

Beschluss und Wissenschaftliche Begründung der Ständigen Impfkommission (STIKO) für die Aktualisierung der Influenza-Impfempfehlung für Personen im Alter von ≥ 60 Jahren

Beschluss

Aktualisierte Empfehlung

Die STIKO empfiehlt allen Personen im Alter von ≥ 60 Jahren im Herbst eine jährliche Impfung gegen die saisonale Influenza mit einem inaktivierten, quadrivalenten Influenza-Hochdosis-Impfstoff mit aktueller von der WHO empfohlener Antigenkombination.

Solange Hochdosis-Impfstoffe für die Altersgruppe 60–64 Jahre nicht zugelassen sind, werden für die Influenza-Impfung von Personen in diesem Alter weiterhin inaktivierte, quadrivalente Influenza-Impfstoffe (unabhängig vom Impfstofftyp) empfohlen.

Eine Empfehlung für die Anwendung eines Influenza-Hochdosis-Impfstoffes ist in gleichem Maße bei der Impfempfehlung für Reisende zu berücksichtigen.

Anmerkung

Die Veröffentlichung dieser Empfehlung zu diesem Zeitpunkt, ohne Berücksichtigung der aktuellen Verfügbarkeit von Influenza-Hochdosis-Impfstoffen, soll gewährleisten, dass der entsprechende Impfstoffbedarf bei der Planung, Produktion und Beschaffung von Influenza-Impfstoffen ab der Saison 2021/2022 berücksichtigt werden kann.

Inhaltsverzeichnis

1. Erreger, Pathogenese, Erkrankung und Komplikationen	4	6. Bewertung der vorliegenden Evidenzqualität nach GRADE für die weiterentwickelten Influenza-Impfstoffe	12
2. Epidemiologie und Krankheitslast	5	7. Transmissionsmodellierung der weiterentwickelten Influenza-Impfstoffe bei Senioren	13
3. Influenza-Impfstoffe	6	7.1 Methodik.....	13
3.1 Wirksamkeit der Influenza-Impfstoffe (bei Senioren)	6	7.2 Ergebnisse.....	13
3.2 Weiterentwickelte Influenza-Impfstoffe	7	7.3 Zusammenfassung und Bewertung.....	14
4. Impfziel	8	8. Gesundheitsökonomische Analyse	15
5. Systematischer Review zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit der weiterentwickelten Influenza-Impfstoffe	8	8.1 Methodik.....	15
5.1 Methodik	8	8.2 Ergebnisse.....	15
5.2 Ergebnisse.....	9	9. Implementierung und Akzeptanz der geänderten Impfempfehlung	15
5.2.1 Vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit des MF-59-adjuvantierten Influenza-Impfstoffes	9	10. Monitoring und identifizierter Forschungsbedarf	17
5.2.2 Vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit des Zellkultur-basierten Influenza-Impfstoffes	10	11. Abschließende Beurteilung und Ausblick	17
5.2.3 Vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit des Hochdosis-Influenza-Impfstoffes	10	Literatur	18
5.2.4 Vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit des rekombinanten Influenza-Impfstoffes	11	Anhang: GRADE-Tabellen	
5.2.5 Neue Studien.....	11	(Nur online abrufbar unter: www.rki.de/anhang_grippeimpfung_menschen-ab-60)	
5.3 Zusammenfassung und Bewertung.....	12		

Wissenschaftliche Begründung

1. Erreger, Pathogenese, Erkrankung und Komplikationen

Saisonale Influenza-Viren sind die Erreger der Influenza (Grippe), einer weltweit epidemisch auftretenden, hochinfektiösen Erkrankung der Atemwege.^{1,2} Die Viren werden vornehmlich respiratorisch von Mensch zu Mensch übertragen und die Erkrankungen treten hauptsächlich in den Wintermonaten der Nord- bzw. Südhalbkugel auf (in Deutschland zumeist von Anfang Januar bis in den März hinein).²⁻⁵

Saisonale Influenza-Viren sind umhüllte Viren mit einem segmentierten RNA-Genom, die zur Familie der *Orthomyxoviridae* gehören. Es sind bislang drei Typen bekannt, die humanpathogen sind: Influenza A, B und C. Die jährlich auftretenden Erkrankungswellen der saisonalen Influenza werden durch bestimmte Viren des Typs Influenza A und B verursacht.⁶

Influenza C-Viren sind nur für sehr wenige Infektionen beim Menschen verantwortlich, mit milden Verläufen assoziiert und durch eine Zirkulation charakterisiert, die sich hauptsächlich auf Kinder beschränkt.⁶⁻⁸

Influenza A-Viren werden in verschiedene Subtypen unterteilt. Diese Subtypen werden nach charakteristischen Proteinen auf der Oberfläche des Virus klassifiziert: Hämagglutinin (HA) und Neuraminidase (NA).⁹ In der menschlichen Bevölkerung zirkulieren seit Jahren die zwei Subtypen der Influenza A-Viren, A(H1N1)pdm09 und A(H3N2).¹⁰ Von diesen werden weitere Influenza A-Viren unterschieden, für die Wasservogel, Schweine, Hunde und andere Tiere ein natürliches Reservoir bilden und die auch Zoonosen beim Menschen auslösen können.¹¹⁻¹⁴ Der 2009 während der Influenza-Pandemie erstmals zirkulierte Influenza A-Virus Subtyp A(H1N1)pdm09 hat andere saisonale Influenza A-Viren des Subtyps A(H1N1), die vor der Pandemie zirkulierten, verdrängt.

Influenza A-Viren unterliegen häufigen genetischen Veränderungen i) durch spontan auftretende Muta-

tionen (Antigendrift) und ii) durch die mögliche Reassortierung viraler Gensegmente (Antigen shift) bei der Koinfektion einer Wirtszelle durch unterschiedliche Influenza A-Viren.^{10,15-19}

Bei Influenza B-Viren werden zwei spezifische genetische Linien (Victoria und Yamagata) unterschieden, die beide seit Jahren weltweit in der menschlichen Bevölkerung zirkulieren und die sich – vergleichbar zu den Subtypen der Influenza A – in ihren Oberflächenproteinen unterscheiden.²⁰⁻²² Influenza B-Viren haben im Unterschied zu Influenza A-Viren jedoch eine niedrigere Mutationsrate und ein enges weitgehend auf den Menschen beschränktes Wirtsspektrum.^{23,24} Durch die Genomvariation der zirkulierenden Influenza-Viren mit der entsprechenden Änderung der antigenen Eigenschaften ist die Schutzwirkung des Immunsystems nach einer Infektion und auch nach einer Impfung zeitlich begrenzt. Somit führt eine durchgemachte Infektion oder eine Impfung mit den bisherigen Influenza-Impfstoffen nicht zu einer universellen Immunität gegen Influenza-Viren.²⁵⁻²⁷

Alle vier Erreger der saisonalen Influenza A(H1N1), A(H3N2), B(Victoria) und B(Yamagata) zirkulieren für gewöhnlich in jeder Saison, aber zu jeweils unterschiedlichen Anteilen in der menschlichen Bevölkerung.²⁸⁻³⁰ In einer Saison, in der eine Zirkulation von Influenza A(H3N2) vorherrscht, ist tendenziell die höchste Belastung des Gesundheitssystems durch Influenza-Erkrankungen bei Erwachsenen zu verzeichnen.³¹

Die Auswirkungen und das Ausmaß der jährlich auftretenden saisonalen Influenza-Epidemien hängen von einer Reihe von Faktoren ab. Darunter sind die (überwiegend) zirkulierenden Stämme, die Impfquote der Bevölkerung und die Mutation des Virus im Vergleich zu früheren Saisons maßgeblich.³¹

Die klinische Symptomatik einer saisonalen Influenza ist durch einen oftmals plötzlichen Erkrankungsbeginn mit hohem Fieber, Muskel- und Kopfschmerzen, trockenem Husten, Halsschmerzen und anderen respiratorischen Symptomen gekennzeichnet.³¹⁻³⁶ Die durchschnittliche Krankheitsdauer liegt bei 5–7 Tagen.³¹ Der Schweregrad der Krankheit kann von leicht bis schwer reichen und zu wei-

teren Folgeerkrankungen führen (z. B. Sinusitiden, Otitiden, Bronchitiden, Pneumonien, und insbesondere bei Vorerkrankungen zu kardiovaskulären oder enzephalitischen Komplikationen).^{31,33,36} Immunkompetente Personen genesen in der Regel bei einem unkomplizierten Verlauf in relativ kurzer Zeit, während eine höhere Morbidität (verbunden insbesondere mit schweren Krankheitsverläufen) und Mortalität vor allem bei folgenden Risikogruppen beobachtet wird: Senioren (≥ 60 Jahre), Schwangeren, Menschen mit chronischen Krankheiten oder mit angeborener bzw. erworbener Immundefizienz.^{37–40} Zudem werden Schwere und Verlauf der Krankheit auch maßgeblich durch vorangegangene Influenza-Antigenkontakte beeinflusst. So kann durch frühere Infektionen oder Impfungen eine mehr oder weniger große Restimmunität gegen den aktuell zirkulierenden Virustyp bestehen.^{41–43} Eine in der Kindheit durchgemachte Influenza-Infektion kann zu einem starken protektiven Effekt gegenüber anderen Influenza-Viren führen („imprinting“).⁴⁴

Für die Pathogenese der Influenza-Viren sind HA und NA von zentraler Bedeutung. Nach der Übertragung durch respiratorische Tröpfchen (selten durch Aerosole) binden die Influenza-Viren im Nasopharynx über HA an die Zelloberfläche der Flimmerepithelzellen und dringen in die Wirtszellen ein.⁶ Nach Replikation und Transport neugebildeter Viruspartikel an die Zelloberfläche werden die Influenza-Viren durch NA abgespalten und freigesetzt.⁶ Die NA bewirkt zudem, dass das Mucin im Respirationstrakt verflüssigt wird und eine leichtere Ausbreitung der Influenza-Viren in den Atemwegen erfolgt (in der Regel beschränkt auf die oberen Bronchien).⁴⁵ Durch die induzierte Apoptose infizierter Wirtszellen und die Ausbreitung der Viren wird eine starke Immunantwort mit Entzündungen und Fieber induziert. Dies führt dann zumeist zu einer erfolgreichen Eliminierung der Viren durch die rekrutierten Immunzellen.^{6,45–48}

Infizieren die Influenza-Viren im weiteren Verlauf auch die unteren Atemwege, kann es zu schweren pulmonalen Komplikationen kommen, die entweder durch die Influenza-Viren selbst, die ausgelöste Immunpathologie oder das Zusammenspiel mit anderen (zumeist bakteriellen) Erregern verursacht werden.^{45,49} Ein hohes Risiko für pulmonale Kompli-

kationen besteht bei chronischen Vorerkrankungen der Lunge.^{46,50} Kardiovaskuläre Komplikationen umfassen akute Exazerbationen einer vorbestehenden Herzinsuffizienz, Herzinfarkte oder Schlaganfälle.^{51–58} Selten treten Myokarditiden oder Enzephalitiden im Zusammenhang mit einer Influenza auf.^{59–62} Sehr schwere Verlaufsformen der Influenza können zum Tod führen.⁴⁶

2. Epidemiologie und Krankheitslast

Influenza ist die häufigste impfpräventable Infektionskrankheit. Kennzeichnend für die Epidemiologie der Influenza sind neben dem saisonalen Verlauf die starken jährlichen Schwankungen der Anzahl Erkrankter, schwer Erkrankter und Influenza-bedingter Todesfälle. Wichtige Einflussfaktoren auf den Verlauf einer Influenza-Saison sind i) die Pathogenität der primär zirkulierenden Virustypen ii) die in der Bevölkerung durch zurückliegende Antigenkontakte vorhandene Teilimmunität und iii) die Wirksamkeit der jährlich an die zirkulierenden Viren angepassten Impfstoffe sowie iv) die Impfquote in der Bevölkerung.

