



Epidemiologisches Bulletin

11. Januar 2018 / Nr. 2

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Mitteilung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung des quadrivalenten saisonalen Influenzaimpfstoffs

Die Ständige Impfkommission hat ihre Empfehlungen zur Impfung gegen saisonale Influenza hinsichtlich der empfohlenen Impfstoffe aktualisiert. Hierzu erfolgten intensive Diskussionen auf mehreren Sitzungen, wobei auch Stellungnahmen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), der obersten Gesundheitsbehörden der Bundesländer sowie betroffener Fachgesellschaften Berücksichtigung fanden. Die Indikationen für die Influenzaimpfung bleiben unverändert.

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.

Hintergrund

Für die saisonale Influenzaimpfung stehen eine trivalente inaktivierte Vakzine (TIV), die Antigene der beiden Influenza A-Virus Subtypen A/H₃N₂ und A/H₁N₁ sowie einer der zwei saisonalen B-Viruslinien (Victoria oder Yamagata) enthält, und seit 2012 auch eine quadrivalente inaktivierte Influenzavakzine (QIV)* zur Verfügung. QIV enthält Antigene von denselben Virus-[Sub-]typen wie TIV und zusätzlich von einem Virus der in TIV nicht enthaltenen B-Linie. Die für Kinder und Jugendliche im Alter von 2–17 Jahren zugelassene lebend-attenuierte Influenzavakzine (LAIV) ist in Deutschland seit der Saison 2014/15 ausschließlich als quadrivalente Formulierung (LAIV₄) erhältlich.

Aufgrund der großen genetischen Variabilität der Influenzaviren wird die Antigenkombination für die saisonalen Influenzaimpfstoffe von der WHO jährlich neu festgelegt.¹ Dabei werden diejenigen Virusstämme berücksichtigt, von denen vermutet wird, dass sie in der folgenden Saison zirkulieren werden. Seit Februar 2013 gibt die WHO neben einer Empfehlung für die Komponenten des trivalenten Impfstoffs zusätzlich eine Empfehlung für einen weiteren Stamm der Influenzavirus B-Linie, die nicht im TIV enthalten ist. Eine Empfehlung, ob bevorzugt TIV oder QIV verwendet werden soll, spricht die WHO nicht aus, sondern überlässt dies den nationalen Entscheidungsträgern.

Diese Woche 2/2018

Mitteilung der STIKO am RKI
Wissenschaftliche Begründung für
die Empfehlung des quadrivalenten
saisonalen Influenzaimpfstoffs

Aktuelle Statistik meldepflichtiger
Infektionskrankheiten
51. Woche 2017

Zur aktuellen Situation bei
ARE/Influenza in der 1. KW 2018

* International sind auch die Abkürzungen IIV3 (*inactivated influenza vaccine, 3-valent*) und IIV4 (*inactivated influenza vaccine, 4-valent*) gebräuchlich. In diesem Dokument werden wegen der besseren Lesbarkeit die Abkürzungen TIV für den 3-valenten und QIV für den 4-valenten inaktivierten Influenzaimpfstoff verwendet.



Die Vorhersage, welche Influenzavirus-Stämme in der kommenden Saison tatsächlich zirkulieren werden, ist mit Unsicherheiten behaftet. Dies betrifft auch die Frage, welche der beiden Influenzavirus B-Linien im TIV enthalten sein soll. In manchen Saisons enthält TIV Antigene eines B-Virus der Victoria-Linie (TIV-Vic), in anderen Saisons der Yamagata-Linie (TIV-Yam). Es kann jedoch vorkommen, dass mehr Influenzaviren der anderen B-Linie als erwartet oder beider B-Linien in derselben Saison auftreten und TIV somit die zirkulierenden B-Influenzaviren nicht oder nur teilweise abdeckt.

Auch die Wirksamkeit der Influenzaimpfung ist je nach Influenzavirustyp bzw. -subtyp und Alter des Impflings unterschiedlich. In einem systematischen Review wurde für die Jahre 2007–2015 die gepoolte Impfeffektivität gegen Influenza A/H₃N₂ mit 33 % (95 % Konfidenzintervall [KI]: 26–39 %), gegen Influenza A/H₁N₁ mit 61 % (95 % KI: 57–65 %) und gegen Influenza B mit 54 % (95 % KI: 46–61 %) errechnet. Während bei Personen ab 60 Jahren die Impfeffektivität gegen die beiden Influenza A-Virus Subtypen abnahm, lag die gepoolte Impfeffektivität gegen Influenza B in dieser Altersgruppe mit 63 % (95 % KI: 33–79 %) ähnlich hoch wie bei jüngeren Menschen.²

Die STIKO hat bisher für die jährliche Influenzaimpfung die Anwendung eines zugelassenen Impfstoffs „mit aktueller, von der WHO empfohlener Antigenkombination“ empfohlen, ohne Festlegung, ob TIV oder QIV benutzt werden soll.³ Die STIKO hat jetzt untersucht, ob auf Basis der verfügbaren Evidenz eine bevorzugte Empfehlung für eine der beiden Impfstoff-Formulierungen gerechtfertigt ist.

Dazu wurden folgende Fragen untersucht:

- Wie hoch ist der Anteil der Influenzafälle, die durch Viren der nicht in TIV enthaltenen B-Linie verursacht werden?
- Gibt es Effektivitätsunterschiede zwischen TIV und QIV bezüglich der in beiden Impfstoffen enthaltenen Virustypen bzw. -subtypen?
- Besteht eine Kreuzprotektion von TIV gegen die nicht enthaltene B-Linie?
- Unterscheidet sich die Verträglichkeit von TIV und QIV?

Methodik

Die existierende Empfehlung der STIKO zur saisonalen Influenzaimpfung bleibt hinsichtlich der Indikationsgruppen und des Zeitpunkts der Impfung bestehen. Untersucht wurde lediglich die Frage, ob die Empfehlung zur Wahl des Impfstoffs geändert werden sollte. Entsprechend wurden aus den in der Standardvorgehensweise (SOP) der STIKO⁴ genannten Fragenkomplexen nur die für diese Fragestellung relevanten Aspekte bearbeitet:

- die Epidemiologie des Erregers bzw. das Vorkommen der Erreger-Subtypen in den einzelnen Saisons (Fragenkomplex I),
- die durch Influenza B bedingte Krankheitslast (Fragenkomplex II),
- die Sicherheit, Immunogenität und Wirksamkeit von QIV im Vergleich zu TIV (Fragenkomplex III),
- Durchführung einer Transmissionsmodellierung zur Berechnung der durch QIV (im Vergleich zu TIV) zusätzlich verhinderbaren Influenza-bedingten Arztkonsultationen und Hospitalisierungen (Fragenkomplex IV),
- Fragen der Implementierung (Fragenkomplex V).

Bezüglich der Epidemiologie und Krankheitslast der Influenza B (Fragenkomplex I & II) wurden Daten der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) am Robert Koch-Institut (RKI) und des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für Influenza verwendet und mit Literaturdaten ergänzt, die durch orientierende Literatursuchen identifiziert wurden. Für die Evaluation des Fragenkomplexes III wurde mittels systematischer Literatursuchen nach systematischen Reviews oder Meta-Analysen randomisierter, kontrollierter Studien (RCTs) gesucht, in denen die Sicherheit, Immunogenität oder Wirksamkeit von QIV vs. TIV, oder die Kreuzprotektion, d. h. die Effektivität von TIV gegen die nicht enthaltene B-Linie, untersucht wurden. Spezifische Fragestellungen, für die keine systematischen Reviews vorlagen, wurden mittels eigener orientierender Literatursuchen nach RCTs bearbeitet.

