



# Epidemiologisches Bulletin

11. Januar 2018 / Nr. 2

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

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

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

### Aktualisierte Empfehlung

Die Ständige Impfkommission (STIKO) präzisiert ihre Influenzaimpfempfehlung und empfiehlt für die Impfung gegen saisonale Influenza einen quadrivalenten Influenzaimpfstoff mit aktueller, von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfohlener Antigenkombination. Diese Empfehlung gilt für alle Personen, für die die saisonale Influenzaimpfung von der STIKO empfohlen wird.

### Hintergrund

Für die saisonale Influenzaimpfung stehen eine trivalente inaktivierte Vakzine (TIV), die Antigene der beiden Influenza A-Virus Subtypen A/H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> und A/H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> sowie einer der zwei saisonalen B-Viruslinien (Victoria oder Yamagata) enthält, und seit 2012 auch eine quadrivalente inaktivierte Influenzavakzine (QIV)\* zur Verfügung. QIV enthält Antigene von denselben Virus-[Sub-]typen wie TIV und zusätzlich von einem Virus der in TIV nicht enthaltenen B-Linie. Die für Kinder und Jugendliche im Alter von 2–17 Jahren zugelassene lebend-attenuierte Influenzavakzine (LAIV) ist in Deutschland seit der Saison 2014/15 ausschließlich als quadrivalente Formulierung (LAIV4) erhältlich.

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

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

Diese Woche 2/2018

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

Aktuelle Statistik meldepflichtiger  
Infektionskrankheiten  
51. Woche 2017

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



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

Auch die Wirksamkeit der Influenzaimpfung ist je nach Influenzavirustyp bzw. -subtyp und Alter des Impflings unterschiedlich. In einem systematischen Review wurde für die Jahre 2007–2015 die gepoolte Impfeffektivität gegen Influenza A/H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> mit 33% (95% Konfidenzintervall [KI]: 26–39%), gegen Influenza A/H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> mit 61% (95% KI: 57–65%) und gegen Influenza B mit 54% (95% KI: 46–61%) errechnet. Während bei Personen ab 60 Jahren die Impfeffektivität gegen die beiden Influenza A-Virus Subtypen abnahm, lag die gepoolte Impfeffektivität gegen Influenza B in dieser Altersgruppe mit 63% (95% KI: 33–79%) ähnlich hoch wie bei jüngeren Menschen.<sup>2</sup>

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

Dazu wurden folgende Fragen untersucht:

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

### Methodik

Die existierende Empfehlung der STIKO zur saisonalen Influenzaimpfung bleibt hinsichtlich der Indikationsgruppen und des Zeitpunkts der Impfung bestehen. Untersucht wurde lediglich die Frage, ob die Empfehlung zur Wahl des Impfstoffs geändert werden sollte. Entsprechend wurden aus den in der Standardvorgehensweise (SOP) der STIKO<sup>4</sup> genannten Fragenkomplexen nur die für diese Fragestellung relevanten Aspekte bearbeitet:

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

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

Die Modellierung erfolgte auf Basis eines am RKI entwickelten und bereits publizierten Transmissionsmodells, mit dem die Effekte einer hypothetischen universellen Kinderimpfung gegen Influenza untersucht wurden.<sup>5</sup> Publierte gesundheitsökonomische Analysen wurden anhand eines unter Beteiligung des RKI erstellten systematischen Reviews<sup>6</sup> identifiziert. Eine eigene gesundheitsökonomische Analyse wurde nicht durchgeführt.

### Epidemiologie und Krankheitslast der Influenza B

Während einer Influenzasaison zirkulieren üblicherweise verschiedene Influenzavirusstämme in der Bevölkerung. Seit Jahrzehnten sind dies in unterschiedlicher Zusammensetzung die Influenza A-Virus Subtypen A/H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> und A/H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> sowie Influenza B-Viren. Bei Letztgenannten wird zwischen der Victoria-Linie und der Yamagata-Linie unterschieden. Üblicherweise tritt in einer Saison ein Influenza A-Virus Subtyp und seltener ein Influenza B-Virus als dominantes Virus auf, während andere Influenzaviren nur einen geringen Teil der Erkrankungen verursachen. Es gibt allerdings auch Saisons, in denen mehrere Virustypen bzw. -subtypen mit vergleichbarer Intensität zirkulieren.