Kinder sind bei manchen Influenza-Epidemien wichtige Überträger der Influenza-Viren.⁶³ Jedoch sind insbesondere ältere Menschen durch Immunseneszenz und altersbedingte chronische Erkrankungen von schweren Verläufen der Influenza betroffen.⁶⁴ Ca. ein Drittel aller Influenza-Infektionen verläuft asymptomatisch.^{65–69} Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) schätzt, dass jedes Jahr weltweit ungefähr 1 Mrd. Menschen eine Influenza-Infektion durchmachen, mit ungefähr 3–5 Mio. schweren Krankheitsverläufen. Ca. 300–500 Tsd. Erkrankte versterben jährlich weltweit an der Virusinfektion bzw. ihren Folgen.⁶

Für 2019 wurden in Deutschland (nach Infektionsschutzgesetz, IfSG) 233 Influenza-Meldefälle/100.000 Einwohner an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelt. Das entspricht einer Gesamtzahl von ca. 200 Tsd. Fällen (Ref.: Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2019, RKI, noch unveröffentlicht). Da bei vielen Patienten mit Influenza ein diagnostischer Labornachweis einschließlich einer Meldung gemäß IfSG unterbleibt, unterliegt die tatsächliche Anzahl von

Influenza-Fällen einer erheblichen Untererfassung durch das Meldesystem. Nach Schätzung der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) waren die Influenza-bedingten-Arztbesuche (Berechnung der Exzesskonsultationen) ca. 20-fach häufiger.⁷⁰

Bei Personen im Alter von ≥ 60 Jahren sind in den letzten 10 Saisons im Median ca. 400 Tsd. Exzesskonsultationen pro Saison aufgetreten. Der Schwankungsbereich für diese Schätzung liegt bei 70 Tsd.–1,3 Mio. Exzesskonsultationen.⁷¹

Influenza-bedingte Hospitalisierungen (Exzesshospitalisierungen) betreffen zu einem sehr großen Anteil die Altersgruppe der ≥ 60 -Jährigen; nach AGI-Schätzung sind in den letzten 10 Saisons pro Jahr zwischen weniger als 500 und bis zu 21.000 Exzesshospitalisierungen den ≥ 60 -Jährigen zuzuordnen.⁷¹ Auch bei der Influenza-bedingten Mortalität (Exzessmortalität) liegt der überwiegende Anteil bei Personen im Alter von ≥ 60 Jahren. In Deutschland lag die Exzessmortalität in den letzten zehn Jahren zwischen 0–25.000 Sterbefällen pro Saison über alle Altersgruppen. Davon sind ca. 85 % der Gruppe der ≥ 60 -Jährigen zuzuordnen.⁷¹

Trotz Empfehlung einer jährlichen Influenza-Impfung im Alter von ≥ 60 Jahren durch die Ständige Impfkommission (STIKO) seit 1982 werden in Deutschland durchschnittlich nur ca. 35 % der ≥ 60 -Jährigen gegen Influenza geimpft.^{72,73} In den letzten Jahren ist insgesamt ein rückläufiger Trend zu beobachten: Seit 2008 (mit einer Impfquote von ca. 48 %) hat die Impfbereitschaft in dieser Altersgruppe kontinuierlich abgenommen. Mögliche Gründe für die geringe Inanspruchnahme sind die Unterschätzung der Schwere der Influenza, die zuweilen schlechte Wirksamkeit der Impfung in dieser Altersgruppe sowie die notwendige Wiederholung der jährlichen Impfung vor jeder Saison.^{74–76}

3. Influenza-Impfstoffe

3.1 Wirksamkeit der Influenza-Impfstoffe (bei Senioren)

Durch Antigendrift und Antigen shift verändern Influenza-Viren ihre antigenen Eigenschaften. Die Impfstoffhersteller passen die verwendeten Antigene in ihren Impfstoffen zweimal pro Jahr an die

aktuelle WHO-Empfehlung der zirkulierenden Influenza-Viren an (jeweils einmal jährlich für die Nord- und die Südhalbkugel). Seit November 2017 werden von der STIKO ausschließlich quadrivalente Influenza-Impfstoffe empfohlen.⁷⁷ Diese enthalten Antigene jeweils für Influenza A(H1N1) und A(H3N2) sowie für Influenza B(Victoria) und B(Yamagata). Zuvor galt die STIKO-Impfempfehlung auch für trivalente Influenza-Impfstoffe, die nur Antigene eines B-Stammes enthielten. Durch die geänderte Empfehlung soll eine bessere Übereinstimmung der verwendeten Impfstoffe an die zirkulierenden Influenza-Viren erzielt werden, da beide Influenza-B-Linien in den quadrivalenten Impfstoffen enthalten sind.

Die Wirksamkeit (Impfeffektivität) der zugelassenen Influenza-Impfstoffe hängt – neben einer guten Prädiktion der voraussichtlich zirkulierenden Influenza-Viren und der Berücksichtigung der optimalen Antigenkombination – von einer Reihe weiterer Parameter ab. Dazu zählen Alter, Immunkompetenz, zurückliegende Influenza-Infektionen und -impfungen, pathogene Eigenschaften der zirkulierenden Viren sowie der verwendete Impfstofftyp.

Im höheren Alter ist im Allgemeinen die Wirksamkeit der Influenza-Impfstoffe reduziert, hauptsächlich durch Immunseneszenz.^{64,78–81} Zudem haben auch Effekte des immunologischen „Imprinting“ (d. h. Prägung durch frühe, zurückliegende Antigenkontakte, siehe oben) einen großen Einfluss auf die Immunität.^{42–44,82,83}

Die Wirksamkeit der Influenza-Impfstoffe kann von Saison zu Saison stark schwanken. Die Wirksamkeit in Bezug auf die Verhinderung laborbestätigter, Influenza-bedingter Arztkonsultationen lag nach Berechnungen der US Centers for Disease Control and Prevention (US CDC) in den letzten elf Jahren (2009–2019) für alle Altersgruppen zwischen 20–60 % (Median: 48 %).⁸⁴ Zu ähnlichen Ergebnissen kommt ein europäisches Netzwerk (I-MOVE, „Influenza monitoring vaccine effectiveness“), das 2007 am Europäischen Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC) gestartet wurde.⁸⁵ In den letzten 10 Saisons (2010/11–2019/20) lag die Wirksamkeit der Influenza-Impfstoffe für Personen im Alter ≥ 60 Jahren in Bezug auf die Ver-

hinderung laborbestätigter, Influenza-bedingter Arztkonsultationen im Median bei 55 % (13–72 %) für A(H1N1), bei 19 % (–9–53 %) für A(H3N2), 32 % (9–51 %) für B(Yamagata) und bei 31 % (5–55 %) für B(Victoria).^{86–109}

3.2 Weiterentwickelte Influenza-Impfstoffe

Über verschiedene Ansätze wird versucht, eine bessere Wirksamkeit der Influenza-Impfstoffe zu erzielen^{10,84,110} (Tabelle 1).

Neben lebend-attenuierten Influenza-Impfstoffen (LAIV), die nur für Kinder zugelassen sind, gibt es eine Reihe inaktivierter Influenza-Impfstofftypen (Totimpfstoffe), die in Deutschland für alle Altersklassen zugelassen sind. Die Totimpfstoffe unterscheiden sich je nach Herstellungsverfahren in der Zusammensetzung der viralen Proteine, im Antigengehalt und in der Verwendung wirkverstärkender Substanzen (Adjuvantien).^{10,84} Bei der Kultivierung der Viren (primär in Hühnereiern) können Veränderungen der antigenen Eigenschaften auftreten, die die Wirksamkeit der Impfstoffe (negativ) beeinflussen und die inzwischen durch weiterentwickelte Produktionsverfahren weitestgehend vermieden werden können.^{111–113}

Insbesondere um die schwächere Immunantwort im höheren Alter durch eine stärkere Aktivierung der humoralen und zellulären Immunität zu verbessern, können Impfstoffe mit höherem Antigengehalt sowie auch wirkverstärkte, adjuvantierte

Impfstoffe eingesetzt werden. Der **MF-59-adjuvantierte Impfstoff** ist ein wirkverstärkter Ei-basierter Subunitimpfstoff mit einem „herkömmlichen“ Antigengehalt von 15 µg HA.^{114,115} Der **Hochdosis-Impfstoff** ist ein Ei-basierter Spaltimpfstoff, der die vierfache Menge HA-Antigen (60 µg) enthält.^{116,117}

Bei der Produktion von Spalt- oder Subunitimpfstoffen erfolgt nach Vermehrung der Influenza-Viren in Hühnereiern und anschließender Inaktivierung der Viren eine Präparation der HA-Antigene und mit dieser zusammen auch eine Anreicherung der NA-Antigene.^{10,118} Subunitimpfstoffe unterscheiden sich von Spaltimpfstoffen durch eine stärkere Anreicherung der HA- und NA-Antigene und die Abtrennung von anderen viralen Proteinen und der viralen RNA.^{10,118,119} In ungünstigen Fällen führt eine Vermehrung der Influenza-Viren in Hühnereiern zu Mutationen, die die Antigenität und somit die Wirksamkeit der Impfstoffe gegenüber den zirkulierenden Virustypen negativ beeinträchtigen können (Ei-Adaptation).^{111,112,120,121} Um diese negative Veränderung der antigenen Eigenschaften der Influenza-Impfstoffe zu vermeiden, werden optimierte Zellkulturtechniken eingesetzt, die eine Vermehrung der Viren in Säugerzellen ermöglichen (**Zellkultur-basierter Impfstoff**).^{122–124} Wie bei der Produktion von Spalt- oder Subunitimpfstoffen erfolgt nach Vermehrung und anschließender Inaktivierung der Influenza-Viren eine Präparation der HA-Antigene bei der auch NA-Antigene angereichert werden. Ein weiteres biotechnologisches Ver-

▶ adjuvantiert	▶ Hochdosis	▶ Zellkultur-basiert	▶ rekombinant
▶ Subunit-Vaccine ▶ Ei-basiert ▶ Adjuvants MF-59	▶ Spaltvirus-Vaccine ▶ Ei-basiert	▶ Subunit-Vaccine ▶ Säugerzellkultivierung ▶ (Ei-basierte Viruseeds bis 2017)	▶ Baculovirusvektor ▶ Insektenzellkultivierung
▶ 15 µg HA A(H1N1) ▶ 15 µg HA A(H3N2) ▶ 15 µg HA B(Victoria) ▶ 15 µg HA B(Yamagata) ▶ HA- & NA-Oligomere	▶ 60 µg HA A(H1N1) ▶ 60 µg HA A(H3N2) ▶ 60 µg HA B(Victoria) ▶ 60 µg HA B(Yamagata) ▶ HA- & NA-Oligomere	▶ 15 µg HA A(H1N1) ▶ 15 µg HA A(H3N2) ▶ 15 µg HA B(Victoria) ▶ 15 µg HA B(Yamagata) ▶ HA- & NA-Oligomere	▶ 45 µg HA A(H1N1) ▶ 45 µg HA A(H3N2) ▶ 45 µg HA B(Victoria) ▶ 45 µg HA B(Yamagata) ▶ nur HA-, keine NA-Oligomere
▶ <i>Fluad Tetra</i>	▶ <i>Efluelda/Fluzone HD Quadrivalent</i>	▶ <i>Flucelvax Tetra</i>	▶ <i>Supemtek/Flublok Quadrivalent</i>
▶ zugelassen ▶ Ab 65 Jahre	▶ zugelassen ▶ Ab 65 (60*) Jahre *erwartete Zulassung für 2021	▶ zugelassen ▶ Ab 9 Jahre	▶ EU-Zulassung Q4 2020* ▶ Ab 18 Jahre *erwartete Zulassung in der EU

Abkürzungen: Hämagglutinin (HA), Neuraminidase (NA), Europäische Union (EU).

Tab. 1 | Überblick der weiterentwickelten Influenza-Impfstoffe, die von der STIKO bewertet wurden (Stand September 2020).

fahren verwendet die Vermehrung eines rekombinanten Baculovirusvektors in Insektenzellkultur zur Expression des HA-Antigens der Influenza-Viren (**rekombinanter Impfstoff**).^{125,126} Auch der **rekombinante Impfstoff** enthält eine erhöhte Menge HA-Antigen (45 µg).¹²⁷ Dieser Impfstoff ist der einzige dieser weiterentwickelten Influenza-Impfstoffe, der kein NA-Antigen enthält. Die Bedeutung der antigenen Eigenschaften der NA für die Immunität ist noch nicht vollständig verstanden.^{128–133} Eine standardisierte Berücksichtigung von NA-Antigen in Influenza-Impfstoffen könnte eine Möglichkeit darstellen, die Immunogenität und damit die Wirksamkeit der saisonalen Influenza-Impfstoffe zu verbessern.¹²⁹

Für die quadrivalenten weiterentwickelten Impfstoffe ist die Zulassung für den deutschen Markt bereits erfolgt bzw. wird zum Ende des 4. Quartals 2020 erwartet (rekombinanter Impfstoff). Der Hochdosis-Impfstoff und der MF-59-adjuvantierte Impfstoff sind aktuell ab einem Alter von 65 Jahren zugelassen, der Zellkultur-basierte Impfstoff bereits ab einem Alter von 9 Jahren und für den rekombinanten Impfstoff wird eine Zulassung ab 18 Jahren angestrebt.

Zusammenfassend versuchen die weiterentwickelten Influenza-Impfstoffe über i) eine stärkere Aktivierung von humoraler und zellulärer Immunität oder/und ii) über eine konstantere Antigenität die teilweise geringe Wirksamkeit der Influenza-Impfstoffe zu verbessern.

Nach den Vorgaben der Standardvorgehensweise (vergl. Literaturstellen^{134,135}) hat die STIKO die Daten zur Effektivität und Sicherheit für die weiterentwickelten Influenza-Impfstoffe hinsichtlich eines möglichen Zusatznutzens beurteilt und eine Aktualisierung der bestehenden Empfehlung für die Standardimpfempfehlung von Personen im Alter von ≥ 60 Jahren erarbeitet.

4. Impfstoffziel

Das Impfstoffziel ist eine Reduktion der Influenza-assoziierten Krankheitslast (Morbidität und Mortalität einschließlich Influenza-bedingter Komplikationen bei bestehenden Grunderkrankungen) bei Personen im Alter von ≥ 60 Jahren in Deutschland.

5. Systematischer Review zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit der weiterentwickelten Influenza-Impfstoffe

Zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der weiterentwickelten Influenza-Impfstoffe (im Vergleich zu konventionellen Influenza-Impfstoffen) nutzte die STIKO einen systematischen Review, der von der irischen *Health Information and Quality Authority* (HIQA) im Auftrag des ECDC unter Beteiligung von Mitarbeitern des RKI durchgeführt wurde.¹³⁶ Nachfolgend werden die relevanten Ergebnisse dieses Reviews beschrieben und zusammengefasst.

5.1 Methodik

Primäres Ziel des systematischen Reviews war es, die Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit der weiterentwickelten Influenza-Impfstoffe (MF-59-adjuvantierter Impfstoff, Zellkultur-basierter Impfstoff, Hochdosis-Impfstoff und rekombinanter Impfstoff) bei der Verhinderung von laborbestätigter Influenza bei Erwachsenen (≥ 18 Jahre) zu untersuchen. Die hierfür entwickelten PICO-Kriterien sind in [Tabelle 2](#) dargestellt.

