

Mitteilung der Ständigen Impfkommision am Robert Koch-Institut

## Wissenschaftliche Begründung für die geänderte Empfehlung zur Anwendung von Influenza-Impfstoffen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2–17 Jahren

### Aktualisierte Empfehlung

Die STIKO präzisiert ihre Influenza-Impfempfehlung und empfiehlt für die Impfung von 2- bis 17-Jährigen, bei denen eine Indikation für die saisonale Influenza-Impfung besteht, entweder die Anwendung des Lebendimpfstoffs (*live attenuated influenza vaccine*, LAIV, intranasale Anwendung) oder eines inaktivierten Impfstoffs (*inactivated influenza vaccine*, IIV). Die STIKO zieht ihre bisherige generelle Empfehlung für die *bevorzugte* Verwendung von LAIV in der Altersgruppe 2–6 Jahre zurück. Lediglich in Situationen, in denen die Applikation des inaktivierten Injektionsimpfstoffs problematisch ist (z. B. Spritzenphobie, Gerinnungsstörungen), sollte präferenziell der Lebendimpfstoff verwendet werden.

### Wissenschaftliche Begründung

Seit 2013 empfiehlt die STIKO, Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis einschließlich 17 Jahren mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens entweder mit inaktivierten Influenza-Impfstoffen (IIV) oder mit lebend-attenuierten Influenza-Impfstoffen (engl. *live attenuated influenza vaccine*, LAIV) zu impfen. Für Kinder im Alter von 2 bis einschließlich 6 Jahren wurde die *bevorzugte* Anwendung von LAIV empfohlen. Dies beruhte auf einer Analyse von randomisierten Vergleichsstudien zu LAIV und IIV, in denen sich eine signifikant höhere Wirksamkeit des damals trivalenten LAIV im Vergleich zu trivalentem IIV bei Kindern im Alter von 2–6 Jahren gezeigt hatte.<sup>1</sup> Allerdings wurden diese Studien alle vor der Influenza-Pandemie 2009 durchgeführt, und der damals zirkulierende

Virus-Subtyp-A/H1N1 entspricht nicht dem seit 2009 zirkulierenden pandemischen Influenza-Virus-A/H1N1pdm2009.

Wirksamkeitsdaten der letzten Saisons konnten eine Überlegenheit von LAIV nicht mehr belegen: So zeigte sich im US-amerikanischen Influenza-Surveillancesystem (*US Influenza Vaccine Effectiveness Network*) in keiner der vier Influenza-Saisons nach der Pandemie (2010/2011–2013/2014) eine Überlegenheit von LAIV gegenüber IIV bei 2- bis 17-Jährigen.<sup>2</sup> Gegen Influenza A/H1N1pdm2009 war IIV sogar signifikant besser wirksam als LAIV (Odds Ratio (OR): 3,1; 95% Konfidenzintervall (KI): 1,7–5,5), während sich die Impfeffektivität gegen Influenza-A/H3N2 und Influenza B zwischen den beiden Impfstofftypen nicht statistisch signifikant unterschied.

Auch in der Saison 2015/2016, in der hauptsächlich A/H1N1pdm2009-Viren und B-Viren zirkulierten, konnte eine Überlegenheit von LAIV nicht belegt werden, und auch in dieser Saison gab es Hinweise auf eine im Vergleich zu IIV reduzierte bzw. fehlende Impfeffektivität von LAIV gegen Influenza-A/H1N1pdm2009. Die Ergebnisse der Saison 2015/2016 werden im Folgenden kurz zusammengefasst (s. a. Tab. 1):

► In einer großen Beobachtungsstudie aus den USA (*US Flu VE Network*)<sup>3,4</sup> zeigte sich bei Kindern im Alter von 2–17 Jahren im Gegensatz zu IIV keine signifikante Impfeffektivität von LAIV gegen laborbestätigte Influenza-Infektionen. Als IIV wurden teils trivalente (IIV3), teils quadrivalente (IIV4) Impfstoffe verwendet, während LAIV ausschließlich als quadrivalenter Impfstoff (LAIV4) verfügbar war.