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

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

Saison	Anzahl der typisierten Influenzaviren	Anteil der Virus-Subtypen in %			
		A/H1N1	A/H3N2	B-Victoria	B-Yamagata
2003/04	629	0	99	0	1
2004/05	1.283	26	54	15	5
2005/06	670	10	20	67	3
2006/07	1.246	14	85	0	1
2007/08	1.067	51	1	0	48
2008/09	1.682	6	72	21	0
2010/11	1.420	62	1	32	5
2011/12	413	1	75	20	4
2012/13	1.829	34	31	4	31
2013/14	242	30	61	2	7
2014/15	1.463	15	62	0	23
2015/16	1.254	43	2	53	2
2016/17	1.398	1	93	1	5

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

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

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

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

#### Sicherheit und Immunogenität von QIV vs. TIV

Studien mit einem direkten Vergleich der Sicherheit und Immunogenität von QIV vs. TIV bei Erwachsenen wurden kürzlich von Moa et al. in einem systematischen Review analysiert.<sup>14</sup> Bei den eingeschlossenen Studien handelt es sich um 5 RCTs<sup>15-19</sup> mit insgesamt 8.934 Probanden (420–4.656 Probanden pro Studie); der Medianwert des Alters lag in den einzelnen Studien zwischen 37 und 64 Jahren. Bezüglich Impfstoffsicherheit wurden lokale und systemische unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) in den ersten 3 bzw. 7 Tagen nach der Impfung erfasst. Die Immunogenität wurde mittels Serokonversionsrate (SKR)<sup>\*\*</sup> bzw. Seroprotektionsrate (SPR)<sup>\*\*\*</sup> bestimmt. Das Verzerrungsrisiko wurde mittels des *risk-of-bias-tool* der Cochrane Collaboration<sup>20</sup> bewertet und in allen RCTs als niedrig beurteilt.

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

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

\*\*\* Seroprotektionsrate = Anteil der Geimpften mit einem HHT-Titer  $\geq$  40.

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

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

### Klinische Wirksamkeit von QIV vs. TIV

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

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

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

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

Es ist unklar, ob bzw. wie gut TIV vor einer Erkrankung durch Influenzaviren der nicht in TIV enthaltenen B-Linie schützen kann. Ein möglicher Schutz gegen die nicht enthaltene Influenzavirus B-Linie wird als „Kreuzprotektion“ bezeichnet. Durch eine systematische Literatursuche wurden 2 systematische Reviews identifiziert, in denen die Effektivität von trivalenten Influenzaimpfstoffen (TIV und LAIV3) gegen laborbestätigte Influenzaerkrankungen detailliert analysiert wurde.<sup>31,32</sup> Die 2012 und 2013 publizierten systematischen Reviews hatten eine vergleichbar hohe methodische Qualität (AMSTAR<sup>\*\*\*\*</sup>-Score 8/11 bzw. 10/11) und schlossen insgesamt 30<sup>31</sup> bzw. 34 RCTs<sup>32</sup> ein.

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

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

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

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

Autor, Jahr	Impfeffektivität in % (95 % KI) bei <b>schlechter</b> Übereinstimmung des Impfvirus mit der zirkulierenden B-Linie	Impfeffektivität in % (95 % KI) bei <b>guter</b> Übereinstimmung des Impfvirus mit der zirkulierenden B-Linie
DiazGranados, 2012 <sup>+</sup>	51 (32–64), n = 3 Studien	86 (-17–98), n = 2 Studien
Tricco, 2013 <sup>#</sup>	46 (27–60), n = 8 Studien	77 (25–93), n = 4 Studien

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

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

-17%–98%, n = 2 Studien) angegeben wurde (s. Tab. 2). Die Effektivität bei Analyse aller Impfstoffe (TIV und LAIV<sub>3</sub>) lag in Saisons mit fehlender Übereinstimmung bei 49% (95% KI: 32–61%, n = 7 Studien) und in Saisons mit Übereinstimmung bei 71% (95% KI: 52–82%, n = 6 Studien).

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

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

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

### Transmissionsmodellierung

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

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

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

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

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

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

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

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

In Szenario 1 wurde angenommen, dass TIV gegen die nicht enthaltene B-Linie halb so gut wirksam ist wie gegen die enthaltene B-Linie. Diese Annahme beruht auf den oben beschriebenen Ergebnissen aus den systematischen Reviews von DiazGranados et al. und Tricco et al. In Szena-

rio 2 wurde angenommen, dass keine Kreuzprotektion von TIV gegen die nicht enthaltene B-Linie besteht. Als Zielgröße wurde mit dem Modell die Anzahl der vermiedenen Influenza-bedingten Arztkonsultationen in verschiedenen Altersgruppen berechnet.