Es wurde ein systematischer Review gemäß PRISMA-Richtlinie durchgeführt.^{137,138} Hierzu wurden die Datenbanken EMBASE, MEDLINE, CINAHL sowie die *Cochrane Library* durchsucht (Datum der letzten Suche: 7.2.2020). Zusätzlich

PICO	Kriterien
Population	Alter ≥ 18 Jahre, unabhängig vom Gesundheitszustand und Setting
Intervention	Impfung mit einem neuen (wirkungsverstärkten) Impfstoff (trivalent oder quadrivalent)
Comparator	Placebo oder keine Impfung oder konventioneller Influenza-Impfstoff (<i>head-to-head</i>)
Outcome	Laborbestätigte Influenza; Influenza-bedingte Mortalität (laborbestätigt); Influenza-bedingte Hospitalisierung (laborbestätigt); Influenza-assoziierte kardiovaskuläre Erkrankung (laborbestätigt); Influenza-assoziierte Pneumonie oder untere Atemwegserkrankung (laborbestätigt); <i>Influenza-like illness</i> ; ICD-kodierte respiratorische oder kardiovaskuläre Mortalität; Exazerbation von respiratorischen oder kardiovaskulären Vorerkrankungen; Systemische UAWs*; Lokale UAWs*

* unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) nach einer Impfung

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

wurden publizierte Kongressabstracts und öffentlich zugängliche klinische Studienregister durchsucht. Das Verzerrungsrisiko der individuellen Studien wurde für randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit Hilfe des *Cochrane Risk of Bias Tools* untersucht; für nicht-randomisierte Studien wurde das *ROBINS-I Tool* verwendet.^{139,140} 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.¹³⁶ Die Aktualität der abgebildeten Studienlage wurde durch die Geschäftsstelle der STIKO am 27.5.2020 mittels orientierender Literatursuche geprüft und um Publikationen ergänzt, die seit dem 8.2.2020 veröffentlicht worden waren. Die Qualität der Evidenz wurde mittels GRADE-Methodik bewertet.

5.2 Ergebnisse

In der initialen Datenbanksuche wurden 26.844 Einträge identifiziert. Nach Hinzufügung von zusätzlichen Einträgen aus anderen Quellen ($n = 2$) und Entfernung von Duplikaten verblieben 19.822 Publikationen, die auf das Zutreffen der Einschlusskriterien (s. PICO-Kriterien, Tab. 2) geprüft wurden. Final wurden 110 Studien in die qualitative Analyse eingeschlossen. Von diesen gingen 51 Studien in Meta-Analysen ein. Nachfolgend werden für jeden der weiterentwickelten Influenza-Impfstoffe die Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit zusammengefasst. Dargestellt sind (wenn nicht anders angegeben) jeweils relative Impfeffektivität (rVE) bzw. Sicherheit im Vergleich zum konventionellen Impfstoff in der Altersgruppe ≥ 65 Jahre. (Anmerkung: die rVE drückt die relative Wirksamkeit eines Impfstoffes im Vergleich zu einem anderen Impfstoff aus: $rVE_{\text{neu}} = (VE_{\text{neu}} - VE_{\text{alt}}) / VE_{\text{alt}}$ [%]).

5.2.1 Vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit des MF-59-adjuvantierten Influenza-Impfstoffes

Die rVE des MF-59-adjuvantierten Influenza-Impfstoffes wurde in insgesamt neun nicht-randomisierten Studien untersucht; RCT wurden nicht identifiziert. Alle Studien verwendeten trivalente Impfstoffe und wurden in der Altersgruppe ≥ 65 Jahre durchgeführt. Studienländer waren Italien, USA, Kanada, Großbritannien und Spanien; darüber hinaus wurden europäische Multicenterstudien analysiert. Die Größe der Studienpopulationen variierte zwischen

282 und 13 Mio. Teilnehmern. Die Studien wurden in Influenza-Saisons zwischen 1998–1999 und 2018–2019 durchgeführt.

Laborbestätigte Influenza: Zu diesem Endpunkt wurden 5 Studien mit *test-negative design* durchgeführt, aus denen insgesamt 13 Studienschätzer (gegen alle Influenza-Stämme, A(H1N1), A(H3N2) und/oder B) extrahiert wurden. (Anmerkung: im *test-negative design* werden erkrankte Personen in vier Gruppen anhand zweier Merkmale unterteilt: Influenza-Nachweis (+/–) und Impfstatus (+/–). Die Impfeffektivität (VE) errechnet sich über: $VE = (AR_{\text{ungeimpft}} - AR_{\text{geimpft}}) / AR_{\text{ungeimpft}}$ [%], wobei AR der Anteil Personen mit einem positiven Influenza-Nachweis (jeweils für Geimpfte bzw. Ungeimpfte) ist.

Die Punktschätzer der rVE (im Vergleich zum konventionellen Impfstoff) wiesen eine hohe Heterogenität auf und variierten zwischen 0 % und 88 %. Von den insgesamt 13 Effektivitätsschätzern waren nur zwei statistisch signifikant (87 %; 95 % Konfidenzintervall [KI]: 30–100 %; 88 % (95 % KI: 59–100 %)); beide Schätzer waren unadjustiert. Die Evidenzqualität wurde als *niedrig* bewertet.

Hospitalisierung: In zwei Kohortenstudien wurde der Endpunkt „Influenza-bedingte Hospitalisierung“ anhand von ICD-Codes aus Abrechnungsdaten untersucht. Die Studien zeigten eine rVE von 3 % bzw. 6 %, wobei beide Schätzer nicht signifikant waren. In zwei weiteren Studien (eine Kohortenstudie, eine Fall-Kontrollstudie) wurden ICD-Codes verwendet, um die rVE gegen den Endpunkt Influenza- oder Pneumonie-bedingte Hospitalisierung zu untersuchen. Diese Studien berichteten insgesamt drei Effektschätzer von 25 % (95 % KI: 2–43 %), 48 % (95 % KI: 29–62 %) sowie 49 % (95 % KI: 30–60 %). Die Evidenzqualität wurde als *niedrig* bis *sehr niedrig* klassifiziert.

Sicherheit: Das Risiko für das Auftreten des Endpunktes „kombinierte lokale Ereignisse (*combined local events*)“ wurde in vier RCT untersucht. Der gepoolte Effektschätzer war im Vergleich zur konventionellen Influenza-Impfung signifikant erhöht (relatives Risiko (RR): 1,90; 95 % KI: 1,50–2,39; *moderate* Evidenzqualität). Der Endpunkt „Schmerzen (*pain*)“ wurde in 12 RCT untersucht. Hier lag ein

mehr als zweifach erhöhtes Risiko vor (RR: 2,02; 95 % KI: 1,53–2,67; *moderate* Evidenzqualität). Insgesamt fünf RCT berichteten Daten zu dem Endpunkt „kombinierte systemische Ereignisse (*combined systemic events*)“. Auch hierfür lag ein erhöhtes Risiko nach Impfung mit dem MF-59-adjuvantierten Impfstoff im Vergleich zum konventionellen Impfstoff vor (RR: 1,18; 95 % KI: 1,02–1,38; *moderate* Evidenzqualität). In neun RCT, die den Endpunkt „Fieber (*fever*)“ untersuchten, zeigte sich ein gepoolter Effektschätzer (RR) von 1,97 (95 % KI: 1,07–3,61; *niedrige* Evidenzqualität).

5.2.2 Vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit des Zellkultur-basierten Influenza-Impfstoffes

Die rVE des **Zellkultur-basierten Impfstoffes** wurde in zwei nicht-randomisierten Studien untersucht; auch hier lagen keine Daten aus RCT vor. Die Studien verwendeten trivalente Impfstoffe und wurden in der Altersgruppe ≥ 65 Jahre in den USA durchgeführt. Die beiden Studien hatten 8.132 bzw. 13 Mio. Teilnehmer und wurden beide in der Saison 2017–2018 durchgeführt.

Laborbestätigte Influenza: Der Endpunkt „laborbestätigte Influenza“ wurde in einer Studie mit *test-negative design* untersucht, aus der die Effektivität gegen alle Stämme (*all strains*) sowie gegen A(H3N2) berichtet wurde. Die rVE lag bei 6% bzw. 0% und war jeweils nicht signifikant (*niedrige* Evidenzqualität).

Hospitalisierung: In einer Kohortenstudie wurde die Effektivität bei der Verhinderung von Hospitalisierungen mit Hilfe von Abrechnungsdaten (nach ICD-10) untersucht. Hierbei zeigte der Zellkultur-basierte Impfstoff, im Vergleich zum konventionellen Influenza-Impfstoff, eine rVE von 10 % (95 % KI: 7–13 %). Die Evidenzqualität wurde als *moderat* eingeschätzt.

Sicherheit: In vier RCT wurde das Auftreten von „kombinierten lokalen Ereignissen (*combined local events*)“ untersucht, wobei sich keine signifikante Risikoerhöhung zeigte (RR: 1,09; 95 % KI: 0,89–1,35; *niedrige* Evidenzqualität). Dies galt auch für die Endpunkte „Schmerzen (*pain*)“ (fünf RCT; RR: 1,19; 95 % KI: 0,98–1,44; *niedrige* Evidenzqualität), „kombinierte systemische Ereignisse (*combined systemic events*)“ (drei RCT; RR: 1,06; 95 % KI: 0,93–1,21;

moderate Evidenzqualität) sowie „Fieber (*fever*)“ (sechs RCT; RR: 1,01; 95 % KI: 0,51–2,0; *moderate* Evidenzqualität).

5.2.3 Vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit des Hochdosis-Influenza-Impfstoffes

Zur rVE des **Hochdosis-Impfstoffes** lagen Daten aus einem RCT sowie aus acht nicht-randomisierten Studien vor. Alle Studien wurden in der Altersgruppe ≥ 65 Jahre mit trivalenten Impfstoffen durchgeführt; Studienorte waren die USA und Spanien sowie weitere Länder auf der Nordhalbkugel in einer Multicenterstudie. Die Studien hatten zwischen 31.000 und 19 Mio. Teilnehmer und wurden in den Saisons 2010–2011 bis 2017–2018 durchgeführt.

Laborbestätigte Influenza: Der Endpunkt „laborbestätigte Influenza-ähnliche Erkrankung“ wurde in einem RCT untersucht, der während der Influenza-Saisons 2011–2012 und 2012–2013 durchgeführt wurde. Wurde der Endpunkt gemäß Studienprotokoll definiert, so zeigte sich im Vergleich zum konventionellen Influenza-Impfstoff eine rVE von 24% (95% KI: 9,7–36,5%; *hohe* Evidenzqualität); diese war bei Anwendung einer modifizierten CDC-Definition (Einschluss vom Fieber in die Kriterien) schwächer ausgeprägt und nicht mehr signifikant (20,6%; 95% KI: –4,6–39,9%). In demselben RCT wurde außerdem eine signifikant höhere rVE gegen Hospitalisierung (6,9%; 95% KI: 0,5–12,8%), schwere kardiorespiratorische Ereignisse (17,7%; 95% KI: 6,6–27,4%) sowie Pneumonie (39,8%; 95% KI: 19,3–55,1%) beobachtet.

Hospitalisierung: In zwei Kohortenstudien, die Abrechnungsdaten nach ICD-10 nutzen und insgesamt sieben Effektschätzer aus sechs aufeinanderfolgenden Influenza-Saisons berichteten, wurde eine gepoolte rVE von 11,8% (95% KI: 6,4–17,0%; *sehr niedrige* Evidenzqualität) gegen den Endpunkt „Influenza-assoziierte Hospitalisierung (*influenza-related hospitalization*)“ ermittelt. Der Endpunkt „Influenza- oder Pneumonie-assoziierte Hospitalisierung (*influenza- or pneumonia-related hospitalization*)“ wurde in drei Kohortenstudien (sieben Influenza-Saisons) anhand von ICD-Abrechnungsdaten untersucht. Der gepoolte Effektschätzer betrug hier 13,7% (95% KI: 9,5–17,7%; *sehr niedrige* Evidenzqualität).

Sicherheit: Für die Endpunkte „kombinierte lokale Ereignisse (*combined local events*)“ (drei RCT) und „Schmerzen (*pain*)“ (acht RCT) zeigten sich im Vergleich zu konventionellen Influenza-Impfstoffen signifikant erhöhte relative Risiken (RR: 1,40; 95% KI: 1,20–1,64; *niedrige* Evidenzqualität bzw. RR: 1,48; 95% KI: 1,21–1,82; *moderate* Evidenzqualität). Im Unterschied hierzu waren die relativen Risiken für die Endpunkte „kombinierte systemische Ereignisse (*combined systemic events*)“ (fünf RCT) und „Fieber (*fever*)“ (acht RCT) nicht signifikant erhöht (RR: 1,17; 95% KI: 0,85–1,61; *geringe* Evidenzqualität bzw. RR: 1,52; 95% KI: 0,58–3,96; *sehr niedrige* Evidenzqualität). Darüber hinaus wurde aus einer in den USA durchgeführten Studie im sekundären Analyse-Zeitfenster (8–21 Tage nach Impfung) ein im Vergleich zur konventionellen Influenza-Impfung erhöhtes Risiko für das Auftreten eines *Guillain-Barré*-Syndroms berichtet. Allerdings war diese Risikoerhöhung in der primären Analyse nicht detektierbar; zudem war das der Impfung zuschreibbare attributable Risiko nur sehr gering erhöht (Hochdosis-Impfstoff: 1,11 Fälle/1 Mio. Impfstoffdosen; konventioneller Impfstoff: 0,87 Fälle/1 Mio. Impfstoffdosen).

