

Anhang zur wissenschaftlichen Begründung zur Empfehlung der STIKO zur zoonotischen Influenza-A(H5)-Impfung

Inhaltsverzeichnis

1. PICO-Fragestellung für den systematischen Review zur Wirksamkeit und Sicherheit zoonotischer Influenza-A(H5)-Impfstoffe in Erwachsenen und Kindern ≥ 6 Monaten.....	2
2. Suchstrategien für den systematischen Review zur Wirksamkeit und Sicherheit zoonotischer Influenza-A(H5)-Impfstoffe	3
2.1. MEDLINE (Ovid) und Embase (Ovid)	3
2.2. CENTRAL (via Cochrane Register of Studies Online)	6
3. PRISMA-Flowchart zur Literaturrecherche	7
4. Studienübersicht zur Wirksamkeit und Sicherheit von Influenza-A(H5)-Impfstoffen	8
4.1. Liste der eingeschlossenen Studien	8
4.2. Liste der ausgeschlossenen Studien	8
5. Studiencharakteristika: Wirksamkeit und Sicherheit zoonotischer Influenza-A(H5)-Impfstoffe	10
6. Bewertung des Verzerrungsrisikos	11
7. Evidence-to-Decision-Tabellen für die Empfehlung der STIKO zur zoonotischen Influenza-A(H5)-Impfung	11

1. PICO-Fragestellung für den systematischen Review zur Wirksamkeit und Sicherheit zoonotischer Influenza-A(H5)-Impfstoffe in Erwachsenen und Kindern ≥ 6 Monaten

Population		Children ≥ 6 months and adults	
Intervention		Zoonotic influenza A(H5) vaccines authorised by the European Medicines Agency (EMA): • Aflunov, • Celldemic, • Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus Zoonotic influenza vaccine Seqirus contains a A/H5N8 strain matching the currently circulating clade 2.3.4.4b to ensure protection. Aflunov and Celldemic contain A/H5N1 strains belonging to older clades no longer circulating. They can be modified rapidly to match circulating viruses.	
Comparison		Placebo, no vaccination or other vaccination than influenza	
Outcomes	Efficacy/ Effectiveness		Importance (limited, important, critical)
		Laboratory-confirmed zoonotic influenza A(H5) infection	important
		Seroconversion	critical
		Seroprotection	critical
		Geometric mean titer (GMT)	important
		Geometric mean titer ratio (GMTR)	important
	Safety	Serious adverse events (SAE)	important
		Vaccine-related SAE	critical
		Adverse events of special interest (AESI) e.g. Guillain-Barré syndrome, anaphylaxis	critical
		Severe events of systemic and local adverse events	important

STUDY DESIGN: This includes but is not restricted to randomized control trials (RCTs), case control studies, (retrospective) cohort studies, test-negative-design studies and cross-sectional studies.

2. Suchstrategien für den systematischen Review zur Wirksamkeit und Sicherheit zoonotischer Influenza-A(H5)-Impfstoffe

Im Rahmen des systematischen Reviews wurde am 4. März 2026 eine systematische Literatursuche in den Datenbanken Ovid MEDLINE, Ovid Embase und CENTRAL durchgeführt. Folgende Suchprotokolle wurden genutzt. Die Gesamtzahl an Treffern lag vor Deduplizierung bei 2.977; nach Deduplizierung bei 2.390.

2.1. MEDLINE (Ovid) und Embase (Ovid)

	MEDLINE & Embase (Ovid SP)	n=2.799
1	Influenza A virus.ti,ab,kf.	35.432
2	H5N1.ti,ab,kf.	18.364
3	H5N8.ti,ab,kf.	1.352
4	H5N*.ti,ab,kf.	20.984
5	A H5.ti,ab,kf.	444
6	avian influenza.ti,ab,kf.	30.779
7	Zoonotic influenza.ti,ab,kf.	472
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	67.859
9	exp Vaccination/ or Immunization/ or Immunotherapy, Active/	58.0285
10	(vaccin* or immuni* or inocul*).ti,ab,kf.	212.2136
11	(MF59* or "MF-59").ti,ab,kf.	1.997
12	Aflunov.mp. [mp=ti, ab, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kf, fx, dq, bt, nm, ox, px, rx, ui, sy, ux, mx]	38
13	NIBRG-23.mp. [mp=ti, ab, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kf, fx, dq, bt, nm, ox, px, rx, ui, sy, ux, mx]	7
14	Celldemic.mp. [mp=ti, ab, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kf, fx, dq, bt, nm, ox, px, rx, ui, sy, ux, mx]	0
15	Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus.mp. [mp=ti, ab, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kf, fx, dq, bt, nm, ox, px, rx, ui, sy, ux, mx]	0
16	EMEA/H/C/006052.mp. [mp=ti, ab, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kf, fx, dq, bt, nm, ox, px, rx, ui, sy, ux, mx]	0
17	Astrakhan.mp. [mp=ti, ab, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kf, fx, dq, bt, nm, ox, px, rx, ui, sy, ux, mx]	617
18	CBER-RG8A.mp. [mp=ti, ab, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kf, fx, dq, bt, nm, ox, px, rx, an, ui, sy, ux, mx]	0
19	NIBRG-14.mp. [mp=ti, ab, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kf, fx, dq, bt, nm, ox, px, rx, an, ui, sy, ux, mx]	105
20	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	2.217.204
21	8 and 20	21.863
22	animals/ not humans/	6.673.939

