

Mitteilung der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut

Beschluss zur Anpassung der STIKO-Empfehlung einer Standardimpfung für Personen ≥ 60 Jahre zum Schutz vor Erkrankungen durch saisonale Inflenzaviren

Ziel der Influenza-Impfempfehlung ist eine Reduktion der Influenza-assoziierten Krankheitslast (Morbidität und Mortalität einschließlich Influenza-bedingter Komplikationen) bei allen Personen im Alter von ≥ 60 Jahren in Deutschland.

Die Ständige Impfkommission (STIKO) hat entsprechend ihrer Standardvorgehensweise (SOP) für die systematische Entwicklung von Impfempfehlungen die Datenlage zu den neueren und weiterentwickelten Influenza-Impfstoffen erneut geprüft und passt ihre Influenza-Impfempfehlung wie folgt an:

Die STIKO empfiehlt allen Personen im Alter von ≥ 60 Jahren im Herbst eine jährliche Impfung gegen die saisonale Influenza mit einem inaktivierten **Hochdosis-(HD-)Influenza-Impfstoff** oder einem

MF-59-adjuvantierten Influenza-Impfstoff, jeweils mit der aktuellen, von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfohlenen Antigenkombination.

Anmerkung

Die Veröffentlichung dieser Empfehlung zu diesem Zeitpunkt, unabhängig von der aktuellen Verfügbarkeit von MF-59-adjuvantierten oder HD-Influenza-Impfstoffen, soll gewährleisten, dass der entsprechende Impfstoffbedarf bei der Planung, Produktion und Beschaffung von Influenza-Impfstoffen ab der Saison 2025/26 berücksichtigt werden kann.

Die STIKO weist darauf hin, dass wenn kein MF-59-adjuvantierter und kein HD-Influenza-Impfstoff zur Verfügung steht oder die Gabe beider Impfstoffe aus medizinischen Gründen nicht möglich ist, z. B. aufgrund erhöhter Reaktogenität bei vorherigen Impfungen, auch bei Personen im Alter von ≥ 60 Jahren eine Influenza-Impfung mit einem der verfügbaren Standardimpfstoffe (Ei- oder zellbasiert) möglich ist. Dies ist zum Erreichen des Impfziels gegenüber der Alternative, keine Influenza-Impfung zu verabreichen, zu bevorzugen.

Tabelle A | Empfehlungen zu Standardimpfungen des Erwachsenenalters sowie zu Indikations- (Berufs- und Reiseimpfungen) und Auffrischimpfungen für alle Altersgruppen zur Influenza-Impfung

Kategorie	Indikation	Anmerkungen (Packungsbeilage/Fachinformation beachten)
S	Personen ≥ 60 Jahre	Jährliche Impfung im Herbst mit einem inaktivierten Hochdosis- oder MF-59-adjuvantierten Impfstoff mit aktueller von der WHO empfohlenen Antigenkombination.
I	Alle Schwangeren ab 2. Trimenon, bei erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge einer Grunderkrankung ab 1. Trimenon. Personen ≥ 6 Monate mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge einer Grunderkrankung, wie z. B.: <ul style="list-style-type: none"> ▶ chronische Erkrankung der Atmungsorgane (inklusive Asthma bronchiale und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)) ▶ chronische Herz-Kreislauf-, Leber- und Nierenerkrankung ▶ Diabetes mellitus und andere Stoffwechselerkrankungen ▶ chronische neurologische Erkrankungen, z. B. Multiple Sklerose mit durch Infektionen getriggerten Schüben ▶ Personen mit angeborener oder erworbener Immundefizienz ▶ HIV-Infektion Bewohnende in Einrichtungen der Pflege, Personen, die als mögliche Infektionsquelle im selben Haushalt lebende oder von ihnen betreute Risikopersonen gefährden können. Als Risikopersonen gelten hierbei Personen mit den oben beispielhaft genannten Grunderkrankungen, bei denen es Hinweise auf eine deutlich reduzierte Wirksamkeit der Influenza-Impfung gibt.	Impfung mit einem inaktivierten Impfstoff mit aktueller von der WHO empfohlenen Antigenkombination. Jährliche Impfung im Herbst mit einem inaktivierten Impfstoff mit aktueller von der WHO empfohlenen Antigenkombination. Kinder und Jugendliche im Alter von 2–17 Jahren können alternativ mit einem attenuierten Influenza-Lebendimpfstoff (LAIV) geimpft werden, sofern keine Kontraindikation besteht (s. Fachinformation). Bei Hindernissen für eine Injektion (z. B. Spritzenphobie, Gerinnungsstörungen) sollte präferenziell LAIV verwendet werden. Für Personen ≥ 60 Jahre werden inaktivierte Hochdosis- oder MF-59-adjuvantierte Impfstoffe empfohlen.
	Wenn eine schwere Epidemie aufgrund von Erfahrungen in anderen Ländern oder nach deutlichem Antigendrift bzw. einem Antigenshift zu erwarten ist und der Impfstoff die neue Variante enthält.	Entsprechend den Empfehlungen der Gesundheitsbehörden (Pandemiepläne der Bundesländer)

(Fortsetzung auf nächster Seite)

(Fortsetzung von vorhergehender Seite)

Kategorie	Indikation	Anmerkungen (Packungsbeilage/Fachinformation beachten)
B	<p>Personen mit erhöhter Gefährdung,¹ z. B. medizinisches Personal, Personen in Einrichtungen mit umfangreichem Publikumsverkehr sowie Personen, die als mögliche Infektionsquelle für von ihnen betreute Risikopersonen fungieren können.</p> <p>Personen mit erhöhter Gefährdung durch direkten Kontakt zu Geflügel und Wildvögeln.²</p> <p>¹ Personen, bei denen der Arbeitgeber im Rahmen der Gefährdungsbeurteilung feststellt, dass das Risiko einer Infektion tätigkeitsbedingt und im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht ist; siehe Arbeitsmedizinische Regel (AMR) 6.5: https://www.baua.de/DE/Angebote/Regelwerk/AMR/AMR-6-5.html</p> <p>² Eine Impfung mit saisonalen humanen Influenza-Impfstoffen erfolgt nicht primär zum Schutz vor Infektionen durch den Erreger der aviären Influenza, sie kann jedoch Doppelinfektionen mit den aktuell zirkulierenden Influenzaviren verhindern (s. a. TRBA 608 des ABAS unter https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRBA/TRBA.html).</p>	<p>Jährliche Impfung im Herbst mit einem inaktivierten Impfstoff mit aktueller von der WHO empfohlenen Antigenkombination.</p> <p>Für Personen ≥ 60 Jahre werden inaktivierte Hochdosis- oder MF-59-adjuvantierte Impfstoffe empfohlen.</p>
R/I	<p>Für Reisende ≥ 60 Jahre und Reisende, die unter I (Indikationsimpfung) genannt sind und die nicht über einen aktuellen Impfschutz verfügen, ist die Impfung generell empfehlenswert.</p> <p>Weitere Informationen s. Epid Bull 14/2024</p>	<p>Impfung mit einem Impfstoff mit aktueller von der WHO empfohlenen Antigenkombination.</p> <p>Für Personen ≥ 60 Jahre werden inaktivierte Hochdosis- oder MF-59-adjuvantierte Impfstoffe empfohlen.</p>

Tabelle B | Alternativ empfohlene Impfstoffe bei Lieferengpässen

Impfung gegen	Vom Lieferengpass betroffener empfohlener Impfstoff*	Empfohlene Alternative(n)
Influenza (als Standardimpfung für Personen ≥ 60 Jahre)	Inaktivierte Hochdosis- und MF-59-adjuvantierte Influenza-Impfstoffe mit aktueller, von der WHO empfohlenen Antigenkombination	Inaktivierte Influenza-Impfstoffe (Zellkultur-basierte, Ei-basierte und rekombinante Impfstoffe)

* entsprechend des Impfkalenders (Standardimpfungen; Immunisierungen) für Säuglinge, Kinder, Jugendliche und Erwachsene; der Empfehlungen zu den Standardimpfungen des Erwachsenenalters sowie zu Indikations- und Auffrischimpfungen für alle Altersgruppen; postexpositionelle Impfungen bzw. altersabhängige Empfehlungen zur Durchführung von Nachholimpfungen.

Wissenschaftliche Begründung zur Empfehlung der STIKO zur Anwendung von Hochdosis- oder MF-59-adjuvantierten Influenza-Impfstoffen bei der Standardimpfung von Personen ≥ 60 Jahre zum Schutz vor Erkrankungen durch saisonale Influenzaviren

Inhaltsverzeichnis

1. Hintergrund.....	5	6. Vertrauen in die Evidenz kritischer Endpunkte.....	16
2. Public-Health-Relevanz von Influenza-Erkrankungen bei Personen ≥ 60 Jahre.....	6	7. Akzeptanz der Influenza-Impfung bei Personen ≥ 60 Jahre.....	16
3. Präventionsziel der Influenza-Standardimpfung.....	7	8. Nutzen/Risiko-Abwägung zur Erreichung der Impfziele.....	17
4. Erwünschte Effekte (Nutzen/Benefits).....	7	9. Ressourcen-Effizienz einer wirkungsverstärkten Influenza-Impfung bei Personen ≥ 60 Jahre.....	17
4.1. Methodik.....	7	10. Ethische Aspekte.....	18
4.2. Ergebnisübersicht.....	8	11. Monitoring der Umsetzung der Empfehlung.....	18
4.3. Verzerrungsrisiko.....	9	12. Zusammenfassung.....	18
4.4. MF-59-adjuvantierter Influenza-Impfstoff im Vergleich zum Standard-Influenza-Impfstoff.....	9	12.1. Empfehlung für die Influenza-Impfung für Personen ≥ 60 Jahre.....	19
4.5. Hochdosis-(HD)-Influenza-Impfstoff im Vergleich zum Standard-Influenza-Impfstoff.....	9	Literatur.....	20
4.6. Zellbasierter Influenza-Impfstoff im Vergleich zum Standard-Influenza-Impfstoff.....	10		
4.7. Rekombinanter Influenza-Impfstoff im Vergleich zum Standard-Influenza-Impfstoff.....	12		
4.8. Zusätzliche Daten.....	12		
5. Unerwünschte Effekte (Schaden/Harms) ..	13		
5.1. Ergebnisübersicht.....	13		
5.2. Verzerrungsrisiko.....	14		
5.3. MF-59-adjuvantierter Influenza-Impfstoff im Vergleich zum Standard-Influenza-Impfstoff.....	14		
5.4. Hochdosis-(HD)-Influenza-Impfstoff im Vergleich zum Standard-Influenza-Impfstoff.....	14		
5.5. Zellbasierter Influenza-Impfstoff im Vergleich zum Standard-Influenza-Impfstoff.....	15		
5.6. Rekombinanter Influenza-Impfstoff im Vergleich zum Standard-Influenza-Impfstoff.....	15		

1. Hintergrund

Die STIKO empfiehlt seit 2021 die jährliche Impfung von Personen im Alter von ≥ 60 Jahren mit einem HD-Influenza-Impfstoff. In ihrer damaligen wissenschaftlichen Begründung zur Empfehlung kündigte die STIKO an, die Studienlage zur Effektivität und Sicherheit neuer Influenza-Impfstoffe kontinuierlich zu überprüfen und ihre Empfehlung auf Basis neuer Evidenz ggf. zu aktualisieren, was die Option einer Empfehlung von anderen weiterentwickelten Influenza-Impfstoffen einschließt. Mit der vorliegenden wissenschaftlichen Begründung kommt die STIKO dieser Selbstverpflichtung nach. Derzeit zugelassene und zur Verfügung stehende inaktivierte konventionelle und weiterentwickelte Influenza-Impfstoffe sind in [Tabelle 1](#) dargestellt.