Die Modellierung erfolgte auf Basis eines am RKI entwickelten und bereits publizierten Transmissionsmodells, mit dem die Effekte einer hypothetischen universellen Kinderimpfung gegen Influenza untersucht wurden.⁵ Publierte gesundheitsökonomische Analysen wurden anhand eines unter Beteiligung des RKI erstellten systematischen Reviews⁶ identifiziert. Eine eigene gesundheitsökonomische Analyse wurde nicht durchgeführt.

Epidemiologie und Krankheitslast der Influenza B

Während einer Influenzasaison zirkulieren üblicherweise verschiedene Influenzavirusstämme in der Bevölkerung. Seit Jahrzehnten sind dies in unterschiedlicher Zusammensetzung die Influenza A-Virus Subtypen A/H₃N₂ und A/H₁N₁ sowie Influenza B-Viren. Bei Letztgenannten wird zwischen der Victoria-Linie und der Yamagata-Linie unterschieden. Üblicherweise tritt in einer Saison ein Influenza A-Virus Subtyp und seltener ein Influenza B-Virus als dominantes Virus auf, während andere Influenzaviren nur einen geringen Teil der Erkrankungen verursachen. Es gibt allerdings auch Saisons, in denen mehrere Virustypen bzw. -subtypen mit vergleichbarer Intensität zirkulieren.

Anhand der virologischen Daten der AGI, die vom NRZ für Influenza bereitgestellt werden, kann abgeschätzt werden, wie groß der jeweilige Anteil der zirkulierenden Influenzastämme in den Saisons 2003/04 bis 2016/17 in Deutschland

Tabelle 1: Ergebnisse der Influenzavirustypisierung am NRZ für Influenza in den Influenzasaisons 2003/04–2016/17 in Deutschland (ausgenommen die Pandemiesaison 2009/10)

Saison	Influenzavirustypisierung am NRZ	Influenzavirustypisierung am NRZ	Influenzavirustypisierung am NRZ	Influenzavirustypisierung am NRZ	Influenzavirustypisierung am NRZ
2003/04	629	0	99	0	1
2004/05	1.283	26	54	15	5
2005/06	670	10	20	67	3
2006/07	1.246	14	85	0	1
2007/08	1.067	51	1	0	48
2008/09	1.682	6	72	21	0
2010/11	1.420	62	1	32	5
2011/12	413	1	75	20	4
2012/13	1.829	34	31	4	31
2013/14	242	30	61	2	7
2014/15	1.463	15	62	0	23
2015/16	1.254	43	2	53	2
2016/17	1.398	1	93	1	5

Grau hinterlegt: nicht im TIV der jeweiligen Saison enthaltene Influenzavirus B-Linie

Quelle: Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) am Robert Koch-Institut, <https://influenza.rki.de/CirculatingViruses.aspx>

war. Der Anteil der Erkrankungsfälle durch Influenza B-Viren, die nicht mit der im TIV der jeweiligen Saison enthaltenen Influenzavirus B-Linie übereinstimmten („B-Linien-Mismatch“, s. Tab. 1), betrug demnach je nach Saison 0 %–67 %. In 4 der 13 Saisons (2005/06, 2007/08, 2008/09, 2015/16) waren mehr als 20 % aller Influenzaerkrankungen durch Viren der nicht im TIV enthaltenen B-Linie verursacht.

Bei der Beurteilung der virologischen Daten muss berücksichtigt werden, dass es sich um eine Stichprobe aus dem AGI-Sentinelssystem handelt, in dem Proben von Patienten mit grippetypischen Symptomen aus ca. 150 primärversorgenden Arztpraxen untersucht werden.⁷ Es ist jedoch nicht zu erwarten, dass sich die tatsächliche Verteilung der Influenzaviren in Deutschland nennenswert von der durch dieses Sentinelssystem erhobenen Verteilung unterscheidet. Schätzungen der AGI weisen darauf hin, dass nicht nur in Saisons, die von Influenzavirus A/H3N2 dominiert sind, sondern auch in Influenzavirus B-dominierten Saisons die der Influenza zugeschriebene Krankheitslast beträchtlich sein kann.⁸ Besonders häufig erkranken Kinder und Jugendliche an Influenza B, was in dieser Altersgruppe häufig zu ambulanten Arztkonsultationen führt.⁹ Insbesondere in der älteren Bevölkerung kann das Influenza B-Virus jedoch auch schwere Krankheitsverläufe auslösen, die eine stationäre Behandlung erfordern.^{10–13} Die altersspezifischen Erkrankungs- und Konsultationsraten wurden bei der Transmissionsmodellierung (s. u.) berücksichtigt.

Sicherheit und Immunogenität von QIV vs. TIV

Studien mit einem direkten Vergleich der Sicherheit und Immunogenität von QIV vs. TIV bei Erwachsenen wurden kürzlich von Moa et al. in einem systematischen Review analysiert.¹⁴ Bei den eingeschlossenen Studien handelt es sich um 5 RCTs^{15–19} mit insgesamt 8.934 Probanden (420–4.656 Probanden pro Studie); der Medianwert des Alters lag in den einzelnen Studien zwischen 37 und 64 Jahren. Bezüglich Impfstoffsicherheit wurden lokale und systemische unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) in den ersten 3 bzw. 7 Tagen nach der Impfung erfasst. Die Immunogenität wurde mittels Serokonversionsrate (SKR)^{**} bzw. Seroprotektionsrate (SPR)^{***} bestimmt. Das Verzerrungsrisiko wurde mittels des *risk-of-bias-tool* der Cochrane Collaboration²⁰ bewertet und in allen RCTs als niedrig beurteilt.

In der gepoolten Analyse der UAW-Daten zeigte sich, dass Schmerzen an der Injektionsstelle bei QIV etwas häufiger vorkamen als bei TIV (relatives Risiko [RR] = 1,18, 95 % KI: 1,03–1,35, Evidenzqualität moderat, GRADE-Profil 1 im Anhang). Hinsichtlich der Häufigkeiten irgendeiner lokalen (RR = 1,16, 95 % KI: 0,96–1,40) oder einer systemischen UAW (RR = 1,07, 95 % KI: 0,95–1,20) fanden sich in der gepoolten Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede (Evidenzqualität moderat bis hoch, GRADE-Profil 1 im Anhang). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (*serious adverse events*, SAE) traten in den Studien nach beiden Impfstoffen vergleichbar häufig auf (TIV 0,6 %–2,6 %, QIV 0,5 %–2,8 %), wobei alle beobachteten SAE als nicht kausal mit der Impfung zusammenhängend beurteilt wurden.

^{**} Serokonversionsrate = Anteil der Personen, die im Hämagglutinationshemmtest (HHT) einen Titeranstieg von < 10 vor Impfung auf ≥ 40 nach Impfung oder bei einem Ausgangstitern von ≥ 10 einen mindestens 4-fachen Titeranstieg zeigten.

^{***} Seroprotektionsrate = Anteil der Geimpften mit einem HHT-Titer ≥ 40.

In der gepoolten Analyse der Immunogenitätsdaten fanden sich zwischen TIV und QIV keine Unterschiede in der SKR oder SPR für die 3 gemeinsamen Impfstämme (Evidenzqualität moderat bis niedrig), jedoch signifikante Unterschiede bezüglich der nicht in TIV enthaltenen B-Linie (Evidenzqualität niedrig bis sehr niedrig). Für die Victoria-Linie betrug die gepoolte SPR bzw. SKR nach QIV das 1,14-fache (95 % KI: 1,03–1,25) bzw. das 1,78-fache (95 % KI: 1,24–2,55) der entsprechenden Werte nach TIV-Yam. Für die Yamagata-Linie betrug die gepoolte SPR bzw. SKR nach QIV das 1,12-fache (95 % KI: 1,02–1,22) bzw. 2,11-fache (95 % KI: 1,51–2,95) der entsprechenden Werte nach TIV-Vic. In einer Subanalyse wurde die Immunogenität bei Personen > 60 Jahre (Daten aus 2 RCTs)^{15,18} analysiert. Auch in dieser Altersgruppe zeigte sich gegen die jeweils nicht in TIV enthaltene B-Linie eine signifikant bessere Immunogenität von QIV im Vergleich zu TIV. Bei der Bewertung der Evidenzqualität nach GRADE erfolgte eine Herabstufung, weil SPR und SKR nur Surrogatparameter für klinischen Schutz sind, s. GRADE-Profil 2 und 3 im Anhang.