23	(rat or rats or mouse or mice or swine or porcine or murine or sheep or lambs or pigs or piglets or rabbit or rabbits or cat or cats or dog or dogs or cattle or bovine or monkey or monkeys or trout or marmoset* or equine or uquines or "ex vivo" or "in vitro").ti. and (Animal Experimentation/ or models, biological/ or disease models, animal/ or exp In Vitro Techniques/ or cytological techniques/ or exp cell culture techniques/)	2.610.625
24	22 or 23	8.892.453
25	21 not 24	15.505
26	(Randomized Controlled Trial or Controlled Clinical Trial or Pragmatic Clinical Trial or Equivalence Trial or Clinical Trial, Phase III).pt.	751.984
27	Randomized Controlled Trial/	1.804.825
28	exp Randomized Controlled Trials as Topic/	509.046
29	Controlled Clinical Trial/	557.359
30	exp Controlled Clinical Trials as Topic/	524.639
31	Randomization/	211.341
32	Random Allocation/	211.341
33	Double-Blind Method/	507.412
34	Double Blind Procedure/	319.149
35	Double-Blind Studies/	507.412
36	Single-Blind Method/	122.150
37	Single Blind Procedure/	85.927
38	Single-Blind Studies/	122.150
39	Placebos/	552.168
40	Placebo/	515.970
41	Control Groups/	111.721
42	Control Group/	111.721
43	(random* or placebo*).ti,ab,hw,kf.	5.229.177
44	((singl* or doubl*) adj (blind* or dumm* or mask*)).ti,ab,hw,kf.	803.850
45	((tripl* or trebl*) adj (blind* or dumm* or mask*)).ti,ab,hw,kf.	6.280
46	(control* adj3 (study or studies or trial* or group*)).ti,ab,kf.	3.647.394
47	(Nonrandom* or non random* or non-random* or quasi-random* or quasirandom*).ti,ab,hw,kf.	159.624
48	allocated.ti,ab,hw.	242.963
49	((open label or open-label) adj5 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf.	211.262
50	((equivalence or superiority or non-inferiority or noninferiority) adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf.	46.976
51	(pragmatic study or pragmatic studies).ti,ab,hw,kf.	2.112
52	((pragmatic or practical) adj3 trial*).ti,ab,hw,kf.	25.473

53	((quasiexperimental or quasi-experimental) adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf.	46.099
54	(phase adj3 (III or "3") adj3 (study or studies or trial*)).ti,hw,kf.	228.722
55	observational study/	720.384
56	observational studies as topic/	540.221
57	clinical studies as topic/	173.308
58	controlled before-after studies/	356.413
59	cross-sectional studies/	1.397.286
60	historically controlled study/	355.859
61	interrupted time series analysis/	358.400
62	cohort studies/	1.947.462
63	cohort analysis/	1.947.462
64	longitudinal studies/	470.657
65	longitudinal study/	470.657
66	prospective studies/	1.781.203
67	prospective study/	1.781.203
68	follow-up studies/	3.369.032
69	follow up/	2.642.760
70	followup studies/	726.272
71	retrospective studies/	3.390.403
72	retrospective study/	3.390.403
73	case-control studies/	609.185
74	exp case control study/	1.951.711
75	cross-sectional study/	1.397.286
76	observational study/	720.384
77	(observational adj3 (study or studies or design or analysis or analyses)).ti,ab,kf.	800.986
78	(prospective adj7 (study or studies or design or analysis or analyses)).ti,ab,kf.	1.695.615
79	((follow up or followup) adj7 (study or studies or design or analysis or analyses)).ti,ab,kf.	544.098
80	((longitudinal or longterm or (long adj term)) adj7 (study or studies or design or analysis or analyses or data)).ti,ab,kf.	1.073.829
81	(retrospective adj7 (study or studies or design or analysis or analyses or data or review)).ti,ab,kf.	2.437.669
82	((case adj control) or (case adj comparison) or (case adj controlled)).ti,ab,kf.	437.510
83	(cross adj sectional adj7 (study or studies or design or analysis or analyses or survey)).ti,ab,kf.	1.370.870

84	(effectiveness or efficacy or safety or immunogenicity).ti.	1.457.900
85	test-negative.ti,ab,kf.	7.973
86	26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85	18.396.638
87	25 and 86	2.799

2.2. CENTRAL (via Cochrane Register of Studies Online)

	CENTRAL (via Cochrane Register of Studies Online)	n=178
1	"Influenza A virus"	1.549
2	(H5N1 OR H5N8 OR H5N* OR "A H5" OR "avian influenza" OR "zoonotic influenza") :ti,ab,kw	436
3	#1 AND #2	191
4	(vaccin* OR immuni* OR inocul* OR MF59* OR "MF-59" OR Aflunov OR NIBRG-23 OR Celldemic OR "Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus" OR "EMEA/H/C/006052" OR Astrakhan OR CBER-RG8A OR NIBRG-14) :ti,ab,kw	46.065
5	#3 AND #4	178