5.2.4 Vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit des rekombinanten Influenza-Impfstoffes

Die rVE des **rekombinanten Impfstoffes** wurde in einem RCT untersucht; nicht-randomisierte Studien lagen nicht vor. Der RCT wurden in der Altersgruppe ≥ 50 Jahre mit einem trivalenten Impfstoff in der Saison 2014–2015 in den USA durchgeführt. In einer Subgruppenanalyse wurden Probanden im Alter ≥ 65 Jahren untersucht.

Laborbestätigte Influenza: Der Endpunkt „laborbestätigte Influenza-ähnliche Erkrankung“ wurde in dem o. g. RCT untersucht. Hierbei zeigten sich in der Studienpopulation (Altersgruppe ≥ 50 Jahre) im Vergleich zur konventionellen Influenza-Impfung eine rVE von 30% (95% KI: 10–47%) gegen alle Stämme (*all strains*), 36% (95% KI: 14–53%) gegen A sowie 4% (95% KI: –72–46%) gegen B. In der Altersgruppe ≥ 65 Jahre war die Effektivität (alle Stämme) jedoch nicht signifikant erhöht (17%; 95% KI: –20–43%; *moderate* Evidenzqualität).

Sicherheit: Es lagen Daten für die Endpunkte „kombinierte lokale Ereignisse (*combined local events*)“ (drei

RCT) und „Schmerzen (*pain*)“ (sieben RCT) vor. Für ersteren war das relative Risiko leicht, aber signifikant verringert (RR: 0,94; 95% KI: 0,90–0,98; *niedrige* Evidenzqualität); für letzteren bestand kein signifikanter Unterschied (RR: 0,94; 95% KI: 0,73–1,21; *moderate* Evidenzqualität).

5.2.5 Neue Studien

Durch die STIKO-Geschäftsstelle wurden im Rahmen einer orientierenden Literaturrecherche fünf zusätzliche Studien identifiziert, die zwischen dem 8.2.2020 und dem 27.5.2020 publiziert wurden und daher noch nicht in den Review der Health Information and Quality Authority (HIQA) eingegangen waren. Diese werden im Folgenden kurz beschrieben. Da diese Studien nicht Teil des systematischen Reviews sind, erfolgte jedoch keine Aufarbeitung der Evidenz zu Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten, damit bei der systematischen Bewertung der weiterentwickelten Influenza-Impfstoffe kein Bias erzeugt wird.

In der Kohortenstudie von Boikos et al.¹⁴¹ wurde auf der Basis von ambulanten Abrechnungsdaten (ICD-Codes) die Effektivität des **Zellkultur-basierten quadrivalenten** Impfstoffes im Vergleich zum konventionellen quadrivalenten Impfstoff gegen den Endpunkt „Influenza-ähnliche Erkrankung (*influenza-like illness*)“ in der Saison 2017–2018 ermittelt. In der erwachsenen Studienpopulation lag die rVE bei 36,2% (95% KI: 26,2–44,9%). Für die Altersgruppe ≥ 65 Jahre war der Schätzer nicht signifikant (–7,3%; 95% KI: –51,6–24,0%).

Izurieta et al.¹⁴² untersuchten in einer in den USA auf Basis ambulanter ICD-Codes durchgeführten Kohortenstudie in der Saison 2018–2019 für die Altersgruppe ≥ 65 Jahre die Effektivität des **Zellkultur-basierten, MF-59-adjuvantierten bzw. Hochdosis-Impfstoffes** im Vergleich zum konventionellen Impfstoff. Die rVE für die Verhinderung von Hospitalisierungen betragen hierbei für den Zellkultur-basierten Impfstoff 0,8% (95% KI: –4,6–5,9%), für den MF-59-adjuvantierten Impfstoff 7,7% (95% KI: 3,9–11,4%) sowie für den Hochdosis-Impfstoff 4,9% (95% KI: 1,7–8,1%).

Doyle et al.¹⁴³ führten in den USA eine multi-zentrische nicht-randomisierte Studie mit *test-*

negative design durch, in der die Effektivität des **Hochdosis-Impfstoffes** im Vergleich zum konventionellen Impfstoff gegen den Endpunkt laborbestätigte Influenza in der Altersgruppe ≥ 65 Jahre untersucht wurde. Für die Saisons 2015–2016 und 2016–2017 zeigte sich eine gepoolte rVE von 27 % (95 % KI: –1–48 %).

In der US-basierten Kohortenstudie von Paudel et al.¹⁴⁴ wurde in der Altersgruppe ≥ 65 Jahre mit Abrechnungsdaten in den Influenza-Saisons 2011–2012 bis 2014–2015 in zwei Teilkohorten (*outpatient cohort* und *pharmacy cohort*) die rVE des **Hochdosis-Impfstoffes** (verglichen mit dem konventionellen Impfstoff) gegen den Endpunkt „wahrscheinliche Influenza (*probable influenza*)“ untersucht. Hierbei lag die rVE in der *pharmacy cohort* zwischen 14,8 % (95 % KI: 9,3–19,9 %) und 21,8 % (95 % KI: –5,9–42,3 %), während sie in der *outpatient cohort* –0,2 % (95 % KI: –3,0–2,5 %) bis 16,5 % (95 % KI: –5,9–34,2 %) betrug.

Die Studie von Young-Xu et al.¹⁴⁵ untersuchte im Kohortendesign für die Altersgruppe ≥ 65 Jahre anhand von Abrechnungsdaten die Wirksamkeit des **Hochdosis-Impfstoffes** im Vergleich zum konventionellen Impfstoff in den Influenza-Saisons 2012–2013 bis 2014–2015. Gegen den Endpunkt „Influenza- oder Pneumonie-assoziierte Mortalität“ betrug die rVE 42 % (95 % KI: 24–59 %), gegen „kardiorespiratorische Mortalität“ waren es 27 % (95 % KI: 23–32 %).

5.3 Zusammenfassung und Bewertung

Die Evidenzlage zur vergleichenden Wirksamkeit und Sicherheit ist für den Hochdosis-Impfstoff besser als für die drei anderen weiterentwickelten Influenza-Impfstoffe (MF-59-adjuvantiert, Zellkulturbasiert, rekombinant), was durch die vorgestellten neueren Studien zusätzlich untermauert wird. Im Falle des Hochdosis-Impfstoffes liegen Ergebnisse aus einem RCT sowie von acht z. T. sehr großen nicht-randomisierten Studien vor. Diese zeigen, dass der Hochdosis-Impfstoff gegenüber dem konventionellen Impfstoff eine geringfügige, aber signifikante Überlegenheit gegen laborbestätigte und nicht-laborbestätigte Endpunkte aufweist. Für die anderen Impfstoffe kann diese Aussage derzeit mit dieser Sicherheit nicht getroffen werden, da entweder Daten

aus (mit konventionellem Impfstoff vergleichenden) RCT fehlen (MF-59-adjuvantierter und Zellkultur-basierter Impfstoff) oder die Effektivität für Senioren im RCT nicht gezeigt werden konnte (rekombinanter Impfstoff); darüber hinaus weisen die entsprechenden nicht-randomisierten Studien sehr heterogene Ergebnisse auf. Der Hochdosis-Impfstoff zeigt eine im Vergleich zum konventionellen Impfstoff erhöhte Reaktogenität, die allerdings nur lokale und nicht systemische Endpunkte betrifft.

6. Bewertung der vorliegenden Evidenzqualität nach GRADE für die weiterentwickelten Influenza-Impfstoffe

Die STIKO kommt zu dem Schluss, dass die Qualität der Evidenz für den Hochdosis-Impfstoff als *hoch* eingestuft werden kann (Endpunkt: **Verhinderung laborbestätigter Influenza** bei Personen im Alter von ≥ 60 Jahren). Bei den anderen weiterentwickelten Impfstoffen wurde die Qualität der Evidenz je nach Endpunkt als *gering* bis *moderat* eingestuft. Die vorliegenden Daten zum Hochdosis-Impfstoff zeigen, dass dieser mit hoher Wahrscheinlichkeit den konventionellen Influenza-Impfstoffen überlegen ist und zu einem besseren Schutz bei Personen im Alter von ≥ 60 Jahren führt und die Influenza-bedingte Morbidität und Mortalität senkt.

Für zwei weitere Endpunkte (**Verhinderung Influenza-bedingter Hospitalisierung** bzw. **Influenza-bedingter Hospitalisierung/Pneumonie** bei Personen im Alter von ≥ 60 Jahren durch den Hochdosis-Impfstoff) wurde die Qualität der Evidenz als *sehr gering* eingestuft.

Der Hochdosis-Impfstoff hat eine höhere Reaktogenität. Es sind nach Impfung häufiger (zeitlich begrenzte) Lokalreaktionen zu erwarten als für konventionelle Influenza-Impfstoffe. Die Qualität der Evidenz für die Endpunkte „Lokalreaktion“, „Schmerzen“ war *gering* bis *moderat* (beide Endpunkte signifikant). Die Qualität der Evidenz für die Endpunkte „systemische Nebenwirkung“, „Fieber“ war *sehr gering* bis *gering* (beide Endpunkte nicht signifikant).

Im [Anhang](#) sind die GRADE-Tabellen aufgeführt, die die Bewertung der Evidenz zur Wirksamkeit

und Sicherheit der weiterentwickelten Influenza-Impfstoffe zusammenfassen (MF-59-adjuvantierter Impfstoff, Zellkultur-basierter Impfstoff, Hochdosis-Impfstoff und rekombinanter Impfstoff).

7. Transmissionsmodellierung der weiterentwickelten Influenza-Impfstoffe bei Senioren

Eine Impfung kann neben dem Selbstschutz vor der Erkrankung zusätzlich auch die Weiterverbreitung eines Erregers verhindern oder zumindest verringern. Dieser indirekte (schützende) Effekt wirkt auf die gesamte Bevölkerung und wird als Gemeinschaftsschutz (Herdenprotektion) bezeichnet. Über mathematische Transmissionsmodelle können direkte und indirekte Effekte einer Impfung abgeschätzt werden. Die individuelle Variation einzelner Parameter im Modell ermöglicht die Identifikation der Haupteinflussfaktoren und den Vergleich der Auswirkungen ihrer Änderungen.

7.1 Methodik

Zur mathematischen Modellierung wurde das von Weidemann et al. etablierte Transmissionsmodell verwendet.¹⁴⁶ Dieses Modell wurde ursprünglich für die Modellierung einer allgemeinen Influenza-Impfempfehlung für Kinder entwickelt und war auch Grundlage für die Modellierung einer Impfempfehlung für quadrivalente Influenza-Impfstoffe der STIKO.⁷⁷

Mit Hilfe des Modells wurde berechnet, wie viele Influenza-bedingte Arztkonsultationen, Hospitalisierungen und Todesfälle zusätzlich pro Saison hätten verhindert werden können, wenn weiterentwickelte Influenza-Impfstoffe bei Senioren verwendet worden wären. Der Zusatznutzen der weiterentwickelten Influenza-Impfstoffe wird über die zusätzlich verhinderten Arztkonsultationen, Hospitalisierungen und Todesfälle im Vergleich zu den konventionellen Impfstoffen gemessen.

Da die Schwere der einzelnen Influenza-Saisons stark schwankt (Anzahl Erkrankter, schwer Erkrankter und Todesfälle) wird der Zusatznutzen als Durchschnitt über alle Influenza-Saisons (von 2003/04 bis 2018/19, ohne die pandemische Saison 2009/19) dargestellt.

In der pandemischen Saison enthielt der saisonale Impfstoff noch keine Komponente für den damals hauptsächlich zirkulierenden pandemischen Influenza-Subtyp A(H1N1)pdm09. Deshalb wurde diese Saison nicht in der Modellierung berücksichtigt. Im Modell wurden folgende Daten berücksichtigt (jeweils einzeln pro Saison): Influenza-Impfquoten in Deutschland (RKI-Impfsurveillance), geschätzte Impfeffektivitäten in Europa (I-Move-Konsortium, ECDC), Verteilung der saisonalen Influenza-Typen (A(H1N1), A(H3N2), B(Victoria) und B(Yamagata)) (Sentinel Daten der virologischen Surveillance am Nationalen Referenzzentrum für Influenza), Schätzung der Exzesskonsultationen (Saisonberichte der Arbeitsgemeinschaft Influenza), Hospitalisierungs- und Mortalitätsdaten (Routinedatenerhebung der Krankenkassen) sowie Daten zur Demographie (Statistisches Bundesamt).

Für die Transmissionsdynamik nutzt das Modell einen phänomenologischen Ansatz.

7.2 Ergebnisse

Die Ergebnisse des systematischen Reviews (s. oben) zur Wirksamkeit der weiterentwickelten Influenza-Impfstoffe sind sehr heterogen hinsichtlich der Effektschätzer und der Qualität der Evidenz. So wurden in diesem Review für den Endpunkt „Laborbestätigte Influenza“ im Vergleich zum konventionellen Impfstoff rVE von 0 bis 88 % und für den Endpunkt „Hospitalisierung“ von 7 bis 49 % berichtet. Angesichts dieser Heterogenität wurde in der Modellierung ein eher konservativer Ansatz gewählt und im Basisszenario eine um 15 % höhere rVE der weiterentwickelten Influenza-Impfstoffe gegenüber konventionellen Influenza-Impfstoffen angenommen.

Diese 15%-ige rVE führt im Modell pro Saison zur zusätzlichen Verhinderung von 23.013 Influenza-bedingten Arztkonsultationen, 314 Hospitalisierungen und 162 Todesfällen bei gleichbleibenden Impfquoten.