Da in der Übersichtsarbeit von Moa et al. keine Studien mit Kindern eingeschlossen waren, führten wir eine eigene orientierende Literatursuche nach RCTs mit Einschluss von Kindern < 18 Jahren durch. Insgesamt wurden 9 RCTs^{21–29} identifiziert, in denen die Sicherheit und Immunogenität von QIV vs. TIV direkt miteinander verglichen wurden. In einer Studie fanden sich nach Impfung mit QIV statistisch signifikant häufiger lokale Schmerzen an der Injektionsstelle,²⁵ in allen anderen Studien fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Verträglichkeit von QIV vs. TIV. In keinem RCT zeigten sich signifikante Unterschiede der Immunogenität (SKR oder SPR) von QIV im Vergleich zu TIV bezüglich der gemeinsamen Influenzavirusstämme, hingegen war die Immunogenität von QIV hinsichtlich der nicht in TIV enthaltenen Influenzavirus B-Linie in allen 9 Studien signifikant überlegen.

Klinische Wirksamkeit von QIV vs. TIV

Mittels systematischer Suche nach systematischen Reviews und ergänzender orientierender Literatursuche nach Originalstudien wurden keine RCTs identifiziert, in denen die klinische Wirksamkeit von QIV direkt mit TIV verglichen wurde. Ein solches RCT stellt allerdings auch eine große Herausforderung dar, weil sich aussagekräftige Ergebnisse nur erzielen ließen, wenn im Beobachtungszeitraum beide Influenza A-Subtypen und beide Influenza B-Linien ausreichend zirkulieren würden. Die Effektivität der Impfstoffe hängt zudem nicht nur davon ab, ob die „richtigen“ Virus-Subtypen im Impfstoff enthalten sind, sondern auch von der antigenen Übereinstimmung der einzelnen Impfvirusstämme mit den tatsächlich zirkulierenden Influenzaviren, die sich durch Antigendrift von den Impfstämmen unterscheiden können. Eine vergleichende Bewertung der Impfeffektivität gegen die einzelnen Virus-Subtypen (einschließlich der in TIV nicht enthaltenen B-Linie) würde also voraussetzen,

dass die antigenen Übereinstimmung der Impfviren mit den zirkulierenden Influenzaviren für alle 4 Virussubtypen vergleichbar sein müsste. Dies ist in der Realität innerhalb einer oder weniger Saisons nicht zu erwarten.

Es wurde ein RCT identifiziert, in dem die Wirksamkeit von QIV gegen laborbestätigte Influenzainfektionen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (Hepatitis A-Impfung) bei 3- bis 8-jährigen Kindern bestimmt wurde.³⁰ Hier fand sich eine Effektivität von 59 % (95 % KI: 45–70 %). Die Effektivität gegen die einzelnen Subtypen lag in der per-Protokoll-Analyse für A/H1N1 bei 56 % (95 % KI: 21–75 %), für A/H3N2 bei 58 % (95 % KI: 29–75 %), für B-Victoria bei 47 % (95 % KI: 12–68 %) und für B-Yamagata bei 100 % (95 % KI: —–100 %).

Effektivität von TIV gegen die nicht enthaltene B-Linie (Kreuzprotektion)

Es ist unklar, ob bzw. wie gut TIV vor einer Erkrankung durch Influenzaviren der nicht in TIV enthaltenen B-Linie schützen kann. Ein möglicher Schutz gegen die nicht enthaltene Influenzavirus B-Linie wird als „Kreuzprotektion“ bezeichnet. Durch eine systematische Literatursuche wurden 2 systematische Reviews identifiziert, in denen die Effektivität von trivalenten Influenzaimpfstoffen (TIV und LAIV3) gegen laborbestätigte Influenzaerkrankungen detailliert analysiert wurde.^{31,32} Die 2012 und 2013 publizierten systematischen Reviews hatten eine vergleichbar hohe methodische Qualität (AMSTAR^{****}-Score 8/11 bzw. 10/11) und schlossen insgesamt 30³¹ bzw. 34 RCTs³² ein.

Sofern in den eingeschlossenen Studien berichtet, wurden Daten zur Effektivität von TIV gegen mit dem Impfvirus übereinstimmende im Vergleich zu nicht-übereinstimmenden zirkulierenden Influenzaviren extrahiert. Dabei wurde „Übereinstimmung der B-Linie“ von den Autoren der beiden Reviews unterschiedlich definiert. Eine gute Übereinstimmung (*matched strain*) wurde von DiazGranados et al.³¹ angenommen, wenn die Linie der zirkulierenden Influenza B-Viren der in TIV enthaltenen B-Linie entsprach. Bei Tricco et al.³² musste zusätzlich eine gute Antigen-Übereinstimmung anhand serologischer Kriterien vorliegen. Entsprechend definierten DiazGranados et al. eine Übereinstimmung als schlecht (*not-matched strain*), wenn die bei Influenzafällen nachgewiesenen Influenza B-Viren nicht zu der in TIV enthaltenen B-Linie gehörten. Tricco et al. definierten hingegen auch solche zirkulierenden Influenza B-Viren als *mismatch*, die zwar der B-Linie im TIV entsprachen, bei denen jedoch eine schlechte Antigen-Übereinstimmung bestand.

Die von DiazGranados et al. berichtete gepoolte Effektivität von TIV gegen Viren der nicht enthaltenen B-Linie (*not-matched strain*) lag bei 51 % (95 % KI: 32–64 %, n = 3 Studien), während die Effektivität bei Übereinstimmung der B-Linie bei sehr kleiner Fallzahl mit 86 % (95 % KI:

**** Mit der AMSTAR (Assessment of Multiple Systematic Reviews)-Checkliste wird die methodische Qualität von systematischen Reviews bewertet, wobei maximal 11 Punkte erreicht werden können.

Tabelle 2: Impfeffektivität von trivalenten inaktivierten Influenzaimpfstoffen (TIV) gegen Influenza B, in Abhängigkeit von der Übereinstimmung des im TIV enthaltenen Influenza B-Virus mit den bei Influenzafällen nachgewiesenen B-Viren. Gepoolte Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien aus den systematischen Reviews von DiazGranados et al.³¹ und Tricco et al.³²

DiazGranados, 2012 ⁺	51 (32–64), n = 3 Studien	86 (-17–98), n = 2 Studien
Tricco, 2013 [#]	46 (27–60), n = 8 Studien	77 (25–93), n = 4 Studien

⁺ Die Übereinstimmung wurde als „schlecht“ eingestuft, wenn die Linie der Influenza B-Fälle nicht der B-Linie im Impfstoff entsprach.

[#] Die Übereinstimmung wurde als „schlecht“ eingestuft, wenn die Linie der Influenza B-Fälle nicht der B-Linie im Impfstoff entsprach oder bei gleicher B-Linie eine schlechte Antigen-Übereinstimmung zwischen zirkulierenden und Impfviren bestand.