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

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

Annahmen	Modellierung der aktuellen Situation <sup>#</sup>		Durch Wechsel von TIV zu QIV zusätzlich verhinderbar	
	Real aufgetretene Influenza-bedingte Arztkonsultationen pro Saison <sup>#</sup>	Durch Impfung mit TIV real verhinderte Influenza-bedingte Arztkonsultationen pro Saison <sup>#</sup>	Arztkonsultationen pro Saison <sup>#</sup>	Hospitalisierungen pro Saison (Mindestzahl) <sup>*</sup>
<b>Massenwirkungsprinzip</b>				
Mit Kreuzprotektion <sup>§</sup>	4.187.550	1.347.200	182.257	844
Ohne Kreuzprotektion	4.393.744	1.141.300	388.451	1.863
<b>Phänomenologische Transmissionsdynamik</b>				
Mit Kreuzprotektion <sup>§</sup>	4.379.728	410.282	53.477	340
Ohne Kreuzprotektion	4.434.582	355.428	108.332	690

<sup>#</sup> Unter Berücksichtigung der tatsächlichen Impfquoten (nahezu ausschließlich mit TIV)

<sup>\*</sup> Unterschätzung der tatsächlichen Zahlen aufgrund der Erhebungsmethode – s. Erläuterung im Text.

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

### Ergebnisse der Transmissionsmodellierung

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

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

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

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

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

fassung Influenza-typischer Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung<sup>49</sup> wird angenommen, dass ca. 45 % der 0–4-Jährigen und ca. 37 % der ≥ 5-Jährigen im Falle einer Influenza-ähnlichen Erkrankung (*influenza-like illness, ILI*) tatsächlich einen Arzt konsultieren. Das würde bedeuten, dass die Anzahl der durch QIV zusätzlich verhinderten Influenza-Erkrankungen um den Faktor 2–3 höher liegt, als die Anzahl der durch QIV verhinderten Arztkonsultationen.

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

### Number needed to vaccinate (NNV)

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

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

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

Altersgruppe in Jahren	Hospitalisierungsquote in %	Anzahl der durch QIV zusätzlich verhinderbaren Influenza-bedingten Hospitalisierungen bei Annahme einer Kreuzprotektion von TIV <sup>§</sup>	Anzahl der durch QIV zusätzlich verhinderbaren Influenza-bedingten Hospitalisierungen ohne Kreuzprotektion von TIV
0–4	0,5	45	95
5–14	0,2	84	175
15–34	0,2	76	160
35–59	0,3	202	430
≥ 60	1,7	437	1.004
gesamt		844	1.863

<sup>§</sup> Annahme, dass die Impfeffektivität gegen die nicht in TIV enthaltene B-Linie halb so gut ist wie gegen die enthaltene B-Linie

### Gesundheitsökonomische Bewertung

In einer 2017 publizierten systematischen Übersichtsarbeit<sup>6</sup> wurden 16 Studien identifiziert, die den voraussichtlichen gesundheitsökonomischen Effekt eines Wechsels von TIV zu QIV in verschiedenen Industrieländern abschätzten. Die meisten Studien legen nahe, dass der Wechsel sowohl aus Public-Health-Sicht als auch aus ökonomischer Sicht einen Nutzen hat. Zwischen den einzelnen Studien gab es jedoch erhebliche Unterschiede in Bezug auf die Zahl der zusätzlich verhinderbaren Krankheitsfälle und bei den Resultaten der Kosten-Effektivitätsanalysen. Die Parameter mit dem größten Einfluss auf die Kosteneffektivität waren der Preisunterschied zwischen TIV und QIV, die Annahmen in Bezug auf den Grad der Kreuzprotektion von TIV, die Verteilung zwischen Influenza A und Influenza B in einer Saison, und wie gut der Match des im TIV enthaltenen B-Impfvirus mit dem zirkulierenden B-Stamm ist.

Zwei der identifizierten gesundheitsökonomischen Evaluationen haben spezifisch die Situation in Deutschland untersucht. Beide Evaluationen wurden von Impfstoffherstellern finanziert. Es handelt sich um eine von GSK finanzierte Analyse von Dolk et al.<sup>50</sup>, die auf einer transmissionsdynamischen epidemiologischen Modellierung von Eichner et al.<sup>51</sup> aufbaut (ebenfalls von GSK finanziert). Die von Mitarbeitern von Sanofi Pasteur MSD erstellte Analyse<sup>52</sup> beruht auf einer statischen Modellierung. Dadurch können Herdenschutzeffekte der Impfung nicht berücksichtigt werden, was bei Influenza mit Sicherheit zu einer Unterschätzung der verhinderbaren Fälle führt.

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

Eine unabhängige gesundheitsökonomische Evaluation für Deutschland liegt nicht vor.