In weiteren Schritten folgten mehrere Sensitivitätsanalysen (Variation und Vergleich einzelner Parameter).

i) Bei einer um 30 % höheren Impfeffektivität (rVE = 30%) können (im Vergleich zu konventionel-

len Impfstoffen) in einer durchschnittlichen Saison zusätzlich 45.881 Arztkonsultationen, 625 Hospitalisierungen und 324 Todesfälle verhindert werden.

ii) Werden in der Zielgruppe (Personen im Alter von ≥ 60 Jahren) weiterhin ausschließlich konventionelle Impfstoffe eingesetzt, jedoch die **Impfquote um 10 % gesteigert**, so können pro Saison zusätzlich 16.111 Arztkonsultationen, 221 Hospitalisierungen und 109 Todesfälle verhindert werden.

iii) Eine Kombination aus **rVE = 15 % und einer um 10 % gestiegenen Impfquote** würde pro Saison zusätzlich 42.541 Arztkonsultationen, 582 Hospitalisierungen und 286 Todesfälle verhindern.

iv) Die Studien im systematischen Review berücksichtigen trivalente oder quadrivalente weiterentwickelte Impfstoffe. Für die in einem trivalenten Impfstoff fehlende Influenza B-Linie wird im Modell eine 60 %-ige Kreuzprotektion angenommen.¹⁴⁶ Im Vergleich zu konventionellen, trivalenten Impfstoffen können weiterentwickelte, **trivalente Impfstoffe** pro Saison zusätzlich 21.357 Arztkonsultationen, 292 Hospitalisierungen und 144 Todesfälle verhindern.

v) Im Modell wurden die geschätzten Impfeffektivitäten des I-Move-Konsortiums in der Transmissionsmodellierung verwendet (absolute VE). Der Zusatzeffekt einer um 15 % besseren Impfeffektivität (rVE = 15 %) wäre bei einer um **20 % geringeren absoluten VE (nach I-Move)** etwas geringer. Es würden durch die weiterentwickelten Impfstoffe zu-

sätzlich 19.291 Arztkonsultationen, 256 Hospitalisierungen und 158 Todesfälle verhindert werden.

vi) Wäre die **absolute VE tatsächlich 20 % höher** als durch das I-Move-Konsortium geschätzt, wäre der Effekt einer rVE = 15 % entsprechend größer und es würden pro Saison zusätzlich 28.340 Arztkonsultationen, 376 Hospitalisierungen und 259 Todesfälle verhindert werden.

vii) Eine rVE = 15 % hätte in einer **sehr schweren Influenza-Saison** einen noch gewichtigeren Effekt. Hier könnten entsprechend 54.185 Arztkonsultationen, 767 Hospitalisierungen und 564 Todesfälle zusätzlich verhindert werden (maximaler Effekt, vergl. [Tabelle 3](#)).

viii) In einer **schwachen Influenza-Saison** könnten entsprechend 2.927 Arztkonsultationen, 37 Hospitalisierungen und 15 Todesfälle zusätzlich verhindert werden (minimaler Effekt, vergl. [Tabelle 3](#)).

7.3 Zusammenfassung und Bewertung

Durch die hohe Krankheitslast der Influenza führt eine moderat verbesserte Impfeffektivität (rVE = 15%) selbst in einer schwachen Influenza-Saison in der Bevölkerung zu einer Reduktion der Krankheitslast (zusätzlich werden 15 Todesfälle und 27 Hospitalisierungen verhindert), wenn entsprechend wirksamere Influenza-Impfstoffe bei Personen im Alter von ≥ 60 Jahren eingesetzt werden. In einer durchschnittlichen Saison könnten 162 Todesfälle und 314 Hospitalisierungen verhindert werden.

	Ausgangslage	Modelliertes Szenario mit rVE=15 %		
	durchschnittliche Saison (herkömmliche Impfstoffe)	durchschnittliche Saison	schwache Saison	starke Saison
	Gesamtzahl	Absolute Reduktion		
Infektionen	25.235.159	111.632	12.113	352.951
Sympt. Erkrankungen	16.882.321	74.682	8.104	236.124
Arztkonsultationen	5.150.023	23.013	2.927	54.185
Hospitalisierungen	45.980	314	37	767
Todesfälle	7.002	163	15	564

Tab. 3 | Ausgangslage und erwartete Effekte (als Differenz zur Ausgangslage) des modellierten Szenarios mit rVE=15% unter Berücksichtigung von Inputdaten für die Saisons 2003/04 bis 2018/19 (ohne pandemische Saison 2009/10).

Durch die sehr heterogenen Studienbedingungen und Ergebnisse in den Einzelstudien des systematischen Reviews (HIQA & ECDC) war es nicht möglich, den Effekt der weiterentwickelten Influenza-Impfstoffe exakt zu quantifizieren und im Modell adäquat zu berücksichtigen. Deshalb wurde in der Modellierung auf ein „Was wäre wenn“-Szenario zurückgegriffen.

Die Sensitivitätsanalysen deuten darauf hin, dass das verwendete Modell robust ist, wenn einzelne Parameter variiert werden und ihr jeweiliger Effekt zutreffend abgebildet wird.

8. Gesundheitsökonomische Analyse

Für Nordamerika (Kanada und USA) wurden gesundheitsökonomische Studien veröffentlicht, die einen gesundheitsökonomischen Nutzen erkennen lassen, wenn der Hochdosis-Impfstoff bei Personen im Alter von ≥ 65 Jahren anstatt eines Standarddosis-Impfstoffes eingesetzt wird.^{143,147–149}

Basierend auf den Ergebnissen aus der oben beschriebenen Transmissionsmodellierung wurde eine gesundheitsökonomische Analyse durchgeführt, die die Gesundheitskosten in Deutschland berücksichtigt.

8.1 Methodik

Für die gesundheitsökonomische Evaluation 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. Hierfür wurden die Ergebnisse der epidemiologischen Modellierung für das Basisszenario (rVE = 15%, zusätzliche Verhinderung von 23.013 Arztkonsultationen, 314 Hospitalisierungen und 163 Todesfälle) als Input für ein Entscheidungsbaummodell genutzt. Der Entscheidungsbaum bildet zum einen den Behandlungspfad von Influenza-Patienten ab, zum anderen errechnet er für jeden Influenza-Fall anhand altersspezifischer Wahrscheinlichkeiten die Anzahl der Personen mit Komplikationen (Otitis media und *community-acquired pneumonia*; CAP) sowie der Influenza-assoziierten Sterbefälle.

Für die Kostenberechnung wurde für die direkten Kosten überwiegend auf eine Routinedatenanalyse von Scholz et al.¹⁵⁰ zurückgegriffen und 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 als auch von Eltern erkrankter Kinder. Die Nutzwerte (*utilities*) für jeden Zustand für die QALY-Berechnung wurden der Literatur entnommen.^{151–153}

8.2 Ergebnisse

Berechnungen kommen zu dem Schluss, dass bei einer Impfung von Personen über 60 Jahren und einer rVE = 15 % der weiterentwickelten Influenza-Impfstoffe doppelt so hohe Kosten im Vergleich zu herkömmlichen Influenza-Impfstoffen bei einem maximal akzeptablen Kosten-Effektivitätsverhältnis von 50.000 €/QALY kosteneffektiv wären (entspricht 100 % Preisanstieg in [Abbildung 1](#)). Bei einer rVE = 30 % wären selbst 2,5fach höhere Impfstoffkosten kosten-effektiv (entspricht 250 % Preisanstieg in [Abbildung 1](#)).

9. Implementierung und Akzeptanz der geänderten Impfpflicht

Die Influenza-Impfpflicht der STIKO für Personen im Alter von ≥ 60 Jahren besteht seit 1982.¹⁵⁴ Die Umsetzung ist in der impfenden Ärzteschaft etabliert. Bislang wurde eine jährliche Impfung im Herbst (inaktivierter, quadrivalenter Influenza-Impfstoff mit aktueller von der WHO empfohlener Antigenkombination) empfohlen, ohne präferenziell einen bestimmten Impfstofftyp zu empfehlen.

Die Anwendung des quadrivalenten Influenza-Hochdosis-Impfstoffes anstatt der bisher verwendeten konventionellen Impfstoffe führt absehbar zu keiner Änderung in der praktischen Durchführbarkeit der Impfung und ist somit problemlos möglich. (Hinweis: Es wurden keine klinischen Untersuchungen für einen Einsatz bei Schwangeren oder stillenden Frauen durchgeführt.)

Inkrementelles Kosten-Effektivitätsverhältnis (Euro pro QALY)

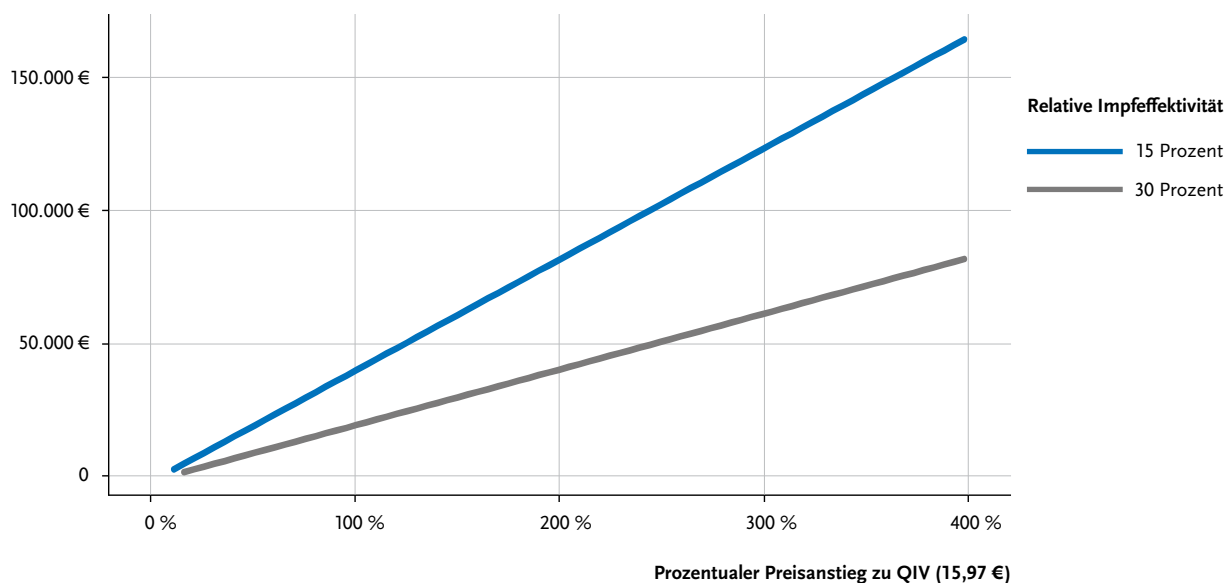


Abb. 1 | Darstellung der gesundheitsökonomischen Kostenrelation einer wirksameren Influenza-Impfung ($rVE = 15\%$ und $rVE = 30\%$) auf der Basis von QALYs (qualitätskorrigierte Lebenszeit) für die Influenza-Impfempfehlung ab 60 Jahren.

Die STIKO rechnet mit einer etwas höheren Rate von transienten Lokalreaktionen bei der Anwendung eines Influenza-Hochdosis-Impfstoffes. Trotz dieser leichten Nebenwirkungen könnte die Impfkzeptanz ansteigen und zu höheren Impfquoten führen, da der Hochdosis-Impfstoff eine klinisch relevante, verbesserte Wirksamkeit gegenüber konventionellen Influenza-Impfstoffen hat. Ärzte sollten ihre Patienten im Alter von ≥ 60 Jahren beraten und über die bessere Wirksamkeit aber auch über die möglichen Nebenwirkungen aufklären. Gerade bei einer Impfung, die jährlich wiederholt werden soll, ist es wichtig, umfassend, und zwar auch über mögliche Nebenwirkungen aufzuklären, um die Impfbereitschaft aufrechtzuerhalten.

Derzeit ist auf dem europäischen Markt nur ein Influenza Hochdosis-Impfstoff zugelassen. Bei einer präferenziellen Empfehlung von Hochdosis-Impfstoffen steigt somit das Risiko für Lieferengpässe. Bei einem Lieferengpass oder Nicht-Verfügbarkeit eines Hochdosis-Impfstoffes sollen ersatzweise andere inaktivierte quadrivalente Influenza-Impfstoffe (unabhängig vom Impfstofftyp) angewendet werden.

Sollte im Einzelfall im Herbst eine rechtzeitige Impfung vor Saisonbeginn verpasst worden sein, kann diese auch noch im Winter während der Influenza-Saison nachgeholt werden.

Nach der derzeitigen Studienlage unterliegt die Empfehlung von quadrivalenten Influenza-Hochdosis-Impfstoffen zwei Hauptlimitationen:

- i) Die beurteilte Evidenz bei den älteren Studien zur Wirksamkeit basiert auf dem Einsatz von trivalenten Impfstoffen. Quadrivalente Influenza-Hochdosis-Impfstoffe wurden erst in den letzten Jahren untersucht. Im Vergleich mit trivalenten Influenza-Hochdosis-Impfstoffen zeigte sich, dass der Zusatz eines weiteren Influenza-Stammes (zweite B-Linie) zu einer besseren, zusätzlichen Immunogenität bei einer vergleichbaren Sicherheit führt.^{155,156}
- ii) Für die Altersgruppe 60–64 Jahre wurden bislang keine Wirksamkeitsdaten für Hochdosis-Impfstoffe gegenüber Standard-Impfstoffen veröffentlicht. Die serologische Untersuchung von induzierten Antikörpern für die Altersgruppe 50–64 Jahre zeigte eine insgesamt verbesserte Immunogenität

gegenüber Standard-Impfstoffen. Auch in dieser Altersgruppe zeigte sich eine erhöhte Reaktogenität im Vergleich zu Standard-Impfstoffen.^{157,158}

Zusammengenommen lassen die vorliegenden Studiendaten eine Übertragbarkeit der Evidenz von trivalenten Hochdosis-Impfstoffen auf quadrivalente Hochdosis-Impfstoffe sowie auch auf die Altersgruppe 60–64 Jahre zu.