-17%–98%, n = 2 Studien) angegeben wurde (s. Tab. 2). Die Effektivität bei Analyse aller Impfstoffe (TIV und LAIV3) lag in Saisons mit fehlender Übereinstimmung bei 49% (95% KI: 32–61%, n = 7 Studien) und in Saisons mit Übereinstimmung bei 71% (95% KI: 52–82%, n = 6 Studien).

Tricco et al. berechneten die Effektivität von TIV bei fehlender bzw. schlechter Übereinstimmung (*mismatched influenza B strain*) mit 46% (95% KI: 27–60%, n = 8) und bei guter Übereinstimmung mit 77% (95% KI: 25–93%, n = 4). Wenn nur Studien von Erwachsenen berücksichtigt wurden, waren die Punktschätzer fast identisch, die Konfidenzintervalle aufgrund kleinerer Fallzahlen jedoch weiter (*mismatched B*: 52% [95% KI: 19–72%], *matched B*: 77% [95% KI: 18–94%]).

Zusammengefasst geben die systematischen Reviews Hinweise auf eine partielle Kreuzprotektion von TIV gegen die nicht im Impfstoff enthaltene Influenza B-Viruslinie. Allerdings könnte der in den Studien beobachtete Schutz gegen die nicht enthaltene B-Linie auch durch Influenzavirusinfektionen oder Influenzaimpfungen der Probanden in früheren Saisons erworben sein.³³ Molekulargenetische Untersuchungen von Influenzaviren der beiden B-Linien,^{34,35} serologische^{36–38} und klinische Studien^{39–41} liefern zur Frage der Kreuzprotektion keine einheitlichen Ergebnisse. Es erscheint wahrscheinlich, dass eine partielle Kreuzprotektion existiert, wobei diese aber nicht quantifiziert werden kann.

Je nach den Antigen-Eigenschaften der zirkulierenden Influenzaviren der nicht in TIV enthaltenen Influenzavirus B-Linie erscheinen zudem Schwankungen des Ausmaßes der Kreuzprotektion von Saison zu Saison möglich.

Transmissionsmodellierung

Mithilfe einer mathematischen Transmissionsmodellierung wurden die Effekte einer Impfstrategie mit QIV bzw. TIV verglichen. Hierzu wurde ein vom RKI entwickeltes und publiziertes Transmissionsmodell verwendet, mit dem bereits die voraussichtlichen Effekte einer generellen Influenzaimpfung von Kindern in Deutschland abgeschätzt wurden; für eine detaillierte Beschreibung des Transmissionsmodells siehe Weidemann et al.⁵

In dem Modell wurden zunächst die Influenzasaisons 2003/04–2013/14 (außer der Pandemiesaison 2009/10) anhand der tatsächlich in Deutschland beobachteten Daten einzeln nachgebildet. Als Grundlage dienten hierbei die Surveillancedaten der AGI und des NRZ für Influenza am RKI sowie aus der KV-Impfsurveillance ermittelte Impfquoten. Daten zur Vakzineeffektivität wurden internationalen Publikationen entnommen (s. Tab. 3).

Eine wichtige Frage für die Modellierung sind die Annahmen zur Transmissionsdynamik. Beim sogenannten *Massenwirkungsprinzip* wird davon ausgegangen, dass zwischen der Influenzainzidenz in der Bevölkerung und dem Infek-

Tabelle 3: Inputparameter für das Transmissionsmodell zur Nachbildung der tatsächlichen Influenzasaisons 2003/04–2013/14 (außer der Pandemiesaison 2009/10) in Deutschland, adaptiert nach Weidemann et al.⁵

Epidemiologische Daten zum Verlauf der jeweiligen Influenzasaison und zu altersspezifischen Konsultationsraten	AG Influenza (AGI) des Robert Koch-Instituts
Charakterisierung der zirkulierenden Influenzaviren, altersstratifiziert	NRZ für Influenza
Zielgruppen für die Influenzaimpfung	entsprechend den aktuellen STIKO-Empfehlungen
Influenzaimpfquoten, altersstratifiziert	KV-Impfsurveillance ⁴²
Effektivität der Influenzaimpfung, altersstratifiziert	ab 2008/09: Europäisches Programm zur Überwachung der Impfeffektivität, I-MOVE ⁴³ ; vorher Daten aus systematischen Reviews ^{44,45}
Bevölkerungsstruktur Deutschland	Bundesamt für Statistik ⁴⁶
Kontaktverhalten der Bevölkerung	POLYMOD-Matrix ⁴⁷

tionsrisiko für die Nicht-Infizierten eine lineare Beziehung besteht, d.h. eine Senkung der Inzidenz (beispielsweise durch ein Impfprogramm) bewirkt eine proportionale Senkung des Infektionsrisikos, unabhängig von der Höhe der Inzidenz. Im Unterschied dazu geht das sogenannte *phänomenologische Transmissionsmodell* von einem Sättigungseffekt aus, d.h. bei einer hohen Inzidenz hätte eine Senkung der Inzidenz um einen bestimmten Wert einen vergleichsweise geringeren Effekt auf das Infektionsrisiko der Nicht-Infizierten (da sie immer noch einem hohen Infektionsdruck ausgesetzt sind) als bei einer niedrigeren Inzidenz. Daraus ergeben sich unter Annahme des Massenwirkungsprinzips stärkere Herdenschutz-Effekte als unter Annahme des phänomenologischen Transmissionsmodells.

Die zu erwartenden Effekte eines Wechsels von TIV zu QIV in Deutschland wurden im Basisfall nach dem Massenwirkungsprinzip modelliert. Dies entspricht dem Vorgehen anderer international publizierter Modellierungen.⁶

Mit Hilfe des Modells wurde berechnet, wie viele Influenza-bedingte Arztkonsultationen und Hospitalisierungen zusätzlich hätten verhindert werden können, wenn in dem 10-jährigen Modellierungszeitraum QIV statt TIV verwendet worden wäre. Der zusätzliche Nutzen von QIV wird dadurch bestimmt, wie hoch der Anteil der nicht in TIV enthaltenen B-Linie an allen Influenzaerkrankungen ist. Zusätzlich hängt er davon ab, wie ausgeprägt die Kreuzprotektion von TIV gegen die nicht enthaltene B-Linie ist. Je höher die Kreuzprotektion ist, desto geringer ist der zusätzliche Nutzen von QIV. Da das Ausmaß der Kreuzprotektion wissenschaftlich nicht eindeutig geklärt ist, wurden zwei Szenarien mit folgenden Annahmen berechnet:

In Szenario 1 wurde angenommen, dass TIV gegen die nicht enthaltene B-Linie halb so gut wirksam ist wie gegen die enthaltene B-Linie. Diese Annahme beruht auf den oben beschriebenen Ergebnissen aus den systematischen Reviews von DiazGranados et al. und Tricco et al. In Szenario 2 wurde angenommen, dass keine Kreuzprotektion von TIV gegen die nicht enthaltene B-Linie besteht. Als Zielgröße wurde mit dem Modell die Anzahl der vermiedenen Influenza-bedingten Arztkonsultationen in verschiedenen Altersgruppen berechnet.

