

Diabetes und Influenza

- **zwei Krankheiten prallen aufeinander**



Disclosures

Hiermit lege ich offen, dass ich von folgenden Firmen finanzielle Unterstützung erhalten habe, die sich auf Vorträge, die Teilnahme an Advisory Boards, allgemeine Beratung und ungebundene Forschungsunterstützung beziehen:

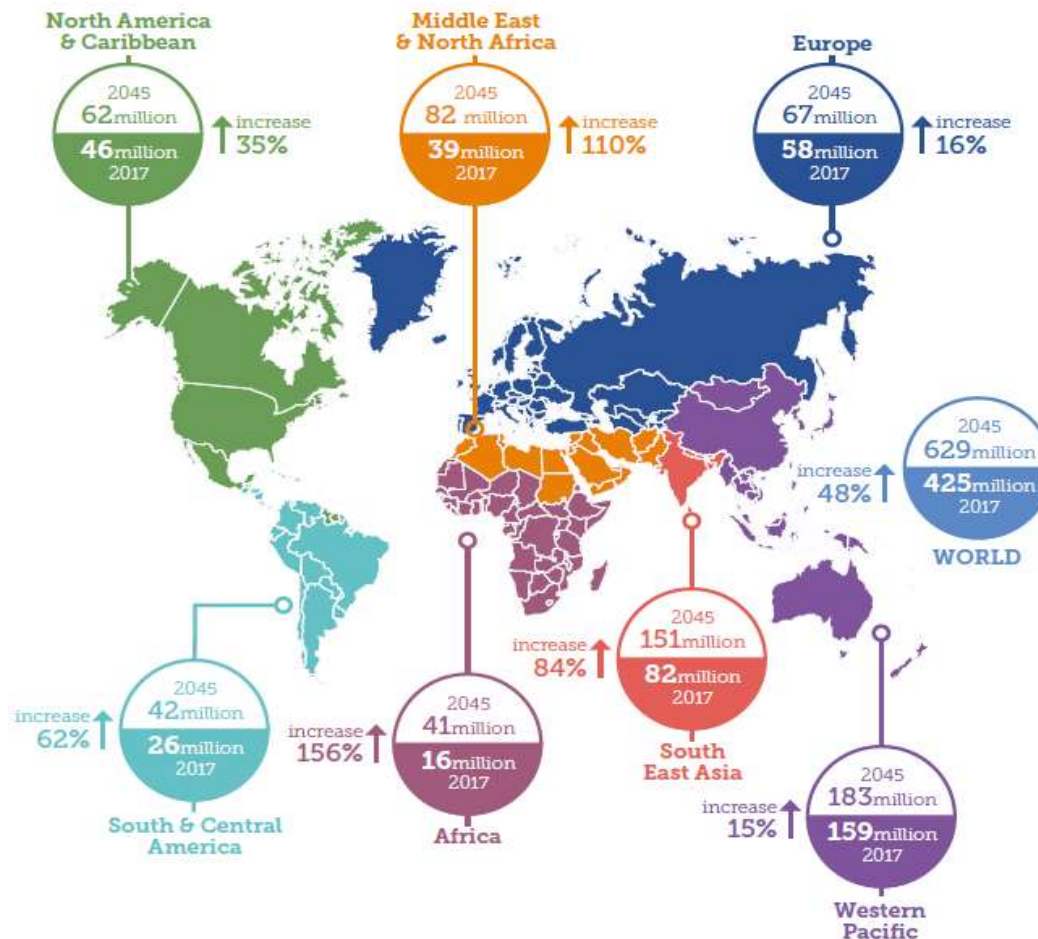
- Astra Zeneca
- Bayer
- Berlin-Chemie Menarini
- Bristol-Myers Squibb
- esanum academie
- Fortbildungskolleg
- Lilly
- Medical Tribune
- Novartis
- Novo Nordisk
- OmniaMed
- Roche Diabetes Care
- Sanofi

Vorträge für Non-Profit
Organisationen:

- Hebammen Verband Hamburg e.V.
- Kassenärztliche Vereinigung
Niedersachsen
- Praxisnetz Süderelbe
- Verein der Diabetologen
Mecklenburg-Vorpommern e.V.
- u.a.

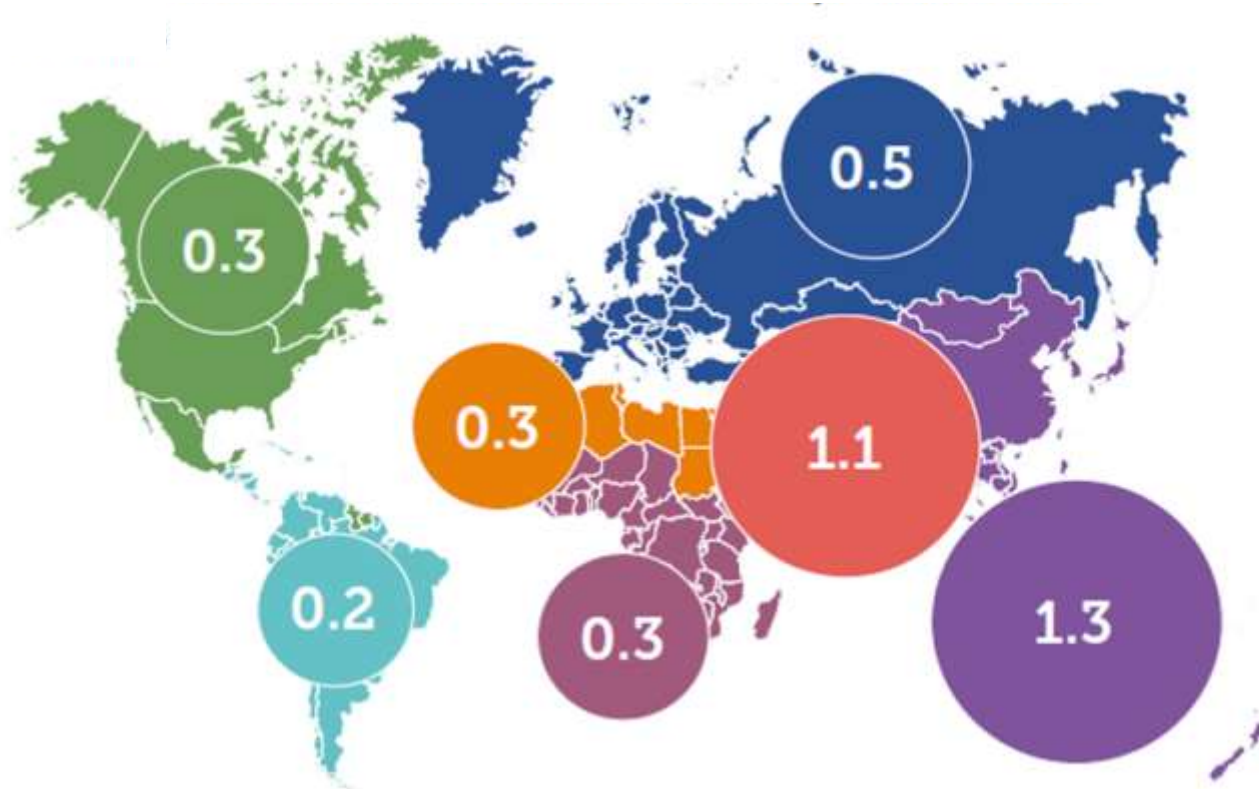
Diabetes mellitus – Ein globaler Notfall!

