

Bericht zur Grippezeit 2018/19

Die Grippezeit der Saison 2018/19 dauerte in der Schweiz von Woche 2/2019 bis Woche 12/2019. Hochgerechnet haben in dieser Zeitspanne rund 2 % der Schweizer Bevölkerung wegen grippeähnlichen Erkrankungen einen Grundversorger oder eine Grundversorgerin konsultiert.

In der Schweiz zirkulierten während der gesamten Saison primär Influenza A Viren beider Subtypen, A(H1N1)pdm09 und A(H3N2).

Die saisonalen Grippeimpfstoffe 2018/19 deckten die zirkulierenden Influenzaviren gut ab. Die Wirksamkeit der Impfung gegen eine Influenzaerkrankung wird gemäss internationalen Studien bei nicht-hospitalisierten Personen auf 32–68 % geschätzt.

SAISONALE GRIPPE IN DER SCHWEIZ

Alle Jahre wieder? Nein! Jede Grippezeit ist einzigartig im Hinblick auf Intensität, Dauer, die zirkulierenden Virenstämme und die Auswirkungen, die sie auf die öffentliche Gesundheit hat.

Grippeähnliche Erkrankungen (Influenza-like Illness, ILI) werden in der Schweiz durch das freiwillige Sentinella-Meldesystem überwacht. Ergänzend werden im obligatorischen Meldesystem laborbestätigte Influenzainfektionen erfasst. Durch diese Überwachung nicht erfasst werden Erkrankte, die keine ärztliche Betreuung beanspruchen (vgl. Info-Box 2: Überwachung, Stand der Daten am 21.05.2019).

Epidemiologie

Während der gesamten Grippezeit, über die von Woche 40/2018 bis Woche 16/2019, d.h. vom 30. September 2018 bis zum 20. April 2019¹⁾ berichtet wurde, konsultierten hochgerechnet 209 200 Personen – rund 2,5 % der Bevölkerung – wegen einer grippeähnlichen Erkrankung eine Hausärztin oder einen Hausarzt. Dies entspricht einer saisonalen Gesamtinzidenz von 2466 Erstkonsultationen pro 100 000 Einwohner – und ist somit 13 % tiefer als die durchschnittliche saisonale Gesamtinzidenz der letzten 10 Saisons von 2846 Erstkonsultationen pro 100 000 Einwohner. Während der eigentlichen Epidemie, d.h. der Periode in welcher der nationale Schwellenwert (Info Box 1) überschritten war, haben sich rund 2,0 % der

NATIONALER EPIDEMISCHER SCHWELLENWERT

Der nationale epidemische Schwellenwert wurde basierend auf den Daten der letzten 10 Grippezeiten (ohne Pandemie 2009/10) in der Schweiz mithilfe der Moving Epidemic Methode [1] berechnet und lag für die Saison 2018/19 bei 68 Grippeverdachtsfällen pro 100 000 Einwohner.

Schweizer Bevölkerung wegen grippeähnlicher Symptome hausärztlich versorgen lassen.

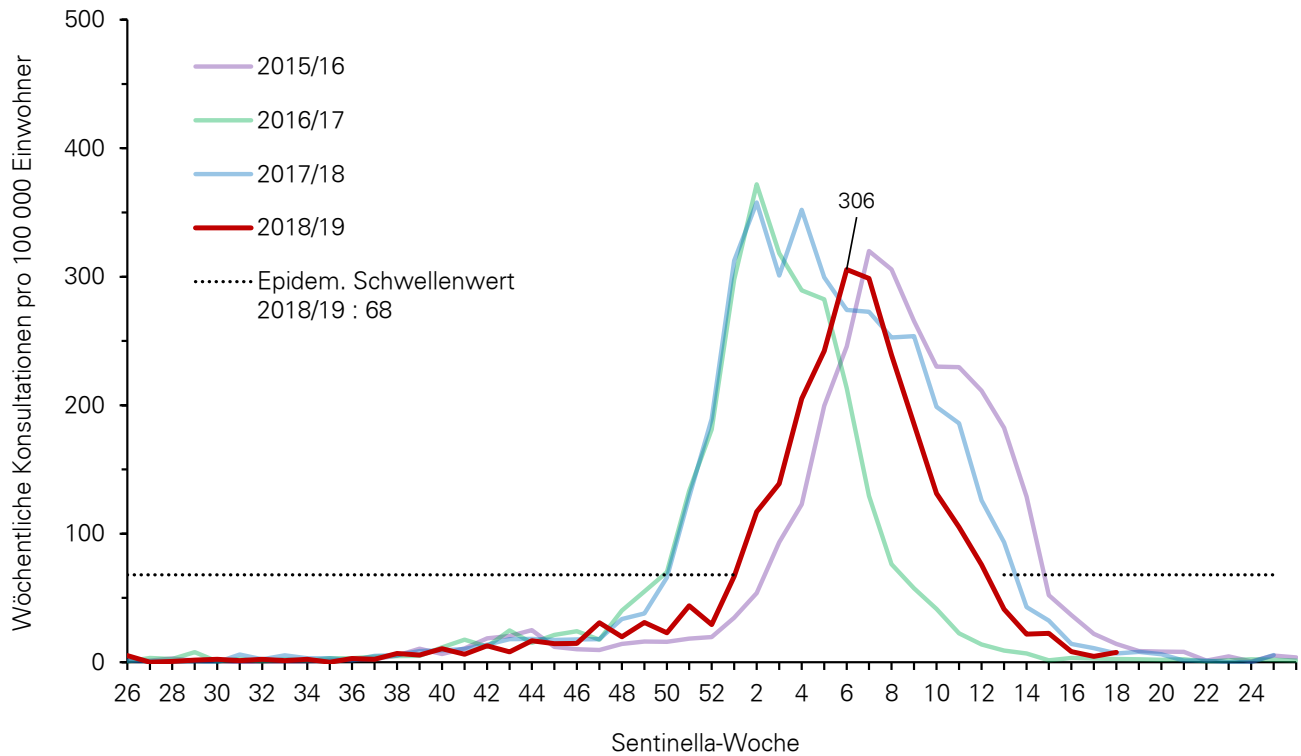
Die wöchentliche Inzidenz grippebedingter Konsultationen hat den nationalen epidemischen Schwellenwert von 68 Konsultationen pro 100 000 Einwohner von Mitte Januar (Woche 2/2019) bis Mitte März (Woche 12/2019) überschritten. Die Epidemie dauerte somit 11 Wochen. Ihren Höhepunkt erreichte sie in der Woche 6/2019 mit 306 Konsultationen pro 100 000 Einwohner (Abbildung 1). Diese wöchentliche Maximalinzidenz sowie die Epidemiedauer lagen im mittleren Bereich, verglichen mit dem Durchschnitt der letzten 10 Saisons (mittlere Maximalinzidenz: 297 Konsultationen pro 100 Einwohner; mittlere Epidemiedauer: 11 Wochen).

¹⁾ Eine «Sentinella-Woche» dauert von Samstag bis Freitag; siehe Info-Box).

Abbildung 1

Inzidenz der Konsultationen aufgrund von grippeähnlichen Erkrankungen in der Schweiz, pro Sentinella-Woche

Wöchentliche Zahl der Konsultationen pro 100 000 Einwohner in der Saison 2018/19 im Vergleich mit den drei vorangegangenen Saisons (Hochrechnung der Daten des Sentinella-Meldesystems)

**Altersverteilung**

Die höchste Gesamtinzidenz wurde mit 4993 grippebedingten Konsultationen pro 100 000 Einwohner bei den 0- bis 4-Jährigen verzeichnet, die niedrigste in der Altersklasse der über 64-Jährigen mit 1426 Konsultationen pro 100 000 (Tabelle 1). Je nach Altersklasse variierte die maximale wöchentliche Inzidenz zwischen 197 Konsultationen pro 100 000 Einwohner bei den über 64-Jährigen und 696 Konsultationen pro 100 000 Einwohner bei den 0- bis 4-Jährigen. Der Höhepunkt trat bei den Jüngsten etwas später auf als bei den anderen Altersgruppen (Abbildung 2).

In der Grippezeit 2018/19 war die Gesamtsterblichkeit nie signifikant höher als erwartet [2]. Eine allfällige Übersterblichkeit während der Grippezeit dient als indirekter Indikator zur Einschätzung der Schwere einer Grippeepidemie.