Impfstoffklasse	Herstellungsprozess	Enthaltende Antigene	Antigengehalt	Zulassung im Alter von
Konventionelle Impfstoffe				
Standarddosis	Ei-basiert, Spaltimpfstoff, Untereinheiten-Impfstoff aus Oberflächenantigen (split-virus, Subunit-vaccine)	HA A(H1N1)pdm09, HA A(H3N2), HA B(Viktoria), [HA B(Yamagata)]* (HA- & NA-Oligomere)	15 µg pro Antigen	≥ 6 Monaten
Weiterentwickelte/erweiterte Impfstoffe				
Hochdosis	Ei-basiert, Spaltimpfstoff (split-virus)	HA A(H1N1)pdm09, HA A(H3N2), HA B(Viktoria), [HA B(Yamagata)]* (HA- & NA-Oligomere)	60 µg pro Antigen	≥ 60 Jahren
Adjuvantiert	Ei-basiert, Untereinheiten-Impfstoff aus Oberflächenantigen (subunit-vaccine) adjuvantiert mit MF-59C.1	HA A(H1N1)pdm09, HA A(H3N2), HA B(Viktoria), [HA B(Yamagata)]* (HA- & NA-Oligomere)	15 µg pro Antigen	≥ 50 Jahren
Zellbasiert	Säugerzellkultivierung, Untereinheiten-Impfstoff aus Oberflächenantigen (subunit-vaccine)	HA A(H1N1)pdm09, HA A(H3N2), HA B(Viktoria), [HA B(Yamagata)]* (HA- & NA-Oligomere)	15 µg pro Antigen	≥ 2 Jahren
Rekombinant (Keine Vermarktung in EU)	Insektenzellkultivierung, Baculovirusvektor	HA A(H1N1)pdm09, HA A(H3N2), HA B(Viktoria), [HA B(Yamagata)]* (Nur HA-, keine NA-Oligomere)	45 µg pro Antigen	≥ 18 Jahren

Tab. 1 | In der EU zugelassene inaktivierte saisonale Influenza-Impfstoffe (Totimpfstoffe)

HA = Hämagglutinin; NA = Neuraminidase

* enthalten in quadrivalenten inaktivierten Influenza-Impfstoffen

2. Public-Health-Relevanz von Influenza-Erkrankungen bei Personen ≥ 60 Jahre

Influenza ist nach Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) eine der häufigsten impfpräventablen Infektionskrankheiten in Deutschland.¹ Kennzeichnend für die Epidemiologie der Influenza sind neben dem saisonalen Verlauf die starken jährlichen Schwankungen bei der Anzahl erkrankter Personen, schwer erkrankter Personen und Influenza-bedingter Todesfälle.¹ Insbesondere ältere Menschen sind durch Immunseneszenz und altersbedingte chronische Erkrankungen von schweren Influenza-Verläufen betroffen.² Die WHO schätzt, dass jedes Jahr weltweit ungefähr 1 Mrd. Menschen eine Influenza-Infektion durchmachen, mit ungefähr 3–5 Mio. schweren Krankheitsverläufen. Circa 290.000–650.000 erkrankte Personen versterben jährlich weltweit an der Virusinfektion bzw. ihren Folgen.³

Für die Saison 2023/24 (Saisonwoche 1 = Kalenderwoche 40) wurden in Deutschland (gemäß Infektionsschutzgesetz, IfSG) für alle Altersgruppen 268 saisonale Influenza-Meldefälle/100.000 Einwohner an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelt (Saison 2022/23: 374/100.000). Das entspricht einer Gesamtzahl von ca. 221.000 Fällen (Saison 2022/23:

ca. 308.400).⁴ Für Personen ≥ 60 Jahre wurden 62.451 Influenza-Fälle (Saison 2022/23: ca. 56.400) an das RKI übermittelt. Dies entspricht für diese Altersgruppe einer Inzidenz von 281 Fällen/100.000 Personen (Saison 2022/23: 254/100.000).⁴ Da bei vielen Patientinnen und Patienten mit Influenza ein diagnostischer Labornachweis einschließlich einer Meldung gemäß IfSG unterbleibt, unterliegt die tatsächliche Anzahl der Influenza-Fälle einer erheblichen Untererfassung durch das Meldesystem. Nach Daten des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) wurden im Jahr 2023 10.290 (2022: 14.588) Personen ≥ 60 Jahre aufgrund einer Infektion mit saisonalen Influenzaviren (ICD10-Hauptdiagnosecode J10 Grippe durch saisonale Influenzaviren, nachgewiesen) hospitalisiert. Von diesen 10.290 Personen sind 852 (2022: 1.270) Personen aufgrund einer Influenza-Erkrankung verstorben. Für das Jahr 2023 entspricht dies einer Inzidenz von 41 Hospitalisierungen aufgrund einer Influenza-Infektion pro 100.000 Personen bei ≥ 60-Jährigen.⁵ Die Influenza-Hospitalisierungsinzidenzen für die Jahre 2015–2022 auf Grundlage der Genesis Online-Datenbank des Statistischen Bundesamtes für den ICD10-Hauptdiagnose-Code J10 sind in [Abbildung 1](#) zusammengefasst.

Trotz Empfehlung einer jährlichen Influenza-Impfung im Alter von ≥ 60 Jahren durch die STIKO seit 1982 wurden in Deutschland in der Saison 2021/22 nur 43 % der ≥ 60 -Jährigen gegen Influenza geimpft.^{6,7} Es ist anzumerken, dass die Impfquoten mit dem Alter ansteigen. In der Saison 2021/22 betrug die Impfquote in den Altersgruppen 60–69, 70–79 und 80 Jahre und älter 34,8 %, 48,9 % und 51,8 %.⁷ Mögliche Gründe für die geringe Inanspruchnahme sind die Unterschätzung der Schwere der Influenza, die zuweilen schlechte Wirksamkeit der Impfung in dieser Altersgruppe, Unverträglichkeiten im Rahmen früherer Impfungen, logistische Barrieren sowie die notwendige Wiederholung der jährlichen Impfung vor jeder Saison.^{8–10}

Aktuelle Informationen zur epidemiologischen Lage in Deutschland sind im ARE-Wochenbericht des RKI abrufbar.¹¹

3. Präventionsziel der Influenza-Standardimpfung

Ziel der Influenza-Impfempfehlung ist eine Reduktion der Influenza-assoziierten Krankheitslast (Morbidität und Mortalität einschließlich Influenza-

bedingter Komplikationen) bei Personen im Alter von ≥ 60 Jahren in Deutschland.

4. Erwünschte Effekte (Nutzen/Benefits)

Zur Aktualisierung der Bewertung der relativen Wirksamkeit (relative vaccine efficacy/effectiveness; rVE) und Sicherheit der weiterentwickelten Influenza-Impfstoffe (im Vergleich zu konventionellen Influenza-Impfstoffen; sog. Standardimpfstoff) nutzte die STIKO die aktualisierte Fassung eines systematischen Reviews, die im Rahmen des HADEA-finanzierten Projektes VESRA^{13,14} durch eine vom Europäischen Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC) koordinierte Arbeitsgruppe mehrerer europäischer Impfkommmissionen unter Federführung des RKI erstellt wurde. Das vollständige Dokument ist auf der Website des ECDC abrufbar.¹⁵ Im Folgenden werden die für die STIKO-Empfehlung relevanten Ergebnisse dieses systematischen Reviews dargestellt.

4.1 Methodik

Ziel der Aktualisierung des systematischen Reviews war es, die Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit der weiterentwickelten Influenza-Impfstoffe (MF-59-

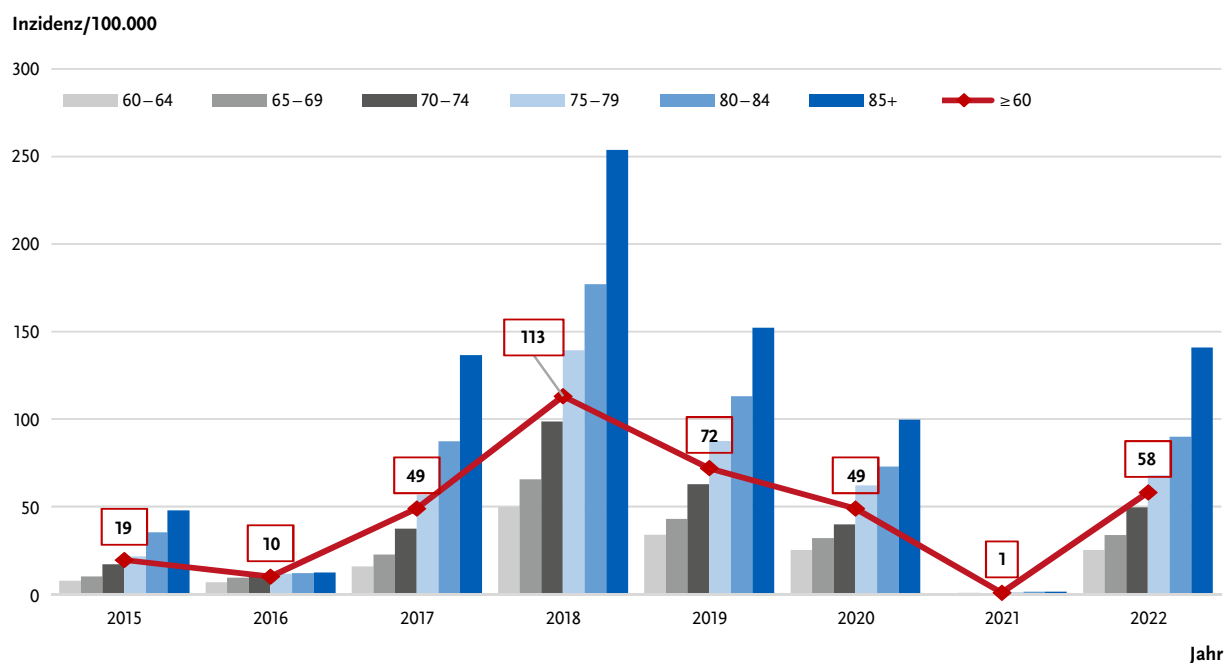


Abb. 1 | Influenza-Hospitalisierungsinzidenz pro Jahr in den Jahren 2015–2022 auf Grundlage der DESTATIS Datenbank Genesis für den ICD-10-Hauptdiagnosecode J10.¹² Angaben sind altersstandardisiert. Die rote Linie entspricht den Hospitalisierungsinzidenzen in der gesamten Altersgruppe der ≥ 60 -Jährigen.

adjuvantierter Impfstoff, Zellkultur-basierter Impfstoff, HD-Impfstoff und rekombinanter Impfstoff) bei der Verhinderung von laborbestätigter Influenza bei Erwachsenen (≥ 18 Jahre) im Vergleich zum Standardimpfstoff zu untersuchen. Die hierfür entwickelten PICO-Kriterien sind in [Tabelle 2](#) dargestellt.

Es wurde ein systematischer Review gemäß PRISMA-Richtlinie durchgeführt (Protokoll: PROSPERO CRD42023441114). Hierzu wurden die Datenbanken EMBASE (via Ovid) und MEDLINE (via Ovid) durchsucht (Datum der letzten Suche: 24.7.2023). Zusätzlich wurden das Register ClinicalTrials.gov¹⁶ nach laufenden bzw. unveröffentlichten Studien durchsucht. Die Pubmed similar articles function (https://www.nlm.nih.gov/bsd/disted/pubmedtutorial/020_190.html) und die Referenzlisten der eingeschlossenen Studien wurden verwendet, um weitere Studien zu identifizieren.

Zusätzlich wurde am 02.09.2024 durch die STIKO-Geschäftsstelle eine aktualisierte Suche nach neuen, die Einschlusskriterien des Reviews erfüllenden Studien durchgeführt. Diese führte zur Identifikation von 2 weiteren Studien,^{17,18} die in der Evidenzsynthese und -bewertung durch die STIKO berücksichtigt wurden, jedoch aufgrund ihres Veröffentlichungsdatums noch nicht Bestandteil des systematischen Reviews des VESRA-Konsortiums waren.