Zahl der Menschen mit Diabetes mellitus weltweit 2017 und 2045 (20 – 79 Jahre)

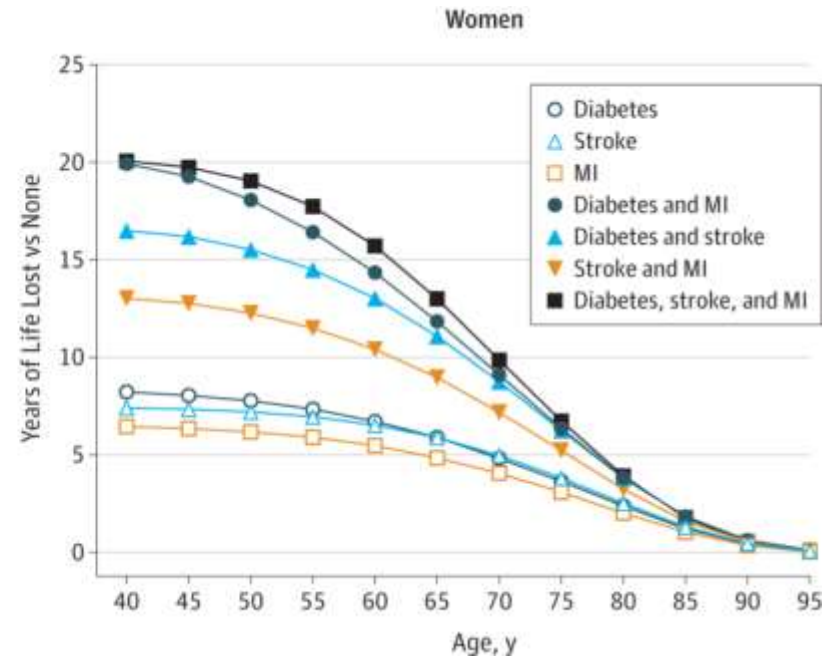
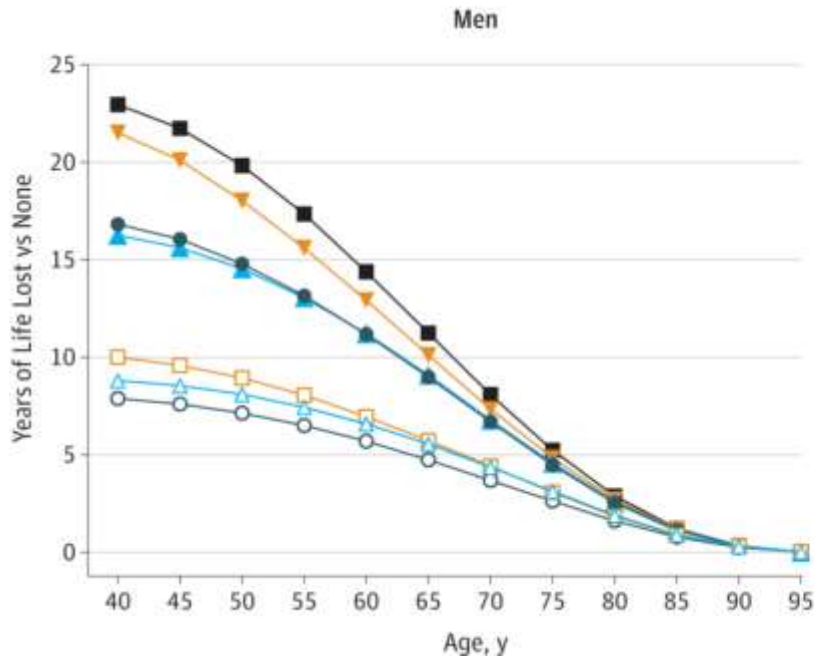


Diabetes mellitus – Ein globaler Notfall!

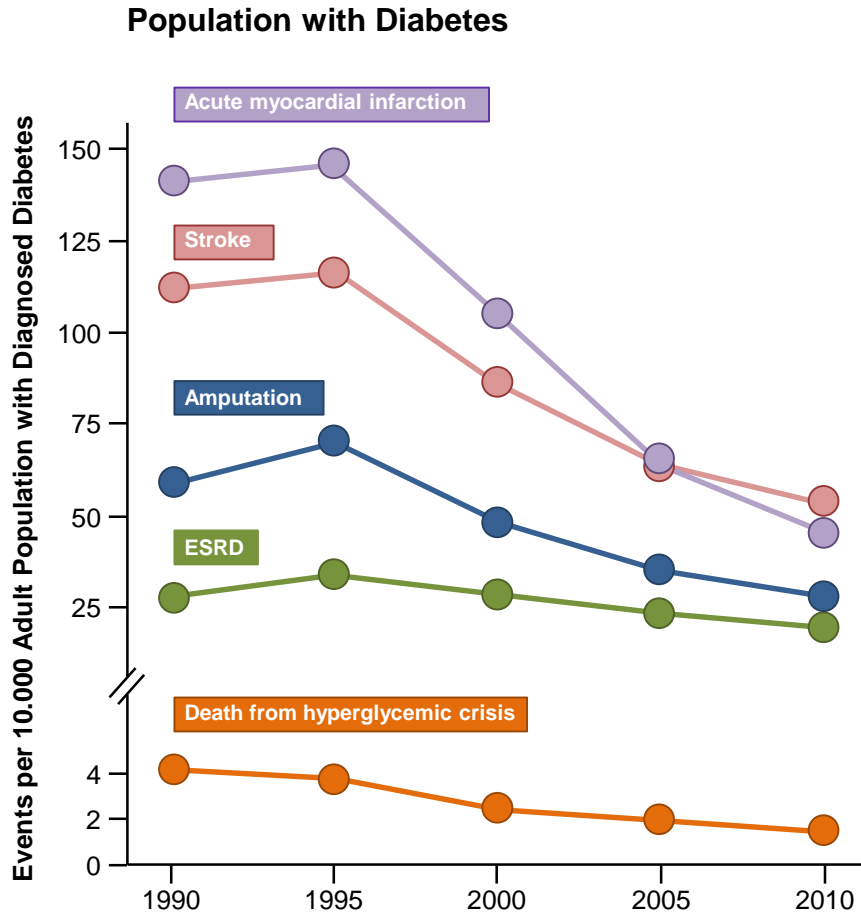
Anzahl der diabetesbedingten Todesfälle 20-79 Jahre in 2017 in Millionen