3. PRISMA-Flowchart zur Literaturrecherche

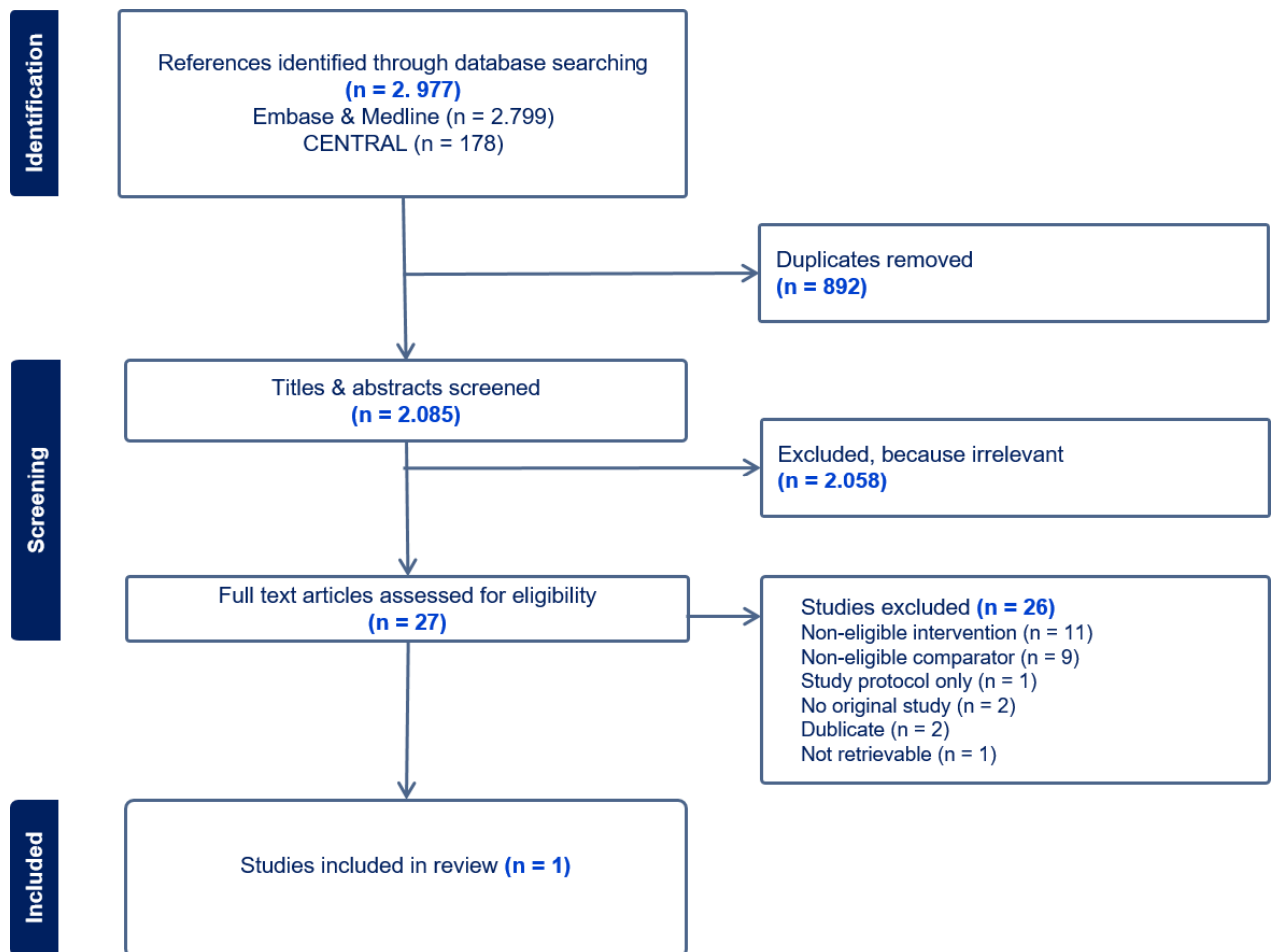


Abbildung 1: Prisma-Flowchart zur systematischen Literaturrecherche

4. Studienübersicht zur Wirksamkeit und Sicherheit von Influenza-A(H5)-Impfstoffen

4.1. Liste der eingeschlossenen Studien

Nr.	Studien-ID	Referenzen
Wirksamkeit		
1	Peterson 2022	Peterson, J., <i>et al.</i> , Phase 3 Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled Study to Evaluate Safety, Immunogenicity, and Lot-to-Lot Consistency of an Adjuvanted Cell Culture-Derived, H5N1 Subunit Influenza Virus Vaccine in Healthy Adult Subjects. <i>Vaccines</i> , 2022. 10(4): p. 497.
Sicherheit		
1	Peterson 2022	Peterson, J., <i>et al.</i> , Phase 3 Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled Study to Evaluate Safety, Immunogenicity, and Lot-to-Lot Consistency of an Adjuvanted Cell Culture-Derived, H5N1 Subunit Influenza Virus Vaccine in Healthy Adult Subjects. <i>Vaccines</i> , 2022. 10(4): p. 497.