Das Verzerrungsrisiko der individuellen Studien wurde für randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit Hilfe des Cochrane Risk of Bias Tools 2 (RoB2,¹⁹) untersucht; für nicht-randomisierte Studien (non-randomised studies of interventions;

NRSI) wurde das ROBINS-I Tool verwendet.^{20,21} Wenn mehr als ein Effektschätzer zu einem Endpunkt verfügbar und die Heterogenität der Studienergebnisse nicht zu groß war, wurden Metaanalysen mittels fixed-effects- und random-effects-Modellen durchgeführt. Das Vertrauen in die Evidenz (Qualität der Evidenz) wurde mittels GRADE-Methodik bewertet.

4.2 Ergebnisübersicht

Die Literatursuche in den oben genannten Quellen ergab 1.561 Einträge. Über die Suche in den Referenzlisten wurden keine weiteren Einträge gefunden. Nach Entfernung von Duplikaten verblieben 1.093 Datensätze. Beim Titel- und Abstract-Screening wurden 947 Datensätze als irrelevant eingestuft. Von den verbleibenden 146 Einträgen wurden 129 Einträge beim Volltextscreening ausgeschlossen. Damit wurden 17 neue Studien in diese Aktualisierung des systematischen Reviews aufgenommen. Hiervon berichteten 7 Studien Daten zur rVE der Impfstoffe und 10 Studien lieferten Daten zur Sicherheit (jeweils im Vergleich zum Standardimpfstoff).

In die erste Fassung des systematischen Reviews von 2021 (sog. Basisreview,²²), die der STIKO als Grundlage für ihre damalige Entscheidungsfindung diente,²³ gingen insgesamt 110 Studien ein. Davon erfüllten 10 Studien zur Wirksamkeit und 32 Studien zur Sicherheit die Einschlusskriterien der hier vorliegenden Aktualisierung des Reviews und wurden weiter berücksichtigt. Somit umfasste der Evidenzkörper dieser Aktualisierung insgesamt 59 Stu-

PICO	Einschlusskriterium
Population	Alter ≥ 18 Jahre, unabhängig vom Gesundheitszustand und Setting
Intervention	Impfung mit einem neuen (wirkungsverstärktem) Impfstoff (trivalent oder quadrivalent)
Comparator	Impfung mit einem konventionellen Influenza-Impfstoff oder mit einem neuen (wirkungsverstärktem) Impfstoff (head-to-head Vergleich)
Outcome	Laborbestätigte Influenza; Influenza-bedingte Mortalität (laborbestätigt); Influenza-bedingte Hospitalisierung (laborbestätigt); Influenza-assoziierte kardiovaskuläre Erkrankung (laborbestätigt); Influenza-assoziierte Pneumonie oder untere Atemwegs-erkrankung (laborbestätigt); Influenza-like illness (gemäß international akzeptierter Definition, z. B. nach WHO, US CDC, EU); Systemische UAW; lokale UAW; SAE

Tab. 2 | PICO-Kriterien des aktualisierten systematischen Reviews zur Evidenz der Wirksamkeit und Sicherheit der weiterentwickelten Influenza-Impfstoffe

US CDC = US-amerikanische Centers for Disease Control and Prevention; UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkung nach einer Impfung; EU = Europäische Union; SAE = serious adverse events

dien. Im Folgenden wird dieser gesamte Evidenzkörper beschrieben.

Rahmenparameter der Studien, die Wirksamkeitsdaten berichteten und bei der aktualisierten Suche gefunden wurden, sind in Table 1 im Anhang aufgeführt. Es wurden 1 Cluster-RCT und 6 NRSI eingeschlossen, letztere umfassten 2 retrospektive Kohortenstudien und 4 Studien im Test-Negativ-Design. Die Studien wurden in den USA oder Italien durchgeführt und hatten ca. 500 bis ≥ 1 Mio. Teilnehmende. Die Studien berichteten rVE-Schätzungen für 1–4 Influenzasaisons zwischen 2015/16 und 2019/20. Zwei Studien untersuchten den HD-Influenza-Impfstoff, jeweils 2 weitere Studien berichteten rVE-Schätzungen für den zellbasierten Impfstoff und den rekombinanten Impfstoff. Eine Studie untersuchte den MF-59-adjuvantierten Impfstoff. Drei Studien berichteten insgesamt 10 rVE-Schätzungen gegen laborbestätigte Influenza. Die anderen 4 Studien lieferten insgesamt 12 rVE-Schätzungen gegen laborbestätigte Influenza-bedingte Hospitalisierung. Für die anderen im Review definierten Effektivitätspunkte lagen keine Daten vor.

Im Basisreview wurden insgesamt 10 Studien identifiziert, die Schätzungen der rVE im Vergleich zum Standardimpfstoff mit laborbestätigten Ergebnissen lieferten. Einzelheiten zu diesen Studien finden sich im Basisreview.²² Sieben dieser Studien berichteten rVE-Daten für den MF-59-adjuvantierten Impfstoff, wobei es sich in allen Fällen um rVE-Schätzungen gegen laborbestätigte Influenza handelte. Jeweils eine Studie berichtete die rVE des HD-Impfstoffs bzw. des rekombinanten Impfstoffs gegen laborbestätigte Influenza. Eine Studie berichtete zur rVE des zellbasierten Impfstoffs gegen laborbestätigte Influenza-bedingte Hospitalisierung.

4.3 Verzerrungsrisiko

In den 6 NRSI, die bei der Aktualisierungsrecherche identifiziert wurden und Daten zu Wirksamkeitsergebnissen berichteten, war das Gesamtrisiko einer Verzerrung für jedes Ergebnis bzw. jede Studie moderat. Der Hauptgrund für diese Bewertung war, dass residuales Confounding nicht ausgeschlossen werden konnte (s. Anhang Figure 3 und Figure 4 für Details).

Das Verzerrungsrisiko für den Cluster-RCT konnte im Rahmen des Reviews nicht bewertet werden, da die Daten nur in einem Konferenzabstract präsentiert wurden, welches nicht genügend Informationen enthielt.

4.4 MF-59-adjuvantiertes Influenza-Impfstoff im Vergleich zum Standard-Influenza-Impfstoff

Laborbestätigte Influenza: In den Basisreview²² wurden 7 Studien (alle NRSI) einbezogen, die insgesamt 13 Schätzungen lieferten (s. Tab. 3). Die rVE-Schätzungen waren sehr heterogen und reichten von -30 bis 88% , wobei nur 2 Schätzer statistisch signifikant waren. Aufgrund der Heterogenität wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Bei der Aktualisierung wurden keine zusätzlichen Studien identifiziert.

Influenza-bedingte Hospitalisierung: Im Basisreview²² wurden keine Studien ermittelt, die den Einschlusskriterien der Aktualisierung entsprachen. Dort wurden 2 zusätzliche Studien berichtet, die ICD-Codes (nicht laborbestätigt) für die Ergebnisbewertung verwendeten. Im Rahmen der Aktualisierung wurde eine NRSI identifiziert.²⁴ Die Autorinnen und Autoren berichteten eine rVE gegen Krankenhausaufenthalte aufgrund von Influenza (laborbestätigt) aus 2 aufeinanderfolgenden Saisons (2018–2020). Die rVE gegen alle Stämme betrug $59,2\%$ (95% KI: $14,6–80,5\%$). Für Influenza A lag die rVE bei $63,7\%$ (95% KI: $22,8–82,9\%$).²⁴

4.5 Hochdosis-(HD)-Influenza-Impfstoff im Vergleich zum Standard-Influenza-Impfstoff

Laborbestätigte Influenza: In den Basisreview²² wurde ein RCT einbezogen, der eine rVE von $24,2\%$ (95% KI: $9,7–36,5\%$) gegen laborbestätigte Influenza (alle Stämme) in 2 aufeinanderfolgenden Saisons (2011–2013) berichtete.³² Im Rahmen der Aktualisierung wurde eine NRSI identifiziert, die rVE-Schätzungen gegen Influenza A für 4 aufeinanderfolgende Saisons (2015–2019) berichtete. Die rVE lagen zwischen -9% und 19% , wobei keine der Schätzungen statistisch signifikant war (s. Tab. 4).³³

Influenza-bedingte Hospitalisierung: Im Basisreview²² wurden keine Studien identifiziert, die den Einschlusskriterien dieser Aktualisierung entspra-

Studie	Studiendesign	rVE	95 % KI	Saison
Laborbestätigte Influenza				
gegen alle Stämme				
Van Buynder 2013 ²⁵	NRSI	42%	-8–69%	2011–2012
Mira-Iglesias 2019 ²⁶	NRSI	19%	-10–41%	2017–2018
Pebody 2020a ^{27,28}	NRSI	30%	-83–73%	2018–2019
Pebody 2020b ^{27,28}	NRSI	16%	-176–75%	2018–2019
Bellino 2019a ²⁹	NRSI	-1%	-122–59%	2018–2019
gegen A (H1N1)				
Mira-Iglesias 2019 ²⁶	NRSI	-3%	-126–53%	2017–2018
Pebody 2020a ^{27,28}	NRSI	3%	-358–79%	2018–2019
gegen A (H3N2)				
Rondy 2017b ^{30,31}	NRSI	88%	51–100%	2015–2016
Rondy 2017a ^{30,31}	NRSI	-30%	-146–31%	2016–2017
Mira-Iglesias 2019 ²⁶	NRSI	20%	-17–46%	2017–2018
Pebody 2020a ^{27,28}	NRSI	43%	-134–86%	2018–2019
gegen B				
Rondy 2017b ^{30,31}	NRSI	87%	30–100%	2015–2016
Mira-Iglesias 2019 ²⁶	NRSI	6%	-58–44%	2017–2018
Influenza-assoziierte Hospitalisierung (laborbestätigt)				
gegen alle Stämme				
Domnich 2022 ²⁴	NRSI	59,2%	14,6–80,5%	2018–2020
gegen A				
Domnich 2022 ²⁴	NRSI	63,7%	22,8–82,9%	2018–2020

Tab. 3 | Relative Effektivität des **MF-59-adjuvantierten** Influenza-Impfstoffs im Vergleich zum Standard-Influenza-Impfstoff, für laborbestätigte Influenza

NRSI = non-randomised studies of interventions; KI = Konfidenzintervall; rVE = relative vaccine efficacy

chen. Es lagen dort 2 zusätzliche Studien vor,^{34,35} die ICD-Codes (nicht laborbestätigt) verwendeten. In der Aktualisierung wurde eine NRSI identifiziert.³⁶ Die rVE gegen Krankenhausaufenthalte aufgrund von Influenza (mit Laborbestätigung) wurde für 2 aufeinanderfolgende Saisons berichtet, und zwar für Influenza A, B und alle Stämme getrennt. Die rVE gegen alle Stämme über beide Saisons betrug 27% (95% KI: -1–48%). Keine der rVE-Schätzungen, die zwischen 22 und 44% lagen, war statistisch signifikant (s. Tab. 4).³⁶

4.6 Zellbasierter Influenza-Impfstoff im Vergleich zum Standard-Influenza-Impfstoff

Laborbestätigte Influenza: Im Basisreview²² wurde eine NRSI berücksichtigt, die rVE gegen laborbestätigte Influenza (alle Stämme und A/H3N2) während 2 Saisons (2014/15 und 2017/18) berichtete.³⁷ In der Aktualisierung wurde eine weitere NRSI identifiziert,

die rVE-Schätzungen gegen Influenza A und B während einer Saison (2017/18) berichtete.³⁸ Die rVE-Schätzer in diesen beiden Studien lagen zwischen -5,8% und 21,4%, wobei keine der Schätzungen statistisch signifikant war (s. Tab. 5).

