

Zur Schätzung der Schutzwirkung der Influenzaimpfung aus Surveillancedaten

Aufgrund der hohen Variabilität der Influenzaviren passt man die Antigene im Impfstoff an die zirkulierenden Viren an, was eine sich fast jährlich ändernde Impfstoffzusammensetzung bedeutet [1, 2]. Die Schutzwirkung wird somit insbesondere von der Übereinstimmung zwischen den Antigenen im Impfstoff und den Antigenen der aktuell zirkulierenden Viren bestimmt. Berücksichtigt man dieses Wechselspiel für die 3 derzeit epidemiologisch bedeutsamen Influenzatyphen und -subtypen [Typ A mit den Subtypen A(H1N1) und A(H3N2) sowie Typ B] wird deutlich, dass die Schutzwirkung in jeder Saison und auch im zeitlichen Verlauf einer Saison variieren kann.

Mit heutigen Methoden kann auf Basis serologischer und molekularbiologischer Untersuchungen eine Einschätzung zur Übereinstimmung der Oberflächenantigene zwischen dem Vakzinivirus und dem zirkulierenden Virus gegeben werden. Die Immunabwehr gegen Influenza ist aber komplex, d. h., es lässt sich mit Laboruntersuchungen zur Übereinstimmung der Oberflächenantigene (z. B. anhand der Hämagglutinin-Inhibition) die tatsächliche Schutzwirkung nicht befriedigend ableiten [3, 4]. Die Schutzrate wird daher idealerweise mit einer kontrollierten prospektiven Studie an einer ausreichend großen Population ermittelt, wobei die Endpunkte (z. B. Infektion, Erkrankung) möglichst eindeutig definiert sind [5, 6, 7]. Zusätzlich werden auch weniger aufwändige Beobachtungsstudien eingesetzt. Hierzu zählen Ausbruchsuntersuchungen, Fall-Kontroll-Studien, retrospek-

tive Kohortenstudien und die sog. Screeningmethode [5, 7, 8].

Zur Schutzrate der Influenzaimpfung liegen Daten aus unterschiedlichen sporadischen Untersuchungen in einzelnen Winterhalbjahren vor. Die Methoden, Endpunkte, Studienpopulationen und das Studiendesign zur Gewinnung dieser Daten sind meist recht unterschiedlich, was ihre Vergleichbarkeit stark einschränkt [9, 10, 11, 12, 13]. Daher wird zunehmend eine Abschätzung der Schutzrate aus Surveillancedaten diskutiert [5, 7] und für die Influenzaimpfung erwogen. Damit wären zeitnahe und vergleichbare Schätzungen über mehrere Saisons möglich [14, 15, 16, 17].

Zur Bestimmung der Schutzrate wird dabei üblicherweise das Verhältnis nicht geimpfter zu geimpften Personen bei den Fällen (proportion of cases vaccinated, PCV) in Relation zum Verhältnis der nicht geimpften zu den geimpften Personen in einer Kontrollpopulation (proportion of population vaccinated, PPV) bestimmt. Die Schutzrate wird als 1–Odds Ratio abgeleitet [5, 6, 18]. Die Fälle mit Angaben zum Impfstatus werden aus der Surveillance ermittelt, während die Impfquote in der Kontrollpopulation (PPV) durch verschiedene Ansätze bestimmt werden kann, wie z. B. durch einen (Telefon- oder Cluster-)Survey, über gematchte und ungematchte Kontrollen bzw. über den Impfstoffverbrauch in der Gesamtbevölkerung [19, 20, 21]. Kritisch für die Ermittlung der Schutzrate sind insbesondere die Ermittlung der Suszeptibilität für eine Infekti-

on, des Impfstatus und Erkrankungsstatus in der Studienpopulation sowie die Vergleichbarkeit und Repräsentativität der Stichproben [5, 7, 8].

Meist wird für Influenza vereinfachend eine allgemeine Empfänglichkeit angenommen. Die Schutzrate wird überwiegend nur unter Berücksichtigung der aktuellen saisonalen Impfung betrachtet. Eine rein klinische Diagnose ist für Influenza kaum möglich, und Ergebnisse der in Laboren untersuchten Abstriche von Erkrankten können die Diagnosesicherheit erheblich verbessern [22]. Je nach Sensitivität und Spezifität der hierfür verwendeten Nachweismethode sind aber auch bei vorliegenden Laborergebnissen Missklassifikationen möglich. Da es sich um eingesandte Abstriche unterschiedlicher Qualität handelt, ist zu erwarten, dass die Feldsensitivität und Feldspezifität des Nachweisverfahrens geringer ist als unter kontrollierten Bedingungen im Vergleich mit einem Goldstandard. Es ist dabei nicht auszuschließen, dass die Sensitivität möglicherweise auch für geimpfte und ungeimpfte Personen unterschiedlich ist (z. B. ist bei serologischen Nachweisen zu beachten, dass ein 4facher Titeranstieg bei Geimpften mit hohem Ausgangstiter nach einer Infektion weniger wahrscheinlich ist, als bei einem Ungeimpften mit niedrigem Ausgangstiter).

Die Vergleichbarkeit und Repräsentativität der Stichproben sind auch bei den Schätzungen aus Surveillancedaten problematisch: Unterschiede der Fallstichprobe (PCV) zur Kontrollpopulation (PPV) oder zu den gewählten Kontrollstichpro-

ben oder die Repräsentativität der untersuchten Patienten in Bezug auf die Bevölkerung sind kritische Parameter. Insbesondere ist bei der Verwendung von Surveillance- und Daten zu beachten, dass den Ärzten der Impfstatus häufig vor der Einstufung als Fall oder vor der Veranlassung eines Abstriches bekannt ist und sich somit die Stichprobe der geimpften Fälle von der Stichprobe der ungeimpften Fälle deutlich unterscheiden kann.

Als Alternative oder Ergänzung zum üblichen Screeningverfahren ist es auch möglich, die erkrankten und untersuchten, aber labornegativen Personen als Kontrolle zu betrachten, um die Schutzwirkung der Influenzaimpfung zu berechnen [14]. Dies macht zusätzliche Kontrollen überflüssig, da hier auf den in veranlassten Laboruntersuchungen routinemäßig erfassten Impfstatus zurückgegriffen werden kann. Zudem wäre auf diese Weise ein leichteres Poolen der Daten möglich, d. h., bei vergleichbaren Falldefinitionen könnten Daten aus verschiedenen Ländern genutzt werden. Anhand einer einfachen Simulation wird im Folgenden die Screeningmethode (Ansatz 1) mit dieser Alternative (Ansatz 2 genannt) verglichen. Die beiden Verfahren werden auf die Surveillance- und Daten der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) 2004/05 angewendet [23].