### Implementierung der geänderten Impfpflichtung

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

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

### Abschließende Beurteilung

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

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

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

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



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

#### Literatur

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

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

■ AG Influenza der Ständigen Impfkommission (STIKO): Dr. Gerhard Falkenhorst<sup>1</sup>, Dr. Cornelius Remschmidt<sup>1</sup>, Dr. Felix Weidemann<sup>1</sup>, PD Dr. Ole Wichmann<sup>1</sup>, Prof. Dr. Edeltraut Garbe<sup>2</sup>, Dr. Thomas Ledig<sup>2</sup>, Dr. Martin Terhardt<sup>2</sup>, Prof. Dr. Dr. Sabine Wicker<sup>2</sup>, Prof. Dr. Fred Zepp<sup>2</sup>, Prof. Dr. Thomas Mertens<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Robert Koch-Institut, Fachgebiet Impfprävention

<sup>2</sup> Mitglied der STIKO

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

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

## Anhang

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

Number of studies	Quality assessment										Number of subjects (events/total vaccinated)	Effect		Quality	Importance
	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	QIV	TIV	Relative (95% CI)	Absolute					
<b>Local adverse events (any) during 0–7 days post vaccination, QIV vs. TIV</b>															
3	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>1</sup>	no serious indirectness	no serious imprecision	none	706/1410	429/934	RR 1.16 (0.96 to 1.4)	–	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL			
<b>Systemic adverse events during 0–7 days post vaccination, QIV vs. TIV</b>															
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	536/1410	328/934	RR 1.07 (0.95 to 1.2)	–	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL			
<b>Local adverse events (injection-site pain) during 0–7 days post vaccination, QIV vs. TIV</b>															
4	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>1</sup>	no serious indirectness	no serious imprecision	none	3966/9077	978/2529	RR 1.18 (1.03 to 1.35)	–	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL			

QIV = quadrivalent inactivated influenza vaccine

TIV = trivalent inactivated influenza vaccine

<sup>1</sup> Unexplained heterogeneity

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

Number of studies	Quality assessment						Number of subjects (seroconverted/total vaccinated)		Effect		Quality	Importance
	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	QIV	TIV	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Protection of QIV vs. TIV against influenza A/H1N1 (with TIV including B/Victoria)</b>												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	no serious imprecision	none	2481/3463	801/1160	RR 1.01 (0.97 to 1.06)	–	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
<b>Protection of QIV vs. TIV against influenza A/H1N1 (with TIV including B/Yamagata)</b>												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	no serious imprecision	none	2422/3359	702/983	RR 1.00 (0.93 to 1.07)	–	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
<b>Protection of QIV vs. TIV against influenza A/H3N2 (with TIV including B/Victoria)</b>												
5	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>2</sup>	serious <sup>1</sup>	no serious imprecision	none	2370/3463	775/1160	RR 0.98 (0.89 to 1.08)	–	⊕⊕⊕O LOW	CRITICAL
<b>Protection of QIV vs. TIV against influenza A/H3N2 (with TIV including B/Yamagata)</b>												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	no serious imprecision	none	2307/3359	676/983	RR 0.99 (0.93 to 1.04)	–	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
<b>Protection of QIV vs. TIV against influenza B/Victoria (with TIV including B/Yamagata)</b>												
4	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>2</sup>	serious <sup>1</sup>	no serious imprecision	none	1924/3359	376/983	RR 1.78 (1.24 to 2.55)	–	⊕⊕⊕O LOW	CRITICAL
<b>Protection of QIV vs. TIV against influenza B/Victoria (with TIV including B/Victoria)</b>												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	no serious imprecision	none	1984/3463	633/1160	RR 1.05 (0.99 to 1.12)	–	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
<b>Protection of QIV vs. TIV against influenza B/Yamagata (with TIV including B/Victoria)</b>												
5	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>2</sup>	serious <sup>1</sup>	no serious imprecision	none	2186/3463	436/1160	RR 2.11 (1.51 to 2.95)	–	⊕⊕⊕O LOW	CRITICAL
<b>Protection of QIV vs. TIV against influenza B/Yamagata (with TIV including B/Yamagata)</b>												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	no serious imprecision	none	2107/3359	563/983	RR 1.08 (0.99 to 1.18)	–	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

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

<sup>1</sup> Seroconversion rates are surrogate parameters for clinical protection

<sup>2</sup> Unexplained heterogeneity

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

Number of studies	Quality assessment							Number of subjects (seroprotected/total vaccinated)		Effect		Quality	Importance
	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	QIV	TIV	Relative (95% CI)	Absolute			
<b>Protection of QIV vs. TIV against influenza A/H1N1 (with TIV including B/Victoria)</b>													
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	no serious imprecision	none	3197/3471	1064/1163	RR 1.00 (0.98 to 1.02)	–	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL	
<b>Protection of QIV vs. TIV against influenza A/H1N1 (with TIV including B/Yamagata)</b>													
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	no serious imprecision	none	3101/3367	910/987	RR 1.00 (0.98 to 1.02)	–	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL	
<b>Protection of QIV vs. TIV against influenza A/H3N2 (with TIV including B/Victoria)</b>													
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	no serious imprecision	none	3326/3470	1117/1163	RR 1.00 (0.99 to 1.01)	–	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL	
<b>Protection of QIV vs. TIV against influenza A/H3N2 (with TIV including B/Yamagata)</b>													
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	no serious imprecision	none	3225/3366	945/987	RR 1.00 (0.97 to 1.02)	–	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL	
<b>Protection of QIV vs. TIV against influenza B/Victoria (with TIV including B/Yamagata)</b>													
4	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>2</sup>	serious <sup>1</sup>	serious <sup>3</sup>	none	3296/3367	871/987	RR 1.14 (1.03 to 1.25)	–	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL	
<b>Protection of QIV vs. TIV against influenza B/Victoria (with TIV including B/Victoria)</b>													
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	no serious imprecision	none	3397/3471	1122/1163	RR 1.00 (0.99 to 1.01)	–	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL	
<b>Protection of QIV vs. TIV against influenza B/Yamagata (with TIV including B/Victoria)</b>													
5	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>2</sup>	serious <sup>1</sup>	serious <sup>3</sup>	none	3436/3471	1055/1163	RR 1.12 (1.02 to 1.22)	–	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL	
<b>Protection of QIV vs. TIV against influenza B/Yamagata (with TIV including B/Yamagata)</b>													
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	no serious imprecision	none	3334/3367	969/987	RR 1.00 (0.99 to 1.00)	–	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL	