Influenza-bedingte Hospitalisierung: Im Basisreview²² wurden keine Studien ermittelt, die den Einschlusskriterien dieser Aktualisierung entsprachen. Dort wurde eine zusätzliche Studie eingeschlossen (80), die ICD-Codes (nicht laborbestätigt) für die Ergebnisbewertung verwendete. Im Rahmen der Aktualisierung wurde eine NRSI identifiziert.³⁹ Die rVE gegen Krankenhausaufenthalte aufgrund von Influenza (laborbestätigt) wurde für eine Saison (2017/18) berichtet, und zwar getrennt für Influenza A und B. Keine der rVE-Schätzungen, die zwischen 1,8 und 24,9% lagen, war statistisch signifikant (s. Tab. 5).³⁹

Studie	Studendesign	rVE	95 % KI	Saison
Laborbestätigte Influenza				
gegen alle Stämme				
Diaz-Granados 2014 ³²	RCT	24,2 %	9,7–36,5 %	2011–2013
gegen A				
Balasubramani 2020 ³³	NRSI	10 %	–15–30 %	2015–2019
Balasubramani 2020 ³³	NRSI	–9 %	–158–54 %	2015–2016
Balasubramani 2020 ³³	NRSI	2 %	–69–43 %	2016–2017
Balasubramani 2020 ³³	NRSI	6 %	–55–43 %	2017–2018
Balasubramani 2020 ³³	NRSI	19 %	–27–48 %	2018–2019
Influenza-assoziierte Hospitalisierung (laborbestätigt)				
gegen alle Stämme				
Doyle 2020 ³⁶	NRSI	27 %	–1–48 %	2015–2017
Doyle 2020 ³⁶	NRSI	24 %	–46–61 %	2015–2016
Doyle 2020 ³⁶	NRSI	27 %	–8–50 %	2016–2017
gegen A				
Doyle 2020 ³⁶	NRSI	22 %	–15–46 %	2015–2017
gegen B				
Doyle 2020 ³⁶	NRSI	44 %	–13–73 %	2015–2017

Tab. 4 | Relative Effektivität des **Hochdosis-** im Vergleich zum Standard-Influenza-Impfstoff gegen laborbestätigte Influenza und Influenza-assoziierte Hospitalisierung (laborbestätigt)

RCT = randomized controlled trial; NRSI = non-randomized studies of interventions; KI = Konfidenzintervall; rVE = relative vaccine efficacy

Studie	Studiendesign	rVE	95 % KI	Saison
Laborbestätigte Influenza				
gegen alle Stämme				
Bruxvoort 2019 ³⁷	NRSI	6 %	–46–39 %	2014–2015
gegen A (H3N2)				
Bruxvoort 2019 ³⁷	NRSI	4 %	–70–37 %	2014–2015
gegen A				
Klein 2020 ³⁸	NRSI	–5,8 %	36,1–17,7 %	2017–2018
gegen B				
Klein 2020 ³⁸	NRSI	21,4 %	–7,3–42,4 %	2017–2018
Influenza-assoziierte Hospitalisierung (laborbestätigt)				
gegen alle Stämme				
Martin 2021 ³⁹	NRSI	8,5 %	–75,9–52,3 %	2017–2018
gegen A				
Martin 2021 ³⁹	NRSI	24,9 %	–78,8–68,5 %	2017–2018
gegen B				
Martin 2021 ³⁹	NRSI	1,8 %	–254–72,8 %	2017–2018

Tab. 5 | Relative Effektivität des **zellbasierten** im Vergleich zum Standard-Influenza-Impfstoff gegen laborbestätigte Influenza und Influenza-assoziierte Hospitalisierung (laborbestätigt)

NRSI = non-randomized studies of interventions; KI = Konfidenzintervall; rVE = relative vaccine efficacy

4.7 Rekombinanter Influenza-Impfstoff im Vergleich zum Standard-Influenza-Impfstoff

Laborbestätigte Influenza: In den Basisreview²² wurde ein RCT einbezogen, der rVE-Schätzungen aus einer Saison (2014/15) für alle Stämme und Influenza A und B getrennt berichtete.⁴⁰ Die rVE gegen alle Stämme betrug 30 % (95 % KI: 10–47 %), während sie gegen Influenza A 36 % (95 % KI: 14–53 %) und gegen Influenza B 4 % (95 % KI: –42–56 %) betrug.⁴⁰ In der Aktualisierung wurde eine NRSI⁴¹ identifiziert, die rVE-Schätzungen (alle Stämme) für 2 aufeinanderfolgende Saisons (2018–2020) berichtete. Die rVE-Schätzer lagen zwischen –3 % und 6 %, wobei keiner der Werte statistisch signifikant war (s. Tab. 6).⁴¹

Influenza-bedingte Hospitalisierung: Im Basisreview²² wurden keine Studien identifiziert, die den Einschlusskriterien dieser Aktualisierung entsprachen. Im Rahmen der Aktualisierung wurde ein Cluster-RCT⁴² identifiziert, der rVE-Daten für 2 getrennte Altersgruppen aus 2 aufeinanderfolgenden Saisons (2018–2020) berichtete. Die rVE betrug –7,3 % (95 % KI: –52,1–24,4 %) für die Altersgruppe

18–49 Jahre und 16,3 % (95 % KI: –8,7–35,5 %) für die Altersgruppe 50–64 Jahre (s. Tab. 6).⁴²

4.8 Zusätzliche Daten

Zusätzlich zur oben dargestellten Evidenzbasis aus der Aktualisierung des systematischen Reviews wurden 2 Studien, die im Jahr 2024 publiziert wurden, identifiziert^{17,18} (s. Tab. 7). Eine Studie wurde im Test-Negativ-Design durchgeführt,¹⁷ die andere ist eine Register-basierte Kohortenstudie.¹⁸ Beides sind retrospektive Studien. In der Test-Negativ-Design Studie wurde die Wirksamkeit des MF-59-adjuvantierten trivalenten Influenza-Impfstoffs (aTIV) im head-to-head Vergleich mit dem trivalenten HD-Impfstoff (HD-TIV) untersucht. In die Auswertung eingeschlossen wurden Daten (2 US-amerikanische Datenbanken) von geimpften Personen (HD oder MF-59-adjuvantiert) im Alter von ≥ 65 Jahren aus den 3 Saisons 2017/18–2019/20, die einen auswertbaren Influenza-Testnachweis hatten. Mögliche Unterschiede in den Variablen (z. B. Alter, Geschlecht, Herkunft/Ethnie, Grunderkrankungen oder geografische Herkunft) wurden gewichtet. Die Berechnung der rVE der untersuchten Impfstoffe zur Ver-

Studie	Studiendesign	rVE	95 % KI	Saison
Laborbestätigte Influenza				
gegen alle Stämme				
Dunkle 2017 ⁴⁰	RCT	30 %	10–47 %	2014–2015
Zimmerman 2023 ⁴¹	NRSI	3 %	–31–28 %	2018–2020
Zimmerman 2023 ⁴¹	NRSI	6 %	–48–40 %	2018–2019
Zimmerman 2023 ⁴¹	NRSI	–3 %	–52–30 %	2019–2020
gegen A				
Dunkle 2017 ⁴⁰	RCT	36 %	14–53 %	2014–2015
gegen B				
Dunkle 2017 ⁴⁰	RCT	4 %	–42–56 %	2014–2015
Influenza-assoziierte Hospitalisierung (laborbestätigt)				
gegen alle Stämme (Alter 18–49 Jahre)				
Hsiao 2022 ⁴²	RCT	–7,3 %	–52,1–24,4 %	2018–2020
gegen alle Stämme (Alter 50–64 Jahre)				
Hsiao 2022 ⁴²	RCT	16,3 %	–8,7–35,5 %	2018–2020

Tab. 6 | Relative Effektivität des **Rekombinanten-** im Vergleich zum Standard-Influenza-Impfstoff gegen laborbestätigte Influenza und Influenza-assoziierte Hospitalisierung (laborbestätigt)

RCT = randomized controlled trial; NRSI = non-randomized studies of interventions; KI = Konfidenzintervall; rVE = relative vaccine efficacy

Studie	Studiendesign	Saisons	Mit MF-59 oder HD geimpfte Personen (N)*	Endpunkt	Vergleich	rVE (95 % KI)
Studiencharakteristika				Gegen alle Influenza Stämme		
McGovern 2024 ¹⁷	Retrospektiv Test-Negativ-Design	2017/18 2018/19 2019/20	MF-59 = 2.484 HD = 26.369	Klinisches Setting	MF-59 vs. HD	-2,5 % (95 % KI: -19,6 – 12,2 %)
				Stationäres Setting	MF-59 vs. HD	-1,6 % (95 % KI: -22,5 – 15,7 %)
Ku 2024 ¹⁸	Retrospektive Kohortenstudie	2022/23	MF-59 = 23.508 HD = 370.543	Influenza-bedingte Hospitalisierung	MF-59 vs. SD	61,6 % (95 % KI: 18,1 – 82,0 %)
					HD vs. SD	25,1 % (95 % KI: 2,0 – 43,8 %)

Tab. 7 | Studiencharakteristika und relative Effektivität gegen laborbestätigte Influenza der neu identifizierten Studien

HD = Hochdosis Impfstoff; MF-59 = mit MF-59-adjuvantierter Impfstoff; SD = Standardimpfstoff; KI = Konfidenzintervall;

rVE = relative Vaccine Effektivität

* alle geimpften Personen haben einen eindeutig positiven oder negativen Influenza-Test

hinderung von laborbestätigter Influenza wurde mit Hilfe des doubly-robust Modells (inverse probability of treatment weighting (IPTW) → weighted multi-variable logistic regression → rVE) durchgeführt. Untersuchte Endpunkte waren laborbestätigte Influenza-Fälle im klinischen Setting (Notaufnahmebesuch oder stationäre Aufnahme von mindestens 24 Stunden) und nach stationärer Aufnahme. Der gepoolte Schätzer der rVE für aTIV vs. HD-TIV für die 3 Saisons betrug im klinischen Setting -2,5 % (95 % KI: -19,6 – 12,2 %) und im stationären Setting -1,6 % (95 % KI: -22,5 – 15,7 %).¹⁷ Insgesamt wurde das Verzerrungsrisiko der Studie als moderat bewertet. In der identifizierten Register-basierten Kohortenstudie wurde die rVE (in der Studie als comparative vaccine effectiveness [cVE] bezeichnet) des HD, des MF-59-adjuvantierten und des zellbasierten inaktivierten Influenza-Impfstoffs jeweils im Vergleich zum konventionellen inaktivierten Influenza-Standardimpfstoff dargestellt. In die Studie eingeschlossen wurden Personen im Alter von ≥ 65 Jahren, die in der Saison 2022/23 eine Impfung mit einem der oben genannten Impfstoffe erhalten hatten. Untersuchte Endpunkte waren Influenza-assoziierte Arztbesuche und laborbestätigte Influenza-bedingte Hospitalisierungen, wobei nur der zuletzt genannte Endpunkt die Einschlusskriterien des durchgeführten systematischen Reviews erfüllt. Auch in dieser Studie wurden mögliche Unterschiede der Variablen mit Hilfe des IPTW gewichtet. Die rVE wurde mit dem adjustieren/gewichteten Hazard Ratio berechnet. Adjustierte rVEs der untersuchten

inaktivierten Influenza-Impfstoffe für den Endpunkt laborbestätigt Influenza-bedingte Hospitalisierung sind für HD vs. Standardimpfstoff 25,1 % (95 % KI: 2,0 – 43,8 %) für MF-59-adjuvantiert vs. Standardimpfstoff 61,6 % (95 % KI: 18,1 – 82,0 %) und für zellbasiert vs. Standardimpfstoff 26,4 % (95 % KI: -18,3 – 55,7 %).¹⁸ Das Verzerrungsrisiko der Studie wird als moderat bewertet.

5. Unerwünschte Effekte (Schaden/Harms)

5.1 Ergebnisübersicht

Einzelheiten zu den Studien, die Sicherheitsdaten berichteten und in der aktualisierten Suche gefunden wurden, sind in Table 3 im Anhang aufgeführt. Es wurden 5 RCT und 5 NRSI identifiziert. Die Studien wurden in Australien, Belgien, Deutschland, Japan, Frankreich, Italien, den Niederlanden, Polen, Taiwan und den USA durchgeführt und hatten jeweils ca. 40 – 1.024.160 Teilnehmende. Fünf Studien untersuchten den HD-Influenza-Impfstoff. Zwei Studien lieferten Daten für den rekombinanten und für den MF-59-adjuvantierten Influenza-Impfstoff. Keine der eingeschlossenen Studien berichtete über einen zellbasierten Influenza-Impfstoff. Neun Studien berichteten über SAE. Sechs Studien machten Angaben zu Fieber und 4 Studien berichteten über Kopfschmerzen. Sechs Studien berichteten zu Schmerzen an der Injektionsstelle und 3 zu Schwellungen.