Material und Methoden

Um die beiden oben genannten Ansätze zu vergleichen, wird eine vereinfachende Simulation genutzt, bei der verschiedene Parameter und Annahmen unabhängig voneinander geändert werden können. Es wird angenommen, dass für alle Personen (geimpft und ungeimpft) der gleiche Infektionsdruck besteht. Die Häufigkeit influenzaähnlicher/typischer Erkrankungen (Influenza-like-diseases, ILI), die nicht durch Influenza verursacht sind, wird bei den geimpften und den nicht geimpften Personen ebenfalls als gleich angenommen. Der Anteil an echten Influenzaerkrankungen wird bei den Geimpften im Modell um die simulierte „tatsächliche“ Schutzrate reduziert.

Es wird weiterhin angenommen, dass ausschließlich ILI-Patienten labordiagnostisch untersucht werden, wie dies unter üblichen Surveillancebedingungen vorgege-

ben ist. Die Anzahl der labordiagnostisch influenzapositiven und influenzanegativen Personen unter den Geimpften und Ungeimpften wird unter Berücksichtigung der für die Simulation angenommenen Testsensitivität und -spezifität errechnet und bildet das unter diesen Bedingungen zu erwartende Beobachtungsergebnis der Surveillance. Diese simulierte Sensitivität und Spezifität wird im Folgenden als „tatsächliche“ Sensitivität und Spezifität bezeichnet. Um den Einfluss einer möglichen Selektion der abgestrichenen Erkrankten nach Impfstatus zu untersuchen, können in der Simulation die Anteile der geimpften und ungeimpften Erkrankten, die labordiagnostisch untersucht werden, unabhängig voneinander variiert werden.

Das Ergebnis der Simulation stellt die Ausgangsdaten für die Schätzmethode dar. Die „tatsächliche“ Schutzwirkung wird dem Modell vorgegeben, um mit der Simulation die zu erwartenden Surveillance- und Daten zu bestimmen. Daraus wird mit den beiden Ansätzen die Schutzrate ermittelt. Die Übereinstimmung der mit den beiden Ansätzen bestimmten Schutzraten mit der in das Modell eingegebenen „tatsächlichen“ Schutzrate wird zur Beurteilung der Ansätze herangezogen.

Ansatz 1: Screeningmethode

Bei dem üblicherweise genutzten Schätzverfahren nach der Screeningmethode wird das Verhältnis der geimpften zu den nicht geimpften influenzapositiven Personen in Relation zum Verhältnis der geimpften zu den ungeimpften Kontrollen gesetzt. Es wird eine für diesen Ansatz ideale Datensituation angenommen. Die Kontrolle entspricht der Impfquote in der Gesamtbevölkerung. Es wird also angenommen, dass diese tatsächliche Impfquote exakt bekannt sei und die Stichprobe der Fälle und Kontrollen repräsentativ ist. Die Schutzrate berechnet sich dann wie folgt:

$$\text{Schutzrate} = 1 - \text{OR} = 1 - \left(\frac{\text{influenzapositive Geimpfte} / \text{influenzapositive Ungeimpfte}}{\text{geimpfte [Kontrollen]} / \text{ungeimpfte [Kontrollen]}} \right)$$

Ansatz 2

Bei diesem Vorgehen wird die Schutzrate ebenfalls über die Odds Ratio abgeschätzt,

bei der die labordiagnostisch untersuchten, aber influenzanegativen Erkrankten als Kontrolle dienen. Die Schutzrate berechnet sich gemäß Ansatz 2 wie folgt:

$$\text{Schutzrate} = 1 - \left(\frac{\text{influenzapositive Geimpfte} / \text{influenzapositive Ungeimpfte}}{\text{influenzapositive Geimpfte} / \text{influenzapositive Ungeimpfte}} \right)$$

Korrektur der Sensitivität und Spezifität bei Ansatz 2

Der Ansatz 2 ist dadurch, dass sich Missklassifikationen sowohl bei den Fällen als auch bei den Kontrollen auswirken, sowie aufgrund der geringen Zahl der Kontrollen für Variationen in der Sensitivität und Spezifität besonders anfällig. Brauchbare Schätzungen sind nur möglich, wenn Missklassifikationen kaum auftreten oder korrigiert werden können. In der Praxis ist die Feldsensitivität und Feldspezifität der Nachweismethoden nicht bekannt und muss geschätzt werden. In dieser Betrachtung wird dies dadurch berücksichtigt, dass eine „tatsächliche“ Sensitivität und Spezifität simuliert werden. Um bei Ansatz 2 den Fehler durch diese simulierte Missklassifikation zu verringern, werden die simulierten Beobachtungswerte anhand einer angenommenen, geschätzten Sensitivität und Spezifität wieder korrigiert.

Schätzfehler zeigen sich als Abweichungen der mit den Ansätzen geschätzten Schutzrate von der „tatsächlichen“, also simulierten Schutzrate. Während bei der Screeningmethode (Ansatz 1) von 100% Sensitivität und Spezifität ausgegangen wird, wird für die Korrektur bei Ansatz 2 eine Sensitivität von 70% und Spezifität von 98% angenommen.

Abschätzung der Robustheit beider Ansätze anhand der Simulation

Zunächst soll untersucht werden, ob Ansatz 2 auch ohne Korrektur Schätzungen mit ausreichender Güte erlaubt und welche Einflüsse unter den gegebenen Bedingungen bei beiden Ansätzen zu Schätzfehlern führen. Dabei sind für die Simulation der zu erwartenden Surveillance- und Daten einer Saison 3 verschiedene Grundeinstellungen der Annahmen eingestellt (■ **Tabelle 1**).

Zur Analyse der Empfindlichkeit der beiden Ansätze für die verschiedenen hier untersuchten Fehlerquellen wird jeweils

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2006 · 49:287–295
DOI 10.1007/s00103-006-1233-8
© Springer Medizin Verlag 2006

H. Uphoff · A. M. Hauri · B. Schweiger · R. Heckler · W. Haas · A. Grüber · U. Buchholz

Zur Schätzung der Schutzwirkung der Influenzaimpfung aus Surveillancedaten

Zusammenfassung

Influenzaviren haben eine hohe Variabilität. Entsprechend sollte jährlich mit einem aktuellen Impfstoff geimpft werden. Die Schutzwirkung hängt wesentlich von der Übereinstimmung der im Impfstoff enthaltenen Virusvarianten mit den tatsächlich zirkulierenden Varianten ab und kann von Saison zu Saison schwanken. Daher sind regelmäßige Studien zur Schutzwirkung der Impfung wichtig. Aufgrund des hohen Aufwandes kontrollierter Studien sind Schätzungen der Schutzwirkung anhand routinemäßig erhobener Daten, z. B. im Rahmen der Surveillance von Interesse. Wir vergleichen im vorliegenden Beitrag 2 Methoden zur Berechnung der Effektivität eines Impfstoffes: (1) die Screening-Methode (Ansatz 1), bei der Daten zur Impfrate

in der Bevölkerung als Kontrollen verwendet werden; (2) die Methode 2 (Ansatz 2), die die gleichen laborbestätigten Influenzafalldaten wie Ansatz 1 betrachtet, aber als Kontrollen labornegative ILI-Erkrankte einsetzt. Die Sensitivität dieser Ansätze gegenüber als bedeutsam erachteten Confoundern wurde mithilfe einer Simulation abgeschätzt. Wir haben beide Methoden auf die in Deutschland im Rahmen der Surveillance durch die Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) anfallenden Daten der Saison 2004/05 angewendet. Über alle Altersgruppen sind die mit beiden Methoden geschätzten Schutzraten gering, aber mit anderen Beobachtungen aus der Literatur vergleichbar. Unterschiede bei den Altersgruppen zwischen den Methoden und deutli-

che Unterschiede zwischen einzelnen Altersgruppen innerhalb einer Methode müssen im Zusammenhang mit dem kleinen Stichprobenumfang in den Altersraten gesehen werden, können jedoch auch als Hinweis auf bisher nicht berücksichtigte Confounder gewertet werden. Die absoluten Schätzwerte der Schutzraten sollten daher sehr vorsichtig interpretiert werden, aber eine relative Betrachtung über die verschiedenen Saisons ist sinnvoll.