**Tabelle 1: In Beobachtungsstudien gemessene Impfeffektivität von lebend-attenuierten (LAIV) und inaktivierten Influenza-Impfstoffen (IIV) gegen laborbestätigte Influenza-Infektionen, Saison 2015/2016**

Land	Alter (Jahre)	Impfstoff	VE gegen Influenza A/B in % (95%KI)	VE gegen Influenza A/H1N1pdm2009 in % (95%KI)	VE gegen Influenza B in % (95%KI)
USA <sup>3,4</sup>	2–8	IIV3/IIV4	58 (40–70) <sup>a</sup>	62 (40–75) <sup>a</sup>	47 (10–70) <sup>a</sup>
		LAIV4	–3 (<–50–40) <sup>a</sup>	–48 (<–50–20) <sup>a</sup>	36 (<–50–70) <sup>a</sup>
	2–17	IIV3/IIV4	63 (55–70) <sup>a</sup>	65 (50–75) <sup>a</sup>	64 (30–80); 56 (30–75) <sup>a,b</sup>
		LAIV4	3 (–49–37)	–21 (–108–30)	–4 (<–50–60); 31 (<–50–70) <sup>a,b</sup>
Deutschland <sup>5</sup>	2–6	IIV3	–	91 (33–99)	71 (–28–93)
		LAIV4	–	–13 (–178–54)	47 (–91–85)
	2–17	IIV3	–	90 (57–98)	43 (–5–68)
		LAIV4	–	12 (–95–60)	75 (16–93)
England <sup>6</sup>	2–17	IIV4	78 (7–95)	100 (13–100)	56 (–122–91)
		LAIV4	58 (25–76)	42 (–9–69)	81 (40–94)
Finnland <sup>7</sup>	2	IIV3	61 (31–78)	80 (50–92) <sup>c</sup>	–1 (–123–54)
		LAIV4	51 (28–66)	48 (22–65) <sup>c</sup>	57 (0–82)

VE: Impfeffektivität; 95%KI: 95% Konfidenzintervall;

<sup>a</sup> Werte für Konfidenzintervalle aus Präsentationen/Abbildungen entnommen;

<sup>b</sup> Werte für B/Yamagata und B/Victoria;

<sup>c</sup> berichtet als VE gegen Influenza A (ohne Angabe des Subtyps); A/H1N1pdm2009 war der dominierende A-Subtyp

- ▶ In einer Beobachtungsstudie aus Sachsen-Anhalt und Niedersachsen<sup>5</sup> fand sich weder bei 2- bis 17-Jährigen noch bei 2- bis 6-Jährigen eine Überlegenheit von LAIV<sub>4</sub> gegenüber IIV<sub>3</sub>; gegen Influenza A/H1N1pdm2009 zeigte IIV<sub>3</sub> eine bessere Impfeffektivität als LAIV<sub>4</sub>.
- ▶ Daten aus England<sup>6</sup> zeigten eine vergleichbare Impfeffektivität von LAIV<sub>4</sub> und IIV<sub>4</sub> gegen irgendeinen Influenza-Subtyp bei 2- bis 17-Jährigen.
- ▶ Auch in einer Beobachtungsstudie aus Finnland<sup>7</sup> war die Impfeffektivität von LAIV<sub>4</sub> und IIV<sub>3</sub> bei 2-jährigen Kindern vergleichbar.

Zusätzlich zu den genannten Beobachtungsstudien hat auch eine Cluster-randomisierte kontrollierte Studie aus Kanada in den drei Saisons 2012/2013–2014/2015 eine Überlegenheit von LAIV gegenüber IIV bei Kindern und Jugendlichen nicht nachgewiesen.<sup>8</sup> In dieser Studie erhielten Kinder und Jugendliche im Alter von 3–15 Jahren entweder LAIV oder IIV (jeweils als trivalente Formulierung), primärer Endpunkt war eine laborbestätigte Influenza-Infektion. Der Anteil der an Influenza Erkrankten lag in der LAIV-Gruppe bei 5,3% und in der IIV-Gruppe bei 5,2% (Hazard Ratio (HR): 1,03; 95%KI: 0,85–1,24). Auch bei Kindern im Alter von < 6 Jahren war in der LAIV- und IIV-Gruppe der Anteil der an Influenza Erkrankten mit 6,2% und 6,3% fast identisch. Eine nach Influenzotypen stratifizierte Analyse zeigte eine signifikant schlechtere Impfeffektivität von LAIV im Vergleich zu IIV gegen Influenza A (HR: 1,62; 95%KI: 1,02–2,59) sowie eine signifikant bessere Impfeffektivität gegen Influenza B (HR: 0,66; 95%KI: 0,46–0,96).