Im Basisreview wurden 32 Studien identifiziert, die Daten zu den oben genannten Sicherheitsendpunkten im Vergleich zum Standardimpfstoff lieferten (s. Table 4 im Anhang). Zwölf dieser Studien berichteten über Sicherheitsdaten für den MF-59-adjuvantierten Impfstoff und 7 Studien hatten Schätzungen für den HD-Impfstoff. Für den zellbasierten Impfstoff berichteten 6 Studien über Sicherheitsendpunkte, während für den rekombinanten Impfstoff 7 Studien verfügbar waren.

5.2 Verzerrungsrisiko

Das Gesamtrisiko einer Verzerrung war bei den 5 NRSI, die bei der aktualisierten Suche identifiziert wurden, moderat bis kritisch (s. Figure 4 im Anhang). Der Hauptgrund für diese Bewertung war, dass residuales Confounding nicht ausgeschlossen werden konnte bzw. nur unadjustierte Daten vorlagen (s. Figure 5 und Figure 6 im Anhang).

Bei den 5 RCTs wurde das Verzerrungsrisiko als gering bis moderat eingeschätzt. Hauptgrund für eine Heraufstufung des Verzerrungsrisikos war, dass eine Entblindung nicht ausgeschlossen werden konnte (s. Figure 7 und Figure 8 im Anhang).

5.3 MF-59-adjuvantiertes Influenza-Impfstoff im Vergleich zum Standard-Influenza-Impfstoff

Schwere unerwünschte Ereignisse: Im Basisreview wurden 3 RCTs^{43–45} und 2 NRSI^{46,47} identifiziert, die über SAE berichteten. In den RCTs wurden in der MF-59-adjuvantierten Impfstoffgruppe insgesamt 3 SAE festgestellt, darunter 2 Fälle eines Guillain-Barré-Syndroms (GBS) und 3 SAE in der Standardimpfstoffgruppe. Die NRSI berichteten keine Fälle von Narkolepsie in den Studiengruppen. Zudem konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen für im Krankenhaus behandelte SAE festgestellt werden. Bei der Aktualisierung wurden keine zusätzlichen Studien identifiziert. Das gepoolte relative Risiko für SAE nach der Impfung mit MF-59-adjuvantiertem Influenza-Impfstoff im Vergleich zum Standardimpfstoff betrug 0,95 (95 % KI: 0,19–4,72; fixed-effects model).²²

Systemische Reaktionen: In den Basisreview wurden 10 RCTs einbezogen, die über Kopfschmerzen nach der Impfung berichteten. Das gepoolte relative Risiko betrug 1,25 (95 % KI: 1,11–1,39; fixed-effects

model) bzw. 1,18 (95 % KI: 0,94–1,48; random-effects model).²² Bei der Aktualisierung wurden keine zusätzlichen Studien identifiziert.

In den Basisreview wurden 9 RCTs einbezogen, die über Fieber nach der Impfung berichteten. Das gepoolte Risikoverhältnis betrug 1,83 (95 % KI: 1,49–2,23; fixed-effects model) bzw. 1,95 (95 % KI: 1,35–2,80; random-effects model).²² Im Rahmen der Aktualisierung wurden keine zusätzlichen Studien identifiziert.

Lokale Reaktionen: Im Basisreview berichteten 12 RCTs über Schmerzen an der Injektionsstelle nach der Impfung. Das gepoolte Risikoverhältnis betrug 1,94 (95 % KI: 1,80–2,10; fixed-effects model) bzw. 1,94 (95 % KI: 1,58–2,40; random-effects model).²² Bei der Aktualisierung wurden keine zusätzlichen Studien identifiziert.

Über Schwellungen an der Injektionsstelle wurde in 5 RCTs berichtet, die in den Basisreview einbezogen wurden. Das gepoolte Risikoverhältnis betrug 1,24 (95 % KI: 0,97–1,60; fixed-effects model) bzw. 1,28 (95 % KI: 0,91–1,74; random-effects model).²² Im Rahmen der Aktualisierung wurden keine zusätzlichen Studien identifiziert.

5.4 Hochdosis-(HD)-Influenza-Impfstoff im Vergleich zum Standard-Influenza-Impfstoff

Schwere unerwünschte Ereignisse: Im Basisreview wurden in 3 RCTs nach HD-Impfstoff 6 SAE gemeldet, darunter Neuropathie, Hirnnerv-VI-Lähmung, Schock, Morbus Crohn, Myasthenia gravis und Enzephalomyelitis.^{48–50} In einer NRSI wurde kein erhöhtes Risiko für das GBS berichtet.⁵¹ Im Rahmen der Aktualisierung wurden 3 RCTs und 1 NRSI identifiziert, die Daten zu SAE lieferten. In 2 der RCTs wurden keine SAE beobachtet.^{52,53} Ein RCT berichtete 5 SAE (60–64 Jahre: 1; ≥65 Jahre: 4) in der HD-Impfstoffgruppe und 7 SAE (60–64 Jahre: 2; ≥65 Jahre: 5) in der Gruppe mit Standardimpfstoff.⁵⁴ In einer NRSI wurde kein erhöhtes Risiko für Krampfanfälle (Risk Ratio [RR]: 1,03 [95 % KI: 0,81–1,32]), Enzephalopathie (RR: 0,94 [95 % KI: 0,78–1,14]) oder Kurzzeitsterblichkeit (RR: 1,09 [95 % KI: 0,8–1,48]) nach HD-Impfstoff im Vergleich zum Standardimpfstoff festgestellt.⁵⁵ Das gepoolte relative Risiko für SAE nach Impfung mit HD-Impfstoff

im Vergleich zum Standardimpfstoff betrug 1,02 (95 % KI: 0,42–2,46; fixed effects model).

Systemische Reaktionen: In den Basisreview wurden für den Endpunkt Kopfschmerzen Daten aus 7 RCTs eingeschlossen.²² Im Rahmen der Aktualisierung wurden 3 weitere RCTs identifiziert.^{52,54,56} Die Aufnahme dieser Daten in die Evidenzbasis führte zu einem aktualisierten gepoolten RR von 1,25 (95 % KI: 1,13–1,39; fixed effects model) bzw. 1,25 (95 % KI: 1,13–1,40; random effects model). Fieber wurde in 7 RCTs des Basisreviews berichtet.²² Bei der Aktualisierung wurden 3 zusätzliche Studien (2 RCT, 1 NRSI) gefunden.^{52,55,56} Die Aufnahme der Daten aus den beiden RCTs in die Evidenzbasis führte zu einem aktualisierten gepoolten RR von 1,85 (95 % KI: 1,31–2,61; fixed effects model) bzw. 1,78 (95 % KI: 1,25–2,54; random effects model). Darüber hinaus berichtete der NRSI ein RR für Fieber von 0,92 (95 % KI: 0,78–1,08).⁵⁵

Lokale Reaktionen: Zu Schmerzen an der Injektionsstelle wurde im Basisreview in 7 RCTs berichtet.²² Bei der Aktualisierung wurden 5 zusätzliche Studien (4 RCTs, 1 NRSI) identifiziert.^{52,54–56} Das aktualisierte gepoolte RR betrug 1,40 (95 % KI: 1,33–1,48; fixed effects model) bzw. 1,52 (95 % KI: 1,29–1,80; random effects model). Die NRSI berichtete ein RR von 1,23 (95 % KI: 1,12–1,34).⁵⁵ Zu Schwellungen an der Injektionsstelle wurde im Basisreview in 6 RCTs berichtet.²² Bei der Aktualisierung wurden 2 zusätzliche RCTs identifiziert.^{52,56} Die Aufnahme ihrer Daten in die Evidenzbasis führte zu einem aktualisierten gepoolten RR von 1,81 (95 % KI: 1,48–2,23; fixed effects model) bzw. 1,85 (95 % KI: 1,27–2,71; random effects model).

5.5 Zellbasierter Influenza-Impfstoff im Vergleich zum Standard-Influenza-Impfstoff

Schwere unerwünschte Ereignisse: Im Basisreview wurde in einem RCT 1 SAE (Überempfindlichkeit) nach Verabreichung eines zellbasierten Impfstoffs berichtet.⁵⁷ Das relative Risiko für SAE nach der Impfung mit zellbasiertem Influenza-Impfstoff im Vergleich zum Standardimpfstoff betrug 0,39 (95 % KI: 0,02–9,49; fixed effects model). Im Rahmen der Aktualisierung wurden keine zusätzlichen Daten identifiziert.

Systemische Reaktionen: Im Basisreview wurden Daten aus 6 RCTs zum Endpunkt Kopfschmerzen berichtet. Das gepoolte RR betrug 1,03 (95 % KI: 0,94–1,12; fixed effects model) bzw. 1,02 (95 % KI: 0,94–1,11; random effects model).²² Im Rahmen der Aktualisierung wurden keine zusätzlichen Studien identifiziert. Im Basisreview wurden 6 RCTs identifiziert, die Daten zu Fieber nach der Impfung berichteten. Das gepoolte RR war 1,05 (95 % KI: 0,73–1,52; fixed effects model) bzw. 1,00 (95 % KI: 0,69–1,45; random effects model).²² Im Rahmen der Aktualisierung wurden keine zusätzlichen Studien identifiziert.

Lokale Reaktionen: Für Schmerzen an der Injektionsstelle nach der Impfung wurden im Basisreview Daten aus 5 RCTs identifiziert, mit einem gepoolten RR von 1,22 (95 % KI: 1,15–1,31; fixed effects model) bzw. 1,19 (95 % KI: 1,03–1,37; random effects model).²² Im Rahmen der Aktualisierung wurden keine zusätzlichen Daten ermittelt. Schwellungen an der Injektionsstelle nach der Impfung wurden in 6 RCTs im Basisreview berichtet. Das gepoolte RR betrug 1,15 (95 % KI: 0,99–1,34; fixed effects model) bzw. 1,10 (95 % KI: 0,88–1,37; random effects model).²² Im Rahmen der Aktualisierung wurden keine zusätzlichen Daten identifiziert.

5.6 Rekombinanter Influenza-Impfstoff im Vergleich zum Standard-Influenza-Impfstoff

Schwere unerwünschte Ereignisse: Im Basisreview berichteten 2 RCTs über 2 SAE (Synkope; Perikarderguss) nach Verabreichung des rekombinanten Impfstoffs.^{58,59} Das gepoolte RR für SAE nach Impfung mit rekombinantem Influenza-Impfstoff im Vergleich zum Standardimpfstoff betrug 3,04 (95 % KI: 0,32–29,10; fixed effects model).