Schlüsselwörter

Influenza · Impfung · Schutzrate · Surveillance · Schätzung · Saison 2004/05 · Deutschland

Estimation of influenza vaccine effectiveness using routine surveillance data

Abstract

The continuous antigenic drift of influenza viruses requires annual adaptation of the vaccine. Protection depends largely on the match of the variants represented in the vaccine with the viruses actually known to be in circulation and may differ considerably from season to season. Therefore studies to assess the efficacy and effectiveness of the vaccine are conducted rather sporadically on an annual basis and it would be desirable to make use of routinely available data from surveillance programs. We compared two different approaches: (1) the "screening method" where cases are identified from laboratory data and controls are taken from

data on vaccination rates and (2) a second method that uses the same cases, but controls were influenza-negative individuals with influenza-like illness (also identified from laboratory data). The sensitivity of the methods to confounders that were considered as relevant was tested with a simulation. Both methods were applied to the data of the German influenza surveillance data of the season 2004/2005. The estimated effectiveness over all age groups was rather low with both methods, but comparable with other estimations from the literature. We observed differences in certain age groups between the methods as well

as large differences between particular age groups within one method. Possible explanations are random variations due to low numbers in age strata and other influences not yet considered. Therefore the estimations should be interpreted with care; however, relative comparisons among seasons may still be meaningful.

Keywords

Influenza · Vaccine effectiveness · Surveillance data · Germany · Season 2004/2005

Tabelle 1

Grundeinstellungen für die Simulationen			
	Simulation 1	Schwache Saison	Starke Saison
Population geimpft	100.000	100.000	100.000
Population ungeimpft	100.000	100.000	100.000
Anteil Erkrankter mit ILI nicht durch Influenza bedingt	10%	10%	10%
Anteil Erkrankter mit ILI durch Influenza	10%	3%	15%
Schutzrate	50%	60%	60%
Angenommene Sensitivität	100%	70%	70%
Angenommene Spezifität	100%	98%	98%
Anteil der ungeimpften Erkrankten, die mittels Abstrich untersucht wurden	10%	10%	10%
Anteil der geimpften Erkrankten, die mittels Abstrich untersucht wurden	10%	10%	10%

Tabelle 2

Anzahl der Proben in der Saison 2004/05 und Laborergebnisse nach Altersgruppen und Impfstatus aus Surveillancedaten der AGI				
Labor	Geimpft		Ungeimpft	
	Positiv	Negativ	Positiv	Negativ
0–4	3	21	143	446
5–15	28	45	475	785
16–35	5	35	229	532
36–60	24	99	258	562
>60	30	52	18	44
Alle Altersgruppen	90	252	1123	2369

nur einer der Parameter (Anteil untersuchter Geimpfter oder Sensitivität oder Spezifität) verändert.

Eine Selektion nach Impfstatus wird in der Simulation erreicht, indem der Anteil der laboruntersuchten Erkrankten verändert wird (also z. B. 11% Geimpfte gegenüber 10% Ungeimpfte=Verhältnis 1,1; 9% Geimpfte gegenüber 10% Ungeimpfte=Verhältnis 0,9 etc., [Tabelle 1](#)).

Um zunächst den Einfluss der (Feld-)Sensitivität und (Feld-)Spezifität der Nachweismethode festzustellen, werden bei diesem Vergleich verschiedene „tatsächliche“ Werte simuliert. Um die Einflüsse für beide Ansätze vergleichbar darzustellen, werden zunächst die unkorrigierten Werte verwendet. Für weitere Vergleiche der Ansätze, einschließlich der

Korrektur der Sensitivität und Spezifität, werden beispielhaft 2 nicht unrealistische Szenarien in Form einer starken und einer schwachen Saison durchgespielt ([Tabelle 1](#)).

Bei diesem Vergleich werden für den Ansatz 2 die simulierten Werte korrigiert (s. Korrektur der Sensitivität und Spezifität bei Ansatz 2). Dabei wird angenommen, dass die Spezifität des Testes 98% und die Sensitivität 70% beträgt. Der Einfluss der einzelnen Faktoren wird ermittelt, indem in der Simulation die „tatsächliche“ Sensitivität, Spezifität oder die Selektion nach Impfstatus variiert wird (also „tatsächliche“ Sensitivität 80%, die für die Korrektur angenommene für Ansatz 2 bleibt aber bei 70%). Es wird nur immer ein Faktor variiert.

Labordaten aus dem AGI-Sentinel der Saison 2004/2005 bis 4.5.05

Im Rahmen der Influenzasurveillance in Deutschland werden im Praxissentinel der AGI von etwa 150 Praxen Abstriche zur Untersuchung an das Nationale Referenzzentrum (NRZ) übermittelt. In der Saison 2004/05 wurden bis zum 4.5.2005 insgesamt 4017 Proben untersucht. Sie stammten von Patienten, die bei einer Arztkonsultation die Symptome einer ILI aufwiesen [definiert als: plötzlicher Krankheitsbeginn und Fieber (oder Schüttelfrost) und trockener Husten und Muskel-, (Glieder-) oder Kopfschmerzen]. Der Erkrankungsbeginn sollte zusätzlich nicht mehr als 3 Tage zurückliegen. Bei 3834 Proben lagen Angaben zum Impfstatus und zur Altersgruppe vor, und es wurden 342 geimpfte und 3492 ungeimpfte Patienten mit der Polymerasekettenreaktion (PCR) untersucht. In [Tabelle 2](#) sind die Altersgruppen und der Impfstatus der labordiagnostisch untersuchten Fälle aufgeführt. Die Konfidenzintervalle für die Odds Ratios wurden mit dem Statistikprogramm R für kleine Stichproben berechnet.

Für die Schätzung der Schutzrate nach Ansatz 1 werden Werte über den Anteil geimpfter Personen in der Bevölkerung benötigt (PPV). Grundlage für die Schätzung dieses Anteils in den verschiedenen Altersgruppen ist der Zensus von 1999 [24]. Die Verteilung der insgesamt verbrauchten Impfdosen auf die Altersgruppen wird als gleich bleibend angenommen und auf die Saison 2004/05 projiziert. Der Ansatz wird für 2003/04 mit dem Telefonsurvey des Robert Koch-Instituts (RKI) im Jahr 2003 [25] verglichen und weist keine unakzeptablen Abweichungen auf ([Tabelle 3](#)). Daher werden die so geschätzten Anteile Geimpfter für die Ermittlung der Schutzrate für die Saison 2004/05 genutzt.