In einem zweiten Schritt wurde mittels der von der AGI erhobenen Hospitalisierungsquote die Anzahl der durch QIV zusätzlich verhinderbaren stationären Krankenhausbehandlungen (= Hospitalisierungen) geschätzt.^{7,48} Dabei werden allerdings nur die Krankenhausaufnahmen berücksichtigt, die von den am AGI-Sentinel teilnehmenden Haus- und Kinderärzten veranlasst wurden bzw. diesen Ärzten zeitnah zur Kenntnis gekommen sind und der AGI gemeldet wurden. Es handelt sich somit um eine Unterschätzung der tatsächlich auftretenden stationären Behandlungsfälle, weil Krankenhausaufnahmen über Notfallambulanzen und ärztlichen Notdienst nur teilweise erfasst werden. Die von der AGI ermittelte Hospitalisierungsquote ist in den Altersgruppen der 5- bis 14- und 15- bis 35-Jährigen mit 0,2% am niedrigsten und bei den über 60-Jährigen mit 1,7% am höchsten; das bedeutet beispielsweise, dass mindestens 1,7% der über 60-Jährigen, die wegen einer Influenzaerkrankung einen Arzt aufsuchen, in ein Krankenhaus eingewiesen werden. Trotz deutlicher Schwankungen der saisonalen Influenzawellen hinsichtlich der absoluten Anzahl der Arztkonsultationen und Hospitalisierungen scheint es sich bei der Hospitalisierungsquote um einen relativ stabilen Wert zu handeln.⁴⁸ Virustypspezifische Hospitalisierungsquoten sind allerdings nicht verfügbar. Da es keine belastbaren Daten zur Inzidenz von Influenza-bedingten Todesfällen gibt und grundsätzlich von einer erheblichen Untererfassung auszugehen ist (beispielsweise, weil die erfasste Todesursache ein Myokardinfarkt oder eine bakterielle Pneumonie ist, die als Komplikation einer nicht dokumentierten Influenza aufgetreten ist),⁷ wurde auf eine Abschätzung von verhinderbaren Todesfällen verzichtet.

Tabelle 4: Modellerte Anzahl der durch die Impfung mit QIV statt TIV pro Saison zusätzlich verhinderbaren Influenza-bedingten Arztkonsultationen und Hospitalisierungen in Deutschland, Mittelwert der Saisons 2003/04 – 2013/14 (ohne die pandemische Saison 2009/10)

Massenwirkungsprinzip				
Mit Kreuzprotektion §	4.187.550	1.347.200	182.257	844
Ohne Kreuzprotektion	4.393.744	1.141.300	388.451	1.863
Phänomenologische Transmissionsdynamik				
Mit Kreuzprotektion §	4.379.728	410.282	53.477	340
Ohne Kreuzprotektion	4.434.582	355.428	108.332	690

Unter Berücksichtigung der tatsächlichen Impfquoten (nahezu ausschließlich mit TIV)

* Unterschätzung der tatsächlichen Zahlen aufgrund der Erhebungsmethode – s. Erläuterung im Text.

§ Annahme, dass die Impfeffektivität von TIV gegen die im Impfstoff nicht enthaltene B-Linie halb so hoch ist wie gegen die enthaltene B-Linie

Ergebnisse der Transmissionsmodellierung

Mit dem Transmissionsmodell konnten die Influenzasaisons 2003/04–2013/14 hinsichtlich Stärke der Welle, dem zeitlichen Verlauf, Anteil und zeitlichem Auftreten der verschiedenen Influenzavirussubtypen und altersspezifische Infektionsraten gut den tatsächlich beobachteten Influenzawellen nachgebildet werden.⁵

Die Ergebnisse der Modellierung (s. Tab. 4) zeigen, dass im Durchschnitt der 10 Saisons von 2003/04–2013/14 die Verwendung von QIV statt TIV in Szenario 1 (mit partieller Kreuzprotektion) pro Saison ca. 182.000 Arztkonsultationen und 844 Hospitalisierungen verhindert hätte. In Szenario 2 (ohne Kreuzprotektion) wären es ca. 388.000 Arztkonsultationen und 1.863 Hospitalisierungen pro Saison gewesen.

Unter der sehr konservativen Annahme einer phänomenologischen Transmissionsdynamik ergeben sich Werte von rund 53.500–108.300 (mit bzw. ohne Kreuzprotektion) zusätzlich verhinderbaren Arztkonsultationen und rund 340–690 (mit bzw. ohne Kreuzprotektion) zusätzlich verhinderbaren Hospitalisierungen pro Saison.

Die Anzahl der zusätzlich durch QIV verhinderbaren Influenza-bedingten Arztkonsultationen schwankte zwischen den Saisons sehr stark. So wären beispielsweise in der Saison 2003/04, in der fast ausschließlich Influenza A/H3N2 zirkulierte (s. Tab. 1), durch QIV im Vergleich zu TIV praktisch keine Influenza-bedingten Arztkonsultationen zusätzlich verhindert worden. In der Saison 2007/08 hingegen, in der fast die Hälfte aller Influenzaerkrankungen durch Viren der nicht in TIV enthaltenen B-Linie verursacht wurden, wären durch QIV schätzungsweise 393.000 (mit Kreuzprotektion) bzw. 797.000 (ohne Kreuzprotektion) Influenza-bedingte Arztkonsultationen zusätzlich verhindert worden, was 9 % bzw. 16 % aller Influenza-bedingten Arztkonsultationen in dieser Saison entspricht.

Da nicht alle an Influenza erkrankten Personen auch einen Arzt konsultieren, wäre die Anzahl der durch QIV verhinderten Influenza-Erkrankungen deutlich höher. Auf der Grundlage von Berechnungen aus dem Internet-basierten „GrippeWeb“, dem deutschen Surveillancesystem zur Er-

fassung Influenza-typischer Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung⁴⁹ wird angenommen, dass ca. 45 % der 0–4-Jährigen und ca. 37 % der ≥ 5-Jährigen im Falle einer Influenza-ähnlichen Erkrankung (*influenza-like illness, ILI*) tatsächlich einen Arzt konsultieren. Das würde bedeuten, dass die Anzahl der durch QIV zusätzlich verhinderten Influenza-Erkrankungen um den Faktor 2–3 höher liegt, als die Anzahl der durch QIV verhinderten Arztkonsultationen.

Die Anzahl der durch QIV verhinderbaren Hospitalisierungen wird auf durchschnittlich 844–1.863 pro Saison geschätzt, davon 437–1.004 bei Menschen ab 60 Jahren (s. Tab. 5). Die Zahlen in Tabelle 4 und 5 gelten für die realen, eher schlechten Impfquoten in Deutschland. In den untersuchten Saisons 2003/04–2013/14 lagen die Impfquoten bei den ≥ 60-Jährigen im Bereich von ca. 40 %–55 %. Durch eine Steigerung der Impfquoten könnten deutlich mehr Fälle verhindert werden.

Number needed to vaccinate (NNV)

Als *number needed to vaccinate* (NNV) bezeichnet man die Zahl der Personen, die geimpft werden müssen, um rechnerisch einen Fall zu verhindern. Die NNV ist also der Quotient aus der Zahl der geimpften Personen und der Zahl der dadurch verhinderten Fälle. Die NNV ist umso kleiner, je höher die Impfeffektivität und je höher die Inzidenz der Zielkrankheit ist.

Auf Basis der Modellierung der 10 Influenzasaisons (2003–2014) in Deutschland nach dem Massenwirkungsprinzip ergibt sich für die Impfung mit TIV eine NNV von 13 zur Verhinderung einer Influenza-bedingten Arztkonsultation. Durch den Wechsel von TIV zu QIV können bei konstanter Zahl geimpfter Personen mehr Fälle verhindert werden. Dadurch sinkt die NNV auf 10 (ohne Kreuzprotektion) bzw. 11 (unter Annahme einer partiellen Kreuzprotektion). Die Modellierung unter Annahme einer phänomenologischen Transmissionsdynamik geht von einem geringeren Herdenschutzeffekt aus. Dadurch ergibt sich eine höhere NNV von 37 für die Impfung mit TIV.⁵ Durch den Wechsel von TIV zu QIV würde die NNV auf 29 (ohne Kreuzprotektion) bzw. 33 (unter Annahme einer partiellen Kreuzprotektion) sinken.