Bei der Aktualisierung wurden 2 NRSI identifiziert, die über verschiedene SAE berichteten. Eine NRSI berichtete Odds ratios (OR) zu Mortalität (OR 0,49 [95 % KI: 0,21–1,05]), idiopathischer thrombozytopenischer Purpura (OR 0,90 [95 % KI: 0,03–11,81]), nicht-infektiösen Pleuraergüssen (OR 1,76 [95 % KI: 0,05–68,70]) und Krampfanfällen (OR 0,90 [95 % KI: 0,03–11,81]).⁶⁰ Die andere NRSI berichtete folgende OR für ein GBS bei stationär oder in der Notaufnahme (OR 0 [95 % KI: 0–16,07]) oder ambulant behandelten (OR 0 [95 % KI: 0–112,6]) Patientinnen

und Patienten.⁶¹ Zudem wurde in dieser NRSI kein erhöhtes Risiko für einen nicht-infektiösen Pleuraerguss (OR 0 [95 % KI: 0–4,8]) oder Narkolepsie/Kataplexie (OR 0 [95 % KI: 0–6]) festgestellt.⁶¹

Systemische Reaktionen: In den Basisreview gingen 5 RCTs zum Endpunkt Kopfschmerzen ein. Das gepoolte RR betrug 0,87 (95 % KI: 0,76–1,01; fixed effects model) bzw. 0,80 (95 % KI: 0,52–1,24; random effects model).²² Im Rahmen der Aktualisierung wurden keine zusätzlichen Studien ermittelt. In den Basisreview wurden keine Studien zum Endpunkt Fieber eingeschlossen. Im Rahmen der Aktualisierung wurden 2 NRSI identifiziert, die Daten zu diesem Endpunkt berichteten.^{60,61} In beiden Studien wurde kein erhöhtes Risiko für Fieber festgestellt (RR: 0 [95 % KI: 0–1,47];⁶⁰ RR bei stationär behandelten Patientinnen und Patienten: 0,38 (95 % KI: 0,14–0,9); RR bei ambulant behandelten Patientinnen und Patienten: 1,02 (95 % KI: 0,6–1,74).⁶¹

Lokale Reaktionen: Im Basisreview wurden 7 RCTs identifiziert, die Daten zu Schmerzen an der Injektionsstelle enthielten. Das gepoolte RR betrug 0,89 (95 % KI: 0,84–0,95; fixed effects model) bzw. 0,92 (95 % KI: 0,84–1,00; random effects model).²² Im Rahmen der Aktualisierung wurden keine weiteren Studien identifiziert. Daten zu Schwellungen an der Injektionsstelle wurden von 6 RCTs im Basisreview geliefert. Das gepoolte RR betrug 1,04 (95 % KI: 0,87–1,24; fixed effects model) bzw. 0,94 (95 % KI: 0,64–1,39; random effects model).²² Im Rahmen der Aktualisierung wurden keine zusätzlichen Daten ermittelt.

6. Vertrauen in die Evidenz kritischer Endpunkte

Basierend auf den Daten der Aktualisierung des systematischen Reviews zur Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Influenza-Impfstoffe erfolgte eine Neubewertung des Vertrauens in die Evidenz kritischer und wichtiger Endpunkte. Diese ist nachfolgend zusammenfassend für jeden der untersuchten Impfstoffe dargestellt (für Details s. Evidenzprofil nach GRADE im [Anhang](#)).

Für den MF-59-adjuvantierten Impfstoff wurde das Vertrauen in die Evidenz für die Endpunkte labor-

bestätigte Influenza und SAE als gering und für Influenza-bedingte Krankenhausaufenthalte als mäßig bewertet. Für den HD-Impfstoff wurde das Vertrauen für den Endpunkt laborbestätigte Influenza als mäßig, für Influenza-bedingte Krankenhausaufenthalte wie auch SAE als gering eingestuft. Für den zellbasierten Impfstoff war das Vertrauen in die Evidenz gering für die Endpunkte laborbestätigte Influenza, Influenza-bedingte Krankenhausaufenthalte und SAE. Für den rekombinanten Impfstoff wurde das Vertrauen in die Evidenz für den Endpunkt laborbestätigte Influenza als mäßig eingestuft, für Influenza-bedingte Krankenhausaufenthalte war keine Bewertung möglich; für SAE war das Vertrauen in die Evidenz gering.

7. Akzeptanz der Influenza-Impfung bei Personen ≥ 60 Jahre

Seit 1982 besteht eine Influenza-Impfempfehlung der STIKO für Personen im Alter von ≥ 60 Jahren. Da die Wirksamkeit der Impfung gerade in dieser Altersgruppe in vielen Saisons und je nach zirkulierenden Influenzavirus-Subtypen nicht optimal ist, wird kontinuierlich an verbesserten Influenza-Impfstoffen geforscht.⁶² Generell werden Impfungen im Erwachsenenalter in Deutschland eher mäßig gut angenommen.⁷ Gründe für die niedrige Akzeptanz der saisonalen Influenza-Impfung bei Personen ≥ 60 Jahre könnten unter anderem eine Unterschätzung der Schwere einer möglichen Influenza-Infektion, die zuweilen schlechte Wirksamkeit der Impfung in dieser Altersgruppe, Unverträglichkeiten im Rahmen früherer Impfungen, logistische Barrieren sowie die notwendige Wiederholung der jährlichen Impfung vor jeder Saison sein.

Anfang des Jahres 2021 (d. h. erstmals wirksam in der Influenza-Saison 2021/22) wurde die STIKO-Empfehlung dahingehend geändert, dass diese Altersgruppe mit einem HD-Impfstoff geimpft werden soll. Mit der Erweiterung dieser Empfehlung auf die Verwendung des HD- und des MF-59-adjuvantierten Influenza-Impfstoffs stehen somit 2 Impfstoffarten zur Anwendung bei Personen ≥ 60 Jahre zur Verfügung.

Wie in Kapitel 4 dargestellt, zeigen die Daten eine Gleichwertigkeit beider Impfstoffe hinsichtlich ih-

rer Wirksamkeit. Beide Impfstoffe zeigen im Vergleich zum Standardimpfstoff etwas höhere Raten von transienten Lokalreaktionen und systemischen Reaktionen wie Kopfschmerzen, wobei die Risikorerhöhungen bei beiden Impfstoffen jeweils im Vergleich zum Standardimpfstoff annähernd gleich waren. Trotz der etwas ausgeprägteren Reaktogenität des HD- sowie des MF-59-adjuvantierten Impfstoffs könnte durch die Änderung der Empfehlung die Impfkzeptanz weiter steigen und zu höheren Impfquoten führen, da beide Impfstoffe eine klinisch relevante, verbesserte Wirksamkeit gegenüber konventionellen Influenza-Impfstoffen haben und durch die Öffnung der Empfehlung 2 wirkungsverstärkte Influenza-Impfstoffe zur Verfügung stehen. Mit einer Minderung der Impfkzeptanz durch die Empfehlungsänderung ist nicht zu rechnen.

8. Nutzen/Risiko-Abwägung zur Erreichung der Impfziele

Vor dem Hintergrund der in Kapitel 4 und 5 dargestellten Daten bewertet die STIKO das Nutzen/Risiko-Verhältnis einer Empfehlung von MF-59-adjuvantiertem und HD-Influenza-Impfstoff zur Impfung gegen saisonale Influenza bei Personen im Alter von ≥ 60 Jahren als positiv. Durch den Einsatz eines der beiden Impfstoffe ist eine im Vergleich zum Standardimpfstoff verbesserte Wirksamkeit zur Verhinderung von Influenza-Erkrankungen in dieser Altersgruppe möglich. Dem gegenüber steht eine leicht erhöhte Rate transients lokaler und systemischer Nebenwirkungen und kein Risiko für eine höhere Zahl von SAE nach Impfung mit einem der beiden Impfstoffe im Vergleich zum Standardimpfstoff. Beide Impfstoffe werden nach derzeitiger Datenlage als gleichwertig geeignet zur Erreichung der Impfziele angesehen. Für den zellbasierten Impfstoff liegen derzeit keine Daten vor, die eine solche Einschätzung rechtfertigen würde. Der rekombinante Influenza-Impfstoff ist in Deutschland nicht verfügbar, so dass von einer Einschätzung seiner Eignung zur Erreichung der Impfziele abgesehen wird.

9. Ressourcen-Effizienz einer wirkungsverstärkten Influenza-Impfung bei Personen ≥ 60 Jahre

Für die wissenschaftliche Begründung der STIKO-Empfehlung des HD-Influenza-Impfstoffs für Personen im Alter von ≥ 60 Jahren aus dem Jahr 2021 wurde eine gesundheitsökonomische Analyse durchgeführt, die nicht impfstoffspezifisch angelegt war, sondern generisch einen neuen, wirkungsverstärkten Influenza-Impfstoff adressierte.²³ Daher gelten ihre Ergebnisse aufgrund der zuvor dargelegten ähnlichen Wirksamkeit und Sicherheit sowohl für den HD- als auch den MF-59-adjuvantierten Impfstoff und werden im Folgenden kurz zusammengefasst.

Für die gesundheitsökonomische Evaluation, die auf dem in der o. g. Begründung aus dem Jahr 2021 beschriebenen und zuvor separat veröffentlichten, altersstratifizierten Transmissionsmodell aufbaut,⁶³ wurde das inkrementelle Kosten-Effektivitätsverhältnis, also das Verhältnis der zusätzlichen Kosten pro zusätzlich gewonnenem qualitätskorrigiertem Lebensjahr (quality-adjusted life year; QALY) der neuartigen im Vergleich zu den herkömmlichen Impfstoffen aus gesellschaftlicher Perspektive berechnet. Aufgrund der Annahme der gleichbleibenden, identischen Impfquoten, d. h. dieselben Personen im Alter von ≥ 60 Jahren wechseln lediglich den verwendeten Impfstoff, lassen sich mathematisch keine numbers-needed-to-vaccinate (NNV) berechnen. Es wurden folgende durchschnittliche Ergebnisse der epidemiologischen Modellierung des Basisszenarios pro Saison, welches auf kalibrierten Daten für die Saisons 2003/04–2018/19 beruhte (ohne die A(H1N1)pdm09-pandemische Saison 2009/10), als Input für ein Entscheidungsbaummodell genutzt:

- ▶ rVE: 15 % (konservative Annahme für jeden der neuen Impfstoffe)
- ▶ Zusätzlich verhinderte Arztbesuche: 23.013
- ▶ Zusätzlich verhinderte Hospitalisierungen: 314
- ▶ Zusätzlich verhinderte Todesfälle: 163

Für die Kostenberechnung wurde für die direkten Kosten überwiegend auf eine Routinedatenanalyse zurückgegriffen und diese durch aktuelle Preise der Influenza-Impfstoffe sowie Daten zu indirekten Kosten ergänzt. Die direkten Kosten beinhalten die

Kosten für die Versorgung im niedergelassenen Bereich, verschreibungspflichtige sowie verschreibungsfreie Medikamente und Hospitalisierungen, jeweils für Influenza und/oder die genannten Komplikationen. Indirekte Kosten wurden nach dem Friktionskostenansatz berechnet und beinhalten Produktionsausfälle sowohl von volljährigen Patientinnen und Patienten als auch von Eltern erkrankter Kinder. Die Nutzwerte (utilities) für jeden Zustand für die QALY-Berechnung wurden der Literatur entnommen.

Die Analyse kam zu dem Ergebnis, dass unter den o. g. Annahmen die wirkungsverstärkten Influenza-Impfstoffe aus gesellschaftlicher Sicht kosteneinsparend wären bei einem identischen Preis zu den herkömmlichen Influenza-Impfstoffen (durchschnittlicher Preis von 15,97 Euro). Zudem blieben die wirkungsverstärkten Influenza-Impfstoffe bei einem Preisanstieg um bis zu ca. 20 % aus gesellschaftlicher Sicht kosteneinsparend. Ein doppelt so hoher Impfstoffpreis im Vergleich zu den herkömmlichen Influenza-Impfstoffen läge unterhalb einem inkrementellen Kosten-Effektivitätsverhältnis von 50.000 Euro/QALY (entspricht 100 % Preisanstieg, siehe Abbildung 1 der wissenschaftlichen Begründung der STIKO aus dem Jahr 2021²³). Bei einer rVE von 30 % wären selbst 2,5-fach höhere Impfstoffpreise unterhalb einem inkrementellen Kosten-Effektivitätsverhältnis von 50.000 Euro/QALY (entspricht 250 % Preisanstieg). Die Annahmen für eine Modellierung wurden aufgrund der verfügbaren Evidenz getroffen. Eine Quelle für Inputparameter für das im Jahr 2020 durchgeführte Modell war unter anderem der RCT von Diaz-Granados et al.³² mit einem Effektschätzer eines wirkungsverstärkten Influenza-Impfstoffes gegen laborbestätigte Influenza von 24,2 % (rVE) und einem KI von 9,7–36,5 %. Die für die Modellierung gewählten rVE für unterschiedliche Szenarien liegen beispielhaft innerhalb dieses KI. Wenngleich die Analyse mit Daten aus der Zeit nach der COVID-19-Pandemie aktualisiert werden sollte, deuten diese Ergebnisse auf die Effizienz der wirkungsverstärkten Influenza-Impfstoffe im Vergleich zu den herkömmlichen Influenza-Impfstoffen bei Personen im Alter von ≥ 60 Jahren hin.

