

a-t 2020; 51: 81-2

Neu auf dem Markt

▼HOCHDOSIS-GRIPPEIMPFFSTOFF (FLUZONE HIGH-DOSE QUADRIVALENT) IM ALTER?

Seit November 2020 ist mit FLUZONE HIGH-DOSE QUADRIVALENT hierzulande erstmals ein ▼hochdosierter Grippeimpfstoff erhältlich. Statt wie üblich jeweils 15 µg Hämagglutinin enthält der inaktivierte Influenza-Spaltimpfstoff je 60 µg Hämagglutinin der von der Weltgesundheitsorganisation WHO und der europäischen Arzneimittelbehörde EMA für diese Saison für Hühnerei-basierte Grippe-Vakzinen empfohlenen Virusstämme.^{1,2*} Die höhere Dosierung soll für besseren Impfschutz im Alter sorgen.³ In Deutschland ist dieser Impfstoff seit Mai 2020 als EFLUELDA zugelassen, das aber erst in der Saison 2021/2022 in den Handel kommen soll (siehe auch [a-t 2020; 51: 62](#)).⁴ Sanofi darf nun jedoch das in den USA angebotene, aber hierzulande nicht zugelassene identische FLUZONE in US-amerikanischer Aufmachung in Deutschland ausliefern.⁵ Gemäß Zulassung darf die Hochdosis-Vakzine ab einem Alter von 65 Jahren zur Prophylaxe von Influenzaerkrankungen angewendet werden.^{1,3}

* Der Impfstoff kann Eiprotein und Formaldehyd als Produktionsrückstand enthalten. Er wird intramuskulär injiziert.¹

Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) hat 500.000 Dosierungen dieses US-Impfstoffs beschafft.⁶ Basierend auf Regelungen der *Medizinischer Bedarf Versorgungssicherungsstellungsverordnung* hat das Ministerium entschieden, dass der Impfstoff hierzulande verkehrsfähig ist. FLUZONE HIGH-DOSE QUADRIVALENT soll vorrangig zur Vorbeugung von Influenzaausbrüchen in Pflege- und Altenheimen sowie Krankenhäusern verwendet werden. Ärztinnen und Ärzte, die diese Personen betreuen, können den Impfstoff wie gewohnt über die Apotheken bestellen.⁵ Die Krankenkassen übernehmen die Kosten für gesetzlich Versicherte, er kann auch für Privatversicherte verwendet werden.⁶

WIRKSAMKEIT: 2009 wurde in den USA zunächst eine **trivalente hochdosierte Influenzavakzine** zugelassen, deren klinischer Nutzen jedoch erst nachträglich im randomisierten Doppelblindvergleich untersucht wurde.⁷ 2011 und 2012 werden in einer Studie⁸ insgesamt 31.989 Teilnehmer** mit dem hochdosierten oder einem standarddosierten Grippeimpfstoff intramuskulär geimpft. Im Mittel sind sie 73 Jahre alt, zu 57% Frauen. 67% haben mindestens eine, 34% mindestens zwei Vorerkrankungen. Primär untersucht wird die Häufigkeit symptomatischer laborbestätigter Influenzaerkrankungen unabhängig vom Virus-Typ und -Subtyp. Unter der hochdosierten Vakzine sind diese signifikant um absolut 0,5% seltener (1,4% vs. 1,9%, relativ 24% weniger; 95% CI 9,7-36,5). Die Mortalität unterscheidet sich nicht (0,5% vs. 0,5%). Der Einfluss auf Pneumonien, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krankenhausaufnahmen ist in der Untersuchung unzureichend geprüft.³

** 14.500 werden in der 1. Saison geimpft, von denen 7.645 auch in der 2. Saison teilnehmen plus 9.844 weitere.⁸

Darüber hinaus randomisiert eine US-amerikanische Beobachter-verblindete Studie⁹ 823 Alten- bzw. Pflegeheime mit 53.008 Langzeitbewohnern ab 65 Jahren (Cluster-Randomisierung) und untersucht den Effekt der trivalenten Hochdosisvakzine

gegenüber Standarddosis auf Krankenhauseinweisungen im Zusammenhang mit Atemwegserkrankungen. Im Mittel sind die Teilnehmer 84 Jahre alt, 64% haben eine Demenz. 77% bzw. 76% werden tatsächlich geimpft. Von etwa 38.000 liegen aufgrund ihrer Krankenversicherung Daten zum Endpunkt vor. Der Impfstoff senkt demnach im Vergleich zu einer trivalenten standarddosierten Vakzine mit Atemwegserkrankungen assoziierte Krankenhausaufnahmen innerhalb von sechs Monaten ebenfalls absolut um 0,5% (3,4% vs. 3,9%, adjustiertes relatives Risiko 0,87; 95% CI 0,78-0,98). Die Mortalität unterscheidet sich nicht signifikant (14,9% vs. 15,3%).⁹

