen Impfquote von sechs Prozent. Prozentuell käme es zu einer Senkung der Behandlungsausgaben um 76%.

Um 25% der Bevölkerung in Österreich kostenfreie Influenza-Impfungen anzubieten, müssten 2.214.750 Impfdosen zu je 12,5€ finanziert werden. Dies entspricht einem Kostenaufwand von 27.772.965€.

112.734.075,60€ an Aufwänden, die durch Arbeitsunfähigkeit entstehen, könnten bei einer Impfquote von 25% vermieden werden.

Betrachtet man den Gesamtaufwand von 164.434.978,05€ bei derzeitiger Impfquote im Vergleich zu 39.464.394,73€ bei einer 25% Impfquote, ergibt sich eine deutliche Kostenminimierung von 124.970.583,32€.

Impfstoffe in Höhe von 27.772.965€ müssten angekauft werden, daraus ergibt sich ein Betrag von 97.197.618,32€, der durch eine Durchimpfungsrate von 25% eingespart werden würde.

Ersparnis an Behandlungskosten	+12.236.507,72€
Ersparnis durch weniger Arbeitsunfähigkeit	+112.734.075,60€
Impfstoffkosten	-27.772.965€
Gesamtersparnis bei 25% Durchimpfungsrate	97.197.618,32€

Tabelle 13: Gesamtersparnis bei 25% Durchimpfungsrate

6.4.2 Bei angenommener Durchimpfungsrate von 50%

Eine Impfquote von 50% in der österreichischen Bevölkerung würde 14.168.587,88€ weniger Behandlungskosten, und 4.429.500 zu verabreichende Impfdosen, mit Kosten in Höhe von 55.545.930,00€.

Bei 50% Durchimpfungsrate könnte man die Ausgaben der Berufsunfähigkeit um 130.534.192,80€ minimieren.

In Anbetracht der Summe aus Behandlungskosten und Arbeitsunfähigkeitsaufwänden könnten 144.702.780,68€ vermieden werden. Zieht man die 55.545.930,00€ an Impfstoffkosten ab, ergibt sich ein Benefit von 89.156.850,68€.

Ersparnis an Behandlungskosten	+14.168.587,88€
Ersparnis durch weniger Arbeitsunfähigkeit	+130.534.192,80€
Impfstoffkosten	-55.545.930,00€
Gesamtersparnis bei 50% Durchimpfungsrate	89.156.850,68€

Tabelle 14: Gesamtersparnis bei 50% Durchimpfungsrate

6.4.3 Bei angenommener Durchimpfungsrate von 75%

Für den sehr unrealistischen Fall einer Influenza-Durchimpfungsrate von 75% der Bevölkerung würden 14.812.614,61€ an Behandlungskosten eingespart werden. Das sind 644.026,73€ mehr als bei der 50% Rate.

6.644.250 Impfungen müssten dafür verabreicht werden, die bei voller Kostenübernahme 83.318.895€ an Ausgaben verursachen würden.

Berücksichtigt man den wirtschaftlichen Faktor der Arbeitsunfähigkeit ergeben sich Ersparnisse in Höhe von 136.467.565,20€. Die Gesamtkosten reduzieren sich um 151.280.179,81€ (92%). Um 75% der Bevölkerung zu impfen müssten 83.318.895€ aufgewandt werden, demnach würde es zu einem ökonomischen Vorteil von 67.961.284,81€ kommen.

Ersparnis an Behandlungskosten	+14.812.614,61€
Ersparnis durch weniger Arbeitsunfähigkeit	+136.467.565,20€
Impfstoffkosten	-83.318.895, 00€
Gesamtersparnis bei 75% Durchimpfungsrate	67.961.284,81€

Tabelle 15: Gesamtersparnis bei 75% Durchimpfungsrate

6.4.4 Gesamtersparnis der Unterschiedlichen Impfquoten

Durchimpfungsrate	25%	50%	75%
Gesamtersparnis	97.197.618,32€	89.156.850,68€	67.961.284,81€

Tabelle 16: Gesamtersparnis der Impfquoten im Überblick

Die oben angeführte Tabelle zeigt, dass die Kosten-Nutzen-Analyse bei allen drei Impfquoten positiv zu beurteilen ist. Ökonomisch ist eine Durchimpfungsrate von 25% am lukrativsten, aber auch Raten von 50% und 75% ersparen dem Gesundheitssystem mehrere Millionen Euro.