10. Ethische Aspekte

Durch die Impfung mit einem wirkungsverstärkten neuartigen Influenza-Impfstoff wird allen Personen ≥ 60 Jahren die Möglichkeit gegeben, sich vor einer möglicherweise schwer verlaufenden Influenza-Erkrankung zu schützen. Die Impfung bietet die Möglichkeit des individuellen Schutzes, zusätzlich wird auch die Belastung des stationären und ambulanten medizinischen Bereiches reduziert. Der Zugang zur Impfung ist durch die Gabe im hausärztlichen Bereich und Apotheken niederschwellig möglich. Sozioökonomische Aspekte spielen eine untergeordnete Rolle, da die Impfung für die empfohlene Personengruppe durch die gesetzlichen Krankenkassen übernommen werden wird.

11. Monitoring der Umsetzung der Empfehlung

Für das Monitoring der Impfquoten besteht die KV-Impfsurveillance, bei der Abrechnungsdaten zu Impfungen und Immunisierungsprogrammen im ambulanten Bereich von den Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) dazu genutzt werden können, bundesweite Impfquoten bei gesetzlich krankenversicherten Personen (ca. 85 % der deutschen Bevölkerung) zu bestimmen. Hier ist es mit einer Verzögerung von 4 Quartalen möglich, den Anteil der geimpften Personen in den verschiedenen Altersgruppen und Bundesländern sowie den Zeitpunkt zu bestimmen. Das Monitoring von möglichen unerwünschten Ereignissen nach der Impfung mit einem Influenza-Impfstoff ist beim Paul-Ehrlich-Institut etabliert. Eine Koadministration von inaktivierten Influenza-Impfstoffen (einschließlich HD und MF-59-adjuvantierten Impfstoffen) mit COVID-19- und RSV-Impfstoffen ist möglich.^{64–66} Für einen möglichst optimalen Schutz vor Influenza-Erkrankungen ist eine Impfung zeitnah zum Beginn der Influenza-Saison wünschenswert.

12. Zusammenfassung

Die STIKO hat eine Neubewertung der Evidenz zur saisonalen Impfung von Personen im Alter von ≥ 60 Jahren gegen Influenza mit neuen und wirkungsverstärkten Influenza-Impfstoffen vorgenommen. Influenza-Infektionen sind in dieser Altersgruppe mit einer relevanten Krankheitslast verbun-

den. Im Jahr 2023 kam es zu 10.290 Hospitalisierungen und 852 Todesfällen aufgrund einer nachgewiesenen saisonalen Influenza-Infektion. Eine Aktualisierung des 2020/21 erstmals durchgeführten systematischen Reviews zur Wirksamkeit und Sicherheit der neuartigen Influenza-Impfstoffe zeigte, dass der MF-59-adjuvantierte und der HD-Influenza-Impfstoff eine ähnliche hohe Wirksamkeit bei der Verhinderung von laborbestätigten Influenza-Erkrankungen bzw. Influenza-bedingten Hospitalisierungen aufweisen. Diese Einschätzung wird durch die kürzlich veröffentlichten Daten einer Studie, die beide Impfstoffe direkt (head-to-head) miteinander vergleicht, und einer weiteren retrospektiven Kohortenstudie unterstützt. Die derzeit bestehende Evidenz aus 3 Beobachtungsstudien^{17,18,24} mit insgesamt 26.329 mit dem MF-59-adjuvantierten Influenza-Impfstoff geimpften Personen zeigt somit in 2 Studien eine signifikante Überlegenheit gegenüber den Standardimpfstoffen und in einer Studie in einem head-to-head Vergleich keine Unterlegenheit des MF-59-adjuvantierten Impfstoffs im Vergleich zum HD-Impfstoff. In der Gesamtheit spricht die gezeigte Evidenz zur Verhinderung von schweren Erkrankungen (z. B. Hospitalisierungen) bzw. laborbestätigten Influenza-Infektionen für eine präferenzielle Empfehlung von HD- oder MF-59-adjuvantierten Impfstoffen für Personen ≥ 60 Jahre. Beide Impfstoffe weisen ein ähnliches Sicherheitsprofil auf mit im Vergleich zum Standardimpfstoff leicht erhöhter lokaler und systemischer Reaktogenität. Das Vertrauen in die Evidenz (Evidenzqualität) ist im Hinblick auf kritische Endpunkte vergleichbar. Die STIKO geht davon aus, dass die Empfehlung beider Impfstoffe aufgrund ihrer verbesserten Wirksamkeit und der Verfügbarkeit zweier wirkungsverstärkter Influenza-Impfstoffe zu einer höheren Akzeptanz und Impfbereitschaft in der Zielpopulation führen könnte. Die Ergebnisse einer gesundheitsökonomischen Evaluation aus dem Jahr 2021 deuten auf die höhere Kosteneffizienz der wirkungsverstärkten Influenza-Impfstoffe im Vergleich zu den herkömmlichen Influenza-Impfstoffen für Personen im Alter von ≥ 60 Jahren hin, abhängig von den Impfstoffpreisen. Ethische Aspekte spielen bei der Empfehlung eine untergeordnete Rolle. Die Umsetzung der Empfehlung kann durch Analysen der Impfquoten aus der KV-Impfsurveillance überwacht werden.

Eine Koadministration mit COVID-19- und RSV-Impfstoffen ist möglich.

12.1 Empfehlung für die Influenza-Impfung für Personen ≥ 60 Jahre

Ziel der Influenza-Impfempfehlung ist eine Reduktion der Influenza-assoziierten Krankheitslast (Morbidität und Mortalität einschließlich Influenza-bedingter Komplikationen) bei allen Personen im Alter von ≥ 60 Jahren in Deutschland. Die STIKO empfiehlt daher allen Personen im Alter von ≥ 60 Jahren im Herbst eine jährliche Impfung gegen die saisonale Influenza mit einem inaktivierten HD-Influenza-Impfstoff oder einem MF-59-adjuvantierten Influenza-Impfstoff, jeweils mit der aktuellen, von der WHO empfohlenen Antigenkombination. Des Weiteren weist die STIKO darauf hin, dass wenn kein MF-59-adjuvantierter und kein HD-Influenza-Impfstoff zur Verfügung steht oder die Gabe beider Impfstoffe aus medizinischen Gründen nicht möglich ist, z. B. aufgrund erhöhter Reaktogenität bei vorherigen Impfungen, auch bei Personen im Alter von ≥ 60 Jahren eine Influenza-Impfung mit einem der verfügbaren Standardimpfstoffe (Ei- oder zellbasiert) möglich ist.

Das primäre Ziel der Influenza-Impfung ist das Erreichen des oben genannten Impfzieles. Hierfür sollten für Personen ≥ 60 Jahre präferenziell HD- oder MF-59-adjuvantierte Influenza-Impfstoffe verwendet werden. Jedoch ist zum Erreichen des Impfzieles auch die Impfung mit einem Standardimpfstoff möglich. Auch wenn diese eine geringere klinische Wirksamkeit als die HD- oder MF-59-adjuvantierten Impfstoffe aufweisen, ist zur Erreichung des primären Impfzieles diese Alternative im Vergleich dazu auf das Angebot eines Influenza-Impfschutzes gänzlich zu verzichten, zu bevorzugen.

Literatur

- 1 Robert Koch-Institut, Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2022, Berlin 2024.
- 2 Buchy, P. and S. Badur, Who and when to vaccinate against influenza. *Int J Infect Dis*, 2020. 93: p. 375-387.
- 3 World Health Organization (WHO). Influenza (Seasonal) – Key facts. 2023. 29. August 2024]; Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).
- 4 Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0. 12. August 2024]; Available from: <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx>.
- 5 InEK GmbH – Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. InEK Datenportal: online verfügbar unter: <https://www.g-drg.de/inek-datenportal> (zuletzt aufgesucht am 10.05.2024). 2007–2024.
- 6 STIKO, Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim RKI 2024. *Epid Bull* 2024;4:1-72.
- 7 Rieck T, et al., Impfquoten bei Erwachsenen in Deutschland – Aktuelles aus der KV-Impfsurveillance. *Epid Bull* 2022;49:3-23.
- 8 Zu wenige Menschen lassen sich gegen Grippe impfen (<https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/98333/Zu-wenige-Menschen-lassen-sich-gegen-Grippe-impfen>).
- 9 Umfrage zu den Gründen gegen eine Influenza-Impfung aus der Sicht von älteren und chronisch kranken Personen in Deutschland im Jahr 2014 (<https://de.statista.com/statistik/daten/studie/407645/umfrage/umfrage-zu-den-gruenden-gegen-eine-influenza-impfung-von-aelteren-menschen/>).
- 10 Explorative Studie zur Akzeptanz des Impfens in impfkritischen Bevölkerungsgruppen der Schweiz. (<https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/mt/i-und-i/insi/etude-qualitative-snv.pdf.download.pdf/akzeptanz-impfen-schweiz.pdf>).
- 11 Robert Koch-Institut. ARE-Wochenbericht, ARE-Dashboard und weitere Daten. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/A/ARE/Dashboard_Daten.html.
- 12 Statistisches Bundesamt (Destatis). GENESIS-Tabelle: 23131-0002. 09. August 2024]; Available from: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=find&suchanweisung_language=de&query=23131-0002#abreadcrumb.
- 13 Evidence Synthesis Ireland (ESI) and VESRA Consortium. VESRA Project. 2024. Available from: <https://evidencesynthesisireland.ie/versa-project/>.
- 14 European Health and Digital Executive Agency (HADEA). 2024; Available from: https://hadea.ec.europa.eu/index_en.
- 15 European Centre for Disease Prevention and Control, Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of newer and enhanced seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratory-confirmed influenza in individuals aged 18 years and over. Stockholm: ECDC; 2024.
- 16 National Library of Medicine. Register ClinicalTrials.gov Available from: www.clinicaltrials.gov.
- 17 McGovern, I., et al., Relative vaccine effectiveness of MF59®-adjuvanted vs high-dose trivalent inactivated influenza vaccines for prevention of test-confirmed influenza hospitalizations during the 2017–2020 influenza seasons. *International Journal of Infectious Diseases*, 2024: p. 107160.
- 18 Ku, J.H., et al., Comparative Effectiveness of Licensed Influenza Vaccines in Preventing Influenza-related Medical Encounters and Hospitalizations in the 2022–2023 Influenza Season Among Adults ≥ 65 Years of Age. *Clin Infect Dis*, 2024.
- 19 Sterne, J.A.C., et al., RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 2019. 366: p. l4898.
- 20 Sterne, J.A.C., et al., Chapter 25: Assessing risk of bias in a non-randomized study, in *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022), J.P.T. Higgins, et al., Editors. 2022, Cochrane.
- 21 Sterne, J.A., et al., ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*, 2016. 355: p. i4919.
- 22 European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of newer and enhanced seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratory confirmed influenza in individuals aged 18 years and over. 2020; Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/seasonal-influenza-systematic-review-efficacy-vaccines>.
- 23 STIKO, Beschluss und Wissenschaftliche Begründung der Ständigen Impfkommission (STIKO) für die Aktualisierung der Influenza-Impfempfehlung für Personen im Alter von ≥ 60 Jahren. *Epid Bull* 2021;1:3-25.