Für die Zulassung des **tetravalenten Hochdosis-Impfstoffes**, der Hämagglutinin von je zwei Influenza-Typ-A- und -B-Stämmen enthält (vgl. [a-t 2018; 49: 1-2](#)), wurde die **Immunogenität** an 2.670 gesunden Erwachsenen ab 65 Jahren untersucht.¹⁰ Im randomisierten Vergleich¹¹ wird Nichtunterlegenheit hinsichtlich der mittleren Antikörpertiter und des Anteils der Teilnehmer mit Serokonversion im Vergleich zu zwei trivalenten Hochdosis-Impfstoffen erreicht, die neben den Influenza-Typ-A-Stämmen jeweils einen der B-Stämme enthalten. Die klinische Bedeutung dieser Endpunkte bleibt jedoch offen.³

In der **aktuellen Influenzasaison** sollen die Impfquoten vor allem in den Risikogruppen sowohl zum individuellen Schutz als auch zur Entlastung des Gesundheitssystems gesteigert werden.¹² Dabei geht das Robert Koch-Institut davon aus, dass aktuelle Maßnahmen gegen COVID-19 – Abstand halten, Hygiene, Alltagsmasken und regelmäßiges Lüften – auch deutlich das Risiko reduzieren, sich mit Influenzaviren zu infizieren.¹³ Autoren der US-amerikanischen Centers for Disease Control schließen auf eine sehr geringe Influenzaaktivität in den auf der südlichen Halbkugel liegenden Ländern Australien, Chile und Südafrika: Von April bis Juli 2020 fanden sich lediglich 0,06% positive Influenzaproben (51 von insgesamt 83.307) gegenüber 13,7% von April bis Juli in den Jahren 2017 bis 2019 (24.512 von 178.690 Proben).¹⁴ Inwieweit diese Auswertung durch andere Faktoren verzerrt ist, bleibt jedoch unklar. Für die in den USA ebenfalls ab 65 Jahren empfohlene Influenzaimpfung beurteilt die dortige Impfkommision ACIP*** den hochdosierten Impfstoff als ebenso geeignet wie standarddosierte Grippeimpfstoffe.¹⁵

*** ACIP = Advisory Committee on Immunization Practices

STÖRWIRKUNGEN: Bereits im direkten Vergleich der trivalenten Varianten nehmen unter der Hochdosis gegenüber der Standarddosis Lokalreaktionen wie Schmerzen (36% vs. 24%), Rötung (15% vs. 11%) und Schwellung (9% vs. 6%) zum Teil deutlich zu, ebenso Muskel- (21% vs. 18%) und Kopfschmerzen (17% vs. 14%), Fieber (3,6% vs. 2,3%) und Unwohlsein (18% vs. 14%).¹⁶ Unter der hochdosierten tetravalenten Vakzine sind Störwirkungen teilweise nochmals häufiger als unter der hochdosierten trivalenten (z.B. Schmerzen an der Injektionsstelle 41% vs. 36% und Muskelschmerzen 23% vs. 19%).³ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse treten in diesen Vergleichen unter der hochdosierten tri- bzw. tetravalenten Vakzine jedoch nicht häufiger auf als in den Kontrollgruppen.^{1,16} In 6 Todesfällen (0,04%) gegenüber 0 innerhalb von 30 Tagen nach Impfung im direktem Vergleich der trivalenten hochdosierten gegenüber standarddosierter Vakzine sieht die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA keinen Beleg für einen kausalen Zusammenhang und kein Risikosignal.^{10,16}

KOSTEN: 10 Spritzen FLUZONE HIGH-DOSE QUADRIVALENT 2020/2021 (ohne Kanüle) kosten 405,14 € und somit 270% mehr als ein günstiger

konventioneller Grippeimpfstoff wie INFLUVAC TETRA 2020/2021 (109,35 € für 10 Fertigspritzen mit Kanüle; Listenpreise).