7 Diskussion

In den Wintermonaten sind in Österreich grippale Infekte weit verbreitet, ein Großteil der Bevölkerung hat mindestens einmal jährlich damit zu kämpfen. Verschiedenste Viren wie z.B. Adeno- oder Rhinoviren können ursächlich dafür sein, aber auch Influenzaviren können einen grippalen Infekt verursachen. Im Unterschied zu anderen schnupfenauslösenden Viren kann eine Influenzainfektion viel schwerer verlaufen oder sogar tödlich enden, weshalb ein grippaler Infekt von einer echten Influenzainfektion klar abzugrenzen ist.

Die durch verschiedene Influenzaviren ausgelöste echte Grippe ist eine weltweit verbreitete, hochansteckende Infektionskrankheit, die jährlich tausende Todesopfer fordert. Grippe-Wellen breiten sich in der nördlichen Hemisphäre vor allem in den Wintermonaten aus, während auf der südlichen Hemisphäre ganzjährig Influenza-Fälle registriert werden. Der Flugverkehr und Tourismus begünstigen dabei wie aktuell auch bei SARS-CoV-2 die weltweite Ausbreitung. Neue Virusvarianten gelangen so, meist aus dem asiatischen Raum Richtung Europa bzw. verbreiten sich global. (26)

Influenzaviren unterliegen einem unaufhörlichen Antigen-Shift/Drift, sodass das menschliche Immunsystem keine langfristige Abwehrfunktion aufbauen kann. Den einzigen Schutz vor einer Influenzainfektion bietet eine jährliche Schutzimpfung. Eine Influenza-Impfung senkt dabei das Risiko einer schweren Infektion um bis zu 70%, je nachdem wie gut die Impfstämme mit den tatsächlich zirkulierenden Viren übereinstimmen. (29)

Der österreichische Impfplan sieht vor, dass sich jede Person gegen Influenza impfen lassen sollte, sofern eine Impfung nicht kontraindiziert ist. Für Erwachsene bieten diverse Arbeitgeber*innen und kleinere Sozialversicherungsträger Kostenzuschüsse an, für Kinder bis zum vollendeten 15. Lebensjahr wurde die Grippeimpfung in der Saison 2020/2021 ins kostenlose Impfprogramm aufgenommen. (32)

In Österreich starben in den vergangenen vier Jahren laut der Österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES) jährlich schätzungsweise zwischen 834 (Saison 2019/2020) und 4436 (Saison 2016/2017) Menschen an Influenza. (43) (44)

Von zahlreichen österreichischen Fachgesellschaften wird in der Stellungnahme der Influenza-Task-Force Österreich eine gesteigerte präseasonale Aufklärung der Bevölkerung, eine flächendeckende, niedrighschwellige und dezentralisierte Impfmöglichkeit für die Allgemeinbevölkerung, sowie speziell für Risikogruppen (wie Ältere oder Personen mit Vorerkrankungen) gefordert, sowie eine kostenfreie Influenza-Impfung für alle Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen unabhängig vom Alter oder der Risikosituation. Auch wird gefordert, dass sich die Verantwortlichkeit nicht nur auf niedergelassene Mediziner*innen beschränkt, auch stationäre Einheiten sollten ihren Patient*innen Impfangebote machen. (60)