10. Monitoring und identifizierter Forschungsbedarf

Durch die verbesserte Wirksamkeit von Influenza-Hochdosis-Impfstoffen gegenüber konventionellen Influenza-Impfstoffen könnte sich möglicherweise die Impfakzeptanz verbessern, trotz einer etwas höheren Rate von Lokalreaktionen. Ob sich die Impfakzeptanz nach Änderung der Impfpfempfehlung verbessert oder verschlechtert, sollte weiterverfolgt werden. Eine entsprechende Veränderung der Impfquoten kann durch die RKI-Impfsurveillance analysiert werden. Insbesondere bei einer Verschlechterung der Impfakzeptanz sollten die genauen Ursachen analysiert und die Kommunikation der Empfehlung von Influenza-Hochdosis-Impfstoffen intensiviert werden.

Die durch eine wirksamere Impfung angestrebte Reduktion der Influenza-assoziierten Krankheitslast kann über die am RKI etablierten Surveillance-systeme (AGI, ICOSARI, SEED^{ARE}) sowie über die Mortalitätssurveillance analysiert werden. Bei der Analyse müssen auch mögliche Veränderungen der Impfquote berücksichtigt werden. Zudem müssen mehrere Influenza-Saisons berücksichtigt werden, weil einzelne Saisons verschieden verlaufen und starke Schwankungen bei der Anzahl Erkrankter, schwer Erkrankter und Influenza-bedingter Todesfälle auftreten können.

11. Abschließende Beurteilung und Ausblick

Influenza ist die häufigste impfpräventable Infektionskrankheit in Deutschland. Im höheren Alter steigt die Wahrscheinlichkeit für Hospitalisierungen sowie schwere Verläufe, die mitunter auch zum Tod führen können. Die hohe Variabilität der Influenza-

Viren erfordert, dass Influenza-Impfstoffe jährlich an die Antigene der aktuell zirkulierenden Viren angepasst werden. Für einen optimalen Impfschutz muss die Impfung jedes Jahr erneut und rechtzeitig vor Beginn der Influenza-Saison erfolgen.

Im Vergleich zu konventionellen Influenza-Impfstoffen wurde für den Influenza-Hochdosis-Impfstoff eine geringfügige, aber signifikante Überlegenheit der Impfeffektivität bei älteren Menschen nachgewiesen. Aufgrund der Häufigkeit und Schwere von Influenza-Infektionen in der älteren Bevölkerung zeigen mathematische Modellberechnungen, dass auch bei einer nur geringfügig höheren Impfeffektivität eine relevante Anzahl an Influenza-bedingten Arztkonsultationen, Hospitalisierungen und Todesfällen zusätzlich verhindert werden kann (durchschnittlich pro Saison 23,013 zusätzlich verhinderte Influenza-bedingte Arztkonsultationen, 314 Hospitalisierungen und 162 Todesfälle). Die Qualität der vorliegenden Evidenz in Bezug auf eine bessere Effektivität des Hochdosis-Impfstoffes bei der Verhinderung von laborbestätigten Influenza-Erkrankungen wurde als *hoch* eingestuft.

Der Hochdosis-Impfstoff zeigte zwar ein signifikant erhöhtes Risiko für Lokalreaktionen, temporäres Unwohlsein, Kopf- und Gliederschmerzen im Vergleich zu konventionellen Influenza-Impfstoffen, es wurden jedoch keine schweren Komplikationen bei der Verwendung der Impfstoffe beobachtet. Die impfenden Ärzte sollten ihre Patienten entsprechend auf mögliche Impfreaktionen hinweisen. Hinweise zu einem möglicherweise sehr geringfügig erhöhten Risiko für die Entwicklung eines *Guillain-Barré*-Syndroms nach einer Impfung müssen weiter geprüft werden. (Impfkomplikationen sind nach § 6 Abs. 1 IfSG meldepflichtig).

Die verbesserte Wirksamkeit des Hochdosis-Impfstoffes könnte möglicherweise zu einer verbesserten Impfakzeptanz bei Personen im Alter von ≥ 65 Jahren führen, nach Erweiterung der Zulassung auch bei Personen im Alter ab 60 Jahren. Dies bedingt jedoch, dass von Seiten der Ärzteschaft der Zusatznutzen kommuniziert wird. Noch wichtiger ist es jedoch, über den generellen (Individual-)Nutzen einer **jährlichen Influenza-Impfung** für Personen im Alter von ≥ 60 Jahren aufzuklären, da die

Krankheitsschwere der Influenza häufig unterschätzt wird.

Neben dem Influenza-Hochdosis-Impfstoff sind weitere Influenza-Impfstoffe in der Entwicklung bzw. bereits zugelassen, die bei Personen im Alter von ≥ 60 Jahren möglicherweise zu einem verbesserten Impfschutz führen. Die z. Z. verfügbaren Studiendaten werden von der STIKO jedoch als

nicht ausreichend erachtet, um aktuell eine bevorzugte Nutzung auch dieser Impfstoffe zu empfehlen. Die STIKO wird kontinuierlich die Studienlage in Bezug auf die Effektivität und Sicherheit neuer Influenza-Impfstoffe überprüfen und ihre Empfehlungen auf Basis neuer Evidenz aktualisieren. Das schließt auch eine mögliche/zukünftige Empfehlung von anderen weiterentwickelten Influenza-Impfstoffen ein.

Literatur

- 1 Petrova VN, Russell CA. The evolution of seasonal influenza viruses. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(1):47-60.
- 2 Frenzen F. [Human and Influenza – an Overview]. *Pneumologie.* 2018;72(3):207-21.
- 3 Cowling BJ, Ip DK, Fang VJ, Suntarattiwong P, Olsen SJ, Levy J, et al. Aerosol transmission is an important mode of influenza A virus spread. *Nat Commun.* 2013;4:1935.
- 4 Paules C, Subbarao K. Influenza. *Lancet.* 2017;390(10095):697-708.
- 5 Cowling BJ, Chan KH, Peiris JS, Riley S, Leung GM. Viral shedding, clinical history and transmission of influenza. *Hong Kong Med J.* 2013;19 Suppl 4:19-23.
- 6 Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, Peiris M, Kedzierska K, Doherty PC, et al. Influenza. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):3.
- 7 Matsuzaki Y, Katsushima N, Nagai Y, Shoji M, Itagaki T, Sakamoto M, et al. Clinical features of influenza C virus infection in children. *J Infect Dis.* 2006;193(9):1229-35.
- 8 Sederdahl BK, Williams JV. Epidemiology and Clinical Characteristics of Influenza C Virus. *Viruses.* 2020;12(1).
- 9 de Vries E, Du W, Guo H, de Haan CAM. Influenza A Virus Hemagglutinin-Neuraminidase-Receptor Balance: Preserving Virus Motility. *Trends Microbiol.* 2020;28(1):57-67.
- 10 Yamayoshi S, Kawaoka Y. Current and future influenza vaccines. *Nat Med.* 2019;25(2):212-20.
- 11 Karasin AI, Carman S, Olsen CW. Identification of human H1N2 and human-swine reassortant H1N2 and H1N1 influenza A viruses among pigs in Ontario, Canada (2003 to 2005). *J Clin Microbiol.* 2006;44(3):1123-6.
- 12 Munster VJ, Veen J, Olsen B, Vogel R, Osterhaus AD, Fouchier RA. Towards improved influenza A virus surveillance in migrating birds. *Vaccine.* 2006;24(44-46):6729-33.
- 13 Olsen B, Munster VJ, Wallensten A, Waldenstrom J, Osterhaus AD, Fouchier RA. Global patterns of influenza A virus in wild birds. *Science.* 2006;312(5772):384-8.
- 14 Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev.* 1992;56(1):152-79.
- 15 Brooke CB. Population Diversity and Collective Interactions during Influenza Virus Infection. *J Virol.* 2017;91(22).
- 16 Joseph U, Su YC, Vijaykrishna D, Smith GJ. The ecology and adaptive evolution of influenza A interspecies transmission. *Influenza Other Respir Viruses.* 2017;11(1):74-84.
- 17 McDonald SM, Nelson MI, Turner PE, Patton JT. Reassortment in segmented RNA viruses: mechanisms and outcomes. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(7):448-60.
- 18 Taubenberger JK, Kash JC, Morens DM. The 1918 influenza pandemic: 100 years of questions answered and unanswered. *Sci Transl Med.* 2019;11(502).
- 19 Vijaykrishna D, Mukerji R, Smith GJ. RNA Virus Reassortment: An Evolutionary Mechanism for Host Jumps and Immune Evasion. *PLoS Pathog.* 2015;11(7):e1004902.
- 20 Osterhaus AD, Rimmelzwaan GF, Martina BE, Bestebroer TM, Fouchier RA. Influenza B virus in seals. *Science.* 2000;288(5468):1051-3.

- 21 Tan J, Asthagiri Arunkumar G, Krammer F. Universal influenza virus vaccines and therapeutics: where do we stand with influenza B virus? *Curr Opin Immunol.* 2018;53:45-50.
- 22 van de Sandt CE, Bodewes R, Rimmelzwaan GF, de Vries RD. Influenza B viruses: not to be discounted. *Future Microbiol.* 2015;10(9):1447-65.
- 23 Berlanda Scorza F, Tsvetnitsky V, Donnelly JJ. Universal influenza vaccines: Shifting to better vaccines. *Vaccine.* 2016;34(26):2926-33.
- 24 Nobusawa E, Sato K. Comparison of the mutation rates of human influenza A and B viruses. *J Virol.* 2006;80(7):3675-8.
- 25 Altman MO, Angeletti D, Yewdell JW. Antibody Immunodominance: The Key to Understanding Influenza Virus Antigenic Drift. *Viral Immunol.* 2018;31(2):142-9.
- 26 Kreijtz JH, Fouchier RA, Rimmelzwaan GF. Immune responses to influenza virus infection. *Virus Res.* 2011;162(1-2):19-30.
- 27 Young B, Sadarangani S, Jiang L, Wilder-Smith A, Chen MI. Duration of Influenza Vaccine Effectiveness: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression of Test-Negative Design Case-Control Studies. *J Infect Dis.* 2018;217(5):731-41.
- 28 Furuse Y, Oshitani H. Mechanisms of replacement of circulating viruses by seasonal and pandemic influenza A viruses. *Int J Infect Dis.* 2016;51:6-14.
- 29 El Guerche-Seblain C, Caini S, Paget J, Vanhems P, Schellevis F. Epidemiology and timing of seasonal influenza epidemics in the Asia-Pacific region, 2010–2017: implications for influenza vaccination programs. *BMC Public Health.* 2019;19(1):331.
- 30 Bedford T, Riley S, Barr IG, Broor S, Chadha M, Cox NJ, et al. Global circulation patterns of seasonal influenza viruses vary with antigenic drift. *Nature.* 2015;523(7559):217-20.
- 31 Hayward AC, Fragaszy EB, Bermingham A, Wang L, Copas A, Edmunds WJ, et al. Comparative community burden and severity of seasonal and pandemic influenza: results of the Flu Watch cohort study. *Lancet Respir Med.* 2014;2(6):445-54.
- 32 Hak E, Moons KG, Verheij TJ, Hoes AW. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med.* 2001;161(10):1351-2.
- 33 Moghadami M. A Narrative Review of Influenza: A Seasonal and Pandemic Disease. *Iran J Med Sci.* 2017;42(1):2-13.
- 34 Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med.* 2000;160(21):3243-7.
- 35 Mosnier A, Caini S, Daviaud I, Nauleau E, Bui TT, Debost E, et al. Clinical Characteristics Are Similar across Type A and B Influenza Virus Infections. *PLoS One.* 2015;10(9):e0136186.
- 36 Punpanich W, Chotpitayasunondh T. A review on the clinical spectrum and natural history of human influenza. *Int J Infect Dis.* 2012;16(10):e714-23.
- 37 Walsh EE, Cox C, Falsey AR. Clinical features of influenza A virus infection in older hospitalized persons. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(9):1498-503.
- 38 Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA.* 2004;292(11):1333-40.
- 39 Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. *N Engl J Med.* 2009;361(20):1935-44.
- 40 Costantino C, Vitale F. Influenza vaccination in high-risk groups: a revision of existing guidelines and rationale for an evidence-based preventive strategy. *J Prev Med Hyg.* 2016;57(1):E13-8.
- 41 Van Epps P, Tumpey T, Pearce MB, Golding H, Higgins P, Hornick T, et al. Preexisting Immunity, Not Frailty Phenotype, Predicts Influenza Post-vaccination Titers among Older Veterans. *Clin Vaccine Immunol.* 2017;24(3).
- 42 Gostic KM, Bridge R, Brady S, Viboud C, Worobey M, Lloyd-Smith JO. Childhood immune imprinting to influenza A shapes birth year-specific risk during seasonal H1N1 and H3N2 epidemics. *PLoS Pathog.* 2019;15(12):e1008109.
- 43 Gagnon A, Acosta E, Miller MS. Age-specific incidence of influenza A responds to change in virus subtype dominance. *Clin Infect Dis.* 2020.
- 44 Gostic KM, Ambrose M, Worobey M, Lloyd-Smith JO. Potent protection against H5N1 and H7N9 influenza via childhood hemagglutinin imprinting. *Science.* 2016;354(6313):722-6.
- 45 Herold S, Becker C, Ridge KM, Budinger GR. Influenza virus-induced lung injury: pathogenesis and implications for treatment. *Eur Respir J.* 2015;45(5):1463-78.
- 46 Kalil AC, Thomas PG. Influenza virus-related critical illness: pathophysiology and epidemiology. *Crit Care.* 2019;23(1):258.