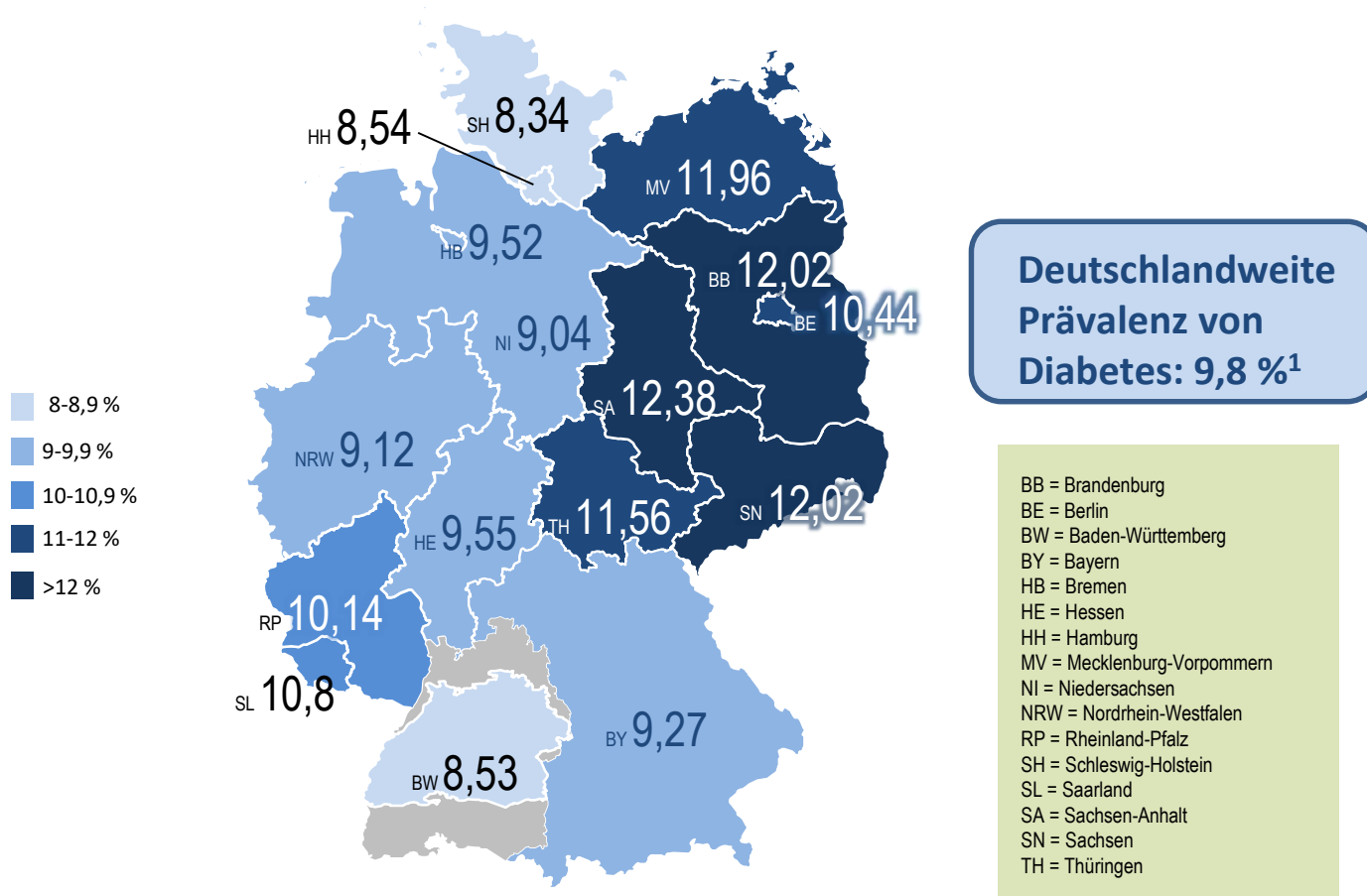
Trends Mortalität – Exzessmortalität



Diabetesbehandlung: ein Schritt nach vorn, einer zurück!



Prävalenz von Diabetes in Deutschland



1. Goffrier B, et al. Administrative Prävalenzen und Inzidenzen des Diabetes mellitus von 2009 bis 2015. 2017. https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/79/VA-79-Bericht_Final_Pr%C3%A4v_Neu.pdf (letzter Abruf 09.05.2018).

2. Ärztezeitung. So hoch ist der Diabetiker-Anteil in den Bundesländern. 2017. https://www.aerztezeitung.de/politik_gesellschaft/article/930378/deutschland-grafik-hoch-diabetiker-anteil-16-bundeslaendern.html (letzter Abruf 09.05.2018).

Influenza 1918/1919

ca. 50 Millionen Todesopfer weltweit



Anti-Mask League of San Francisco 1919



Influenza 2017/2018

Rund 25.000 Todesfälle durch Influenza

Stärkste Grippewelle der vergangenen 30 Jahre in der Saison 2017/2018

Nach Schätzungen des Robert-Koch-Instituts forderte die Influenzawelle 2017/ 2018 in Deutschland rund 25.100 Tote. Der Wert liegt weit über dem Durchschnitt.



Eine Patientin lässt sich in einer Poliklinik in Erfurt gegen Grippe impfen.
FOTO: DPA/ MARTIN SCHUTT

Die starke Grippewelle in der Saison 2017/2018 hat in Deutschland die höchste Zahl an Todesfällen der vergangenen 30 Jahre gefordert. Durch die Influenza starben damals schätzungsweise 25.100 Menschen, wie das Robert-Koch-Institut (RKI) am Montag in Berlin mitteilte. So eine hohe Zahl an Todesfällen ist demnach "sehr selten", in anderen Jahren gab es nur einige hundert Fälle. Das RKI mahnte, sich durch eine Impfung zu schützen. "Es gibt keine andere Impfung in Deutschland, mit der sich mehr Leben retten lässt", erklärte RKI-Präsident Lothar Wieler. Der Herbst gilt als beste Zeit für die Gripeschutzimpfung. Empfohlen wird sie vor allem für ältere Menschen, chronische Kranke, medizinisches Personal und Pflegekräfte sowie Schwangere.