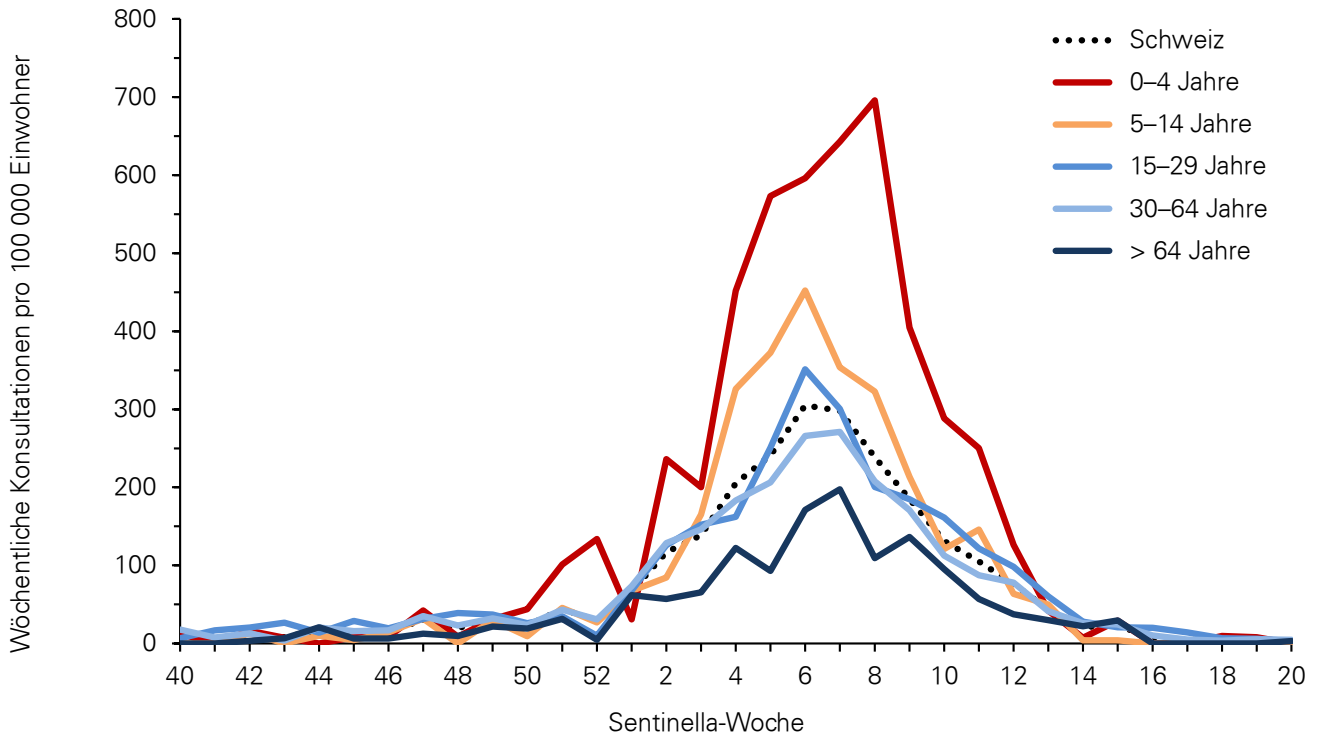
Komplikationsrisiken und Hospitalisationen

Während der Grippezeit 2018/19 gehörten 7,6 % (286 der gemeldeten 3790 Fälle) einer Personengruppe mit erhöhtem Komplikationsrisiko an (Abbildung 3 und Info-Box 2),

Abbildung 2:

Inzidenzen der grippebedingten Konsultationen in der Schweiz, pro Altersklasse und Sentinella-Woche

Wöchentliche Zahl der Konsultationen aufgrund grippeähnlicher Erkrankungen pro 100 000 Einwohner nach Altersklasse (Hochrechnung der Daten des Sentinella-Meldesystems)



wobei die Risikogruppe der über 64-Jährigen am häufigsten vertreten war (36,6 %). Bei 3,4 % aller gemeldeten Grippeverdachtsfälle bestand bei Konsultation eine Pneumonie – am häufigsten bei den über 64-Jährigen (10,5 %), am seltensten bei den 0- bis 4-Jährigen (1,5 %). Knapp 1 % aller gemeldeten Grippeverdachtsfälle bzw. 9 % der 129 Fälle mit Pneumonie wurden hospitalisiert. Der Anteil der hospitalisierten Grippeverdachtsfälle war bei den über 64-Jährigen am höchsten (4,7 %), bei den 5- bis 29-Jährigen am niedrigsten (0 %).

Tabelle 1:

Altersspezifische Inzidenzen der grippebedingten Konsultationen in der Schweiz

Wöchentliche Maximalinzidenz sowie saisonale Gesamtinzidenz pro 100 000 Einwohner in den Wochen 40/2018–16/2019 (Hochrechnung der Daten des Sentinella-Meldesystems)

| | Wöchentliche Maximalinzidenz | Gesamtinzidenz (ganze Saison) |
|---------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Altersklasse | | |
| 0–4 Jahre | 696 (8/2019) | 4993 |
| 5–14 Jahre | 455 (6/2019) | 2956 |
| 15–29 Jahre | 353 (6/2019) | 2617 |
| 30–64 Jahre | 271 (7/2019) | 2315 |
| >64 Jahre | 197 (7/2019) | 1426 |
| Schweiz | 306 (6/2019) | 2466 |

Die maximale wöchentliche Anzahl der Influenza-Nachweise wurde im obligatorischen Meldesystem in Woche 7/2019 erreicht, also eine Woche nach der maximalen Inzidenz der grippebedingten Konsultationen bei den Grundversorgern gemäss Sentinella-Meldesystem (Woche 6/2019). Die Nachweise mit Auftraggeber Spital, der grössten Auftraggeber-Kategorie, stammten primär von Patientinnen und Patienten in der Altersklasse der über 64-Jährigen (49 %), gefolgt von der Altersklasse der 30- bis 64-Jährigen (32 %). Die Altersklasse der unter 29-Jährigen waren deutlich seltener vertreten (13 %) (Abbildung 4).