Tabelle 5: Geschätzte Anzahl der durch die Impfung mit QIV statt TIV pro Saison zusätzlich verhinderbaren Hospitalisierungen in verschiedenen Altersgruppen in Deutschland, Mittelwert der Saisons 2003/04–2013/14 (ohne die pandemische Saison 2009/10)

Tabelle 5: Geschätzte Anzahl der durch die Impfung mit QIV statt TIV pro Saison zusätzlich verhinderbaren Hospitalisierungen in verschiedenen Altersgruppen in Deutschland, Mittelwert der Saisons 2003/04–2013/14 (ohne die pandemische Saison 2009/10)			
Altersgruppe	Impfquote (%)	Arztkonsultationen	Hospitalisierungen
0–4	0,5	45	95
5–14	0,2	84	175
15–34	0,2	76	160
35–59	0,3	202	430
≥ 60	1,7	437	1.004
gesamt		844	1.863

⁵ Annahme, dass die Impfeffektivität gegen die nicht in TIV enthaltene B-Linie halb so gut ist wie gegen die enthaltene B-Linie

Gesundheitsökonomische Bewertung

In einer 2017 publizierten systematischen Übersichtsarbeit⁶ wurden 16 Studien identifiziert, die den voraussichtlichen gesundheitsökonomischen Effekt eines Wechsels von TIV zu QIV in verschiedenen Industrieländern abschätzten. Die meisten Studien legen nahe, dass der Wechsel sowohl aus Public-Health-Sicht als auch aus ökonomischer Sicht einen Nutzen hat. Zwischen den einzelnen Studien gab es jedoch erhebliche Unterschiede in Bezug auf die Zahl der zusätzlich verhinderbaren Krankheitsfälle und bei den Resultaten der Kosten-Effektivitätsanalysen. Die Parameter mit dem größten Einfluss auf die Kosteneffektivität waren der Preisunterschied zwischen TIV und QIV, die Annahmen in Bezug auf den Grad der Kreuzprotektion von TIV, die Verteilung zwischen Influenza A und Influenza B in einer Saison, und wie gut der Match des im TIV enthaltenen B-Impfvirus mit dem zirkulierenden B-Stamm ist.

Zwei der identifizierten gesundheitsökonomischen Evaluationen haben spezifisch die Situation in Deutschland untersucht. Beide Evaluationen wurden von Impfstoffherstellern finanziert. Es handelt sich um eine von GSK finanzierte Analyse von Dolk et al.⁵⁰, die auf einer transmissionsdynamischen epidemiologischen Modellierung von Eichner et al.⁵¹ aufbaut (ebenfalls von GSK finanziert). Die von Mitarbeitern von Sanofi Pasteur MSD erstellte Analyse⁵² beruht auf einer statischen Modellierung. Dadurch können Herdenschutzeffekte der Impfung nicht berücksichtigt werden, was bei Influenza mit Sicherheit zu einer Unterschätzung der verhinderbaren Fälle führt.

Dolk et al. gehen unter der Annahme einer Kreuzprotektion vom 0,6-fachen der Impfeffektivität gegen die homologe B-Linie davon aus, dass durch den Wechsel von TIV zu QIV jährlich durchschnittlich 276.506 Influenzaerkrankungen verhindert werden. Dadurch ließen sich 112.183 Arztkonsultationen und 5.690 stationäre Behandlungen verhindern. Die Zahl der von Dolk et al. erwarteten verhinderten Arztkonsultationen entspricht ungefähr dem Mittelwert der Ergebnisse der RKI-eigenen Modellierung mit Transmissionsdynamik nach dem Massenwirkungsprinzip bzw. dem phänomenologischen Prinzip. Dolk et al. gehen jedoch von einer deutlich höheren Hospitalisierungsquote aus. Daraus ergeben sich 5.690 verhinderbare Hospitalisierungen pro Jahr, also fast dreimal so viele, wie vom RKI auf Basis der Sentinelerhebung der AGI geschätzt. Zumindest teilweise lässt sich dieser Unterschied dadurch erklären, dass die AGI die Zahl der Hospitalisierungen aufgrund ihrer Erhebungsmethode unterschätzt.

Eine unabhängige gesundheitsökonomische Evaluation für Deutschland liegt nicht vor.

Implementierung der geänderten Impfempfehlung

Die Anwendung von QIV anstelle des bisher überwiegend verwendeten TIV führt zu keinen Änderungen in der praktischen Durchführung der Impfung und ist somit problemlos möglich. Die STIKO geht davon aus, dass die Umstel-

lung von TIV zu QIV trotz einer leicht erhöhten Rate von lokalen UAWs bei QIV nicht zu sinkenden Impfquoten in Deutschland führen wird. Aufgrund der öffentlichen Diskussion über die unterschiedlichen Influenzaimpfstoffe und ihre begrenzte Wirksamkeit könnte eine Umstellung auf QIV als Impfstoff mit einem breiteren Wirksamkeitsspektrum sogar zu einer besseren Akzeptanz der Influenzaimpfung führen.

Abschließende Beurteilung

Aufgrund der vorliegenden Daten kommt die STIKO zu dem Schluss, dass QIV in Saisons, in denen Influenzaviren der nicht in TIV enthaltenen Influenza B-Virus Linie [ko-]zirkulieren, einen besseren Schutz vor einer Influenzaerkrankung bietet als TIV. Gemäß der Modellierung nach dem Massenwirkungsprinzip (Basisfall) können durch die Impfung mit QIV statt TIV trotz der niedrigen Impfquoten in Deutschland pro Saison durchschnittlich ca. 182.000 (bei Annahme einer partiellen Kreuzprotektion durch TIV) bzw. ca. 388.000 Arztkonsultationen (ohne Annahme einer Kreuzprotektion) verhindert werden. In einer Sensitivitätsanalyse mit konservativeren Annahmen zum Herdenschutz (phänomenologische Transmissionsdynamik) ergeben sich Zahlen von 53.500 bzw. 108.300 verhinderten Arztkonsultationen pro Saison. Das Ergebnis einer von Dolk et al.⁵⁰ publizierten dynamischen Modellierung für Deutschland von 112.200 verhinderten Arztkonsultationen entspricht ungefähr dem Mittelwert aus beiden Szenarien unter Annahme einer partiellen Kreuzprotektion.

Die Zahl der verhinderbaren stationären Behandlungsfälle ist schwierig einzuschätzen, weil die von der AG Influenza des RKI ermittelten Zahlen aufgrund der Erhebungsmethode nur eine Teilerfassung der tatsächlichen Krankenhausaufnahmen darstellen. Es ist von mindestens 1.000 verhinderbaren Hospitalisierungen pro Saison auszugehen, höchstwahrscheinlich mehr. Dolk et al. gehen von 5.690 verhinderbaren Hospitalisierungen pro Saison aus. In einer Saison mit einem hohen Anteil von Erkrankungen durch Viren der nicht in TIV enthaltenen B-Linie können sich die genannten Zahlen verdoppeln. Etwa die Hälfte der verhinderbaren Hospitalisierungen betrifft Menschen ab dem Alter von 60 Jahren.

Neben der Influenza A stellt auch die Influenza B eine bedeutende Krankheitslast dar, wobei nie mit Sicherheit vorhergesagt werden kann, in welchem Ausmaß die im jeweiligen saisonalen TIV enthaltene Influenza B-Viruslinie und die nicht-enthaltene B-Linie in der Saison zirkulieren werden. Hinweise auf eine verminderte Wirksamkeit von QIV im Vergleich zu TIV gibt es nicht.

