



Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V.

Geschäftsstelle der STIKO
Robert Koch-Institut
Abteilung für Infektionsepidemiologie
Fachgebiet Impfprävention, STIKO
Seestr. 10
D - 13353 Berlin
Mail: STIKO-Geschaefsstelle@rki.de

Grafenberger Allee 100
40237 Düsseldorf
Tel: +49 (0) 211 600 692 – 12
Fax: +49 (0) 211 600 692 – 10
E-Mail: info@dgk.org
Web: dgk.org

Düsseldorf, 07. Oktober 2024

Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) und der Deutschen Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG) zur Mitteilung der Ständigen Impfkommission beim Robert-Koch-Institut vom 27. September 2024

über den: „*Beschlussentwurf zur Anpassung der STIKO-Empfehlung einer Standardimpfung für Personen ≥ 60 Jahre zum Schutz vor Erkrankungen durch saisonale Influenzaviren*“ und „*Anhang zur wissenschaftlichen Begründung zur Empfehlung der STIKO zum Einsatz von Hochdosis- und MF-59 adjuvantierten Influenza-Impfstoffen bei der Standardimpfung von Personen ≥ 60 Jahre zum Schutz vor Erkrankungen durch Influenzaviren*“.

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung und die Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. nehmen hierzu gemeinsam Stellung, da der Beschlussentwurf die aktuelle Empfehlung der STIKO vom 1. August 2024 nicht nur für die Standard-, sondern auch für die Indikationsimpfung modifizieren soll. Bei der Indikationsimpfung sind vulnerable Patientengruppen, wie z.B. Menschen mit „chronischer Herz-Kreislauf“-Erkrankung und/oder einem „Diabetes mellitus“ betroffen.

Die Empfehlung vom 1. August 2024 mit dem Wortlaut:
„Jährliche Impfung im Herbst mit einem inaktivierten Hochdosis-Impfstoff mit aktueller von der WHO empfohlener Antigenkombination.“ Diese Formulierung soll durch den Wortlaut „oder MF-59 adjuvantierten“ ergänzt werden:

Damit wäre der Wortlaut der neuen Empfehlung:

„Jährliche Impfung im Herbst mit einem **inaktivierten Hochdosis- oder MF-59 adjuvantierten - Impfstoff** mit aktueller von der WHO empfohlener Antigenkombination.“

Damit würde die STIKO aus unserer Sicht eine **Gleichbehandlung** beider Impfstoffe bei der jährlichen Influenza-Impfung empfehlen.

Einer solchen „Gleichbehandlung“ schließen sich die DGK und DDG nicht an, da beim adjuvantierten Impfstoff die Datenlage allein auf Beobachtungsstudien basiert, wohingegen beim inaktivierten Hochdosis-Impfstoff die Evidenz aus unserer Sicht auf zumindest einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) beruht.

Diese Einschätzung führen wir im Folgenden ausführlicher aus:

Zur Aktualisierung der Bewertung der relativen Wirksamkeit und Sicherheit der weiterentwickelten Influenza-Impfstoffe nutzte die STIKO die aktualisierte Fassung eines systematischen Reviews [siehe 15 in ihrer Literaturliste] und eine aktualisierte Suche (siehe Dokument „Anhang zur wissenschaftlichen Begründung...“) vom 2. September 2024, die zur Identifikation von zwei weiteren Studien führte [17, 18 ihrer Lit.-Liste]. Diese beiden wissenschaftlichen Grundlagen für die Änderung in der Bewertung durch die STIKO werden im Folgenden unsererseits genauer betrachtet, wobei es methodisch erwähnenswert ist, dass in der erneuten Literatursuche vom 2. September von 472 gescreenten Studien aus Sicht der STIKO am Ende nur zwei zu bewertende Publikationen übrigblieben.

Die eine Studie (Zitat 17 im Dokument, McGovern I et al.) vergleicht nur und allein adjuvantierten MF-59 Impfstoff in einer Hoch-Dosis versus Standard-Dosis bei Menschen im Alter 65 Jahre und älter (in beiden Fällen trivalenter Impfstoff). Diese Studie ist nicht prospektiv, sondern eine retrospektive Studie. Die zweite Studie (Zitat 18 im Dokument, Ku JH et al) berichtet die Daten einer wiederum nur retrospektiven Analyse von Krankenversicherungs-Daten (Kaiser Permanente Southern California), die zwar Hoch-Dosis und adjuvantierten Impfstoff untersucht hat, aber mit dem primären Ziel eines Vergleiches mit dem Standard-Dosis „egg-based“ Impfstoff und nicht eines direkten Vergleichs der Impfstoffe untereinander („evaluate comparative vaccine effectiveness (cVE) of high-dose (HD), adjuvanted, and standard-dose (SD) cell-based influenza vaccines, relative to the SD egg-based vaccine“).