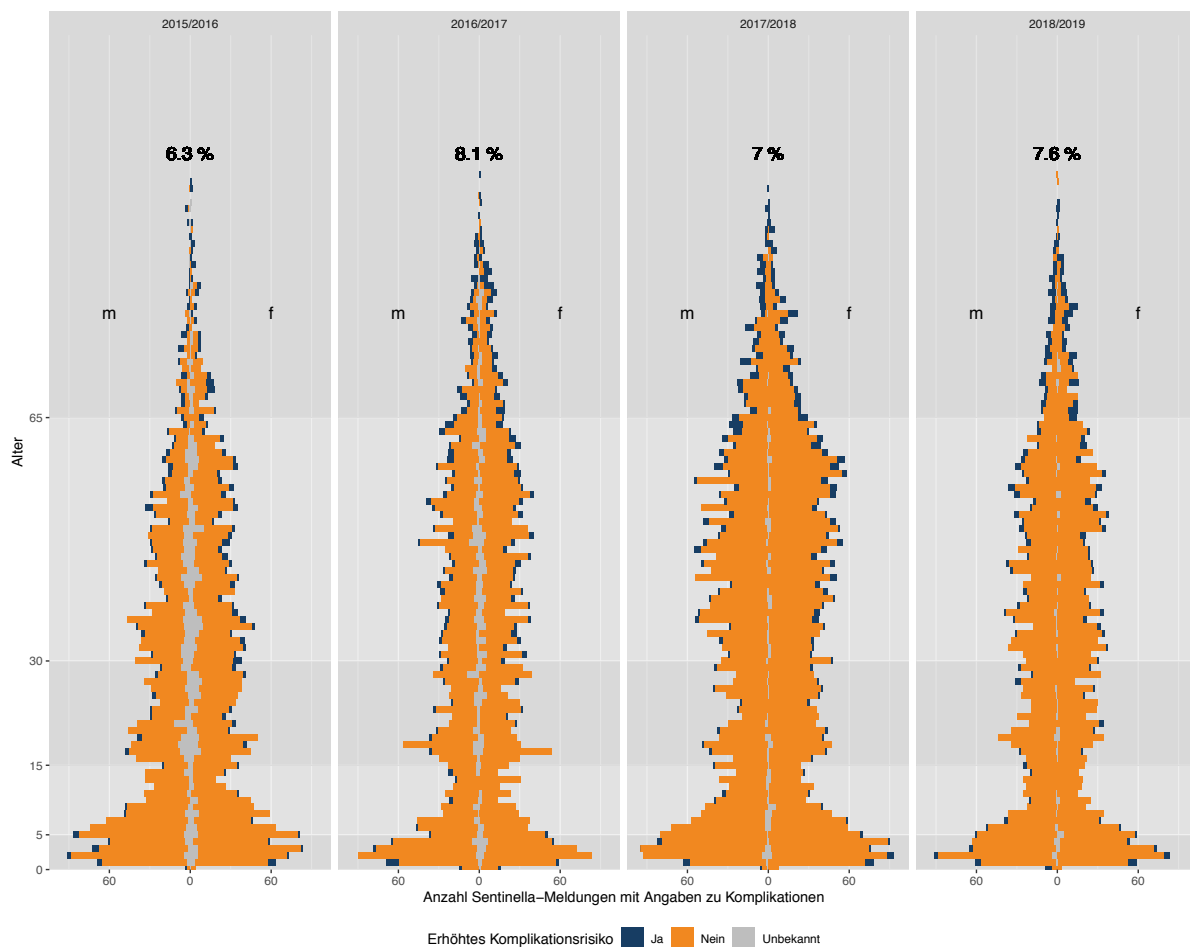
Impfung und antivirale Therapie

Von den 3790 während der 11-wöchigen Grippeepidemie im Rahmen der Sentinella-Überwachung gemeldeten Grippeverdachtsfälle mit bekanntem Impfstatus (97,5 %) waren 7,9 % gegen die saisonale Grippe 2018/19 geimpft. Bei den Grippeverdachtsfällen, die einer Personengruppe angehören, für die das BAG die Impfung empfiehlt, war der Anteil der Geimpften höher: 33,5 % über 64-jährigen sowie 40,1 % der Erkrankten mit erhöhtem Komplikationsrisiko waren geimpft. Von den 3790 Fällen wurden rund 2,2 % antiviral behandelt, die meisten mit Neuraminidase-Hemmern. 10,4 % wurden wegen einer bakteriellen Superinfektion antibiotisch behandelt.

Abbildung 3:

Komplikationsrisiko bei Grippeverdachtsfällen, nach Alter und Geschlecht

Anzahl gemeldeter Grippeverdachtsfälle nach Komplikationsrisiko, Geschlecht und Alter während der Epidemie 2018/19 im Vergleich zu den drei vorangehenden Epidemien: männlich (m), weiblich (f); prozentualer Anteil der gemeldeten Grippeverdachtsfälle mit Komplikationsrisiko insgesamt (Daten des Sentinella-Meldesystems)



Virologie

Zirkulierende Influenzatyphen und -subtypen

Von den 1001 Nasenrachenabstrichen, die das Nationale Referenzzentrum für Influenza (CNRI) während der gesamten Grippe-saison 2018/19 getestet hat, waren 40 % positiv für Influenza-viren. Während der 11-wöchigen Grippeepidemie lag der Anteil Influenza-positiver Abstriche bei durchschnittlich 53 % und erreichte in den Wochen 7 und 8 mit 67 % den Höchstwert. 54 % der zirkulierenden Influenzaviren der Grippe-saison 2018/19 gehörten zu Influenza-A-Viren des Subtyps H3N2, 44 % zu A-Viren des Subtyps H1N1pdm09 und 2 % waren nicht subtypisierte Influenza-A-Viren. Influenza B-Viren wurden lediglich zwei nachgewiesen (Abbildung 5 und Tabelle 4).

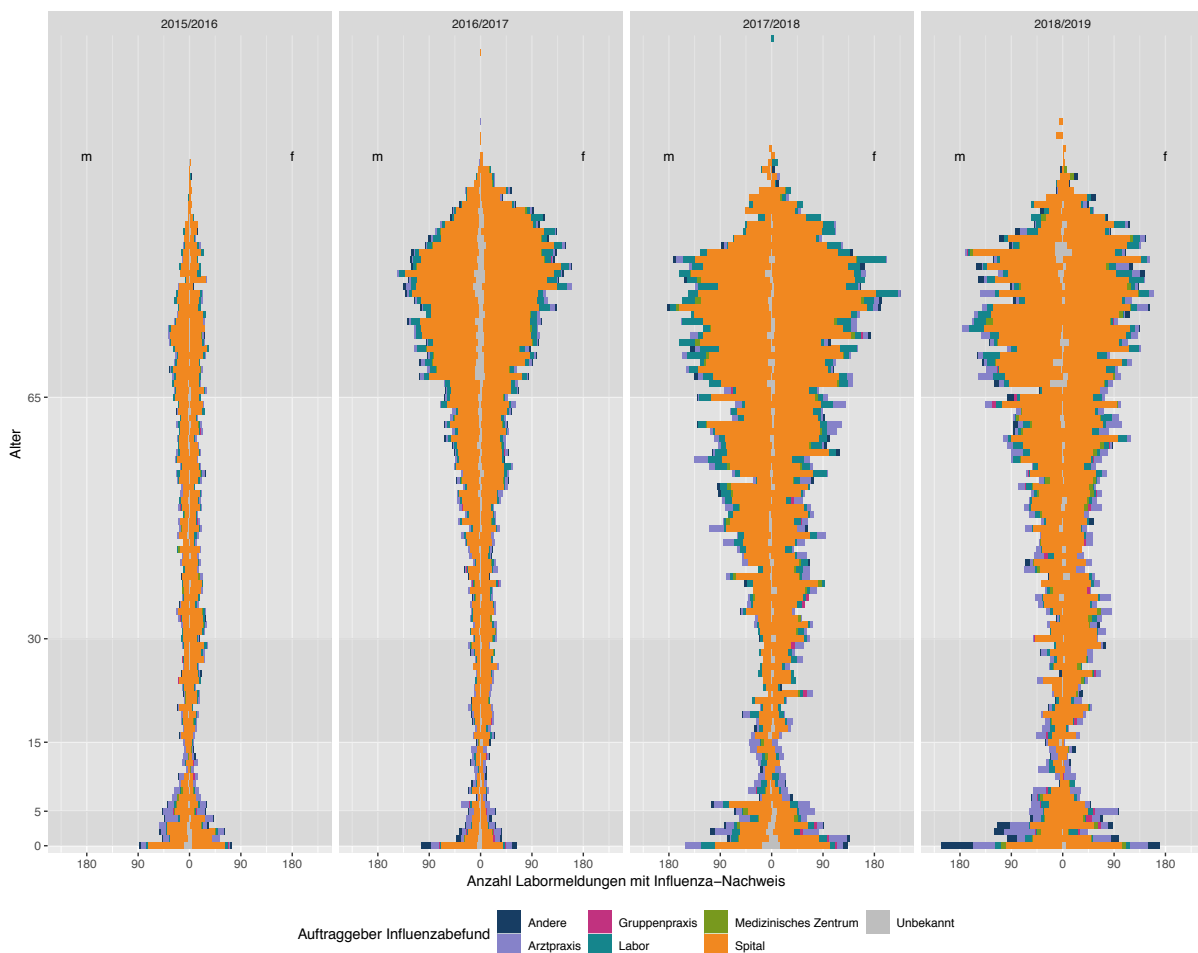
Die Proben, in denen keine Influenzaviren gefunden wurden (60 %), stammen entweder von Erkrankten, die mit anderen respiratorischen Viren infiziert waren², welche grippeähnliche Symptome verursachen und ebenfalls während der Wintermonate zirkulieren - oder die Probe wurde zu einem Zeitpunkt der Erkrankung entnommen, in dem die Viren bereits nicht mehr nachweisbar waren. Ausserdem kann nicht ausgeschlossen werden, dass einige Proben nicht optimal abgenommen wurden.

² Betreffend Schweregrad und Dauer einer Erkrankung als Ursache von grippeähnlichen Symptomen sind Influenzaviren am ehesten mit Respiratorischen Syncytial Viren (RSV) vergleichbar. Diese zirkulieren häufig kurz vor oder zu Beginn der Influenza-Epidemie. Weiter können unter anderen auch Coronaviren, Adenoviren, Parainfluenzaviren sowie Metapneumoviren zu einer Pneumonie und anderen schweren Komplikationen führen.