4.2. Liste der ausgeschlossenen Studien

Non-eligible intervention (n= 11)	
Anonymous (2022). "A Phase 2, Randomized, Study to Evaluate Safety and Immunogenicity of One or Two Heterologous Booster Vaccinations With an MF59-adjuvanted, Cell Culture-derived H5N6 Influenza Vaccine in Adults Primed With MF59-adjuvanted, Cell Culture-derived H5N1 Influenza Vaccine or Unprimed." clinicaltrials.gov .	
Anonymous (2013). "Randomized, Double Blind, Multicenter, Phase III Study to Evaluate the Immunogenicity and Safety of 'MG1109(Egg-based, Pre-pandemic Influenza(H5N1) Vaccine)' Administered Intramuscularly in Healthy Adult Volunteers." clinicaltrials.gov .	
Anonymous (2008). "A Phase II, Randomized, Placebo-controlled, Observer-blind, Multi Center Study on the Safety and Immunogenicity of Novartis Tetravalent Influenza Vaccine (Containing Both Interpandemic Strains and H5N1) in Adults Aged 18 Years and Above." clinicaltrials.gov .	
Anonymous (2007). "Safety and Immunogenicity of 2 Formulations of an Intramuscular A/H5N1 Pandemic Influenza Vaccine in Children." clinicaltrials.gov .	
Anonymous (2006). "Safety and Immunogenicity of an Intramuscular Pandemic Influenza Vaccine in Adults and the Elderly." clinicaltrials.gov .	
Anonymous (2006). "Phase II Study of a Pandemic Influenza Vaccine in Children." clinicaltrials.gov .	
Vesikari, T., <i>et al.</i> (2012). "Safety and immunogenicity of an MF59(®)-adjuvanted A/H5N1 pre-pandemic influenza vaccine in adults and the elderly." 30(7): 1388–1396.	
Treanor, J. J., <i>et al.</i> (2006). "Safety and immunogenicity of an inactivated subvirion influenza A (H5N1) vaccine." 354(13): 1343–1351.	
Frey, S. E., <i>et al.</i> (2019). "Safety and immunogenicity of MF59-adjuvanted cell culture-derived A/H5N1 subunit influenza virus vaccine: dose-finding clinical trials in adults and the elderly." 6(4).	
Chanthavanich, P., <i>et al.</i> (2021). "Antibody responses against heterologous A/H5N1 strains for an MF59-adjuvanted cell culture-derived A/H5N1 (aH5N1c) influenza vaccine in healthy pediatric subjects." <i>Vaccine</i> 39(47): 6930–6935.	
Fragapane, E., <i>et al.</i> (2010). "A heterologous MF59-adjuvanted H5N1 prepandemic influenza booster vaccine induces a robust, cross-reactive immune response in adults and the elderly." <i>Clinical and vaccine immunology</i> 17(11): 1817–1819.	
Non-eligible comparator (n=9)	

Liedes, O., <i>et al.</i> (2026). "Influenza A(H5N8) vaccine induces humoral and cell-mediated immunity against highly pathogenic avian influenza clade 2.3.4.4b A(H5N1) viruses in at-risk individuals." <i>Nature Microbiology</i> 11(1): 155–168.
Anonymous (2013). "A Phase II, Randomized, Observer-Blind, Multi-Center, Study to Evaluate Safety, Tolerability and Immunogenicity of an Adjuvanted Cell Culture-Derived H5N1 Subunit Influenza Virus Vaccine at Two Different Formulations in Healthy Elderly Subjects." clinicaltrials.gov .
Anonymous (2009). "A Phase II, Open-label, Multi-center Study to Evaluate the Immunogenicity, Safety and Tolerability of Two Doses of Monovalent Inactivated Influenza Vaccine That is Adjuvanted With MF59C.1 (MF59) and Uses a Surface Antigen From a Potential Pandemic Virus Strain Candidate (H5N1) in Adult and Elderly." clinicaltrials.gov .
Anonymous (2014). "A Phase III, Stratified, Randomized, Controlled, Observer-Blind, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of Two Doses of aH5N1 when Administered to Adult and Elderly Subjects With and Without Immunosuppressive Conditions." clinicaltrials.gov .
Anonymous (2013). "A Phase II, Randomized, Observer-Blind, Multi-Center, Study to Evaluate Safety, Tolerability and Immunogenicity of an Adjuvanted Cell Culture-Derived H5N1 Subunit Influenza Virus Vaccine at Two Different Formulations in Healthy Adult Subjects." clinicaltrials.gov .
Anonymous (2014). "Phase III, Stratified, Randomized, Controlled, Observer-Blind, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of Two Doses of aH5N1 When Administered to Adult and Elderly Subjects With and Without Underlying Medical Conditions." clinicaltrials.gov .
Anonymous (2006). "Phase II Study of a Pandemic Influenza Vaccine in Elderly Participants." clinicaltrials.gov .
Banzhoff, A., <i>et al.</i> (2009). "MF59-adjuvanted H5N1 vaccine induces immunologic memory and heterotypic antibody responses in non-elderly and elderly adults." 4(2): e4384.
Beran, J., <i>et al.</i> (2010). "A phase III, randomized, open-label study to assess the tolerability and immunogenicity of an H5N1 influenza vaccine administered to healthy adults with a 1-, 2-, 3-, or 6-week interval between first and second doses." 32(13): 2186–2197.
Duplicate (n=2)
Peterson, J., <i>et al.</i> (2022). "Phase 3 Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled Study to Evaluate Safety, Immunogenicity, and Lot-to-Lot Consistency of an Adjuvanted Cell Culture-Derived, H5N1 Subunit Influenza Virus Vaccine in Healthy Adult Subjects." <i>Vaccines</i> 10(4): 497.
Chanthavanich, P., <i>et al.</i> (2021). "Antibody responses against heterologous A/H5N1 strains for an MF59-adjuvanted cell culture-derived A/H5N1 (aH5N1c) influenza vaccine in healthy pediatric subjects." <i>Vaccine</i> 39(47): 6930–6935.
No original study (n=2)
Authier, F. J. and R. K. Gherardi (2006). "Safety and immunogenicity of H5N1 vaccine." 368(9554): 2209–2210.
Del Giudice, G., <i>et al.</i> (2013). "Aflunov: A vaccine tailored for pre-pandemic and pandemic approaches against influenza." <i>Expert Opinion on Biological Therapy</i> 13(1): 121–135.
Study protocol only (n=1)
Anonymous (2016). "A Phase 3 Randomized, Observer-Blind, Multi-center, Controlled Study to Evaluate Safety, Immunogenicity, and Lot-to-Lot Consistency of an Adjuvanted Cell Culture-Derived, H5N1 Subunit Influenza Virus Vaccine in Healthy Adult Subjects ≥ 18 Years of Age." clinicaltrials.gov .
Not retrievable (n=1)
Leroux-Roels, I. (2011). "Clinical evaluation of the safety and immunogenicity of H5N1 pandemic influenza vaccines." <i>Bulletin et memoires de l'Academie royale de medecine de Belgique</i> 166(1): 18–24.