- 47 Whitley RJ. Of ferrets and humans: influenza pathogenesis. *J Infect Dis.* 2010;201(7):976-7.
- 48 Zambon MC. The pathogenesis of influenza in humans. *Rev Med Virol.* 2001;11(4):227-41.
- 49 McCullers JA. The co-pathogenesis of influenza viruses with bacteria in the lung. *Nat Rev Microbiol.* 2014;12(4):252-62.
- 50 Gounder AP, Boon ACM. Influenza Pathogenesis: The Effect of Host Factors on Severity of Disease. *J Immunol.* 2019;202(2):341-50.
- 51 Filgueiras-Rama D, Vasilijevic J, Jalife J, Noujaim SN, Alfonso JM, Nicolas-Avila JA, et al. Human Influenza A virus causes myocardial and cardiac-specific conduction system infection associated with early inflammation and premature death. *Cardiovasc Res.* 2020.
- 52 Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med.* 2018;378(4):345-53.
- 53 Madjid M, Aboshady I, Awan I, Litovsky S, Casscells SW. Influenza and cardiovascular disease: is there a causal relationship? *Tex Heart Inst J.* 2004;31(1):4-13.
- 54 Madjid M, Awan I, Ali M, Frazier L, Casscells W. Influenza and atherosclerosis: vaccination for cardiovascular disease prevention. *Expert Opin Biol Ther.* 2005;5(1):91-6.
- 55 Madjid M, Naghavi M, Litovsky S, Casscells SW. Influenza and cardiovascular disease: a new opportunity for prevention and the need for further studies. *Circulation.* 2003;108(22):2730-6.
- 56 Nguyen JL, Yang W, Ito K, Matte TD, Shaman J, Kinney PL. Seasonal Influenza Infections and Cardiovascular Disease Mortality. *JAMA Cardiol.* 2016;1(3):274-81.
- 57 Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA, 2nd. The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza Other Respir Viruses.* 2017;11(5):372-93.
- 58 Warren-Gash C, Smeeth L, Hayward AC. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(10):601-10.
- 59 Aykac K, Ozsurekci Y, Kahyaoglu P, Basaranoglu ST, Ertugrul I, Alp A, et al. Myocarditis associated with influenza infection in five children. *J Infect Public Health.* 2018;11(5):698-701.
- 60 Mastrolia MV, Rubino C, Resti M, Trapani S, Galli L. Characteristics and outcome of influenza-associated encephalopathy/encephalitis among children in a tertiary pediatric hospital in Italy, 2017–2019. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):1012.
- 61 Meijer WJ, Linn FH, Wensing AM, Leavis HL, van Riel D, GeurtsvanKessel CH, et al. Acute influenza virus-associated encephalitis and encephalopathy in adults: a challenging diagnosis. *JMM Case Rep.* 2016;3(6):e005076.
- 62 Saraiya N, Singh S, Corpuz M. Fatal influenza myocarditis with incessant ventricular tachycardia. *BMJ Case Rep.* 2019;12(7).
- 63 Worby CJ, Chaves SS, Wallinga J, Lipsitch M, Finelli L, Goldstein E. On the relative role of different age groups in influenza epidemics. *Epidemics.* 2015;13:10-6.
- 64 Buchy P, Badur S. Who and when to vaccinate against influenza. *Int J Infect Dis.* 2020;93:375-87.
- 65 Furuya-Kanamori L, Cox M, Milinovich GJ, Magalhaes RJ, Mackay IM, Yakob L. Heterogeneous and Dynamic Prevalence of Asymptomatic Influenza Virus Infections. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(6):1052-6.
- 66 Halloran ME, Ferguson NM, Eubank S, Longini IM, Jr., Cummings DA, Lewis B, et al. Modeling targeted layered containment of an influenza pandemic in the United States. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(12):4639-44.
- 67 Leung NH, Xu C, Ip DK, Cowling BJ. Review Article: The Fraction of Influenza Virus Infections That Are Asymptomatic: A Systematic Review and Meta-analysis. *Epidemiology.* 2015;26(6):862-72.
- 68 Longini IM, Jr., Nizam A, Xu S, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, Cummings DA, et al. Containing pandemic influenza at the source. *Science.* 2005;309(5737):1083-7.
- 69 Milne GJ, Kelso JK, Kelly HA, Huband ST, McVernon J. A small community model for the transmission of infectious diseases: comparison of school closure as an intervention in individual-based models of an influenza pandemic. *PLoS One.* 2008;3(12):e4005.
- 70 Robert Koch-Institut. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland, Saison 2018/19, Berlin 2019 (<https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2018.pdf>).
- 71 AGI / Robert Koch-Institut. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland, Saisonberichte

- 2008–2018 (einzeln abrufbar unter: <https://influenza.rki.de/Saisonbericht.aspx>).
- 72 Rieck T, Neufeind J, Feig M, Siedler A, Wichmann O. Inanspruchnahme von Impfungen bei Erwachsenen aus Daten der KV-Impfsurveillance. *Epid Bull* 2019 (44):457-66.
- 73 STIKO-Ständige Impfkommission. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut – 2020/2021. [German Standing Committee on Vaccination. Recommendations of the German Standing Committee on Vaccination at the Robert Koch Institute – 2020/2021.] [In German] *Epid Bull* 2020;34:1–65.
- 74 Zu wenige Menschen lassen sich gegen Grippe impfen (<https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/98333/Zu-wenige-Menschen-lassen-sich-gegen-Grippe-impfen>).
- 75 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/>).
- 76 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>).
- 77 Ständige Impfkommission (STIKO): Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung des quadrivalenten saisonalen Influenzaimpfstoffs. *Epid Bull* 2018;2:19–28
- 78 McElhaney JE, Verschoor CP, Andrew MK, Haynes L, Kuchel GA, Pawelec G. The immune response to influenza in older humans: beyond immune senescence. *Immun Ageing*. 2020;17:10.
- 79 Stervbo U, Bozzetti C, Baron U, Jurchott K, Meier S, Malzer JN, et al. Effects of aging on human leukocytes (part II): immunophenotyping of adaptive immune B and T cell subsets. *Age (Dordr)*. 2015;37(5):93.
- 80 Stervbo U, Meier S, Malzer JN, Baron U, Bozzetti C, Jurchott K, et al. Effects of aging on human leukocytes (part I): immunophenotyping of innate immune cells. *Age (Dordr)*. 2015;37(5):92.
- 81 Stervbo U, Pohlmann D, Baron U, Bozzetti C, Jurchott K, Malzer JN, et al. Age dependent differences in the kinetics of gammadelta T cells after influenza vaccination. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181161.
- 82 Kelvin AA, Zambon M. Influenza imprinting in childhood and the influence on vaccine response later in life. *Euro Surveill*. 2019;24(48).
- 83 Nienen M, Stervbo U, Molder F, Kaliszczyk S, Kuchenbecker L, Gayova L, et al. The Role of Pre-existing Cross-Reactive Central Memory CD4 T-Cells in Vaccination With Previously Unseen Influenza Strains. *Front Immunol*. 2019;10:593.
- 84 Wei CJ, Crank MC, Shiver J, Graham BS, Mascola JR, Nabel GJ. Next-generation influenza vaccines: opportunities and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(4):239-52.
- 85 Valenciano M, Ciancio B, team IMs. I-MOVE: a European network to measure the effectiveness of influenza vaccines. *Euro Surveill*. 2012;17(39).
- 86 Kissling E, Nunes B, Robertson C, Valenciano M, Reuss A, Larrauri A, et al. I-MOVE multicentre case-control study 2010/11 to 2014/15: Is there within-season waning of influenza type/subtype vaccine effectiveness with increasing time since vaccination? *Euro Surveill*. 2016;21(16).
- 87 Kissling E, Rony M, team IMIMs. Early 2016/17 vaccine effectiveness estimates against influenza A(H3N2): I-MOVE multicentre case control studies at primary care and hospital levels in Europe. *Euro Surveill*. 2017;22(7).
- 88 Kissling E, Rose A, Emborg HD, Gherasim A, Pebody R, Pozo F, et al. Interim 2018/19 influenza vaccine effectiveness: six European studies, October 2018 to January 2019. *Euro Surveill*. 2019;24(8).
- 89 Kissling E, Valenciano M. Early influenza vaccine effectiveness results 2015-16: I-MOVE multicentre case-control study. *Euro Surveill*. 2016;21(6).
- 90 Kissling E, Valenciano M, Buchholz U, Larrauri A, Cohen JM, Nunes B, et al. Influenza vaccine effectiveness estimates in Europe in a season with three influenza type/subtypes circulating: the I-MOVE multicentre case-control study, influenza season 2012/13. *Euro Surveill*. 2014;19(6).
- 91 Kissling E, Valenciano M, Larrauri A, Oroszi B, Cohen JM, Nunes B, et al. Low and decreasing vaccine effectiveness against influenza A(H3) in 2011/12 among vaccination target groups in Europe: results from the I-MOVE multicentre case-control study. *Euro Surveill*. 2013;18(5).
- 92 Kissling E, Valenciano M, team IMc-Cs. Early estimates of seasonal influenza vaccine effective-

- ness in Europe, 2010/11: I-MOVE, a multicentre case-control study. *Euro Surveill.* 2011;16(11).
- 93 Kissling E, Valenciano M, Team IMC-CS. Early estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness in Europe among target groups for vaccination: results from the I-MOVE multicentre case-control study, 2011/12. *Euro Surveill.* 2012;17(15).
- 94 Machado A, Mazagatos C, Dijkstra F, Kislaya I, Gherasim A, McDonald SA, et al. Impact of influenza vaccination programmes among the elderly population on primary care, Portugal, Spain and the Netherlands: 2015/16 to 2017/18 influenza seasons. *Euro Surveill.* 2019;24(45).
- 95 Rondy M, Gherasim A, Casado I, Launay O, Rizzo C, Pitigoi D, et al. Low 2016/17 season vaccine effectiveness against hospitalised influenza A(H3N2) among elderly: awareness warranted for 2017/18 season. *Euro Surveill.* 2017;22(41).
- 96 Rondy M, Kissling E, Emborg HD, Gherasim A, Pebody R, Trebbien R, et al. Interim 2017/18 influenza seasonal vaccine effectiveness: combined results from five European studies. *Euro Surveill.* 2018;23(9).
- 97 Rondy M, Larrauri A, Casado I, Alfonsi V, Pitigoi D, Launay O, 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. *Euro Surveill.* 2017;22(30).
- 98 Rondy M, Launay O, Puig-Barbera J, Gefenaite G, Castilla J, de Gaetano Donati K, et al. 2012/13 influenza vaccine effectiveness against hospitalised influenza A(H1N1)pdm09, A(H3N2) and B: estimates from a European network of hospitals. *Euro Surveill.* 2015;20(2).
- 99 Rose A, Kissling E, Emborg HD, Larrauri A, McMenamin J, Pozo F, et al. Interim 2019/20 influenza vaccine effectiveness: six European studies, September 2019 to January 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(10).
- 100 Valenciano M, Kissling E, Reuss A, Rizzo C, Gherasim A, Horvath JK, et al. Vaccine effectiveness in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care patients in a season of co-circulation of influenza A(H1N1)pdm09, B and drifted A(H3N2), I-MOVE Multicentre Case-Control Study, Europe 2014/15. *Euro Surveill.* 2016;21(7):pii=30139.
- 101 Valenciano M, Kissling E, Team IMC-CS. Early estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness in Europe, 2010/11: I-MOVE, a multicentre case-control study, 2012/13. *Euro Surveill.* 2013;18(7):3.
- 102 Rondy M, Castilla J, Launay O, Costanzo S, Ezpeleta C, Galtier F, et al. Moderate influenza vaccine effectiveness against hospitalisation with A(H3N2) and A(H1N1) influenza in 2013–14: Results from the InNHOVE network. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(5):1217-24.
- 103 Kissling E, Valenciano M, Pozo F, Vilcu AM, Reuss A, Rizzo C, et al. 2015/16 I-MOVE/I-MOVE+ multicentre case-control study in Europe: Moderate vaccine effectiveness estimates against influenza A(H1N1)pdm09 and low estimates against lineage-mismatched influenza B among children. *Influenza Other Respir Viruses.* 2018;12(4):423-37.
- 104 Rose AMC, Kissling E, Gherasim A, Casado I, Bella A, Launay O, et al. Vaccine effectiveness against influenza A(H3N2) and B among laboratory-confirmed, hospitalised older adults, Europe, 2017–18: A season of B lineage mismatched to the trivalent vaccine. *Influenza Other Respir Viruses.* 2020;14(3):302-10.
- 105 Valenciano M, Kissling E, Larrauri A, Nunes B, Pitigoi D, O'Donnell J, et al. Exploring the effect of previous inactivated influenza vaccination on seasonal influenza vaccine effectiveness against medically attended influenza: Results of the European I-MOVE multicentre test-negative case-control study, 2011/2012–2016/2017. *Influenza Other Respir Viruses.* 2018;12(5):567-81.
- 106 Kissling E, Valenciano M, Cohen JM, Oroszi B, Barret AS, Rizzo C, et al. I-MOVE multi-centre case control study 2010–11: overall and stratified estimates of influenza vaccine effectiveness in Europe. *PLoS One.* 2011;6(11):e27622.
- 107 Rondy M, Puig-Barbera J, Launay O, Duval X, Castilla J, Guevara M, et al. 2011–12 seasonal influenza vaccines effectiveness against confirmed A(H3N2) influenza hospitalisation: pooled analysis from a European network of hospitals. A pilot study. *PLoS One.* 2013;8(4):e59681.
- 108 Valenciano M, Kissling E, Reuss A, Jimenez-Jorge S, Horvath JK, Donnell JM, et al. The European I-MOVE Multicentre 2013–2014 Case-Control Study. Homogeneous moderate influenza vaccine effectiveness against A(H1N1)pdm09 and heterogeneous results by country against A(H3N2). *Vaccine.* 2015;33(24):2813-22.