3; 7

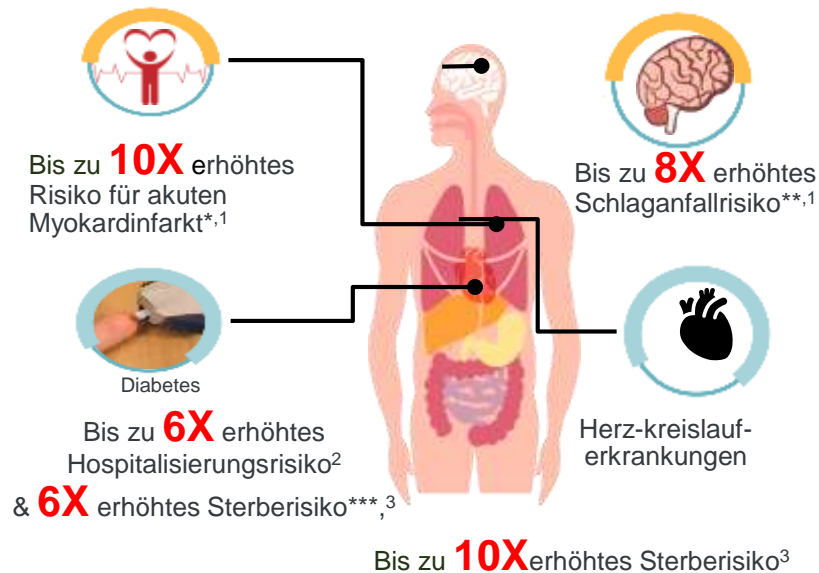
Influenza: Auslöser schwerer Komplikationen bei Menschen jeden Alters

Influenza ist eine schwere Infektion, die unerwartete, schwerwiegende Folgen wie Herzinfarkte und Schlaganfälle haben kann

INDIRECT Effekte: Multiorgansysteme

Unmittelbar nach einer Influenza-Infektion erhöht sich das Herzinfarktisiko bei Personen ab 40 Jahren bis zu zehnmal¹

Menschen mit Diabetes sind bis zu 6-mal häufiger aufgrund einer Grippe hospitalisiert worden, und das Risiko, an Grippekomplikationen zu sterben, ist 6-mal höher^{2,3}



Unmittelbar nach einer Influenza-Infektion erhöht sich das Schlaganfallrisiko bei Personen ab 40 Jahren bis zu achtmal¹

Menschen, die an Herz-Kreislauf-Erkrankungen leiden, haben ein 10-mal stärkeres Risiko, an Grippekomplikationen zu sterben³

Diabetes mellitus und Infektionen

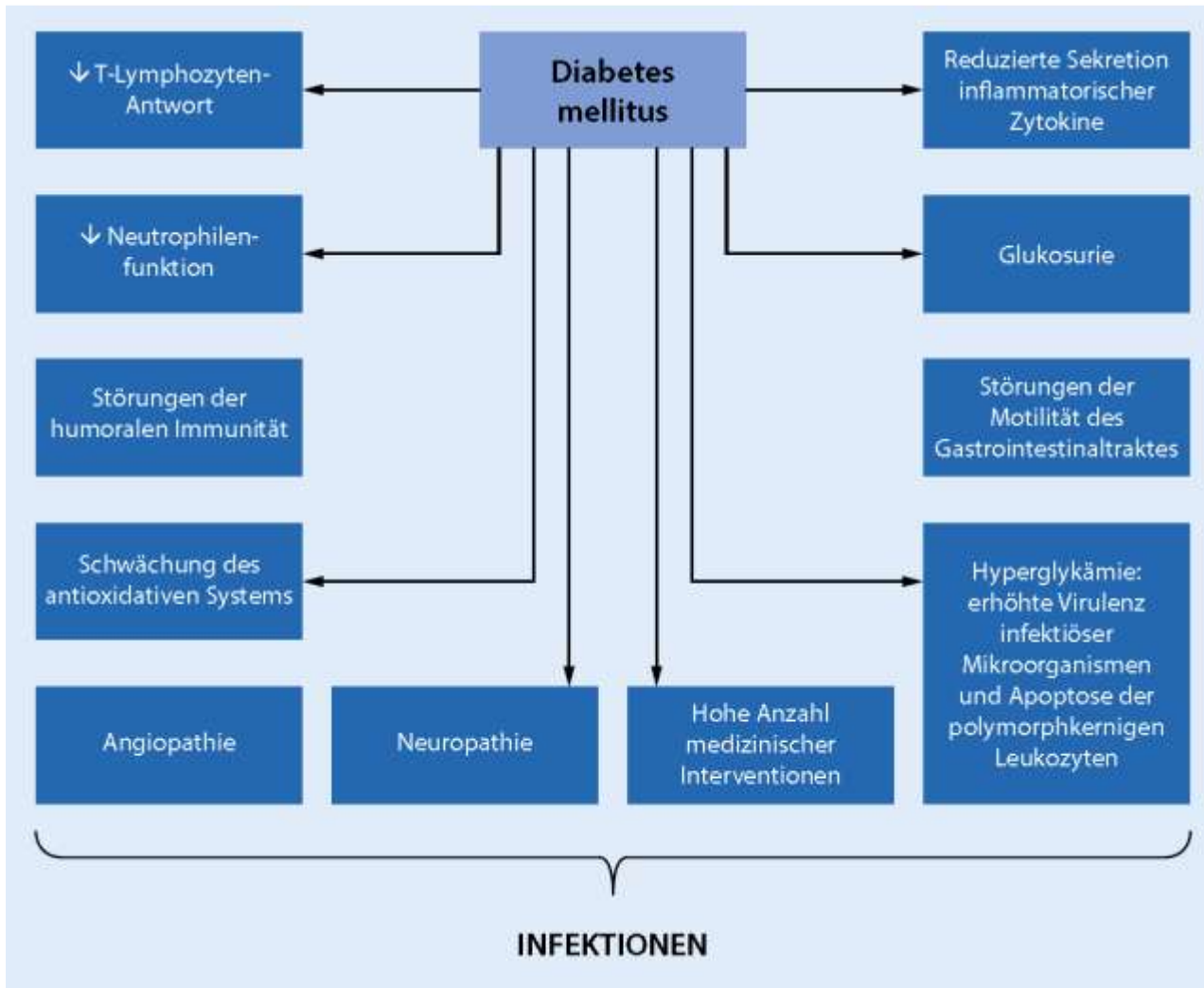
7-Jahres Kohortenstudie mit 102493 Diabetikern
(5863 DMT1),
Kontrollgruppe 203518 Nichtdiabetiker
50% mehr Infektionen, DMT1 100% mehr Infektionen

Infektionsbedingte Hospitalisation IRR 1,88 DMT2
3,71 DMT1

Infektionsbedingte Todesfälle DMT2 vs. DMT1
IRR 2,19

6% aller infektionsbedingten Hospitalisierungen und
12% aller infektionsbedingten Todesfälle sind einem
Diabetes mellitus zuzuschreiben.