In der vorliegenden Arbeit wurden nun die Kosten von Influenza-Erkrankungen, aber auch die Kosten für das Gesundheitssystem gegenübergestellt, sowie der Kosten-Nutzen-Faktor einer Influenza-Impfung aus ökonomischer Sicht bewertet. Um den Effekt von höheren Impfquoten auf die Behandlungskosten für das Gesundheitssystem aufzuzeigen, wurden fiktive Impfquoten angenommen. Die Kosten der Impfung wurden mit den, aus den höheren Durchimpfungsraten resultierenden, niedrigeren Behandlungskosten, sowie dem Kostenaufwand für Arbeitgeber*innen bei für Influenza-Erkrankungen verglichen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen auf, dass eine komplette Kostenübernahme der Influenza-Impfungen in Österreich eindeutig kosteneffektiv ist. Es kommt durch höhere Impfraten zu einer deutlichen Reduktion der Behandlungs- und Arbeitsunfähigkeitskosten. Der Kosten-Nutzen-Faktor ist bei jeder angestrebten höheren Impfquote als positiv zu beurteilen. Für das Gesundheitssystem ist es demnach kostengünstiger, durch höhere Durchimpfungsraten einen prozentuell größeren Teil der Bevölkerung zu immunisieren, als Influenzainfektionen zu behandeln. Vor allem durch die Arbeitsunfähigkeit (Krankenstände) bedingt durch eine Influenza-Erkrankung entstehen enorme Kosten für Arbeitgeber*innen. Arbeitnehmer*innen effektiv gegen eine Erkrankung mit dem Influenzavirus zu schützen, ist daher ökonomisch wichtig. Möglich wäre das mit kostenlosen Impfungen und Aufklärungsarbeit. Auch Impfungen, die am Arbeitsplatz durch die zuständigen Betriebsärztinnen und -ärzte durchgeführt werden würden, könnte die Impfbereitschaft erhöhen und dem jeweiligen Unternehmen hohe Kosten ersparen.

Die Kosten-Nutzen-Analyse der Gesamtkosten ist stark positiv zu beurteilen, der finanzielle Nutzen liegt deutlich über den Impfstoffkosten.

Hervorgehoben werden sollte, dass eine Durchimpfungsrate von 25% eine Kostenreduktion um 76% für das Gesundheitssystem bringt. Das bedeutet, wenn es gelingt, die Impfquote um 19% anzuheben, könnten mehr als drei Viertel der Aufwendungen eingespart werden. Viel Aufklärungsarbeit und Informationskampagnen lassen es zumindest als realistisch erscheinen, dass zumindest ein Viertel der Bevölkerung zum Impfen zu bewegen ist. Höhere Durchimpfungsraten, beispielsweise von 50%, erscheinen zum aktuellen Zeitpunkt illusorisch, zum anderen senkt eine Durchimpfungsrate von 50% die prozentuellen Kosten im Vergleich zu 25% Durchimpfungsrate um nur mehr 22%. Damit würden die Anstrengungen und Aufwendungen für ein solches Impfprojekt dem Nutzen nicht gerecht werden. Auch die Gesamtersparnis in Höhe von 97.197.618,32€ ist bei einer Quote von 25% höher als bei den anderen angenommenen Raten. Somit wäre es sinnvoll für 2.214.750 Österreicher*innen kostenfreie Influenza-Impfungen zur Verfügung zu stellen.

Wichtig wäre es, vor allem die vulnerablen Gruppen zu immunisieren. Diese Gruppen verursachen die höchsten Behandlungskosten, hier wäre die Kosten-Nutzen-Analyse vorrangig als positiv zu beurteilen. Als sinnvoll erscheint es, vor allem Kindern, Risikopatient*innen und über 65-Jährigen eine kostenlose Influenza-Impfung anzubieten. Es kann durch die altersspezifische Kostenaufstellung gut aufgezeigt werden, dass sowohl die junge Bevölkerung als auch die Ältere öfters komplizierte Krankheitsverläufe aufweist. Junge, gesunde Erwachsene ohne nennenswerte Risikofaktoren werden kaum intensivmedizinisch betreut, was sich erheblich in den Gesamtkosten widerspiegelt.