Abbildung 4:

Auftraggeber der Influenzaviren-Nachweise, nach Alter und Geschlecht der Erkrankten

Anzahl gemeldeter Influenza-Nachweise nach Auftraggeber sowie nach Geschlecht und Alter der Erkrankten während der gesamten Saison 2018/19 im Vergleich mit den drei vorangehenden Saisons: männlich (links), weiblich (rechts) (Daten des obligatorischen Meldesystems²)

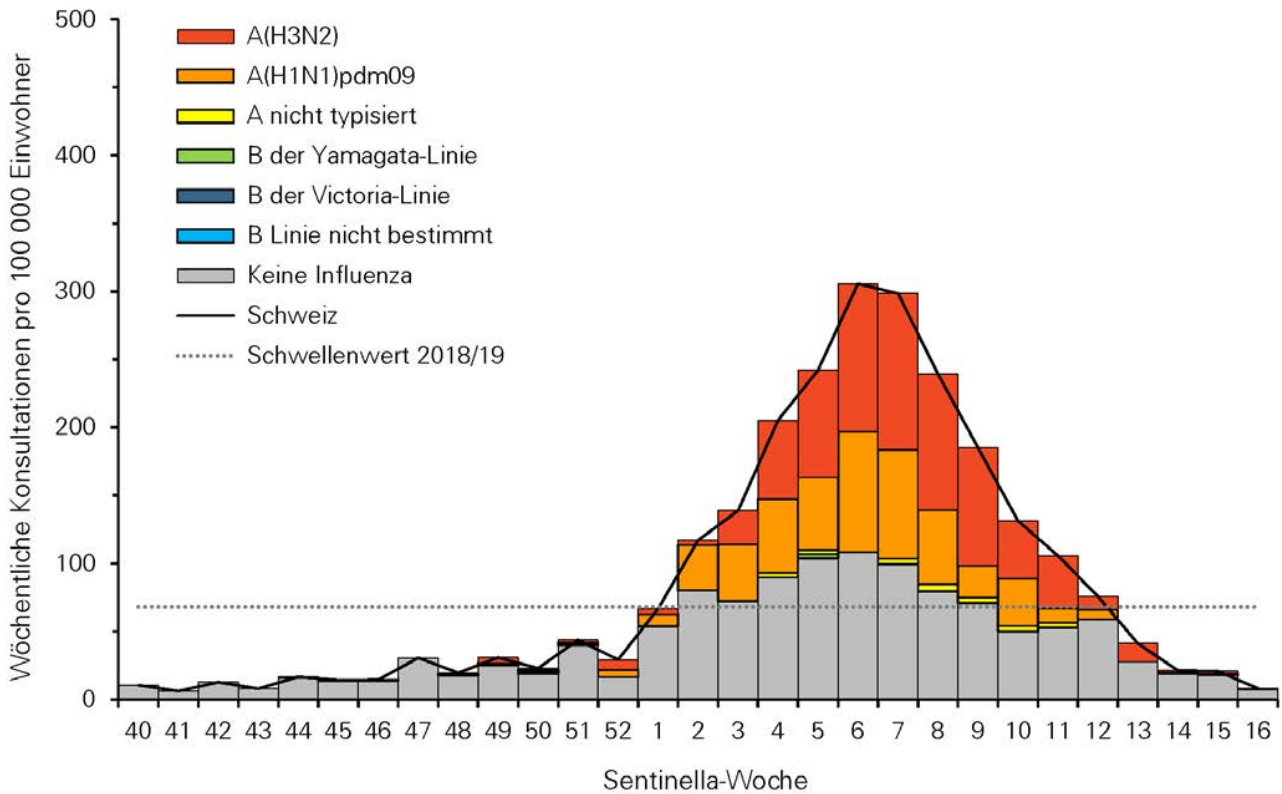


² Aus Kapazitätsgründen werden seit dem 25. Dezember 2017 lediglich Stichproben der Meldungen erfasst und dann entsprechend hochgerechnet, was das höhere Rauschen erklärt.

Abbildung 5:

Inzidenz der grippebedingten Konsultationen, pro Influenzasubtyp bzw. -linie und Sentinella-Woche

Anzahl Konsultationen aufgrund grippeähnlicher Erkrankungen pro 100 000 Einwohner nach Anteil der nachgewiesenen Influenzasubtypen bzw. Linien (Hochrechnung der Daten des Sentinella-Meldesystems und des Referenzentrums für Influenza)

**Zirkulierende Influenzaviren nach Altersklasse und Region**

Influenza-A-Viren des Subtyps H1N1pdm09 waren vorwiegend für Erkrankungen in der Altersklasse der 0- bis 4-Jährigen sowie der 30- bis 64-Jährigen verantwortlich, während A-Viren des Subtyps H3N2 in allen anderen Altersklassen vorherrschten (Tabelle 2).

Die Subtypen- bzw. Linienverteilung der Influenzaviren war in allen Regionen ähnlich (Tabelle 3). In der Region 6 (GR, TI) wurden primär Influenza-A-Viren des Subtyps H1N1pdm09 nachgewiesen, in Region 4 (LU, NW, OW, SZ, UR, ZG) wurden

Tabelle 2:

Zirkulierende Viren pro Altersklasse

Anteile der isolierten Influenzavirensotypen bzw. -linien in den Wochen 40/2018 bis 16/2019 (Hochrechnung der Daten des Sentinella-Meldesystems und des Referenzentrums für Influenza)

| Altersklasse | Influenza-A-Viren | | | Influenza-B-Viren | | | Anzahl pos. Proben |
|----------------|---------------------|------------|------------|----------------------|----------------|----------------|--------------------|
| | nicht sub-typisiert | H1N1pdm09 | H3N2 | Linie nicht bestimmt | Yamagata-Linie | Victoria-Linie | |
| 0-4 Jahre | 0% | 72% | 28% | 0% | 0% | 0% | 18 |
| 5-14 Jahre | 2% | 39% | 58% | 0% | 2% | 0% | 59 |
| 15-29 Jahre | 1% | 39% | 60% | 0% | 0% | 0% | 72 |
| 30-64 Jahre | 3% | 49% | 48% | <1% | 0% | 0% | 206 |
| >64 Jahre | 0% | 22% | 78% | 0% | 0% | 0% | 46 |
| Schweiz | 2% | 44% | 54% | <1% | <1% | 0% | 401 |

Tabelle 3:

Zirkulierende Viren pro Sentinella-Region

Anteile der isolierten Influenzavirensotypen bzw. -linien in den Wochen 40/2018 bis 16/2019 (Hochrechnung der Daten des Sentinella-Meldesystems und des Referenzzentrums für Influenza)

| Sentinella-Region | Influenza-A-Viren | | | Influenza-B-Viren | | | Anzahl pos. Proben |
|-----------------------------------|---------------------|-------------|-------------|----------------------|----------------|----------------|--------------------|
| | nicht sub-typisiert | H1N1pdm09 | H3N2 | Linie nicht bestimmt | Yamagata-Linie | Victoria-Linie | |
| Region GE, NE, VD, VS | 0 % | 42 % | 56 % | 2 % | 0 % | 0 % | 59 |
| Region BE, FR, JU | 2 % | 37 % | 61 % | 0 % | <1 % | 0 % | 114 |
| Region AG, BL, BS, SO | 0 % | 25 % | 75 % | 0 % | 0 % | 0 % | 24 |
| Region LU, NW, OW, SZ, UR, ZG | 0 % | 50 % | 50 % | 0 % | 0 % | 0 % | 34 |
| Region AI, AR, GL, SG, SH, TG, ZH | 2 % | 47 % | 51 % | 0 % | 0 % | 0 % | 95 |
| Region GR, TI | 6 % | 54 % | 40 % | 0 % | 0 % | 0 % | 72 |
| Region unbekannt | 0 % | 33 % | 67 % | 0 % | 0 % | 0 % | 3 |
| Schweiz | 2 % | 44 % | 54 % | <1 % | <1 % | 0 % | 401 |

beide saisonalen Subtypen der A-Viren gleichhäufig isoliert, und in allen anderen Regionen wurden primär A-Viren des Subtyps H3N2 isoliert.