Ergebnisse

Vergleich der nach Ansatz 1 und Ansatz 2 geschätzten Schutzraten

Beide Ansätze schätzen die Schutzwirkung unter den simulierten Bedingungen genau, wenn eine „tatsächliche“ 100% Sensitivität und Spezifität der Tests zugrunde gelegt wird sowie unter der Voraussetzung, dass

Tabelle 3

Schätzung der Impfrate in den verschiedenen Altersgruppen für die Saison 2004/05 (Spalte 6) aus dem altersspezifischen Anteil Geimpfter (Spalte 2) und der daraus berechneten Verteilung auf die Altersgruppen nach dem Zensus 1999 (Spalte 3) sowie Vergleich mit dem ebenso berechneten Anteil Geimpfter in 2003 (Spalte 5) mit dem Ergebnis des RKI Surveys 2003 (Spalte 4)

Altersgruppen	Zensus 1999	Verteilung der Impfdosen nach Zensus auf die Altersgruppen	Anteil Geimpfter nach RKI-Telefonsurvey 2003	Anteil Geimpfter nach Zensusverteilung und Dosen für 2003	Geschätzter Anteil Geimpfter 2004/05 ^b
0 bis 4 Jahre	4,80%	1,63%		7,69%	7,91%
5 bis 15 Jahre	6,92%	5,45%		11,10%	11,41%
16 bis 34 Jahre	7,50%	14,15%	10,00%	12,03%	12,36%
35 bis 60 Jahre	10,90%	28,73%	18,00%	17,46%	17,96%
>60 Jahre	28,52%	50,05%	45,00%	45,71%	46,99%
Gesamt	13,51%			21,65%	22,26%
Geimpfte Personen in Mio.	11,1		16,1 ^a		
Nach DMP verkaufte Dosen in Mio.	9,1		17,8	17,8	18,3

^a Ohne die Altersgruppe der 0- bis 15-Jährigen.

^b Aus den verkauften Dosen und der Verteilung auf die Altersgruppen nach dem Zensus 1999 geschätzt.

Tabelle 4

Veränderung der mit Ansatz 1 und 2 geschätzten Schutzrate bei gegebenen Grundannahmen (Simulation 1 in [Tabelle 1](#)) und bei einer ausschließlichen Variation der aufgeführten Größe. A: Selektion nach Impfstatus, B: Spezifität, C: Sensitivität

A) Selektion nach Impfstatus Verhältnis	Schutzrate geschätzt mit Ansatz 1 in %	Schutzrate geschätzt mit Ansatz 2 in %	B) In der Simulation angenommene Spezifität	Schutzrate geschätzt mit Ansatz 1 in %	Schutzrate geschätzt mit Ansatz 2 in %	C) In der Simulation angenommene Sensitivität	Schutzrate geschätzt mit Ansatz 1 in %	Schutzrate geschätzt mit Ansatz 2 in %
1,40	30,00	50,00	100,00	50,00	50,00	100,00	50,00	50,00
1,30	35,00	50,00	99,00	49,50	49,50	95,00	50,00	48,78
1,20	40,00	50,00	98,00	49,02	49,02	90,00	50,00	47,62
1,10	45,00	50,00	97,00	48,54	48,54	85,00	50,00	46,51
1,00	50,00	50,00	96,00	48,08	48,08	80,00	50,00	45,45
0,91	54,55	50,00	95,00	47,62	47,62	75,00	50,00	44,44
0,83	58,33	50,00	94,00	47,17	47,17	70,00	50,00	43,48
0,77	61,54	50,00	93,00	46,73	46,73	65,00	50,00	42,55
0,71	64,29	50,00	92,00	46,30	46,30	60,00	50,00	41,67

die Testungen bei den Geimpften und Ungeimpften zufällig erfolgen, also keine Selektion nach Impfstatus gegeben ist. Der Einfluss der Variablen „Anteil der untersuchten Erkrankten an den Geimpften und Ungeimpften“, „Spezifität“ und „Sensitivität“ auf die geschätzte Schutzwirkung stellt sich wie in [Tabelle 4](#) dar.

Während Ansatz 1 sehr empfindlich auf eine Verschiebung des Verhältnisses untersuchter Erkrankter zwischen den Geimpf-

ten und Ungeimpften reagiert, wird Ansatz 2 davon nicht beeinflusst ([Tabelle 4, A](#)). Diese Verschiebung entspräche z. B. einer Selektion nach Impfstatus oder einer mangelnden Repräsentativität der Kontrollgruppe für die untersuchte Stichprobe. Eine Verringerung der Spezifität des Labornachweises führt bei beiden Ansätzen zu einer zunehmenden Unterschätzung der Schutzrate ([Tabelle 4, B](#)). Eine Verringerung der Nachweissensitivität

wirkt sich lediglich bei Ansatz 2 in Form einer zunehmenden Unterschätzung der Schutzrate aus ([Tabelle 4, C](#)).

Vergleich der nach Ansatz 1 und Ansatz 2 geschätzten Schutzraten nach der Korrektur

Impfstatus

Wird für die beiden Szenarien (bei einer geringen oder einer großen Häufigkeit

Tabelle 5

Schutzrate in den verschiedenen Altersgruppen geschätzt nach Ansatz 2 und Ansatz 1 aus den Daten der Saison 2004/05 der AGI. Für die Korrektur bei Ansatz 2 wurden eine Sensitivität von 70% und eine Spezifität von 98% angenommen. Die Schutzrate und entsprechende Konfidenzintervalle sind in Spalte 2–4 angegeben. In Spalte 5 ist die nach Ansatz 1 geschätzte Schutzrate dargestellt, unter Annahme der in [Tabelle 3](#) aufgeführten Anteile Geimpfter für die Altersgruppen

Altersgruppe	Schutzrate geschätzt mit Ansatz 2	Unteres 95%-KI Ansatz 2	Oberes 95%-KI Ansatz 2	Schutzrate geschätzt mit Ansatz 1
0–4	62%	–20%	86%	76%
5–15	–4%	–66%	35%	54%
16–35	74%	36%	88%	84%
36–60	55%	30%	70%	57%
>60	–57%	–200%	20%	–89%
Alle Altersgruppen	34%	12%	45%	55%
Altersstand.	27%			30%

KI Konfidenzintervall.

an Influenzaerkrankungen, [Tabelle 1](#) starke und schwache Saison) eine Selektion nach Impfstatus simuliert, bewirkt dies Schätzfehler bei Ansatz 1. Wenn Geimpfte eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, untersucht zu werden (Verhältnis >1), führt dies erwartungsgemäß zu einer stärkeren Unterschätzung der Schutzwirkung ([Abb. 1](#)). Bei einem größeren Anteil untersuchter Ungeimpfter (Verhältnis <1) steigen die Werte für die geschätzte Schutzrate an und können (bei einer starken Verschiebung in diesem Sinne) mit Ansatz 1 zu einer deutlichen Überschätzung der Schutzrate führen.