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

<sup>1</sup> Seroprotection rates are surrogate parameters for clinical protection

<sup>2</sup> Unexplained heterogeneity

<sup>3</sup> Lower confidence limit close to null effect

## Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland 51. Woche 2017 (Datenstand: 10. Januar 2018)

Land	Darmkrankheiten											
	Campylobacter-Enteritis			EHEC-Erkrankung (außer HUS)			Salmonellose			Shigellose		
	2017		2016	2017		2016	2017		2016	2017		2016
	51.	1.–51.	1.–51.	51.	1.–51.	1.–51.	51.	1.–51.	1.–51.	51.	1.–51.	1.–51.
Baden-Württemberg	79	6.428	6.961	7	198	161	12	1.317	1.345	0	31	25
Bayern	128	8.462	8.664	3	292	305	22	2.365	1.905	3	87	76
Berlin	38	2.388	2.963	5	130	115	3	456	510	2	61	63
Brandenburg	31	1.720	2.138	0	41	56	4	334	419	1	11	6
Bremen	10	485	420	0	9	2	4	68	59	0	2	5
Hamburg	21	1.676	1.828	2	50	52	3	317	332	2	53	47
Hessen	72	4.377	4.789	1	56	45	13	828	865	1	36	45
Mecklenburg-Vorpommern	32	1.990	1.887	1	53	54	6	384	307	0	3	4
Niedersachsen	101	5.561	5.736	6	245	227	12	1.436	1.022	1	8	18
Nordrhein-Westfalen	244	18.845	21.124	8	329	351	36	2.691	2.672	1	45	52
Rheinland-Pfalz	85	3.795	3.975	2	122	125	13	676	726	0	20	31
Saarland	22	1.181	1.280	0	6	9	1	119	117	0	4	4
Sachsen	91	4.875	5.500	7	162	103	20	1.165	1.038	0	27	21
Sachsen-Anhalt	21	1.680	1.815	3	142	89	5	538	572	0	11	8
Schleswig-Holstein	29	2.318	2.278	3	81	77	2	406	285	1	11	7
Thüringen	39	2.068	2.167	1	55	36	16	811	675	0	13	11
<b>Deutschland</b>	<b>1.043</b>	<b>67.860</b>	<b>73.540</b>	<b>49</b>	<b>1.972</b>	<b>1.807</b>	<b>172</b>	<b>13.912</b>	<b>12.851</b>	<b>12</b>	<b>423</b>	<b>423</b>

Land	Darmkrankheiten														
	Yersiniose			Norovirus-Gastroenteritis <sup>+</sup>			Rotavirus-Gastroenteritis			Giardiasis			Kryptosporidiose		
	2017		2016	2017		2016	2017		2016	2017		2016	2017		2016
	51.	1.–51.	1.–51.	51.	1.–51.	1.–51.	51.	1.–51.	1.–51.	51.	1.–51.	1.–51.	51.	1.–51.	1.–51.
Baden-Württemberg	1	102	113	174	5.580	5.769	8	2.327	968	5	354	453	1	78	75
Bayern	6	308	317	382	7.952	8.608	17	4.378	2.463	6	561	533	0	159	140
Berlin	0	72	79	198	3.450	3.680	7	1.815	1.351	9	384	392	0	130	142
Brandenburg	0	84	122	149	2.768	4.432	21	2.240	1.716	0	86	103	0	74	79
Bremen	0	17	6	12	245	404	1	221	148	0	20	21	0	7	3
Hamburg	1	62	52	72	1.730	2.400	2	1.310	781	3	131	141	3	76	103
Hessen	3	167	177	103	3.173	3.598	13	1.986	1.337	5	222	252	0	106	139
Mecklenburg-Vorpommern	2	68	76	215	3.213	3.964	20	2.081	1.682	1	94	89	3	149	143
Niedersachsen	2	206	224	227	4.419	5.772	15	2.763	1.417	4	180	150	1	101	143
Nordrhein-Westfalen	7	440	538	478	14.732	16.490	58	5.600	3.165	8	552	637	8	353	411
Rheinland-Pfalz	3	123	164	146	4.412	4.118	7	1.228	706	6	124	132	0	34	43
Saarland	0	16	12	41	1.306	1.182	2	411	217	1	17	40	0	4	10
Sachsen	6	367	408	383	6.954	8.622	45	4.525	3.095	4	266	288	3	144	220
Sachsen-Anhalt	4	192	152	196	4.520	5.171	20	2.154	1.211	2	105	91	1	193	95
Schleswig-Holstein	0	66	52	91	1.645	2.292	8	1.071	710	1	65	63	0	26	73
Thüringen	3	239	243	181	3.875	4.664	47	2.871	1.531	1	61	74	0	29	38
<b>Deutschland</b>	<b>38</b>	<b>2.529</b>	<b>2.737</b>	<b>3.049</b>	<b>69.984</b>	<b>81.176</b>	<b>291</b>	<b>36.991</b>	<b>22.500</b>	<b>56</b>	<b>3.222</b>	<b>3.459</b>	<b>20</b>	<b>1.665</b>	<b>1.857</b>