Zur Erhöhung der Impfbereitschaft ist der finanzielle Aspekt nur als Teil des Ganzen zu betrachten. Die Influenza-Schutzimpfung hat in Österreich vielerorts einen negativen Ruf und ist mit zahlreichen Vorurteilen behaftet. Flächendeckende Aufklärungskampagnen seitens des Gesundheitsministeriums können dazu beitragen, der Impfskepsis in Österreich, die bei der Influenza-Impfung oft stärker ausgeprägt ist als bei anderen Schutzimpfungen, entgegenzusteuern.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Fokus auf den ökonomischen Aspekt rund um eine Influenzainfektion gelegt und diese analysiert. Vor allem Behandlungskosten, Kosten durch Arbeitsunfähigkeit und Impfstoffpreise wurden dargestellt. Es darf aber auch der ethische Gesichtspunkt nicht außer Acht gelassen werden. Jede Behandlung, sei es intensivmedizinisch oder normalstationär ist für Patient*innen eine

belastende und zum Teil lebensbedrohende Situation, die mit einer Impfung in vielen Fällen verhindert werden könnte. In Österreich sterben, je nach Grippe-Saison bis zu 4000 Personen an dem Virus. Auch wenn es, wie bei anderen Impfungen auch, keine hundertprozentige Wirksamkeit gibt, ist eine jährliche Influenza-Impfung der wirksamste Schutz, um eine schwere Erkrankung mit oder ohne Todesfolge zu umgehen.

Die Steigerung der Durchimpfungsraten bei Influenza hätte einen eindeutig positiven Aspekt, was die Gesamtkosten für das österreichische Gesundheitssystem betrifft. Höhere Durchimpfungsraten bedeuten geringere Kosten für ambulante, wie auch stationäre Patient*innen, insbesondere aber auch deutlich geringere Kosten für Arbeitgeber*innen, auf Grund einer geringeren Anzahl an Krankenständen.

In der Entscheidungsfindung einer Kostenübernahme sind finanzielle Aspekte sicherlich die Grundlage, wenngleich auch nicht alleinige Grundlage gesundheitsökonomischer Entscheidungen. Die hier zusammengefassten Ergebnisse einer Kosten-Nutzen-Analyse einer Influenza-Impfung zeigen sowohl die Kosten, wie auch das Einsparungspotential auf. Begleitet sind alle Ergebnisse aber von der Natur des Influenzavirus, die eine in jedem Fall und in jedem Jahr zutreffende Aussage nicht zulässt.

7.1 Limitationen der Arbeit

Influenza gehört in Österreich nicht zu den meldepflichtigen Erkrankungen, eine genaue epidemiologische Analyse kann somit kaum durchgeführt werden. Viele Fälle werden nicht gemeldet, oder eine Influenzainfektion wird erst gar nicht als solche diagnostiziert. Die Dunkelziffer bleibt hoch. In anderen europäischen Ländern besteht eine Meldepflicht, vor allem bei Hospitalisierung oder intensivmedizinischer Betreuung einer an Influenza erkrankten Person. Die Influenza-Task-Force Österreich fordert auch eine Meldepflicht für Influenza in Österreich.

Für Berechnungen der anfallenden Kosten wurden Abrechnungsdaten der Bundesländer Steiermark und Kärnten zur Verfügung gestellt. Die Daten der Bundesländer mussten jedoch in vielerlei Hinsicht getrennt betrachtet werden, da jedes Bundesland mit unterschiedlichen Datenerfassungssystemen arbeitet. Eine einheitliche Erfassung sowohl der Influenza-Fälle, als auch eine einheitliche Datierung der

Leistungen in den Krankenanstalten würde eine bessere Übersicht und Analyse ermöglichen.

Für die hier vorgelegten Kosten wurde eine Arbeitsunfähigkeit von 2,3 Tagen und ein einmaliger Arztbesuch herangezogen. Auf Grund der Schwere des Krankheitsbildes eines, auch nur ambulanten Krankheitsverlaufs, könnten diese Zahlen in realiter auch deutlich höher liegen.