Der systematische Einfluss der Häufigkeit der Erkrankungen wird deutlich, wenn diese nicht durch den Fehler aufgrund einer Selektion nach Impfstatus überlagert wird, also beim Wert 1 für das Verhältnis der untersuchten Ungeimpften zu den Geimpften. Es zeigt sich, dass die Unterschätzung mit der Screeningmethode (Ansatz 1) bei einer geringen Häufigkeit an Influenzaerkrankten größer als bei einem hohen Anteil ist. Die mit Ansatz 2 geschätzte Schutzrate bleibt unbeeinflusst und ermittelt die „tatsächliche“ Schutzrate exakt, da in dieser Simulation die simulierte „tatsächliche“ mit der zur Korrektur verwendeten Sensitivität und Spezifität übereinstimmen. Daher liegen die Werte für die beiden Szenarien übereinander, und es ist nur eine Gerade erkennbar.

Spezifität

Die Variation der Spezifität von 100 bis 92% wirkt sich in einer starken Influenzasaison weniger aus, da deutlich mehr Fälle auftreten und damit ein kleinerer Anteil falsch-positiver an allen positiven Proben auftritt. Ansatz 1 geht von 100% Spezifität aus (keine Korrektur) und schätzt daher für diese Einstellung die simulierte Schutzrate exakt ([Abb. 2](#)). Die Schätzwerte der Schutzrate nehmen mit der simulierten „tatsächlichen“ Spezifität des Testes ab. Dies wird bei einer geringen Häufigkeit an influenzapositiven Personen umso deutlicher (3% gegen 15%). Bei Ansatz 2 wird durch die Korrektur für die Testspezifität (Annahme von 98%) die Schutzrate für diesen Wert richtig geschätzt. Ist die simulierte Spezifität höher als für die Korrektur angenommen, wird die Schutzrate überschätzt, ist sie niedriger, wird die Schutzrate unterschätzt. Grundsätzlich wirkt sich eine Missklassifikation durch unvollständige Spezifität auf beide Ansätze gleichermaßen aus (vgl. [Tabelle 4](#)).

Sensitivität

Die Variation der Sensitivität in Fünferschritten von 100% bis 60% ([Abb. 3](#)) wirkt sich erwartungsgemäß bei Ansatz 2 stärker aus, insbesondere bei einer starken Saison, da dies den Anteil falsch-negativer Proben erhöht. Bei Ansatz 2 ist die Schätzung bei 70% simulierter „tatsächlicher“ Sensitivität korrekt, weil dieser Wert auch für die anschlie-

ßende Korrektur angenommen wird. Höhere Sensitivitäten als für die Korrektur angenommen, führen zu einer Überschätzung der Schutzrate, geringere Sensitivitäten zu einer Unterschätzung. Die Schätzfehler sind bei hoher Erkrankungshäufigkeit (starke Saison) größer als bei einer schwachen Saison. Bei Ansatz 1 ist die Schätzung bei 100% Sensitivität am besten, da nicht korrigiert wird. Eine exakte Schätzung wird hier mit Ansatz 1 nicht erzielt (vgl. [Tabelle 4](#)), weil die „tatsächliche“ Spezifität 98% beträgt und somit von 100% abweicht, die ohne eine Korrektur quasi vorausgesetzt werden (s. Schätzfehler für Ansatz 1 und Spezifität 98% in [Abb. 2](#)). Mit sinkender „tatsächlicher“ Sensitivität nimmt (im Zusammenhang mit der Missklassifikation aufgrund der Spezifität) die Unterschätzung mit Ansatz 1 geringfügig zu. Die Unterschätzung ist bei Ansatz 1 bei einer geringen Häufigkeit tatsächlicher Influenzafälle ([Tabelle 1](#) schwache Saison) deutlicher.

Schätzung der Schutzrate anhand der Labordaten 2004/05 aus der Surveillance der AGI

Die mit Ansatz 2 geschätzten Schutzraten sind in den einzelnen Altersgruppen sehr unterschiedlich. Dabei wirken sich die geringen Probenzahlen aus, wie auch an den recht weiten Konfidenzintervallen ersichtlich ist ([Tabelle 5](#)).

Die mit Ansatz 1 geschätzten Schutzraten sind im Durchschnitt etwas höher als die Schätzungen nach Ansatz 2. Dies gilt aber nicht für alle Altersgruppen, und es fallen sowohl deutlich höhere Schätzungen mit Ansatz 1 auf (Altersgruppe 5 bis 15 Jahre) als auch deutlich niedrigere Schätzungen (in der Altersgruppe >60 Jahre).

Die Schutzrate – standardisiert über alle Altersgruppen – ist nach Ansatz 1 und 2 vergleichbar, aber auffallend gering. Es ist zu beachten, dass sich die geschätzten Schutzraten bei diesen Betrachtungen auf den Schutz vor einer Erkrankung mit den aufgeführten Symptomen und Labornachweis in der für die Laboruntersuchung ausgewählten Stichprobe beziehen.

Diskussion

Mit der Simulation werden bestimmte Annahmen als gegeben zugrunde gelegt und

nicht verändert, während einige als besonders relevant angesehene Einflüsse variiert und deren Auswirkungen auf die Schätzungen der Schutzrate in einer Art Sensitivitätsanalyse betrachtet werden.

Einige der hier für die Simulation getätigten Annahmen sind jedoch diskussionswürdig. Die übliche Annahme, alle Ungeimpften seien für eine ILI bzw. Influenza suszeptibel oder die ungeimpfte und geimpfte Gruppe sei gleich suszeptibel, muss nicht zutreffen. Es wäre z. B. durchaus plausibel anzunehmen, dass sich insbesondere Personen nach einer durchgemachten ILI aufgrund dieser Erfahrung impfen lassen. Dies würde bei beiden Ansätzen eine Überschätzung der Impfschutzrate bewirken. Die Annahme, dass ein gleicher Infektionsdruck bei den Geimpften und Ungeimpften besteht, also eine gleichmäßige Mischung der Population vorliegt, muss ebenfalls hinterfragt werden.

Auch ist über mögliche Selektionen bei Surveillancedaten, die überwiegend aus Praxiskonsultationen stammen, wenig bekannt. Hohe Impfraten, z. B. in Pflegeheimen, und eine Entnahme der Abstriche von eher mobilen Menschen oder auch Konsultationen durch überwiegend multimorbide Personen etc. könnten hier zu Verzerrungen führen.

In der Simulation wird angenommen, dass die Empfänglichkeit für oder die Erkrankungsrate an anderen Atemwegsinfekten bei Geimpften und Ungeimpften gleich sei. Es erscheint aber z. B. nicht unplausibel, dass die Risikopersonen (die eine höhere Influenzadurchimpfung aufweisen) insgesamt anfälliger sind und häufiger an anderen Infekten erkranken könnten. Diesbezügliche Zahlen liegen den Autoren aber nicht vor und können daher nicht in die Simulation aufgenommen werden. Grundsätzlich ist der Ansatz 2 für eine solche Ungleichverteilung empfindlicher. Er würde bei einem höheren Anteil an nicht durch Influenza bedingten Infektionen bei den Geimpften eine Überschätzung der Schutzrate bewirken. Bei Ansatz 1 würde sich hingegen eine leichte Unterschätzung ergeben.