In der wöchentlich veröffentlichten **aktuellen Statistik** wird auf der Basis des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) aus dem RKI zeitnah zum Auftreten meldepflichtiger Infektionskrankheiten berichtet. Drei Spalten enthalten jeweils **1. Meldungen**, die die Referenzdefinition erfüllen, in der ausgewiesenen Meldewoche im Gesundheitsamt eingegangen und dem RKI bis zum angegebenen Datenstand übermittelt wurden (s. <http://www.rki.de> > Infektionsschutz > Infektionsschutzgesetz > Falldefinitionen sowie im *Epidemiologischen Bulletin* 6/2015), **2. Kumulativwerte im laufenden Jahr**, **3. Kumulativwerte des entsprechenden Vorjahreszeitraumes**. Die Kumulativwerte ergeben sich aus der Summe übermittelter Fälle aus den ausgewiesenen Meldewochen, jedoch ergänzt um nachträglich erfolgte Übermittlungen, Korrekturen und Löschungen.

## Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland 51. Woche 2017 (Datenstand: 10. Januar 2018)

Land	Virushepatitis und weitere Krankheiten														
	Hepatitis A			Hepatitis B			Hepatitis C			Meningokokken, invasive Infektion			Tuberkulose		
	2017		2016	2017		2016	2017		2016	2017		2016	2017		2016
	51.	1.–51.	1.–51.	51.	1.–51.	1.–51.	51.	1.–51.	1.–51.	51.	1.–51.	1.–51.	51.	1.–51.	1.–51.
Baden-Württemberg	0	69	76	13	467	361	16	726	536	1	35	45	15	680	756
Bayern	2	156	110	42	1.026	929	22	937	914	0	50	40	20	817	1.005
Berlin	3	173	62	2	170	76	8	279	378	0	16	38	0	0	373
Brandenburg	0	28	21	2	72	56	0	55	60	1	9	7	2	133	162
Bremen	0	9	2	1	12	8	0	12	6	0	6	4	1	43	63
Hamburg	1	39	30	1	68	119	3	140	100	0	4	8	2	218	200
Hessen	2	114	56	10	383	364	4	401	374	1	18	20	6	530	580
Mecklenburg-Vorpommern	0	20	11	2	37	44	2	48	37	0	5	8	2	84	77
Niedersachsen	4	69	65	1	116	121	6	289	281	1	24	29	7	343	375
Nordrhein-Westfalen	7	360	170	24	466	335	18	989	794	3	57	70	27	1.182	1.305
Rheinland-Pfalz	1	47	37	7	249	57	5	194	256	0	18	26	2	240	310
Saarland	0	26	8	1	23	21	1	31	25	0	2	4	0	49	44
Sachsen	1	32	17	6	279	331	2	184	242	0	9	8	4	201	210
Sachsen-Anhalt	1	21	22	1	89	70	1	81	91	0	6	8	3	128	152
Schleswig-Holstein	0	20	23	3	110	86	6	221	219	0	7	7	2	137	141
Thüringen	0	16	18	2	18	15	1	72	53	1	7	11	1	111	115
<b>Deutschland</b>	<b>22</b>	<b>1.199</b>	<b>728</b>	<b>118</b>	<b>3.586</b>	<b>2.995</b>	<b>95</b>	<b>4.660</b>	<b>4.368</b>	<b>8</b>	<b>273</b>	<b>333</b>	<b>94</b>	<b>4.897</b>	<b>5.870</b>