Charakterisierung

Von den insgesamt 401 positiv auf Influenzaviren getesteten Abstriche des Sentinella Netzwerks wurden 81 (20 %) mittels Hämagglutinations-Inhibitions-Assay daraufhin untersucht, welchen Influenzaviren-Stämmen sie antigenisch ähnlich sind (Tabelle 4).

Die meisten der vom Referenzzentrum gefundenen Virenstämme gehörten zu den Impfstämmen oder waren ihnen in ihren antigenischen Eigenschaften sehr ähnlich, und somit durch die Impfung gut abgedeckt (Tabelle 4, grün markiert). Ein Virus der B-Yamagata-Linie war B/Puket/3073/2013-ähnlich und wurde nur von den quadrivalenten Impfstoffen abgedeckt.

Tabelle 4:

Charakterisierte Influenzaviren 2018/19

| Anzahl Abstriche Positiv für Influenza Viren | Virustyp | Anzahl sub-typisiert | Subtyp / Linie | Anzahl charakterisiert | Resultat Charakterisierung | Abdeckung durch Impfstoffe 2018/19 |
|--|-------------|----------------------|----------------|------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| 399 | Influenza A | 175 | H1N1pdm09 | 4 | A/California/7/2009-ähnlich | ▲■ |
| | | | | 12 | A/Michigan/45/2015-ähnlich | ▲■ |
| | | | | 26 | A/St Petersburg/27/2011-ähnlich | ▲■ |
| | | 216 | H3N2 | 3 | A/Hong Kong/4801/2014-ähnlich | ▲■ |
| | | | | 13 | A/Switzerland/9715293/2013-ähnlich | ▲■ |
| 2 | Influenza B | 1 | Yamagata | 1 | B/Puket/3073/2013-ähnlich | ■ |
| | | | Victoria | 0 | — | |

▲ abgedeckt durch trivalente Impfstoffe 2018/19

■ abgedeckt durch quadrivalente Impfstoffe 2018/19

Impfstoffabdeckung

Die zirkulierenden Influenzaviren wurden durch die trivalenten saisonalen Grippeimpfstoffe 2018/19 zu 99,5 % abgedeckt; dies primär, weil die in dieser Saison dominanten Influenza Viren fast ausschliesslich Influenza A Viren waren. Die quadrivalenten Impfstoffe boten lediglich einen kleinen Vorteil von 0,5 %, da Viren der Influenza B-Yamagata Linie (die 2018/19 nur von quadrivalenten Impfstoffen abgedeckt waren) kaum zirkulierten.

Impfstoffwirksamkeit

Die Wirksamkeit der Grippeimpfstoffe 2018/19 wurde in verschiedenen Studien in Europa, Nordamerika und Asien ermittelt (Tabelle 5). Diese Studien schätzen die Wirksamkeit der Impfstoffe gegenüber Erkrankungen mit nachgewiesener In-

fluenza bei nicht hospitalisierten Personen auf 32–68 %. Dabei war die Wirksamkeit gegen A(H1N1)pdm09 Viren deutlich höher (45–72 %, je nach Setting und Studie) als die Wirksamkeit gegenüber Erkrankungen mit A(H3N2) Viren (-39–45 %). Ähnliches wurde erstmals in der Saison 2012/13 berichtet [3] und konnte auch in den Folgesaisons mehrfach beobachtet werden [4,5,6].

Es existieren keine Studien aus der Schweiz.

Virostatikaresistenz / Resistenz auf Virostatika

Von den isolierten Viren wurden 91 mittels Sequenzierung des Neuraminidase-Gens und 2 mittels eines Neuraminidase-Inhibitions Assays auf Resistenzen gegenüber Virostatika getestet. Bei der Sequenzierung wurde lediglich in einem positiven Abstrich eine Resistenz gegen Oseltamivir (Tamiflu®) festgestellt.

Tabelle 5:

Studien zur Impfwirksamkeit Influenza 2018/19

Publizierte Peer-Review-Studien zur Impfwirksamkeit in der Grippezeit 2018/19 mit Erscheinungsdatum vor dem 21. Mai 2019

| Rondy M et al 2018 [7] | | | | | | |
|--|-----------------------------------|---|---|-----------------------------------|--|---------------|
| Studiendesign | Multizenter-Fall-Kontroll-Studien | | | | | |
| Region | Spanien | England, Schottland, N-Irland, Wales | Kroatien, Frankreich, Deutschland, Irland, Holland, Portugal, Rumänien, Spanien (5 Regionen) und Schweden | Dänemark | Kroatien, Frankreich, Spanien und Rumänien | |
| Dominierende Viren 2018/19 | A(H1N1)pdm09, | B-Yamagata, A(H3N2) | B-Yamagata, A(H1N1)pdm09, A(H3N2) | B-Yamagata, A(H3N2), A(H1N1)pdm09 | B-Yamagata, A(H3N2) | |
| Demografie | A(H3N2) | A(H1N1)pdm09, | ≥ 6 Monate | ≥ 18 Jahre | ≥ 65 Jahre | |
| Einschlusskriterien | ~ 15 % A(H3N2) | ILI | ILI | ILI | SARI | |
| Setting | Sentinell Grundversorger | Sentinell Grundversorger | Sentinell Grundversorger | Grundversorger | 11 Spitäler | |
| Impfstofftypen im Einsatz bei Studienpopulation, wo bekannt nach Häufigkeit sortiert | IIV4 IIV3 adj. IIV3, | Kinder 2-11: LAIV4 Kinder «at risk» und 18-64-Jährige: IIV4 >=65-Jährige: adj. IIV3 | 44 % IIV4, 29 % IIV3, 23 % unbekannt, 3 % adj. IIV3, 1 % LAIV4 | 79 % IIV3, 21 % IIV4 | 53 % IIV3, 35 % adj. IIV3, 6 % IIV4 6 % unbekannt | |
| Wirksamkeit gegenüber Influenzaerkrankung | B-Yamagata | NA | NA | NA | NA | NA |
| | B-Victoria | NA | NA | NA | NA | NA |
| | B | NA | NA | NA | NA | NA |
| | A(H3N2) | -9 % [-147-52] | -39 % [-305-52] | -3 % [-100-47] | 24 % [-22-55] | 47 % [-48-81] |
| | A(H1N1)pdm09 | 45 % [-20-75] | 57 % [20-77] | 71 % [38-86] | 55 % [41-65] | 29 % [-22-55] |
| | A | 32 % [-25-63] | 43 % [3-67] | 43 % [6-65] | 38 % [29-46] | 38 % [-2-65] |
| A + B | NA | NA | NA | NA | NA | |

ILI: Influenza-like illness, ARI: acute respiratory infection, SARI: severe ARI, IIV3: inactivated influenza vaccines trivalent, IIV4: inactivated influenza vaccines quadrivalent,

INTERNATIONALER KONTEXT - SAISONALE GRIPPE AUF DER NORDHALBKUGEL

Epidemiologie

Die Grippeepidemie 2018/19 dauerte in den meisten Ländern Europas durchschnittlich lang. Entsprechend war in den meisten Ländern die Zahl der grippeähnlichen Erkrankungen nicht aussergewöhnlich hoch. In den Ländern, welche die Schweiz umgeben, erreichten die Konsultationsraten der grippeähnlichen Erkrankungen bzw. der akuten respiratorischen Erkrankungen ihre Höhepunkte zwischen Woche 5/2019 (Italien), Woche 6/2019 (Frankreich und Österreich) und Woche 7/2019 (Deutschland). Bei den über 64-Jährigen und bei den 15- bis 64-Jährigen wurde in einzelnen Wochen der Periode Woche 4/2019 bis Woche 15/2019 eine erhöhte Gesamtmortalität beobachtet, welche möglicherweise aufs Konto der grippeähnlichen Erkrankungen geht [11]. Auch Nordamerika verzeichnete in der Saison 2018/19 eine

Tabelle 6:

Zirkulierende Influenzaviren in der Schweiz, in Europa, in China und in den USA

Häufigkeit der isolierten Influenzavirensotypen und -linien in den Wochen 40/2018 bis 16/2019: (Daten des Nationalen Referenzzentrums für Influenza)

| | Schweiz | Europa [15] | China [16] | USA [17] |
|-----------------------------------|---------|-------------|------------|----------|
| Anteil Influenza-positiver Proben | 40 % | 40 % | 22 % | 53 % |
| Anzahl untersuchte Proben | 1 001 | 52 927 | 215 605 | 73 182 |
| B (Yamagata-Linie) | < 1 % | 0 % | < 1 % | 1 % |
| B (Victoria-Linie) | 0 % | 0 % | 17 % | 1 % |
| B (Linie nicht bestimmt) | < 1 % | 1 % | < 1 % | 1 % |
| B total | < 1 % | 1 % | 17 % | 3 % |
| A(H3N2) | 54 % | 34 % | 21 % | 39 % |
| A(H1N1)pdm09 | 44 % | 41 % | 62 % | 54 % |
| A nicht subtypisiert | 2 % | 24 % | < 1 % | 4 % |
| A total | 99 % | 99 % | 83 % | 97 % |

| Chiu Susan S et al. 2018 [8] | Skowronski DM et al 2018 [9] | Flannery B et al 2018 [10] |
|------------------------------------|------------------------------------|--|
| Test-negative Fall-Kontroll-Studie | Test-negative Fall-Kontroll-Studie | Multistandort-Fall-Kontroll-Studie |
| Hong Kong | Kanada | USA (Michigan, Pennsylvania, Texas, Washington, Wisconsin) |
| B-Yamagata | A(H3N2), B-Yamagata | A(H3N2) |
| 6 Monate – 17 Jahre | alle | alle |
| Febrile ARI | ILI | ARI |
| 3 öffentliche Spitäler | Sentinel Grundversorger | Sentinel Grundversorger |
| IIV4, LAIV4, IIV3 | IIV4, IIV3, adj IIV3 | IIV4 (egg-based, cell-based and w/recombinant) adj IIV4, LAIV4, IIV3, adj IIV3 |
| NA | NA | NA |
| NA | NA | NA |
| NA | NA | NA |
| NA | NA | 44 % (13-64) |
| 92 % (82-96) | 72 % (60-81) | 46 % (30-58) |
| NA | NA | NA |
| 90 % (80-95) | 68 % (55-77) | 47 % (34-57) |

LAIV4: intranasal live attenuated influenza vaccine quadrivalent, adj.: adjuvanted

ausgeprägte, jedoch nicht so intensive Grippeepidemie wie in der Vorsaison: Die Rate der Konsultationen aufgrund grippeähnlicher Erkrankungen, die Rate der Influenza-assoziierten Hospitalisationen und der Anteil der Influenza- und Pneumonie-bedingten Todesfälle waren in den USA als auch in Kanada deutlich tiefer als in der Saison 2017/18 [12,13,14]. Dies ist insbesondere auf die in der Vorsaison 2017/18 dominierenden Influenza A/H3N2 Viren zurückzuführen, die 2018/19 nur halb so häufig gefunden wurden, und gegen welche die Wirksamkeit der auf dem Markt erhältlichen Impfstoffe für beide Saisons tief war.

Virologie

Zirkulierende Influenzatyphen und -subtypen

Je nach Kontinent kursierten unterschiedliche Influenzaviren, mit heterogener geografischer Verteilung (Tabelle 6). In Europa dominierten Influenza A Viren beider Subtypen, wobei in den meisten Ländern Influenza A(H1N1)pdm09 in der ersten Saison-Hälfte, Influenza A(H3N2) in der zweiten Saisonhälfte häufiger gefunden wurde. Influenza B Viren wurden sehr selten isoliert, mit Ausnahme der Türkei, und dort erst gegen Ende der Saison.

In Nordamerika und Asien verzeichneten die USA und China je zwei sich teilweise überlappende Grippewellen. Beide Länder wurden zuerst von einer Welle von Influenza A(H1N1)pdm09-Infektionen erfasst (Maximum USA Woche 52/2018, China 5/2019), gefolgt von einer Welle von Influenza A(H3N2)-Infektionen (Maximum USA 13/2019, China 11/2019). China wurde ab Woche 10/2019 zusätzlich von einer Welle von Infektionen mit Influenza B Viren der Linie Victoria erfasst.

Impfstoffabdeckung

Tabelle 7:

WHO-Empfehlungen zur Zusammensetzung der Grippeimpfstoffe

Vergleich der Impfstoffzusammensetzungen für tri- bzw. quadrivalente Impfstoffe, Saison 2018/19 und 2019/20

| | Empfehlungen 2018/19 [2] | | Empfehlungen 2019/20 [1] | |
|--------------|---------------------------------|----|--------------------------|----|
| B-Victoria | B/Colorado/06/2017 | ▲■ | B/Colorado/06/2017 | ▲■ |
| B-Yamagata | B/Phuket/3073/2013 | ■ | B/Phuket/3073/2013 | ■ |
| A(H3N2) | A/Singapore/INF1MH-16-0019/2016 | ▲■ | A/Kansas/14/2017 | ▲■ |
| A(H1N1)pdm09 | A/Michigan/45/2015 | ▲■ | A/Brisbane/02/2018 | ▲■ |

▲ trivalente Impfstoffe
■ quadrivalente Impfstoffe

In Nordamerika und Asien wurden die auf der Nordhalbkugel zirkulierenden Influenzaviren durch die trivalenten und quadrivalenten saisonalen Grippeimpfstoffe 2018/19 gut abgedeckt. Die in der zweiten Hälfte der Saison zirkulierenden Influenza-A-Viren des Subtyps H3N2 waren weniger gut abgedeckt, weswegen die WHO im März 2019 die empfohlene Impfstoffzusammensetzung für die kommende Saison 2019/20 angepasst hat (Tabelle 7).

Virostatikaresistenzen

Resistenzen gegenüber Neuraminidase-Hemmern wurden ähnlich wie in der Schweiz selten beobachtet: In Europa waren <0,3 %, in den USA <0,1 % der Influenza A(H1N1)pdm09 und 0 % aller anderen analysierten Viren resistent.

IMPfung**Impfstoffversorgung**

Gemäss Angaben der vier für den Schweizer Markt produzierenden Grippeimpfstoff-Hersteller wurden zwischen September 2018 und 1. Januar 2019 insgesamt 1,13 Mio. Impfstoffdosen bereitgestellt. Diese Menge ist etwas grösser als im Vorjahr (1,07 Mio.). Hochgerechnet auf die Gesamtbevölkerung ent-

spricht dies einer Durchimpfung von rund 14 %. Dies unter der Annahme, dass alle Dosen verimpft wurden, und jede Person nur einmal geimpft wurde. Für den Herbst 2019 sehen die Hersteller erneut etwas über 1,1 Mio. Dosen für die Schweiz vor.

Durchimpfung

Im März 2019 wurden in einer repräsentativen telefonischen Umfrage insgesamt 3604 Personen, für die das BAG die Impfung empfiehlt, zum Thema «Saisonale Grippeimpfung» befragt. Die Durchimpfung der Befragten betrug bei Personen über 64 Jahre 31 %, bei Personen mit einer chronischen Erkrankung³ 25 %. Bei Personen, die im Gesundheitswesen tätig sind (ohne Unterscheidung, ob mit oder ohne Patientenkontakt), lag sie bei 23 %. Bei Personen mit regelmässigem Kontakt zu Risikogruppen lag die Durchimpfung bei 8 % [18].

Zusammensetzung der saisonalen Grippeimpfstoffe 2019/20

Die WHO hat im März 2019 die vollständigen Empfehlungen für die Zusammensetzung der Grippeimpfstoffe für die nördliche Hemisphäre der Saison 2019/20 publiziert [19]. Im Vergleich zu den Impfstoffen der aktuellen Saison 2018/19 [20] wurden die Impfstämme der Subtypen A(H1N1)pdm09 und A(H3N2) durch je einen anderen Stamm ersetzt, um die zirkulierenden Viren optimaler abdecken zu können (Tabelle 7).

In der Schweiz erhältliche Grippeimpfstoffe

Tabelle 8 vermittelt eine Übersicht zu den im Herbst 2018 erhältlichen Grippeimpfstoffen.

In der Schweiz sind die saisonalen Grippeimpfstoffe

- **inaktiviert**, d. h., sie können selbst keine Influenza verursachen,

3 u. a. Herzerkrankungen, Lungenerkrankungen (z. B. Asthma bronchiale), Stoffwechselstörungen (z. B. Diabetes, morbide Adipositas mit BMI ≥ 40), Hepatopathie; Niereninsuffizienz, Asplenie oder Funktionsstörung der Milz (inkl. Hämoglobinopathien); Immundefizienz (z. B. HIV-Infektion, Krebs, immunsuppressive Therapie).