In Bezug auf das Zitat 15 (European Centre for Disease Prevention and Control, Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of newer and enhanced seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratory-confirmed influenza in individuals aged 18 years and over. Stockholm: ECDC; 2024) zeigt sich, dass es keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) für den MF-59 adjuvantierten Impfstoff in Bezug auf die relative Wirksamkeit zur Reduktion Labor-bestätigter Influenza-Infektionen gibt. Es liegen nur nicht-randomisierte Studien der Intervention (NSRI) vor. In beiden Fällen wurde zwar das Verzerrungspotential abgeschätzt, aber für eine Aussage von „Gleichwertigkeit“ muss es einen direkten prospektiven und randomisierten Interventionsvergleich geben. Falls dieser nicht vorhanden ist, ist die wissenschaftliche Wertigkeit einer RCT, gerade als Grundlage für allgemeine Empfehlungen, mit deutlich mehr Wert belegt als Beobachtungsstudien. Die Schlussfolgerung des Berichts selbst ist, dass es einen direkten Vergleich nicht gibt, auf Seite 53 des Berichts: „No efficacy/effectiveness data were found on head-to-head comparison between the enhanced vaccines.“, d.h. es gibt keinen direkten Vergleich zwischen Influenza-Hochdosis-Impfstoff oder einem MF-59 adjuvantierten Influenza-Impfstoff.

Wenn man sich dann die „Evidence-to-Decision-Tabellen (EtD) für die Empfehlung der STIKO zur Anwendung von Hochdosis oder MF-59 adjuvantierten Influenza-Impfstoffen für Personen \geq 60 Jahre“ (Seite 26 ff des Anhangs) betrachtet, kommen wir zu folgender Einschätzung:

Der Fokus liegt unsererseits auf der Fragestellung, die sich die STIKO selbst gestellt hat, die da heißt: „Sollen hochdosierte oder MF-59 adjuvantierte Influenza-Impfstoffe gleichwertig bei Personen \geq 60 eingesetzt werden?“

Hier ist wieder die Frage nach der Gleichwertigkeit.

Wie bereits angemerkt, gibt es in der von der STIKO selbst verwendeten und zitierten Literatur keine einzige Studie, die direkt prospektiv (geschweige denn in einer RCT) eine Gleichwertigkeit untersucht. Demzufolge wird der präzise gestellten Frage im Folgenden von der STIKO gar nicht weiter nachgegangen, sondern auf Seite 27 dann die Frage nach „Effektivität von Hochdosis- bzw. MF-59 adjuvantierten Influenza-Impfstoffen im Vergleich zu Standardimpfstoff“ gestellt. Hier wird in der Tabelle aufgezeigt, dass es nur für „High-Dose (HD) vaccine“ eine RCT für die Labor-

gesicherte Influenzainfektion gibt und keine einzige RCT für „MF-59 adjuvanted vaccine“. Die RCT für High-Dose (HD) Vaccine beruht auf einer prospektiv randomisierten Studie an 31.989 Patienten über zwei Influenza Saisons, die im New Engl J Medicine 2014 publiziert wurde (N Engl J Med 2014;371:635-45. DOI: 10.1056/NEJMoa1315727).

Da eine RCT der Goldstandard für einen hohen Grad an Evidenz ist, und Ergebnisse von Beobachtungsstudien wissenschaftlich höchstens Hypothesen-generierend sein können, bzw. niemals einen Empfehlungsgrad A nach sich ziehen können, widersprechen wir dem derzeitigen Entwurf der STIKO, die eine gleichwertige Nutzung empfiehlt. Eine Gleichwertigkeit für eine Empfehlung anzunehmen wäre methodisch nur möglich, wenn zumindest z.B. der MF-59 adjuvantierte Impfstoff in einer sogenannten „non-inferiority“ RCT, also randomisiert und prospektiv, gegenüber High-Dose Vaccine auf Nicht-Unterlegenheit verglichen worden wäre. In Bezug auf die Verhinderung kardiovaskulären Komplikationen durch Influenza-Impfung im Rahmen einer prospektiven randomisierten Studie bei Patienten nach Myokardinfarkt, wurde eine Reduktion der Gesamt- und kardiovaskulären Sterblichkeit durch eine Influenza-Impfung im Vergleich zu Placebo gezeigt (Fröbert et al., Circulation. 2021;144:1476–1484. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057042, Supplemental Table2). Auch in dieser Studie wurde allerdings kein MF-59 adjuvantierter Impfstoff untersucht.

Unsere zusammenfassende Schlussfolgerung ist daher, dass die Qualität der Evidenz zur Effektivität und Sicherheit von Beobachtungsstudien in keiner Weise mit dem Goldstandard einer randomisierten kontrollierten Studie zu vergleichen ist.

Daher würden wir in der Empfehlung eine entsprechende gewichtende Formulierung (Vorschlag siehe in fetter Schrift unten) wählen, bzw. eine Ergänzung vorschlagen, wie z.B.:
„Jährliche Impfung im Herbst mit einem inaktivierten Hochdosis- **oder ggf. (alternativ bei fehlender Verfügbarkeit)** MF-59 adjuvantierten -Impfstoff mit aktueller von der WHO empfohlener Antigenkombination.“

Ergänzend möchten wir die Gelegenheit nutzen und an dieser Stelle darauf hinweisen, dass wir der STIKO sehr dankbar wären, wenn Sie unser Anliegen für ein ergänzendes Monitoring (Aufschlüsselung der Daten) der Impfquoten im Rahmen der KV-Impfsurveillance und dem Monitoring von möglichen unerwünschten Ereignissen nach einer Impfung, welches beim Paul-Ehrlich-Institut etabliert ist, für die o.a. vulnerablen Gruppen und auch anderer Patientengruppen mit erhöhtem Risiko unterstützen würde.

Autoren

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

- Prof. Dr. med. Dirk Müller-Wieland (federführend)
- Prof. Dr. Dr. Stephan H. Schirmer

Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

- Prof. Dr. med. Baptist Gallwitz
- Prof. Dr. med. Jochen Seufert