Deshalb empfiehlt die STIKO, die Impfung gegen saisonale Influenza mit einem quadrivalenten inaktivierten Influenza impfstoff (QIV) vorzunehmen. Kinder und Jugendliche im Alter von 2–17 Jahren können mit QIV oder mit dem ebenfalls quadrivalenten attenuierten Influenzalebendimpfstoff (LAIV4) zur nasalen Applikation geimpft werden.

Zusätzlich weist die STIKO darauf hin, dass eine Steigerung der Impfquoten gegen Influenza in Deutschland dringend notwendig ist. Ebenso muss die Forschung zur Entwicklung besserer und breiter wirksamer Impfstoffe weiter vorangetrieben werden.

Literatur

- World Health Organization (WHO): Influenza vaccine viruses and reagents. 2016. www.who.int/influenza/vaccines/virus/en/. (Zugriff am 6.12.2016)
- Belongia EA, Simpson MD, King JP, et al.: Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. *Lancet Infect Dis* 2016;16:942–51
- Ständige Impfkommission: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut – 2017/2018. *Epid Bull* 2017;34:333–80. DOI 10.17886/EpiBull-2017-044
- Ständige Impfkommission (STIKO): Standardvorgehensweise (SOP) der Ständigen Impfkommission (STIKO) für die systematische Entwicklung von Impfeempfehlungen. Version 3.0. Zugriff am 6.12.2016 unter www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Aufgaben_Methoden/SOP.pdf?__blob=publicationFile. 2016
- Weidemann F, Remschmidt C, Buda S, Buchholz U, Ultsch B, Wichmann O: Is the impact of childhood influenza vaccination less than expected: a transmission modelling study. *BMC Infect Dis* 2017;17:258
- de Boer P, van Maanen B, Damm O, et al.: A systematic review of the health economic consequences of quadrivalent influenza vaccination. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2017;17:249–65
- Robert Koch Institut: Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland, Saison 2015/16. Berlin 2016
- Robert Koch Institut: Aktualisierung der der Influenza zugeschriebenen Mortalität, bis einschließlich der Saison 2012/2013. *Epid Bull* 2015;3:17–20
- an der Heiden M, Buchholz U: Estimation of influenza-attributable medically attended acute respiratory illness by influenza type/subtype and age, Germany, 2001/2–2014/15. *Influenza Other Respir Viruses* 2017;11:110–21
- Ambrose CS, Levin MJ: The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Hum Vaccin Immunother* 2012;8:81–8
- Moa AM, Muscatello DJ, Turner RM, MacIntyre CR: Epidemiology of influenza B in Australia: 2001–2014 influenza seasons. *Influenza Other Respir Viruses* 2017;11:102–9
- Mosnier A, Caini S, Daviaud I, et al.: Ten influenza seasons in France: distribution and timing of influenza A and B circulation, 2003–2013. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 357.
- Public Health Agency of Canada: An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI). Literature Review on Quadrivalent Influenza Vaccines. 2014. <http://publications.gc.ca/site/eng/469075/publication.html>. (Zugriff am 1.1.2017)
- Moa AM, Chughtai AA, Muscatello DJ, Turner RM, MacIntyre CR: Immunogenicity and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine in adults: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Vaccine* 2016;34:4092–4102
- Beran J, Peeters M, Dewe W, Raupachova J, Hobzova L, Devaster JM: Immunogenicity and safety of quadrivalent versus trivalent inactivated influenza vaccine: a randomized, controlled trial in adults. *BMC Infect Dis* 2013;13:224
- Greenberg DP, Robertson CA, Noss MJ, Blatter MM, Biedenbender R, Decker MD: Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine compared to licensed trivalent inactivated influenza vaccines in adults. *Vaccine* 2013;31:770–6
- Kieninger D, Sheldon E, Lin WY, et al.: Immunogenicity, reactogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine: a phase III, randomized trial in adults aged ≥ 18 years. *BMC Infect Dis* 2013;13:343
- Pepin S, Donazzolo Y, Jambrecina A, Salamand C, Saville M: Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in adults. *Vaccine* 2013;31:5572–8
- Tinoco JC, Pavia-Ruz N, Cruz-Valdez A, et al.: Immunogenicity, reactogenicity, and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine in healthy adults aged ≥ 18 years: a phase III, randomized trial. *Vaccine* 2014;32:1480–7
- Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al.: The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928
- Cadorna-Carlos JB, Nolan T, Borja-Tabora CF, et al.: Safety, immunogenicity, and lot-to-lot consistency of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children, adolescents, and adults: A randomized, controlled, phase III trial. *Vaccine* 2015;33:2485–92
- Domachowski JB, Pankow-Culot H, Bautista M, et al.: A randomized trial of candidate inactivated quadrivalent influenza vaccine versus trivalent influenza vaccines in children aged 3–17 years. *J Infect Dis* 2013;207:1878–87
- Greenberg DP, Robertson CA, Landolfi VA, Bhaumik A, Senders SD, Decker MD: Safety and immunogenicity of an inactivated quadrivalent influenza vaccine in children 6 months through 8 years of age. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:630–6
- Hartvickson R, Cruz M, Ervin J, et al.: Non-inferiority of mammalian cell-derived quadrivalent subunit influenza virus vaccines compared to trivalent subunit influenza virus vaccines in healthy children: a phase III randomized, multicenter, double-blind clinical trial. *Int J Infect Dis* 2015;41:65–72
- Langley JM, Carmona Martinez A, Chatterjee A, et al.: Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate: a phase III randomized controlled trial in children. *J Infect Dis* 2013;208:544–53
- Langley JM, Wang L, Aggarwal N, et al.: Immunogenicity and Reactogenicity of an Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine Administered Intramuscularly to Children 6 to 35 Months of Age in 2012–2013: A Randomized, Double-Blind, Controlled, Multicenter, Multicountry, Clinical Trial. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2015;4:242–51
- Pepin S, Szymanski H, Rochin Kobashi IA, et al.: Safety and immunogenicity of an intramuscular quadrivalent influenza vaccine in children 3 to 8 y of age: A phase III randomized controlled study. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12:3072–8
- Rodriguez Weber MA, Claeys C, Aranza Doniz C, et al.: Immunogenicity and safety of inactivated quadrivalent and trivalent influenza vaccines in children 18–47 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:1262–9
- Wang L, Chandrasekaran V, Domachowski JB, Li P, Innis BL, Jain VK: Immunogenicity and Safety of an Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine in US Children 6–35 Months of Age During 2013–2014: Results From A Phase II Randomized Trial. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2016;5:170–9
- Jain VK, Rivera L, Zaman K, et al.: Vaccine for prevention of mild and moderate-to-severe influenza in children. *N Engl J Med* 2013;369:2481–91
- DiazGranados CA, Denis M, Plotkin S: Seasonal influenza vaccine efficacy and its determinants in children and non-elderly adults: a systematic review with meta-analyses of controlled trials. *Vaccine* 2012;31:49–57
- Tricco AC, Chit A, Soobiah C, et al.: Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2013;11:153
- Emborg HD, Krause TG, Nielsen L, et al.: Influenza vaccine effectiveness in adults 65 years and older, Denmark, 2015/16 – a rapid epidemiological and virological assessment. *Euro Surveill* 2016;21
- Lin YP, Gregory V, Bennett M, Hay A: Recent changes among human influenza viruses. *Virus Res* 2004;103:47–52
- Shaw MW, Xu X, Li Y, et al.: Reappearance and global spread of variants of influenza B/Victoria/2/87 lineage viruses in the 2000–2001 and 2001–2002 seasons. *Virology* 2002;303:1–8
- Levandowski RA, Gross PA, Weksler M, Staton E, Williams MS, Bonelli J: Cross-reactive antibodies induced by a monovalent influenza B virus vaccine. *J Clin Microbiol* 1991;29:1530–2