Tabelle 8:

Übersicht zu den im Herbst 2018 erhältlichen Produkten

| Produktenname | Impfstofftyp | Bemerkungen |
|-----------------|---|--|
| Influvac® | Subunit-Impfstoffe | Trivalenter Impfstoff |
| Fluad® | (enthalten nur die Oberflächenantigene Hämagglutinin und Neuraminidase) | Trivalenter Impfstoff mit wirkungsverstärkendem Adjuvans MF59C; zugelassen für Erwachsene ab 65 Jahren |
| Mutagrip® | Splitvakzine (Viruspartikel in fragmentierter Form, die nebst Hämagglutinin und Neuraminidase noch weitere Virusbestandteile enthalten) | |
| Fluarix Tetra® | | Quadrivalenter Impfstoff; zugelassen für Erwachsene und Kinder ab 36 Monaten |
| Vaxigrip Tetra® | | Quadrivalenter Impfstoff |

- traditionell **mittels Hühnereikultur** hergestellt,⁴
- frei von Quecksilber- und Aluminiumverbindungen,
- **nicht adjuvantiert** (Ausnahme: Fluvad[®]), d. h., sie enthalten keine wirksamkeitsverstärkenden Zusatzstoffe,
- **zugelassen** für Erwachsene und Kinder **ab 6 Monaten** (Ausnahmen: Fluarix Tetra[®] ab 36 Monaten; Fluvad[®] nur für Erwachsene ab 65 Jahren),
- **trivalent**, d. h. sie enthalten jeweils Bestandteile der zwei saisonalen Influenza-A-Subtypen A(H1N1)pdm09 und A(H3N2) sowie Bestandteile eines Virus der Influenza-B-Linie (Victoria), **oder quadrivalent**; Letztere enthalten zusätzlich Bestandteile eines zweiten Virus der Influenza-B-Linie (Yamagata).

Grippeimpfempfehlungen

Die saisonale Grippeimpfung wird unverändert empfohlen für:

- schwangere Frauen und solche, die in den letzten 4 Wochen entbunden haben
- Personen ab 65 Jahren
- Personen ab dem 6. Altersmonat mit erhöhtem Komplikationsrisiko inklusive Frühgeborene für die ersten 2 Winter nach Geburt sowie für
- alle, die regelmässigen Kontakt mit den genannten Personengruppen sowie Säuglingen haben [21].

Die Kosten der Impfung übernimmt bei erhöhtem Komplikationsrisiko die obligatorische Krankenpflegeversicherung, gemäss Krankenpflege-Leistungsverordnung (ausgenommen Franchise und Selbstbehalt) und bei einer professionellen Indikation übernimmt normalerweise der Arbeitgeber die Impfung für die Angestellten. Bei Gesundheitsfachpersonen mit direktem Patientenkontakt reduziert die Grippeimpfung nicht nur das eigene Erkrankungsrisiko, sondern auch dasjenige der Patientinnen und Patienten, die allenfalls angesteckt werden könnten. Dies gilt ebenso für alle Personen mit direktem Kontakt zu Personen mit erhöhtem Komplikationsrisiko. Die detaillierten Empfehlungen zur Grippeimpfung sind im Info-Box 3 aufgeführt oder auf der Webseite <https://www.bag.admin.ch/influenza> abrufbar. Da der Impfschutz gegenüber einer Influenzaerkrankung weniger als ein Jahr lang anhält, ist jeweils im Herbst eine erneute Impfung auch für Personen nötig, die sich bereits im Vorjahr impfen liessen.

⁴ Eine Kontraindikation gegenüber der Grippeimpfung besteht nur bei Vorliegen von schweren Formen einer Hühnerei-Allergie

Überwachung

Laboratorien müssen gemäss Meldepflicht alle Influenza-Nachweise melden. Aus Kapazitätsgründen werden seit 25. Dezember 2017 nur Stichproben der Meldungen erfasst und dann entsprechend hochgerechnet.

Daneben ermöglicht das Sentinella-Meldesystem die epidemiologische und virologische Beurteilung der Grippeaktivität. Die Kantone sind in sechs Sentinella-Regionen gruppiert:

Region 1: GE, NE, VD, VS

Region 2: BE, FR, JU

Region 3: AG, BL, BS, SO

Region 4: LU, NW, OW, SZ, UR, ZG

Region 5: AI, AR, GL, SG, SH, TG, ZH

Region 6: GR, TI

Aufgrund der wöchentlichen Meldungen von Grippeverdachtsfällen durch die Sentinella-Ärztinnen und -Ärzte wird die Anzahl Personen in der Schweiz geschätzt, die aufgrund einer grippeähnlichen Erkrankung einen Grundversorger konsultieren. Um die verschiedenen zirkulierenden Grippeviren unterscheiden und überwachen zu können, typisiert das Nationale Referenzzentrum für Influenza (CNRI) die Influenzaviren in den durch die Sentinella-Ärztinnen und -Ärzte eingesendeten Nasenrachenabstrichen.

Zur Einschätzung des Schweregrads einer Grippeepidemie werden auch die vom Bundesamt für Statistik (BFS) erhobenen Daten der Todesursachenstatistik beigezogen, da eine überdurchschnittliche Gesamtsterblichkeit während der Grippezeit hauptsächlich durch die Grippe bedingt ist [1].

Bei den Auswertungen und Aussagen ist zu berücksichtigen, dass es sich teilweise um kleine Zahlen und nicht randomisierte Stichproben handelt.

Meldekriterien grippeähnlicher Erkrankungen

Ärztinnen und Ärzte von 161 Sentinella-Praxen meldeten Patientinnen und Patienten mit grippeähnlicher Erkrankung, definiert durch plötzlich aufgetretenes hohes Fieber (> 38 °C) und Husten oder Halsschmerzen, eventuell begleitet von ausgeprägtem Krankheits- und Schwächegefühl, Muskel-, Gelenk-, Kopf- oder generalisierten Schmerzen sowie gastrointestinalen Symptomen.

Zu melden sind auch Konsultationen aufgrund von Folgekrankheiten (Pneumonien, Bronchitiden, Otitiden etc.), falls nicht bereits die grippeähnliche Erkrankung als Ausgangserkrankung gemeldet worden war.

Charakterisierung zirkulierender Influenzaviren

79 Sentinella-Ärzte sandten Nasenrachenabstriche ans Nationale Referenzzentrum für Influenza in Genf. Alle daraus isolierten Influenzaviren wurden typisiert und ein Teil auf Resistenzen gegen antivirale Grippemedikamente geprüft. Die Typisierung erlaubte nebst der Einschätzung der zirkulierenden Viren die Beurteilung der Virenabdeckung durch die saisonalen Grippeimpfstoffe 2018/19. Diese wird, meist bevor Resultate von Wirksamkeitsstudien vorliegen, als zeitnaher Indikator zur Einschätzung der möglichen Impfstoffwirksamkeit verfolgt.

Die GRIPPEIMPfung WIRD EMPFOHLEN FÜR:

A Personen mit einem erhöhten Komplikationsrisiko im Falle einer Grippeerkrankung wobei für die Kosten der Impfung von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung übernommen werden, sofern die Franchise bereits erreicht wurde). Dies sind:

- Personen ab 65 Jahren;
- Schwangere Frauen und Frauen, die in den letzten 4 Wochen entbunden haben;
- Frühgeborene (geboren vor der 33. Woche oder mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g) ab dem Alter von 6 Monaten für die ersten zwei Winter nach der Geburt*;
- Personen (ab dem Alter von 6 Monaten) mit einer der folgenden chronischen Erkrankungen: Herzerkrankung; Lungenerkrankung (z. B. Asthma bronchiale); Stoffwechselfstörungen mit Auswirkung auf die Funktion von Herz, Lungen oder Nieren (z. B. Diabetes oder morbide Adipositas, BMI ≥ 40); neurologische (z. B. M. Parkinson, zerebrovaskuläre Erkrankung) oder muskuloskeletale Erkrankung mit Auswirkung auf die Funktion von Herz, Lungen oder Nieren; Hepatopathie; Niereninsuffizienz; Asplenie oder Funktionsstörung der Milz (inkl. Hämoglobinopathien); Immundefizienz (z. B. HIV-Infektion, Krebs, immunsuppressive Therapie)*/**;
- Patientinnen und Patienten in Pflegeheimen und in Einrichtungen für Personen mit chronischen Erkrankungen.