In dieser Betrachtung wurden insbesondere die Einflüsse der Missklassifikation anhand der Laboruntersuchungen und der Einfluss einer möglichen Selektion der Abstrichnahme nach dem Impfstatus genauer betrachtet.

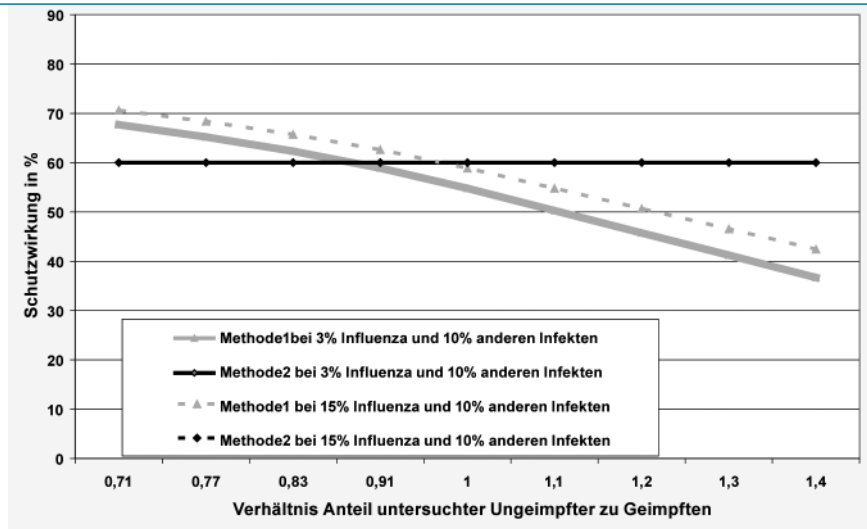


Abb. 1 ▲ Vergleich des Einflusses einer Selektion nach dem Impfstatus auf die beiden Schätzansätze unter verschiedenen Annahmen gemäß Tabelle 1 (schwache und starke Saison)

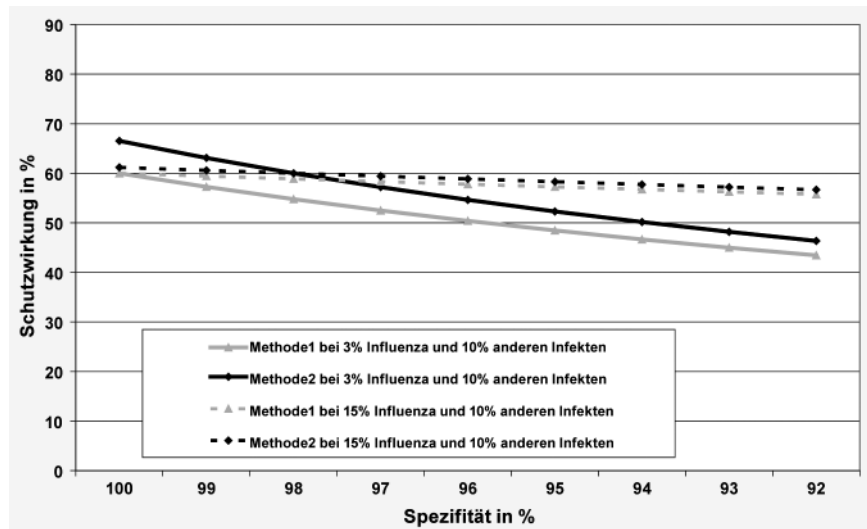


Abb. 2 ▲ Vergleich des Einflusses einer von 100% abweichenden Spezifität auf die beiden Schätzmethoden unter verschiedenen Annahmen gemäß Tabelle 1 (schwache und starke Saison)

Screeningmethode: Ansatz 1

Bei Ansatz 1 wird das Verhältnis der geimpften zu den ungeimpften Erkrankten über die Impfquote einer Kontrollgruppe abgeschätzt (s. Kapitel: Material und Methoden, PPV). Bei der Simulation wurde eine optimale Repräsentativität der Kontrollgruppe zugrunde gelegt. Es werden alle Personen als Kontrolle betrachtet, und somit wird auch ein proportional error [7] vermieden, der auftritt, wenn die Kontrollstichprobe gesunde, also nicht laboruntersuchte Personen umfasst. In der Praxis sind valide Daten zur Impfquote aber oft nicht vorhanden. Erhebungen über sepa-

rate Stichproben bergen die Gefahr, dass Fall- und Kontrollpopulation nicht übereinstimmen.

Ansatz 1 ist zudem besonders gegenüber einer Selektion nach Impfstatus anfällig. Diese Verzerrung ist bei den Surveillancedaten bedeutsam, da hier die Selektion der Fälle (also der Patienten, die abgestrichen werden) durch Ärzte erfolgt, die den Impfstatus in der Regel kennen. Eine Selektion der Patienten für die Abstrichnahme wird auch durch die Altersverteilung nahe gelegt (Tabelle 2).

Ansatz 1 ist gegenüber einer Missklassifikation aufgrund einer reduzierten Sensitivität weitgehend unempfindlich. Daher er-

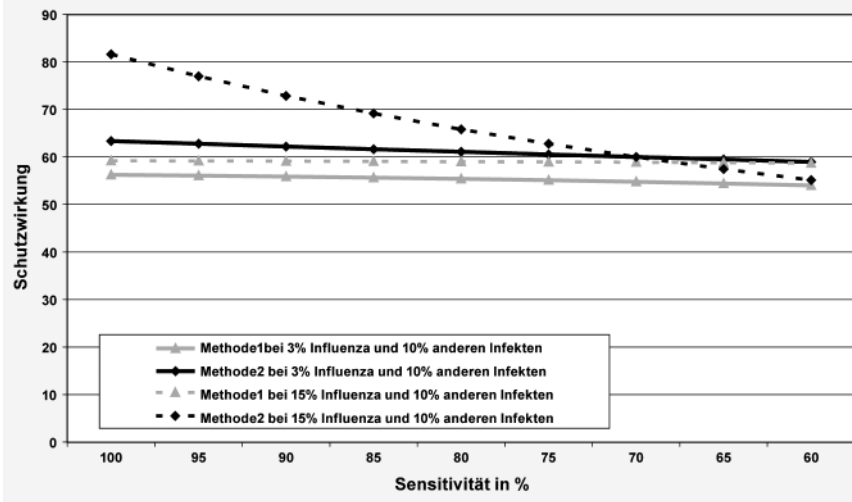


Abb. 3 ▲ Vergleich des Einflusses einer von 100% abweichenden Sensitivität des Labornachweises auf die beiden Schätzmethode unter verschiedenen Annahmen gemäß Tabelle 1 (starke und schwache Saison)

scheint bei diesem Vorgehen eine Korrektur, wie bei Ansatz 2 vorgeschlagen, nicht unbedingt erforderlich. Eine geringe Spezifität wirkt sich wie in Ansatz 2 in Form einer Unterschätzung der Schutzrate aus (Tabelle 4). Mit diesem Ansatz werden besonders bei hohen Anteilen influenzapositiver Proben gute Ergebnisse erzielt, da dadurch die Fall-Stichprobe größer wird und der Fehler durch falsch-positive Proben aufgrund einer unvollständigen Spezifität des Nachweises geringer ist. Daher könnte bei diesem Ansatz insbesondere bei sehr niedrigen Anteilen positiver Proben eine Korrektur der Spezifität und Sensitivität sinnvoll sein.