5. Studiencharakteristika: Wirksamkeit und Sicherheit zoonotischer Influenza-A(H5)-Impfstoffe

Study	Study design	Country	Study Phase	Funding	Outcomes	Intervention	Comparator	Population	Female, n (%)
Peterson, 2022	RCT	USA, multi-center	Phase 3	Industry funded	Immunogenicity Seroconversion GMT GMR Safety SAE AESI local & systemic AE [Lot consistency]	2 doses MF59-adjuvanted, cell culture-derived, monovalent, inactivated, H5N1 subunit influenza virus (A/turkey/Turkey/1 /2005 NIBRG-23 Strain) (Celldemic; Seqirus)	2 doses placebo (0.9% NaCL)	3196 ≥ 18 years [1597 ≥ 18- <65] [1599 ≥ 65]	1763 (55.2)

6. Bewertung des Verzerrungsrisikos

Die Bewertung des Verzerrungsrisikos der eingeschlossenen Studie erfolgte für die Endpunkte: seroconversion, geometric mean titer (GMT), geometric mean titer ratio (GMTR), Serious Adverse Events (SAE), Adverse Events of Special Interest (AESI), local adverse events und systemic events. Abzüge erfolgten in der Domäne 2 hinsichtlich der fehlenden Dokumentation einer intention-to-treat (ITT)-Analyse für die Wirksamkeitsendpunkte und einer vermutlich fehlenden Verblindung beim Studienpersonal bzw. teilweise unklarer Berichterstattung von Sicherheitsendpunkten.

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Peterson 2022						
	Domains: D1: Bias arising from the randomization process. D2: Bias due to deviations from intended intervention. D3: Bias due to missing outcome data. D4: Bias in measurement of the outcome. D5: Bias in selection of the reported result.						Judgement  Some concerns  Low

7. Evidence-to-Decision-Tabellen für die Empfehlung der STIKO zur zoonotischen Influenza-A(H5)-Impfung

PICO Question: To assess the effects (efficacy, effectiveness, and safety) of vaccines against avian influenza in children ≥ 6 month & adults.			
POPULATION:	Children ≥ 6 months and adults		
INTERVENTION:	Human influenza A(H5) vaccines Afluov, Celldemic, Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus		
COMPARATOR:	Placebo, no vaccination or other vaccination than influenza		
OUTCOME:	<table border="1"> <tr> <td> Efficacy or Effectiveness: Clinical outcome (primary): - Laboratory confirmed zoonotic influenza A (H5) infection Humoral immunity (primary): - Seroconversion* - Seroprotection* Humoral immunity (secondary): - Geometric mean titer* (GMT) - Geometric mean titer ratio* (GMTR) </td><td> Safety (primary): - Serious adverse events (SAE) - Vaccine-related SAE - Adverse events of special interest (AESI) e.g. Guillain-Barré syndrome, anaphylaxis Safety (secondary): - Severe events of systemic and local adverse events </td></tr> </table>	Efficacy or Effectiveness: Clinical outcome (primary): - Laboratory confirmed zoonotic influenza A (H5) infection Humoral immunity (primary): - Seroconversion* - Seroprotection* Humoral immunity (secondary): - Geometric mean titer* (GMT) - Geometric mean titer ratio* (GMTR)	Safety (primary): - Serious adverse events (SAE) - Vaccine-related SAE - Adverse events of special interest (AESI) e.g. Guillain-Barré syndrome, anaphylaxis Safety (secondary): - Severe events of systemic and local adverse events
Efficacy or Effectiveness: Clinical outcome (primary): - Laboratory confirmed zoonotic influenza A (H5) infection Humoral immunity (primary): - Seroconversion* - Seroprotection* Humoral immunity (secondary): - Geometric mean titer* (GMT) - Geometric mean titer ratio* (GMTR)	Safety (primary): - Serious adverse events (SAE) - Vaccine-related SAE - Adverse events of special interest (AESI) e.g. Guillain-Barré syndrome, anaphylaxis Safety (secondary): - Severe events of systemic and local adverse events		
AIM OF VACCINATION	The aim of the human zoonotic influenza vaccine recommendation is the prevention of avian influenza infections in humans.		
*humoral immunity measured by hemagglutination-inhibition (HI), single radial hemolysis (SRH) or micro neutralisation (MN) assays against A(H5) vaccine strain;			

Seroconversion: pre-vaccination antibody titer of $\leq 1:10$ and a post-vaccination titer of $\geq 1:40$; or 4-fold increase from a detectable day 1 titre; or SRH area $\geq 25 \text{ mm}^2$;

Seroprotection: post-vaccination titer of $\geq 1:40$; SRH area $\geq 25 \text{ mm}^2$;

GMTR: ratio of the antibody level at post-vaccination (day of first dose or day of second dose) vs. baseline before vaccination