- 24 Domnich, A., et al., Relative effectiveness of the adjuvanted vs non-adjuvanted seasonal influenza vaccines against severe laboratory-confirmed influenza among hospitalized Italian older adults. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 2022. 125: p. 164-169.
- 25 Van Buynder, P.G., et al., The comparative effectiveness of adjuvanted and unadjuvanted trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) in the elderly. *Vaccine*, 2013. 31(51): p. 6122-6128.
- 26 Mira-Iglesias, A., et al., Influenza vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza in hospitalised adults aged 60 years or older, Valencia Region, Spain, 2017/18 influenza season. *Eurosurveillance*, 2019. 24(31).
- 27 Pebody, R.G., et al., End of season influenza vaccine effectiveness in primary care in adults and children in the United Kingdom in 2018/19. *Vaccine*, 2020. 38(3): p. 489-497.
- 28 Pebody, R., et al., Protection provided by influenza vaccine against influenza-related hospitalisation in ≥ 65 year olds: Early experience of introduction of a newly licensed adjuvanted vaccine in England in 2018/19. *Vaccine*, 2020. 38(2): p. 173-179.
- 29 Bellino, S., et al., Moderate influenza vaccine effectiveness against A(H1N1)pdm09 virus, and low effectiveness against A(H3N2) subtype, 2018/19 season in Italy. *Expert Review of Vaccines*, 2019. 18(11): p. 1201-1209.
- 30 Rondy, M., et al., Low 2016/17 season vaccine effectiveness against hospitalised influenza A(H3N2) among elderly: Awareness warranted for 2017/18 season. *Eurosurveillance*, 2017. 22(41).
- 31 Rondy, M., et al., 2015/16 seasonal vaccine effectiveness against hospitalisation with influenza a(H1N1)pdm09 and B among elderly people in Europe: Results from the I-MOVE+ project. *Eurosurveillance*, 2017. 22(30).
- 32 DiazGranados, C.A., et al., Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *New England Journal of Medicine*, 2014. 371(7): p. 635-645.
- 33 Balasubramani, G.K., et al., Relative effectiveness of high dose versus standard dose influenza vaccines in older adult outpatients over four seasons, 2015–16 to 2018-19. *Vaccine*, 2020. 38(42): p. 6562-6569.
- 34 Izurieta, H.S., et al., Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines in US residents aged 65 years and older from 2012 to 2013 using Medicare data: A retrospective cohort analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 2015. 15(3): p. 293-300.
- 35 Puig-Barbera, J., et al., Relative Effectiveness of Cell-Cultured versus Egg-Based Seasonal Influenza Vaccines in Preventing Influenza-Related Outcomes in Subjects 18 Years Old or Older: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International journal of environmental research and public health*, 2022. 19(2).
- 36 Doyle, J.D., et al., Relative and Absolute Effectiveness of High-Dose and Standard-Dose Influenza Vaccine Against Influenza-Related Hospitalization Among Older Adults-United States, 2015-2017. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2021. 72(6): p. 995-1003.
- 37 Bruxvoort, K.J., et al., Comparison of vaccine effectiveness against influenza hospitalization of cell-based and egg-based influenza vaccines, 2017–2018. *Vaccine*, 2019. 37(39): p. 5807-5811.
- 38 Klein, N.P., et al., Vaccine effectiveness of cell-culture relative to egg-based inactivated influenza vaccine during the 2017-18 influenza season. *PLoS one*, 2020. 15(2): p. e0229279.
- 39 Martin, E.T., et al., Low Influenza Vaccine Effectiveness Against A(H3N2)-Associated Hospitalizations in 2016-2017 and 2017-2018 of the Hospitalized Adult Influenza Vaccine Effectiveness Network (HAIVEN). *The Journal of infectious diseases*, 2021. 223(12): p. 2062-2071.
- 40 Dunkle, L.M., et al., Efficacy of recombinant influenza vaccine in adults 50 years of age or older. *New England Journal of Medicine*, 2017. 376(25): p. 2427-2436.
- 41 Zimmerman, R.K., et al., Vaccine effectiveness of recombinant and standard dose influenza vaccines against influenza related hospitalization using a retrospective test-negative design. *Vaccine*, 2023.
- 42 Hsiao, A., et al., 2322. Effectiveness of Recombinant Influenza Vaccine vs. Standard Dose Inactivated Influenza Vaccines Against Hospitalized Influenza-Related Outcomes in Adults: A Cluster Randomized Trial. *Open Forum Infectious Diseases*, 2022. 9(Supplement_2).

- 43 Li, R., et al., Safety and immunogenicity of an MF59™-adjuvanted subunit influenza vaccine in elderly Chinese subjects. *Immunity and Ageing*, 2008. 5.
- 44 Frey, S., et al., Comparison of the safety, tolerability, and immunogenicity of a MF59-adjuvanted influenza vaccine and a non-adjuvanted influenza vaccine in non-elderly adults. *Vaccine*, 2003. 21(27-30): p. 4234-4237.
- 45 Van Damme, P., et al., Evaluation of non-inferiority of intradermal versus adjuvanted seasonal influenza vaccine using two serological techniques: A randomised comparative study. *BMC Infectious Diseases*, 2010. 10.
- 46 Tsai, T.F., et al., Explorations of clinical trials and pharmacovigilance databases of MF59®-adjuvanted influenza vaccines for associated cases of narcolepsy. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2011. 43(9): p. 702-706.
- 47 Villa, M., et al., Safety of MF59-adjuvanted influenza vaccination in the elderly: Results of a comparative study of mf59-adjuvanted vaccine versus nonadjuvanted influenza vaccine in Northern Italy. *American Journal of Epidemiology*, 2013. 178(7): p. 1139-1145.
- 48 DiazGranados, C.A., et al., Safety and immunogenicity of high-dose trivalent inactivated influenza vaccine in adults 50-64 years of age. *Vaccine*, 2015. 33(51): p. 7188-7193.
- 49 Falsey, A.R., et al., Randomized, double-blind controlled phase 3 trial comparing the immunogenicity of high-dose and standard-dose influenza vaccine in adults 65 years of age and older. *Journal of Infectious Diseases*, 2009. 200(2): p. 172-180.
- 50 Chang, L.J., et al., Safety and immunogenicity of high-dose quadrivalent influenza vaccine in adults ≥ 65 years of age: A phase 3 randomized clinical trial. *Vaccine*, 2019. 37(39): p. 5825-5834.
- 51 Arya, D.P., et al., Surveillance for Guillain-Barré syndrome after 2015–2016 and 2016–2017 influenza vaccination of Medicare beneficiaries. *Vaccine*, 2019. 37(43): p. 6543-6549.
- 52 Chen, J.-Y., et al., Immunogenicity and safety of high-dose quadrivalent influenza vaccine in older adults in Taiwan: A phase III, randomized, multi-center study. *Vaccine*, 2022. 40(45): p. 6450-6454.
- 53 Sanchez, L., et al., Superior immunogenicity of high-dose quadrivalent inactivated influenza vaccine versus Standard-Dose vaccine in Japanese Adults ≥60 years of age: Results from a phase III, randomized clinical trial. *Vaccine*, 2023. 41(15): p. 2553-2561.
- 54 Pepin, S., et al., Immunogenicity and safety of a quadrivalent high-dose inactivated influenza vaccine compared with a standard-dose quadrivalent influenza vaccine in healthy people aged 60 years or older: a randomized Phase III trial. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 2021. 17(12): p. 5475-5486.
- 55 Layton, J.B., et al., Comparative safety of high-dose versus standard-dose influenza vaccination in patients with end-stage renal disease. *Vaccine*, 2020. 38(33): p. 5178-5186.
- 56 Caldera, F., et al., Immunogenicity of High Dose Influenza Vaccine for Patients with Inflammatory Bowel Disease on Anti-TNF Monotherapy: A Randomized Clinical Trial. *Inflammatory bowel diseases*, 2020. 26(4): p. 593-602.
- 57 Ehrlich, H.J., et al., Clinical development of a Vero cell culture-derived seasonal influenza vaccine. *Vaccine*, 2012. 30(29): p. 4377-4386.
- 58 Baxter, R., et al., Evaluation of the safety, reactogenicity and immunogenicity of FluBlok® trivalent recombinant baculovirus-expressed hemagglutinin influenza vaccine administered intramuscularly to healthy adults 50–64 years of age. *Vaccine*, 2011. 29(12): p. 2272-2278.
- 59 Treanor, J.J., et al., Protective efficacy of a trivalent recombinant hemagglutinin protein vaccine (FluBlok®) against influenza in healthy adults: A randomized, placebo-controlled trial. *Vaccine*, 2011. 29(44): p. 7733-7739.
- 60 Hsiao, A., et al., Safety of recombinant quadrivalent influenza vaccine compared to inactivated influenza vaccine in Chinese adults: An observational study. *Vaccine*, 2022. 40(5): p. 774-779.
- 61 Hansen, J., et al., Safety of Recombinant Influenza Vaccine Compared to Inactivated Influenza Vaccine in Adults: An Observational Study. *Open forum infectious diseases*, 2020. 7(6): p. ofaa179.

- 62 Belongia, E.A., et al., Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. *Lancet Infect Dis*, 2016. 16(8): p. 942-51.
- 63 Weidemann, F., et al., Is the impact of childhood influenza vaccination less than expected: a transmission modelling study. *BMC Infectious Diseases*, 2017. 17(1): p. 258.
- 64 Buynak, R., et al., Randomized, Open-Label Phase 3 Study Evaluating Immunogenicity, Safety, and Reactogenicity of RSVPreF3 OA Coadministered with FLU-QIV-HD in Adults Aged ≥ 65 . *Infect Dis Ther*, 2024. 13(8): p. 1789-1805.
- 65 Nazareth, J., et al., Immunogenicity of concomitant SARS-CoV-2 and influenza vaccination in UK healthcare workers: a prospective longitudinal observational study. *The Lancet Regional Health – Europe*, 2024.
- 66 Clark, R., et al., Safety and Immunogenicity of Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine when Co-administered with Adjuvanted Seasonal Quadrivalent Influenza Vaccine in Older Adults: A Phase 3 Randomized Trial. *Clinical Infectious Diseases*, 2024: p. ciae365.

Autorinnen und Autoren

AG Influenza der Ständigen Impfkommision (STIKO) beim Robert Koch-Institut:

- ^{a)} Johanna Schlaberg | ^{a)} Dr. Thomas Harder |
^{a)} Mona Askar | ^{d)} Stefan Brockmann | ^{b)} Dr. Silke Buda |
^{c)} Dr. Ralf Dürrwald | ^{d)} Dr. Anja Kwetkat |
^{d)} Prof. Dr. Beate Müller | ^{d)} Dr. Marianne Röbl-Mathieu |
^{d)} Dr. Julia Tabatabai | ^{d)} Prof. Dr. Klaus Überla |
^{a)} Dr. Sabine Vygen-Bonnet | ^{d)} Prof. Dr. Ursula Wiedermann-Schmidt | ^{d)} Dr. Berit Lange
- ^{a)} Robert Koch-Institut, Abt. 3 Infektionsepidemiologie, FG 33 Impfprävention, STIKO
^{b)} Robert Koch-Institut, Abt. 3 Infektionsepidemiologie, FG 36 Respiratorisch übertragbare Erkrankungen
^{c)} Robert Koch-Institut, Abt. 1 Infektionskrankheiten, FG 17 Influenzaviren und weitere Viren des Respirationstraktes
^{d)} Mitglied der STIKO

Korrespondenz: STIKO-Geschaefsstelle@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Schlaberg J, Harder T, Askar M, Brockmann S, Lange B, Buda S, Dürrwald R, Kwetkat A, Müller B, Röbl-Mathieu M, Tabatabai J, Überla K, Vygen-Bonnet S, Wiedermann-Schmidt U: Beschluss und Wissenschaftliche Begründung zur Anpassung der STIKO-Empfehlung einer Standardimpfung für Personen ≥ 60 Jahre zum Schutz vor Erkrankungen durch saisonale Influenzaviren

Epid Bull 2024;44:3-23 | DOI 10.25646/12901

Interessenkonflikt

Dr. Anja Kwetkat: Entgeltliche Beratertätigkeit zur Influenza-Impfung für ältere Erwachsene in einem Advisory Board, Mitglied einer Pharma-gesponsorten Experten Task-Force zur Influenza-Impfung. Sie hat an der abschließenden Beratung und Beschlussfassung der Empfehlung nicht teilgenommen.

Alle anderen Autorinnen und Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.