Pathophysiologie der mit Diabetes mellitus assoziierten Infektionen



nach Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C (2012)
Infections in patients with diabetes mellitus: a
review of pathogenesis. Indian J Endocr Metab16
(Suppl.1):S27–S38

Diabetes erhöht das Risiko für Influenza

Grunderkrankung	Erhöhtes Risiko für Influenza (95%-KI)
Keine	(Referenzgruppe)
Atemwegserkrankungen	65%
Kardiovaskuläre Erkrankungen	23%
Diabetes	11%
Krebs	8%
Parkinson	Nicht erhöht

KI = Konfidenzintervall

Menschen mit Diabetes haben öfter Komplikationen bei Influenza

Risiko für Hospitalisierungen bei Patienten mit Diabetes während einer Influenza-Epidemie



3- bis 6-fach erhöht^{1,2}

Todesfälle bei hospitalisierten Diabetikern:

Bis zu 92-fach erhöhtes Risiko während einer Influenza-Epidemie²

Todesfälle bei Diabetikern <65 Jahre:
- 6-fach erhöhtes Risiko³

Todesfälle aufgrund von Influenza-Komplikationen



KI = Konfidenzintervall

1. Allard R, et al. Diabetes Care 2010;33(7):1491-3
2. Bouter KP, et al. Diabetes Res Clin Pract 1991;12(1):61-8
3. Public Health England. Influenza: the green book, chapter 19. 2017

Diabetes erhöht das Risiko für infektionsbedingte Todesfälle

Diabetes erhöht das Risiko von Todesfällen aufgrund von Infektionen

- Kanadische Studie¹

92%
95%-KI [79;105]

- Meta-Analyse (außer Pneumonien)²

139%
95%-KI [95;193]

- Meta-Analyse (Pneumonien)²

67%
95%-KI [45;92]

KI = Konfidenzintervall

Komplikationen bei Diabetes


Infektionen sind häufige Ursachen für...

- eine diabetische Ketoazidose



14 – 58 %

- einen hyperosmolaren
hyperglykämischen Status



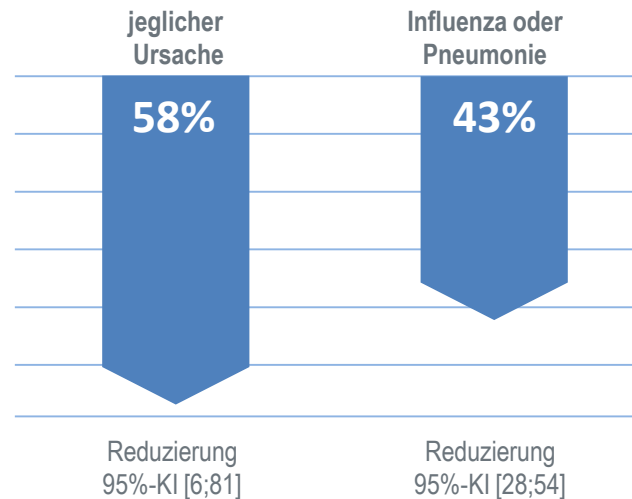
30 – 60 %

Influenza-Impfung bei Patienten mit Diabetes (18–64 Jahre)

Studiendesign:

- Systematische Zusammenfassung und Meta-Analyse von 11 Beobachtungsstudien

Nach Influenza-Impfungen Reduktion des Risikos für Hospitalisierungen aufgrund von...

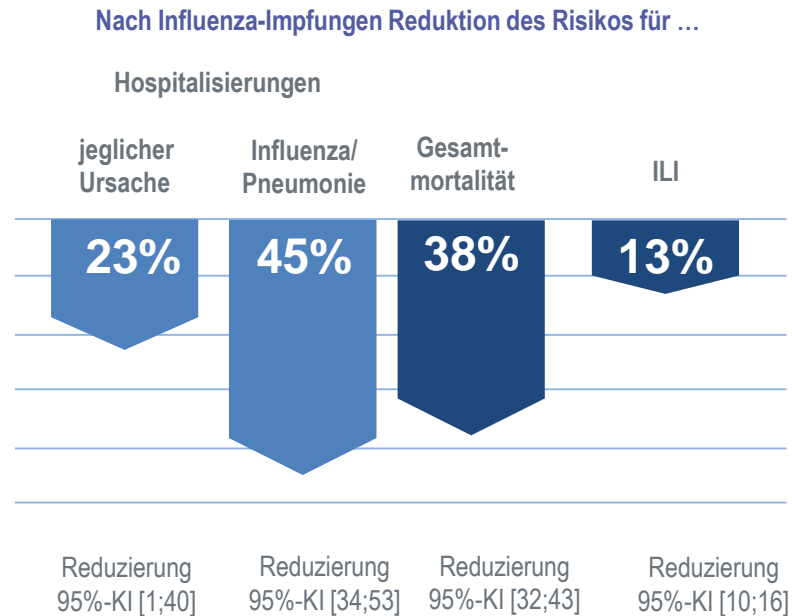


KI = Konfidenzintervall

Influenza-Impfung bei Patienten mit Diabetes (≥ 65 Jahre)

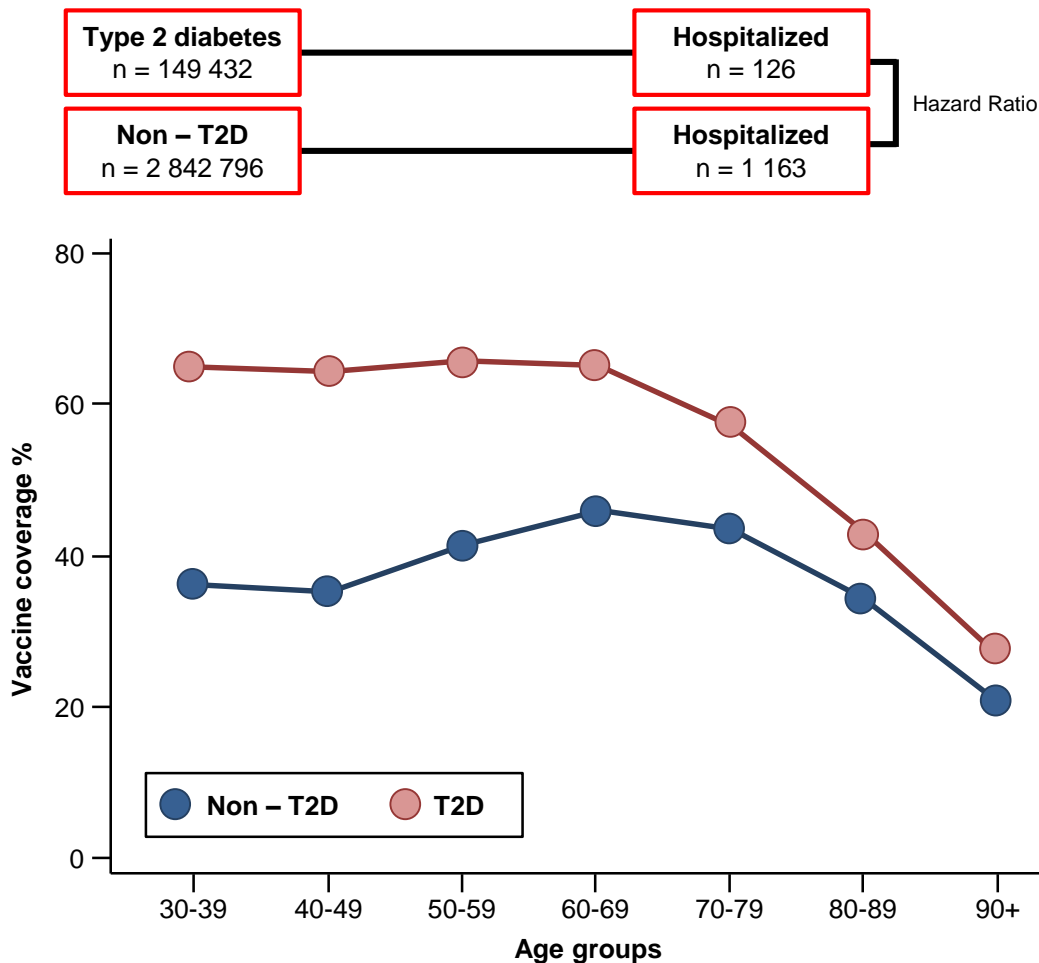
Studiendesign:

- Systematische Zusammenfassung und Meta-Analyse von 11 Beobachtungsstudien
- Die Daten von 170.924 Patienten (≥ 65 Jahre) mit Diabetes wurden analysiert



ILI= Influenza ähnliche Erkrankungen
KI= Konfidenz Intervall

DMT2, Krankenhausaufnahme und Mortalität



2 992 228 Teilnehmer (30 Jahre und älter) 2009 – 2013, davon 5 % Menschen mit Typ-2-Diabetes.

78 % weniger Krankenhausaufnahmen bei geimpften Menschen mit Typ-2-Diabetes

Mortalität um 25 % geringer bei geimpften Menschen mit Typ-2-Diabetes

DMT2 und Krankenhausaufnahme

Table 4: Risk of admission to hospital among people with type 2 diabetes who received influenza vaccination relative to people who did not receive vaccination for the influenza season and summer between 2003/04 and 2009/10 (excluding 2008/09, when the outbreak of pandemic A(H1N1)pdm09 occurred)

Outcome	Season*	Unadjusted model†	Adjusted model‡
		IRR (95% CI)	IRR (95% CI)
Hospital admissions for acute myocardial infarction	Influenza	1.17 (1.01–1.36) §	0.76 (0.62–0.93)¶
	Summer	1.27 (1.13–1.44)**	0.91 (0.77–1.08)
Hospital admissions for stroke	Influenza	1.07 (0.91–1.25)	0.86 (0.69–1.07)
	Summer	1.44 (1.26–1.64)**	1.13 (0.93–1.36)
Hospital admission for heart failure	Influenza	1.25 (1.14–1.38)**	0.82 (0.72–0.93)¶
	Summer	1.59 (1.45–1.74)**	1.03 (0.91–1.16)
Hospital admission for pneumonia/influenza	Influenza	0.97 (0.89–1.05)	0.76 (0.68–0.85)**
	Summer	1.19 (1.09–1.28)**	0.89 (0.79–0.99)*
All-cause death	Influenza	0.87 (0.81–0.93)**	0.52 (0.47–0.58)**
	Summer	1.14 (1.08–1.21)**	0.67 (0.61–0.73)**

Note: CI = confidence interval, IRR = incidence rate ratio.

*Influenza season was defined as the period from the onset to the end of the influenza season, with an additional 4 weeks to capture delayed complications. Summer was defined as May 1 to Aug. 31 for each cohort year.

†Models with vaccination status as the only predictor.

‡Models are adjusted for age, sex, index of multiple deprivation quintile, number of comorbid conditions, duration of diabetes, body mass index, smoking status, systolic and diastolic blood pressure, serum cholesterol and glycated hemoglobin, use of lipid-lowering drugs, anticoagulants or antiplatelet drugs, antihypertensive drugs, insulin, oral antihyperglycemic drugs or immunosuppressive drugs, number of hospital admissions during previous year, history of pneumococcal vaccination, influenza vaccination during previous year and cohort year.

§p ≤ 0.05.

¶p ≤ 0.01.

**p ≤ 0.001.

Menschen mit Typ-2-Diabetes, die gegen Grippe geimpft waren:

30 % seltener wegen eines Schlaganfalls im Krankenhaus behandelt

22 % seltener wegen einer Herzinsuffizienz

15 % seltener wegen einer Lungenentzündung

nicht signifikant, aber seltener wegen Herzinfarkt und geringere Gesamtmortalität.



DMT2 und Krankenhausaufnahme

Patienten mit Diabetes mellitus haben ein **3 x** erhöhtes Sterberisiko bei einer Influenza-Infektion!

Impfkalender der STIKO

Tabelle 7: Impfkalender (Standardimpfungen) für Säuglinge, Kinder, Jugendliche und Erwachsene; 2020/2021

Impfung	Alter in Wochen	Alter in Monaten									Alter in Jahren								
	6	2	3	4	5-9	11 ^a	12	13-14	15	16-23	2-4	5-6	7-8	9-14	15-16	17 ^c	ab 18	ab 60	
			U4		U5	U6				U7	U7a/U8	U9	U10	U11/1		U2			
Rotaviren	G1 ^a		G2	G3															
Tetanus ^b		G1		G2		G3 ^a						A1		A2			A ^c		
Diphtherie ^b		G1		G2		G3 ^a						A1		A2			A ^c		
Pertussis ^b		G1		G2		G3 ^a						A1		A2			A3 ^a		
Hib ^b		G1		G2		G3 ^a													
H. influenzae Typ b		G1		G2		G3 ^a													
Polioomyelitis ^b		G1		G2		G3 ^a						A1							
Hepatitis B ^b		G1		G2		G3 ^a													
Pneumokokken ^b		G1		G2		G3 ^a													
Meningokokken C							G1												
Masern						G1											B ^a		
Mumps, Röteln						G1											B ^a		
Varizellen						G1											B ^a		
HPV Humane Papillomviren													G1 ^a G2 ^a						
Herpes zoster																	G1 ^a G ^a		
Influenza																	S (jährlich)		

 Empföhler Impfungzeitpunkt
 Nachholimpfzeitraum für Grund- bzw. Erstimmunisierung aller noch nicht Geimpften bzw. für Komplettierung einer unvollständigen Impfserie

Erläuterungen:
 G Grundimmunisierung (in bis zu 3 Teilimpfungen G1-G3)
 A Auffrischungsimpfung
 S Standardimpfung