Public-Health-Relevanz

EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

- Verstärkte Ausbreitung von A(H5)-Viren bei Wildvögeln und Geflügel im Rahmen des saisonalen Vogelzugs; ECDC dokumentiert für die aktuelle Saison (2025/26) die höchsten je verzeichneten Fallzahlen aviärer Influenza bei Wildvögeln in Europa
- Trotz Virusmutationen, die mit einer Adaptation an Säugetiere assoziiert sind, besteht weiterhin eine Bindungspräferenz für aviäre Rezeptoren (avian-like); aktuell liegen keine Hinweise auf ein verändertes pandemisches Potenzial vor
- Infektionsgeschehen sind in der EU bislang ausschließlich auf den Veterinärbereich beschränkt; humane Fälle in Deutschland und der EU/EWR wurden bisher nicht gemeldet
- Weltweit steigende, wenngleich weiterhin begrenzte Zahl humaner Infektionen mit meist mildem Verlauf
- Nationale (FLI, RKI) und internationale Behörden (ECDC, WHO) bewerten das Infektionsrisiko für die Allgemeinbevölkerung als gering; für berufsbedingt oder anderweitig häufig exponierte Personen als gering bis moderat — abhängig von der lokalen epidemiologischen Situation sowie den ergriffenen Hygiene- und Risikominderungsmaßnahmen
- Influenza-A-Viren besitzen grundsätzlich das Potenzial, durch genetische Adaptation die Fähigkeit zur nachhaltigen Mensch-zu-Mensch-Übertragung zu erlangen; jede humane Infektion stellt ein Ereignis dar, das diese Entwicklung begünstigen kann
- Eine frühzeitige Planung und Vorbereitung — einschließlich des präpandemischen Einsatzes verfügbarer Impfstoffe — kann dazu beitragen, die Auswirkungen einer zukünftigen Influenza-Pandemie zu mildern
- Die WHO SAGE empfiehlt den Mitgliedstaaten, Empfehlungen für den Einsatz zugelassener Influenza-A(H5)-Impfstoffe im präpandemischen Kontext zu erarbeiten

EINSCHÄTZUNG DER STIKO: Potenziell schwere Krankheitsverläufe bei humanen A(H5)-Infektionen und das Risiko der Entwicklung von Influenza-A(H5)-Viren mit pandemischem Potenzial begründen eine mögliche Relevanz des Themas für die Gesamtbevölkerung Deutschlands.

Das individuelle Infektionsrisiko variiert stark in Abhängigkeit von der Art und Intensität des Tierkontakts sowie der lokalen epidemiologischen Situation.

Erwünschte Effekte (Nutzen/Benefits)

EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

Die Evidenz zur Effektivität der in der EU zugelassenen Influenza-A(H5)-Impfstoffen wurde in einem systematischen Review bewertet. Dadurch wurde eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zur Immunogenität des adjuvantierten zellkulturbasierten H5N1-Subunit-Impfstoffs Celldemic bei gesunden Erwachsenen vs. Placebo (Peterson 2022) eingeschlossen. Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz aus dieser Studie wird für alle inkludierten Endpunkte als moderat eingestuft.

- Immunogenitätsnachweis mittels HI-Assay; Endpunkte: GMT, GMR, Anteil mit HI-Titer $\geq 1:40$ sowie Serokonversionsrate an Tag 22 (3 Wochen nach der 1. Impfstoffdosis), 43 (3 Wochen nach der 2. Impfstoffdosis) und 183 (6 Monate nach der 1. Impfstoffdosis)
- 3 Wochen nach Gabe der 2. Impfstoffdosis (3-Wochen-Abstand zwischen den Impfstoffdosen) (Tag 43): 7-facher GMT-Anstieg gegenüber Baseline (GMT 130,6); knapp 70 % Serokonversion in der Interventionsgruppe vs. 1 % in der Kontrollgruppe
- Altersabhängige Immunantwort: Serokonversionsrate $\sim 80 \%$ bei 18 bis < 65 -Jährigen vs. 54% bei ≥ 65 -Jährigen
- 2 von 3 CHMP-HI-Kriterien in der Erwachsenengruppe erfüllt (GMR 7,1; Serokonversionsrate 56%)
- Deutliches *Waning* der Immunantwort nach 6 Monaten (Tag 183): GMT-Abfall auf $\sim$ Baselinenniveau (20,0 vs. 16,6 vor Impfung); nur noch 12 % der Interventionsgruppe mit Serokonversion

Ergänzende Studiendaten aus den Zulassungsdaten der EMA (*product information*) und einer weiteren Studie außerhalb des systematischen Reviews bestätigten im Wesentlichen die Ergebnisse der Studie des systematischen Reviews.

- Aflunov und Celldemic induzierten nach zwei Impfstoffdosen konsistent hohe Serokonversions- und Seroprotektionsraten bei Erwachsenen und Kindern; Immunantwort bei älteren Erwachsenen (≥ 65 Jahre) geringer ausgeprägt
- Kreuzreaktive Immunantworten gegen heterologe A(H5)-Stämme einschließlich der aktuell zirkulierenden Klade 2.3.4.4b nachgewiesen; eine Booster-Impfstoffdosis bei vorgeimpften Personen erzielte Serokonversionsraten von $\sim 90 - 100\%$, was auf ein robustes Langzeit-Immungedächtnis hindeutet
- In einer Phase-IV-Studie bei beruflich exponierten Personen (Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus, aH5N8) wurden nach 2 Impfstoffdosen Seroprotektionsraten von $83 - 97\%$ gegen den Impfstamm sowie $93 - 97\%$ gegen heterologe Klade-2.3.4.4b-Stämme erreicht, darunter die für aktuelle Ausbrüche verantwortlichen H5N1-Viren

EINSCHÄTZUNG DER STIKO: Die Grundimmunisierung mit Aflunov, Celldemic oder Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus induziert hohe Serokonversionsraten. Kreuzreaktive Effekte konnten für Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus dargestellt werden. Es zeigt sich ein deutliches *Waning* der Immunantwort nach ca. 6 Monaten. Der Wirksamkeitseffekt wird von der STIKO als „moderat“ eingeschätzt.

Unerwünschte Effekte (Schaden/Harms)

EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

Die Evidenz zur Sicherheit der in der EU zugelassenen Influenza-A(H5)-Impfstoffen wurde in einem systematischen Review bewertet. Dadurch wurde ein RCT eingeschlossen, das den Impfstoff Celldemic evaluiert hat. Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird für alle inkludierten Endpunkte als moderat eingestuft.