Mit Hinblick auf die Wirksamkeit der Influenza-Schutzimpfung ist diese limitiert mit der Passgenauigkeit des jährlich angepassten Grippeimpfstoffes auf die zirkulierenden Stämme. Die Effektivität der Impfung ist daher ganz entscheidend von der Übereinstimmung der Impfviren mit den tatsächlich zirkulierenden Virenstämmen abhängig, diese kann jedoch nie sicher vorhergesagt werden.

Ein weiterer unsicherer Faktor, der die Ergebnisse der Kosten-Effektivitäts-Analyse maßgeblich beeinflusst, ist die Stärke der Influenza-Saison. In starken Epidemie-Jahren mit hoher Inzidenz ergibt sich ein positiveres Kosten-Effektivitäts-Verhältnis als in Jahren mit schwacher Virusaktivität. Wegen der Unberechenbarkeit der Viren ist dies daher nicht vorhersehbar.

8 Literaturverzeichnis

1. Witte W. Epidemien und Pandemien. In: Haas W, Hrsg. Influenza. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2009. S. 1-21.
2. The American Association of Immunologists (AAI). Newsletter. The 1918–1919 Influenza Pandemic as Covered in The Journal of Immunology from 1919 to 1921; 07.08. 2012. [Zuletzt abgerufen am: 27.07 2020.] Abrufbar unter:
[https://www.aai.org/AAISite/media/About/History/Articles/AAI_History_007-\(1\).pdf](https://www.aai.org/AAISite/media/About/History/Articles/AAI_History_007-(1).pdf).
3. BR Wissen. Die schlimmste Influenza-Pandemie der Geschichte; 20.05.2020. [Zuletzt abgerufen am: 12. August 2020.] Abrufbar unter:
<https://www.br.de/wissen/spanische-grippe-influenza-virus-pandemie-100.html>.
4. Francis ME, King ML, Kelvin AA. Back to the Future of Influenza Preimmunity-Looking Back at Influenza Virus History to Infer the Outcome of Future Infections. *Viruses*. 2019 Jan 30;11(2):122.
5. Schulz TF. Viren - allgemeine Prinzipien. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF, Hrsg. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Berlin: Springer-Verlag; 2020. S.563-582.
6. Pöhlmann S, Schmitt C. Orthomyxoviren: Influenza. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF, Hrsg. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Berlin: Springer-Verlag; 2020. S.629-634.
7. Schnitzler P, Dörries R. Virologie. In: Hof H, Schlüter D, Hrsg. Medizinische Mikrobiologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019. S. 165-279.
8. Buda S, Haas W. Epidemiologie und Pathogenese der Influenza. In: Haas W, Hrsg. Influenza. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2009. S. 22-35.
9. Cowling BJ, Ip DK, Fang VJ, Suntarattiwong P, Olsen SJ, Levy J, Uyeki TM, Leung GM, Malik Peiris JS, Chotpitayasunondh T, Nishiura H, Mark Simmerman J. Aerosol transmission is an important mode of influenza A virus spread. *Nat Commun*. 2013;4:1935.