Land	Impfpräventable Krankheiten														
	Masern			Mumps			Röteln			Keuchhusten			Windpocken		
	2017		2016	2017		2016	2017		2016	2017		2016	2017		2016
	51.	1.–51.	1.–51.	51.	1.–51.	1.–51.	51.	1.–51.	1.–51.	51.	1.–51.	1.–51.	51.	1.–51.	1.–51.
Baden-Württemberg	0	53	21	3	54	81	0	0	2	25	1.420	1.542	101	3.095	3.649
Bayern	1	54	32	5	120	134	0	0	1	75	3.395	2.986	108	5.019	5.435
Berlin	0	67	75	1	33	54	0	0	3	15	636	1.022	28	1.292	2.092
Brandenburg	0	7	33	0	13	8	0	0	1	7	697	627	9	524	846
Bremen	0	3	1	0	3	9	0	0	0	0	95	58	7	363	332
Hamburg	0	8	10	0	15	15	0	1	6	10	590	427	18	464	536
Hessen	0	76	9	1	75	65	0	0	1	18	927	967	39	1.105	1.363
Mecklenburg-Vorpommern	0	1	1	0	7	7	0	0	0	7	576	215	8	160	185
Niedersachsen	0	15	17	3	56	45	0	1	1	21	840	772	31	1.306	1.309
Nordrhein-Westfalen	0	520	27	4	165	191	0	5	9	45	3.317	2.651	87	4.174	4.910
Rheinland-Pfalz	0	21	14	2	40	32	0	5	2	16	797	562	9	674	797
Saarland	0	2	1	1	5	6	0	0	0	6	195	56	2	106	124
Sachsen	0	69	33	0	14	21	0	1	1	15	803	509	64	1.609	1.824
Sachsen-Anhalt	0	9	7	0	14	17	0	0	0	29	748	258	11	379	390
Schleswig-Holstein	1	10	4	1	21	29	0	0	1	14	432	320	9	725	602
Thüringen	0	6	35	2	8	14	0	5	0	16	762	687	10	422	321
<b>Deutschland</b>	<b>2</b>	<b>921</b>	<b>320</b>	<b>23</b>	<b>643</b>	<b>728</b>	<b>0</b>	<b>18</b>	<b>28</b>	<b>319</b>	<b>16.235</b>	<b>13.659</b>	<b>541</b>	<b>21.421</b>	<b>24.719</b>

\* Es werden ausschließlich laborbestätigte Fälle von Norovirus-Gastroenteritis in der Statistik ausgewiesen.

**Allgemeiner Hinweis:** Wegen Verwendung veralteter Softwareversionen werden die übermittelten Fälle aus folgenden Landkreisen (LK) seit der 1. Melde-woche 2017 nicht ausgewiesen: LK Prignitz und LK Teltow-Fläming sowie übermittelte Fälle aus dem Zentrum für tuberkulosekranke und -gefährdete Menschen in Berlin.

## Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland

51. Woche 2017 (Datenstand: 10. Januar 2018)

Krankheit	2017	2017	2016	2016
	51. Woche	1.–51. Woche	1.–51. Woche	1.–52. Woche
Adenovirus-Konjunktivitis	8	682	707	727
Brucellose	0	39	35	36
Chikungunyavirus-Erkrankung	0	31	74	74
<i>Clostridium-difficile</i> -Erkrankung, schwere Verlaufsform	55	2.719	2.284	2.334
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit *	1	68	98	99
Denguefieber	6	600	947	955
FSME	3	468	346	347
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	1	95	69	69
<i>Haemophilus influenzae</i> , invasive Infektion	0	712	609	626
Hantavirus-Erkrankung	7	1.683	277	282
Hepatitis D	0	31	34	34
Hepatitis E	64	2.874	1.960	1.994
Influenza	449	92.865	64.338	65.676
Legionellose	30	1.240	984	993
Leptospirose	2	124	92	93
Listeriose	7	752	699	704
Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA), invasive Infektion	31	2.603	3.120	3.160
Ornithose	0	9	9	9
Paratyphus	0	40	36	36
Q-Fieber	2	107	272	274
Trichinellose	0	2	4	4
Tularämie	0	47	39	41
Typhus abdominalis	1	77	60	60

\* Übermittelte Fälle insgesamt, bisher kein Fall einer vCJK

### Zur aktuellen Situation bei ARE/Influenza in der 1. Kalenderwoche (KW) 2018

#### Zusammenfassende Bewertung der epidemiologischen Lage

Die Aktivität der ARE ist in der 1. KW 2018 bundesweit gestiegen, die Werte des Praxisindex lagen in der 1. KW insgesamt im Bereich moderat erhöhter ARE-Aktivität. Die Grippewelle der Saison 2017/18 hat nach Definition der AGI in der 52. KW 2017 begonnen.