■ Mit **FLUZONE HIGH-DOSE QUADRIVALENT** ist jetzt ein US-amerikanischer ▼hochdosierter tetravalenter inaktivierter Grippeimpfstoff erhältlich, der mit dem hierzulande zugelassenen, aber in dieser Saison nicht angebotenen Hochdosis-Impfstoff **EFLUELDA** identisch ist. Die Hühnerei-basierte Spaltvakzine darf ab 65 Jahren verwendet werden und ist vorrangig zur Vorbeugung von Ausbrüchen in Pflege- und Altenheimen sowie Krankenhäusern vorgesehen.

■ Symptomatische laborbestätigte Influenzaerkrankungen sind unter einer entsprechend hochdosierten trivalenten Variante im direkten Vergleich mit standarddosierter trivalenter Vakzine um absolut 0,5% seltener. Bei Bewohnern von Alten- und Pflegeheimen werden Krankenhausaufnahmen wegen Atemwegsinfektionen ebenfalls um absolut 0,5% verringert. Ein Einfluss auf die Mortalität ist nicht gesichert.

■ Studien zum klinischen Nutzen der hochdosierten tetravalenten Vakzine fehlen.

■ Lokale und systemische Störwirkungen nehmen unter der höheren Dosierung zu. Ein direkter Vergleich mit standarddosierter tetravalenter Vakzine fehlt jedoch.

■ Wir halten weitere pragmatisch angelegte randomisierte Studien zum Einfluss auf Morbidität, Krankenhausaufnahmen und Mortalität für erforderlich.

■ Unklar bleibt, welchen Vorteil die hochdosierte Vakzine aktuell angesichts der Präventionsmaßnahmen gegen COVID-19 gegenüber standarddosierten tetravalenten Vakzinen bietet.

■ Die Anwendung der ohnehin nur in relativ geringer Zahl erhältlichen teuren Vakzine bei Risikopatienten ab 65 Jahre kommt aus unserer Sicht insbesondere bei Nichtverfügbarkeit der Standardimpfung infrage.

(R = randomisierte Studie)

- 1 Sanofi: Fachinformation FLUZONE HIGH-DOSE QUADRIVALENT, Stand Juli 2020; <http://www.a-turl.de/?k=ansb>
- 2 PEI: Stämme 2020/2021, Stand Aug. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=rrha>
- 3 CBG-MEB: Public Assessment Report EFLUELDA, Stand Okt. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=mmin>
- 4 Sanofi: Internetseite, Nov. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=epko> (Anmeldung erforderlich)
- 5 PEI: Pressemitteilung vom 12. Nov. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=sthe>
- 6 BMG: Information, Nov. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=taus>
- 7 FDA: Clinical Review, Stand Okt. 2014; <http://www.a-turl.de/?k=erga>
- R 8 DIAZGRANADOS, C.A. et al.: N. Engl. J. Med. 2014; **371**: 635-45
- R 9 GRAVENSTEIN, S. et al.: Lancet Respir. Med. 2017; **9**: 738-46
- 10 FDA: Clinical Review, Stand 2019; <http://www.a-turl.de/?k=arqu>
- R 11 CHANG, L.-J. et al.: Vaccine 2019; **37**: 5825-34
- 12 STIKO: Epidem. Bull. 2020; Nr. 32/33: 28-30; <http://www.a-turl.de/?k=ehbr>
- 13 BUDA, A. et al.: Epidem. Bull. 2020; Nr. 45: 3-5; <http://www.a-turl.de/?k=ayen>
- 14 OLSEN, S.J. et al.: MMWR 2020; **69**: 1305-9; <http://www.a-turl.de/?k=ohrk>

15 GROHSKOPF, L.A. et al.: MMWR Recomm. Rep. 2020; **69** (Nr. 8): 1-24

16 Sanofi: US-am. Produktinformation FLUZONE HIGH-DOSE, Stand 2019; <http://www.a-turl.de/?k=auss>

© 2020 arznei-telegramm, publiziert am 20. November 2020

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung des arznei-telegramm® gestattet.