10. Brankston G, Gitterman L, Hirji Z, Lemieux C, Gardam M. Transmission of influenza A in human beings. *Lancet Infect Dis*. 2007 Apr;7(4):257-65.
11. Milton DK, Fabian MP, Cowling BJ, Grantham ML, McDevitt JJ. Influenza virus aerosols in human exhaled breath: particle size, culturability, and effect of surgical masks. *PLoS Pathog*. 2013 Mar;9(3):e1003205.
12. Herold S. Pathogenesis, symptoms and treatment of virus influenza. *Pharm Unserer Zeit*. 2011 Mar;40(2):115-9.
13. Braun RW, Doerr HW, Feldmann H, Forster J, Hauber J, Heckler R, et al. Virale Erkrankungen durch RNA-Viren. In: Adam H, Doerr HW, Link H, Lode H, Hrsg. *Die Infektiologie*. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2004. S.819-885.
14. Hirsch HH. Grippe - Influenza. In: Marre R, Mertens T, Trautmann M, Zimmerli W, Hrsg. *Klinische Infektiologie*. München: Urban & Fischer Verlag; 2008. S. 763-781.
15. Hippenstiel S, Suttorp N. Influenza. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, Hrsg. *Harrison Innere Medizin*. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2020. Bd. 2. S. 1727-1733.
16. Daoud A, Laktineh A, Macrander C, Mushtaq A, Soubani AO. Pulmonary complications of influenza infection: a targeted narrative review. *Postgrad Med*. 2019 Jun;131(5):299-308.
17. Chow EJ, Doyle JD, Uyeki TM. Influenza virus-related critical illness: prevention, diagnosis, treatment. *Crit Care*. 2019 Jun 12;23(1):214.
18. Doerr HW, Caspari G, Gerlich WH. Viruskrankheiten. In: Lothar T, Hrsg. *Labor und Diagnose*. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft; 2012. Bd. 2. S. 2041-2107.
19. Schweiger B. Virologische Grundlagen und Labordiagnostik. In: Haas W, Hrsg. *Influenza*. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2009. S. 55-79.
20. Peteranderl C, Herold S, Schmoltdt C. Human Influenza Virus Infections. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016 Aug;37(4):487-500.

21. Geisslinger G, Menzel S, Gudermann T, Hinz B, Ruth P Virustatika. In: Geisslinger G, Menzel S, Gudermann T, Hinz B, Ruth P. Mutschler Arzneimittelwirkungen. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 2020. S. 1053-1088.
22. Ghebrehewet S, MacPherson P, Ho A. Influenza. BMJ. 2016 Dec 7;355:i6258.
23. Tobler K, Ackermann M, Fraefel C. Impfstoffe. In: Tobler K, Ackermann M, Fraefel C. Allgemeine Virologie. Bern: Haupt Verlag; 2016. S. 255-273.
24. Meyer CU, Zepp F. Immunität und Schutzimpfungen. In: Spiess H, Heininger U, Jilg W, Hrsg. Impfkompodium. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015. S. 35-43.
25. Hannoun C. The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines. Expert Rev Vaccines. 2013 Sep;12(9):1085-94.
26. Schweiger B. Nationale und globale Influenza-surveillance als Basis der jährlichen Impfstoffempfehlung. Springer-Verlag; 2001. 44:1153–1161.
27. Influenzavirus. Bionity.com [Zuletzt abgerufen am: 15. Dezember 2020.] Abrufbar unter: <https://www.bionity.com/de/lexikon/Influenzavirus.html>.
28. Pfeleiderer M. Influenzaimpfstoffe. In: Haas W, Hrsg. Influenza. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2009. S. 111-137.
29. Chen JR, Liu YM, Tseng YC, Ma C. Better influenza vaccines: an industry perspective. J Biomed Sci. 2020 Feb 14;27(1):33.
30. Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK) (Hg.); Empfehlung Influenza Impfung ("Grippeimpfung") Saison 2020/2021, 2020.
31. Ko EJ, Kang SM. Immunology and efficacy of MF59-adjuvanted vaccines. Hum Vaccin Immunother. 2018;14(12):3041-3045.
32. Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK) (Hg.); Impfplan Österreich 2021, 2021.