- a Erste Impfstoffdosis bereits ab dem Alter von 6 Wochen, je nach verwendetem Impfstoff 2 bzw. 3 Impfstoffdosen im Abstand von mind. 4 Wochen.
- b Frühgeborene: zusätzliche Impfstoffdosis im Alter von 3 Monaten, d. h. insgesamt 4 Impfstoffdosen.
- c Mindestabstand zur vorangegangenen Dosis: 6 Monate.
- d Zwei Impfstoffdosen im Abstand von mind. 5 Monaten, bei Nachholimpfung beginnend im Alter > 14 Jahren oder bei Impfabstand von < 5 Monaten ist zwischen 1. und 2. Dosis eine 3. Dosis erforderlich.
- e Td-Auffrischungsimpfung alle 10 Jahre. Nächste fällige Td-Impfung einmalig als Tdap- bzw. bei entsprechender Indikation als Tdap-IPV-Kombinationsimpfung.
- f Einmalige Impfung mit einem MMR-Impfstoff für alle nach 1970 geborenen Personen < 18 Jahre mit unklarem Impfstatus, ohne Impfung oder mit nur einer Impfung in der Kindheit.
- g Impfung mit dem 23-valenten Polysaccharid-Impfstoff.
- h Zweimalige Impfung mit dem adjuvantierten Herpes-zoster-Totimpfstoff im Abstand von mindestens 2 bis maximal 6 Monaten.
- i Impfungen können auf mehrere Impflinien verteilt werden. MMR und V können am selben Termin oder in 4-wöchigem Abstand gegeben werden.

Epidemiologisches Bulletin 34 | 2020 20. August 2020



Impfempfehlungen der STIKO für Erwachsene mit Diabetes mellitus

- Diphtherie
 - Pertussis
 - Tetanus
 - Masern
 - Polyomyelitis
 - Influenza
 - Pneumokokken
 - Herpes zoster
-
- ADA und EASD empfehlen zusätzlich eine Impfung gegen Hepatitis B

Empfehlungen der STIKO für die jährliche Influenza-Impfung

Standardimpfung für alle Personen ab 60 Jahren

Indikationsimpfung

- Alle Schwangeren ab dem 2. Trimenon (bei Indikation früher)
- Personen jedes Alters mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens, wie:
 - Chronische Krankheiten der Atmungsorgane (inklusive Asthma und COPD)
 - Chronische Herz-Kreislauf-, Leber- und Nierenkrankheiten
 - **Diabetes mellitus** und andere Stoffwechselkrankheiten
 - Chronische neurologische Krankheiten, z. B. Multiple Sklerose mit durch Infektionen getriggerten Schüben
 - Personen mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten mit T- und/oder B-zellulärer Restfunktion
 - HIV-Infektion
- Bewohner von Alters- oder Pflegeheimen
- Personen, die als mögliche Infektionsquelle im selben Haushalt lebende oder von ihnen betreute Risikopersonen gefährden können

Einflussparameter für die Akzeptanz der Influenzaimpfung bei Diabetespatienten

Table 4
Reasons for receiving and not receiving influenza vaccine in the last campaign according to gender.

		Gender				Total	
		Male		Female		n	%
		n	%	n	%		
Reason for receiving the vaccination p-value = 0.049	Recommended by a physician because of my age	373	49.21	352	50.29	725	49.73
	Recommended by a physician because of my chronic conditions	323	42.61	318	45.43	641	43.96
	Vaccination in the workplace	18	2.37	5	0.71	23	1.58
	Own request	23	3.03	9	1.29	32	2.19
	Other or don't know	21	2.77	16	2.29	37	2.54
Reason for not being vaccinated p-value = 0.001	Not Recommended by a HCWs or health authorities	8	2.28	13	4.45	21	3.27
	Not consider myself at risk	146	41.60	87	29.79	233	36.24
	The vaccine is not effective.	36	10.26	20	6.85	56	8.71
	Fear of adverse reactions	71	20.23	95	32.53	166	25.82
	The vaccine can transmit the flu.	11	3.13	3	1.03	14	2.18
	Flu is a benign illness.	11	3.13	8	2.74	19	2.95
	Access difficulties (lack of time, distance to the health center).	22	6.27	14	4.79	36	5.60
	Others	42	11.97	47	16.10	89	13.84
	Don't know	4	1.14	5	1.71	9	1.40

P value comparing male vs. female.

Gründe für die Ablehnung der Impfung:

- Männer
"nicht influenzagefährdet"
- Frauen
"Angst vor Nebenwirkungen"

2288 ambulant betreute Patienten
65,7 % Influenzaimpfung erhalten
3,24 Impfungen/Teilnehmer 2007-2013
19,2% nicht gegen Influenza geimpft

Steigende Akzeptanz der Influenzaimpfung mit:

- zunehmendem Alter
- Vorliegen einer chronischen Atemwegserkrankung
- früher durchgeführte Impfung
- Patienten mit häufigeren Arztbesuchen
- Schlecht eingestellter Diabetes
Korreliert mit geringerer Impfkakzeptanz

Übrigens ...

... 38,6 % der Ärztinnen und Ärzte sind nicht gegen Influenza geimpft!

STIKO empfiehlt quadrivalenten Influenza-Impfstoff

Die STIKO hat ihre Empfehlungen zur Impfung gegen saisonale Influenza hinsichtlich der empfohlenen Impfstoffe im Januar 2018 aktualisiert¹:



Aktualisierte Empfehlung

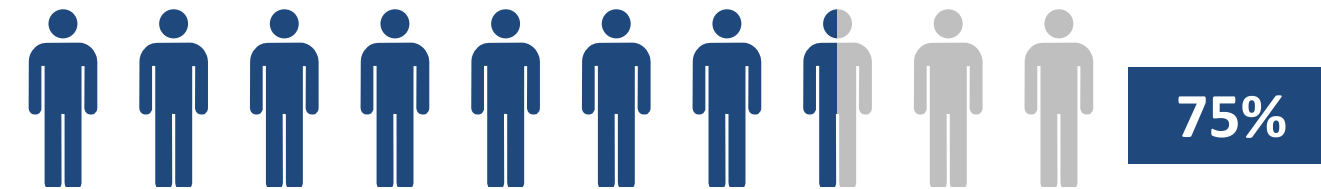
Die Ständige Impfkommission (STIKO) präzisiert ihre Influenzaimpfempfehlung und empfiehlt für die Impfung gegen saisonale Influenza einen quadrivalenten Influenzaimpfstoff mit aktueller, von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfohlener Antigenkombination. Diese Empfehlung gilt für alle Personen, für die die saisonale Influenzaimpfung von der STIKO empfohlen wird.



Die quadrivalente Influenzaimpfung ist somit der neue medizinische Standard!