37. Levandowski RA, Regnery HL, Staton E, Burgess BG, Williams MS, Groothuis JR: Antibody responses to influenza B viruses in immunologically unprimed children. *Pediatrics* 1991;88:1031–6
38. Skowronski DM, Hottes TS, De Serres G, et al.: Influenza Beta/Victoria antigen induces strong recall of Beta/Yamagata but lower Beta/Victoria response in children primed with two doses of Beta/Yamagata. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:833–9
39. Chiu SS, Feng S, Chan KH, et al.: Hospital-based vaccine effectiveness against influenza B lineages, Hong Kong, 2009–14. *Vaccine* 2016;34:2164–9
40. Ohmit SE, Thompson MG, Petrie JG, et al.: Influenza vaccine effectiveness in the 2011–2012 season: protection against each circulating virus and the effect of prior vaccination on estimates. *Clin Infect Dis* 2014;58:319–27
41. Skowronski DM, Janjua NZ, Sabaiduc S, et al.: Influenza A/subtype and B/lineage effectiveness estimates for the 2011–2012 trivalent vaccine: cross-season and cross-lineage protection with unchanged vaccine. *J Infect Dis* 2014;210:126–37
42. Rieck T, Feig M, Eckmanns T, Benzler J, Siedler A, Wichmann O: Vaccination coverage among children in Germany estimated by analysis of health insurance claims data. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10:476–84
43. Kissling E, Valenciano M, Falcao J, et al.: "I-MOVE" towards monitoring seasonal and pandemic influenza vaccine effectiveness: lessons learnt from a pilot multi-centric case-control study in Europe, 2008–9. *Euro Surveill* 2009;14
44. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Rivetti A, Bawazeer GA, Al-Ansary LA, Ferretti E: Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD001269
45. Jefferson T, Rivetti A, Harnden A, Di Pietrantonj C, Demicheli V: Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD004879
46. Statistisches Bundesamt: GENESIS Online Datenbank, <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>
47. Mossong J, Hens N, Jit M, et al.: Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLoS Med* 2008;5:e74
48. Robert Koch Institut: Die Arbeitsgemeinschaft Influenza als zentrales Instrument im Gesamtkonzept der Influenzaüberwachung in Deutschland. *Epid Bull* 2014;40:391–396
49. Bayer C, Remschmidt C, an der Heiden M, et al.: Internet-based syndromic monitoring of acute respiratory illness in the general population of Germany, weeks 35/2011 to 34/2012. *Euro Surveill* 2014;19
50. Dolk C, Eichner M, Welte R, et al.: Cost-Utility of Quadrivalent Versus Trivalent Influenza Vaccine in Germany, Using an Individual-Based Dynamic Transmission Model. *Pharmacoeconomics* 2016;34:1299–308
51. Eichner M, Schwehm M, Hain J, et al.: 4Flu – an individual based simulation tool to study the effects of quadrivalent vaccination on seasonal influenza in Germany. *BMC Infect Dis* 2014;14:365
52. Uhart M, Bricout H, Clay E, Llargeron N: Public health and economic impact of seasonal influenza vaccination with quadrivalent influenza vaccines compared to trivalent influenza vaccines in Europe. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2016;12:2259–68

■ AG Influenza der Ständigen Impfkommision (STIKO): Dr. Gerhard Falkenhorst¹, Dr. Cornelius Remschmidt¹, Dr. Felix Weidemann¹, PD Dr. Ole Wichmann¹, Prof. Dr. Edeltraut Garbe², Dr. Thomas Ledig², Dr. Martin Terhardt², Prof. Dr. Dr. Sabine Wicker², Prof. Dr. Fred Zepp², Prof. Dr. Thomas Mertens²

¹ Robert Koch-Institut, Fachgebiet Impfprävention

² Mitglied der STIKO

■ Vorgeschlagene Zitierweise:
AG Influenza der Ständigen Impfkommision (STIKO): Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung des quadrivalenten saisonalen Influenza-impfstoffs.

Epid Bull 2018;2:19–28 | DOI 10.17886/EpiBull-2018-002

Anhang

GRADE-Profil 1: Lokale und systemische Nebenwirkungen 0–7 Tage nach Impfung, QIV vs. TIV
(TIV = kombinierte Daten für TIV mit B/Victoria- oder B/Yamagata-Linie)

3	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	706/1410	429/934	RR 1.16 (0.96 to 1.4)	–	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	536/1410	328/934	RR 1.07 (0.95 to 1.2)	–	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
4	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	3966/9077	978/2529	RR 1.18 (1.03 to 1.35)	–	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

QIV = quadrivalent inactivated influenza vaccine TIV = trivalent inactivated influenza vaccine

¹ Unexplained heterogeneity

GRADE-Profil 2: Schutzwirkung von QIV vs. TIV gegen Influenza (Surrogatparameter Serokonversionsraten am Tag 21 nach Impfung)

5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	no serious imprecision	none	2481/3463	801/1160	RR 1.01 (0.97 to 1.06)	–	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	no serious imprecision	none	2422/3359	702/983	RR 1.00 (0.93 to 1.07)	–	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
5	randomised trials	no serious risk of bias	serious ²	serious ¹	no serious imprecision	none	2370/3463	775/1160	RR 0.98 (0.89 to 1.08)	–	⊕⊕⊕O LOW	CRITICAL
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	no serious imprecision	none	2307/3359	676/983	RR 0.99 (0.93 to 1.04)	–	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
4	randomised trials	no serious risk of bias	serious ²	serious ¹	no serious imprecision	none	1924/3359	376/983	RR 1.78 (1.24 to 2.55)	–	⊕⊕⊕O LOW	CRITICAL
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	no serious imprecision	none	1984/3463	633/1160	RR 1.05 (0.99 to 1.12)	–	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
5	randomised trials	no serious risk of bias	serious ²	serious ¹	no serious imprecision	none	2186/3463	436/1160	RR 2.11 (1.51 to 2.95)	–	⊕⊕⊕O LOW	CRITICAL
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	no serious imprecision	none	2107/3359	563/983	RR 1.08 (0.99 to 1.18)	–	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

QIV = quadrivalent inactivated influenza vaccine TIV = trivalent inactivated influenza vaccine

¹ Seroconversion rates are surrogate parameters for clinical protection

² Unexplained heterogeneity

GRADE-Profil 3: Schutzwirkung von QIV vs. TIV gegen Influenza (Surrogatparameter Seroprotektionsraten am Tag 21 nach Impfung)

5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	no serious imprecision	none	3197/3471	1064/1163	RR 1.00 (0.98 to 1.02)	–	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	no serious imprecision	none	3101/3367	910/987	RR 1.00 (0.98 to 1.02)	–	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	no serious imprecision	none	3326/3470	1117/1163	RR 1.00 (0.99 to 1.01)	–	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	no serious imprecision	none	3225/3366	945/987	RR 1.00 (0.97 to 1.02)	–	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
4	randomised trials	no serious risk of bias	serious ²	serious ¹	serious ³	none	3296/3367	871/987	RR 1.14 (1.03 to 1.25)	–	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	CRITICAL
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	no serious imprecision	none	3397/3471	1122/1163	RR 1.00 (0.99 to 1.01)	–	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
5	randomised trials	no serious risk of bias	serious ²	serious ¹	serious ³	none	3436/3471	1055/1163	RR 1.12 (1.02 to 1.22)	–	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	CRITICAL
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	no serious imprecision	none	3334/3367	969/987	RR 1.00 (0.99 to 1.00)	–	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL

QIV = quadrivalent inactivated influenza vaccine TIV = trivalent inactivated influenza vaccine

¹ Seroprotection rates are surrogate parameters for clinical protection

² Unexplained heterogeneity

³ Lower confidence limit close to null effect