33. Robert Koch Institut (RKI). Kurz & Knapp: Faktenblätter zum Impfen. Influenza-Impfung, September 2021. [Zuletzt abgerufen am: 11. Oktober 2021.] Abrufbar unter:
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Materialien/Faktenblaetter/Influenza.pdf?__blob=publicationFile.
34. Sacadura-Leite E, Sousa-Uva A, Rebelo-de-Andrade H. Antibody response to the influenza vaccine in healthcare workers. *Vaccine*. 2012 Jan 5;30(2):436-41.
35. Sanofi Pasteur Europe. Fachinformation Vaxigrip-Tetra 2020/2021 [Zuletzt abgerufen am: 5. Mai 2021.] Abrufbar unter:
<https://mein.sanofi.de/produkte/Vaxigrip-Tetra/Downloads?id=bef8d962-842e-402c-8843-b00f952bfbab>.
36. Patienteninfoservice Gebrauchsinformationsverzeichnis Deutschland. Fluenz Tetra Nasenspray, Suspension [Zuletzt abgerufen am: 5. Mai 2021.] Abrufbar unter: <https://www.patienteninfo-service.de/a-z-liste/f/fluenzR-tetra-nasenspray-suspension/>.
37. Berufsverband Deutscher Internisten. Saisonale Grippe - Grippewelle; 18. August 2017. [Zuletzt abgerufen am: 3. Oktober 2020.] Abrufbar unter: <https://www.internisten-im-netz.de/krankheiten/grippe/saisonale-grippe-grippewelle.html>.
38. Müller M. Medizinische Universität Wien. Influenza - Projekt Diagnostisches Influenzanezwerk Österreich (DINÖ). [Zuletzt abgerufen am: 23. November 2020.] Abrufbar unter: <https://www.virologie.meduniwien.ac.at/wissenschaft-forschung/virus-epidemiologie/influenza-projekt-diagnostisches-influenzanezwerk-oesterreich-dinoe/>.
39. Müller M. Medizinische Universität Wien. Saison 2020/2021 [Zuletzt abgerufen am: 28. November 2020.] Abrufbar unter: <https://www.virologie.meduniwien.ac.at/wissenschaft-forschung/virus-epidemiologie/influenza-projekt-diagnostisches-influenzanezwerk-oesterreich-dinoe/aktuelle-saison-20202021/>.

40. Müller M. Medizinische Universität Wien. Saison 2017/2018. [Zuletzt abgerufen am: 28. November 2020.] Abrufbar unter: <https://www.virologie.meduniwien.ac.at/wissenschaft-forschung/virus-epidemiologie/influenza-projekt-diagnostisches-influenznetzwerk-oesterreich-dinoe/vorhergehende-saisonen/saison-20172018/>.
41. Redlberger-Fritz M. Zentrum für Virologie Medizinische Universität Wien. Influenza-update 2020; 14. März 2020. [Zuletzt abgerufen am: 13. Juli 2021.] Abrufbar unter: https://infektiologie.co.at/wp-content/uploads/2020/03/5_redlberger-fritz_live-impftag-14-03-20.pdf.
42. Jia L, Xie J, Zhao J, Cao D, Liang Y, Hou X, Wang L, Li Z. Mechanisms of Severe Mortality-Associated Bacterial Co-infections Following Influenza Virus Infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017 Aug 3;7:338.
43. Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES). Grippe; 10. Juni 2020. [Zuletzt abgerufen am: 28. November 2020.] Abrufbar unter: <https://www.ages.at/themen/krankheitserreger/grippe/mortalitaet/>.
44. Nielsen J, Vestergaard LS, Richter L, Schmid D, Bustos N, Asikainen T, Trebbien R, Denissov G, et al. European all-cause excess and influenza-attributable mortality in the 2017/18 season: should the burden of influenza B be reconsidered? *Clin Microbiol Infect*. 2019 Oct;25(10):1266-1276.
45. Amt für amtliche Veröffentlichungen der Europäischen Gemeinschaften. Atlas zur Sterblichkeit in der Europäischen Union; 2003. [Zuletzt abgerufen am: 11. Oktober 2021.] Abrufbar unter: <https://ec.europa.eu/eurostat/documents/3217494/5623039/KS-08-02-009-DE.PDF.pdf/b0798f5f-ba16-4285-899c-c2dba410399d?t=1414769983000>.
46. Österreichischer Verband der Impfstoffhersteller. Influenza – errechnete Durchimpfungsrate Gesamtbevölkerung Österreich 2004-2019. [Zuletzt abgerufen am: 7. Juni 2021.] Abrufbar unter: https://oevih.at/wp-content/uploads/2019/05/impfverhalten_influenza_in_oesterreich_2019.pdf.