STIKO = Ständige Impfkommission

Impfquoten von chronisch Kranken in Deutschland



- Geforderte Impfquote für chronisch Kranke^{1,2}

1. European Council. 2015. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/preparedness_response/docs/ev_20150430_co02_en.pdf (letzter Abruf 09.05.2018)

2. RKI. Wissens- und Impflücken vor der Influenzasaison 2015/2016. 2015. https://www.rki.de/DE/Content/Service/Presse/Pressemitteilungen/2015/07_2015.html (letzter Abruf 09.05.2018)

Impfquoten von chronisch Kranken in Deutschland

Geforderte Impfquote für chronisch Kranke¹

75%

Geringe Impfquote bei chronisch Kranken im Allgemeinen

20–54%

je nach Bundesland

Insbesondere jüngere Patienten werden häufig nicht geimpft²:

- Influenzaimpfquote bei chronisch Kranken im Alter von 18–29 Jahren

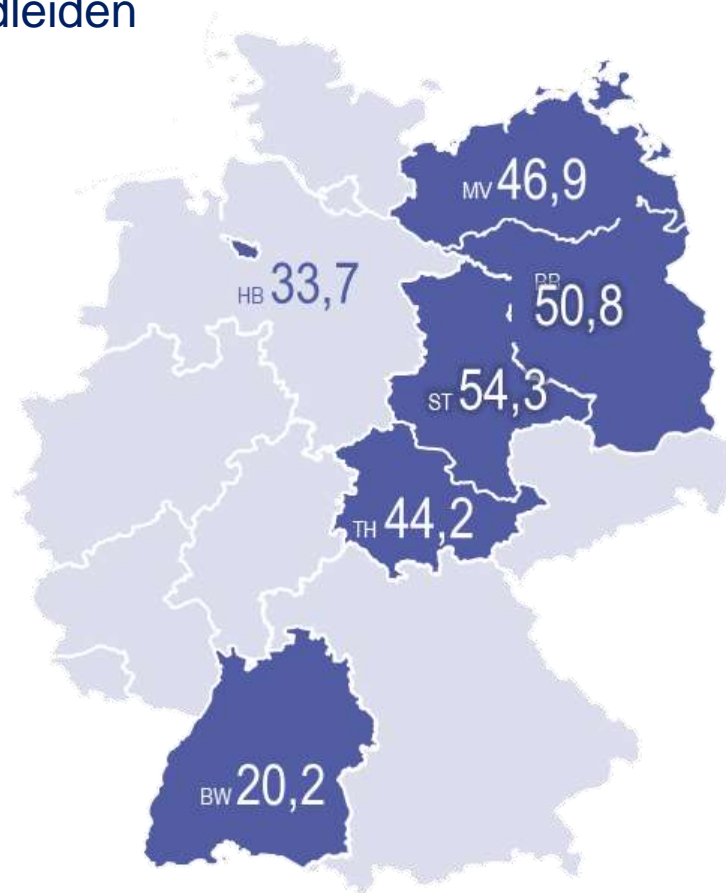
<10–20%

je nach Bundesland

1. European Council. 2015. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/preparedness_response/docs/ev_20150430_co02_en.pdf (letzter Abruf 14.02.2020);
2. RKI. Epid. Bull. Nr.44 /2019:457-66

Impfquoten (%) in 7 Bundesländern (2018/2019)

Indikationsimpfung, ≥ 18 Jahre, mit
chronischen Grunderkrankungen



BB = Brandenburg
BE = Berlin
BW = Baden-Württemberg
HB = Bremen
MV = Mecklenburg-Vorpommern
ST = Sachsen-Anhalt
TH = Thüringen

Impfung und Diabetes mellitus Typ1?

Tabelle 1
Anzahl der Diabeteserkrankungen und kumulative Inzidenz pro 1000 Kinder (in Klammern). (Nach Karvonen et al. 1999)

Alter zur Zeit der Diagnose (in Jahren)	Gruppe 1 n=128 936 (kumulatives Auftreten von IDDM pro 1000 Kinder)	Gruppe 2 n=59238 (kumulatives Auftreten von IDDM pro 1000 Kinder)	Gruppe 3 57114 (kumulatives Auftreten von IDDM pro 1000 Kinder)
0-1,9	33 (0,3)	21 (0,4)	21 (0,4)
2-4,9	147 (1,1)	77 (1,3)	62 (1,1)
5-10	257 (2,0)	137 (2,3)	131 (2,3)
Total	437 (3,4)	235 (4,0)	214 (3,7)

Gruppe 1: Kinder, die keine Hib-Impfung erhielten

Gruppe 2: Kinder mit vier Hib-Impfungen innerhalb der ersten beiden Lebensjahre

Gruppe 3: Kinder mit einer Impfung im Alter von 24 Monaten

Die Zahl der DMT1-Erkrankungen steigt an.

Die Mitwirkung von Impfungen im Sinne exogener Trigger konnte in den bislang publizierten Studien nicht nachgewiesen werden.

Influenza und Kosten

„Der volkswirtschaftliche Schaden für Deutschland beträgt mindestens 700 Millionen bis 3 Milliarden Euro jährlich“, sagte der Bielefelder Gesundheitsökonom Wolfgang Greiner der Sonntagszeitung.

Darin nicht eingerechnet sind die direkten Kosten (für Arzt, Medikamente, Krankenhaus), sondern nur die indirekten Kosten durch den Arbeitsausfall von Angehörigen.

Wenn jedes Jahr zwei Millionen Kinder und Jugendliche an schwerer Grippe erkranken, müssen sie von den Eltern zuhause betreut werden, weswegen sie an ihrer Arbeitsstelle fehlen: Die Wertschöpfung leidet.

Daraus folgert Wirtschaftsprofessor Greiner: Impfen lohnt sich für eine Volkswirtschaft, „eine kostensparende Präventionsmaßnahme“ nennt das der Ökonom.

Deshalb ...



Fazit:

- Infektionen mit Influenza stellen ein hohes Risiko für Gesunde und im besonderen Maße für chronisch kranke Menschen dar.
- Für Menschen mit Diabetes mellitus hat dieses Risiko eine besonders ausgeprägt Bedeutung.
- Die Impfung gegen Influenza ist gut verträglich und reduziert das Risiko für Komplikationen dramatisch.
- Eine Konsequente Impfung von Menschen mit Diabetes mellitus, deren Angehörigen und natürlich dem medizinischen Personal kann die Erkrankungsrate und das Auftreten von Komplikationen deutlich reduzieren.



**Diabetologische Schwerpunktpraxis
Harburg
Diabetologikum DDG**

**Bernd-M. Scholz
Dr. med. Björn Paschen
Fachärzte für Innere Medizin und Diabetologen
Hypertensiologen DHL**

**Am Wall 1
21073 Hamburg (Harburg)**

**Tel.: 040 / 55 77 533 00
Fax.: 040 / 55 77 533 01**