- Häufigste lokale UAW: Injektionsschmerz ($49,9\%$ vs. $14,7\%$ Placebo); häufigste systemische UAW: Fatigue ($22,2\%$ vs. $20,4\%$), Kopfschmerzen (20%), Myalgie und Malaise — überwiegend mild bis moderat, selbstlimitierend; Reaktogenität nach 1. Impfstoffdosis stärker als nach 2. Impfstoffdosis; ältere Geimpfte (≥ 65 Jahre) zeigen insgesamt eine geringere Reaktogenität als jüngere Geimpfte
- In der Interventionsgruppe wurden keine impfstoffbedingten SAE oder AESI berichtet (SAE-Rate $6,7\%$ vs. $9,3\%$ Placebo).
- 2 interventionsassoziierte AESI (Immunthrombozytopenie, Polymyalgia rheumatica) traten ausschließlich in der Placebogruppe auf; beide Ereignisse wurden zugleich als SAE gewertet

Ergänzende Studiendaten der EMA (*product information*)

- Allgemeines Sicherheitsprofil von Aflunov und Celldemic: gut verträglich; UAW überwiegend mild bis moderat, kurzer Verlauf (Beginn innerhalb von 2 Tagen, Abklingen nach 3 – 4 Tagen), konsistent mit anderen MF59-adjuvantierten Impfstoffen
- Reaktogenität nach 1. Impfstoffdosis stärker als nach 2. Impfstoffdosis; konsistentes Profil über alle Altersgruppen; ältere Erwachsene (≥ 65 Jahre) zeigen insgesamt geringere Reaktogenität als jüngere Geimpfte
- Aus der Post-Marketing-Surveillance anderer MF59-adjuvantierter Influenzaimpfstoffe wurden vereinzelt Krampfanfälle berichtet (überwiegend pädiatrisch); kein entsprechendes Signal bisher für Celldemic oder Aflunov

EINSCHÄTZUNG DER STIKO: Die Sicherheit von Aflunov, Celldemic und Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus wurde bei Erwachsenen und Kindern ≥ 6 Monaten untersucht. Bis auf mild-moderate lokale und systemische Reaktionen werden die Impfstoffe gut vertragen. Es bestehen keine Sicherheitsbedenken. Die STIKO schätzt das Risiko für voraussichtliche unerwünschte Effekte als gering ein.

Akzeptanz

- Datenlage zur Impfabzeptanz einer zoonotischer Influenza-A(H5)-Impfung insgesamt begrenzt
- Finnland erreichte mit der ersten präpandemischen A(H5)-Impfkampagne nur $8,6\%$ der Zielgruppe; Kanada erzielte mit enger definierter Zielgruppe $\sim 36\%$ Durchimpfung

-
- Wesentliche Barrieren in Finnland und Kanada waren: geringe Risikowahrnehmung, ungünstiger Kampagnenstart (Sommer) sowie Behördenmisstrauen (Finnland)
 - In einer Impfakzeptanz-Studie 2016 in den USA lehnte ~50 % des potenziell HPAI-exponierten Laborpersonals eine H5N1-Impfung ab, da bestehende Schutzmaßnahmen als ausreichend erachtet wurden; Übertragbarkeit der Daten für Deutschland ist unklar
 - Für Deutschland fehlen spezifische Daten; indirekte Evidenz aus saisonalen Grippeimpfquoten (28 – 34 %) lässt keine hohe Akzeptanz in schwer erreichbaren Berufsgruppen wie Landwirtschafts- oder Veterinärpersonal erwarten
 - Bei einer beruflichen Indikation liegen die Impfquoten für die saisonale Influenza in Deutschland ggf. höher. Im Rahmen der OKaPII-Studie (Online-Befragung von Klinikpersonal zur Influenza-Impfung) lag die Influenza-Impfquote für teilnehmendes Laborpersonal in der Saison 2024/25 bei 62,1 %
-

EINSCHÄTZUNG DER STIKO: Die STIKO sieht bei der Akzeptanz der Impfempfehlung „möglicherweise bedeutsame Unsicherheit oder Variabilität“. Aufgrund der begrenzten Datenlage, der heterogenen Erfahrungen aus anderen Ländern sowie der zu erwartenden Barrieren in schwer erreichbaren Berufsgruppen ist die tatsächlich erreichbare Akzeptanz in Deutschland derzeit nicht verlässlich abschätzbar.

Vertrauen in die Evidenz kritischer Endpunkte

EVIDENZ

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
		placebo, no vaccination or other vaccination than influenza	zoonotic influenza A(H5) vaccine	Difference		
Laboratory confirmed zoonotic Influenza A (H5) infection No studies identified		-			-	
Seroconversion № of participants: 2856 (1 RCT)	RR 66.88 (31.98 to 139.86)	-	-	-	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	The vaccine likely results in a large increase in seroconversion.
Seroprotection No studies identified						
Serious adverse events (SAE) № of participants: 3191 (1 RCT)	no data ^b					
Serious adverse event, vaccine related № of participants: 3191 (1 RCT)	no events reported					
Adverse events of special interest № of participants: 3191 (1 RCT)	no data ^b					

*The **risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI). CI: confidence interval; RR: risk ratio;

Explanations ^a ROB2 revealed some concerns regarding blinding & ITT-analysis; ^b unclear reporting

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

EINSCHÄTZUNG DER STIKO: Die verfügbaren Daten (1 RCT) zur Wirksamkeit von Celldemic werden als verlässlich eingeschätzt (moderate certainty of evidence).