- 109 Kissling E, Pozo F, Buda S, Vilcu AM, Rizzo C, Gherasim A, et al. Effectiveness of influenza vaccine against influenza A in Europe in seasons of different A(H1N1)pdm09 and the same A(H3N2) vaccine components (2016–17 and 2017–18). *Vaccine X*. 2019;3:100042.
- 110 Wagner A, Weinberger B. Vaccines to Prevent Infectious Diseases in the Older Population: Immunological Challenges and Future Perspectives. *Front Immunol*. 2020;11:717.
- 111 Zost SJ, Parkhouse K, Gumina ME, Kim K, Diaz Perez S, Wilson PC, et al. Contemporary H3N2 influenza viruses have a glycosylation site that alters binding of antibodies elicited by egg-adapted vaccine strains. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(47):12578-83.
- 112 Wu NC, Lv H, Thompson AJ, Wu DC, Ng WWS, Kadam RU, et al. Preventing an Antigenically Disruptive Mutation in Egg-Based H3N2 Seasonal Influenza Vaccines by Mutational Incompatibility. *Cell Host Microbe*. 2019;25(6):836-44 e5.
- 113 Skowronski DM, Janjua NZ, De Serres G, Sabaiduc S, Eshaghi A, Dickinson JA, et al. Low 2012–13 influenza vaccine effectiveness associated with mutation in the egg-adapted H3N2 vaccine strain not antigenic drift in circulating viruses. *PLoS One*. 2014;9(3):e92153.
- 114 Camilloni B, Basileo M, Valente S, Nunzi E, Iorio AM. Immunogenicity of intramuscular MF59-adjuvanted and intradermal administered influenza enhanced vaccines in subjects aged over 60: A literature review. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(3):553-63.
- 115 Camilloni B, Basileo M, Di Martino A, Donatelli I, Iorio AM. Antibody responses to intradermal or intramuscular MF59-adjuvanted influenza vaccines as evaluated in elderly institutionalized volunteers during a season of partial mismatching between vaccine and circulating A(H3N2) strains. *Immun Ageing*. 2014;11:10.
- 116 Wilkinson K, Wei Y, Szwajcer A, Rabbani R, Zarychanski R, Abou-Setta AM, et al. Efficacy and safety of high-dose influenza vaccine in elderly adults: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017;35(21):2775-80.
- 117 DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, Collins A, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2014;371(7):635-45.
- 118 Soema PC, Kompier R, Amorij JP, Kersten GF. Current and next generation influenza vaccines: Formulation and production strategies. *Eur J Pharm Biopharm*. 2015;94:251-63.
- 119 Kon TC, Onu A, Berbecila L, Lupulescu E, Ghiorgisor A, Kersten GF, et al. Influenza Vaccine Manufacturing: Effect of Inactivation, Splitting and Site of Manufacturing. Comparison of Influenza Vaccine Production Processes. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150700.
- 120 Chen Z, Zhou H, Jin H. The impact of key amino acid substitutions in the hemagglutinin of influenza A (H3N2) viruses on vaccine production and antibody response. *Vaccine*. 2010;28(24):4079-85.
- 121 Raymond DD, Stewart SM, Lee J, Ferdman J, Bajic G, Do KT, et al. Influenza immunization elicits antibodies specific for an egg-adapted vaccine strain. *Nat Med*. 2016;22(12):1465-9.
- 122 Manini I, Trombetta CM, Lazzeri G, Pozzi T, Rossi S, Montomoli E. Egg-Independent Influenza Vaccines and Vaccine Candidates. *Vaccines (Basel)*. 2017;5(3).
- 123 Hegde NR. Cell culture-based influenza vaccines: A necessary and indispensable investment for the future. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(5):1223-34.
- 124 Feng SZ, Jiao PR, Qi WB, Fan HY, Liao M. Development and strategies of cell-culture technology for influenza vaccine. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2011;89(4):893-902.
- 125 Cox MM, Patriarca PA, Treanor J. FluBlok, a recombinant hemagglutinin influenza vaccine. *Influenza Other Respir Viruses*. 2008;2(6):211-9.
- 126 Cox MM, Hollister JR. FluBlok, a next generation influenza vaccine manufactured in insect cells. *Biologicals*. 2009;37(3):182-9.
- 127 Dunkle LM, Izikson R, Patriarca P, Goldenthal KL, Muse D, Callahan J, et al. Efficacy of Recombinant Influenza Vaccine in Adults 50 Years of Age or Older. *N Engl J Med*. 2017;376(25):2427-36.
- 128 Eichelberger MC, Monto AS. Neuraminidase, the Forgotten Surface Antigen, Emerges as an Influenza Vaccine Target for Broadened Protection. *J Infect Dis*. 2019;219(Suppl_1):S75-S80.
- 129 Eichelberger MC, Morens DM, Taubenberger JK. Neuraminidase as an influenza vaccine antigen: a low hanging fruit, ready for picking to improve vaccine effectiveness. *Curr Opin Immunol*. 2018;53:38-44.

- 130 Eichelberger MC, Wan H. Influenza neuraminidase as a vaccine antigen. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;386:275-99.
- 131 Fox A, Carolan L. Neuraminidase escape attempts. *Nat Microbiol*. 2019;4(12):2031-2.
- 132 Krammer F, Fouchier RAM, Eichelberger MC, Webby RJ, Shaw-Saliba K, Wan H, et al. NAction! How Can Neuraminidase-Based Immunity Contribute to Better Influenza Virus Vaccines? *mBio*. 2018;9(2).
- 133 Wan H, Gao J, Xu K, Chen H, Couzens LK, Rivers KH, et al. Molecular basis for broad neuraminidase immunity: conserved epitopes in seasonal and pandemic H1N1 as well as H5N1 influenza viruses. *J Virol*. 2013;87(16):9290-300.
- 134 Harder T, Koch J, von Kries R, Wichmann O. Die neue Standardvorgehensweise der Ständigen Impfkommision (STIKO): Entstehung, Struktur und Umsetzung. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz*. 2019;62(4):392-9.
- 135 STIKO-Ständige Impfkommision. Aufgaben und Methodik. [German Standing Committee on Vaccination. Objectives and methodology.] [In German]. https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Aufgaben_Methoden/methoden_node.html
- 136 European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of newer and enhanced seasonal influenza vaccines. (<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/seasonal-influenza-vaccines-systematic-review-efficacy.pdf>)
- 137 Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000100.
- 138 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
- 139 Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
- 140 Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
- 141 Boikos C, Sylvester GC, Sampalis JS, Mansi JA. Relative Effectiveness of the Cell-Cultured Quadrivalent Influenza Vaccine Compared to Standard, Egg-Derived Quadrivalent Influenza Vaccines in Preventing Influenza-Like Illness in 2017–2018. *Clin Infect Dis*. 2020.
- 142 Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, Wei Y, Lu Y, Xu W, et al. Relative Effectiveness of Influenza Vaccines Among the United States Elderly, 2018–2019. *J Infect Dis*. 2020;222(2):278-87.
- 143 Doyle JD, Beacham L, Martin ET, Talbot HK, Monto A, Gaglani M, 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. *Clin Infect Dis*. 2020.
- 144 Paudel M, Mahmud S, Buikema A, Korner S, Van Voorhis D, Brekke L, et al. Relative vaccine efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccines in preventing probable influenza in a Medicare Fee-for-Service population. *Vaccine*. 2020;38(29):4548-56.
- 145 Young-Xu Y, Thornton Snider J, Mahmud SM, Russo EM, Van Aalst R, Thommes EW, et al. High-dose influenza vaccination and mortality among predominantly male, white, senior veterans, United States, 2012/13 to 2014/15. *Euro Surveill*. 2020;25(19).
- 146 Weidemann F, Remschmidt C, Buda S, Buchholz U, Ultsch B, Wichmann O. Is the impact of childhood influenza vaccination less than expected: a transmission modelling study. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):258.
- 147 Chit A, Roiz J, Briquet B, Greenberg DP. Expected cost effectiveness of high-dose trivalent influenza vaccine in US seniors. *Vaccine*. 2015;33(5):734-41.
- 148 Chit A, Becker DL, DiazGranados CA, Maschio M, Yau E, Drummond M. Cost-effectiveness of high-dose versus standard-dose inactivated influenza vaccine in adults aged 65 years and older: an economic evaluation of data from a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(12):1459-66.
- 149 Becker DL, Chit A, DiazGranados CA, Maschio M, Yau E, Drummond M. High-dose inactivated influenza vaccine is associated with cost savings and better outcomes compared to standard-dose

- inactivated influenza vaccine in Canadian seniors. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(12):3036-42.
- 150 Scholz S, Damm O, Schneider U, Ultsch B, Wichmann O, Greiner W. Epidemiology and cost of seasonal influenza in Germany – a claims data analysis. *BMC Public Health.* 2019;19(1):1090.
- 151 Bilcke J, Coenen S, Beutels P. Influenza-like-illness and clinically diagnosed flu: disease burden, costs and quality of life for patients seeking ambulatory care or no professional care at all. *PLoS One.* 2014;9(7):e102634.
- 152 Hollmann M, Garin O, Galante M, Ferrer M, Dominguez A, Alonso J. Impact of influenza on health-related quality of life among confirmed (H1N1)2009 patients. *PLoS One.* 2013;8(3):e60477.
- 153 Janssen, B. and A. Szende (2014). Population Norms for the EQ-5D. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. A. Szende, B. Janssen and J. Cabasés. Dordrecht Heidelberg New York London, Springer.
- 154 Ständige Impfkommission (STIKO): Bekanntmachung des Bundesgesundheitsamtes; 19. Sitzung der Ständigen Impfkommission des Bundesgesundheitsamtes. *BGBL* 1982;25(5):170–1.
- 155 Chang LJ, Meng Y, Janoszyk H, Landolfi V, Talbot HK, Group QHDS. 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):5825-34.
- 156 Sanchez L, Matsuoka O, Inoue S, Inoue T, Meng Y, Nakama T, et al. Immunogenicity and safety of high-dose quadrivalent influenza vaccine in Japanese adults ≥ 65 years of age: a randomized controlled clinical trial. *Hum Vaccin Immunother.* 2020;16(4):858-66.
- 157 DiazGranados CA, Saway W, Gouaux J, Baron M, Baker J, Denis M, et al. Safety and immunogenicity of high-dose trivalent inactivated influenza vaccine in adults 50–64 years of age. *Vaccine.* 2015;33(51):7188-93.
- 158 Robertson CA, DiazGranados CA, Decker MD, Chit A, Mercer M, Greenberg DP. Fluzone® High-Dose Influenza Vaccine. *Expert Rev Vaccines.* 2016;15(12):1495-505.

Autorinnen und Autoren

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

^{a)} Dr. Kai Michaelis | ^{a)} Stefan Scholz | ^{b)} Dr. Silke Buda |
^{c)} Prof. Dr. Edeltraut Garbe | ^{a)} Dr. Thomas Harder |
^{c)} Dr. Thomas Ledig | ^{c)} Dr. Martin Terhardt |
^{a)} PD Dr. Ole Wichmann | ^{c)} Prof. Dr. Dr. Sabine Wicker |
^{c)} Prof. Dr. Fred Zepp | ^{c)} Prof. Dr. Thomas Mertens

^{a)} Robert Koch-Institut, Abt. 3 Infektionsepidemiologie, FG 33 Impfprävention

^{b)} Robert Koch-Institut, Abt. 3 Infektionsepidemiologie, FG 36 Respiratorisch übertragbare Erkrankungen

^{c)} Mitglied der STIKO

Korrespondenz: STIKO-Geschaefsstelle@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Michaelis K, Scholz S, Buda S, Garbe E, Harder T, Ledig T, Terhardt M, Wichmann O, Wicker S, Zepp F, Mertens T: 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 | DOI 10.25646/7655

(Dieser Artikel ist online vorab am 26. November 2020 erschienen.)

Interessenkonflikt

Prof. Dr. Fred Zepp war als Experte in wissenschaftlichen Beratungsgremien zu saisonalen Influenza-Impfstoffen tätig (Janssen/J&J und Sanofi Pasteur) und hat an der Beschlussfassung nicht teilgenommen.

Alle anderen Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Danksagung

Die Autoren danken den Mitarbeitern am Nationalen Referenzzentrum für Influenzaviren, insbesondere Dr. Ralf Dürrwald, für Daten zur molekularen Surveillance.

Die Autoren danken zudem den Sentinelpraxen der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) und den Mitarbeitern im Fachgebiet Respiratorisch übertragbare Erkrankungen des RKI für die Erhebung und Aufarbeitung epidemiologischer Daten.