47. Robert Koch Institut (RKI). Wie hoch ist die Wirksamkeit der Influenza-Impfung? 2021 [Zuletzt abgerufen am: 7. Juni 2021.] Abrufbar unter: <https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/Influenza/FAQ17.html>.
48. Hagenbichler E. Das österreichische LKF-System. Wien: Bundesministerium für Gesundheit; 2010. S. 7-35.
49. §1 der 107. Verordnung der Steiermärkischen Landesregierung vom 12. Dezember 2019 über die Festsetzung des Eurowertes je LKF-Punkt, der Pflegegebühren der Allgemeinen Gebührenklasse für Landeskrankenanstalten sowie Zuschläge dazu in der Sonderklasse ab dem Jahr 2020. (Landesgesetzblatt Steiermark), LGBl. 111/2012 idF 102/2019.
50. § 1 der 80. Verordnung der Landesregierung vom 18. Dezember 2017, Zl.05-K-GES-5/11-2017, mit der die LKF-, Pflege- und Anstaltsgebühren sowie die Ambulanzbeiträge an den öffentlichen Krankenanstalten Kärntens festgesetzt werden. (Landesgesetzblatt Kärnten), LGBl. 26/1999 idF 46/2015.
51. Hafner D. Persönliche Kommunikation über Kosten der Influenza Impfung. Wien: Österreichische Apothekerkammer; 2021.
52. Statistik Austria. Krankenstände. Krankenstandsfälle, -dauer und -tage 2019 nach Geschlecht und Diagnose. Wien; 2019.
53. Kurier. Gehaltsreport: So viel verdienen die Österreicher. 07.06.2021. [Zuletzt aufgerufen am: 18. August 2021.] Abrufbar unter: <https://kurier.at/wirtschaft/gehaltsreport-so-viel-verdienen-die-oesterreicher/401404626>.
54. Statistik Austria. Jährliche Personeneinkommen. Bruttojahreseinkommen der ganzjährig Vollzeitbeschäftigten 2019. Wien; 2019.
55. Kärntner Gesundheitsfonds (KGF). Persönliche Kommunikation über Abrechnungsdaten. Klagenfurt, Kärnten, Österreich; 2020.
56. Gesundheitsfonds Steiermark. Persönliche Kommunikation über Abrechnungsdaten. Graz, Steiermark, Österreich; 2020.

57. Gesundheitskasse. Tarif für Vertragsärztinnen/Vertragsärzte für Allgemeinmedizin;1. Oktober 2020. [Zuletzt aufgerufen am: 11.Oktober 2021.] Abrufbar unter:
<https://www.gesundheitskasse.at/cdscontent/load?contentid=10008.704325&version=1561966222>.
58. Dachverband der österreichischen Sozialversicherungen. Erstattungskodex - EKO;1. Jänner 2021. [Zuletzt abgerufen am 10. Jänner 2021.] Abrufbar unter:
<https://www.sozialversicherung.at/cdscontent/load?contentid=10008.740962&version=1606733273>.
59. Herndler D, Lohnnebenkosten in Österreich - Lohnnebenkosten-Rechner 2021. [Zuletzt abgerufen am: 18. August 2021.] Abrufbar unter:
<https://www.finanz.at/steuern/lohnnebenkosten/>.
60. Flick H, Dachs C, Eller K, Eller P, Grisold A, Jaksch P, et al. Stellungnahme der Influenza-Task-Force Österreich zur kommenden Influenza-Saison 2020/2021;23. Dezember 2020. [Zuletzt abgerufen am: 08. Oktober 2021.] Abrufbar unter: <https://oegit.eu/2021/01/04/stellungnahme-der-influenza-task-force-oesterreich-zur-kommenden-influenza-saison-2020-2021-stand-23-12-2020/>.