#### Internationale Situation

##### Ergebnisse der europäischen Influenzasurveillance

Von den 38 Ländern, die für die 52. KW 2017 Daten an TESSy sandten, berichteten 28 Länder (darunter Deutschland) über eine geringe Influenza-Aktivität. In 10 Ländern (Frankreich, Irland, Italien, Montenegro, Niederlande, Norwegen, Spanien, Schweiz, Türkei und in UK: England) wurde eine mittlere Influenza-Aktivität verzeichnet. Für die 52. KW sind 594 (44 %) Proben von 1.364 Sentinelproben positiv auf Influenza getestet worden. In 110 Proben wurden Influenza-A(H1N1)pdm09-Viren, in 44 Influenza-A(H3N2)-Viren und in 60 nicht subtypisierte Influenza-A-Viren detektiert. In 380 Proben wurden Influenza-B-Viren nachgewiesen, darunter 286 ohne Angabe der Linie, 92 aus der Yamagata-Linie und zwei aus der Victoria-Linie. Bei den Influenzavirus-Nachweisen, über die seit der 40. KW 2017 berichtet wurden, dominierten Influenza-B-Viren mit insgesamt 1.577 (63 %) Nachweisen. Von den 505 Influenza-B-Viren, bei denen die Linie bestimmt wurde, handelte es sich bei 485 um die Yamagata-Linie.

Weitere Informationen und Karten zur Influenza-Intensität und -ausbreitung, zum Trend und zum dominierenden Influenzatypp bzw. -subtyp sind abrufbar unter: [www.flunewseurope.org/](http://www.flunewseurope.org/).

##### Ergebnisse der globalen Influenzasurveillance (WHO-Update Nr. 306 vom 8.1.2018)

Die Ergebnisse im Update der Weltgesundheitsorganisation (WHO) beruhen auf Daten bis zum 24. Dezember 2017. In den Ländern der gemäßigten Zone der nördlichen Hemisphäre wurde über eine weiterhin steigende Influenza-Aktivität berichtet. In Nordamerika begann die Saison früher als im Vorjahr, es dominierten Influenza-A(H3N2)-Viren.

Ausführliche Informationen sind abrufbar unter: [www.who.int/influenza/surveillance\\_monitoring/updates/en/](http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/en/).

Quelle: Wochenbericht der Arbeitsgemeinschaft Influenza des RKI für die 1. KW 2018  
<https://influenza.rki.de>

## Impressum

### Herausgeber

Robert Koch-Institut  
Nordufer 20, 13353 Berlin  
Tel.: 030.18754-0  
E-Mail: [EpiBull@rki.de](mailto:EpiBull@rki.de)

Das Robert Koch-Institut ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

### Redaktion

► Dr. med. Jamela Seedat (v. i. S. d. P.)  
Tel.: 030.18754-2324

E-Mail: [Seedatj@rki.de](mailto:Seedatj@rki.de)

Dr. rer. nat. Astrid Milde-Busch (Vertretung)

► Redaktionsassistentin: Francesca Smolinski

Tel.: 030.18754-2455

E-Mail: [SmolinskiF@rki.de](mailto:SmolinskiF@rki.de)

Claudia Paape, Judith Petschelt (Vertretung)

### Das Epidemiologische Bulletin

gewährleistet im Rahmen des infektionsepidemiologischen Netzwerks einen raschen Informationsaustausch zwischen den verschiedenen Akteuren – den Ärzten in Praxen, Kliniken, Laboratorien, Beratungsstellen und Einrichtungen des öffentlichen Gesundheitsdienstes sowie den medizinischen Fachgesellschaften, Nationalen Referenzzentren und den Stätten der Forschung und Lehre – und dient damit der Optimierung der Prävention. Herausgeber und Redaktion erbitten eine aktive Unterstützung durch die Übermittlung allgemein interessierender Mitteilungen, Analysen und Fallberichte. Das Einverständnis mit einer redaktionellen Überarbeitung wird vorausgesetzt.

Das *Epidemiologische Bulletin* erscheint in der Regel wöchentlich (50 Ausgaben pro Jahr). Die Printversion wurde zum Jahresende 2016 eingestellt. Wir bieten einen E-Mail-Verteiler an, der wöchentlich auf unsere neuen Ausgaben hinweist. Gerne können Sie diesen kostenlosen Verteiler in Anspruch nehmen. Die Anmeldung findet über unsere Internetseite (s. u.) statt.

Die Ausgaben ab 1996 stehen im Internet zur Verfügung: [www.rki.de/epidbull](http://www.rki.de/epidbull)

**Hinweis:** Inhalte externer Beiträge spiegeln nicht notwendigerweise die Meinung des Robert Koch-Instituts wider.

### Nachdruck

mit Quellenangabe gestattet, jedoch nicht zu werblichen Zwecken. Belegexemplar erbitten. Die Weitergabe in elektronischer Form bedarf der Zustimmung der Redaktion.

ISSN 1430-0265 (Druck)

PVKZ A-14273