Nutzen/Risiko Abwägung zur Erreichung der Impfziele

EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

- **Direkte Effekte:**
 - Die erzielbaren erwünschten Effekte sind in Anbetracht der potenziellen Krankheitsschwere unter Personen mit erhöhtem Infektionsrisiko als moderat bis hoch einzuschätzen, auch wenn klinische Wirksamkeitsdaten bislang fehlen
 - Die Reaktogenität der Impfstoffe ist gering, besorgniserregende Sicherheitssignale sind nicht bekannt
 - Schutzziel auf Bevölkerungsebene: Verhinderung von zoonotischen Influenza-Infektionen vom Subtyp A(H5) bei Menschen, um eine Adaptation zu verhindern, die das Risiko anhaltender Mensch-zu-Mensch-Transmissionen erhöhen könnte

EINSCHÄTZUNG DER STIKO: Die STIKO kommt nach Abwägung aller entscheidungsrelevanten Faktoren zu der Einschätzung, dass die voraussichtlichen unerwünschten Effekte gering sind und dass die erwünschten Effekte der Impfung überwiegen.

Ressourcen-Effizienz

EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

- Eine formale gesundheitsökonomische Modellierung zur Kosten-Effektivität der präpandemischen A(H5)-Impfung für exponierte Gruppen wurde nicht durchgeführt; vorliegende Modellierungsstudien sind auf die hier betrachtete Indikation nicht direkt übertragbar; die verfügbare Evidenz zu gesundheitsökonomischen Aspekten ist insgesamt sehr begrenzt
- Der Ressourcenaufwand ergibt sich im Wesentlichen aus den Impfstoffkosten und beschränkt sich auf die Zielgruppe des Laborpersonals mit gezieltem A(H5)-Umgang sowie Personen in der Tierseuchenbekämpfung mit direktem Tierkontakt — die Größe dieser Gruppen wird in Deutschland als gering eingeschätzt, der damit verbundene Ressourcenaufwand entsprechend überschaubar

EINSCHÄTZUNG DER STIKO: Der Ressourceneinsatz hinsichtlich Kosten und Einsparungen wird als vernachlässigbar eingeschätzt. Da sich die Indikationsimpfempfehlung auf klar definierte, in Deutschland zahlenmäßig begrenzte Risikogruppen beschränkt, ist der zu erwartende Ressourcenaufwand als gering einzustufen.

Ethische Aspekte

EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

- Die Empfehlung verfolgt ein duales Schutzziel: Individualschutz für Gruppen mit erhöhtem Infektionsrisiko und kollektiver Schutz durch Reduktion möglicher Virus-Mutationen – beides stärkt die ethische Rechtfertigung für den Ressourceneinsatz
- Angesichts begrenzter Impfstoffverfügbarkeit ist die Priorisierung von Personengruppen mit erhöhtem Expositionsrisiko zu Influenza-A(H5)-Viren ethisch begründbar; betroffene Personen müssen jedoch sorgfältig über Nutzen, Unsicherheiten und Nebenwirkungen aufgeklärt werden
- Die Impfung ersetzt keine anderen Schutzmaßnahmen wie persönliche Schutzausrüstung

EINSCHÄTZUNG DER STIKO: Die STIKO bewertet den Einfluss der Impfempfehlung auf die gesundheitliche Chancengleichheit als „wahrscheinlich verbessernd“, da der gezielte Schutz beruflich exponierter Personengruppen — unabhängig von individuellem Gesundheitsbewusstsein oder sozioökonomischem Status — dazu beiträgt, bestehende Ungleichheiten im Gesundheitssystem zu verringern.

Umsetzbarkeit

EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

Umsetzbarkeit und Zuständigkeiten

- Die Umsetzung der beruflichen Indikationsimpfempfehlung liegt beim zuständigen betriebsärztlichen Dienst gemäß AMR 6.5
- Die Umsetzbarkeit variiert je nach Risikogruppe, wurde insgesamt jedoch als relativ unproblematisch eingeschätzt
- Für Laborpersonal ist die Umsetzung als gut machbar einzuschätzen, da diese Gruppe institutionell eingebettet ist und in der Regel über eine enge Anbindung an betriebsärztliche Strukturen verfügt

-
- Für Personen in der Tierseuchen- und Ausbruchsbekämpfung erleichtert die behördliche Koordination im Einsatzfall eine gezielte Ansprache und Impfung
 - Für Teile des Keulungs- und Bergungspersonals bestehen Umsetzungs Herausforderungen, da saisonale oder kurzfristige Arbeitsverhältnisse, Sprachbarrieren, eingeschränkte Gesundheitssystemanbindung und eine möglicherweise geringe Risikowahrnehmung die Erreichbarkeit erschweren können
 - Unter diesen Bedingungen ist eine vollständige Grundimmunisierung im 2-Impfstoffdosen-Schema nicht immer gewährleistet
 - Erfahrungen aus anderen Ländern deuten auf eine möglicherweise begrenzte Inanspruchnahme der Impfung hin
-

EINSCHÄTZUNG DER STIKO: Die STIKO bewertet die Umsetzbarkeit der Impfempfehlung als „wahrscheinlich umsetzbar, jedoch mit relevanter Variabilität“. Für klar definierte und institutionell eingebettete Berufsgruppen — insbesondere Laborpersonal und Personen in der Tierseuchenbekämpfung — ist die Umsetzung der Empfehlung als gut realisierbar einzuschätzen. Für Teile des Keulungs- und Bergungspersonals können jedoch Erreichbarkeit, Kurzzeitbeschäftigung und mögliche Sprachbarrieren die Umsetzbarkeit erschweren.