Ansatz 2

Werden wie in Ansatz 2 die an ILI erkrankten, aber labornegativen Personen als Kontrolle verwendet, ist die Schätzung insbesondere gegenüber Missklassifikationen empfindlich. Diese resultiert bei den üblichen Labornachweisen in der Surveillance, bei der auch die Probenqualität, das Probenhandling und der Probentransport etc. zu berücksichtigen sind, insbesondere aus der relativ geringen Feldsensitivität (Tabelle 4).

Eine Einschätzung der Feldsensitivität auf 70% erscheint plausibel, obwohl diese Zahl die unter kontrollierten Bedingungen festgestellte Sensitivität unterschreitet [26, 27]. Für die Spezifität kann angenommen werden, dass sie sich gegenüber den eingesandten Proben kaum von der unter

kontrollierten Bedingungen festgestellten Spezifität unterscheidet. Für die üblichen Influenzanachweise (PCR oder in Kultur) kann eine sehr hohe Spezifität von etwa 98% oder mehr angenommen werden. Daher erscheint eine Korrektur der Missklassifikation bei Ansatz 2 sinnvoll und hilfreich, wenn man davon ausgeht, dass die „tatsächliche“ Feldsensitivität auf $\pm 10\%$ genau geschätzt werden kann.

Eine Selektion nach Impfstatus wirkt sich bei Ansatz 2 nicht aus, die Kontrollgruppe bleibt aber zahlenmäßig klein. Die Anfälligkeit für Fehleinschätzungen nimmt mit der Häufigkeit der tatsächlich influenzapositiven Proben zu (Abb. 3), was mit der Anfälligkeit für Missklassifikationen zusammenhängt. Trotz der kleinen Fallzahl können solche Ansätze jedoch wertvolle Ergebnisse liefern, sofern die Störgrößen ausreichend kontrolliert werden [28].

Ergebnisse der Saison 2004/05

Die Schutzrate in der untersuchten Stichprobe erscheint zunächst sehr gering und beträgt nach Standardisierung über die Altersgruppen gemäß Ansatz 2 27% und gemäß Ansatz 1 30%. Die Schätzungen sind jedoch mit kanadischen Beobachtungen vergleichbar, bei denen unter Verwendung von Ansatz 2 für die Saison 2004/05 eine Schutzrate von etwa 38% ermittelt wurde [14]. Zudem liegen sie in einem Bereich, der anhand von Veröffentlichungen und Metaanalysen plausibel ist [29, 30, 31].

Die Schutzraten zeigen in den verschiedenen Altersgruppen deutliche Unterschiede, die zudem nur zum Teil in beiden Ansätzen übereinstimmen. Auffällig sind die abweichenden Ergebnisse zwischen Ansatz 1 und 2 in der Altersgruppe der 5- bis 15-Jährigen (Tabelle 5). Dies könnte ein Hinweis auf Confounder oder andere Störeinflüsse sein, die sich bei beiden Methoden unterschiedlich auswirken.

Das Muster der Schutzwirkung über die Altersgruppen ist interessant und nicht unplausibel. Bei Kleinkindern könnte durch die 2-malige Impfung eine bessere Schutzrate erzielt worden sein als bei den 5- bis 15-Jährigen, bei denen möglicherweise noch kein breites immunologisches Gedächtnis ausgebildet ist. Bei jungen Erwachsenen ist die Schutzwirkung am größten und lässt dann mit zunehmendem Alter allmählich nach. Die mit beiden Ansätzen ermittelte negative Schutzrate bei den über 60-Jährigen ist überraschend. Das weite Konfidenzintervall umfasst negative und positive Werte, sodass die negative Schutzrate nicht signifikant ist. Die kleine Stichprobe könnte zudem die Auswirkung von Missklassifikationen und anderer Störeinflüsse begünstigen.

Über eine mögliche Selektion der im Rahmen der Surveillance laboruntersuchten Stichprobe ist wenig bekannt, diesbezügliche Faktoren wurden nicht systematisch erfasst. Inwiefern hier Risikogruppen bevorzugt ausgewählt werden und möglicherweise insbesondere bei den Geimpften überproportional vertreten sind, ist unbekannt. Es bleibt offen, ob die Annahmen in der Simulation richtig sind oder Abweichungen in der Praxis bei beiden Ansätzen zu weiteren Verzerrungen der Schätzergebnisse führen. Mögliche Fehler bei den Angaben zum Impfstatus, Effekte der Herdimmunität in bestimmten Gruppen und Einflüsse wiederholter jährlicher Impfungen etc. werden bei den Schätzungen nicht berücksichtigt [8, 32, 33, 34, 35]. Die recht einheitlichen Laboruntersuchungen mit dem PCR-Verfahren dürften hier wenig problematisch sein, und Unterschiede hinsichtlich der Sensitivität der Labormethode bei Geimpften und Ungeimpften sind unwahrscheinlich (bei Kulturverfahren könnte dies z. B. durch eine teilweise Neutralisation der Viren durch vorhandene Antikörper bei Geimpften anders sein). Aufgrund dieser Limitierungen ist die hier auf der Ba-

sis laborbestätigter Influenzaerkrankungen geschätzte Schutzrate nicht auf die Gesamtbevölkerung zu übertragen, und absolute Schätzwerte müssen vorsichtig bewertet werden.