### Interpretation der Daten

Für die beobachtete reduzierte Wirksamkeit von LAIV gegen A/H1N1pdm2009 bzw. für die teilweise differenten Ergebnisse in den einzelnen Ländern gibt es verschiedene Erklärungsansätze:

Die randomisierten Vergleichsstudien von LAIV vs. IIV, auf deren Basis die STIKO 2013 die bevorzugte Anwendung von LAIV bei 2- bis 6-jährigen Kindern empfohlen hatte, wurden vor der Influenza-Pandemie 2009 durchgeführt. Der damals zirkulierende Subtyp-A/H1N1 entspricht jedoch nicht dem seit 2009 zirkulierenden Subtyp-A/H1N1pdm2009. In Folge der beobachteten reduzierten Impfeffektivität sind die Eigenschaften des neuen Impfvirus-Subtyps im LAIV intensiv untersucht worden. Hierbei wurde eine reduzierte Replikationsfähigkeit des neuen H1N1-Impfstamms festgestellt, was zu einer geringeren

Immunogenität und damit zu einer geringeren Impfeffektivität geführt haben könnte.<sup>9</sup> Diskutiert werden auch die Umstellung vom trivalenten LAIV auf quadrivalenten LAIV und hierdurch möglicherweise entstandene Interaktionen zwischen den Influenza-A- und Influenza-B-Viren sowie interferierende Effekte früherer Impfungen.<sup>9,10</sup> Eine eindeutige wissenschaftliche Erklärung gibt es derzeit noch nicht.

Auf Basis der verfügbaren Daten kommt die STIKO zu dem Schluss, dass bei Kindern im Alter von 2–6 Jahren eine Überlegenheit von LAIV gegenüber IIV derzeit nicht belegt ist und IIV und LAIV deshalb gleichermaßen angewendet werden können. Aus diesem Grund wird die Empfehlung, 2- bis 6-jährige Kinder *bevorzugt* mit LAIV zu impfen, zurückgezogen.

### Literatur

1. Falkenhorst G, Harder T, Remschmidt C, Terhardt M, Zepp F, Ledig T, et al.: Background paper to the recommendation for the preferential use of live-attenuated influenza vaccine in children aged 2-6 years in Germany. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013;56(11):1557–64
2. Chung JR, Flannery B, Thompson MG, Gaglani M, Jackson ML, Monto AS, et al.: Seasonal Effectiveness of Live Attenuated and Inactivated Influenza Vaccine. Pediatrics 2016;137(2):e20153279
3. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Olsen SJ, Karron RA, Jernigan DB, et al.: Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines. MMWR Recomm Rep 2016;65(5):1–54
4. CDC: Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). ACIP Presentation Slides: Meeting. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2016. Zugriff am 31.03.17 unter: [www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2016-06/influenza-05-flannery.pdf](http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2016-06/influenza-05-flannery.pdf)
5. Landesamt für Verbraucherschutz Sachsen-Anhalt: Effektivität der Influenza-Impfstoffe bei Kindern in Sachsen-Anhalt und Niedersachsen 2015/2016. [www.verbraucherschutz.sachsen-anhalt.de/fileadmin/Bibliothek/Politik\\_und\\_Verwaltung/MS/LAV\\_Verbraucherschutz/hygiene/influenza/Effektivitaet\\_der\\_Influenzaimpfstoffe\\_2015-16.pdf](http://www.verbraucherschutz.sachsen-anhalt.de/fileadmin/Bibliothek/Politik_und_Verwaltung/MS/LAV_Verbraucherschutz/hygiene/influenza/Effektivitaet_der_Influenzaimpfstoffe_2015-16.pdf). Zugriff am 31.3.2017
6. Pebody R, Warburton F, Ellis J, Andrews N, Potts A, Cottrell S, et al.: Effectiveness of seasonal influenza vaccine for adults and children in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: 2015/16 end-of-season results. Euro Surveill 2016;21(38)
7. Nohynek H, Baum U, Syrjanen R, Ikonen N, Sundman J, Jokinen J: Effectiveness of the live attenuated and the inactivated influenza vaccine in two-year-olds – a nationwide cohort study Finland, influenza season 2015/2016. Euro Surveill 2016;21(38)
8. Loeb M, Russell ML, Manning V, Fonseca K, Earn DJ, Horsman G, et al.: Live Attenuated Versus Inactivated Influenza Vaccine in Healthy Children: A Cluster Randomized Blinded Trial. Ann Intern Med. 2016;165(9):617–24
9. Ambrose CS, Bright H, Mallory R: Letter to the editor: Potential causes of the decreased effectiveness of the influenza A(H1N1)pdm09 strain in live attenuated influenza vaccines. Euro Surveill 2016;21(45)
10. Penttinen PM, Friede MH: Decreased effectiveness of the influenza A(H1N1)pdm09 strain in live attenuated influenza vaccines: an observational bias or a technical challenge? Euro Surveill 2016;21(38)

### ■ Vorgeschlagene Zitierweise:

Ständige Impfkommision (STIKO): Wissenschaftliche Begründung für die geänderte Empfehlung zur Anwendung von Influenza-Impfstoffen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2–17 Jahren.

Epid Bull 2017;35:384–385 | DOI 10.17886/EpiBull-2017-046