B Personen, die in der Familie oder im Rahmen ihrer privaten oder beruflichen Tätigkeiten* regelmässigen Kontakt** haben mit:

- **Personen der Kategorie A;**
- **Säuglingen unter 6 Monaten** (diese haben ein erhöhtes Komplikationsrisiko und können aufgrund ihres jungen Alters nicht geimpft werden).

Die Grippeimpfung ist insbesondere empfohlen für alle Medizin- und Pflegefachpersonen, alle im paramedizinischen Bereich tätigen Personen, Mitarbeitende von Kinderkrippen, Tagesstätten sowie Alters- und Pflegeheimen, inklusive Studierende sowie Praktikantinnen und Praktikanten.

Die saisonale Grippeimpfung kann ebenfalls für alle Personen in Betracht gezogen werden, die ihr Risiko für eine Grippeerkrankung aus privaten und/oder beruflichen Gründen vermindern möchten. Die Grippeimpfung kann zudem bei Personen mit beruflichem Kontakt zu Schweinebeständen das Risiko von Übertragungen zwischen Tier und Mensch vermindern.

** Für bisher noch nie gegen die Grippe geimpfte Kinder im Alter von 6 Monaten bis 8 Jahre wird die Gabe von zwei Dosen (im Abstand von 4 Wochen) empfohlen; Kinder unter drei Jahren erhalten (je) eine halbe Impfdosis.*

*** Je nach Art und Schwere der Immundefizienz können auch zwei Dosen (im Abstand von 4 Wochen) verabreicht werden.*

**** Bei beruflicher Impfindikation werden die Kosten der Impfung in der Regel vom Arbeitgeber übernommen.*

Stand: Mai 2019 (aktualisiert: 2013).

Der optimale Zeitpunkt für die jährliche Grippeimpfung liegt zwischen Mitte Oktober und Mitte November. Die Grippeimpfung kann aber auch noch zu einem späteren Zeitpunkt sinnvoll sein, je nach epidemiologischer Lage und Einschätzung der Ärztin oder des Arztes.

Für bisher noch nie gegen die Grippe geimpfte Kinder im Alter von 6 Monaten bis 8 Jahren wird die Gabe von zwei Dosen (im Abstand von 4 Wochen) empfohlen. Kinder unter drei Jahren erhalten je eine halbe Impfdosis.

Freitag, 8. November 2019, Nationaler Grippeimpftag

Der Nationale Grippeimpftag findet am Freitag, 8. November 2019 zum 16. Mal statt. Der Aktionstag ist eine Initiative des Kollegiums für Hausarztmedizin (KHM) und wird in Zusammenarbeit mit dem Bundesamt für Gesundheit (BAG), der Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte (FMH) und dem Schweizerischen Apothekerverband (pharmaSuisse) durchge-

führt. Am Nationalen Grippeimpftag können sich impfinteressierte Personen in den teilnehmenden Arztpraxen und Apotheken spontan zu einem empfohlenen Pauschalpreis (all inclusive) von 30 Franken gegen Grippe impfen lassen.

Weitere Informationen auf: www.impfengegengrippe.ch, www.kollegium.ch, www.impfapotheke.ch.

Danksagung

Das BAG dankt der Ärzteschaft, den Laboratorien, speziell dem Nationalen Referenzzentrum für Influenza (CNRI) in Genf für ihre Mitarbeit und dem Bundesamt für Statistik (BFS) für die zur Verfügung gestellten Daten. Ein besonderer Dank gebührt allen Sentinella-Ärztinnen und -Ärzten für ihren äusserst wertvollen Einsatz, der die Grippeüberwachung in der Schweiz erst möglich macht. Diese ist von grossem Nutzen für alle diagnostizierenden Ärztinnen und Ärzte sowie für die Bevölkerung in der Schweiz.

Kontakt

Bundesamt für Gesundheit
Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit
Abteilung Übertragbare Krankheiten
Telefon 058 463 87 06

Referenzen

1. Vega T, Lozano JE, Meerhoff T, Snacken R, Mott J, Ortiz de Lejarazu R, et al. Influenza surveillance in Europe: establishing epidemic thresholds by the moving epidemic method. *Influenza Other Respi Viruses*. 2013;7(4):546-58. <https://doi.org/10.1111/j.1750-2659.2012.00422.x>
2. Bundesamt für Statistik. Mortalitätsmonitoring
3. <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/gesundheitszustand/sterblichkeit-todesursachen.html> 2019, Stand der Daten am 20.05.2019.
4. Skowronski DM et al. 2014, Low 2012-13 influenza vaccine effectiveness associated with mutation in the egg-adapted H3N2 vaccine strain not antigenic drift in circulating viruses., <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092153>
5. Belongia E.A. et al 2016, Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00129-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00129-8)
6. Julia Belluz, Vox Media 2018, The flu shot offers lousy protection against this year's worst strain. Blame eggs <https://www.vox.com/science-and-health/2018/2/1/16960758/flu-vaccine-effectiveness>
7. Zost S.J. et al 2017, Contemporary H3N2 influenza viruses have a glycosylation site that alters binding of antibodies elicited by egg-adapted vaccine strains, <https://doi.org/10.1073/pnas.1712377114>
8. Kissling E et al. 2019, Interim 2018/19 influenza vaccine effectiveness: six European studies, October 2018 to January 2019 <https://www.euro-surveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.1900121>
9. Chiu Susan S et al. 2019, Early season estimate of influenza vaccination effectiveness against influenza hospitalisation in children, Hong Kong, winter influenza season 2018/19 <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.5.1900056>
10. Skowronski DM et al. 2019, Interim estimates of 2018/19 vaccine effectiveness against influenza A(H1N1)pdm09, Canada, January 2019, <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.4.1900055>
11. Doyle JD et al. 2019, Interim Estimates of 2018–19 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness — United States <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/mm6806a2.htm>
12. Mortality monitoring in Europe: EuroMOMO: <http://www.euromomo.eu> – zugegriffen am 20.5.2019
13. Blanton L. et al. 2019 Update: Influenza Activity — United States, September 30, 2018–February 2, 2019, *Morbidity and Mortality Weekly Report* 68(6):125–134, <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/mm6806a1.htm>
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), FluView 2018-2019: Influenza-like Illness (ILI) reported by the U.S. Outpatient Influenza-like Illness Surveillance Network (ILINet), report for the weeks 40/2018–16/2019, <https://www.cdc.gov/flu/weekly/index.htm>, zugegriffen am 20.05.2019.
15. Public Health Agency of Canada, FluWatch report: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/flu-influenza/influenza-surveillance/weekly-influenza-reports.html>, zugegriffen am 20.5.2019
16. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), The European Surveillance System (TESSy), weekly Influenza update, Flu News Europe bulletin issue week 20,
17. <https://flunewseurope.org/Archives>, zugegriffen am 26.05.2019.
18. Chinese National Influenza Center <http://ivdc.chinacdc.cn/cnic/>, zugegriffen am 20.05.2019.
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), FluView 2018–19: Influenza viruses isolated by WHO/NREVSS Collaborating Laboratories, report for the weeks 40/2018–16/2019, <https://www.cdc.gov/flu/weekly/index.htm>, zugegriffen am 20.05.2019.
20. Bundesamt für Gesundheit, DemoSCOPE Research&Marketing. Telefonbefragung zur Erfassung der Grippe-Impfrate in der Saison 2018/19, (nicht veröffentlicht).
21. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2019-2020 northern hemisphere influenza season https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2019_20_north/en/ zugegriffen am 20.05.2019
22. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2018-2019 northern hemisphere influenza season, https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2018_19_north/en/ zugegriffen am 20.05.2019
23. Bundesamt für Gesundheit, Empfehlung zur Grippeimpfung 2013 (04.07.2013), BAG Bulletin, <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/gesund-leben/gesundheitsfoerderung-und-praevention/impfungen-prophylaxe/richtlinien-empfehlungen-impfungen-prophylaxe.html#accordion1560441282907>