Fazit

Mit beiden Ansätzen sind prinzipiell Schätzungen der Influenzaschutzrate aus Surveillancedaten möglich. Ansatz 1 ist insbesondere für eine Selektion der Fälle nach Impfstatus anfällig. Problematisch ist auch die Frage nach der Übereinstimmung der Stichprobe für die Ermittlung der PCV mit der Stichprobe zur Ermittlung der PPV. Der Ansatz 2 ist nicht zuletzt aufgrund der geringen Stichprobengröße insgesamt sensibler für Störeinflüsse, die evaluiert und berücksichtigt werden sollten, wie hier beispielhaft an der Korrektur der Missklassifikationen gezeigt wird. Vorteilhaft ist bei Ansatz 2 insbesondere, dass keine gesonderten Kontrollen zur Ermittlung der Impfquote erforderlich sind. Da hier Fälle und Kontrollen aus der gleichen Stichprobe stammen, ist die Gefahr einer mangelnden Übereinstimmung beider Gruppen gering; es ist aber zu prüfen, inwieweit die Stichprobe repräsentativ ist. Ein Vorteil der höheren Schätzgüte bei geringen Anteilen positiver Proben könnte darin liegen, dass auf diese Weise bereits zu Beginn der Saison eine Schätzung möglich ist, z. B. bei Vorliegen einer ausreichenden Anzahl an Proben, aber einer noch geringen Inzidenz. Das Poolen von Daten ist bei Verwendung von Ansatz 2 einfacher, da Kontrollen und Fälle aus der gleichen Stichprobe stammen. Die Anwendung auf die Surveillancedaten der Saison 2004/05 erlaubt mit beiden Ansätzen eine plausible Abschätzung der Influenzaimpfeschutzrate [14, 16, 17, 31]. Aufgrund einer Vielzahl möglicher Confounder und unklarer Selektionsprozesse sind die absoluten Schätzwerte der Schutzrate aber nur bedingt aussagekräftig und auf die Gesamtbevölkerung oder Altersgruppen übertragbar. Trotz dieser Einschränkungen ist eine systematische jährliche Schätzung der Schutzraten mit den diskutierten Ansätzen zumindest als Ergänzung zu den eher sporadischen Studien wünschenswert. Ein Erkenntnisgewinn ist insbesondere durch relative Betrachtungen

über die verschiedenen Saisons im Vergleich zum Matching der Impfantigene mit den zirkulierenden Viren zu erwarten. Welchem Ansatz unter welchen Bedingungen der Vorzug gegeben werden kann, wie wahrscheinlich eine Selektion nach Impfstatus in der Surveillance tatsächlich ist und wie genau die Laborkennwerte unter Feldbedingungen abgeschätzt werden oder sich beide Methoden ergänzen können, bedarf der weiteren Erörterung.

Danksagung

Wir danken Frau Dr. Miriam Wiese-Posselt für die Auswertung des Telefonsurveys zur Influenzaimpfung 2003 am RKI nach den gewünschten Altersgruppen und die Bereitstellung der Ergebnisse. Wir danken auch den Praxen, die durch ihre ehrenamtliche Mitarbeit in der AGI die Datenerhebung ermöglichen.

Korrespondierender Autor

Dr. H. Uphoff

Humanmedizin, Hessisches Landesprüfungs- und Untersuchungsamt im Gesundheitswesen, Standort Dillenburg, Wolframstraße 33, 35683 Dillenburg
E-Mail: h.uphoff@hlpug.hessen.de

Literatur

1. WER (2004) Recommended composition of influenza virus vaccine for use in the 2004–2005 season. *Weekly Epidemiol Rec* 9:88–92
2. WER (1999) *Weekly Epidemiol Rec* 39:321–325
3. Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM et al. (2000) Correlates of immune protection induced by live, attenuated, cold adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine. *J Infect Dis* 181:1133–1137
4. Süß J (1987) *Influenza*. VEB Gustav Fischer, Jena
5. Orenstein WA, Bernier RH, Hinman AR (1988) Assessing vaccine efficacy in the field. Further observations. *Epidemiol Rev* 10:212–241
6. CDC (1999) Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases. <http://www.cdc.gov/nip/publications/surv-manual/default.htm>
7. Chen TR, Orenstein WA (1996) Epidemiologic methods in immunization programs. *Epidemiol Rev* 18:99–117
8. Halloran ME, Longini IM, Struchiner CJ (1999) Design and interpretation of vaccine field studies. *Epidemiol Rev* 21:73–88
9. Anonymous (2004) Assessment of the effectiveness of the 2003–04 Influenza Vaccine Among Children and Adults – Colorado, 2003. *MMWR* 53:707–710
10. WER (2000) *Weekly Epidemiol Rec* 35:281–288
11. Earhart KC, Beadle C, Miller LK et al. (2001) Outbreak of influenza in highly vaccinated crew of U.S. Navy Ship. *Emerg Infect Dis* 7:26–30
12. Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI et al. (2000) Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 284:1655–1663

13. Govaert TM, Thijs CT, Masurel N et al. (1994) The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 272:1661–1665
14. Anonymous (2005) Effectiveness of vaccine against medical consultation due to laboratory-confirmed influenza: results from a sentinel physician pilot project in British Columbia, 2004–2005. *Can Commun Dis Rep* 18(31):181–191
15. Personal communication Dr. John Watson. EISS-task group vaccine effectiveness
16. Personal communication Dr. Judith Legrand. INSERM, Paris, France
17. Personal communication Dr. Salvador de Mateo. Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain
18. Torvaldsen S, McIntyre PB (2002) Observational methods in epidemiologic assessment of vaccine effectiveness. *Commun Dis Intell* 26:451–457
19. Nichol NL (2003) The efficacy, effectiveness and cost-effectiveness of inactivated influenza virus vaccines. *Vaccine* 21:1769–1775
20. Farrington CP (1993) Estimation of vaccine effectiveness using the screening method. *Int J Epidemiol* 22:742–746
21. Smith PG, Rodrigues LC, Fine PEM (1984) Assessment of the protective efficacy of vaccines among common diseases using case-control and cohort studies. *Int J Epidemiol* 13:87–93
22. Kim-Farley R, Bart S, Stetler H et al. (1985) Clinical mumps vaccine efficacy. *Am J Epidemiol* 121:593–597
23. Arbeitsgemeinschaft Influenza (2004) Abschlussbericht der Influenzasaison 2004/05. Berlin
24. RKI (2004) *Epidemiol Bull* 14:113–117
25. Statistisches Bundesamt (2001) Fragen zur Gesundheit Ergebnisse des Mikrozensus 1999
26. Uphoff H, Cohen JM (2002) Some aspects regarding the interpretation of influenza surveillance data. *Intervirolog* 19:145–149
27. Zambon M, Hays J, Webster A et al. (2001) Diagnosis of influenza in the community: relationship of clinical diagnosis to confirmed virological, serologic, or molecular detection of influenza. *Arch Intern Med* 161:2116–2122
28. Farrington CP (2004) Control without separate controls: evaluation of vaccine safety using case-only methods. *Vaccine* 22:2064–2070
29. Jefferson T, Smith S, Demicheli V et al. (2005) Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review. *Lancet* 365:773–780
30. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS et al. (1995) The efficacy of influenza vaccine in elderly persons: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 123:518–527
31. Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A et al. (2005) Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. *Lancet* 366:1165–1174
32. Struchiner CJ, Halloran EM, Robins JM, Spielmann A (1990) The behaviour of common measures of association used to assess a vaccination programme under complex disease transmission patterns – a computer simulation study of malaria vaccines. *Int J Epidemiol* 19:187–196
33. Halloran ME, Haber M, Longini IM, Struchiner CJ (1991) Direct and indirect effects in vaccine efficacy and effectiveness. *Am J Epidemiol* 133:323–3231
34. Keitel WA, Cate TR, Couch RB et al. (1997) Efficacy of repeated annual immunization with inactivated influenza virus vaccines over a five year period. *Vaccine* 15:1114–1122
35. Smith DJ, Forrest S, Ackley DH, Perelson AS (1999) Variable efficacy of repeated annual influenza vaccination. *Proc Nat Acad Sci* 96:14001–14006